

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7631434号
(P7631434)

(45)発行日 令和7年2月18日(2025.2.18)

(24)登録日 令和7年2月7日(2025.2.7)

(51)国際特許分類	F I	
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	C S P
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
請求項の数 16 (全102頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号	特願2023-120536(P2023-120536)	(73)特許権者	507183952 ダナ - ファーバー キャンサー インステ イテュート, インコーポレイテッド アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 5 - 5 4 5 0, ポストン ブルック ライン アヴェニュー 4 5 0
(22)出願日	令和5年7月25日(2023.7.25)	(74)代理人	100189131 弁理士 佐伯 拓郎
(62)分割の表示	特願2020-571833(P2020-571833)の分割	(74)代理人	100182486 弁理士 中村 正展
原出願日	令和1年6月27日(2019.6.27)	(74)代理人	100147289 弁理士 佐伯 裕子
(65)公開番号	特開2023-139195(P2023-139195 A)	(72)発明者	グレイ, ナサナエル アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 3 0 ポストン, グリーンビュー 最終頁に続く
(43)公開日	令和5年10月3日(2023.10.3)		
審査請求日	令和5年8月24日(2023.8.24)		
(31)優先権主張番号	62/692,167		
(32)優先日	平成30年6月29日(2018.6.29)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		

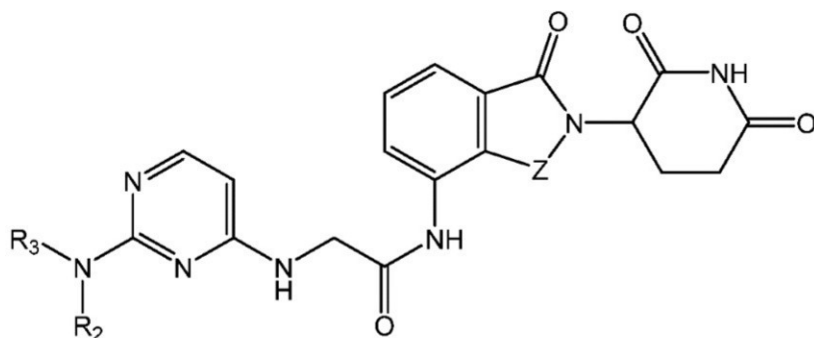
(54)【発明の名称】 セレブロン (C R B N) に対するリガンド

(57)【特許請求の範囲】

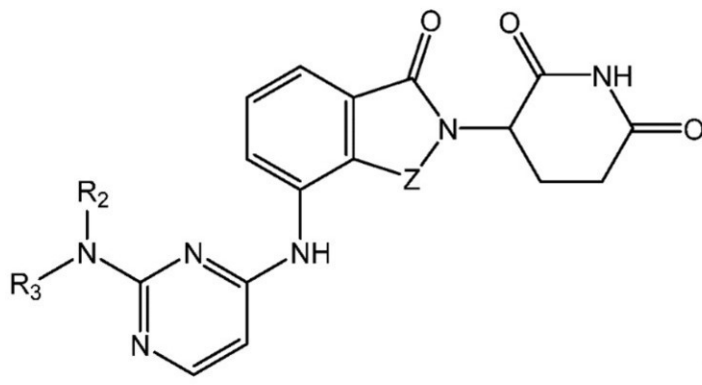
【請求項 1】

式 (I a 1) または (I b 1) :

【化 1】



10



20

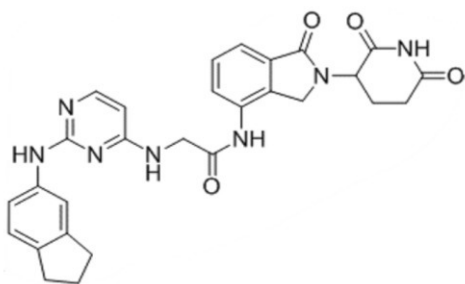
(式中、ZはCH₂であり、
 R₂はHまたはC₁～C₂のアルキルであり、
 R₃は、置換されていてもよいC₁～C₅のアルキル、置換されていてもよいC₆～C₁₄のアリール、置換されていてもよいC₆～C₁₄のヘテロアリール、置換されていてもよいC₅～C₁₄の炭素環もしくは置換されていてもよいC₅～C₁₄の複素環であり、
 またはR₂およびR₃は、それらが結合したNと共に、置換されていてもよいC₆～C₁₄の複素環式基もしくは置換されていてもよいC₆～C₁₄のヘテロアリール基を形成し、
 置換されている場合の置換基は、それぞれ独立してアルキル、アルコキシ、アルケニル、
 アルキニル、炭素環、複素環、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ハロ、ヒドロキシ、
 アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、シアノ、カルボキシル、アミノ、
 またはアミド、である、ただし、化合物が：

30

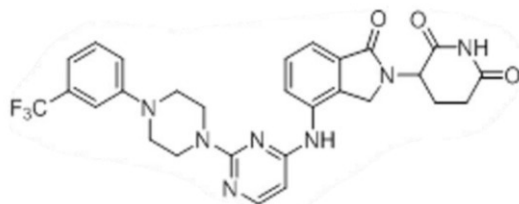
40

50

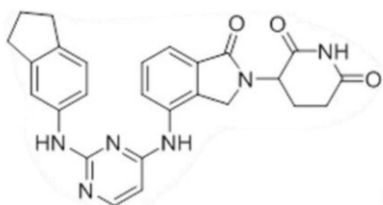
【化 2】



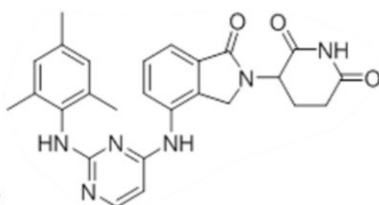
(2);



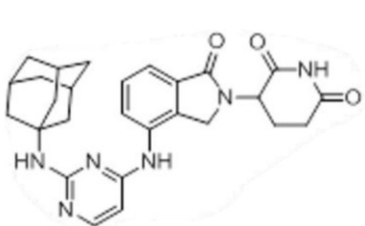
(23);



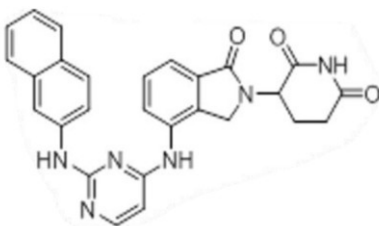
(24);



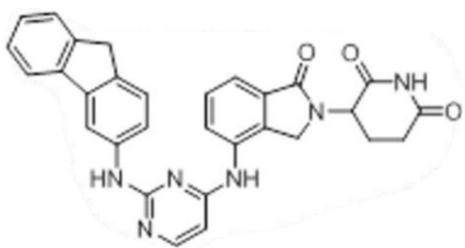
(28);



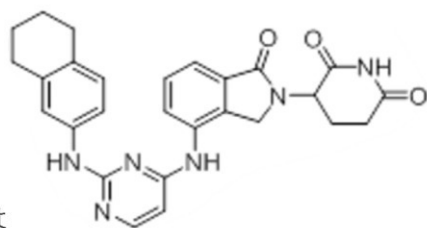
(44);



(45);



(46); または



(52)

である場合を除く)、

の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。

【請求項 2】

式 (I a 1) の前記化合物が、式 (I a 1 a) :

10

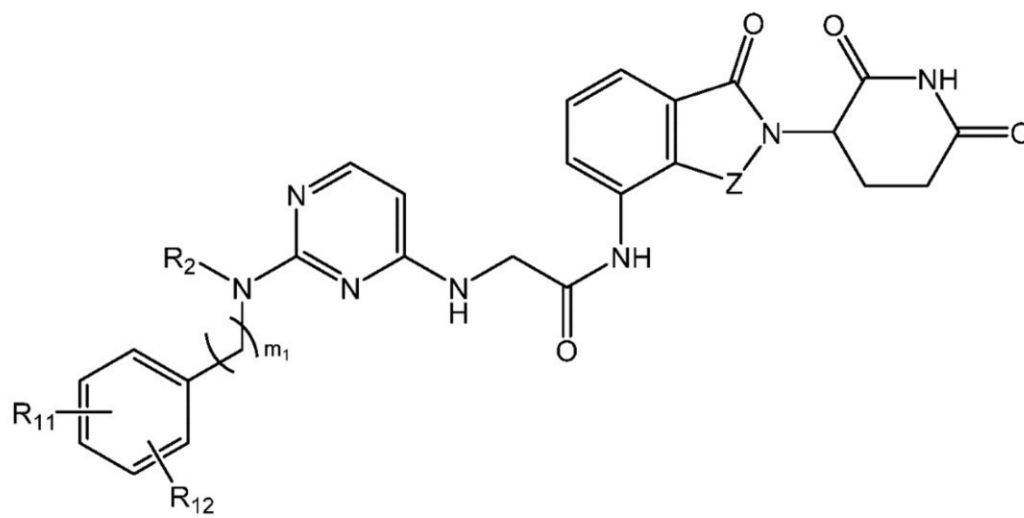
20

30

40

50

【化 9】



10

(式中、 m_1 は 0 または 1 であり、かつ

R_{11} および R_{12} は、それぞれ独立して、H、ハロ、 CF_3 、もしくは C 1 ~ C 2 のアルコキシである、または

R_{11} および R_{12} はそれぞれ独立して、C もしくはヘテロ原子であり、かつそれらが結合した原子と共に置換されていてもよい C 5 ~ C 1 4 の炭素環、置換されていてもよい C 5 ~ C 1 4 の複素環、置換されていてもよい C 6 ~ C 1 4 のアリアルもしくは置換されていてもよい C 6 ~ C 1 4 のヘテロアリアル基を形成する)

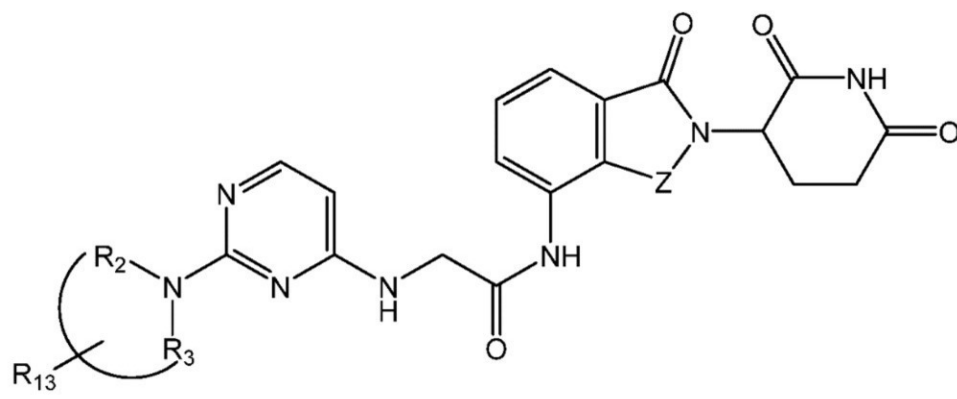
20

により表される構造を有する、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。

【請求項 3】

式 (I a 1) の前記化合物が、式 (I a 1 c) :

【化 1 1】



30

(式中、 R_{13} は H または置換されていてもよい C 1 ~ C 5 のアルキル、置換されていてもよい C 6 ~ C 1 4 のアリアル、置換されていてもよい C 6 ~ C 1 4 のヘテロアリアル、置換されていてもよい C 5 ~ C 1 4 の炭素環もしくは置換されていてもよい C 5 ~ C 1 4 の複素環である)

40

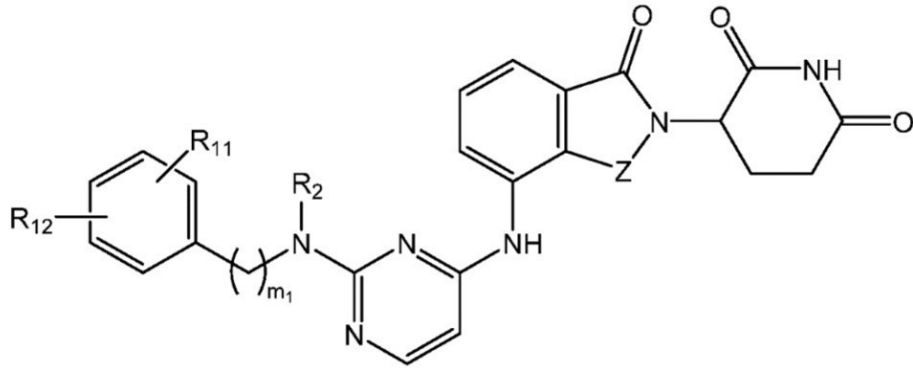
により表される構造を有する、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。

【請求項 4】

式 (I b 1) の前記化合物が、式 (I b 1 a) :

50

【化 1 5】



10

(式中、 m_1 は 0 または 1 であり、

R_{11} および R_{12} はそれぞれ独立して H、ハロ、 CF_3 、もしくは C 1 ~ C 2 のアルコキシである、または R_{11} および R_{12} はそれぞれ独立して C もしくはヘテロ原子であり、かつそれらが結合した原子と共に置換されているもよい C 5 ~ C 1 4 の炭素環、置換されているもよい C 5 ~ C 1 4 の複素環、置換されているもよい C 6 ~ C 1 4 のアリールもしくは置換されているもよい C 6 ~ C 1 4 のヘテロアリール基を形成する)

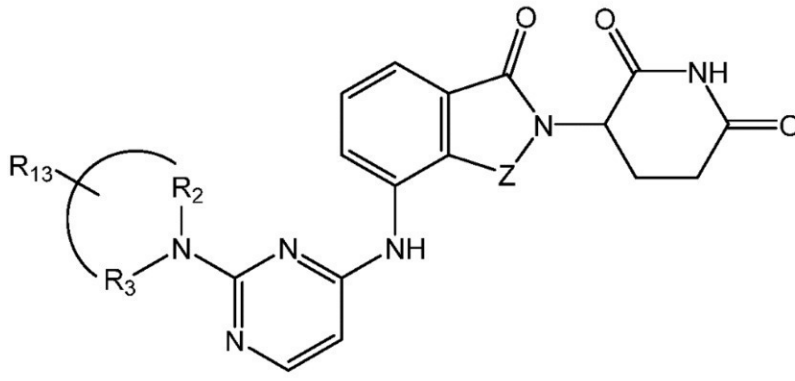
により表される構造を有する、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。

20

【請求項 5】

式 (I b 1) の前記化合物が、式 (I b 1 c) :

【化 1 7】



30

(式中、 R_{13} は H または置換されているもよい C 1 ~ C 5 のアルキル、置換されているもよい C 6 ~ C 1 4 のアリール、置換されているもよい C 6 ~ C 1 4 のヘテロアリール、置換されているもよい C 5 ~ C 1 4 の炭素環もしくは置換されているもよい C 5 ~ C 1 4 の複素環である)

により表される構造を有する、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。

40

【請求項 6】

R_3 が、置換されているもよい C 6 ~ C 1 4 のアリールまたは置換されているもよい C 6 ~ 1 4 のヘテロアリール基を表す、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

R_3 が、置換されているもよい C 5 ~ 1 4 の炭素環または置換されているもよい C 5 ~ 1 4 の複素環式基を表す、請求項 1 に記載の化合物。

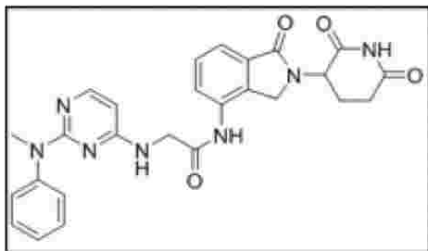
【請求項 8】

R_3 が、置換されているもよい C 6 ~ 1 4 のアリール基または置換された C 6 ~ 1 4 のヘテロアリール基である、請求項 1 に記載の化合物。

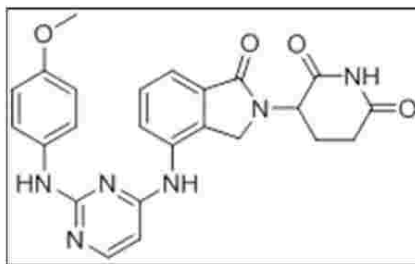
【請求項 9】

50

【化 2 4 - 2】

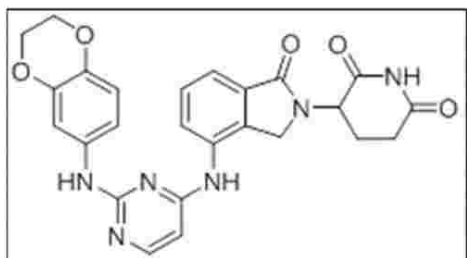


(17)

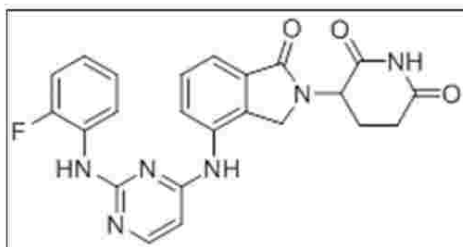


(18)

10

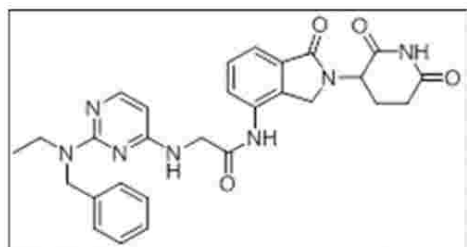


(19)

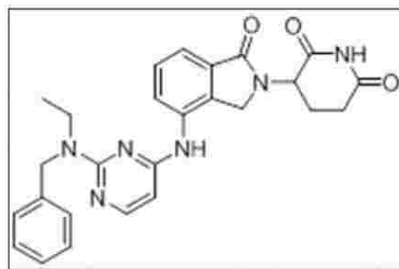


(21)

20

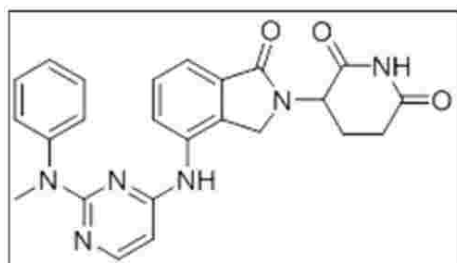


(25)



(26)

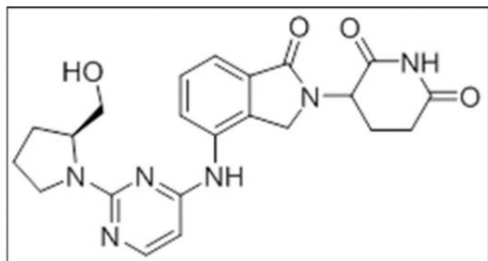
30



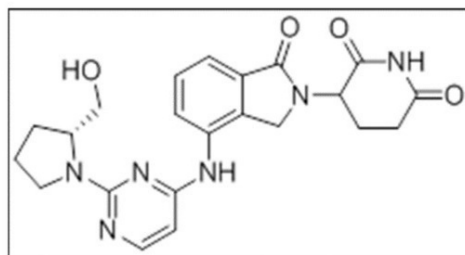
(27)

40

【化 2 4 - 3】

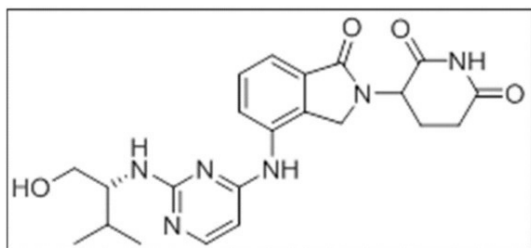


(29)

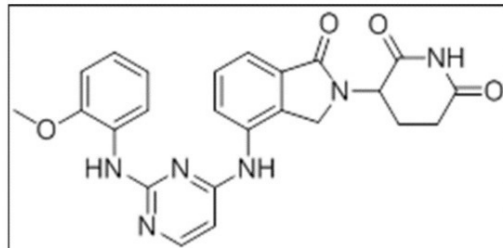


(30)

10

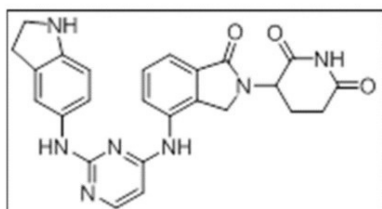


(37)



(38)

20



(43)

30

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。

【請求項 1 1】

治療有効量の請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体、および薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項 1 2】

カプセルまたは錠剤の形態である、請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

溶液または懸濁液である、請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

治療有効量の請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を含む、がんを治療するための医薬組成物。

【請求項 1 5】

前記がんが、白血病、リンパ腫および多発性骨髄腫から選択される血液がんである、請求項 1 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

前記がんが、多発性骨髄腫である、請求項 1 5 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

40

50

関連出願

本出願は、2018年6月29日に提出された米国仮出願第62/692,167号に対する35 U.S.C. § 119(e)の下での優先権の利益を主張し、該仮出願は参照により全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

政府のライセンス権

本発明は、米国国立衛生研究所により授与された助成金番号R01CA214608の下での政府の支援により為された。政府は本発明においてある特定の権利を有する。

【背景技術】

【0003】

セレブロン(CRBN)をコードする遺伝子は、記憶および学習に関する遺伝子の研究の過程において最初に同定され、該遺伝子には、大脳組織の発生におけるその仮定される役割に基づいてCRBNという名称が割り当てられたが、その理由は、他の区画の中でも海馬におけるその発現は記憶および学習プロセスと関連付けられるからである。Higgins et al., *Neurol.* 63(10):1927-31(2004)

【0004】

セレブロンは、ヒト脳および他の組織の細胞質、核および表在性膜中に位置する442アミノ酸の多機能性タンパク質である(Wada et al., *Biochem. & Biophys. Res. Comm.* 477:388-94(2016))。それは、DNA損傷結合タンパク質-1(DDB1)、カリン4(Cul4AおよびCul4B)、およびカリン調節因子1(regulator of Cullins 1; RoC1)と相互作用して、CRL4^{CRBN}E3ユビキチンリガーゼ複合体として公知の機能的なE3ユビキチンリガーゼ複合体を形成する。この複合体の部分としてのセレブロンの役割は、ユビキチン-プロテアソーム経路を介するタンパク質加水分解(分解)のためにタンパク質を標的化することを含む。例えば、Chang et al., *Int. J. Biochem. Mol. Biol.* 2(3):287-94(2011)を参照。

【0005】

セレブロンは、正常細胞の他に腫瘍細胞の代謝および増殖と密接に関連付けられる。一方では、その存在は、細胞の成長および増殖を維持するために重要であるイオンチャネルの正常な代謝機能および正常な生理学的機能を確実にする。他方では、セレブロンはまた、がんなどの多くの疾患の発症に関与する。一般に、Shi et al., *J. Immunol. Res. Article ID 9130608*(2017)を参照。

【0006】

免疫調節薬(「IMiDs」)は、多発性骨髄腫の治療のためにFDAにより承認されている薬物であるサリドマイドに由来する抗がん薬物の新たなクラスである。サリドマイド自体に加えて、2つのそのようなサリドマイドアナログ、レナリドミドおよびポマリドミドが(他の疾患の中でも)多発性骨髄腫の治療のためにFDAにより承認されている(そしてそれぞれREVLIMID(登録商標)およびPOMALYST(登録商標)の名称の下で販売されている)。その学術用語により示唆されるように、IMiDsの第1の公知の特性の1つは、T細胞においてインターロイキン-2の産生を結果としてもたらず、サイトカインモジュレーションおよびT細胞共刺激(Schafer et al., *J. Pharmacol. & Exper. Ther.* 305:1222-32(2003))を含む免疫調節能力であった。その後、IMiDsは、ナチュラルキラー(NK)細胞活性化ならびにB細胞および単球阻害を含む広範囲の免疫細胞に対する多面的な効果を有することが示された(Corrall et al., *J. Immunol.* 163:380-6(1999))。よりいっそう最近では、セレブロンがIMiDsの共通の一次標的として同定されている。

【0007】

例えば、転写因子のイカロスファミリーのメンバー、イカロスおよびアイオロス(それぞれ遺伝子IKZF1およびIKZF3によりコードされる)は、レナリドミドおよびポ

10

20

30

40

50

マリドミドを用いた処理に応答してT細胞中でCRL4^{CRBN}のタンパク質基質としてリクルートされて、T細胞機能を調節するIL-2および他のサイトカインの増進された産生を結果としてもたらしことが報告されている。Gandhi et al., Br. J. Haematol. 164: 811-21 (2014)を参照。ポマリドミドはそうではないが、レナリドミドは、5q欠失関連骨髄異形成症候群と関連付けられるCK1ハプロ不全を活用するプロテインキナーゼカゼインキナーゼ1 (CK1)の分解を誘導することもまた報告されている。Kronke et al., Nature 523: 183-8 (2015)。

【0008】

より最近では、「セレブロンモジュレーター」と命名されたCRBN結合化合物が開発されている。例えば、「多面的経路修飾因子」(pleiotropic pathway modifier)と称される新たな化学的実体であるCC-122は、インビトロ、インビゴ、および患者においてびまん性大B細胞リンパ腫(DLBCL)およびT細胞中でセレブロンに結合してアイオロスおよびイカロスの分解を促進し、細胞自律効果および免疫賦活効果の両方を結果としてもたらし。Hagner et al., Blood 126(6): 779-89 (2016)を参照。CC-885は別の新たなセレブロンモジュレーターである。サリドマイド、レナリドミドおよびポマリドミドよりも広いこの薬物の抗腫瘍活性は、翻訳終結因子グルタチオンS-トランスフェラーゼパイ遺伝子1(GSTP1)のセレブロン依存性ユビキチン化および分解により媒介されることが報告されている。Matyskiela et al., Nature 535: 252-7 (2016)を参照。

【0009】

疾患治療におけるメディエーターとしてのセレブロンの活用はまた、それら自体疾患メディエーターである標的化されたタンパク質(例えば、プロモドメイン含有タンパク質4(BRD4))をCRL4^{CRBN}E3ユビキチンリガーゼにリクルートして標的化されたタンパク質の分解に繋がるヘテロ二機能性PROTAC(PROteolysis Targeting Chimera; タンパク質分解誘導キメラ)の開発に繋がった。例えば、Lu et al., Cell Cancer Biol. 22(6): 755-63 (2015)を参照。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0010】

【文献】Higgins et al., Neurol. 63(10): 1927-31 (2004)

【文献】Wada et al., Biochem. & Biophys. Res. Comm. 477: 388-94 (2016)

【文献】Chang et al., Int. J. Biochem. Mol. Biol. 2(3): 287-94 (2011)

【文献】Shi et al., J. Immunol. Res. Article ID 9130608 (2017)

【文献】Schafner et al., J. Pharmacol. & Exper. Ther. 305: 1222-32 (2003)

【文献】Corral et al., J. Immunol. 163: 380-6 (1999)

【文献】Gandhi et al., Br. J. Haematol. 164: 811-21 (2014)

【文献】Kronke et al., Nature 523: 183-8 (2015)

【文献】Hagner et al., Blood 126(6): 779-89 (2016)

【文献】Matyskiela et al., Nature 535: 252-7 (2016)

10

20

30

40

50

16)

【文献】Lu et al., Cell Cancer Biol. 22(6):755-63(2015)

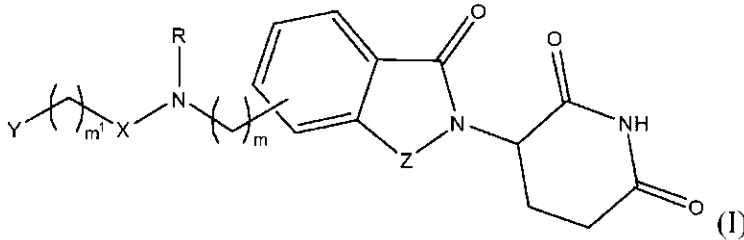
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明の第1の態様は、式(I)：

【化1】

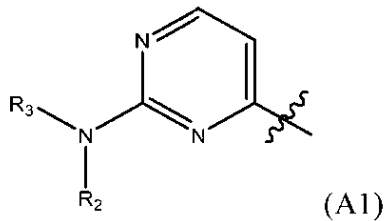


10

(式中、 Z は CH_2 または $C(O)$ であり、 m および m^1 は独立して0~8の整数であり、 R は H または A であり、 X は H または $C(O)$ であり、 Y は存在しないかまたは NR_1A (式中、 R_1 は H もしくは $C1\sim C2$ のアルキルである)であり、かつ R が H の場合、 X は $C(O)$ であり、 m^1 は1であり、かつ Y は NR_1A であり、かつ R が A の場合、 X は H であり、 m^1 は0であり、かつ Y は存在せず、かつ A は(A1)~(A5)：

20

【化2】

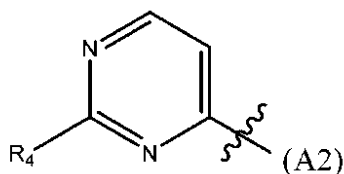


(A1)

(式中、 R_2 は H または $C1\sim C2$ のアルキルであり、 R_3 は、置換されていてもよい $C1\sim C5$ のアルキル、置換されていてもよい環(例えば、置換されていてもよい $C6\sim C14$ のアリール、置換されていてもよい $C6\sim C14$ のヘテロアリール、置換されていてもよい $C5\sim 14$ の炭素環および置換されていてもよい $C5\sim 14$ の複素環)であり、または R_2 および R_3 は、それらが結合した N と共に、置換されていてもよい複素環式基もしくは置換されていてもよいヘテロアリール基を形成する)、

30

【化3】



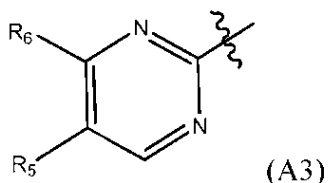
(A2)

(式中、 R_4 は置換されていてもよい環式基(例えば、置換されていてもよい $C5\sim C14$ の炭素環式基、置換されていてもよい $C6\sim C14$ のアリール基、置換されていてもよい $C5\sim C14$ の複素環式基または任意選択的に $C6\sim C14$ の置換されたヘテロアリール基)を表す)、

40

50

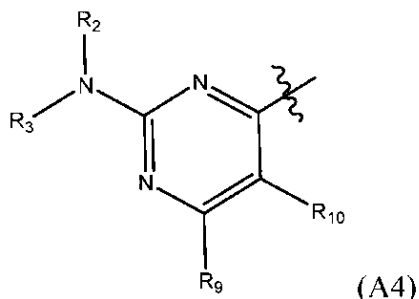
【化4】



(式中、 R_5 は水素またはハロゲン (F、Cl、Br、もしくはI) を表し、かつ R_6 は NR_7R_8 (式中、 R_7 はHを表し、かつ R_8 は置換されていてもよいC6~C14のアリール基を表す) を表す)、

10

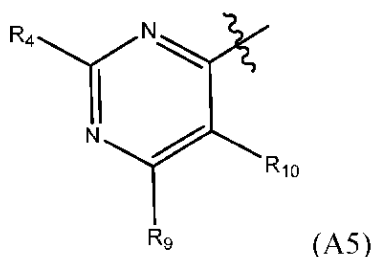
【化5】



20

(式中、 R_2 および R_3 は上記に定義される通りであり、かつ R_9 および R_{10} はそれぞれHを表し、またはそれぞれ独立してCもしくはNを表し、但し、 R_9 および R_{10} の少なくとも1つはNを表し、かつそれらが結合した原子と共に置換されていてもよいC5~C6の複素環式基、例えば、置換されていてもよい員の (membered) C6のヘテロアリール基を形成する)、または

【化6】



30

(式中、 R_4 、 R_9 および R_{10} は上記に定義される通りである) から選択される基を表す) により表される構造を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体 (本明細書において「本発明の化合物」と称されることもある) を対象とする。

【0012】

一部の実施形態では、 m および m^1 は、独立して、0、1、2、3、4、5、6、7または8である。ある特定の実施形態では、 m および m^1 は、独立して、0、1、2、3、4、5または6である。

40

【0013】

一部の実施形態では、ZはCH₂である。

【0014】

本発明の別の態様は、治療有効量の本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を対象とする。

【0015】

本発明のさらなる態様は、本発明の化合物を製造する方法を対象とする。

【0016】

本発明のさらなる態様は、それを必要とする対象への治療有効量の本発明の化合物の投

50

与を伴う、セレブロンおよび該化合物を含有する複合体の基質であってもよいタンパク質の異常な活性を伴う疾患または障害を治療する方法を対象とする。

【0017】

操作のいかなる理論によっても縛られることを意図しないが、本発明の化合物は、抗増殖効果と免疫調節効果との組合せにより治療的な（例えば、抗がん）効果または利益を発揮する。具体的には、該化合物のセレブロンへの結合は、CRL4^{CRBN}E3ユビキチンリガーゼに対して区別された基質特異性を付与すると考えられる。この多様化した基質特異性は、潜在的な標的の種類および数を実質的に拡大し、そのため広範囲の治療応用を与える。例えば、イカロスファミリ-ジンクフィンガータンパク質1（IKZF1）、およびIKZF3、ならびにカゼインキナーゼ1アルファ（CK1）の発現産物に加えて、またはそれとは別に、本発明の化合物は、セレブロン依存性のユビキチン化および分解のために異なる基質の宿主を間接的に標的化してもよい。そのような基質としては、例えば、配列類似性83ファミリーメンバーF（family with sequence similarity 83 member F）（FAM83F）、DTWドメイン含有1（DTW domain containing 1）（DTWD1）、IKZF2、IKZF4、IKZF5、ジンクフィンガータンパク質91ホモログ（ZFP91）、ZFP62、ZFP36リングフィンガータンパク質様（ZFP36 ring finger protein like）（ZFP36L2）、リングフィンガータンパク質166（RNF166）、Ras関連タンパク質Rab-28（RAB28）、グルタチオンS-トランスフェラーゼパイ1（GSTP1）、GSPT2、ミトコンドリアインポート内膜トランスロカーゼサブユニットTim10（mitochondrial import inner membrane translocase subunit Tim10）（TIMM10）、GDNF誘導性ジンクフィンガータンパク質1（GZF1）、初期増殖応答1（EGR1）、がん過剰メチル化1（hyper-methylated in cancer 1）（HIC1）、HIC2、インスリノーマ関連タンパク質2（INSM2）、odd-skipped関連転写因子2（OSR2）、タンパク質ポリブromo-1（protein polybromo-1）（PB1）、PRドメインジンクフィンガータンパク質15（PRD15）、スパルト様転写因子1（spalt like transcription factor 1）（SALL1）、SALL3、SALL4、WIZ、ジンクフィンガーおよびBTBドメイン含有タンパク質17（zinc finger and BTB domain-containing protein 17）（ZBT17）、ZBTB39、ZBT41、ZBT49、ZBT7A、ZBT7B、ZBTB2、Kタンパク質と相互作用するジンクフィンガータンパク質1（zinc finger protein interacting with K protein 1）（ZIK1）、ジンクフィンガータンパク質3（ZNF3）、ZNF217、ZNF276、ZNF316、ZNF324B、ZNF335、ZNF397、ZNF407、ZNF408、ZNF462、ZNF483、SNF517、ZNF526、ZNF581、ZNF587、ZNF589、ZNF618、ZNF644、ZNF646、ZNF653、ZNF654、ZNF692、ZNF724、ZNF771、ZNF782、ZNF784、ZNF814、ジンクフィンガーおよびSCANドメイン含有10（zinc finger and SCAN domain containing 10）（ZSC10）、ZSC22、ZC827、ならびにUFM1特異的ペプチダーゼドメイン含有ジンクフィンガー（zinc finger with UFM1-specific peptidase domain）（ZUFSP）を挙げることができる。

【0018】

治療有効量の式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体をそれを必要とする対象に投与することを含む、カゼインキナーゼ1アルファ（CK1）、配列類似性83ファミリーメンバーF（FAM83F）、DTWドメイン含有1（DTWD1）、ジンクフィンガータンパク質91ホモログ（ZFP91）、ZFP62、ZFP36リングフィンガータンパク質様（ZFP36L2）、リングフィンガータンパク質1

10

20

30

40

50

66 (RNF166)、イカロスファミリージンクフィンガータンパク質1 (IKZF1)、IKZF2、IKZF3、IKZF4、IKZF5、Ras関連タンパク質Rab-28 (RAB28)、グルタチオンS-トランスフェラーゼパイ1 (GSTP1)、GSTP2、ミトコンドリアインポート内膜トランスロカーゼサブユニットTim10 (TIMM10)、GDNF誘導性ジンクフィンガータンパク質1 (GZF1)、初期増殖応答1 (EGR1)、がん過剰メチル化1 (HIC1)、HIC2、インスリノーマ関連タンパク質2 (INSM2)、odd-skipped関連転写因子2 (OSR2)、タンパク質ポリプロモ-1 (PB1)、PRドメインジンクフィンガータンパク質15 (PRD15)、スパルト様転写因子1 (SALL1)、SALL3、SALL4、WIZ、ジンクフィンガーおよびBTBドメイン含有タンパク質17 (ZBT17)、ZBT41、ZBT49、ZBT7A、ZBT7B、ZBTB2、ZBTB39、Kタンパク質と相互作用するジンクフィンガータンパク質1 (ZIK1)、ジンクフィンガータンパク質3 (ZNF3)、ZNF217、ZNF276、ZNF316、ZNF324B、ZNF335、ZNF397、ZNF407、ZNF408、ZNF462、ZNF483、SNF517、ZNF526、ZNF581、ZNF587、ZNF589、ZNF618、ZNF644、ZNF646、ZNF653、ZNF654、ZNF692、ZNF724、ZNF771、ZNF782、ZNF784、ZNF814、ジンクフィンガーおよびSCANDドメイン含有10 (ZSC10)、ZSC22、ZC827、ならびにUFM1特異的ペプチダーゼドメイン含有ジンクフィンガー (ZUFSP) からなる群から選択されるタンパク質の異常な活性により特徴付けられまたは媒介される疾患または障害を治療する方法もまた提供される。

10

20

【0019】

一部の実施形態では、疾患または障害は、IKZF2の異常な活性により特徴付けられまたは媒介される。

【0020】

本発明の1つの利点は、標的が任意の現行世代のIMiDsにより直接的に標的化されるという点でさもなければ「ドラッグブル」でない可能性がある場合において該化合物は効果的な療法を提供し得ることである。本発明の化合物はまた、大きい柔軟性リンカーに起因して薬物動態上の課題を引き起こし得るセレブロン標的化PROTACSと比べて有利であり得る。

30

【発明を実施するための形態】

【0021】

他に定義されなければ、本明細書において使用される全ての科学技術用語は、本明細書における主題が属する技術分野の当業者により一般に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書および添付の特許請求の範囲において使用される場合、そうでないことが指定されなければ、以下の用語は、本発明の理解を促進するために指し示される意味を有する。

【0022】

本説明および添付の特許請求の範囲において使用される場合、単数形「a」、「an」、および「the」は、文脈が他に明確に規定しなければ、複数の指示対象を含む。そのため、例えば、「組成物」(a composition)への言及は2つまたはより多くのそのような組成物の混合を含み、「阻害剤」(an inhibitor)への言及は2つまたはより多くのそのような阻害剤の混合を含む、などである。

40

【0023】

他に記載されなければ、「約」という用語は、「約」という用語により修飾される具体的な値の10%以内(例えば、5%、2%または1%以内)を意味する。

【0024】

「含む」(comprising)という移行句は、「含む」(including)、「含有する」(containing)、または「により特徴付けられる」と同義であり、包含的またはオープンエンドであり、かつ追加の記載されない要素または方法ステップを除外しない。対照的に、「からなる」という移行語句は、請求項中に指定されない

50

かなる要素、ステップ、または成分も除外する。「から本質的になる」という移行語句は、指定された材料またはステップおよび請求項の発明の「基本的かつ新規の特徴に実質的に影響しないもの」に請求項の範囲を限定する。

【0025】

「異常な」という用語は、本明細書において使用される場合、非病的状態におけるタンパク質の正常な活性から異なる活性を指す。そのような異常な活性は、機能不全または脱調節されたものであってもよい。そのため、異常なという用語は、正常な健常対象と比べてより大きいまたはより小さいタンパク質の活性または機能を指すことがある。

【0026】

本発明の化合物に関して、および以下の用語がそれらをさらに記載するために本明細書において使用される範囲において、以下の定義が適用される。

【0027】

本明細書において使用される場合、「アルキル」という用語は、飽和した直鎖または分岐鎖の一価炭化水素ラジカルを指す。一実施形態では、アルキルラジカルは $C_1 \sim C_{18}$ の基である。他の実施形態では、アルキルラジカルは、 $C_0 \sim C_6$ 、 $C_0 \sim C_5$ 、 $C_0 \sim C_3$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_5$ 、 $C_1 \sim C_4$ または $C_1 \sim C_3$ の基（ C_0 のアルキルは結合を指す）である。アルキル基の例としては、メチル、エチル、1-プロピル、2-プロピル、i-プロピル、1-ブチル、2-メチル-1-プロピル、2-ブチル、2-メチル-2-プロピル、1-ペンチル、n-ペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、2-メチル-2-ブチル、3-メチル-2-ブチル、3-メチル-1-ブチル、2-メチル-1-ブチル、1-ヘキシル、2-ヘキシル、3-ヘキシル、2-メチル-2-ペンチル、3-メチル-2-ペンチル、4-メチル-2-ペンチル、3-メチル-3-ペンチル、2-メチル-3-ペンチル、2,3-ジメチル-2-ブチル、3,3-ジメチル-2-ブチル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシルおよびドデシルが挙げられる。一部の実施形態では、アルキル基は $C_1 \sim C_3$ のアルキル基である。一部の実施形態では、アルキル基は $C_1 \sim C_2$ のアルキル基である。

【0028】

本明細書において使用される場合、「アルキレン」という用語は、直鎖または分岐鎖の二価炭化水素鎖であって、ラジカル基に分子の残部を連結し、炭素および水素のみからなり、不飽和を含有せず、かつ1~12個の炭素原子を有するものを指し、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、およびn-ブチレンなどである。アルキレン鎖は、単結合を通じて分子の残部におよび単結合を通じてラジカル基に結合していてもよい。一部の実施形態では、アルキレン基は1~8個の炭素原子を含有する（ $C_1 \sim C_8$ のアルキレン）。他の実施形態では、アルキレン基は1~5個の炭素原子を含有する（ $C_1 \sim C_5$ のアルキレン）。他の実施形態では、アルキレン基は1~4個の炭素原子を含有する（ $C_1 \sim C_4$ のアルキレン）。他の実施形態では、アルキレンは1~3個の炭素原子を含有する（ $C_1 \sim C_3$ のアルキレン）。他の実施形態では、アルキレン基は1~2個の炭素原子を含有する（ $C_1 \sim C_2$ のアルキレン）。他の実施形態では、アルキレン基は1個の炭素原子を含有する（ C_1 のアルキレン）。

【0029】

本明細書において使用される場合、「ハロアルキル」という用語は、1つまたはより多く（例えば、1、2、3、または4つ）のハロ基で置換された本明細書において定義されるようなアルキル基を指す。

【0030】

本明細書において使用される場合、「アルケニル」という用語は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する直鎖または分岐鎖の一価炭化水素ラジカルを指す。アルケニルとしては、「シス」および「トランス」配向性、または代替的に、「E」および「Z」配向性を有するラジカルが挙げられる。一例では、アルケニルラジカルは $C_2 \sim C_{18}$ の基である。他の実施形態では、アルケニルラジカルは、 $C_2 \sim C_{12}$ 、 $C_2 \sim C_{10}$ 、 $C_2 \sim C_8$ 、 $C_2 \sim C_6$ または $C_2 \sim C_3$ の基である。例としては、エテニルまたはビニル、プロパ

10

20

30

40

50

- 1 - エニル、プロパ - 2 - エニル、2 - メチルプロパ - 1 - エニル、ブタ - 1 - エニル、ブタ - 2 - エニル、ブタ - 3 - エニル、ブタ - 1, 3 - ジエニル、2 - メチルブタ - 1, 3 - ジエン、ヘキサ - 1 - エニル、ヘキサ - 2 - エニル、ヘキサ - 3 - エニル、ヘキサ - 4 - エニルおよびヘキサ - 1, 3 - ジエニルが挙げられる。

【0031】

本明細書において使用される場合、「アルキニル」という用語は、少なくとも1つの炭素 - 炭素三重結合を有する直鎖状または分岐鎖状の一価炭化水素ラジカルを指す。一例では、アルキニルラジカルは $C_2 \sim C_{18}$ の基である。他の例では、アルキニルラジカルは、 $C_2 \sim C_{12}$ 、 $C_2 \sim C_{10}$ 、 $C_2 \sim C_8$ 、 $C_2 \sim C_6$ または $C_2 \sim C_3$ である。例としては、エチニル、プロパ - 1 - イニル、プロパ - 2 - イニル、ブタ - 1 - イニル、ブタ - 2 - イニルおよびブタ - 3 - イニルが挙げられる。

10

【0032】

「アルコキシル」または「アルコキシ」という用語は、本明細書において使用される場合、それに結合した酸素ラジカルを有する、上記に定義されるようなアルキル基を指す。代表的なアルコキシル基としては、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、およびtert - ブトキシなどが挙げられる。「エーテル」は、2つの炭化水素が酸素により共有結合的に連結されたものである。よって、そのアルキルをエーテルにするアルキルの置換基は、アルコキシルであるかまたはそれに似ており、例えば、- O - アルキル、- O - アルケニル、および- O - アルキニルの1つにより表すことができる。

【0033】

本明細書において使用される場合、「ハロゲン」（または「ハロ」または「ハロゲン化物」）という用語は、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素を指す。

20

【0034】

本明細書において使用される場合、「エステル」という用語は、式 - - O C (O) Z¹ または - - C (O) O Z¹ により表され、Z¹ は、全て本明細書に記載されるような、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクロアルケニル基であってもよい。

【0035】

本明細書において使用される場合、「エーテル」という用語は、式 Z¹ O Z² により表され、Z¹ および Z² は、独立して、全て本明細書に記載されるような、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクロアルケニル基であることができる。

30

【0036】

本明細書において使用される場合、「ケトン」という用語は、式 Z¹ C (O) Z² により表され、A¹ および A² は、独立して、全て本明細書に記載されるような、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクロアルケニル基を表す。

40

【0037】

本明細書において使用される場合、「スルホニル」という用語は、式 - - S (O)₂ Z¹ により表されるスルホ - オキソ基を指し、Z¹ は、全て本明細書に記載されるような、水素、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクロアルケニル基であってもよい。

【0038】

本明細書において使用される場合、「スルホニルアミノ」（または「スルホンアミド」）という用語は式 - - S (O)₂ N H₂ により表される。

【0039】

50

本明細書において使用される場合、「環式基」という用語は、単独でまたはより大きい部分の部分として使用した、飽和した、部分的に飽和したまたは芳香族環系を含有する任意の基を広く指し、例えば、炭素環（シクロアルキル、シクロアルケニル）、複素環（ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル）、アリールおよびヘテロアリール基である。環式基は、1つまたはより多くの（例えば、縮合した）環系を有してもよい。そのため、例えば、環式基は、1つまたはより多くの炭素環、複素環、アリールまたはヘテロアリール基を含有することができる。

【0040】

本明細書において使用される場合、「炭素環」（および「カルボシクリル」という用語は、単独でまたはより大きい部分の部分として使用した、3～20個の炭素原子を有する飽和した、部分不飽和の、または芳香族環系を含有する基であって、単独またはより大きい部分の部分であるものを指す（例えば、アルカボシクリル（alkcarbocyclic group））。カルボシクリルという用語は、単環式、二環式、三環式、縮合、架橋、およびスピロ環系、およびその組合せを含む。一実施形態では、カルボシクリルは3～15個の炭素原子（ $C_3 \sim C_{15}$ ）を含む。一実施形態では、カルボシクリルは3～12個の炭素原子（ $C_3 \sim C_{12}$ ）を含む。別の実施形態では、カルボシクリルは、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_{10}$ または $C_5 \sim C_{10}$ を含む。別の実施形態では、単環としてのカルボシクリルは、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ または $C_5 \sim C_6$ を含む。一部の実施形態では、二環としてのカルボシクリルは $C_7 \sim C_{12}$ を含む。別の実施形態では、スピロ系としてのカルボシクリルは $C_5 \sim C_{12}$ を含む。単環式カルボシクリルの代表的な例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、1-シクロペンタ-1-エニル、1-シクロペンタ-2-エニル、1-シクロペンタ-3-エニル、シクロヘキシル、ペルジユウテリオシクロヘキシル、1-シクロヘキサ-1-エニル、1-シクロヘキサ-2-エニル、1-シクロヘキサ-3-エニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロウンデシル、フェニル、およびシクロドデシルが挙げられ、7～12個の環原子を有する二環式カルボシクリルとしては、[4, 3]、[4, 4]、[4, 5]、[5, 5]、[5, 6]または[6, 6]環系、例えば、ビスクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスクロ[2.2.2]オクタン、ナフタレン、およびビスクロ[3.2.2]ノナンなどが挙げられる。スピロカルボシクリルの代表的な例としては、スピロ[2.2]ペンタン、スピロ[2.3]ヘキサン、スピロ[2.4]ヘプタン、スピロ[2.5]オクタンおよびスピロ[4.5]デカンが挙げられる。カルボシクリルという用語は、本明細書において定義されるようなアリール環系を含む。カルボシクリルという用語はまた、シクロアルキル環（例えば、飽和したまたは部分不飽和の単環式、二環式、またはスピロ炭素環）を含む。炭素環式基という用語はまた、1つまたはより多く（例えば、1、2または3個）の異なる環式基（例えば、アリールまたは複素環式環）に縮合した炭素環であって、ラジカルまたは結合点が炭素環上にあるものを含む。

【0041】

そのため、炭素環という用語はまたカルボシクリルアルキル基を包含し、これは、本明細書において使用される場合、式 - - R^C - カルボシクリル（式中、 R^C はアルキレン鎖である）の基を指す。炭素環という用語はまたカルボシクリルアルコキシ基を包含し、これは、本明細書において使用される場合、式 - - O - - R^C - カルボシクリル（式中、 R^C はアルキレン鎖である）の酸素原子を通じて結合した基を指す。

【0042】

本明細書において使用される場合、「ヘテロシクリル」という用語は、単独でまたはより大きい部分の部分として使用した、飽和した、部分不飽和のまたは芳香族環系を含有する「カルボシクリル」であって、1つまたはより多く（例えば、1、2、3、または4個）の炭素原子がヘテロ原子（例えば、O、N、N(O)、S、S(O)、またはS(O)₂）で置換されているものを指す。ヘテロシクリルという用語は、単環式、二環式、三環式、縮合、架橋、およびスピロ環系、およびその組合せを含む。一部の実施形態では、ヘテロシクリルは3～15員のヘテロシクリル環系を指す。一部の実施形態では、ヘテロシ

10

20

30

40

50

クリルは3～12員のヘテロシクリル環系を指す。一部の実施形態では、ヘテロシクリルは飽和した環系、例えば、3～12員の飽和したヘテロシクリル環系を指す。一部の実施形態では、ヘテロシクリルはヘテロアリール環系、例えば、5～14員のヘテロアリール環系を指す。ヘテロシクリルという用語はまたC₃～C₈のヘテロシクロアルキルを含み、これは、3～8個の炭素および1つまたはより多く(1、2、3または4個)のヘテロ原子を含有する飽和したまたは部分不飽和の単環式、二環式、またはスピロ環系である。

【0043】

一部の実施形態では、ヘテロシクリル基は、3～12個の環原子を含み、かつ単環、二環、三環およびスピロ環系を含み、環原子は炭素であり、かつ1～5個の環原子はヘテロ原子、例えば、窒素、硫黄または酸素である。一部の実施形態では、ヘテロシクリルは、窒素、硫黄または酸素から選択される1つまたはより多くのヘテロ原子を有する3～7員の単環を含む。一部の実施形態では、ヘテロシクリルは、窒素、硫黄または酸素から選択される1つまたはより多くのヘテロ原子を有する4～6員の単環を含む。一部の実施形態では、ヘテロシクリルは3員の単環を含む。一部の実施形態では、ヘテロシクリルは4員の単環を含む。一部の実施形態では、ヘテロシクリルは5～6員の単環を含む。一部の実施形態では、ヘテロシクリル基は0～3個の二重結合を含む。以上の任意の実施形態では、ヘテロシクリルは、1、2、3または4個のヘテロ原子を含む。任意の窒素または硫黄ヘテロ原子は、任意選択的に酸化されていてもよく(例えば、NO、SO、SO₂)、任意の窒素ヘテロ原子は、任意選択的に四級化されていてもよい(例えば、[NR₄]⁺C⁻、[NR₄]⁺OH⁻)。ヘテロシクリルの代表的な例としては、オキシラニル、アジリジニル、チラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、1,2-ジチエタニル、1,3-ジチエタニル、ピロリジニル、ジヒドロ-1H-ピロリル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、テトラヒドロチエニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、1,1-ジオキソ-チオモルホリニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、ヘキサヒドロチオピラニル、ヘキサヒドロピリミジニル、オキサジナニル、チアジナニル、チオキサニル、ホモピペラジニル、ホモピペリジニル、アゼパニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、オキサゼパニル、ジアゼパニル、1,4-ジアゼパニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、チアゼパニル、テトラヒドロチオピラニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、1,1-ジオキソイソチアゾリジニル、オキサゾリジニル、イミダゾリジニル、4,5,6,7-テトラヒドロ[2H]インダゾリル、テトラヒドロベンゾイミダゾリル、4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]イミダゾリル、1,6-ジヒドロイミダゾール[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジニル、チアジニル、オキサジニル、チアジアジニル、オキサジアジニル、ジチアジニル、ジオキサジニル、オキサチアジニル、チアトリアジニル、オキサトリアジニル、ジチアジアジニル、イミダゾリニル、ジヒドロピリミジニル、テトラヒドロピリミジニル、1-ピロリニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、インドリニル、チアピラニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ジオキサニル、1,3-ジオキサラニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ジチアニル、ジチオラニル、ピリミジノイル、ピリミジンジオニル、ピリミジン-2,4-ジオニル、ピペラジノニル、ピペラジンジオニル、ピラゾリジニルイミダゾリニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、3,6-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、6-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタニル、アザビシクロ[2.2.2]ヘキサニル、2-アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、2-アザビシクロ[2.2.2]オクタニル、8-アザビシクロ[2.2.2]オクタニル、7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン、アザスピロ[3.5]ノナニル、アザスピロ[2.5]オクタニル、アザスピロ[4.5]デカニル、1-アザスピロ[4.5]デカン-2-オニル(1-azaspiro[4.5]decane-2-only)、アザスピロ[5.5]ウンデカニル、テトラヒドロインドリル、オクタヒドロインドリル、テトラヒドロイソインドリル、テトラヒドロインダゾリル、1,1-ジオキソヘキサ

10

20

30

40

50

ヒドロチオピラニルが挙げられる。硫黄または酸素原子および1～3個の窒素原子を含有する5員のヘテロシクリルの例は、チアゾール-2-イルおよびチアゾール-2-イルN-オキsidを含むチアゾリル、1,3,4-チアジアゾール-5-イルおよび1,2,4-チアジアゾール-5-イルを含むチアジアゾリル、オキサゾリル、例えば、オキサゾール-2-イル、ならびにオキサジアゾリル、例えば、1,3,4-オキサジアゾール-5-イル、および1,2,4-オキサジアゾール-5-イルである。2～4個の窒素原子を含有する例示的な5員環ヘテロシクリルとしては、イミダゾリル、例えば、イミダゾール-2-イル；トリアゾリル、例えば、1,3,4-トリアゾール-5-イル；1,2,3-トリアゾール-5-イル、1,2,4-トリアゾール-5-イル、ならびにテトラゾリル、例えば、1H-テトラゾール-5-イルが挙げられる。ベンゾ縮合5員ヘテロシクリルの代表的な例は、ベンゾオキサゾール-2-イル、ベンゾチアゾール-2-イルおよびベンゾイミダゾール-2-イルである。例示的な6員のヘテロシクリルは1～3個の窒素原子および任意選択的に硫黄または酸素原子を含有し、例えば、ピリジル、例えば、ピリダ-2-イル、ピリダ-3-イル、およびピリダ-4-イル；ピリミジル、例えば、ピリミダ-2-イルおよびピリミダ-4-イル；トリアジニル、例えば、1,3,4-トリアジン-2-イルおよび1,3,5-トリアジン-4-イル；ピリダジニル、具体的には、ピリダジン-3-イル、およびピラジニルである。ピリジンN-オキsidおよびピリダジンN-オキsidおよびピリジル、ピリミダ-2-イル、ピリミダ-4-イル、ピリダジニルおよび1,3,4-トリアジン-2-イル基は、ヘテロシクリル基のさらに他の例である。一部の実施形態では、複素環式基は、1つまたはより多く（例えば、1、2または3個）の異なる環式基（例えば、炭素環または複素環式環）に縮合した複素環式環であって、ラジカルまたは結合点が複素環式環上にあり、かつ一部の実施形態では、結合点が、複素環式環中に含有されるヘテロ原子であるものを含む。

【0044】

そのため、複素環という用語はN-ヘテロシクリル基を包含し、これは、本明細書において使用される場合、少なくとも1つの窒素を含有し、かつヘテロシクリル基の分子の残部への結合点がヘテロシクリル基中の窒素原子を通じたものであるヘテロシクリル基を指す。N-ヘテロシクリル基の代表的な例としては、1-モルホリニル、1-ピペリジニル、1-ピペラジニル、1-ピロリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニルおよびイミダゾリジニルが挙げられる。複素環という用語はまたC-ヘテロシクリル基を包含し、これは、本明細書において使用される場合、少なくとも1つのヘテロ原子を含有し、かつヘテロシクリル基の分子の残部への結合点がヘテロシクリル基中の炭素原子を通じたものであるヘテロシクリル基を指す。C-ヘテロシクリルラジカル¹の代表的な例としては、2-モルホリニル、2-または3-または4-ピペリジニル、2-ピペラジニル、および2-または3-ピロリジニルが挙げられる。複素環という用語はまたヘテロシクリルアルキル基を包含し、これは、上記に開示されるように、式 - - R^C - ヘテロシクリル（式中、R^Cはアルキレン鎖である）の基を指す。

複素環という用語はまたヘテロシクリルアルコキシ基を包含し、これは、本明細書において使用される場合、式 - - O - - R^C - ヘテロシクリル（式中、R^Cはアルキレン鎖である）の酸素原子を通じて結合したラジカルを指す。

【0045】

本明細書において使用される場合、単独でまたはより大きい部分（例えば、アルキル基上の末端炭素原子が結合点である「アラルキル」、例えば、ベンジル基）、酸素原子が結合点である「アラルコキシ」、または結合点がアリール基上にある「アロキシアルキル」の部分として使用される「アリール」という用語は、縮合環を含む単環式、二環式または三環式の炭素環系を含む基であって、系中の少なくとも1つの環が芳香族であるものを指す。一部の実施形態では、アラルコキシ基はベンゾキシ基である。「アリール」という用語は「アリール環」という用語と交換可能に使用されることがある。一実施形態では、アリールとしては、6～18個の炭素原子を有する基が挙げられる。別の実施形態では、アリールとしては、6～10個の炭素原子を有する基が挙げられる。アリール基の例とし

10

20

30

40

50

ては、フェニル、ナフチル、アントラシル、ピフェニル、フェナントレニル、ナフタセニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレニル、1H-インデニル、および2, 3-ジヒドロ-1H-インデニルなどが挙げられ、これらは本明細書に記載の1つまたはより多くの置換基により置換されていてもよくまたは独立して置換されていてもよい。具体的なアリールはフェニルである。一部の実施形態では、アリール基は、1つまたはより多く（例えば、1, 2または3個）の異なる環式基（例えば、炭素環または複素環式環）に縮合したアリール環であって、ラジカルまたは結合点のアリール環上にあるものを含む。

【0046】

そのため、アリールという用語はアラルキル基（例えば、ベンジル）を包含し、これは、上記に開示されるように、式 - - R^c - アリール（式中、R^cは、メチレンまたはエチレンなどのアルキレン鎖である）の基を指す。一部の実施形態では、アラルキル基は、置換されていてもよいベンジル基である。アリールという用語はまたアラルコキシ基を包含し、これは、本明細書において使用される場合、式 - - O - - R^c - アリール（式中、R^cは、メチレンまたはエチレンなどのアルキレン鎖である）の酸素原子を通じて結合した基を指す。

10

【0047】

本明細書において使用される場合、単独でまたはより大きい部分（例えば、「ヘテロアリールアルキル」（および「ヘテロアラルキル」）、または「ヘテロアリールアルコキシ」（および「ヘテロアラルコキシ」）の部分として使用される「ヘテロアリール」という用語は、5 ~ 14個の環原子を有する単環式、二環式または三環式の環系であって、少なくとも1つの環が芳香族であり、かつ少なくとも1つのヘテロ原子を含有するものを指す。一実施形態では、ヘテロアリールは、1つまたはより多くの環原子が、独立して置換されていてもよい窒素、硫黄または酸素である、4 ~ 6員の単環式芳香族基を含む。別の実施形態では、ヘテロアリールは、1つまたはより多くの環原子が窒素、硫黄または酸素である、5 ~ 6員の単環式芳香族基を含む。ヘテロアリール基の代表的な例としては、チエニル、フリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、チアトリアゾリル、オキサトリアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、テトラジニル、テトラゾロ[1, 5-b]ピリダジニル、プリニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、1, 3-チアゾール-2-イル、1, 3, 4-トリアゾール-5-イル、1, 3-オキサゾール-2-イル、1, 3, 4-オキサジアゾール-5-イル、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、1, 3, 4-チアジアゾール-5-イル、1H-テトラゾール-5-イル、1, 2, 3-トリアゾール-5-イル、およびピリダ-2-イルN-オキシドが挙げられる。「ヘテロアリール」という用語はまた、ヘテロアリールが1つまたはより多くの環式（例えば、カルボシクリル、またはヘテロシクリル）環に縮合した基であって、ラジカルまたは結合点ヘテロアリール環上にあるものを含む。非限定的な例としては、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、4H-キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリニルおよびピリド[2, 3-b]-1, 4-オキサジン-3(4H)-オンが挙げられる。ヘテロアリール基は、単環式、二環式または三環式であってよい。一部の実施形態では、ヘテロアリール基は、1つまたはより多く（例えば、1, 2または3個）の異なる環式基（例えば、炭素環または複素環式環）に縮合したヘテロアリール環であって、ラジカルまたは結合点ヘテロアリール環上にあり、かつ一部の実施形態では、結合点が、複素環式環中に含有されるヘテロ原子であるものを含む。

20

30

40

【0048】

そのため、ヘテロアリールという用語はN-ヘテロアリール基を包含し、これは、本明

50

細書において使用される場合、少なくとも1つの窒素を含有し、かつヘテロアリール基の分子の残部への結合点がヘテロアリール基中の窒素原子を通じたものである、上記に定義されるようなヘテロアリール基を指す。ヘテロアリールという用語はまたC-ヘテロアリール基を包含し、これは、本明細書において使用される場合、ヘテロアリール基の分子の残部への結合点がヘテロアリール基中の炭素原子を通じたものである、上記に定義されるようなヘテロアリール基を指す。ヘテロアリールという用語はまたヘテロアリールアルキル基を包含し、これは、上記に開示されるように、式 - - R^C - ヘテロアリール (式中、R^Cは、上記に定義されるようなアルキレン鎖である) の基を指す。ヘテロアリールという用語はまたヘテロアルコキシ (またはヘテロアリールアルコキシ) 基を包含し、これは、本明細書において使用される場合、式 - - O - - R^C - ヘテロアリール (式中、R^Cは、上記に定義されるようなアルキレン基である) の酸素原子を通じて結合した基を指す。

【0049】

10

本明細書に記載の任意の基は、置換されていてもよくまたは非置換であってもよい。本明細書において使用される場合、「置換された」という用語は、全ての許容可能な置換基を広く指し、但し、暗黙的に、そのような置換は、置換される原子および置換基の許容される価数に従うものであり、かつ、置換は、安定な化合物、すなわち、転位、環化、脱離などにより自発的に変換を起こさない化合物を結果としてもたらず。代表的な置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシル基、ならびに任意の他の有機グループ (organic groupings) が挙げられ、有機グループは、任意の数の炭素原子、例えば、1 ~ 14個の炭素原子を含有し、かつ1つまたはより多く (例えば、1、2、3、または4個) のヘテロ原子、例えば、酸素、硫黄、および窒素を含んでもよく、直鎖状、分岐鎖状、または環状の構造フォーマットにグループ分けされてもよい。

20

【0050】

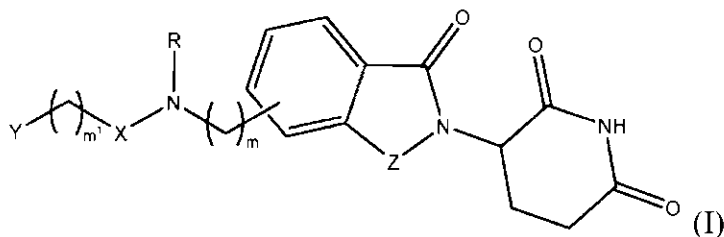
置換基の代表的な例としては、アルキル、置換されたアルキル、アルコキシ、置換されたアルコキシ、アルケニル、置換されたアルケニル、アルキニル、置換されたアルキニル、環、置換された環、炭素環、置換された炭素環、複素環、置換された複素環、アリール (例えば、ベンジルおよびフェニル)、置換されたアリール (例えば、置換されたベンジルまたはフェニル)、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、アラルキル、置換されたアラルキル、ハロ、ヒドロキシル、アリーロキシ、置換されたアリーロキシ、アルキルチオ、置換されたアルキルチオ、アリールチオ、置換されたアリールチオ、シアノ、カルボニル、置換されたカルボニル、カルボキシル、置換されたカルボキシル、アミノ、置換されたアミノ、アミド、置換されたアミド、スルホニル、置換されたスルホニル、アミノ酸、およびペプチド基を挙げることができる。

30

【0051】

概括的に言えば、本発明の化合物は、式 (I) :

【化7】

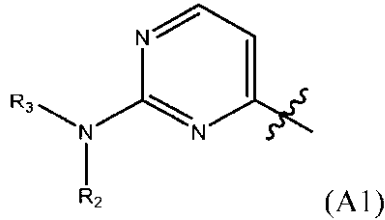


40

(式中、ZはCH₂またはC(O)であり、mおよびm¹は独立して0~8の整数であり、RはHまたはAであり、XはHまたはC(O)であり、Yは存在しないかまたはNR₁A (式中、R₁はHもしくはC₁~C₂のアルキルである) であり、かつRがHの場合、XはC(O)であり、m¹は1であり、かつYはNR₁Aであり、かつRがAの場合、XはHであり、m¹は0であり、かつYは存在せず、かつAは、

50

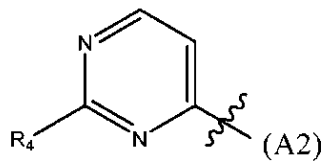
【化 8】



(式中、 R_2 は H または C 1 ~ C 2 のアルキルであり、 R_3 は、置換されていてもよい C 1 ~ C 5 のアルキル、置換されていてもよい C 6 ~ C 1 4 のアリール、置換されていてもよい C 6 ~ C 1 4 のヘテロアリール、置換されていてもよい C 5 ~ C 1 4 の炭素環もしくは置換されていてもよい C 5 ~ C 1 4 の複素環であり、または R_2 および R_3 は、それらが結合した N と共に、置換されていてもよい C 6 ~ C 1 4 の複素環式基もしくは置換されていてもよい C 6 ~ C 1 4 のヘテロアリール基を形成する)、

10

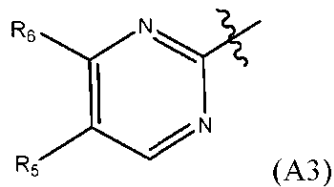
【化 9】



(式中、 R_4 は置換されていてもよい環式基、例えば、置換されていてもよい C 5 ~ C 1 4 の炭素環式基、置換されていてもよい C 6 ~ C 1 4 のアリール基、置換されていてもよい C 5 ~ C 1 4 の複素環式基または置換されていてもよい C 6 ~ C 1 4 のヘテロアリール基を表す)、

20

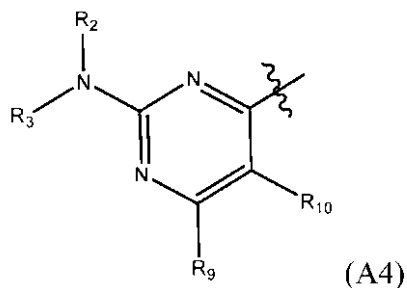
【化 10】



(式中、 R_5 は水素またはハ口を表し、かつ R_6 は $N R_7 R_8$ (式中、 R_7 は H を表し、かつ R_8 は置換されていてもよい C 6 ~ C 1 4 のアリール基を表す) を表す)、

30

【化 11】

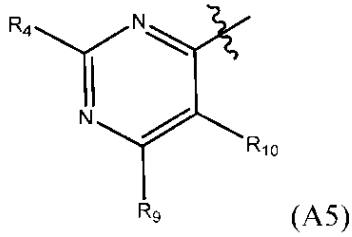


(式中、 R_2 および R_3 は上記に定義される通りであり、かつ R_9 および R_{10} はそれぞれ H を表し、またはそれぞれ独立して C もしくは N を表し、但し、 R_9 および R_{10} の少なくとも 1 つは N を表し、かつそれらが結合した原子と共に置換されていてもよい C 5 ~ C 6 の複素環式基、例えば、置換されていてもよい C 6 のヘテロアリール基を形成する)、または

40

50

【化 1 2】



(式中、 R_4 、 R_9 および R_{10} は上記に定義される通りである)から選択される基を表す)、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体により表される構造を有する。

10

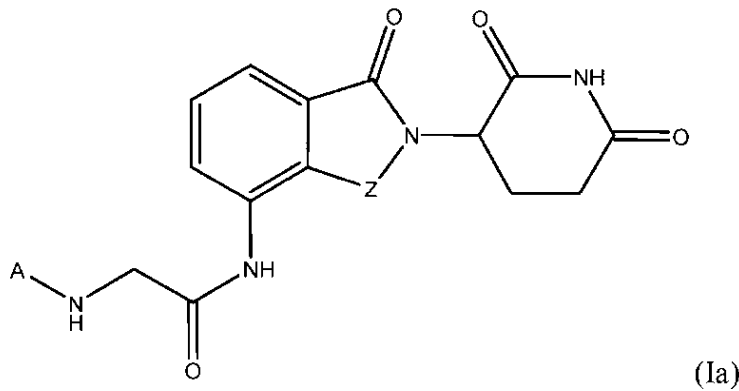
【0052】

一部の実施形態では、 m および m^1 は、独立して、0、1、2、3、4、5、6、7または8である。ある特定の実施形態では、 m および m^1 は、独立して、0、1、2、3、4、5または6である。

【0053】

m が0であり、 R がHであり、 X がC(O)であり、 m^1 が1であり、 Y が NR_1A であり、かつ R_1 がHである一部の実施形態では、式(I)の化合物は、式(Ia)：

【化 1 3】



20

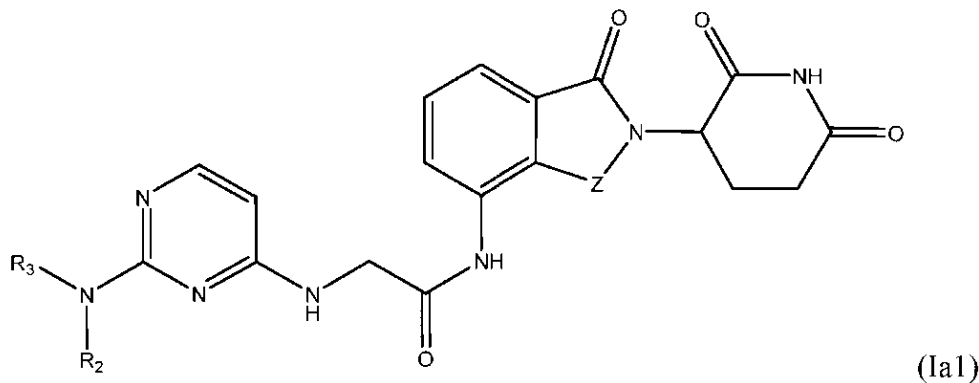
(式中、 A および Z は上記に定義される通りである)、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体により表される構造を有する。

30

【0054】

A が A_1 により表される一部の実施形態では、式(Ia)の化合物は、式(Ia1)：

【化 1 4】



40

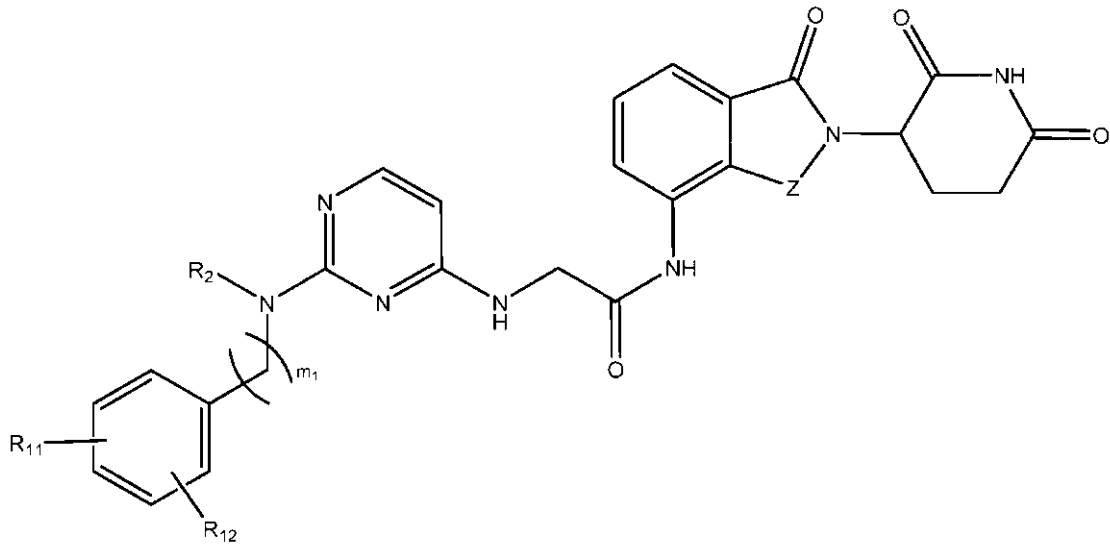
(式中、 R_2 および R_3 は上記に定義される通りである)、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体により表される構造を有する。

【0055】

R_3 がアリール(例えば、フェニル)または置換されたアリール(例えば、置換された

50

フェニル)を表す一部の実施形態では、式(I a 1)の化合物は、式(I a 1 a) :
【化15】



(式中、 m_1 は0または1であり、かつ R_{11} および R_{12} は、独立して、H、ハロ、 CF_3 、もしくは $C_1 \sim C_2$ のアルコキシを表し、または R_{11} および R_{12} はそれぞれ、独立して、Cもしくはヘテロ原子(例えば、O、NもしくはS)を表し、かつそれらが結合した原子と共に置換されていてもよい環式基、例えば、 $C_5 \sim C_{14}$ の炭素環、 $C_5 \sim C_{14}$ の複素環、 $C_6 \sim C_{14}$ のアリールもしくは $C_6 \sim C_{14}$ のヘテロアリール基を形成する(但し、「アリール」という用語の使用と合致して、全体的な環構造は、置換されていてもよいアリール基として定義される))、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体により表される構造を有する。

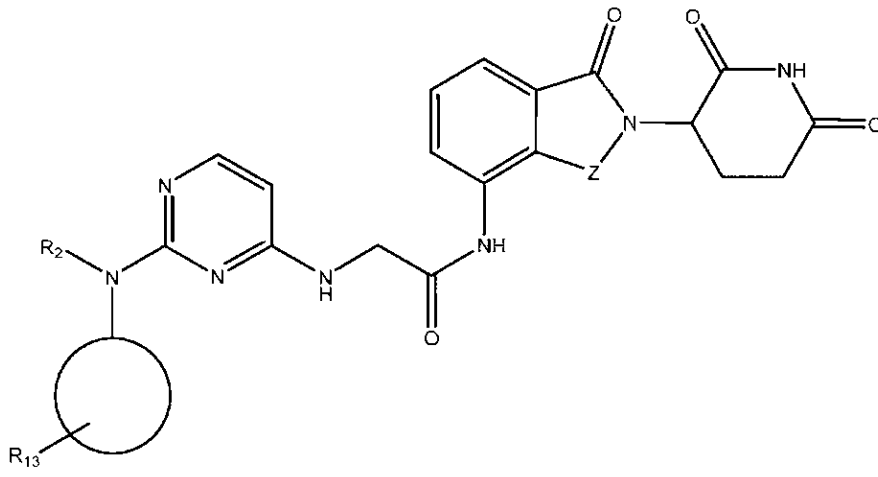
20

【0056】

R_3 が置換されていてもよい複素環式基を表す一部の実施形態では、式(I a 1)の化合物は、式(I a 1 b) :

30

【化16】



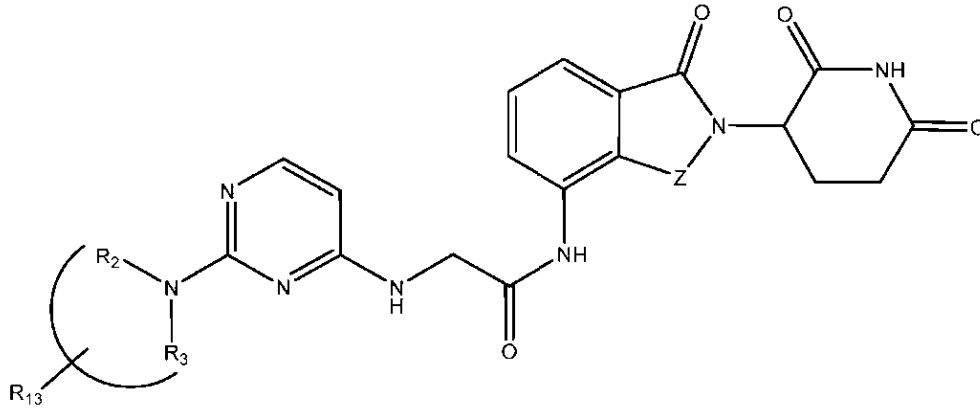
(式中、 R_2 は上記に定義される通りであり、かつ R_{13} は、Hまたは置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ のアルキル、置換されていてもよい $C_6 \sim C_{14}$ のアリール、置換されていてもよい $C_6 \sim C_{14}$ のヘテロアリール、置換されていてもよい $C_5 \sim C_{14}$ の炭素環または置換されていてもよい $C_5 \sim C_{14}$ の複素環を表す)、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体により表される構造を有する。

50

【0057】

mが0であり、かつR₂およびR₃がそれらが結合した原子と共に任意選択的にC5～C14の複素環、例えば、置換されていてもよいC6～C14のヘテロアリアル基を形成する一部の実施形態では、式(Ia1)の化合物は、式(Ia1c)：

【化17】



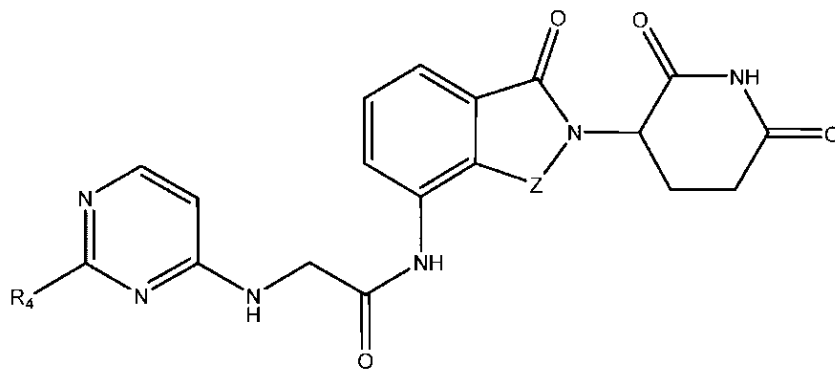
10

(式中、R₁₃は上記に定義される通りである)、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体により表される構造を有する。

【0058】

AがA2により表される一部の実施形態では、式(Ia)の化合物は、式(Ia2)：

20



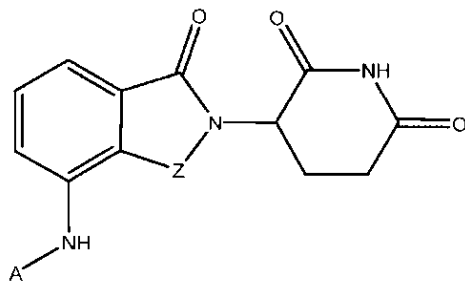
30

(式中、R₄は上記に定義される通りである)、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体により表される構造を有する。

【0059】

mおよびm¹が0であり、XがHであり、Yが存在せず、かつRがAである一部の実施形態では、式(I)の化合物は、式(Ib)：

【化19】



40

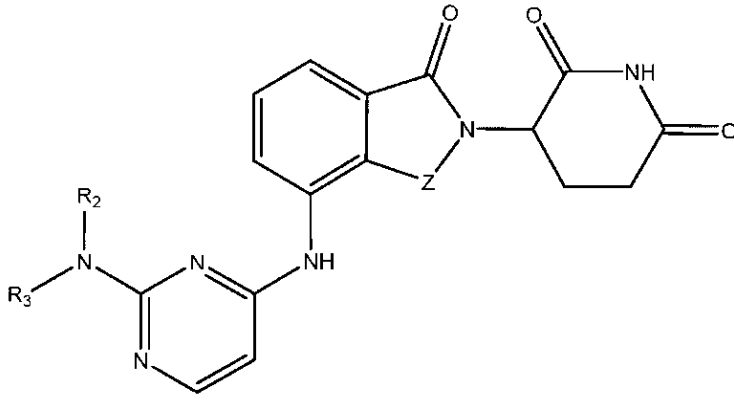
、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体により表される構造を有する。

【0060】

AがA1により表される一部の実施形態では、式(Ib)の化合物は、式(Ib1)：

50

【化20】



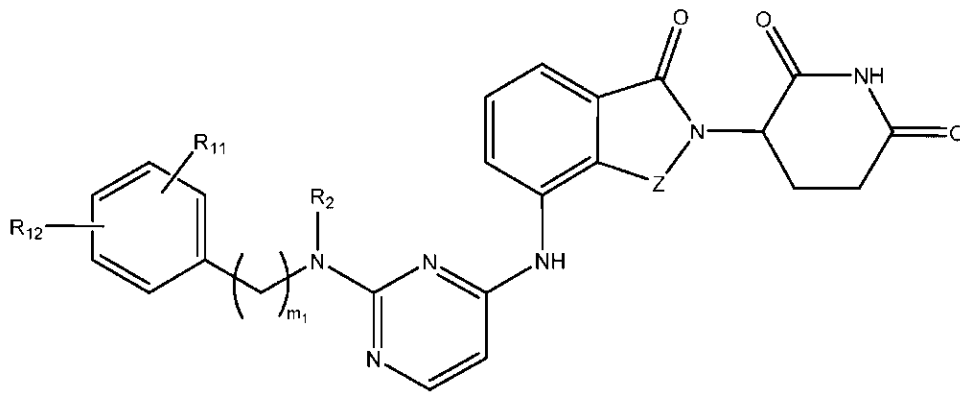
10

(式中、 R_2 および R_3 は上記に定義される通りである)、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体により表される構造を有する。

【0061】

R_3 が置換されていてもよいアリール(例えば、フェニル)である一部の実施形態では、式(Ib1)の化合物は、式(Ib1a)：

【化21】



20

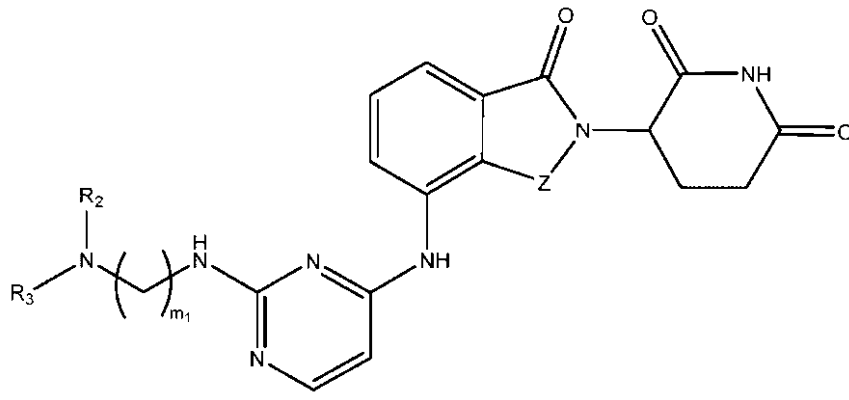
30

(式中、 m_1 は0または1であり、かつ R_2 、 R_{11} および R_{12} は上記に定義される通りである)、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体により表される構造を有する。

【0062】

一部の実施形態では、式(Ib1)の化合物は、式(Ib1b)：

【化22】



40

(式中、 m_1 は0または1であり、 R_2 は上記に定義される通りであり、かつ R_3 は置換

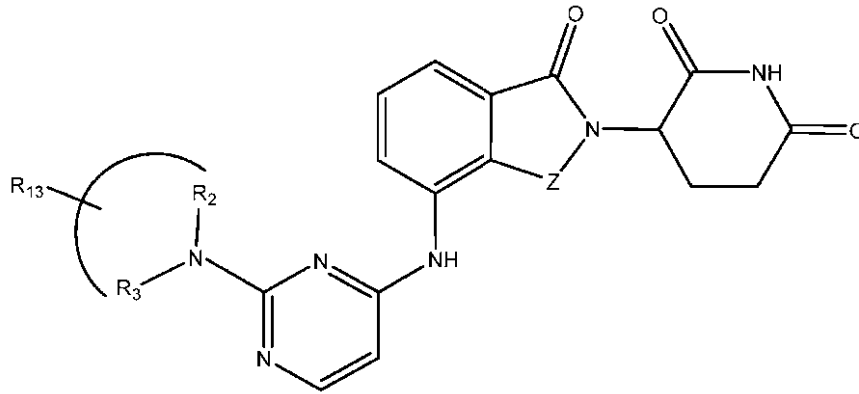
50

されていてもよいC5～C14の複素環式基を表す)、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体により表される構造を有する。

【0063】

R₂およびR₃がそれらが結合した原子と共に置換されていてもよい複素環式基、例えば、置換されていてもよいヘテロアリール基を形成する一部の実施形態では、式(Ib1)の化合物は、式(Ib1c) :

【化23】



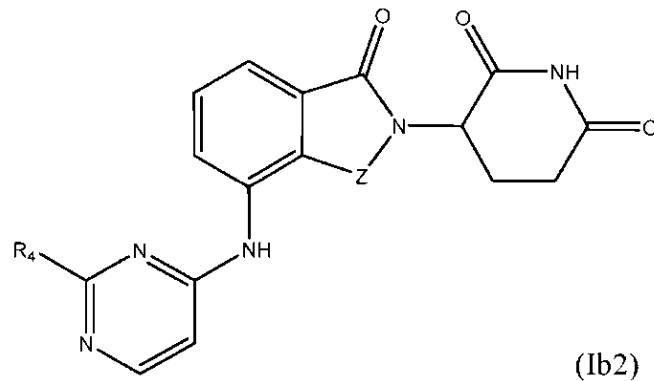
10

(式中、R₁₃は上記に定義される通りである)、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体により表される構造を有する。

【0064】

AがA2により表される一部の実施形態では、式(Ib)の化合物は、式(Ib2) :

【化24】



30

(式中、R₄は上記に定義される通りである)、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体により表される構造を有する。

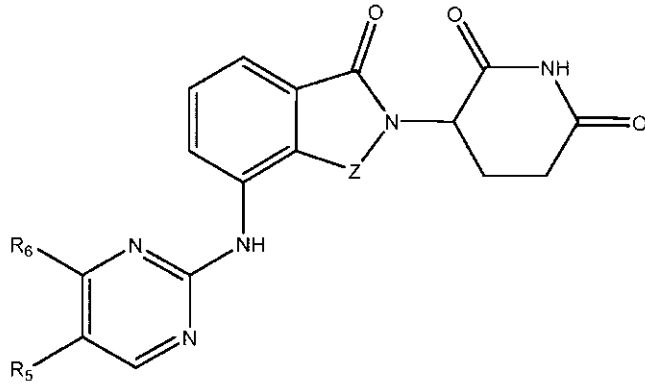
【0065】

AがA3により表される一部の実施形態では、式(Ib)の化合物は、式(Ib3) :

40

50

【化 2 5】



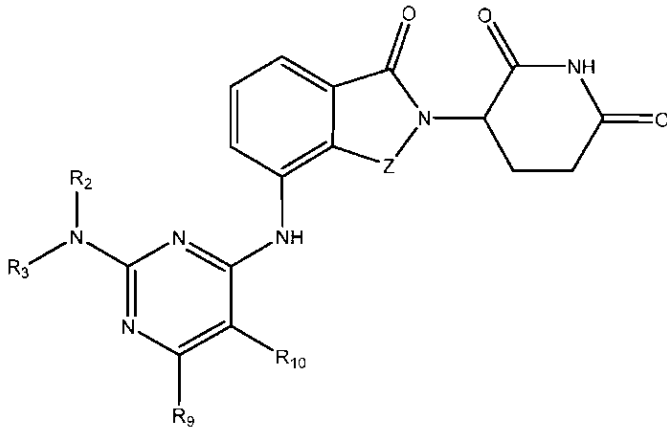
10

(式中、 R_5 および R_6 は上記に定義される通りである)、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体により表される構造を有する。

【0066】

A が A 4 により表される一部の実施形態では、式 (I b) の化合物は、式 (I b 4) :

【化 2 6】



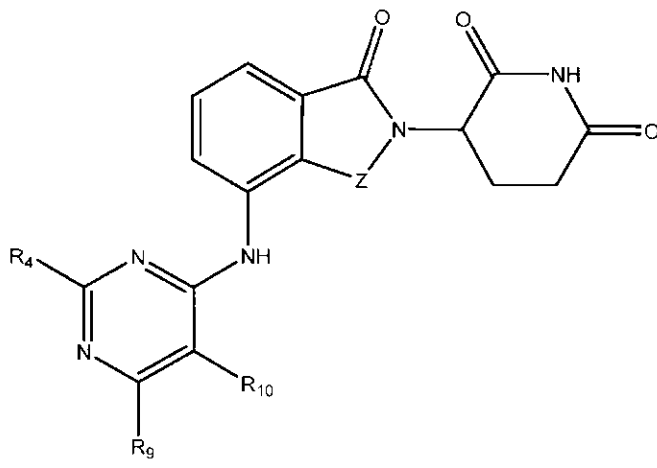
20

(式中、 R_2 、 R_3 、 R_9 および R_{10} は上記に定義される通りである)、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体により表される構造を有する。

【0067】

A が A 5 により表される一部の実施形態では、式 (I b) の化合物は、式 (I b 5) :

【化 2 7】



40

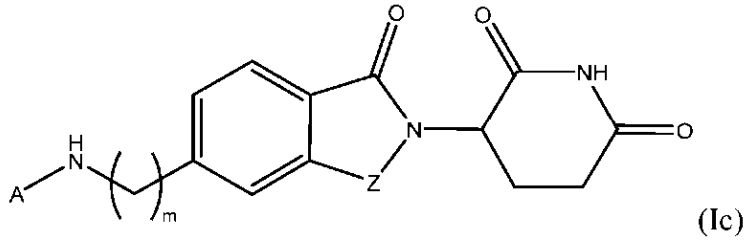
(式中、 R_4 、 R_9 および R_{10} は上記に定義される通りである)、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体により表される構造を有する。

50

【0068】

XがHであり、 m^1 が0であり、RがAであり、かつYが存在しない一部の実施形態では、式(I)の化合物は、式(Ic)：

【化28】



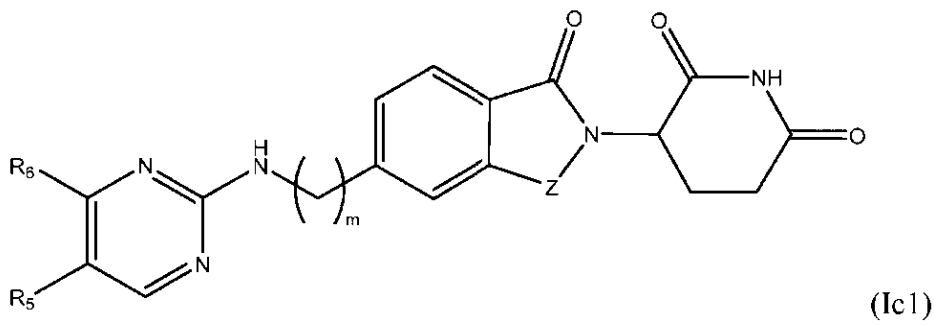
10

、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体により表される構造を有する。

【0069】

AがA3により表される一部の実施形態では、式(Ic)の化合物は、式(Ic1)：

【化29】



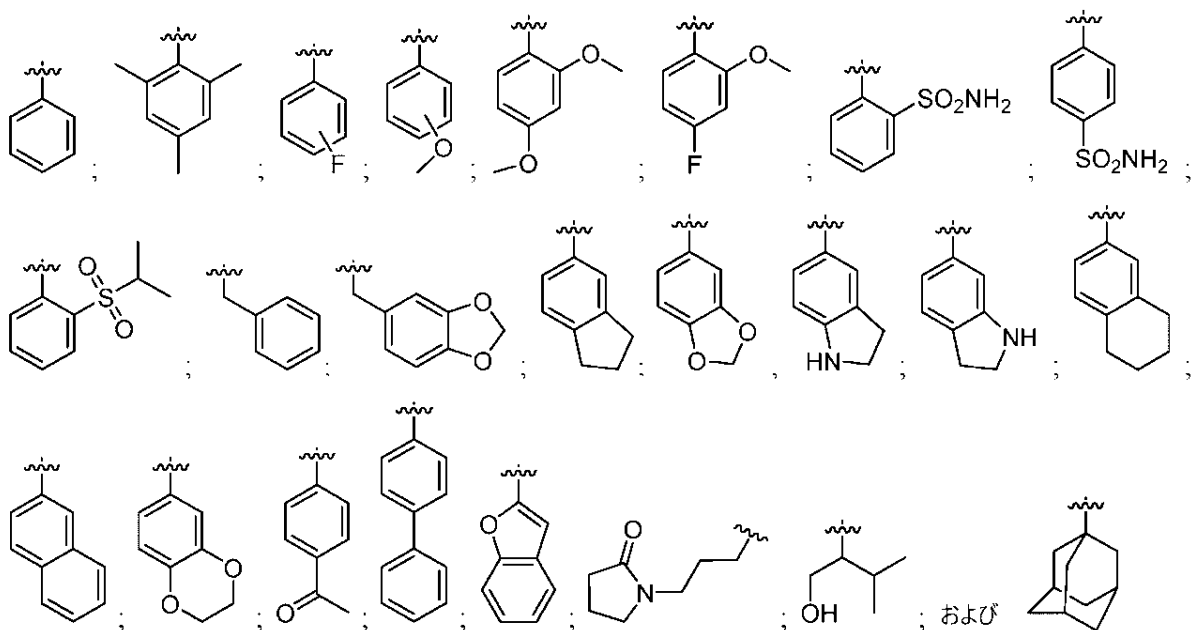
20

(式中、 R_5 および R_6 は上記に定義される通りである)、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体により表される構造を有する。

【0070】

本発明の化合物に関して、 R_3 、 R_4 および R_8 の代表的な例は以下の通りである：

【化30】



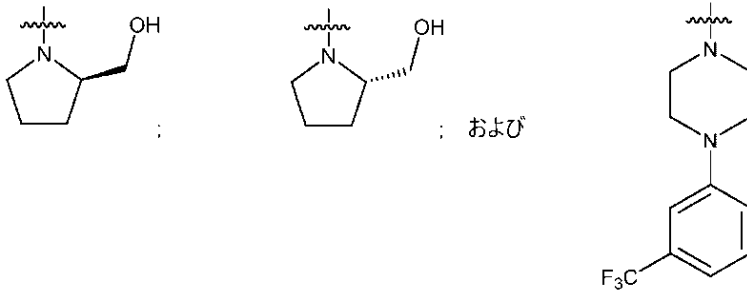
40

【0071】

50

本発明の化合物に関して、 NR_2R_3 基の代表的な例は以下の通りである：

【化31】

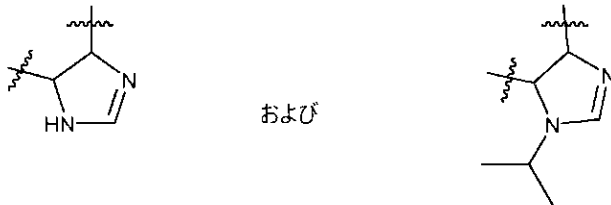


10

【0072】

本発明の化合物に関して、 R_9 および R_{10} により形成される置換されていてもよいC5~C6の複素環式基の代表的な例は以下の通りである：

【化32】



20

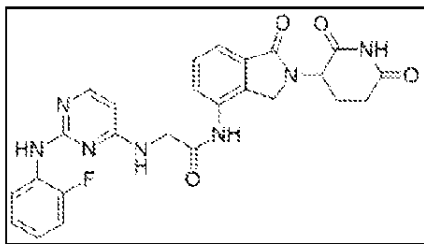
【0073】

一部の実施形態では、Zは CH_2 である。

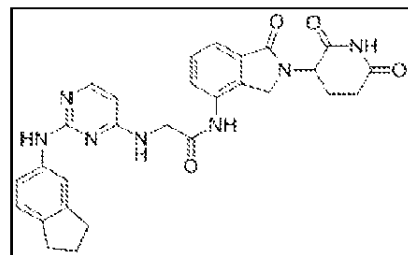
【0074】

一部の実施形態では、本発明の化合物は以下の通りである：

【化33-1】

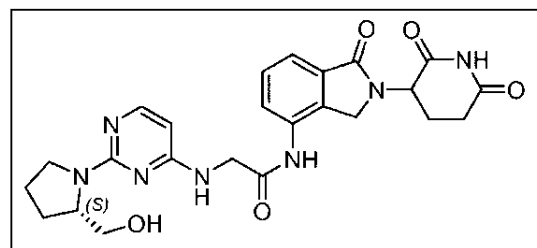
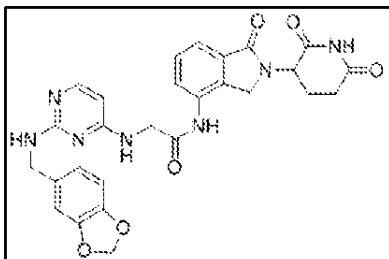


(1)



(2)

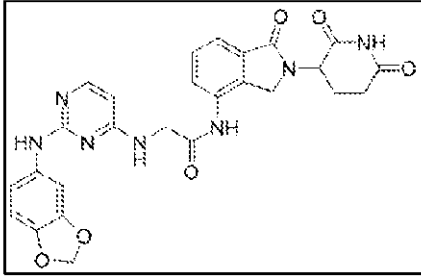
30



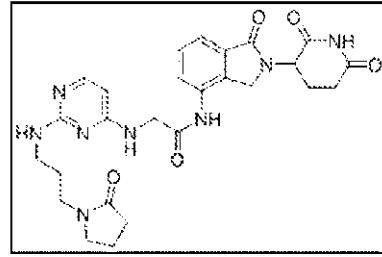
40

50

【化 3 3 - 2】

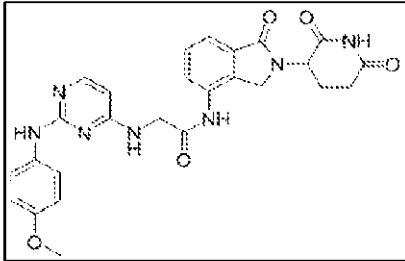


(5)

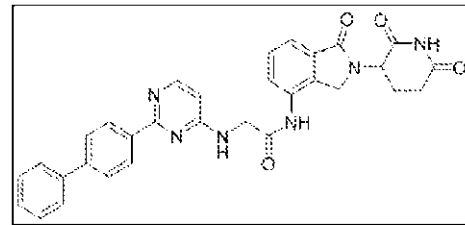


(6)

10

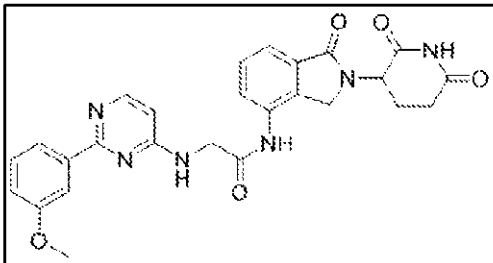


(7)

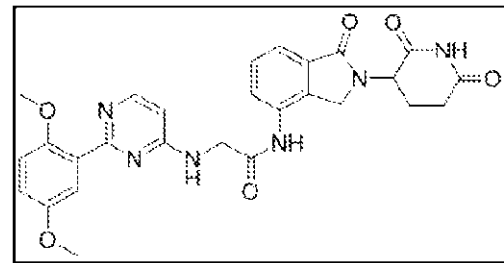


(8)

20

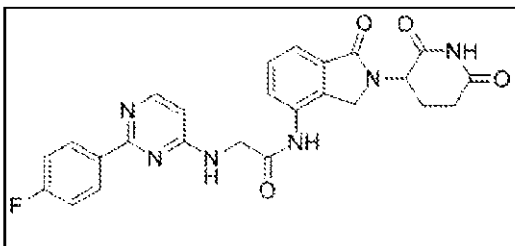


(9)

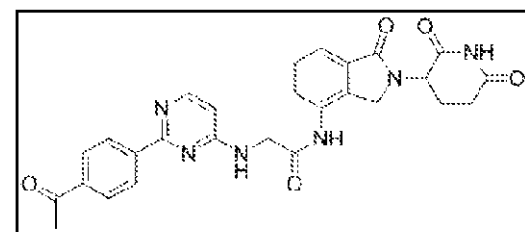


(10)

30



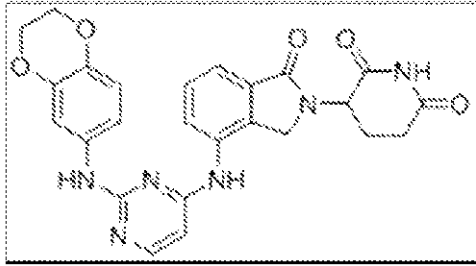
(11)



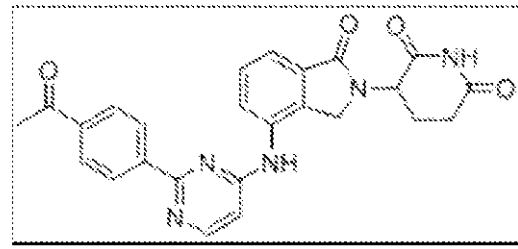
(12)

40

【化 3 3 - 4】

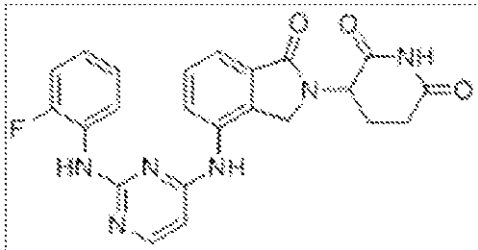


(19)

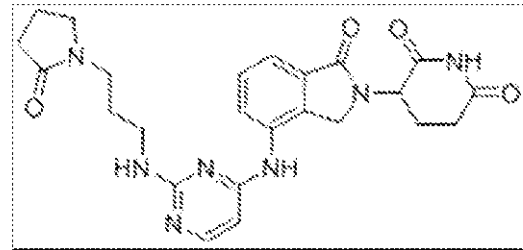


(20)

10

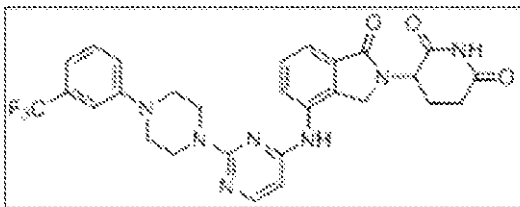


(21)

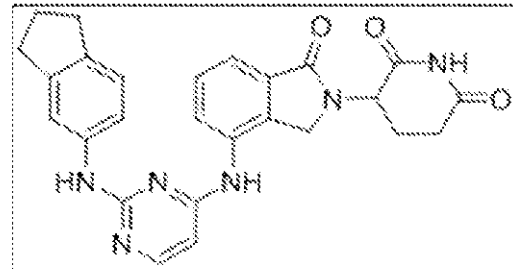


(22)

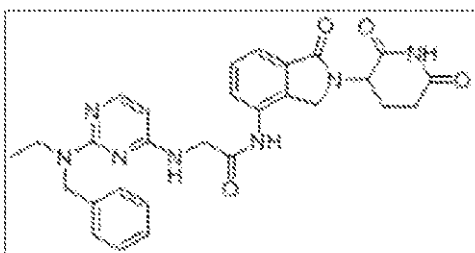
20



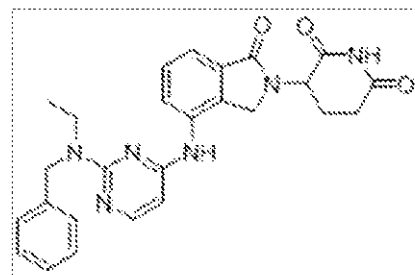
(23)



(24)



(25)



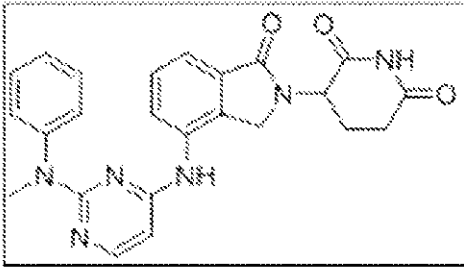
(26)

30

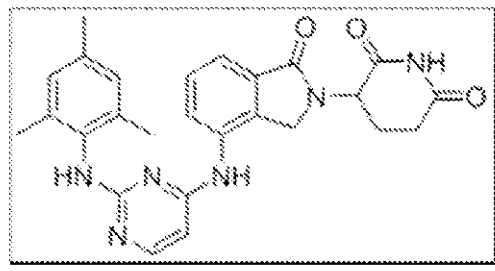
40

50

【化 3 3 - 5】

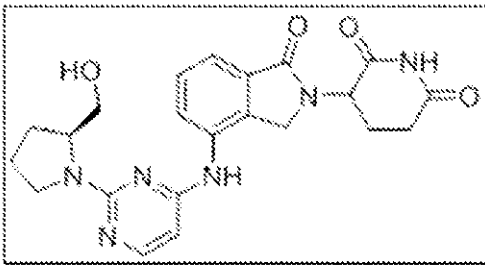


(27)

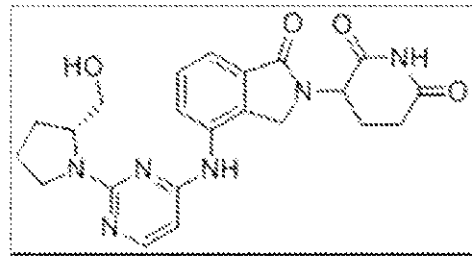


(28)

10

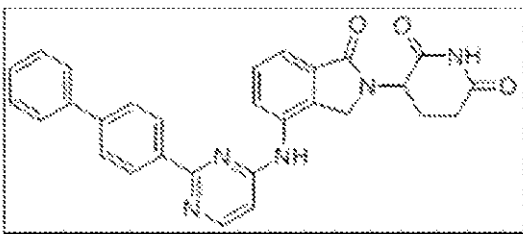


(29)

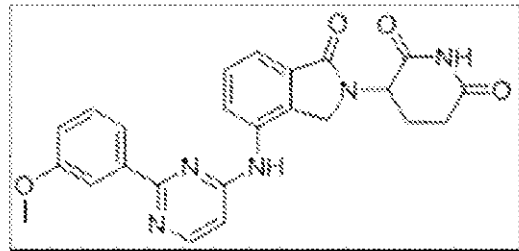


(30)

20

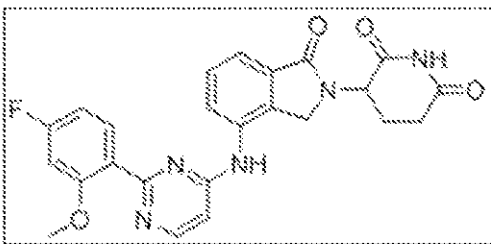


(31)

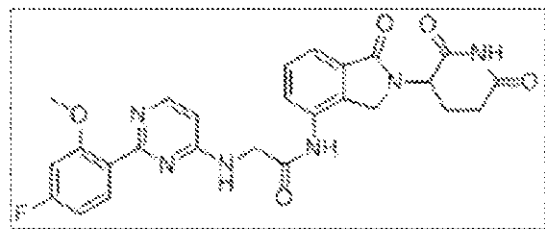


(32)

30



(33)

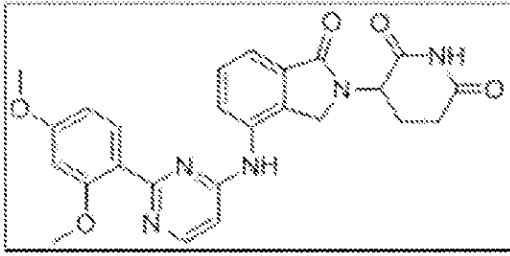


(34)

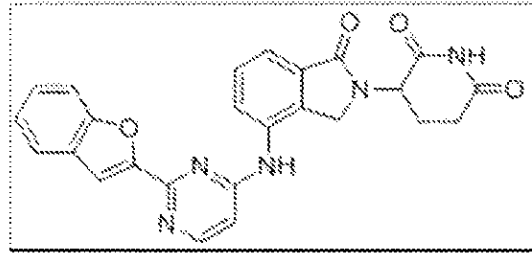
40

50

【化 3 3 - 6】

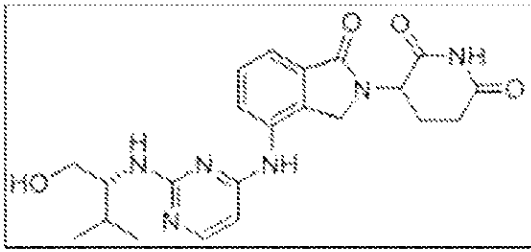


(35)

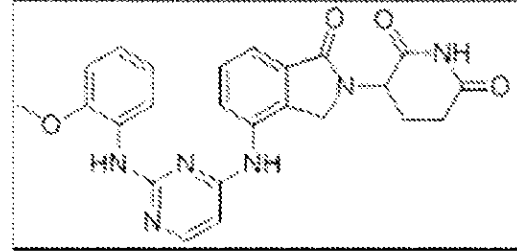


(36)

10

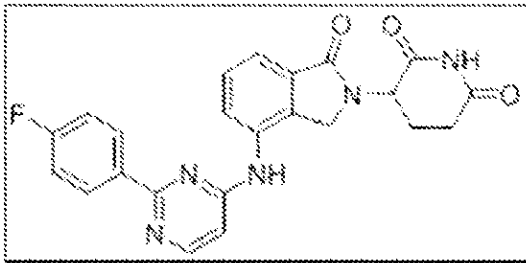


(37)

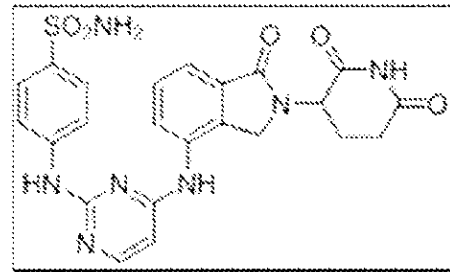


(38)

20

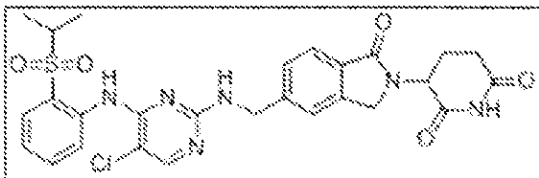


(39)

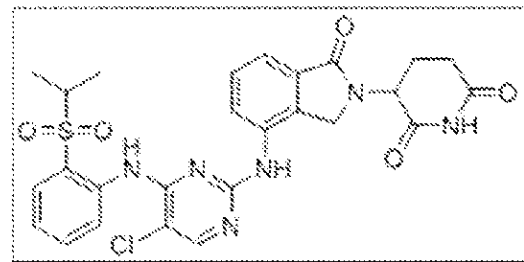


(40)

30



(41)

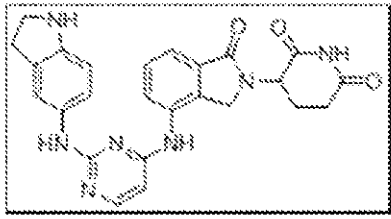


(42)

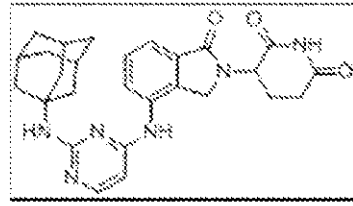
40

50

【化 3 3 - 7】

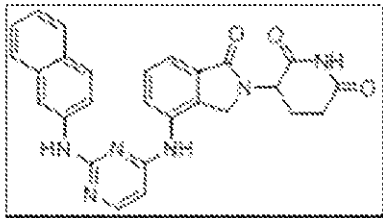


(43)

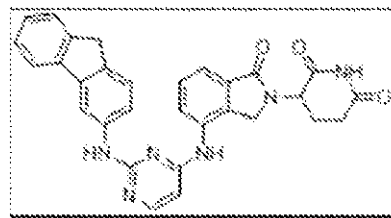


(44)

10

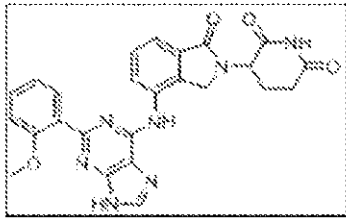


(45)

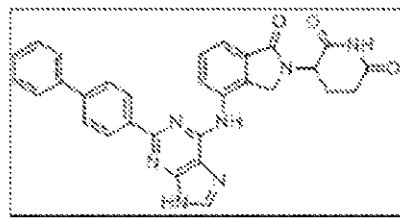


(46)

20

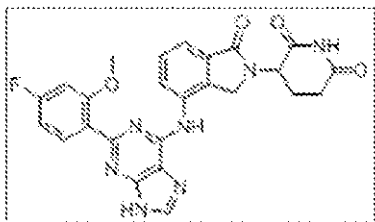


(47)

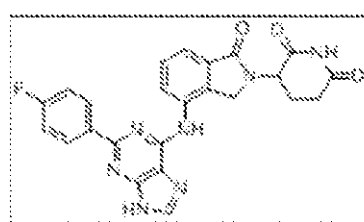


(48)

30



(49)

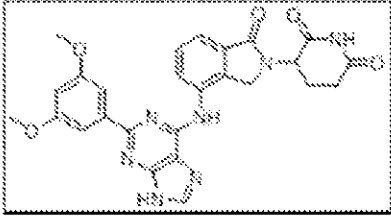


(50)

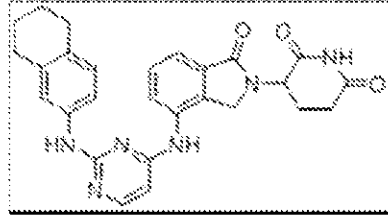
40

50

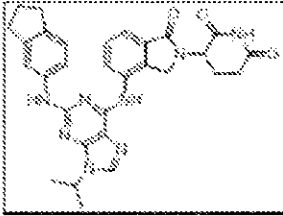
【化 3 3 - 8】



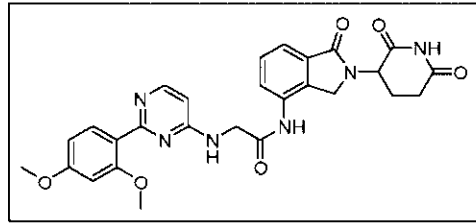
(51)



(52)

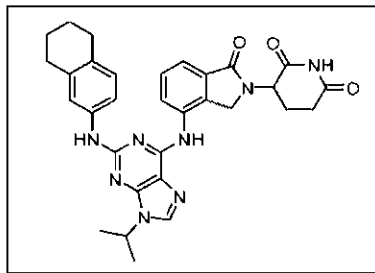


(53)

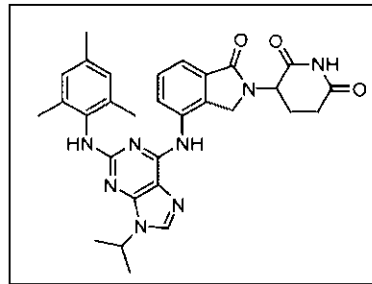


(54)

10

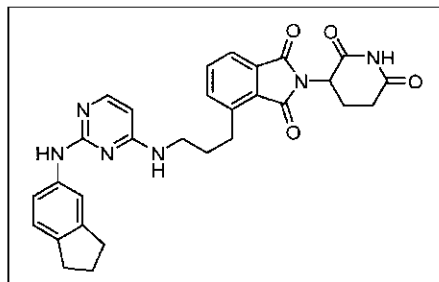


(55)

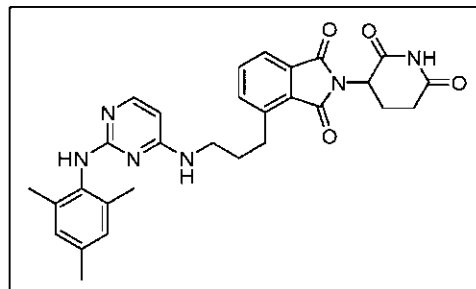


(56)

20



(57)



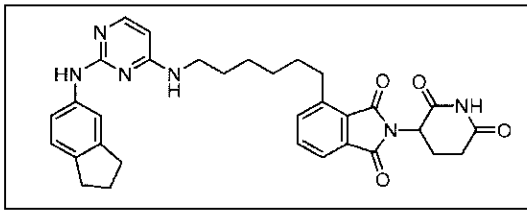
(58)

30

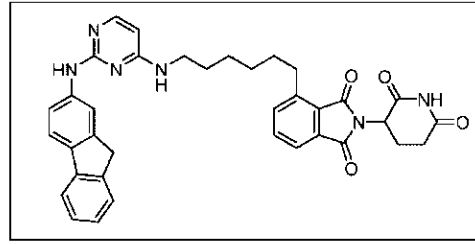
40

50

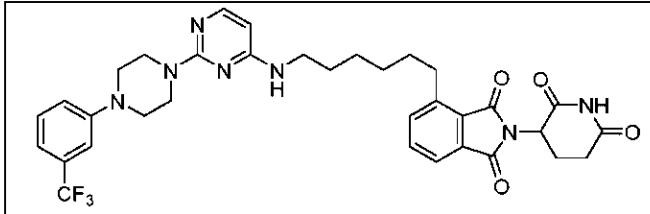
【化 3 3 - 9】



(59)



(60)



(61)

またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。

【0075】

本出願の化合物は、遊離酸または遊離塩基、または薬学的に許容される塩の形態であってもよい。本明細書において使用される場合、塩の文脈における「薬学的に許容される」という用語は、化合物の生物学的活性または特性を妨げず、かつ比較的非毒性の化合物の塩を指し、すなわち、塩形態の化合物は、望ましくない生物学的効果（例えば、めまいまたは胃の不調）を引き起こすことも、それが含有される組成物の任意の他の成分と有害な方式で相互作用することもなく対象に投与することができる。「薬学的に許容される塩」という用語は、好適な酸または塩基との本発明の化合物の反応により得られる生成物を指す。本発明の化合物の薬学的に許容される塩の例としては、好適な無機塩基に由来するもの、例えば、Li、Na、K、Ca、Mg、Fe、Cu、Al、ZnおよびMn塩が挙げられる。薬学的に許容される非毒性の酸付加塩の例は、無機酸と形成されるアミノ基の塩、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、パントテン酸塩、酒石酸水素塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシン酸塩 (gentisinate)、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルカロン酸塩 (glucuronate)、糖酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、4-メチルベンゼンスルホン酸塩またはp-トルエンスルホン酸塩などである。本発明のある特定の化合物は、様々な有機塩基、例えば、リジン、アルギニン、グアニジン、ジエタノールアミンまたはメトホルミンと薬学的に許容される塩を形成することができる。

【0076】

一部の実施形態では、本発明の化合物は、同位体の天然の存在量より高い量において、すなわち、濃縮された、原子の少なくとも1つの所望の同位体置換を有するという点で、同位体誘導体である。一実施形態では、化合物は重水素または複数の重水素原子を含む。重水素、すなわち、 ^2H などのより重い同位体での置換は、より高い代謝安定性の結果としてもたらされるある特定の治療的な利点、例えば、インピボ半減期の増加または投与と必要量の低減をもたらすことがあり、そのため一部の状況において有利なことがある。

【0077】

本発明の化合物は少なくとも1つのキラル中心を有してもよく、そのため立体異性体の

10

20

30

40

50

形態であってもよく、これは、本明細書において使用される場合、空間中の原子の配向においてのみ異なる個々の化合物の全ての異性体を包含する。立体異性体という用語は、鏡像異性体（化合物の（R - ）または（S - ）配置を含むエナンチオマー）、化合物の鏡像異性体の混合物（エナンチオマーの物理的混合物、およびラセミ体またはラセミ混合物）、化合物の幾何（シス/トランスまたはE/Z、R/S）異性体、ならびに互いに鏡像でない1つより多くのキラル中心を有する化合物の異性体（ジアステレオ異性体）を含む。化合物のキラル中心は、インビボでエピマー化を起こすことがあり、そのため、これらの化合物についてその（R - ）形態の化合物の投与は、その（S - ）形態の化合物の投与と同等であると考えられる。よって、本出願の化合物は、他の異性体を実質的に含まない個々の異性体の形態、または様々な異性体の混合物、例えば、立体異性体のラセミ混合物の形態において製造および使用されてもよい。

10

【0078】

追加的に、本発明の化合物は、N - オキシド、結晶形態（多形体としても公知）、同じ種類の活性を有する化合物の活性代謝物、互変異性体、ならびに化合物の非溶媒和形態の他に、薬学的に許容される溶媒、例えば、水およびエタノールなどとの溶媒和形態の使用を包含する。本明細書に提示されるコンジュゲートの溶媒和形態もまた本明細書に開示されると考えられる。

【0079】

合成方法

別の態様では、本発明は、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を製造する方法を対象とする。概括的に言えば、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体は、化学的に関連する化合物の調製に応用可能であることが公知の任意の方法により調製されてもよい。本発明の化合物は、様々な実施例において記載され、かつ本発明の化合物を調製することができる非限定的な方法を説明する合成スキームと組み合わせにより良好に理解されるであろう。

20

【0080】

医薬組成物

本発明の別の態様は、治療有効量の式（I）の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を対象とする。「薬学的に許容される担体」という用語は、当該技術分野において公知のように、哺乳動物に本発明の化合物を投与するために好適な、薬学的に許容される材料、組成物または溶媒を指す。好適な担体としては、例えば、化合物を1つの臓器、または身体の部分から別の臓器、または身体の部分に運ぶまたは輸送するように機能する、液体（水性および同様に非水性の両方、およびその組合せ）、固体、被包材料、気体、ならびにその組合せ（例えば、半固体）、ならびに気体を挙げることができる。担体は、配合物の他の成分に対して生理学的に不活性であり、かつそれと適合性であり、かつ対象または患者に対して毒性でないという意味において「許容される」ものである。配合物の種類に依存して、組成物は1つまたはより多くの薬学的に許容される賦形剤を含んでもよい。

30

【0081】

概括的に言えば、本発明の化合物は、従来の薬学的プラクティス、例えば、従来の混合、溶解、造粒、糖衣錠製造、水懸、乳化、被包、封入および圧縮方法に従って所与の種類の組成物に配合されてもよい（例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20th ed.), ed. A. R. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000 および Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988 - 1999, Marcel Dekker, New Yorkを参照）。配合物の種類は投与の様式に依存し、該様式としては、経腸（例えば、経口、頬側、舌下および直腸）、非経口（例えば、皮下（s.c.）、静脈内（i.v.）、筋肉内（i.m.）、および胸骨内注射、または注入技術、眼内、動脈内、髄内、髄腔内、脳室内、経皮、皮間（inter

40

50

dermal)、腔内、腹腔内、粘膜、鼻、気管内点滴、気管支点滴、および吸入)ならびに外用(例えば、経皮)を挙げることができる。一般に、投与の最も適切な経路は様々な要因に依存し、該要因としては、例えば、剤の性質(例えば、胃腸管の環境におけるその安定性)、および/または対象の状態(例えば、対象が経口投与を忍容できるかどうか)が挙げられる。例えば、非経口(例えば、静脈内)投与はまた、単回用量治療および/または急性状態の場合などにおいて、化合物が比較的迅速に投与され得るという点で有利なことがある。

【0082】

一部の実施形態では、組成物は、経口または静脈内投与(例えば、全身性静脈注射)のために配合される。

10

【0083】

よって、本発明の化合物は、固体組成物(例えば、粉末、錠剤、分散性の顆粒、カプセル、カシェ剤、および坐剤)、液体組成物(例えば、化合物が溶解した溶液、化合物の固体粒子が分散した懸濁液、エマルション、およびリポソーム、ミセル、またはナノ粒子を含有する溶液、シロップおよびエリキシル)、半固体組成物(例えば、ゲル、懸濁液およびクリーム)、ならびに気体(例えば、エアロゾル組成物用の噴射剤)中に配合されてもよい。化合物はまた、迅速、中間的または持続放出のために配合されてもよい。

【0084】

経口投与用の固体投与形態としては、カプセル、錠剤、丸剤、粉末、および顆粒が挙げられる。そのような固体投与形態中で、活性化化合物は、担体、例えば、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウムならびに追加の担体または賦形剤、例えば、a) 充填剤または増量剤、例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、およびケイ酸、b) 結合剤、例えば、メチルセルロース、微結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン(polyvinyl pyrrolidone)、スクロース、およびアカシアなど、c) 湿潤剤、例えば、グリセロール、d) 崩壊剤、例えば、架橋ポリマー(例えば、架橋ポリビニルピロリドン(クロスボピドン)、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム(クロスカルメロースナトリウム)、デンプングリコール酸ナトリウム、アガー-アガー、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、ある特定のケイ酸塩、および炭酸ナトリウム、e) 溶液遅延剤、例えば、パラフィン、f) 吸収促進剤、例えば、第四級アンモニウム化合物、g) 湿潤剤、例えば、セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロールなど、h) 吸収剤、例えば、カオリンおよびベントナイトクレイ、ならびにi) 潤滑剤、例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、ならびにこれらの混合物と混合される。カプセル、錠剤および丸剤の場合、投与形態はまた緩衝化剤を含んでもよい。類似した種類の固体組成物はまた、ラクトースまたは乳糖の他に高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を使用して軟質および硬質充填ゼラチンカプセル中の充填剤として用いられてもよい。錠剤、糖衣錠、カプセル、丸剤、および顆粒の固体投与形態は、腸溶性コーティングおよび他のコーティングなどのコーティングおよびシェルを用いて調製することができる。それらは乳白剤をさらに含有してもよい。

20

30

40

【0085】

一部の実施形態では、本発明の化合物は、硬質または軟質ゼラチンカプセル中に配合されてもよい。使用することができる代表的な賦形剤としては、アルファデンプン、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、フマル酸ステアリルナトリウム、無水ラクトース、微結晶セルロースおよびクロスカルメロースナトリウムが挙げられる。ゼラチンシェルは、ゼラチン、二酸化チタン、酸化鉄および着色剤を含んでもよい。

【0086】

経口投与用の液体投与形態としては、溶液、懸濁液、エマルション、マイクロエマルション、シロップおよびエリキシルが挙げられる。化合物に加えて、液体投与形態は当該技

50

術分野において一般的に使用される水性または非水性担体、（化合物の溶解性に依存する）、例えば、水または他の溶剤、可溶化剤および乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（具体的には、綿実、落花生、トウモロコシ、胚芽、オリーブ、ヒマシ、およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、およびこれらの混合物を含有してもよい。経口組成物はまた、賦形剤、例えば、湿潤剤、懸濁化剤、着色剤、甘味剤、香味剤、および芳香剤を含んでもよい。

【0087】

注射可能な調製物は無菌水性溶液または油性懸濁液を含んでもよい。それらは、好適な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を使用して標準技術に従って配合されてもよい。無菌の注射可能な調製物はまた、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶剤中の無菌の注射可能な溶液、懸濁液またはエマルジョン、例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液であってもよい。用いることができる許容される溶媒および溶剤の中には、水、リンガー溶液、U.S.P.および等張性塩化ナトリウム溶液がある。追加的に、無菌の固定油は溶剤または懸濁媒体として従来用いられている。この目的のために、合成のモノまたはジグリセリドを含む任意のブランド固定油を用いることができる。追加的に、オレイン酸などの脂肪酸は注射可能液の調製において使用される。注射可能な配合物は、例えば、細菌保持フィルターを通じた濾過により、または使用前に無菌水もしくは他の無菌の注射可能な媒体中に溶解もしくは分散させることができる無菌の固体組成物の形態の滅菌剤を組み込むことにより滅菌することができる。化合物の効果は、その吸収を緩慢化させることにより長期化させてもよく、それは、液体懸濁液または乏しい水溶性を有する結晶性もしくは非晶性材料の使用により達成されてもよい。非経口的に投与された配合物からの化合物の持続吸収はまた、油性溶媒中に化合物を懸濁することにより達成されてもよい。

【0088】

ある特定の実施形態では、本発明の化合物は、例えば、多くの場合にデポー調製物または持続放出配合物中の、直接的に臓器へのコンジュゲートの注射を介して、全身性ではなく局所的な方式において投与されてもよい。特定の実施形態では、長期作用性の配合物は、埋込み（例えば、皮下または筋肉内）または筋肉内注射により投与される。注射可能なデポー形態は、生分解性ポリマー、例えば、ポリラクチド-ポリグリコリド、ポリ（オルトエステル）およびポリ（無水物）中の化合物のマイクロカプセルマトリックスを形成することにより製造される。化合物の放出速度は、化合物対ポリマーの比および用いられる具体的なポリマーの性質を変更することにより制御されてもよい。デポー注射可能な配合物はまた、身体組織と適合性のリポソームまたはマイクロエマルジョン中に化合物を捕捉することにより調製される。さらには、他の実施形態では、化合物は、標的化される薬物送達システム中、例えば、臓器特異的な抗体でコーティングされたりリポソーム中で送達される。そのような実施形態では、リポソームは、臓器に標的化され、臓器により選択的に取り込まれる。

【0089】

本発明の化合物は頬側または舌下投与のために配合されてもよく、その例としては、錠剤、ロゼンジおよびゲルが挙げられる。

【0090】

化合物は、吸入による投与のために配合されてもよい。吸入による投与のために好適な様々な形態は、エアロゾル、ミストまたは粉末を含む。医薬組成物は、好適な噴射剤（例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素または他の好適な気体）の使用と共に、加圧パックまたはネブライザーからのエアロゾルスプレーズンテーションの形態において送達されてもよい。一部の実施形態では、加圧エアロゾルの投与単位は、定量を提供するための弁を提供することにより決定されてもよい。一部の実施形態では、例えば、吸入器または空気吸入器におい

10

20

30

40

50

て使用するための、ゼラチンを含むカプセルおよびカートリッジが、化合物と好適な粉末基剤、例えば、ラクトースまたはデンプンとの粉末混合物を含有するように配合されてもよい。

【0091】

本発明の化合物は外用投与のために配合されてもよく、外用投与は、本明細書において使用される場合、表皮への配合物の塗布による皮内への投与を指す。これらの種類の組成物は、典型的には、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、溶液およびスプレーの形態である。

【0092】

外用塗布用の組成物の配合において有用な担体の代表的な例としては、溶剤（例えば、アルコール、ポリアルコール、水）、クリーム、ローション、軟膏、油、硬膏剤、リポソーム、粉末、エマルジョン、マイクロエマルジョン、および緩衝化溶液（例えば、低張または緩衝生理食塩水）が挙げられる。例えば、クリームは、飽和または不飽和脂肪酸、例えば、ステアリン酸、パルミチン酸、オレイン酸、パルミトオレイン酸、セチル、またはオレイルアルコールを使用して配合されてもよい。クリームはまた、ステアリン酸ポリオキシ-40などの非イオン性界面活性剤を含有してもよい。

10

【0093】

一部の実施形態では、外用配合物はまた賦形剤を含んでもよく、その例は透過増進剤である。これらの剤は、好ましくは、全身吸収をほとんどまたは全く伴わずに、角質層を通じて表皮または真皮へと薬理的に活性の化合物を輸送することができる。皮膚を通じた薬物の透過速度の増進における有効性に関して多様な化合物が評価1されている。

20

【0094】

例えば、様々な皮膚透過促進剤の使用および試験を調査している *Per cut a n e o u s Penetration Enhancers*, Maibach H. I. and Smith H. E. (eds.), CRC Press, Inc., Boca Raton, Fla. (1995)、および Buyuktimkin et al., *Chemical Means of Transdermal Drug Permeation Enhancement in Transdermal and Topical Drug Delivery Systems*, Gosh T. K., Pfister W. R., Yum S. I. (Eds.), Interpharm Press Inc., Buffalo Grove, Ill. (1997) を参照。透過増進剤の代表的な例としては、トリグリセリド（例えば、ダイズ油）、アロエ組成物（例えば、アロエベラゲル）、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、オクトリフェニルポリエチレングリコール (octolyphenylpolyethylene glycol)、オレイン酸、ポリエチレングリコール400、プロピレングリコール、N-デシルメチルスルホキシド (N-decylmethylsulfoxide)、脂肪酸エステル（例えば、イソプロピルミリスレート、メチルラウレート、モノオレイン酸グリセロール、およびモノオレイン酸プロピレングリコール）、およびN-メチルピロリドンが挙げられる。

30

【0095】

外用配合物中の他に、他の種類の配合物中に（適合性である限り）含めることができる。さらに他の賦形剤の代表的な例としては、防腐剤、抗酸化剤、保湿剤、皮膚軟化剤、緩衝化剤、可溶化剤、皮膚保護剤、および界面活性剤が挙げられる。好適な防腐剤としては、アルコール、第四級アミン、有機酸、パラベン、およびフェノールが挙げられる。好適な抗酸化剤としては、アスコルビン酸およびそのエステル、重亜硫酸ナトリウム、ブチル化ヒドロキシトルエン、ブチル化ヒドロキシアニソール、トコフェロール、ならびにEDTAおよびクエン酸のようなキレート剤が挙げられる。好適な保湿剤としては、グリセリン、ソルビトール、ポリエチレングリコール、尿素、およびプロピレングリコールが挙げられる。好適な緩衝化剤としては、クエン酸、塩酸、および乳酸緩衝剤が挙げられる。好適な可溶化剤としては、第四級塩化アンモニウム、シクロデキストリン、安息香酸ベンジル、レシチン、およびポリソルベートが挙げられる。好適な皮膚保護剤としては、ビタミン

40

50

E油、アラトイン (allatoin)、ジメチコン、グリセリン、ワセリン、および酸化亜鉛が挙げられる。

【0096】

経皮配合物は、典型的には、化合物が、ポリマーまたは粘着剤中に溶解および/または分散されて、親油性エマルジョンまたは緩衝化された水性溶液中に配合された、経皮送達デバイスおよび経皮送達パッチを用いる。パッチは、医薬剤の連続的な、拍動性の、またはオンデマンドの送達のために構築されてもよい。化合物の経皮送達は、イオントフォレーシスパッチの手段により達成されてもよい。経皮パッチは、速度制御膜を使用することによりまたは化合物をポリマーマトリックスもしくはゲル内に捕捉することにより吸収速度が緩慢化された化合物の制御送達を提供してもよい。吸収を増加させるために吸収促進剤が使用されてもよく、その例としては、皮膚の通過を補助する吸収性の薬学的に許容される溶剤が挙げられる。

10

【0097】

眼科用配合物としては点眼剤が挙げられる。

【0098】

直腸投与用の配合物としては、浣腸、直腸ゲル、直腸泡、直腸エアロゾル、および停留浣腸が挙げられ、これらは、従来の坐剤基剤、例えば、ココアバターまたは他のグリセリドの他に、合成ポリマー、例えば、ポリビニルピロリドン、およびPEGなどを含有してもよい。直腸または腔投与用の組成物はまた、坐剤として配合されてもよく、坐剤は、化合物を好適な非刺激性の担体および賦形剤、例えば、いずれも周囲温度において固体であるが体温において液体であり、したがって直腸または腔腔中で融解して化合物を放出する、ココアバター、脂肪酸グリセリドの混合物、ポリエチレングリコール、坐剤ワックス、およびその組合せと混合することにより調製することができる。

20

投与量

本明細書において使用される場合、「治療有効量」という用語は、カゼインキナーゼ1アルファ (CK1)、配列類似性83ファミリーメンバーF (FAM83F)、DTWドメイン含有1 (DTWD1)、ジンクフィンガータンパク質91ホモログ (ZFP91)、ZFP62、ZFP36リングフィンガータンパク質様 (ZFP36L2)、リングフィンガータンパク質166 (RNF166)、イカロスファミリージンクフィンガータンパク質1 (IKZF1)、IKZF2、IKZF3、IKZF4、IKZF5、Ras関連タンパク質Rab-28 (RAB28)、グルタチオンS-トランスフェラーゼパイ1 (GSTP1)、GSTP2、ミトコンドリアインポート内膜トランスロカーゼサブユニットTim10 (TIMM10)、GDNF誘導性ジンクフィンガータンパク質1 (GZF1)、初期増殖応答1 (EGR1)、がん過剰メチル化1 (HIC1)、HIC2、インスリノーマ関連タンパク質2 (INSM2)、odd-skipped関連転写因子2 (OSR2)、タンパク質ポリプロモ-1 (PB1)、PRドメインジンクフィンガータンパク質15 (PRD15)、スパルト様転写因子1 (SALL1)、SALL3、SALL4、WIZ、ジンクフィンガーおよびBTBドメイン含有タンパク質17 (ZBT17)、ZBT41、ZBT49、ZBT7A、ZBT7B、ZBTB2、ZBTB39、Kタンパク質と相互作用するジンクフィンガータンパク質1 (ZIK1)、ジンクフィンガータンパク質3 (ZNF3)、ZNF217、ZNF276、ZNF316、ZNF324B、ZNF335、ZNF397、ZNF407、ZNF408、ZNF462、ZNF483、SNF517、ZNF526、ZNF581、ZNF587、ZNF589、ZNF618、ZNF644、ZNF646、ZNF653、ZNF654、ZNF692、ZNF724、ZNF771、ZNF782、ZNF784、ZNF814、ジンクフィンガーおよびSCANDドメイン含有10 (ZSC10)、ZSC22、ZC827、ならびにUFM1特異的ペプチダーゼドメイン含有ジンクフィンガー (ZUFSP) からなる群から選択されるタンパク質の異常な活性により特徴付けられまたは媒介される疾患または障害を患う具体的な患者において所望の治療応答を生じさせるのに効果的な本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体の量を指す。

30

40

50

一部の実施形態では、疾患または障害は、I K Z F 2の異常な活性により特徴付けられまたは媒介される。「治療有効量」という用語は、投与された場合に、治療すべき疾患もしくは障害における肯定的な修飾（例えば、軽快）を誘導し、または疾患もしくは障害の発症もしくは進行を予防するために十分な、または対象において治療されている疾患もしくは障害の症状の1つもしくはより多くを何らかの程度まで緩和し、または単純に疾患（例えば、がん）細胞を殺傷もしくはその増殖を阻害する、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体の量を含む。

【0099】

本発明の化合物の合計の1日当たりの投与量およびその用法は、例えば、妥当な医学的判断を使用して主治医により、標準的な医療プラクティスに従って決められてもよい。任意の具体的な患者のための特定の治療的に効果的な用量は様々な要因に依存し、該要因としては、治療されている疾患または障害およびその重篤度（例えば、その現在の状態）；用いられる特定の化合物の活性；用いられる特定の組成物；患者の年齢、体重、全般的健康状態、性別および食事；投与の時間、投与の経路、および用いられる特定の化合物の排出速度；治療の継続期間；用いられる特定の化合物と組み合わせるまたは同時に使用される薬物；ならびに医学分野において周知の同様の要因が挙げられる（例えば、Goodman and Gilman's, "The Pharmacological Basis of Therapeutics", 10th Edition, A. Gilman, J. Hardman and L. Limbird, eds., McGraw-Hill Press, 155-173, 2001を参照）。

【0100】

本発明の化合物は、広範な投与量範囲にわたり効果的であり得る。一部の実施形態では、合計の1日当たりの投与量（例えば、成人のヒトについて）は、約0.001~約1600mg、0.01~約1000mg、0.01~約500mg、約0.01~約100mg、約0.5~約100mg、1から約100~400mg/日、約1~約50mg/日、および約5~約40mg/日、さらに他の実施形態では、約10~約30mg/日の範囲内であってもよい。個々の投与量は、化合物が1日当たりに投与される回数に依存して所望の投与量を含むように配合されてもよい。例として、カプセルは、約1~約200mgの化合物（例えば、1、2、2.5、3、4、5、10、15、20、25、50、100、150、および200mg）を含むように配合されてもよい。一部の実施形態では、個々の投与量は、化合物が1日当たりに投与される回数に依存して所望の投与量を含むように配合されてもよい。

【0101】

使用方法

一部の態様では、本発明の化合物は、セレブロンによる分解のために標的化され得る、疾患または障害の発端、1つまたはより多くの症状またはマーカーの顕在化、重篤度または進行に参加するタンパク質の異常な活性により特徴付けられ、かつ標的化されたタンパク質の分解が治療的利益を付与することがある、疾患および障害の治療において有用であり得る。疾患または障害は、上記に開示されるように、非病的状態と比較して上昇したタンパク質レベルを伴うことがある異常なタンパク質活性により特徴付けられまたは媒介されると言われることがある。「疾患」は、動物がホメオスタシスを維持できず、かつ疾患が寛解されない場合に、動物の健康状態が増悪し続ける動物の健康状態として一般にみなされる。対照的に、動物における「障害」は、動物がホメオスタシスを維持できるが、動物の健康状態が障害の非存在下におけるよりも好都合なものではない健康状態である。治療されないままの場合、障害は、動物の健康状態のさらなる減少を必ずしも引き起こさない。一部の実施形態では、本出願の化合物は、増殖性疾患および障害（例えば、がんまたは良性新生物）の治療において有用であり得る。本明細書において使用される場合、「細胞増殖性疾患または障害」という用語は、非がん性状態、前がん性状態、およびがんを含む、制御されないまたは異常な細胞増殖、または両方により特徴付けられる状態を指す。

【0102】

「対象」（または「患者」）という用語は、本明細書において使用される場合、指し示される疾患または障害を被りやすいまたはそれを患う動物界の全てのメンバーを含む。一部の実施形態では、対象は、哺乳動物、例えば、ヒトまたは非ヒト哺乳動物である。方法はまた、伴侶動物、例えば、イヌおよびネコの他に、家畜類、例えば、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、ならびに他の家畜化された動物および野生動物に応用可能である。本発明による治療を「必要とする」対象は、特定の疾患または障害を「患っているまたは患っていることが疑われる」者であり得、陽性の診断をされたか、または他に十分な数のリスク因子もしくは医療専門家が対象が疾患もしくは障害を患っていると診断もしくは疑う可能性があるような十分な数もしくは組合せの徴候もしくは症状を示す者であり得る。そのため、特定の疾患または障害を患っているまたは患っていることが疑われる対象は、必ずしも2つの別個の群ではない。

10

【0103】

本発明の化合物を用いる治療に適したものであり得る例示的な種類の非がん性（例えば、細胞増殖性）疾患または障害としては、炎症性疾患および状態、自己免疫疾患、神経変性疾患、心臓疾患、ウイルス性疾患、慢性および急性の腎臓疾患または傷害、代謝性疾患、アレルギー性および遺伝性疾患が挙げられる。

【0104】

特定の非がん性疾患および障害の代表的な例としては、関節リウマチ、円形脱毛症、リンパ増殖性状態、自己免疫性血液学的障害（例えば、溶血性貧血、再生不良性貧血、無汗性外胚葉異形成症（*anhidrotic ectodermal dysplasia*）、赤芽球癆および特発性血小板減少症）、胆嚢炎、先端巨大症、リウマチ性脊椎炎、変形性関節症、痛風、強皮症、敗血症、敗血症性ショック、涙腺炎、クリオピリン関連周期性症候群（*CAPS*）、エンドトキシンショック、子宮内膜炎、グラム陰性敗血症、乾性角結膜炎、毒性ショック症候群、喘息、成人呼吸窮迫症候群、慢性閉塞性肺疾患、慢性肺炎、慢性移植片拒絶、化膿性汗腺炎、炎症性腸疾患、クローン病、ベーチェット症候群、全身性ループスエリテマトーデス、糸球体腎炎、多発性硬化症、若年発症糖尿病、自己免疫性網膜ぶどう膜炎、自己免疫性血管炎、甲状腺炎、アジソン病、扁平苔癬、虫垂炎、水疱性天疱瘡、尋常性天疱瘡、落葉性天疱瘡、新生物随伴性天疱瘡、重症筋無力症、免疫グロブリンA腎症、自己免疫性甲状腺炎または橋本病、シェーグレン症候群、白斑、ウェグナー肉芽腫症、肉芽腫性睪丸炎、自己免疫性卵巣炎、サルコイドーシス、リウマチ性心炎、強直性脊椎炎、グレーブス病、自己免疫性血小板減少性紫斑病、乾癬、乾癬性関節炎、湿疹、疱疹状皮膚炎、潰瘍性大腸炎、膵臓線維症、肝炎、肝臓線維症、CD14媒介性敗血症、非CD14媒介性敗血症、急性および慢性腎疾患、過敏性腸症候群、発熱、再狭窄、大脳マラリア、子宮頸管炎、卒中および虚血性傷害、神経外傷、急性および慢性疼痛、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、慢性心不全、鬱血性心不全、急性冠症候群、悪液質、マラリア、癲病、リーシュマニア症、ライム病、ライター症候群、急性滑膜炎、筋肉変性、滑液包炎、腱炎、腱鞘炎、脱出性（*herniated*）、破裂性、または脱出性（*prolapsed*）椎間板症候群、大理石骨病、鼻副鼻腔炎、血栓症、珪肺症、肺サルコーシス（*pulmonary sarcosis*）、骨再吸収疾患、例えば、骨粗しょう症、移植片対宿主反応、線維筋痛症、AIDSおよび他のウイルス性疾患、例えば、帯状疱疹、単純ヘルペスIまたはII型、インフルエンザウイルスおよびサイトメガロウイルス、I型およびII型糖尿病、肥満症、インスリン抵抗性および糖尿病網膜症、22q11.2欠失症候群、アンジェルマン症候群、カナバン病、セリアック病、シャルコー-マリー-トゥース病、色覚異常、猫鳴き、ダウン症候群、嚢胞性線維症、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、血友病、クラインフレター症候群（*Klinefleters syndrome*）、神経線維腫症、フェニルケトン尿症、ブラダー-ウィリ症候群、乳児突然死症候群、鎌状赤血球疾患、テイ-サックス病、ターナー症候群、尿素サイクル障害、サラセミア、中耳炎、腭炎、耳下腺炎、心膜炎、腹膜炎、咽頭炎、胸膜炎、静脈炎、肺臓炎、嚢胞性線維症、ぶどう膜炎、多発性筋炎、直腸炎、間質性肺線維症、皮膚筋炎、動脈硬化症、筋萎縮性側索硬化症、非社交性（*asociality*）、免疫応答、静脈怒張、

20

30

40

50

慢性再発性酵母膣炎を含む膣炎、鬱病、ならびに乳児突然死症候群が挙げられる。

【0105】

他の実施形態では、方法は、がんを有する対象を治療することを対象とする。概括的に言えば、本発明の化合物は、癌腫（原発性腫瘍および転移性腫瘍の両方を含む固形腫瘍）、肉腫、黒色腫、ならびに白血病、リンパ腫および多発性骨髄腫を含む血液がん（リンパ球、骨髄および/またはリンパ節を含む血液に影響するがん）の治療において効果的であり得る。成人腫瘍/がんおよび小児腫瘍/がんが含まれる。がんは、血管新生した、または未だ実質的に血管新生していない、または血管新生していない腫瘍であってもよい。

【0106】

がんの代表的な例としては、副腎皮質癌 (adenocortical carcinoma)、AIDS関連がん (例えば、カポジおよびAIDS関連リンパ腫)、虫垂がん、小児がん (例えば、小児小脳星状細胞腫、小児大脳星状細胞腫)、基底細胞癌、皮膚がん (非黒色腫)、胆道がん、肝臓外胆管がん、肝内胆管がん、膀胱がん、泌尿器膀胱がん、脳のがん (例えば、神経膠腫および膠芽腫、例えば、脳幹部神経膠腫、小脳星状細胞腫、大脳星状細胞腫/悪性神経膠腫、上衣腫、髄芽腫、テント上原始神経外胚葉腫瘍 (supratentorial primitive neuroectodermal tumors)、視覚路および視床下部神経膠腫)、乳がん、気管支腺腫/カルチノイド、カルチノイド腫瘍、神経系がん (例えば、中枢神経系がん、中枢神経系リンパ腫)、子宮頸がん、慢性骨髄増殖性障害、結腸直腸がん (例えば、結腸がん、直腸がん)、リンパ系新生物、菌状息肉腫 (mycosis fungoides)、セザリー症候群、子宮内膜がん、食道がん、頭蓋外生殖細胞腫瘍、性腺外生殖細胞腫瘍、肝臓外胆管がん、眼がん、眼内黒色腫、網膜芽腫、胆嚢がん、胃腸がん (例えば、胃がん、小腸がん、胃腸カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍 (GIST))、胆管癌、生殖細胞腫瘍、卵巢生殖細胞腫瘍、妊娠性絨毛腫瘍 神経膠腫、頭頸部がん、神経内分泌腫瘍、ホジキンリンパ腫、アン・アーバーステージIIIおよびステージIV小児非ホジキンリンパ腫、ROS1陽性難治性非ホジキンリンパ腫、白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫、下咽頭がん、眼内黒色腫、目のがん、膵島細胞腫瘍 (内分泌性膵臓)、腎臓がん (例えば、ウィルムス腫瘍、腎細胞癌)、肝臓がん、肺がん (例えば、非小細胞肺がんおよび小細胞肺がん)、ALK陽性未分化大細胞リンパ腫、ALK陽性進行性悪性固形新生物、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症 (Waldenström's macroglobulinemia)、黒色腫、眼内 (眼) 黒色腫、メルケル細胞癌、中皮腫、原発不明転移性扁平上皮性頸部がん、多発性内分泌腺腫症 (MEN)、骨髄異形成症候群、骨髄異形成 (myelodysplastic) / 骨髄増殖性疾患、鼻咽頭がん、神経芽腫、口のがん (例えば、口がん (mouth cancer)、口唇がん、口腔がん (oral cavity cancer)、舌がん、口咽頭がん、咽頭がん、喉頭がん)、卵巢がん (例えば、卵巢上皮がん、卵巢生殖細胞腫瘍、卵巢低悪性度腫瘍)、膵臓がん、膵島細胞膵臓がん、副鼻腔および鼻腔がん、副甲状腺がん、陰茎がん、咽頭がん、褐色細胞腫、松果体芽腫、転移性甲状腺未分化がん、未分化甲状腺がん、甲状腺乳頭がん、下垂体腫瘍、血漿細胞新生物/多発性骨髄腫、肺胸膜芽細胞腫、前立腺がん、網膜芽腫 横紋筋肉腫、唾液腺がん、子宮がん (例えば、子宮内膜がん (endometrial uterine cancer)、子宮肉腫、子宮体がん)、扁平細胞癌、精巣がん、胸腺腫、胸腺癌、甲状腺がん、若年性黄色肉芽腫、腎盂および尿管および他の泌尿器臓器の移行細胞がん、尿道がん、妊娠性絨毛腫瘍、膣がん、外陰がん、肝芽腫、ラプドイド腫瘍、ならびにウィルムス腫瘍が挙げられる。

【0107】

本発明の化合物を用いて治療可能であり得る肉腫としては、軟組織および骨の両方のがんが同様に挙げられ、その代表的な例としては、骨肉腫または骨原性肉腫 (骨) (例えば、ユーイング肉腫)、軟骨肉腫 (軟骨)、平滑筋肉腫 (平滑筋)、横紋筋肉腫 (骨格筋)、中皮肉腫または中皮腫 (身体腔の膜状内壁)、線維肉腫 (線維組織)、血管肉腫または血管内皮腫 (血管)、脂肪肉腫 (脂肪組織)、神経膠腫または星状細胞腫 (脳において見出される神経原性結合組織)、粘液肉腫 (原始胚結合組織)、間葉系 (mesenchy

10

20

30

40

50

m o u s) または混合性中胚葉腫瘍 (混合性結合組織種) 、 および組織球性肉腫 (免疫のがん) が挙げられる。

【 0 1 0 8 】

一部の実施形態では、本発明の方法は、血液系、肝臓 (肝細胞) 、脳、肺、結腸直腸 (例えば、結腸) 、膵臓、前立腺、卵巣、乳房、皮膚 (例えば、黒色腫) 、および子宮内膜の細胞増殖性疾患または障害を有する対象の治療を伴う。

【 0 1 0 9 】

本明細書において使用される場合、「血液系の細胞増殖性疾患または障害」としては、リンパ腫、白血病、骨髄新生物、肥満細胞新生物、脊髄形成異常、良性モノクローナルガンマグロブリン血症、リンパ腫様丘疹症、真性多血症、慢性骨髄球性白血病、原因不明の骨髄異形成、および本態性血小板血症が挙げられる。血液がんの代表的な例としては、そのため、多発性骨髄腫、リンパ腫 (T 細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫 (びまん性大 B 細胞リンパ腫 (D L B C L) 、濾胞性リンパ腫 (F L) 、マンツル細胞リンパ腫 (M C L)) および A L K + 未分化大細胞リンパ腫 (例えば、びまん性大 B 細胞リンパ腫 (例えば、胚中心 B 細胞様びまん性大 B 細胞リンパ腫または活性化 B 細胞様びまん性大 B 細胞リンパ腫) 、パーキットリンパ腫 / 白血病、マンツル細胞リンパ腫、縦隔 (胸腺) 大 B 細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫 / ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、難治性 B 細胞非ホジキンリンパ腫、および再発性 B 細胞非ホジキンリンパ腫から選択される B 細胞非ホジキンリンパ腫、小児リンパ腫、およびリンパ球および皮膚起源のリンパ腫、例えば、小リンパ球性リンパ腫、原発性 CNS リンパ腫 (P C N S L) 、辺縁帯リンパ腫 (M Z L) 、慢性リンパ性白血病 (C L L) 、小児白血病、有毛細胞白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄球性白血病、急性骨髄性白血病 (例えば、急性単球性白血病) 、慢性リンパ性白血病、小リンパ球性白血病、慢性骨髄球性白血病、慢性骨髄性白血病、および肥満細胞白血病を含む白血病、骨髄新生物ならびに肥満細胞新生物を挙げることができる。

【 0 1 1 0 】

本明細書において使用される場合、「肝臓の細胞増殖性疾患または障害」は、肝臓に影響する全ての形態の細胞増殖性障害を含む。肝臓の細胞増殖性障害としては、肝臓がん (例えば、肝細胞癌、肝内胆管癌および肝芽腫) 、肝臓の前がんまたは前がん性状態、肝臓の良性の成長物または病変、および肝臓の悪性の成長物または病変、ならびに肝臓以外の身体中の組織および臓器中の転移性の病変を挙げることができる。脳の細胞増殖性障害としては、肝臓の過形成、化生、および異形成を挙げることができる。

【 0 1 1 1 】

本明細書において使用される場合、「脳の細胞増殖性疾患または障害」は、脳に影響する全ての形態の細胞増殖性障害を含む。脳の細胞増殖性障害としては、脳のがん (例えば、神経膠腫、膠芽腫、髄膜腫、下垂体腺腫、前庭神経鞘腫、および未分化神経外胚葉性腫瘍 (髄芽腫)) 、脳の前がんまたは前がん性状態、脳の良性の成長物または病変、および脳の悪性の成長物または病変、ならびに脳以外の身体中の組織および臓器中の転移性の病変を挙げることができる。脳の細胞増殖性障害としては、脳の過形成、化生、および異形成を挙げることができる。

【 0 1 1 2 】

本明細書において使用される場合、「肺の細胞増殖性疾患または障害」は、肺細胞に影響する全ての形態の細胞増殖性障害を含む。肺の細胞増殖性障害としては、肺がん、肺の前がんまたは前がん性状態、肺の良性の成長物または病変、ならびに肺以外の身体中の組織および臓器中の転移性の病変が挙げられる。肺がんとしては、肺の全ての形態のがん、例えば、悪性肺新生物、原位置 (i n s i t u) の癌腫、定型カルチノイド腫瘍、および非定型カルチノイド腫瘍が挙げられる。肺がんとしては、小細胞肺がん (「 S L C L 」) 、非小細胞肺がん (「 N S C L C 」) 、扁平細胞癌、腺癌、小細胞癌、大細胞癌、扁平細胞癌、および中皮腫が挙げられる。肺がんとしては、「癒痕癌」、細気管支肺胞癌、巨細胞癌、紡錘細胞癌、および大細胞神経内分泌癌を挙げることができる。肺がんとしては

10

20

30

40

50

、組織学的なおよび超微細構造の不均質性（例えば、混合性細胞種）を有する肺新生物が挙げられる。

【0113】

本明細書において使用される場合、「結腸の細胞増殖性疾患または障害」は、結腸細胞に影響する全ての形態の細胞増殖性障害を含み、これには、結腸がん、結腸の前がんまたは前がん性状態、結腸の腺腫様ポリープおよび結腸の異時性病変が含まれる。結腸がんとしては、弧発性および遺伝性の結腸がん、悪性結腸新生物、原位置の癌腫、定型カルチノイド腫瘍、および非定型カルチノイド腫瘍、腺癌、扁平細胞癌、ならびに扁平細胞癌が挙げられる。結腸がんは、遺伝性症候群、例えば、遺伝性非ポリポーシス結腸直腸がん、家族性腺腫様ポリポーシス、MYH関連ポリポーシス、ガードナー症候群、ポイツ-ジェガース症候群、ターコット症候群および若年性ポリポーシスと関連付けられ得る。結腸の細胞増殖性障害はまた、結腸の過形成、化生、および異形成により特徴付けられるものであってもよい。

10

【0114】

本明細書において使用される場合、「膵臓の細胞増殖性疾患または障害」は、膵臓細胞に影響する全ての形態の細胞増殖性障害を含む。膵臓の細胞増殖性障害としては、膵臓がん、膵臓の前がんまたは前がん性状態、膵臓の過形成、および膵臓の異形成、膵臓の良性の成長物または病変、および膵臓の悪性の成長物または病変、ならびに膵臓以外の身体中の組織および臓器中の転移性の病変を挙げることができる。膵臓がんとしては、膵臓の全ての形態のがんが挙げられ、これには、管腺癌、腺扁平上皮癌、多形性巨細胞癌、粘液性腺癌、破骨細胞様巨細胞癌、粘液性嚢胞腺癌、腺房癌、未分類大細胞癌、小細胞癌、膵芽腫、乳頭状新生物、粘液性嚢胞腺腫、乳頭状嚢胞性新生物、ならびに漿液性嚢胞腺腫、ならびに組織学的なおよび超微細構造の不均質性（例えば、混合性細胞種）を有する膵臓新生物が含まれる。

20

【0115】

本明細書において使用される場合、「前立腺の細胞増殖性疾患または障害」は、前立腺に影響する全ての形態の細胞増殖性障害を含む。前立腺の細胞増殖性障害としては、前立腺がん、前立腺の前がんまたは前がん性状態、前立腺の良性の成長物または病変、および前立腺の悪性の成長物または病変、ならびに前立腺以外の身体中の組織および臓器中の転移性の病変を挙げることができる。前立腺の細胞増殖性障害としては、前立腺の過形成、化生、および異形成を挙げることができる。

30

【0116】

本明細書において使用される場合、「卵巣の細胞増殖性疾患または障害」は、卵巣の細胞に影響する全ての形態の細胞増殖性障害を含む。卵巣の細胞増殖性障害としては、卵巣の前がんまたは前がん性状態、卵巣の良性の成長物または病変、卵巣がん、ならびに卵巣以外の身体中の組織および臓器中の転移性の病変を挙げることができる。卵巣の細胞増殖性障害としては、卵巣の過形成、化生、および異形成を挙げることができる。

【0117】

本明細書において使用される場合、「乳房の細胞増殖性疾患または障害」は、乳房細胞に影響する全ての形態の細胞増殖性障害を含む。乳房の細胞増殖性障害としては、乳がん、乳房の前がんまたは前がん性状態、乳房の良性の成長物または病変、ならびに乳房以外の身体中の組織および臓器中の転移性の病変を挙げることができる。乳房の細胞増殖性障害としては、乳房の過形成、化生、および異形成を挙げることができる。

40

【0118】

本明細書において使用される場合、「皮膚の細胞増殖性疾患または障害」は、皮膚細胞に影響する全ての形態の細胞増殖性障害を含む。皮膚の細胞増殖性障害としては、皮膚の前がんまたは前がん性状態、皮膚の良性の成長物または病変、黒色腫、悪性黒色腫または皮膚の他の悪性の成長物もしくは病変、ならびに皮膚以外の身体中の組織および臓器中の転移性の病変を挙げることができる。皮膚の細胞増殖性障害としては、皮膚の過形成、化生、および異形成を挙げることができる。

50

【 0 1 1 9 】

本明細書において使用される場合、「子宮内膜の細胞増殖性疾患または障害」は、子宮内膜に影響する全ての形態の細胞増殖性障害を含む。子宮内膜の細胞増殖性障害としては、子宮内膜がん、子宮内膜の前がんまたは前がん性状態、子宮内膜の良性の成長物または病変、および子宮内膜の悪性の成長物または病変、ならびに子宮内膜以外の身体中の組織および臓器中の転移性の病変を挙げることができる。子宮内膜の細胞増殖性障害としては、子宮内膜の過形成、化生、および異形成を挙げることができる。

【 0 1 2 0 】

本発明の化合物は、患者、例えば、がん患者に、単剤療法としてまたは併用療法によって、およびフロントライン療法に非応答性の患者のためのフロントライン療法または後続療法として投与されてもよい。療法は、単独もしくは他の治療との組合せのいずれかでの「ファーストライン」、すなわち、以前の抗がん治療レジメンを受けていない患者における初期治療として、または単独もしくは他の治療との組合せのいずれかでの、以前の抗がん治療レジメンを受けた患者における治療としての「セカンドライン」、または単独もしくは他の治療との組合せのいずれかでの「サードライン」、「フォースライン」などの治療であってもよい。療法はまた、部分的に成功したが具体的な治療に対して不耐性である以前の治療を受けた患者に与えられてもよい。療法はまた、補助治療として、すなわち、検出可能な疾患を現在有しないまたは腫瘍の外科的除去後の患者におけるがんの再発を予防するために与えられてもよい。そのため、一部の実施形態では、化合物は、別の療法、例えば、化学療法、放射免疫療法、外科療法、免疫療法、放射線療法、標的化療法またはその任意の組合せを与えられた患者に投与されてもよい。

10

20

【 0 1 2 1 】

本出願の方法は、単回用量または複数用量（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、10、15、20、またはより多くの用量）における患者への本発明の化合物またはその医薬組成物の投与を伴ってもよい。例えば、投与の頻度は、1日に1回から8週毎に約1回までの範囲内であってもよい。一部の実施形態では、投与の頻度は、1、2、3、4、5または6週間の1日に約1回からの範囲内であり、他の実施形態では、3週（21日）間の1日毎の投与を含む28日サイクルを伴う。

【 0 1 2 2 】

併用療法

本発明の化合物は、疾患および障害の治療において、少なくとも1つの他の活性剤、例えば、抗がん剤またはレジメンと組み合わせて使用されてもよい。この文脈における「組み合わせて」という用語は、剤が併用投与されることを意味し、これは、同じもしくは別々の投与形態による実質的に同期間の投与、または逐次的、例えば、同じ治療レジメンの部分としてもしくは連続的な治療レジメンによる投与を含む。そのため、逐次的に与えられる場合、第2の化合物の投与の開始時に、2つの化合物のうちの1つ目は、一部の場合には、治療の部位において効果的な濃度で依然として検出可能である。順序および時間間隔は、それらが（例えば、それらがそれ以外に投与された場合よりも増加した利益を提供するように相乗的に）一緒に作用できるように決定されてもよい。例えば、治療剤は、異なる時点において任意の順序において同時または逐次的に投与されてもよいが、同時に投与されない場合、それらは、相乗的な様式であり得る所望の治療効果を提供するように時間的に十分に近く投与されてもよい。そのため、該用語は、正確に同じ時点での活性剤の投与に限定されない。

30

40

【 0 1 2 3 】

一部の実施形態では、治療レジメンは、疾患または状態（例えば、がん）の治療において使用するために公知の1つまたはより多くの追加の治療剤と組み合わせた本発明の化合物の投与を含んでもよい。追加の抗がん治療剤の投与量は、公知のまたは推奨される用量と同じまたはそれよりいっそう低いものであってもよい。Hardman et al., eds., Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis Of Therapeutics, 10th ed., McGraw-Hill

50

1, New York, 2001; Physician's Desk Reference 60th ed., 2006を参照。例えば、本発明の化合物と組み合わせて使用されてもよい抗がん剤は当該技術分野において公知である。例えば、米国特許第9,101,622号明細書(そのセクション5.2)および米国特許第9,345,705 B2号明細書(その第12~18欄)を参照。追加の活性剤および治療レジメンの代表的な例としては、放射線療法、化学療法薬(例えば、有糸分裂阻害剤、血管新生阻害剤、抗ホルモン、オートファジー阻害剤、アルキル化剤、インターカレーティング抗生物質(intercalating antibiotics)、増殖因子阻害剤、抗アンドロゲン、シグナル伝達経路阻害剤、抗微小管剤、白金配位複合体、HDAC阻害剤、プロテアソーム阻害剤、およびトポイソメラーゼ阻害剤)、免疫調節剤、治療的抗体(例えば、一特異性および二重特異性抗体)およびCAR-T療法が挙げられる。

10

【0124】

一部の実施形態では、本発明の化合物および追加の(例えば、抗がん)治療剤は、5分未満の間隔、30分未満の間隔、1時間未満の間隔、約1時間の間隔、約1~約2時間の間隔、約2時間~約3時間の間隔、約3時間~約4時間の間隔、約4時間~約5時間の間隔、約5時間~約6時間の間隔、約6時間~約7時間の間隔、約7時間~約8時間の間隔、約8時間~約9時間の間隔、約9時間~約10時間の間隔、約10時間~約11時間の間隔、約11時間~約12時間の間隔、約12時間~18時間の間隔、18時間~24時間の間隔、24時間~36時間の間隔、36時間~48時間の間隔、48時間~52時間の間隔、52時間~60時間の間隔、60時間~72時間の間隔、72時間~84時間の間隔、84時間~96時間の間隔、または96時間~120時間の部分(part)で投与されてもよい。2つまたはより多くの抗がん治療剤は、同じ患者来院内に投与されてもよい。

20

【0125】

一部の実施形態では、本発明の化合物および追加の剤または治療剤(例えば、抗がん治療剤)は、周期的に投与される。サイクリング療法は、抗がん治療剤の一方もしくは両方に対する抵抗性の発生を低減するため、抗がん治療剤の一方もしくは両方の副作用を回避もしくは低減するため、および/または療法の有効性を向上させるために、ある期間にわたる1つの抗がん治療剤の投与、続いてある期間にわたる第2の抗がん治療剤の投与およびこの逐次投与、すなわち、サイクルを繰り返すことを伴う。がん治療の文脈における1つの例では、サイクリング療法は、抗がん治療剤の1つに対する抵抗性の発生を低減するため、抗がん治療剤の1つの副作用を回避もしくは低減するため、および/または抗がん治療剤の有効性を向上させるために、ある期間にわたる第1の抗がん治療剤の投与、続いてある期間にわたる第2の抗がん治療剤の投与、任意選択的に、続いてある期間にわたる第3の抗がん治療剤の投与など、ならびにこの逐次投与、すなわち、サイクルを繰り返すことを伴う。

30

【0126】

薬学的キット

本発明の組成物はキットまたは薬学的システムに集められてもよい。本発明のこの態様によるキットまたは薬学的システムは、本発明の化合物またはその医薬組成物を含有する1つまたはより多くの容器、例えば、バイアル、チューブ、アンプル、またはボトルをその中に緊密に閉じ込めて有するキャリアまたはパッケージ、例えば、箱、カートン、またはチューブなどを含む。本発明のキットまたは薬学的システムはまた、化合物および組成物を使用するための印刷された説明書を含んでもよい。

40

【0127】

本出願のこれらおよび他の態様は、以下の実施例を考慮することでさらに理解され、該実施例は、本出願のある特定の具体的な実施形態の実例を示すことが意図され、請求項により定義されるようなその範囲を限定することは意図されない。

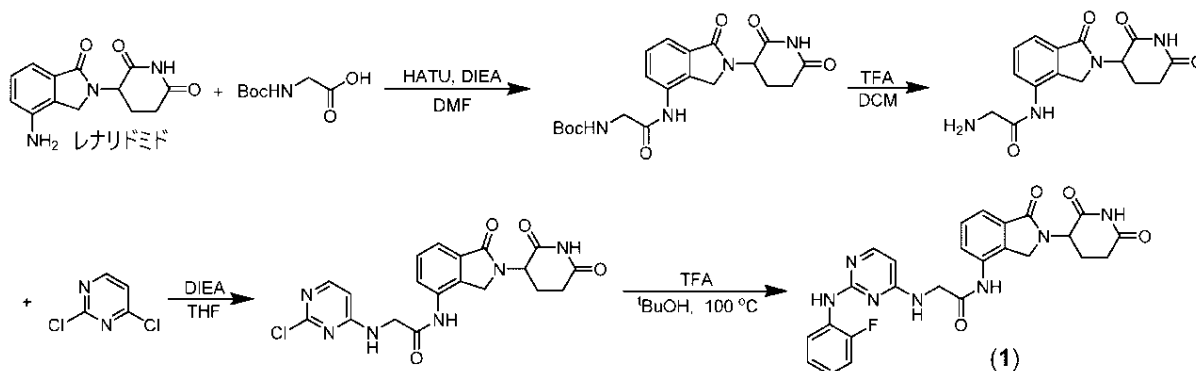
【実施例】

【0128】

50

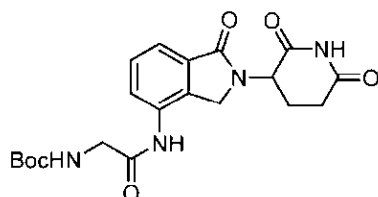
実施例 1 : N - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 4 - イル) - 2 - ((2 - ((2 - フルオロフェニル) アミノ) ピリジン - 4 - イル) アミノ) アセトアミド (1) の合成。

【化 3 4】



10

【化 3 5】



20

(2 - ((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) アミノ) - 2 - オキソエチル) - カルバミン酸 tert - ブチル

【 0 1 2 9】

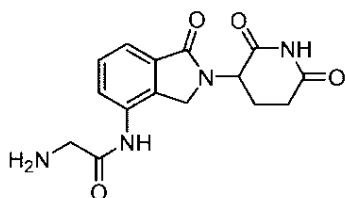
DMF (30 mL) 中の (tert - ブトキシカルボニル) グリシン (2 . 1 g 、 12 mmol) 、 DIEA (5 mL 、 30 mmol) の溶液に 1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジニウム 3 - オキシドヘキサフルオロホスフェート (HATU) (4 . 94 g 、 13 mmol) を加え、 0 . 5 h 攪拌し、次にレナリドミド (2 . 59 g 、 10 mmol) を加え、混合物を次に室温でさらに 1 h 攪拌した。混合物を次にシリカゲル (MeOH / DCM = 0 ~ 10 %) により精製して表題化合物を得た。

30

【 0 1 3 0】

LCMS (m / z) : 417 [M + H] + .

【化 3 6】



40

2 - アミノ - N - (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) アセトアミド

【 0 1 3 1】

DCM (30 mL) 中の (2 - ((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) アミノ) - 2 - オキソエチル) - カルバミン酸 tert - ブチルの溶液に TFA (10 mL) を加え、室温で 3 h 攪拌した。混合物を次に真空中で濃縮させ、シリカゲル (MeOH / DCM = 0 ~ 30 %) により精製して表題化

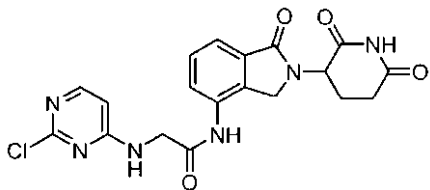
50

合物 (972 mg、2ステップで23%) を得た。

【0132】

LCMS (m / z) : 317 [M + H] ⁺ .

【化37】



10

2 - ((2 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - N - (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) アセトアミド

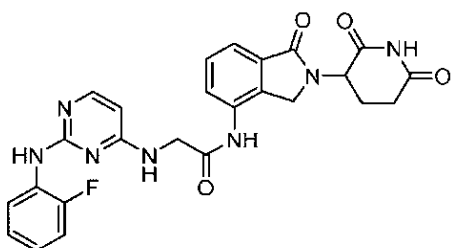
【0133】

THF (20 mL) 中の 2 - アミノ - N - (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) アセトアミド (972 mg、2.26 m
mol) および 2 , 4 - ジクロロピリミジン (332 mg、2.26 mmol) の溶液に
DIEA (1.1 mL、6.78 mmol) を加え、次に終夜攪拌した。混合物を次に真
空中で濃縮させ、シリカゲル (MeOH / DCM = 0 ~ 10%) により精製して表題化合
物 (693 mg、72%) を得た。

【0134】

LCMS (m / z) : 429 [M + H] ⁺ .

【化38】



(1)

20

30

【0135】

^tBuOH (1 mL) 中の 2 - ((2 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - N - (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) アセトアミド (50 mg、0.12 mmol) および 2 - フルオロアニリン (13 mg、0.12 mmol) の溶液に TFA (18 μL、0.24 mmol) を加え、次に混合物を終夜加熱して還流させた。混合物を次に真空中で濃縮させ、分取 HPLC (MeOH / H₂O、0.05% の TFA) により精製して化合物 1 (4.6 mg、6%) を得た。

【0136】

¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 11.05 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 9.38 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.83 - 7.74 (m, 2H), 7.57 - 7.49 (m, 2H), 7.26 - 7.16 (m, 1H), 7.08 - 6.97 (m, 1H), 6.45 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.16 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.31 - 4.22 (m, 4H), 2.93 (ddd, J = 17.4, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.24 (qd, J = 13.2, 4.5 Hz, 1H), 2.03 (ddd, J = 10.3, 5.4, 2.8 Hz, 1H) .

40

【0137】

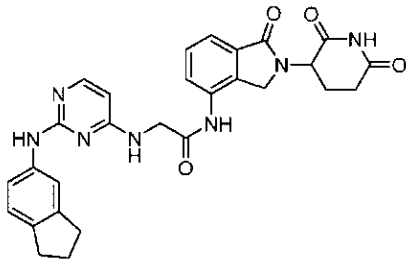
LCMS (m / z) : 504 [M + H] ⁺ .

【0138】

50

実施例 2 : 2 - ((2 - ((2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) アミノ)
ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - N - (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) アセトアミド (2) の合成。

【化 3 9】



10

【 0 1 3 9】

^tBuOH (1 mL) 中の 2 - ((2 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - N - (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) アセトアミド (50 mg、0.12 mmol) および 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - アミン (16 mg、0.12 mmol) の溶液に TFA (18 μL、0.24 mmol) を加え次に混合物を終夜加熱して還流させた。混合物を次に真空中で濃縮させ、分取 HPLC (MeOH / H₂O、0.05 % の TFA) により精製して化合物 2 (4.4 mg、6 %) を得た。

20

【 0 1 4 0】

¹H NMR (500 MHz , DMSO - d₆) 11.01 (s , 1H) , 10.32 (s , 1H) , 10.11 (s , 1H) , 9.30 (t , J = 5.9 Hz , 1H) , 7.82 (d , J = 7.2 Hz , 1H) , 7.58 - 7.48 (m , 2H) , 7.34 (s , 1H) , 7.26 - 7.18 (m , 2H) , 7.08 (d , J = 8.0 Hz , 1H) , 6.39 (d , J = 7.2 Hz , 1H) , 5.12 (dd , J = 13.3 , 5.1 Hz , 1H) , 4.33 - 4.25 (m , 4H) , 2.85 (dt , J = 14.5 , 7.7 Hz , 2H) , 2.73 (q , J = 7.5 Hz , 4H) , 2.07 - 1.96 (m , 2H) , 1.91 (p , J = 7.0 Hz , 2H) .

30

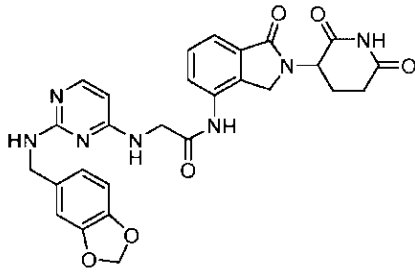
【 0 1 4 1】

LCMS (m / z) : 526 [M + H]⁺ .

【 0 1 4 2】

実施例 3 : 2 - ((2 - ((ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - N - (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) アセトアミド (3) の合成。

【化 4 0】



40

【 0 1 4 3】

^tBuOH (1 mL) 中の 2 - ((2 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - N - (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) アセトアミド (50 mg、0.12 mmol) およびベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソ

50

ール - 5 - イルメタンアミン (18 mg、0.12 mmol) の溶液に TFA (18 μ L、0.24 mmol) を加え、次に混合物を終夜加熱して還流させた。混合物を次に真空中で濃縮させ、分取 HPLC (MeOH/H₂O、0.05% の TFA) により精製して化合物 3 (6.5 mg、4%) を得た。

【0144】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 11.02 (s, 1H), 9.85 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.76 - 6.65 (m, 2H), 5.90 (s, 2H), 5.86 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.36 - 4.22 (m, 4H), 4.09 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.92 (ddd, J = 17.2, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.69 - 2.57 (m, 1H), 2.32 - 2.18 (m, 1H), 2.03 - 1.96 (m, 1H).

10

【0145】

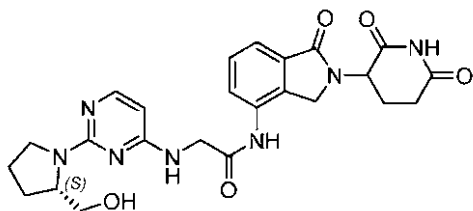
LCMS (m/z): 544 [M+H]⁺.

【0146】

実施例 4: N - (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) - 2 - ((2 - ((S) - 2 - (ヒドロキシメチル)ピロリジン - 1 - イル)ピリミジン - 4 - イル)アミノ)アセトアミド (4) の合成。

20

【化 4 1】



【0147】

^tBuOH (1 mL) 中の 2 - ((2 - クロロピリミジン - 4 - イル)アミノ) - N - (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)アセトアミド (50 mg、0.12 mmol) および (S) - ピロリジン - 2 - イルメタノール (12 mg、0.12 mmol) の溶液に TFA (18 μ L、0.24 mmol) を加え、次に混合物を終夜加熱して還流させた。混合物を次に真空中で濃縮させ、分取 HPLC (MeOH/H₂O、0.05% の TFA) により精製して化合物 4 (1.9 mg、3%) を得た。

30

【0148】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 11.88 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.57 - 7.46 (m, 2H), 6.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.18 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.42 - 4.26 (m, 4H), 3.64 - 3.34 (m, 4H), 2.94 (ddd, J = 18.1, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.67 - 2.60 (m, 1H), 2.30 (dd, J = 13.1, 4.6 Hz, 1H), 2.10 - 1.90 (m, 6H).

40

【0149】

LCMS (m/z): 494 [M+H]⁺.

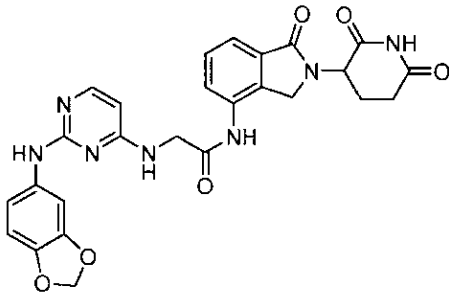
【0150】

実施例 5: 2 - ((2 - (ベンゾ[d][1,3]ジオキサール - 5 - イルアミノ)ピリミジン - 4 - イル)アミノ) - N - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル)

50

- 1 - オキソイソインドリン - 4 - イル) アセトアミド (5) の合成。

【化 4 2】



10

【 0 1 5 1】

^tBuOH (1 mL) 中の 2 - ((2 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - N - (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) アセトアミド (60 mg、0 . 14 mmol) および 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 6 - アミン (21 mg、0 . 14 mmol) の溶液に TFA (21 μ L、0 . 28 mmol) を加え、次に混合物を終夜加熱して還流させた。混合物を次に真空中で濃縮させ、分取 HPLC (MeOH / H₂O、0 . 05 % の TFA) により精製して化合物 5 (5 . 2 mg、6 %) を得た。

【 0 1 5 2】

¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 11 . 02 (s, 1 H), 10 . 25 (s, 1 H), 10 . 12 (s, 1 H), 9 . 28 (s, 1 H), 7 . 83 - 7 . 74 (m, 2 H), 7 . 56 - 7 . 47 (m, 2 H), 7 . 01 (d, J = 2 . 5 Hz, 1 H), 6 . 97 (d, J = 8 . 6 Hz, 1 H), 6 . 74 (d, J = 8 . 7 Hz, 1 H), 6 . 37 (d, J = 7 . 2 Hz, 1 H), 5 . 14 (dd, J = 13 . 3, 5 . 1 Hz, 1 H), 4 . 32 (s, 2 H), 4 . 16 - 4 . 05 (m, 4 H), 2 . 92 (ddd, J = 17 . 2, 13 . 5, 5 . 4 Hz, 1 H), 2 . 64 - 2 . 56 (m, 1 H), 2 . 32 - 2 . 20 (m, 1 H), 2 . 06 - 1 . 95 (m, 1 H) .

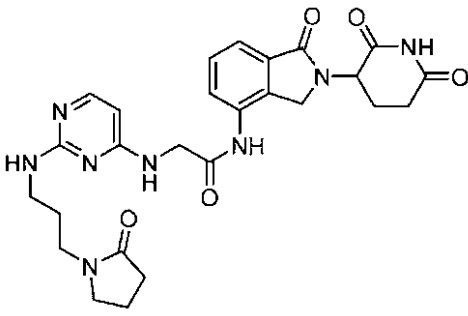
【 0 1 5 3】

LCMS (m / z) : 530 [M + H]⁺ .

【 0 1 5 4】

実施例 6 : N - (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) - 2 - ((2 - ((3 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) プロピル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) アセトアミド (6) の合成。

【化 4 3】



40

【 0 1 5 5】

^tBuOH (1 mL) 中の 2 - ((2 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - N - (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) アセトアミド (60 mg、0 . 14 mmol) および 1 - (3 - アミノプロピル) ピロリジン - 2 - オン (20 mg、0 . 14 mmol) の溶液に TFA (18 μ L、0 . 24 mmol) を加え、次に混合物を終夜加熱して還流させた。混合物を次に真空中で濃

50

縮させ、分取HPLC (MeOH/H₂O、0.05%のTFA)により精製して化合物6 (4.1 mg、5%)を得た。

【0156】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 11.94 (s, 1H), 11.04 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 10.20 - 10.08 (m, 1H), 8.04 - 7.93 (m, 1H), 7.85 (ddd, J = 17.0, 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.58 - 7.46 (m, 2H), 6.30 - 6.23 (m, 1H), 5.17 (ddd, J = 13.3, 5.2, 2.9 Hz, 1H), 4.49 - 4.21 (m, 4H), 3.31 (d, J = 22.6 Hz, 2H), 3.19 - 3.08 (m, 2H), 2.98 - 2.90 (m, 1H), 2.67 - 2.59 (m, 1H), 2.34 - 2.25 (m, 1H), 2.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.81 (s, 1H), 1.62 (s, 1H).

10

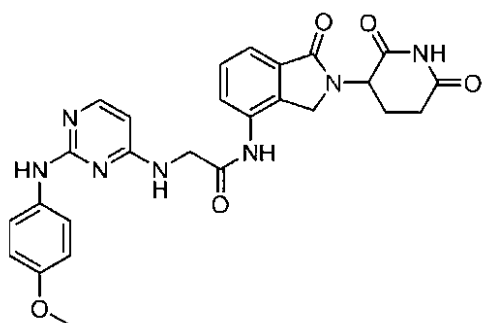
【0157】

LCMS (m/z): 535 [M+H]⁺.

【0158】

実施例7: N-(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)-2-((2-(4-メトキシフェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)アセトアミド(7)の合成。

【化44】



20

【0159】

tBuOH (1 mL)中の2-((2-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)-N-(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)アセトアミド(100 mg、0.234 mmol)および4-メトキシアニリン(29 mg、0.234 mmol)の溶液にTFA(36 μL、0.468 mmol)を加え、次に混合物を終夜加熱して還流させた。混合物を次に真空中で濃縮させ、分取HPLC (MeOH/H₂O、0.05%のTFA)により精製して化合物7 (10.9 mg、7%)を得た。

30

【0160】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 11.02 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 9.32 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.81 (td, J = 9.1, 7.7, 4.1 Hz, 2H), 7.58 - 7.47 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.38 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.33 - 4.23 (m, 4H), 3.60 (s, 3H), 2.93 (ddd, J = 17.2, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.23 (qd, J = 13.2, 4.4 Hz, 1H), 2.01 (dtd, J = 12.4, 7.4, 6.2, 3.7 Hz, 1H).

40

【0161】

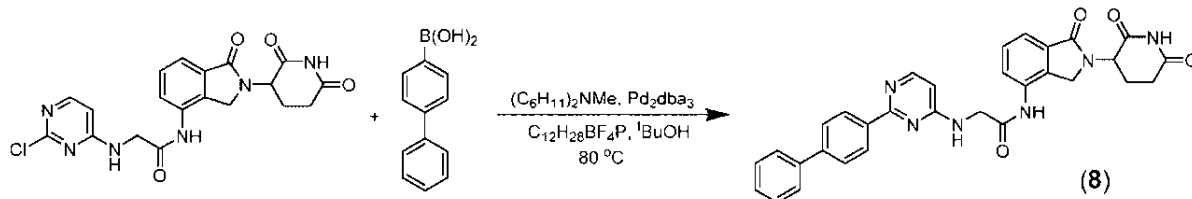
LCMS (m/z): 516 [M+H]⁺.

【0162】

50

実施例 8：2 - ((2 - ([1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - N - (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) アセトアミド (8) の合成。

【化 4 5】



10

^tBuOH (2 mL) 中の 2 - ((2 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - N - (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) アセトアミド (110 mg、0.24 mmol) および [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イルボロン酸 (54 mg、0.28 mmol) の溶液に N , N - ジシクロヘキシルメチルアミン (52 mg、0.26 mmol)、Pd₂dba₃ (22 mg、0.024 mmol) およびトリ - tert - ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート (20 mg、0.048 mmol) を加えた。混合物を 80 に加熱し、N₂ 雰囲気下で終夜撹拌した。混合物を次に濾過し、真空中で濃縮させ、分取 HPLC (MeOH / H₂O、0.05% の TFA) により精製して化合物 8 (4.4 mg、3%) を得た。

20

【 0 1 6 3】

¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 11.01 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.77 (dd, J = 4.4, 1.4 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.31 - 8.27 (m, 1H), 7.90 - 7.72 (m, 5H), 7.56 - 7.50 (m, 4H), 7.49 - 7.39 (m, 1H), 6.88 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 13.4, 5.0 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 2.87 (t, J = 13.9 Hz, 1H), 2.64 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 2.17 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.96 (s, 1H) .

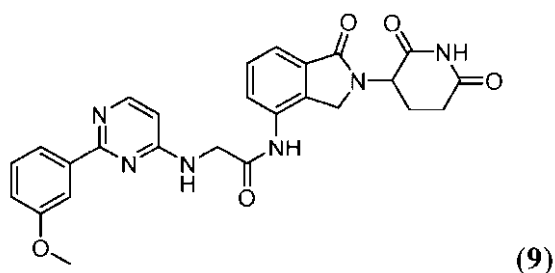
【 0 1 6 4】

LCMS (m / z) : 547 [M + H]⁺ .

【 0 1 6 5】

実施例 9：N - (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) - 2 - ((2 - (3 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) アセトアミド (9) の合成。

【化 4 6】



40

【 0 1 6 6】

^tBuOH (2 mL) 中の 2 - ((2 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - N - (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) アセトアミド (100 mg、0.23 mmol) および (3 - メトキシフェニル) ボロン酸 (43 mg、0.28 mmol) の溶液に N , N - ジシクロヘキシルメチルアミン (49 mg、0.25 mmol)、Pd₂dba₃ (21 mg、0.023 mmol) およ

50

びトリ - tert - ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート (13 mg、0.046 mmol) を加えた。混合物を 80 に加熱し、N₂ 雰囲気終夜撹拌した。混合物を次に濾過し、真空中で濃縮させ、分取 HPLC (MeOH / H₂O、0.05% の TFA) により精製して化合物 9 (4.0 mg、3%) を得た。

【0167】

¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 11.03 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.19 - 8.17 (m, 1H), 7.81 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.68 (ddd, J = 8.9, 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.56 - 7.52 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.36 - 4.25 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.92 (ddd, J = 18.3, 13.4, 5.5 Hz, 1H), 2.62 - 2.56 (m, 1H), 2.15 - 2.07 (m, 1H), 2.00 - 1.96 (m, 1H).

10

【0168】

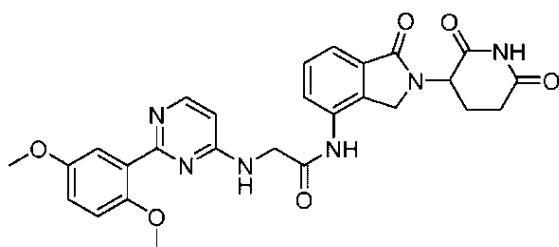
LCMS (m/z) : 501 [M + H]⁺.

【0169】

実施例 10 : 2 - ((2 - (2, 5 - ジメトキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - N - (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) アセトアミド (10) の合成。

20

【化 47】



(10)

30

【0170】

^tBuOH (2 mL) 中の 2 - ((2 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - N - (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) アセトアミド (100 mg、0.23 mmol) および (2, 5 - ジメトキシフェニル) ボロン酸 (51 mg、0.28 mmol) の溶液に N, N - ジシクロヘキシルメチルアミン (49 mg、0.25 mmol)、Pd₂dba₃ (21 mg、0.023 mmol) およびトリ - tert - ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート (13 mg、0.046 mmol) を加えた。混合物を 80 に加熱し、N₂ 雰囲気終夜撹拌した。混合物を次に濾過し、真空中で濃縮させ、分取 HPLC (MeOH / H₂O、0.05% の TFA) により精製して化合物 10 (2.8 mg、1%) を得た。

40

【0171】

¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 11.01 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.23 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.84 - 7.78 (m, 1H), 7.59 - 7.49 (m, 2H), 6.88 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.66 (dt, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.92 (ddd, J = 18.3, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.58 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 2.01 - 1.90 (m, 1H).

50

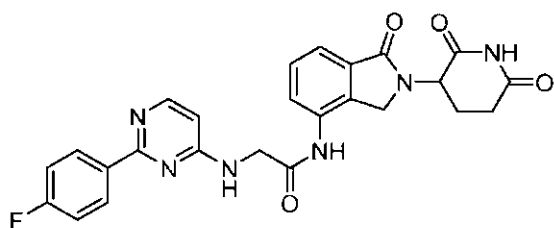
【0172】

LCMS (m/z) : 531 [M+H]⁺.

【0173】

実施例11 : N - (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) - 2 - ((2 - (4 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) アセトアミド (11) の合成。

【化48】



(11)

10

【0174】

^tBuOH (2 mL) 中の 2 - ((2 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - N - (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) アセトアミド (100 mg、0.23 mmol) および (4 - フルオロフェニル) ボロン酸 (50 mg、0.28 mmol) の溶液に N , N - ジシクロヘキシルメチルアミン (49 mg、0.25 mmol)、Pd₂dba₃ (21 mg、0.023 mmol) およびトリ - tert - ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート (13 mg、0.046 mmol) を加えた。混合物を 80 に加熱し、N₂ 雰囲気終夜攪拌した。混合物を次に濾過し、真空中で濃縮させ、分取 HPLC (MeOH / H₂O、0.05% の TFA) により精製して化合物 11 (10.0 mg、3%) を得た。

20

【0175】

¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 11.02 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.36 - 8.23 (m, 2H), 7.81 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 3H), 7.42 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 2.92 (ddt, J = 18.1, 13.6, 4.7 Hz, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 2.19 - 2.12 (m, 1H), 1.98 (d, J = 10.2 Hz, 1H) .

30

【0176】

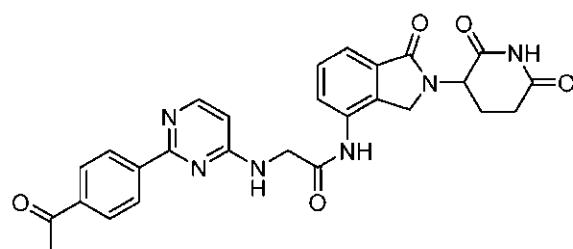
LCMS (m/z) : 489 [M+H]⁺.

【0177】

実施例12 : 2 - ((2 - (4 - アセチルフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - N - (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) アセトアミド (12) の合成。

40

【化49】



(12)

【0178】

50

^tBuOH (2 mL) 中の 2 - ((2 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - N - (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) アセトアミド (100 mg、0.23 mmol) および (4 - アセチルフェニル) ボロン酸 (45 mg、0.28 mmol) の溶液に N , N - ジシクロヘキシルメチルアミン (49 mg、0.25 mmol)、Pd₂dba₃ (21 mg、0.023 mmol) および トリ - tert - ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート (13 mg、0.046 mmol) を加えた。混合物を 80 に加熱し、N₂ 雰囲気中で終夜撹拌した。混合物を次に濾過し、真空中で濃縮させ、分取 HPLC (MeOH / H₂O、0.05% の TFA) により精製して 12 (3.6 mg、3%) を得た。

【0179】

¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 10.99 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.29 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 2H), 6.82 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 13.1, 5.1 Hz, 1H), 4.43 - 4.38 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 2.90 (ddd, J = 18.2, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.57 (d, J = 19.1 Hz, 1H), 2.14 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.00 - 1.91 (m, 1H).

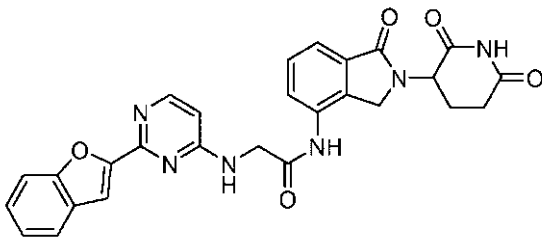
【0180】

LCMS (m/z) : 513 [M + H]⁺.

【0181】

実施例 13 : 2 - ((2 - (ベンゾフラン - 2 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - N - (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) アセトアミド (13) の合成。

【化50】



【0182】

^tBuOH (2 mL) 中の 2 - ((2 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - N - (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) アセトアミド (150 mg、0.35 mmol) および ベンゾフラン - 2 - イル ボロン酸 (68 mg、0.42 mmol) の溶液に N , N - ジシクロヘキシルメチルアミン (75 mg、0.39 mmol)、Pd₂dba₃ (32 mg、0.035 mmol) および トリ - tert - ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート (20 mg、0.07 mmol) を加えた。混合物を 80 に加熱し、N₂ 雰囲気中で終夜撹拌した。混合物を次に濾過し、真空中で濃縮させ、分取 HPLC (MeOH / H₂O、0.05% の TFA) により精製して 13 (12.3 mg、6%) を得た。

【0183】

¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 10.99 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.22 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.07 (dd, J = 13.4, 4.9 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 2.2

10

20

30

40

50

. 3 Hz, 4 H), 2.92 - 2.79 (m, 1 H), 2.46 (s, 1 H), 2.13 (d, J = 13.9 Hz, 1 H), 1.89 (s, 1 H).

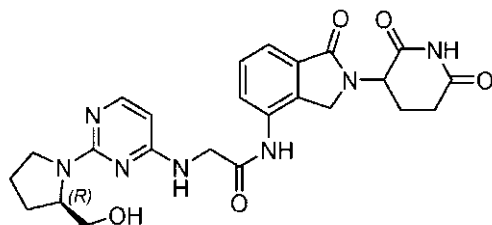
【0184】

LCMS (m/z): 511 [M+H]⁺.

【0185】

実施例14: N-(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)-2-((2-((R)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)アセトアミド(14)の合成。

【化51】



(14)

10

【0186】

^tBuOH (2 mL) 中の 2-((2-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)-N-(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)アセトアミド (210 mg, 0.5 mmol) および (R)-ピロリジン-2-イルメタノール (50 mg, 0.5 mmol) の溶液に TFA (76 μL, 1.0 mmol) を加え、次に混合物を終夜加熱して還流させた。混合物を次に真空中で濃縮させ、分取 HPLC (MeOH/H₂O, 0.05% の TFA) により精製して化合物 14 (5.1 mg, 2%) を得た。

20

【0187】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 11.04 (s, 1 H), 10.15 (s, 1 H), 9.13 (s, 1 H), 7.83 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.74 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.60 - 7.47 (m, 2 H), 6.29 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 5.18 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1 H), 4.44 - 4.27 (m, 4 H), 3.60 - 3.36 (m, 5 H), 2.94 (ddd, J = 18.1, 13.5, 5.5 Hz, 1 H), 2.68 - 2.58 (m, 1 H), 2.30 (tt, J = 13.1, 6.7 Hz, 1 H), 2.06 - 2.00 (m, 1 H), 1.91 (dq, J = 18.5, 12.4, 6.4 Hz, 4 H).

30

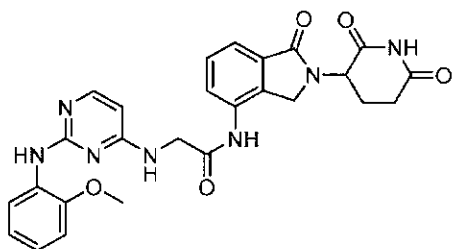
【0188】

LCMS (m/z): 494 [M+H]⁺.

【0189】

実施例15: N-(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)-2-((2-((2-メトキシフェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)アセトアミド(15)の合成。

【化52】



(15)

40

【0190】

^tBuOH (2 mL) 中の 2-((2-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)-N-(

50

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) アセトアミド (1 4 0 m g 、 0 . 3 3 m m o l) および 2 - メトキシアニリン (4 0 m g 、 0 . 3 3 m m o l) の溶液に T F A (5 0 μ L 、 0 . 6 6 m m o l) を加え、次に混合物を終夜加熱して還流させた。混合物を次に真空中で濃縮させ、分取 H P L C (M e O H / H ₂ O 、 0 . 0 5 % の T F A) により精製して化合物 1 5 (9 . 5 m g 、 5 %) を得た。

【 0 1 9 1 】

¹H NMR (5 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 1 . 0 3 (s , 1 H) , 1 0 . 1 8 (s , 1 H) , 9 . 6 4 (s , 1 H) , 9 . 3 8 (t , J = 5 . 8 H z , 1 H) , 7 . 9 4 - 7 . 7 7 (m , 3 H) , 7 . 5 6 - 7 . 4 9 (m , 2 H) , 7 . 1 2 (t , J = 7 . 7 H z , 1 H) , 7 . 0 9 - 7 . 0 7 (m , 1 H) , 6 . 8 0 (t , J = 7 . 7 H z , 1 H) , 5 . 1 4 (d d , J = 1 3 . 3 , 5 . 2 H z , 1 H) , 4 . 3 4 - 4 . 2 0 (m , 4 H) , 3 . 8 3 (s , 3 H) , 2 . 9 2 (d d d , J = 1 7 . 2 , 1 3 . 5 , 5 . 4 H z , 1 H) , 2 . 6 6 - 2 . 5 4 (m , 1 H) , 2 . 1 9 (q d , J = 1 3 . 1 , 4 . 4 H z , 1 H) , 2 . 0 0 (d t d , J = 1 2 . 8 , 5 . 4 , 2 . 2 H z , 1 H) .

10

【 0 1 9 2 】

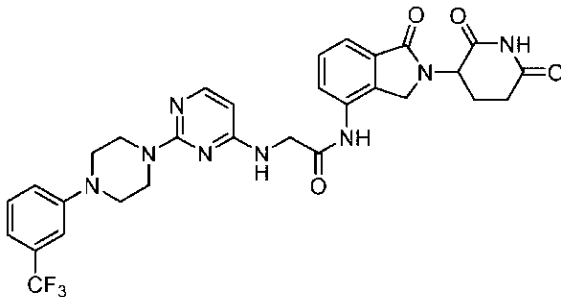
L C M S (m / z) : 5 1 6 [M + H] ⁺ .

【 0 1 9 3 】

実施例 1 6 : N - (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) - 2 - ((2 - (4 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル)

20

【 化 5 3 】



(16)

30

【 0 1 9 4 】

^tB u O H (2 m L) 中の 2 - ((2 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - N - (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) アセトアミド (1 3 5 m g 、 0 . 3 1 6 m m o l) および 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペラジン (7 3 m g 、 0 . 3 1 6 m m o l) の溶液に T F A (4 8 μ L 、 0 . 6 3 2 m m o l) を加え、次に混合物を終夜加熱して還流させた。混合物を次に真空中で濃縮させ、分取 H P L C (M e O H / H ₂ O 、 0 . 0 5 % の T F A) により精製して化合物 1 6 (1 2 . 1 m g 、 5 %) を得た。

【 0 1 9 5 】

¹H NMR (5 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 1 . 0 4 (s , 1 H) , 1 0 . 2 7 (s , 1 H) , 9 . 2 7 (t , J = 5 . 6 H z , 1 H) , 7 . 8 8 (d d , J = 7 . 4 , 1 . 6 H z , 1 H) , 7 . 8 0 (d d , J = 7 . 2 , 2 . 1 H z , 1 H) , 7 . 5 9 - 7 . 5 1 (m , 2 H) , 7 . 4 7 - 7 . 4 3 (m , 1 H) , 7 . 2 9 - 7 . 2 2 (m , 1 H) , 7 . 1 7 (t , J = 6 . 9 H z , 1 H) , 7 . 1 1 (d , J = 7 . 5 H z , 1 H) , 5 . 1 8 (d d , J = 1 3 . 3 , 5 . 1 H z , 1 H) , 4 . 3 6 (d d , J = 3 4 . 4 , 7 . 4 H z , 4 H) , 3 . 8 5 (t , J = 5 . 1 H z , 4 H) , 3 . 3 7 (d t , J = 4 8 . 5 , 5 . 2 H z , 4 H) , 2 . 9 3 (d d d , J = 1 8 . 0 , 1 3 . 5 , 5 . 3 H z , 1 H) , 2 . 6 4 - 2 . 5 7 (m , 1 H) , 2 . 3 1 (q d , J = 1 3 . 2 , 4 . 4 H z , 1 H) , 2 . 0 4 (d d d , J = 1 3 . 3 , 5 . 8 , 3 . 4 H z , 1 H) .

40

50

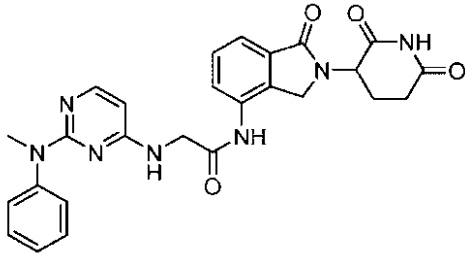
【0196】

LCMS (m/z) : 623 [M+H]⁺.

【0197】

実施例17 : N - (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) - 2 - ((2 - (メチル (フェニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) アセトアミド (17) の合成。

【化54】



(17)

10

【0198】

^tBuOH (2 mL) 中の 2 - ((2 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - N - (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) アセトアミド (135 mg、0.316 mmol) および N - メチルアニリン (34 mg、0.316 mmol) の溶液に TFA (48 μL、0.632 mmol) を加え、次に混合物を終夜加熱して還流させた。混合物を次に濃縮させ、分取 HPLC (MeOH / H₂O、0.05% の TFA) により精製して化合物 17 (16.5 mg、6%) を得た。

20

【0199】

¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 11.04 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 9.35 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.57 - 7.53 (m, 2H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.45 (dt, J = 8.2, 2.6 Hz, 3H), 6.38 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.18 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.46 - 4.28 (m, 4H), 3.44 (s, 3H), 2.99 - 2.87 (m, 1H), 2.67 - 2.58 (m, 1H), 2.31 (qd, J = 13.2, 4.5 Hz, 1H), 2.13 - 1.96 (m, 1H).

30

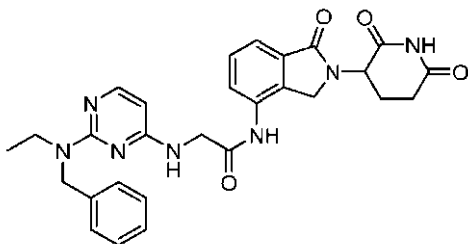
【0200】

LCMS (m/z) : 500 [M+H]⁺.

【0201】

実施例18 : 2 - ((2 - (ベンジル (エチル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - N - (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) アセトアミド (25) の合成。

【化55】



(25)

40

【0202】

^tBuOH (2 mL) 中の 2 - ((2 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - N - (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) アセトアミド (98 mg、0.23 mmol) および N - ベンジルエタンアミン (31

50

mg、0.23 mmol)の溶液にTFA(36 μ L、0.46 mmol)を加え、次に混合物を終夜加熱して還流させた。混合物を次に真空中で濃縮させ、分取HPLC(MeOH/H₂O、0.05%のTFA)により精製して化合物25(1.4 mg、0.8%)を得た。

【0203】

¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 11.04(s, 1H), 10.05(s, 1H), 7.77(dt, J = 13.2, 7.1 Hz, 2H), 7.54-7.46(m, 2H), 7.40-7.18(m, 6H), 6.33(d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.15(dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.78(d, J = 16.6 Hz, 2H), 4.30(d, J = 5.7 Hz, 4H), 3.52(s, 2H), 2.93(ddd, J = 17.4, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.68-2.57(m, 1H), 2.17(d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.01(s, 1H), 1.03(t, J = 7.0 Hz, 3H).

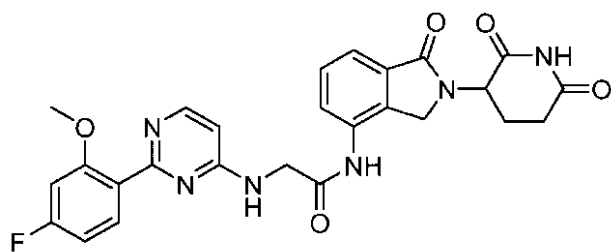
【0204】

LCMS(m/z): 528 [M+H]⁺.

【0205】

実施例19: N-(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)-2-(2-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)アセトアミド(34)の合成。

【化56】



【0206】

^tBuOH(2 mL)中の2-(2-(2-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)-N-(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)アセトアミド(100 mg、0.23 mmol)および(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)ボロン酸(60 mg、0.28 mmol)の溶液にN,N-ジシクロヘキシルメチルアミン(49 mg、0.25 mmol)、Pd₂dba₃(21 mg、0.023 mmol)およびトリ-tert-ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート(13 mg、0.046 mmol)を加えた。混合物を80 °Cに加熱し、N₂雰囲気下で終夜撹拌した。混合物を次に濾過し、真空中で濃縮させ、分取HPLC(MeOH/H₂O、0.05%のTFA)により精製して化合物34(1.6 mg、1%)を得た。

【0207】

LCMS(m/z): 519 [M+H]⁺.

【0208】

実施例20: 3-(4-(2-(4-メトキシフェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(18)の合成。

10

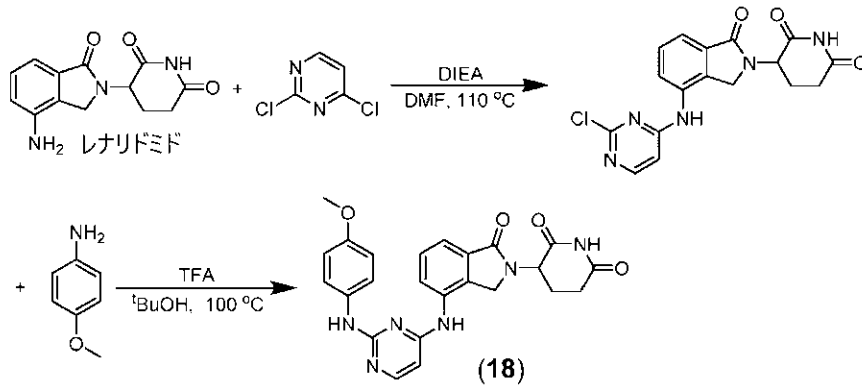
20

30

40

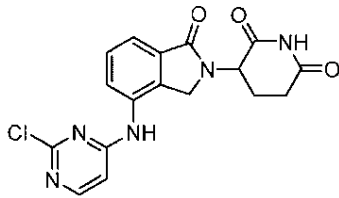
50

【化57】



10

【化58】



20

3 - (4 - ((2 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン

【0209】

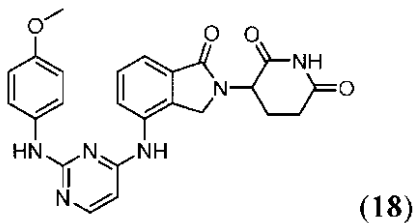
DMF (6 mL) 中のレナリドミド (777 mg , 3 mmol) および 2 , 4 - ジクロロピリミジン (882 mg , 6 mmol) の溶液に DIEA (1.5 mL , 9 mmol) を加え、次に混合物を 110 に終夜加熱した。混合物を真空中で濃縮させ、次にシリカゲル (MeOH / DCM = 0 ~ 6 %) により精製して表題化合物 (321 mg , 29 %) をパールホワイト固体として得た。

【0210】

LCMS (m / z) : 372 [M + H] ⁺ .

30

【化59】



【0211】

t BuOH (2 mL) 中の 3 - (4 - ((2 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (112 mg , 0.3 mmol) および 4 - メトキシアニリン (37 mg , 0.3 mmol) の溶液に TFA (45 μL , 0.6 mmol) を加え、次に混合物を終夜加熱して還流させた。混合物を次に真空中で濃縮させ、分取 HPLC (MeOH / H₂O , 0.05 % の TFA) により精製して化合物 18 (64.3 mg , 38 %) を得た。

40

【0212】

¹H NMR (500 MHz , DMSO - d₆) 11.01 (s , 1H) , 10.36 (d , J = 51.4 Hz , 2H) , 7.94 (dd , J = 41.2 , 7.4 Hz , 2H) , 7.65 (d , J = 7.5 Hz , 1H) , 7.56 (t , J = 7.7 Hz , 1H) , 7.32 (d , J = 8.4 Hz , 2H) , 6.85 (d , J = 8.4 Hz , 2H) , 6.4

50

3 (d , J = 6 . 9 H z , 1 H) , 5 . 1 4 (d d , J = 1 3 . 2 , 5 . 2 H z , 1 H) , 4 . 4 6 (d , J = 1 7 . 5 H z , 1 H) , 4 . 3 3 (d , J = 1 7 . 4 H z , 1 H) , 3 . 7 4 (s , 3 H) , 2 . 9 0 (d d d , J = 1 8 . 1 , 1 3 . 6 , 5 . 4 H z , 1 H) , 2 . 6 2 - 2 . 5 3 (m , 1 H) , 2 . 3 5 - 2 . 2 4 (m , 1 H) , 1 . 8 7 (d , J = 1 1 . 2 H z , 1 H) .

【 0 2 1 3 】

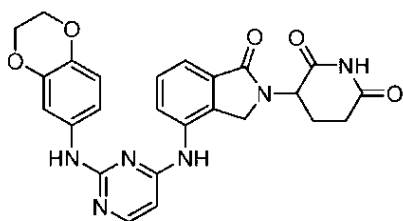
LCMS (m / z) : 4 5 9 [M + H] ⁺ .

【 0 2 1 4 】

実施例 2 1 : 3 - (4 - ((2 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシシン - 6 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 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 9) の合成。

10

【 化 6 0 】



【 0 2 1 5 】

20

^tBuOH (2 mL) 中の 3 - (4 - ((2 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (9 8 mg , 0 . 2 6 mmol) および 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシシン - 6 - アミン (4 0 mg , 0 . 2 6 mmol) の溶液に TFA (4 0 μ L , 0 . 5 2 mmol) を加え、次に混合物を終夜加熱して還流させた。混合物を次に真空中で濃縮させ、分取 HPLC (MeOH / H₂O , 0 . 0 5 % の TFA) により精製して化合物 1 9 (1 5 . 9 mg , 1 0 . 1 %) を得た。

【 0 2 1 6 】

¹H NMR (5 0 0 MHz , DMSO - d₆) 1 1 . 0 1 (s , 1 H) , 1 0 . 4 1 (d , J = 5 2 . 9 H z , 2 H) , 7 . 9 4 (d d , J = 5 7 . 8 , 7 . 2 H z , 2 H) , 7 . 6 9 - 7 . 4 9 (m , 2 H) , 6 . 9 9 (s , 1 H) , 6 . 8 5 - 6 . 7 1 (m , 2 H) , 6 . 4 3 (d , J = 6 . 9 H z , 1 H) , 5 . 1 4 (d d , J = 1 3 . 3 , 5 . 3 H z , 1 H) , 4 . 4 6 (d , J = 1 7 . 5 H z , 1 H) , 4 . 3 0 (d , J = 1 7 . 4 H z , 1 H) , 4 . 2 0 (s , 4 H) , 2 . 9 7 - 2 . 8 5 (m , 1 H) , 2 . 5 7 (s , 1 H) , 2 . 2 5 (s , 1 H) , 1 . 8 2 (s , 1 H) .

30

【 0 2 1 7 】

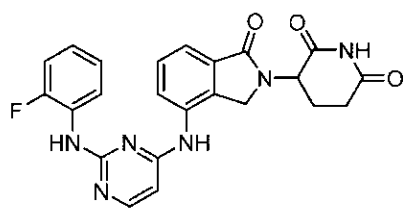
LCMS (m / z) : 4 8 7 [M + H] ⁺ .

【 0 2 1 8 】

実施例 2 2 : 3 - (4 - ((2 - ((2 - フルオロフェニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 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 1) の合成。

40

【 化 6 1 】



【 0 2 1 9 】

50

^tBuOH (2 mL) 中の 3 - (4 - ((2 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (83 mg、0.22 mmol) および 2 - フルオロアニリン (25 mg、0.22 mmol) の溶液に TFA (33 μL、0.44 mmol) を加え、次に混合物を終夜加熱して還流させた。混合物を次に真空中で濃縮させ、分取 HPLC (MeOH / H₂O、0.05% の TFA) により精製して化合物 21 (11.0 mg、9%) を得た。

【0220】

¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 11.02 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.07 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 9.9, 7.0 Hz, 2H), 7.46 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.30 (ddd, J = 10.5, 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.24 (tdd, J = 7.9, 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.96 - 2.84 (m, 1H), 2.59 (dt, J = 17.0, 3.3 Hz, 1H), 2.31 (qd, J = 13.2, 4.4 Hz, 1H), 1.97 - 1.84 (m, 1H). LCMS (m/z) : 447 [M + H]⁺.

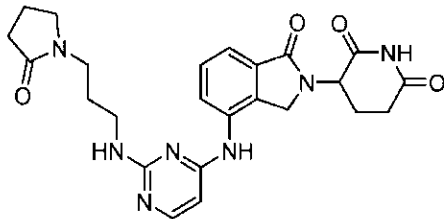
10

【0221】

実施例 23 : 3 - (1 - オキソ - 4 - ((2 - ((3 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) プロピル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (22) の合成。

20

【化62】



(22)

30

【0222】

^tBuOH (2 mL) 中の 3 - (4 - ((2 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (90 mg、0.24 mmol) および 1 - (3 - アミノプロピル) ピロリジン - 2 - オン (34 mg、0.24 mmol) の溶液に TFA (36 μL、0.48 mmol) を加え、次に混合物を終夜加熱して還流させた。混合物を次に真空中で濃縮させ、分取 HPLC (MeOH / H₂O、0.05% の TFA) により精製して化合物 22 (8.6 mg、6%) を得た。

【0223】

¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 11.03 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.93 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.65 (dd, J = 18.8, 7.5 Hz, 2H), 6.38 (s, 1H), 5.19 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 21.2 Hz, 6H), 2.94 (ddd, J = 18.0, 13.7, 5.4 Hz, 1H), 2.60 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.39 (qd, J = 13.2, 4.5 Hz, 1H), 2.14 (s, 2H), 2.02 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.73 (d, J = 83.3 Hz, 4H).

40

【0224】

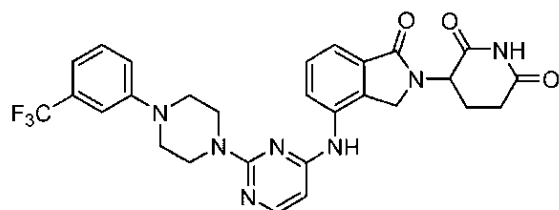
LCMS (m/z) : 478 [M + H]⁺.

【0225】

50

実施例 24 : 3 - (1 - オキソ - 4 - ((2 - (4 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (23) の合成。

【化 6 3】



(23)

10

【 0 2 2 6】

^tBuOH (2 mL) 中の 3 - (4 - ((2 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (85 mg、0.23 mmol) および 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペラジン (53 mg、0.23 mmol) の溶液に TFA (35 μL、0.46 mmol) を加え、次に混合物を終夜加熱して還流させた。混合物を次に真空中で濃縮させ、分取 HPLC (MeOH / H₂O、0.05% の TFA) により精製して化合物 23 (10.9 mg、7%) を得た。

【 0 2 2 7】

¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 11.03 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 8.00 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 7.22 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.19 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 3.76 (q, J = 4.0 Hz, 4H), 3.39 (t, J = 4.3 Hz, 4H), 2.93 (ddd, J = 17.4, 13.7, 5.4 Hz, 1H), 2.58 (dt, J = 17.2, 3.1 Hz, 1H), 2.38 (qd, J = 13.2, 4.4 Hz, 1H), 2.02 (ddq, J = 10.5, 5.6, 3.3, 2.7 Hz, 1H) .

20

30

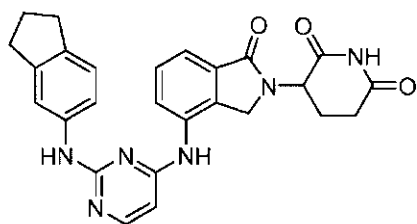
【 0 2 2 8】

LCMS (m/z) : 566 [M + H]⁺ .

【 0 2 2 9】

実施例 25 : 3 - (4 - ((2 - ((2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (24) の合成。

【化 6 4】



(24)

40

【 0 2 3 0】

^tBuOH (2 mL) 中の 3 - (4 - ((2 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (90 mg、0.24 mmol) および 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - アミン (33 mg、0.24 mmol) の溶液に TFA (36 μL、0.48 mmol) を加え、次に混合物を終夜

50

加熱して還流させた。混合物を次に真空中で濃縮させ、分取HPLC (MeOH/H₂O、0.05%のTFA)により精製して化合物24 (15.6mg、11%)を得た。

【0231】

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 10.99 (s, 1H), 10.47 (d, J = 32.6 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.09 (q, J = 8.2 Hz, 2H), 6.45 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 2.88 (ddd, J = 18.0, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.79 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.57 - 2.55 (m, 1H), 2.22 (qd, J = 13.3, 4.4 Hz, 1H), 1.98 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 1.75 (d, J = 12.2 Hz, 1H).

10

【0232】

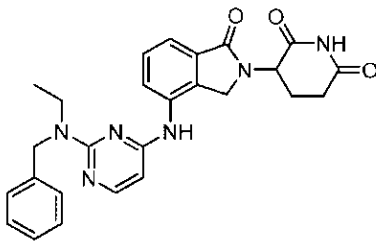
LCMS (m/z): 469 [M+H]⁺.

【0233】

実施例26: 3-(4-(2-(ベンジル(エチル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(26)の合成。

【化65】

20



【0234】

^tBuOH (2mL)中の3-(4-(2-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(90mg、0.24mmol)およびN-ベンジルエタンアミン(33mg、0.24mmol)の溶液にTFA(36μL、0.48mmol)を加え、次に混合物を終夜加熱して還流させた。混合物を次に真空中で濃縮させ、分取HPLC (MeOH/H₂O、0.05%のTFA)により精製して化合物26 (7.6mg、5%)を得た。

30

【0235】

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 11.04 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 1H), 7.38 - 7.24 (m, 4H), 7.18 (s, 2H), 6.43 (s, 1H), 5.17 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.50 - 4.28 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.93 (ddd, J = 17.3, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.61 (dt, J = 17.2, 3.3 Hz, 1H), 2.36 (qd, J = 12.9, 4.4 Hz, 1H), 2.07 - 1.93 (m, 1H), 1.10 (s, 3H).

40

【0236】

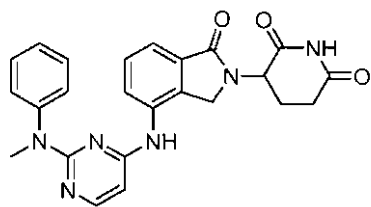
LCMS (m/z): 471 [M+H]⁺.

【0237】

実施例27: 3-(4-(2-(メチル(フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(27)の合成。

50

【化66】



(27)

【0238】

^tBuOH (2 mL) 中の 3 - (4 - ((2 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (80 mg、0 . 22 mmol) および N - メチルアニリン (23 mg、0 . 22 mmol) の溶液に TFA (33 μL、0 . 44 mmol) を加え、次に混合物を終夜加熱して還流させた。混合物を次に真空中で濃縮させ、分取 HPLC (MeOH / H₂O、0 . 05 % の TFA) により精製して化合物 27 (17 . 4 mg、14 %) を得た。

10

【0239】

¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 11 . 05 (s, 1H), 10 . 50 (s, 1H), 7 . 86 (dd, J = 22 . 4, 7 . 5 Hz, 2H), 7 . 58 (d, J = 7 . 5 Hz, 1H), 7 . 53 (t, J = 7 . 6 Hz, 2H), 7 . 47 - 7 . 39 (m, 4H), 6 . 50 (d, J = 7 . 0 Hz, 1H), 5 . 18 (dd, J = 13 . 3, 5 . 1 Hz, 1H), 4 . 47 (d, J = 17 . 5 Hz, 1H), 4 . 37 (d, J = 17 . 5 Hz, 1H), 3 . 39 (s, 3H), 2 . 94 (ddd, J = 17 . 3, 13 . 6, 5 . 4 Hz, 1H), 2 . 62 (dt, J = 17 . 2, 3 . 4 Hz, 1H), 2 . 37 (qd, J = 13 . 2, 4 . 4 Hz, 1H), 2 . 02 (dtd, J = 12 . 8, 5 . 3, 2 . 3 Hz, 1H) .

20

【0240】

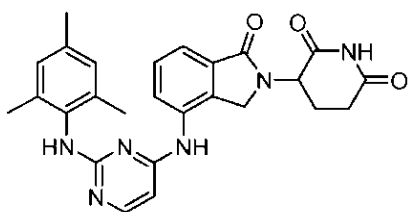
LCMS (m / z) : 443 [M + H]⁺ .

【0241】

実施例 28 : 3 - (4 - ((2 - (メチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (28) の合成。

30

【化67】



(28)

【0242】

^tBuOH (2 mL) 中の 3 - (4 - ((2 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (86 mg、0 . 23 mmol) および 2 , 4 , 6 - トリメチルアニリン (31 mg、0 . 23 mmol) の溶液に TFA (35 μL、0 . 46 mmol) を加え、次に混合物を終夜加熱して還流させた。混合物を次に真空中で濃縮させ、分取 HPLC (MeOH / H₂O、0 . 05 % の TFA) により精製して化合物 28 (4 . 7 mg、4 %) を得た。

40

【0243】

LCMS (m / z) : 471 [M + H]⁺ .

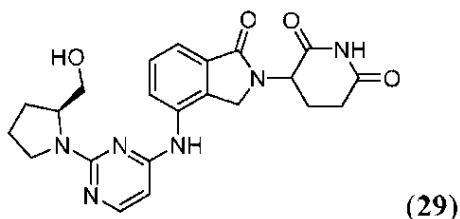
【0244】

実施例 29 : 3 - (4 - ((2 - ((S) - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペ

50

リジン - 2 , 6 - ジオン (29) の合成。

【化 6 8】



【 0 2 4 5】

^tBuOH (2 mL) 中の 3 - (4 - ((2 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (82 mg、0 . 22 mmol) および (S) - ピロリジン - 2 - イルメタノール (23 mg、0 . 22 mmol) の溶液に TFA (33 μL、0 . 44 mmol) を加え、次に混合物を終夜加熱して還流させた。混合物を次に真空中で濃縮させ、分取 HPLC (MeOH / H₂O、0 . 05 % の TFA) により精製して 29 (6 . 3 mg、5 %) を得た。

【 0 2 4 6】

¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 11 . 03 (s, 1H), 10 . 46 (s, 2H), 8 . 12 - 7 . 87 (m, 2H), 7 . 63 (dd, J = 20 . 9, 7 . 6 Hz, 2H), 6 . 44 (s, 1H), 5 . 19 (dt, J = 13 . 3, 5 . 2 Hz, 1H), 4 . 57 - 4 . 31 (m, 2H), 4 . 11 (s, 1H), 3 . 47 (d, J = 38 . 9 Hz, 4H), 2 . 94 (ddd, J = 18 . 2, 13 . 9, 5 . 0 Hz, 1H), 2 . 66 - 2 . 56 (m, 1H), 2 . 40 - 2 . 31 (m, 1H), 2 . 09 (s, 1H), 2 . 05 - 1 . 84 (m, 4H) .

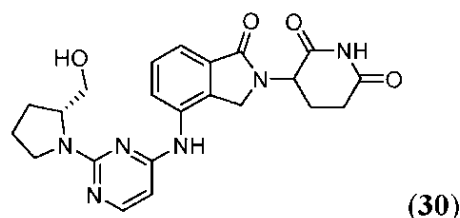
【 0 2 4 7】

LCMS (m/z) : 437 [M + H]⁺ .

【 0 2 4 8】

実施例 30 : 3 - (4 - ((2 - ((R) - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 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) の合成。

【化 6 9】



【 0 2 4 9】

^tBuOH (2 mL) 中の 3 - (4 - ((2 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (82 mg、0 . 22 mmol) および (R) - ピロリジン - 2 - イルメタノール (23 mg、0 . 22 mmol) の溶液に TFA (33 μL、0 . 44 mmol) を加え、次に混合物を終夜加熱して還流させた。混合物を次に真空中で濃縮させ、分取 HPLC (MeOH / H₂O、0 . 05 % の TFA) により精製して化合物 30 (12 . 0 mg、10 %) を得た。

【 0 2 5 0】

¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 11 . 03 (s, 1H), 10 . 49 (s, 1H), 8 . 22 - 7 . 88 (m, 2H), 7 . 74 - 7 . 37 (m, 2H), 6 . 44 (s, 1H), 5 . 18 (dt, J = 13 . 3, 5 . 2 Hz, 1H), 4 . 56 - 4 . 28 (m, 2H), 4 . 11 (s, 1H), 3 . 63 - 3 . 37 (m, 4H), 2 .

9.9 - 2.85 (m, 1H), 2.67 - 2.56 (m, 1H), 2.43 - 2.32 (m, 1H), 2.11 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 2.06 - 1.83 (m, 5H).

【0251】

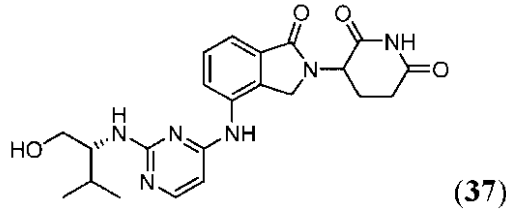
LCMS (m/z): 437 [M+H]⁺.

【0252】

実施例31: 3-(4-(2-((R)-1-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(37)の合成。

【化70】

10



【0253】

^tBuOH (2 mL) 中の 3-(4-(2-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (100 mg、0.27 mmol) および (R)-2-アミノ-3-メチルブタン-1-オール (28 mg、0.27 mmol) の溶液に TFA (41 μL、0.54 mmol) を加え、次に混合物を終夜加熱して還流させた。混合物を次に真空中で濃縮させ、分取 HPLC (MeOH/H₂O、0.05% の TFA) により精製して化合物 37 (4.5 mg、3%) を得た。

20

【0254】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 11.02 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.17 (dd, J = 13.1, 5.1 Hz, 1H), 4.59 - 4.34 (m, 2H), 3.48 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 2.99 - 2.87 (m, 1H), 2.62 (dd, J = 15.3, 11.7 Hz, 1H), 2.44 - 2.31 (m, 1H), 2.01 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 1.84 (s, 1H), 0.86 (d, J = 42.6 Hz, 6H).

30

【0255】

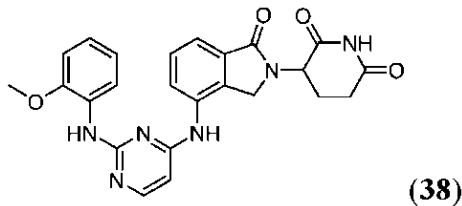
LCMS (m/z): 439 [M+H]⁺.

【0256】

実施例32: 3-(4-(2-(2-メトキシフェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(38)の合成。

【化71】

40



【0257】

^tBuOH (2 mL) 中の 3-(4-(2-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (100 mg、0.

50

2.7 mmol) および 2-メトキシアニリン (33 mg、0.27 mmol) の溶液に TFA (41 μ L、0.54 mmol) を加え、次に混合物を終夜加熱して還流させた。混合物を次に真空中で濃縮させ、分取 HPLC (MeOH/H₂O、0.05% の TFA) により精製して化合物 38 (20.6 mg、13%) を得た。

【0258】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 11.02 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 9.86-9.75 (m, 1H), 8.04 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.90 (ddd, J = 17.3, 13.7, 5.4 Hz, 1H), 2.57 (dt, J = 17.2, 3.4 Hz, 1H), 2.28 (qd, J = 13.2, 4.4 Hz, 1H), 1.87 (d, J = 12.6 Hz, 1H) .

10

【0259】

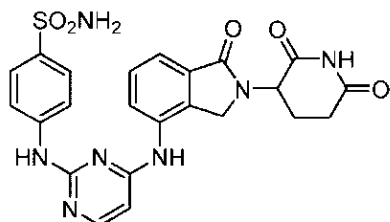
LCMS (m/z) : 459 [M+H]⁺ .

【0260】

実施例 33 : 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) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ベンゼンスルホンアミド (40) の合成。

20

【化72】



(40)

30

【0261】

tBuOH (2 mL) 中の 3 - (4 - ((2 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (60 mg、0.16 mmol) および 4 - アミノベンゼンスルホンアミド (28 mg、0.16 mmol) の溶液に TFA (24 μ L、0.32 mmol) を加え、次に混合物を終夜加熱して還流させた。混合物を次に真空中で濃縮させ、分取 HPLC (MeOH/H₂O、0.05% の TFA) により精製して化合物 40 (9.0 mg、9%) を得た。

【0262】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 11.01 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.12 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.72-7.55 (m, 6H), 7.24 (s, 2H), 6.48 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 2.90 (ddd, J = 17.3, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.56 (dt, J = 16.9, 3.4 Hz, 1H), 2.30 (qd, J = 13.2, 4.5 Hz, 1H), 1.90 (dtd, J = 12.9, 5.4, 2.3 Hz, 1H) .

40

【0263】

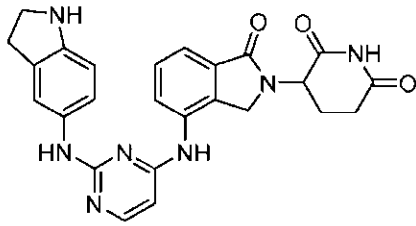
LCMS (m/z) : 508 [M+H]⁺ .

【0264】

50

実施例 34 : 3 - (4 - ((2 - (インドリン - 5 - イルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (43) の合成。

【化 73】



(43)

10

【 0 2 6 5 】

^tBuOH (2 mL) 中の 3 - (4 - ((2 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 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 mg、0.135 mmol) および *tert*-ブチル 5 - アミノインドリン - 1 - カルボキシレート (32 mg、0.135 mmol) の溶液に TFA (21 μ L、0.27 mmol) を加え、次に混合物を終夜加熱して還流させた。混合物を次に真空中で濃縮させ、分取 HPLC (MeOH / H₂O、0.05% の TFA) により精製して化合物 43 (10.4 mg、13%) を得た。

【 0 2 6 6 】

¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 11.01 (s, 1H), 10.48 (d, J = 30.2 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.01 (s, 2H), 6.46 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 3.56 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 2.33 (ddd, J = 26.6, 13.2, 3.2 Hz, 1H), 2.25 (s, 1H), 1.90 (dd, J = 11.1, 5.2 Hz, 1H) .

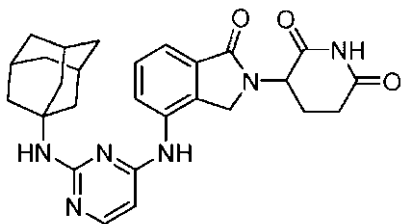
【 0 2 6 7 】

LCMS (m / z) : 470 [M + H]⁺ .

【 0 2 6 8 】

実施例 35 : 3 - (4 - ((2 - (((3 s, 5 s, 7 s) - アダマンタン - 1 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (44) の合成。

【化 74】



(44)

40

【 0 2 6 9 】

^tBuOH (2 mL) 中の 3 - (4 - ((2 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 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 mg、0.135 mmol) および (3 s, 5 s, 7 s) - アダマンタン - 1 - アミン (24 mg、0.162 mmol) の溶液に TFA (67 μ L、0.405 mmol) を加え、次に混合物を終夜加熱して還流させた。混合物を次に真空中で濃縮させ、分取 HPLC (MeOH

50

/ H₂O、0.05%のTFA)により精製して化合物44(4.1mg、3%)を得た。

【0270】

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 11.01 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.93 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 10.6, 7.6 Hz, 2H), 7.62 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.16 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 2.92 (ddd, J = 17.3, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.64 - 2.53 (m, 1H), 2.44 - 2.36 (m, 1H), 2.09 (s, 1H), 1.96 - 1.91 (m, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.76 (s, 6H), 1.50 (d, J = 12.2 Hz, 3H), 1.33 (d, J = 11.9 Hz, 3H).

10

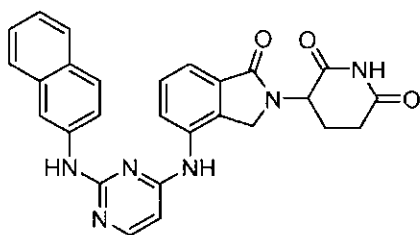
【0271】

LCMS (m/z): 487 [M+H]⁺.

【0272】

実施例36: 3-(4-(2-(ナフタレン-2-イルアミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(45)の合成。

【化75】



(45)

20

【0273】

t BuOH (2 mL)中の3-(4-(2-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(50mg、0.135mmol)およびtert-ブチル5-アミノインドリン-1-カルボキシレート(23mg、0.162mmol)の溶液にTFA(21μL、0.27mmol)を加え、次に混合物を終夜加熱して還流させた。混合物を次に真空中で濃縮させ、分取HPLC(MeOH/H₂O、0.05%のTFA)により精製して化合物45(16.8mg、21%)を得た。

30

【0274】

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 10.98 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 8.11 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.03 - 8.00 (m, 1H), 7.95 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.55 - 7.39 (m, 4H), 6.52 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 2.81 (ddd, J = 17.2, 13.7, 5.4 Hz, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.16 (dt, J = 11.5, 5.3 Hz, 1H), 1.62 (s, 1H).

40

【0275】

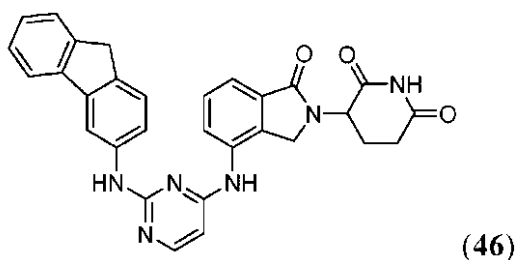
LCMS (m/z): 479 [M+H]⁺.

【0276】

実施例37: 3-(4-(2-(9H-フルオレン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(46)の合成。

50

【化76】



【0277】

^tBuOH (2 mL) 中の 3 - (4 - ((2 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 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 mg、0 . 135 mmol) および 9 H - フルオレン - 3 - アミン (24 mg、0 . 135 mmol) の溶液に TFA (21 μL、0 . 27 mmol) を加え、次に混合物を終夜加熱して還流させた。混合物を次に濃縮させ、分取 HPLC (MeOH / H₂O、0 . 05 % の TFA) により精製して化合物 46 (30 . 0 mg、37 %) を得た。

【0278】

¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 10 . 99 (s, 1H), 10 . 79 (s, 1H), 10 . 64 (s, 1H), 8 . 10 (d, J = 6 . 9 Hz, 1H), 7 . 92 (d, J = 7 . 9 Hz, 1H), 7 . 82 (d, J = 7 . 5 Hz, 1H), 7 . 79 - 7 . 74 (m, 1H), 7 . 74 - 7 . 70 (m, 2H), 7 . 63 (t, J = 7 . 7 Hz, 1H), 7 . 55 (d, J = 7 . 4 Hz, 1H), 7 . 39 - 7 . 33 (m, 2H), 7 . 28 (td, J = 7 . 4, 1 . 2 Hz, 1H), 6 . 50 (d, J = 7 . 0 Hz, 1H), 5 . 12 (dd, J = 13 . 2, 5 . 2 Hz, 1H), 4 . 51 (d, J = 17 . 6 Hz, 1H), 4 . 36 (d, J = 17 . 5 Hz, 1H), 2 . 85 (ddd, J = 17 . 3, 13 . 6, 5 . 4 Hz, 1H), 2 . 54 (d, J = 11 . 7 Hz, 1H), 2 . 30 - 2 . 15 (m, 1H), 1 . 80 - 1 . 67 (m, 1H) .

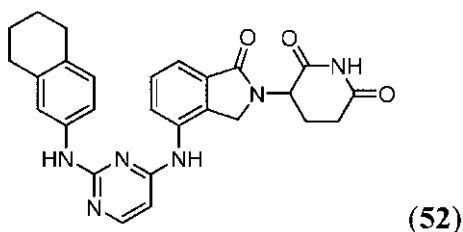
【0279】

LCMS (m/z) : 517 [M + H]⁺ .

【0280】

実施例 38 : 3 - (1 - オキソ - 4 - ((2 - ((5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (52) の合成。

【化77】



【0281】

^tBuOH (2 mL) 中の 3 - (4 - ((2 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (100 mg、0 . 27 mmol) および 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミン (40 mg、0 . 27 mmol) の溶液に TFA (41 μL、0 . 54 mmol) を加え、次に混合物を終夜加熱して還流させた。混合物を次に真空中で濃縮させ、分取 HPLC (MeOH / H₂O、0 . 05 % の TFA) により精製して化合物 52 (70 . 4 mg、44 %) を得た。

【0282】

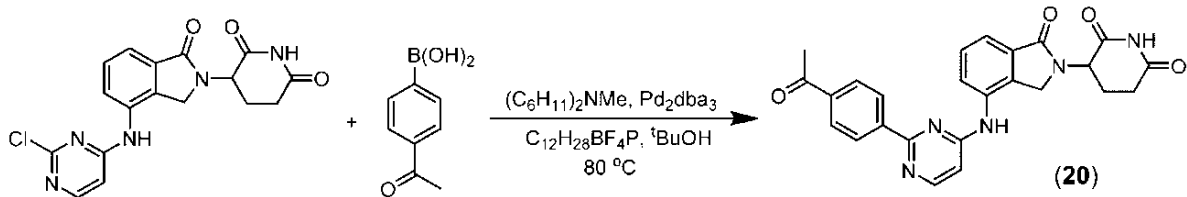
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) 10.99 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.58 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.12 (dd, $J = 13.2, 5.2$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 2.89 (ddd, $J = 17.3, 13.7, 5.4$ Hz, 1H), 2.64 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.55 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 2.45 (s, 2H), 2.20 (qd, $J = 13.4, 4.3$ Hz, 1H), 1.68 (dd, $J = 7.6, 4.3$ Hz, 4H). LCMS (m/z): 483 [$M+H$] $^+$.

10

【0283】

実施例39: 3-(4-(2-(4-アセチルフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(20)の合成。

【化78】



20

【0284】

$t\text{BuOH}$ (2 mL) 中の 3-(4-(2-(4-アセチルフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (115 mg、0.3 mmol) および (4-アセチルフェニル)ボロン酸 (61 mg、0.36 mmol) の溶液に N,N -ジシクロヘキシルメチルアミン (64 mg、0.33 mmol)、 Pd_2dba_3 (27 mg、0.03 mmol) および tert -ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート (18 mg、0.06 mmol) を加えた。混合物を 80 に加熱し、 N_2 雰囲気中で終夜撹拌した。混合物を次に濾過し、真空中で濃縮させ、分取 HPLC (MeOH/ H_2O 、0.05% の TFA) により精製して化合物 20 (10.0 mg、6%) を得た。

30

【0285】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) 11.00 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 8.13 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.67-7.53 (m, 2H), 6.87 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 5.17 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 2.92 (ddd, $J = 17.2, 13.6, 5.4$ Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.61-2.55 (m, 1H), 2.35 (qd, $J = 13.2, 4.4$ Hz, 1H), 2.01 (dtd, $J = 12.7, 5.3, 2.2$ Hz, 1H).

40

【0286】

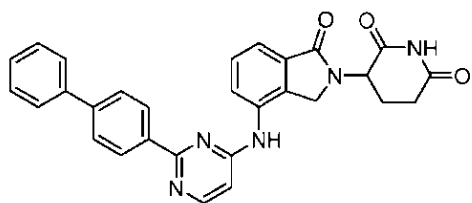
LCMS (m/z): 456 [$M+H$] $^+$.

【0287】

実施例40: 3-(4-(2-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(31)の合成。

50

【化79】



(31)

【0288】

^tBuOH (2 mL) 中の 3 - (4 - ((2 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (100 mg、0 . 27 mmol) および [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イルボロン酸 (80 mg、0 . 41 mmol) の溶液に N , N - ジシクロヘキシルメチルアミン (58 mg、0 . 30 mmol)、Pd₂dba₃ (25 mg、0 . 027 mmol) およびトリ - tert - ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート (16 mg、0 . 054 mmol) を加えた。混合物を 80 に加熱し、N₂ 雰囲気終夜撹拌した。混合物を次に濾過し、真空中で濃縮させ、分取 HPLC (MeOH / H₂O、0 . 05 % の TFA) により精製して化合物 31 (4 . 0 mg、2 %) を得た。

10

【0289】

¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) 11 . 01 (s、1H)、9 . 99 (s、1H)、8 . 47 (d、J = 6 . 1 Hz、1H)、8 . 30 (d、J = 8 . 5 Hz、2H)、8 . 10 (dd、J = 7 . 3、1 . 6 Hz、1H)、7 . 85 (d、J = 8 . 5 Hz、2H)、7 . 79 - 7 . 75 (m、2H)、7 . 67 - 7 . 61 (m、2H)、7 . 51 (dd、J = 8 . 4、7 . 0 Hz、2H)、7 . 44 - 7 . 39 (m、1H)、6 . 88 (d、J = 6 . 2 Hz、1H)、5 . 18 (dd、J = 13 . 4、5 . 1 Hz、1H)、4 . 54 (d、J = 17 . 4 Hz、1H)、4 . 44 (d、J = 17 . 4 Hz、1H)、2 . 92 (ddd、J = 18 . 0、13 . 6、5 . 4 Hz、1H)、2 . 64 - 2 . 54 (m、1H)、2 . 35 (qd、J = 13 . 2、4 . 5 Hz、1H)、2 . 07 - 1 . 96 (m、1H)。

20

【0290】

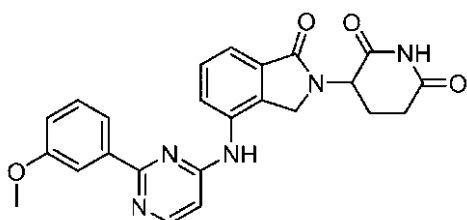
LCMS (m/z) : 490 [M + H]⁺。

30

【0291】

実施例 41 : 3 - (4 - ((2 - (3 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (32) の合成。

【化80】



(32)

40

【0292】

^tBuOH (2 mL) 中の 3 - (4 - ((2 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (78 mg、0 . 21 mmol) および (3 - メトキシフェニル) ボロン酸 (48 mg、0 . 32 mmol) の溶液に N , N - ジシクロヘキシルメチルアミン (45 mg、0 . 23 mmol)、Pd₂dba₃ (19 mg、0 . 021 mmol) およびトリ - tert - ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート (12 mg、0 . 042 mmol) を加えた。混合物を 80

50

に加熱し、N₂雰囲気終夜撹拌した。混合物を次に濾過し、真空中で濃縮させ、分取HPLC (MeOH/H₂O、0.05%のTFA)により精製して化合物32 (13.7 mg、12%)を得た。

【0293】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 11.19 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 8.44 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.67 (td, J = 7.8, 7.3, 1.3 Hz, 2H), 7.32 (dd, J = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 7.17 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.18 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.93 (ddd, J = 17.3, 13.7, 5.4 Hz, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 2.38 - 2.29 (m, 1H), 2.00 (ddq, J = 10.3, 5.4, 3.1, 2.6 Hz, 1H).

10

【0294】

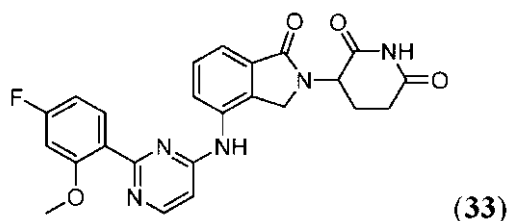
LCMS (m/z): 444 [M+H]⁺.

【0295】

実施例42: 3-(4-(2-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(33)の合成。

20

【化81】



【0296】

^tBuOH (2 mL)中の3-(4-(2-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(96 mg、0.26 mmol)および(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)ボロン酸(66 mg、0.39 mmol)の溶液にN,N-ジシクロヘキシルメチルアミン(56 mg、0.29 mmol)、Pd₂dba₃(22 mg、0.026 mmol)およびトリ-tert-ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート(15 mg、0.052 mmol)を加えた。混合物を80℃に加熱し、N₂雰囲気終夜撹拌した。混合物を次に濾過し、真空中で濃縮させ、分取HPLC (MeOH/H₂O、0.05%のTFA)により精製して化合物33 (17.1 mg、11%)を得た。

30

【0297】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 11.14 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 8.43 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.8, 6.7 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 11.3, 2.4 Hz, 1H), 7.03 (td, J = 8.5, 4.1 Hz, 2H), 5.18 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.93 (ddd, J = 17.3, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.33 (qd, J = 13.2, 4.4 Hz, 1H), 2.00 (dtd, J = 12.6, 5.1, 2.1 Hz, 1H).

40

【0298】

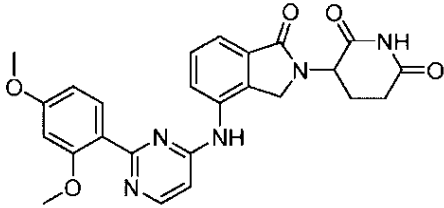
50

LCMS (m/z) : 462 [M+H]⁺.

【0299】

実施例43 : 3-(4-(2-(2,4-ジメトキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(35)の合成。

【化82】



10

【0300】

^tBuOH (2 mL) 中の 3-(4-(2-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (100 mg、0.27 mmol) および (2,4-ジメトキシフェニル) ボロン酸 (74 mg、0.41 mmol) の溶液に N,N-ジシクロヘキシルメチルアミン (58 mg、0.30 mmol)、Pd₂dba₃ (25 mg、0.027 mmol) および トリ-tert-ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート (16 mg、0.054 mmol) を加えた。混合物を 80 °C に加熱し、N₂ 雰囲気下で終夜撹拌した。混合物を次に濾過し、真空中で濃縮させ、分取 HPLC (MeOH/H₂O、0.05% の TFA) により精製して化合物 35 (9.3 mg、6%) を得た。

20

【0301】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 11.11 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 8.35 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.82 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.80-6.76 (m, 1H), 5.18 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.92 (ddd, J = 17.3, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.63-2.55 (m, 1H), 2.33 (qd, J = 12.9, 4.2 Hz, 1H), 2.00 (td, J = 6.0, 2.3 Hz, 1H)。

30

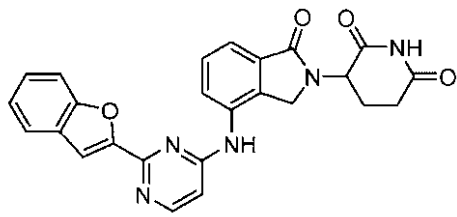
【0302】

LCMS (m/z) : 474 [M+H]⁺.

【0303】

実施例44 : 3-(4-(2-(ベンゾフラン-2-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(36)の合成。

【化83】



40

【0304】

^tBuOH (2 mL) 中の 3-(4-(2-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (100 mg、0.

50

27 mmol) およびベンゾフラン-2-イルボロン酸(65 mg、0.41 mmol)の溶液にN,N-ジシクロヘキシルメチルアミン(58 mg、0.30 mmol)、Pd₂dba₃(25 mg、0.027 mmol)およびトリ-tert-ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート(16 mg、0.054 mmol)を加えた。混合物を80に加熱し、N₂雰囲気終夜撹拌した。混合物を次に濾過し、真空中で濃縮させ、分取HPLC(MeOH/H₂O、0.05%のTFA)により精製して化合物36(5.0 mg、3%)を得た。

【0305】

¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 10.99(s, 1H), 9.75(s, 1H), 8.44(d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.08(d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.78(dt, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.68(dq, J = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 7.63(t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.61-7.57(m, 2H), 7.43(ddd, J = 8.4, 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.34-7.30(m, 1H), 6.83(d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.16(dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.60(d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.44(d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.90(ddd, J = 17.3, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.59-2.53(m, 1H), 2.37(ddd, J = 15.6, 12.4, 4.5 Hz, 1H), 2.03(ddq, J = 10.6, 5.6, 3.3, 2.7 Hz, 1H).

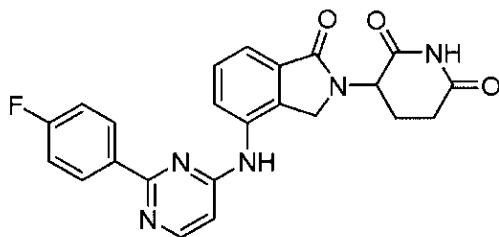
【0306】

LCMS(m/z): 454[M+H]⁺.

【0307】

実施例45: 3-(4-(2-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(39)の合成。

【化84】



【0308】

tBuOH(2 mL)中の3-(4-(2-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(60 mg、0.16 mmol)および(4-フルオロフェニル)ボロン酸(34 mg、0.24 mmol)の溶液にN,N-ジシクロヘキシルメチルアミン(34 mg、0.18 mmol)、Pd₂dba₃(15 mg、0.016 mmol)およびトリ-tert-ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート(10 mg、0.032 mmol)を加えた。混合物を80に加熱し、N₂雰囲気終夜撹拌した。混合物を次に濾過し、真空中で濃縮させ、分取HPLC(MeOH/H₂O、0.05%のTFA)により精製して化合物39(1.5 mg、2%)を得た。

【0309】

¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 11.01(s, 1H), 9.96(s, 1H), 8.44(d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.25(dd, J = 8.6, 5.7 Hz, 1H), 8.04(dd, J = 7.0, 1.9 Hz, 1H), 7.84(dd, J = 8.3, 6.3 Hz, 1H), 7.62(d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.36(t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.15(t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.86(d

, J = 6.1 Hz, 1H), 5.17 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.92 (ddd, J = 18.2, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.66 - 2.55 (m, 1H), 2.34 (qd, J = 13.3, 4.6 Hz, 1H), 2.03 - 1.97 (m, 1H).

【0310】

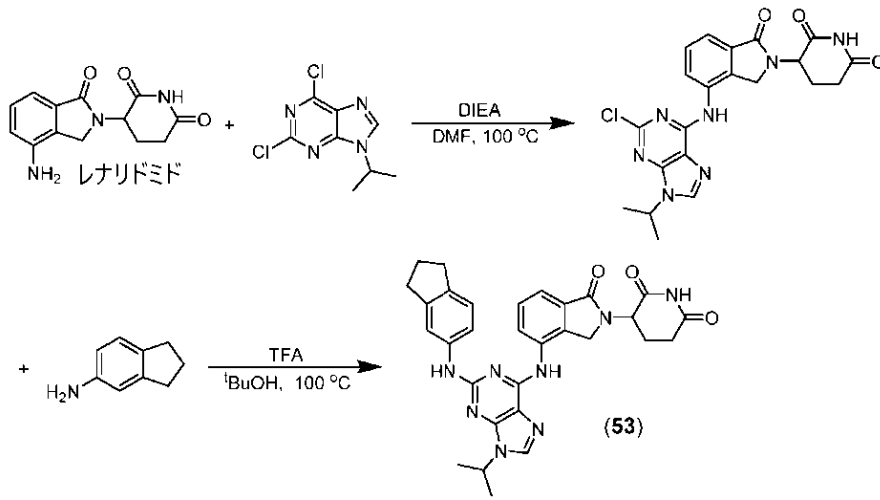
LCMS (m/z): 432 [M+H]⁺.

【0311】

実施例46: 3-(4-(2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)アミノ)-9-イソプロピル-9H-プリン-6-イル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(53)の合成。

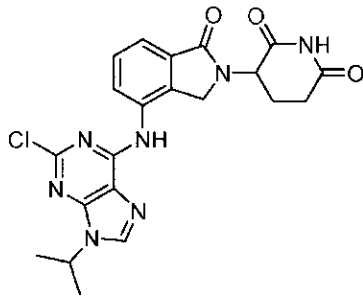
10

【化85】



20

【化86】



30

3-(4-(2-(2-クロロ-9-イソプロピル-9H-プリン-6-イル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

【0312】

DMF (2 mL) 中のレナリドミド (78 mg, 0.34 mmol) および 2,6-ジクロロ-9-イソプロピル-9H-プリン (88 mg, 0.34 mmol) の溶液に DIEA (169 μL, 1.02 mmol) を加え、次に混合物を 100 に終夜加熱した。混合物を次に真空中で濃縮させ、分取 HPLC (MeOH/H₂O, 0.05% の TFA) により精製して表題化合物を得た。

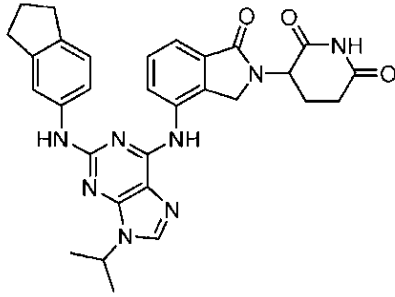
40

【0313】

LCMS (m/z): 454 [M+H]⁺.

50

【化 8 7】



(53)

10

【0314】

^tBuOH (1 mL) 中の 3 - (4 - ((2 - クロロ - 9 - イソプロピル - 9 H - プリン - 6 - イル) アミノ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (60 mg、0.13 mmol) および 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - アミン (18 mg、0.13 mmol) の溶液に TFA (20 μL、0.26 mmol) を加え、次に混合物を終夜加熱して還流させた。混合物を次に真空中で濃縮させ、分取 HPLC (MeOH / H₂O、0.05% の TFA) により精製して化合物 53 (19.8 mg、23%) を得た。

【0315】

¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 10.93 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.85 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.69 - 7.50 (m, 3H), 7.28 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.78 - 4.68 (m, 1H), 4.57 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 2.85 (ddd, J = 18.3, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.74 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.48 (s, 1H), 2.20 (dd, J = 13.3, 4.5 Hz, 1H), 1.98 - 1.88 (m, 2H), 1.74 - 1.67 (m, 1H), 1.57 (d, J = 6.7 Hz, 6H) .

20

【0316】

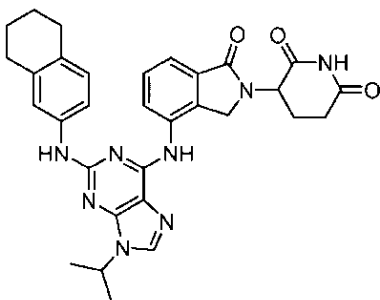
LCMS (m/z) : 551 [M + H]⁺ .

30

【0317】

実施例 47 : 3 - (4 - ((9 - イソプロピル - 2 - ((5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) アミノ) - 9 H - プリン - 6 - イル) アミノ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (55) の合成。

【化 8 8】



(55)

40

【0318】

^tBuOH (1 mL) 中の 3 - (4 - ((2 - クロロ - 9 - イソプロピル - 9 H - プリン - 6 - イル) アミノ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (45 mg、0.1 mmol) および 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミン (15 mg、0.1 mmol) の溶液に TFA (15 μL、0.2 mmol) を

50

加え、次に混合物を終夜加熱して還流させた。混合物を次に真空中で濃縮させ、分取HPLC (MeOH/H₂O、0.05%のTFA)により精製して化合物55 (11.0 mg、16%)を得た。

【0319】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 10.94 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.63 - 7.50 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.26 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.71 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 3.08 (qd, J = 7.3, 4.7 Hz, 4H), 2.91 - 2.81 (m, 1H), 2.56 - 2.52 (m, 1H), 1.77 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.68 (t, J = 3.3 Hz, 4H), 1.58 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

10

【0320】

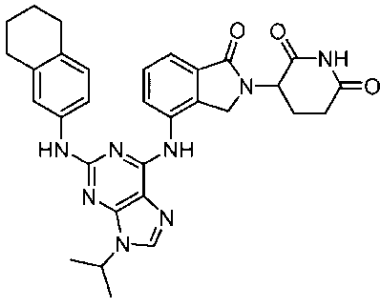
LCMS (m/z): 565 [M+H]⁺.

【0321】

実施例48: 3-(4-(9-イソプロピル-2-(メチルアミノ)-9H-プリン-6-イル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(56)の合成。

【化89】

20



(55)

【0322】

30

^tBuOH (1 mL)中の3-(4-(2-クロロ-9-イソプロピル-9H-プリン-6-イル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(45 mg、0.1 mmol)および2,4,6-トリメチルアニリン(14 mg、0.1 mmol)の溶液にTFA(15 μL、0.2 mmol)を加え、次に混合物を終夜加熱して還流させた。混合物を次に真空中で濃縮させ、分取HPLC (MeOH/H₂O、0.05%のTFA)により精製して化合物56 (0.5 mg、0.8%)を得た。

【0323】

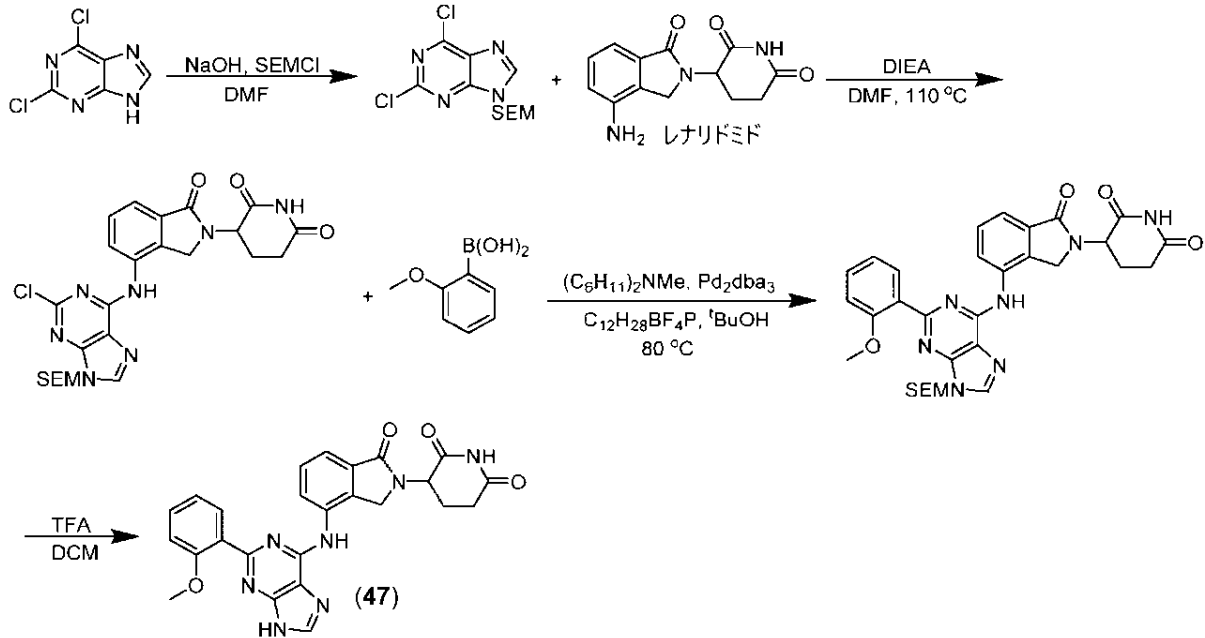
LCMS (m/z): 553 [M+H]⁺.

【0324】

実施例49: 3-(4-(2-(2-メトキシフェニル)-9H-プリン-6-イル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(47)の合成。

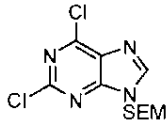
40

【化 9 0】



10

【化 9 1】



2,6-ジクロロ-9-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-9H-プリン

【0325】

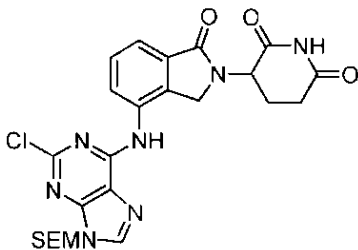
DMF (30 mL) 中の 2,6-ジクロロ-9H-プリン (1.89 g, 10 mmol) および NaOH (1.2 g, 30 mmol) の溶液に 2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド (3.5 mL, 20 mmol) を加え、次に混合物を 4 h 攪拌した。混合物を次に EtOAc を用いて抽出し、ブリンを用いて洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空中で濃縮させていかなる精製もせずに次のステップで用いた。

30

【0326】

LCMS (m/z) : 319 [M+H]⁺.

【化 9 2】



40

3-(4-(2-クロロ-9-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-9H-プリン-6-イル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

【0327】

DMF (30 mL) 中の 2,6-ジクロロ-9-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-9H-プリン (10 mmol) およびレナリドミド (2.6 g, 10 mmol) の溶液に DIEA (3.3 mL, 20 mmol) を加え、次に 110 °C まで加熱し

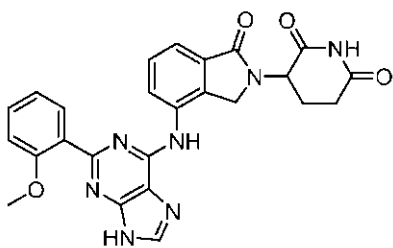
50

、終夜撹拌した。混合物をシリカゲル (MeOH / DCM = 0 ~ 4 %) により精製して直接的に表題化合物 (1.0 g、2ステップで19%) を黄色固体として得た。

【0328】

LCMS (m/z) : 542 [M+H]⁺.

【化93】



10

【0329】

^tBuOH (2 mL) 中の 3 - (4 - ((2 - クロロ - 9 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 9H - プリン - 6 - イル) アミノ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン (83 mg、0.15 mmol) および (2 - メトキシフェニル) ボロン酸 (27 mg、0.18 mmol) の溶液に N, N - ジシクロヘキシルメチルアミン (32 mg、0.17 mmol)、Pd₂dba₃ (14 mg、0.015 mmol) およびトリ - tert - ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート (9 mg、0.03 mmol) を加えた。混合物を 80 ° に加熱し、N₂ 雰囲気 で終夜撹拌した。混合物を次に濾過し、真空中で濃縮させ、シリカゲル (MeOH / DCM = 0 ~ 4 %) により精製して中間体を得た。中間体を次に真空中で濃縮させ、TFA / DCM = 1 / 1 中に溶解させ、2 h 撹拌し、次に再び真空中で濃縮させ、分取 HPLC (MeOH / H₂O、0.05 % の TFA) により精製して化合物 47 (26.0 mg、29%) を得た。

20

【0330】

¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 10.99 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.05 (dd, J = 6.9, 2.1 Hz, 1H), 7.62 - 7.50 (m, 4H), 7.45 (ddd, J = 8.9, 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.17 - 7.12 (m, 1H), 7.04 (td, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.92 (ddd, J = 17.2, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.60 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.32 (qd, J = 13.3, 4.6 Hz, 1H), 1.95 (dt, J = 10.0, 4.0 Hz, 1H). LCMS (m/z) : 484 [M+H]⁺.

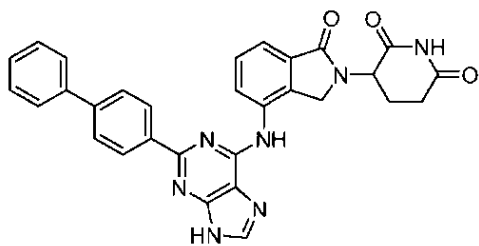
30

【0331】

実施例 50 : 3 - (4 - ((2 - ([1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 9H - プリン - 6 - イル) アミノ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン (48) の合成。

40

【化94】



【0332】

50

^tBuOH (2 mL) 中の 3 - (4 - ((2 - クロロ - 9 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 9 H - プリン - 6 - イル) アミノ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (72 mg , 0 . 13 mmol) および [1 , 1' - ビフェニル] - 4 - イルボロン酸 (32 mg , 0 . 16 mmol) の溶液に N , N - ジシクロヘキシルメチルアミン (27 mg , 0 . 14 mmol) 、 Pd₂dba₃ (12 mg , 0 . 013 mmol) およびトリ - tert - ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート (8 mg , 0 . 026 mmol) を加えた。混合物を 80 に加熱し、N₂雰囲気終夜撹拌した。混合物を次に濾過し、真空中で濃縮させ、シリカゲル (MeOH / DCM = 0 ~ 4 %) により精製して中間体を得た。中間体を次に真空中で濃縮させ、TFA / DCM = 1 / 1 中に溶解させ、2 h 撹拌し、次に再び濃縮させ、分取 HPLC (MeOH / H₂O , 0 . 05 % の TFA) により精製して化合物 48 (1 . 7 mg , 2 %) を得た。

10

【0333】

¹H NMR (500 MHz , DMSO - d₆) 10 . 94 (s , 1 H) , 9 . 91 (s , 1 H) , 8 . 36 - 8 . 24 (m , 3 H) , 8 . 01 - 7 . 96 (m , 1 H) , 7 . 75 (dd , J = 9 . 9 , 7 . 9 Hz , 4 H) , 7 . 64 - 7 . 59 (m , 2 H) , 7 . 49 (dd , J = 8 . 3 , 7 . 1 Hz , 2 H) , 7 . 42 - 7 . 35 (m , 1 H) , 5 . 13 (dd , J = 13 . 1 , 5 . 1 Hz , 1 H) , 4 . 64 (d , J = 17 . 4 Hz , 1 H) , 4 . 51 (d , J = 17 . 4 Hz , 1 H) , 2 . 93 - 2 . 78 (m , 1 H) , 2 . 51 (d , J = 1 . 9 Hz , 1 H) , 2 . 34 (qd , J = 13 . 2 , 4 . 8 Hz , 1 H) , 1 . 96 (dd , J = 14 . 9 , 8 . 4 Hz , 1 H) .

20

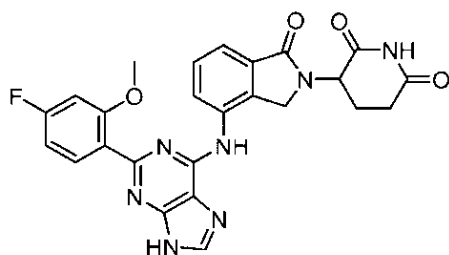
【0334】

LCMS (m / z) : 530 [M + H]⁺ .

【0335】

実施例 51 : 3 - (4 - ((2 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 9 H - プリン - 6 - イル) アミノ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (49) の合成。

【化95】



(49)

30

【0336】

^tBuOH (2 mL) 中の 3 - (4 - ((2 - クロロ - 9 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 9 H - プリン - 6 - イル) アミノ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (82 mg , 0 . 15 mmol) および (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) ボロン酸 (31 mg , 0 . 18 mmol) の溶液に N , N - ジシクロヘキシルメチルアミン (32 mg , 0 . 17 mmol) 、 Pd₂dba₃ (14 mg , 0 . 015 mmol) およびトリ - tert - ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート (9 mg , 0 . 03 mmol) を加えた。混合物を 80 に加熱し、N₂雰囲気終夜撹拌した。混合物を次に濾過し、真空中で濃縮させ、シリカゲル (MeOH / DCM = 0 ~ 4 %) により精製して中間体を得た。中間体を次に真空中で濃縮させ、TFA / DCM = 1 / 1 中に溶解させ、2 h 撹拌し、次に再び濃縮させ、分取 HPLC (MeOH / H₂O , 0 . 05 % の TFA) により精製して化合物 49 (16 . 4 mg , 18 %) を得た。

40

【0337】

50

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) 10.98 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.11 - 7.99 (m, 1H), 7.58 - 7.48 (m, 3H), 6.98 (dd, $J = 11.6, 2.4$ Hz, 1H), 6.82 (td, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.91 (ddd, $J = 17.9, 13.5, 5.4$ Hz, 1H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 2.36 (qd, $J = 13.2, 4.5$ Hz, 1H), 1.94 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H).

【0338】

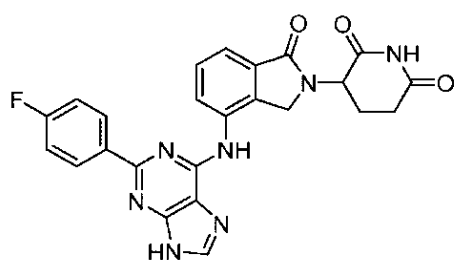
LCMS (m/z): 502 [M+H] $^+$.

10

【0339】

実施例52: 3-(4-(2-(4-フルオロフェニル)-9H-プリン-6-イル)アミノ)-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)の合成。

【化96】



20

【0340】

$t\text{BuOH}$ (2 mL) 中の 3-(4-(2-(2-クロロ-9-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-9H-プリン-6-イル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (82 mg, 0.15 mmol) および (4-フルオロフェニル) ボロン酸 (25 mg, 0.18 mmol) の溶液に N,N -ジシクロヘキシルメチルアミン (32 mg, 0.17 mmol)、 Pd_2dba_3 (14 mg, 0.015 mmol) および $t\text{-tert}$ -ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート (9 mg, 0.03 mmol) を加えた。混合物を 80 に加熱し、 N_2 雰囲気中で終夜撹拌した。混合物を次に濾過し、真空中で濃縮させ、シリカゲル (MeOH/DCM = 0~4%) により精製して中間体を得た。中間体を次に真空中で濃縮させ、TFA/DCM = 1/1 中に溶解させ、2 h 撹拌し、次に再び濃縮させ、分取 HPLC (MeOH/ H_2O 、0.05% の TFA) により精製して化合物 50 (6.3 mg, 7%) を得た。

30

【0341】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) 10.94 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.27 - 8.20 (m, 2H), 7.95 (dd, $J = 6.0, 2.9$ Hz, 1H), 7.61 (q, $J = 3.9, 3.1$ Hz, 2H), 7.31 - 7.19 (m, 2H), 5.13 (dd, $J = 13.2, 5.1$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 2.88 (ddd, $J = 18.0, 11.5, 5.4$ Hz, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.33 (qd, $J = 13.1, 4.4$ Hz, 1H), 2.01 - 1.91 (m, 1H).

40

【0342】

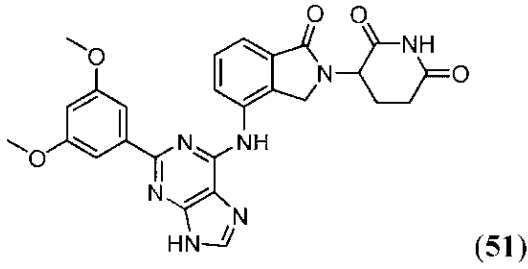
LCMS (m/z): 472 [M+H] $^+$.

【0343】

実施例53: 3-(4-(2-(3,5-ジメトキシフェニル)-9H-プリン-6-イル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(51)の合成。

50

【化 9 7】



【 0 3 4 4】

^tBuOH (2 mL) 中の 3 - (4 - ((2 - クロロ - 9 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 9 H - プリン - 6 - イル) アミノ) - 1 - オキソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (90 mg , 0 . 17 mmol) および (3 , 5 - ジメトキシフェニル) ボロン酸 (36 mg , 0 . 2 mmol) の溶液に N , N - ジシクロヘキシルメチルアミン (36 mg , 0 . 18 mmol) 、 Pd₂dba₃ (15 mg , 0 . 017 mmol) およびトリ - tert - ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート (10 mg , 0 . 03 mmol) を加えた。混合物を 80 に加熱し、N₂ 雰囲気下で終夜撹拌した。混合物を次に濾過し、真空中で濃縮させ、シリカゲル (MeOH / DCM = 0 ~ 4 %) により精製して中間体を得た。中間体を次に真空中で濃縮させ、TFA / DCM = 1 / 1 中に溶解させ、2 h 撹拌し、次に再び真空中で濃縮させ、分取 HPLC (MeOH / H₂O , 0 . 05 % の TFA) により精製して化合物 51 (4 . 5 mg , 4 %) を得た。

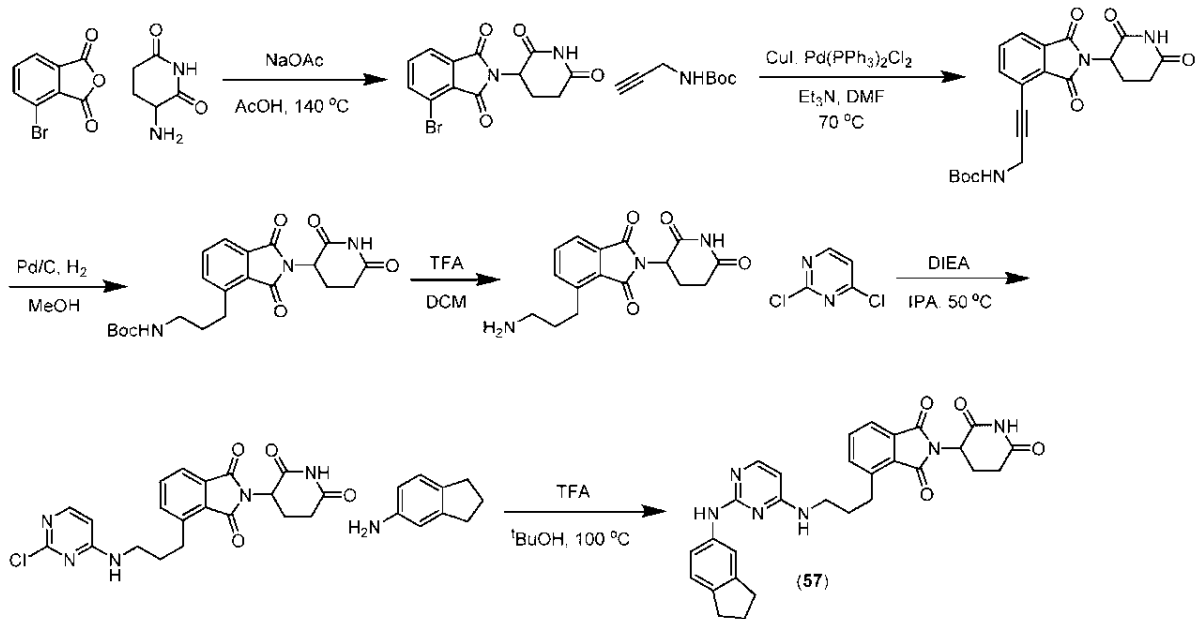
【 0 3 4 5】

LCMS (m / z) : 514 [M + H]⁺ .

【 0 3 4 6】

実施例 54 : 4 - (3 - ((2 - ((2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) - 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 (57) の合成。

【化 9 8】



10

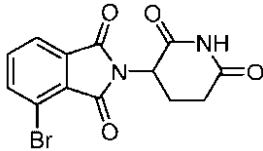
20

30

40

50

【化 9 9】



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

【 0 3 4 7】

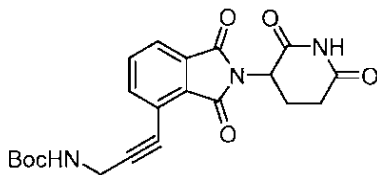
AcOH (30 mL) 中の 4 - ブロモイソベンゾフラン - 1 , 3 - ジオン (2 . 27 g、10 mmol) および 3 - アミノピペリジン - 2 , 6 - ジオン塩酸塩 (1 . 8 g、11 mmol) の溶液に NaOAc (984 mg、12 mmol) を加え、次に混合物を 140 °C で終夜加熱して還流させた。混合物を冷却し、次に混合物を濾過し、水を用いて洗浄し、次に空気で乾燥させて、いかなる精製もせずに粗生成物を得た。

10

【 0 3 4 8】

LCMS (m / z) : 337 [M + H] ⁺ .

【化 1 0 0】



20

(3 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) プロパ - 2 - イン - 1 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル

【 0 3 4 9】

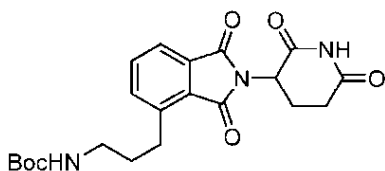
DMF (5 mL) 中の 4 - ブロモ - 2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン (336 mg、1 mmol) および プロパ - 2 - イン - 1 - イルカルバミン酸 tert - ブチル (310 mg、2 mmol) の溶液に CuI (38 mg、0.2 mmol)、Et₃N (2.5 mL) および Pd (PPh₃)₂Cl₂ (70 mg、0.1 mmol) を加えた。結果として得られた混合物を次に 70 °C まで加熱し、N₂ 雰囲気下で 3 h 撹拌した。混合物を次に濾過し、真空中で濃縮させ、シリカゲル (MeOH / DCM = 0 ~ 4 %) により精製して表題化合物を得た。

30

【 0 3 5 0】

LCMS (m / z) : 412 [M + H] ⁺ .

【化 1 0 1】



40

(3 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) プロピル) カルバミン酸 tert - ブチル

【 0 3 5 1】

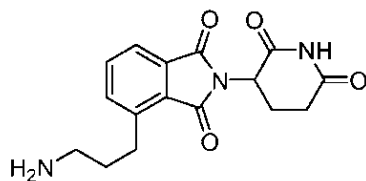
MeOH 中の (3 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) プロパ - 2 - イン - 1 - イル) カルバミン酸 tert - ブチルの溶液に Pd / C (10 重量 % のローディング、マトリックス炭素) を加え、次に混合物を室温で終夜水素添加した。反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮させて表題化合物を得た。

50

【0352】

LCMS (m/z) : 415 [M + H]⁺.

【化102】



4 - (3 - アミノプロピル) - 2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン

10

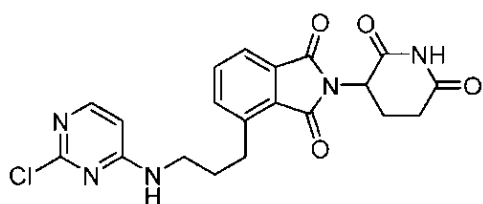
【0353】

TFA / DCM = 1 / 2 (v / v) 中の (3 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) プロピル) カルバミン酸 tert - ブチルの溶液を室温で 3 h 攪拌し、次に真空中で濃縮させた。粗表題化合物をいかなる精製もせずに次のステップにおいて使用した。

【0354】

LCMS (m/z) : 315 [M + H]⁺.

【化103】



20

4 - (3 - ((2 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) - 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

【0355】

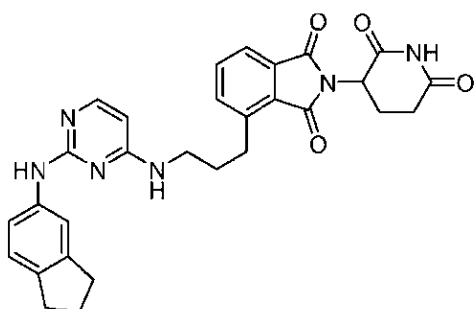
イソプロパノール中の 4 - (3 - アミノプロピル) - 2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオンおよび 2 , 4 - ジクロロピリミジン (1 e q) の溶液に DIEA (3 e q) を加え、次に混合物を 50 で 3 h 攪拌した。混合物を次に真空中で濃縮させ、シリカゲル (MeOH / DCM = 0 ~ 10 %) により精製して表題化合物 (115 mg) を得た。

30

【0356】

LCMS (m/z) : 428 [M + H]⁺.

【化104】



40

(57)

【0357】

^tBuOH (2 mL) 中の 4 - (3 - ((2 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) - 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

50

オン (50 mg、0.12 mmol) および 2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-アミン (16 mg、0.12 mmol) の溶液に TFA (18 μ L、0.24 mmol) を加え、次に混合物を 100 で終夜攪拌した。混合物を真空中で濃縮させ、分取 HPLC により精製して化合物 57 (13.3 mg、17%) を得た。

【0358】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) 11.12 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 9.05 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.79-7.65 (m, 3H), 7.39 (s, 1H), 7.27-7.15 (m, 2H), 6.19 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J = 12.9, 5.4$ Hz, 1H), 3.39 (q, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.94-2.88 (m, 1H), 2.84 (qd, $J = 7.4, 2.8$ Hz, 8H), 2.65-2.56 (m, 1H), 1.99 (dq, $J = 29.1, 7.4$ Hz, 6H).

10

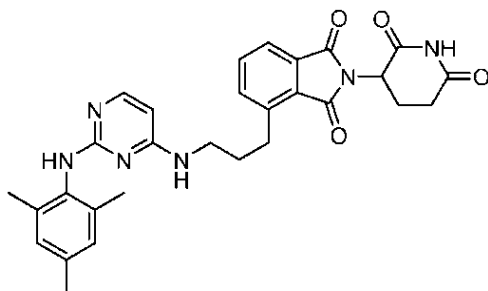
【0359】

LCMS (m/z): 525 [M+H]⁺.

【0360】

実施例 56: 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(3-(2-(メチルアミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)イソインドリン-1,3-ジオン (58) の合成。

【化105】



(58)

20

【0361】

^tBuOH (2 mL) 中の 4-(3-(2-(2-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン (50 mg、0.12 mmol) および 2,4,6-トリメチルアニリン (16 mg、0.12 mmol) の溶液に TFA (18 μ L、0.24 mmol) を加え、次に混合物を 100 で終夜攪拌した。混合物を濃縮させ、分取 HPLC により精製して化合物 58 (6.3 mg、8%) を得た。

30

【0362】

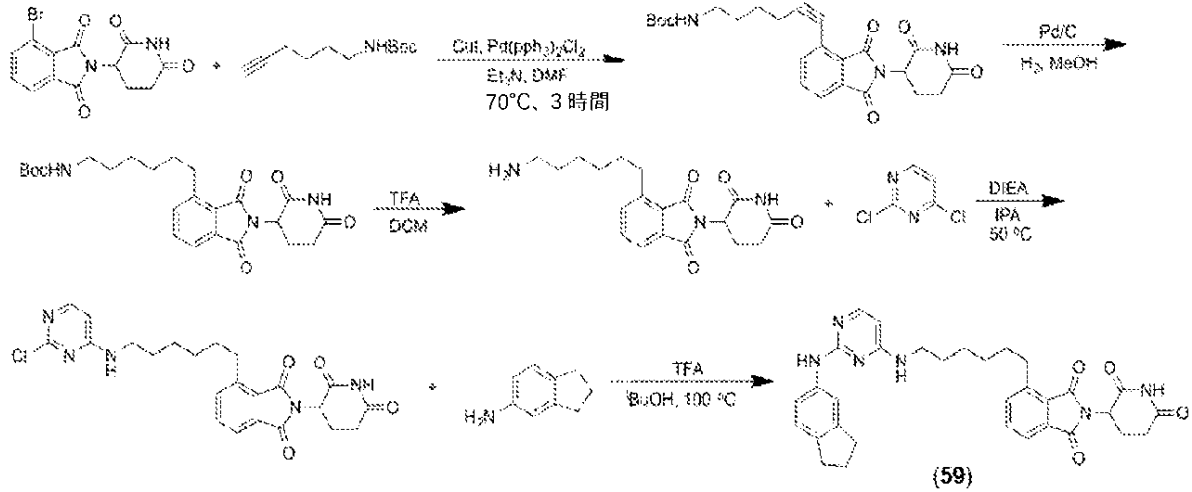
LCMS (m/z): 527 [M+H]⁺.

【0363】

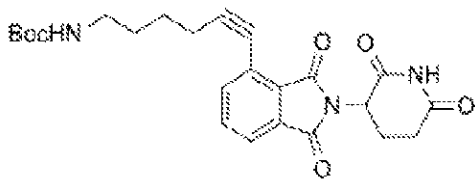
実施例 57: 4-(6-(2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ヘキシル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン (59) の合成。

40

【化106】



【化107】



(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)ヘキサ-5-イン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル

【0364】

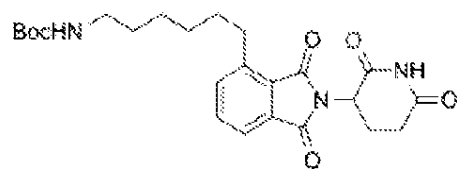
DMF (10 mL) 中の4-プロモ-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン (672 mg、2 mmol) およびヘキサ-5-イン-1-イルカルバミン酸tert-ブチル (788 mg、4 mmol) の溶液にCuI (76 mg、0.4 mmol)、Et₃N (5 mL) およびPd(PPh₃)₂Cl₂ (140 mg、0.2 mmol) を加えた。結果として得られた混合物を次に70 °Cまで加熱し、N₂ 雰囲気下で3 h 撹拌した。混合物を次に濾過し、真空中で濃縮させ、シリカゲル (MeOH / DCM = 0 ~ 6 %) により精製して表題化合物を得た。

30

【0365】

LCMS (m/z) : 454 [M+H]⁺.

【化108】



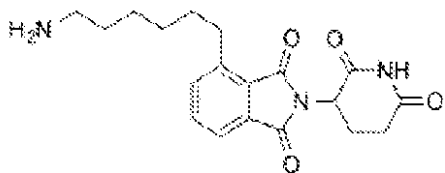
(6-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソイン
ドリン-4-イル)ヘキシル)カルバミン酸tert-ブチル

【0366】

MeOH中の(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)ヘキサ-5-イン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチルの溶液にPd/C (10重量%のローディング、マトリックス炭素) を加え、次に混合物を室温で終夜水素添加した。反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮させて表題化合物を得た。

【0367】

LCMS (m/z) : 458 [M + H]⁺.
【化109】

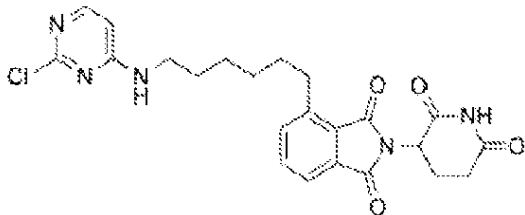


4-(6-アミノヘキシル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
【0368】

TFA/DCM = 1/2 (v/v) 中の (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)ヘキシル)カルバミン酸 tert-ブチルの溶液を室温で3h攪拌し、次に真空中で濃縮させた。粗表題化合物をいかなる精製もせず、次のステップにおいて使用した。

【0369】

LCMS (m/z) : 358 [M + H]⁺.
【化110】

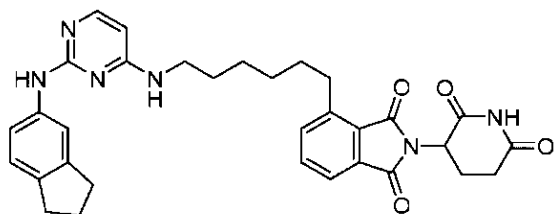


4-(6-(2-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)ヘキシル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
【0370】

イソプロパノール中の4-(6-アミノヘキシル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオンおよび2,4-ジクロロピリミジン (1 eq) の溶液にDIEA (3 eq) を加え、次に混合物を50 で3h攪拌した。混合物を次に真空中で濃縮させ、シリカゲル (MeOH/DCM = 0~10%) により精製して表題化合物 (120 mg) を得た。

【0371】

LCMS (m/z) : 470 [M + H]⁺.
【化111】



(59)

【0372】

tBuOH (2 mL) 中の4-(6-(2-(2-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)ヘキシル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン (40 mg, 0.085 mmol) および2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-アミン (11 mg, 0.085 mmol) の溶液にTFA (13 μL, 0.17 mmol) を加え、次に混合物を100 で終夜攪拌した。混合物を真空中で濃縮させ、分取HPLCにより精製して化合物59 (3.2 mg, 6%) を得た。

10

20

30

40

50

【0373】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) 11.12 (d, $J = 3.5$ Hz, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 7.97 - 7.62 (m, 5 H), 7.42 (s, 1 H), 7.08 - 6.99 (m, 1 H), 6.65 - 6.57 (m, 1 H), 5.94 - 5.85 (m, 1 H), 5.22 - 5.06 (m, 1 H), 2.90 (ddd, $J = 16.9, 13.8, 5.4$ Hz, 1 H), 2.77 (td, $J = 15.8, 13.9, 7.2$ Hz, 4 H), 2.61 (d, $J = 19.1$ Hz, 1 H), 2.34 (dt, $J = 46.4, 7.0$ Hz, 2 H), 2.13 - 2.03 (m, 1 H), 2.03 - 1.90 (m, 2 H), 1.69 - 1.49 (m, 4 H), 1.38 (d, $J = 18.4$ Hz, 2 H).

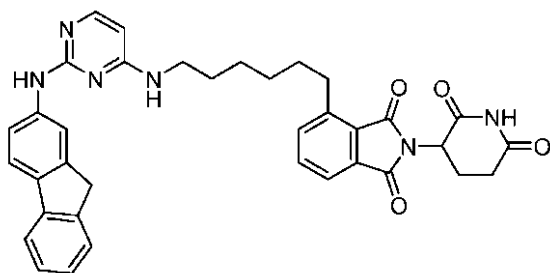
【0374】

LCMS (m/z): 567 [M+H] $^+$.

【0375】

実施例58: 4-(6-(2-(9H-フルオレン-2-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ヘキシル)-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(60)の合成。

【化112】



(60)

【0376】

$t\text{BuOH}$ (2 mL) 中の 4-(6-アミノヘキシル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオンおよび 2,4-ジクロロピリミジン (40 mg, 0.085 mmol) および 9H-フルオレン-3-アミン (15 mg, 0.085 mmol) の溶液に TFA (13 μL , 0.17 mmol) を加え、次に混合物を 100 で終夜撹拌した。混合物を真空中で濃縮させ、分取 HPLC により精製して化合物 60 を得た。(5.6 mg, 9%)。

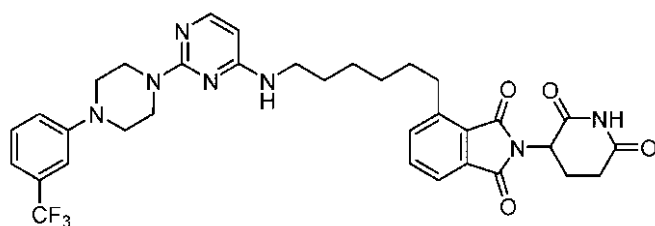
【0377】

LCMS (m/z): 615 [M+H] $^+$.

【0378】

実施例59: 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(6-(2-(4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ヘキシル)イソインドリン-1,3-ジオン(61)の合成。

【化113】



(61)

【0379】

$t\text{BuOH}$ (2 mL) 中の 4-(6-アミノヘキシル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオンおよび 2,4-ジクロロピリミジン (40 mg, 0.085 mmol) および 1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピ

10

20

30

40

50

ペラジン (19 mg、0.085 mmol) の溶液に TFA (13 μ L、0.17 mmol) を加え、次に混合物を 100 で終夜撹拌した。混合物を真空中で濃縮させ、分取 HPLC により精製して化合物 61 (5.5 mg、8%) を得た。

【0380】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) 11.30 - 10.99 (m, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.00 - 7.75 (m, 3H), 7.70 (td, $J = 6.7, 2.4$ Hz, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.10 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.68 - 6.60 (m, 1H), 6.18 - 6.07 (m, 1H), 5.14 (ddd, $J = 13.2, 5.2, 3.3$ Hz, 1H), 3.85 (d, $J = 5.6$ Hz, 4H), 3.48 (s, 4H), 2.98 - 2.85 (m, 1H), 2.67 - 2.55 (m, 1H), 2.31 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.05 (dt, $J = 11.6, 5.0$ Hz, 1H), 1.71 - 1.49 (m, 4H), 1.24 (s, 4H).

10

【0381】

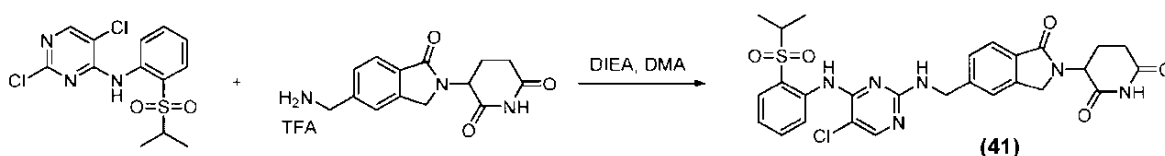
LCMS (m/z): 664 [M+H]⁺.

【0382】

実施例 60: 3-(5-((5-クロロ-4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)メチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(41)の合成。

【化114】

20



【0383】

DMA (2 mL) 中の 2,5-ジクロロ-N-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)ピリミジン-4-アミン (67 mg、0.19 mmol) および 3-(5-(アミノメチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン TFA (50 mg、0.13 mmol) の溶液に DIEA (67 mg、0.52 mmol) を室温で加えた。反応混合物を 130 まで終夜加熱した。粗混合物を HPLC により精製して化合物 41 (18 mg、0.031 mmol、24%) を得た。

30

【0384】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) 10.98 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.30 - 7.93 (m, 3H), 7.90 - 7.54 (m, 3H), 7.50 - 7.27 (m, 3H), 5.09 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 48.2$ Hz, 2H), 4.42 - 4.16 (m, 2H), 3.39 (d, $J = 58.0$ Hz, 1H), 2.90 (ddd, $J = 17.3, 13.6, 5.5$ Hz, 1H), 2.59 (dd, $J = 17.1, 3.8$ Hz, 1H), 2.37 (qd, $J = 13.2, 4.4$ Hz, 1H), 1.14 (m, 6H).

40

【0385】

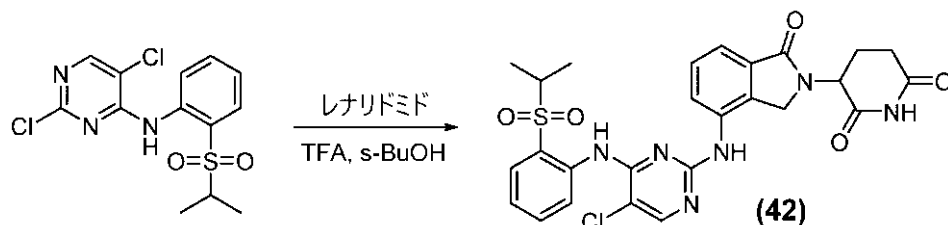
LCMS (m/z): 583 [M+H]⁺.

【0386】

実施例 61: 3-(4-((5-クロロ-4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(42)の合成

50

【化 1 1 5】



【0387】

s - B u O H (2 m L) 中の 2 , 5 - ジクロロ - N - (2 - (イソプロピルスルホニル) フェニル) ピリミジン - 4 - アミン (6 7 m g 、 0 . 1 9 m m o l) およびレナリドミド (5 0 m g 、 0 . 1 9 m m o l) の溶液に T F A (3 3 m g 、 0 . 2 9 m m o l) を室温で加えた。反応混合物を 1 0 0 まで終夜加熱した。粗混合物を H P L C により精製して化合物 4 2 (2 1 m g 、 0 . 0 3 7 m m o l 、 1 9 %) を得た。 (M + H) ⁺ 計算値 : 5 6 9 . 1 3 、 検出値 5 6 9 . 1 4 .

10

【0388】

¹ H N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 0 . 9 7 (s , 1 H) , 9 . 6 0 (s , 1 H) , 9 . 4 3 (s , 1 H) , 8 . 4 7 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 8 . 2 9 (s , 1 H) , 7 . 8 2 (t d , J = 7 . 7 , 7 . 1 , 2 . 1 H z , 2 H) , 7 . 6 1 - 7 . 4 6 (m , 3 H) , 7 . 3 5 - 7 . 2 6 (m , 1 H) , 5 . 1 0 (d d , J = 1 3 . 3 , 5 . 1 H z , 1 H) , 4 . 5 1 - 4 . 2 8 (m , 2 H) , 3 . 4 7 (p , J = 6 . 8 H z , 1 H) , 2 . 8 7 (d d d , J = 1 7 . 3 , 1 3 . 7 , 5 . 4 H z , 1 H) , 2 . 5 4 (d , J = 4 . 0 H z , 1 H) , 2 . 2 8 (q d , J = 1 3 . 3 , 4 . 5 H z , 1 H) , 1 . 8 8 - 1 . 7 6 (m , 1 H) , 1 . 1 7 (d d , J = 1 0 . 0 , 6 . 8 H z , 6 H) .

20

【0389】

L C M S (m / z) : 5 6 9 [M + H] ⁺ .

【0390】

実施例 6 2 : レナリドミド解離アッセイ

【0391】

様々な本発明の化合物をセレブロン結合性について解析した。A t t o 5 6 5 - L e n a l i d o m i d e 解離アッセイにおいて化合物を 3 8 4 ウェルマイクロプレート (C o r n i n g 、 4 5 1 4) 中で 1 % の D M S O に対して正規化した D 3 0 0 e D i g i t a l D i s p e n s e r (H P) を使用して 1 0 n M の A t t o 5 6 5 - L e a n l i d o m i d e 、 1 0 0 n M の D D B 1 B - C R B N 、 5 0 m M の T r i s (p H 7 . 5) 、 2 0 0 m M の N a C l 、 0 . 1 % の P l u r o n i c (登録商標) F - 6 8 溶液 (S i g m a) 中に分注した。化合物滴定を室温で 6 0 分間インキュベートした。蛍光偏光における変化を P H E R A s t a r (登録商標) F S マイクロプレートリーダー (B M G L a b t e c h) を使用して 1 2 0 s サイクルで 1 h モニターした。2 つの独立した複製物 (n = 2) からのデータを使用し、G r a p h P a d P r i s m 7 において可変勾配式を使用して I C ₅₀ 値を推定した。自由濃度を使用する競合モデルのために N i k o l o v s k a - C o l e s k a e t a l . , A n a l y t i c a l B i o c h e m i s t r y 3 3 2 (2) : 2 6 1 - 2 7 3 (2 0 0 4) に記載の式に従って上記の条件について 4 0 n M のプローブ K d を用いて K i を算出した。

30

40

【0392】

I C ₅₀ および K i 値において示される結果を以下の表 1 に示す。

【0393】

実施例 6 3 : 細胞 C R B N d B E T 6 解離アッセイ

【0394】

M C S - e G F P - P 2 A - m C h e r r y を含有するように改変された哺乳動物 p c

50

DNA5 / FRT Vector (アンピシリンおよびハイグロマイシンB抵抗性)にBRD4BD2をサブクローニングした。Flip-In (商標) 293システムを使用してeGFP-タンパク質融合物およびmCherryレポーターを発現する安定な細胞株を生成した。0.05 mg/mlのLipofectamine (登録商標) 2000 (Invitrogen (商標))を含有する100 µlのOpti-MEM I (Gibco (商標)、Life Technologies (商標))培地中でプラスミド(0.3 µg)およびpOG44 (4.7 µg) DNAを20分間ブレインキュベートし、6ウェルプレートフォーマット (Falcon (登録商標)、353046)においてウェル当たり1.9 mlのDMEM培地を含有するFlip-In (商標) 293細胞 (Gibco (商標)、Life Technologies (商標))に加えた。細胞を48時間後に繁殖させ、10 cm²プレート (Corning、430165)中の選択マーカーとして50 µg/mlのハイグロマイシンB (REF 10687010、Invitrogen (商標))を含有するDMEM培地に移した。2~3回の継代サイクル後、FACS (FACS Aria (商標) II、BD)を使用してeGFPおよびmCherryを発現する細胞を濃縮させた。

10

【0395】

化合物処理の1日前にウェル当たり100 µlの10%のFBSを含有するDMEM培地と共に96ウェルプレート (3596、Costar)中にmCherryレポーターと共にBRD4BD2-GFPを安定的に発現する細胞を30~50%の密集度で播種した。0.5%のDMSOに対して正規化したD300e Digital Dispenser (HP)を使用して化合物および100 nMのdBET6を分注し、トリプシン処理およびDMEM培地への再懸濁後に5時間細胞とインキュベートし、96ウェルプレート (353910、Falcon (登録商標))に移し、フローサイトメーター (guava easyCyte (商標) HT、Millipore (商標))により解析した。ウェル当たり最低3000の事象からシグナルを取得し、eGFPおよびmCherryの蛍光をモニターした。FlowJo (登録商標) (FlowJo (登録商標)、LCC)を使用してデータを解析した。細胞残屑と頻繁に関連付けられる前方および側方散乱外れ値を除去したところ総細胞の>90%が残り、続いてeGFPおよびmCherryシグナル外れ値を除去したところ総細胞の88~90%が残り、定量化のために使用されるセットが作製された。mCherryと比べたeGFPタンパク質量を次に、式： $10 \times eGFP / mCherry$ を使用して各個々の細胞について10倍増幅比として定量化した。比のメジアンを次にセット当たりで算出し、DMSO比のメジアンに対して正規化した。

20

30

40

50

【表 1 - 1】

表 1. インビトロCRBN結合性、CRBN依存性増殖、および細胞エンゲージメントアッセイを用いた化合物の特徴付け

化合物	CRBN結合性 iC ₅₀ μM	CRBN結合性 K _i μM	細胞CRBN-BRD4 dBET6解離 EC ₅₀ μM
レナリドミド	5.19	1.49	0.82
1	29.7	8.5	
2	47.5	13.6	47.93
3	12.5	13.6	
4	8.5	2.4	
5	42.5	12.2	
6	22.9	6.5	
7	38.9	11.1	
8	N	N	
9	22.1	6.3	
10	18.9	5.4	
11	14.7	4.2	
12	13.8	3.9	
13	28.9	8.3	
14	1.6	0.44	
15	15.2	4.3	
16	0.517	0.13	
17	3.44	0.97	
18			2.694
19			3.63
20			1.264
21			2.311
22			結合せず
23			0.66
24			1.347

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

表 1 の続き

25			
26			0.67
27			1.246
28			3.247
29			8.138
30			8.146
31			8.66
32			4.164
33			2.594
34			結合せず
35			1.86
36			2.24
37			9.737
38			2.604
39			0.742
40			結合せず
41			
42			
43			25.27
44			0.913
45			2.06
46			1.127
47			27.07
48			12.45
49			12.42
50			8.29
51			6.83
52			0.46
53			0.665

【0396】

表 1 に示されるように、レナリドミド部分への同じアミンベースの連結を共有する化合物 1 ~ 17 は、インビトロで $1.3 \sim 0.13 \mu\text{M}$ の範囲内の K_i で CRBN に結合した。化合物 14 および 16 および 17 は、レナリドミドの親和性 ($K_i = 1.49 \mu\text{M}$) を超える親和性を示した。

【0397】

これらの分子を細胞 CRBN エンゲージメントアッセイにおいてさらに評価し、該アッセイは、競合的なリガンドによる CRBN からの CRBN ベースの分解剤分子 dBET6 の解離、それゆえ BRD4 の第 2 のプロモドメインの分解におけるレスキューに依拠する

。このアッセイは、試験した分子の透過性により影響を受ける細胞CRBN結合性の読取りを提供した。データを表1に示す。

【0398】

表1に指し示されるように、細胞CRBNエンゲージメントは、不活性の化合物（化合物22、34、40）からFDA承認済みのレナリドミド（0.82 μ MのEC₅₀）のEC₅₀を超えるEC₅₀を有する化合物まで変動し、化合物23、26、39、52についてそれぞれ0.66、0.67、0.742、0.46 μ MのEC₅₀であった。IMiDコアの同じピリミジンベースの結合は最も強力な化合物である化合物23、26、39および52により共有される。このアッセイにおいて試験した残りの化合物は、レナリドミドと比較して良好から中等度までの細胞CRBNエンゲージメントを示した。

10

【0399】

全ての特許文献および非特許文献は、本発明が関係する技術分野の当業者の技術レベルの指標となる。全てのこれらの文献は、各個々の文献が参照により組み込まれるものと特におよび個々に指し示されたのと同じ程度まで参照により本明細書に組み込まれる。

【0400】

本明細書における発明を具体的な実施形態を参照して記載したが、これらの実施形態は単に本発明の原理および応用の実例的なものであることが理解されるべきである。したがって、多数の改変が実例的な実施形態に対して為され得ることならびに他の構成が添付の特許請求の範囲により定義される本発明の精神および範囲から離れることなく工夫され得ることが理解されるべきである。

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

C 0 7 D 405/14 (2006.01)

F I

C 0 7 D 405/14

アベニュー 2 6

(72)発明者

ジャン, ティンフー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 4 5 ブルックライン, チェスナット ストリート 9 1

(72)発明者

フィッシャー, エリック

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 6 7 チェスナット ヒル, ボンド ブルック ロード 6 9

(72)発明者

ヒー, ジーシャン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 4 5 ブルックライン, サイプレス ストリート 2 3 6

(72)発明者

ドゥ, グワンイエン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 3 0 ジャマイカブレイン, サウス ハンチントン

アベニュー 5 4, アパートメント 2

(72)発明者

ドノヴァン, キャサリン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 2 1 5 ボストン, パーク ドライブ 2 7, アパート

メント 3

(72)発明者

ノワク, ラドスロー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 1 5 ボストン, リバーウェイ 3 6 8, アパート

メント 1 0

(72)発明者

ユアン, ジン ティン クリスティーン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 4 5 ブルックライン, コルボーン クレセント 1

5, ユニット 2

審査官 土橋 敬介

(56)参考文献

特許第 7 3 2 1 1 9 4 (J P , B 2)

特表 2 0 0 4 - 5 2 5 8 8 9 (J P , A)

特表 2 0 1 2 - 5 2 8 8 0 2 (J P , A)

特表 2 0 0 7 - 5 1 3 1 6 4 (J P , A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C 0 7 D

A 6 1 K

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)