

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-504711

(P2020-504711A)

(43) 公表日 令和2年2月13日 (2020.2.13)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 495/04 (2006.01)</b>	C07D 495/04 103	4C071
<b>A61P 43/00 (2006.01)</b>	A61P 43/00 111	4C072
<b>A61P 29/00 (2006.01)</b>	A61P 29/00	4C083
<b>A61P 21/00 (2006.01)</b>	A61P 21/00	4C084
<b>A61P 19/02 (2006.01)</b>	A61P 29/00 101	4C086
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 215 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2019-526486 (P2019-526486)	(71) 出願人	514095239
(86) (22) 出願日	平成29年12月19日 (2017.12.19)		バイオセリックス, インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	令和1年7月10日 (2019.7.10)		アメリカ合衆国 ニューヨーク 10514, チャパクア, キャビン リッジ
(86) 国際出願番号	PCT/US2017/067353		ロード 20
(87) 国際公開番号	W02018/118947	(74) 代理人	100078282
(87) 国際公開日	平成30年6月28日 (2018.6.28)		弁理士 山本 秀策
(31) 優先権主張番号	62/437,400	(74) 代理人	100113413
(32) 優先日	平成28年12月21日 (2016.12.21)		弁理士 森下 夏樹
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(74) 代理人	100181674
(31) 優先権主張番号	62/485,563		弁理士 飯田 貴敏
(32) 優先日	平成29年4月14日 (2017.4.14)	(74) 代理人	100181641
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 タンパク質を標的とすることにおいて使用するための、チエノピロール誘導体、その組成物、方法、および使用

## (57) 【要約】

本発明は、サイトカイン、CK1、GSPT1、aiolosおよび/またはikaros活性、ならびに細胞-細胞接着を含めた、タンパク質ホメオスタシスを回復するためのタンパク質機能をモジュレートする化合物を提供する。本発明は、サイトカイン媒介性疾患、障害、状態または応答などのタンパク質媒介性疾患をモジュレートする方法を提供する。他のサイトカインおよび炎症性メディエーターを組み合わせる含む組成物が提供される。炎症、線維筋痛症、関節リウマチ、骨関節炎、強直性脊椎炎、乾癬、乾癬性関節炎、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、ブドウ膜炎、炎症性肺疾患、慢性閉塞性肺疾患、アルツハイマー病およびがんを含めた、サイトカインに関連する疾患、障害および状態などの、タンパク質に関連する疾患、障害または状態を処置、改善または予防する方法が提供される。

IL1b Expression in LPS Stimulated CD14+ Monocytes

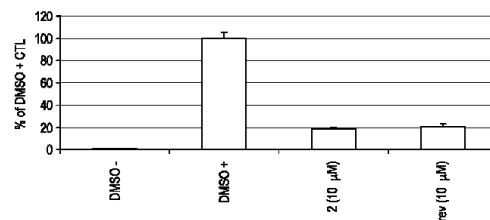
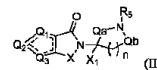


FIG. 1

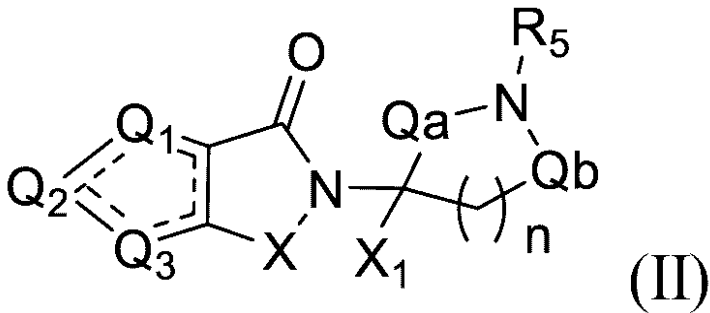


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (II) の化合物：

【化 204 - 1】



10

[式中、

Q<sub>1</sub>、Q<sub>2</sub> および Q<sub>3</sub> は、それぞれ独立して C R<sub>1</sub>、C R<sub>2</sub>、または - S - であり、Q<sub>1</sub>、Q<sub>2</sub> および Q<sub>3</sub> の少なくとも 1 つは、C R<sub>1</sub> または C R<sub>2</sub> であり、

各

【化 204 - 2】



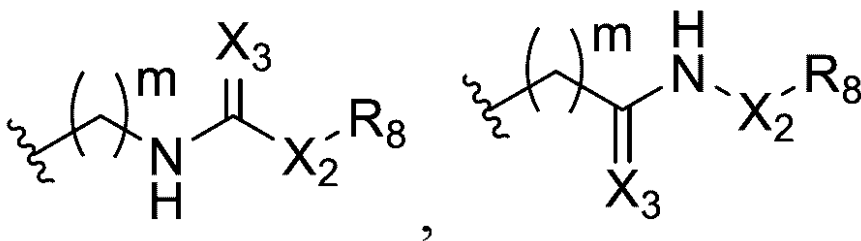
20

は、炭素 - 炭素単結合、炭素 - 炭素二重結合、または炭素 - 硫黄単結合から独立して選択され、

R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は、それぞれ独立して H、ジウテリウム、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、必要に応じて置換されているアミノ、必要に応じて置換されている C - アミド、必要に応じて置換されている N - アミド、必要に応じて置換されているエステル、必要に応じて置換されているウレア、必要に応じて置換されている C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、必要に応じて置換されている C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、必要に応じて置換されている C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、必要に応じて置換されている C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキニル、必要に応じて置換されている C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub> シクロアルキル、必要に応じて置換されている C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール、必要に応じて置換されている 3 ~ 10 員ヘテロシクリル、必要に応じて置換されて

30

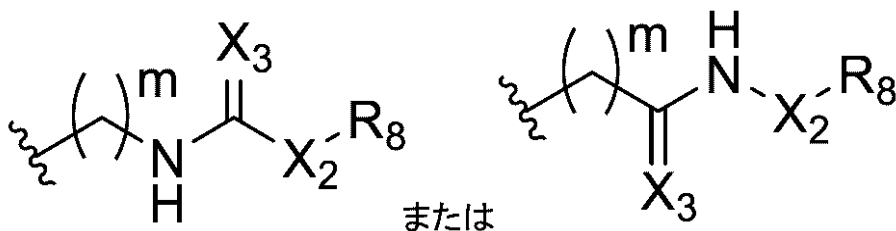
【化 205】



、または L - Y であり、

R<sub>1</sub> または R<sub>2</sub> の一方が、

【化 206】



または

40

50

である場合、 $R_1$  または  $R_2$  の他方は  $L - Y$  ではなく、

$R_5$  は、 $H$ 、ジウテリウム、必要に応じて置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキル、または必要に応じて置換されている  $C_2 \sim C_6$  アルケニルであり、

$X$  は、 $C(R_5)_2$ 、 $CH(R_5)$ 、 $CH_2$ 、 $C=O$ 、または  $C=S$  であり、

$X_1$  は、 $H$ 、ジウテリウム、ハロゲン、および必要に応じて置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキルからなる群から選択され、

$X_2$  は、 $(CH_2)_a$ 、 $(CD_2)_a$ 、 $(CF_2)_a$ 、 $C=O$ 、 $NH$ 、 $N$  - (必要に応じて置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキル)、および  $[(CH_2)_p - O - (CH_2)_q]$  からなる群から選択され、

$X_3$  は、 $O$ 、 $NH$ 、および  $S$  からなる群から選択され、

$a$  は、 $0$ 、 $1$ 、 $2$ 、 $3$ 、 $4$ 、 $5$ 、 $6$ 、 $7$ 、 $8$ 、 $9$ 、または  $10$  であり、

$n$  は、 $1$ 、 $2$ 、または  $3$  であり、

$m$  は、 $1$ 、 $2$ 、 $3$ 、 $4$ 、または  $5$  であり、

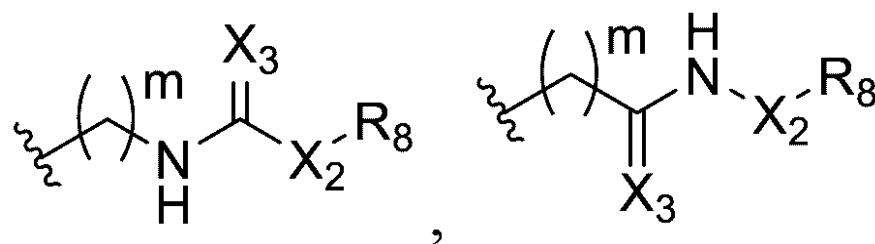
$p$  および  $q$  は、独立して  $0$ 、 $1$ 、 $2$ 、 $3$ 、 $4$ 、 $5$ 、または  $6$  であり、

$r$  は、 $0$ 、 $1$ 、 $2$ 、 $3$ 、または  $4$  であり、

$Qa$  および  $Qb$  は、それぞれ独立して  $C=O$  または  $C=S$  であり、

$n$  が  $2$  である場合には、 $Q_3$  は  $-S-$  であり、または  $n$  が  $2$  である場合には、 $R_1$  は、置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキル、

【化 207】



、必要に応じて置換されている  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、必要に応じて置換されている  $3 \sim 10$  員ヘテロシクリル、必要に応じて置換されている  $5 \sim 10$  員ヘテロアリール、必要に応じて置換されているウレア、もしくは  $L - Y$  であり、

$L$  は、 $-Z_1 - (R_6 - O - R_6)_t - Z_2 -$ ； $-Z_1 - (R_6 - NH - R_6)_t - Z_2 -$ ； $-Z_1 - (R_6 - S - R_6)_t - Z_2 -$ ； $-Z_1 - (R_6 - (CO) - R_6)_t - Z_2 -$ ； $-Z_1 - (R_6 - (CO_2) - R_6)_t - Z_2 -$ ； $-Z_1 - (R_6 - (NHCO) - R_6)_t - Z_2 -$ ； $-Z_1 - (R_6 - (CONH) - R_6)_t - Z_2 -$ ； $-Z_1 - (R_6 - (SO) - R_6)_t - Z_2 -$ ； $-Z_1 - (R_6 - (SO_2) - R_6)_t - Z_2 -$ ； $-Z_1 - (R_6 - NH(C=NH)NH - R_6)_t - Z_2 -$ ； $-Z_1 - (R_6 - (NH SO_2) - R_6)_t - Z_2 -$ ； $-Z_1 - (R_6 - (SO_2 NH) - R_6)_t - Z_2 -$ ； $-Z_1 - (R_6 - NH(C=O)NH - R_6)_t - Z_2 -$ ； $-Z_1 - (R_6 - NH(C=S)NH - R_6)_t - Z_2 -$ ；または  $-Z_1 - (R_6 - R_7 - R_6)_t - Z_2 -$  であり、

各  $t$  は、独立して  $1$ 、 $2$ 、 $3$ 、 $4$ 、 $5$ 、 $6$ 、 $7$ 、または  $8$  であり、

$Z_1$  および  $Z_2$  は、それぞれ独立して  $-CH_2-$ ； $-O-$ ； $-S-$ ； $S=O$ ； $-SO_2-$ ； $C=O$ ； $-CO_2-$ ； $-NH-$ ； $-NH(CO)-$ ； $-(CO)NH-$ ； $-NH-SO_2-$ ； $-SO_2-NH-$ ； $-R_6CH_2-$ ； $-R_6O-$ ； $-R_6S-$ ； $-R_6-S=O$ ； $-R_6SO_2-$ ； $-R_6-C=O$ ； $-R_6CO_2-$ ； $-R_6NH-$ ； $-R_6NH(CO)-$ ； $-R_6(CO)NH-$ ； $-R_6NH-SO_2-$ ； $-R_6SO_2-NH-$ ； $-CH_2R_6-$ ； $-OR_6-$ ； $-SR_6-$ ； $-S=O-R_6$ ； $-SO_2R_6-$ ； $-C=O-R_6$ ； $-CO_2R_6-$ ； $-NHR_6-$ ； $-NH(CO)R_6-$ ； $-(CO)NHR_6-$ ； $-NH-SO_2R_6-$ ；または  $-SO_2-NHR_6-$  であり、

各  $R_6$  は、存在しないか、または独立して  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、 $3 \sim 10$  員ヘテロシクリル、もしくは  $5 \sim 10$  員ヘテロアリールであり、

$R_7$  は、必要に応じて置換されている  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、必要に応じて置換されている  $C_6 \sim C_{10}$  アリール、必要に応じて置換されている 3 ~ 10 員ヘテロシクリル、または必要に応じて置換されている 5 ~ 10 員ヘテロアリールであり、

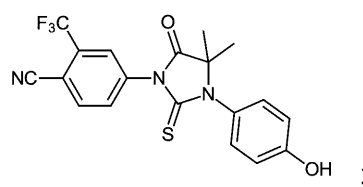
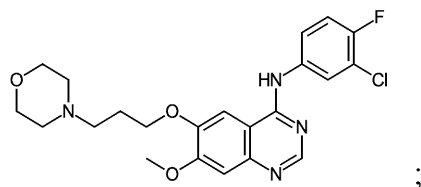
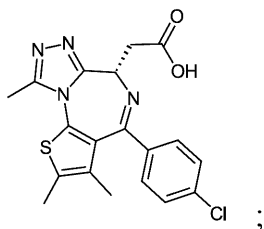
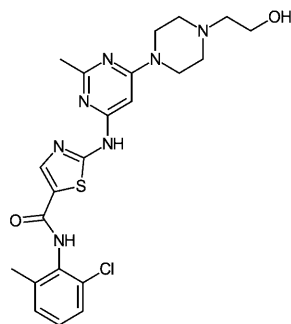
$R_8$  は、必要に応じて置換されている  $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル、必要に応じて置換されている  $C_6 \sim C_{10}$  アリール、必要に応じて置換されている 3 ~ 10 員ヘテロシクリル、必要に応じて置換されている  $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、 $R_{8A}$  および  $R_{8B}$  からなる群から選択され、

$R_{8A}$  は、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、置換されていないアミノ、一置換アミノ、二置換アミノ、必要に応じて置換されている C - アミド、必要に応じて置換されている N - アミド、必要に応じて置換されているエステル、必要に応じて置換されているスルホニル、必要に応じて置換されている S - スルホンアミド、必要に応じて置換されている N - スルホンアミド、必要に応じて置換されているスルホネート、必要に応じて置換されている O - チオカルバミル、必要に応じて置換されている N - チオカルバミル、必要に応じて置換されている N - カルバミル、必要に応じて置換されている O - カルバミル、必要に応じて置換されているウレア、必要に応じて置換されているチオウレア、必要に応じて置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、必要に応じて置換されている  $C_1 \sim C_6$  ハロアルコキシ、必要に応じて置換されている  $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル ( $C_1 \sim C_6$  アルキル)、必要に応じて置換されている  $C_6 \sim C_{10}$  アリール ( $C_1 \sim C_6$  アルキル)、必要に応じて置換されている 5 ~ 10 員ヘテロアリール ( $C_1 \sim C_6$  アルキル)、および必要に応じて置換されている 3 ~ 10 員ヘテロシクリル ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) からなる群から選択され、

$R_{8B}$  は  $Y_1$  であり、

$Y$  および  $Y_1$  は、

【化 208】



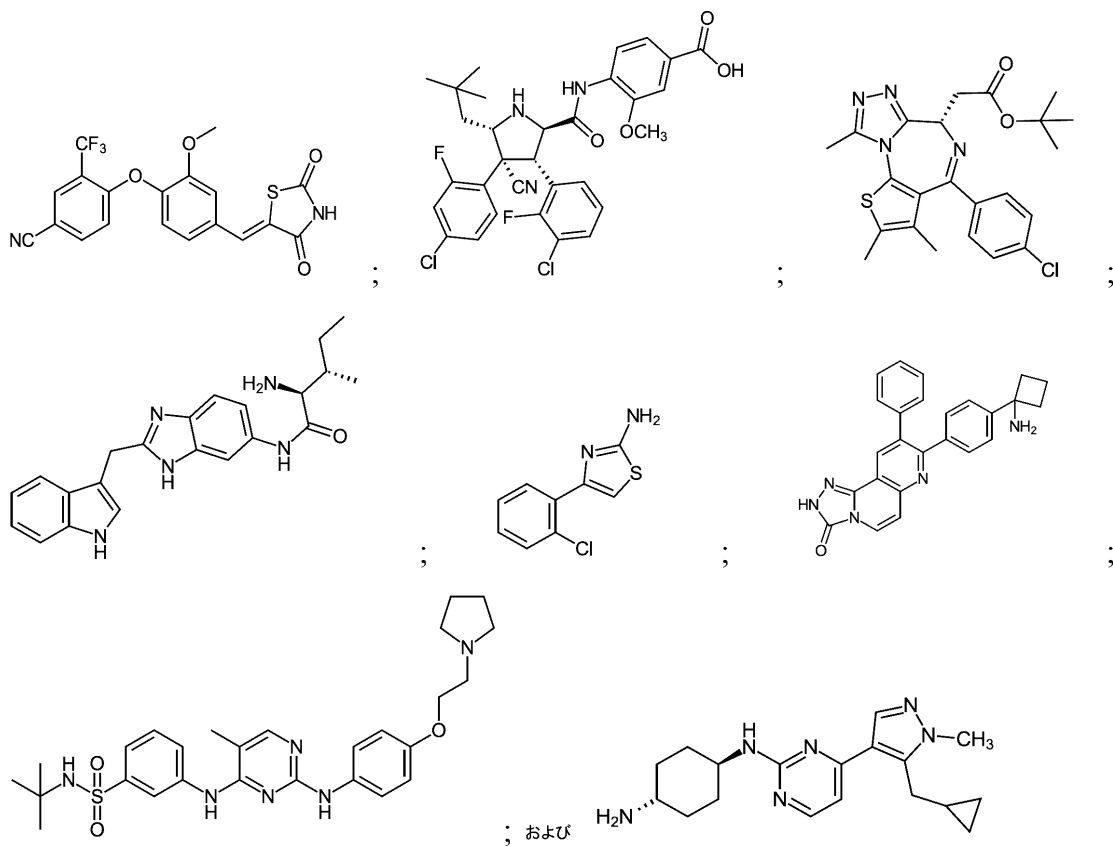
10

20

30

40

【化 2 0 9】



10

20

から独立して選択され、ここで、Yは誘導体化されて、Lに結合し、Y<sub>1</sub>は誘導体化されて、X<sub>2</sub>に結合している]

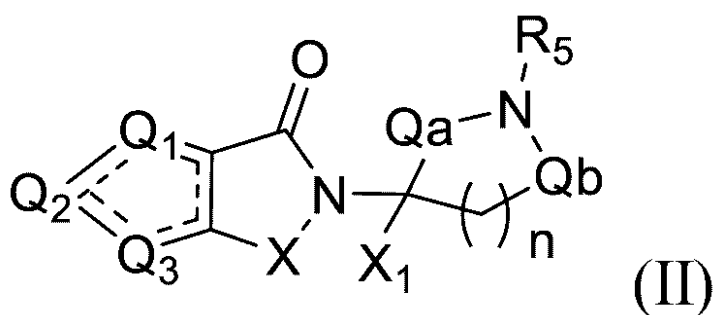
またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 2】

式 (II) の化合物：

30

【化 2 1 0 - 1】



(II)

40

[ 式中、

Q<sub>1</sub>、Q<sub>2</sub> および Q<sub>3</sub> は、それぞれ独立して C R<sub>1</sub>、C R<sub>2</sub>、または - S - であり、Q<sub>1</sub>、Q<sub>2</sub> および Q<sub>3</sub> の少なくとも 1 つは、C R<sub>1</sub> または C R<sub>2</sub> であり、

各

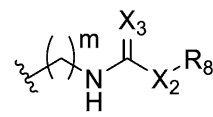
【化 2 1 0 - 2】

は、炭素 - 炭素二重結合および炭素 - 炭素単結合から独立して選択され、

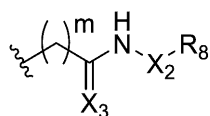
R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は、それぞれ独立して H、ジュウテリウム、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、必要に応じて置換されているアミノ、必要に応じて置換されている C -

50

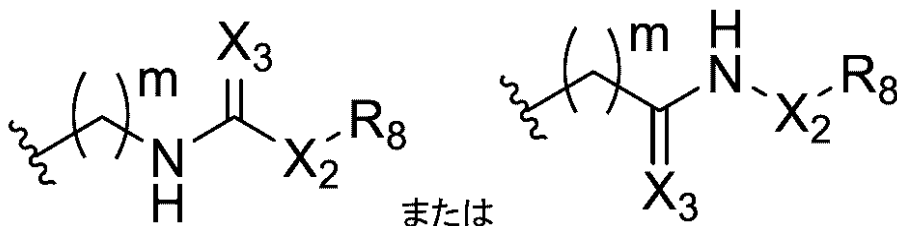
アミド、必要に応じて置換されている N - アミド、必要に応じて置換されているエステル、必要に応じて置換されている C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、必要に応じて置換されている C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、必要に応じて置換されている C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、必要に応じて置換されている C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキニル、必要に応じて置換されている C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub> シクロアルキル、必要に応じて置換されている C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール、必要に応じて置換されている 3 ~ 10 員ヘテロシクリル、必要に応じて置換されている 5 ~ 10 員ヘテロアリール、  
【化 2 1 1】



10



、または L - Y であり、  
R<sub>1</sub> または R<sub>2</sub> の一方が、  
【化 2 1 2】



20

である場合、R<sub>1</sub> または R<sub>2</sub> の他方は L - Y ではなく、

R<sub>5</sub> は、H、ジウテリウム、必要に応じて置換されている C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、必要に応じて置換されている C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニルであり、

X は、C(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>、CH(R<sub>5</sub>)、CH<sub>2</sub>、C=O、または C=S であり、Q<sub>3</sub> が - S - である場合、X は、C(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>、CH(R<sub>5</sub>) または CH<sub>2</sub> であり、

30

X<sub>1</sub> は、H、ジウテリウム、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、必要に応じて置換されているアミノ、必要に応じて置換されている C - アミド、必要に応じて置換されている N - アミド、必要に応じて置換されているエステル、必要に応じて置換されている C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、必要に応じて置換されている C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、必要に応じて置換されている C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、必要に応じて置換されている C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキニル、必要に応じて置換されている C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub> シクロアルキル、必要に応じて置換されている C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール、必要に応じて置換されている 3 ~ 10 員ヘテロシクリル、および必要に応じて置換されている 5 ~ 10 員ヘテロアリールからなる群から選択され、

X<sub>2</sub> は、(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>、(CD<sub>2</sub>)<sub>a</sub>、C=O、NH、N - (必要に応じて置換されている C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル)、および [(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> - O - (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>]<sub>r</sub> からなる群から選択され、

40

X<sub>3</sub> は、O および S からなる群から選択され、

a は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または 10 であり、

n は、1、2、または 3 であり、

m は、1、2、3、4、または 5 であり、

p および q は、独立して 0、1、2、3、4、5、または 6 であり、

r は、0、1、2、3、または 4 であり、

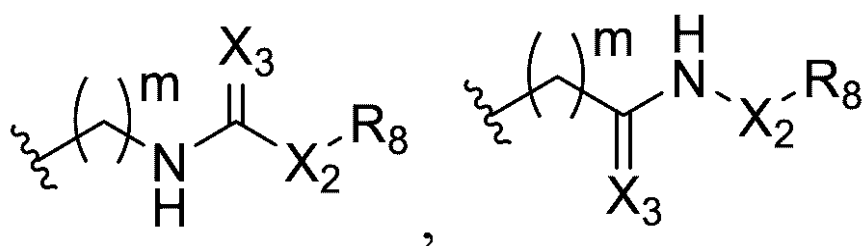
Q<sub>a</sub> および Q<sub>b</sub> は、それぞれ独立して C=O または C=S であり、

n が 2 である場合には、Q<sub>3</sub> は - S - であり、または n が 2 である場合には、R<sub>1</sub> は、

50

置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキル、

【化 2 1 3】



、必要に応じて置換されている  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、もしくは  $L - Y$  であり、

$L$  は、 $-Z_1 - (R_6 - O - R_6)_t - Z_2 -$  ;  $-Z_1 - (R_6 - NH - R_6)_t - Z_2 -$  ;  $-Z_1 - (R_6 - S - R_6)_t - Z_2 -$  ;  $-Z_1 - (R_6 - (C=O) - R_6)_t - Z_2 -$  ;  $-Z_1 - (R_6 - (CO_2) - R_6)_t - Z_2 -$  ;  $-Z_1 - (R_6 - (NHCO) - R_6)_t - Z_2 -$  ;  $-Z_1 - (R_6 - (CONH) - R_6)_t - Z_2 -$  ;  $-Z_1 - (R_6 - S - R_6)_t - Z_2 -$  ;  $-Z_1 - (R_6 - (SO) - R_6)_t - Z_2 -$  ;  $-Z_1 - (R_6 - (SO_2) - R_6)_t - Z_2 -$  ;  $-Z_1 - (R_6 - O - R_6)_t - Z_2 -$  ;  $-Z_1 - (R_6 - (NH SO_2) - R_6)_t - Z_2 -$  ;  $-Z_1 - (R_6 - (SO_2 NH) - R_6)_t - Z_2 -$  ; または  $-Z_1 - (R_6 - R_7 - R_6)_t - Z_2 -$  であり、

各  $t$  は、独立して 1、2、3、4、5、6、7、または 8 であり、

$Z_1$  および  $Z_2$  は、それぞれ独立して  $-CH_2 -$  ;  $-O -$  ;  $-S -$  ;  $S = O$  ;  $-SO_2 -$  ;  $C = O$  ;  $-CO_2 -$  ;  $-NH -$  ;  $-NH(CO) -$  ;  $-(CO)NH -$  ;  $-NH - SO_2 -$  ;  $-SO_2 - NH -$  ;  $-R_6 CH_2 -$  ;  $-R_6 O -$  ;  $-R_6 S -$  ;  $-R_6 - S = O$  ;  $-R_6 SO_2 -$  ;  $-R_6 - C = O$  ;  $-R_6 CO_2 -$  ;  $-R_6 NH -$  ;  $-R_6 NH(CO) -$  ;  $-R_6 (CO)NH -$  ;  $-R_6 NH - SO_2 -$  ;  $-R_6 SO_2 - NH -$  ;  $-CH_2 R_6 -$  ;  $-OR_6 -$  ;  $-SR_6 -$  ;  $-S = O - R_6$  ;  $-SO_2 R_6 -$  ;  $-C = O - R_6$  ;  $-CO_2 R_6 -$  ;  $-NHR_6 -$  ;  $-NH(CO)R_6 -$  ;  $-(CO)NHR_6 -$  ;  $-NH - SO_2 R_6 -$  ; または  $-SO_2 - NHR_6 -$  であり、

各  $R_6$  は、存在しないか、または独立して  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、3 ~ 10 員ヘテロシクリル、もしくは 5 ~ 10 員ヘテロアリールであり、

$R_7$  は、必要に応じて置換されている  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、必要に応じて置換されている  $C_6 \sim C_{10}$  アリール、必要に応じて置換されている 3 ~ 10 員ヘテロシクリル、または必要に応じて置換されている 5 ~ 10 員ヘテロアリールであり、

$R_8$  は、必要に応じて置換されている  $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル、必要に応じて置換されている  $C_6 \sim C_{10}$  アリール、必要に応じて置換されている 5 ~ 10 員ヘテロアリール、必要に応じて置換されている 3 ~ 10 員ヘテロシクリル、および必要に応じて置換されている  $C_1 \sim C_{10}$  アルキルからなる群から選択され、

$Y$  は、

10

20

30

10



30

40

40

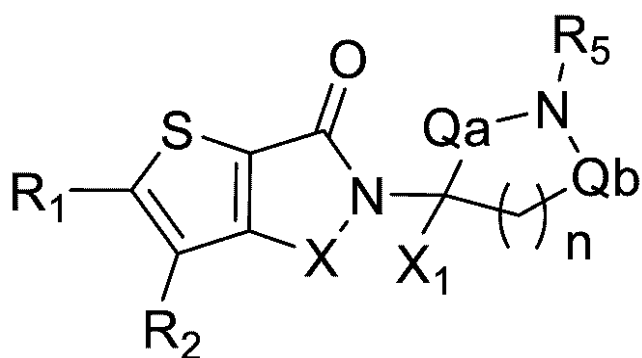
40

40



、式 ( I I b )

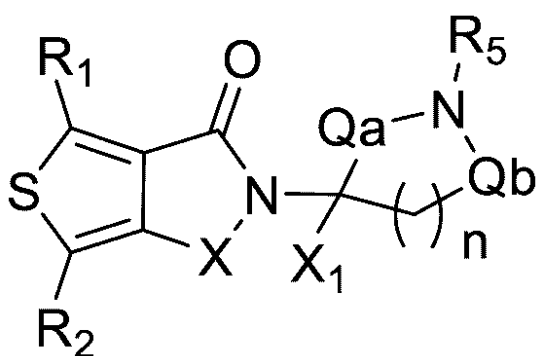
【化 2 1 6】



10

、および式 ( I I c )

【化 2 1 7】



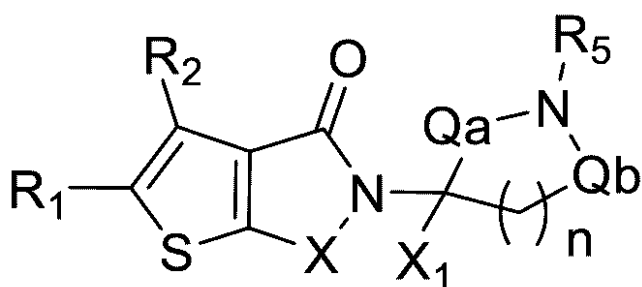
20

の化合物、または上述のもののいずれかの薬学的に許容される塩からなる群から選択される、請求項 1 ~ 2 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4】

前記式 ( I I ) の化合物が、式 ( I I a ) の化合物

【化 2 1 8】



30

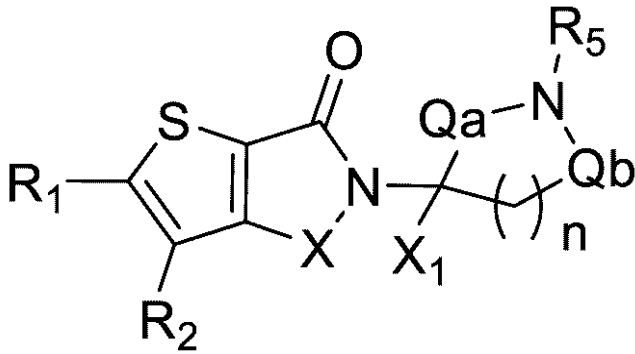
、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

前記式 ( I I ) の化合物が、式 ( I I b ) の化合物

40

【化 2 1 9】



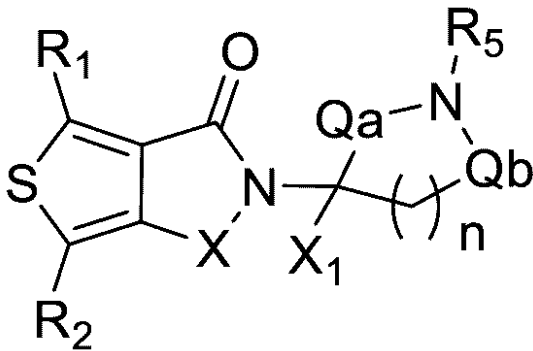
10

、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

前記式 ( I I ) の化合物が、式 ( I I c ) の化合物

【化 2 2 0】



20

、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

Q a が C = O であり、Q b が、C = O または C = S である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 8】

Q a が C = O であり、Q b が、C = O である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

Q a が C = S であり、Q b が、C = O である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

Q a が C = S であり、Q b が、C = S である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 11】

n が 1 である、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

n が 2 である、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

n が 3 である、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 14】

R<sub>5</sub> が H である、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 15】

X が CH<sub>2</sub> である、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物。

50

## 【請求項 16】

X が C = O である、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 17】

X<sub>1</sub> が、H、ジュウテリウム、およびフルオロからなる群から選択される、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 18】

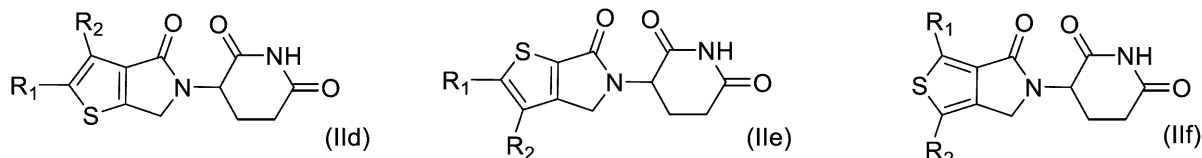
X<sub>1</sub> が、置換されていない C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキルである、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 19】

前記式 (II) の化合物が、式 (II d)、(II e) および (II f) :

10

## 【化 221】



またはそれらの薬学的に許容される塩から選択される、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

## 【請求項 20】

R<sub>1</sub> が、必要に応じて置換されている C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルもしくは必要に応じて置換されている C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキルであるか、または R<sub>2</sub> が、必要に応じて置換されている C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルもしくは必要に応じて置換されている C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキルである、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の化合物。

20

## 【請求項 21】

R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> が、それぞれ独立して必要に応じて置換されている C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルである、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 22】

L が、- Z<sub>1</sub> - (R<sub>6</sub> - O - R<sub>6</sub>)<sub>t</sub> - Z<sub>2</sub> - ; - Z<sub>1</sub> (R<sub>6</sub> - NH - R<sub>6</sub>)<sub>t</sub> - Z<sub>2</sub> - ; - Z<sub>1</sub> - (R<sub>6</sub> - (NHCO) - R<sub>6</sub>)<sub>t</sub> - Z<sub>2</sub> - ; - Z<sub>1</sub> - (R<sub>6</sub> - NH(C=O)NH - R<sub>6</sub>)<sub>t</sub> - Z<sub>2</sub> - ; - Z<sub>1</sub> - (R<sub>6</sub> - NH(C=NH)NH - R<sub>6</sub>)<sub>t</sub> - Z<sub>2</sub> - ; - Z<sub>1</sub> - (R<sub>6</sub> - NH(C=S)NH - R<sub>6</sub>)<sub>t</sub> - Z<sub>2</sub> - ; または - Z<sub>1</sub> - (R<sub>6</sub> - (CONH) - R<sub>6</sub>)<sub>t</sub> - Z<sub>2</sub> - であり、

30

t が、1、2、3、または 4 であり、

Z<sub>1</sub> および Z<sub>2</sub> が、それぞれ独立して - CH<sub>2</sub> - ; - O - ; - NH - ; - NH(CO) - ; または - (CO)NH - である、

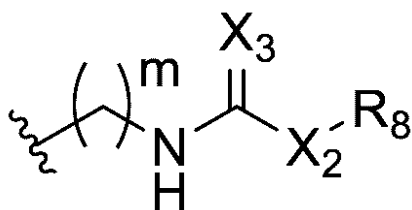
請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 23】

R<sup>1</sup> が、

## 【化 222】

40

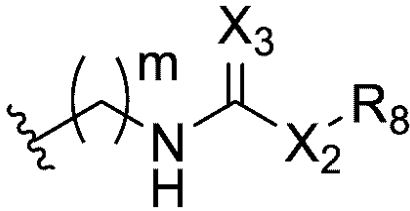


である、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 24】

R<sup>2</sup> が、

【化 2 2 3】



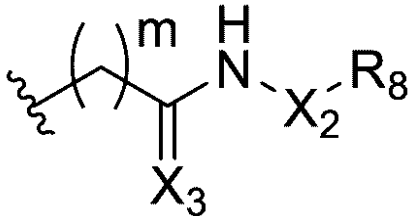
である、請求項 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 5】

R<sup>1</sup> が、

10

【化 2 2 4】



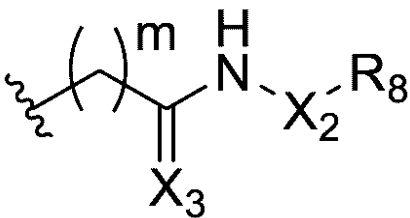
である、請求項 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 6】

R<sup>2</sup> が、

20

【化 2 2 5】



である、請求項 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 2 7】

R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> の一方が、必要に応じて置換されているウレアであり、R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> の他方が、H または必要に応じて置換されている C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルである、請求項 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 8】

m が、1、2、3、または 4 である、請求項 1 ~ 1 9 または 2 3 ~ 2 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 9】

m が 1 である、請求項 1 ~ 1 9 または 2 3 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 3 0】

m が 2 である、請求項 1 ~ 1 9 または 2 3 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 3 1】

m が 3 である、請求項 1 ~ 1 9 または 2 3 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 3 2】

X<sub>3</sub> が O である、請求項 1 ~ 1 9 または 2 3 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 3 3】

X<sub>3</sub> が S である、請求項 1 ~ 1 9 または 2 3 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 3 4】

X<sub>3</sub> が NH である、請求項 1 ~ 1 9 または 2 3 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 3 5】

50

$X_2$  が、 $(CH_2)_a$ 、 $(CF_2)_a$ 、 $C=O$ 、および  $[(CH_2)_p - O - (CH_2)_q]_t$  からなる群から選択される、請求項 1 ~ 19 または 23 ~ 34 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 36】

$X_2$  が  $(CH_2)_a$  である、請求項 1 ~ 19 または 23 ~ 34 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 37】

$a$  が、0、1、2、または 3 である、請求項 1 ~ 19 または 35 ~ 36 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 38】

$a$  が 0 である、請求項 1 ~ 19 または 35 ~ 37 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 39】

$a$  が 1 である、請求項 1 ~ 19 または 35 ~ 37 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 40】

$a$  が 2 である、請求項 1 ~ 19 または 35 ~ 37 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 41】

$a$  が 3 である、請求項 1 ~ 19 または 35 ~ 37 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 42】

$p$  および  $q$  が、独立して 0、1、2、または 3 である、請求項 1 ~ 19 または 35 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 43】

$p$  および  $q$  が、独立して 2 または 3 である、請求項 1 ~ 19、35、または 42 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 44】

$p$  および  $q$  が、独立して 0、1、または 2 である、請求項 1 ~ 19、35、または 42 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 45】

$p$  および  $q$  が、独立して 1 または 2 である、請求項 1 ~ 19、35、または 42 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 46】

$t$  が、0、1、2、または 3 である、請求項 1 ~ 19、35、または 42 ~ 45 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 47】

$t$  が 1 である、請求項 1 ~ 19、35、または 42 ~ 46 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 48】

$t$  が 2 である、請求項 1 ~ 19、35、または 42 ~ 46 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 49】

$t$  が 3 である、請求項 1 ~ 19、35、または 42 ~ 46 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 50】

$X_2$  が、 $NH$  または  $N -$  (必要に応じて置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキル) である、請求項 1 ~ 19、23 ~ 26、28 ~ 35 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 51】

$X_2$  が  $NH$  である、請求項 50 に記載の化合物。

【請求項 52】

$R_8$  が、必要に応じて置換されている  $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル、必要に応じて置換されている  $C_6 \sim C_{10}$  アリール、必要に応じて置換されている 5 ~ 10 員ヘテロアリール、および必要に応じて置換されている 3 ~ 10 員ヘテロシクリルからなる群から選択される、請求項 1 ~ 19 または 23 ~ 51 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 53】

前記必要に応じて置換されている  $C_6 \sim C_{10}$  アリールが、一置換フェニル基である、

10

20

30

40

50

請求項 5 2 に記載の化合物。

【請求項 5 4】

前記必要に応じて置換されている  $C_6 \sim C_{10}$  アリールが、二置換フェニル基である、請求項 5 2 に記載の化合物。

【請求項 5 5】

前記必要に応じて置換されている  $C_6 \sim C_{10}$  アリールが、三置換フェニル基である、請求項 5 2 に記載の化合物。

【請求項 5 6】

前記必要に応じて置換されている  $C_6 \sim C_{10}$  アリールが、ハロゲンで置換されているフェニル基である、請求項 5 2 ～ 5 5 のいずれかに記載の化合物。

10

【請求項 5 7】

前記必要に応じて置換されている  $C_6 \sim C_{10}$  アリールが、置換されていない  $C_1 \sim C_6$  アルキルで置換されているフェニル基である、請求項 5 2 ～ 5 5 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 5 8】

前記必要に応じて置換されている  $C_6 \sim C_{10}$  アリールが、置換されていない  $C_1 \sim C_6$  アルキルおよびハロゲンで置換されているフェニル基である、請求項 5 2 に記載の化合物。

【請求項 5 9】

前記必要に応じて置換されている 5 ～ 10 員ヘテロアリールが、ハロゲンで置換されている 5 または 6 員ヘテロアリールである、請求項 5 2 に記載の化合物。

20

【請求項 6 0】

前記必要に応じて置換されている  $C_6 \sim C_{10}$  アリールが、必要に応じて置換されている 3 ～ 10 員ヘテロシクリルで置換されているフェニル基である、請求項 5 2 に記載の化合物。

【請求項 6 1】

前記必要に応じて置換されている 3 ～ 10 員ヘテロシクリルが、置換されていない 5 ～ 7 員ヘテロシクリル基である、請求項 6 0 に記載の化合物。

【請求項 6 2】

前記置換されていない 5 ～ 7 員ヘテロシクリル基が、ピロリジニル、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、またはアゼパニルである、請求項 6 1 に記載の化合物。

30

【請求項 6 3】

前記必要に応じて置換されている 5 ～ 10 員ヘテロアリールが、置換されていない  $C_1 \sim C_6$  アルキルで置換されている 5 または 6 員ヘテロアリールである、請求項 5 2 に記載の化合物。

【請求項 6 4】

前記必要に応じて置換されている 5 ～ 10 員ヘテロアリールが、置換されていない  $C_1 \sim C_6$  アルキルおよびハロゲンで置換されている 5 または 6 員ヘテロアリールである、請求項 5 2 に記載の化合物。

【請求項 6 5】

前記必要に応じて置換されている 5 ～ 10 員ヘテロアリールが、必要に応じて置換されている 3 ～ 10 員ヘテロシクリルで置換されている 5 または 6 員ヘテロアリールである、請求項 5 2 に記載の化合物。

40

【請求項 6 6】

前記必要に応じて置換されている 3 ～ 10 員ヘテロシクリルが、置換されていない 5 ～ 7 員ヘテロシクリル基である、請求項 6 5 に記載の化合物。

【請求項 6 7】

前記置換されていない 5 ～ 7 員ヘテロシクリル基が、ピロリジニル、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、またはアゼパニルである、請求項 6 6 に記載の化合物。

【請求項 6 8】

50

【請求項 69】

【請求項 70】

10



【請求項 7 1】

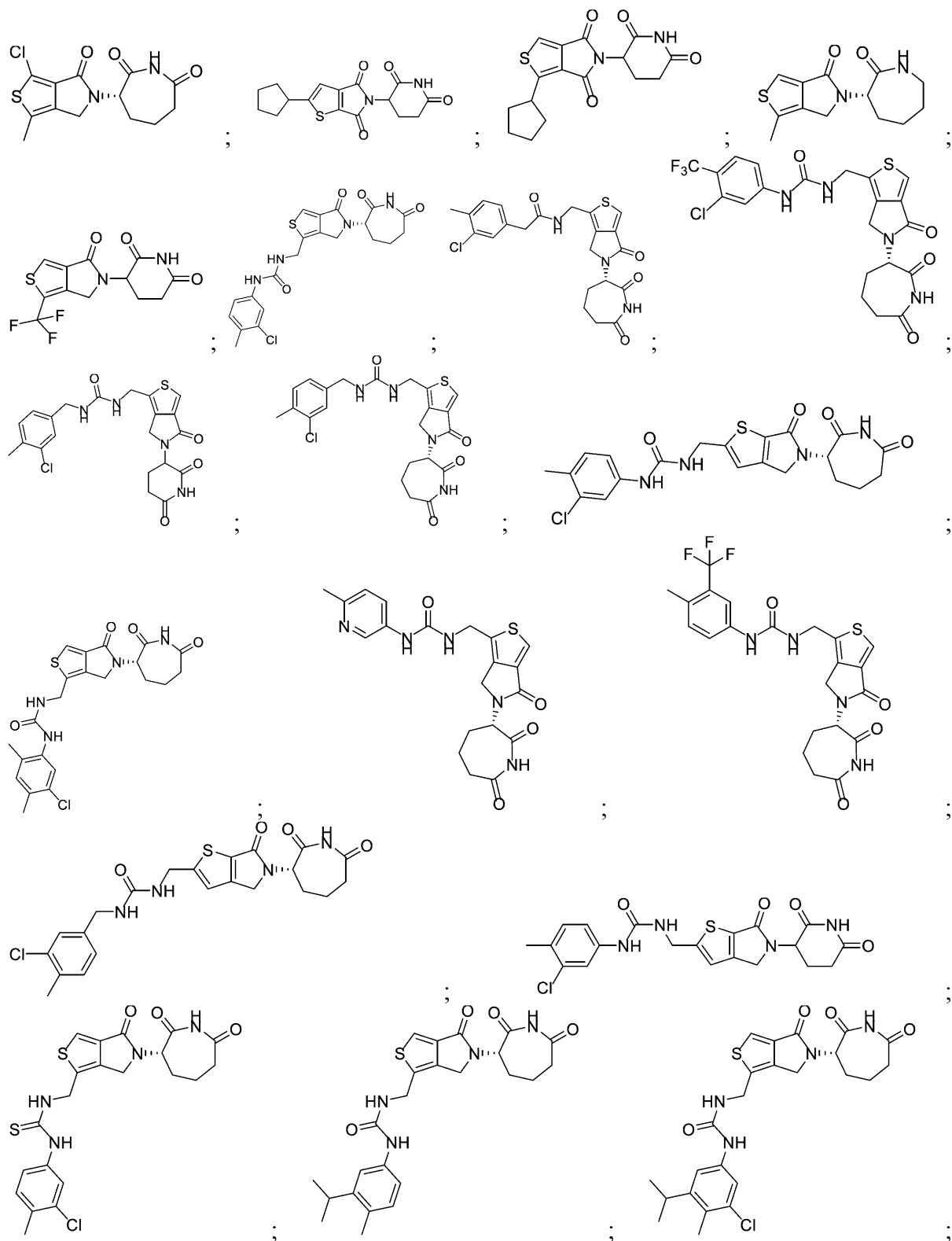
前記式 ( I I ) の化合物が、

Chemical structures of various thienobenzimidazole derivatives are shown, including:

- Thienobenzimidazole derivatives with various substituents (e.g., methyl, bromine, nitro, amino, cyano, cyclopentyl, isopropyl, 4-chloro-3-methylphenyl).
- Thienobenzimidazole derivatives with different ring sizes (e.g., 7-membered, 8-membered, 9-membered).
- Thienobenzimidazole derivatives with different functional groups (e.g., amide, imide, ester, nitrile, amine).

20

## 【化 2 2 8】



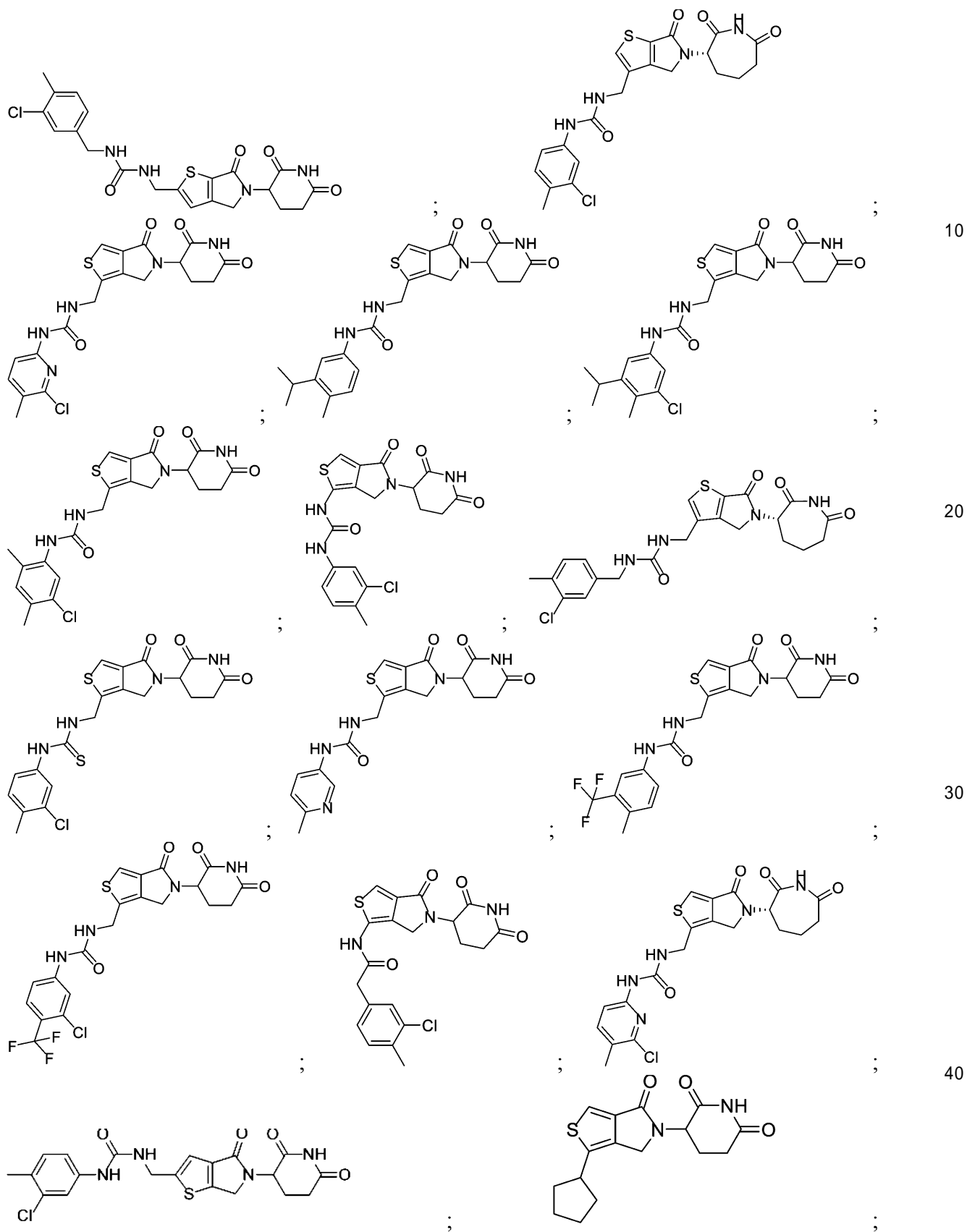
10

20

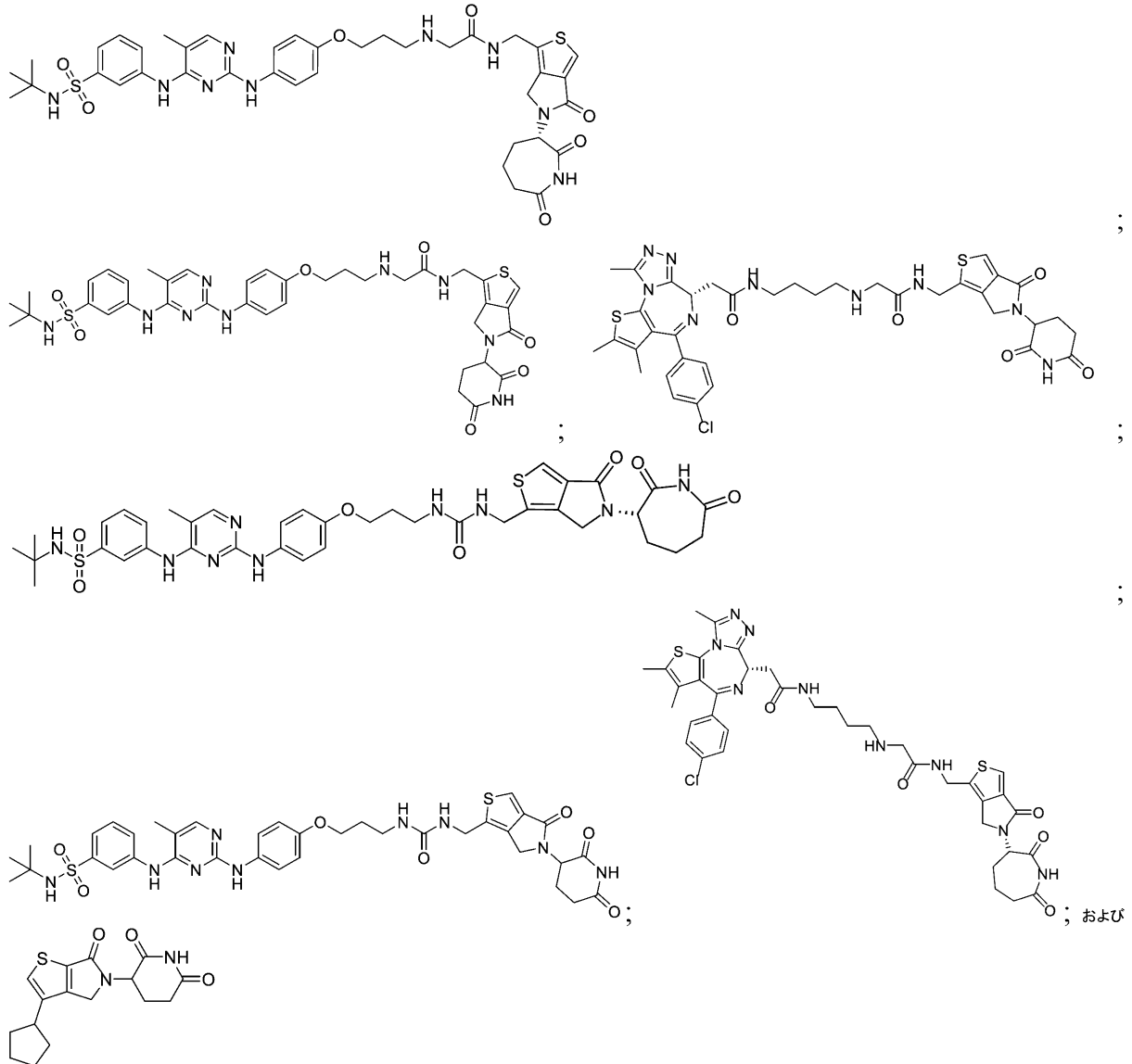
30

40

【化 2 2 9】



## 【化 2 3 0】

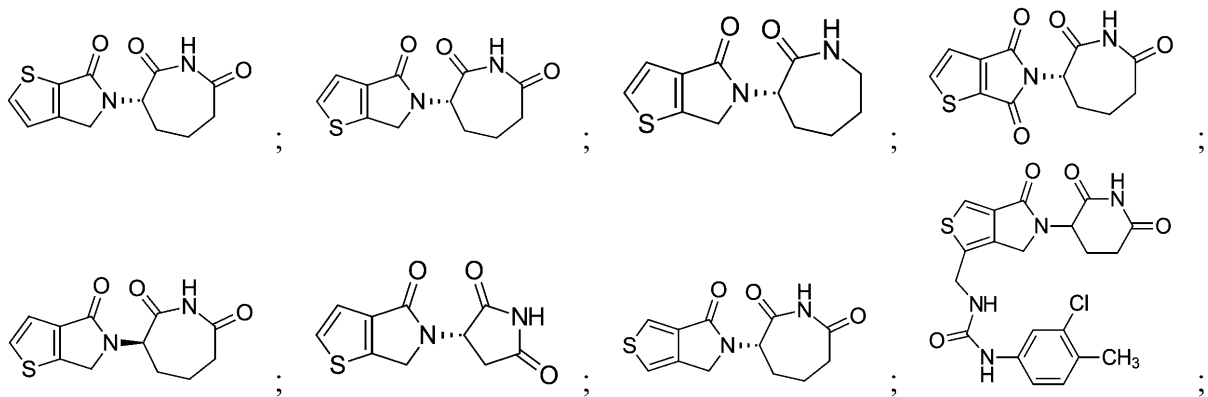


、または上述のもののいずれかの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

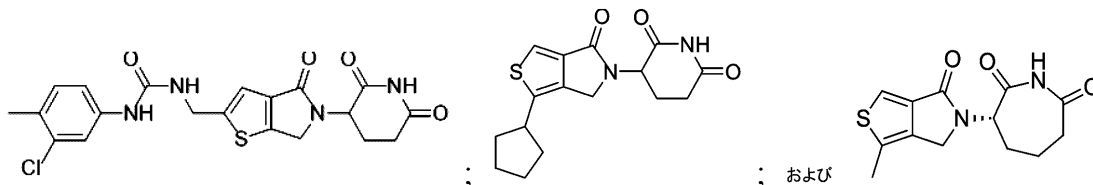
## 【請求項 7 2】

前記式 ( I I ) の化合物が、

## 【化 2 3 1】



## 【化 2 3 2】



、または上述のもののいずれかの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 7 3】

前記化合物が薬学的に許容される塩である、請求項 1 ~ 7 2 のいずれかに記載の化合物。

## 【請求項 7 4】

請求項 1 ~ 7 3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、および少なくとも 1 つの薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

## 【請求項 7 5】

前記組成物が、経口投与、非経口投与、局所投与、眼科的投与、吸入投与、経鼻投与、または静脈内投与用に製剤化される、請求項 7 4 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 7 6】

前記組成物が、第 2 の治療剤をさらに含む、請求項 7 4 ~ 7 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 7 7】

前記第 2 の治療剤が、抗炎症剤、抗がん剤、免疫刺激剤、および免疫抑制剤からなる群から選択される、請求項 7 6 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 7 8】

前記第 2 の治療剤が、抗がん剤である、請求項 7 7 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 7 9】

サイトカイン、aiolos、ikaros、helios、CK1、GSPT1、および上述のもののいずれかの組合せから選択されるタンパク質に関連する疾患、障害、または状態を処置する、改善する、または予防する方法であって、治療有効量の請求項 1 ~ 7 3 のいずれかに記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または請求項 7 4 ~ 7 8 のいずれかに記載の組成物を投与するステップを含む方法。

## 【請求項 8 0】

前記疾患、障害または状態が、炎症、線維筋痛症、関節リウマチ、骨関節炎、強直性脊椎炎、乾癬、乾癬性関節炎、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、ブドウ膜炎、炎症性肺疾患、慢性閉塞性肺疾患、アルツハイマー病およびがんからなる群から選択される、請求項 7 9 に記載の方法。

## 【請求項 8 1】

前記式 (I I) の化合物が、第 2 の治療剤と組み合わせて投与される、請求項 7 9 ~ 8 0 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 8 2】

前記第 2 の治療剤が、抗炎症剤、抗がん剤、免疫刺激剤および免疫抑制剤からなる群から選択される、請求項 8 1 に記載の方法。

## 【請求項 8 3】

前記第 2 の治療剤が抗がん剤である、請求項 8 2 に記載の方法。

## 【請求項 8 4】

タンパク質活性を阻害する方法であって、細胞を請求項 1 ~ 7 3 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩に接触させるステップを含み、前記タンパク質が、aiolos、ikaros、helios、CK1、GSPT1、サイトカイン、または上述のもののいずれかの組合せである、方法。

**【請求項 85】**

皮膚がんのリスクを低下させることを必要とする被験体において皮膚がんのリスクを低下させる方法であって、有効量の請求項 1 ~ 73 のいずれかに記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または請求項 74 ~ 78 のいずれかに記載の組成物を投与するステップを含む方法。

**【請求項 86】**

被験体において皮膚障害、疾患、または状態を処置する、改善する、または予防するための方法であって、治療有効量の請求項 1 ~ 73 のいずれかに記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または請求項 74 ~ 78 のいずれかに記載の組成物を、前記被験体に投与するステップを含む方法。

10

**【請求項 87】**

前記皮膚障害、疾患、または状態が、日焼けまたは皮膚色素沈着減少である、請求項 86 に記載の方法。

**【請求項 88】**

被験体において皮膚障害、疾患、または状態を処置する、改善する、または予防するための方法であって、治療有効量の請求項 1 ~ 73 のいずれかに記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または請求項 74 ~ 78 のいずれかに記載の組成物を、前記被験体に投与するステップを含む方法。

**【請求項 89】**

皮膚色素沈着を増加させることを必要とする被験体において皮膚色素沈着を増加させる方法であって、治療有効量の請求項 1 ~ 73 のいずれか、もしくはその薬学的に許容される塩、または請求項 74 ~ 78 のいずれかに記載の組成物を投与するステップを含む方法。

20

**【請求項 90】**

投与するステップが、前記皮膚を治療有効量の請求項 1 ~ 73 のいずれか、もしくはその薬学的に許容される塩、または請求項 74 ~ 78 のいずれかに記載の組成物に接触させるステップを含む、請求項 88 に記載の方法。

**【請求項 91】**

ユーメラニンレベルを増加させることを必要とする被験体においてユーメラニンレベルを増加させる方法であって、治療有効量の請求項 1 ~ 73 のいずれか、もしくはその薬学的に許容される塩、または請求項 74 ~ 78 のいずれかに記載の組成物を投与するステップを含む方法。

30

**【請求項 92】**

投与するステップが、前記皮膚を治療有効量の請求項 1 ~ 73 のいずれか、もしくはその薬学的に許容される塩、または請求項 74 ~ 78 のいずれかに記載の組成物に接触させるステップを含む、請求項 91 に記載の方法。

**【請求項 93】**

p 53 活性を増加させる方法であって、細胞を請求項 1 ~ 73 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩に接触させるステップを含む方法。

**【請求項 94】**

MDM2 活性を低下させる方法であって、細胞を請求項 1 ~ 73 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩に接触させるステップを含む方法。

40

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0001】**

発明の背景

発明の分野

タンパク質機能不全に関連する疾患、障害または状態を処置、予防または診断するための化合物、このような化合物を作製する方法、このような化合物を含む医薬組成物および医薬、ならびにこのような化合物を使用する方法が提供される。

50

## 【背景技術】

## 【0002】

## 関連技術の説明

異常なタンパク質機能、および/またはタンパク質不均衡は、多くの疾患状態の顕著な特徴である。例えば、免疫系の機能は、炎症誘発性および抗炎症性メディエーターまたはサイトカインの活性によって、うまく平衡がとられている。一部のサイトカインは炎症を促進する（炎症誘発性サイトカイン）一方、他のサイトカインは、炎症誘発性サイトカインの活性を抑制する（抗炎症性サイトカイン）。例えば、IL-4、IL-10およびIL-13は、Bリンパ球の強力なアクチベーターであり、抗炎症剤としても作用する。それらは、IL-1、TNFおよびケモカインなどの炎症誘発性サイトカインの遺伝子を抑制する能力があるために、抗炎症性サイトカインである。

10

## 【0003】

これらのメディエーターの活性が調節されていないと、深刻な炎症状態の発症がもたらされる恐れがある。例えば、自己免疫疾患は、免疫系細胞（リンパ球、マクロファージ）が、「自己」に対して感作される場合に起こる。リンパ球およびマクロファージは、この系では、通常、制御下にある。しかし、身体自体の組織への系の誤った誘導が、依然として説明のつかない引き金に応答して起こることがある。仮説の1つは、リンパ球は、「自己」を模倣する抗原を認識し、免疫系の様々な構成要素の活性化のカスケードが起こり、最終的に組織破壊に至るというものである。遺伝的素因もまた、自己免疫性障害の原因であると推論されてきた。

20

## 【0004】

腫瘍壊死因子-アルファ（TNF-アルファまたはTNF- $\alpha$ ）およびインターロイキン-1（IL-1）は、感染因子および他の細胞ストレスに関連する炎症性応答を媒介する炎症誘発性サイトカインである。これらのサイトカインの過産生は、とりわけ、関節リウマチ（RA）、クローン病、炎症性腸疾患、多発性硬化症、内毒素ショック、骨粗鬆症、アルツハイマー病、うつ血性心不全および乾癬を含めた、多くの炎症性疾患の進行の根底にあると考えられている。

## 【0005】

臨床試験からの最近のデータにより、関節リウマチ、クローン病、若年性慢性関節炎および乾癬性関節炎を処置するための、サイトカインのタンパク質アンタゴニスト、例えば可溶性TNF- $\alpha$ 受容体融合タンパク質（エタネルセプト）またはモノクローナルTNF- $\alpha$ 抗体（インフリキシマブ）の使用が支持されている。したがって、TNF- $\alpha$ およびインターロイキン-1（IL-1）などの炎症誘発性サイトカインを減少させることは、これらの状態において行い得る薬物介入として容認された治療的手法となっている。

30

## 【0006】

さらに、IL-2は、現在、腎がんおよび黒色腫患者を処置するためにFDA承認されており、IL-2により持続性の完全寛解が、最大148か月間、達成されている。しかし、血清中のIL-2の半減期の短さにより、治療的レベルを実現するために多量のIL-2が注射される必要がある。全身性IL-2処置の副作用を最小化する多くの試み（例えば、腫瘍への直接的なIL-2導入）がなされてきたが、これにより処置が複雑になりほとんど成功してこなかった。

40

## 【0007】

サイトカインの局部送達は、様々な理由のために、全身性送達と比べて魅力がある。それは、傍分泌または自己分泌で、局部的に作用するよう発達したサイトカインの自然生物学を利用するものである。局部発現はまた、サイトカインの全身性送達の副作用の多くを劇的に最小化する。したがって、IL-2の局部発現を増加させる化合物および方法は、高用量でIL-2処置するよりも耐容性があると思われ、これにより、IL-2を増加させる戦略の治療的利用性が拡大する。

## 【0008】

さらなる標的には、翻訳終結因子GST1（eRF3a）、カゼインキナーゼ1（

50

C K 1 )、ならびにジンクフィンガー転写因子 a i o l o s、h e l i o s、および i k a r o s を含めた、アポトーシスおよび細胞生存に関するいくつかの候補遺伝子が含まれる。a i o l o s、h e l i o s、および i k a r o s は、それらの発現がリンパ球系に限定される転写因子である。例えば、a i o l o s は、B c l - 2 プロモーターに結合し、B c l - 2 および B c l - X L タンパク質とやはり相互作用し、細胞生存を促進する。a i o l o s 発現の上方調節は、例えば、H I V - 1 感染細胞のアポトーシスを低減することができる。

#### 【 0 0 0 9 】

同様に、肺および乳がんにおける a i o l o s の発現は、患者生存を大幅に低減することが予期される。a i o l o s は、一連の多くの接着関連遺伝子の発現を低下させて、細胞 - 細胞攪乱および細胞 - マトリックス相互作用を破壊し、転移を促進する。a i o l o s はまた、ある特定の転移性上皮がんにおける、リンパ球の模倣をエピジェネティックに駆動するものとしても機能することができる。同様に、異常な i k a r o s および h e l i o s 発現は、B c l - X L 発現を促進し、造血器悪性腫瘍 (hematopoietic malignancies) の発生を駆動することがある。したがって、a i o l o s、i k a r o s、および / または h e l i o s の下方調節は、転移を低減するまたはなくすことがある。

#### 【 0 0 1 0 】

G S P T 1 は、停止コドン認識を媒介し、リボソームからの新生ペプチドの遊離を促進し、細胞周期調節、細胞骨格組織化およびアポトーシスなどいくつかの他の重要な細胞プロセスにも関与する。したがって、G S P T 1 のレベルの低下は、細胞増殖の制御を損ない、細胞遊走および瘢痕形成を促進することがある。実際、G S P T 1 は、乳がん、肝細胞癌、胃がん、および前立腺がんを含めた、異なるいくつかのがんタイプの発がん性ドライバーであることが示差されている。例えば、Brito ら、Carcinogenesis、26 巻、12 号、2046 ~ 49 頁 (2005 年) ; Brito ら、Canc. Geneti. Cytogen.、195 巻、132 ~ 42 頁 (2009 年) ; Tavassoli ら、Med. Oncol.、29 巻、1581 ~ 85 頁 (2011 年) ; Wright および Lange、Rev. Urol.、9 巻、4 号、207 ~ 213 頁 (2007 年) ; Hoshino ら、Apoptosis、17 巻、1287 ~ 99 頁 (2012 年) ; Liu ら、PLOS One、9 巻、1 号、e86371 頁 (2014 年) ; ならびに Jean-Jean ら、Mol. Cell. Bio.、27 巻、16 号、5619 ~ 29 頁 (2007 年) を参照されたい。G S P T 1 は、中枢神経系 (CNS) 傷害後のグリア性瘢痕形成およびアストログリオシスの一因にもなっている。例えば、Ishii ら、J. Biol. Chem.、292 巻、4 号、1240 ~ 50 頁 (2017 年) を参照されたい。

#### 【 0 0 1 1 】

カゼインキナーゼ 1 (C K 1) は、- カテニン分解複合体の構成要素および W n t シグナル伝達経路の重要な制御因子であり、その切断は、W n t および p 5 3 の両方の活性化を誘発する。Schitteck および Sinnberg、Mol. Cancer. 2014 年、13 巻、231 頁 ; Cheong および Virshup、J. Biochem. Cell Biol.、2011 年、43 巻、465 ~ 469 頁 ; Elyada ら、Nature、2011 年、470 巻、409 ~ 413 頁。C K 1 は - カテニンをリン酸化し、引き続いて G S K - 3 がそれをさらにリン酸化する。これは、- カテニンを不安定化し、ユビキチン化およびプロテアソーム分解のためにタンパク質にマークを付ける。したがって、C K 1 は、W n t 経路のための分子スイッチとして機能する。Amit ら、Genes Dev.、2002 年、16 巻、1066 ~ 1076 頁。C K 1 は胚形成にとって重要であり、組織発達および DNA 損傷に対する応答において、少なくとも p 5 3 と部分的に連携して重要な役割を果たす。Elyada ら、Nature、2011 年、470 巻、409 ~ 413 頁 ; Schneider ら、Cancer Cell、2014 年、26 巻、509 ~ 520 頁。Levine および Oren、Nat. Rev. Cancer、2009 年、9 巻、749 ~ 758 頁。

#### 【 0 0 1 2 】

実際、C K 1 は p 5 3 もリン酸化し、M D M 2 (p 5 3 阻害物質) への結合を阻害し、p 5 3 の転写装置との結合相互作用を安定化する。Huart ら、J. Biol. Chem.、20

10

20

30

40

50

09年、284巻、32384～32394頁。したがって、CK1 活性を阻害することにより、p53の細胞中レベルが増加する。これは、1980年以来他のすべてのがんタイプを合わせたより多くの人が死亡している皮膚がんにとって特に重要なものである。Stern、Arch Dermatol.、2010年、146巻、279～282頁。

#### 【0013】

皮膚では、p53は、p53/POMC/ - MSH/MC1R/MITF皮膚タンニング経路を介する、およびDNA修復/細胞周期停止/アポトーシス経路を経由するUV損傷に対して、中心的なプレーヤーとしても作用する。Cuiら、Cell、2007年、128巻、853～864頁；OgmundsdottirおよびSteingrimsdottirら、Pigment. Cell Melanoma Res.、2014年、27巻、154～155頁。UV照射は、活性酸素種の生成を介した間接的な細胞損傷とDNAの構造に対する直接的な損傷との両方によって皮膚に傷害を与えることができる。この損傷は、日焼け反応を、最終的には皮膚がんの発生を引き起こすことがある。表皮のケラチノサイトは、UV照射に感受性を示し、皮膚における主なレスポンスである。UV照射に曝露すると、ケラチノサイトは、隣接しているメラノサイトを活性化して、メラニン合成を増加させる様々なパラクリン因子（例えば、 - メラノサイト刺激ホルモン（ - MSH）、副腎皮質ステロイドホルモン（ACTH）、エンドセリン-1（Edn1）およびKit）を産生する。Natarajanら、Nat. Chem. Biol.、2014年、10巻、542～551頁；Kondo、J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.、1999年、4巻、177～183頁；CostinおよびHearing、FASEB J.、2007年、21巻、976～994頁；CostinおよびHearing、FASEB J.、2007年、21巻、976～994頁；Cuiら、Cell、2007年、128巻、853～864頁；NastiおよびTimares、Photochem. Photobiol.、2015年、91巻、188～200頁；Sloinskiら、Physiol. Rev.、2004年、84巻、1155～1228頁；Muraseら、J. Biol. Chem.、2009年、284巻、4343～4353頁；Hyterら、Pigment. Cell Melanoma Res.、2013年、26巻、247～258頁；D'Orazioら、Nature、2006年、443巻、340～344頁。特に、p53は、ケラチノサイトにおいてメラニン形成サイトカインであるPOMC（プロオピオメラノコルチン）の転写を刺激することによって、UV誘発性皮膚色素沈着を促進する。

#### 【0014】

メラノサイトにおけるメラニン合成の増加、その後続く隣接するケラチノサイトへのメラニンの分布に起因する皮膚色素増加症は、UV照射への曝露に対する生物学的応答の1つである。メラニンは、強力な抗酸化剤およびフリーラジカル捕捉剤として作用すると同様に、UVおよび可視光線が、増殖性細胞が存在する深部の皮膚層まで浸透しないように直接的な保護をもたらす天然の日焼け止め剤として作用する。Kadarkarら、Pigment Cell Res.、2003年、16巻、434～447頁。より黒い皮膚の個体では、一般にUV誘発性皮膚がんの発生率が低減しているが、より白い皮膚の個体では、UV誘発性損傷および腫瘍形成をより起こしやすくなり、タンニング応答が弱い。BrennerおよびHearing、Photochem. Photobiol.、2008年、84巻、539～549頁。

#### 【0015】

メラノサイトは、黒色および/または褐色毛髪 of 個体において広く行きわたっている黒褐色ユーメラニンと、赤色毛髪およびそばかすの個体で主として産生される黄褐色フェオメラニンという別個の2つのタイプのメラニン色素を産生する。CostinおよびHearing、FASEB J.、2007年、21巻、976～994頁；Sloinskiら、Physiol. Rev.、2004年、84巻、1155～1228頁；Prota、Pigment. Cell Res.、1992年、補遺2、25～31頁。フェオメラニンは、赤色毛髪およびそばかすを有さない個体の皮膚においても産生される。Thodyら、J. Invest. Dermatol.、1991年、97巻、340～344頁。メラニンの有益な効果は、UVの大部分を吸収し、UV生成フリーラジカルを捕捉するユーメラニンの存在に主に起因する一方、フェオメラニンは発癌性であることが公知である。BrennerおよびHearing、Photochem. Photobiol.、2008年、84巻、539～549頁；Mitraら、Nature、2012年、491巻、449～453頁

。

## 【 0 0 1 6 】

したがって、ユーメラニンの有益なレベルを選択的に増加させて、UV誘発性DNA損傷および皮膚がんを予防するのに有効な方法が必要とされている。p 5 3によって転写が上方調節されたタンパク質の発現レベルは、太陽から保護された対照に比べて、色素沈着皮膚領域において明らかに高い。

## 【 0 0 1 7 】

疾患のタンパク質ドライバを破壊するための一機序は、これらのタンパク質の細胞中濃度を低下させることである。例えば、細胞タンパク質のタンパク質分解は、正常な細胞機能に不可欠である。このプロセスを、特定の疾患関連タンパク質を標的とすることによりハイジャックすると、疾患の処置に対する新規機序が提示される。タンパク分解は、不可逆性であるため、一方向プロセスを制御するための調節スイッチとして働くのに適する。例えば、CK1を分解の標的とすることによりp 5 3レベルを増加させると、UV曝露に対する色素沈着応答を改善し、皮膚がんのリスクを低下させることができる。

ユビキチン媒介性タンパク分解は、1つまたは複数のユビキチン分子の特定のタンパク質基質へのライゲーションで始まる。ユビキチン化は、ユビキチン活性化酵素(E1)、ユビキチン結合酵素(E2)、およびユビキチン-タンパク質リガーゼ(E3)の活性によって起こり、逐次的に作用して、ユビキチンを基質タンパク質のリシン残基に結合させる。E3リガーゼは、特定の基質に直接的に結合することによって、ユビキチン化反応に対する特異性を付与する。

## 【 先行技術文献 】

## 【 非特許文献 】

## 【 0 0 1 8 】

【 非特許文献 1 】 Britoら、Carcinogenesis、26巻、12号、2046～49頁(2005年)

【 非特許文献 2 】 Britoら、Canc. Geneti. Cytogen.、195巻、132～42頁(2009年)

【 非特許文献 3 】 Tavassoliら、Med. Oncol.、29巻、1581～85頁(2011年)

【 非特許文献 4 】 WrightおよびLange、Rev. Urol.、9巻、4号、207～213頁(2007年)

【 非特許文献 5 】 Hoshinoら、Apoptosis、17巻、1287～99頁(2012年)

【 非特許文献 6 】 Liuら、PLOS One、9巻、1号、e86371頁(2014年)

【 非特許文献 7 】 Jean-Jeanら、Mol. Cell. Bio.、27巻、16号、5619～29頁(2007年)

【 非特許文献 8 】 Ishiiら、J. Biol. Chem.、292巻、4号、1240～50頁(2017年)

【 非特許文献 9 】 SchitteckおよびSinnberg、Mol. Cancer. 2014年、13巻、231頁

【 非特許文献 10 】 CheongおよびVirshup、J. Biochem. Cell Biol.、2011年、43巻、465～469頁

【 非特許文献 11 】 Elyadaら、Nature、2011年、470巻、409～413頁

【 非特許文献 12 】 Amitら、Genes Dev.、2002年、16巻、1066～1076頁

【 非特許文献 13 】 Schneiderら、Cancer Cell、2014年、26巻、509～520頁

【 非特許文献 14 】 LevineおよびOren、Nat. Rev. Cancer、2009年、9巻、749～758頁

【 非特許文献 15 】 Huartら、J. Biol. Chem.、2009年、284巻、32384～32394頁

【 非特許文献 16 】 Stern、Arch Dermatol.、2010年、146巻、279～282頁

10

20

30

40

50

- 【非特許文献 17】Cuiら、Cell、2007年、128巻、853～864頁
- 【非特許文献 18】OgmundsdottirおよびSteingrimsen、Pigment. Cell Melanoma Res., 2014年、27巻、154～155頁
- 【非特許文献 19】Natarajanら、Nat. Chem. Biol., 2014年、10巻、542～551頁
- 【非特許文献 20】Kondo、J. Invest. Dermatol. Symp. Proc., 1999年、4巻、177～183頁
- 【非特許文献 21】CostinおよびHearing、FASEB J., 2007年、21巻、976～994頁
- 【非特許文献 22】Cuiら、Cell、2007年、128巻、853～864頁 10
- 【非特許文献 23】NastiおよびTimares、Photochem. Photobiol., 2015年、91巻、188～200頁
- 【非特許文献 24】Slominskiら、Physiol. Rev., 2004年、84巻、1155～1228頁
- 【非特許文献 25】Muraseら、J. Biol. Chem., 2009年、284巻、4343～4353頁
- 【非特許文献 26】Hyterら、Pigment. Cell Melanoma Res., 2013年、26巻、247～258頁
- 【非特許文献 27】D'Orazioら、Nature、2006年、443巻、340～344頁
- 【非特許文献 28】Kadekaroら、Pigment Cell Res., 2003年、16巻、434～447頁 20
- 【非特許文献 29】BrennerおよびHearing、Photochem. Photobiol., 2008年、84巻、539～549頁
- 【非特許文献 30】Slominskiら、Physiol. Rev., 2004年、84巻、1155～1228頁
- 【非特許文献 31】Prota、Pigment. Cell Res., 1992年、補遺2、25～31頁
- 【非特許文献 32】Thodyら、J. Invest. Dermatol., 1991年、97巻、340～344頁
- 【非特許文献 33】BrennerおよびHearing、Photochem. Photobiol., 2008年、84巻、539～549頁 30
- 【非特許文献 34】Mitraら、Nature、2012年、491巻、449～453頁
- 【発明の概要】
- 【課題を解決するための手段】
- 【0019】

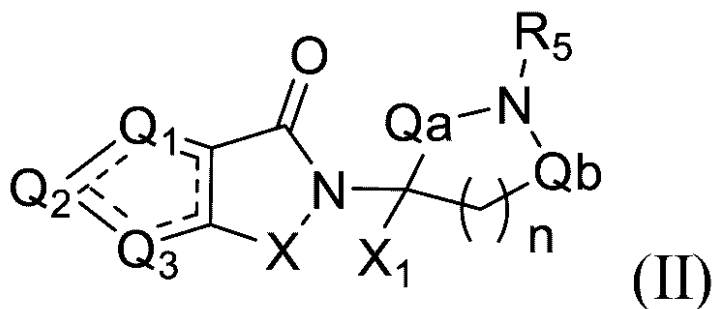
#### 発明の要旨

本出願に開示されている化合物は、驚くほどの、かつ予想外の生物学的効果を発揮することが発見された。一部の実施形態は、タンパク質標的化合物（「標的基」）を提供する。一部の実施形態は、標的基、リンカー基、およびE1-結合基を含むキメラ化合物を提供する。一部の実施形態は、標的基、リンカー基、およびE2-結合基を含むキメラ化合物を提供する。一部の実施形態は、標的基、リンカー基、およびE3-結合基を含むキメラ化合物を提供する。一部の実施形態は、標的基、リンカー基、および1つまたは複数のE1-、E2-、またはE3-結合基の組合せを含むキメラ化合物を提供する。 40

#### 【0020】

一部の実施形態は、式(II)の化合物：

## 【化 1】



10

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する。

## 【0021】

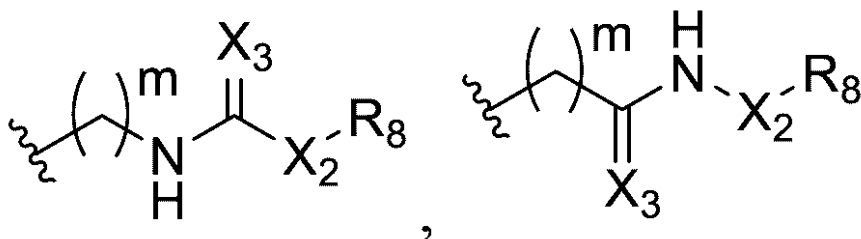
一部の実施形態では、 $Q_1$ 、 $Q_2$  および  $Q_3$  は、それぞれ独立して  $CR_1$ 、 $CR_2$ 、または  $-S-$  である。一部の実施形態では、 $Q_1$ 、 $Q_2$  および  $Q_3$  の少なくとも1つは、 $CR_1$  または  $CR_2$  である。一部の実施形態では、 $Q_1$ 、 $Q_2$  および  $Q_3$  のそれぞれは、 $-S-$  ではあり得ない。一部の実施形態では、 $Q_1$ 、 $Q_2$  および  $Q_3$  の少なくとも1つは、 $CR_1$  または  $CR_2$  である。

## 【0022】

一部の実施形態では、 $R_1$  および  $R_2$  は、それぞれ独立して H、ジウテリウム、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、必要に応じて置換されているアミノ、必要に応じて置換されている C - アミド、必要に応じて置換されている N - アミド、必要に応じて置換されているウレア、必要に応じて置換されているエステル、必要に応じて置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、必要に応じて置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキル、必要に応じて置換されている  $C_2 \sim C_6$  アルケニル、必要に応じて置換されている  $C_2 \sim C_6$  アルキニル、必要に応じて置換されている  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、必要に応じて置換されている  $C_6 \sim C_{10}$  アリール、必要に応じて置換されている 3 ~ 10 員ヘテロシクリル、必要に応じて置換されている 5 ~ 10 員ヘテロアリール、

20

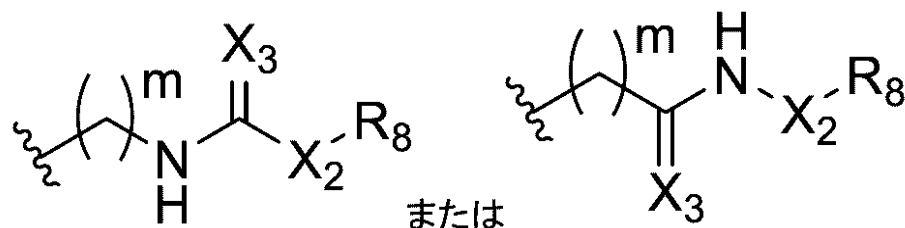
## 【化 2】



30

または  $L - Y$  である。一部の実施形態では、 $R_1$  または  $R_2$  の一方が、

## 【化 3】



40

である場合、 $R_1$  または  $R_2$  の他方は  $L - Y$  ではない。

## 【0023】

一部の実施形態では、 $R_5$  は、H、ジウテリウム、必要に応じて置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキル、必要に応じて置換されている  $C_2 \sim C_6$  アルケニルである。

## 【0024】

一部の実施形態では、 $X$  は、 $C(R_5)_2$ 、 $CH(R_5)$ 、 $CH_2$ 、 $C=O$ 、または  $C$

50

= S であり、 $Q_3$  が - S - である場合、X は、 $C(R_5)_2$ 、 $CH(R_5)$  または  $CH_2$  である。

【0025】

一部の実施形態では、 $X_1$  は、H、ジウテリウム、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、必要に応じて置換されているアミノ、必要に応じて置換されている C - アミド、必要に応じて置換されている N - アミド、必要に応じて置換されているエステル、必要に応じて置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、必要に応じて置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキル、必要に応じて置換されている  $C_2 \sim C_6$  アルケニル、必要に応じて置換されている  $C_2 \sim C_6$  アルキニル、必要に応じて置換されている  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、必要に応じて置換されている  $C_6 \sim C_{10}$  アリール、必要に応じて置換されている 3 ~ 10 員ヘテロシクリル、および必要に応じて置換されている 5 ~ 10 員ヘテロアリールから選択される。

10

【0026】

一部の実施形態では、 $X_1$  は、H、ジウテリウム、ハロゲン、および必要に応じて置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキルから選択される。

【0027】

一部の実施形態では、 $X_2$  は、 $(CH_2)_a$ 、 $(CF_2)_a$ 、 $(CD_2)_a$ 、 $C=O$ 、 $NH$ 、 $N$  - (必要に応じて置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキル)、および  $[(CH_2)_p - O - (CH_2)_q]_r$  から選択される。

20

【0028】

一部の実施形態では、 $X_3$  は、O、 $NH$ 、および S から選択される。

【0029】

一部の実施形態では、a は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または 10 である。一部の実施形態では、n は、1、2、または 3 である。一部の実施形態では、m は、1、2、3、4、または 5 である。一部の実施形態では、p および q は、独立して 0、1、2、3、4、5、または 6 である。一部の実施形態では、r は、0、1、2、3、または 4 である。

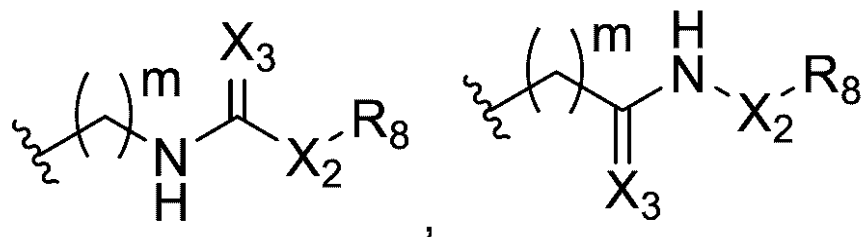
【0030】

一部の実施形態では、 $Q_a$  および  $Q_b$  は、それぞれ独立して  $C=O$ 、 $C=S$ 、または  $CH_2$  である。一部の実施形態では、n が 2 である場合には、 $Q_3$  は - S - であり、または n が 2 である場合には、 $R_1$  は、置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキル、必要に応じて置換されている  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、必要に応じて置換されている 3 ~ 10 員ヘテロシクリル、必要に応じて置換されている 5 ~ 10 員ヘテロアリール、必要に応じて置換されているウレア、もしくは L - Y である。一部の実施形態では、n が 2 である場合には、 $Q_3$  は - S - である。一部の実施形態では、n が 2 である場合には、 $R_1$  は、置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキル、必要に応じて置換されている  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、必要に応じて置換されている 3 ~ 10 員ヘテロシクリル、必要に応じて置換されている 5 ~ 10 員ヘテロアリール、または L - Y である。一部の実施形態では、n が 2 であり、 $Q_1$  が - S - である場合には、 $R_1$  または  $R_2$  の 1 つは、

30

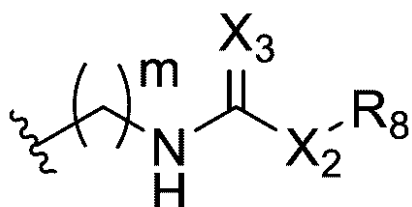
【化 4】

40



、必要に応じて置換されているウレア、または L - Y である。一部の実施形態では、n が 2 であり、 $Q_1$  が - S - である場合には、 $R_1$  または  $R_2$  の 1 つは、

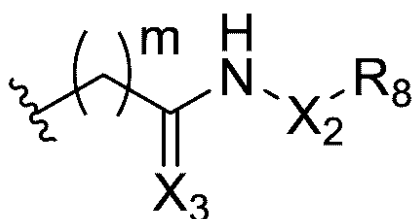
【化 5】



である。一部の実施形態では、 $n$  が 2 であり、 $Q_1$  が - S - である場合には、 $R_1$  または  $R_2$  の 1 つは、

【化 6】

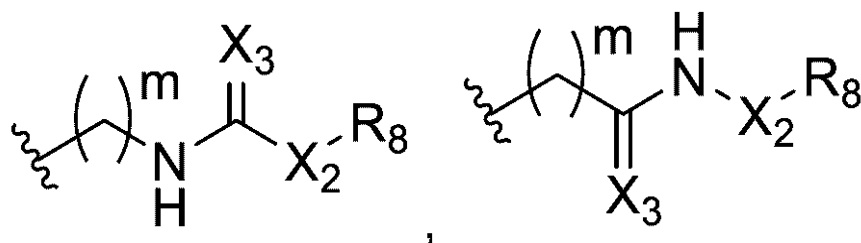
10



である。一部の実施形態では、 $n$  が 2 であり、 $Q_1$  が - S - である場合には、 $R_1$  または  $R_2$  の 1 つは、L - Y である。一部の実施形態では、 $n$  が 2 であり、 $Q_2$  が - S - である場合には、 $R_1$  または  $R_2$  の 1 つは、

20

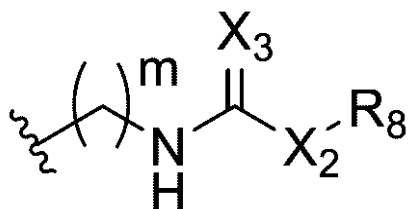
【化 7】



、必要に応じて置換されているウレア、または L - Y である。一部の実施形態では、 $n$  が 2 であり、 $Q_2$  が - S - である場合には、 $R_1$  または  $R_2$  の 1 つは、

30

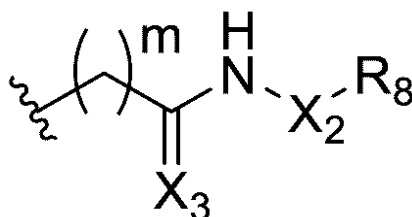
【化 8】



である。一部の実施形態では、 $n$  が 2 であり、 $Q_2$  が - S - である場合には、 $R_1$  または  $R_2$  の 1 つは、

【化 9】

40



である。一部の実施形態では、 $n$  が 2 であり、 $Q_2$  が - S - である場合には、 $R_1$  または  $R_2$  の 1 つは、L - Y である。一部の実施形態では、 $n$  が 2 であり、 $Q_2$  が - S - である場合には、 $R_1$  または  $R_2$  の 1 つは、必要に応じて置換されているウレアである。

50

## 【0031】

一部の実施形態では、Lは、 $-Z_1 - (R_6 - O - R_6)_t - Z_2 - ; -Z_1 (R_6 - NH - R_6)_t - Z_2 - ; -Z_1 - (R_6 - S - R_6)_t - Z_2 - ; -Z_1 - (R_6 - (C=O) - R_6)_t - Z_2 - ; -Z_1 - (R_6 - (CO_2) - R_6)_t - Z_2 - ; -Z_1 - (R_6 - (NHCO) - R_6)_t - Z_2 - ; -Z_1 - (R_6 - (CONH) - R_6)_t - Z_2 - ; -Z_1 - (R_6 - (SO) - R_6)_t - Z_2 - ; -Z_1 - (R_6 - (SO_2) - R_6)_t - Z_2 - ; -Z_1 - (R_6 - NH(C=NH)NH - R_6)_t - Z_2 - ; -Z_1 - (R_6 - (NH SO_2) - R_6)_t - Z_2 - ; -Z_1 - (R_6 - (SO_2 NH) - R_6)_t - Z_2 - ;$ または $-Z_1 - (R_6 - R_7 - R_6)_t - Z_2 -$ である。一部の実施形態では、各tは、独立して1、2、3、4、5、6、7、または8である。

10

## 【0032】

一部の実施形態では、Lは、 $-Z_1 - (R_6 - O - R_6)_t - Z_2 - ; -Z_1 (R_6 - NH - R_6)_t - Z_2 - ; -Z_1 - (R_6 - S - R_6)_t - Z_2 - ; -Z_1 - (R_6 - (C=O) - R_6)_t - Z_2 - ; -Z_1 - (R_6 - (CO_2) - R_6)_t - Z_2 - ; -Z_1 - (R_6 - (NHCO) - R_6)_t - Z_2 - ; -Z_1 - (R_6 - (CONH) - R_6)_t - Z_2 - ; -Z_1 - (R_6 - (SO) - R_6)_t - Z_2 - ; -Z_1 - (R_6 - (SO_2) - R_6)_t - Z_2 - ; -Z_1 - (R_6 - (NH SO_2) - R_6)_t - Z_2 - ; -Z_1 - (R_6 - (SO_2 NH) - R_6)_t - Z_2 - ; -Z_1 - (R_6 - NH(C=O)NH - R_6)_t - Z_2 - ; -Z_1 - (R_6 - NH(C=NH)NH - R_6)_t - Z_2 - ; -Z_1 - (R_6 - NH(C=S)NH - R_6)_t - Z_2 - ;$ または $-Z_1 - (R_6 - R_7 - R_6)_t - Z_2 -$ である。一部の実施形態では、各tは、独立して1、2、3、4、5、6、7、または8である。

20

## 【0033】

一部の実施形態では、 $Z_1$ および $Z_2$ は、それぞれ独立して $-CH_2 - ; -O - ; -S - ; S=O - ; SO_2 - ; C=O - ; CO_2 - ; -NH - ; -NH(CO) - ; -(CO)NH - ; -NH-SO_2 - ; -SO_2-NH - ; -R_6CH_2 - ; -R_6O - ; -R_6S - ; R_6-S=O - ; -R_6SO_2 - ; R_6-C=O - ; -R_6CO_2 - ; -R_6NH - ; -R_6NH(CO) - ; -R_6(CO)NH - ; -R_6NH-SO_2 - ; -R_6SO_2-NH - ; -CH_2R_6 - ; -OR_6 - ; -SR_6 - ; -S=O-R_6 - ; -SO_2R_6 - ; -C=O-R_6 - ; -CO_2R_6 - ; -NHR_6 - ; -NH(CO)R_6 - ; -(CO)NHR_6 - ; -NH-SO_2R_6 - ;$ または $-SO_2-NHR_6 -$ である。

30

## 【0034】

一部の実施形態では、各 $R_6$ は、存在しないか、または独立して $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、3～10員ヘテロシクリル、もしくは5～10員ヘテロアリールである。一部の実施形態では、 $R_7$ は、必要に応じて置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、必要に応じて置換されている $C_6 \sim C_{10}$ アリール、必要に応じて置換されている3～10員ヘテロシクリル、または必要に応じて置換されている5～10員ヘテロアリールである。一部の実施形態では、 $R_8$ は、必要に応じて置換されている $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、必要に応じて置換されている $C_6 \sim C_{10}$ アリール、必要に応じて置換されている5～10員ヘテロアリール、必要に応じて置換されている3～10員ヘテロシクリル、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $R_{8A}$ 、および $R_{8B}$ から選択される。一部の実施形態では、 $R_{8A}$ は、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、置換されていないアミノ、一置換アミノ、二置換アミノ、必要に応じて置換されているC-アミド、必要に応じて置換されているN-アミド、必要に応じて置換されているエステル、必要に応じて置換されているスルホニル、必要に応じて置換されているS-スルホンアミド、必要に応じて置換されているN-スルホンアミド、必要に応じて置換されているスルホネート、必要に応じて置換されているO-チオカルバミル、必要に応じて置換されているN-チオカルバミル、必要に応じて置換されているN-カルバミル、必要に応じて置換されているO-カルバミル、必要に応じて置換されているウレア、必要に応じて置換されているチオウレア、必要に応じて置

40

50

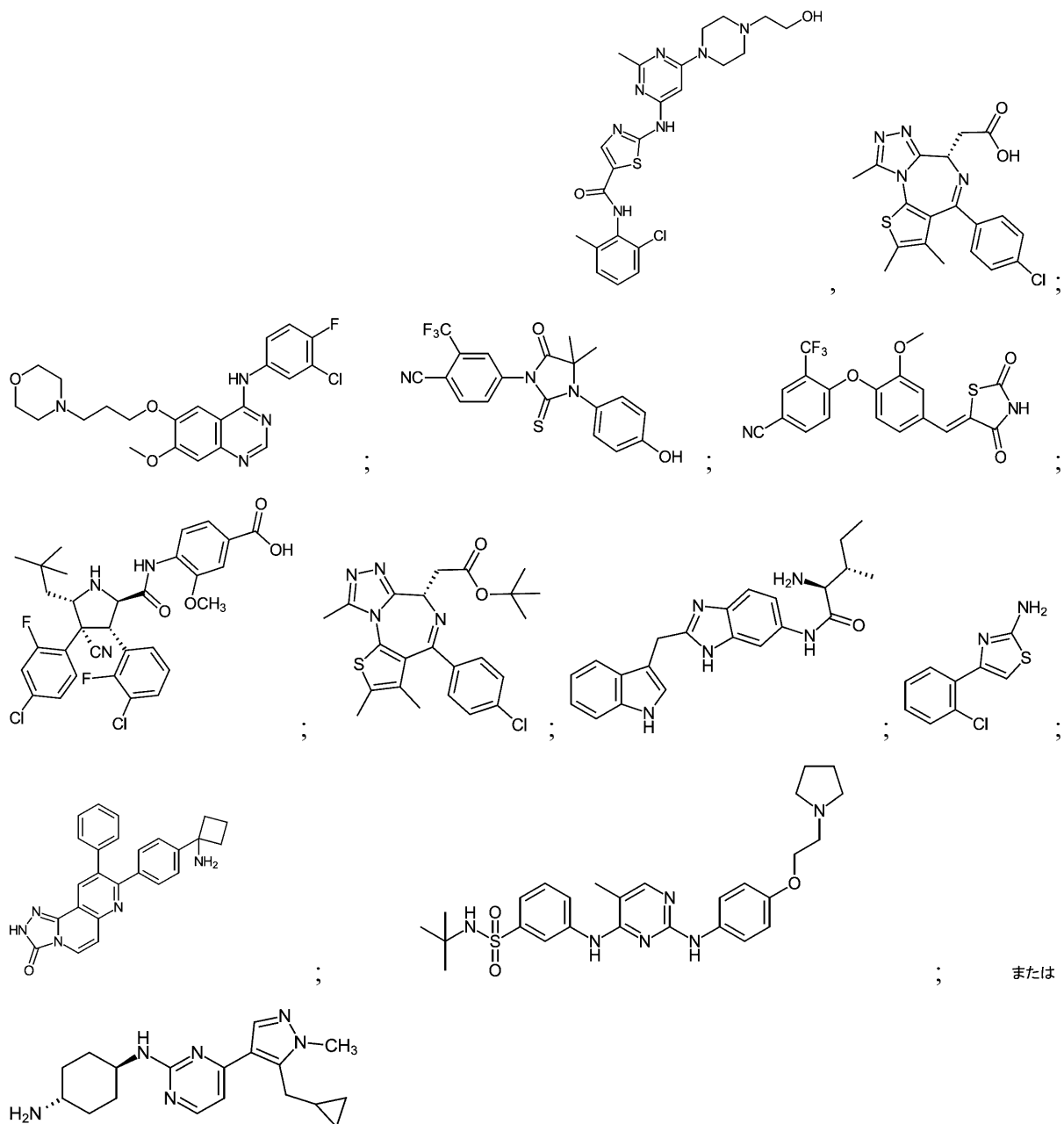
換されている  $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、必要に応じて置換されている  $C_1 \sim C_6$  ハロアルコキシ、必要に応じて置換されている  $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル ( $C_1 \sim C_6$  アルキル)、必要に応じて置換されている  $C_6 \sim C_{10}$  アリール ( $C_1 \sim C_6$  アルキル)、必要に応じて置換されている 5 ~ 10 員ヘテロアリール ( $C_1 \sim C_6$  アルキル)、および必要に応じて置換されている 3 ~ 10 員ヘテロシクリル ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) から選択される。一部の実施形態では、 $R_{8A}$  は、必要に応じて置換されている  $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル ( $C_1 \sim C_6$  アルキル)、必要に応じて置換されている  $C_6 \sim C_{10}$  アリール ( $C_1 \sim C_6$  アルキル)、必要に応じて置換されている 5 ~ 10 員ヘテロアリール ( $C_1 \sim C_6$  アルキル)、および必要に応じて置換されている 3 ~ 10 員ヘテロシクリル ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) から選択される。一部の実施形態では、 $R_{8B}$  は  $Y_1$  である。

10

## 【0035】

一部の実施形態では、 $Y$  は、

## 【化10】



20

30

40

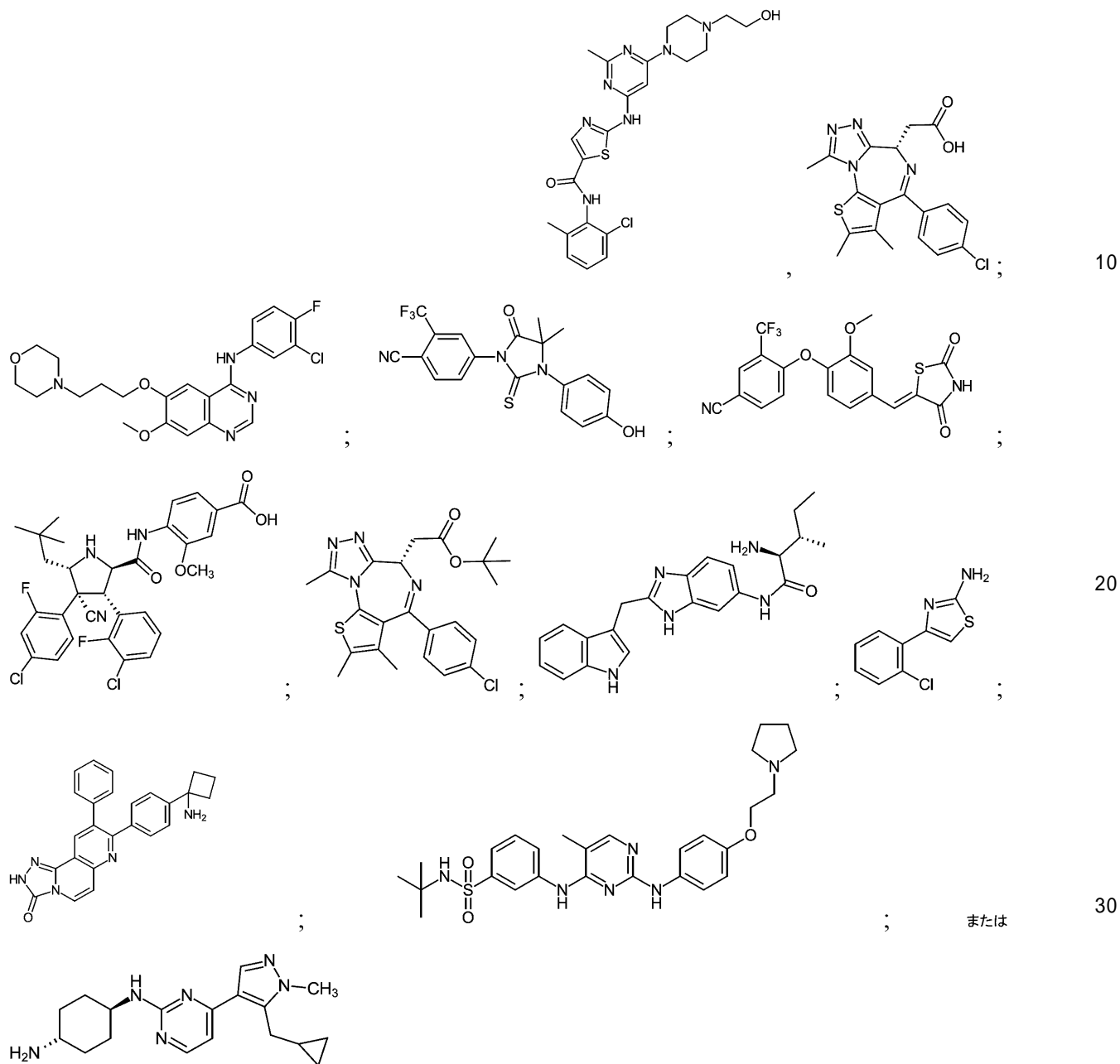
であり、ここで、 $Y$  は誘導体化されて、 $L$  に結合している。

## 【0036】

一部の実施形態では、 $Y_1$  は、

50

## 【化 1 1】



10

20

30

40

50

であり、ここで、 $Y_1$  は誘導体化されて、 $X_2$  に結合している。

## 【0037】

一部の実施形態では、

## 【化 1 2】

-----

は、炭素 - 炭素単結合、炭素 - 炭素二重結合、または炭素 - 硫黄単結合を表す。

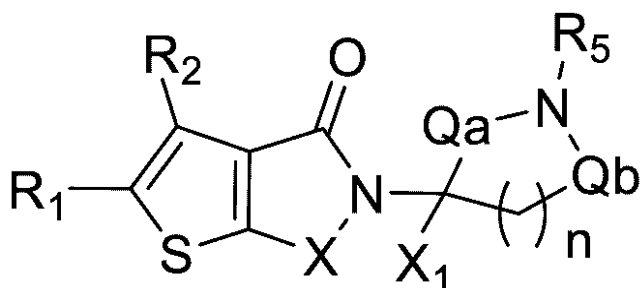
## 【化 1 3】

-----

によって生じる二重結合および / または単結合の組合せは、原子価要件を超えないことが理解される。任意の得られた空の原子価が、水素、ジウムで満たされるか、または本明細書に説明されているように置換されていることも理解される。

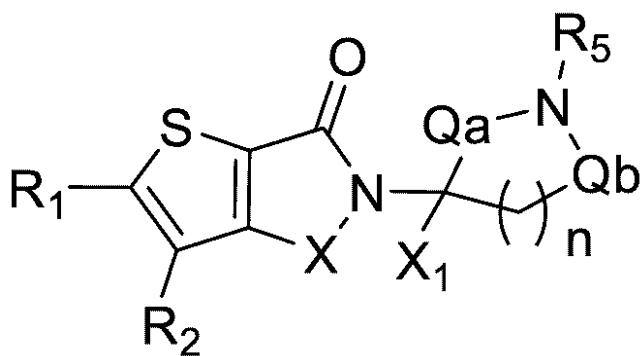
## 【0038】

一部の実施形態では、式 ( I I ) の化合物は、式 ( I I a )  
【化 1 4】



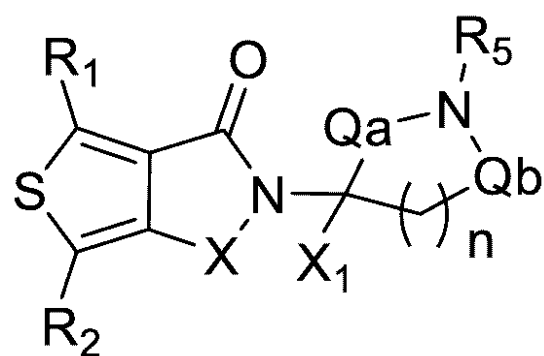
10

、式 ( I I b )  
【化 1 5】



20

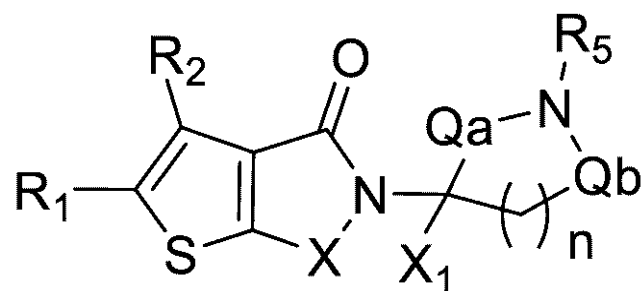
、および式 ( I I c )  
【化 1 6】



30

の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩から選択される。一部の実施形態では、  
式 ( I I ) の化合物は、式 ( I I a ) の化合物：

【化 1 7】



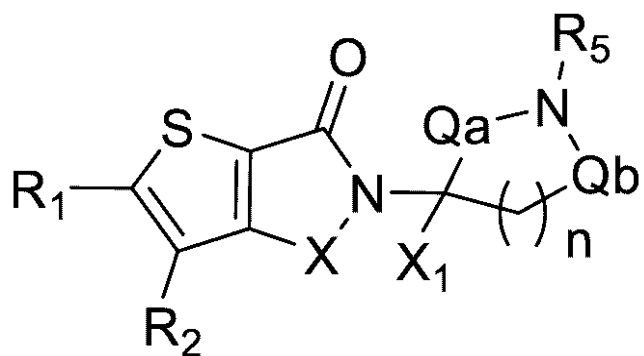
40

、またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 0 3 9】

一部の実施形態では、式 ( I I ) の化合物は、式 ( I I b ) の化合物

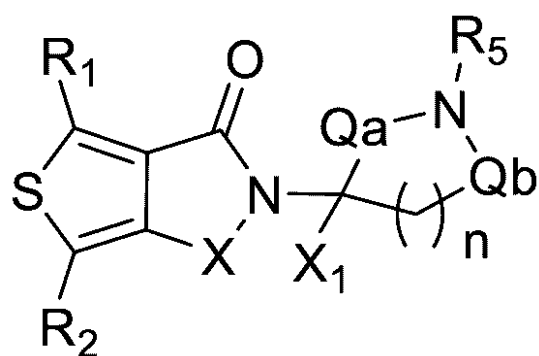
【化 1 8】



10

、またはその薬学的に許容される塩である。一部の実施形態では、式 ( I I ) の化合物は、式 ( I I c ) の化合物

【化 1 9】



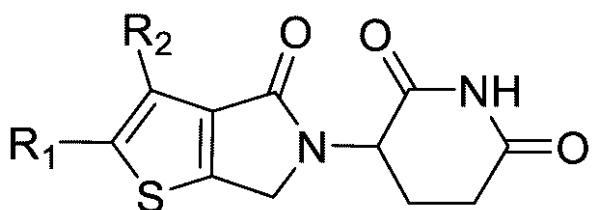
20

、またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 0 4 0】

一部の実施形態では、式 ( I I ) の化合物は、式 ( I I d )

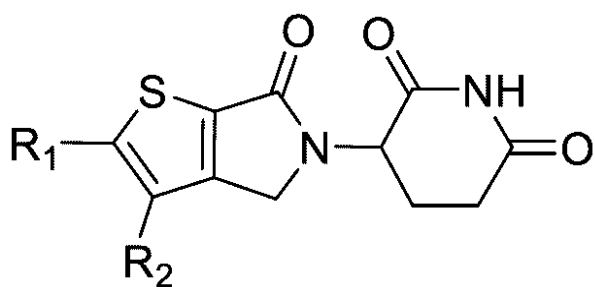
【化 2 0】



30

、式 ( I I e )

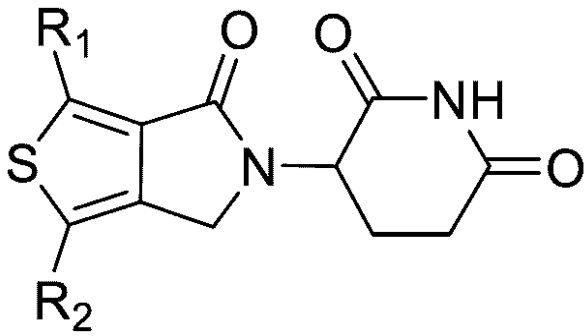
【化 2 1】



40

、および式 ( I I f )

【化 2 2】



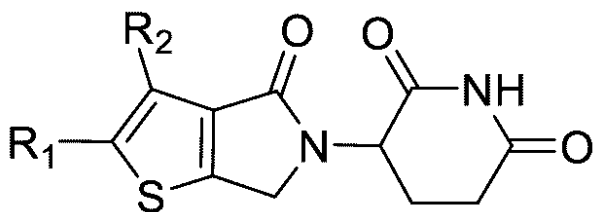
10

の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩から選択される。

【0041】

一部の実施形態では、式 (II) の化合物は、式 (IId) の化合物

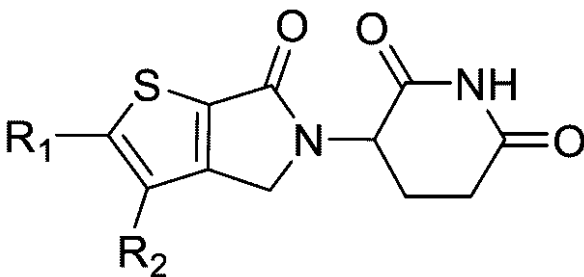
【化 2 3】



20

、またはその薬学的に許容される塩である。一部の実施形態では、式 (II) の化合物は、式 (IIe) の化合物

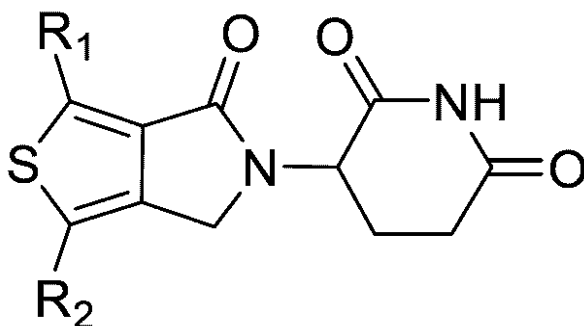
【化 2 4】



30

、またはその薬学的に許容される塩である。一部の実施形態では、式 (II) の化合物は、式 (II f) の化合物

【化 2 5】



40

、またはその薬学的に許容される塩である。

【0042】

一部の実施形態では、Q a は C = O であり、Q b は、C = O または C H<sub>2</sub> である。一部の実施形態では、Q a は C = O であり、Q b は C = O である。一部の実施形態では、Q a は C = O であり、Q b は C H<sub>2</sub> である。一部の実施形態では、Q a は C = S であり、Q b は、C = O、C H<sub>2</sub> または C = S である。

【0043】

50

一部の実施形態では、 $n$  は 1 である。一部の実施形態では、 $n$  は 2 である。一部の実施形態では、 $n$  は 3 である。

【0044】

一部の実施形態では、 $R_5$  は H である。一部の実施形態では、 $R_5$  は、必要に応じて置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

【0045】

一部の実施形態では、 $X$  は  $CH_2$  である。一部の実施形態では、 $X$  は  $C=O$  である。

【0046】

一部の実施形態では、 $X_1$  は、H、ジュウテリウム、ハロゲン、および必要に応じて置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキルから選択される。一部の実施形態では、 $X_1$  は、H およびフルオロから選択される。一部の実施形態では、 $X_1$  は、置換されていない  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

10

【0047】

一部の実施形態では、 $R_1$  は、必要に応じて置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。一部の実施形態では、 $R_2$  は、必要に応じて置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。一部の実施形態では、 $R_1$  および  $R_2$  は、それぞれ独立して必要に応じて置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

【0048】

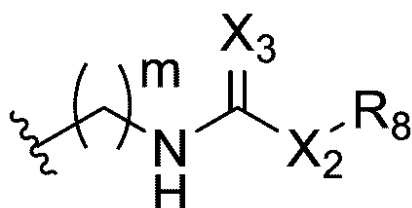
一部の実施形態では、 $L$  は、 $-Z_1-(R_6-O-R_6)_t-Z_2-$ ； $-Z_1(R_6-NH-R_6)_t-Z_2-$ ； $-Z_1-(R_6-(NHCO)-R_6)_t-Z_2-$ ； $-Z_1-(R_6-NH(C=O)NH-R_6)_t-Z_2-$ ； $-Z_1-(R_6-NH(C=S)NH-R_6)_t-Z_2-$ ； $-Z_1-(R_6-NH(C=NH)NH-R_6)_t-Z_2-$ ；または  $-Z_1-(R_6-(CONH)-R_6)_t-Z_2-$  である。一部の実施形態では、 $t$  は、1、2、3、または 4 である。一部の実施形態では、 $Z_1$  および  $Z_2$  は、それぞれ独立して  $-CH_2-$ ； $-O-$ ； $-NH-$ ； $-NH(CO)-$ ；または  $-(CO)NH$  である。

20

【0049】

一部の実施形態では、 $R^1$  は、

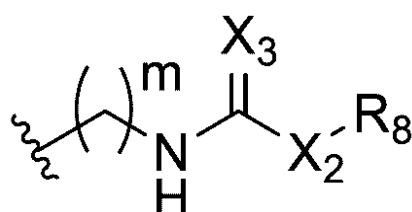
【化 26】



30

である。一部の実施形態では、 $R^2$  は、

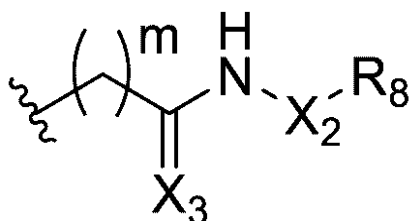
【化 27】



40

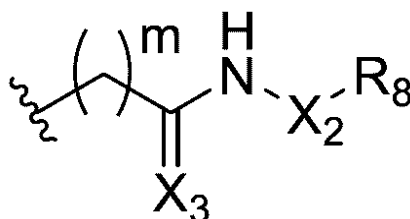
である。一部の実施形態では、 $R^1$  は、

【化 2 8】



である。一部の実施形態では、 $R^2$  は、

【化 2 9】



10

である。一部の実施形態では、 $R_1$  および  $R_2$  の一方は、必要に応じて置換されているウレアであり、 $R_1$  および  $R_2$  の他方は、H または必要に応じて置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

20

【0050】

一部の実施形態では、 $m$  は、1、2、3、または 4 である。一部の実施形態では、 $m$  は 1 である。一部の実施形態では、 $m$  は 2 である。一部の実施形態では、 $m$  は 3 である。

【0051】

一部の実施形態では、 $X_3$  は O である。一部の実施形態では、 $X_3$  は NH である。一部の実施形態では、 $X_3$  は S である。

【0052】

一部の実施形態では、 $X_2$  は、 $(CH_2)_a$ 、 $C=O$ 、および  $[(CH_2)_p-O-(CH_2)_q]_t$  から選択される。一部の実施形態では、 $X_2$  は  $(CH_2)_a$  である。

【0053】

30

一部の実施形態では、 $a$  は、0、1、2、または 3 である。一部の実施形態では、 $a$  は 0 である。一部の実施形態では、 $a$  は 1 である。一部の実施形態では、 $a$  は 2 である。一部の実施形態では、 $a$  は 3 である。

【0054】

一部の実施形態では、 $p$  および  $q$  は、独立して 0、1、2、または 3 である。一部の実施形態では、 $p$  および  $q$  は、独立して 2 または 3 である。一部の実施形態では、 $p$  および  $q$  は、独立して 0、1、または 2 である。一部の実施形態では、 $p$  および  $q$  は、独立して 1 または 2 である。

【0055】

一部の実施形態では、 $t$  は、0、1、2、または 3 である。一部の実施形態では、 $t$  は 1 である。一部の実施形態では、 $t$  は 2 である。一部の実施形態では、 $t$  は 3 である。

40

【0056】

一部の実施形態では、 $X_2$  は、NH または  $N-$ （必要に応じて置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキル）である。一部の実施形態では、 $X_2$  は NH である。

【0057】

一部の実施形態では、 $R_8$  は、必要に応じて置換されている  $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル、必要に応じて置換されている  $C_6 \sim C_{10}$  アリール、必要に応じて置換されている 5 ~ 10 員ヘテロアリール、および必要に応じて置換されている 3 ~ 10 員ヘテロシクリルから選択される。一部の実施形態では、必要に応じて置換されている  $C_6 \sim C_{10}$  アリールは、一置換フェニル基である。一部の実施形態では、必要に応じて置換されている  $C_6$

50

～ $C_{10}$  アリールは、二置換フェニル基である。一部の実施形態では、必要に応じて置換されている $C_6 \sim C_{10}$  アリールは、三置換フェニル基である。一部の実施形態では、必要に応じて置換されている $C_6 \sim C_{10}$  アリールは、ハロゲンで置換されているフェニル基である。一部の実施形態では、必要に応じて置換されている $C_6 \sim C_{10}$  アリールは、置換されていない $C_1 \sim C_6$  アルキルで置換されているフェニル基である。一部の実施形態では、必要に応じて置換されている $C_6 \sim C_{10}$  アリールは、置換されていない $C_1 \sim C_6$  アルキルおよびハロゲンで置換されているフェニル基である。

#### 【0058】

一部の実施形態では、 $R_{8A}$  は、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、置換されていないアミノ、一置換アミノ、二置換アミノ、必要に応じて置換されているC-アミド、必要に応じて置換されているN-アミド、必要に応じて置換されているエステル、必要に応じて置換されているスルホニル、必要に応じて置換されているS-スルホンアミド、必要に応じて置換されているN-スルホンアミド、必要に応じて置換されているスルホネート、必要に応じて置換されているO-チオカルバミル、必要に応じて置換されているN-チオカルバミル、必要に応じて置換されているN-カルバミル、必要に応じて置換されているO-カルバミル、必要に応じて置換されているウレア、必要に応じて置換されているチオウレア、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$  ハロアルコキシ、必要に応じて置換されている $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル( $C_1 \sim C_6$  アルキル)、必要に応じて置換されている $C_6 \sim C_{10}$  アリール( $C_1 \sim C_6$  アルキル)、必要に応じて置換されている5～10員ヘテロアリール( $C_1 \sim C_6$  アルキル)、および必要に応じて置換されている3～10員ヘテロシクリル( $C_1 \sim C_6$  アルキル)から選択される。一部の実施形態では、 $R_{8A}$  は、必要に応じて置換されている $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル( $C_1 \sim C_6$  アルキル)、必要に応じて置換されている $C_6 \sim C_{10}$  アリール( $C_1 \sim C_6$  アルキル)、必要に応じて置換されている5～10員ヘテロアリール( $C_1 \sim C_6$  アルキル)、および必要に応じて置換されている3～10員ヘテロシクリル( $C_1 \sim C_6$  アルキル)から選択される。一部の実施形態では、 $R_8$  は $R_{8B}$  であり、 $R_{8B}$  は $Y_1$  である。

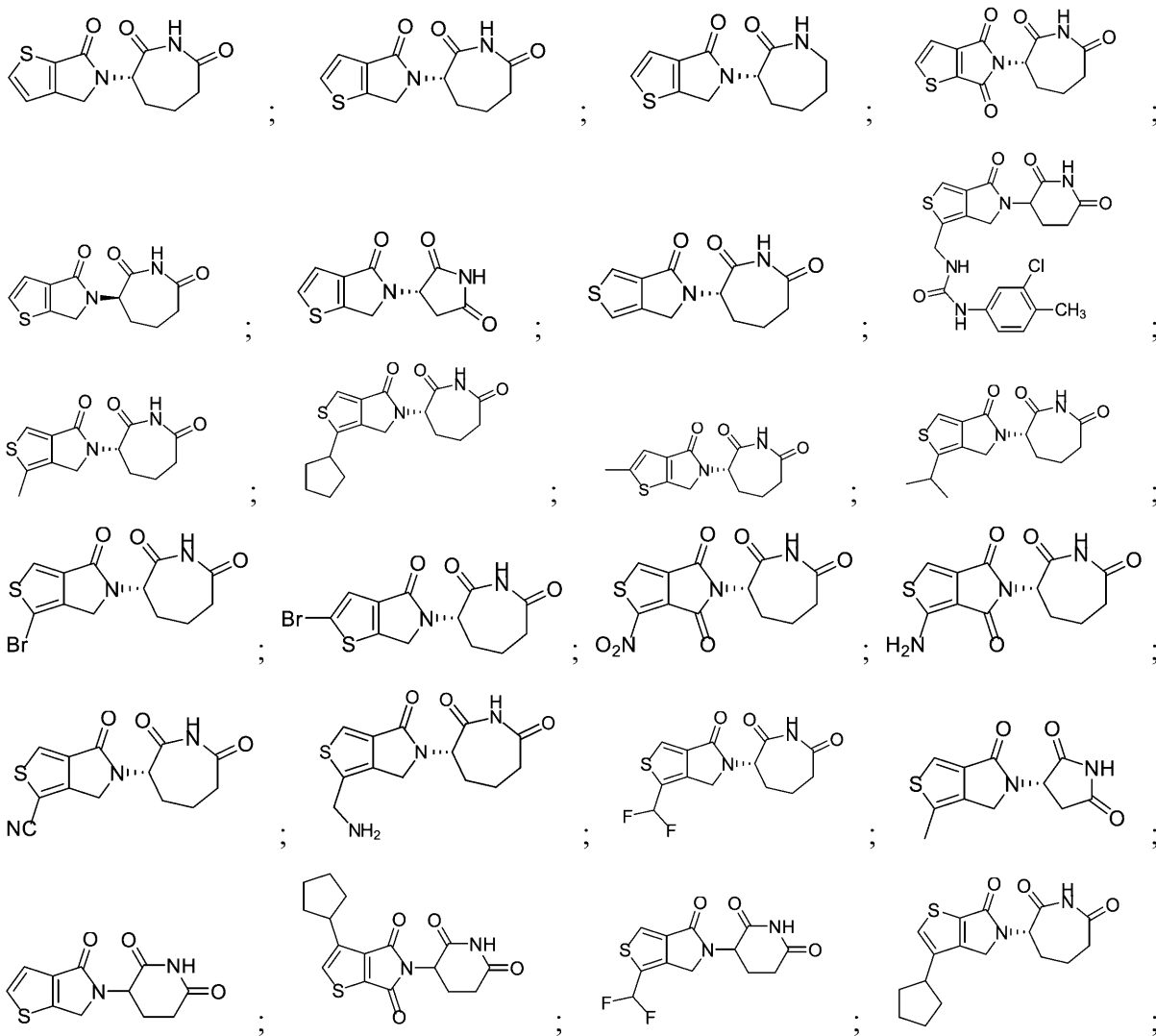
#### 【0059】

一部の実施形態では、必要に応じて置換されている $C_6 \sim C_{10}$  アリールは、置換されていない $C_1 \sim C_6$  アルキルおよびハロゲンで置換されているフェニル基である。一部の実施形態では、必要に応じて置換されている5～10員ヘテロアリールは、ハロゲンで置換されている5または6員ヘテロアリールである。一部の実施形態では、必要に応じて置換されている5～10員ヘテロアリールは、置換されていない $C_1 \sim C_6$  アルキルで置換されている5または6員ヘテロアリールである。一部の実施形態では、必要に応じて置換されている5～10員ヘテロアリールは、置換されていない $C_1 \sim C_6$  アルキルおよびハロゲンで置換されている5または6員ヘテロアリールである。一部の実施形態では、必要に応じて置換されている $C_6 \sim C_{10}$  アリールは、必要に応じて置換されている3～10員ヘテロシクリルで置換されているフェニル基である。一部の実施形態では、必要に応じて置換されている3～10員ヘテロシクリルは、置換されていない5～7員ヘテロシクリル基である。一部の実施形態では、置換されていない5～7員ヘテロシクリル基は、ピロリジニル、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、またはアゼパニルである。一部の実施形態では、必要に応じて置換されている5～10員ヘテロアリールは、必要に応じて置換されている3～10員ヘテロシクリルで置換されている5または6員ヘテロアリールである。一部の実施形態では、必要に応じて置換されている3～10員ヘテロシクリルは、置換されていない5～7員ヘテロシクリル基である。一部の実施形態では、置換されていない5～7員ヘテロシクリル基は、ピロリジニル、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、またはアゼパニルである。

#### 【0060】

一部の実施形態では、式(I I)の化合物は、

## 【化 30】

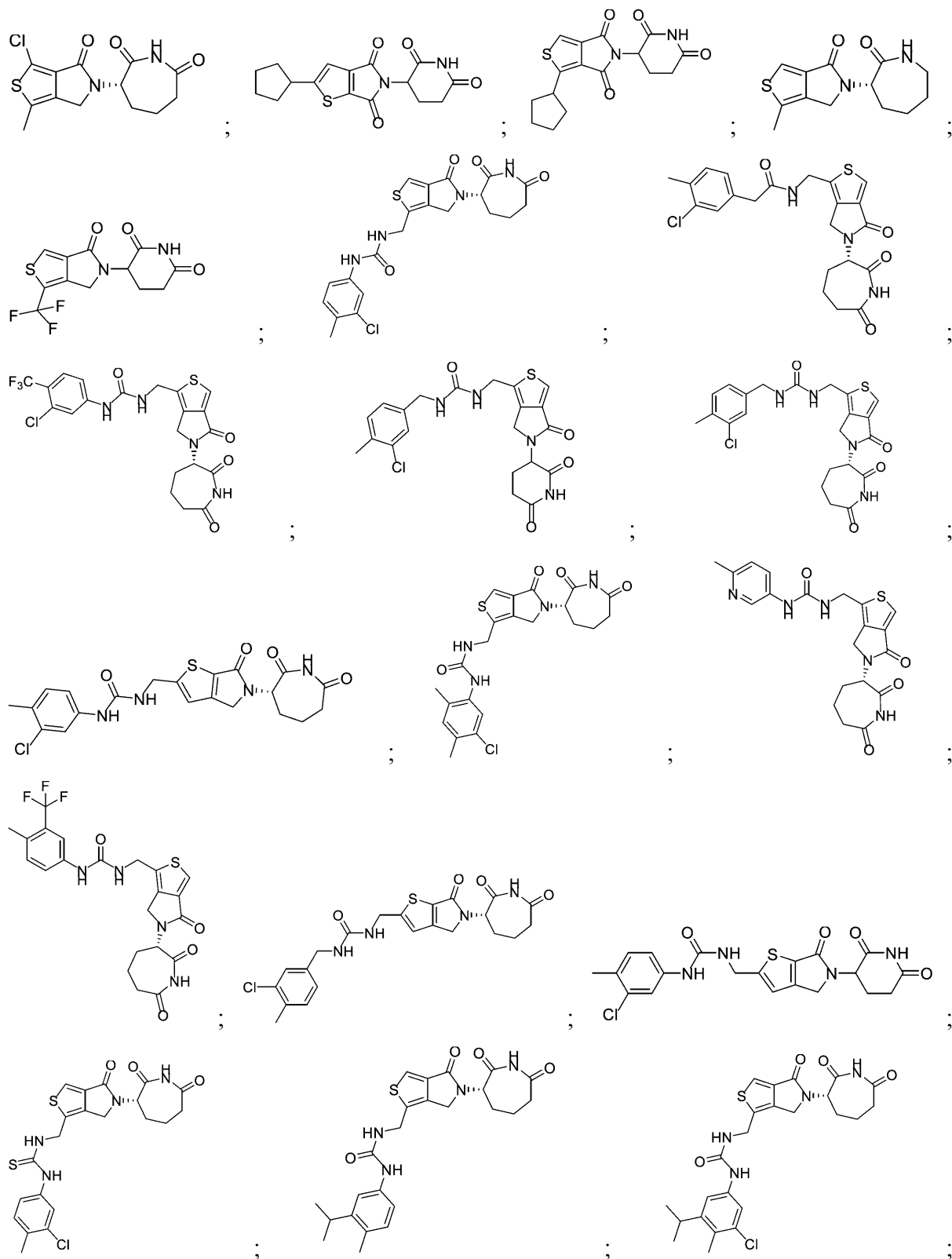


10

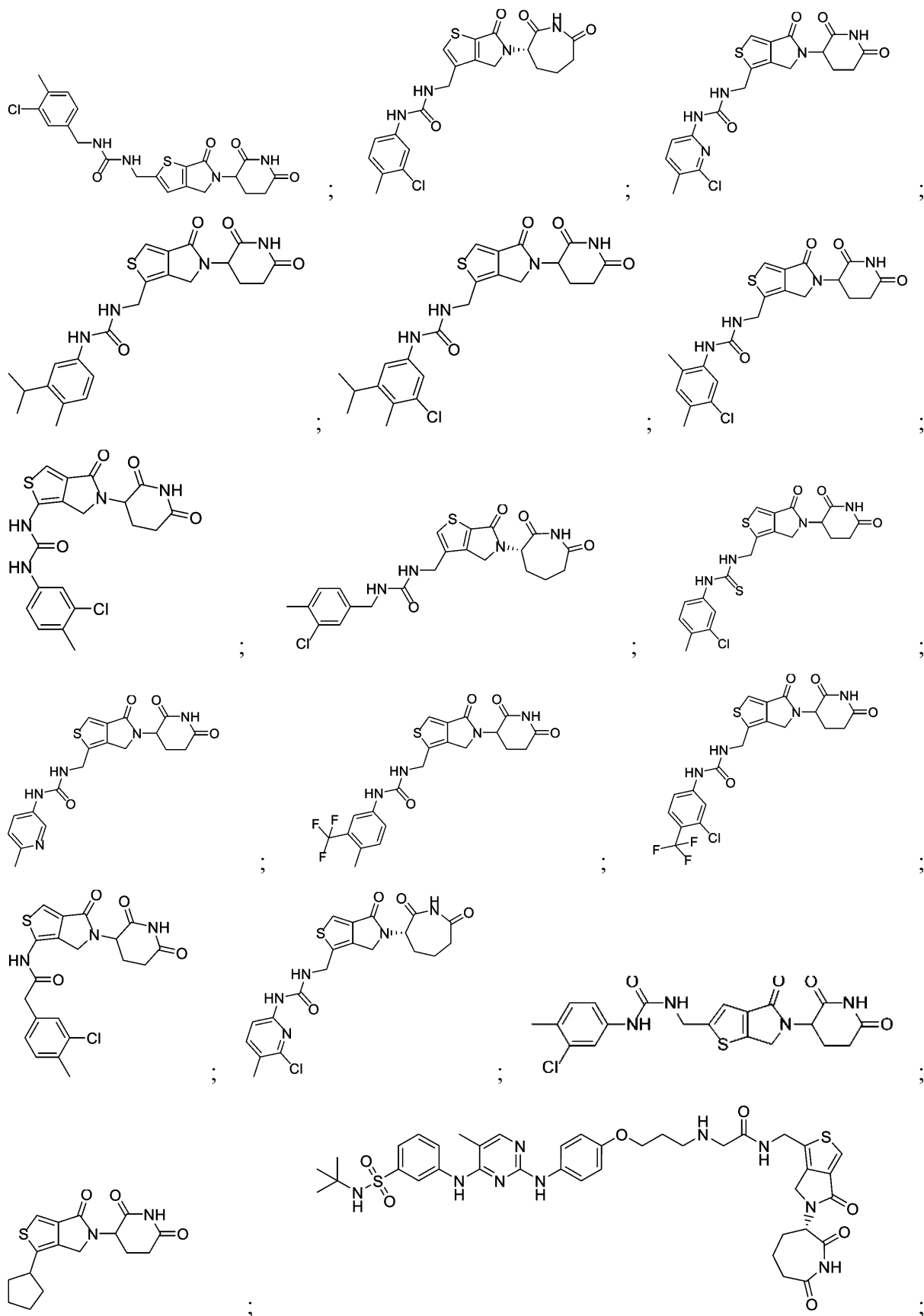
20

30

## 【化 3 1】



## 【化 3 2】



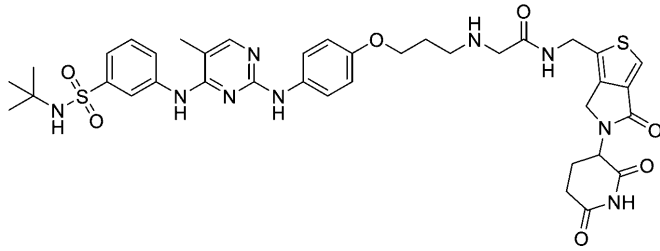
10

20

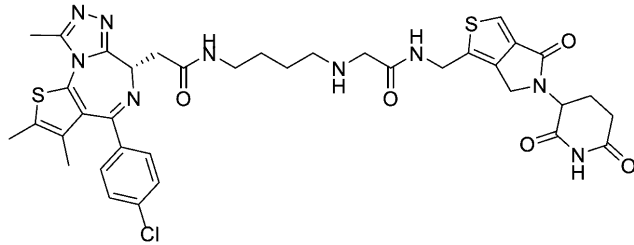
30

40

## 【化 3 3】

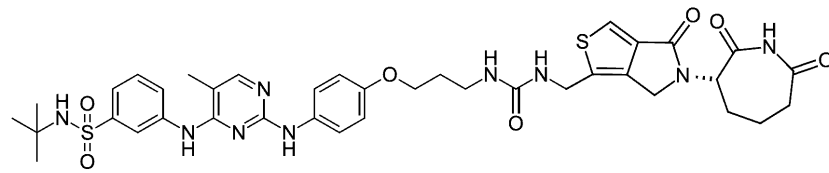


;



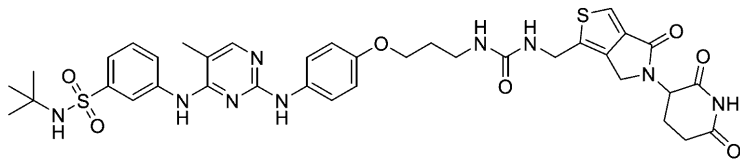
10

;



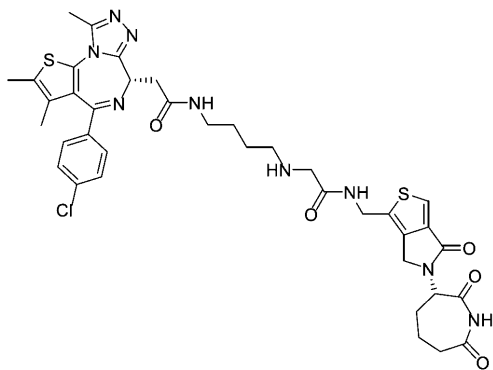
20

;



;

および



30

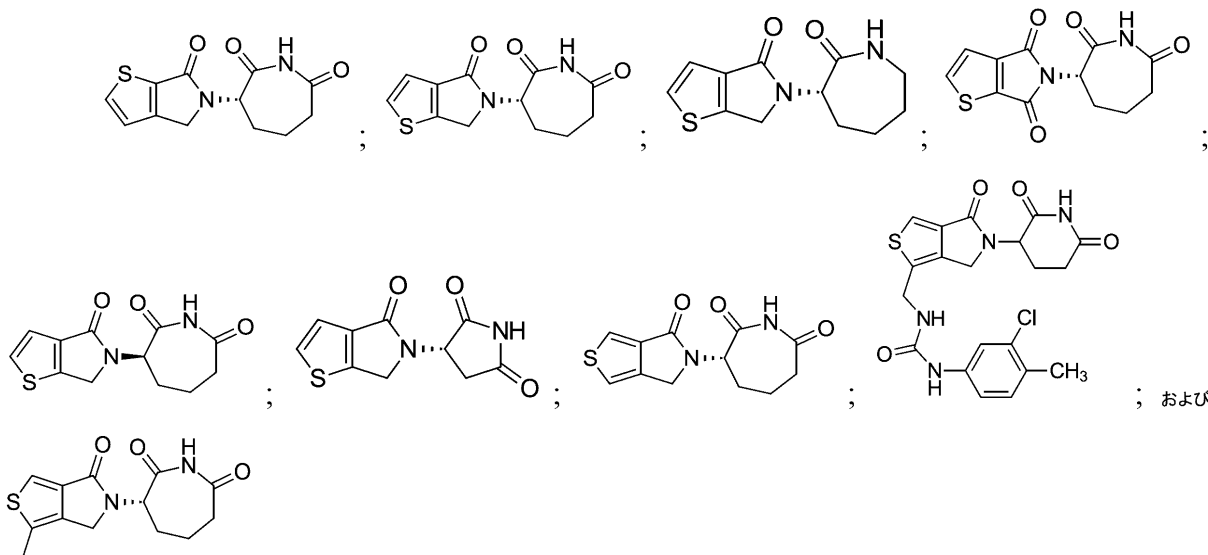
、または上述のもののいずれかの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物から選択される。

## 【0061】

40

一部の実施形態では、式 ( I I ) の化合物は、

## 【化 3 4】



10

、または上述のもののいずれかの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物から選択される。一部の実施形態では、化合物は薬学的に許容される塩である。

20

## 【0062】

一部の実施形態は、式 (II)、(IIa)、(IIb)、(IIc) のいずれか 1 つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、および少なくとも 1 つの薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。一部の実施形態では、組成物は、経口投与、非経口投与、局所投与、眼科的投与、吸入投与、経鼻投与または静脈内投与用に製剤化される。

## 【0063】

一部の実施形態では、医薬組成物は、第 2 の治療剤をさらに含む。一部の実施形態では、第 2 の治療剤は、抗炎症剤、抗がん剤、免疫刺激剤および免疫抑制剤から選択される。一部の実施形態では、第 2 の治療剤は、抗がん剤である。

## 【0064】

一部の実施形態は、サイトカイン、aiolos、ikaros、helios、CK1、GSP1、および上述のもののいずれかの組合せから選択されるタンパク質に関連する疾患、障害、または状態を処置する、改善する、または予防する方法であって、治療有効量の式 (II)、(IIa)、(IIb)、(IIc) のいずれか 1 つの化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または式 (II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、もしくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を投与するステップを含む方法を提供する。

30

## 【0065】

一部の実施形態では、疾患、障害または状態は、炎症、線維筋痛症、関節リウマチ、骨関節炎、強直性脊椎炎、乾癬、乾癬性関節炎、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、ブドウ膜炎、炎症性肺疾患、慢性閉塞性肺疾患、アルツハイマー病およびがんから選択される。

40

## 【0066】

一部の実施形態では、疾患、障害、または状態は、がんである。好適ながんの例には、以下に限定されないが、血液悪性腫瘍、ならびに肺がん（例えば、小細胞肺がんおよび非小細胞肺がん）、乳がん、前立腺がん、頭頸部がん（例えば、頭頸部の扁平上皮細胞がん）、膵臓がん（例えば、膵臓癌、例えば膵外分泌癌、または中分化型転移性膵神経内分泌腫瘍 (pNET) など）、結腸がん（例えば、結腸直腸癌、例えば結腸腺癌および結腸腺腫など）、直腸がん、奇形腫、卵巣がん、子宮内膜がん、脳腫瘍 (brain cancer)（例えば、再発性、進行性、もしくは難治性 CNS 腫瘍；多形神経膠芽腫および乏突起膠腫などの神経膠腫；星状細胞腫；または進行性脳転移）、網膜芽細胞腫、白血病（

50

例えば、M L L再構成急性白血病または急性リンパ性白血病)、皮膚がん(例えば、黒色腫または扁平上皮癌)、脂肪肉腫、リンパ腫(例えば、マントル細胞リンパ腫)、多発性骨髄腫、精巣がん、肝臓がん(例えば、肝細胞癌)、食道がん、腎癌、アストログリオーマ、および神経芽細胞腫などの固形腫瘍が含まれる。

【0067】

一部の実施形態では、式(II)の化合物は、第2の治療剤と組み合わせて投与される。一部の実施形態では、第2の治療剤は、抗炎症剤、抗がん剤、免疫刺激剤および免疫抑制剤から選択される。一部の実施形態では、第2の治療剤は、抗がん剤である。

【0068】

一部の実施形態は、タンパク質活性を阻害する方法であって、細胞を式(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩に接触させるステップを含み、タンパク質が、aiolos、ikaros、helios、CK1、GSP1、サイトカイン、または上述のもののいずれかの組合せである、方法を提供する。

10

【0069】

一部の実施形態は、皮膚がんのリスクを低下させることを必要とする被験体において皮膚がんのリスクを低下させる方法であって、有効量の式(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)のいずれかの化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または式(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIE)もしくは(IIF)、もしくはその薬学的に許容される塩を含む組成物を投与するステップを含む方法を提供する。

20

【0070】

一部の実施形態は、被験体において皮膚障害、疾患、または状態を処置する、改善する、または予防するための方法であって、治療有効量の式(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、あるいは式(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIE)もしくは(IIF)、またはその薬学的に許容される塩を含む組成物を被験体に投与するステップを含む方法を提供する。

【0071】

一部の実施形態では、皮膚障害、疾患、または状態は、日焼けまたは皮膚色素沈着減少である。

30

【0072】

一部の実施形態は、被験体において皮膚障害、疾患、または状態を処置する、改善する、または予防するための方法であって、治療有効量の式(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、あるいは式(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIE)もしくは(IIF)、またはその薬学的に許容される塩を含む組成物を被験体に投与するステップを含む方法を提供する。

【0073】

一部の実施形態は、皮膚色素沈着を増加させることを必要とする被験体において皮膚色素沈着を増加させる方法であって、治療有効量の式(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIE)、(IIF)のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、あるいは式(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIE)もしくは(IIF)、またはその薬学的に許容される塩を含む組成物を投与するステップを含む方法を提供する。

40

【0074】

一部の実施形態では、投与するステップは、皮膚を治療有効量の式(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIE)、(IIF)のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、あるいは式(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIE)もしくは(IIF)、またはその薬学的に許容される塩を含む

50

組成物に接触させるステップを含む。

【0075】

一部の実施形態は、ユーメラニンレベルを増加させることを必要とする被験体においてユーメラニンレベルを増加させる方法であって、治療有効量の式(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe)または(IIf)のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、あるいは式(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe)もしくは(IIf)、またはその薬学的に許容される塩を含む組成物を投与するステップを含む方法を提供する。

【0076】

一部の実施形態は、p53活性を増加させる方法であって、細胞を(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe)もしくは(IIf)のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩に接触させるステップを含む方法を提供する。

10

【0077】

一部の実施形態は、MDM2活性を低下させる方法であって、細胞を(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe)もしくは(IIf)のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩に接触させるステップを含む方法を提供する。

【0078】

実施形態の特色のいずれも、本明細書において特定された、すべての実施形態に適用可能である。さらに、実施形態の特色のいずれも、多少なりとも、本明細書に記載されている他の実施形態と部分的にまたは全体的に独立して組合せ可能であり、例えば、1つ、2つもしくは3つ、またはそれ超の実施形態が、全体でまたは部分的に組合せ可能であり得る。さらに、実施形態の特色のいずれも、他の実施形態に対して必要に応じたものとなり得る。方法のいかなる実施形態も、化合物の別の実施形態を含むことができ、化合物のいかなる実施形態も、別の実施形態の方法を実施するよう構成することができる。

20

【図面の簡単な説明】

【0079】

【図1】図1は、LPS刺激CD14+単球でのIL-1-ベータ発現を示すグラフである。CD14+単球を96ウェルプレートに播種し(plate)、化合物(10μMの化合物2または10μMのレナリドマイド(rev))により1時間、前処理し、次いで、100ng/mLのLPSにより18~24時間、誘発させた。サイトカインは、Mesoscaleプロトコールに従って測定した。陰性対照のウェルは、DMSOにより処理した。化合物の活性は、LPS誘発活性の百分率として測定した。

30

【0080】

【図2】図2は、LPS刺激CD14+単球でのIL-6発現を示すグラフである。CD14+単球を96ウェルプレートに播種し、化合物(10μMの化合物2または10μMのレナリドマイド(rev))により1時間、前処理し、次いで、100ng/mLのLPSにより18~24時間、誘発させた。サイトカインは、Mesoscaleプロトコールに従って測定した。陰性対照のウェルは、DMSOにより処理した。化合物の活性は、LPS誘発活性の百分率として測定した。

40

【0081】

【図3】図3は、LPS刺激CD14+単球でのTNF-発現を示すグラフである。CD14+単球を96ウェルプレートに播種し、化合物(10μMの化合物2または10μMのレナリドマイド(rev))により1時間、前処理し、次いで、100ng/mLのLPSにより18~24時間、誘発させた。サイトカインは、Mesoscaleプロトコールに従って測定した。陰性対照のウェルは、DMSOにより処理した。化合物の活性は、LPS誘発活性の百分率として測定した。

【0082】

【図4】図4および9Dは、PBMCにおける、抗CD3誘発性IL-2分泌を示すグラフである。96ウェルプレートに、PBS中の1ug/mLの抗CD3(OKT-3)抗

50

体を4で一晚、コーティングした。約550,000個のPBMCを各ウェルに添加し、続いて、DMSOのみ、10 $\mu$ Mでの化合物1~8(図4)または0.1 $\mu$ Mもしくは1 $\mu$ Mでの化合物9(図9D)、または10 $\mu$ Mのレナリドマイド(rev)を添加した。24時間後にDMSO刺激対照からの差異倍率として誘発を測定した。

【0083】

【図5】図5および9Aは、LPS刺激末梢血単核細胞(PBMC)でのIL-1-ベータ発現を示すグラフである。PBMCを96ウェルプレートに播種し、化合物(個別に化合物1~9)により1時間、前処理し、次いで、100ng/mLのLPSにより18~24時間、誘発させた。培地中のサイトカインは、Mesoscaleプロトコールに従って測定した。陰性対照のウェルは、DMSOにより処理した。化合物の活性は、LPS誘発活性の百分率として測定する。「Rev」はレナリドマイドである。

10

【0084】

【図6】図6および9Bは、LPS刺激末梢血単核細胞(PBMC)でのIL-6発現を示すグラフである。PBMCを96ウェルプレートに播種し、化合物(個別に化合物1~9)により1時間、前処理し、次いで、100ng/mLのLPSにより18~24時間、誘発させた。サイトカインは、Mesoscaleプロトコールに従って測定した。陰性対照のウェルは、DMSOにより処理した。化合物の活性は、LPS誘発活性の百分率として測定した。「Rev」はレナリドマイドである。

【0085】

【図7】図7および9Cは、LPS刺激末梢血単核細胞(PBMC)でのTNF-a発現を示すグラフである。PBMCを96ウェルプレートに播種し、化合物(個別に化合物1~9)により1時間、前処理し、次いで、100ng/mLのLPSにより18~24時間、誘発させた。培地中のサイトカインは、Mesoscaleプロトコールに従って測定した。陰性対照のウェルは、DMSOにより処理した。化合物の活性は、LPS誘発活性の百分率として測定する。「Rev」はレナリドマイドである。

20

【0086】

【図8A】図8Aは、対照(DMSOのみ)または10 $\mu$ Mの化合物(化合物1、2、4、5、7および8)またはレナリドマイド(Rev)により処理したJurkat細胞のウェスタンブロット分析の結果を示す。細胞を、RIPA緩衝液(Pierce)を使用して溶解し、抗ikaros、抗CK1および抗-アクチン抗体を使用してウェスタンブロット分析を行った。図8Bは、DMSO、化合物またはRevにより処理した後の、Jurkat細胞におけるikarosタンパク質の発現を示すグラフであり、図8Cは、DMSO、化合物またはRevにより処理した後の、Jurkat細胞におけるCK1タンパク質の発現を示すグラフである。タンパク質発現レベルは、Licor Odyssey計測手段および方法を使用して測定した。

30

【図8B】図8Aは、対照(DMSOのみ)または10 $\mu$ Mの化合物(化合物1、2、4、5、7および8)またはレナリドマイド(Rev)により処理したJurkat細胞のウェスタンブロット分析の結果を示す。細胞を、RIPA緩衝液(Pierce)を使用して溶解し、抗ikaros、抗CK1および抗-アクチン抗体を使用してウェスタンブロット分析を行った。図8Bは、DMSO、化合物またはRevにより処理した後の、Jurkat細胞におけるikarosタンパク質の発現を示すグラフであり、図8Cは、DMSO、化合物またはRevにより処理した後の、Jurkat細胞におけるCK1タンパク質の発現を示すグラフである。タンパク質発現レベルは、Licor Odyssey計測手段および方法を使用して測定した。

40

【図8C】図8Aは、対照(DMSOのみ)または10 $\mu$ Mの化合物(化合物1、2、4、5、7および8)またはレナリドマイド(Rev)により処理したJurkat細胞のウェスタンブロット分析の結果を示す。細胞を、RIPA緩衝液(Pierce)を使用して溶解し、抗ikaros、抗CK1および抗-アクチン抗体を使用してウェスタンブロット分析を行った。図8Bは、DMSO、化合物またはRevにより処理した後の、Jurkat細胞におけるikarosタンパク質の発現を示すグラフであり、図8C

50

は、DMSO、化合物またはRevにより処理した後の、Jurkat細胞におけるCK1タンパク質の発現を示すグラフである。タンパク質発現レベルは、Licor Odyssey計測手段および方法を使用して測定した。

【図9A】図5および9Aは、LPS刺激末梢血単核細胞(PBMC)でのIL-1-β発現を示すグラフである。PBMCを96ウェルプレートに播種し、化合物(個別に化合物1~9)により1時間、前処理し、次いで、100ng/mLのLPSにより18~24時間、誘発させた。培地中のサイトカインは、Mesoscaleプロトコールに従って測定した。陰性対照のウェルは、DMSOにより処理した。化合物の活性は、LPS誘発活性の百分率として測定する。「Rev」はレナリドマイドである。

【図9B】図6および9Bは、LPS刺激末梢血単核細胞(PBMC)でのIL-6発現を示すグラフである。PBMCを96ウェルプレートに播種し、化合物(個別に化合物1~9)により1時間、前処理し、次いで、100ng/mLのLPSにより18~24時間、誘発させた。サイトカインは、Mesoscaleプロトコールに従って測定した。陰性対照のウェルは、DMSOにより処理した。化合物の活性は、LPS誘発活性の百分率として測定した。「Rev」はレナリドマイドである。

【図9C】図7および9Cは、LPS刺激末梢血単核細胞(PBMC)でのTNF-α発現を示すグラフである。PBMCを96ウェルプレートに播種し、化合物(個別に化合物1~9)により1時間、前処理し、次いで、100ng/mLのLPSにより18~24時間、誘発させた。培地中のサイトカインは、Mesoscaleプロトコールに従って測定した。陰性対照のウェルは、DMSOにより処理した。化合物の活性は、LPS誘発活性の百分率として測定する。「Rev」はレナリドマイドである。

【図9D】図4および9Dは、PBMCにおける、抗CD3誘発性IL-2分泌を示すグラフである。96ウェルプレートに、PBS中の1ug/mLの抗CD3(OKT-3)抗体を4で一晩、コーティングした。約550,000個のPBMCを各ウェルに添加し、続いて、DMSOのみ、10μMでの化合物1~8(図4)または0.1μMもしくは1μMでの化合物9(図9D)、または10μMのレナリドマイド(rev)を添加した。24時間後にDMSO刺激対照からの差異倍率として誘発を測定した。

【0087】

【図10A】図10Aは、H1048(SCLC)細胞における増殖抑制活性を示すグラフである。図10Bは、Molm-13(AML)細胞における増殖抑制活性を示すグラフである。図10Aおよび10Bにおいて、細胞を、示されている濃度での化合物9またはDMSOとともに72時間、インキュベートした。化合物の活性は、残存する生細胞からのシグナルを基に測定した。

【図10B】図10Aは、H1048(SCLC)細胞における増殖抑制活性を示すグラフである。図10Bは、Molm-13(AML)細胞における増殖抑制活性を示すグラフである。図10Aおよび10Bにおいて、細胞を、示されている濃度での化合物9またはDMSOとともに72時間、インキュベートした。化合物の活性は、残存する生細胞からのシグナルを基に測定した。

【0088】

【図11A】図11Aは、対照(DMSOのみ)または示されている濃度の化合物9により処理したMolm-13細胞のウェスタンブロット分析の結果を示す。細胞を、RIPA緩衝液(Pierce)を使用して溶解し、抗GSP1および抗アクチン抗体を使用してウェスタンブロット分析を行った。図11Bは、Molm-13(AML)細胞におけるGSP1タンパク質の発現レベルを示すグラフである。タンパク質発現レベルは、Licor Odyssey計測手段および方法を使用して測定した。

【図11B】図11Aは、対照(DMSOのみ)または示されている濃度の化合物9により処理したMolm-13細胞のウェスタンブロット分析の結果を示す。細胞を、RIPA緩衝液(Pierce)を使用して溶解し、抗GSP1および抗アクチン抗体を使用してウェスタンブロット分析を行った。図11Bは、Molm-13(AML)細胞におけるGSP1タンパク質の発現レベルを示すグラフである。タンパク質発現レベルは

、LiCor Odyssey 計測手段および方法を使用して測定した。

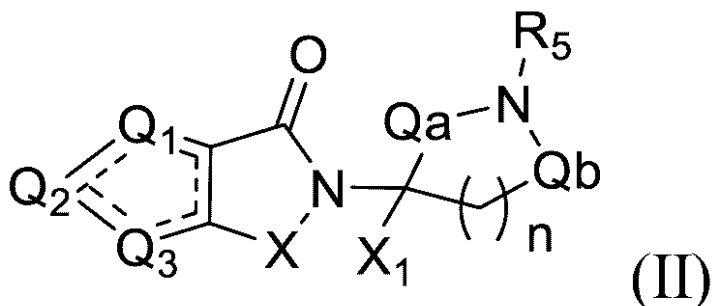
【発明を実施するための形態】

【0089】

詳細な説明

一部の実施形態は、式 (II) の化合物：

【化35】



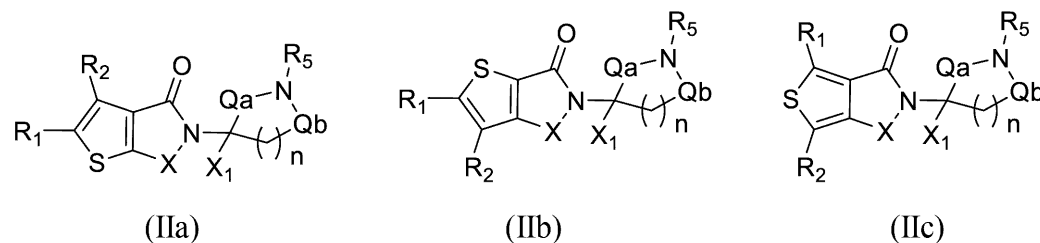
10

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する。

【0090】

一部の実施形態では、式 (II) の化合物は、式 (IIa)、式 (IIb)、または式 (IIc) の化合物：

【化36】



20

から選択される。

【0091】

一部の実施形態では、 $Q_1$ 、 $Q_2$  および  $Q_3$  は、 $CR_1$ 、 $CR_2$ 、および -S- からそれぞれ独立して選択されるが、ただし、 $Q_1$ 、 $Q_2$  および  $Q_3$  の1つ以下は -S- であり得ることを条件とする。一部の実施形態では、 $Q_1$ 、 $Q_2$  および  $Q_3$  の少なくとも1つは、 $CR_1$  または  $CR_2$  である。

30

【0092】

一部の実施形態では、 $Q_1$  は  $CR_1$  である。一部の実施形態では、 $Q_1$  は  $CR_2$  である。一部の実施形態では、 $Q_1$  は -S- である。一部の実施形態では、 $Q_2$  は  $CR_1$  である。一部の実施形態では、 $Q_2$  は  $CR_2$  である。一部の実施形態では、 $Q_2$  は -S- である。一部の実施形態では、 $Q_3$  は  $CR_1$  である。一部の実施形態では、 $Q_3$  は  $CR_2$  である。一部の実施形態では、 $Q_3$  は -S- である。一部の実施形態では、 $Q_1$  は  $CR_1$  であり、 $Q_2$  は  $CR_2$  であり、 $Q_3$  は -S- である。一部の実施形態では、 $Q_1$  は  $CR_2$  であり、 $Q_2$  は  $CR_1$  であり、 $Q_3$  は -S- である。

40

【0093】

一部の実施形態では、 $Q_1$  は -S- であり、 $Q_2$  は  $CR_1$  であり、 $Q_3$  は  $CR_2$  である。一部の実施形態では、 $Q_1$  は -S- であり、 $Q_2$  は  $CR_2$  であり、 $Q_3$  は  $CR_1$  である。一部の実施形態では、 $Q_1$  は  $CR_1$  であり、 $Q_2$  は -S- であり、 $Q_3$  は  $CR_2$  である。一部の実施形態では、 $Q_1$  は  $CR_2$  であり、 $Q_2$  は -S- であり、 $Q_3$  は  $CR_1$  である。一部の実施形態では、 $Q_1$  は  $CR_1$  であり、 $Q_2$  は  $CR_1$  であり、 $Q_3$  は  $CR_1$  である。一部の実施形態では、 $Q_1$  は  $CR_1$  であり、 $Q_2$  は  $CR_2$  であり、 $Q_3$  は  $CR_1$  である。一部の実施形態では、 $Q_1$  は  $CR_1$  であり、 $Q_2$  は  $CR_2$  であり、 $Q_3$  は  $CR_2$  である。一部の実施形態では、 $Q_1$  は  $CR_2$  であり、 $Q_2$  は  $CR_2$  であり、 $Q_3$  は  $CR_1$  である。

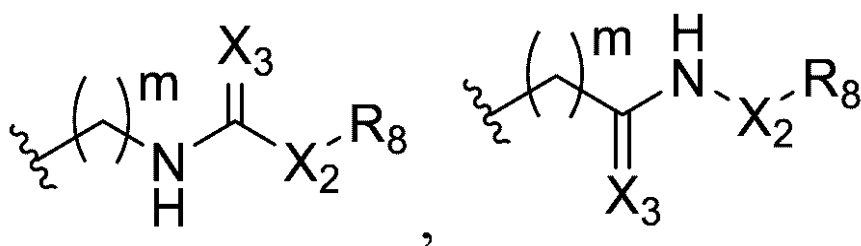
50

。一部の実施形態では、 $Q_1$  は  $CR_2$  であり、 $Q_2$  は  $CR_1$  であり、 $Q_3$  は  $CR_1$  である。  
 。一部の実施形態では、 $Q_1$  は  $CR_2$  であり、 $Q_2$  は  $CR_1$  であり、 $Q_3$  は  $CR_2$  である。  
 。一部の実施形態では、 $Q_1$  は  $CR_2$  であり、 $Q_2$  は  $CR_2$  であり、 $Q_3$  は  $CR_2$  である。

#### 【0094】

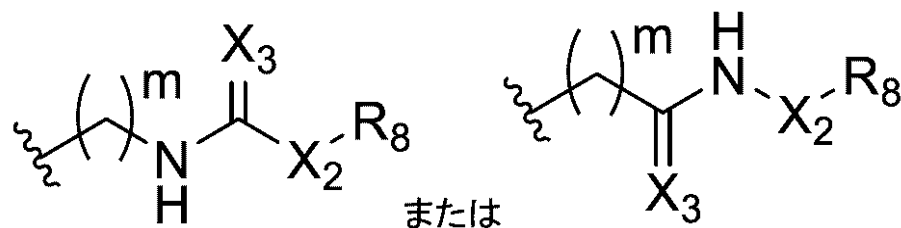
一部の実施形態では、 $R_1$  および  $R_2$  は、H、ジュウテリウム、ヒドロキシル、ハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨード）、シアノ、ニトロ、必要に応じて置換されているアミノ、必要に応じて置換されているC-アミド、必要に応じて置換されているN-アミド、必要に応じて置換されているウレア、必要に応じて置換されているエステル、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$  アルキル（例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチル（分枝状および直鎖状）、およびヘキシル（分枝状および直鎖状））、必要に応じて置換されている $C_2 \sim C_6$  アルケニル（例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、*n*-ブテニル、イソブテニル、ペンテニル（分枝状および直鎖状）、およびヘキセニル（分枝状および直鎖状））、必要に応じて置換されている $C_2 \sim C_6$  アルキニル（例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル（分枝状および直鎖状）、およびヘキシニル（分枝状および直鎖状））、必要に応じて置換されている $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチル）、必要に応じて置換されている $C_6 \sim C_{10}$  アリール（例えば、フェニルおよびナフチル）、必要に応じて置換されている3～10員ヘテロシクリル（例えば、1個の窒素原子、2個の窒素原子、3個の窒素原子、4個の窒素原子、1個の酸素原子、1個の硫黄原子、1個の酸素原子および1または2個の窒素原子、ならびに1個の硫黄原子および1または2個の窒素原子を有する、単環式および二環式（縮合、架橋、およびスピロを含めた）3～10員ヘテロシクリル基）、必要に応じて置換されている5～10員ヘテロアリール（例えば、1個の窒素原子、2個の窒素原子、3個の窒素原子、4個の窒素原子、1個の酸素原子、1個の硫黄原子、1個の酸素原子および1または2個の窒素原子、ならびに1個の硫黄原子および1または2個の窒素原子を有する、単環式および二環式3～10員ヘテロアリール基）、

#### 【化37】



、およびL-Yからそれぞれ独立して選択される。一部の実施形態では、 $R_1$  または  $R_2$  の一方が、

#### 【化38】



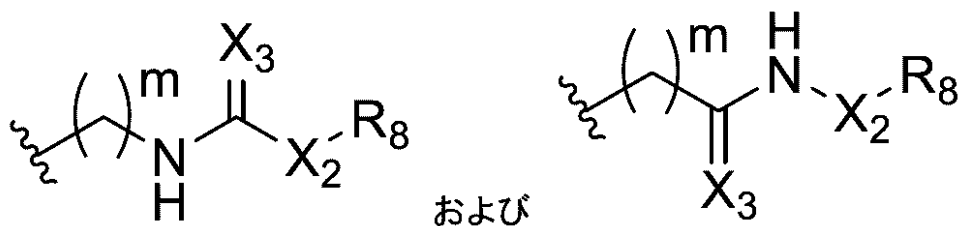
である場合、 $R_1$  または  $R_2$  の他方は、L-Yではない。

#### 【0095】

一部の実施形態では、 $R_1$  および  $R_2$  は、H、ジュウテリウム、ヒドロキシル、ハロゲ

ン、シアノ、ニトロ、置換されていないアミノ、置換されていないC - アミド、置換されていないN - アミド、置換されていないエステル、置換されていないC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、置換されていないC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、置換されていないC<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、置換されていないC<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキニル、置換されていないC<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub> シクロアルキル、置換されていないC<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール、置換されていない3 ~ 10 員ヘテロシクリル、置換されていない5 ~ 10 員ヘテロアリール、

【化39】



10

からそれぞれ独立して選択される。

【0096】

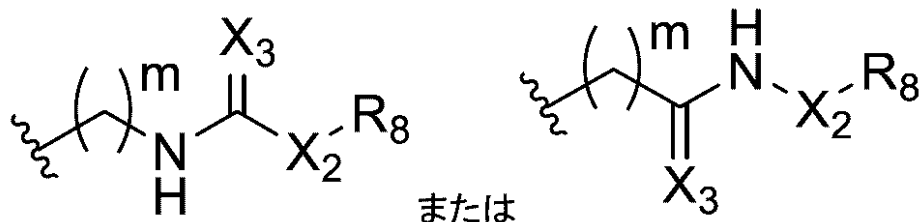
一部の実施形態では、R<sub>1</sub> は水素であり、R<sub>2</sub> はL - Yである。一部の実施形態では、R<sub>1</sub> はL - Yであり、R<sub>2</sub> はHである。一部の実施形態では、R<sub>1</sub> およびR<sub>2</sub> は、それぞれL - Yである。一部の実施形態では、R<sub>1</sub> またはR<sub>2</sub> のいずれもL - Yではない。

20

【0097】

一部の実施形態では、R<sub>1</sub> は、

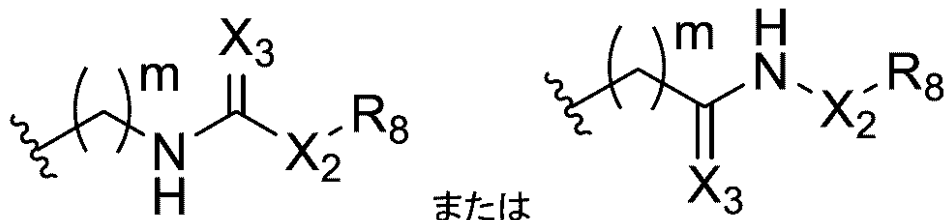
【化40】



30

である。一部の実施形態では、R<sub>2</sub> は、

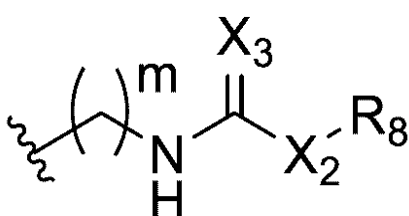
【化41】



40

である。一部の実施形態では、R<sub>1</sub> は、

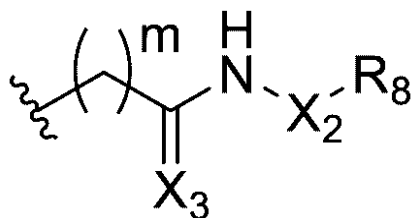
【化42】



である。一部の実施形態では、R<sub>1</sub> は、

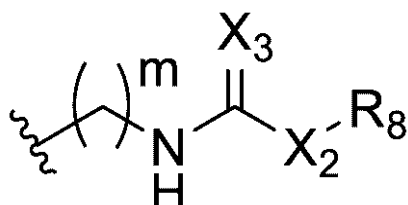
50

【化 4 3】



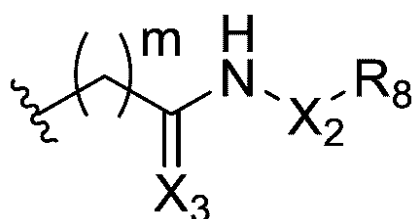
である。一部の実施形態では、 $R_2$ は、

【化 4 4】



である。一部の実施形態では、 $R_2$ は、

【化 4 5】

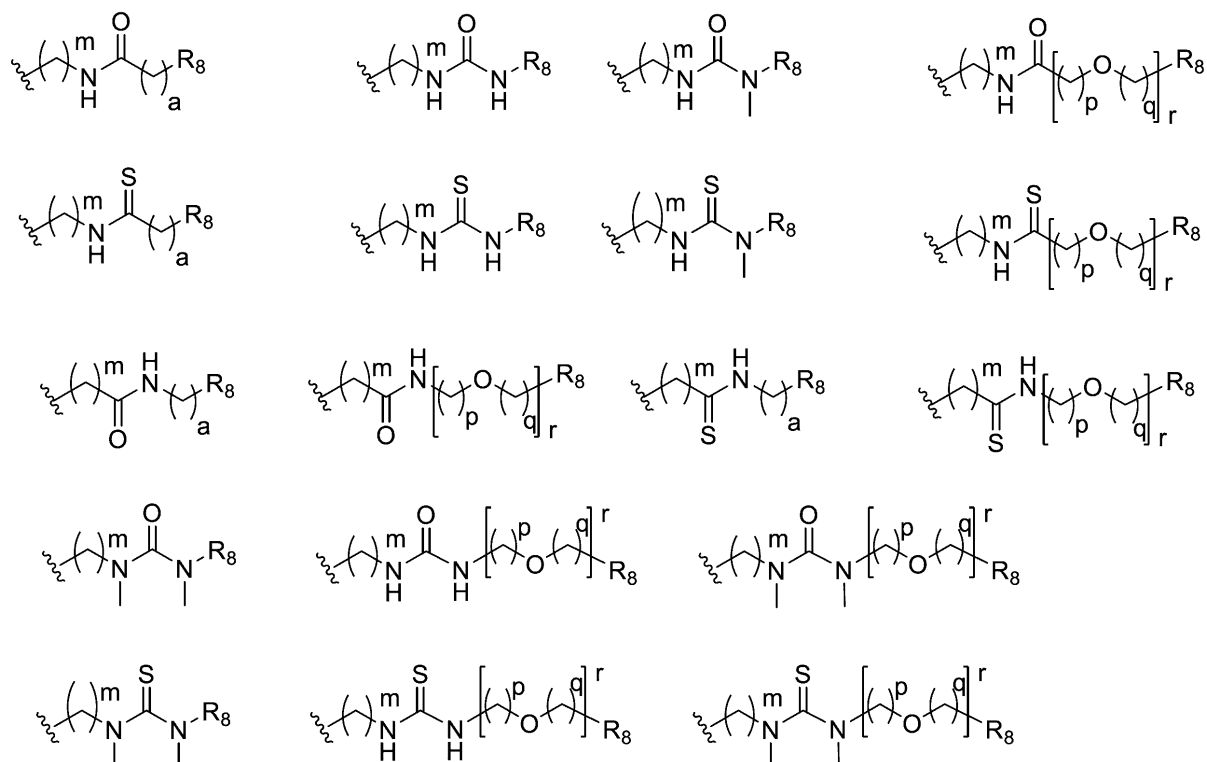


である。

【 0 0 9 8 】

例えば、一部の実施形態では、 $R_1$  および  $R_2$  の 1 つは、

【化 4 6】



から選択される。この段落の一部の実施形態では、 $a$  は 0 である。この段落の一部の実施形態では、 $a$  は 1 である。この段落の一部の実施形態では、 $a$  は 2 である。この段落の一

部の実施形態では、 $a$  は 3 である。この段落の一部の実施形態では、 $a$  は 4 である。この段落の一部の実施形態では、 $a$  は 5 である。この段落の一部の実施形態では、 $m$  は 1 である。この段落の一部の実施形態では、 $m$  は 2 である。この段落の一部の実施形態では、 $m$  は 3 である。この段落の一部の実施形態では、 $m$  は 4 である。この段落の一部の実施形態では、 $m$  は 5 である。この段落の一部の実施形態では、 $p$  および  $q$  は、独立して 1 または 2 である。この段落の一部の実施形態では、 $r$  は 1 である。この段落の一部の実施形態では、 $r$  は 2 である。この段落の一部の実施形態では、 $r$  は 3 である。

【0099】

一部の実施形態では、 $R_1$  および  $R_2$  は、それぞれ H である。一部の実施形態では、 $R_1$  および  $R_2$  のいずれも H ではない。一部の実施形態では、 $R_1$  および  $R_2$  は、それぞれ ジュウテリウムである。一部の実施形態では、 $R_1$  および  $R_2$  のいずれも ジュウテリウム 10 ではない。一部の実施形態では、 $R_1$  および  $R_2$  は、それぞれ ハロゲンである。一部の実施形態では、 $R_1$  および  $R_2$  のいずれも ハロゲンではない。

【0100】

一部の実施形態では、 $R_1$  は、必要に応じて置換されているアミノである。一部の実施形態では、 $R_1$  は、置換されていないアミノである。一部の実施形態では、 $R_1$  はニトロ 20 である。一部の実施形態では、 $R_1$  は、必要に応じて置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルコキシである。一部の実施形態では、 $R_1$  は、置換されていない  $C_1 \sim C_6$  アルコキシである。

【0101】

一部の実施形態では、 $R_1$  はハロゲンである。一部の実施形態では、 $R_1$  はシアノである。一部の実施形態では、 $R_1$  は、必要に応じて置換されているアミドである。一部の実施形態では、 $R_1$  は、必要に応じて置換されているエステルである。

【0102】

一部の実施形態では、 $R_1$  は、必要に応じて置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。一部の実施形態では、 $R_1$  は、必要に応じて置換されている  $C_2 \sim C_6$  アルケニルである。一部の実施形態では、 $R_1$  は、必要に応じて置換されている  $C_2 \sim C_6$  アルキニルである。一部の実施形態では、 $R_1$  は、必要に応じて置換されている  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキルである。一部の実施形態では、 $R_1$  は、必要に応じて置換されている  $C_6 \sim C_{10}$  アリールである。一部の実施形態では、 $R_1$  は、必要に応じて置換されている 3 ~ 10 員ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、 $R_1$  は、必要に応じて置換されている 5 ~ 10 員ヘテロアリールである。 30

【0103】

一部の実施形態では、 $R_1$  は、置換されていないアミドである。一部の実施形態では、 $R_1$  は、置換されていないエステルである。

【0104】

一部の実施形態では、 $R_1$  は、置換されていない  $C_1 \sim C_6$  アルコキシである。一部の実施形態では、 $R_1$  は、置換されていない  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。一部の実施形態では、 $R_1$  は、置換されていない  $C_2 \sim C_6$  アルケニルである。一部の実施形態では、 $R_1$  はヒドロキシルである。 40

【0105】

一部の実施形態では、 $R_1$  は、置換されていない  $C_2 \sim C_6$  アルキニルである。一部の実施形態では、 $R_1$  は、置換されていない  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキルである。一部の実施形態では、 $R_1$  は、置換されていない  $C_6 \sim C_{10}$  アリールである。一部の実施形態では、 $R_1$  は、置換されていない 3 ~ 10 員ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、 $R_1$  は、置換されていない 5 ~ 10 員ヘテロアリールである。

【0106】

一部の実施形態では、 $R_2$  は、必要に応じて置換されているアミノである。一部の実施形態では、 $R_2$  は、置換されていないアミノである。一部の実施形態では、 $R_2$  は、ニトロ 50 口である。一部の実施形態では、 $R_2$  は、必要に応じて置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルコ

キシである。一部の実施形態では、 $R_2$ は、置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。

【0107】

一部の実施形態では、 $R_2$ は、ハロゲンである。一部の実施形態では、 $R_2$ は、シアノである。一部の実施形態では、 $R_2$ は、必要に応じて置換されているアミドである。一部の実施形態では、 $R_2$ は、必要に応じて置換されているエステルである。

【0108】

一部の実施形態では、 $R_2$ は、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルである。一部の実施形態では、 $R_2$ は、必要に応じて置換されている $C_2 \sim C_6$ アルケニルである。一部の実施形態では、 $R_2$ は、必要に応じて置換されている $C_2 \sim C_6$ アルキニルである。一部の実施形態では、 $R_2$ は、必要に応じて置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルである。一部の実施形態では、 $R_2$ は、必要に応じて置換されている $C_6 \sim C_{10}$ アリールである。一部の実施形態では、 $R_2$ は、必要に応じて置換されている3～10員ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、 $R_2$ は、必要に応じて置換されている5～10員ヘテロアリールである。

10

【0109】

一部の実施形態では、 $R_2$ は、置換されていないアミドである。一部の実施形態では、 $R_2$ は、置換されていないエステルである。一部の実施形態では、 $R_2$ は、置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。

【0110】

20

一部の実施形態では、 $R_2$ は、置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキルである。一部の実施形態では、 $R_2$ は、置換されていない $C_2 \sim C_6$ アルケニルである。一部の実施形態では、 $R_2$ は、置換されていない $C_2 \sim C_6$ アルキニルである。一部の実施形態では、 $R_2$ は、置換されていない $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルである。一部の実施形態では、 $R_2$ は、置換されていない $C_6 \sim C_{10}$ アリールである。一部の実施形態では、 $R_2$ は、置換されていない3～10員ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、 $R_2$ は、置換されていない5～10員ヘテロアリールである。

【0111】

一部の実施形態では、 $R_1$ は水素であり、 $R_2$ は、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルである。一部の実施形態では、 $R_1$ は水素であり、 $R_2$ は、置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキルである。一部の実施形態では、 $R_1$ は、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 $R_2$ は水素である。一部の実施形態では、 $R_1$ は、置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 $R_2$ は水素である。一部の実施形態では、 $R_1$ は水素であり、 $R_2$ は、必要に応じて置換されているメチルである。一部の実施形態では、 $R_1$ は水素であり、 $R_2$ は、置換されていないメチルである。一部の実施形態では、 $R_1$ は、必要に応じて置換されているメチルであり、 $R_2$ は水素である。一部の実施形態では、 $R_1$ は、置換されていないメチルであり、 $R_2$ は水素である。

30

【0112】

一部の実施形態では、 $X_1$ は、H、ジュウテリウム、ハロゲン、および必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択される。

40

【0113】

一部の実施形態では、 $X_1$ は水素である。一部の実施形態では、 $X_1$ はジュウテリウムである。一部の実施形態では、 $X_1$ は、ハロゲン、例えばクロロまたはフルオロである。

【0114】

一部の実施形態では、 $X_1$ は、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルである。一部の実施形態では、 $X_1$ は、置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルである。一部の実施形態では、 $X_1$ は、置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0115】

一部の実施形態では、 $X_1$ は水素ではない。一部の実施形態では、 $X_1$ はジュウテリウムではない。一部の実施形態では、 $X_1$ は、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アル

50

キルではない。一部の実施形態では、 $X_1$  は、置換されていない  $C_1 \sim C_6$  アルキルではない。一部の実施形態では、 $X_1$  は、必要に応じて置換されているメチルではない。一部の実施形態では、 $X_1$  は、置換されていないメチルではない。

【0116】

一部の実施形態では、 $R_5$  は、H、ジウテリウム、必要に応じて置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキル、必要に応じて置換されている  $C_2 \sim C_6$  アルケニル、必要に応じて置換されている  $C_2 \sim C_6$  アルキニル、および必要に応じて置換されている  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキルから選択される。

【0117】

一部の実施形態では、 $R_5$  は、H、ジウテリウム、置換されていない  $C_1 \sim C_6$  アルキル、置換されていない  $C_2 \sim C_6$  アルケニル、置換されていない  $C_2 \sim C_6$  アルキニル、および置換されていない  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキルから選択される。

10

【0118】

一部の実施形態では、 $X$  は、 $C(R_5)_2$ 、 $CH(R_5)$ 、 $CH_2$ 、 $C=O$ 、および  $C=S$  から選択される。

【0119】

一部の実施形態では、 $X_2$  は、 $(CH_2)_a$ 、 $(CD_2)_a$ 、 $(CF_2)_a$ 、 $C=O$ 、 $NH$ 、 $N-$ （必要に応じて置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキル）、および  $[(CH_2)_p - O - (CH_2)_q]_t$  から選択される。一部の実施形態では、 $X_2$  は、 $NH$  または  $N-$ （必要に応じて置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキル）である。一部の実施形態では、 $X_2$  は  $NH$  である。一部の実施形態では、 $X_2$  は  $(CH_2)_a$  である。一部の実施形態では、 $X_2$  は、 $(CD_2)_a$  である。一部の実施形態では、 $X_2$  は  $C=O$  である。一部の実施形態では、 $X_2$  は  $NH$  である。一部の実施形態では、 $X_2$  は、 $N-$ （必要に応じて置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキル）である。一部の実施形態では、 $X_2$  は、 $[(CH_2)_p - O - (CH_2)_q]_t$  である。

20

【0120】

一部の実施形態では、 $X_3$  は、 $O$ 、 $NH$ 、および  $S$  から選択される。一部の実施形態では、 $X_3$  は  $O$  である。一部の実施形態では、 $X_3$  は  $NH$  である。一部の実施形態では、 $X_3$  は  $S$  である。

【0121】

一部の実施形態では、 $m$  は、1、2、3、4、または5である。一部の実施形態では、 $m$  は1である。一部の実施形態では、 $m$  は2である。一部の実施形態では、 $m$  は3である。一部の実施形態では、 $m$  は4である。一部の実施形態では、 $m$  は5である。一部の実施形態では、 $m$  は1であり、 $X_2$  は  $NH$  である。

30

【0122】

一部の実施形態では、各  $Q_a$  および  $Q_b$  は、 $C(R_5)_2$ 、 $CH(R_5)$ 、 $CH_2$ 、 $C=O$ 、および  $C=S$  からそれぞれ独立して選択される。

【0123】

一部の実施形態では、 $n$  は、1、2、または3である。一部の実施形態では、 $n$  は1である。一部の実施形態では、 $n$  は2である。一部の実施形態では、 $n$  は3である。一部の実施形態では、 $n$  が2である場合には、 $Q_3$  は  $-S-$  であり、または  $n$  が2である場合には、 $R_1$  は、置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキル、必要に応じて置換されている  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、必要に応じて置換されている 3～10員ヘテロシクリル、必要に応じて置換されている 5～10員ヘテロアリール、必要に応じて置換されているウレア、もしくは  $L-Y$  である。一部の実施形態では、 $n$  が2である場合には、 $Q_3$  は  $-S-$  である。一部の実施形態では、 $n$  が2である場合には、 $R_1$  は、置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキル、必要に応じて置換されている  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、必要に応じて置換されている 3～10員ヘテロシクリル、必要に応じて置換されている 5～10員ヘテロアリール、必要に応じて置換されているウレア、または  $L-Y$  である。

40

【0124】

50

一部の実施形態では、Q a および Q b は、C H<sub>2</sub> および C = O からそれぞれ独立して選択される。一部の実施形態では、Q a および Q b は、それぞれ C H<sub>2</sub> である。一部の実施形態では、Q a および Q b は、それぞれ C = O である。一部の実施形態では、Q a は C H<sub>2</sub> であり、Q b は C = O である。一部の実施形態では、Q b は C H<sub>2</sub> であり、Q a は C = O である。

#### 【0125】

一部の実施形態では、R<sub>5</sub> は H である。一部の実施形態では、R<sub>5</sub> は、必要に応じて置換されている C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルである。

#### 【0126】

一部の実施形態では、L はリンカー基である。一部の実施形態では、L は、アルキルリンカーである。一部の実施形態では、L は、ポリエチレングリコール (PEG) ベースのリンカーである。L は、本明細書で論じられるように Y がその標的に対する結合親和性を維持するように Y に連結している。

10

#### 【0127】

一部の実施形態では、L は、 $-Z_1 - (R_6 - O - R_6)_t - Z_2 - ; -Z_1 (R_6 - NH - R_6)_t - Z_2 - ; -Z_1 - (R_6 - S - R_6)_t - Z_2 - ; -Z_1 - (R_6 - (C = O) - R_6)_t - Z_2 - ; -Z_1 - (R_6 - (CO_2) - R_6)_t - Z_2 - ; -Z_1 - (R_6 - (NHCO) - R_6)_t - Z_2 - ; -Z_1 - (R_6 - (CONH) - R_6)_t - Z_2 - ; -Z_1 - (R_6 - (SO) - R_6)_t - Z_2 - ; -Z_1 - (R_6 - (SO_2) - R_6)_t - Z_2 - ; -Z_1 - (R_6 - (NH SO_2) - R_6)_t - Z_2 - ; -Z_1 - (R_6 - (SO_2 NH) - R_6)_t - Z_2 - ; -Z_1 - (R_6 - NH (C = O) NH - R_6)_t - Z_2 - ; -Z_1 - (R_6 - NH (C = NH) NH - R_6)_t - Z_2 - ; -Z_1 - (R_6 - NH (C = S) NH - R_6)_t - Z_2 - ;$  または  $-Z_1 - (R_6 - R_7 - R_6)_t - Z_2 -$  である。

20

#### 【0128】

一部の実施形態では、各 t は、独立して 1、2、3、4、5、6、7、または 8 である。一部の実施形態では、t は 0 である。一部の実施形態では、t は 1 である。一部の実施形態では、t は 2 である。一部の実施形態では、t は 3 である。一部の実施形態では、t は 4 である。一部の実施形態では、t は 5 である。一部の実施形態では、t は 6 である。一部の実施形態では、t は 7 である。一部の実施形態では、t は 8 である。

30

#### 【0129】

一部の実施形態では、p および q は、独立して 0、1、2、3、4、5、または 6 である。一部の実施形態では、p および q は、独立して 0 である。一部の実施形態では、p および q は、独立して 1 である。一部の実施形態では、p および q は、独立して 2 である。一部の実施形態では、p および q は、独立して 3 である。一部の実施形態では、p および q は、独立して 4 である。一部の実施形態では、p および q は、独立して 5 である。一部の実施形態では、p および q は、独立して 6 である。

#### 【0130】

一部の実施形態では、p は 0 である。一部の実施形態では、p は 1 である。一部の実施形態では、p は 2 である。一部の実施形態では、p は 3 である。一部の実施形態では、p は 4 である。一部の実施形態では、p は 5 である。一部の実施形態では、p は 6 である。一部の実施形態では、q は 0 である。一部の実施形態では、q は 1 である。一部の実施形態では、q は 2 である。一部の実施形態では、q は 3 である。一部の実施形態では、q は 4 である。一部の実施形態では、q は 5 である。一部の実施形態では、q は 6 である。一部の実施形態では、p および q は、それぞれ 0、1、2、3、4、5、または 6 である。

40

#### 【0131】

一部の実施形態では、Z<sub>1</sub> および Z<sub>2</sub> は、それぞれ独立して  $-CH_2 - ; -O - ; -S - ; S = O ; -SO_2 - ; C = O ; -CO_2 - ; -NH - ; -NH(CO) - ; -(CO)NH - ; -NH - SO_2 - ; -SO_2 - NH - ; -R_6CH_2 - ; -R_6O - ; -R_6S - ; R_6 - S = O ; -R_6SO_2 - ; R_6 - C = O ; -R_6CO_2 - ; -R_6NH - ;$

50

- R<sub>6</sub> NH (CO) - ; - R<sub>6</sub> (CO) NH - ; - R<sub>6</sub> NH - SO<sub>2</sub> - ; - R<sub>6</sub> SO<sub>2</sub> - NH - ; - CH<sub>2</sub> R<sub>6</sub> - ; - OR<sub>6</sub> - ; - SR<sub>6</sub> - ; S = O - R<sub>6</sub> ; - SO<sub>2</sub> R<sub>6</sub> - ; C = O - R<sub>6</sub> ; - CO<sub>2</sub> R<sub>6</sub> - ; - NHR<sub>6</sub> - ; - NH (CO) R<sub>6</sub> - ; - (CO) NHR<sub>6</sub> - ; - NH - SO<sub>2</sub> R<sub>6</sub> - ; または - SO<sub>2</sub> - NHR<sub>6</sub> - である。

#### 【0132】

一部の実施形態では、各 R<sub>6</sub> は、存在しないか、または独立して C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキニル、C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール、3 ~ 10 員ヘテロシクリル、または 5 ~ 10 員ヘテロアリールである。

#### 【0133】

一部の実施形態では、R<sub>7</sub> は、必要に応じて置換されている C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub> シクロアルキル、必要に応じて置換されている C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール、必要に応じて置換されている 3 ~ 10 員ヘテロシクリル、または必要に応じて置換されている 5 ~ 10 員ヘテロアリールである。

10

#### 【0134】

一部の実施形態では、R<sub>8</sub> は、必要に応じて置換されている C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub> シクロアルキル、必要に応じて置換されている C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール、必要に応じて置換されている 5 ~ 10 員ヘテロアリール、および必要に応じて置換されている 3 ~ 10 員ヘテロシクリルから選択される。一部の実施形態では、必要に応じて置換されている C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリールは、置換されていないフェニル基である。一部の実施形態では、必要に応じて置換されている C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリールは、置換されていないナフチル基である。一部の実施形態では、必要に応じて置換されている C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリールは、ハロゲンで置換されているフェニル基である。一部の実施形態では、必要に応じて置換されている C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリールは、置換されていない C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルで置換されているフェニル基である。一部の実施形態では、必要に応じて置換されている C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリールは、置換されていない C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルおよびハロゲンで置換されているフェニル基である。一部の実施形態では、必要に応じて置換されている 5 ~ 10 員ヘテロアリールは、ハロゲンで置換されている 5 または 6 員ヘテロアリールである。一部の実施形態では、必要に応じて置換されている 5 ~ 10 員ヘテロアリールは、置換されていない C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルで置換されている 5 または 6 員ヘテロアリールである。一部の実施形態では、必要に応じて置換されている 5 ~ 10 員ヘテロアリールは、置換されていない C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルおよびハロゲンで置換されている 5 または 6 員ヘテロアリールである。

20

30

#### 【0135】

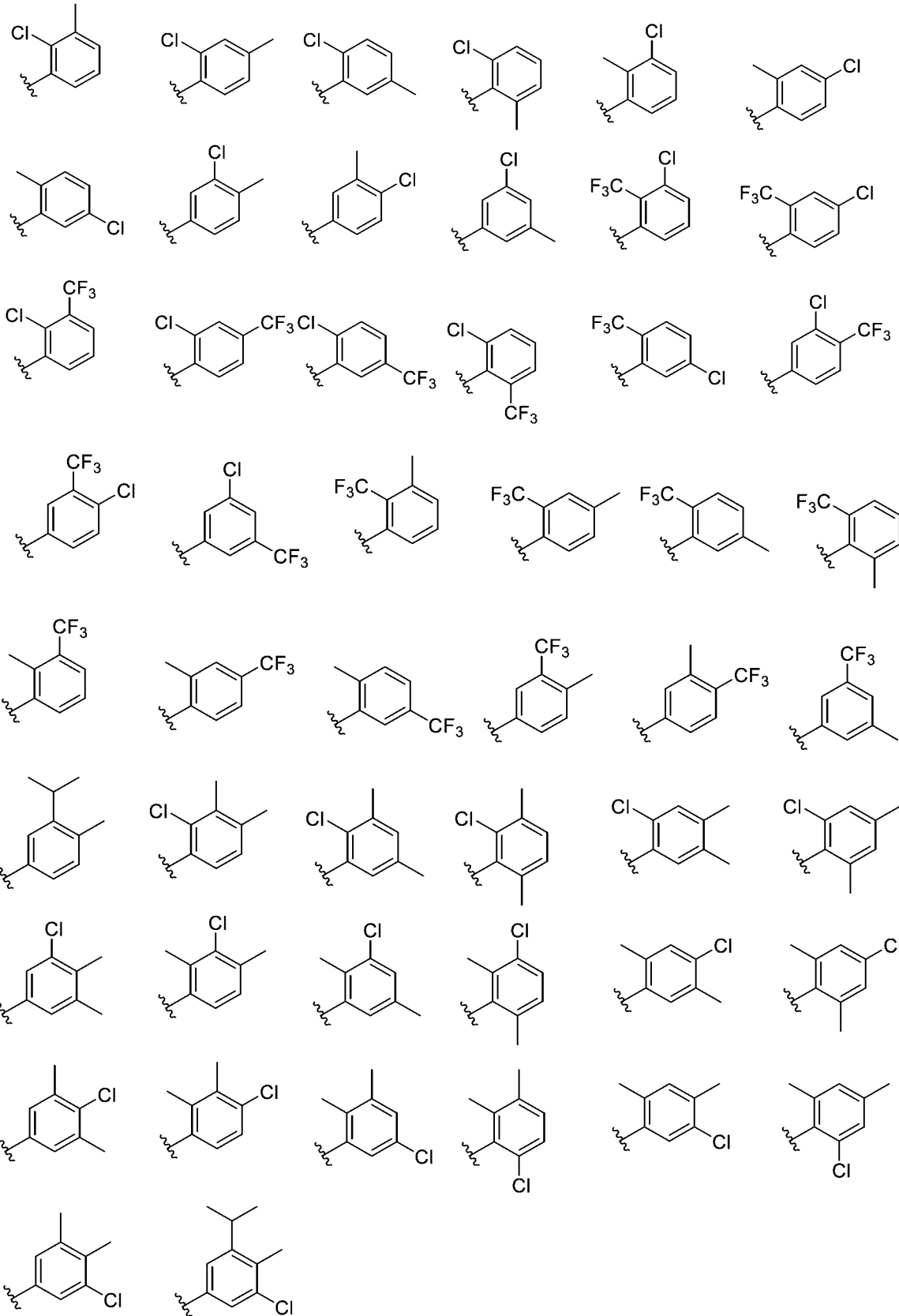
一部の実施形態では、必要に応じて置換されている C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリールは、必要に応じて置換されている 3 ~ 10 員ヘテロシクリルで置換されているフェニル基である。一部の実施形態では、必要に応じて置換されている 3 ~ 10 員ヘテロシクリルは、置換されていない 5 ~ 7 員ヘテロシクリル基である。一部の実施形態では、置換されていない 5 ~ 7 員ヘテロシクリル基は、ピロリジニル、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、またはアゼパニルである。一部の実施形態では、必要に応じて置換されている 5 ~ 10 員ヘテロアリールは、必要に応じて置換されている 3 ~ 10 員ヘテロシクリルで置換されている 5 または 6 員ヘテロアリールである。一部の実施形態では、必要に応じて置換されている 3 ~ 10 員ヘテロシクリルは、置換されていない 5 ~ 7 員ヘテロシクリル基である。一部の実施形態では、置換されていない 5 ~ 7 員ヘテロシクリル基は、ピロリジニル、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、またはアゼパニルである。

40

#### 【0136】

一部の実施形態では、R<sub>8</sub> は、

## 【化 4 7】

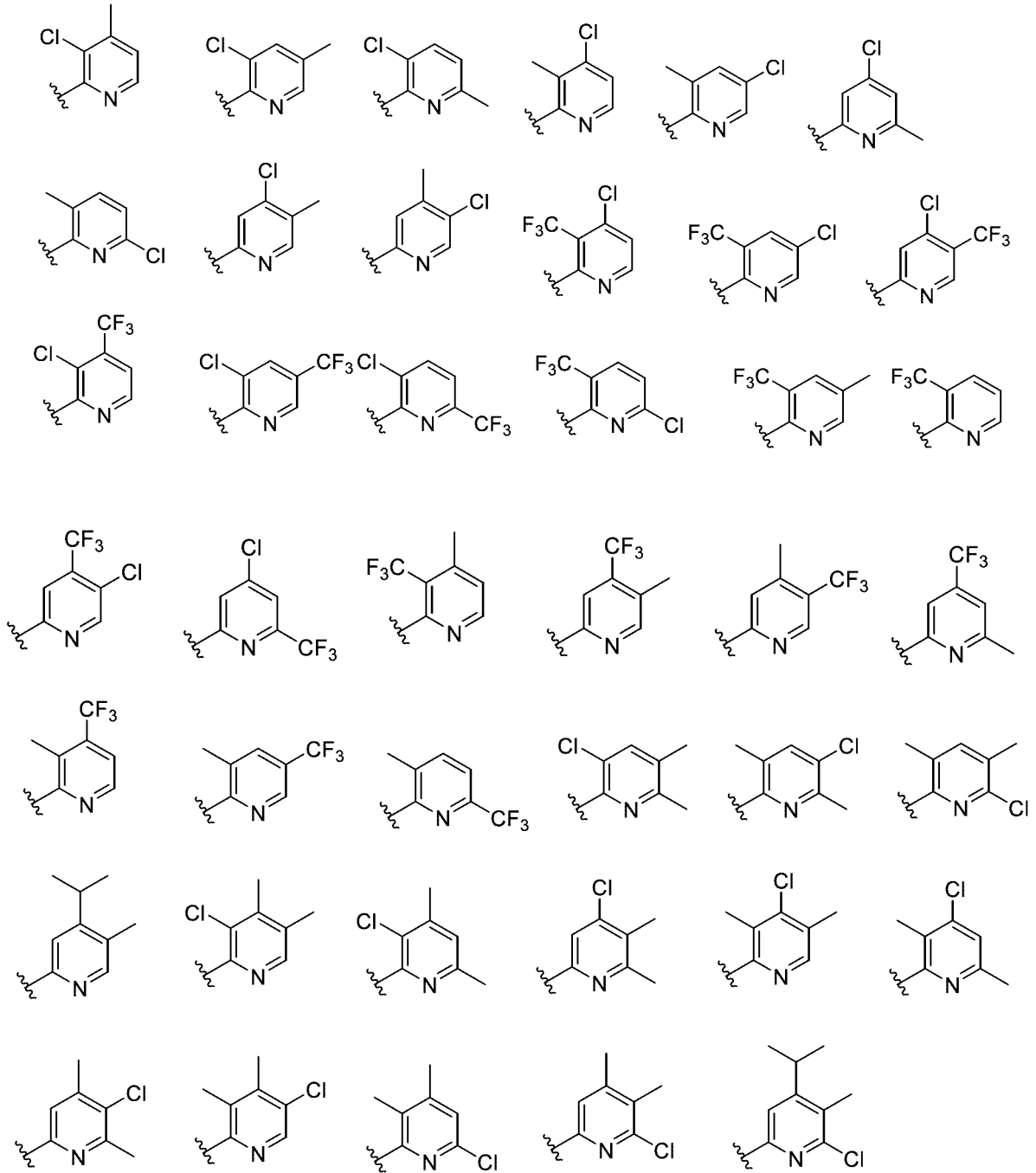


から選択される。

## 【0 1 3 7】

一部の実施形態では、R<sub>8</sub>は、

## 【化 4 8】



から選択される。

## 【 0 1 3 8】

一部の実施形態では、 $R_8$  は、

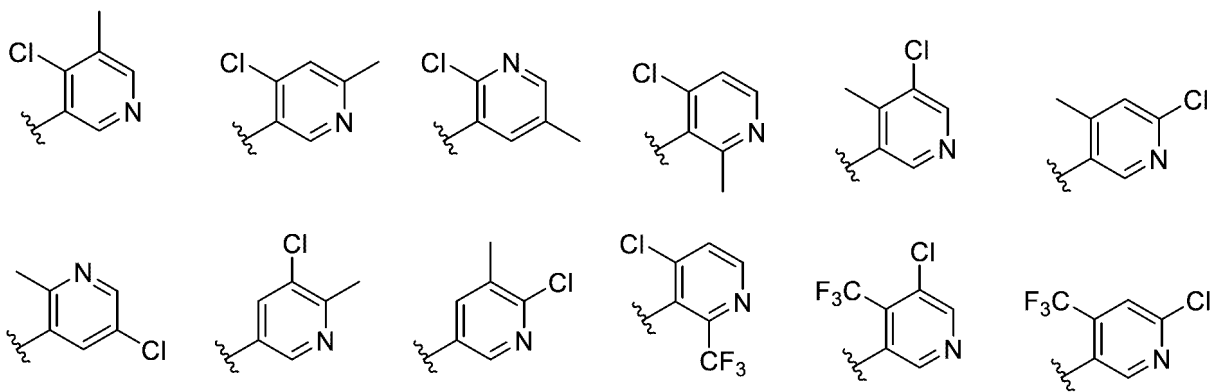
10

20

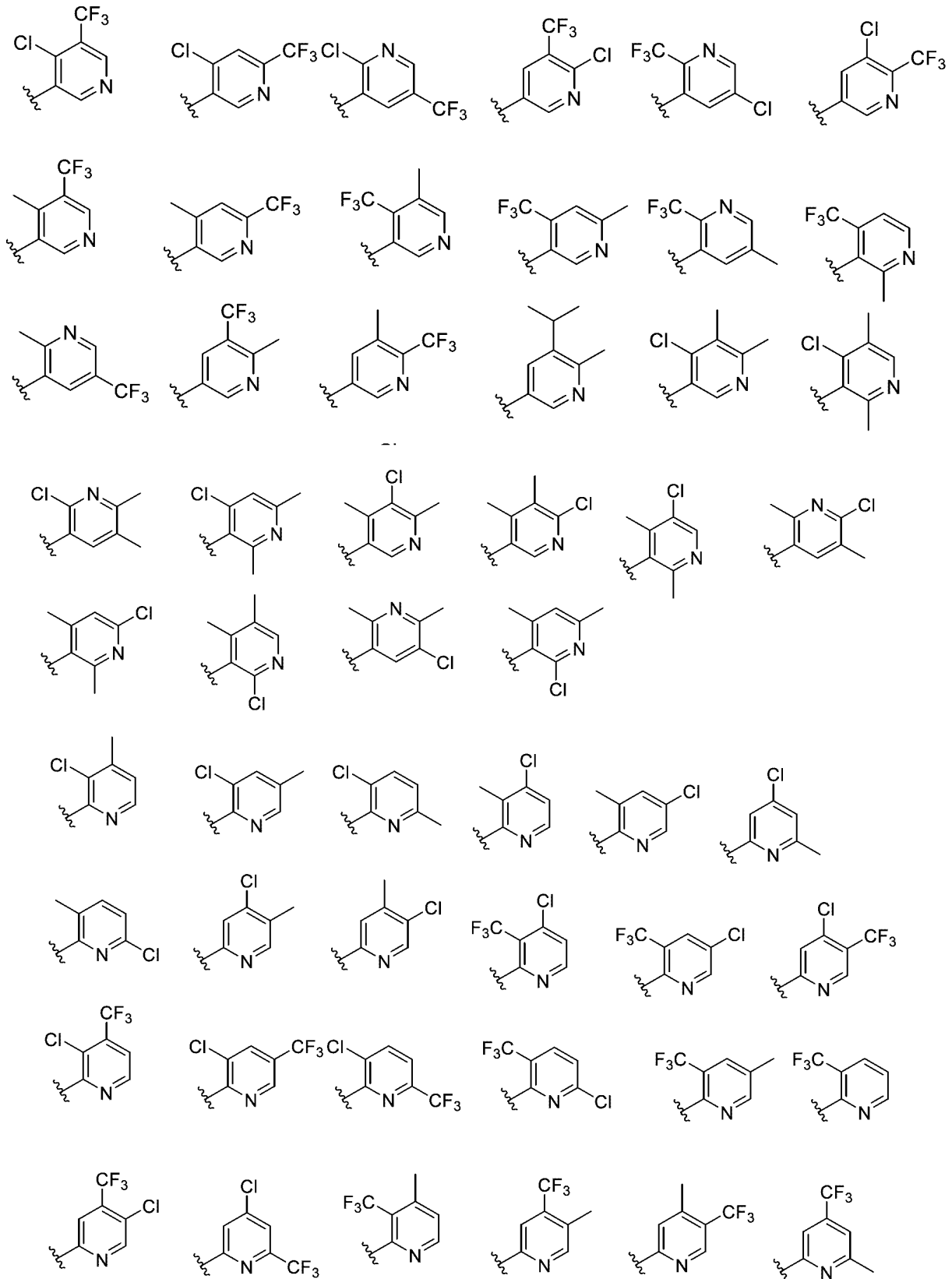
30

40

【化 4 9】



## 【化 5 0】

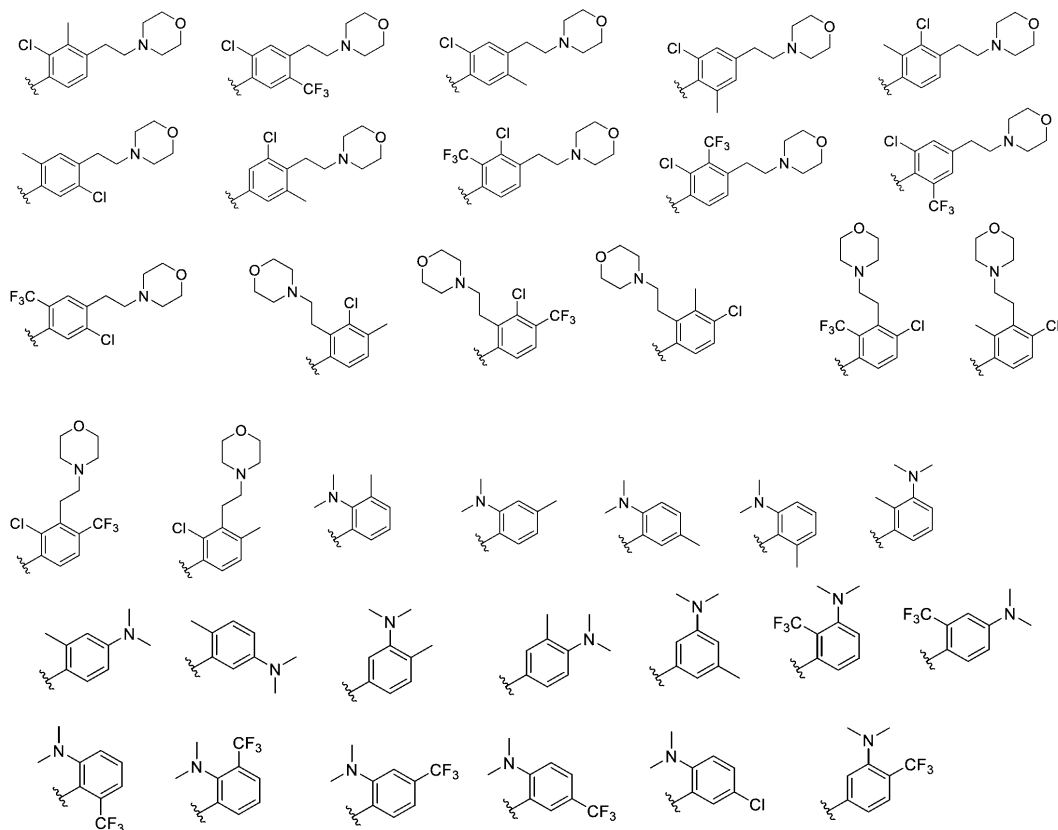


から選択される。

## 【 0 1 3 9】

一部の実施形態では、R<sub>8</sub>は、

## 【化 5 1】



10

20

から選択される。

## 【0140】

一部の実施形態では、R<sub>8</sub>はR<sub>8A</sub>であり、R<sub>8A</sub>は、必要に応じて置換されているC<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキル(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)、必要に応じて置換されているC<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリール(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)、必要に応じて置換されている5～10員ヘテロアリール(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)、および必要に応じて置換されている3～10員ヘテロシクリル(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)から選択される。

30

## 【0141】

一部の実施形態では、R<sub>8A</sub>は、置換されていないC<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキル(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)、置換されていないC<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリール(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)、置換されていない5～10員ヘテロアリール(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)、および置換されていない3～10員ヘテロシクリル(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)から選択される。

## 【0142】

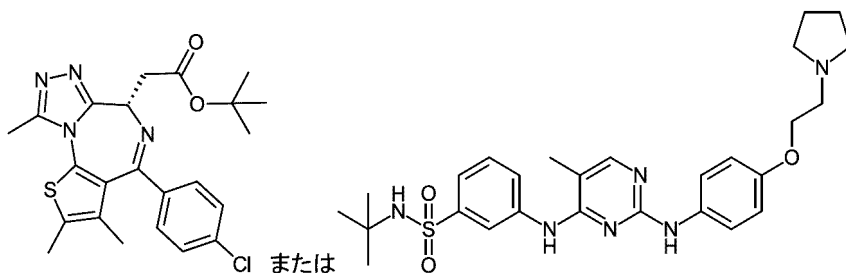
一部の実施形態では、R<sub>8A</sub>は、置換されているC<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキル(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)、置換されているC<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリール(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)、置換されている5～10員ヘテロアリール(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)、および置換されている3～10員ヘテロシクリル(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)から選択される。

40

## 【0143】

一部の実施形態では、R<sub>8</sub>はR<sub>8B</sub>であり、R<sub>8B</sub>はY<sub>1</sub>である。一部の実施形態では、Y<sub>1</sub>は、

## 【化 5 2】



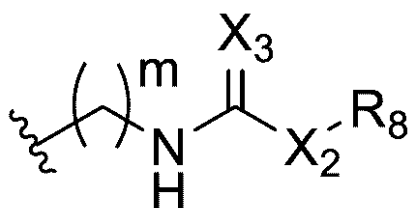
10

であり、ここで、 $Y_1$  は誘導体化されて、 $X_2$  に結合している。

## 【0 1 4 4】

一部の実施形態では、 $R_1$  および  $R_2$  の一方は、

## 【化 5 3】



20

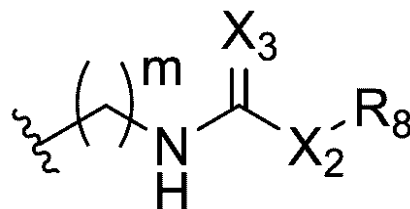
であり、 $R_1$  および  $R_2$  の他方は、H、ジウテリウム、置換されていない  $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、または置換されていない  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、ここで  $m$  は 1 であり、 $X_3$  は O であり、 $X_2$  は NH であり、 $R_8$  は、置換フェニルまたは置換されている 5 もしくは 6 員ヘテロアリールであり、ここでフェニルおよび 5 または 6 員ヘテロアリールは、ヒドロキシル、ハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ、およびブロモ）、シアノ、ニトロ、必要に応じて置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、およびイソプロポキシ）、必要に応じて置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキル（例えば、メチル、エチル、およびイソプロピル）、必要に応じて置換されている  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、およびシクロペンチル）、および必要に応じて置換されている 3 ~ 10 員ヘテロシクリル（例えば、ピロリジニル、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、およびアゼパニル）から選択される 1 ~ 3 つの置換基で置換されている。

30

## 【0 1 4 5】

一部の実施形態では、 $R_1$  および  $R_2$  の一方は、

## 【化 5 4】



40

であり、 $R_1$  および  $R_2$  の他方は、H、ジウテリウム、置換されていない  $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、または置換されていない  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、ここで  $m$  は 1 であり、 $X_3$  は O であり、 $X_2$  は NH であり、 $R_8$  は、置換フェニルまたは置換されている 5 もしくは 6 員ヘテロアリールであり、ここでフェニルおよび 5 または 6 員ヘテロアリールは、置換されていない  $C_1 \sim C_6$  アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、およびイソプロポキシ）、置換されていない  $C_1 \sim C_6$  アルキル（例えば、メチル、エチル、およびイソプロピル）、置換されていない  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、およびシクロペンチル）、および置換されていない 3 ~ 10 員ヘテロシクリル

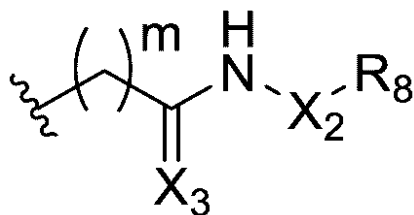
50

ル（例えば、ピロリジニル、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、およびアゼパニル）から選択される 1～3 つの置換基で置換されている。

【0146】

一部の実施形態では、 $R_1$  および  $R_2$  の一方は、

【化55】



10

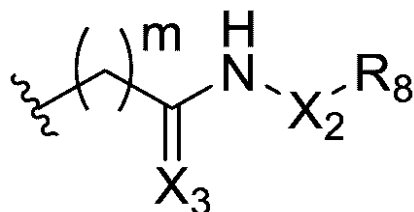
であり、 $R_1$  および  $R_2$  の他方は、H、ジウテリウム、置換されていない  $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、または置換されていない  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、ここで  $m$  は 1 であり、 $X_3$  は O であり、 $X_2$  は、 $-CH_2-$  または  $-CH_2CH_2-$  であり、 $R_8$  は、置換フェニルまたは置換されている 5 もしくは 6 員ヘテロアリールであり、ここでフェニルおよび 5 または 6 員ヘテロアリールは、ヒドロキシル、ハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ、およびプロモ）、シアノ、ニトロ、必要に応じて置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、およびイソプロポキシ）、必要に応じて置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキル（例えば、メチル、エチル、およびイソプロピル）、必要に応じて置換されている  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、およびシクロペンチル）、および必要に応じて置換されている 3～10 員ヘテロシクリル（例えば、ピロリジニル、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、およびアゼパニル）から選択される 1～3 つの置換基で置換されている。

20

【0147】

一部の実施形態では、 $R_1$  および  $R_2$  の一方は、

【化56】



30

であり、 $R_1$  および  $R_2$  の他方は、H、ジウテリウム、置換されていない  $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、または置換されていない  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、ここで  $m$  は 1 であり、 $X_3$  は O であり、 $X_2$  は、 $-CH_2-$  または  $-CH_2CH_2-$  であり、 $R_8$  は、置換フェニルまたは置換されている 5 もしくは 6 員ヘテロアリールであり、ここでフェニルおよび 5 または 6 員ヘテロアリールは、ヒドロキシル、ハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ、およびプロモ）、シアノ、ニトロ、置換されていない  $C_1 \sim C_6$  アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、およびイソプロポキシ）、置換されていない  $C_1 \sim C_6$  アルキル（例えば、メチル、エチル、およびイソプロピル）、置換されていない  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、およびシクロペンチル）、および置換されていない 3～10 員ヘテロシクリル（例えば、ピロリジニル、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、およびアゼパニル）から選択される 1～3 つの置換基で置換されている。

40

【0148】

一部の実施形態では、 $R_1$  および  $R_2$  の一方は、必要に応じて置換されているウレアであり、 $R_1$  および  $R_2$  の他方は、H、ジウテリウム、置換されていない  $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、または置換されていない  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、ここで  $m$  は 1 であり、 $X_3$  は O であり、 $X_2$  は NH であり、 $R_8$  は、置換フェニルまたは置換されている 5 もしくは 6 員ヘテロアリールであり、ここでフェニルおよび 5 または 6 員ヘテロアリールは、ヒド

50

ロキシル、ハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ、およびブロモ）、シアノ、ニトロ、必要に応じて置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、およびイソプロポキシ）、必要に応じて置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキル（例えば、メチル、エチル、およびイソプロピル）、必要に応じて置換されている  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、およびシクロペンチル）、および必要に応じて置換されている 3 ～ 10 員ヘテロシクリル（例えば、ピロリジニル、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、およびアゼパニル）から選択される 1 ～ 3 つの置換基で置換されている。

#### 【0149】

一部の実施形態では、 $R_1$  および  $R_2$  の一方は、必要に応じて置換されているウレアであり、 $R_1$  および  $R_2$  の他方は、H、ジウテリウム、置換されていない  $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、または置換されていない  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、ここで  $m$  は 1 であり、 $X_3$  は O であり、 $X_2$  は NH であり、 $R_8$  は、置換フェニルまたは置換されている 5 もしくは 6 員ヘテロアリアルであり、ここでフェニルおよび 5 または 6 員ヘテロアリアルは、ヒドロキシル、ハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ、およびブロモ）、シアノ、ニトロ、置換されていない  $C_1 \sim C_6$  アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、およびイソプロポキシ）、置換されていない  $C_1 \sim C_6$  アルキル（例えば、メチル、エチル、およびイソプロピル）、置換されていない  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、およびシクロペンチル）、および置換されていない 3 ～ 10 員ヘテロシクリル（例えば、ピロリジニル、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、およびアゼパニル）から選択される 1 ～ 3 つの置換基で置換されている。

10

20

#### 【0150】

一部の実施形態では、 $R_1$  および  $R_2$  の一方は、必要に応じて置換されているウレアであり、 $R_1$  および  $R_2$  の他方は、H、ジウテリウム、置換されていない  $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、または置換されていない  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、ここで  $m$  は 1 であり、 $X_3$  は O であり、 $X_2$  は  $-CH_2-$  または  $-CH_2CH_2-$  であり、 $R_8$  は、置換フェニルまたは置換されている 5 もしくは 6 員ヘテロアリアルであり、ここでフェニルおよび 5 または 6 員ヘテロアリアルは、ヒドロキシル、ハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ、およびブロモ）、シアノ、ニトロ、必要に応じて置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、およびイソプロポキシ）、必要に応じて置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキル（例えば、メチル、エチル、およびイソプロピル）、必要に応じて置換されている  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、およびシクロペンチル）、および必要に応じて置換されている 3 ～ 10 員ヘテロシクリル（例えば、ピロリジニル、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、およびアゼパニル）から選択される 1 ～ 3 つの置換基で置換されている。

30

#### 【0151】

一部の実施形態では、 $R_1$  および  $R_2$  の一方は、必要に応じて置換されているウレアであり、 $R_1$  および  $R_2$  の他方は、H、ジウテリウム、置換されていない  $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、または置換されていない  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、ここで  $m$  は 1 であり、 $X_3$  は O であり、 $X_2$  は  $-CH_2-$  または  $-CH_2CH_2-$  であり、 $R_8$  は、置換フェニルまたは置換されている 5 もしくは 6 員ヘテロアリアルであり、ここでフェニルおよび 5 または 6 員ヘテロアリアルは、ヒドロキシル、ハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ、およびブロモ）、シアノ、ニトロ、置換されていない  $C_1 \sim C_6$  アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、およびイソプロポキシ）、置換されていない  $C_1 \sim C_6$  アルキル（例えば、メチル、エチル、およびイソプロピル）、置換されていない  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、およびシクロペンチル）、および置換されていない 3 ～ 10 員ヘテロシクリル（例えば、ピロリジニル、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、およびアゼパニル）から選択される 1 ～ 3 つの置換基で置換されている。

40

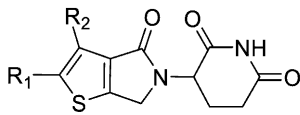
#### 【0152】

一部の実施形態では、式 (II) の化合物は、式 (II d)、式 (II e)、または式

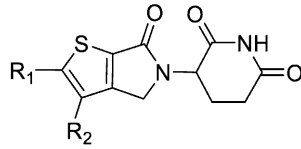
50

( I I f ) の化合物 :

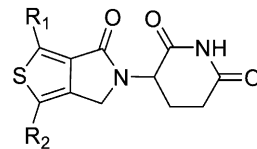
【化 5 7】



(IIId)



(IIe)



(IIIf)

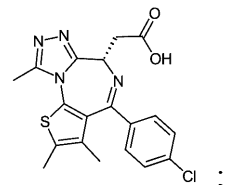
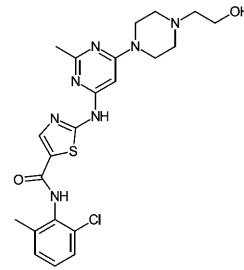
から選択され、 $R_1$  および  $R_2$  の定義は、本明細書に記載される通りである。

【 0 1 5 3】

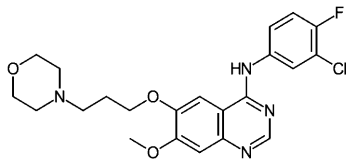
10

一部の実施形態では、 $Y$  は、

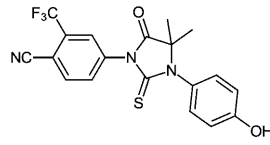
【化 5 8】



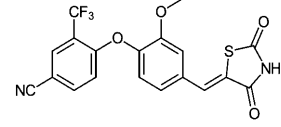
20



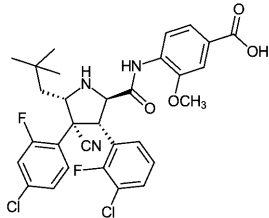
;



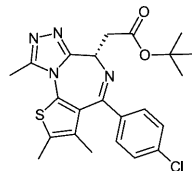
;



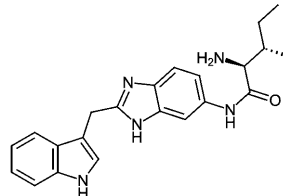
;



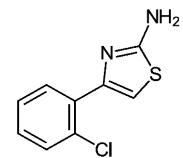
;



;

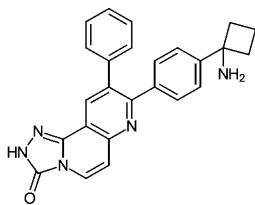


;

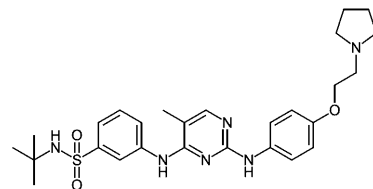


;

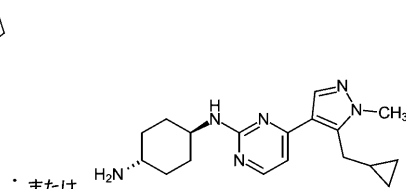
30



;

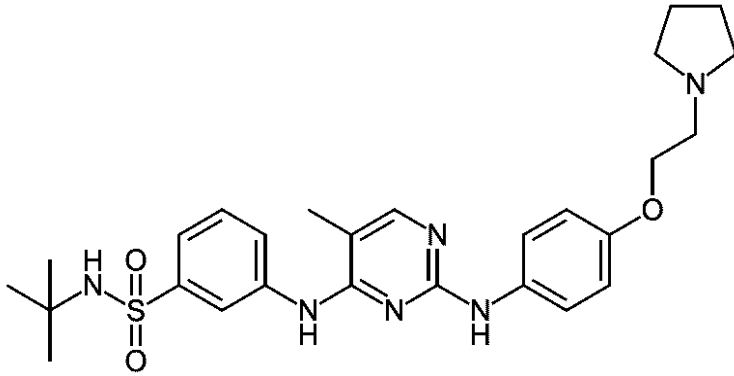


;

であり、ここで、 $Y$  は誘導体化されて、 $L$  に結合している。一部の実施形態では、 $Y$  は、

40

【化 5 9】



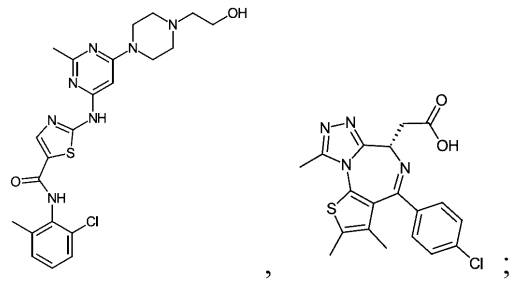
10

である。

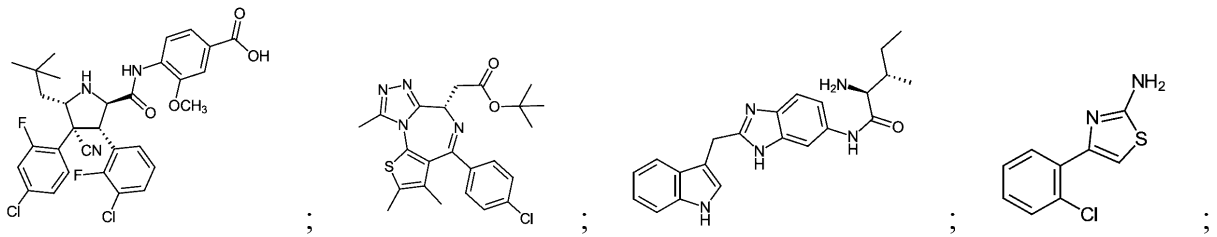
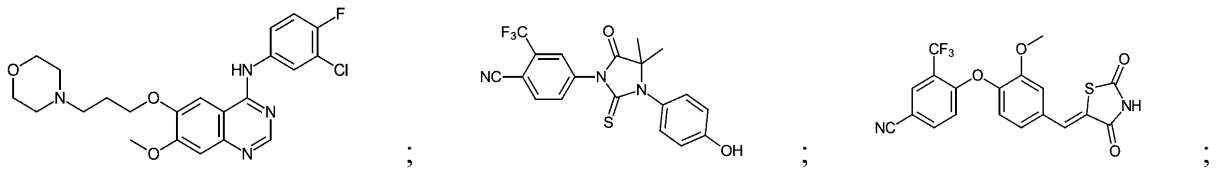
【 0 1 5 4】

一部の実施形態では、 $Y_1$  は、

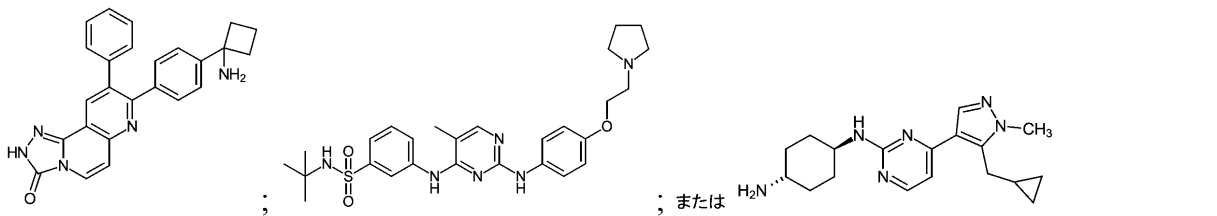
【化 6 0】



20



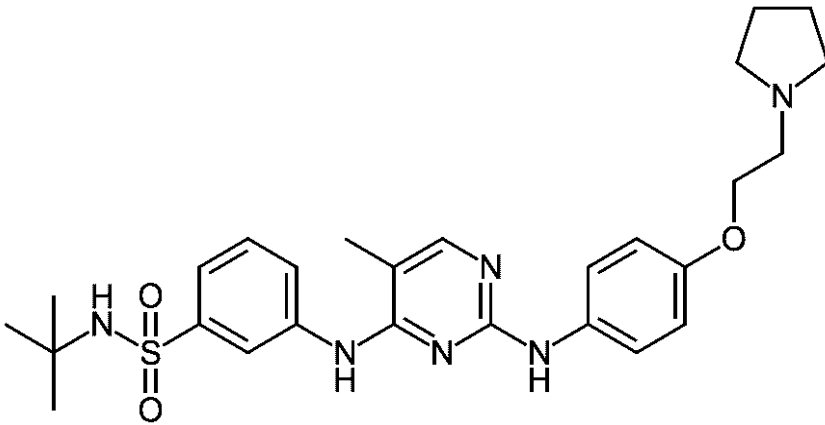
30



40

であり、ここで、 $Y_1$  は誘導体化されて、 $X_2$  に結合している。一部の実施形態では、 $Y_1$  は、

## 【化 6 1】



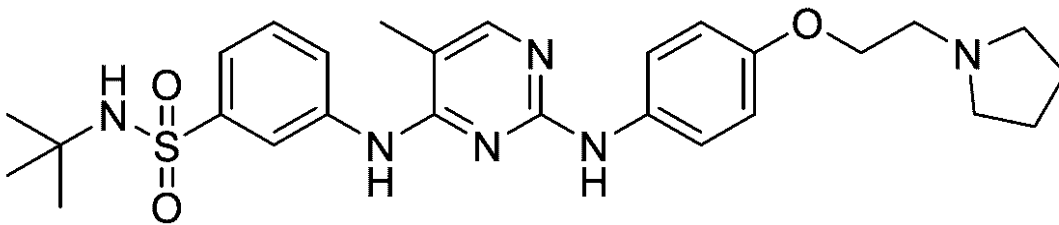
10

であり、誘導体化されて、 $X_2$  に結合している。

## 【 0 1 5 5】

本明細書で使用する場合、句「 $Y$  は誘導体化されて、 $L$  に結合している」および「 $Y_1$  は誘導体化されて、 $X_2$  に結合している」は、当業者により理解されるように使用される。例えば、 $Y$  または  $Y_1$  が、

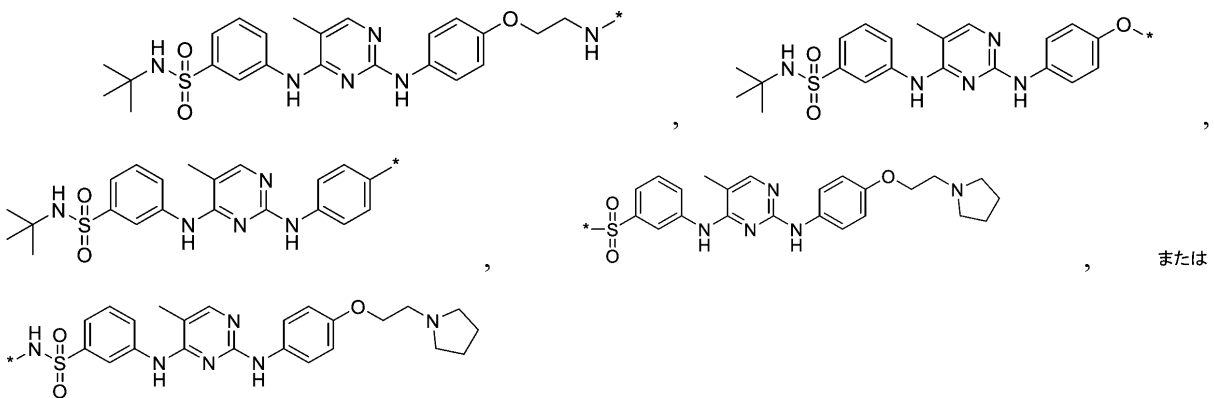
## 【化 6 2】



20

であり、 $Y$  または  $Y_1$  が誘導体化されて、それぞれ  $L$  または  $X_2$  に結合している場合、 $Y$  または  $Y_1$  は、

## 【化 6 3】



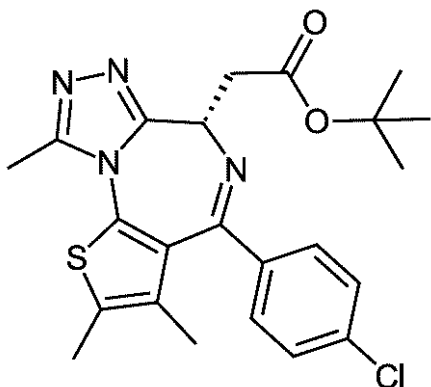
30

または

40

であり得、 $*$  は、 $L$  基への結合点を表す。同様に、 $Y$  または  $Y_1$  が、

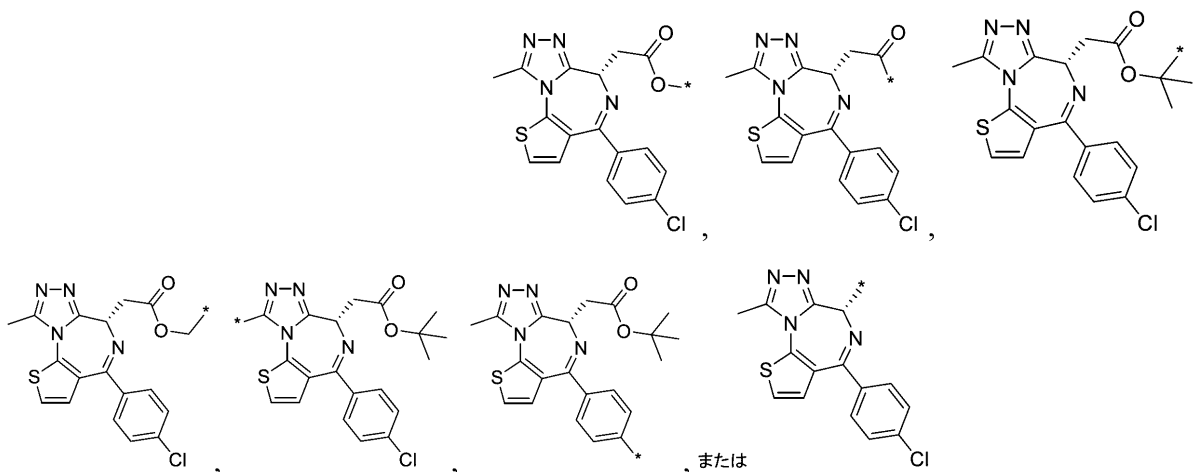
## 【化 6 4】



10

であり、Y または Y<sub>1</sub> が誘導体化されて、L に結合している場合、Y または Y<sub>1</sub> は、例えば

## 【化 6 5】



20

であり得る。

30

## 【0156】

一部の実施形態では、Y および Y<sub>1</sub> は、HSP90 阻害物質、キナーゼ阻害物質、ホスファターゼ阻害物質、エストロゲン受容体アゴニスト、エストロゲン受容体アンタゴニスト、アンドロゲン受容体アゴニスト、アンドロゲン受容体アンタゴニスト、HDM2/MDM2 阻害物質、HDAC 阻害物質、リシンメチルトランスフェラーゼ阻害物質、または 1 つもしくは複数のコア結合因子の阻害物質などの、特定の 1 つのタンパク質、複数のタンパク質、および / またはタンパク質複合体を標的とする化合物から選択される。一部の実施形態では、Y および Y<sub>1</sub> は、1 つまたは複数のリガーゼ、BET プロモドメイン、FKBP、アシル - タンパク質チオエステラーゼ 1、アシル - タンパク質チオエステラーゼ 2、甲状腺ホルモン受容体、RAF 受容体、アリール炭化水素受容体を標的とする化合物から選択される。一部の実施形態では、Y および Y<sub>1</sub> は、免疫抑制化合物、血管新生阻害物質、HIV プロテアーゼ阻害物質、HIV インテグラーゼ阻害物質、および HCV プロテアーゼ阻害物質から選択される。一部の実施形態では、Y および Y<sub>1</sub> は誘導体化され、ここで、L が結合している。

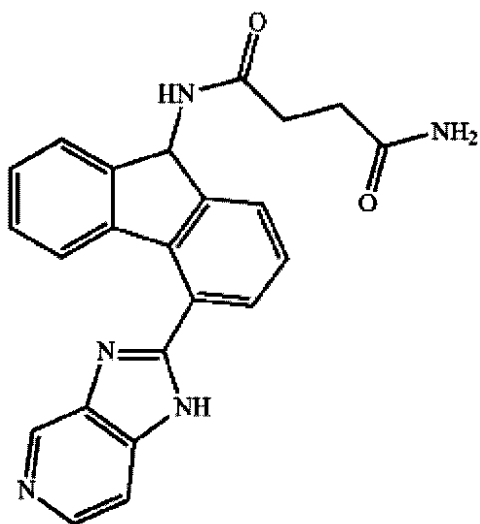
40

## 【0157】

一部の実施形態では、Y は、Vallee ら、J. Med. Chem., 54 巻 : 7206 頁 (2011 年) で開示されている化合物であり、以下に限定されないが、(N - [4 - (3H - イミダゾ [4, 5 - C] ピリジン - 2 - イル) - 9H - フルオレン - 9 - イル] - スクシンアミド) :

50

## 【化 6 6】



10

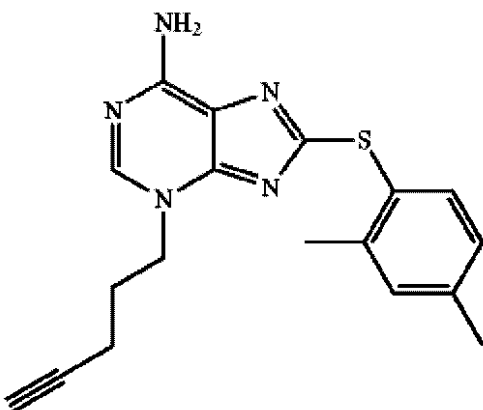
(誘導体化され、リンカー基 L が、例えば末端アミド基を介して結合している)が含まれる。

## 【0158】

一部の実施形態では、Y は、(8 - [ (2, 4 - ジメチルフェニル)スルファニル] - 3] ペンタ - 4 - イン - 1 - イル - 3 H - プリン - 6 - アミン) :

20

## 【化 6 7】



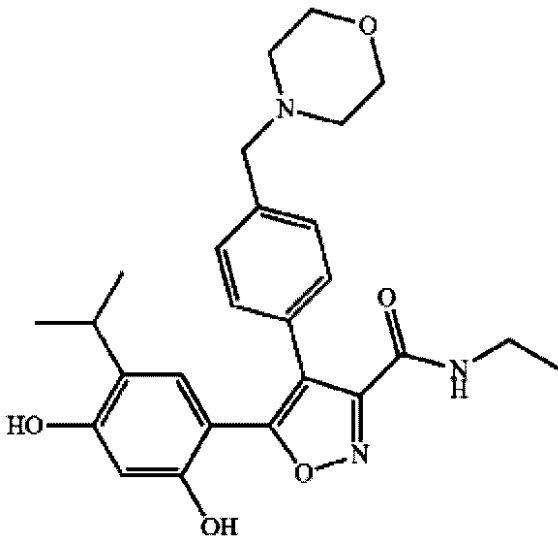
30

であり、リンカー基 L が、例えば末端アセチレン基を介して結合している。

## 【0159】

一部の実施形態では、Y は、Broughら、“J. Med. Chem.”、51巻、196頁(2008年)で開示された化合物であり、構造：

## 【化 6 8】



10

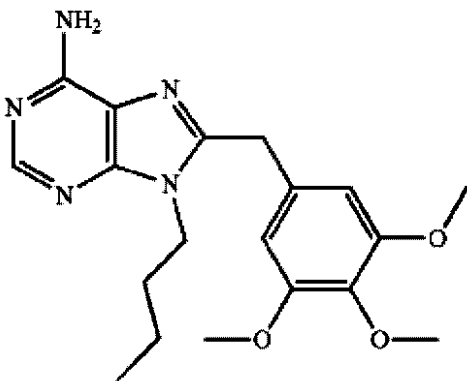
を有する（5 - [ 2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ( 1 - メチルエチル ) フェニル ] - n - エチル - 4 - [ 4 - ( モルホリン - 4 - イルメチル ( ylme-thyl ) ) フェニル ] イソオキサゾール - 3 - カルボキサミド）（誘導体化され、リンカー基 L が、例えばアミド基を介して結合している）が含まれる。

20

## 【 0 1 6 0】

一部の実施形態では、Y は、Wright ら、Chem Biol.、11 巻（6 号）：775 ~ 85 頁（2004 年）で開示された化合物であり、

## 【化 6 9】



30

が含まれ、リンカー基 L またはが、例えばブチル基を介して結合している。

## 【 0 1 6 1】

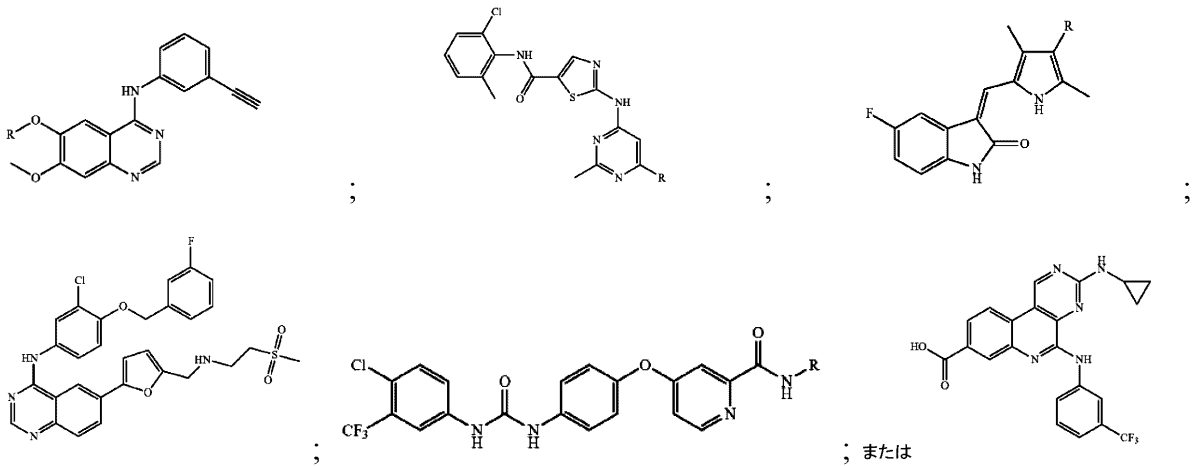
一部の実施形態では、Y は、ゲルダナマイシン（（4E, 6Z, 8S, 9S, 10E, 12S, 13R, 14S, 16R）- 13 - ヒドロキシ - 8, 14, 19 - トリメトキシ - 4, 10, 12, - 16 - テトラメチル - 3, 20, 22 - トリオキソ - 2 - アザビシクロ [ 16 . 3 . 1 ]、またはその誘導体（例えば、17 - アルキルアミノ - 17 - デスメトキシゲルダナマイシン（desmethoxygeldanamycin）（「17 - AAG」）または17 - （2 - ジメチルアミノエチル）アミノ - 17 - デスメトキシゲルダナマイシン（「17 - DMAG」））である（誘導体化され、リンカー基 L が、例えばアミド基を介して結合している）。

40

## 【 0 1 6 2】

一部の実施形態では、Y は、

## 【化 7 0】



10

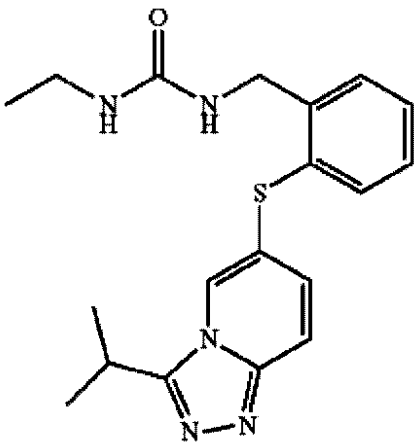
であり、それぞれ、R（リンカー基 L を表す）を介してまたは別の結合点を介してのいずれかで誘導体化される。

## 【 0 1 6 3】

一部の実施形態では、Y は、Millan ら、J. Med. Chem.、54 巻、7797 頁（2011 年）で開示された化合物であり、

20

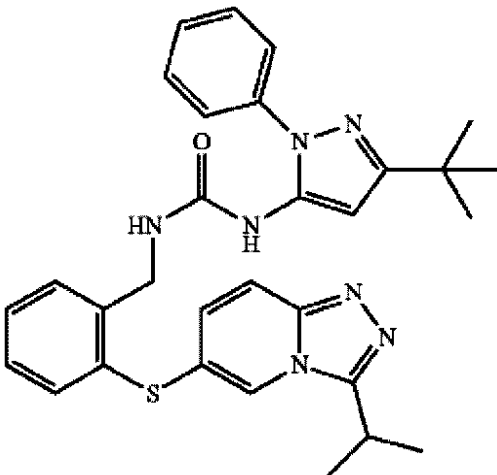
## 【化 7 1】



30

（1 - エチル - 3 - （2 - { [ 3 - （1 - メチルエチル）[ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] ピリジン - 6 - イル ] スルファニル } ベンジル）ウレア（誘導体化され、リンカー基 L が、例えばイソプロピル基を介して結合している）；

## 【化 7 2】



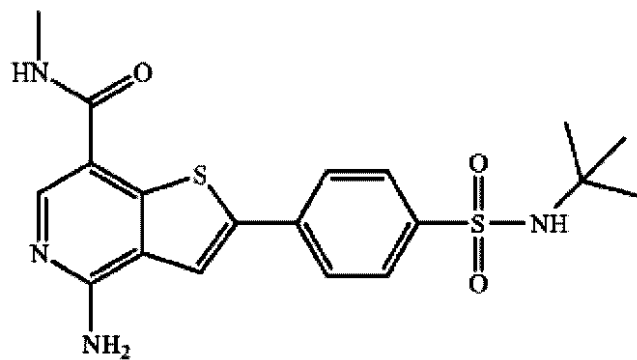
40

50

1 - ( 3 - tert - ブチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 2 - { [ 3 - ( 1 - メチルエチル ) [ 1 , 2 , 4 ] - トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] ピリジン - 6 - イル ] スルファニル } ベンジル ) ウレア ( 誘導体化され、リンカー基 L が、例えば tert - ブチル基を介して結合している ) が含まれる。

【 0 1 6 4 】

一部の実施形態では、Y は、Schenkel ら、J. Med. Chem.、54 巻 ( 24 号 )、8440 ~ 8450 頁 ( 2011 年 ) で開示された化合物であり、  
【化 7 3 】

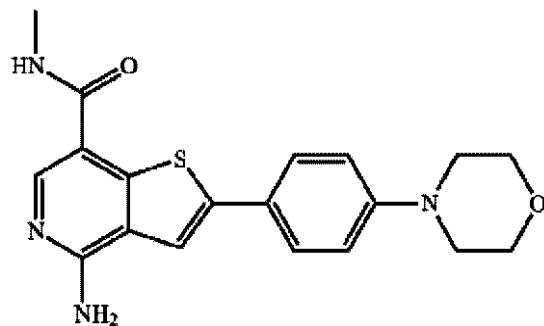


10

4 - アミノ - 2 - [ 4 - ( tert - ブチルスルファモイル ) フェニル ] - N - メチルチエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 7 - カルボキサミド、および

20

【化 7 4 】

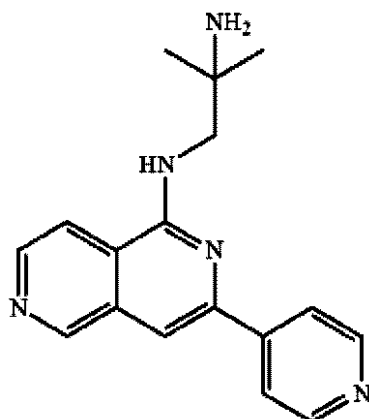


30

4 - アミノ - N - メチル - 2 - [ 4 - ( モルホリン - 4 - イル ) フェニル ] チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 7 - カルボキサミド ( 誘導体化され、リンカー基 L が、例えば末端のアミド部分を介して結合している ) が含まれる。

【 0 1 6 5 】

一部の実施形態では、Y は、Van Eis ら、Biorg. Med. Chem. Lett.、21 巻 ( 24 号 ) : 7367 ~ 72 頁 ( 2011 年 ) で開示された化合物であり、  
【化 7 5 】



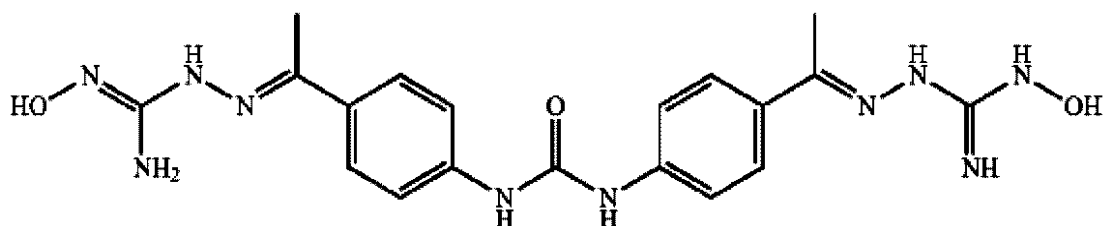
40

50

2 - メチル - N - 1 - [ 3 - ( ピリジン - 4 - イル ) - 2 , 6 - ナフチリジン - 1 - イル ] プロパン - 1 , 2 - ジアミン ( 誘導体化され、リンカー基 L が、例えば末端のアミノ基を介して結合している ) が含まれる。

【 0 1 6 6 】

一部の実施形態では、Y は、Lountos ら、J. Struct. Biol.、176 巻、292 頁 ( 2011 年 ) で開示された化合物であり、  
【 化 7 6 】

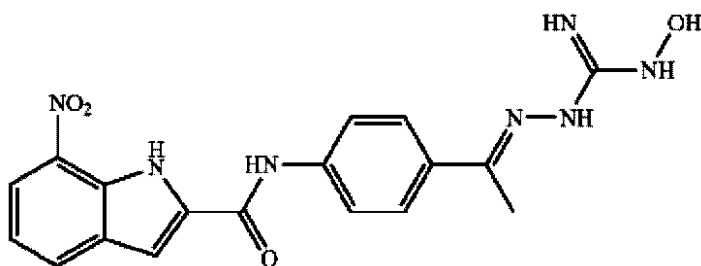


10

( 誘導体化され、リンカー基 L が、例えば末端のヒドロキシル基のいずれかを介して結合している ) が含まれる。

【 0 1 6 7 】

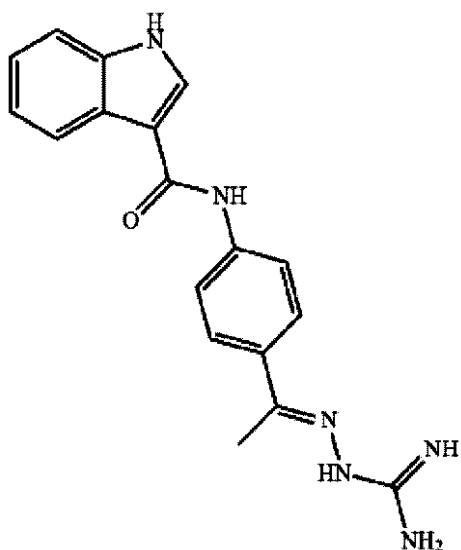
一部の実施形態では、Y は、  
【 化 7 7 】



20

N - { 4 - [ ( 1 E ) - N - ( N - ヒドロキシカルバミドイル ) エタンヒドラゾノイル ] フェニル } - 7 - ニトロ - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド、または

【 化 7 8 】



30

40

N - { 4 - [ ( 1 E ) - N - カルバミドイルエタンヒドラゾノイル ] フェニル } - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド ( 誘導体化され、リンカー基 L が、例えば末端のヒドロキシル基またはヒドラゾンを経由して結合している ) である。

【 0 1 6 8 】

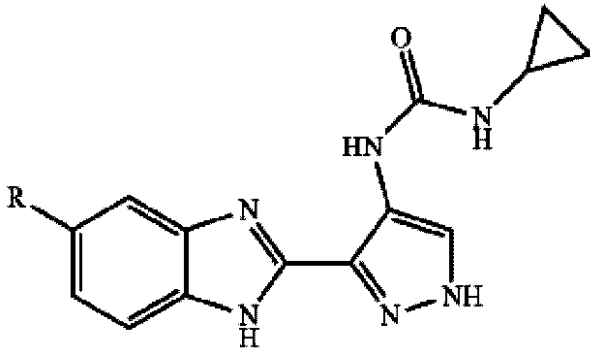
一部の実施形態では、Y は、アファチニブ ( 誘導体化され、リンカー基 L が、例えば脂

50

肪族アミン基を介して結合している) ; フォスタマチニブ (誘導体化され、リンカー基 L が、例えばメトキシ基を介して結合している) ; ゲフィチニブ (誘導体化され、リンカー基 L が、例えばメトキシまたはエーテル基を介して結合している) ; レンバチニブ (誘導体化され、リンカー基 L が、例えばシクロプロピル基を介して結合している) ; パンデタニブ (誘導体化され、リンカー基 L が、例えばメトキシまたはヒドロキシル基を介して結合している) ; ベムラフェニブ (誘導体化され、リンカー基 L が、例えばスルホニルプロピル基を介して結合している) ; G l e e v e c (誘導体化され、リンカー基 L として R が、例えばアミド基を介してまたはアニリンアミン基を介して結合している) ; パゾパニブ (誘導体化され、R は、例えばフェニル部分にまたはアニリンアミン基を介して結合しているリンカー基 L である) ; A T - 9 2 8 3

10

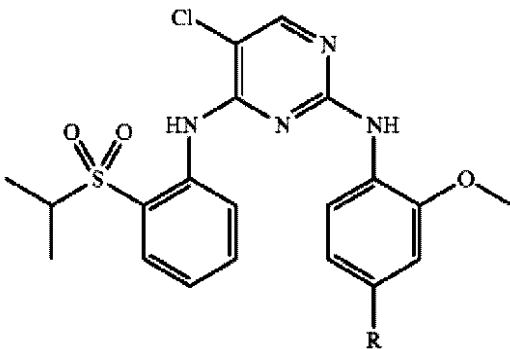
【化 7 9】



20

(誘導体化され、R は、例えばフェニル部分に結合しているリンカー基 L である) ; T A E 6 8 4

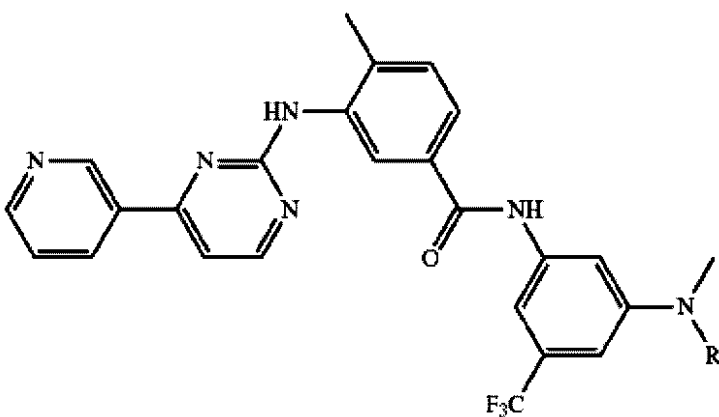
【化 8 0】



30

(誘導体化され、R は、例えばフェニル部分に結合しているリンカー基 L である) ;

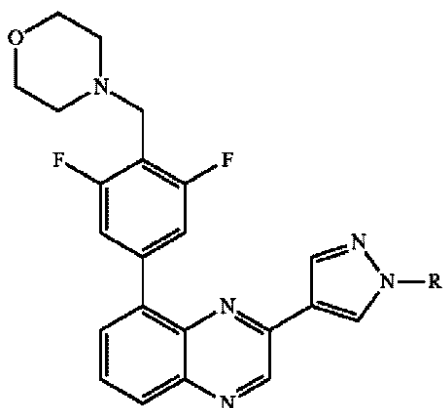
【化 8 1】



40

(誘導体化され、R は、例えばフェニル部分またはアニリンアミン基に結合しているリンカー基 L である) ;

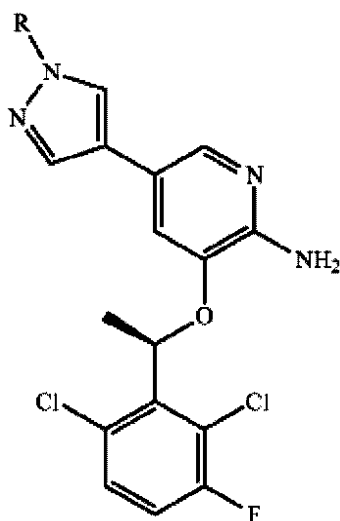
## 【化 8 2】



10

(誘導体化され、Rは、例えばフェニル部分またはジアゾール基に結合しているリンカー基Lである)；

## 【化 8 3】

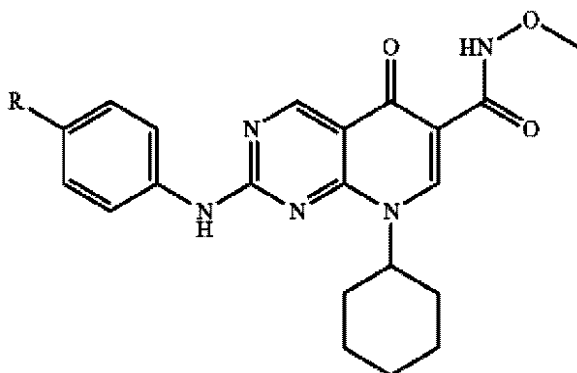


20

(誘導体化され、Rは、例えばフェニル部分またはジアゾール基に結合しているリンカー基Lである)；

30

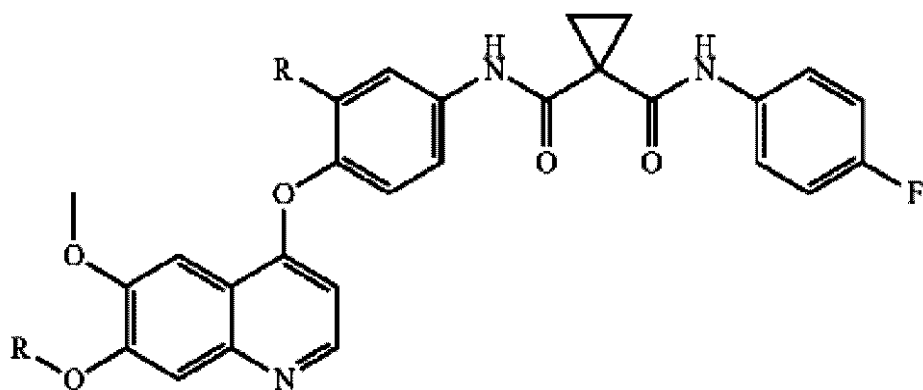
## 【化 8 4】



40

(誘導体化され、Rは、例えばフェニル部分に結合しているリンカー基Lである)；

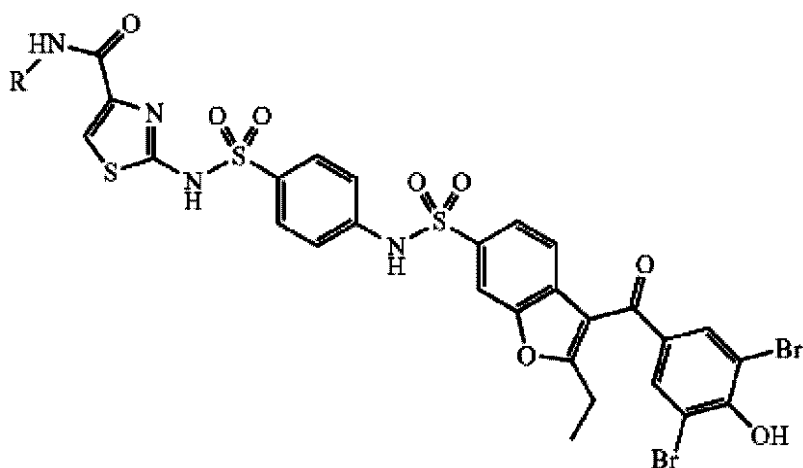
## 【化 8 5】



10

(誘導体化され、Rは、例えばフェニル部分またはキノリン部分のヒドロキシルもしくはエーテル基に結合しているリンカー基Lである)；

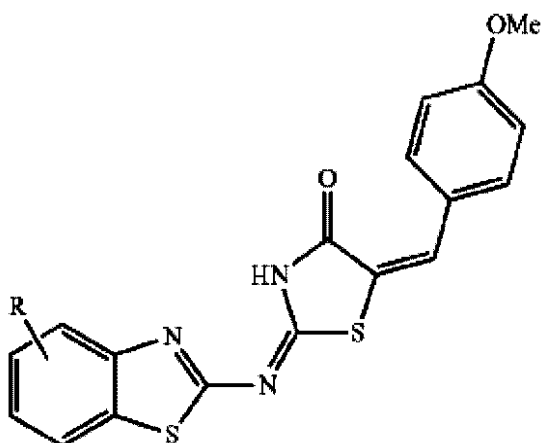
## 【化 8 6】



20

(誘導体化され、リンカー基Lが、例えばRにおいて結合している)；

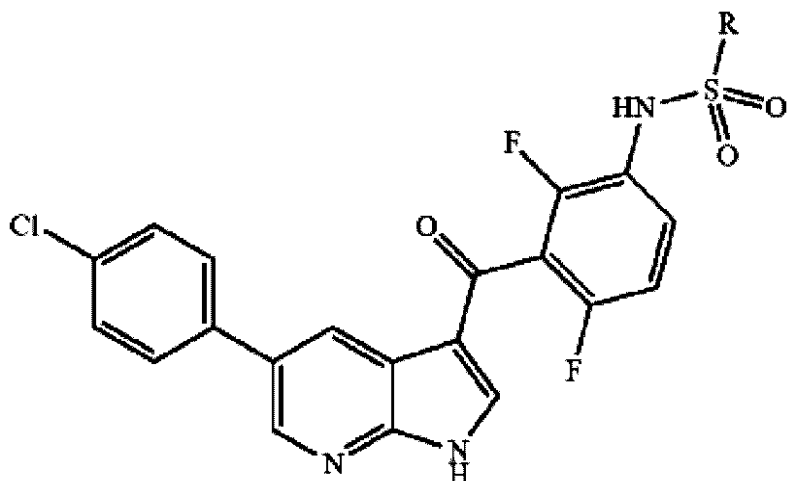
## 【化 8 7】



40

(誘導体化され、リンカー基Lが、例えばRにおいて結合している)；

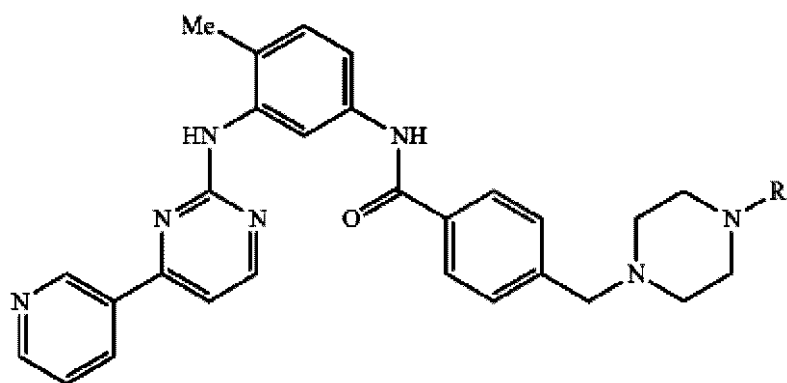
## 【化 8 8】



10

(誘導体化され、リンカー基 L が、例えば R において結合している) ;

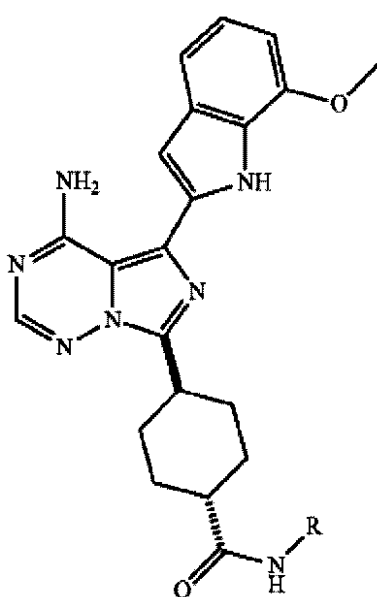
## 【化 8 9】



20

(誘導体化され、リンカー基 L が、例えば R において結合している) ;

## 【化 9 0】

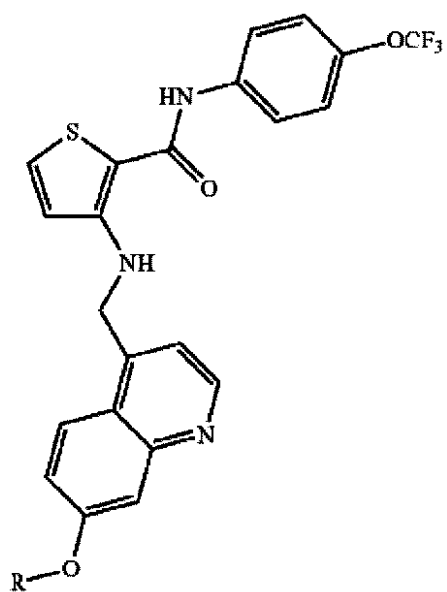


30

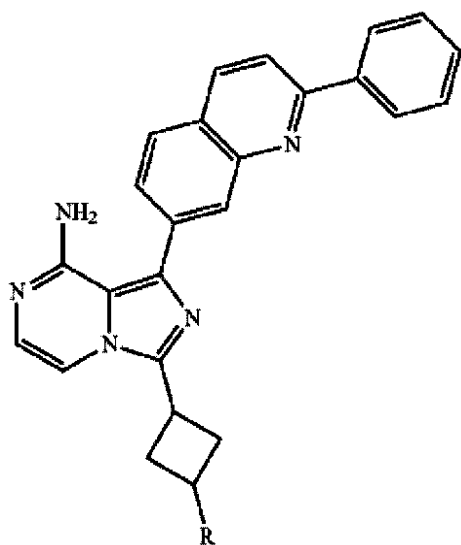
40

(誘導体化され、リンカー基 L が、例えば R において結合している) ;

10



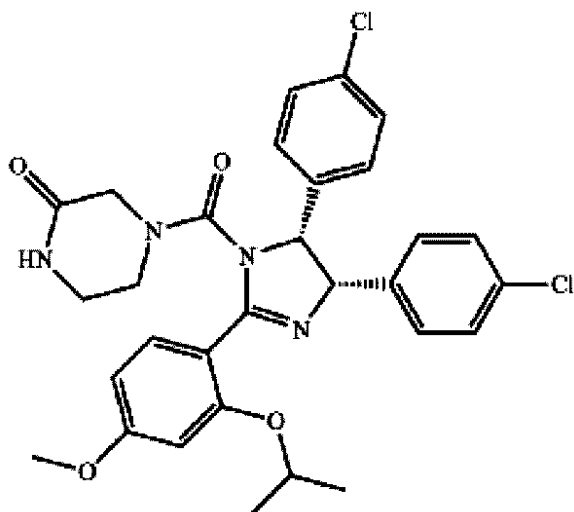
20



30

40

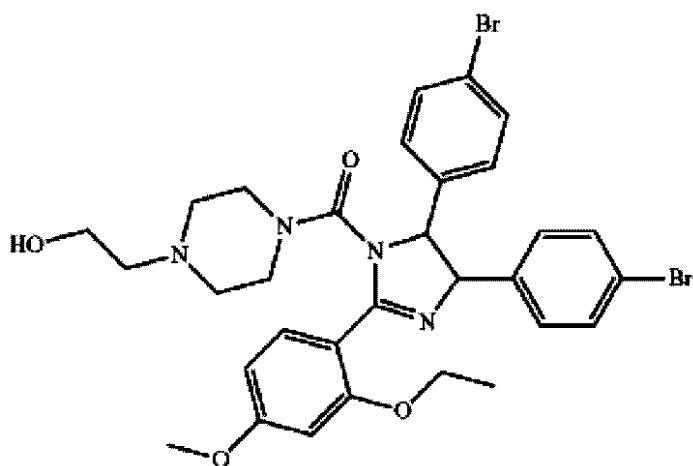
## 【化 9 3】



10

(誘導体化され、リンカー基 L が、例えばメトキシ基においてまたはヒドロキシル基として結合している) ;

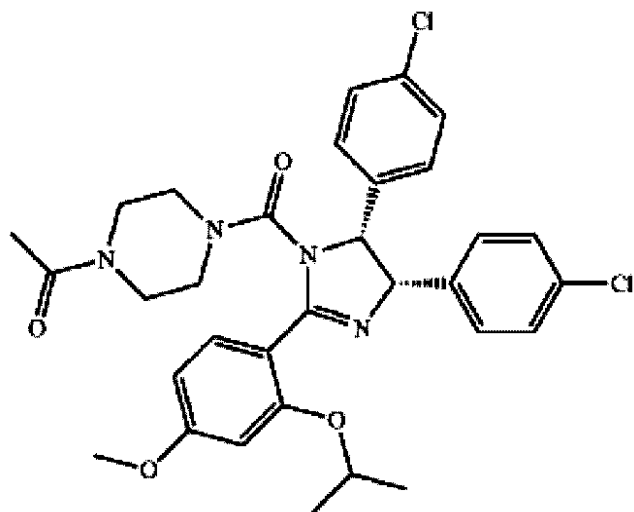
## 【化 9 4】



20

(誘導体化され、リンカー基 L が、例えばメトキシ基またはヒドロキシル基において結合している) ;

## 【化 9 5】

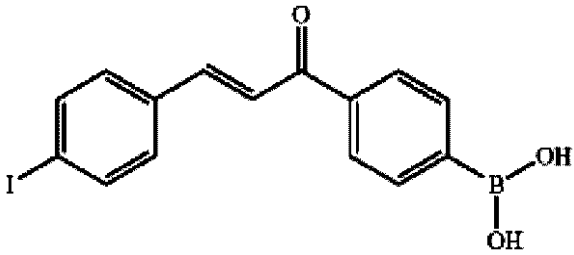


40

(誘導体化され、リンカー基 L が、例えばメトキシ基を介してまたはヒドロキシル基として結合している) ; ならびに *trans* - 4 - ヨード - 4' - ボラニル - カルコン

50

## 【化 9 6】



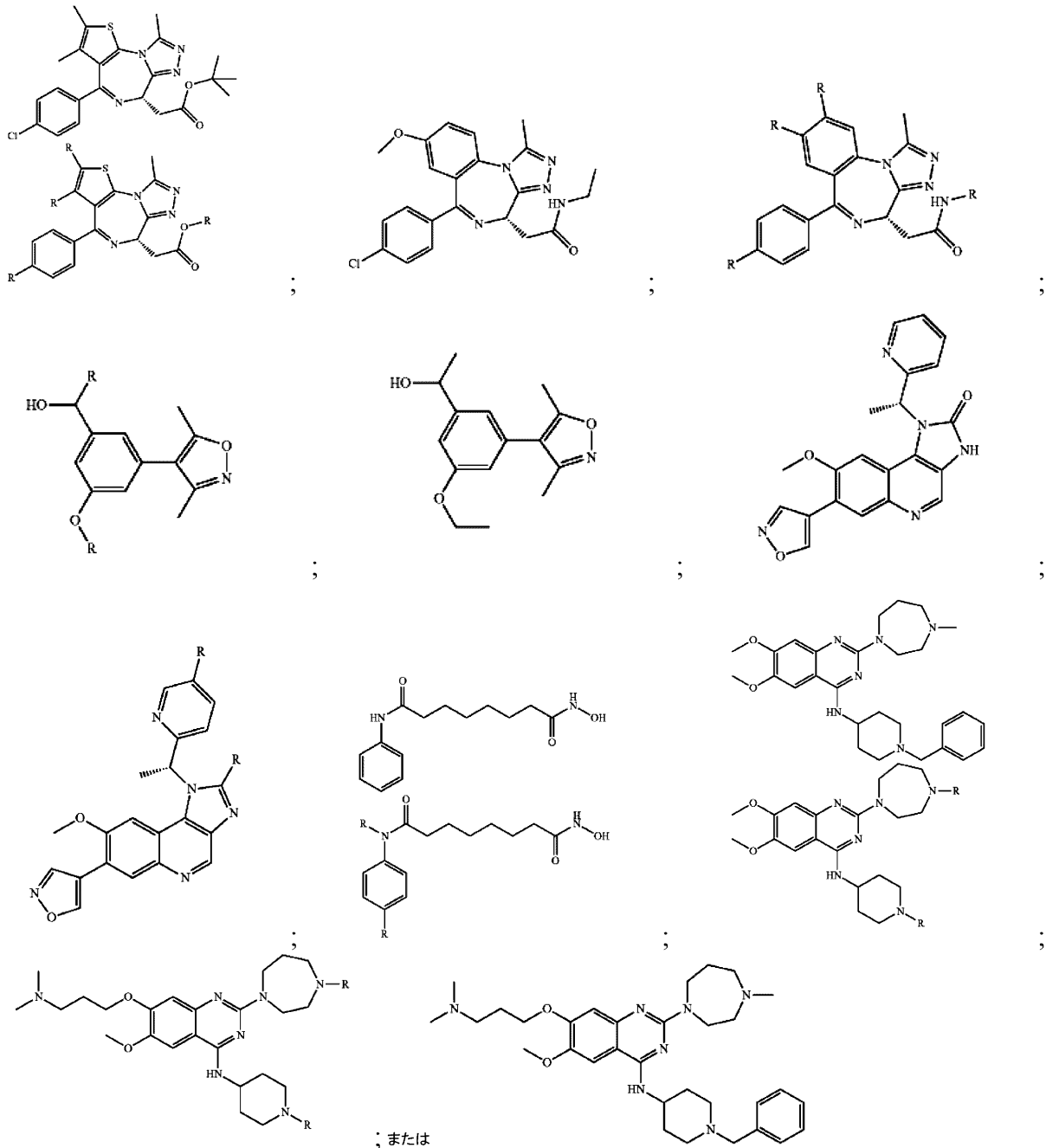
(誘導体化され、リンカー基 L またはリンカー基 L' が、例えばヒドロキシ基を介して結合している)

が含まれる。

## 【 0 1 7 0】

一部の実施形態では、Y は、リンカー基 L' (一部の例では、以下の「R」で表される) の結合により誘導体化される、以下に示す化合物の 1 つである。

## 【化 9 7】



10

20

30

40

50

## 【 0 1 7 1 】

一部の実施形態では、Yは、アザシチジン（（誘導体化され、リンカー基Lが、例えばヒドロキシまたはアミノ基を介して結合している）である。一部の実施形態では、Yは、デシタピン（誘導体化された）（4 - アミノ - 1 - （2 - デオキシ - b - D - エリスロ - ペントフラノシル） - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 （1 H） - オン）（誘導体化され、リンカー基Lが、例えばヒドロキシ基のいずれかを介してまたはアミノ基において結合している）である。

## 【 0 1 7 2 】

一部の実施形態では、Yは、Sakamotoら、Development of Protacs to target cancer-promoting proteins for ubiquitination and degradation、Mol Cell Proteomics、2 巻（12号）：1350～58頁（2003年）に記載されている構造を有し、リンカーに結合している、（誘導体化された）GA - 1ならびにその誘導体および類縁体である。

10

## 【 0 1 7 3 】

一部の実施形態では、Yは、一般にRodriguez-Gonzalezら、Oncogene、27巻、7201～7211頁（2008年）および/またはSakamotoら、Mol Cell Proteomics、2巻（12号）：1350～58頁（2003年）に記載されているようにリンカー基Lに結合していてもよいエストラジオールまたはテストステロン、および関連誘導体（DHTが含まれるがこれに限定されない）である。

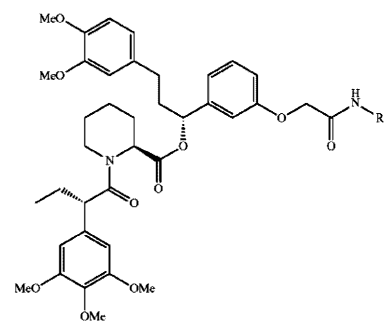
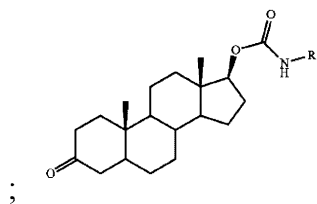
## 【 0 1 7 4 】

一部の実施形態では、Yは、オバリシン、フマギリン、グルココルチコイド（ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、およびメチルプレドニゾロンが含まれるがこれらに限定されない）、メトトレキサート、シクロスポリン、タクロリムス（FK - 506）、ラパマイシン、アビゲニン、またはアクチノマイシン（それぞれ誘導体化され、リンカー基Lが結合している）である。

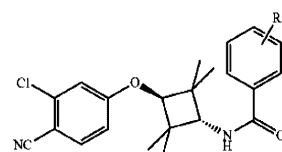
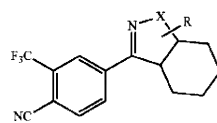
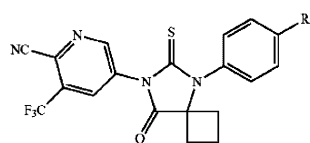
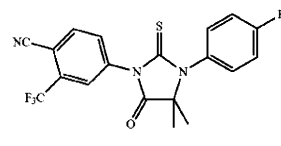
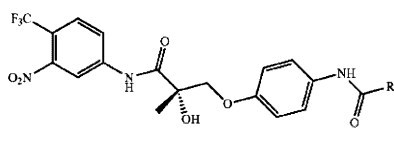
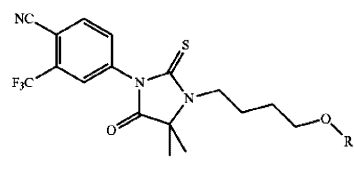
20

## 【 0 1 7 5 】

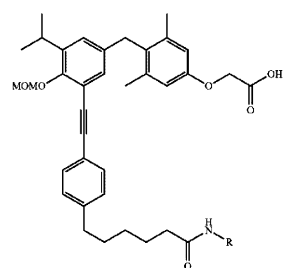
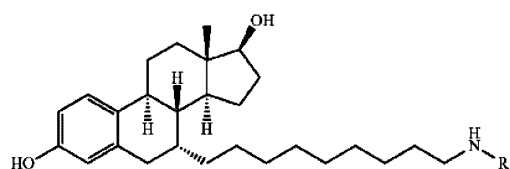
一部の実施形態では、Yは、



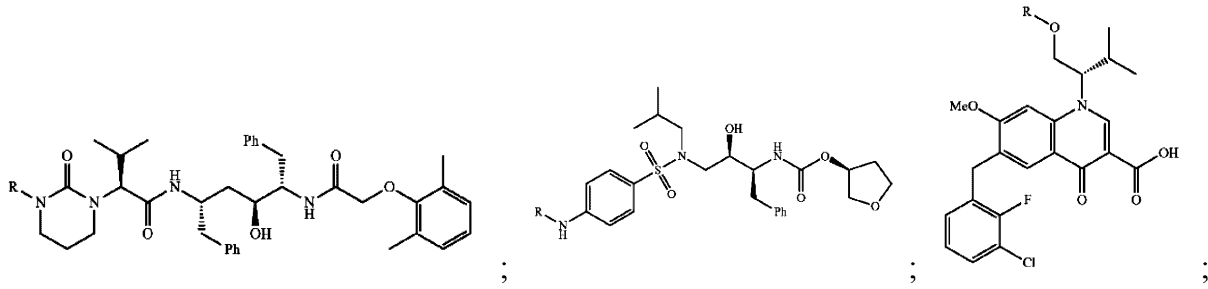
10



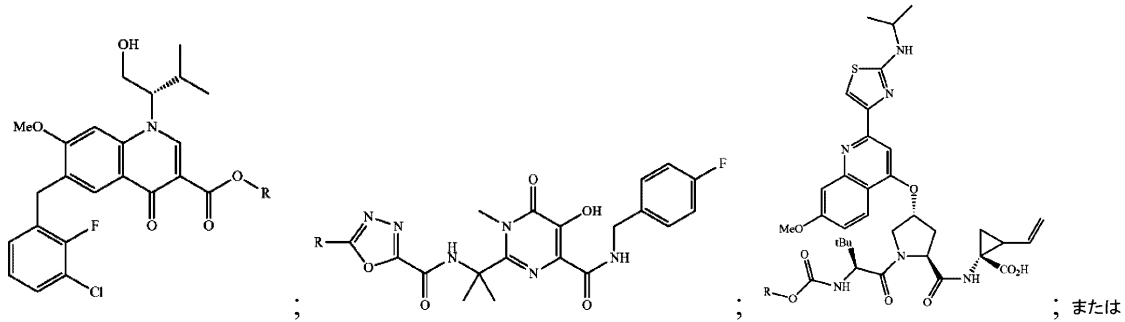
20



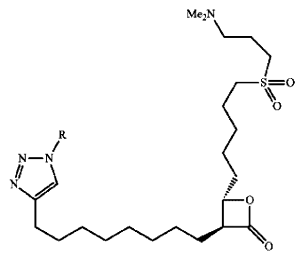
## 【化 9 9】



10



20



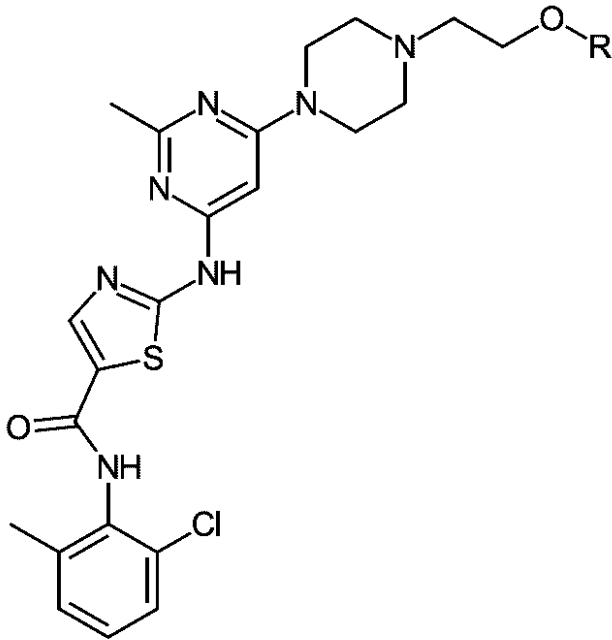
(それぞれ誘導体化され、「R」は、例えばリンカー基 L または基結合のための部位を示す)である。

## 【0176】

一部の実施形態では、Y は、B c r - A b l チロシン - キナーゼ阻害物質ダサチニブが含まれるがこれに限定されない、Cancer Research、(2006 年)、66 巻(11 号)、5790 ~ 5797 頁で開示された化合物(誘導体化され、R は、例えばエーテルまたは他の官能基を介して結合しているリンカー基 L である)である。

30

## 【化 1 0 0】



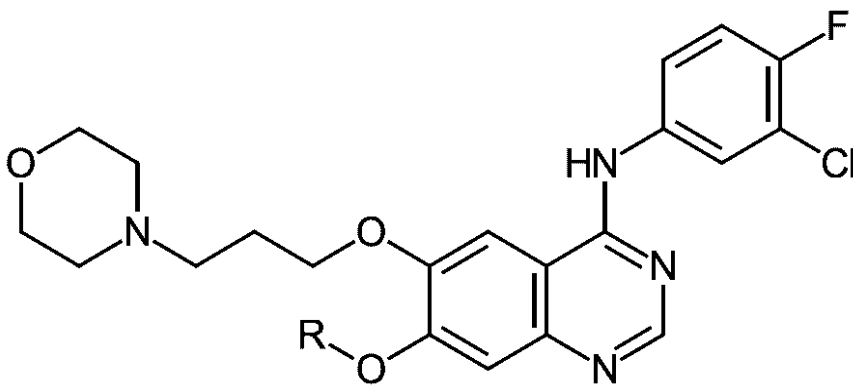
10

## 【 0 1 7 7】

一部の実施形態では、Yは、以下に示す上皮増殖因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害物質が含まれるがこれに限定されない、Cancer Cell、（2007年）、11巻（3号）、209～111頁で開示された化合物（誘導体化され、Rは、例えばエーテルまたは他の官能基を介して結合しているリンカー基Lである）である。

20

## 【化 1 0 1】



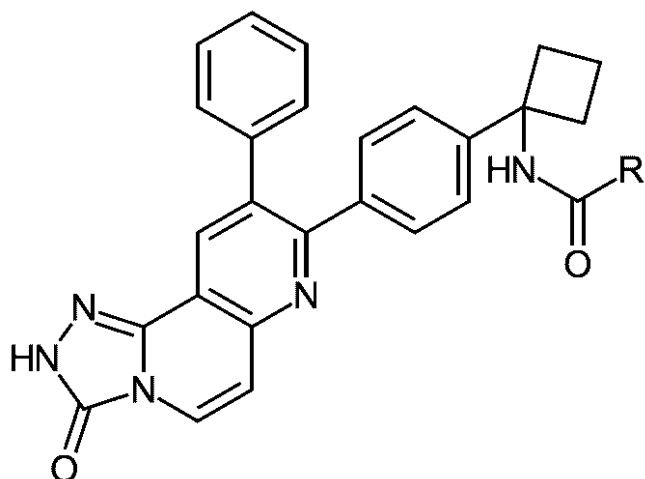
30

## 【 0 1 7 8】

以下のこの化合物は、[ 0 4 1 9 ] に取って代わる。一部の実施形態では、Yは、以下に示すAKTキナーゼ阻害物質が含まれるがこれに限定されない、PLoS One、（2014年）、9巻（10号）、e109705 / 1 - e109705 / 12頁で開示された化合物（誘導体化され、Rは、例えばアミドまたは他の官能基を介して結合しているリンカー基Lである）である。

40

## 【化 1 0 2】



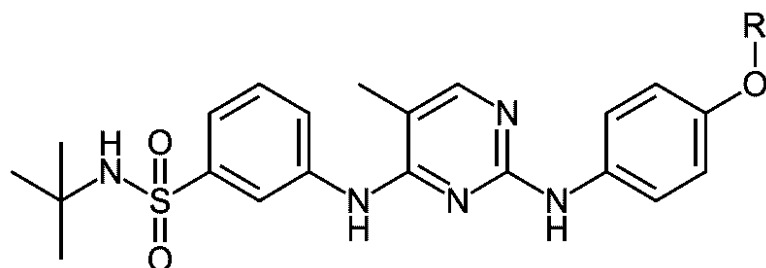
10

## 【 0 1 7 9】

一部の実施形態では、Yは、以下に示すヤヌスキナーゼ2（JAK2）キナーゼ阻害物質が含まれるがこれに限定されない、Scientific Reports、（2015年）、5巻、14538頁で開示された化合物（誘導体化され、Rは、例えばエーテルまたは他の官能基を介して結合しているリンカー基Lである）である。

## 【化 1 0 3】

20

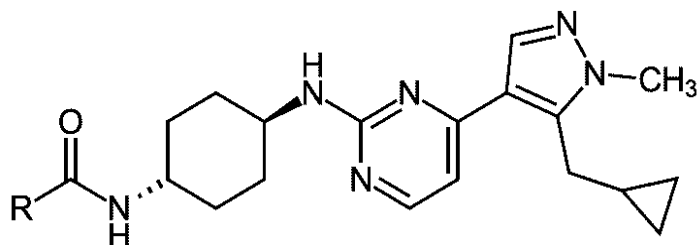


## 【 0 1 8 0】

一部の実施形態では、Yは、以下に示す化合物が含まれるがこれらに限定されないCK1キナーゼ阻害物質（誘導体化され、Rは、例えばアミドまたは他の官能基を介して結合しているリンカー基Lである）である。

## 【化 1 0 4】

30



40

## 【 0 1 8 1】

一部の実施形態では、Yは、以下に示すMDM2阻害物質が含まれるがこれに限定されない、Journal of Medicinal Chemistry、（2013年）、56巻（14号）、5979～5983頁で開示された化合物（誘導体化され、Rは、例えばアミドまたは他の官能基を介して結合しているリンカー基Lである）である。

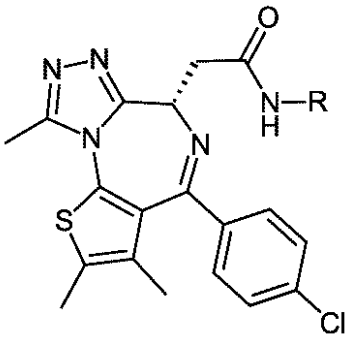
## 【 0 1 8 2】

一部の実施形態では、Yは、以下に示すプロモドメイン含有タンパク質4（BRD4）阻害物質が含まれるがこれに限定されない、Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America、（2015年）、112巻（51号）、15713～15718頁で開示された化合物（誘導体化され、Rは、例えば

50

アミドまたは他の官能基を介して結合しているリンカー基Lである)である。

【化105】

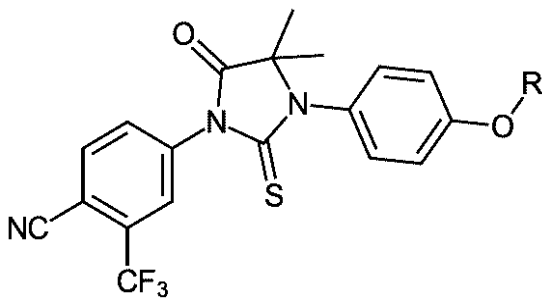


10

【0183】

一部の実施形態では、Yは、以下に示すアンドロゲン受容体(AR)モジュレーターが含まれるがこれに限定されない、Journal of Medicinal Chemistry、(2010年)、53巻(7号)、2779~2796頁で開示された化合物(誘導体化され、Rは、例えばエーテルまたは他の官能基を介して結合しているリンカー基Lである)である。

【化106】



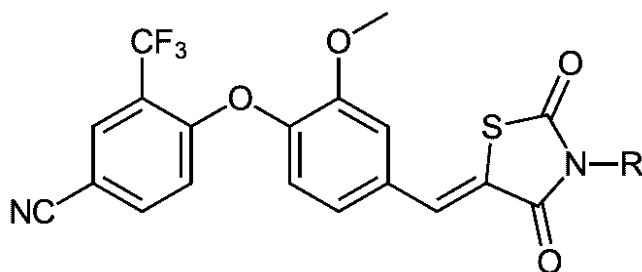
20

【0184】

一部の実施形態では、Yは、以下に示すエストロゲン受容体アルファ(ER)モジュレーターが含まれるがこれに限定されない、Journal of Medicinal Chemistry、(2011年)、54巻(3号)、788~808頁で開示された化合物(誘導体化され、Rは、例えばチアゾリジンジオンの窒素に結合しているリンカー基Lである)である。

30

【化107】

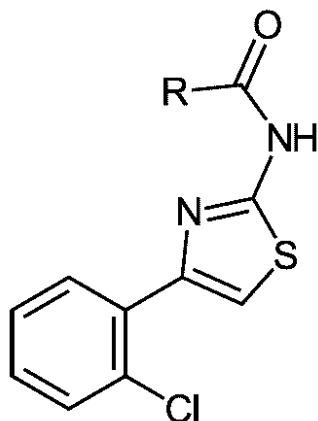


40

【0185】

一部の実施形態では、Yは、以下に示すコア結合因子ベータ(CBF)阻害物質が含まれるがこれに限定されない、Chemistry & Biology(Cambridge, MA, United States)(2007年)、14巻(10号)、1186~1197頁で開示された化合物(誘導体化され、Rは、例えばアミドまたは他の官能基を介して結合しているリンカー基Lである)である。

【化 1 0 8】

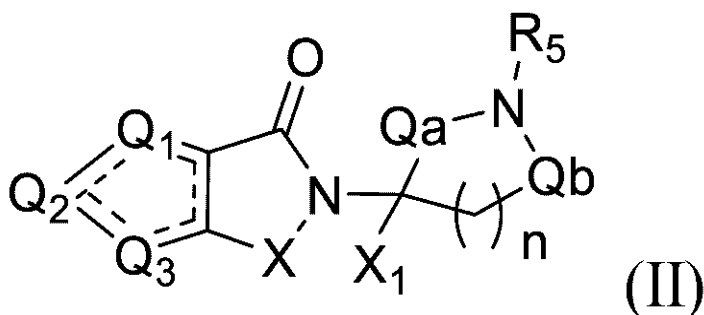


10

【 0 1 8 6】

一部の実施形態は、式 ( I I ) の化合物：

【化 1 0 9 - 1】



20

〔式中、 $Q_1$ 、 $Q_2$  および  $Q_3$  は、それぞれ独立して  $CR_1$ 、 $CR_2$ 、または  $-S-$  であり、 $Q_1$ 、 $Q_2$  および  $Q_3$  の少なくとも 1 つは、 $CR_1$  または  $CR_2$  であり；

各

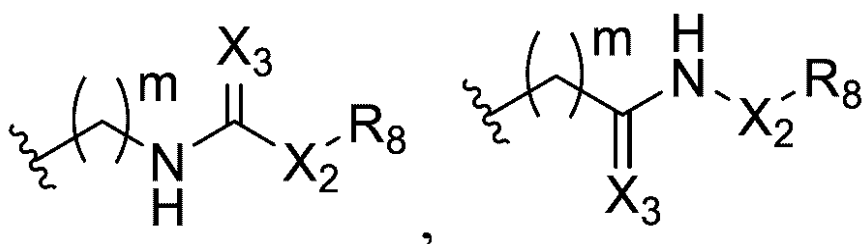
【化 1 0 9 - 2】

30

は、炭素 - 炭素二重結合、炭素 - 炭素単結合、および炭素 - 硫黄単結合から独立して選択され； $R_1$  および  $R_2$  は、それぞれ独立して H、ジウテリウム、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、必要に応じて置換されているアミノ、必要に応じて置換されている C - アミド、必要に応じて置換されている N - アミド、必要に応じて置換されているエステル、必要に応じて置換されているウレア、必要に応じて置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、必要に応じて置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキル、必要に応じて置換されている  $C_2 \sim C_6$  アルケニル、必要に応じて置換されている  $C_2 \sim C_6$  アルキニル、必要に応じて置換されている  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、必要に応じて置換されている  $C_6 \sim C_{10}$  アリール、必要に応じて置換されている 3 ~ 10 員ヘテロシクリル、必要に応じて置換されている 5 ~ 10 員ヘテロアリール、

40

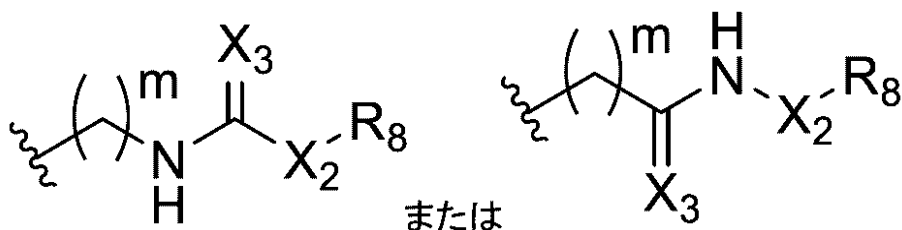
【化 1 1 0】



、または L - Y であり、 $R_1$  または  $R_2$  の一方が、

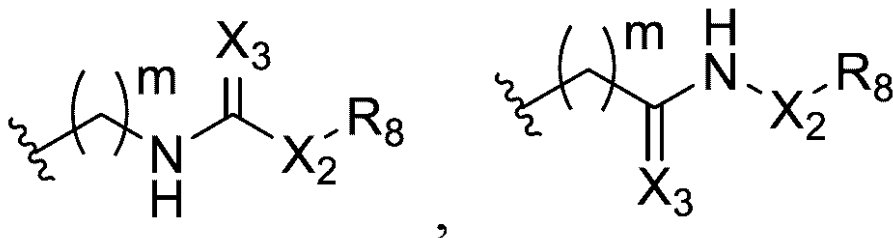
50

## 【化 1 1 1】



である場合、 $R_1$  または  $R_2$  の他方は  $L - Y$  ではなく、 $R_5$  は、 $H$ 、ジウテリウム、必要に応じて置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキル、または必要に応じて置換されている  $C_2 \sim C_6$  アルケニルであり、 $X$  は、 $C(R_5)_2$ 、 $CH(R_5)$ 、 $CH_2$ 、 $C=O$ 、または  $C=S$  であり、 $X_1$  は、 $H$ 、ジウテリウム、ハロゲン、および必要に応じて置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキルから選択され、 $X_2$  は、 $(CH_2)_a$ 、 $(CD_2)_a$ 、 $(CF_2)_a$ 、 $C=O$ 、 $NH$ 、 $N$  - (必要に応じて置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキル)、および  $[(CH_2)_p - O - (CH_2)_q]_r$  から選択され、 $X_3$  は、 $O$ 、 $NH$ 、および  $S$  から選択され、 $a$  は、 $0$ 、 $1$ 、 $2$ 、 $3$ 、 $4$ 、 $5$ 、 $6$ 、 $7$ 、 $8$ 、 $9$ 、または  $10$  であり、 $n$  は、 $1$ 、 $2$ 、または  $3$  であり、 $m$  は、 $1$ 、 $2$ 、 $3$ 、 $4$ 、または  $5$  であり、 $p$  および  $q$  は、独立して  $0$ 、 $1$ 、 $2$ 、 $3$ 、 $4$ 、 $5$ 、または  $6$  であり、 $r$  は、 $0$ 、 $1$ 、 $2$ 、 $3$ 、または  $4$  であり、 $Q_a$  および  $Q_b$  は、それぞれ独立して  $C=O$  または  $C=S$  であり、 $n$  が  $2$  である場合には、 $Q_3$  は  $-S-$  であり、または  $n$  が  $2$  である場合には、 $R_1$  は、置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキル、

## 【化 1 1 2】



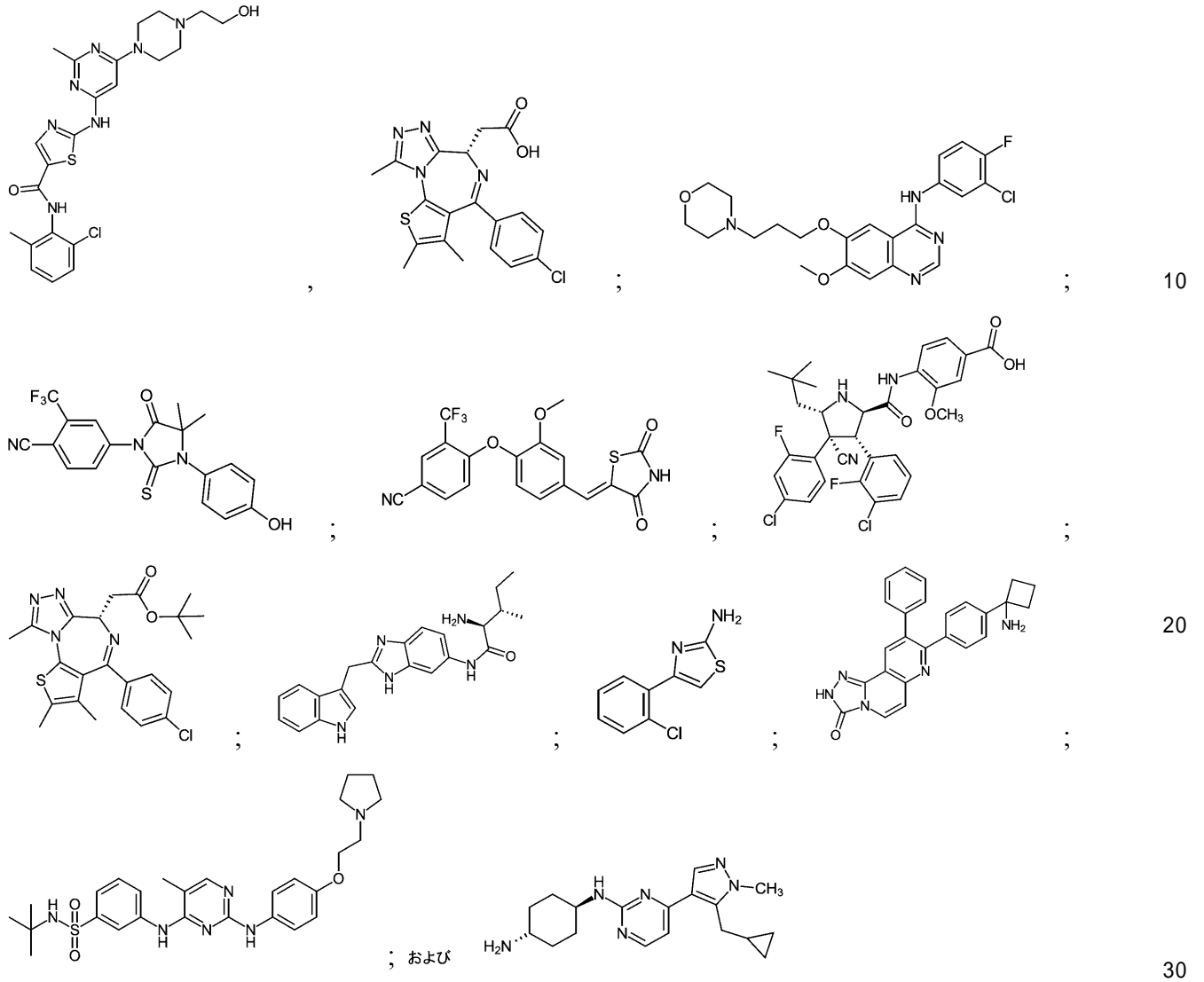
、必要に応じて置換されている  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、必要に応じて置換されている  $3 \sim 10$  員ヘテロシクリル、必要に応じて置換されている  $5 \sim 10$  員ヘテロアリール、必要に応じて置換されているウレア、もしくは  $L - Y$  であり、 $L$  は、 $-Z_1 - (R_6 - O - R_6)_t - Z_2 -$ ； $-Z_1 - (R_6 - NH - R_6)_t - Z_2 -$ ； $-Z_1 - (R_6 - S - R_6)_t - Z_2 -$ ； $-Z_1 - (R_6 - (C=O) - R_6)_t - Z_2 -$ ； $-Z_1 - (R_6 - (CO_2) - R_6)_t - Z_2 -$ ； $-Z_1 - (R_6 - (NHCO) - R_6)_t - Z_2 -$ ； $-Z_1 - (R_6 - (CONH) - R_6)_t - Z_2 -$ ； $-Z_1 - (R_6 - (SO) - R_6)_t - Z_2 -$ ； $-Z_1 - (R_6 - (SO_2) - R_6)_t - Z_2 -$ ； $-Z_1 - (R_6 - NH(C=NH)NH - R_6)_t - Z_2 -$ ； $-Z_1 - (R_6 - (NH SO_2) - R_6)_t - Z_2 -$ ； $-Z_1 - (R_6 - (SO_2 NH) - R_6)_t - Z_2 -$ ； $-Z_1 - (R_6 - NH(C=O)NH - R_6)_t - Z_2 -$ ； $-Z_1 - (R_6 - NH(C=S)NH - R_6)_t - Z_2 -$ ；または  $-Z_1 - (R_6 - R_7 - R_6)_t - Z_2 -$  であり、各  $t$  は、独立して  $1$ 、 $2$ 、 $3$ 、 $4$ 、 $5$ 、 $6$ 、 $7$ 、または  $8$  であり、 $Z_1$  および  $Z_2$  は、それぞれ独立して  $-CH_2-$ ； $-O-$ ； $-S-$ ； $S=O$ ； $-SO_2-$ ； $C=O$ ； $-CO_2-$ ； $-NH-$ ； $-NH(CO)-$ ； $-(CO)NH-$ ； $-NH-SO_2-$ ； $-SO_2-NH-$ ； $-R_6CH_2-$ ； $-R_6O-$ ； $-R_6S-$ ； $-R_6-S=O$ ； $-R_6SO_2-$ ； $-R_6-C=O$ ； $-R_6CO_2-$ ； $-R_6NH-$ ； $-R_6NH(CO)-$ ； $-R_6(CO)NH-$ ； $-R_6NH-SO_2-$ ； $-R_6SO_2-NH-$ ； $-CH_2R_6-$ ； $-OR_6-$ ； $-SR_6-$ ； $-S=O-R_6$ ； $-SO_2R_6-$ ； $-C=O-R_6$ ； $-CO_2R_6-$ ； $-NHR_6-$ ； $-NH(CO)R_6-$ ； $-(CO)NHR_6-$ ； $-NH-SO_2R_6-$ ；または  $-SO_2-NHR_6-$  であり、各  $R_6$  は

、存在しないか、または独立して  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、3～10員ヘテロシクリル、もしくは5～10員ヘテロアリールであり、 $R_7$  は、必要に応じて置換されている  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、必要に応じて置換されている  $C_6 \sim C_{10}$  アリール、必要に応じて置換されている3～10員ヘテロシクリル、または必要に応じて置換されている5～10員ヘテロアリールであり、 $R_8$  は、必要に応じて置換されている  $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル、必要に応じて置換されている  $C_6 \sim C_{10}$  アリール、必要に応じて置換されている5～10員ヘテロアリール、必要に応じて置換されている3～10員ヘテロシクリル、必要に応じて置換されている  $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、 $R_{8A}$  および  $R_{8B}$  から選択され、 $R_{8A}$  は、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、置換されていないアミノ、一置換アミノ、二置換アミノ、必要に応じて置換されているC-アミド、必要に応じて置換されているN-アミド、必要に応じて置換されているエステル、必要に応じて置換されているスルホニル、必要に応じて置換されているS-スルホンアミド、必要に応じて置換されているN-スルホンアミド、必要に応じて置換されているスルホネート、必要に応じて置換されているO-チオカルバミル、必要に応じて置換されているN-チオカルバミル、必要に応じて置換されているN-カルバミル、必要に応じて置換されているO-カルバミル、必要に応じて置換されているウレア、必要に応じて置換されているチオウレア、必要に応じて置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、必要に応じて置換されている  $C_1 \sim C_6$  ハロアルコキシ、必要に応じて置換されている  $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル ( $C_1 \sim C_6$  アルキル)、必要に応じて置換されている  $C_6 \sim C_{10}$  アリール ( $C_1 \sim C_6$  アルキル)、必要に応じて置換されている5～10員ヘテロアリール ( $C_1 \sim C_6$  アルキル)、および必要に応じて置換されている3～10員ヘテロシクリル ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) から選択され、 $R_{8B}$  は  $Y_1$  であり； $Y$  および  $Y_1$  は、

10

20

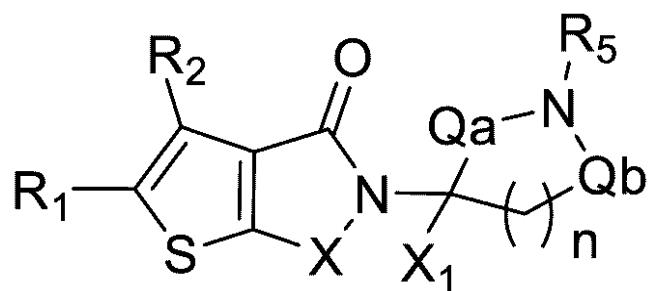
## 【化 1 1 3】



から独立して選択され、ここで、Yは誘導体化されて、Lに結合し、Y<sub>1</sub>は誘導体化されて、X<sub>2</sub>に結合している]

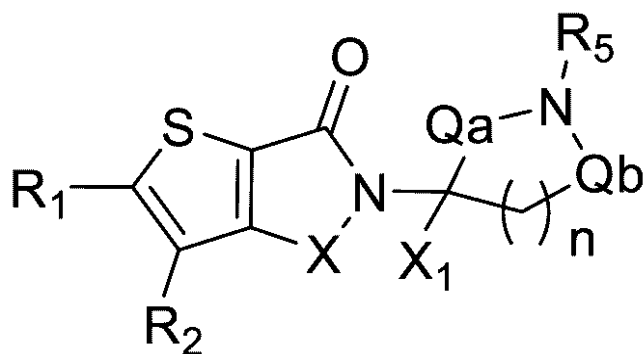
またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する。一部の実施形態では、式(II)の化合物は、式(IIa)

## 【化 1 1 4】



、式(IIb)

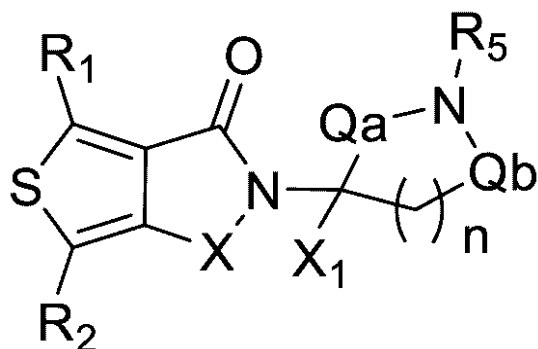
## 【化 1 1 5】



10

、および式 ( I I c )

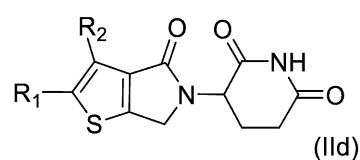
## 【化 1 1 6】



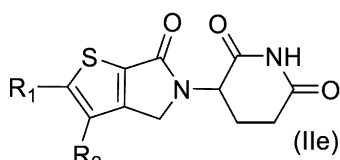
20

の化合物、または上述のもののいずれかの薬学的に許容される塩から選択される。一部の実施形態では、式 ( I I ) の化合物は、式 ( I I d )、( I I e ) および ( I I f ) :

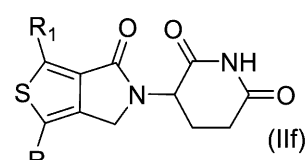
## 【化 1 1 7】



(IId)



(I Ie)



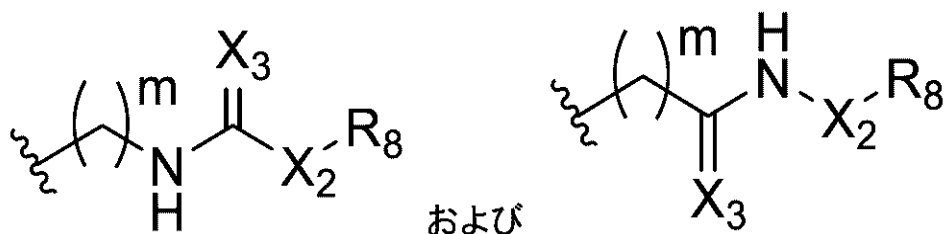
(I If)

30

またはその薬学的に許容される塩から選択される。一部の実施形態では、Q a は C = O であり、Q b は C = O である。一部の実施形態では、n は 2 である。一部の実施形態では、n は 3 である。一部の実施形態では、R<sub>5</sub> は H である。一部の実施形態では、X は C H<sub>2</sub> である。一部の実施形態では、X<sub>1</sub> は、H、ジウテリウム、およびフルオロから選択される。一部の実施形態では、R<sub>1</sub> は、必要に応じて置換されている C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキルもしくは必要に応じて置換されている C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルであり；または、R<sub>2</sub> は、必要に応じて置換されている C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキルもしくは必要に応じて置換されている C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルである。一部の実施形態では、L は、- Z<sub>1</sub> - ( R<sub>6</sub> - O - R<sub>6</sub> )<sub>t</sub> - Z<sub>2</sub> - ; - Z<sub>1</sub> ( R<sub>6</sub> - NH - R<sub>6</sub> )<sub>t</sub> - Z<sub>2</sub> - ; - Z<sub>1</sub> - ( R<sub>6</sub> - ( NHCO ) - R<sub>6</sub> )<sub>t</sub> - Z<sub>2</sub> - ; - Z<sub>1</sub> - ( R<sub>6</sub> - NH ( CO ) NH - R<sub>6</sub> )<sub>t</sub> - Z<sub>2</sub> - ; - Z<sub>1</sub> - ( R<sub>6</sub> - NH ( C = NH ) NH - R<sub>6</sub> )<sub>t</sub> - Z<sub>2</sub> - ; - Z<sub>1</sub> - ( R<sub>6</sub> - NH ( C = S ) NH - R<sub>6</sub> )<sub>t</sub> - Z<sub>2</sub> - ; または - Z<sub>1</sub> - ( R<sub>6</sub> - ( CONH ) - R<sub>6</sub> )<sub>t</sub> - Z<sub>2</sub> - であり；t は、1、2、3、または 4 であり；Z<sub>1</sub> および Z<sub>2</sub> は、それぞれ独立して - CH<sub>2</sub> - ; - O - ; - NH - ; - NH ( CO ) - ; または - ( CO ) NH - である。一部の実施形態では、R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> の一方は、必要に応じて置換されているウレアであり、R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> の他方は、H、フルオロ、必要に応じて置換されている C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルまたは必要に応じて置換されている C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキルである。一部の実施形態では、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> の一方は、

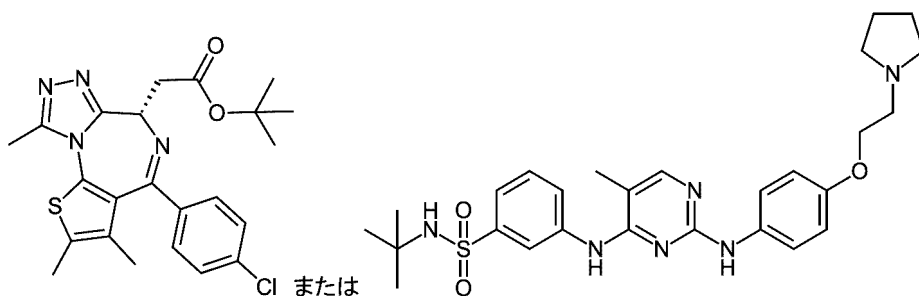
40

## 【化 1 1 8】



から選択される。一部の実施形態では、 $m$ は、1、2、または3である。一部の実施形態では、 $m$ は1である。一部の実施形態では、 $X_3$ は、OまたはSである。一部の実施形態では、 $X_2$ は $(CH_2)_a$ である。一部の実施形態では、 $a$ は、2または3である。一部の実施形態では、 $X_2$ はNHである。一部の実施形態では、 $m$ は、1、2、または3であり； $X_2$ はNHであり； $X_3$ は、OまたはSである。一部の実施形態では、 $R_8$ は、必要に応じて置換されている $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、必要に応じて置換されている $C_6 \sim C_{10}$ アリール、必要に応じて置換されている5～10員ヘテロアリール、および必要に応じて置換されている3～10員ヘテロシクリルから選択される。一部の実施形態では、必要に応じて置換されている $C_6 \sim C_{10}$ アリールは、一置換フェニル基、二置換フェニル基、または三置換フェニル基である。一部の実施形態では、必要に応じて置換されている $C_6 \sim C_{10}$ アリールは、ハロゲンで置換されているフェニル基、置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキルで置換されているフェニル基、置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキルおよびハロゲンで置換されているフェニル基、置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび置換されていない $C_1 \sim C_3$ アルコキシで置換されているフェニル基、置換されていない $C_1 \sim C_3$ アルコキシおよびハロゲンで置換されているフェニル基、置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび置換されていないジ $(C_1 \sim C_3$ アルキル)アミノで置換されているフェニル基、または置換されていないジ $(C_1 \sim C_3$ アルキル)アミノおよびハロゲンで置換されているフェニル基である。一部の実施形態では、 $R_8$ は、ハロゲンで置換されている5～6員ヘテロアリール基、置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキルで置換されている5～6員ヘテロアリール基、置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキルおよびハロゲンで置換されている5～6員ヘテロアリール基、置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび置換されていない $C_1 \sim C_3$ アルコキシで置換されている5～6員ヘテロアリール基、置換されていない $C_1 \sim C_3$ アルコキシおよびハロゲンで置換されている5～6員ヘテロアリール基、置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび置換されていないジ $(C_1 \sim C_3$ アルキル)アミノで置換されている5～6員ヘテロアリール基、または置換されていないジ $(C_1 \sim C_3$ アルキル)アミノおよびハロゲンで置換されている5～6員ヘテロアリール基から選択される。一部の実施形態では、 $R_8$ は $R_{8A}$ であり、 $R_{8A}$ は、必要に応じて置換されている $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル $(C_1 \sim C_6$ アルキル)、必要に応じて置換されている $C_6 \sim C_{10}$ アリール $(C_1 \sim C_6$ アルキル)、必要に応じて置換されている5～10員ヘテロアリール $(C_1 \sim C_6$ アルキル)、および必要に応じて置換されている3～10員ヘテロシクリル $(C_1 \sim C_6$ アルキル)から選択される。一部の実施形態では、 $R_8$ は $R_{8B}$ であり； $R_{8B}$ は $Y_1$ であり； $Y_1$ は、

## 【化 1 1 9】



10

20

30

40

50

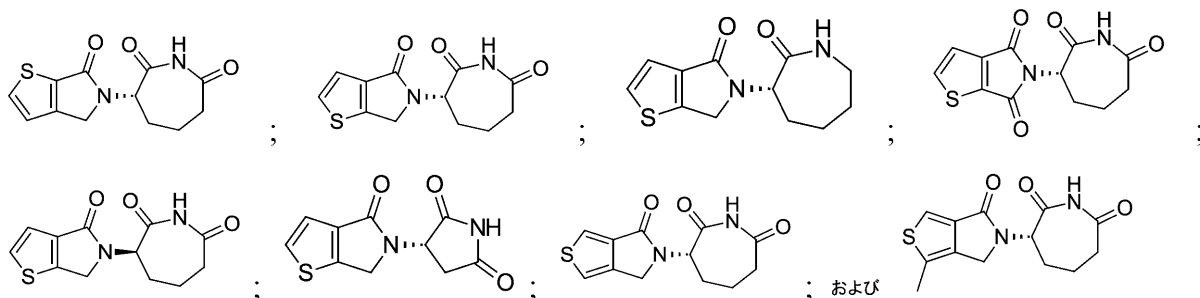
であり、ここで、 $Y_1$  は誘導体化されて、 $X_2$  に結合している。一部の実施形態は、式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、および少なくとも1つの薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。一部の実施形態は、サイトカイン、*a i o l o s*、*i k a r o s*、*h e l i o s*、*C K 1*、*G S P T 1*、および上述のもののいずれかの組合せから選択されるタンパク質に関連する疾患、障害、または状態を処置する、改善する、または予防する方法であって、治療有効量の式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与するステップを含み、疾患、障害、または状態が、炎症、線維筋痛症、関節リウマチ、骨関節炎、強直性脊椎炎、乾癬、乾癬性関節炎、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、ブドウ膜炎、炎症性肺疾患、慢性閉塞性肺疾患、アルツハイマー病、およびがんから選択される、方法を提供する。一部の実施形態は、タンパク質活性を阻害する方法であって、細胞を式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩に接触させるステップを含み、タンパク質が、*a i o l o s*、*i k a r o s*、*h e l i o s*、*C K 1*、*G S P T 1*、サイトカイン、または上述のもののいずれかの組合せである、方法を提供する。

10

## 【0187】

一部の実施形態では、式 (I I) の化合物は、

## 【化120】



20

、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物から選択される。

## 【0188】

一部の実施形態では、 $Q_1$  は - S - であり、 $Q_2$  は  $CR_1$  であり、 $Q_3$  は  $CR_2$  であり、 $Q_a$  および  $Q_b$  は、それぞれ  $C=O$  であり、 $n$  は 2 であり、 $X$  は  $CH_2$  であり、 $X_1$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_5$ 、および  $R_7$  のそれぞれは、水素、ジュウテリウム、置換されているアルキル、および置換されていないアルキルから独立して選択される。一部の実施形態では、 $Q_1$  は  $CR_1$  であり、 $Q_2$  は - S - であり、 $Q_3$  は  $CR_2$  であり、 $n$  は 2 であり、 $X$  は  $CH_2$  であり、 $X_1$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_5$ 、および  $R_7$  のそれぞれは、水素、ジュウテリウム、置換されているアルキル、および置換されていないアルキルから独立して選択される。

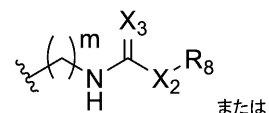
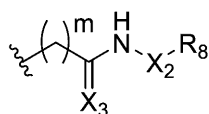
30

## 【0189】

一部の実施形態では、 $Q_1$  は - S - であり、 $Q_2$  は  $CR_1$  であり、 $Q_3$  は  $CR_2$  であり、 $Q_a$  および  $Q_b$  はそれぞれ  $C=O$  であり、 $n$  は 2 であり、 $X$  は  $CH_2$  であり、 $X_1$ 、 $R_5$ 、および  $R_7$  のそれぞれは、水素、ジュウテリウム、置換されているアルキル、および置換されていないアルキルから独立して選択され、 $R_1$  および  $R_2$  の一方は、

40

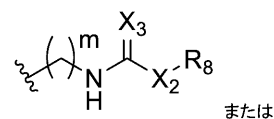
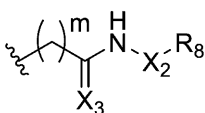
## 【化 1 2 1】



10

であり、 $R_1$  および  $R_2$  の他方は、H、置換されているアルキル、または置換されていないアルキルであり、 $X_3$  はOであり、 $m$  は1であり、 $X_2$  は、NHまたは $\text{CH}_2$ であり、 $R_8$  は、置換されている $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$  アリールまたは置換されている5～10員ヘテロアリールである。一部の実施形態では、 $Q_1$  は $\text{CR}_1$ であり、 $Q_2$  は-S-であり、 $Q_3$  は $\text{CR}_2$ であり、 $n$  は2であり、 $X$  は $\text{CH}_2$ であり、 $X_1$ 、 $R_5$ 、および $R_7$  のそれぞれは、水素、ジウテリウム、置換されているアルキル、および置換されていないアルキルから独立して選択され、 $R_1$  および  $R_2$  の一方は、

## 【化 1 2 2】



20

であり、 $R_1$  および  $R_2$  の他方は、H、置換されているアルキル、または置換されていないアルキルであり、 $X_3$  はOであり、 $m$  は1であり、 $X_2$  は、NHまたは $\text{CH}_2$ であり、 $R_8$  は、置換されている $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$  アリールまたは置換されている5～10員ヘテロアリールである。

30

## 【0 1 9 0】

一部の実施形態では、 $Q_1$  は-S-であり、 $Q_2$  は $\text{CR}_1$ であり、 $Q_3$  は $\text{CR}_2$ であり、 $Q_a$  および  $Q_b$  は、それぞれ $\text{C}=\text{O}$ であり、 $n$  は2であり、 $X$  は $\text{C}=\text{O}$ であり、 $X_1$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_5$ 、および $R_7$  のそれぞれは、水素、ジウテリウム、置換されているアルキル、および置換されていないアルキルから独立して選択される。一部の実施形態では、 $Q_1$  は $\text{CR}_1$ であり、 $Q_2$  は-S-であり、 $Q_3$  は $\text{CR}_2$ であり、 $n$  は2であり、 $X$  は $\text{C}=\text{O}$ であり、 $X_1$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_5$ 、および $R_7$  のそれぞれは、水素、ジウテリウム、置換されているアルキル、および置換されていないアルキルから独立して選択される。

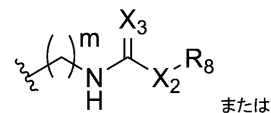
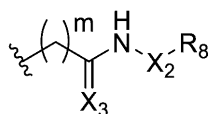
。

## 【0 1 9 1】

一部の実施形態では、 $Q_1$  は-S-であり、 $Q_2$  は $\text{CR}_1$ であり、 $Q_3$  は $\text{CR}_2$ であり、 $Q_a$  および  $Q_b$  はそれぞれ $\text{C}=\text{O}$ であり、 $n$  は2であり、 $X$  は $\text{C}=\text{O}$ であり、 $X_1$  および  $R_5$  のそれぞれは、水素、ジウテリウム、置換されているアルキル、および置換されていないアルキルから独立して選択され、 $R_1$  および  $R_2$  の一方は、

40

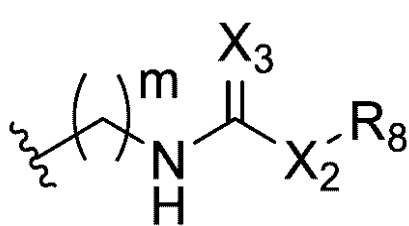
## 【化 1 2 3】



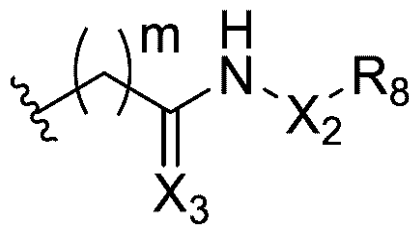
であり、 $R_1$  および  $R_2$  の他方は、H、置換されているアルキル、または置換されていないアルキルであり、 $X_3$  はOであり、 $m$  は1であり、 $X_2$  は、NHまたはCH<sub>2</sub>であり、 $R_8$  は、置換されているC<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリールまたは置換されている5 ~ 10員ヘテロアリールである。一部の実施形態では、 $Q_1$  はCR<sub>1</sub>であり、 $Q_2$  は-S-であり、 $Q_3$  はCR<sub>2</sub>であり、 $n$  は2であり、 $X$  はC=Oであり、 $X_1$  および  $R_5$  のそれぞれは、水素、ジウテリウム、置換されているアルキル、および置換されていないアルキルから独立して選択され、 $R_1$  および  $R_2$  の一方は、

10

## 【化 1 2 4】



または



20

であり、 $R_1$  および  $R_2$  の他方は、H、置換されているアルキル、または置換されていないアルキルであり、 $X_3$  はOであり、 $m$  は1であり、 $X_2$  は、NHまたはCH<sub>2</sub>であり、 $R_8$  は置換されているC<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリールまたは置換されている5 ~ 10員ヘテロアリールである。

## 【0 1 9 2】

一部の実施形態では、 $Q_1$  はCR<sub>2</sub>であり、 $Q_2$  はCR<sub>1</sub>であり、 $Q_3$  は-S-であり、 $X_1$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_5$ 、および  $R_7$  のそれぞれは、水素、ジウテリウム、置換されているアルキル、および置換されていないアルキルから独立して選択され、 $Q_a$  および  $Q_b$  は、それぞれC=Oであり、 $n$  は1であり、 $X$  はCH<sub>2</sub>である。

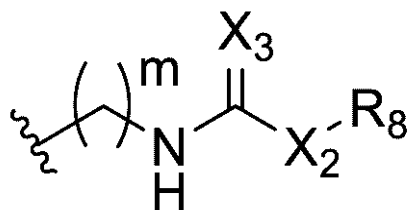
30

## 【0 1 9 3】

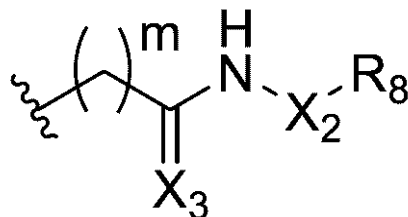
一部の実施形態では、 $Q_1$  はCR<sub>2</sub>であり、 $Q_2$  はCR<sub>1</sub>であり、 $Q_3$  は-S-であり、 $X_1$  および  $R_5$  のそれぞれは、水素、ジウテリウム、置換されているアルキル、および置換されていないアルキルから独立して選択され、 $Q_a$  および  $Q_b$  は、それぞれC=Oであり、 $n$  は1であり、 $X$  はCH<sub>2</sub>であり、 $R_1$  および  $R_2$  の一方は、

40

## 【化 1 2 5】



または



であり、 $R_1$  および  $R_2$  の他方は、H、置換されているアルキル、または置換されていないアルキルであり、 $X_3$  はOであり、 $m$  は1であり、 $X_2$  は、NHまたはCH<sub>2</sub>であり、

50

$R_8$  は、置換されている  $C_6 \sim C_{10}$  アリールまたは置換されている 5 ~ 10 員ヘテロアリールである。

【0194】

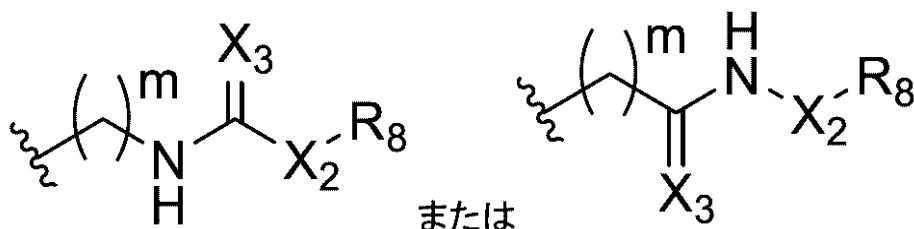
一部の実施形態では、 $Q_1$  は  $CR_2$  であり、 $Q_2$  は  $CR_1$  であり、 $Q_3$  は - S - であり、 $X_1$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_5$ 、および  $R_7$  のそれぞれは、水素、ジウテリウム、置換されているアルキル、および置換されていないアルキルから独立して選択され、 $Q_a$  は  $C=O$  であり、 $Q_b$  は、 $C=O$  または  $CH_2$  であり、 $n$  は 1 であり、 $X$  は  $CH_2$  である。

【0195】

一部の実施形態では、 $Q_1$  は  $CR_2$  であり、 $Q_2$  は  $CR_1$  であり、 $Q_3$  は - S - であり、 $X_1$  および  $R_5$  のそれぞれは、水素、ジウテリウム、置換されているアルキル、および置換されていないアルキルから独立して選択され、 $Q_a$  は  $C=O$  であり、 $Q_b$  は、 $C=O$  または  $CH_2$  であり、 $n$  は 1 であり、 $X$  は  $CH_2$  であり、 $R_1$  および  $R_2$  の一方は、

10

【化126】



20

であり、 $R_1$  および  $R_2$  の他方は、H、置換されているアルキル、または置換されていないアルキルであり、 $X_3$  は O であり、 $m$  は 1 であり、 $X_2$  は、NH または  $CH_2$  であり、 $R_8$  は、置換されている  $C_6 \sim C_{10}$  アリールまたは置換されている 5 ~ 10 員ヘテロアリールである。

【0196】

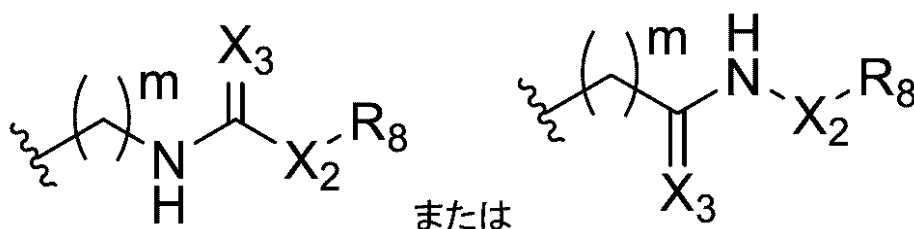
一部の実施形態では、 $Q_1$  は  $CR_2$  であり、 $Q_2$  は  $CR_1$  であり、 $Q_3$  は - S - であり、 $X_1$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_5$ 、および  $R_7$  のそれぞれは、水素、ジウテリウム、置換されているアルキル、および置換されていないアルキルから独立して選択され、 $Q_a$  は  $C=O$  であり、 $Q_b$  は、 $C=O$  または  $CH_2$  であり、 $n$  は 1 であり、 $X$  は  $C=O$  である。

30

【0197】

一部の実施形態では、 $Q_1$  は  $CR_2$  であり、 $Q_2$  は  $CR_1$  であり、 $Q_3$  は - S - であり、 $X_1$  および  $R_5$  のそれぞれは、水素、ジウテリウム、置換されているアルキル、および置換されていないアルキルから独立して選択され、 $Q_a$  は  $C=O$  であり、 $Q_b$  は、 $C=O$  または  $CH_2$  であり、 $n$  は 1 であり、 $X$  は  $C=O$  であり、 $R_1$  および  $R_2$  の一方は、

【化127】



40

であり、 $R_1$  および  $R_2$  の他方は、H、置換されているアルキル、または置換されていないアルキルであり、 $X_3$  は O であり、 $m$  は 1 であり、 $X_2$  は、NH または  $CH_2$  であり、 $R_8$  は、置換されている  $C_6 \sim C_{10}$  アリールまたは置換されている 5 ~ 10 員ヘテロアリールである。

【0198】

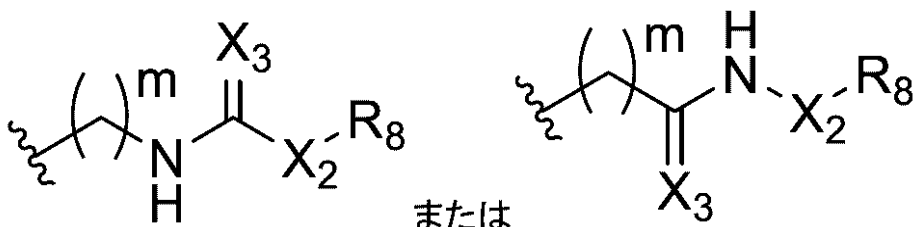
一部の実施形態では、 $Q_1$  は  $CR_2$  であり、 $Q_2$  は  $CR_1$  であり、 $Q_3$  は - S - であり

50

、 $X_1$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_5$ 、および $R_7$ のそれぞれは、水素、ジウテリウム、置換されているアルキル、および置換されていないアルキルから独立して選択され、 $Q_a$ は $C=O$ であり、 $Q_b$ は、 $C=O$ または $CH_2$ であり、 $n$ は1であり、 $X$ は $C=O$ である。

【0199】

一部の実施形態では、 $Q_1$ は $CR_2$ であり、 $Q_2$ は $CR_1$ であり、 $Q_3$ は $-S-$ であり、 $X_1$ および $R_5$ のそれぞれは、水素、ジウテリウム、置換されているアルキル、および置換されていないアルキルから独立して選択され、 $Q_a$ は $C=O$ であり、 $Q_b$ は、 $C=O$ または $CH_2$ であり、 $n$ は1であり、 $X$ は $C=O$ であり、 $R_1$ および $R_2$ の一方は、



10

であり、 $R_1$ および $R_2$ の他方は、 $H$ 、置換されているアルキル、または置換されていないアルキルであり、 $X_3$ は $O$ であり、 $m$ は1であり、 $X_2$ は、 $NH$ または $CH_2$ であり、 $R_8$ は、置換されている $C_6 \sim C_{10}$ アリールまたは置換されている5～10員ヘテロアリールである。

20

【0200】

一部の実施形態では、 $Q_1$ は $CR_2$ であり、 $Q_2$ は $CR_1$ であり、 $Q_3$ は $-S-$ であり、 $X_1$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_5$ 、および $R_7$ のそれぞれは、水素、ジウテリウム、置換されているアルキル、および置換されていないアルキルから独立して選択され、 $Q_a$ および $Q_b$ は、それぞれ $C=O$ であり、 $n$ は2であり、 $X$ は $CH_2$ である。

【0201】

一部の実施形態では、 $Q_1$ は $CR_2$ であり、 $Q_2$ は $CR_1$ であり、 $Q_3$ は $-S-$ であり、 $X_1$ および $R_5$ のそれぞれは、水素、ジウテリウム、置換されているアルキル、および置換されていないアルキルから独立して選択され、 $Q_a$ および $Q_b$ は、それぞれ $C=O$ であり、 $n$ は2であり、 $X$ は $CH_2$ であり、 $R_1$ および $R_2$ の一方は、

30

【化129】



40

であり、 $R_1$ および $R_2$ の他方は、 $H$ 、置換されているアルキル、または置換されていないアルキルであり、 $X_3$ は $O$ であり、 $m$ は1であり、 $X_2$ は、 $NH$ または $CH_2$ であり、 $R_8$ は、置換されている $C_6 \sim C_{10}$ アリールまたは置換されている5～10員ヘテロアリールである。

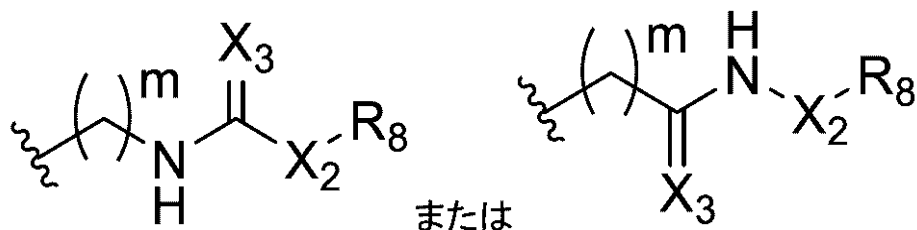
【0202】

一部の実施形態では、 $Q_1$ は $CR_2$ であり、 $Q_2$ は $CR_1$ であり、 $Q_3$ は $-S-$ であり、 $X_1$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_5$ 、および $R_7$ のそれぞれは、水素、ジウテリウム、置換されているアルキル、および置換されていないアルキルから独立して選択され、 $Q_a$ は $C=O$ であり、 $Q_b$ は、 $C=O$ または $CH_2$ であり、 $n$ は2であり、 $X$ は $CH_2$ である。

【0203】

50

一部の実施形態では、 $Q_1$  は  $CR_2$  であり、 $Q_2$  は  $CR_1$  であり、 $Q_3$  は  $-S-$  であり、 $X_1$  および  $R_5$  のそれぞれは、水素、ジウテリウム、置換されているアルキル、および置換されていないアルキルから独立して選択され、 $Q_a$  は  $C=O$  であり、 $Q_b$  は、 $C=O$  または  $CH_2$  であり、 $n$  は 2 であり、 $X$  は  $CH_2$  であり、 $R_1$  および  $R_2$  の一方は、  
【化 130】



10

であり、 $R_1$  および  $R_2$  の他方は、 $H$ 、置換されているアルキル、または置換されていないアルキルであり、 $X_3$  は  $O$  であり、 $m$  は 1 であり、 $X_2$  は、 $NH$  または  $CH_2$  であり、 $R_8$  は、置換されている  $C_6 \sim C_{10}$  アリールまたは置換されている 5 ~ 10 員ヘテロアリールである。

【0204】

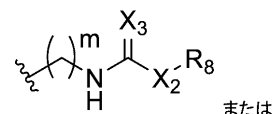
一部の実施形態では、 $Q_1$  は  $CR_2$  であり、 $Q_2$  は  $CR_1$  であり、 $Q_3$  は  $-S-$  であり、 $X_1$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_5$ 、および  $R_7$  のそれぞれは、水素、ジウテリウム、置換されているアルキル、および置換されていないアルキルから独立して選択され、 $Q_a$  および  $Q_b$  は、それぞれ  $C=O$  であり、 $n$  は 2 であり、 $X$  は  $C=O$  である。

20

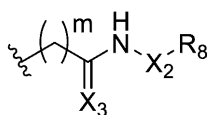
【0205】

一部の実施形態では、 $Q_1$  は  $CR_2$  であり、 $Q_2$  は  $CR_1$  であり、 $Q_3$  は  $-S-$  であり、 $X_1$  および  $R_5$  のそれぞれは、水素、ジウテリウム、置換されているアルキル、および置換されていないアルキルから独立して選択され、 $Q_a$  および  $Q_b$  は、それぞれ  $C=O$  であり、 $n$  は 2 であり、 $X$  は  $C=O$  であり、 $R_1$  および  $R_2$  の一方は、

【化 131】



30



であり、 $R_1$  および  $R_2$  の他方は、 $H$ 、置換されているアルキル、または置換されていないアルキルであり、 $X_3$  は  $O$  であり、 $m$  は 1 であり、 $X_2$  は、 $NH$  または  $CH_2$  であり、 $R_8$  は、置換されている  $C_6 \sim C_{10}$  アリールまたは置換されている 5 ~ 10 員ヘテロアリールである。

40

【0206】

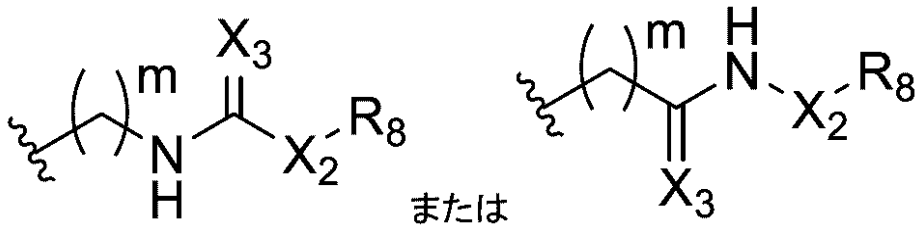
一部の実施形態では、 $Q_1$  は  $CR_2$  であり、 $Q_2$  は  $CR_1$  であり、 $Q_3$  は  $-S-$  であり、 $X_1$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_5$ 、および  $R_7$  のそれぞれは、水素、ジウテリウム、置換されているアルキル、および置換されていないアルキルから独立して選択され、 $Q_a$  は  $C=O$  であり、 $Q_b$  は、 $C=O$  または  $CH_2$  であり、 $n$  は 2 であり、 $X$  は  $C=O$  である。

【0207】

一部の実施形態では、 $Q_1$  は  $CR_2$  であり、 $Q_2$  は  $CR_1$  であり、 $Q_3$  は  $-S-$  であり、 $X_1$  および  $R_5$  のそれぞれは、水素、ジウテリウム、置換されているアルキル、および置換されていないアルキルから独立して選択され、 $Q_a$  は  $C=O$  であり、 $Q_b$  は、 $C=O$  または  $CH_2$  であり、 $n$  は 2 であり、 $X$  は  $C=O$  であり、 $R_1$  および  $R_2$  の一方は、

50

## 【化 1 3 2】



であり、 $R_1$  および  $R_2$  の他方は、H、置換されているアルキル、または置換されていないアルキルであり、 $X_3$  はOであり、 $m$  は1であり、 $X_2$  は、NHまたはCH<sub>2</sub>であり、 $R_8$  は、置換されているC<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリールまたは置換されている5 ~ 10員ヘテロアリールである。

## 【0208】

一部の実施形態は、式(II)の化合物および少なくとも1つの薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。一部の実施形態は、式(II)の化合物の薬学的に許容される塩または溶媒和物および少なくとも1つの薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。式(II)の化合物に関する定義は、上で説明したものと同一である。

## 【0209】

一部の実施形態は、式(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe)または(IIf)の化合物、および少なくとも1つの薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。一部の実施形態は、式(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe)または(IIf)の化合物の薬学的に許容される塩または溶媒和物、および少なくとも1つの薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。式(II)の化合物に関する定義は、上で説明したものと同一である。

## 【0210】

一部の実施形態は、サイトカインに関連する疾患、障害、または状態を処置する、改善する、または予防する方法であって、治療有効量の式(II)の化合物を投与するステップを含む方法を提供する。一部の実施形態は、サイトカインに関連する疾患、障害、または状態を処置する、改善する、または予防する方法であって、治療有効量の式(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe)または(IIf)の化合物を投与するステップを含む方法を提供する。一部の実施形態は、サイトカインに関連する疾患、障害、または状態を処置する、改善する、または予防する方法であって、式(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe)または(IIf)の化合物の薬学的に許容される塩または溶媒和物を投与するステップを含む方法を提供する。式(II)の化合物に関する定義は、上で説明したものと同一である。

## 【0211】

一部の実施形態では、疾患、障害、または状態は、炎症、線維筋痛症、関節リウマチ、骨関節炎、強直性脊椎炎、乾癬、乾癬性関節炎、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、ブドウ膜炎、炎症性肺疾患、慢性閉塞性肺疾患、アルツハイマー病、およびがんから選択される。

## 【0212】

一部の実施形態は、サイトカイン活性を阻害する方法であって、細胞を式(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe)または(IIf)の化合物に接触させるステップを含む方法を提供する。一部の実施形態は、サイトカイン活性を阻害する方法であって、細胞を式(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe)または(IIf)の化合物の薬学的に許容される塩または溶媒和物に接触させるステップを含む方法を提供する。式(II)の化合物に関する定義は、上で説明したものと同一である。

## 【0213】

10

20

30

40

50

一部の実施形態は、G S P T 1 の機能または不均衡に関連する疾患、障害または状態を処置する、改善するまたは予防する方法であって、治療有効量の式 ( I I )、( I I a )、( I I b )、( I I c )、( I I d )、( I I e ) または ( I I f ) の化合物を投与するステップを含む方法を提供する。一部の実施形態は、タンパク質の機能または不均衡に関連する疾患、障害または状態を処置する、改善するまたは予防する方法であって、式 ( I I )、( I I a )、( I I b )、( I I c )、( I I d )、( I I e ) または ( I I f ) の化合物の溶媒和物の薬学的に許容される塩を上記処置、改善または予防を必要とする被験体に投与するステップを含む方法を提供する。式 ( I I )、( I I a )、( I I b )、( I I c )、( I I d )、( I I e ) または ( I I f ) の化合物に関する定義は、上で説明したものと同一である。

10

#### 【 0 2 1 4 】

G S P T 1 の機能または不均衡に関連する疾患、障害、または状態を処置する、改善する、または予防するための方法の一部の実施形態では、疾患、障害、または状態は、がん（例えば、乳がん、肝細胞癌、胃がん、および前立腺がん）およびアストログリオーマから選択される。一部の実施形態では、がんは乳がんである。一部の実施形態では、がんは肝細胞癌である。一部の実施形態では、がんは胃がんである。一部の実施形態では、がんは前立腺がんである。一部の実施形態では、疾患、障害、または状態は、アストログリオーマである。

#### 【 0 2 1 5 】

一部の実施形態は、G S P T 1 活性を阻害する方法であって、細胞を式 ( I I )、( I I a )、( I I b )、( I I c )、( I I d )、( I I e ) または ( I I f ) の化合物に接触させるステップを含む方法を提供する。一部の実施形態は、G S P T 1 活性を阻害する方法であって、細胞を式 ( I I )、( I I a )、( I I b )、( I I c )、( I I d )、( I I e ) または ( I I f ) の化合物の薬学的に許容される塩に接触させるステップを含む方法を提供する。式 ( I ) の化合物に関する定義は、上で説明したものと同一である。

20

#### 【 0 2 1 6 】

一部の実施形態は、G S P T 1 機能不全に関連する疾患、障害、または状態を処置する、改善する、または予防する方法であって、治療有効量の式 ( I I )、( I I a )、( I I b )、( I I c )、( I I d )、( I I e ) もしくは ( I I f ) の化合物、またはその薬学的に許容される塩を、上記処置、改善または予防を必要とする被験体に投与するステップを含む方法を提供する。

30

#### 【 0 2 1 7 】

一部の実施形態では、疾患、障害、または状態は、がんである。一部の実施形態では、がんは、乳がん、肝細胞癌、胃がん、および前立腺がんから選択される。一部の実施形態では、疾患、障害、または状態は、アストログリオーマである。

#### 【 0 2 1 8 】

一部の実施形態は、サイトカイン、a i o l o s、i k a r o s、h e l i o s、C K 1、および上述のもののいずれかの組合せから選択されるタンパク質に関連する疾患、障害、または状態を処置する、改善する、または予防する方法であって、治療有効量の式 ( I I )、( I I a )、( I I b )、( I I c )、( I I d )、( I I e ) もしくは ( I I f ) の化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与するステップを含む方法を提供する。

40

#### 【 0 2 1 9 】

一部の実施形態では、疾患、障害または状態は、炎症、線維筋痛症、関節リウマチ、骨関節炎、強直性脊椎炎、乾癬、乾癬性関節炎、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、ブドウ膜炎、炎症性肺疾患、慢性閉塞性肺疾患、アルツハイマー病およびがんから選択される。

#### 【 0 2 2 0 】

一部の実施形態は、タンパク質活性を阻害する方法であって、細胞を式 ( I I )、( I

50

I a)、(I I b)、(I I c)、(I I d)、(I I e)もしくは(I I f)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に接触させるステップを含み、タンパク質が、a i o l o s、i k a r o s、h e l i o s、C K 1、サイトカイン、または上述のもののいずれかの組合せである、方法を提供する。

【0221】

一部の実施形態は、皮膚がんのリスクを低下させることを必要とする被験体において皮膚がんのリスクを低下させる方法であって、有効量の式(I I)、(I I a)、(I I b)、(I I c)、(I I d)、(I I e)もしくは(I I f)の化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与するステップを含む方法を提供する。

【0222】

一部の実施形態は、被験体において皮膚障害、疾患、または状態を処置する、改善する、または予防するための方法であって、治療有効量の式(I I)、(I I a)、(I I b)、(I I c)、(I I d)、(I I e)もしくは(I I f)の化合物、またはその薬学的に許容される塩を、被験体に投与するステップを含む方法を提供する。一部の実施形態では、皮膚障害、疾患、または状態は、日焼けまたは皮膚色素沈着減少である。

【0223】

一部の実施形態は、被験体において皮膚障害、疾患、または状態を処置する、改善する、または予防するための方法であって、治療有効量の式(I I)、(I I a)、(I I b)、(I I c)、(I I d)、(I I e)もしくは(I I f)の化合物、またはその薬学的に許容される塩を、被験体に投与するステップを含む方法を提供する。

【0224】

一部の実施形態は、皮膚色素沈着を増加させることを必要とする被験体において皮膚色素沈着を増加させるための方法であって、治療有効量の式(I I)、(I I a)、(I I b)、(I I c)、(I I d)、(I I e)もしくは(I I f)の化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与するステップを含む方法を提供する。一部の実施形態では、投与するステップは、皮膚を治療有効量の式(I I)、(I I a)、(I I b)、(I I c)、(I I d)、(I I e)もしくは(I I f)、またはその薬学的に許容される塩に接触させるステップを含む。

【0225】

一部の実施形態は、ユーメラニンレベルを増加させることを必要とする被験体においてユーメラニンレベルを増加させるための方法であって、治療有効量の式(I I)、(I I a)、(I I b)、(I I c)、(I I d)、(I I e)もしくは(I I f)の化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与するステップを含む方法を提供する。一部の実施形態では、投与するステップは、皮膚を治療有効量の式(I I)、(I I a)、(I I b)、(I I c)、(I I d)、(I I e)もしくは(I I f)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に接触させるステップを含む。

【0226】

一部の実施形態は、p 5 3活性を増加させるための方法であって、細胞を式(I I)、(I I a)、(I I b)、(I I c)、(I I d)、(I I e)もしくは(I I f)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に接触させるステップを含む方法を提供する。一部の実施形態は、MDM 2活性を低下させるための方法であって、細胞を式(I I)、(I I a)、(I I b)、(I I c)、(I I d)、(I I e)もしくは(I I f)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に接触させるステップを含む方法を提供する。

【0227】

一部の実施形態では、上記を必要とする被験体は、野生型G S P T 1、p 5 3、MDM 2、C K 1、a i o l o s、h e l i o s、またはi k a r o sの1つまたは複数を有することが公知である。一部の実施形態では、上記を必要とする被験体は、異常なG S P T 1、p 5 3、MDM 2、C K 1、a i o l o s、h e l i o s、またはi k a r o sの1つまたは複数を有することが公知である。

【0228】

10

20

30

40

50

一部の実施形態では、式 ( I I )、( I I a )、( I I b )、( I I c )、( I I d )、( I I e ) または ( I I f ) の化合物は、第 2 の治療剤と組み合わせて投与される。一部の実施形態では、第 2 の治療剤は、抗炎症剤、抗がん剤、免疫刺激剤および免疫抑制剤から選択される。一部の実施形態では、第 2 の治療剤は、抗がん剤である。

【 0 2 2 9 】

好ましい実施形態の化合物の 1 つまたは複数は、その薬学的に許容される塩、溶媒和物、活性代謝産物、互変異性体またはプロドラッグの形態で提供することができる。一部の実施形態は、治療有効量の化合物を含む医薬組成物中で提供することができる。一部の実施形態では、医薬組成物はまた、少なくとも 1 つの薬学的に許容される不活性成分も含有する。医薬組成物は、静脈内注射、皮下注射、経口投与、口内投与、吸入、経鼻投与、局所投与、経皮投与、眼科的投与または耳投与用に製剤化され得る。医薬組成物は、錠剤、丸剤、カプセル剤、液剤、吸入剤、点鼻噴霧液剤、坐剤、懸濁剤、ゲル剤、コロイド剤、分散剤、液剤、エマルション剤、軟膏剤、ローション剤、点眼剤または点耳剤の形態であり得る。

10

【 0 2 3 0 】

一部の実施形態では、医薬組成物は、皮膚の局所適用用のゲル剤、塗擦剤 ( s a l v e )、軟膏剤、クリーム剤、エマルション剤、またはペースト剤として製剤化されたものである。

【 0 2 3 1 】

好ましい実施形態の医薬組成物は、好ましい実施形態の化合物以外の、1 つまたは複数の追加の治療活性剤をさらに含むことができる。このような活性物質は、以下に限定されないが、抗炎症剤、抗がん剤、免疫刺激剤および免疫抑制剤を含むことができる。

20

【 0 2 3 2 】

本明細書に記載されている化合物、方法および組成物の他の目的、特色および利点は、以下の詳細な説明から明白になろう。しかし、本開示の趣旨および範囲内の様々な変更および修正は、この詳細な説明から当業者に明らかになるので、詳細な説明および具体例は、具体的な実施形態を示しながら、例示により提示されているに過ぎないことを理解すべきである。

定義

【 0 2 3 3 】

特に定義されない限り、本明細書において使用される技術的および科学的用語はすべて、当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書において参照されている特許、出願、公開出願および他の刊行物はすべて、特に明記されていない限り、それらの全体が参照により組み込まれている。本明細書における用語に対して複数の定義が存在する場合、特に明記されていない限り、このセクション中の定義が優先する。単数形「 a 」、「 a n 」および「 t h e 」は、本明細書および添付されている特許請求の範囲において使用する場合、文脈が特に明白に示さない限り、複数の参照物を含む。特に示さない限り、質量分光測定法、NMR、HPLC、タンパク質化学、生化学、組換え DNA 技法および薬理学の従来の方法が用いられる。「または」または「および」の使用は、特に明記しない限り、「および/または」を意味する。さらに、用語「含んでいる ( i n c l u d i n g )」、「ならびに「含む ( i n c l u d e )」、「含む ( i n c l u d e s )」および「含まれている ( i n c l u d e d )」などの他の形態の使用は、限定するものではない。用語「含む ( c o m p r i s e ( s ) )」および「含んでいる ( c o m p r i s i n g )」は、移行句中または特許請求の範囲の本体中に関わらず、本明細書で使用する場合、オープンエンドの意味を有するものとして解釈されたい。すなわち、上記用語は、句「少なくとも有する ( h a v i n g a t l e a s t )」または「少なくとも含んでいる ( i n c l u d i n g a t l e a s t )」と同義的に解釈されたい。用語「含んでいる ( c o m p r i s i n g )」は、プロセスの文脈において使用される場合、プロセスが、少なくとも記載されているステップを含むが、追加のステップを含んでもよいことを意味する。用語「含んでいる ( c o m p r i s i n g )」は、化合物、組成物またはデバイスの文脈において使用される場合、化合物、組成物またはデバイスが、少なくとも記載されている特色ま

30

40

50

たは構成要素を含むが、追加の特色または構成要素を含んでもよいことを意味する。

【0234】

本明細書において使用されるセクションの見出しは、整理目的に過ぎず、記載されている主題を限定するものとして解釈すべきではない。

【0235】

本明細書で使用する場合、一般的な有機物の略語は、以下の通り定義される：

	摂氏度の温度	
DCM	ジクロロスルホキシド（メチレンクロリド）	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
EDCI	1 - エチル - 3 - （3 - ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド	10
EA	酢酸エチル	
g	グラム	
h または hr	時間（H）	
HCl	塩酸	
HOBT	ヒドロキシベンゾトリアゾール	
IL	インターロイキン	
LPS	リボポリサッカライド	
M - CSF	マクロファージコロニー刺激因子	
MeOH	メタノール	
MS	質量分析法	20
mg	ミリグラム	
mL	ミリリットル	
NaCl	塩化ナトリウム	
NaOH	水酸化ナトリウム	
NBS	N - プロモスクシンイミド	
PBMC	末梢血単核細胞	
PG	保護基	
ppt	沈殿物	
psi	ポンド / 平方インチ	
RPMI	ロズウェルパーク記念研究所培地	30
rt	室温	
TNF	腫瘍壊死因子	
μL	マイクロリットル	
μM	マイクロモル濃度	
wt .	重量	

【0236】

用語「共投与」および同様の用語は、本明細書で使用する場合、幅広い用語であり、当業者に、その通常かつ慣用的な意味（および、特別なまたはカスタマイズされた意味に限定されない）を提示するべきものであり、単一患者への選択された治療剤の投与を非限定的に指し、活性物質が、同一もしくは異なる投与経路により投与されるか、または同一もしくは異なる時間に投与される、処置レジメンを含むことが意図されている。

【0237】

用語「有効量」および「治療有効量」は、幅広い用語であり、当業者に、その通常かつ慣用的な意味（および、特別なまたはカスタマイズされた意味に限定されない）を提示するべきものであり、処置される疾患もしくは状態の1つまたは複数の症状をある程度、軽減するのに十分な量の活性物質または化合物が投与されることを非限定的に指す。結果は、疾患の徴候、症状もしくは原因の低減および / または緩和、あるいは生物系の任意の他の所望の改変とすることができる。例えば、治療的に使用するための「有効量」は、疾患の症状の臨床的に大幅な低下をもたらすのに必要な、本明細書において開示されている化合物を含む組成物の量である。任意の個体の場合における適切な「有効」量は、用量漸増

10

20

30

40

50

試験などの技法を使用して決定することができる。薬物が米国食品医薬品局（FDA）または対応する外国の医薬品庁により承認されている場合、「治療有効量」とは、特定された疾患または状態を処置するために、FDAまたはその対応する外国の医薬品庁により承認されている投薬量を必要に応じて指す。

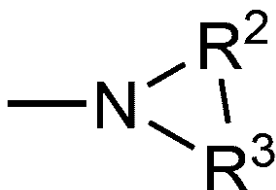
#### 【0238】

用語「医薬組合せ」は、本明細書で使用する場合、幅広い用語であり、当業者に、その通常かつ慣用的な意味（および、特別なまたはカスタマイズされた意味に限定されない）を提示するべきものであり、1つ超の活性成分を混合または組み合わせ得られる生成物を非限定的に指し、活性成分の固定組合せと非固定組合せの両方を含む。用語「固定組合せ」は、活性成分、例えば好ましい実施形態の化合物および共作用物質（co-agent）の両方を、単一の実体または投薬量の形態で、患者に同時に投与することを意味する。用語「非固定組合せ」は、活性成分、例えば好ましい実施形態の化合物および共作用物質を、特定の介入時間制限を設けずに、同時に（simultaneously）、一緒に（concurrently）または逐次的に、のいずれかで、個別の実体として患者に投与することを意味し、この場合、このような投与は、患者の身体において、2つの化合物の有効レベルをもたらす。後者は、カクテル療法、例えば3つまたはそれ超の活性成分の投与にも当てはまる。

#### 【0239】

本明細書で使用する場合、非限定的に、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_9$  および  $R_{10}$  などの任意の「R」基は、示されている原子に結合することができる置換基を表す。R基は、置換されていても、置換されていなくてもよい。2つの「R」基が、「一緒になって」と記載されている場合、R基、およびそれらが結合している原子は、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたは複素環を形成することができる。例えば、非限定的に、 $R^2$  および  $R^3$ 、または  $R^2$ 、 $R^3$  もしくは  $R^4$  とそれが結合している原子が、「一緒になって」または「一緒に連結して」と示されている場合、それらは、互いに共有結合により結合して、環：

#### 【化133】



を形成することを意味する。

#### 【0240】

基が「必要に応じて置換されている」と記載されている場合はいつも、その基は、置換されていなくても、示されている置換基の1つまたは複数で置換されていてもよい。同様に、基が「置換されていないか、または置換されている」と記載されている場合、置換されていれば、置換基は、示されている置換基の1つまたは複数から選択することができる。置換基が示されていない場合、示されている「必要に応じて置換されている」または「置換されている」基が、アルキル（例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチル（分枝状および直鎖状）、およびヘキシル（分枝状および直鎖状））、アルケニル（例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、*n*-ブテニル、イソブテニル、ペンテニル（分枝状および直鎖状）、およびヘキセニル（分枝状および直鎖状））、アルキニル（例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル（分枝状および直鎖状）、およびヘキシニル（分枝状および直鎖状））、シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルなどの  $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル基、ならびに架橋、縮合、およびスピロ  $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル基などの二環式  $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル基）、シクロアルケニル（例えば、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、およびシクロオクテニルなどの単一の炭素 -

炭素二重結合を含む環、ならびにシクロヘキサ - 1 , 3 - ジエンおよびシクロヘプタ - 1 , 3 - ジエンなどの2つまたはそれよりも多い炭素 - 炭素二重結合を有する環)、シクロアルキニル(例えば、シクロヘプチニル、およびシクロオクチニル)、アリール(例えば、フェニルおよびナフチル)、ヘテロアリール(例えば、1個の窒素原子、2個の窒素原子、3個の窒素原子、4個の窒素原子、1個の酸素原子、1個の硫黄原子、1個の酸素原子および1または2個の窒素原子、ならびに1個の硫黄原子および1または2個の窒素原子を有する単環式および二環式3 ~ 10員ヘテロアリール基)、ヘテロシクリル(例えば、1個の窒素原子、2個の窒素原子、3個の窒素原子、4個の窒素原子、1個の酸素原子、1個の硫黄原子、1個の酸素原子および1または2個の窒素原子、ならびに1個の硫黄原子および1または2個の窒素原子を有する単環式および二環式(縮合、架橋、およびスピロを含めた)3 ~ 10員ヘテロシクリル基)、アラルキル(例えば、フェニル(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキル)およびナフチル(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキル))、ヘテロアラルキル(例えば、1個の窒素原子、2個の窒素原子、3個の窒素原子、4個の窒素原子、1個の酸素原子、1個の硫黄原子、1個の酸素原子および1または2個の窒素原子、ならびに1個の硫黄原子および1または2個の窒素原子を有する単環式および二環式3 ~ 10員ヘテロアリール(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキル)基)、(ヘテロシクリル)アルキル(例えば、1個の窒素原子、2個の窒素原子、3個の窒素原子、4個の窒素原子、1個の酸素原子、1個の硫黄原子、1個の酸素原子および1または2個の窒素原子、ならびに1個の硫黄原子および1または2個の窒素原子を有する単環式および二環式(縮合、架橋、およびスピロを含めた)3 ~ 10員ヘテロシクリル(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキル)基)、(シクロアルキル)アルキル(例えば、シクロプロピル(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキル)、シクロブチル(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキル)、シクロヘキシル(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキル)、シクロヘプチル(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキル)、およびシクロオクチル(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキル)などのC<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>シクロアルキル(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキル)基、ならびに架橋、縮合、およびスピロC<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>シクロアルキル(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキル)基などの二環式C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>シクロアルキル(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキル)基)、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ(例えば、メトキシメチルエーテル、テトラヒドロピラニルエーテル、t - ブチルエーテル、アリルエーテル、ベンジルエーテル、シリルエーテル、酢酸エステル、安息香酸エステル、またはピバル酸エステル)、アルコキシ(例えば、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、イソプロポキシ、n - ブトキシ、イソブトキシ、tert - ブトキシ、ペントキシ(分枝状および直鎖状)、およびヘキソキシ(分枝状および直鎖状))、アリールオキシ(例えば、フェノキシまたはナフチルオキシ)、アシル(例えば、ホルミルまたはアセチル)、シアノ、ハロゲン(例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨード)、チオカルボニル、ヘテロシクリル(アルコキシ)(例えば、モルホリノ(エトキシ)、モルホリノ(n - プロポキシ)、モルホリノ(n - ブトキシ)、ピペリジニル(エトキシ)、ピペリジニル(n - プロポキシ)、ピペリジニル(n - ブトキシ)、ピペラジニル(エトキシ)、ピペラジニル(n - プロポキシ)、およびピペラジニル(n - ブトキシ)など、1個の窒素原子、2個の窒素原子、3個の窒素原子、4個の窒素原子、1個の酸素原子、1個の硫黄原子、1個の酸素原子および1または2個の窒素原子、ならびに1個の硫黄原子または1もしくは2個の窒素原子を有するヘテロシクリル基を含む単環式および二環式(縮合、架橋、およびスピロ)3 ~ 10員ヘテロシクリル(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルコキシ)基を含めた、3 ~ 10員ヘテロシクリル(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルコキシ))、C - アミド(例えば、カルボキサミド、N , N - ジメチルカルボキサミド、N , N - ジメチルカルボキサミド、およびN - メチル - N - フェニルカルボキサミド)、N - アミド(例えば、ホルムアミド、アセトアミド、およびフェニルアセトアミド)、C - カルボキシ(例えば、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキルエステル、アラルキルエステル、およびC<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub>アリールエステル)、保護C - カルボキシ(例えば、S - t - ブチルエステルまたは1 , 3 - オキサゾリン)、O - カルボキシ(例えば、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキルカルボキシレート、アラルキルカルボキシレート、およびC<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub>アリールカルボキシレート)、ニトロ、シリル(例えば、トリ - メチルシリル、トリ - エチルシリル、トリ - イソプロピルシリル、およびt - ブチルジメチルシリル)、ハロアルキル(例えば、- CH<sub>2</sub>F、- C

$\text{HF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、および $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ など、1個のフッ素原子、2個のフッ素原子、3個のフッ素原子、4個のフッ素原子、5個のフッ素原子、1個の塩素原子、2個の塩素原子、3個の塩素原子、またはそれらの任意の組合せを有する $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルキル基を含めた、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ フルオロアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ クロロアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ クロロフルオロアルキル)、ハロアルコキシ(例えば、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、および $-\text{OCF}_2\text{CF}_3$ など、1個のフッ素原子、2個のフッ素原子、3個のフッ素原子、4個のフッ素原子、5個のフッ素原子、1個の塩素原子、2個の塩素原子、3個の塩素原子、またはそれらの任意の組合せを有する $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルコキシ基を含めた、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルコキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ フルオロアルコキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ クロロアルコキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ クロロフルオロアルコキシ)、トリハロメタンスルホニル(例えば、トリフルオロメタンスルホニル)、トリハロメタンスルホンアミド(例えば、トリフルオロメタンスルホンアミド)、アミノ、ジアルキルアミノ(アルキル)(例えば、ジメチルアミノ( $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル)、ジエチルアミノ( $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル)、ジイソプロピルアミノ( $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル)、メチルエチルアミノ(methylethylmino)( $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル)、ジメチルアミノ(エチル)、ジエチルアミノ(エチル)、ジイソプロピルアミノ(エチル)、およびメチルエチルアミノ(エチル))、一置換アミノ基(例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル(アルキル)、アラルキルまたはヘテロアラルキル、ヘテロシクリル(アルキル)で置換されているアミノ基)、二置換アミノ基(例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル(アルキル)、アラルキルおよびヘテロアラルキル、ヘテロシクリル(アルキル)から独立して選択される2つの基で置換されているアミノ基)、およびそれらの保護誘導体(例えば、9-フルオレニルメチルカルバメート、t-ブチルカルバメート、ベンジルカルバメート、アセトアミド、トリフルオロアセトアミド、フタルイミド、ベンジルアミン、トリフェニルアミン、ベンジリデンアミン、およびp-トルエンスルホンアミド)から個別にかつ独立して選択される、1つまたは複数の基で個別にかつ独立して置換されていてもよいことを意味する。

#### 【0241】

本明細書で使用する場合、「a」および「b」が整数である「 $\text{C}_a \sim \text{C}_b$ 」は、アルキル、アルケニルもしくはアルキニル基における炭素原子数、またはシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリールもしくはヘテロシクリル基の環における炭素原子数を指す。すなわち、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル環、シクロアルケニル環、シクロアルキニル環、アリール環、ヘテロアリール環またはヘテロシクリル環は、「a」～「b」個(これらを含む)の炭素原子を含有することができる。したがって、例えば、「 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル」基は、1～4個の炭素を有するすべてのアルキル基、すなわち、 $\text{CH}_3$ -、 $\text{CH}_3\text{CH}_2$ -、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ -、 $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ -、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$ -および $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ -を指す。同様に、例えば、ヘテロシクリル基は、3～10個の全原子(炭素およびヘテロ原子)を含む3～10員ヘテロシクリル基など、「a」～「b」個(これらを含む)の全原子を含有することができる。「a」および「b」が、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基に関して示されていない場合、これらの定義において記載されている最も幅広い範囲とみなされるべきである。

#### 【0242】

本明細書で使用する場合、「アルキル」とは、完全な飽和(二重結合も三重結合もない)炭化水素基を含む、直鎖状または分枝状炭化水素鎖を指す。アルキル基は、1～20個の炭素原子(本発明において、出現する場合、常に、「1～20」などの数値範囲は、所与の範囲中の各整数を指す。例えば、「1～20個の炭素原子」は、アルキル基が、1個

の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子など、最大で20個（これを含む）の炭素原子からなり得ることを意味するが、本定義はまた、数値範囲がなんら示されていない用語「アルキル」の存在にも及ぶ）を有することがある。アルキル基は、1～10個の炭素原子を有する中サイズのアルキルであることもある。アルキル基は、1～6個の炭素原子を有する低級アルキルであることもある。化合物のアルキル基は、「C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル」または類似の名称として示すことができる。単なる例として、「C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル」は、アルキル鎖中に1～4個の炭素原子が存在すること、すなわちアルキル鎖は、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチルおよびt-ブチルから選択されることを示す。典型的なアルキル基には、決して以下に限定されないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、三級ブチル、ペンチルおよびヘキシルが含まれる。アルキル基は、置換されていても、置換されていなくてもよい。

10

**【0243】**

本明細書で使用する場合、「アルケニル」とは、直鎖状または分枝状炭化水素鎖中に、1つまたは複数の二重結合を含有する、本明細書で定義されているアルキル基を指す。アルケニル基は、置換されていなくても、置換されていてもよい。

**【0244】**

本明細書で使用する場合、「アルキニル」とは、直鎖状または分枝状炭化水素鎖中に、1つまたは複数の三重結合を含有する、本明細書で定義されているアルキル基を指す。アルキニル基は、置換されていなくても、置換されていてもよい。

20

**【0245】**

本明細書で使用する場合、「シクロアルキル」および「カルボシクリル」とは、完全に飽和の（二重結合または三重結合がない）単環式または多環式（例えば、二環式）炭化水素環系を指す。環が、2つまたはそれ超の環を含む場合、環は、縮合型で一緒に連結していてもよい。シクロアルキル基は、環中に3～10個の原子、または環中に3～8個の原子を含有することができる。シクロアルキル基は、置換されていなくても、置換されていてもよい。典型的なシクロアルキル基には、決して以下に限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルが含まれる。

**【0246】**

本明細書で使用する場合、「シクロアルケニル」とは、少なくとも1つの環中に1つまたは複数の二重結合を含有する、単環式または多環式（例えば、二環式）炭化水素環系を指すが、二重結合が1つより多く存在する場合、これは、すべての環全体にわたり、完全に非局在化したパイ電子系を形成し得ない（そうでない場合、この基は、本明細書で定義されている「アリール」になる）。環が、2つまたはそれ超の環を含む場合、環は、縮合型で一緒に連結していてもよい。シクロアルケニル基は、置換されていなくても、置換されていてもよい。

30

**【0247】**

本明細書で使用する場合、「シクロアルキニル」とは、少なくとも1つの環中に1つまたは複数の三重結合を含有する単環式または多環式（例えば、二環式）炭化水素環系を指す。三重結合が1つより多く存在する場合、三重結合は、すべての環全体にわたり、完全に非局在化したパイ電子系を形成し得ない。環が、2つまたはそれ超の環を含む場合、環は、縮合型で一緒に連結していてもよい。シクロアルキニル基は、置換されていなくても、置換されていてもよい。

40

**【0248】**

本明細書で使用する場合、「アリール」は、少なくとも1つの環全体にわたり、完全に非局在化したパイ電子系を有する、炭素環式（すべてが炭素）単環式または多環式（例えば、二環式）芳香族環系（例えば、2つの炭素環式環が、化学結合を共有する、縮合環系、架橋環系またはスピロ環系（例えば、1つもしくは複数のアリール環または非アリール環を有する1つまたは複数のアリール環）を含む）を指す。アリール基中の炭素原子数は

50

、様々となり得る。例えば、アリール基は、 $C_6 \sim C_{14}$  アリール基、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール基またはフェニル基であり得る。アリール基の例には、以下に限定されないが、ベンゼン、ナフタレンおよびアズレンが含まれる。アリール基は、置換されていて、置換されていないかともよい。

【0249】

本明細書で使用する場合、「シクロアルキル（アルキル）」および「シクロアルキル（アルキル）」とは、低級アルキレン基を介して、置換基として連結しているシクロアルキル基を指す。シクロアルキル（アルキル）基の低級アルキレンおよびシクロアルキルは、置換されていて、置換されていないかともよい。例には、以下に限定されないが、シクロプロピルアルキル、シクロブチルアルキル、シクロペンチルアルキル、シクロヘキシルアルキル、シクロヘプチルアルキル、およびシクロオクチルアルキルが含まれる。シクロアルキル（アルキル）基が置換されている場合、置換は、シクロアルキル（アルキル）基のシクロアルキル部分、シクロアルキル（アルキル）基のアルキル部分で、またはシクロアルキル（アルキル）基のシクロアルキル部分およびアルキル部分の両方であってもよい。

【0250】

本明細書で使用する場合、「アラルキル」および「アリール（アルキル）」とは、低級アルキレン基を介して、置換基として連結しているアリール基を指す。アラルキルの低級アルキレンおよびアリール基は、置換されていて、置換されていないかともよい。例には、以下に限定されないが、フェニルアルキル（phenylalkyl）（ベンジルなど）およびナフチルアルキルが含まれる。アリール（アルキル）基は、置換されていて、置換されていないかともよい。アリール（アルキル）基が置換されている場合、置換は、アリール（アルキル）基のアリール部分、アリール（アルキル）基のアルキル部分で、またはアリール（アルキル）基のアリール部分およびアルキル部分の両方であってもよい。

【0251】

本明細書で使用する場合、「ヘテロアリール」とは、1個または複数のヘテロ原子、すなわち、以下に限定されないが、窒素、酸素および硫黄を含めた炭素以外の元素、ならびに少なくとも1つの芳香族環を含有する、単環式または多環式（例えば、二環式）芳香族環系（完全に非局在化しているパイ電子系を有する少なくとも1つの環を有する環系）を指す。ヘテロアリール基の環中の原子数は、様々となり得る。例えば、ヘテロアリール基は、環中に4～14個の原子、環中に5～10個の原子、または環中に5～6個の原子を含有することができる。さらに、用語「ヘテロアリール」は、2つの環（例えば、少なくとも1つのアリール環と少なくとも1つのヘテロアリール環、または少なくとも2つのヘテロアリール環）が、少なくとも1つの化学結合を共有する、縮合環系を含む。ヘテロアリール環の例には、以下に限定されないが、フラン、フラザン、チオフェン、ベンゾチオフェン、フタラジン、ピロール、オキサゾール、ベンゾオキサゾール、1,2,3-オキサジアゾール、1,2,4-オキサジアゾール、チアゾール、1,2,3-チアジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、ベンゾチアゾール、イミダゾール、ベンゾイミダゾール、インドール、インダゾール、ピラゾール、ベンゾピラゾール、イソオキサゾール、ベンゾイソオキサゾール、イソチアゾール、トリアゾール、ベンゾトリアゾール、チアジアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、プリン、プテリジン、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、キノキサリン、シンノリンおよびトリアジンが含まれる。ヘテロアリール基は、置換されていて、置換されていないかともよい。

【0252】

本明細書で使用する場合、「ヘテロ環式」または「ヘテロシクリル」とは、炭素原子が1～5個のヘテロ原子と一緒にあって、前記環系を構成する、3員、4員、5員、6員、7員、8員、9員、10員、最大18員の単環式、二環式および三環式環系を指す。ヘテロシクリル基は、置換されていて、置換されていないかともよい。複素環は、このように位置している1つまたは複数の不飽和結合を必要に応じて含有することができるが、完全に非局在化しているパイ電子系は、すべての環全体に発生していない。ヘテロ原子は、酸素、硫黄および窒素から独立して選択される。複素環は、1つまたは複数のカルボニルま

10

20

30

40

50

たはチオカルボニル官能基をさらに含有して、定義が、ラクタム、ラクトン、環式イミド、環式チオイミドおよび環式カルバメートなどのオキソ系ならびにチオ系を含むようになることができる。環が、2つまたはそれ超の環を含む場合、環は、縮合型で一緒に連結していてもよい。さらに、ヘテロ環中のいかなる窒素も、四級化されていてもよい。このような「ヘテロ環式」基の例には、以下に限定されないが、1,3-ジオキシン、1,3-ジオキサン、1,4-ジオキサン、1,2-ジオキソラン、1,3-ジオキソラン、1,4-ジオキソラン、1,3-オキサチアン、1,4-オキサチン、1,3-オキサチオラン、1,3-ジチオール、1,3-ジチオラン、1,4-オキサチアン、テトラヒドロ-1,4-チアジン、2H-1,2-オキサジン、マレイミド、スクシンイミド、バルビツール酸、チオバルビツール酸、ジオキソピペラジン、ヒダントイン、ジヒドロウラシル、トリオキサン、ヘキサヒドロ-1,3,5-トリアジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、イソオキサゾリン、イソオキサゾリジン、オキサゾリン、オキサゾリジン、オキサゾリジノン、チアゾリン、チアゾリジン、モルホリン、オキシラン、ペペリジンN-オキシド、ペペリジン、ペペラジン、ピロリジン、ピロリドン、ピロリジオン、4-ペペリドン、ピラゾリン、ピラゾリジン、2-オキソピロリジン、テトラヒドロピラン、4H-ピラン、テトラヒドロチオピラン、チアモルホリン、チアモルホリンスルホキシド、チアモルホリンスルホンおよびそれらのベンゾ縮合類縁体（例えば、ベンゾイミダゾリジノン、テトラヒドロキノリン、3,4-メチレンジオキシフェニル）が含まれる。

#### 【0253】

本明細書で使用する場合、「ヘテロアラルキル」および「ヘテロアリール（アルキル）」とは、低級アルキレン基を介して、置換基として連結しているヘテロアリール基を指す。ヘテロアラルキルの低級アルキレンおよびヘテロアリール基は、置換されていても、置換されていなくてもよい。例には、以下に限定されないが、2-チエニルアルキル、3-チエニルアルキル、フリルアルキル、チエニルアルキル、ピロリルアルキル、ピリジルアルキル、イソオキサゾリルアルキルおよびイミダゾリルアルキルならびにそれらのベンゾ縮合類縁体が含まれる。ヘテロアリール（アルキル）基は、置換されていても、置換されていなくてもよい。ヘテロアリール（アルキル）基が置換されている場合、置換は、ヘテロアリール（アルキル）基のヘテロアリール部分、ヘテロアリール（アルキル）基のアルキル部分で、またはヘテロアリール（アルキル）基のヘテロアリール部分およびアルキル部分の両方であってもよい。

#### 【0254】

本明細書で使用する場合、「ヘテロアリシクリル（アルキル）」および「ヘテロシクリル（アルキル）」とは、低級アルキレン基を介して、置換基として連結しているヘテロ環式またはヘテロ脂環式基を指す。（ヘテロアリシクリル）アルキルの低級アルキレンおよびヘテロシクリルは、置換されていても、置換されていなくてもよい。例には、以下に限定されないが、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル（メチル）、ペペリジン-4-イル（エチル）、ペペリジン-4-イル（プロピル）、テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル（メチル）および1,3-チアジナン-4-イル（メチル）が含まれる。ヘテロシクリル（アルキル）基は、置換されていても、置換されていなくてもよい。ヘテロシクリル（アルキル）基が置換されている場合、置換は、ヘテロシクリル（アルキル）基のヘテロシクリル部分、ヘテロシクリル（アルキル）基のアルキル部分で、またはヘテロシクリル（アルキル）基のヘテロシクリル部分およびアルキル部分の両方であってもよい。

#### 【0255】

本明細書で使用する場合、「ヘテロアリシクリル（アルコキシ）」および「ヘテロシクリル（アルコキシ）」とは、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基を介して、置換基として連結しているヘテロ環式またはヘテロ脂環式基を指し、ヘテロ環式またはヘテロ脂環式基は、ヘテロ環式またはヘテロ脂環式基の炭素原子またはヘテロ原子を介して、アルコキシ基の炭素原子に連結している。（ヘテロアリシクリル）アルコキシの $C_1 \sim C_6$ アルコキシおよびヘテロシクリルは、置換されていても、置換されていなくてもよい。例には、以下に限定されないが、モルホリノ（エトキシ）、モルホリノ（n-プロポキシ）、モルホリノ（n-

10

20

30

40

50

プトキシ)、ピペリジニル(エトキシ)、ピペリジニル(n-プロポキシ)、ピペリジニル(n-プトキシ)、ピペラジニル(エトキシ)、ピペラジニル(n-プロポキシ)、およびピペラジニル(n-プトキシ)が含まれる。

【0256】

「低級アルキレン基」は、その末端炭素原子を介して、分子断片に連結するための結合を形成する、直鎖状-CH<sub>2</sub>-テザリング基(tethering group)である。低級アルキレン基は、1~6個の炭素原子を含有する。例には、以下に限定されないが、メチレン(-CH<sub>2</sub>-)、エチレン(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、プロピレン(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)およびブチレン(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)が含まれる。低級アルキレン基は、低級アルキレン基の1個または複数の水素を、「置換されている」の定義で列挙されている置換基により置きかえることによって置換され得る。

10

【0257】

本明細書で使用する場合、「アルコキシ」とは、Rが、上で定義されているとおり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニルまたはシクロアルキニルである、式-ORを指す。アルコキシの非限定的なリストは、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、1-メチルエトキシ(イソプロポキシ)、n-プトキシ、イソ-プトキシ、sec-プトキシおよびtert-プトキシである。アルコキシは、置換されていても、置換されていなくてもよい。

【0258】

本明細書で使用する場合、「アシル」とは、カルボニル基を介して、置換基として連結している、上で定義されているとおり、水素、アルキル、アルケニル、アルキニルまたはアリールを指す。例には、ホルミル、アセチル、プロパノイル、ベンゾイルおよびアクリルが含まれる。アシルは、置換されていても、置換されていなくてもよい。

20

【0259】

本明細書で使用する場合、「ヒドロキシアルキル」は、1個または複数の水素原子が、ヒドロキシ基により置きかえられている、アルキル基を指す。例示的なヒドロキシアルキル基は、以下に限定されないが、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシプロピルおよび2,2-ジヒドロキシエチルを含む。ヒドロキシアルキルは、置換されていても、置換されていなくてもよい。

【0260】

30

本明細書で使用する場合、「ハロアルキル」とは、1個または複数の水素原子が、ハロゲンによって置きかえられている、アルキル基(例えば、モノ-ハロアルキル、ジ-ハロアルキルおよびトリ-ハロアルキル)を指す。このような基には、以下に限定されないが、クロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルおよび1-クロロ-2-フルオロメチル、2-フルオロイソブチルが含まれる。ハロアルキルは、置換されていても、置換されていなくてもよい。

【0261】

本明細書で使用する場合、「ハロアルコキシ」とは、1個または複数の水素原子が、ハロゲンによって置きかえられている、アルコキシ基(例えば、モノ-ハロアルコキシ、ジ-ハロアルコキシおよびトリ-ハロアルコキシ)を指す。このような基には、以下に限定されないが、クロロメトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシおよび1-クロロ-2-フルオロメトキシ、2-フルオロイソブトキシが含まれる。ハロアルコキシは、置換されていても、置換されていなくてもよい。

40

【0262】

本明細書で使用する場合、「アリーロキシ」および「アリールチオ」とは、Rが、以下に限定されないが、フェニルなどの、上で定義されているとおり、アリールである、RO-およびRS-を指す。アリーロキシおよびアリールチオのどちらも、置換されていても、置換されていなくてもよい。

【0263】

「O-カルボキシ」基とは、Rが、本明細書で定義されているとおり、水素、アルキル

50

、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、またはアラルキルであり得る、「 $\text{RC}(=\text{O})\text{O}-$ 」基を指す。O - カルボキシは、置換されていても、置換されていなくてもよい。

【0264】

用語「エステル」および「C - カルボキシ」とは、R が、O - カルボキシに関して定義されているものと同じであり得る、「 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ 」基を指す。エステルおよびC - カルボキシは、置換されていても、置換されていなくてもよい。

【0265】

「チオカルボニル」基とは、R が、O - カルボキシに関して定義されているものと同じであり得る、「 $-\text{C}(=\text{S})\text{R}$ 」基を指す。チオカルボニルは、置換されていても、置換されていなくてもよい。

10

【0266】

「トリハロメタンスルホニル」基とは、X がハロゲンである、「 $\text{X}_3\text{CSO}_2-$ 」基を指す。

【0267】

「トリハロメタンスルホンアミド」基とは、X がハロゲンであり、 $\text{R}_\text{A}$  が、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アラルキルまたは（ヘテロシクリル）アルキルである、「 $\text{X}_3\text{CS}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_\text{A})-$ 」基を指す。

【0268】

20

用語「アミノ」とは、本明細書で使用する場合、 $-\text{NH}_2$  基を指す。

【0269】

「一置換アミン」基とは、「 $-\text{NHR}_\text{A}$ 」基を指し、 $\text{R}_\text{A}$  は、本明細書に定義するアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル（アルキル）、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）またはヘテロシクリル（アルキル）であり得る。 $\text{R}_\text{A}$  は、置換されていても、置換されていなくてもよい。一置換アミン基は、例えばモノアルキルアミン基、モノ $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキルアミン基、モノアリールアミン基、モノ $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$  アリールアミン基などと呼ばれることもある。一置換アミノ基の例には、以下に限定されないが、 $-\text{NH}$ （メチル）、 $-\text{NH}$ （フェニル）などが含まれる。

30

【0270】

「二置換アミン」基とは、「 $-\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B}$ 」基を指し、 $\text{R}_\text{A}$  および  $\text{R}_\text{B}$  は、独立して、本明細書に定義するアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル（アルキル）、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）またはヘテロシクリル（アルキル）であり得る。 $\text{R}_\text{A}$  および  $\text{R}_\text{B}$  は、独立して置換されていても、置換されていなくてもよい。二置換アミン基は、例えばジアルキルアミン基、ジ $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキルアミン基、ジアリールアミン基、ジ $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$  アリールアミン基などと呼ばれることもある。二置換アミノ基の例には、以下に限定されないが、 $-\text{N}$ （メチル）<sub>2</sub>、 $-\text{N}$ （フェニル）（メチル）、 $-\text{N}$ （エチル）（メチル）などが含まれる。

40

【0271】

「ジアルキルアミノ（アルキル）」基とは、「 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B}$ 」基を指し、 $\text{R}_\text{A}$  および  $\text{R}_\text{B}$  は、独立して、本明細書に定義するアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル（アルキル）、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）またはヘテロシクリル（アルキル）であり得る。 $\text{R}_\text{A}$  および  $\text{R}_\text{B}$  は、独立して、置換されていても、置換されていなくてもよい。ジアルキルアミノ（アルキル）基は、例えばアルキル（ジアルキルアミノ）基と呼ばれることもある。ジアルキルアミノ（アルキル）基の例には、以下に限定されないが、 $-\text{エチル}[\text{N}(\text{メチル})_2]$ 、 $-\text{エチル}[\text{N}(\text{フェニル})(\text{メチル})]$ 、 $-\text{エチル}[\text{N}(\text{エチル})(\text{メチル})]$ 、 $-\text{メチル}[\text{N}(\text{メチル})_2]$

50

、 - メチル [ N ( フェニル ) ( メチル ) ]、 - メチル [ N ( エチル ) ( メチル ) ]、 - プロピル [ N ( メチル )<sub>2</sub> ]、 - プロピル [ N ( フェニル ) ( メチル ) ]、 - プロピル [ N ( エチル ) ( メチル ) ] などが含まれる。

【 0 2 7 2 】

本明細書で使用する場合、用語「ヒドロキシ」とは、 - OH 基を指す。

【 0 2 7 3 】

「シアノ」基とは、「 - CN 」基を指す。

【 0 2 7 4 】

用語「アジド」とは、本明細書で使用する場合、 - N<sub>3</sub> 基を指す。

【 0 2 7 5 】

「カルボニル」基とは、 C = O 基を指す。

【 0 2 7 6 】

「 C - アミド 」基とは、 R<sub>A</sub> および R<sub>B</sub> が、独立して、上で定義されているとおり、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アラルキルまたは ( ヘテロシクリル ) アルキルであり得る、「 - C ( = O ) N ( R<sub>A</sub> R<sub>B</sub> ) 」基を指す。 C - アミドは、置換されていても、置換されていなくてもよい。

【 0 2 7 7 】

「 N - アミド 」基とは、「 R C ( = O ) N ( R<sub>A</sub> ) - 」基を指し、 R および R<sub>A</sub> は、独立して、上で定義した水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アラルキル、または ( ヘテロシクリル ) アルキルであり得る。 N - アミドは、置換されていても、置換されていなくてもよい。

【 0 2 7 8 】

「ウレア」基とは、「 N ( R<sub>A</sub> R<sub>B</sub> ) C ( = O ) N ( R<sub>C</sub> ) - 」基を指し、 R<sub>A</sub>、 R<sub>B</sub>、および R<sub>C</sub> は、独立して、上で定義した水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アラルキル、または ( ヘテロシクリル ) アルキルであり得る。ウレアは、置換されていても、置換されていなくてもよい。

【 0 2 7 9 】

「チオウレア」基とは、「 N ( R<sub>A</sub> R<sub>B</sub> ) C ( = S ) N ( R<sub>C</sub> ) - 」基を指し、 R<sub>A</sub>、 R<sub>B</sub>、および R<sub>C</sub> は、独立して、上で定義した水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アラルキル、または ( ヘテロシクリル ) アルキルであり得る。チオウレアは、置換されていても、置換されていなくてもよい。

【 0 2 8 0 】

「グアニジノ」基とは、「 N ( R<sub>A</sub> R<sub>B</sub> ) C ( = N ) N ( R<sub>C</sub> ) - 」基を指し、 R<sub>A</sub>、 R<sub>B</sub>、および R<sub>C</sub> は、独立して、上で定義した水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アラルキル、または ( ヘテロシクリル ) アルキルであり得る。グアニジノは、置換されていても、置換されていなくてもよい。

【 0 2 8 1 】

用語「ハロゲン原子」または「ハロゲン」は、本明細書で使用する場合、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素などの元素周期表の第 7 列の放射安定性原子のいずれか 1 つを意味する。

【 0 2 8 2 】

本明細書に記載されている定義のすべてにおいて、新しい用語を定義するために使用される用語は、本明細書において既に定義されているとおりである。

【 0 2 8 3 】

置換基の数が指定されていない場合 ( 例えば、ハロアルキル )、1 つまたは複数の置換

10

20

30

40

50

基が存在してもよい。例えば「ハロアルキル」は、1個もしくは複数の同一または異なるハロゲンを含むことができる。別の例として、「 $C_1 \sim C_3$ アルコキシフェニル」は、1個、2個または3個の原子を含有する、同一もしくは異なるアルコキシ基のうちの1つまたは複数を含むことができる。

#### 【0284】

本明細書で使用する場合、任意の保護基、アミノ酸および他の化合物の略語は、特に示さない限り、それらの一般的使用、認識されている略語、またはIUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature (Biochem. 11巻: 942~944頁(1972年))を参照されたい)に従う。

#### 【0285】

用語「保護基」(単数および複数)とは、本明細書で使用する場合、分子中に存在する基が、望まない化学反応を受けるのを阻止するために、分子に付与される任意の原子または原子群を指す。保護基部分の例は、好適な保護基を開示する限定的な目的のために、どちらも参照により本明細書で援用される、T. W. GreeneおよびP. G. M. Wuts、Protective Groups in Organic Synthesis、第3版、John Wiley & Sons、1999年、およびJ.F.W. McOmie、Protective Groups in Organic Chemistry Plenum Press、1973年に記載されている。保護基部分は、当該分野から公知の方法論を使用して、それらがある特定の反応条件に安定であり、そして都合の良い段階において容易に除去されるよう、選択することができる。保護基の非限定的なリストには、ベンジル；置換ベンジル；アルキルカルボニル(例えば、*t*-ブトキシカルボニル(BOC)、アセチルまたはイソブチリル)；アリールアルキルカルボニル(例えば、ベンジルオキシカルボニルまたはベンゾイル)；置換メチルエーテル(例えば、メトキシメチルエーテル)；置換エチルエーテル；置換ベンジルエーテル；テトラヒドロピラニルエーテル；シリルエーテル(例えば、トリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、*t*-ブチルジメチルシリルまたは*t*-ブチルジフェニルシリル)；エステル(例えば、安息香酸エステル)；カーボネート(例えば、メトキシメチルカーボネート)；スルホネート(例えば、トシレートまたはメシレート)；非環式ケタール(例えば、ジメチルアセタール)；環式ケタール(例えば、1,3-ジオキサンまたは1,3-ジオキソラン)；非環式アセタール；環式アセタール；非環式ヘミアセタール；環式ヘミアセタール；環式ジチオケタール(例えば、1,3-ジチアンまたは1,3-ジチオラン)；およびトリアリールメチル基(例えば、トリチル；モノメトキシトリチル(MMTri)；4,4'-ジメトキシトリチル(DMTri)；または4,4',4''-トリメトキシトリチル(TMTri))が含まれる。

#### 【0286】

「脱離基」とは、本明細書で使用する場合、化学反応において、別の原子または部分により置きかえられ得る任意の原子または部分を指す。より詳細には、一部の実施形態では、「脱離基」とは、求核置換反応において置きかえられる原子または部分を指す。一部の実施形態では、「脱離基」は、強酸の共役塩基である任意の原子または部分である。好適な脱離基の例には、以下に限定されないが、トシレートおよびハロゲンが含まれる。脱離基の非制限的な特徴および例は、例えば、Organic Chemistry、第2版、Francis Carey(1992年)、328~331頁；Introduction to Organic Chemistry、第2版、Andrew StreitwieserおよびClayton Heathcock(1981年)、169~171頁；ならびにOrganic Chemistry、第5版、John McMurry(2000年)、398頁および408頁に見いだすことができる。これはすべて、脱離基の特徴および例を開示する限定的目的のため、参照により本明細書に組み込まれている。

#### 【0287】

用語「薬学的に許容される塩」は、本明細書で使用する場合、幅広い用語であり、当業者に、その通常かつ慣用的な意味(および、特別なまたはカスタマイズされた意味に限定されない)を提示するべきものであり、投与される生物への著しい刺激を引き起こさず、かつ化合物の生物活性および特性を失わせない化合物の塩を非限定的に指す。一部の実施

10

20

30

40

50

形態では、塩は、化合物の酸付加塩である。薬学的な塩は、化合物を、ハロゲン化水素酸（例えば、塩酸または臭化水素酸）、硫酸、硝酸およびリン酸などの無機酸と反応させることにより得ることができる。薬学的な塩は、化合物を、脂肪族もしくは芳香族カルボン酸またはスルホン酸、例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、マロン酸、マレイン酸、フマル酸、トリフルオロ酢酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、コハク酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、ニコチン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸、酪酸、フェニル酢酸、フェニル酪酸、バルプロ酸、1, 2 - エタンジスルホン酸、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、2 - ナフタレンスルホン酸またはナフタレンスルホン酸などの有機酸と反応させることによって得ることもできる。薬学的な塩は、化合物を塩基と反応させて、アンモニウム塩；リチウム、ナトリウムもしくはカリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム、マグネシウムもしくはアルミニウム塩などのアルカリ土類金属塩；ジシクロヘキシルアミン、N - メチル - D - グルカミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、C<sub>1</sub> ~ C<sub>7</sub> アルキルアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、トリエタノールアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミンなどの有機塩基の塩；ならびにアルギニンおよびリシンなどのアミノ酸との塩；または水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウムなどの無機塩基の塩などの塩を形成させることにより得ることもできる。

10

20

**【0288】**

一部の実施形態は、式（II）の薬学的に許容される塩を提供する。一部の実施形態では、塩は、塩酸塩、硫酸塩、ヘミ硫酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、およびクエン酸塩から選択される。

**【0289】**

用語「溶媒和物」は、本明細書で使用する場合、幅広い用語であり、当業者に、その通常かつ慣用的な意味（および、特別なまたはカスタマイズされた意味に限定されない）を提示するべきものであり、溶媒が、以下に限定されないが、0.5 : 1、1 : 1または2 : 1を含めた、再現可能なモル比で化合物と複合体を形成することを意味することを非限定的に指す。したがって、用語「薬学的に許容される溶媒和物」とは、溶媒が、投与される生物への著しい刺激を引き起こさず、かつ化合物の生物活性および特性を失わせないのである、溶媒和物を指す。

30

**【0290】**

一部の実施形態は、式（II）の溶媒和物を提供する。一部の実施形態では、溶媒和物の溶媒は、水、エタノール、およびアセトン、またはそれらの組合せから選択される。

**【0291】**

用語「プロドラッグ」とは、本明細書で使用する場合、幅広い用語であり、当業者に、その通常かつ慣用的な意味（および、特別なまたはカスタマイズされた意味に限定されない）を提示するべきものであり、より活性ではない形態または不活性形態で患者に投与され得、次いで、*in vivo* でより活性な代謝産物に代謝され得る、化合物または医薬組成物を非限定的に指す。ある特定の実施形態では、*in vivo* で投与すると、プロドラッグは、生物学的、薬学的または治療的に活性な化合物の形態に化学的に変換される。ある特定の実施形態では、プロドラッグは、1つもしくは複数のステップまたはプロセスにより、生物学的、薬学的または治療的に活性な化合物の形態に酵素により代謝される。

40

**【0292】**

用語「日焼け」とは、本明細書で使用する場合、皮膚をUV照射に曝露した後の急性炎症性皮膚反応を指す。ヒトにおいて、日焼けは、触ってみると熱い皮膚の発赤、皮膚の痛み、全身疲労または倦怠感、および軽度のめまいによって特徴付けることができる。

**【0293】**

用語「皮膚色素沈着減少」とは、本明細書で使用する場合、皮膚色調の欠如または消失

50

を指す。色素沈着減少は、メラノサイトもしくはメラニンの欠乏、またはメラニン合成の低下によって引き起こされることがある。皮膚色素沈着減少に関連するある特定の障害には、以下に限定されないが、白皮症、特発性滴状低メラニン症、白変種 (leucism)、フェニルケトン尿症、白色靴糠疹、白斑、アンジェルマン症候群、癩風がイマチニブ (Gleevec (登録商標)) 療法の副作用として含まれる。

#### 【0294】

1個または複数のキラル中心を有する、本明細書に記載されている任意の化合物において、絶対立体化学が明確に示されていない場合、各中心は、独立して、R立体配置もしくはS立体配置、またはそれらの混合物のものであり得ることが理解される。したがって、本明細書において提供されている化合物は、鏡像異性体として純粋であり得るか、鏡像異性体的に富化され得るか、または立体異性体混合物であり得、すべてのジアステレオマー型および鏡像異性型を含む。さらに、EまたはZとして定義され得る幾何異性体を生じさせる1つまたは複数の二重結合を有する、本明細書に記載されている任意の化合物において、各二重結合は、独立して、EまたはZ、それらの混合物であり得ることが理解される。立体異性体は、所望の場合、立体選択的合成および/またはキラルクロマトグラフィーカラムによる立体異性体の分離などの方法によって得られる。

10

#### 【0295】

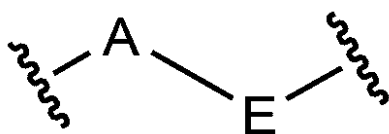
同様に、記載されている任意の化合物において、すべての互変異性型も、含まれることが意図されていることが理解される。

20

#### 【0296】

置換基が、ジラジカル (すなわち、分子の残りに2つの結合点を有する) として図示される場合は常に、置換基は、特に示さない限り、任意の方向性をもつ立体配置で結合され得ることを理解されたい。したがって、例えば、-AE-または

#### 【化134】



として図示される置換基は、Aが分子の一番左側の結合点において結合しているように配向している置換基、およびAが、分子の一番右側の結合点において結合している場合を含む。

30

#### 【0297】

本明細書において開示されている化合物は、満たされていない原子価を有している場合、原子価は、水素および/またはジウテリウムにより満たされることになることを理解すべきである。

#### 【0298】

本明細書に記載されている化合物は、同位体により、または以下に限定されないが、発色団もしくは蛍光部分、生物発光標識もしくは化学発光標識の使用を含めた別の他の手段によって標識され得ることが理解される。ジウテリウムなどの同位体による置換は、例えば、in vivoでの半減期の増加または投薬必要量の低減などの、より大きな代謝安定性に起因するある特定の治療的利点をもたらすことがある。化合物構造において示されている各化学元素は、前記元素の任意の同位体を含むことができる。例えば、化合物構造において、水素原子は、明示的に開示されているか、または化合物に存在していることが理解され得る。水素原子が存在していてもよい化合物の任意の位置において、水素原子は、以下に限定されないが、水素-1 (プロチウム)、水素-2 (ジウテリウム) および水素-3 (トリチウム) を含めた、任意の水素同位体であり得る。したがって、化合物に対する本明細書における言及は、文脈が特に明確に示さない限り、すべての可能な同位体型を包含する。

40

#### 【0299】

本明細書に記載されている方法および製剤は、結晶形態、アモルファス相、ならびに/

50

または好ましい実施形態の化合物の薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、および配座異性体 (conformer)、ならびに同じタイプの活性を有するこれらの化合物の代謝産物および活性代謝産物の使用を含むことが理解される。配座異性体 (conformer) は、配座異性体 (conformational isomer) である構造である。立体配座 (conformational isomerism) は、同じ構造式を有するが、回転する結合の回りの原子の立体配座 (conformation) が異なる分子 (配座異性体 (conformer)) の現象である。具体的な実施形態では、本明細書に記載されている化合物は、水、エタノールなどの薬学的に許容される溶媒との溶媒和物形態で存在する。他の実施形態では、本明細書に記載されている化合物は、無溶媒和物形態で存在する。溶媒和物は、化学量論量または非化学量論量の溶媒のどちらかを含むし、水、エタノールなどの薬学的に許容される溶媒との結晶化プロセスの間に形成され得る。水和物は、溶媒が水である場合に形成され、またはアルコールは、溶媒がアルコールである場合に形成される。さらに、本明細書において提供される化合物は、無溶媒和物形態および溶媒和物形態で存在することができる。一般に、溶媒和物形態は、本明細書において提供される化合物および方法の目的のために、無溶媒和物形態と等価であるとみなされる。好ましい実施形態の化合物が提供され得る他の形態は、アモルファス形態、ミル粉碎形態およびナノ粒子形態を含む。

10

#### 【0300】

同様に、好ましい実施形態の化合物などの、本明細書に記載されている化合物は、本明細書に記載されている形態のいずれか (例えば、薬学的に許容される塩、プロドラッグ、結晶形態、アモルファス形態、溶媒和物形態、鏡像異性型、互変異性型など) にある化合物を含むことが理解される。

20

追加の治療剤

#### 【0301】

本明細書に記載される好適な追加の (または第2の) 治療剤には、例えば抗炎症剤、抗がん剤、免疫刺激剤、および免疫抑制剤が含まれる。一部の実施形態では、第2の治療剤は、抗炎症剤である。一部の実施形態では、第2の治療剤は、非ステロイド系抗炎症剤である。一部の実施形態では、第2の治療剤は、抗がん剤である。一部の実施形態では、第2の治療剤は、免疫刺激剤である。一部の実施形態では、第2の治療剤は、免疫抑制剤である。一部の実施形態では、第2の治療剤は、抗体である。

30

#### 【0302】

一部の実施形態では、第2の治療剤は、アスピリン; ジフルニサル; サルサレート; アセトアミノフェン; イブプロフェン; デクスイブプロフェン; ナプロキセン; フェノプロフェン; ケトプロフェン; デクスケトプロフェン; フルルビプロフェン; オキサプロジン; ロキソプロフェン; インドメタシン; トルメチン; スリンダク; エトドラク; ケトロラク; ジクロフェナク; アセクロフェナク; ナブメトン; エノール酸 (enolic acid); ピロキシカム; メロキシカム; テノキシカム; ドロキシカム; ロルノキシカム; イソキシカム; メフェナム酸; メクロフェナム酸; フルフェナム酸; トルフェナム酸; スルホンアニリド; クロニキシン; リコフェロン; デキサタサゾン; およびプレドニゾンから選択される。

40

#### 【0303】

一部の実施形態では、第2の治療剤は、メクロレタミン; シクロホスファミド; メルファラン; クロラムブシル; イホスファミド; ブスルファン; N - ニトロソ - N - メチルウレア (MNU); カルムスチン (BCNU); ロムスチン (CCNU); セムスチン (MeCCNU); フォテムスチン; ストレプトゾトシン; ダカルバジン; ミトゾロミド; テモゾロミド; チオテパ; マイトマイシン; ジアジクオン (AZQ); シスプラチン; カルボプラチン; およびオキサリプラチンから選択される。

#### 【0304】

一部の実施形態では、第2の治療剤は、ピンクリスチン; ビンブラスチン; ビノレルビン; ピンデシン; ピンフルニン; パクリタキセル; ドセタキセル; エトポシド; テニポシド; トファシチニブ; イキサベピロン; イリノテカン; トボテカン; カンプトテシン; ド

50

キソルピシン；ミトキサントロン；およびテニボシドから選択される。

【0305】

一部の実施形態では、第2の治療剤は、アクチノマイシン；ブレオマイシン；プリカマイシン；マイトマイシン；ダウノルピシン；エビルピシン；イダルピシン；ピラルピシン；アクリルピシン；ミトキサントロン；シクロホスファミド；メトトレキセート；5-フルオロウラシル；プレドニゾロン；フォリン酸；メトトレキセート；メルファラン；カペシタビン；メクロレタミン；ウラムスチン；メルファラン；クロラムブシル；イホスファミド；ベンダムスチン；6-メルカプトプリン；およびプロカルバジンから選択される。

【0306】

一部の実施形態では、第2の治療剤は、クラドリビン；ペメトレキセド；フルダラビン；ゲムシタビン；ヒドロキシウレア；ネララビン；クラドリビン；クロファラビン；イタラビン（ytarabine）；デシタビン；シタラビン；シタラビンリボソーム；ブラトレキセート；フロクスウリジン；フルダラビン；コルヒチン；チオグアニン；カバジタキセル；ラクタキセル；オルタタキセル；テセタキセル；アミノプテリン；ペメトレキセド；ブラトレキセート；ラルチトレキセド；ペメトレキセド；カルモフル；およびフロクスウリジンから選択される。

10

【0307】

一部の実施形態では、第2の治療剤は、アザシチジン；デシタビン；ヒドロキシカルバミド；トボテカン；イリノテカン；ベロテカン；テニボシド；アクリルピシン；エビルピシン；イダルピシン；アムルピシン；ピラルピシン；バルルピシン；ゾルピシン；ミトキサントロン；ピクサントロン；メクロレタミン；クロラムブシル；プレドニムスチン；ウラムスチン；エストラムスチン；カルムスチン；ロムスチン；フォテムスチン；ニムスチン；ラニムスチン；カルボクオン；チオテパ；トリアジクオン；およびトリエチレンメラミンから選択される。

20

【0308】

一部の実施形態では、第2の治療剤は、ネダブラチン；サトラブラチン；プロカルバジン；ダカルバジン；テモゾロミド；アルトレタミン；ミトブロニトール；ピボプロマン；アクチノマイシン；ブレオマイシン；プリカマイシン；アミノレプリン酸；アミノレプリン酸メチル；エファプロキシラル；タラボルフィン；テモボルフィン；ベルテボルフィン；アルボシジブ（alvocidib）；セリシクリブ；パルボシクリブ；ボルテゾミブ；カルフィルゾミブ；アナグレリド；マソプロコール；オラパリブ；ベリノスタット；パノビノスタット；ロミデプシン；ボリノスタ（vorinosta）；イデラリシブ；アトラセンタン；ベキサロテン；テストラクトン；アムサクリン；トラベクテジン；アリトレチノイン；トレチノイン；デメコルシン；エルサミトルシン；エトグルシド；ロニダミン；ルカントン；ミトグアゾン；ミトタン；オブリメルセン；オマセタキシンメベスクシネート；およびエリブリンから選択される。

30

【0309】

一部の実施形態では、第2の治療剤は、アザチオプリン；ミコフェノール酸；レフルノミド；テリフルノミド；タクロリムス；シクロスポリン；ピメクロリムス；アベチムス；グスベリムス；レナリドミド；ボマリドミド；サリドマイド；アナキンラ；シロリムス；エベロリムス；リダフォロリムス；テムシロリムス；ウミロリムス；ゾタロリムス；エクリズマブ；アダリムマブ；アフエリモマブ；セルトリズマブベゴル；ゴリムマブ；インフリキシマブ；ネレリモマブ（nerelimomab）；メボリズマブ；オマリズマブ；ファラリモマブ（faralimomab）；エルシリモマブ（elsilimomab）；レプリキズマブ；ウステキヌマブ；エタネルセプト；オテリキシズマブ；テプリズマブ；ビシリズマブ（visilizumab）；クレノリキシマブ（clenoliximab）；ケリキシマブ（keliximab）；ザノリムマブ；エファリズマブ；エルリズマブ（erlizumab）；オビヌツズマブ；リツキシマブ；およびオクレリズマブから選択される。

40

【0310】

一部の実施形態では、第2の治療剤は、パスコリズマブ；ゴミリキシマブ（gomilixima

50

b) ; ルミリキシマブ ; テネリキシマブ (teneliximab) ; トラリズマブ (toralizumab) ; アセリズマブ (aselizumab) ; ガリキシマブ ; ガビリモマブ (gavilimomab) ; ルプリズマブ (ruplizumab) ; ベリムマブ ; ブリシビモド (blisibimod) ; イピリムマブ ; トレメリムマブ ; ベルチリムマブ (bertilimumab) ; レルデリムマブ (lerdelimumab) ; メテリムマブ (metelimumab) ; ナタリズマブ ; トシリズマブ ; オドゥリモマブ (odulimomab) ; バシリキシマブ ; ダクリズマブ ; イノリモマブ (inolimomab) ; ゴリモマ (zolimoma) ; アトロリムマブ (atorolimumab) ; セデリズマブ (cedelizumab) ; フォントリズマブ ; マスリモマブ (maslimomab) ; モロリムマブ (morolimumab) ; ペキセリズマブ (pexelizumab) ; レスリズマブ ; ロベリズマブ ; シプリズマブ ; タリズマブ ; テリモマブ (telimomab) ; バパリキシマブ (vapaliximab) ; ベパリモマブ (vepalimomab) ; アバタセプト ; ベラタセプト ; ペグスネルセプト ; アフリベルセプト ; アレファセプト ; およびリロナセプトから選択される。

#### 投薬レジメン

##### 【0311】

式 (II) の化合物に関する定義は、上で説明したものと同一である。一部の実施形態では、式 (II) の化合物は、式 (II a) 、 (II b) 、 (II c) 、 (II d) 、 (II e) もしくは (II f) の化合物、またはその薬学的に許容される塩である。

##### 【0312】

一部の実施形態では、約 1 mg ~ 約 5 グラムの式 (II) の化合物が毎日投与される。一部の実施形態では、約 2 mg ~ 約 2 グラムの式 (II) の化合物が毎日投与される。一部の実施形態では、式 (II) の化合物の毎日投与される量は、5 mg ~ 1 グラム ; 10 mg ~ 800 mg ; 20 mg ~ 600 mg ; 30 mg ~ 400 mg ; 40 mg ~ 200 mg ; 50 mg ~ 100 mg である、もしくは約 5 mg ~ 1 グラム ; 約 10 mg ~ 800 mg ; 約 20 mg ~ 600 mg ; 約 30 mg ~ 400 mg ; 約 40 mg ~ 200 mg ; 約 50 mg ~ 100 mg である ; またはその間の任意の量である。

##### 【0313】

一部の実施形態では、約 1 mg ~ 約 5 グラムの式 (II) の化合物が毎週投与される。一部の実施形態では、約 2 mg ~ 約 2 グラムの式 (II) の化合物が毎週投与される。一部の実施形態では、式 (II) の化合物の毎週投与される量は、5 mg ~ 1 グラム ; 10 mg ~ 800 mg ; 20 mg ~ 600 mg ; 30 mg ~ 400 mg ; 40 mg ~ 200 mg ; 50 mg ~ 100 mg である、もしくは約 5 mg ~ 1 グラム ; 約 10 mg ~ 800 mg ; 約 20 mg ~ 600 mg ; 約 30 mg ~ 400 mg ; 約 40 mg ~ 200 mg ; 約 50 mg ~ 100 mg である ; またはその間の任意の量である。

##### 【0314】

一部の実施形態では、約 1 mg ~ 約 5 グラムの式 (II) の化合物が、処置の各サイクルに投与される。一部の実施形態では、約 2 mg ~ 約 2 グラムの式 (II) の化合物が、処置のサイクルに投与される。一部の実施形態では、式 (II) の化合物の処置のサイクルに投与される量は、5 mg ~ 1 グラム ; 10 mg ~ 800 mg ; 20 mg ~ 600 mg ; 30 mg ~ 400 mg ; 40 mg ~ 200 mg ; 50 mg ~ 100 mg である、もしくは約 5 mg ~ 1 グラム ; 約 10 mg ~ 800 mg ; 約 20 mg ~ 600 mg ; 約 30 mg ~ 400 mg ; 約 40 mg ~ 200 mg ; 約 50 mg ~ 100 mg である ; またはその間の任意の量である。

##### 【0315】

一部の実施形態では、式 (II) の化合物が 1 日に少なくとも 1 回 ; 1 日に 2 回 ; 1 日に 3 回 ; または 1 日に 4 回投与される。一部の実施形態では、式 (II) の化合物が、週に少なくとも 1 回 ; 週に 2 回 ; 週に 3 回 ; または週に 4 回投与される。一部の実施形態では、処置の各サイクルは、1 日間 ; 2 日間 ; 3 日間 ; 4 日間 ; 5 日間 ; 6 日間 ; 7 日間 ; 8 日間 ; 9 日間 ; 10 日間 ; 11 日間 ; 12 日間 ; 13 日間 ; 14 日間、またはその間の任意の時間続く。一部の実施形態では、処置の各サイクルは、式 (II) の化合物の投与間に、少なくとも 1 日間 ; 2 日間 ; 3 日間 ; 4 日間 ; 5 日間 ; 6 日間 ; 7 日間 ; 8 日間 ;

9日間；10日間；11日間；12日間；13日間；または14日間を有する。

【0316】

一部の実施形態では、式(II)の化合物は、約10分間；約20分間；約30分間；約1時間；約1.5時間；約2時間；約2.5時間；約3時間；約3.5時間；約4時間、またはその間の任意の時間かけて静脈内に提供される。一部の実施形態では、式(II)の化合物は、式(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe)もしくは(IIf)の化合物、またはその薬学的に許容される塩である。

【実施例】

【0317】

追加の実施形態は、以下の実施例においてさらに詳細に開示されており、これらの実施形態は、決して、特許請求の範囲を制限することを意図するものではない。

【0318】

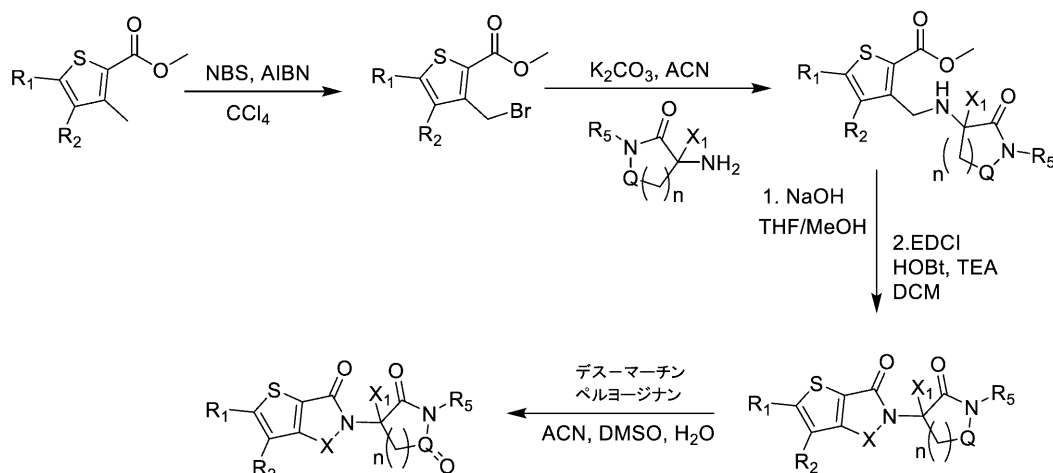
本明細書において開示されている化合物の特性決定は、Bruker AV-500およびDRX-500 NMR分光計およびPerkin Elmer PE-SCIEX API-150質量分析計で実施した。

合成

【0319】

一般的スキーム1

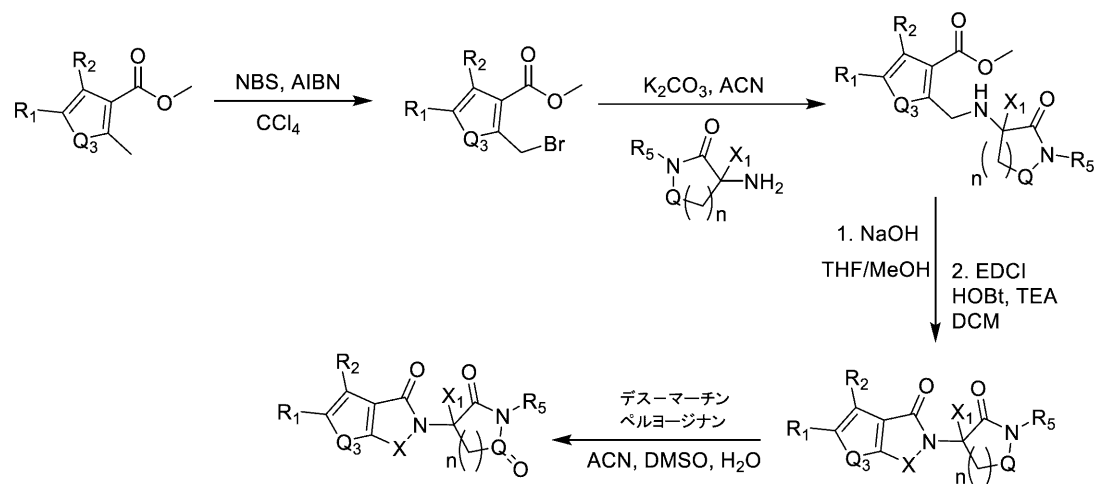
【化135】



【0320】

一般的スキーム2

【化136】



【0321】

一般的スキーム3

10

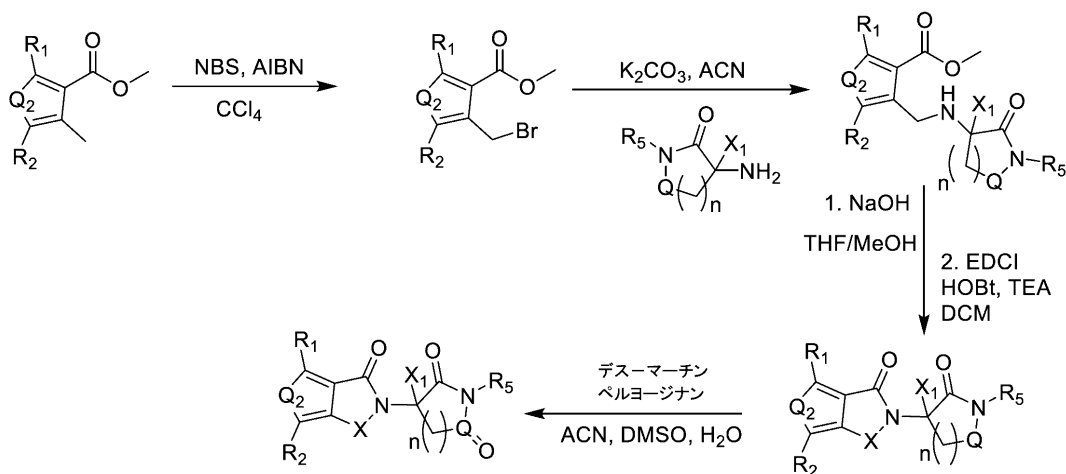
20

30

40

50

## 【化 1 3 7】

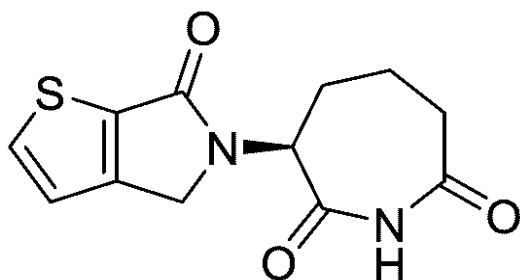


10

## 【 0 3 2 2】

化合物 1 : ( S ) - 3 - ( 6 - オキソ - 4 , 6 - ジヒドロ - 5 H - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピロール - 5 - イル ) アゼパン - 2 , 7 - ジオン

## 【化 1 3 8】



20

## 【 0 3 2 3】

メチル 3 - メチルチオフェン - 2 - カルボキシレート ( 1 . 5 g 、 9 . 6 0 m m o l ) を C C l <sub>4</sub> ( 4 5 m L ) に溶解した。NBS ( 1 . 7 g 、 9 . 5 5 m m o l ) を添加し、続いて、AIBN ( 0 . 5 m L 、 アセトン中 1 2 % ) を添加した。混合物を 8 0 で 1 8 時間、加熱し、続いて後処理して、メチル 3 - ( プロモメチル ) チオフェン - 2 - カルボキシレート ( 2 . 1 5 g 、 9 7 % ) を得た。MS ( M + Na ) 258.1

30

## 【 0 3 2 4】

メチル 3 - ( プロモメチル ) チオフェン - 2 - カルボキシレート ( 1 . 0 g 、 4 . 2 5 m m o l ) を A C N ( 1 2 m L ) に溶解し、続いて、( S ) - 3 - アミノアゼパン - 2 - オン塩酸塩 ( 0 . 7 0 0 g 、 4 . 2 5 m m o l ) および K <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> ( 2 . 0 g 、 1 4 . 8 m m o l ) を添加した。反応物を室温で 2 0 時間、撹拌した。後処理した後、反応物をシリカゲル ( E A / M e O H ; 9 0 : 1 0 ) 上で精製して、メチル ( S ) - 3 - ( ( 2 - オキソアゼパン - 3 - イル ) アミノ ) メチル ) チオフェン - 2 - カルボキシレート ( 0 . 3 0 0 g 、 2 5 % ) を得た。( M + 1 ) 283.3.

40

## 【 0 3 2 5】

メチル ( S ) - 3 - ( ( 2 - オキソアゼパン - 3 - イル ) アミノ ) メチル ) チオフェン - 2 - カルボキシレート ( 0 . 3 0 0 g 、 1 . 0 6 m m o l ) を T H F および M e O H に溶解した。NaOH の 1 M 溶液を添加し、反応物を室温で 1 8 時間、撹拌し、続いて、1 N H C l で酸性化し、蒸発させて固体を得た。DCM ( 1 5 m L ) を添加し、続いて、HOBt ( 0 . 2 4 4 g 、 1 . 5 9 m m o l ) 、 E D C I ( 0 . 3 0 3 g 、 1 . 5 9 m m o l ) およびトリメチルアミン ( 0 . 3 2 1 g 、 3 . 1 8 m m o l ) を添加した。混合物を室温で 1 8 時間、撹拌し、続いて後処理して、( S ) - 5 - ( 2 - オキソアゼパン - 3 - イル ) - 4 , 5 - ジヒドロ - 6 H - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピロール - 6 - オン ( 0 . 1 8 0 g 、 3 5 % ) を得た。( M + 1 ) 251.3.

50

## 【0326】

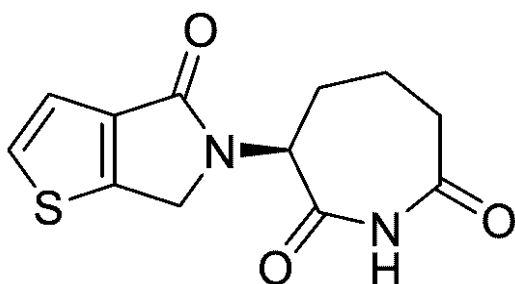
(S)-5-(2-オキソアゼパン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6H-チエノ[2,3-c]ピロール-6-オン(0.078 g、0.312 mmol)を、含水DMSOを含むACN中でスラリーにした。デス-マーチン試薬(0.27 g、0.636 mmol、2.1当量)を添加し、混合物を80℃で18時間、撹拌し、室温まで冷却し、後処理した。得られた油状物をシリカゲル(EA/ヘキサン; 1:1から100%EA)上で精製して、(S)-3-(6-オキソ-4,6-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピロール-5-イル)アゼパン-2,7-ジオン(0.020 g、20%)を得た。(M+1) 265.3. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 10.6 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 5.13 (q, 1H), 4.46 (d, 2H), 3.08 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.82 (m, 1H).

10

## 【0327】

化合物2: (S)-3-(4-オキソ-4,6-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピロール-5-イル)アゼパン-2,7-ジオン

## 【化139】



20

## 【0328】

メチル2-メチルチオフエン-3-カルボキシレート(0.915 g、5.86 mmol)をCCl<sub>4</sub>(30 mL)に溶解した。NBS(1.04 g、5.86 mmol)を添加し、続いて、AIBN(0.4 mL、アセトン中12%)を添加した。混合物を80℃で18時間、加熱し、続いて後処理して、メチル2-(プロモメチル)チオフエン-3-カルボキシレート(1.35 g、98%)を得た。MS (M+1) 236.1.

30

## 【0329】

メチル2-(プロモメチル)チオフエン-3-カルボキシレート(1.32 g、5.62 mmol)をACN(15 mL)に溶解し、続いて、(S)-3-アミノアゼパン-2-オン塩酸塩(0.870 g、5.62 mmol)およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.6 g、18.8 mmol)を添加した。混合物を室温で20時間、撹拌し、続いて後処理した。混合物をシリカゲル(EA/MeOH; 90:10)上で精製して、メチル(S)-2-((2-オキソアゼパン-3-イル)アミノ)メチル)チオフエン-3-カルボキシレート(0.557 g、37%)を得た。(M+1) 283.3.

## 【0330】

メチル(S)-2-((2-オキソアゼパン-3-イル)アミノ)メチル)チオフエン-3-カルボキシレート(0.557 g、1.97 mmol)をTHFおよびMeOHに溶解し、続いて、1M NaOH(6 mL)を添加し、反応物を室温で18時間、撹拌した。反応物を1N HCl(6 mL)で酸性化し、次いで、蒸発させて固体を得た。DCM(35 mL)を添加し、続いて、HOBt(0.452 g、2.96 mmol)、EDCI(0.564 g、2.96 mmol)およびトリメチルアミン(0.795 g、7.88 mmol)を添加し、室温で18時間おいた。次いで、反応物をDCMおよび飽和NaHCO<sub>3</sub>により後処理して、(S)-5-(2-オキソアゼパン-3-イル)-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピロール-4-オン(0.465 g、94%)を得た。(M+1) 251.3

40

## 【0331】

(S)-5-(2-オキソアゼパン-3-イル)-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[

50

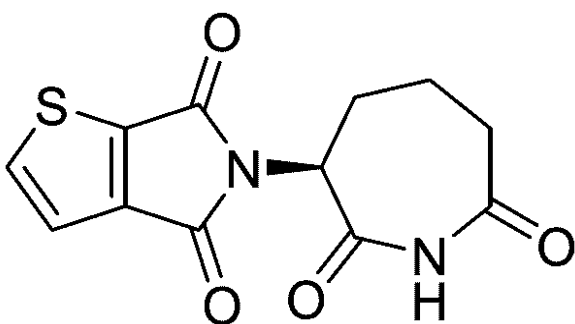
2, 3 - c] ピロール - 4 - オン (0.300 g、1.20 mmol) を、20 滴の含水 DMSO (DMSO 10 mL に水 2 滴を添加することにより調製) を含む ACN (12 mL) 中でスラリーにした。デス - マーチンペルヨージナン試薬 (1.07 g、2.52 mmol、2.1 当量) を添加し、混合物を 80 で 18 時間、撹拌した。室温まで冷却し、飽和チオ硫酸ナトリウム溶液 10 mL を添加し、続いて 5 分間、撹拌した。混合物を DCM に注ぎ入れ、10% チオ硫酸ナトリウム水溶液 / NaHCO<sub>3</sub> (1:1 混合物) およびブラインにより洗浄した。化合物をシリカゲル (EA / ヘキサン; 1:1 から EA 100%) 上で精製して、(S) - 3 - (4 - オキソ - 4, 6 - ジヒドロ - 5 H - チエノ [2, 3 - c] ピロール - 5 - イル) アゼパン - 2, 7 - ジオン (0.068 g、2.2%) を白色固体として得た。 (M+1) 265.3. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 10.6 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 5.15 (dd, 1H), 4.59 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.82 (m, 1H).

10

## 【0332】

化合物 3: (S) - 5 - (2, 7 - ジオキソアゼパン - 3 - イル) - 4 H - チエノ [2, 3 - c] ピロール - 4, 6 (5 H) - ジオン

## 【化140】



20

## 【0333】

チエノ [2, 3 - c] フラン - 4, 6 - ジオン (0.305 g、1.98 mmol) を酢酸 (7 mL) に溶解し、NaOAc (0.163 g、1.98 mmol) および (S) - 3 - アミノアゼパン - 2 - オン塩酸塩 (0.325 g、1.98 mmol) を添加し、混合物を 110 で 18 時間、加熱した。溶媒を減圧下で除去して粗製の固体を得、続いて、水中で 3 時間、撹拌した。濾過し、乾燥して、(S) - 2 - ((2 - オキソアゼパン - 3 - イル) カルバモイル) チオフエン - 3 - カルボン酸 (0.140 g、25%) を得た。MS (M+1) 283.3.

30

## 【0334】

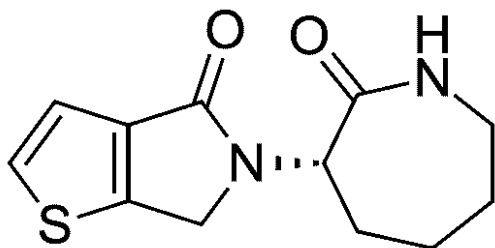
(S) - 2 - ((2 - オキソアゼパン - 3 - イル) カルバモイル) チオフエン - 3 - カルボン酸 (0.140 g、0.496 mmol) を、カルボニルジイミダゾール (0.170 g、1.04 mmol) を含む ACN (1 mL) 中でスラリーにし、72 時間、撹拌した。残渣を、含水 DMSO を含む ACN 中でスラリーにした。デス - マーチン試薬 (0.54 g、1.27 mmol) を添加し、混合物を 80 で 18 時間、撹拌し、室温まで冷却し、後処理した。粗製の化合物を EA で摩砕して、(S) - 5 - (2, 7 - ジオキソアゼパン - 3 - イル) - 4 H - チエノ [2, 3 - c] ピロール - 4, 6 (5 H) - ジオン (0.020 g、15%) を黄褐色固体として得た。 (M+Na) 301.2. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 10.8 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 5.13 (dd, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.85 (m, 1H).

40

## 【0335】

化合物 4: (S) - 5 - (2 - オキソアゼパン - 3 - イル) - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [2, 3 - c] ピロール - 4 - オン

## 【化 1 4 1】



## 【0 3 3 6】

メチル 2 - メチルチオフェン - 3 - カルボキシレート ( 0 . 9 1 5 g、5 . 8 6 m m o l ) を  $CCl_4$  ( 3 0 m L ) に溶解し、NBS ( 1 . 0 4 g、5 . 8 6 m m o l ) および AIBN ( 0 . 4 m L、アセトン中 1 2 % ) を添加した。混合物を 8 0 で 1 8 時間、加熱し、次いで後処理して、メチル 2 - ( プロモメチル ) チオフェン - 3 - カルボキシレート ( 1 . 3 5 g、9 8 % ) を得た。MS (M+1) 236.1.

10

## 【0 3 3 7】

メチル 2 - ( プロモメチル ) チオフェン - 3 - カルボキシレート ( 1 . 3 2 g、5 . 6 2 m m o l ) を ACN ( 1 5 m L ) に溶解し、続いて、( S ) - 3 - アミノアゼパン - 2 - オン塩酸塩 ( 0 . 8 7 0 g、5 . 6 2 m m o l ) および  $K_2CO_3$  ( 2 . 6 g、1 8 . 8 m m o l ) を添加した。混合物を室温で 2 0 時間、撹拌し、後処理し、シリカゲル ( E A / MeOH ; 9 0 : 1 0 ) 上で精製して、メチル ( S ) - 2 - ( ( ( 2 - オキシアゼパン - 3 - イル ) アミノ ) メチル ) チオフェン - 3 - カルボキシレート ( 0 . 5 5 7 g、3 7 % ) を得た。(M+1) 283.3.

20

## 【0 3 3 8】

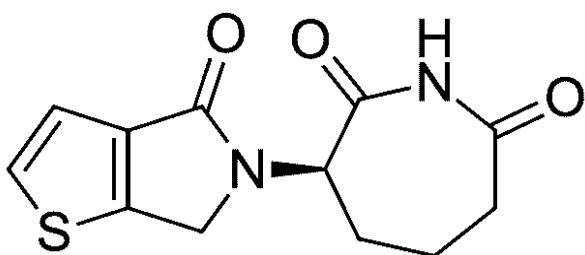
メチル ( S ) - 2 - ( ( ( 2 - オキシアゼパン - 3 - イル ) アミノ ) メチル ) チオフェン - 3 - カルボキシレート ( 0 . 5 5 7 g、1 . 9 7 m m o l ) を THF および MeOH に溶解し、NaOH の 1 M 溶液 ( 6 m L ) を添加し、反応物を室温で 1 8 時間、撹拌した。反応物を 1 N HCl ( 6 m L ) で酸性化し、固体まで蒸発させた。DCM ( 3 5 m L ) を添加し、続いて、HOBT ( 0 . 4 5 2 g、2 . 9 6 m m o l )、EDCI ( 0 . 5 6 4 g、2 . 9 6 m m o l ) およびトリメチルアミン ( 0 . 7 9 5 g、7 . 8 8 m m o l ) を添加した。混合物を室温で 1 8 時間、撹拌し、続いて後処理して、( S ) - 5 - ( 2 - オキシアゼパン - 3 - イル ) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピロール - 4 - オン ( 0 . 4 6 5 g、9 4 % ) を得た。(M+1) 251.3

30

## 【0 3 3 9】

化合物 5 : ( R ) - 3 - ( 4 - オキシ - 4 , 6 - ジヒドロ - 5 H - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピロール - 5 - イル ) アゼパン - 2 , 7 - ジオン

## 【化 1 4 2】



40

## 【0 3 4 0】

メチル 2 - メチルチオフェン - 3 - カルボキシレート ( 0 . 9 1 5 g、5 . 8 6 m m o l ) を  $CCl_4$  ( 3 0 m L ) に溶解し、NBS ( 1 . 0 4 g、5 . 8 6 m m o l ) および AIBN ( 0 . 4 m L、アセトン中 1 2 % ) を添加し、混合物を 8 0 で 1 8 時間、加熱した。後処理して、メチル 2 - ( プロモメチル ) チオフェン - 3 - カルボキシレート ( 1 . 3 5 g、9 8 % ) を得た。MS (M+1) 236.1.

## 【0 3 4 1】

50

メチル 2 - ( ブロモメチル ) チオフェン - 3 - カルボキシレート ( 1 . 3 2 g、5 . 6 2 m m o l ) を A C N ( 1 5 m L ) に溶解し、( R ) - 3 - アミノアゼパン - 2 - オン塩酸塩 ( 0 . 8 7 0 g、5 . 6 2 m m o l ) および  $K_2CO_3$  ( 2 . 6 g、1 8 . 8 m m o l ) を添加した。混合物を室温で 2 0 時間、撹拌し、続いて、後処理し、シリカゲル ( E A / M e O H ; 9 0 : 1 0 ) 上で精製して、メチル ( R ) - 2 - ( ( ( 2 - オキソアゼパン - 3 - イル ) アミノ ) メチル ) チオフェン - 3 - カルボキシレート ( 0 . 5 5 7 g、3 7 % ) を得た。(M+1) 283.3.

【 0 3 4 2 】

メチル ( R ) - 2 - ( ( ( 2 - オキソアゼパン - 3 - イル ) アミノ ) メチル ) チオフェン - 3 - カルボキシレート ( 0 . 5 5 7 g、1 . 9 7 m m o l ) を T H F および M e O H に溶解し、1 M N a O H ( 6 m L ) を添加した。反応物を室温で 1 8 時間、撹拌し、続いて、1 N H C l ( 6 m L ) で酸性化し、減圧下で溶媒を除去した。D C M ( 3 5 m L ) を添加し、続いて、H O B t ( 0 . 4 5 2 g、2 . 9 6 m m o l )、E D C I ( 0 . 5 6 4 g、2 . 9 6 m m o l ) およびトリメチルアミン ( 0 . 7 9 5 g、7 . 8 8 m m o l ) を添加した。混合物を室温で 1 8 時間、撹拌した。次いで、反応物を D C M および飽和 N a H C O <sub>3</sub> により後処理して、( R ) - 5 - ( 2 - オキソアゼパン - 3 - イル ) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピロール - 4 - オン ( 0 . 4 6 5 g、9 4 % ) を得た。(M+1) 251.3

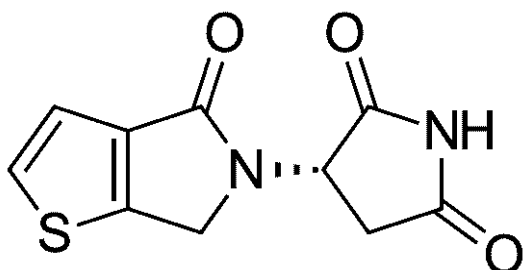
【 0 3 4 3 】

( R ) - 5 - ( 2 - オキソアゼパン - 3 - イル ) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピロール - 4 - オン ( 0 . 3 0 0 g、1 . 2 0 m m o l ) を、2 0 滴の含水 D M S O ( D M S O 1 0 m L に水 2 滴を添加することにより調製) を含む A C N ( 1 2 m L ) 中でスラリーにした。デス - マーチンペルヨージナン試薬 ( 1 . 0 7 g、2 . 5 2 m m o l、2 . 1 当量) を添加し、混合物を 8 0 で 1 8 時間、撹拌した。室温まで冷却し、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 1 0 m L を添加した。混合物を D C M に注ぎ入れ、1 0 % チオ硫酸ナトリウム水溶液 / N a H C O <sub>3</sub> ( 1 : 1 混合物) およびブラインにより洗浄した。化合物をシリカゲル ( E A / ヘキサン ; 1 : 1 から E A 1 0 0 % ) 上で精製して、( R ) - 3 - ( 4 - オキソ - 4 , 6 - ジヒドロ - 5 H - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピロール - 5 - イル ) アゼパン - 2 , 7 - ジオン ( 0 . 0 6 8 g、2 2 % ) を白色固体として得た。(M+1) 265.3. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 10.6 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 5.15 (dd, 1H), 4.59 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.82 (m, 1H).

【 0 3 4 4 】

化合物 6 : ( S ) - 3 - ( 4 - オキソ - 4 , 6 - ジヒドロ - 5 H - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピロール - 5 - イル ) ピロリジン - 2 , 5 - ジオン

【 化 1 4 3 】



【 0 3 4 5 】

メチル 2 - ( ブロモメチル ) チオフェン - 3 - カルボキシレート ( 1 . 3 0 g、5 . 6 2 m m o l ) を A C N ( 1 5 m L ) に溶解し、続いて、( S ) - 3 - アミノピロリジン - 2 - オン ( 0 . 7 6 0 g、5 . 6 2 m m o l ) および  $K_2CO_3$  ( 2 . 6 g、1 8 . 8 m m o l ) を添加した。混合物を室温で 2 0 時間、撹拌した。反応物を D C M および飽和 N a <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> により後処理し、シリカゲル ( E A / M e O H ; 9 0 : 1 0 ) 上で精製して、

メチル (S) - 2 - ( ( ( 2 - オキソピロリジン - 3 - イル ) アミノ ) メチル ) チオフェン - 3 - カルボキシレート ( 0 . 2 8 1 g 、 2 0 % ) を得た。 (M+1) 254.3

【 0 3 4 6 】

メチル (S) - 2 - ( ( ( 2 - オキソピロリジン - 3 - イル ) アミノ ) メチル ) チオフェン - 3 - カルボキシレート ( 0 . 2 8 1 g 、 1 . 1 0 m m o l ) を T H F および M e O H に溶解し、 N a O H の 1 M 溶液 ( 3 . 5 m L ) を添加した。反応物を室温で 1 8 時間、攪拌し、続いて、 1 N H C l ( 6 m L ) で酸性化し、減圧下で溶媒を除去した。 D C M ( 2 0 m L ) を添加し、続いて、 H O B t ( 0 . 2 5 3 g 、 1 . 6 3 m m o l ) 、 E D C I ( 0 . 3 1 5 g 、 1 . 6 3 m m o l ) およびトリメチルアミン ( 0 . 8 m L ) を添加した。混合物を室温で 1 8 時間、攪拌し、後処理して、 ( S ) - 5 - ( 2 - オキソピロリジン - 3 - イル ) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピロール - 4 - オン ( 0 . 0 7 9 g 、 3 2 % ) を得た。 (M+1) 222.2.

10

【 0 3 4 7 】

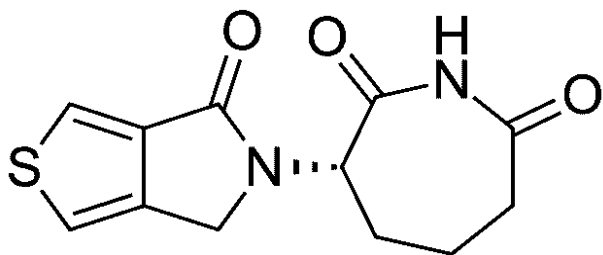
( S ) - 5 - ( 2 - オキソピロリジン - 3 - イル ) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピロール - 4 - オン ( 0 . 0 7 8 g 、 0 . 3 5 1 m m o l ) を A C N ( 4 m L ) および含水 D M S O 中でスラリーにした。デス - マーチン試薬 ( 0 . 3 1 3 g 、 2 . 1 当量 ) を添加し、混合物を 8 0 で 1 8 時間、攪拌し、室温まで冷却し、後処理した。粗製の混合物をシリカゲル ( E A / ヘキサン ; 1 : 1 から E A 1 0 0 % ) 上で精製して、 ( S ) - 3 - ( 4 - オキソ - 4 , 6 - ジヒドロ - 5 H - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピロール - 5 - イル ) ピロリジン - 2 , 5 - ジオン ( 0 . 0 0 6 g 、 7 % ) を白色固体として得た。 (M+1) 236.3. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 11.4 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 5.12 (dd, 1H), 4.56 (q, 2H), 2.93 (m, 3H).

20

【 0 3 4 8 】

化合物 7 : ( S ) - 3 - ( 4 - オキソ - 4 H - チエノ [ 3 , 4 - c ] ピロール - 5 ( 6 H ) - イル ) アゼパン - 2 , 7 - ジオン

【 化 1 4 4 】



30

【 0 3 4 9 】

メチル 4 - メチルチオフェン - 3 - カルボキシレート ( 1 . 5 0 g 、 9 . 6 0 m m o l ) を C C l<sub>4</sub> ( 4 0 m L ) に溶解し、 N B S ( 1 . 7 9 g 、 1 0 . 1 m m o l ) および過酸化ジベンゾイル ( 0 . 2 3 2 g 、 0 . 1 当量 ) を添加した。混合物を 8 0 で 4 時間、加熱し、後処理して、メチル 4 - ( プロモメチル ) チオフェン - 3 - カルボキシレート ( 2 . 2 g 、 1 0 0 % ) を得た。 MS (M+1) 236.1.

【 0 3 5 0 】

メチル 2 - ( プロモメチル ) チオフェン - 3 - カルボキシレート ( 2 . 2 g 、 9 . 3 6 m m o l ) を A C N ( 1 0 0 m L ) に溶解し、 ( S ) - 3 - アミノアゼパン - 2 - オン塩酸塩 ( 1 . 5 3 g 、 9 . 3 6 m m o l ) および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 3 . 8 6 g 、 2 7 . 9 m m o l ) を添加した。混合物を室温で 1 8 時間、攪拌し、続いて、後処理し、シリカゲル ( E A / M e O H ; 9 0 : 1 0 ) 上で精製して、メチル ( S ) - 4 - ( ( ( 2 - オキソアゼパン - 3 - イル ) アミノ ) メチル ) チオフェン - 3 - カルボキシレート ( 0 . 3 0 8 g 、 1 1 % ) を得た。 (M+1) 283.3.

40

【 0 3 5 1 】

メチル (S) - 2 - ( ( ( 2 - オキソアゼパン - 3 - イル ) アミノ ) メチル ) チオフェン - 3 - カルボキシレート ( 0 . 3 1 0 g 、 1 . 0 9 m m o l ) を M e O H ( 1 0 m L )

50

に溶解し、NaOHの1M溶液(3mL)を添加した。反応物を室温で18時間、撹拌し、続いて、1N HCl(6mL)で酸性化し、減圧下で溶媒を除去した。DCM(20mL)を添加し、続いて、HOBt(0.253g、1.65mmol)、EDCI(0.317g、1.65mmol)およびトリメチルアミン(0.7mL)を添加した。混合物を室温で18時間、撹拌し、続いて後処理して、(S)-5-(2-オキソアゼパン-3-イル)-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-4-オン(0.230g、84%)を得た。(M+1) 251.3.

【0352】

(S)-5-(2-オキソアゼパン-3-イル)-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-4-オン(0.230g、0.920mmol)を、含水DMSOを含むACN(10mL)中でスラリーにした。デス-マーチン試薬(0.819g、2.1当量)を添加し、混合物を80℃で18時間、撹拌し、室温まで冷却し、後処理した。粗製の混合物をシリカゲル(EA/ヘキサン; 1:1からEA 100%)上で精製して、(S)-3-(4-オキソ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-5(6H)-イル)アゼパン-2,7-ジオン(0.028g、12%)を白色固体として得た。(M+1) 265.3. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 10.7 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 5.14 (dd, 1H), 4.40 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.80 (m, 1H).

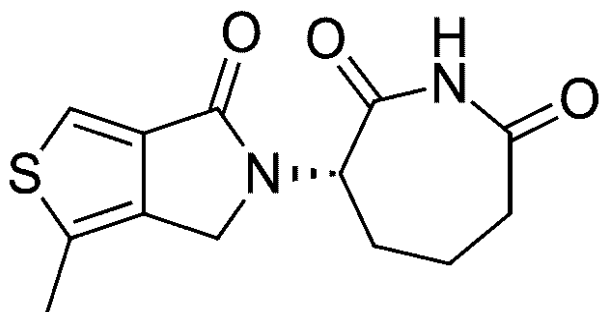
10

【0353】

化合物8: (S)-3-(1-メチル-4-オキソ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-5(6H)-イル)アゼパン-2,7-ジオン

20

【化145】



30

【0354】

メチル4-メチルチオフエン-3-カルボキシレート(3.62g、23.2mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(60mL)に溶解し、NBS(4.33g、24.3mmol)を添加し、反応物を室温で18時間、撹拌した。次いで、混合物を後処理し、濾過し、乾燥して、メチル5-ブロモ-4-メチルチオフエン-3-カルボキシレート(4.45g、82%)を得た。MS (M+Na) 258.1.

【0355】

メチル5-ブロモ-4-メチルチオフエン-3-カルボキシレート(2.16g、9.19mmol)をCCl<sub>4</sub>(60mL)に溶解し、NBS(1.72g、9.66mmol)および過酸化ジベンゾイル(0.1当量)を添加した。混合物を80℃で4時間、加熱し、後処理して、メチル5-ブロモ-4-(プロモメチル)チオフエン-3-カルボキシレート(2.55g、89%)を得た。MS (M+Na) 337.1.

40

【0356】

(S)-3-アミノアゼパン-2-オン(1.1g、8.59mmol)をACN(40mL)中で撹拌し、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.35g、9.76mmol)を添加し、続いて、ACN(40mL)に溶解したメチル5-ブロモ-4-(プロモメチル)チオフエン-3-カルボキシレート(2.55g、8.12mmol)を滴下添加し、混合物を室温で20時間、撹拌した。後処理した後、粗製の混合物をシリカゲル(EA/MeOH; 90:10)上で精製して、メチル(S)-5-ブロモ-4-(2-オキソアゼパン-3-

50

イル)アミノ)メチル)チオフェン-3-カルボキシレート(0.84 g、30%)を得た。(M+1) 362.3.

【0357】

メチル(S)-5-ブromo-4-((2-オキソアゼパン-3-イル)アミノ)メチル)チオフェン-3-カルボキシレート(0.84 g、1.06 mmol)をメタノール(25 mL)に溶解し、NaOHの1 M溶液(8 mL)を添加した。反応物を室温で18時間、撹拌し、続いて、1 N HCl(8 mL)で酸性化し、減圧下で溶媒を除去した。DCM(40 mL)を添加し、続いて、HOBt(0.531 g、3.47 mmol)、EDCI(0.667 g、3.47 mmol)およびトリメチルアミン(0.98 g、9.70 mmol)を添加した。混合物を室温で48時間、撹拌し、次いで後処理して、(S)-1-ブromo-5-(2-オキソアゼパン-3-イル)-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-4-オン(0.740 g、97%)を得た。(M+1) 330.3.

10

【0358】

(S)-1-ブromo-5-(2-オキソアゼパン-3-イル)-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-4-オン(0.320 g、0.973 mmol)をジオキサン(9 mL)および水(3 mL)中でスラリーにし、メチルボロン酸(0.160 g、2.67 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.112 g、0.097 mmol)および炭酸セシウム(0.96 g、2.94 mmol)を添加した。反応物を窒素でフラッシュし、90 で18時間、加熱した。後処理し、シリカゲル精製して、(S)-1-メチル-5-(2-オキソアゼパン-3-イル)-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-4-オン(0.103 g、40%)を得た。(M+Na) 352.2.

20

【0359】

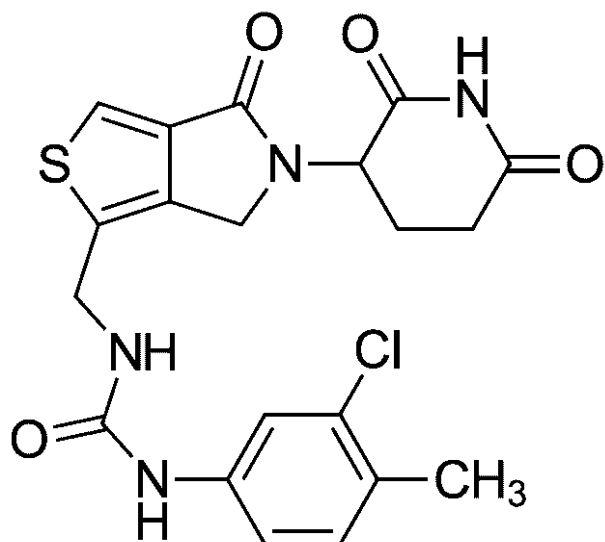
(S)-1-メチル-5-(2-オキソアゼパン-3-イル)-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-4-オン(0.13 g、0.492 mmol)を含水ACN(6 mL)中でスラリーにし、デス-マーチン試薬(0.438 g、1.032 mmol、2.1当量)を添加した。混合物を80 で18時間、撹拌し、室温まで冷却し、後処理した。粗製の混合物をシリカゲル(EA/ヘキサン; 1:1からEA 100%)上で精製して、(S)-3-(1-メチル-4-オキソ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-5(6H)-イル)アゼパン-2,7-ジオン(0.033 g、24%)を黄色固体として得た。(M+23) 301.2. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 10.6 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 5.13 (q, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 1.99-2.03 (m, 2H), 1.82 (m, 1H).

30

【0360】

化合物9: 1-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-3-((5-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル)メチル)尿素。

## 【化 1 4 6】



10

## 【0361】

DMF (60 mL) 中の 3 - アミノピペリジン - 2 , 6 - ジオン ( 1 . 2 6 g 、 7 . 6 mmol ) の溶液に、0 でトリエチルアミン ( 1 . 6 2 g 、 1 5 . 9 8 mmol ) を添加し、続いて、メチル 5 - ブロモ - 4 - ( ブロモメチル ) チオフェン - 3 - カルボキシレート ( 2 . 0 g 、 6 . 3 9 mmol ) を添加した。混合物を室温まで加温し、一晚、撹拌した。次いで、混合物を濃縮して残渣を得、これを石油中 EA ( 1 0 % から 1 0 0 % ) で溶出するシリカゲル上で精製して、メチル 5 - ブロモ - 4 - ( ( 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) アミノ ) メチル ) チオフェン - 3 - カルボキシレートを紫色固体として得た ( 9 7 7 mg 、 4 2 . 5 % ) 。MS (ESI)  $m/z=361$   $[M+H]^+$  .

20

## 【0362】

THF (20 mL) 中のメチル 5 - ブロモ - 4 - ( ( 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) アミノ ) メチル ) チオフェン - 3 - カルボキシレート ( 8 9 2 mg 、 2 . 4 8 mmol ) の溶液に、0 で NaOH ( 1 N 、 6 mL ) を添加した。混合物を室温まで加温し、一晚、撹拌した。次いで、HCl ( 1 N ) を、pH が 3 ~ 4 に達するまで添加した。混合物を濃縮して、5 - ブロモ - 4 - ( ( 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) アミノ ) メチル ) チオフェン - 3 - カルボン酸と NaCl との混合物を白色固体 ( 8 5 8 mg ) として得た。DMF (20 mL) を混合物に添加し、0 まで冷却した。これに HATU ( 1 . 4 1 g 、 3 . 7 2 mmol ) およびピリジン ( 5 8 8 . 5 mg 、 7 . 4 4 mmol ) を添加した。混合物を 4 0 まで加熱し、一晚撹拌した。追加の HATU ( 1 . 4 1 g 、 3 . 7 2 mmol ) およびピリジン ( 5 8 8 . 5 mg 、 7 . 4 4 mmol ) を混合物に添加し、40 で2日間、撹拌した。次いで、混合物を濃縮し、残渣を石油中 EA ( 1 0 % から 9 0 % ) で溶出するシリカゲル上で精製して、3 - ( 1 - ブロモ - 4 - オキソ - 4 H - チエノ [ 3 , 4 - c ] ピロール - 5 ( 6 H ) - イル ) ピペリジン - 2 , 6 - ジオンを白色固体として得た ( 4 1 5 mg 、 5 5 . 0 % ) 。MS (ESI)  $m/z=329$   $[M+H]^+$  .

30

40

## 【0363】

無水 DMF ( 1 1 mL ) 中の 3 - ( 1 - ブロモ - 4 - オキソ - 4 H - チエノ [ 3 , 4 - c ] ピロール - 5 ( 6 H ) - イル ) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン ( 3 7 0 mg 、 1 . 1 2 8 mmol ) の溶液に、Pd<sub>2</sub> (dba)<sub>3</sub> ( 1 0 7 . 2 mg 、 0 . 1 1 2 8 mmol ) 、 1 , 1' - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) フェロセン ( dppf ) ( 1 3 3 . 6 mg 、 0 . 2 4 8 2 mmol ) および Zn (CN)<sub>2</sub> ( 1 4 5 . 7 mg 、 1 . 2 4 1 mmol ) を添加した。混合物をマイクロ波で 1 5 0 まで 1 時間、加熱した。混合物を濃縮し、残渣を石油中 EA ( 2 0 % から 1 0 0 % ) で溶出するシリカゲル上で精製して、5 - ( 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [

50

3, 4 - c] ピロール - 1 - カルボニトリルを黄褐色固体として得た (88 mg、45.9%)。MS (ESI)  $m/z=276$   $[M+H]^+$ 。

【0364】

テトラヒドロフラン (6 mL) 中の 5 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 4 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [3, 4 - c] ピロール - 1 - カルボニトリル (88 mg、0.32 mmol) の溶液に、ラネー Ni (50 mg) および  $BoC_2O$  (83.7 mg、0.384 mmol) を添加した。懸濁液を真空下で脱気し、水素で 2 回パーシした。混合物を室温で一晩、撹拌した。次いで、混合物を濾過し、濃縮した。残渣を石油中 EA (10% から 100%) で溶出するシリカゲル上で精製して、tert - ブチル (5 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 4 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [3, 4 - c] ピロール - 1 - イル) メチル) カルバメートを黄褐色固体として得た (32 mg、26.4%)。MS (ESI)  $m/z=380$   $[M+H]^+$ 。

10

【0365】

ジクロロメタン (2 mL) 中の tert - ブチル (5 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 4 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [3, 4 - c] ピロール - 1 - イル) メチル) カルバメート (32 mg、0.08443 mmol) の溶液に、0 で TFA (0.5 mL) を添加した。混合物を室温で 2 時間、撹拌した。次いで、混合物を濃縮し、水で希釈し、DCM で抽出した。水性相を濃縮して、3 - (1 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - チエノ [3, 4 - c] ピロール - 5 (6 H) - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン TFA 塩を黄色固体として得た (23.5 mg、100%)。MS (ESI)  $m/z=280$   $[M+H]^+$ 。

20

【0366】

THF (3 mL) 中の 3 - (1 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - チエノ [3, 4 - c] ピロール - 5 (6 H) - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン TFA 塩 (8) (23.5 mg、0.084 mmol) に、室温で TEA (21.4 mg、0.211 mmol) を添加し、続いて、2 - クロロ - 4 - イソシアネート - 1 - メチルベンゼン (9) (17 mg、0.1013 mmol) を添加した。混合物を室温で 1.5 時間、撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を DCM 中 MeOH (0% から 10%) で溶出するシリカゲル上で精製して、1 - (3 - クロロ - 4 - メチルフェニル) - 3 - ((5 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 4 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [3, 4 - c] ピロール - 1 - イル) メチル) 尿素を白色固体として得た (19.3 mg、収率: 51.3%)。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 10.99 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.20-7.13 (m, 2 H), 6.84 (t,  $J=6.0$ , 1 H), 5.04-5.0 (m, 1 H), 4.43 (d,  $J=5.6$ , 2 H), 4.28 (dd,  $J=15.2$ , 42.8, 2 H), 2.94-2.85 (m, 1 H), 2.61 (s, 1 H), 2.35-2.29 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.02-1.99 (m, 1 H)。MS (ESI)  $m/z=447$   $[M+H]^+$ 。

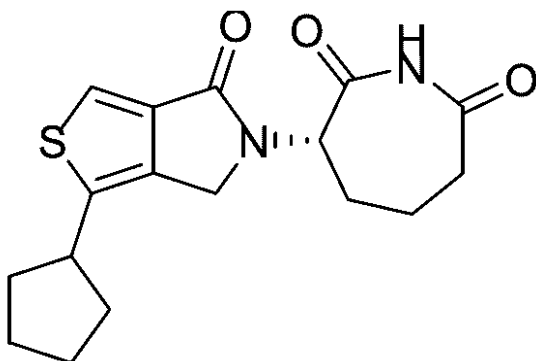
30

【0367】

化合物 10: (S) - 3 - (1 - シクロペンチル - 4 - オキソ - 4 H - チエノ [3, 4 - c] ピロール - 5 (6 H) - イル) アゼパン - 2, 7 - ジオン

【化 147】

40



50

## 【0368】

トルエン/水(10 mL/1 mL)中の(S)-1-ブromo-5-(2-オキソアゼパン-3-イル)-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-4-オン(250 mg、0.7622 mmol)の溶液に、シクロペンタ-1-エン-1-イルボロン酸(128 mg、1.143 mmol)および $K_2CO_3$ (263 mg、1.906 mmol)を添加した。 $N_2$ パージした後、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)[Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>](112 mg、0.152 mmol)を添加した。懸濁液を100℃まで加熱し、一晚、撹拌し、次いで、室温まで冷却し、真空下で濃縮した。残渣を水中で希釈し、DCM(2回)で抽出した。有機層を濃縮し、残渣を石油中EA(0%から10%)で溶出するシリカゲル上で精製して、(S)-1-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-5-(2-オキソアゼパン-3-イル)-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-4-オン(145 mg、60.2%)を白色固体として得た。MS (ESI) m/z=317 [M+H]<sup>+</sup>.

10

## 【0369】

THF(5 mL)中の(S)-1-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-5-(2-オキソアゼパン-3-イル)-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-4-オン(145 mg、0.4589 mmol)の溶液に、室温でPd/C(80 mg)を添加した。懸濁液を室温で一晩、撹拌し、次いで濾過し、濾液を濃縮して、(S)-1-シクロペンチル-5-(2-オキソアゼパン-3-イル)-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-4-オン(136 mg、93.2%)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z=319 [M+H]<sup>+</sup>.

20

## 【0370】

湿ったジメチルスルホキシド0.4 mLを含むフルオロベンゼン(4 mL)中の(S)-1-シクロペンチル-5-(2-オキソアゼパン-3-イル)-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-4-オン(136 mg、0.4277 mmol)の溶液に、0℃でデス-マーチン(544.2 mg、1.283 mmol)を添加した。懸濁液を80℃まで加熱し、一晚、撹拌した。混合物を室温まで冷却し、飽和チオ硫酸ナトリウム5 mLを添加し、続いて5分間、撹拌した。混合物をDCM(15 mL×2)で抽出し、合わせた抽出物を10%チオ硫酸ナトリウム水溶液/NaHCO<sub>3</sub>水溶液(1:1混合物)(20 mL)およびブラインにより洗浄した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、これを分取TLC(EA)により精製して、(S)-3-(1-シクロペンチル-4-オキソ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-5(6H)-イル)アゼパン-2,7-ジオン(5.2 mg、3.7%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.74 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 5.14 (d, J=12.8 Hz, 1 H), 4.42-4.34 (m, 2 H), 3.28-3.26 (m, 2 H), 2.60 (s, 1 H), 2.23-2.00 (m, 5 H), 1.77 (s, 2 H), 1.64-1.62 (m, 5 H). MS (ESI) m/z 333 [M+H]<sup>+</sup>.

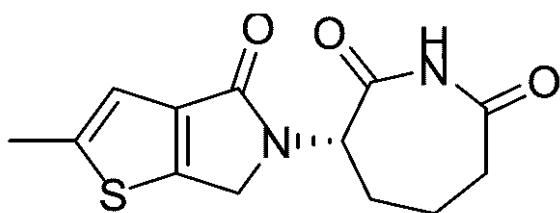
30

## 【0371】

化合物11:(S)-3-(2-メチル-4-オキソ-4,6-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピロール-5-イル)アゼパン-2,7-ジオン

40

## 【化148】



## 【0372】

メチル2-メチルチオフエン-3-カルボキシレート(4.62 g、29.6 mmol)をDMF(23 mL)およびAcOH(15 mL)に溶解した。N-ブロモスクシンイ

50

ミド ( 5 . 5 4 g、2 9 . 6 m m o l ) を添加し、反応物を室温で 1 8 時間、撹拌した。混合物を蒸発乾固し、次いで、E A に溶解し、飽和 N a H C O <sub>3</sub> 水溶液により洗浄して、メチル 5 - ブロモ - 2 - メチルチオフェン - 3 - カルボキシレート ( 4 . 9 0 g、7 0 % ) をオレンジ色油状物として得た。MS (M+1) 236.1.

【 0 3 7 3 】

5 - ブロモ - 2 - メチルチオフェン - 3 - カルボキシレート ( 4 . 9 0 g、2 0 . 8 m m o l ) を四塩化炭素 ( 7 5 m L ) に溶解した。N - ブロモスクシンイミド ( 3 . 9 0 g、2 0 . 9 m m o l ) を添加し、続いて、過酸化ジベンゾイル ( 0 . 1 当量 ) を添加した。混合物を 8 0 で 1 8 時間、加熱し、次いで、室温まで冷却した。D C M を添加し、溶液を飽和 N a H C O <sub>3</sub> 水溶液により洗浄した。有機層を濃縮して、メチル 5 - ブロモ - 2 - ( ブロモメチル ) チオフェン - 3 - カルボキシレート ( 5 . 4 9 g、8 4 % ) を得た。MS (M+1) 315.1.

10

【 0 3 7 4 】

( S ) - 3 - アミノアゼパン - 2 - オン塩酸塩 ( 2 . 9 g、1 7 . 7 m m o l ) を A C N ( 7 5 m L ) 中で撹拌し、続いて、K <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> ( 8 . 0 0 g、5 7 . 9 m m o l ) を添加した。7 5 m L の A C N に溶解したメチル 5 - ブロモ - 2 - ( ブロモメチル ) チオフェン - 3 - カルボキシレート ( 5 . 4 9 g、1 7 . 5 m m o l ) を滴下添加し、混合物を室温で 2 0 時間、撹拌した。反応物を真空下で濃縮し、E A を添加した。溶液を飽和 N a H C O <sub>3</sub> 水溶液により洗浄した。有機層を真空下で乾燥させ、次いで、E A で摩砕して、メチル ( S ) - 5 - ブロモ - 2 - ( ( 2 - オキソアゼパン - 3 - イル ) アミノ ) メチルチオフェン - 3 - カルボキシレート ( 2 . 9 7 g、4 7 % ) を得た。MS (M+1) 362.3.

20

【 0 3 7 5 】

メチル ( S ) - 5 - ブロモ - 2 - ( ( 2 - オキソアゼパン - 3 - イル ) アミノ ) メチルチオフェン - 3 - カルボキシレート ( 2 . 9 7 g、8 . 2 2 m m o l ) を M e O H ( 9 0 m L ) に溶解した。N a O H の 1 M 溶液 ( 2 8 m L ) を添加し、反応物を室温で 1 8 時間、撹拌した。反応物を 1 N H C l ( 2 8 m L ) で酸性化し、次いで蒸発させて固体を得た。D C M ( 1 4 0 m L ) を添加し、続いて、H O B t ( 1 . 6 7 g、1 2 . 4 m m o l )、E D C I ( 2 . 3 7 g、1 2 . 4 m m o l ) およびトリメチルアミン ( 5 m L ) を添加した。混合物を室温で 4 8 時間、撹拌した。次いで、反応物を D C M および飽和 N a H C O <sub>3</sub> 水溶液により後処理して、( S ) - 2 - ブロモ - 5 - ( 2 - オキソアゼパン - 3 - イル ) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピロール - 4 - オン ( 2 . 7 0 g、1 0 0 % ) を得た。MS (M+1) 330.3.

30

【 0 3 7 6 】

( S ) - 2 - ブロモ - 5 - ( 2 - オキソアゼパン - 3 - イル ) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピロール - 4 - オン ( 0 . 6 0 0 g、1 . 8 2 m m o l ) をジオキサン ( 1 7 m L ) および水 ( 6 m L ) 中でスラリーにし、続いて、メチルボロン酸 ( 0 . 3 0 0 g、5 . 0 0 m m o l )、テトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 . 2 1 0 g、0 . 1 8 2 m m o l ) および炭酸セシウム ( 1 . 8 0 g、5 . 5 1 m m o l ) を添加した。反応物を窒素でフラッシュし、次いで、9 0 で 1 8 時間、加熱した。反応物を E A および水により、続いて、シリカゲル上で後処理して、( S ) - 2 - メチル - 5 - ( 2 - オキソアゼパン - 3 - イル ) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピロール - 4 - オン ( 0 . 1 8 0 g、3 7 % ) を得た。MS (M+1) 265.3.

40

【 0 3 7 7 】

( S ) - 2 - メチル - 5 - ( 2 - オキソアゼパン - 3 - イル ) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピロール - 4 - オン ( 0 . 1 8 g、0 . 6 8 2 m m o l ) を、1 2 滴の含水 D M S O ( D M S O 1 0 m l 中で水 2 滴を添加することにより調製 ) を含む A C N ( 9 m L ) 中でスラリーにした。デス - マーチンペルヨージナン試薬 ( 0 . 6 0 7 g、1 . 4 3 m m o l、2 . 1 当量 ) を添加し、混合物を 8 0 で 1 8 時間、撹拌した。室温まで冷却した後、飽和チオ硫酸ナトリウム溶液 5 m L を添加し、続いて 5 分間、撹拌した。混合物を D C M に注ぎ入れ、1 0 % チオ硫酸ナトリウム水溶液 / N a H C O <sub>3</sub> 水

50

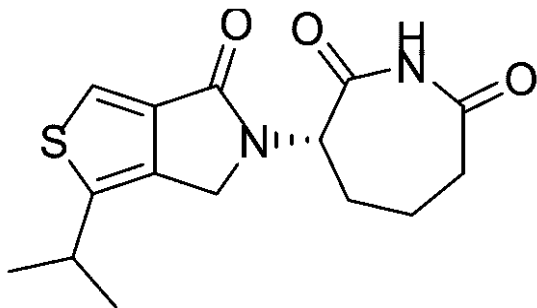
溶液（１：１混合物）、次いでブラインにより洗浄した。化合物をシリカゲル（ＥＡ）上で精製して、（Ｓ）－３－（２－メチル－４－オキソ－４，６－ジヒドロ－５Ｈ－チエノ〔２，３－ｃ〕ピロール－５－イル）アゼパン－２，７－ジオン（０．０５０ｇ、４０％）を灰白色固体として得た。MS（M+23） 301.2. <sup>1</sup>H NMR（DMSO-d<sub>6</sub>） 10.6（s，1H），6.92（s，1H），5.12（q，1H），4.53（s，2H），3.04（m，1H），2.57（m，1H），2.49（s，3H），2.19（m，1H），1.99-2.03（m，2H），1.80（m，1H）。

【０３７８】

化合物１２：（Ｓ）－３－（１－イソプロピル－４－オキソ－４Ｈ－チエノ〔３，４－ｃ〕ピロール－５（６Ｈ）－イル）アゼパン－２，７－ジオン

10

【化１４９】



20

【０３７９】

（Ｓ）－１－ブromo－５－（２－オキソアゼパン－３－イル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－チエノ〔３，４－ｃ〕ピロール－４－オン（０．４３０ｇ、１．３１mmol）をジオキサン（１２mL）および水（４mL）中でスラリーにし、続いて、イソプロペニルボロン酸ピナコールエステル（０．５５０ｇ、２．６２mmol）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０．１５０ｇ、０．１３０mmol）および炭酸セシウム（１．２９ｇ、３．９５mmol）を添加した。反応物を窒素でフラッシュし、次いで、９０℃で１８時間、加熱した。反応物を室温まで冷却し、次いで、ＥＡおよび水を添加した。有機相を濃縮し、シリカゲル上で精製して、（Ｓ）－５－（２－オキソアゼパン－３－イル）－１－（プロパ－１－エン－２－イル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－チエノ〔３，４－ｃ〕ピロール－４－オン（０．２３６ｇ、６２％）を得た。MS（M+1） 291.3.

30

【０３８０】

（Ｓ）－５－（２－オキソアゼパン－３－イル）－１－（プロパ－１－エン－２－イル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－チエノ〔３，４－ｃ〕ピロール－４－オン（０．２２７ｇ、０．７８３mmol）をMeOH（２０mL）に溶解し、続いて、触媒量のPd-Cを添加した。反応物を水素ガス下で１８時間、撹拌した。反応物をセライトにより濾過し、次いで濃縮して、（Ｓ）－１－イソプロピル－５－（２－オキソアゼパン－３－イル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－チエノ〔３，４－ｃ〕ピロール－４－オン（０．２１５ｇ、９４％）を得た。

【０３８１】

40

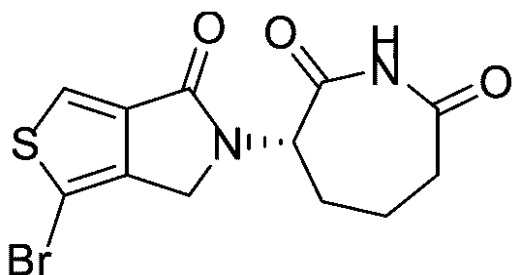
（Ｓ）－１－イソプロピル－５－（２－オキソアゼパン－３－イル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－チエノ〔３，４－ｃ〕ピロール－４－オン（０．２１４ｇ、０．７３２mmol）を、１４滴の含水DMSO（DMSO 10mL中で水２滴を添加することにより調製）を含むACN（１１mL）中でスラリーにした。デス－マーチンペルヨージナン試薬（０．６５３ｇ、１．５３mmol、２．１当量）を添加し、混合物を８０℃で１８時間、撹拌した。室温まで冷却した後、飽和チオ硫酸ナトリウム溶液５mLを添加し、続いて５分間、撹拌した。混合物をDCMに注ぎ入れ、１０％チオ硫酸ナトリウム水溶液／NaHCO<sub>3</sub>水溶液（１：１混合物）、次いでブラインにより洗浄した。化合物をシリカゲル（ＥＡ）上で精製して、（Ｓ）－３－（１－イソプロピル－４－オキソ－４Ｈ－チエノ〔３，４－ｃ〕ピロール－５（６Ｈ）－イル）アゼパン－２，７－ジオン（０．０２３ｇ、

50

10%)を灰白色固体として得た。MS (M+23) 329.3.

【0382】

化合物13: (S)-3-(1-ブromo-4-oxiso-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-5(6H)-イル)アゼパン-2,7-ジオン  
【化150】



10

【0383】

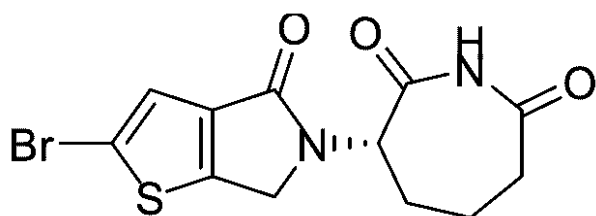
(S)-1-ブromo-5-(2-oxisoazepan-3-イル)-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-4-オン(0.15g、0.456mmol)を、8滴の含水DMSO(DMSO 10mL中で水2滴を添加することにより調製)を含むACN(6mL)中でスラリーにした。デス-マーチンペルヨージナン試薬(0.406g、0.957mmol、2.1当量)を添加し、混合物を80℃で18時間、撹拌した。室温まで冷却した後、飽和チオ硫酸ナトリウム溶液5mLを添加し、続いて5分間、撹拌した。混合物をDCMに注ぎ入れ、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液/NaHCO<sub>3</sub>水溶液(1:1混合物)、次いでブラインにより洗浄した。化合物をシリカゲル(EA)上で精製して、(S)-3-(1-ブromo-4-oxiso-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-5(6H)-イル)アゼパン-2,7-ジオン(0.013g、8%)を灰白色固体として得た。MS (M+1) 344.2. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 10.7 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 5.15 (d, 1H), 4.32 (q, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 1.99-2.08 (m, 2H), 1.80 (m, 1H).

20

【0384】

化合物14: (S)-3-(2-ブromo-4-oxiso-4,6-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピロール-5-イル)アゼパン-2,7-ジオン  
【化151】

30



【0385】

(S)-2-ブromo-5-(2-oxisoazepan-3-イル)-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピロール-4-オン(0.30g、0.912mmol)を、16滴の含水DMSO(DMSO 10mL中で水2滴を添加することにより調製)を含むACN(12mL)中でスラリーにした。デス-マーチンペルヨージナン試薬(0.812g、1.91mmol、2.1当量)を添加し、混合物を80℃で18時間、撹拌した。室温まで冷却した後、飽和チオ硫酸ナトリウム溶液5mLを添加し、続いて5分間、撹拌した。混合物をDCMに注ぎ入れ、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液/NaHCO<sub>3</sub>水溶液(1:1混合物)、次いでブラインにより洗浄した。化合物をシリカゲル(EA)上で精製して、(S)-3-(2-ブromo-4-oxiso-4,6-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピロール-5-イル)アゼパン-2,7-ジオン(0.035g、12%)を灰白色固体として得た。MS (M+1) 344.2. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 10.7 (s,

40

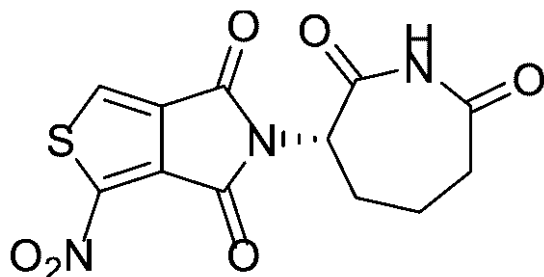
50

1H), 7.29 (s, 1H), 5.15 (d, 1H), 4.32 (q, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 1.99-2.08 (m, 2H), 1.80 (m, 1H).

【0386】

化合物15: (S)-5-(2,7-ジオキサゼパン-3-イル)-1-ニトロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-4,6(5H)-ジオン

【化152】



10

【0387】

1H, 3H-チエノ[3,4-c]フラン-1,3-ジオン(2.48g、16.1mmol)をTHF(150mL)に溶解し、続いて、(S)-3-アミノアゼパン-2-オンHCl(2.64g、16.1mmol)およびトリメチルアミン(3mL)を添加した。混合物を室温で18時間、撹拌した。カルボニルジイミダゾール(3.13g、19.3mmol)を添加し、反応物を64で2時間、加熱した。DCMおよび水により標準の後処理を行って、(S)-5-(2-オキサゼパン-3-イル)-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-4,6(5H)-ジオン(3.78g、89%)を得た。MS (M+1) 265.3.

20

【0388】

(S)-5-(2-オキサゼパン-3-イル)-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-4,6(5H)-ジオン(1.38g、5.22mmol)を硫酸6mLに溶解した。反応物を0まで冷却し、続いて、硫酸(2mL)に溶解した発煙硝酸(3mL)を添加した。混合物を0で1時間、撹拌し、次いで、氷水混合物200mLに注ぎ入れた。得られた固体を濾過し、水により洗浄して、(S)-1-ニトロ-5-(2-オキサゼパン-3-イル)-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-4,6(5H)-ジオン(0.485g、30%)を得た。MS (M+1) 310.2.

30

【0389】

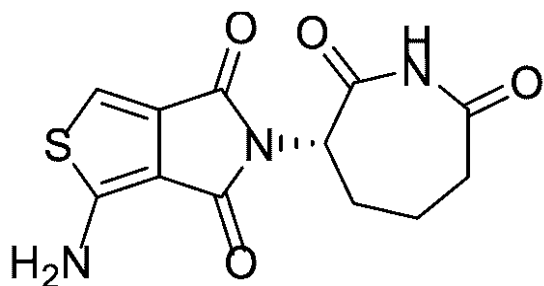
(S)-1-ニトロ-5-(2-オキサゼパン-3-イル)-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-4,6(5H)-ジオン(0.485g、1.57mmol)を、31滴の含水DMSO(DMSO 10mL中で水2滴を添加することにより調製)を含むACN(25mL)中でスラリーにした。デス-マーチンペルヨージナン試薬(1.40g、3.30mmol、2.1当量)を添加し、混合物を80で18時間、撹拌した。室温まで冷却した後、飽和チオ硫酸ナトリウム溶液5mLを添加し、続いて5分間、撹拌した。混合物をDCMに注ぎ入れ、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液/NaHCO<sub>3</sub>水溶液(1:1混合物)、次いでブラインにより洗浄した。化合物をEAで摩砕して、(S)-5-(2,7-ジオキサゼパン-3-イル)-1-ニトロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-4,6(5H)-ジオン(0.150g、30%)を得た。MS (M+1) 324.3.

40

【0390】

化合物16: (S)-1-アミノ-5-(2,7-ジオキサゼパン-3-イル)-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-4,6(5H)-ジオン

## 【化 1 5 3】



## 【0 3 9 1】

10

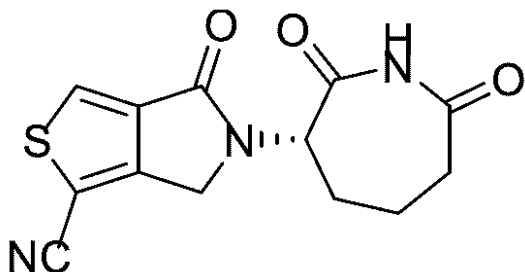
(S)-5-(2,7-ジオキサアゼパン-3-イル)-1-ニトロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-4,6(5H)-ジオン(0.018g、0.056mmol)をMeOH(10mL)に溶解し、続いて、触媒量の活性炭(50~70%含水粉体)上、白金1%およびバナジウム2%を添加した。反応物を水素ガス下で3時間、攪拌し、次いで、セライトにより濾過した。溶媒を蒸発させて、(S)-1-アミノ-5-(2,7-ジオキサアゼパン-3-イル)-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-4,6(5H)-ジオン(0.010g、純度70%)を得た。MS (M+1) 294.3.

## 【0 3 9 2】

20

化合物17:(S)-5-(2,7-ジオキサアゼパン-3-イル)-4-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-カルボニトリル

## 【化 1 5 4】



## 【0 3 9 3】

30

DMF(250mL)中のメチル4-メチルチオフエン-3-カルボキシレート(20.0g、128.1mmol)の溶液に、0 でN-ブロモスクシンイミド(NBS)(23.9g、134.2mmol)を添加した。混合物を室温まで加温し、一晚、攪拌した。混合物を氷水中で希釈し、15分間、攪拌した。次いで、これを濾過し、ケーキを水により洗浄し、真空下で乾燥させて、メチル5-プロモ-4-メチルチオフエン-3-カルボキシレート(28.1g、93.6%)を黄色固体として得た。

## 【0 3 9 4】

40

四塩化炭素(80mL)中のメチル5-プロモ-4-メチルチオフエン-3-カルボキシレート(28.1g、120.1mmol)の溶液に、室温でN-ブロモスクシンイミド(NBS)(25.6g、143.8mmol)および過酸化ジベンゾイル(BPO)(2.9g、11.9mmol)を添加した。混合物を85 まで5時間、加熱した。これを濾過し、濾液を石油中EA(0%から6%)で溶出するシリカゲル上で精製して、メチル5-プロモ-4-(プロモメチル)チオフエン-3-カルボキシレート(26.3g、70.1%)を白色固体として得た。

## 【0 3 9 5】

50

DMF(200mL)中の(S)-3-アミノアゼパン-2-オン(5.75g、44.94mmol)の溶液に、0 でTEA(7.61g、74.91mmol)およびメチル5-プロモ-4-(プロモメチル)チオフエン-3-カルボキシレート(11.68g、37.45mmol)を添加した。混合物を室温まで2時間、加温した。混合物を濃縮し、残渣を石油中EA(0%から100%)で溶出するシリカゲル上で精製して、メチ

ル (S) - 5 - ブロモ - 4 - ( ( ( 2 - オキソアゼパン - 3 - イル ) アミノ ) メチル ) チオフェン - 3 - カルボキシレート ( 9 . 2 1 g 、 6 8 % ) を白色固体として得た。MS (ESI)  $m/z=361$   $[M+H]^+$ .

【 0 3 9 6 】

ACN ( 3 0 0 m L ) 中のメチル ( S ) - 5 - ブロモ - 4 - ( ( ( 2 - オキソアゼパン - 3 - イル ) アミノ ) メチル ) チオフェン - 3 - カルボキシレート ( 9 . 2 g 、 2 5 . 5 m m o l ) の溶液に、0 でトリメチルアルミニウム ( 1 5 3 m L 、 トルエン中 1 M ) を添加した。塩化アンモニウムの飽和溶液 ( 2 0 m L ) を 0 で混合物中に滴下添加し、次いで、混合物を DCM ( 2 0 0 m L  $\times$  2 ) で抽出した。合わせた有機層を水により洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、これを石油中 EA ( 1 : 1 ) で溶出するシリカゲル上で精製して、( S ) - 1 - ブロモ - 5 - ( 2 - オキソアゼパン - 3 - イル ) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [ 3 , 4 - c ] ピロール - 4 - オン ( 7 . 0 4 g 、 8 5 % ) を白色固体として得た。MS (ESI)  $m/z=329$  , 331  $[M+H]^+$ .

10

【 0 3 9 7 】

DMF ( 1 2 m L ) 中の ( S ) - 1 - ブロモ - 5 - ( 2 - オキソアゼパン - 3 - イル ) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [ 3 , 4 - c ] ピロール - 4 - オン ( 1 . 1 g 、 3 . 3 5 m m o l ) の溶液に、シアン化亜鉛 ( 3 9 4 m g 、 3 . 6 9 m m o l ) 、トリス ( ジベンジリデンアセトン ) ジパラジウム ( 0 ) [ Pd<sub>2</sub> ( d b a )<sub>3</sub> ] ( 3 2 3 m g 、 0 . 3 4 m m o l ) および 1 , 1' - ビスジフェニルホスフィノフェロセン [ d p p f ] ( 3 9 6 m g 、 0 . 7 4 m m o l ) を添加した。混合物をマイクロ波により 1 5 0 まで 1 時間、加熱した。溶媒を真空下で除去した。残渣を EA : MeOH ( 0 % から 1 0 % ) で溶出するシリカゲル上で精製して、( S ) - 4 - オキソ - 5 - ( 2 - オキソアゼパン - 3 - イル ) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [ 3 , 4 - c ] ピロール - 1 - カルボニトリル ( 7 0 0 m g 、 8 4 % ) を黄色固体として得た。MS (ESI)  $m/z = 276$   $[M+H]^+$ .

20

【 0 3 9 8 】

ACN ( 1 2 0 m L ) および湿ったジメチルスルホキシド ( 2 0 m L ) 中の ( S ) - 4 - オキソ - 5 - ( 2 - オキソアゼパン - 3 - イル ) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [ 3 , 4 - c ] ピロール - 1 - カルボニトリル ( 5 . 2 g 、 1 8 . 9 m m o l ) の溶液に、デス - マーチン ( 1 9 . 9 g 、 4 7 . 3 m m o l ) を添加した。混合物を 8 0 まで加熱し、6 時間、撹拌した。室温まで冷却した後、飽和チオ硫酸ナトリウム溶液を添加し、続いて 5 分間、撹拌した。混合物を DCM ( 1 5 0 m L  $\times$  2 ) で抽出し、合わせた溶液を 1 0 % チオ硫酸ナトリウム水溶液 / NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 ( 1 : 1 混合物 ) ( 2 0 0 m L ) 、次いでブラインにより洗浄した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。これを DCM / MeOH ( 3 0 : 1 ) で溶出するシリカゲル上で精製して、( S ) - 5 - ( 2 , 7 - ジオキソアゼパン - 3 - イル ) - 4 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [ 3 , 4 - c ] ピロール - 1 - カルボニトリル ( 3 . 3 g 、 6 1 . 1 % ) を黄色固体として得た。MS (ESI)  $m/z = 290$   $[M+H]^+$ . <sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , DMSO-d<sub>6</sub> ) 10.77 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 5.18-5.15 (m, 1 H), 4.64(dd, J=18.8, 38.8, 2 H), 3.07-3.02 (m, 1 H), 2.58 (s, 1 H), 2.45 (s, 1 H), 2.10-2.01 (m, 2 H), 1.82 (s, 1 H).

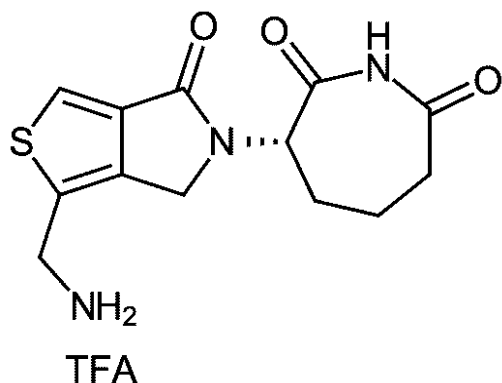
30

40

【 0 3 9 9 】

化合物 1 8 : ( S ) - 3 - ( 1 - ( アミノメチル ) - 4 - オキソ - 4 H - チエノ [ 3 , 4 - c ] ピロール - 5 ( 6 H ) - イル ) アゼパン - 2 , 7 - ジオン 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩

## 【化 1 5 5】



10

## 【 0 4 0 0】

THF (100 mL) 中の (S) - 5 - (2, 7 - ジオキソアゼパン - 3 - イル) - 4 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [3, 4 - c] ピロール - 1 - カルボニトリル (3.3 g、11.42 mmol) の溶液に、ジ - t - ブチル - ジカルボネート (Boc)<sub>2</sub>O (4.78 g、22.84 mmol)、ラネー Ni (1 g) を添加した。次いで、懸濁液を水素雰囲気下室温で 10 時間、撹拌した。これを濾過し、濾液を濃縮して、粗生成物を得た。残渣を石油中 EA (20% から 100%) で溶出するシリカゲル上で精製して、tert - ブチル (S) - ((5 - (2, 7 - ジオキソアゼパン - 3 - イル) - 4 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [3, 4 - c] ピロール - 1 - イル) メチル) カルバメート (2.57 g、57.2%) を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z=394 [M+H]<sup>+</sup>.

20

## 【 0 4 0 1】

DCM (2 mL) 中の tert - ブチル (S) - ((5 - (2, 7 - ジオキソアゼパン - 3 - イル) - 4 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [3, 4 - c] ピロール - 1 - イル) メチル) カルバメート (35 mg、0.08906 mmol) の溶液に、0 で 2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸 (0.5 mL) を添加した。混合物を室温まで加温し、1.5 時間、撹拌した。反応物を濃縮して溶媒を除去し、残渣を水中で希釈した。これを DCM で抽出した。水性相を凍結乾燥して、(S) - 3 - (1 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - チエノ [3, 4 - c] ピロール - 5 (6 H) - イル) アゼパン - 2, 7 - ジオン 2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩 (10.8 mg) を黄褐色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.77 (s, 1 H), 8.26 (s, 3 H), 8.11 (s, 1 H), 5.20-5.16 (m, 1 H), 4.48 (dd, J=14.0, 18.8, 2 H), 4.27 (s, 2 H), 3.11-3.04 (m, 1 H), 2.59 (s, 1 H), 2.18-1.99 (m, 3 H), 1.85-1.81 (m, 1 H). MS (ESI) m/z 294 [M+H]<sup>+</sup>.

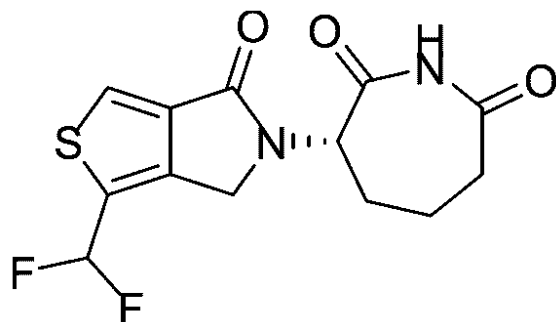
30

## 【 0 4 0 2】

化合物 19: (S) - 3 - (1 - (ジフルオロメチル) - 4 - オキソ - 4 H - チエノ [3, 4 - c] ピロール - 5 (6 H) - イル) アゼパン - 2, 7 - ジオン

## 【化 1 5 6】

40



## 【 0 4 0 3】

50

D M F ( 3 0 m L ) 中のメチル 5 - ブロモ - 4 - メチルチオフエン - 3 - カルボキシレート ( 3 . 0 g 、 1 2 . 8 m m o l ) の溶液に、室温でシアン化亜鉛 ( 4 . 5 1 g 、 3 8 . 4 m m o l ) 、 トリス ( ジベンジリデンアセトン ) ジパラジウム ( 0 ) [ P d <sub>2</sub> ( d b a ) <sub>3</sub> ] ( 5 8 0 m g 、 0 . 6 0 m m o l ) 、 1 , 1 ' - ビスジフェニルホスフィノフェロセン [ d p p f ] ( 7 6 0 m g 、 0 . 1 4 m m o l ) を添加した。混合物をマイクロ波中 N<sub>2</sub> 下 1 5 0 で 1 時間、撹拌した。懸濁液を濾過し、真空で濃縮して粗生成物を得、これを ( 石油エーテル / E A = 5 0 / 1 から 2 0 / 1 ) で溶出するシリカゲル上で精製して、メチル 5 - シアノ - 4 - メチルチオフエン - 3 - カルボキシレート ( 1 . 2 0 g 、 5 2 % ) を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, C D C l <sub>3</sub> ) 8.28 ( s , 1 H ) , 3.90 ( s , 3 H ) , 2.67 ( s , 3 H ) . MS ( ESI ) m/z 182.0 [ M + H ] <sup>+</sup> .

10

## 【 0 4 0 4 】

水 / ピリジン / A c O H = 1 / 2 / 1 ( 5 m L / 1 0 m L / 5 m L ) 中のメチル 5 - シアノ - 4 - メチルチオフエン - 3 - カルボキシレート ( 9 0 0 m g 、 4 . 9 7 m m o l ) および次亜リン酸ナトリウムの溶液に、ラネー N i ( 1 0 0 m g ) を添加した。混合物を室温で一晩、撹拌した。反応が完了した後、溶媒を真空下で除去し、水を添加し、混合物を D C M ( 1 0 0 m L × 2 ) で抽出し、ブラインにより洗浄し、N a <sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して粗生成物を得、これを石油エーテル / E A = 1 0 0 / 1 から 8 0 / 1 から 6 0 / 1 で溶出するシリカゲル上で精製して、メチル 5 - ホルミル - 4 - メチルチオフエン - 3 - カルボキシレート ( 4 1 0 m g 、 4 4 % ) を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, C D C l <sub>3</sub> ) 10.13 ( s , 1 H ) , 8.43 ( s , 1 H ) , 3.90 ( s , 3 H ) , 2.82 ( s , 3 H ) . MS ( ESI ) m/z 185.0 [ M + H ] <sup>+</sup> .

20

## 【 0 4 0 5 】

D C M ( 1 0 m L ) 中のメチル 5 - ホルミル - 4 - メチルチオフエン - 3 - カルボキシレート ( 4 1 0 m g 、 2 . 2 3 m m o l ) を 0 まで冷却し、ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド ( D A S T ) ( 1 . 8 g 、 1 1 . 1 4 m m o l ) を滴下添加した。混合物を窒素雰囲気下室温で一晩、撹拌した。反応物を 0 で N a H C O<sub>3</sub> ( 水溶液 ) によりクエンチし、次いで、混合物を D C M で抽出し、ブライン ( 1 2 0 m L ) により洗浄し、N a <sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して粗生成物を得、これを石油エーテル / E A = 1 0 0 / 1 から 8 0 / 1 から 7 0 / 1 で溶出するシリカゲル上で精製して、メチル 5 - ( ジフルオロメチル ) - 4 - メチルチオフエン - 3 - カルボキシレート ( 3 4 0 m g 、 7 4 % ) を赤色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, C D C l <sub>3</sub> ) 8.19 ( s , 1 H ) , 6.91 ( t , J = 55.5 Hz , 1 H ) , 3.88 ( s , 3 H ) , 2.53 ( s , 3 H ) .

30

## 【 0 4 0 6 】

四塩化炭素 ( 6 m L ) 中のメチル 5 - ( ジフルオロメチル ) - 4 - メチルチオフエン - 3 - カルボキシレート ( 3 4 0 m g 、 1 . 6 5 m m o l ) の溶液に、室温で N - ブロモスクシンイミド ( N B S ) ( 4 4 0 m g 、 2 . 4 7 m m o l ) および 2 , 2 ' - アゾビス ( 2 - メチルプロピオニトリル ) ( A I B N ) ( 1 7 2 m g 、 0 . 6 6 m m o l ) を添加した。懸濁液を 9 0 で一晩、撹拌した。反応が完了した後、溶媒を真空下で除去して、粗製のメチル 4 - ( ブロモメチル ) - 5 - ( ジフルオロメチル ) チオフエン - 3 - カルボキシレート ( 5 4 0 m g ) を黄色油状物として得、これを精製せずに次のステップに使用した。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, C D C l <sub>3</sub> ) 8.23 ( s , 1 H ) , 6.91 ( t , J = 55.5 Hz , 1 H ) , 4.92 ( s , 2 H ) , 3.93 ( s , 3 H ) .

40

## 【 0 4 0 7 】

D M F ( 5 m L ) 中のメチル 4 - ( ブロモメチル ) - 5 - ( ジフルオロメチル ) チオフエン - 3 - カルボキシレート ( 5 4 0 m g 、 1 . 6 5 m m o l ) の溶液に、T E A ( 3 3 3 m g 、 3 . 3 m m o l ) および ( S ) - 3 - アミノアゼパン - 2 - オン ( 2 5 3 m g 、 1 . 9 8 m m o l ) を添加した。混合物を 5 0 で 2 時間、撹拌した。反応が完了した後、溶媒を真空下で除去して粗生成物を得、これを石油エーテル / E A = 2 / 1 から D C M / M e O H = 5 0 / 1 で溶出するシリカゲル上で精製して、メチル ( S ) - 5 - ( ジフルオロメチル ) - 4 - ( ( ( 2 - オキソアゼパン - 3 - イル ) アミノ ) メチル ) チオフエン

50

- 3 - カルボキシレート ( 3 1 0 m g 、 5 6 % ) を黄色固体として得た。MS (ESI)  $m/z$  333.0  $[M+H]^+$ .

【 0 4 0 8 】

トリメチルアルミニウム ( 4 . 8 m L 、 9 . 6 m m o l ) を、 0 で A C N ( 1 0 m L ) 中の ( S ) - 5 - ( ジフルオロメチル ) - 4 - ( ( 2 - オキソアゼパン - 3 - イル ) アミノ ) メチル ) チオフェン - 3 - カルボキシレート ( 3 1 0 m g 、 0 . 9 6 m m o l ) の溶液中に添加した。混合物を窒素雰囲気下室温で 5 時間、撹拌した。混合物を 0 で塩化アンモニウム ( 水溶液 ) によりクエンチし、次いで、混合物を D C M ( 8 0 m L × 2 ) で抽出し、ブライン ( 7 0 m L ) により洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲル ( D C M / M e O H = 1 0 0 / 1 から 5 0 / 1 ) 上で精製して、( S ) - 1 - ( ジフルオロメチル ) - 5 - ( 2 - オキソアゼパン - 3 - イル ) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [ 3 , 4 - c ] ピロール - 4 - オン ( 1 6 0 m g 、 5 5 % ) を黄色固体として得た。 $^1H$  NMR ( 300 MHz,  $CDCl_3$  ) 7.83 ( s, 1 H ), 7.03 ( t,  $J=71.4$  Hz, 1 H ), 5.93 ( s, 1 H ), 5.31-5.12 ( m, 1 H ), 4.95 ( d,  $J=6.3$  Hz, 1 H ), 4.37 ( d,  $J=16.2$  Hz, 1 H ), 3.45-3.40 ( m, 1 H ), 3.30-3.27 ( m, 1 H ), 2.17-2.11 ( m, 1 H ), 1.98-1.82 ( m, 3 H ), 1.74-1.61 ( m, 1 H ), 1.52-1.47 ( m, 1 H ). MS (ESI)  $m/z$  301.0  $[M+H]^+$ .

10

【 0 4 0 9 】

フルオロベンゼン / ジメチルスルホキシド ( 6 m L / 0 . 6 m L ) 中の ( S ) - 1 - ( ジフルオロメチル ) - 5 - ( 2 - オキソアゼパン - 3 - イル ) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [ 3 , 4 - c ] ピロール - 4 - オン ( 1 6 0 m g 、 0 . 5 3 m m o l ) の溶液に、室温でデス - マーチンペルヨージナン ( 5 6 4 m g 、 1 . 3 3 m m o l ) を添加した。混合物を 8 0 で一晩、撹拌した。混合物を室温まで冷却し、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 2 0 m L を添加し、続いて 5 分間、撹拌した。混合物を D C M ( 3 0 m L × 2 ) で抽出し、合わせた溶液を 1 0 % チオ硫酸ナトリウム水溶液 /  $NaHCO_3$  水溶液 ( 1 : 1 混合物 ) ( 5 0 m L ) 、次いでブライン ( 5 0 m L ) により洗浄した。有機層を  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を逆相 LC により精製して、( S ) - 3 - ( 1 - ( ジフルオロメチル ) - 4 - オキソ - 4 H - チエノ [ 3 , 4 - c ] ピロール - 5 ( 6 H ) - イル ) アゼパン - 2 , 7 - ジオン ( 7 4 m g 、 4 4 % ) を白色固体として得た。 $^1H$  NMR ( 400 MHz,  $DMSO-d_6$  ) 10.59 ( s, 1 H ), 8.22 ( s, 1 H ), 7.32 ( t,  $J=55.6$  Hz, 1 H ), 5.11-5.07 ( m, 1 H ), 4.47 ( s, 2 H ), 2.99 ( t,  $J=13.2$  Hz, 1 H ), 2.42 ( s, 1 H ), 2.13 ( s, 1 H ), 2.04-1.93 ( m, 2 H ), 1.73 ( s, 1 H ). MS (ESI)  $m/z$  315.0  $[M+H]^+$ .

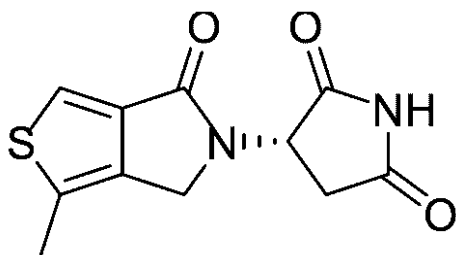
20

30

【 0 4 1 0 】

化合物 2 0 : ( S ) - 3 - ( 1 - メチル - 4 - オキソ - 4 H - チエノ [ 3 , 4 - c ] ピロール - 5 ( 6 H ) - イル ) ピロリジン - 2 , 5 - ジオン

【 化 1 5 7 】



40

【 0 4 1 1 】

D M F ( 2 0 m L ) 中の ( t e r t - ブトキシカルボニル ) - L - アスパラギン ( 2 . 0 g 、 8 . 6 1 m m o l ) の溶液に、1 - ヒドロキシピロリジン - 2 , 5 - ジオン ( H O S U ) ( 9 8 8 m g 、 8 . 6 1 m m o l ) およびジシクロヘキシルカルボジイミド ( D C C ) ( 8 8 6 m g 、 8 . 6 1 m m o l ) を添加した。混合物を 8 0 で 1 0 時間、撹拌した。溶媒を除去し、残渣を E A ( 4 0 m L ) で希釈した。固体を濾過し、濾液を水により

50

洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、これを石油中EA（10%から60%）で溶出するシリカゲル上で精製して、tert-ブチル（S）-（2, 5-ジオキソピロリジン-3-イル）カルバメート（775 mg、42.1%）を白色固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 11.18 (s, 1 H), 7.44 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 4.32-4.26 (m, 1 H), 2.87-2.82 (m, 1 H), 2.47-2.41 (m, 1 H), 1.37 (s, 9 H).

#### 【0412】

DCM（26 mL）中のtert-ブチル（S）-（2, 5-ジオキソピロリジン-3-イル）カルバメート（675 mg、3.153 mmol）の溶液に、0 でTFA（8 mL）を添加した。混合物を室温で3.5時間、撹拌した。溶媒を除去し、残渣を真空で乾燥させて、粗製の（S）-3-アミノピロリジン-2, 5-ジオン（359.7 mg、100%）を黄色油状物として得た。MS (ESI)  $m/z=115.1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10

#### 【0413】

DMF（26 mL）中の（S）-3-アミノピロリジン-2, 5-ジオン（3）（359.7 mg、3.153 mmol）の溶液に、0 でメチル5-プロモ-4-（（2, 5-ジオキソピロリジン-3-イル）アミノ）メチル）チオフエン-3-カルボキシレート（820 mg、2.63 mmol）およびTEA（664.6 mg、6.568 mmol）を添加した。混合物を室温で16時間、撹拌した。溶媒を除去し、残渣を石油中EA（10%から100%）で溶出するシリカゲル上で精製して、メチル（S）-5-プロモ-4-（（2, 5-ジオキソピロリジン-3-イル）アミノ）メチル）チオフエン-3-カルボキシレート（584 mg、64.2%）を黄色固体として得た。

20

#### 【0414】

THF（10 mL）中のメチル（S）-5-プロモ-4-（（2, 5-ジオキソピロリジン-3-イル）アミノ）メチル）チオフエン-3-カルボキシレート（450 mg、1.3 mmol）の溶液に、NaOH（1 M、3.2 mL）を添加した。混合物を室温で一晩、撹拌した。混合物を2 N HClでpH = 5に調節し、次いで、溶媒を除去し、残渣を真空で乾燥させて、粗製の（S）-5-プロモ-4-（（2, 5-ジオキソピロリジン-3-イル）アミノ）メチル）チオフエン-3-カルボン酸（432 mg、100%）を得、これを次のステップに直接使用した。

#### 【0415】

30

DMF（15 mL）中の（S）-5-プロモ-4-（（2, 5-ジオキソピロリジン-3-イル）アミノ）メチル）チオフエン-3-カルボン酸（431 mg、1.3 mmol）の溶液に、0 で1-[ビス（ジメチルアミノ）メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート（HATU）（988 mg、2.6 mmol）およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン（419.3 mg、3.25 mmol）を添加した。混合物を室温で16時間、撹拌した。反応物を水（10 mL）で希釈し、EA（30 mL × 3）で抽出した。合わせた有機層を水（30 mL）により洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、これを石油中EA（30%から50%）で溶出するシリカゲル上で精製して、（S）-3-（1-プロモ-4-オキソ-4H-チエノ[3, 4-c]ピロール-5（6H）-イル）ピロリジン-2, 5-ジオン（238 mg、58.3%）を薄黄色固体として得た。

40

#### 【0416】

DMF（10 mL）中の（S）-3-（1-プロモ-4-オキソ-4H-チエノ[3, 4-c]ピロール-5（6H）-イル）ピロリジン-2, 5-ジオン（226 mg、0.719 mmol）の溶液に、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ （166 mg、0.144 mmol）を添加した。これを脱気し、窒素で2回パージした。次いで、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ）（297.6 mg、2.16 mmol）および2, 4, 6-トリメチル-1, 3, 5, 2, 4, 6-トリオキサトリボラン（906.3 mg、3.59 mmol）を添加した。懸濁液を130 °Cまで加熱し、16時間、撹拌した。溶媒を除去し、残渣を分取TLC（石油エーテル：EA = 1：2）により精製して粗生

50

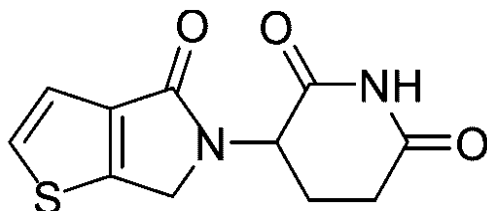
成物 ( 45 mg ) を得、これを C18、4.6 × 50 mm カラム上で 0.02 % NH<sub>4</sub>Ac 中 5 % から 95 % ACN を用いる分取 HPLC によりさらに精製して、(S)-3-(1-メチル-4-オキソ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-5(6H)-イル)ピロリジン-2,5-ジオン (5.1 mg、2.8 %) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) : 11.23 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 5.12 (dd, J=6.4, 9.6 Hz, 1 H), 4.27 (dd, J=15.2, 108.8 Hz, 2 H), 2.98-2.82 (m, 2H), 2.39 (s, 3 H). MS (ESI) m/z=250.9 [M+H]<sup>+</sup>.

【0417】

化合物 21 : 3-(4-オキソ-4H-チエノ[2,3-c]ピロール-5(6H)-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

10

【化158】



【0418】

四塩化炭素 (50 mL) 中のメチル 2-メチルチオフェン-3-カルボキシレート (1.9 g、12.16 mmol) の溶液に、室温で N-ブロモスクシンイミド (NBS) (2.6 g、14.6 mmol) を添加した。混合物を 85 °C まで 5 分間、加熱し、アゾジイソブチロニトリル (AIBN) (1.05 g、6.08 mmol) を混合物に添加した。混合物を 85 °C で一晩、撹拌した。これを濾過し、濾液を濃縮した。残渣を石油中 EA (0 % から 10 %) で溶出するシリカゲル上で精製して、メチル 2-(プロモメチル)チオフェン-3-カルボキシレート (660 mg、23.5 %) を黄色油状物として得た。

20

【0419】

DMF (15 mL) 中の 3-アミノピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩 (696.3 mg、4.23 mmol) の溶液に、0 °C で TEA (713.4 mg、7.05 mmol) およびメチル 2-(プロモメチル)チオフェン-3-カルボキシレート (660 mg、2.82 mmol) を添加した。混合物を室温で一晩、撹拌した。混合物を濃縮して溶媒を除去し、残渣を DCM 中 MeOH (0 % から 10 %) で溶出するシリカゲル上で精製して、メチル 2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)アミノ)メチル)チオフェン-3-カルボキシレート (195 mg、24.5 %) を緑色固体として得た。MS (ESI) m/z=283 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【0420】

THF (10 mL) 中のメチル 2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)アミノ)メチル)チオフェン-3-カルボキシレート (195 mg、0.6914 mmol) の溶液に、0 °C で NaOH (1 M、1.7 mL) を添加した。混合物を室温で 2 時間、撹拌した。混合物を HCl (2 N) により pH 3 ~ 4 に調節した。次いで、これを濃縮して、粗製の 2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)アミノ)メチル)チオフェン-3-カルボン酸 (185.3 mg、100 %) を黄色固体として得た。

40

【0421】

DMF (10 mL) 中の 2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)アミノ)メチル)チオフェン-3-カルボン酸 (185.3 mg、0.6914 mmol) の溶液に、0 °C で 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (143.1 mg、1.037 mmol)、3-(エチルイミノメチリデンアミノ)-N,N-ジメチルプロパン-1-アミン、塩酸塩 (EDCI) (199.1 mg、1.037 mmol) および TEA (175 mg、1.729 mmol) を添加した。混合物を室温で一晩、撹拌した。溶媒を真空下で除去した後、残渣を水で希釈し、EA (2 回) で抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮し、C18、4.6 × 50 mm カラム上で 0.02 % NH<sub>4</sub>Ac 中 5 %

50

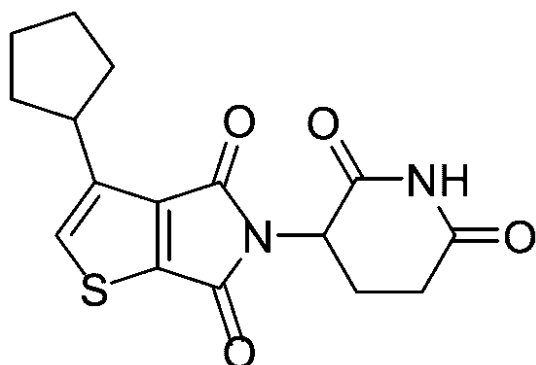
から 95% ACN を用いる分取 HPLC により精製して、3 - (4 - オキソ - 4 H - チエノ [2, 3 - c] ピロール - 5 (6 H) - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン (7.5 mg、4.3%) を黄褐色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.97 (s, 1 H), 7.69 (d, J=4.4, 1 H), 7.24 (d, J=4.8, 1 H), 5.04-4.99 (m, 1 H), 4.56-4.43 (m, 2 H), 2.90-2.86 (m, 1 H), 2.62 (s, 1 H), 2.38-2.34 (m, 1 H), 2.03-1.99 (m, 1 H). MS (ESI) m/z=251 [M+H]<sup>+</sup>.

【0422】

化合物 22 : 3 - シクロペンチル - 5 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 4 H - チエノ [2, 3 - c] ピロール - 4, 6 (5 H) - ジオン

【化159】

10



20

【0423】

4 - ブロモ - 3 - メチルチオフエン - 2 - カルボン酸 (5.0 g、18.25 mmol) および NaOH 水溶液 (3.75 N、77.4 mL、0.29 mol) の溶液を 80 まで加熱した。次いで、過マンガン酸カリウム (10.6 g、66.5 mmol) を、加熱溶液に 4.21 g ずつ 2 時間かけて添加した。得られた懸濁液を還流温度まで 3 時間、加熱し、次いで、室温まで冷却した。固体を濾過し、1 N NaOH により 2 回および水により 2 回洗浄した。溶液を濃 HCl で pH < 3 に酸性化し、DCM により 2 回洗浄し、濃縮して固体残渣を得た。粗生成物を水から再結晶化して、4 - ブロモチオフエン - 2, 3 - ジカルボン酸 (1.7 g、30%) を白色固体として得た。

【0424】

30

乾燥 MeOH (10 mL) 中の 4 - ブロモチオフエン - 2, 3 - ジカルボン酸 (1.7 g、6.77 mmol) の溶液に、0 で塩化チオニル (681 mg、5.72 mmol) を添加した。次いで、反応物を 80 まで 16 時間、加熱した。反応物を室温まで冷却し、溶媒を除去した。残渣を水 (20 mL) で希釈し、EA (40 mL) で 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (30 mL)、ブラインにより洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮し、残渣を石油エーテル : EA (0% から 8%) で溶出するシリカゲル上で精製して、ジメチル 4 - ブロモチオフエン - 2, 3 - ジカルボキシレート (1.15 g、61%) を無色油状物として得た。

【0425】

40

トルエン / 水 (40 mL / 4 mL) 中のジメチル 4 - ブロモチオフエン - 2, 3 - ジカルボキシレート (1.15 g、4.12 mmol) の溶液に、2 - (シクロペンタ - 1 - エン - 1 - イル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン (1.65 g、9.81 mmol) を添加し、続いて、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.26 g、16.35 mmol) を添加した。懸濁液を窒素で 2 回バージした。次いで、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] (957 mg、1.31 mmol) を添加し、混合物を 90 で 16 時間、加熱した。反応物を室温まで冷却し、濾過した。濾液を濃縮して粗生成物を得、これを EA / 石油エーテル (0% から 3%) で溶出するシリカゲル上で精製して、ジメチル 4 - (シクロペンタ - 1 - エン - 1 - イル) チオフエン - 2, 3 - ジカルボキシレート (619 mg、56.6%) を白色固体として得た。

【0426】

50

THF (15 mL) 中のジメチル 4 - (シクロペンタ - 1 - エン - 1 - イル) チオフェン - 2 , 3 - ジカルボキシレート (619 mg、2.33 mmol) の溶液に、室温で Pd / C (619 mg) を添加し、懸濁液を水素 (1 atm) 下室温で 16 時間、撹拌した。懸濁液を濾過し、濾液を濃縮して、ジメチル 4 - シクロペンチルチオフェン - 2 , 3 - ジカルボキシレート (573 mg、92 %) を白色固体として得た。

【0427】

MeOH (10 mL) 中のジメチル 4 - シクロペンチルチオフェン - 2 , 3 - ジカルボキシレート (573 mg、2.14 mmol) の溶液に、室温で水酸化リチウム (154.1 mg、4.28 mmol) を添加し、懸濁液を室温で 2 時間、撹拌した。反応物を 1 M HCl で pH = 3 に調節した。懸濁液を濃縮して、4 - シクロペンチルチオフェン - 2 , 3 - ジカルボン酸 (480 mg、94 %) を白色固体として得た。

10

【0428】

無水酢酸 (5 mL) 中の 4 - シクロペンチルチオフェン - 2 , 3 - ジカルボン酸 (100 mg、0.42 mmol) の溶液を 140 °C まで 2 時間、加熱した。溶媒を除去し、残渣を真空中で乾燥させて、3 - シクロペンチルチエノ [2, 3 - c] フラン - 4 , 6 - ジオン (90 mg、粗製物) を油状物として得、これを精製せずに次のステップに使用した。

【0429】

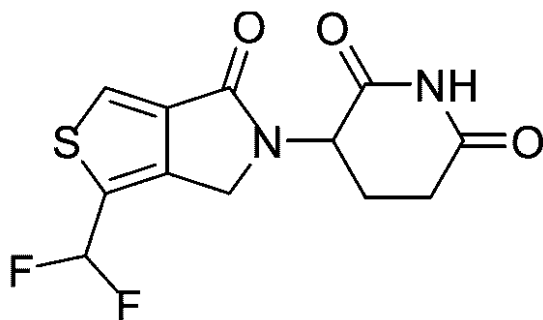
THF (10 mL) 中の 3 - シクロペンチルチエノ [2, 3 - c] フラン - 4 , 6 - ジオン (90 mg、0.41 mmol) および 3 - アミノピペリジン - 2 , 6 - ジオン塩酸塩 (333 mg、2.03 mmol) の懸濁液を、室温で 4 時間、撹拌した。次いで、N , N' - カルボニルジイミダゾール (CDI) (66 mg、0.41 mmol) および 4 - ジメチルアミノピリジン (10 mg、0.08 mmol) を混合物に添加し、次いで、混合物を 85 °C まで 18 時間、加熱した。混合物を EA / 石油エーテル 20 % から 60 % で溶出するシリカゲル上で精製して、3 - シクロペンチル - 5 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 4 H - チエノ [2, 3 - c] ピロール - 4 , 6 (5 H) - ジオン (17.0 mg、12 %) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.08 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 5.05-5.00 (m, 1H), 3.44-3.40 (m, 1H), 2.88-2.82 (m, 1H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.47-2.42 (m, 1H), 2.20-2.12 (m, 2H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.77-1.60 (m, 6H). MS (ESI) m/z 332.8 [M+H]<sup>+</sup>.

20

30

【0430】

化合物 23 : 3 - (1 - (ジフルオロメチル) - 4 - オキソ - 4 H - チエノ [3, 4 - c] ピロール - 5 (6 H) - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン  
【化 160】



40

【0431】

DMF (10 mL) 中のメチル 4 - (ブロモメチル) - 5 - (ジフルオロメチル) チオフェン - 3 - カルボキシレート (420 mg、1.47 mmol) の溶液に、3 - アミノピペリジン - 2 , 6 - ジオン塩酸塩 (242 mg、1.47 mmol) および TEA (447 mg、4.42 mmol) を添加した。混合物を室温で 2 時間、撹拌した。反応が完了した後、混合物を水で希釈し、EA (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインにより洗浄し、濾過し、濃縮して残渣を得、これを DCM 中 10 % MeOH で溶出

50

するシリカゲル上で精製して、メチル 5 - (ジフルオロメチル) - 4 - ( ( ( 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) アミノ) メチル) チオフェン - 3 - カルボキシレート ( 3 0 0 m g、6 1 % ) を茶褐色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.73 (s, 1H), 8.52 (s, 1 H), 7.5 (t, J=54.4 Hz, 1 H), 4.07-4.06 (m, 2H), 3.29-3.24 (m, 1H), 2.95-2.82 (m, 1H), 2.53-2.52 (m, 1H), 2.14-2.07 (m, 1 H), 1.74-1.64 (m, 1H). MS (ESI) m/z 333.0 [M+H]<sup>+</sup>.

【 0 4 3 2 】

A C N ( 1 0 m L ) 中の 5 - (ジフルオロメチル) - 4 - ( ( ( 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) アミノ) メチル) チオフェン - 3 - カルボキシレート ( 2 0 0 m g、0 . 6 0 2 4 m m o l ) の溶液に、0 でトリメチルアルミニウム ( 4 . 8 m L、トルエン中 1 M ) を添加した。混合物を室温まで加温し、6 時間、撹拌を続けた。反応物をアンモニウム塩酸塩 ( 水溶液 ) によりクエンチし、D C M ( 2 回 ) で抽出した。有機層を分取 T L C により精製して、3 - ( 1 - (ジフルオロメチル) - 4 - オキソ - 4 H - チエノ [ 3 , 4 - c ] ピロール - 5 ( 6 H ) - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン ( 5 . 6 m g、3 . 1 % ) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.99 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.37 (t, J=55.6, 1 H), 5.05-5.00 (m, 1 H), 4.48-4.33 (m, 2 H), 2.92-2.83 (m, 1 H), 2.64 (d, J =25.2, 1 H), 2.37-2.33 (m, 1 H), 2.02-1.97 (m, 1 H). MS (ESI) m/z=301 [M+H]<sup>+</sup>.

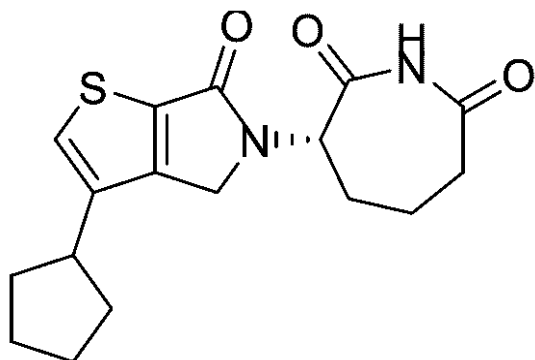
10

【 0 4 3 3 】

化合物 24 : ( S ) - 3 - ( 3 - シクロペンチル - 6 - オキソ - 4 H - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピロール - 5 ( 6 H ) - イル) アゼパン - 2 , 7 - ジオン

20

【 化 1 6 1 】



30

【 0 4 3 4 】

氷 A c O H ( 3 8 m L ) 中のメチル 3 - メチルチオフェン - 2 - カルボキシレート ( 1 0 g、0 . 0 6 4 m o l ) および N a O H ( 6 . 1 5 g、0 . 1 5 m o l ) の撹拌溶液を 6 0 まで加熱した。臭素 ( 7 . 5 m L、0 . 1 5 m o l ) を滴下添加し、8 5 で 1 2 時間、撹拌した。溶液を 5 0 まで冷却し、亜鉛 ( 7 . 7 g、0 . 1 2 m o l ) を少しずつ添加し、次いで、混合物を 8 5 で 1 時間、撹拌した。1 時間後、反応物を室温まで冷却し、濾過し、次いで、水および E A を添加した。有機層を水により洗浄し、濃縮乾固して、メチル 4 - プロモ - 3 - メチルチオフェン - 2 - カルボキシレート ( 1 2 g、8 0 % ) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.42 (s, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 2.54 (s, 3 H).

40

【 0 4 3 5 】

四塩化炭素 ( 8 m L ) 中のメチル 4 - プロモ - 3 - メチルチオフェン - 2 - カルボキシレート ( 0 . 5 g、2 . 1 4 m m o l ) の撹拌溶液に、N - プロモスクシンイミド ( 0 . 3 9 2 g、2 . 2 m m o l ) および過酸化ベンゾイル ( 0 . 2 5 4 g、1 . 0 5 m m o l ) を添加した。混合物を 9 0 で 1 0 時間、撹拌した。次いで、混合物を濾過し、蒸発させ、シリカゲル ( 石油 ) 上で精製して、メチル 4 - プロモ - 3 - (プロモメチル) チオフェン - 2 - カルボキシレート ( 0 . 2 5 g、3 7 % ) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.47 (s, 1 H), 4.89 (s, 2 H), 3.92 (s, 3 H).

50

## 【 0 4 3 6 】

D M F ( 4 m L ) 中のメチル 4 - ブロモ - 3 - ( ブロモメチル ) チオフェン - 2 - カルボキシレート ( 2 0 0 m g 、 0 . 6 4 m m o l ) および ( S ) - 3 - アミノアゼパン - 2 - オン ( 1 0 0 m g 、 0 . 7 8 m m o l ) の攪拌溶液に、T E A ( 1 3 0 m g 、 1 . 2 8 m m o l ) を添加した。混合物を室温で 2 時間、攪拌した。2 時間後、水を添加し、粗製の混合物を E A で抽出した。有機層をブラインにより洗浄し、N a <sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で乾燥させ、蒸発させ、シリカゲル ( E A ) 上で精製して、( S ) - メチル 4 - ブロモ - 3 - ( ( 2 - オキソアゼパン - 3 - イル ) アミノ ) メチル ) チオフェン - 2 - カルボキシレート ( 1 6 0 m g 、 6 9 % ) を無色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, C D C l <sub>3</sub> ) 7.42 (s, 1 H), 5.88 (s, 1 H), 4.15 (q, J=7.5 Hz, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 3.32 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 3.18-3.14 (m, 2 H), 1.87-1.38 (m, 6 H)

10

## 【 0 4 3 7 】

A C N ( 3 m L ) 中の ( S ) - メチル 4 - ブロモ - 3 - ( ( 2 - オキソアゼパン - 3 - イル ) アミノ ) メチル ) チオフェン - 2 - カルボキシレート ( 1 6 0 m g 、 0 . 4 4 m m o l ) の攪拌溶液に、窒素下 0 でトリメチルアルミニウム ( ヘキサン中 1 M 溶液 ) ( 3 m L ) をゆっくり添加した。混合物を室温で一晩、攪拌し、次いで、飽和塩化アンモニウムによりクエンチし、E A で抽出した。有機層を水、ブラインにより洗浄し、N a <sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で乾燥させ、蒸発させて、( S ) - 3 - ブロモ - 5 - ( 2 - オキソアゼパン - 3 - イル ) - 4 H - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピロール - 6 ( 5 H ) - オン ( 1 5 0 m g 、 1 0 0 % ) を黄色固体として得た。MS ( E S I ) m / z = 330.9 [ M + H ] <sup>+</sup>.

20

## 【 0 4 3 8 】

トルエン ( 5 m L ) および水 ( 0 . 5 m L ) 中の ( S ) - 3 - ブロモ - 5 - ( 2 - オキソアゼパン - 3 - イル ) - 4 H - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピロール - 6 ( 5 H ) - オン ( 1 5 0 m g 、 0 . 4 6 m m o l ) 、 2 - ( シクロペンタ - 1 - エン - 1 - イル ) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン ( 1 0 6 m g 、 0 . 5 5 m m o l ) および K<sub>2</sub> C O<sub>3</sub> ( 1 9 0 m g 、 1 . 3 8 m m o l ) の懸濁液に、[ 1 , 1 ' - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) フェロセン ] ジクロロパラジウム ( I I ) ( 3 0 m g 、 0 . 0 4 m m o l ) を添加した。混合物を窒素下 1 0 0 で一晩、攪拌した。室温まで冷却した後、水を添加し、混合物を E A で抽出した。有機層をブラインにより洗浄し、N a <sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で乾燥させ、蒸発させ、分取 T L C ( E A ) により精製して、( S ) - 3 - ( シクロペンタ - 1 - エン - 1 - イル ) - 5 - ( 2 - オキソアゼパン - 3 - イル ) - 4 H - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピロール - 6 ( 5 H ) - オン ( 7 0 m g 、 4 8 % ) を白色固体として得た。MS ( E S I ) m / z = 317.0 [ M + H ] <sup>+</sup>.

30

## 【 0 4 3 9 】

T H F ( 2 m L ) 中の ( S ) - 3 - ( シクロペンタ - 1 - エン - 1 - イル ) - 5 - ( 2 - オキソアゼパン - 3 - イル ) - 4 H - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピロール - 6 ( 5 H ) - オン ( 7 0 m g 、 0 . 2 2 m m o l ) の攪拌溶液に、1 0 % P d / C ( 7 0 m g ) を添加した。混合物を水素下室温で一晩、攪拌し、次いで、濾過し、蒸発させて、( S ) - 3 - シクロペンチル - 5 - ( 2 - オキソアゼパン - 3 - イル ) - 4 H - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピロール - 6 ( 5 H ) - オン ( 6 0 m g 、 8 5 % ) を白色固体として得た。MS ( E S I ) m / z = 319.0 [ M + H ] <sup>+</sup>.

40

## 【 0 4 4 0 】

フルオロベンゼン ( 5 m L ) およびジメチルスルホキシド ( 0 . 5 m L ) 中の ( S ) - 3 - シクロペンチル - 5 - ( 2 - オキソアゼパン - 3 - イル ) - 4 H - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピロール - 6 ( 5 H ) - オン ( 6 0 m g 、 0 . 1 9 m m o l ) の攪拌溶液に、0 でデス - マーチン試薬 ( 2 0 0 m g 、 0 . 4 7 m m o l ) を添加した。混合物を 8 0 で一晩、攪拌した。室温まで冷却した後、反応物を濾過した。濾液をチオ硫酸ナトリウム水溶液、N a H C O<sub>3</sub> 水溶液およびブラインにより洗浄し、次いで N a <sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で乾燥させ、蒸発させ、分取 T L C ( 石油 / E A = 1 / 1 ) により精製して、( S ) - 3 - ( 3 - シク

50

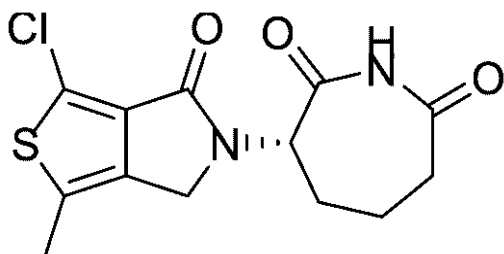
ロペンチル - 6 - オキソ - 4 H - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピロール - 5 ( 6 H ) - イル ) アゼパン - 2 , 7 - ジオン ( 12 mg、19% ) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.68 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 5.13 (dd, J=5.6, 8.4 Hz, 1 H), 4.46 (s, 2 H), 3.10-3.02 (m, 2 H), 2.58-2.54 (m, 1 H), 2.28-2.23 (m, 1 H), 2.10-1.99 (m, 4 H), 1.80-1.72 (m, 3 H), 1.65-1.53 (m, 4 H). MS (ESI) m/z=333.1 [M+H]<sup>+</sup>.

【 0 4 4 1 】

化合物 25 : ( S ) - 3 - ( 3 - クロロ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 4 H - チエノ [ 3 , 4 - c ] ピロール - 5 ( 6 H ) - イル ) アゼパン - 2 , 7 - ジオン

【 化 1 6 2 】

10



【 0 4 4 2 】

DMF (0.5 mL) 中の ( S ) - 3 - ( 1 - メチル - 4 - オキソ - 4 H - チエノ [ 3 , 4 - c ] ピロール - 5 ( 6 H ) - イル ) アゼパン - 2 , 7 - ジオン ( 50 mg、0.179 mmol ) の溶液に、室温で N - クロロスクシンイミド ( 23 mg、0.173 mmol ) を添加した。混合物を 2 時間、攪拌し、続いて、EA および飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液により後処理し、濾過し、有機相を濃縮して、固体を得た。EA およびヘキサンで摩砕して、( S ) - 3 - ( 3 - クロロ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 4 H - チエノ [ 3 , 4 - c ] ピロール - 5 ( 6 H ) - イル ) アゼパン - 2 , 7 - ジオン ( 35 mg、63% ) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 313.8 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) : 10.7(s, 1 H), 5.11 (d, 1 H), 4.26 (d, 2H), 3.04 (m, 1 H), 2.56 (m, 1 H), 2.17 (m, 1H), 2.02 (m, 2 H), 1.81 (m, 1 H).

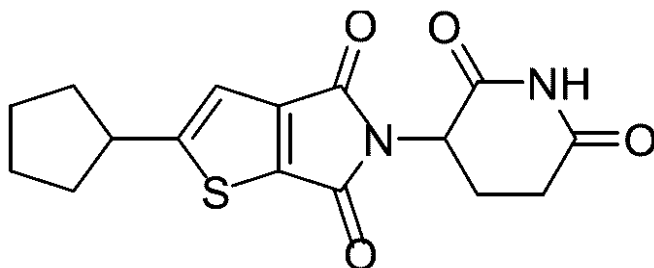
20

【 0 4 4 3 】

30

化合物 26 : 2 - シクロペンチル - 5 - ( 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - 4 H - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピロール - 4 , 6 ( 5 H ) - ジオン

【 化 1 6 3 】



40

【 0 4 4 4 】

5 - プロモ - 3 - メチルチオフエン - 2 - カルボン酸 ( 5.0 g、22.62 mmol ) および NaOH 水溶液 ( 5.1 N、100 mL、0.51 mol ) の溶液を 80 まで加熱し、次いで、過マンガン酸カリウム ( 18.0 g、113.9 mmol ) を加温溶液に 3.0 g ずつ 1 時間かけて添加した。得られた懸濁液を還流温度まで 3 時間、加熱し、次いで、室温まで冷却した。固体を濾過し、1 N NaOH で 2 回および水により 2 回洗浄した。溶液を濃 HCl で pH < 3 に酸性化し、水により 2 回洗浄し、濃縮して固体残渣を得た。粗生成物を水から再結晶化して、5 - プロモチオフエン - 2 , 3 - ジカルボン酸 ( 2.7 g、47% ) を白色固体として得た。

50

## 【0445】

乾燥 MeOH (50 mL) 中の 5 - プロモチオフエン - 2, 3 - ジカルボン酸 (2.9 g、11.55 mmol) の溶液に、0 で塩化チオニル (2.74 g、23.10 mmol) を添加した。次いで、反応物を 70 まで 16 時間、加熱した。反応物を室温まで冷却し、溶媒を真空下で除去した。残渣を水 (20 mL) で希釈し、EA (40 mL) で 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (30 mL) およびブラインにより洗浄し、次いで Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、これを石油エーテル : EA (0% から 8%) で溶出するシリカゲル上で精製して、ジメチル 5 - プロモチオフエン - 2, 3 - ジカルボキシレート (2.0 g、62%) を無色油状物として得た。

10

## 【0446】

ジオキサン / 水 (10 mL / 1 mL) 中のジメチル 5 - プロモチオフエン - 2, 3 - ジカルボキシレート (500 mg、1.79 mmol) の溶液に、2 - (シクロペンタ - 1 - エン - 1 - イル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン (695 mg、3.58 mmol) を添加し、続いて、炭酸セシウム (1.46 g、4.48 mmol) を添加した。懸濁液を窒素で 2 回パージした。次いで、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] (414 mg、0.36 mmol) を添加し、混合物を 90 で 16 時間、加熱した。反応物を室温まで冷却し、濾過した。濾液を濃縮して粗生成物を得、これを EA / 石油エーテル (0% から 5%) で溶出するシリカゲル上で精製して、ジメチル 5 - (シクロペンタ - 1 - エン - 1 - イル) チオフエン - 2, 3 - ジカルボキシレート (410 mg、86%) を白色固体として得た。

20

## 【0447】

THF (10 mL) 中のジメチル 5 - (シクロペンタ - 1 - エン - 1 - イル) チオフエン - 2, 3 - ジカルボキシレート (410 mg、1.54 mmol) の溶液に、室温で Pd/C (200 mg) を添加し、懸濁液を水素 (1 atm) 下室温で 6 時間、撹拌した。懸濁液を濾過し、濾液を濃縮して、ジメチル 5 - シクロペンチルチオフエン - 2, 3 - ジカルボキシレート (390 mg、94%) を白色固体として得た。

## 【0448】

MeOH (10 mL) 中のジメチル 5 - シクロペンチルチオフエン - 2, 3 - ジカルボキシレート (390 mg、1.45 mmol) の溶液に、室温で水酸化リチウム (305 mg、7.27 mmol) を添加し、懸濁液を室温で 2 時間、撹拌した。反応物を 1 M HCl で pH = 3 に調節した。懸濁液を濃縮して、5 - シクロペンチルチオフエン - 2, 3 - ジカルボン酸 (330 mg、94%) を白色固体として得た。

30

## 【0449】

無水酢酸 (7 mL) 中の 5 - シクロペンチルチオフエン - 2, 3 - ジカルボン酸 (280 mg、1.17 mmol) の溶液に。反応物を 140 まで 2 時間、加熱した。溶媒を除去し、残渣を真空で乾燥させて、2 - シクロペンチルチエノ [2, 3 - c] フラン - 4, 6 - ジオン (300 mg、粗製物) を白色油状物として得、これを精製せずに次のステップに使用した。

## 【0450】

THF (8 mL) 中の 2 - シクロペンチルチエノ [2, 3 - c] フラン - 4, 6 - ジオン (300 mg、1.35 mmol) および 3 - アミノピペリジン - 2, 6 - ジオン塩酸塩 (1.02 g、6.75 mmol) の懸濁液を、室温で 4 時間、撹拌した。次いで、N, N' - カルボニルジイミダゾール (CDI) (215 mg、1.35 mmol) および 4 - ジメチルアミノピリジン (32 mg、0.27 mmol) を混合物に添加し、次いで、85 まで 18 時間、加熱した。混合物を EA / 石油エーテル 20% から 60% で溶出するシリカゲル上で精製して、2 - シクロペンチル - 5 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 4 H - チエノ [2, 3 - c] ピロール - 4, 6 (5 H) - ジオン (180 mg、46%) を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.08 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 5.05-5.00 (m, 1H), 3.44-3.40 (m, 1H), 2.91-2.82

40

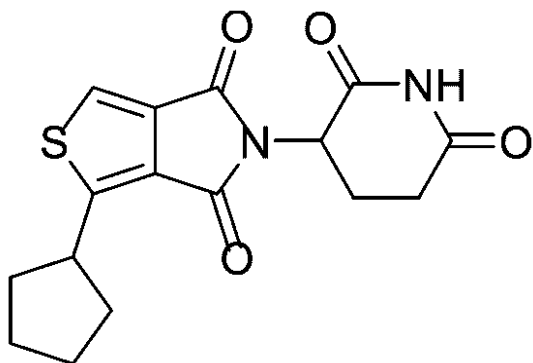
50

(m, 1H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.50-2.42 (m, 1H), 2.18-2.12 (m, 2H), 2.07-2.02 (m, 1H), 1.80-1.61 (m, 6H). MS (ESI) m/z 331.1 [M-H]<sup>+</sup>.

【0451】

化合物27: 1-シクロペンチル-5-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-4,6(5H)-ジオン

【化164】



10

【0452】

DMF (200 mL) 中のメチル 2-オキソプロパノエート (20 g、176.3 mmol) の溶液に、エチル 2-シアノアセテート (20 g、195.9 mmol) および硫黄 (7.54 g、235.1 mmol) を添加した。混合物を室温で攪拌し、次いで、TEA (46 mL、331.8 mmol) を 10 分かけてゆっくり添加した。反応物を 50 まで加熱し、一晩、攪拌した。反応物を室温まで冷却し、水 (300 mL) とブライン (30 mL) との混合物に注ぎ入れ、EA (3 × 200 mL) で抽出した。有機相を水 (2 × 200 mL)、続いて、ブライン (200 mL) により洗浄し、次いで、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲル上で精製して、3-エチル 4-メチル 2-アミノチオフエン-3,4-ジカルボキシレート (24.79 g、61.34%) を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.26 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 1.17 (m, 3H). MS (ESI) m/z 230.1 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【0453】

HCl (500 mL、2 N) 中の 3-エチル 4-メチル 2-アミノチオフエン-3,4-ジカルボキシレート (24.79 g、108.1 mmol) を 0 まで冷却し、亜硝酸ナトリウム (11.2 g、162.2 mmol) を添加した。混合物を 0 で 30 分間、攪拌した。次いで、ヨウ化カリウム (44.83 g、270.4 mmol) を少量ずつ添加した。混合物を室温まで加温し、45 分間、攪拌した。混合物を水 (250 mL) に注ぎ入れ、EA (3 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲル上で精製して、3-エチル 4-メチル 2-ヨードチオフエン-3,4-ジカルボキシレート (18.19 g、49.46%) を黄色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.45 (s, 1 H), 4.30-4.32 (m, 2 H), 4.10-4.15 (m, 2 H), 3.77 (s, 3H), 1.26-1.29 (m, 3 H). MS (ESI) m/z 341.0 [M+H]<sup>+</sup>.

30

40

【0454】

トルエン/水 (50 mL / 5 mL) 中の 3-エチル 4-メチル 2-ヨードチオフエン-3,4-ジカルボキシレート (3.0 g、8.82 mmol)、2-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (1.48 g、8.82 mmol) および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.04 g、22.05 mmol) の溶液に、窒素下で [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) [Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] (1.29 g、1.76 mmol) を添加した。懸濁液を加熱還流し、16 時間、攪拌した。次いで、混合物を水 (100 mL) に注ぎ入れ、EA (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥さ

50

せ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲル上で精製して、3 - エチル 4 - メチル 2 - (シクロペンタ - 1 - エン - 1 - イル)チオフェン - 3 , 4 - ジカルボキシレート ( 1 . 3 9 5 g、5 6 . 4 3 % ) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.21 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.24-4.27 (m, 2 H), 3.75 (s, 3H), 2.57-2.62 (m, 2 H), 2.42-2.46 (m, 2 H), 1.91-1.95 (m, 2 H), 1.21-1.25 (m, 3 H). MS (ESI) m/z 281.0 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 【 0 4 5 5 】

MeOH ( 2 5 m L ) 中の 3 - エチル 4 - メチル 2 - (シクロペンタ - 1 - エン - 1 - イル)チオフェン - 3 , 4 - ジカルボキシレート ( 1 . 3 4 2 g、4 . 7 9 m m o l ) の溶液に、Pt - C (含有率 1 0 %、0 . 3 g) を添加した。懸濁液を真空下で脱気し、水素で 2 回パージした。混合物を水素雰囲気下で 2 時間、撹拌した。懸濁液を濾過し、濾液を濃縮して、3 - エチル 4 - メチル 2 - シクロペンチルチオフェン - 3 , 4 - ジカルボキシレート ( 1 . 3 0 4 g、9 6 . 4 8 % ) を無色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.04 (s, 1 H), 4.23-4.25 (m, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 2.40 (s, 1 H), 2.06-2.12 (m, 2 H), 1.65-1.70 (m, 6 H), 1.25-1.28 (m, 3 H). MS (ESI) m/z 283.1 [M+H]<sup>+</sup>.

10

#### 【 0 4 5 6 】

HCl ( 2 5 m L、2 N ) 中の 3 - エチル 4 - メチル 2 - シクロペンチルチオフェン - 3 , 4 - ジカルボキシレート ( 1 . 3 0 3 g、4 . 6 1 5 m m o l ) の溶液を還流し、1 6 時間、撹拌した。次いで、混合物を室温まで冷却し、溶媒を真空下で除去した。粗生成物をシリカゲル上で精製して、2 - シクロペンチルチオフェン - 3 , 4 - ジカルボン酸 ( 0 . 9 6 2 g、8 6 . 7 % ) を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13.05 (br, 2H), 7.92 (s, 1H), 3.15 (s, 1H), 1.98-2.01 (m, 2H), 1.73-1.75 (m, 6H). MS (ESI) m/z 240.1 [M+H]<sup>+</sup>.

20

#### 【 0 4 5 7 】

室温で無水酢酸 ( 1 0 m L ) 中の 2 - シクロペンチルチオフェン - 3 , 4 - ジカルボン酸 ( 1 2 0 m g、0 . 5 m m o l ) の溶液に。混合物を 1 3 5 で一晚、還流した。溶媒を除去して、粗製の 4 - シクロペンチルチエノ [ 3 , 4 - c ] フラン - 1 , 3 - ジオン ( 1 0 0 m g、粗製物 ) を黄色油状物として得、これを次のステップに直接使用した。

#### 【 0 4 5 8 】

THF ( 4 m L ) 中の 4 - シクロペンチルチエノ [ 3 , 4 - c ] フラン - 1 , 3 - ジオン ( 5 0 m g、0 . 2 2 m m o l ) の溶液に、3 - アミノピペリジン - 2 , 6 - ジオン塩酸塩 ( 1 8 1 . 5 m g、1 . 1 m m o l )、N, N' - カルボニルジイミダゾール ( 3 5 . 6 m g、0 . 2 2 m m o l ) および 4 - ジメチルアミノピリジン ( 5 . 4 m g、0 . 4 4 m m o l ) を添加した。懸濁液を 7 0 で一晚、加熱した。反応が完了した後、溶媒を除去して粗生成物を得、これを EA 中石油エーテル 1 0 % から 2 0 % を用いる分取 TLC により精製して、1 - シクロペンチル - 5 - ( 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - 4 H - チエノ [ 3 , 4 - c ] ピロール - 4 , 6 ( 5 H ) - ジオン ( 2 0 m g、2 7 . 0 % ) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.07 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 5.05-5.00 (m, 1 H), 3.62-3.35 (m, 1 H), 2.91-2.82 (m, 1 H), 2.59-2.50 (m, 1 H), 2.46-2.42 (m, 1 H), 2.19-2.18 (m, 2 H), 2.05-1.97 (m, 1 H), 1.81 (s, 2 H), 1.67 (s, 4 H). MS (ESI) m/z 333.1 [M+H]<sup>+</sup>.

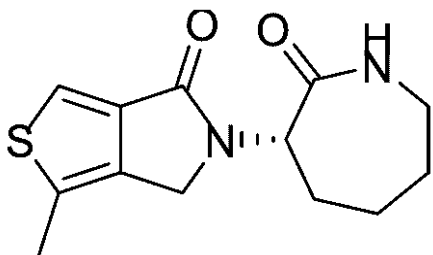
30

40

#### 【 0 4 5 9 】

化合物 2 8 : ( S ) - 1 - メチル - 5 - ( 2 - オキソアゼパン - 3 - イル ) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [ 3 , 4 - c ] ピロール - 4 - オン

## 【化 1 6 5】



## 【 0 4 6 0】

ジオキサン / 水 ( 1 2 m L / 4 m L ) 中の ( S ) - 1 - ブロモ - 5 - ( 2 - オキソアゼパン - 3 - イル ) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [ 3 , 4 - c ] ピロール - 4 - オン ( 3 0 0 m g 、 0 . 9 1 4 6 m m o l ) の溶液に、室温で炭酸セシウム ( 8 9 1 . 8 m g 、 2 . 7 4 4 m m o l ) を添加した。雰囲気窒素で 2 回交換した。次いで、2 , 4 , 6 - トリメチル - 1 , 3 , 5 , 2 , 4 , 6 - トリオキサトリポリナン ( 1 . 2 m L ) およびテトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム [ P d ( P P h <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ] ( 1 0 5 . 7 m g 、 0 . 0 9 1 4 6 m m o l ) を添加した。得られた懸濁液を 9 0 ° で一晩、撹拌した。混合物を室温まで冷却し、真空下で濃縮した。得られた残渣を水で希釈し、D C M ( 2 回 ) で抽出した。合わせた有機層を N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、これを石油エーテル / E A 0 % から 6 % で溶出するシリカゲル上で精製して、( S ) - 1 - メチル - 5 - ( 2 - オキソアゼパン - 3 - イル ) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [ 3 , 4 - c ] ピロール - 4 - オン ( 5 9 . 4 m g 、 2 4 . 6 % ) を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( DMSO-*d*<sub>6</sub> , 400 MHz ) : 7.81 ( t , J=5.2 Hz , 1 H ) , 7.71 ( s , 1 H ) , 4.81 ( d , J=10.4 Hz , 1 H ) , 4.36 ( dd , J=14.8 Hz , 2 H ) , 3.27-3.19 ( m , 1 H ) , 3.12-3.07 ( m , 1 H ) , 2.41 ( s , 3 H ) , 1.98 ( t , J=10.0 Hz , 2 H ) , 1.84-1.66 ( m , 3 H ) , 1.32-1.24 ( m , 1 H ) . MS ( ESI ) m/z 265 [ M+H ] <sup>+</sup>.

10

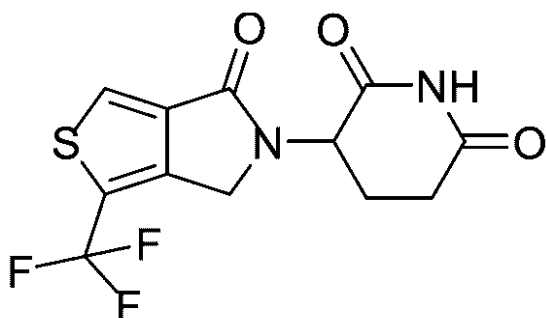
20

## 【 0 4 6 1】

化合物 2 9 : 3 - ( 4 - オキソ - 1 - ( トリフルオロメチル ) - 4 H - チエノ [ 3 , 4 - c ] ピロール - 5 ( 6 H ) - イル ) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン

## 【化 1 6 6】

30



## 【 0 4 6 2】

40

D M F ( 5 m L ) 中の 3 - ( 1 - ブロモ - 4 - オキソ - 4 H - チエノ [ 3 , 4 - c ] ピロール - 5 ( 6 H ) - イル ) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン ( 2 3 0 m g 、 0 . 7 m m o l ) の撹拌溶液に、窒素下でメチル 2 , 2 - ジフルオロ - 2 - ( フルオロスルホニル ) アセテート ( 4 0 0 m g 、 2 . 1 m m o l ) 、ヨウ化第一銅 ( 1 1 0 m g 、 0 . 5 8 m m o l ) および 2 滴のヘキサメチルホスホルアミドを添加した。混合物を 8 0 ° で 2 日間、撹拌した。次いで、混合物を水で希釈し、E A で抽出した。有機層を飽和 N a H C O <sub>3</sub> 水溶液およびブラインにより洗浄し、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、蒸発させ、C 1 8 、 4 . 6 × 5 0 m m カラム上で 0 . 0 2 % N H <sub>4</sub> A c 中 5 % から 9 5 % A C N を用いる分取 H P L C により精製して、( 2 0 m g 、 9 % ) を黄色固体として得た。MS ( ESI ) m/z 318.8 [ M+H ] <sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMSO-*d*<sub>6</sub> ) 11.00 ( s , 1 H ) , 8.47 ( s , 1 H ) ,

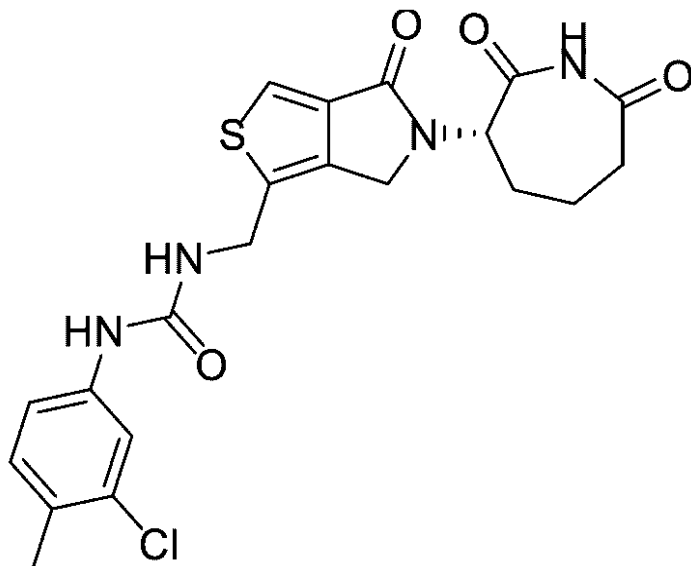
50

5.04 (dd,  $J=5.2, 13.6$  Hz, 1 H), 4.45 (q,  $J=16.8$  Hz, 2 H), 2.89-2.85 (m, 1 H), 2.60-2.56 (m, 1 H), 2.41-2.36 (m, 1 H), 2.00-1.97 (m, 1 H).

【0463】

化合物30: (S)-1-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-3-((5-(2,7-ジオキサアゼパン-3-イル)-4-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル)メチル)尿素

【化167】



10

20

【0464】

DCM (4 mL) 中の (S)-tert-ブチル((5-(2,7-ジオキサアゼパン-3-イル)-4-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル)メチル)カルバメート (60 mg, 0.1526 mmol) の溶液に、0 で 2,2,2-トリフルオロ酢酸 (1 mL) を添加した。混合物を室温まで加温し、1.5 時間、撹拌した。これを濃縮して溶媒を除去し、残渣を水中で希釈し、DCM により洗浄した。水性層を真空で乾燥させて、(S)-3-(1-(アミノメチル)-4-オキソ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-5(6H)-イル)アゼパン-2,7-ジオン 2,2,2-トリフルオロ酢酸塩 (44.7 mg, 100%) を白色固体として得た。MS (ESI)  $m/z$  294 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【0465】

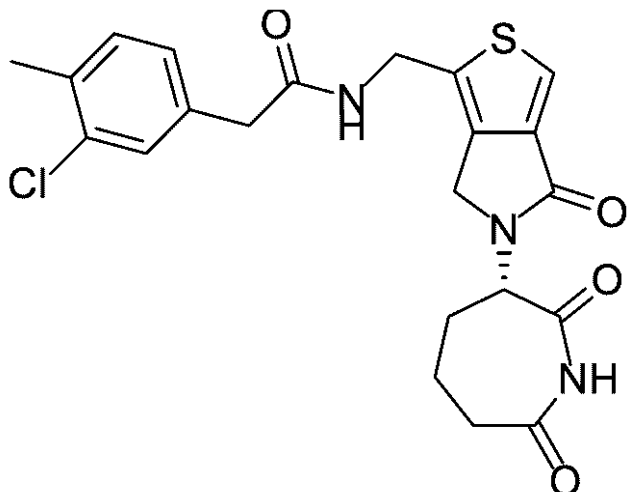
THF (3 mL) 中の (S)-3-(1-(アミノメチル)-4-オキソ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-5(6H)-イル)アゼパン-2,7-ジオン 2,2,2-トリフルオロ酢酸塩 (44.7 mg, 0.1526 mmol) の溶液に、0 で 2-クロロ-4-イソシアネート-1-メチルベンゼン (30.7 mg, 0.1832 mmol) および TEA (38.6 mg, 0.3815 mmol) を添加した。混合物を室温まで加温し、2 時間、撹拌した。これを濃縮し、DCM/MeOH 0% から 10% で溶出するシリカゲル上で精製して、(S)-1-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-3-((5-(2,7-ジオキサアゼパン-3-イル)-4-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル)メチル)尿素 (29.4 mg, 41.9%) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.71 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.21-7.14 (m, 2 H), 6.85 (t,  $J=6.0$ , 1 H), 5.15 (dd,  $J=4.8, 12.0$ , 1 H), 4.42 (dd,  $J=4.8, 17.6$ , 4 H), 3.10-3.03 (m, 1 H), 2.57 (d,  $J=17.2$ , 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.18-2.15 (m, 1 H), 2.10-2.00 (m, 2 H), 1.84-1.79 (m, 1 H). MS (ESI)  $m/z$  461 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【0466】

50

化合物 31 : (S) - 2 - (3 - クロロ - 4 - メチルフェニル) - N - ( (5 - (2 , 7 - ジオキソアゼパン - 3 - イル) - 4 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [ 3 , 4 - c ] ピロール - 1 - イル) メチル) アセトアミド  
【化 168】



10

## 【0467】

DMF (5 mL) 中の 2 - (3 - クロロ - 4 - メチルフェニル) 酢酸 (70 mg、0 . 38 mmol) の溶液に、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (78 mg、0 . 57 mmol) および 3 - (エチルイミノメチリデンアミノ) - N , N - ジメチルプロパン - 1 - アミン、塩酸塩 (EDCI) (109 mg、0 . 57 mmol) を添加し、続いて、ジエチルイソプロピルアミン (98 mg、0 . 76 mmol) を添加した。次いで、反応物に (S) - 3 - (1 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - チエノ [ 3 , 4 - c ] ピロール - 5 (6 H) - イル) アゼパン - 2 , 7 - ジオン 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩を添加した。得られた溶液を室温で 16 時間、撹拌した。反応物を水 (10 mL) で希釈し、EA (20 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層を濃縮して粗生成物を得、これを C18、4 . 6 x 50 mm カラム上で 0 . 02 % NH<sub>4</sub> Ac 中 5 % から 95 % ACN を用いる分取 HPLC により精製して、(S) - 2 - (3 - クロロ - 4 - メチルフェニル) - N - ( (5 - (2 , 7 - ジオキソアゼパン - 3 - イル) - 4 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [ 3 , 4 - c ] ピロール - 1 - イル) メチル) アセトアミド (39 mg、22 . 0 %) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.67 (s, 1H), 8.71 (t, J=6.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.26 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J =6.4 Hz, 1H), 5.11 (dd, J =6.4, 12.0 Hz, 1H), 4.42 (d, J=5.6 Hz, 2H), 4.23 (q, J=13.6 Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.08-3.00 (m, 1H), 2.56 (d, J =15.6 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.08-1.94 (m, 3H), 1.82-1.75 (m, 1H). MS (ESI) m/z=460.0, 462.0 [M+H]<sup>+</sup>.

20

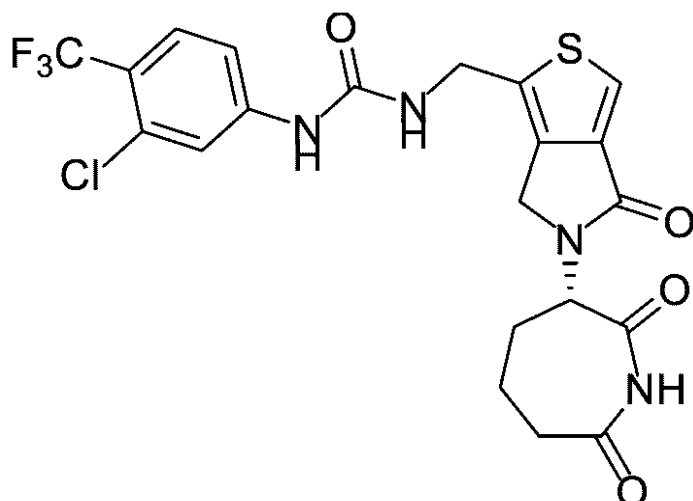
30

## 【0468】

化合物 32 : (S) - 1 - (3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - ( (5 - (2 , 7 - ジオキソアゼパン - 3 - イル) - 4 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [ 3 , 4 - c ] ピロール - 1 - イル) メチル) 尿素

40

## 【化 1 6 9】



10

## 【0 4 6 9】

トルエン (5 mL) 中のトリホスゲン (609 mg、2.14 mmol) の溶液に、3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)アニリン (100 mg、0.51 mmol) の溶液を滴下添加し、80 で0.5時間、還流した。次いで、混合物を濃縮して、2-クロロ-4-イソシアネート-1-(トリフルオロメチル)ベンゼンを得た。THF中の2-クロロ-4-イソシアネート-1-(トリフルオロメチル)ベンゼンの溶液に、(S)-3-(1-(アミノメチル)-4-オキソ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-5(6H)-イル)アゼパン-2,7-ジオン2,2,2-トリフルオロ酢酸塩 (52.2 mg、0.18 mmol) を添加し、続いて、TEA (34 mg、0.34 mmol) を添加した。混合物を室温で2時間、撹拌した。混合物を濃縮して粗生成物を得、これをC18、4.6×50 mmカラム上で0.02% NH<sub>4</sub>Ac中5%から95% ACNを用いる分取HPLCにより精製して、(S)-1-(3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-((5-(2,7-ジオキソアゼパン-3-イル)-4-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル)メチル)尿素 (6.5 mg、7.1%) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.70 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.69 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.11 (t, J=6.0 Hz, 1H), 5.14 (dd, J=7.6, 12.4 Hz, 1H), 4.46 (d, J=5.2 Hz, 2H), 4.40 (d, J=4.8 Hz, 2H), 3.07-3.01 (m, 1H), 2.57-2.49 (m, 1H), 2.19-1.96 (m, 3H), 1.88-1.76 (m, 1H). MS (ESI) m/z 515.0, 517.0 [M+H]<sup>+</sup>

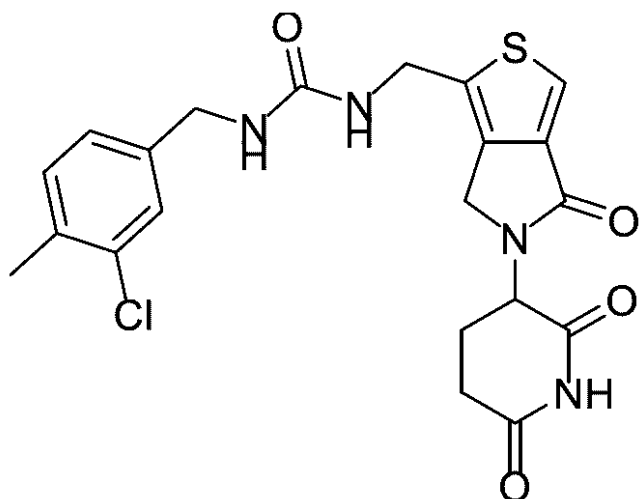
20

30

## 【0 4 7 0】

化合物 33 : 1-(3-クロロ-4-メチルベンジル)-3-((5-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル)メチル)尿素

## 【化 170】



10

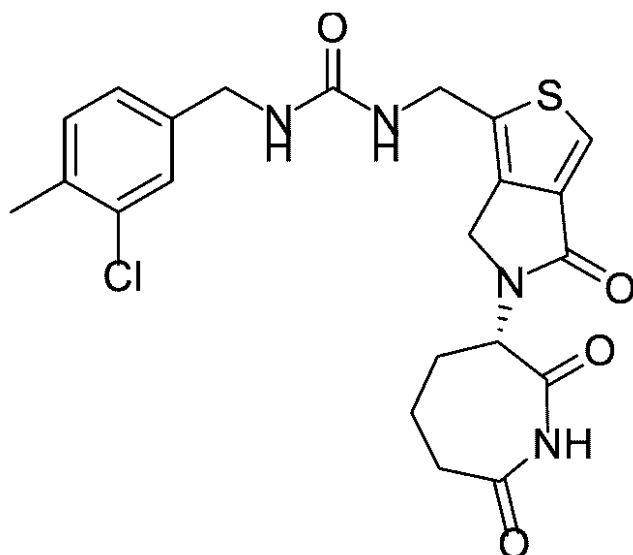
## 【0471】

THF (3 mL) 中の 3 - ( 1 - ( アミノメチル ) - 4 - オキソ - 4 H - チエノ [ 3 , 4 - c ] ピロール - 5 ( 6 H ) - イル ) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩 ( 61.8 mg、0.2216 mmol ) の溶液に、0 で TEA ( 56.1 mg、0.554 mmol ) および 2 - クロロ - 4 - ( イソシアネートメチル ) - 1 -  
 20  
 メチルベンゼン ( 80.5 mg、0.4432 mmol ) を添加した。混合物を室温まで 4 時間、加温した。化合物は完全に消費され、新しいスポットが存在していた。混合物を濃縮して残渣を得、これを DCM 中 MeOH 0 % から 10 % で溶出するシリカゲル上で精製して、1 - ( 3 - クロロ - 4 - メチルベンジル ) - 3 - ( ( 5 - ( 2 , 6 - ジオキソ  
 ピペリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [ 3 , 4 - c ]  
 ピロール - 1 - イル ) メチル ) 尿素 ( 31.8 mg、31.2 % ) を白色固体として得た。  
<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) 10.99 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.27 - 7.10 (m, 3 H), 6.64 (d, J=17.6, 2 H), 5.00 (d, J=13.2, 1 H), 4.36 - 4.14 (m, 6 H), 2.92 - 2.85 (m, 1 H), 2.57 (d, J = 18.4, 1 H), 2.28 (s, 3 H), 2.22 - 2.19 (m, 1 H), 1.97 - 1.94 (m, 1 H). MS (ESI) m/z=461 [ M+H]<sup>+</sup>.  
 30

## 【0472】

化合物 34 : ( S ) - 1 - ( 3 - クロロ - 4 - メチルベンジル ) - 3 - ( ( 5 - ( 2 , 7 - ジオキソアゼパン - 3 - イル ) - 4 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [ 3 , 4 - c ] ピロール - 1 - イル ) メチル ) 尿素

## 【化 1 7 1】



10

## 【 0 4 7 3】

THF (4 mL) 中の (S) - 3 - (1 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - チエノ [3, 4 - c] ピロール - 5 (6 H) - イル) アゼパン - 2, 7 - ジオン 2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩 (101.5 mg、0.26 mmol) の溶液に、2 - クロロ - 4 - (イソシアネートメチル) - 1 - メチルベンゼン (56 mg、0.31 mmol) を添加し、続いて、TEA (52 mg、0.52 mmol) を添加した。混合物を室温で 2 時間、撹拌した。反応物を濃縮して粗生成物を得、これを C18、4.6 × 50 mm カラム上で 0.02% NH<sub>4</sub>Ac 中 5% から 95% ACN を用いる分取 HPLC により精製して、(S) - 1 - (3 - クロロ - 4 - メチルベンジル) - 3 - ((5 - (2, 7 - ジオキソアゼパン - 3 - イル) - 4 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [3, 4 - c] ピロール - 1 - イル) メチル) 尿素 (43.3 mg、45.0%) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.71 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.27-7.25 (m, 2H), 7.11 (dd, J = 6.0, 7.6 Hz, 1H), 6.69-6.61 (m, 2H), 5.13 (dd, J = 6.4, 12.0 Hz, 1H), 4.38-4.27 (m, 4H), 4.19 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.09-3.02 (m, 1H), 2.56 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.09-1.96 (m, 3H), 1.79-1.76 (m, 1H). MS (ESI) m/z = 475.1, 477.1 [M+H]<sup>+</sup>.

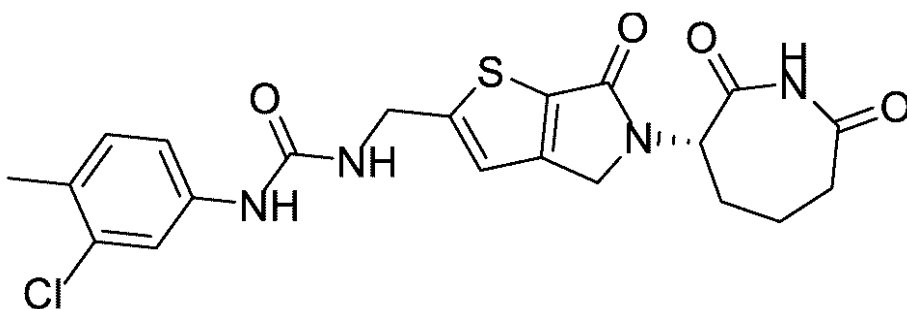
20

30

## 【 0 4 7 4】

化合物 35: (S) - 1 - (3 - クロロ - 4 - メチルフェニル) - 3 - ((5 - (2, 7 - ジオキソアゼパン - 3 - イル) - 6 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [2, 3 - c] ピロール - 2 - イル) メチル) 尿素

## 【化 1 7 2】



40

## 【 0 4 7 5】

四塩化炭素 (50 mL) 中のメチル 5 - ブロモ - 3 - メチルチオフェン - 2 - カルボキシレート (2.3 g、9.79 mmol) の溶液に、N - ブロモスクシンイミド (NBS) (1.83 g、10.3 mmol) および過酸化ベンゾイル (BPO) (240 mg、

50

0.98 mmol) を添加し、懸濁液を 80 で 16 時間、加熱した。反応物を室温まで冷却し、固体を濾過した。濾液を濃縮して粗生成物を得、これを石油エーテル/EA 0% から 5% で溶出するシリカゲル上で精製して、メチル 5 - ブロモ - 3 - ( ブロモメチル ) チオフェン - 2 - カルボキシレート ( 2.7 g、粗製物 ) を白色固体として得た。

【0476】

DMF ( 25 mL ) 中のメチル 5 - ブロモ - 3 - ( ブロモメチル ) チオフェン - 2 - カルボキシレート ( 2.7 g、8.6 mmol ) の溶液に、( S ) - 3 - アミノアゼパン - 2 - オン ( 1.1 g、8.6 mmol ) を添加し、続いて、TEA ( 1.74 g、17.2 mmol ) を添加した。懸濁液を室温で 1 時間、撹拌した。溶媒を除去し、石油エーテル/EA 50% から 100% で溶出するシリカゲル上で精製して、( S ) - メチル 5 - ブロモ - 3 - ( ( 2 - オキソアゼパン - 3 - イル ) アミノ ) メチル ) チオフェン - 2 - カルボキシレート ( 1.42 g、45% ) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 360.9 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【0477】

ACN ( 50 mL ) 中の ( S ) - メチル 5 - ブロモ - 3 - ( ( 2 - オキソアゼパン - 3 - イル ) アミノ ) メチル ) チオフェン - 2 - カルボキシレート ( 1.67 g、4.63 mmol ) の溶液に、0 でトリメチルアルミニウム ( 37 mL、37 mmol、トルエン中 1 M ) を添加した。懸濁液を室温で 4 時間、撹拌した。混合物を 0 で NH<sub>4</sub>Cl によりクエンチし、次いで、混合物を DCM ( 80 mL × 2 ) で抽出し、ブライン ( 70 mL ) により洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を得、これを石油エーテル/EA 50% から 100% で溶出するシリカゲル上で精製して、( S ) - 2 - ブロモ - 5 - ( 2 - オキソアゼパン - 3 - イル ) - 4 H - チエノ [ 2, 3 - c ] ピロール - 6 ( 5 H ) - オン ( 1.0 g、65% ) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 328.9 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【0478】

DMF 中の ( S ) - 2 - ブロモ - 5 - ( 2 - オキソアゼパン - 3 - イル ) - 4 H - チエノ [ 2, 3 - c ] ピロール - 6 ( 5 H ) - オン ( 1.2 g、3.68 mmol ) の溶液に、トリス ( ジベンジリデンアセトン ) ジパラジウム ( 0 ) [ Pd<sub>2</sub> ( dba )<sub>3</sub> ] ( 205 mg、0.22 mmol )、1, 1' - ビスジフェニルホスフィノフェロセン [ dppe ] ( 233 mg、0.43 mmol ) およびシアン化亜鉛 ( 278 mg、2.38 mmol ) を添加した。混合物を窒素雰囲気下マイクロ波中 150 で 1 時間、撹拌した。混合物を濃縮して粗生成物を得、これを石油エーテル/EA 50% から 100% で溶出するシリカゲル上で精製して、( S ) - 6 - オキソ - 5 - ( 2 - オキソアゼパン - 3 - イル ) - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [ 2, 3 - c ] ピロール - 2 - カルボニトリル ( 460 mg、46% ) を赤色固体として得た。MS (ESI) m/z 276.0 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【0479】

ACN / DMSO ( 21 mL / 3.5 mL、DMSO 中 1 滴の水 ) 中の ( S ) - 6 - オキソ - 5 - ( 2 - オキソアゼパン - 3 - イル ) - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [ 2, 3 - c ] ピロール - 2 - カルボニトリル ( 360 mg、1.31 mmol ) の溶液に、デス - マーチンペルヨージナン ( 1.38 g、3.27 mmol ) を添加した。懸濁液を 80 で 16 時間、加熱した。混合物を室温まで冷却し、飽和チオ硫酸ナトリウム溶液 20 mL を添加し、続いて 5 分間、撹拌した。混合物を DCM ( 30 mL × 2 ) で抽出し、合わせた溶液を 10% チオ硫酸ナトリウム水溶液 / NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 ( 1 : 1 混合物 ) ( 50 mL ) およびブライン ( 50 mL ) により洗浄した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、これを石油エーテル/EA 50% から 100% で溶出するシリカゲル上で精製して、( S ) - 5 - ( 2, 7 - ジオキソアゼパン - 3 - イル ) - 6 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [ 2, 3 - c ] ピロール - 2 - カルボニトリル ( 300 mg、62% ) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 289.9 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【0480】

50

THF (15 mL) 中の (S) - 5 - (2, 7 - ジオキソアゼパン - 3 - イル) - 6 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [2, 3 - c] ピロール - 2 - カルボニトリル (250 mg, 0.86 mmol) の溶液に、ラネー Ni (200 mg) を添加し、続いて、ジ - tert - ブチルジカルボネート [(Boc)<sub>2</sub>O] (377 g, 1.73 mmol) を添加した。懸濁液を水素下室温で 16 時間、撹拌した。懸濁液を濾過し、濾過ケーキを DCM (10 mL) により洗浄した。合わせた濾液を濃縮して粗生成物を得、これを DCM / MeOH 0 % から 4 % で溶出するシリカゲル上で精製して、(S) - tert - ブチル ((5 - (2, 7 - ジオキソアゼパン - 3 - イル) - 6 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [2, 3 - c] ピロール - 2 - イル) メチル) カルバメート (180 mg, 44 %) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 392.0 [M-H]<sup>+</sup>.

10

## 【0481】

DCM (4 mL) 中の (S) - tert - ブチル ((5 - (2, 7 - ジオキソアゼパン - 3 - イル) - 6 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [2, 3 - c] ピロール - 2 - イル) メチル) カルバメート (80.0 mg, 0.20 mmol) の溶液に、0 で 2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸 (2,2,2-trifluoroacetic acid) (1.5 mL) を添加し、溶液を室温で 2 時間、撹拌した。懸濁液を濃縮して粗生成物 (60.0 mg) を得、これをさらには精製せずに次のステップに直接使用した。

## 【0482】

DMF (4 mL) に溶解した (S) - 3 - (2 - (アミノメチル) - 6 - オキソ - 4 H - チエノ [2, 3 - c] ピロール - 5 (6 H) - イル) アゼパン - 2, 7 - ジオン (60.0 mg, 0.20 mmol) の溶液に、TEA (42 mg, 0.41 mmol) を添加し、懸濁液を室温で撹拌し、次いで、2 - クロロ - 4 - イソシアネート - 1 - メチルベンゼン (69.0 mg, 0.41 mmol) を混合物に添加し、室温で 2 時間、撹拌した。混合物を DCM / MeOH 0 % から 10 % で溶出するシリカゲル上で精製して、(S) - 1 - (3 - クロロ - 4 - メチルフェニル) - 3 - ((5 - (2, 7 - ジオキソアゼパン - 3 - イル) - 6 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [2, 3 - c] ピロール - 2 - イル) メチル) 尿素 (53.0 mg, 56 %) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.68 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.65 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.20-7.13 (m, 2H), 6.89-6.86 (m, 1H), 5.14-5.10 (m, 1H), 5.20 (d, J=6 Hz, 2H), 4.51 (d, J=2.4 Hz, 2H), 3.08-3.04 (m, 1H), 2.59-2.53 (m, 1H), 2.25-2.16 (m, 4H), 2.10-1.98 (m, 2H), 1.81-1.75 (m, 1H). MS (ESI) m/z 461.1 [M+H]<sup>+</sup>.

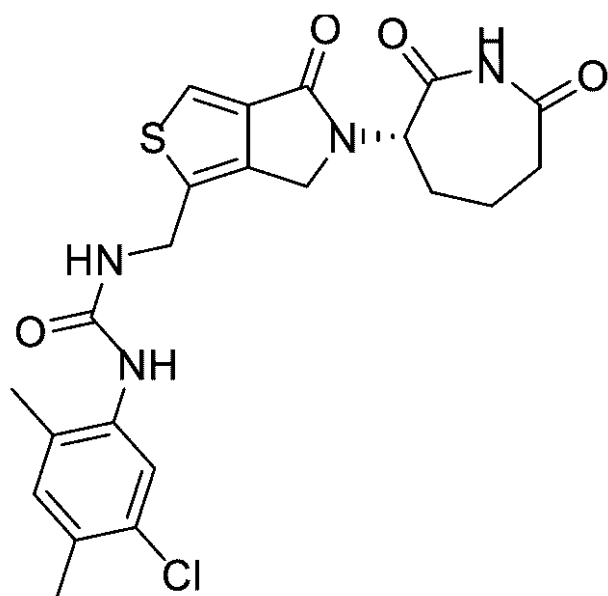
20

30

## 【0483】

化合物 36 : (S) - 1 - (5 - クロロ - 2, 4 - ジメチルフェニル) - 3 - ((5 - (2, 7 - ジオキソアゼパン - 3 - イル) - 4 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [3, 4 - c] ピロール - 1 - イル) メチル) 尿素

## 【化 1 7 3】



10

## 【 0 4 8 4】

D C M ( 4 m L ) 中の 5 - クロロ - 2 , 4 - ジメチルアニリン ( 2 7 . 5 m g 、 0 . 1 8 m m o l ) の溶液に、室温で 4 - ニトロフェニルクロロホルメート ( 3 5 . 7 m g 、 0 . 1 8 m m o l ) を添加し、1時間、撹拌した。次いで、( S ) - 3 - ( 1 - ( アミノメチル ) - 4 - オキソ - 4 H - チエノ [ 3 , 4 - c ] ピロール - 5 ( 6 H ) - イル ) アゼパン - 2 , 7 - ジオン 2 , 2 , 2 - トリフルロ酢酸塩 ( 5 1 . 9 m g 、 0 . 1 8 m m o l ) を添加し、続いて、T E A ( 3 6 m g 、 0 . 3 6 m m o l ) を添加した。得られた溶液を室温で2時間、撹拌した。反応物を濃縮して粗生成物を得、これを分取 H P L C により精製して、( S ) - 1 - ( 5 - クロロ - 2 , 4 - ジメチルフェニル ) - 3 - ( ( 5 - ( 2 , 7 - ジオキソアゼパン - 3 - イル ) - 4 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [ 3 , 4 - c ] ピロール - 1 - イル ) メチル ) 尿素 ( 2 6 . 1 m g 、 3 1 . 1 % ) を白色固体として得た。MS ( ESI ) m/z 474.8 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

20

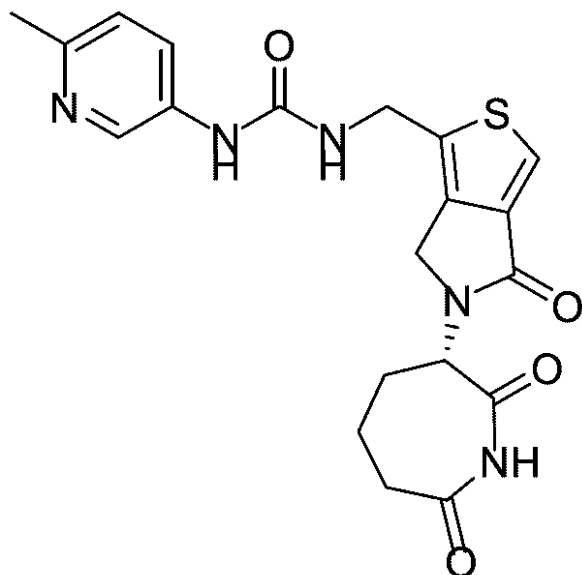
10.69 (s, 1H), 7.87 (d, J=6.4 Hz, 3H), 7.18 (t, J=5.6 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.14 (dd, J =7.2, 12.0 Hz, 1H), 4.46 (d, J=4.8 Hz, 2H), 4.39 (d, J=4.0 Hz, 2H), 3.09-3.01 (m, 1H), 2.56 (d, J =16.4 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.16-1.96 (m, 6H), 1.84-1.77 (m, 1H).

30

## 【 0 4 8 5】

化合物 3 7 : ( S ) - 1 - ( ( 5 - ( 2 , 7 - ジオキソアゼパン - 3 - イル ) - 4 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [ 3 , 4 - c ] ピロール - 1 - イル ) メチル ) - 3 - ( 6 - メチルピリジン - 3 - イル ) 尿素

## 【化 1 7 4】



10

## 【 0 4 8 6】

DCM (4 mL) 中の 6 - メチルピリジン - 3 - アミン (27.4 mg、0.25 mmol) の溶液に、室温で 4 - ニトロフェニルクロロホルメート (50.3 mg、0.25 mmol) を添加し、1 時間、撹拌した。次いで、(S) - 3 - (1 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4H - チエノ[3,4-c]ピロール - 5(6H) - イル)アゼパン - 2, 7 - ジオン 2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩 (74.5 mg、0.25 mmol) を添加し、続いて、TEA (36 mg、0.36 mmol) を添加した。混合物を室温で 2 時間、撹拌した。混合物を濃縮して粗生成物を得、これを分取 HPLC により精製して、(S) - 1 - ((5 - (2, 7 - ジオキソアゼパン - 3 - イル) - 4 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロ - 4H - チエノ[3,4-c]ピロール - 1 - イル)メチル) - 3 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル)尿素 (13.2 mg、12.0%) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.70 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.41 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.75 (dd, J =5.6, 8.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J =8.0 Hz, 1H), 6.88 (t, J=6.0 Hz, 1H), 5.14 (dd, J =6.8, 12.0 Hz, 1H), 4.44 (d, J=4.4 Hz, 2H), 4.39 (d, J=5.2 Hz, 2H), 3.08-3.01 (m, 1H), 2.54 (d, J =21.2 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.17-1.96 (m, 3H), 1.82-1.77 (m, 1H). MS (ESI) m/z 427.8[M+H]<sup>+</sup>.

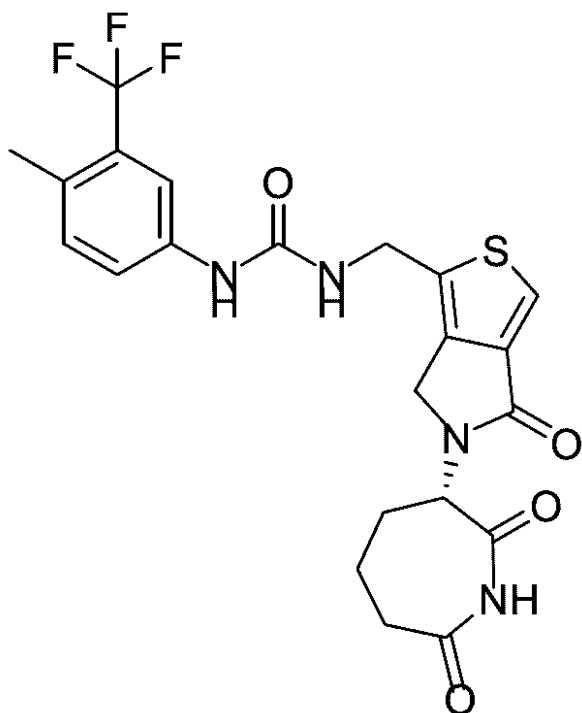
20

30

## 【 0 4 8 7】

化合物 38 : (S) - 1 - ((5 - (2, 7 - ジオキソアゼパン - 3 - イル) - 4 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロ - 4H - チエノ[3,4-c]ピロール - 1 - イル)メチル) - 3 - (4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル)尿素

## 【化 1 7 5】



10

20

## 【0 4 8 8】

トルエン (5 mL) 中のトリホスゲン (609 mg、2.14 mmol) の溶液に、4-メチル-3-(トリフルオロメチル)アニリン (100 mg、0.51 mmol) の溶液を滴下添加し、80 で0.5時間、還流した。次いで、混合物を濃縮して、粗製の4-イソシアネート-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンを得た。THF (4 mL) 中の粗製の4-イソシアネート-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンの溶液に、(S)-3-(1-(アミノメチル)-4-オキソ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-5(6H)-イル)アゼパン-2,7-ジオン2,2,2-トリフルオロ酢酸塩 (52.2 mg、0.18 mmol) を添加し、続いて、TEA (34 mg、0.34 mmol) を添加した。混合物を室温で2時間、撹拌した。混合物を濃縮して粗生成物を得、これを分取HPLCにより精製して、(S)-1-((5-(2,7-ジオキソアゼパン-3-イル)-4-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル)メチル)-3-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素 (25.7 mg、29.0%) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.69 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.85 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=6.4, 8.4 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.89 (t, J=6.0 Hz, 1H), 5.14 (dd, J=6.8, 12.0 Hz, 1H), 4.45 (d, J=6.0 Hz, 2H), 4.39 (d, J=4.8 Hz, 2H), 3.09-3.01 (m, 1H), 2.57-2.55 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.16-1.95 (m, 3H), 1.82-1.76 (m, 1H). MS (ESI) m/z 495.1 [M+H]<sup>+</sup>.

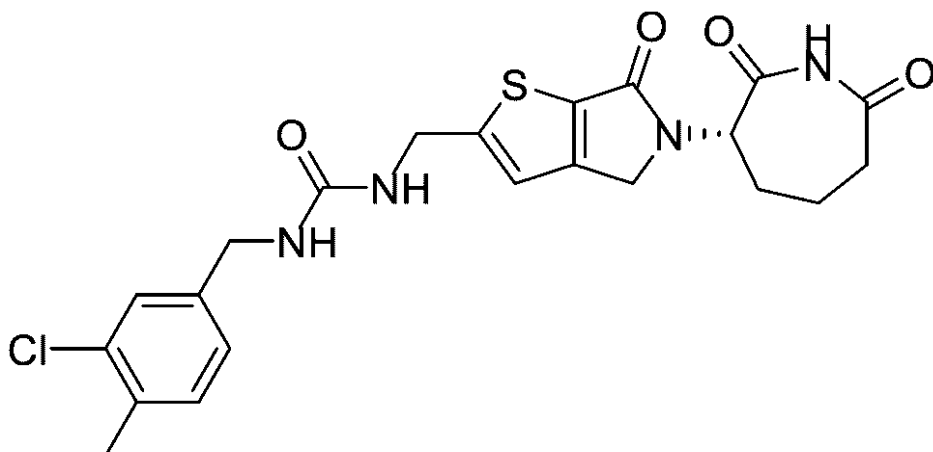
30

40

## 【0 4 8 9】

化合物 39: (S)-1-(3-クロロ-4-メチルベンジル)-3-((5-(2,7-ジオキソアゼパン-3-イル)-6-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピロール-2-イル)メチル)尿素

## 【化 176】



10

## 【0490】

DMF (5 mL) に溶解した (S) - 3 - (2 - (アミノメチル) - 6 - オキソ - 4 H - チエノ [2, 3 - c] ピロール - 5 (6 H) - イル) アゼパン - 2, 7 - ジオン (75 . 0 mg、0 . 25 mmol) の溶液に、TEA (52 . 0 mg、0 . 51 mmol) を添加し、懸濁液を室温で撹拌し、次いで、2 - クロロ - 4 - (イソシアネートメチル) - 1 - メチルベンゼン (93 . 0 mg、0 . 51 mmol) を混合物に添加し、室温で2時間、撹拌した。混合物を DCM / MeOH 0 % から 10 % で溶出するシリカゲル上で精製して、(S) - 1 - (3 - クロロ - 4 - メチルベンジル) - 3 - ((5 - (2, 7 - ジオキソアゼパン - 3 - イル) - 6 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [2, 3 - c] ピロール - 2 - イル) メチル) 尿素 (22 . 9 . 0 mg、18 %) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.68 (s, 1H), 7.28-7.07 (m, 4H), 6.77-6.63 (m, 2H), 5.14-5.10 (m, 1H), 4.46-4.35 (m, 4H), 4.19 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.08-3.01 (m, 1H), 2.58-2.50 (m, 1H), 2.28-2.17 (m, 4H), 2.12-1.99 (m, 2H), 1.82-1.77 (m, 1H). MS (ESI) m/z 475.1 [M+H]<sup>+</sup>.

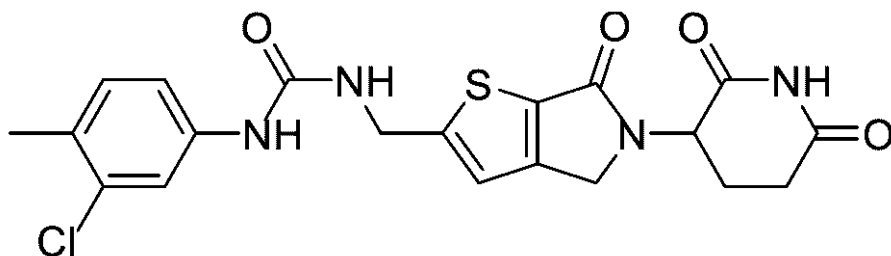
20

## 【0491】

化合物 40 : 1 - (3 - クロロ - 4 - メチルフェニル) - 3 - ((5 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 6 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [2, 3 - c] ピロール - 2 - イル) メチル) 尿素

30

## 【化 177】



40

## 【0492】

DCM (80 mL) と DMF (1 mL) との混合物中の 5 - ブロモ - 3 - メチルチオフエン - 2 - カルボン酸 (5 g、22 . 6 mmol) の溶液に、0 で塩化オキサリル (5 . 7 g、45 . 2 mmol) を滴下添加した。混合物を室温で4時間、撹拌した。次いで、溶媒を真空下で除去し、残渣を DCM (50 mL) で溶解した。カリウム tert - ブトキシド (7 . 6 g、67 . 8 mmol) を 0 で溶液に少しずつ添加し、混合物を室温で30分間、撹拌した。溶媒を真空下で除去し、残渣を石油エーテルで溶出するシリカゲル上で精製して、tert - ブチル 5 - ブロモ - 3 - メチルチオフエン - 2 - カルボキシレート を淡黄色油状物として得た (3 g、48 %)。

## 【0493】

50

四塩化炭素 (30 mL) 中の *tert*-ブチル 5-ブロモ-3-メチルチオフェン-2-カルボキシレート (3.0 g、10.8 mmol) の溶液に、*N*-ブロモスクシンイミド (NBS) (1.92 g、10.8 mmol) および過酸化ベンゾイル (0.52 g、2.16 mmol) を添加した。混合物を 80 で一晩、撹拌した。反応が完了した後、溶媒を除去し、残渣を石油エーテルで溶出するシリカゲル上で精製して、*tert*-ブチル 5-ブロモ-3-(プロモメチル)チオフェン-2-カルボキシレートを無色油状物として得た (2.6 g、67%)。

#### 【0494】

DMF (30 mL) 中の *tert*-ブチル 5-ブロモ-3-(プロモメチル)チオフェン-2-カルボキシレート (2.4 g、6.72 mmol) の溶液に、3-アミノピペリジン-2,6-ジオン (1.1 g、6.72 mmol) および TEA (1.36 g、13.44 mmol) を添加した。混合物を 80 で一晩、撹拌した。真空下で濃縮した後、残渣を水 (20 mL) で希釈し、EA で抽出した。有機層を合わせ、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得、これを EA / 石油エーテル (0% から 45%) で溶出するシリカゲル上で精製して、*tert*-ブチル 5-ブロモ-3-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)アミノ)メチル)チオフェン-2-カルボキシレートを緑色固体として得た。(500 mg、18.5%)。MS (ESI)  $m/z$  402.9  $[\text{M}+1]^+$ .

10

#### 【0495】

DCM (20 mL) 中の *tert*-ブチル 5-ブロモ-3-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)アミノ)メチル)チオフェン-2-カルボキシレート (500 mg、1.24 mmol) の溶液に、2,2,2-トリフルオロ酢酸 (5 mL) を添加した。混合物を室温で一晩、撹拌した。次いで、溶媒を除去して、5-ブロモ-3-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)アミノ)メチル)チオフェン-2-カルボン酸 (440 mg、100%) を得、これをさらには精製せずに次のステップに直接使用した。MS (ESI)  $m/z$  346.8  $[\text{M}+1]^+$ .

20

#### 【0496】

DMF (30 mL) 中の 5-ブロモ-3-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)アミノ)メチル)チオフェン-2-カルボン酸 (430 mg、1.24 mmol) の溶液に、2-(7-アザ-1*H*-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU) (590 mg、1.55 mmol) および DIEA (400 mg、3.1 mmol) を添加した。混合物を室温で 3 時間、撹拌した。反応が完了した後、溶媒を真空下で除去して残渣を得、これを水 (10 mL) で希釈し、DCM で抽出した。有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濃縮し、EA で摩砕して、3-(2-ブロモ-6-オキソ-4*H*-チエノ[2,3-*c*]ピロール-5(6*H*)-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (360 mg、88%) を白色固体として得た。MS (ESI)  $m/z$  328.9  $[\text{M}+1]^+$ .

30

#### 【0497】

DMF (5 mL) 中の 3-(2-ブロモ-6-オキソ-4*H*-チエノ[2,3-*c*]ピロール-5(6*H*)-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (310 mg、0.95 mmol) の溶液に、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)  $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$  (90 mg、0.095 mmol)、1,1'-ビスジフェニルホスフィンフェセン  $[\text{dppf}]$  (128 mg、0.23 mmol) およびシアン化亜鉛 (122 mg、1.04 mmol) を添加した。混合物をマイクロ波下 150 で 1 時間、撹拌した。反応が完了した後、溶媒を除去して残渣を得、これを EA / 石油エーテル (20% から 100%) で溶出するシリカゲル上で精製して、5-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-オキソ-5,6-ジヒドロ-4*H*-チエノ[2,3-*c*]ピロール-2-カルボニトリル (138 mg、53%) を淡茶褐色固体として得た。MS (ESI)  $m/z$  276.0  $[\text{M}+1]^+$ .

40

#### 【0498】

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

50

5, 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピロール - 2 - カルボニトリル ( 50 mg、0.18 mmol ) および ラネー ニッケル ( 50 mg ) の懸濁液に、2 - クロロ - 4 - イソシアネート - 1 - メチルベンゼン ( 66 mg、0.36 mmol ) を添加した。混合物を水素でパージし、室温で 7 時間、撹拌した。反応が完了した後、ラネーニッケルを濾過し、得られた溶液を濃縮し、分取 HPLC により精製して、1 - ( 3 - クロロ - 4 - メチルフェニル ) - 3 - ( ( 5 - ( 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - 6 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピロール - 2 - イル ) メチル ) 尿素 ( 9.9 mg、12.3 % ) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> )

10.95 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.19-6.89 (m, 3H) 6.89-6.88 (app.t, J=6Hz, 1 H), 4.98-4.95 (dd, J=4.4, 13.2 Hz, 1 H), 4.52-4.51 (d, J=4.4 Hz, 2 H), 4.36-4.18 (q, J=13.2 Hz, 2 H), 2.81-2.83 (m, 1 H), 2.59-2.55 (m, 1 H), 2.35-2.31 (m, 1 H), 2.23 (s, 3H), 1.99-1.98 (m, 1 H). MS (ESI) m/z 447.0 [M+1]<sup>+</sup>.

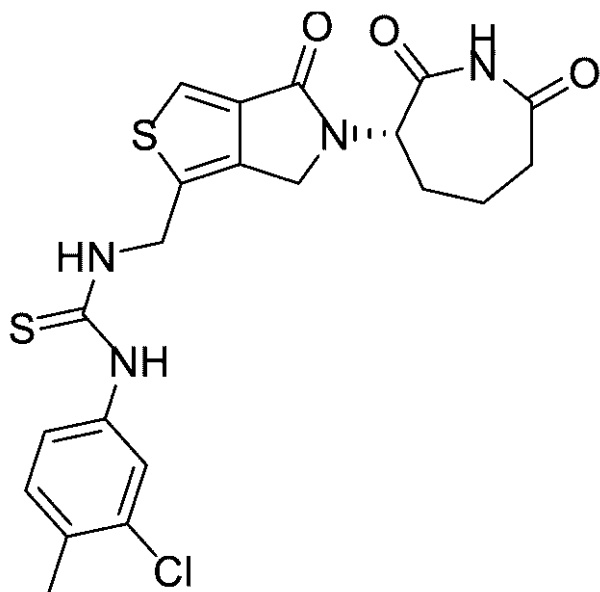
10

# 【 0 4 9 9 】

化合物 41 : ( S ) - 1 - ( 3 - クロロ - 4 - メチルベンジル ) - 3 - ( ( 5 - ( 2 , 7 - ジオキソアゼパン - 3 - イル ) - 4 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [ 3 , 4 - c ] ピロール - 1 - イル ) メチル ) チオ尿素

# 【 化 1 7 8 】

20



30

# 【 0 5 0 0 】

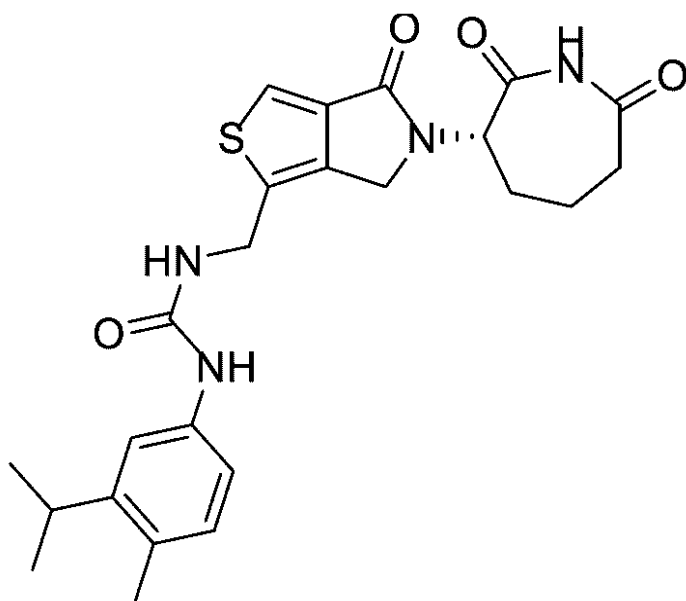
THF ( 4 mL ) 中の ( S ) - 3 - ( 1 - ( アミノメチル ) - 4 - オキソ - 4 H - チエノ [ 3 , 4 - c ] ピロール - 5 ( 6 H ) - イル ) アゼパン - 2 , 7 - ジオン 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩 ( 70.3 mg、0.18 mmol ) の溶液に、2 - クロロ - 4 - ( イソチオシアネートメチル ) - 1 - メチルベンゼン ( 33 mg、0.18 mmol ) を添加し、続いて、TEA ( 36 mg、0.36 mmol ) を添加した。混合物を室温で 2 時間、撹拌した。反応物を濃縮して粗生成物を得、これを分取 HPLC により精製して、( S ) - 1 - ( 3 - クロロ - 4 - メチルベンジル ) - 3 - ( ( 5 - ( 2 , 7 - ジオキソアゼパン - 3 - イル ) - 4 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [ 3 , 4 - c ] ピロール - 1 - イル ) メチル ) チオ尿素 ( 43.3 mg、45.0 % ) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) 10.70 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.30 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.18 (dd, J =6.4, 8.4 Hz, 1H), 5.15 (dd, J =7.2, 11.6 Hz, 1H), 4.88 (d, J=6.0 Hz, 2H), 4.41 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.09-3.02 (m, 1H), 2.56 (d, J =18.0 Hz, 1 H), 2.29 (s, 3H), 2.17-1.99 (m, 3H), 1.84-1.79 (m, 1H). MS (ESI) m/z =477.0, 479.0[M+H]<sup>+</sup>.

40

50

## 【 0 5 0 1 】

化合物 4 2 : ( S ) - 1 - ( ( 5 - ( 2 , 7 - ジオキソアゼパン - 3 - イル ) - 4 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [ 3 , 4 - c ] ピロール - 1 - イル ) メチル ) - 3 - ( 3 - イソプロピル - 4 - メチルフェニル ) 尿素  
【化 1 7 9 】



10

20

## 【 0 5 0 2 】

D C M ( 4 m L ) 中の 3 - イソプロピル - 4 - メチルアニリン ( 2 6 . 5 m g 、 0 . 1 8 m m o l ) の溶液に、室温で 4 - ニトロフェニルクロロホルメート ( 3 5 . 8 m g 、 0 . 1 8 m m o l ) を添加し、1時間、撹拌した。次いで、( S ) - 3 - ( 1 - ( アミノメチル ) - 4 - オキソ - 4 H - チエノ [ 3 , 4 - c ] ピロール - 5 ( 6 H ) - イル ) アゼパン - 2 , 7 - ジオン 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩 ( 5 2 . 2 m g 、 0 . 1 8 m m o l ) を添加し、続いて、T E A ( 3 6 m g 、 0 . 3 6 m m o l ) を添加した。混合物を室温で2時間、撹拌した。反応物を濃縮して粗生成物を得、これを分取 H P L C により精製して、( S ) - 1 - ( ( 5 - ( 2 , 7 - ジオキソアゼパン - 3 - イル ) - 4 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [ 3 , 4 - c ] ピロール - 1 - イル ) メチル ) - 3 - ( 3 - イソプロピル - 4 - メチルフェニル ) 尿素 ( 2 5 . 1 m g 、 3 0 . 3 % ) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) 10.69 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.21 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.14 (dd, J =6.0, 8.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.67 (t, J=6.8 Hz, 1H), 5.14 (dd, J =6.8, 11.6 Hz, 1H), 4.43 (d, J=5.6 Hz, 2H), 4.39 (d, J=4.4 Hz, 2H), 3.05-3.01 (m, 2H), 2.56 (d, J =16.8 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.17-1.96 (m, 3H), 1.82-1.77 (m, 1H), 1.13 (d, J =6.8 Hz, 6H). MS (ESI) m/z=469.2[M+H]<sup>+</sup>.

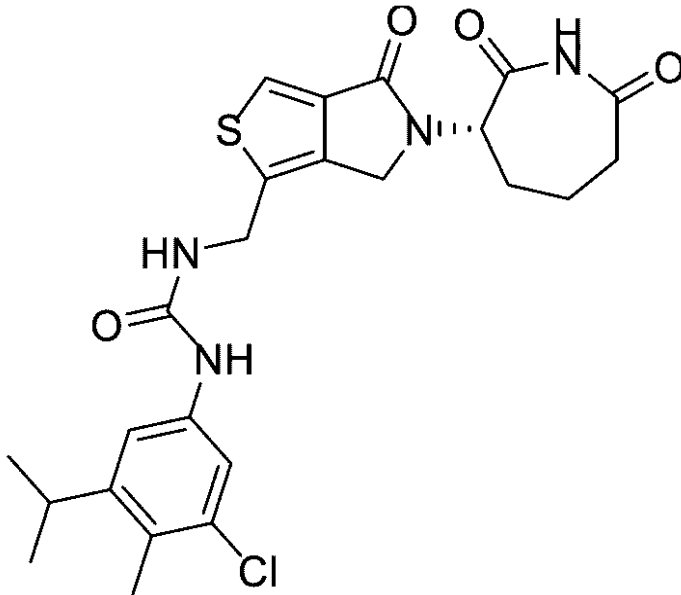
30

40

## 【 0 5 0 3 】

化合物 4 3 : ( S ) - 1 - ( 3 - クロロ - 5 - イソプロピル - 4 - メチルフェニル ) - 3 - ( ( 5 - ( 2 , 7 - ジオキソアゼパン - 3 - イル ) - 4 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [ 3 , 4 - c ] ピロール - 1 - イル ) メチル ) 尿素

## 【化 180】



10

## 【0504】

DCM (4 mL) 中の 3 - クロロ - 5 - イソプロピル - 4 - メチルアニリン (32.6 mg、0.18 mmol) の溶液に、室温で 4 - ニトロフェニルクロロホルメート (35.8 mg、0.18 mmol) を添加し、1 時間、撹拌した。次いで、(S) - 3 - (1 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4H - チエノ[3,4-c]ピロール - 5(6H) - イル)アゼパン - 2,7 - ジオン 2,2,2 - トリフルオロ酢酸塩 (52.2 mg、0.18 mmol) を添加し、続いて、TEA (36 mg、0.36 mmol) を添加した。混合物を室温で 2 時間、撹拌した。反応物を濃縮して粗生成物を得、これを分取 HPLC により精製して、(S) - 1 - (3 - クロロ - 5 - イソプロピル - 4 - メチルフェニル) - 3 - ((5 - (2,7 - ジオキソアゼパン - 3 - イル) - 4 - オキソ - 5,6 - ジヒドロ - 4H - チエノ[3,4-c]ピロール - 1 - イル)メチル)尿素 (23.8 mg、26.7%) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.71 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.53 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J=1.6 Hz, 1H), 6.80 (t, J=5.6 Hz, 1H), 5.14 (dd, J=4.0, 11.6 Hz, 1H), 4.43 (d, J=4.8 Hz, 2H), 4.39 (d, J=4.8 Hz, 2H), 3.14-3.01 (m, 2H), 2.59-2.56 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.16-1.97 (m, 3H), 1.82-1.76 (m, 1H), 1.14 (d, J=11.2 Hz, 6H). MS (ESI) m/z 503.1, 505.1[M+H]<sup>+</sup>.

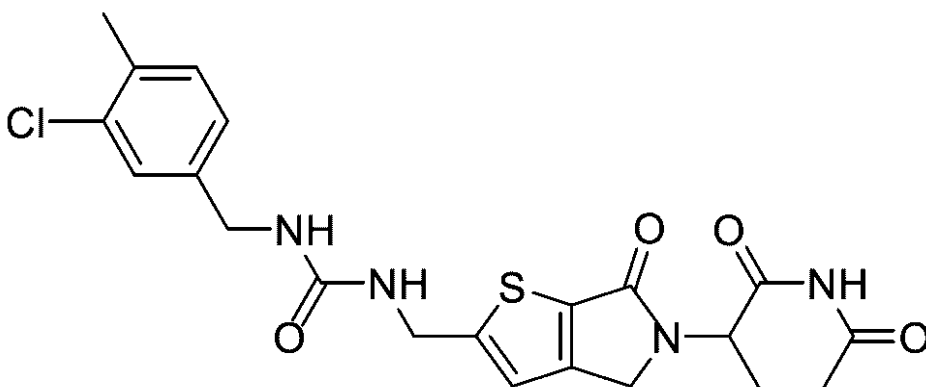
20

30

## 【0505】

化合物 44 : 1 - (3 - クロロ - 4 - メチルベンジル) - 3 - ((5 - (2,6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 6 - オキソ - 5,6 - ジヒドロ - 4H - チエノ[2,3-c]ピロール - 2 - イル)メチル)尿素

## 【化 181】



40

50

## 【 0 5 0 6 】

T H F ( 3 m L ) 中の 5 - ( 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - 6 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピロール - 2 - カルボニトリル ( 4 0 m g 、 0 . 1 4 m m o l ) およびラネーニッケル ( 5 0 m g ) の懸濁液に、2 - クロロ - 4 - ( イソシアネートメチル ) - 1 - メチルベンゼン ( 1 3 6 m g 、 0 . 7 m m o l ) を添加した。混合物を水素でパージし、室温で 7 時間、撹拌した。反応が完了した後、ラネーニッケルを濾過し、得られた溶液を濃縮し、分取 H P L C により精製して、1 - ( 3 - クロロ - 4 - メチルベンジル ) - 3 - ( ( 5 - ( 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - 6 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピロール - 2 - イル ) メチル ) 尿素 ( 1 0 . 0 m g 、 1 8 % ) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMS O-d<sub>6</sub>) 10.95 (s, 1 H), 7.28-7.26 (m, 2 H), 7.11-7.09 (d, J=7.6Hz, 1 H), 7.05 (s, 1H) 6.74-6.72 (t, J=11.6Hz, 1 H), 6.64-6.61 (t, J=1.6 Hz, 1 H), 5.00-4.95 (q, J=13.2 Hz, 1 H), 4.46-4.44 (d, J=6 Hz, 2 H), 4.30 (s, 1 H), 4.22-4.19 (m, 3 H), 2.92-2.88 (m, 1 H), 2.50-2.49 (m, 1 H), 2.36-2.33 (m, 1 H), 2.28 (s, 3 H), 2.00-1.97 (m, 1 H). MS (ESI) m/z 460.7 [M+1]<sup>+</sup>.

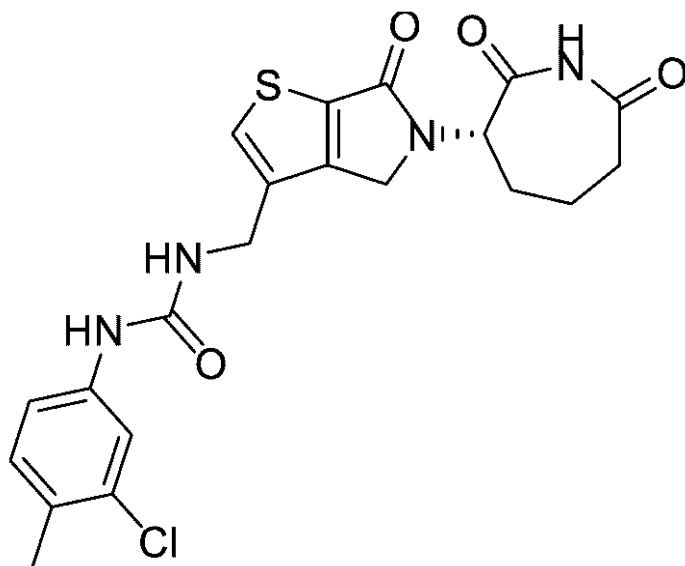
10

## 【 0 5 0 7 】

化合物 4 5 : ( S ) - 1 - ( 3 - クロロ - 4 - メチルフェニル ) - 3 - ( ( 5 - ( 2 , 7 - ジオキソアゼパン - 3 - イル ) - 6 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピロール - 3 - イル ) メチル ) 尿素

20

## 【 化 1 8 2 】



30

## 【 0 5 0 8 】

四塩化炭素 ( 9 0 m L ) 中のメチル 4 - ブロモ - 3 - メチルチオフエン - 2 - カルボキシレート ( 5 . 0 g 、 2 1 . 3 7 m m o l ) の溶液に、N - ブロモスクシンイミド ( N B S ) ( 4 g 、 2 2 . 4 4 m m o l ) および過酸化ベンゾイル ( 5 1 8 m g 、 2 . 1 4 m m o l ) を添加した。混合物を 8 0 で一晩、撹拌した。固体を濾過し、濾液を飽和 N a H C O<sub>3</sub> 水溶液で希釈し、次いで、D C M で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、シリカゲル上で精製して、メチル 4 - ブロモ - 3 - ( ブロモメチル ) チオフエン - 2 - カルボキシレート ( 5 . 0 3 g 、 7 5 . 4 % ) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( C D C l<sub>3</sub>, 400 MHz ) : 7.49 (s, 1 H), 4.91 (s, 2 H), 3.94 (s, 3 H).

40

## 【 0 5 0 9 】

D M F ( 8 0 m L ) 中のメチル 4 - ブロモ - 3 - ( ブロモメチル ) チオフエン - 2 - カルボキシレート ( 5 . 0 g 、 1 6 . 0 2 6 m m o l ) および ( S ) - 3 - アミノアゼパン - 2 - オン ( 2 . 4 6 g 、 1 9 . 2 3 1 m m o l ) の溶液に、T E A ( 3 . 2 4 g 、 3 2 . 0 5 2 m m o l ) を添加した。混合物を室温で 2 時間、撹拌し、次いで、水で希釈し、

50

E Aで抽出した。溶媒を真空下で除去した後、残渣をシリカゲル上で精製して、(S) - メチル 4 - ブロモ - 3 - ( ( ( 2 - オキソアゼパン - 3 - イル ) アミノ ) メチル ) チオフェン - 2 - カルボキシレート ( 3 . 2 0 g、5 5 . 5 % ) を白色固体として得た。MS (ESI)  $m/z$  361.4 [M+H]<sup>+</sup>.

【 0 5 1 0 】

A C N ( 5 0 m L ) 中の ( S ) - メチル 4 - ブロモ - 3 - ( ( ( 2 - オキソアゼパン - 3 - イル ) アミノ ) メチル ) チオフェン - 2 - カルボキシレート ( 3 . 1 6 g、8 . 7 7 8 m m o l ) の溶液に、窒素下 0 でトリメチルアルミニウム (トルエン中 1 M) ( 5 2 . 7 m L ) をゆっくり添加した。混合物を室温で一晩、撹拌した。これを飽和塩化アンモニウムによりクエンチし、次いで、E Aで抽出した。有機層を水、ブラインにより洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、蒸発させて、(S) - 3 - ブロモ - 5 - ( 2 - オキソアゼパン - 3 - イル ) - 4 H - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピロール - 6 ( 5 H ) - オン ( 2 . 0 5 g、7 1 . 1 % ) を黄色固体として得た。MS (ESI)  $m/z$  328.9 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【 0 5 1 1 】

D M F ( 3 6 m L ) 中の ( S ) - 3 - ブロモ - 5 - ( 2 - オキソアゼパン - 3 - イル ) - 4 H - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピロール - 6 ( 5 H ) - オン ( 1 . 2 g、3 . 6 5 8 m m o l ) の溶液に、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム ( 0 ) [ Pd<sub>2</sub> ( d b a )<sub>3</sub> ] ( 5 2 0 m g、0 . 5 4 8 m m o l )、シアン化亜鉛 ( 5 1 6 m g、4 . 3 9 0 m m o l ) および 1 , 1' - ビスジフェニルホスフィノフェロセン [ d p p f ] ( 6 5 0 m g、1 . 2 0 8 m m o l ) を添加した。混合物を窒素雰囲気下マイクロ波中 1 5 0 で 1 時間、撹拌した。これを濃縮して残渣を得、これをシリカゲル上で精製して、(S) - 6 - オキソ - 5 - ( 2 - オキソアゼパン - 3 - イル ) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピロール - 3 - カルボニトリル ( 6 3 0 m g、5 9 . 6 % ) を灰色固体として得た。

20

【 0 5 1 2 】

フルオロベンゼン / D M S O ( 3 0 m L / 5 m L ) 中の ( S ) - 6 - オキソ - 5 - ( 2 - オキソアゼパン - 3 - イル ) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピロール - 3 - カルボニトリル ( 5 8 0 m g、2 . 1 0 9 m m o l ) の溶液に、デスーマーチン試薬 ( 2 . 6 8 g、6 . 3 2 7 m m o l ) を添加した。混合物を 8 0 まで一晩、撹拌した。混合物を室温まで冷却し、飽和チオ硫酸ナトリウム溶液 2 0 m L を添加し、続いて 5 分間、撹拌した。混合物を D C M ( 3 0 m L × 2 ) で抽出し、合わせた溶液を 1 0 % チオ硫酸ナトリウム水溶液 / NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 ( 1 : 1 混合物 ) ( 5 0 m L ) およびブライン ( 5 0 m L ) により洗浄した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲル上で精製して、(S) - 5 - ( 2 , 7 - ジオキソアゼパン - 3 - イル ) - 6 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピロール - 3 - カルボニトリル ( 2 2 1 m g、3 3 . 4 % ) を黄色固体として得た。MS (ESI)  $m/z$  290.0 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【 0 5 1 3 】

T H F ( 4 m L ) 中の ( S ) - 5 - ( 2 , 7 - ジオキソアゼパン - 3 - イル ) - 6 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピロール - 3 - カルボニトリル ( 1 0 0 m g、0 . 3 4 6 m m o l ) の溶液に、ラネーニッケル ( 1 0 m g ) およびジ - t e r t - ブチルジカルボネート ( 1 5 0 m g、0 . 6 9 2 m m o l ) を添加した。懸濁液を水素雰囲気下室温で 3 時間、撹拌した。L C - M S は、出発材料が消費され、所望の生成物が検出されたことを示した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して粗生成物を得、これを E A 中で分取 T L C により精製して、(S) - t e r t - ブチル ( ( 5 - ( 2 , 7 - ジオキソアゼパン - 3 - イル ) - 6 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピロール - 3 - イル ) メチル ) カルバメート ( 7 8 . 5 m g、5 7 . 7 % ) を黄色固体として得た。MS (ESI)  $m/z$  395.0 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【 0 5 1 4 】

D C M ( 2 . 4 m L ) 中の ( S ) - t e r t - ブチル ( ( 5 - ( 2 , 7 - ジオキソアゼ

50

パン - 3 - イル) - 6 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピロール - 3 - イル)メチル)カルバメート ( 3 8 m g 、 0 . 0 9 7 m m o l ) の溶液に、0 で、2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸 ( 0 . 6 m L ) を添加した。混合物を室温で1時間、撹拌した。溶媒を除去して、粗生成物 ( 2 8 . 3 m g 、 1 0 0 % ) を黄色油状物として得た。

# 【 0 5 1 5 】

T H F ( 4 m L ) 中の粗生成物 ( 2 8 . 3 m g 、 0 . 0 9 7 m m o l ) の溶液に、T E A ( 2 4 . 4 m g 、 0 . 2 4 2 m m o l ) および2 - クロロ - 4 - イソシアネート - 1 - メチルベンゼン ( 1 9 . 4 m g 、 0 . 1 1 6 m m o l ) を添加した。混合物を室温で2時間、撹拌した。L C - M S は、出発材料が消費され、所望の生成物が検出されたことを示した。溶媒を除去して粗生成物を得、これをE A 中で分取T L C により精製して、( S ) - 1 - ( 3 - クロロ - 4 - メチルフェニル ) - 3 - ( ( 5 - ( 2 , 7 - ジオキソアゼパン - 3 - イル ) - 6 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピロール - 3 - イル ) メチル ) 尿素 ( 3 0 . 0 m g 、 6 7 . 4 % ) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 460.7 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) : 10.70 (s, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.64 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.18 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.12 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1 H), 6.83 (t, J=5.6 Hz, 1 H), 5.14 (dd, J=11.2, 5.6 Hz, 1 H), 4.45 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 4.32 (d, J=5.6 Hz, 2 H), 3.10-3.01 (m, 1 H), 2.56(d, J=18.8 Hz, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.20-1.97 (m, 3 H), 1.80-1.76 (m, 1 H).

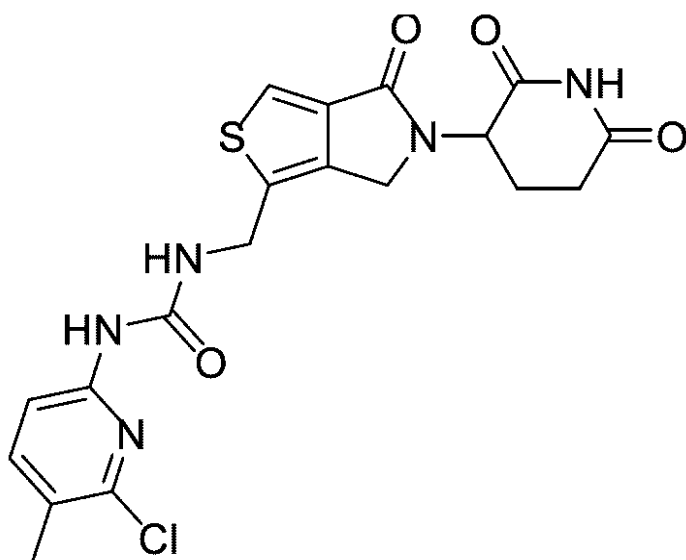
10

20

# 【 0 5 1 6 】

化合物 4 6 : 1 - ( 6 - クロロ - 5 - メチルピリジン - 2 - イル ) - 3 - ( ( 5 - ( 2 , 7 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [ 3 , 4 - c ] ピロール - 1 - イル ) メチル ) 尿素

# 【 化 1 8 3 】



30

40

# 【 0 5 1 7 】

D C M ( 4 m L ) 中の6 - クロロ - 5 - メチルピリジン - 2 - アミン ( 2 5 . 6 m g 、 0 . 1 8 m m o l ) の溶液に、0 で水素化ナトリウム ( 4 . 3 m g 、 0 . 1 8 m m o l ) を添加し、得られた溶液を室温まで加温し、0 . 5 時間、撹拌し、次いで、4 - ニトロフェニルクロロホルメート ( 3 6 . 2 m g 、 0 . 1 8 m m o l ) を混合物中に添加し、混合物を室温で1時間、撹拌した。T L C は、4 - ニトロフェニル ( 6 - クロロ - 5 - メチルピリジン - 2 - イル ) カルバメートが生成していたことを示し、これを次のステップに直接使用した。

# 【 0 5 1 8 】

D C M ( 4 m L ) 中の粗製の4 - ニトロフェニル ( 6 - クロロ - 5 - メチルピリジン -

50

2 - イル)カルバメートに、3 - (1 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - チエノ [3, 4 - c] ピロール - 5 (6 H) - イル)ピペリジン - 2, 6 - ジオン 2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸 (2,2,2-trifluoroacetic acid) 塩 (51.5 mg、0.18 mmol) を添加し、続いて、TEA (36 mg、0.36 mmol) を添加した。得られた溶液を室温で2時間、撹拌した。反応物を濃縮して粗生成物を得、これを分取HPLCにより精製して、1 - ((5 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 4 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [3, 4 - c] ピロール - 1 - イル)メチル)尿素 (66.7 mg、80.6%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 448.1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.99 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.68 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.47 (t, J=5.2 Hz, 1H), 5.01 (dd, J=8.8, 14.0 Hz, 1H), 4.50 (d, J=6.0 Hz, 2H), 4.27 (q, J=46.4 Hz, 2H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.60-2.56 (m, 1H), 2.33-2.27 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.02-1.96 (m, 1H).

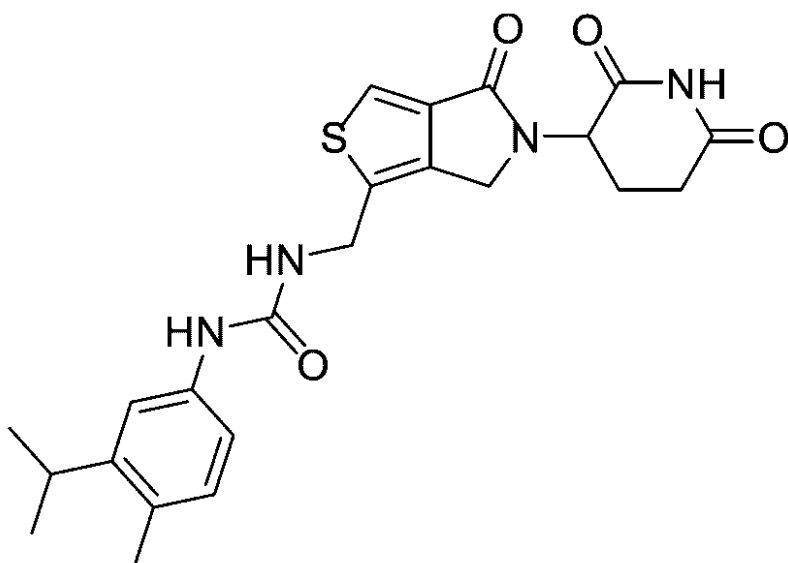
10

## 【0519】

化合物47: 1 - ((5 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 4 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [3, 4 - c] ピロール - 1 - イル)メチル) - 3 - (3 - イソプロピル - 4 - メチルフェニル)尿素

## 【化184】

20



30

## 【0520】

DCM (4 mL) 中の3 - イソプロピル - 4 - メチルアニリン (27.5 mg、0.18 mmol) の溶液に、室温で4 - ニトロフェニルクロロホルメート (36.2 mg、0.18 mmol) を添加し、1時間、撹拌した。次いで、3 - (1 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - チエノ [3, 4 - c] ピロール - 5 (6 H) - イル)ピペリジン - 2, 6 - ジオン 2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩 (50.2 mg、0.18 mmol) を添加し、続いて、TEA (36 mg、0.36 mmol) を添加した。得られた溶液を室温で2時間、撹拌した。反応物を濃縮して粗生成物を得、これを分取HPLCにより精製して、1 - ((5 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 4 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [3, 4 - c] ピロール - 1 - イル)メチル) - 3 - (3 - イソプロピル - 4 - メチルフェニル)尿素 (25.1 mg、29.9%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 455.1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.98 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.20 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.14 (dd, J=6.0, 8.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.67 (t, J=6.0 Hz, 1H), 5.01 (dd, J=8.4, 13.6 Hz, 1H), 4.42 (d, J=5.6 Hz, 2H), 4.39 (q, J=43.2 Hz, 2H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.93-2.84 (m, 1H), 2.57 (d,

40

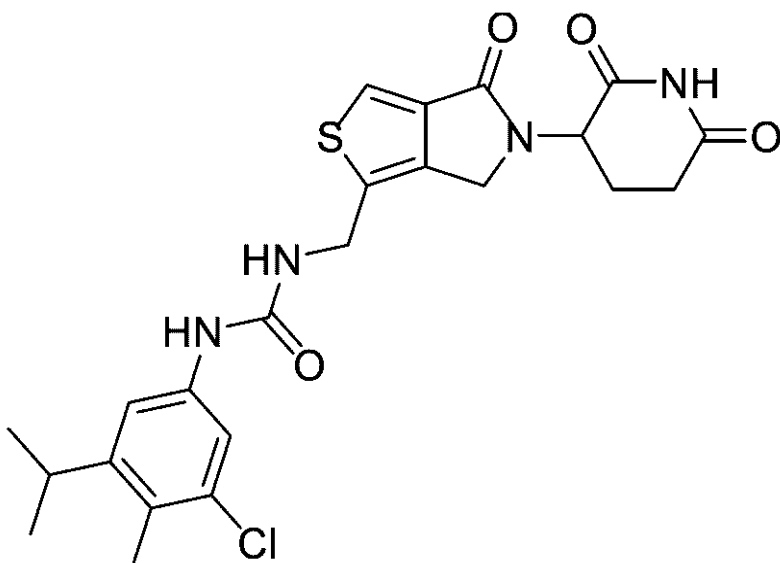
50

$J = 17.6$  Hz, 1H), 2.32-2.23 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.00-1.96 (m, 1H), 1.13 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H).

【 0 5 2 1 】

化合物 48 : 1 - ( 3 - クロロ - 5 - イソプロピル - 4 - メチルフェニル ) - 3 - ( ( 5 - ( 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [ 3 , 4 - c ] ピロール - 1 - イル ) メチル ) 尿素

【 化 1 8 5 】



10

20

【 0 5 2 2 】

D C M ( 4 m L ) 中の 3 - クロロ - 5 - イソプロピル - 4 - メチルアニリン ( 3 2 . 9 m g 、 0 . 1 8 m m o l ) の溶液に、室温で 4 - ニトロフェニルクロロホルメート ( 3 6 . 2 m g 、 0 . 1 8 m m o l ) を添加し、1時間、撹拌した。次いで、3 - ( 1 - ( アミノメチル ) - 4 - オキソ - 4 H - チエノ [ 3 , 4 - c ] ピロール - 5 ( 6 H ) - イル ) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩 ( 5 0 . 2 m g 、 0 . 1 8 m m o l ) を添加し、続いて、T E A ( 3 6 m g 、 0 . 3 6 m m o l ) を添加した。得られた溶液を室温で2時間、撹拌した。反応物を濃縮して粗生成物を得、これを分取 H P L C により精製して、1 - ( 3 - クロロ - 5 - イソプロピル - 4 - メチルフェニル ) - 3 - ( ( 5 - ( 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [ 3 , 4 - c ] ピロール - 1 - イル ) メチル ) 尿素 ( 1 5 . 9 m g 、 1 7 . 7 % ) を白色固体として得た。MS (ESI)  $m/z$  489.1[M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 10.99 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.54 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.79 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 5.02 (dd,  $J = 8.4, 13.2$  Hz, 1H), 4.42 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 4.27 (q,  $J = 42.8$  Hz, 2H), 3.15-3.06 (m, 1H), 2.94-2.83 (m, 1H), 2.57 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 2.32-2.27 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.14 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H).

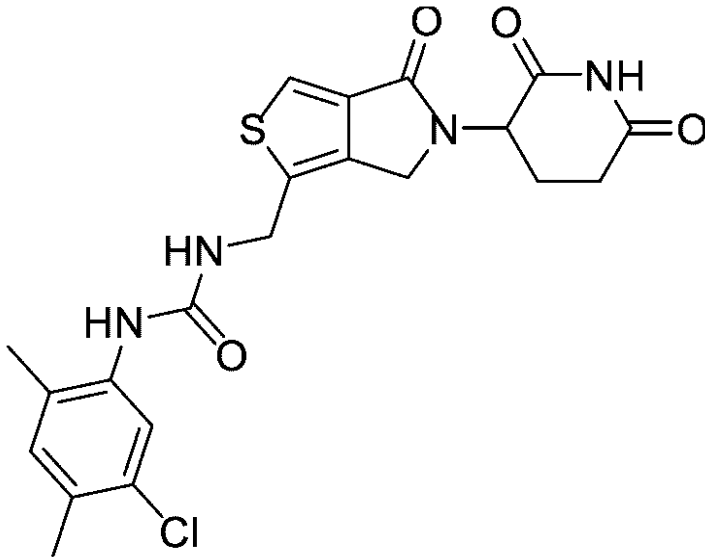
30

40

【 0 5 2 3 】

化合物 49 : 1 - ( 5 - クロロ - 2 , 4 - ジメチルフェニル ) - 3 - ( ( 5 - ( 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [ 3 , 4 - c ] ピロール - 1 - イル ) メチル ) 尿素

## 【化 186】



10

## 【0524】

DCM (4 mL) 中、5 - クロロ - 2 , 4 - ジメチルアニリン (28.6 mg、0.18 mmol) の溶液に、室温で 4 - ニトロフェニルクロロホルメート (36.2 mg、0.18 mmol) を添加し、1 時間、撹拌した。次いで、3 - (1 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - チエノ [3, 4 - c] ピロール - 5 (6 H) - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩 (50.2 mg、0.18 mmol) を添加し、続いて、TEA (36 mg、0.36 mmol) を添加した。得られた溶液を室温で 2 時間、撹拌した。反応物を濃縮して粗生成物を得、これを分取 HPLC により精製して、1 - (5 - クロロ - 2 , 4 - ジメチルフェニル) - 3 - ((5 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 4 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [3, 4 - c] ピロール - 1 - イル) メチル) 尿素 (27.8 mg、32.7%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 461.1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.99 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.86 (d, J=3.2 Hz, 2H), 7.18 (t, J=6.0 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.02 (dd, J =8.4, 13.6 Hz, 1H), 4.45 (d, J=5.2 Hz, 2H), 4.27 (q, J=44.8 Hz, 2H), 2.94-2.85 (m, 1H), 2.58 (d, J =17.2 Hz, 1H), 2.34-2.27 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.04-1.97 (m, 1H).

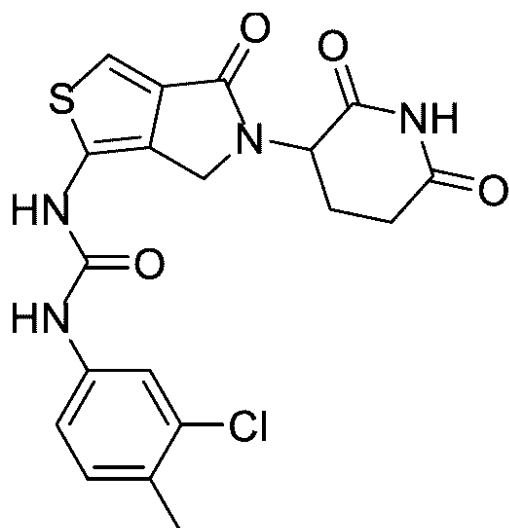
20

30

## 【0525】

化合物 50 : 1 - (3 - クロロ - 4 - メチルフェニル) - 3 - (5 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 4 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [3, 4 - c] ピロール - 1 - イル) 尿素

## 【化 1 8 7】



10

## 【0 5 2 6】

四塩化炭素 (30 mL) 中の *tert*-ブチル 4-メチルチオフェン-3-カルボキシレート (3.0 g、15 mmol) の攪拌溶液に、*N*-ブロモスクシンイミド (NBS) (2.83 g、16 mmol) および過酸化ベンゾイル (1.83 g、7.5 mmol) を添加した。混合物を 90 で 4 時間、攪拌し、次いで、室温まで冷却し、濾過し、蒸発させ、シリカゲル (石油エーテル) 上で精製して、*tert*-ブチル 4-(プロモメチル)チオフェン-3-カルボキシレート (1.86 g、44%) を無色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8.22 (d, *J*=4.0, 1 H), 7.73 (d, *J*=4.0, 1 H), 4.84 (s, 2 H), 1.50 (s, 9 H).

20

## 【0 5 2 7】

DMF (4 mL) 中の *tert*-ブチル 4-(プロモメチル)チオフェン-3-カルボキシレート (1.83 g、6.74 mmol) の攪拌溶液に、3-アミノピペリジン-2, 6-ジオン塩酸塩 (1.66 g、10.08 mmol) および TEA (3 mL) を添加した。混合物を 80 で 4 時間、攪拌した。次いで、反応物を室温まで冷却し、水で希釈し、EA で抽出した。有機層をブラインにより洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、真空下で蒸発させ、シリカゲル (石油 / EA = 1 / 1) 上で精製して、*tert*-ブチル 4-( (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) アミノ) メチル) チオフェン-3-カルボキシレート (750 mg、34%) を青色油状物として得た。MS (ESI) *m/z* 325.0 [M+H]<sup>+</sup>.

30

## 【0 5 2 8】

DCM (10 mL) 中の *tert*-ブチル 4-( (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) アミノ) メチル) チオフェン-3-カルボキシレート (750 mg、2.3 mmol) の攪拌溶液に、TFA (5 mL) を添加した。混合物を室温で一晩、攪拌し、次いで、濃縮して、4-( (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) アミノ) メチル) チオフェン-3-カルボン酸を得、粗製物を次のステップに使用した。MS (ESI) *m/z* 269.0 [M+H]<sup>+</sup>.

40

## 【0 5 2 9】

DMF (10 mL) 中の 4-( (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) アミノ) メチル) チオフェン-3-カルボン酸 (2.3 mmol) の攪拌溶液に、DIEA (1.3 mL) および 2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-*N,N,N',N'*-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU) (1.3 g、3.45 mmol) を添加した。混合物を室温で 2 時間、攪拌し、次いで、水および DCM を添加した。有機層を濾過して、3-(4-オキソ-4*H*-チエノ[3,4-*c*]ピロール-5(6*H*)-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (400 mg、69%) を白色固体として

50

得た。MS (ESI)  $m/z$  251.0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) 10.97 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 5.05-4.99 (m, 1 H), 4.25 (q,  $J=15.9$  Hz, 2 H), 2.61-2.59 (m, 1 H), 2.55-2.54 (m, 1 H), 2.38-2.33 (m, 1 H), 2.00-1.98 (m, 1 H).

【0530】

発煙硝酸 (5 mL) の攪拌溶液に、0 で 3 - (4 - オキソ - 4 H - チエノ [3, 4 - c] ピロール - 5 (6 H) - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン (350 mg、1.4 mmol) を添加した。混合物を 0 で 5 時間、攪拌し、次いで、氷水に注ぎ入れ、1 M NaOH 溶液で pH を 2 に調節した。混合物を濾過して、3 - (1 - ニトロ - 4 - オキソ - 4 H - チエノ [3, 4 - c] ピロール - 5 (6 H) - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン (250 mg、61%) をピンク色固体として得た。MS (ESI)  $m/z$  295.9  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 11.01 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 5.05 (dd,  $J=5.2, 13.6$  Hz, 1 H), 4.60 (q,  $J=18.4$  Hz, 2 H), 2.91-2.84 (m, 1 H), 2.60-2.55 (m, 1 H), 2.46-2.42 (m, 1 H), 2.00-1.96 (m, 1 H).

10

【0531】

THF (8 mL) 中の 3 - (1 - ニトロ - 4 - オキソ - 4 H - チエノ [3, 4 - c] ピロール - 5 (6 H) - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン (100 mg、0.34 mmol) の攪拌溶液に、ラネーニッケル (50 mg) を添加した。混合物を水素下室温で一晩、攪拌し、次いで、濾過し、真空下で濃縮して、3 - (1 - アミノ - 4 - オキソ - 4 H - チエノ [3, 4 - c] ピロール - 5 (6 H) - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオンを得、これを粗製のまま次のステップに使用した。MS (ESI)  $m/z$  266.0  $[M+H]^+$ .

20

【0532】

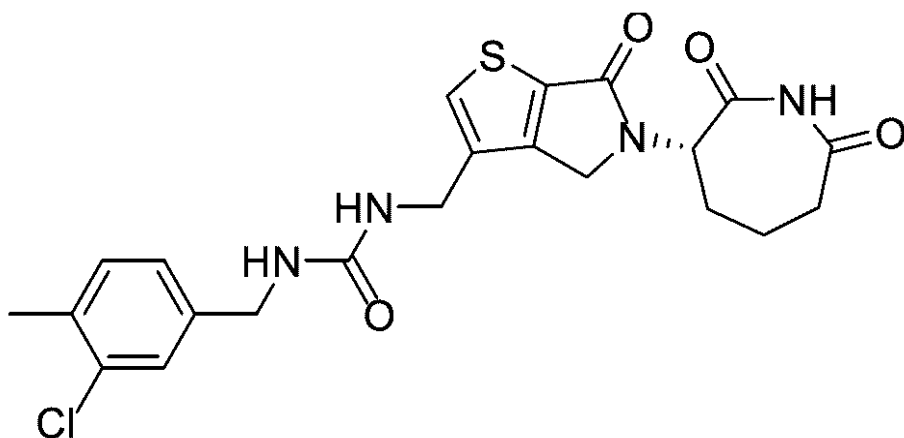
THF (4 mL) 中の 3 - (1 - アミノ - 4 - オキソ - 4 H - チエノ [3, 4 - c] ピロール - 5 (6 H) - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン (0.34 mmol) の攪拌溶液に、2 - クロロ - 4 - イソシアネート - 1 - メチルベンゼン (86 mg、0.51 mmol) を添加した。混合物を室温で 4 時間、攪拌し、次いで、真空下で蒸発させ、分取 HPLC により精製して、1 - (3 - クロロ - 4 - メチルフェニル) - 3 - (5 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 4 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [3, 4 - c] ピロール - 1 - イル) 尿素 (18 mg、12%) を白色固体として得た。MS (ESI)  $m/z$  433.0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 10.97 (s, 1 H), 9.79 (s, 1 H), 8.93 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 5.00 (dd,  $J=4.8, 13.6$  Hz, 1 H), 4.21 (q,  $J=15.2$  Hz, 2 H), 2.91-2.84 (m, 1 H), 2.61-2.56 (m, 1 H), 2.36-2.32 (m, 1 H), 2.26 (s, 1 H), 2.00-1.98 (m, 1 H).

30

【0533】

化合物 51 : (S) - 1 - (3 - クロロ - 4 - メチルベンジル) - 3 - ((5 - (2, 7 - ジオキソアゼパン - 3 - イル) - 6 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [2, 3 - c] ピロール - 3 - イル) メチル) 尿素

【化 1 8 8】



10

【0 5 3 4】

DCM (3.6 mL) 中の (S) - tert - ブチル ( (5 - (2, 7 - ジオキソアゼパン - 3 - イル) - 6 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [2, 3 - c] ピロール - 3 - イル) メチル) カルバメート (60 mg、0.153 mmol) の溶液に、0 で 2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸 (0.9 mL) を添加した。混合物を室温で 1 時間、撹拌した。溶媒を真空下で除去して、粗生成物 (44.7 mg、100%) を黄色油状物として得た。

20

【0 5 3 5】

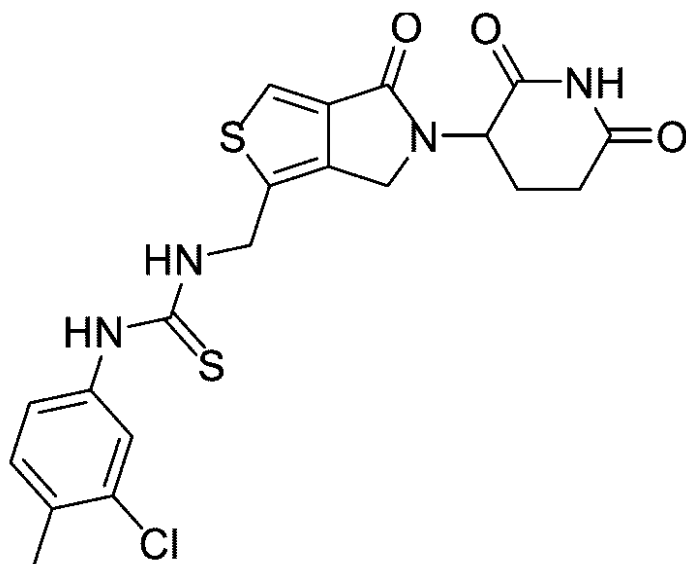
THF (3 mL) 中の粗生成物 (44.7 mg、0.153 mmol) の溶液に、TEA (38.6 mg、0.383 mmol) および 2 - クロロ - 4 - (イソシアネートメチル) - 1 - メチルベンゼン (41.5 mg、0.230 mmol) を添加した。混合物を室温で 2 時間、撹拌した。溶媒を除去して粗生成物を得、これをシリカゲル上で精製して、(S) - 1 - (3 - クロロ - 4 - メチルベンジル) - 3 - ( (5 - (2, 7 - ジオキソアゼパン - 3 - イル) - 6 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [2, 3 - c] ピロール - 3 - イル) メチル) 尿素 (44.0 mg、53.7%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 475.1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) : 10.71 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.26 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.11 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 6.55 (t, J=5.2 Hz, 2 H), 5.13 (t, J=8.4 Hz, 1 H), 4.44-4.18 (m, 6 H), 3.06 (t, J=14.0 Hz, 1 H), 2.56 (d, J=16.8 Hz, 1 H), 2.28 (s, 3 H), 2.08-1.98 (m, 3 H), 1.79-1.74 (m, 1 H).

30

【0 5 3 6】

化合物 5 2 : 1 - (3 - クロロ - 4 - メチルフェニル) - 3 - ( (5 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 4 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [3, 4 - c] ピロール - 1 - イル) メチル) チオ尿素

## 【化 189】



10

## 【0537】

DCM (4 mL) 中の tert - ブチル ( ( 5 - ( 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [ 3 , 4 - c ] ピロール - 1 - イル ) メチル ) カルバメート ( 80 mg 、 純度 89 % 、 0 . 19 mmol ) の溶液に、0 で 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸 ( 1 mL ) を添加した。混合物を室温まで加温し、2 時間、攪拌し、次いで、真空下で濃縮して、3 - ( 1 - ( アミノメチル ) - 4 - オキソ - 4 H - チエノ [ 3 , 4 - c ] ピロール - 5 ( 6 H ) - イル ) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩 ( 52 . 4 mg 、 100 % ) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 280 [M+H]<sup>+</sup>

20

## 【0538】

THF (3 mL) 中の 3 - ( 1 - ( アミノメチル ) - 4 - オキソ - 4 H - チエノ [ 3 , 4 - c ] ピロール - 5 ( 6 H ) - イル ) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩 ( 52 . 4 mg 、 0 . 19 mmol ) の溶液に、0 で TEA ( 28 . 5 mg 、 0 . 2818 mmol ) および 2 - クロロ - 4 - イソチオシアネート - 1 - メチルベンゼン ( 37 . 9 mg 、 0 . 21 mmol ) を添加した。混合物を室温まで加温し、4 時間、攪拌し、次いで、濃縮し、DCM 中 MeOH 0 % から 10 % で溶出するシリカゲル上で精製して、1 - ( 3 - クロロ - 4 - メチルフェニル ) - 3 - ( ( 5 - ( 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [ 3 , 4 - c ] ピロール - 1 - イル ) メチル ) チオ尿素 ( 60 . 6 mg 、 69 . 8 % ) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 463 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.99 (s, 1 H), 9.74 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.30 (t, J=8.0, 1 H), 7.18-7.16 (m, 1 H), 5.04-5.00 (m, 1 H), 4.86 (d, J=5.6, 2 H), 4.28 (q, J=15.6, 41.6, 2 H), 2.94-2.90 (m, 1 H), 2.61-2.57 (m, 1 H), 2.32-2.29 (m, 4 H), 2.00-1.97 (m, 1 H).

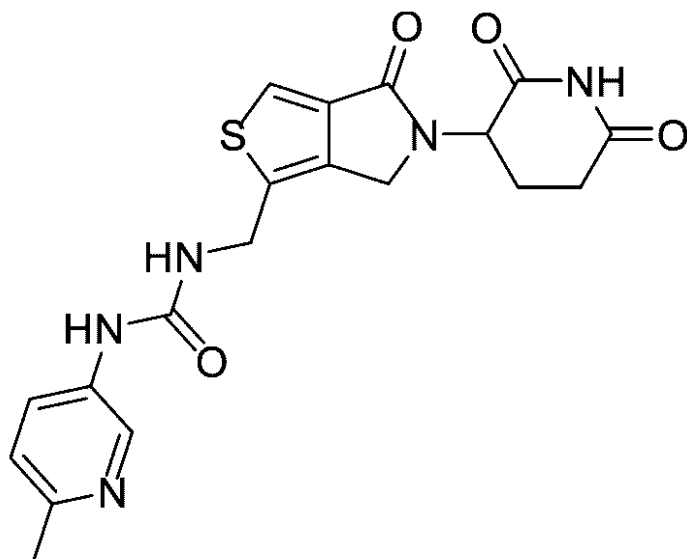
30

40

## 【0539】

化合物 53 : 1 - ( ( 5 - ( 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [ 3 , 4 - c ] ピロール - 1 - イル ) メチル ) - 3 - ( 6 - メチルピリジン - 3 - イル ) 尿素

【化 1 9 0】



10

【 0 5 4 0】

DCM (4 mL) 中の 6 - メチルピリジン - 3 - アミン (19.4 mg、0.18 mmol) の溶液に、室温で 4 - ニトロフェニルクロロホルメート (36.2 mg、0.18 mmol) を添加し、1 時間、撹拌した。次いで、3 - (1 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - チエノ [3, 4 - c] ピロール - 5 (6 H) - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン 2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩 (50.2 mg、0.18 mmol) を添加し、続いて、TEA (36 mg、0.36 mmol) を添加した。得られた溶液を室温で 2 時間、撹拌し、次いで、濃縮し、分取 HPLC により精製して、1 - ((5 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 4 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [3, 4 - c] ピロール - 1 - イル) メチル) - 3 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) 尿素 (19.6 mg、25.7%) を白色固体として得た。MS (ESI)  $m/z$  414.1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 10.99 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.40 (d,  $J=2.8$  Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.75 (dd,  $J=5.6, 8.4$  Hz, 1H), 7.11 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 6.88 (t,  $J=6.0$  Hz, 1H), 5.01 (dd,  $J=8.0, 13.2$  Hz, 1H), 4.43 (d,  $J=4.8$  Hz, 2H), 4.27 (q,  $J=42.8$  Hz, 2H), 2.93-2.83 (m, 1H), 2.45 (d,  $J=15.6$  Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.32-2.24 (m, 1H), 2.00-1.96 (m, 1H).

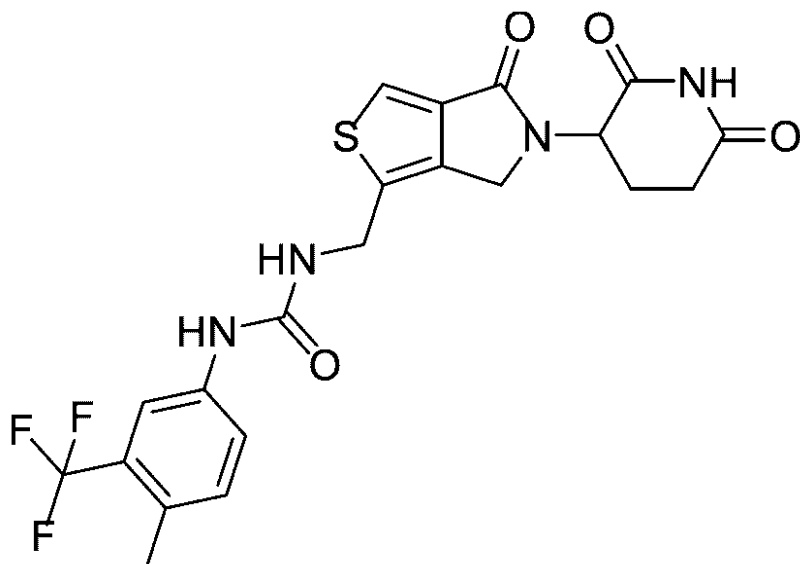
20

30

【 0 5 4 1】

化合物 54 : 1 - ((5 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 4 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [3, 4 - c] ピロール - 1 - イル) メチル) - 3 - (4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素

【化 1 9 1】



10

【0 5 4 2】

トルエン (5 mL) 中のトリホスゲン (609 mg、2.14 mmol) の溶液に、4-メチル-3-(トリフルオロメチル)アニリン (100 mg、0.51 mmol) を滴下添加し、混合物を 0.5 時間、還流した。次いで、混合物を濃縮し、粗製の 4-イソシアネート-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンを室温で THF (4 mL) に溶解し、次いで 3-(1-(アミノメチル)-4-オキソ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-5(6H)-イル)ピペリジン-2,6-ジオン 2,2,2-トリフルオロ酢酸塩 (51.5 mg、0.18 mmol) を添加し、続いて、TEA (36 mg、0.36 mmol) を添加した。得られた溶液を室温で 2 時間、撹拌し、次いで、混合物を濃縮し、分取 HPLC により精製して、1-(5-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル)メチル)-3-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素 (35.9 mg、40.5%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 481.1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.98 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.85 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=6.4, 8.4 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.88 (t, J=6.4 Hz, 1H), 5.01 (dd, J=8.4, 13.2 Hz, 1H), 4.43 (d, J=6.0 Hz, 2H), 4.39 (q, J=42.8 Hz, 2H), 2.93-2.84 (m, 1H), 2.59-2.55 (m, 1H), 2.34-2.27 (m, 4H), 2.00-1.91 (m, 1H).

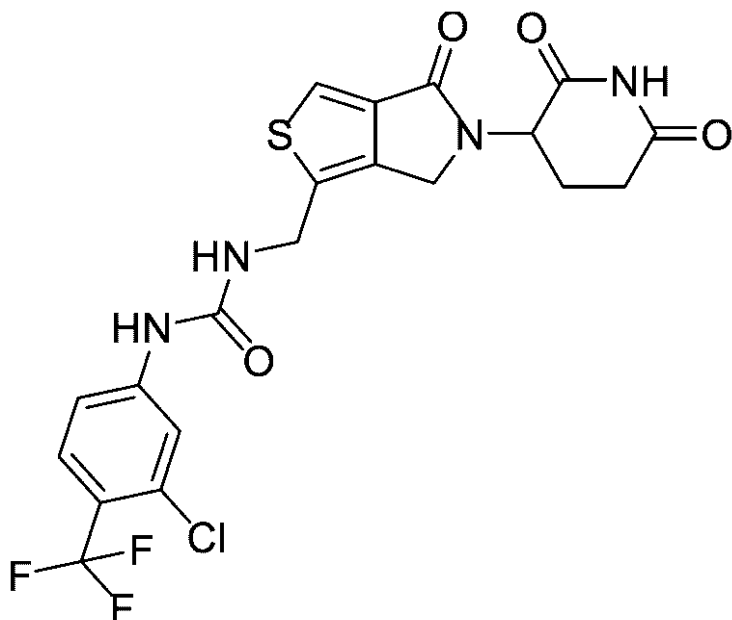
20

30

【0 5 4 3】

化合物 55 : 1-(3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(5-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル)メチル)尿素

【化 1 9 2】



10

【 0 5 4 4 】

トルエン ( 5 m L ) 中のトリホスゲン ( 6 0 9 m g 、 2 . 1 4 m m o l ) の溶液に、 3 - クロロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) アニリン ( 1 0 0 m g 、 0 . 5 1 m m o l ) の溶液を添加し、混合物を 8 0 で 0 . 5 時間、還流した。室温まで冷却した後、混合物を真空下で濃縮し、T H F ( 4 m L ) に溶解し、次いで、3 - ( 1 - ( アミノメチル ) - 4 - オキソ - 4 H - チエノ [ 3 , 4 - c ] ピロール - 5 ( 6 H ) - イル ) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸 ( 5 1 . 5 m g 、 0 . 1 8 m m o l ) を添加し、続いて、T E A ( 3 6 m g 、 0 . 3 6 m m o l ) を添加した。溶液を室温で 2 時間、攪拌し、次いで、真空下で濃縮し、分取 H P L C により精製して、1 - ( 3 - クロロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 3 - ( ( 5 - ( 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [ 3 , 4 - c ] ピロール - 1 - イル ) メチル ) 尿素 ( 1 8 . 6 m g 、 収率 : 2 0 . 7 % ) を白色固体として得た。MS ( ESI )

20

30

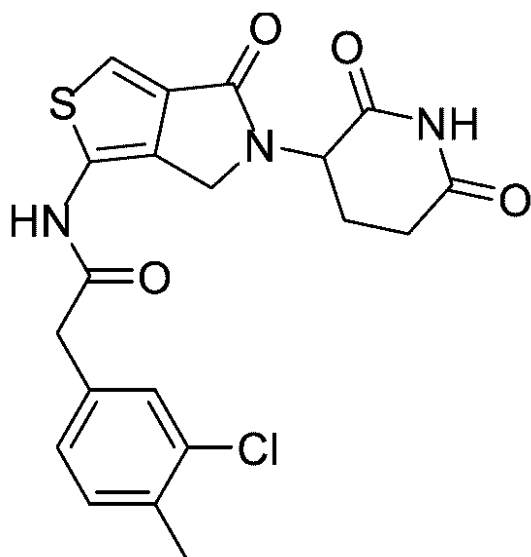
m/z 500.7, 502.6 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) 10.98 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.69 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 7.2, 8.4 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 5.01 (dd, J = 8.0, 13.2 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.28 (q, J = 41.6 Hz, 2H), 2.93-2.84 (m, 1H), 2.73-2.60 (m, 1H), 2.37-2.26 (m, 1H), 2.07-1.97 (m, 1H).

【 0 5 4 5 】

化合物 5 6 : 2 - ( 3 - クロロ - 4 - メチルフェニル ) - N - ( 5 - ( 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [ 3 , 4 - c ] ピロール - 1 - イル ) アセトアミド

40

## 【化 1 9 3】



10

## 【0 5 4 6】

THF (8 mL) 中の 3 - ( 1 - ニトロ - 4 - オキソ - 4 H - チエノ [ 3 , 4 - c ] ピロール - 5 ( 6 H ) - イル ) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン ( 1 0 0 m g 、 0 . 3 4 m m o l ) の攪拌溶液に、ラネーニッケル ( 5 0 m g ) を添加した。混合物を水素下室温で一晩、攪拌し、次いで濾過し、濃縮して、3 - ( 1 - アミノ - 4 - オキソ - 4 H - チエノ [ 3 , 4 - c ] ピロール - 5 ( 6 H ) - イル ) ピペリジン - 2 , 6 - ジオンを得、これをさらには精製せずに次のステップに使用した。MS (ESI)  $m/z$  266.0  $[M+H]^+$ .

20

## 【0 5 4 7】

DCM (4 mL) 中の 3 - ( 1 - アミノ - 4 - オキソ - 4 H - チエノ [ 3 , 4 - c ] ピロール - 5 ( 6 H ) - イル ) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン ( 0 . 3 4 m m o l ) および 2 - ( 3 - クロロ - 4 - メチルフェニル ) 酢酸 ( 6 0 m g 、 0 . 3 2 m m o l ) 、 TEA ( 0 . 1 m L ) の攪拌溶液に、- 1 0 で 2 , 4 , 6 - トリプロピル - 1 , 3 , 5 , 2 , 4 , 6 - トリオキサトリホスホリナン - 2 , 4 , 6 - トリオキシド ( T 3 P ) ( 0 . 1 m L ) を滴下添加した。混合物を室温で 5 時間、攪拌し、次いで、飽和  $NaHCO_3$  水溶液によりクエンチし、EA で抽出した。有機層をブラインにより洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥させ、蒸発させ、分取 HPLC により精製して、2 - ( 3 - クロロ - 4 - メチルフェニル ) - N - ( 5 - ( 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [ 3 , 4 - c ] ピロール - 1 - イル ) アセトアミド ( 1 0 m g 、 7 % ) を黄色固体として得た。MS (ESI)  $m/z$  432.1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 11.39 (s, 1 H), 10.99 (s, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.30 (d,  $J=7.6$  Hz, 1 H), 7.18 (d,  $J=7.6$  Hz, 1 H), 5.01 (d,  $J=5.2$ , 8.8 Hz, 1 H), 4.25 (q,  $J=8.8$  Hz, 2 H), 3.69 (s, 2 H), 2.90-2.85 (m, 1 H), 2.61-2.57 (m, 1 H), 2.30-2.26 (m, 1 H), 2.25 (s, 1 H), 2.03-1.98 (m, 1 H).

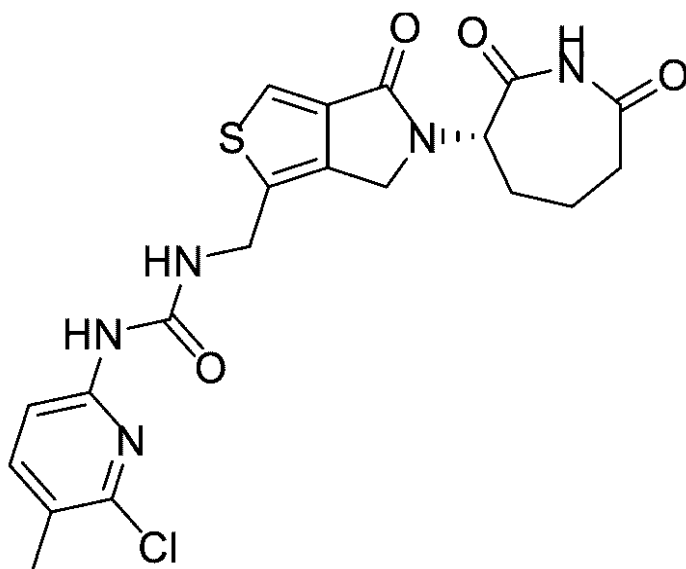
30

40

## 【0 5 4 8】

化合物 5 7 : ( S ) - 1 - ( 6 - クロロ - 5 - メチルピリジン - 2 - イル ) - 3 - ( ( 5 - ( 2 , 7 - ジオキソアゼパン - 3 - イル ) - 4 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [ 3 , 4 - c ] ピロール - 1 - イル ) メチル ) 尿素

【化 1 9 4】



10

【0549】

DCM (4 mL) 中の 6 - クロロ - 5 - メチルピリジン - 2 - アミン (25.6 mg、0.18 mmol) の溶液に、0 で水素化ナトリウム (4.3 mg、0.18 mmol) を添加した。溶液を室温まで加温し、0.5 時間、撹拌した。4 - ニトロフェニルクロロホルメート (36.2 mg、0.18 mmol) を添加し、混合物を 1 時間、撹拌し、次いで、真空下で濃縮して、粗製の 4 - ニトロフェニル (6 - クロロ - 5 - メチルピリジン - 2 - イル) カルバメートを得、これを次のステップに直接使用した。

20

【0550】

DCM (4 mL) 中の粗製の 4 - ニトロフェニル (6 - クロロ - 5 - メチルピリジン - 2 - イル) カルバメートの溶液に、(S) - 3 - (1 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4H - チエノ [3, 4 - c] ピロール - 5 (6H) - イル) アゼパン - 2, 7 - ジオン 2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩 (70.3 mg、0.18 mmol) を添加し、続いて、TEA (36 mg、0.36 mmol) を添加した。混合物を室温で 2 時間、撹拌し、次いで、濃縮し、分取 HPLC により精製して、(S) - 1 - (6 - クロロ - 5 - メチルピリジン - 2 - イル) - 3 - ((5 - (2, 7 - ジオキソアゼパン - 3 - イル) - 4 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロ - 4H - チエノ [3, 4 - c] ピロール - 1 - イル) メチル) 尿素 (26.7 mg、収率: 33.0%) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.71 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.68 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.48 (t, J=5.6 Hz, 1H), 5.14 (dd, J=6.8, 12.0 Hz, 1H), 4.51 (d, J=6.0 Hz, 2H), 4.39 (d, J=2.4 Hz, 2H), 3.09-3.01 (m, 1H), 2.55 (d, J=16.8 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.16-1.97 (m, 3H), 1.82-1.79 (m, 1H). MS (ESI) m/z=461.7, 463.7[M+H]<sup>+</sup>.

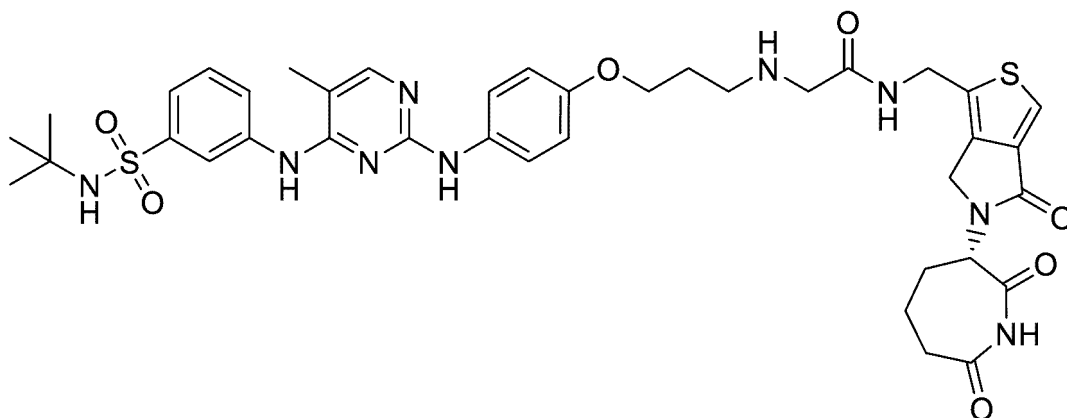
30

【0551】

化合物 58: (S) - 2 - ((3 - (4 - ((4 - ((3 - (N - (tert - ブチル) スルファモイル) フェニル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 2 - イル) アミノ) フェノキシ) プロピル) アミノ) - N - ((5 - (2, 7 - ジオキソアゼパン - 3 - イル) - 4 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロ - 4H - チエノ [3, 4 - c] ピロール - 1 - イル) メチル) アセトアミド

40

## 【化 1 9 5】



10

## 【0 5 5 2】

DCM (4 mL) 中の (S) - tert - ブチル ( (5 - (2, 7 - ジオキソアゼパン - 3 - イル) - 4 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [3, 4 - c] ピロール - 1 - イル) メチル) カルバメート (500 mg、0.254 mmol) の溶液に、室温で 2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸 (2 mL) を添加した。混合物を 0.5 時間、撹拌した。溶媒を除去して、(S) - 3 - (1 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - チエノ [3, 4 - c] ピロール - 5 (6 H) - イル) アゼパン - 2, 7 - ジオン 2, 2, 2 - トリフル

20

## 【0 5 5 3】

(S) - 3 - (1 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - チエノ [3, 4 - c] ピロール - 5 (6 H) - イル) アゼパン - 2, 7 - ジオン 2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩を DCM (15 mL) に溶解し、TEA (256 mg、2.54 mmol) を添加した。反応物を 0 まで冷却し、プロモアセチルクロリド (241 mg、1.53 mmol) を添加した。混合物を室温で 1 時間、撹拌した。溶媒を除去し、残渣を EA / MeOH 0% から 8% で溶出するシリカゲル上で精製して、(S) - 2 - プロモ - N - ( (5 - (2, 7 - ジオキソアゼパン - 3 - イル) - 4 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [3, 4 - c] ピロール - 1 - イル) メチル) アセトアミド (478 mg、90.1%) を黄色

30

## 【0 5 5 4】

DMF (5 mL) 中の 3 - ( (2 - ( (4 - (3 - アミノプロボキシ) フェニル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ) - N - (tert - ブチル) ベンゼンスルフィンアミド 2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩 (117.0 mg、0.24 mmol) の溶液に、DIEA (61.9 mg、0.48 mmol) を添加し、続いて、(S) - 2 - プロモ - N - ( (5 - (2, 7 - ジオキソアゼパン - 3 - イル) - 4 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [3, 4 - c] ピロール - 1 - イル) メチル) アセトアミド (100 mg、0.24 mmol) を添加した。懸濁液を 60 で 2 時間、加熱した。溶媒を除去し、残渣を分取 HPLC により精製して、(S) - 2 - ( (3 - (4 - ( (4 - ( (3 - (N - (tert - ブチル) スルファモイル) フェニル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 2 - イル) アミノ) フェノキシ) プロピル) アミノ) - N - ( (5 - (2, 7 - ジオキソアゼパン - 3 - イル) - 4 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [3, 4 - c] ピロール - 1 - イル) メチル) アセトアミド (14.6 mg、7.3%) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.71 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.50 (t, J=6.4Hz, 1H), 8.15-8.12 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.55-7.47 (m, 6H), 6.77 (d, J=9.2 Hz, 2H), 5.12 (dd, J=6.8, 11.6 Hz, 1H), 4.43 (d, J=6.0 Hz, 2H), 4.35 (d, J=4.4Hz, 2H), 3.95 (t, J=6.4Hz, 1H), 3.14 (s, 2H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.62 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.57-2.55 (m, 2H), 2.38-2.34 (m, 1H), 2

40

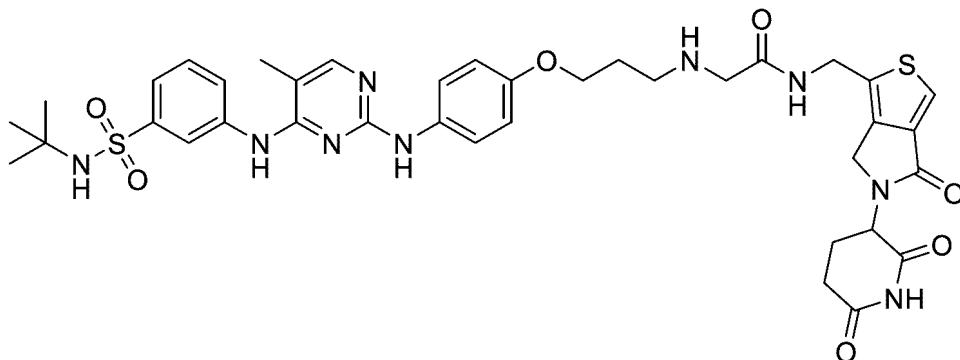
50

.12 (s, 3H), 2.02-1.96 (m, 2H), 1.93-1.78 (m, 3H), 1.11 (s, 9H). MS (ESI) m/z 818.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0555】

化合物59: 2-((3-((4-((4-((3-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)フェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-2-イル)アミノ)フェノキシ)プロピル)アミノ)-N-((5-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル)メチル)アセトアミド

【化196】



10

【0556】

20

DCM (5 mL) 中の 3-((1-(アミノメチル)-4-オキソ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-5(6H)-イル)ピペリジン-2,6-ジオン2,2,2-トリフルオロ酢酸塩の溶液に、TEA (26.5 mg、0.262 mmol) を添加した。混合物を 0℃ まで冷却し、次いでプロモアセチルクロリド (25 mg、0.157 mmol) を添加した。混合物を室温で 2 時間、撹拌した。溶媒を真空下で除去し、残渣を DCM/MeOH 0% から 7% で溶出するシリカゲル上で精製して、2-プロモ-N-((5-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル)メチル)アセトアミド (25 mg、47.7%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 400.1, 402.1 [M+H, M+3]<sup>+</sup>.

【0557】

30

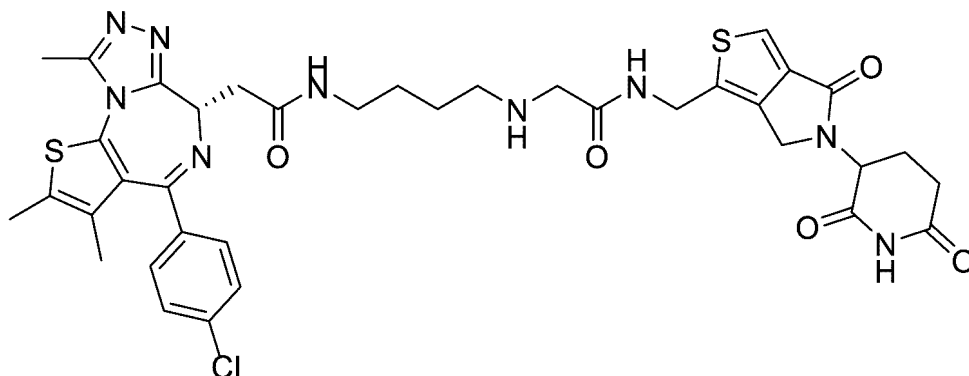
DMF (2 mL) 中の 3-((2-((4-((3-アミノプロポキシ)フェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)アミノ)-N-(tert-ブチル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロ酢酸塩 (30.3 mg、0.0625 mmol) の溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (17.4 mg、0.125 mmol) を添加し、続いて、2-プロモ-N-((5-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル)メチル)アセトアミド (25 mg、0.0625 mmol) を添加した。懸濁液を 50℃ で 3 時間、加熱した。溶媒を除去し、残渣を分取 HPLC により精製して、2-((3-((4-((4-((3-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)フェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-2-イル)アミノ)フェノキシ)プロピル)アミノ)-N-((5-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル)メチル)アセトアミド (14.0 mg、27.9%) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.98 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.49 (t, J=5.6 Hz, 1H), 8.13 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.55-7.49 (m, 5H), 6.78 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.99 (d, J=4.8, 13.6 Hz, 1H), 4.41 (d, J=5.6 Hz, 2H), 4.30-4.15 (m, 3H), 3.95 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.91-2.82 (m, 1H), 2.64-2.54 (m, 4H), 2.33-2.26 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.97-1.91 (m, 1H), 1.84-1.80 (m, 1H), 1.24 (s, 9H). MS (ESI) m/z 803.7 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【0558】

50

化合物 60 : 2 - ( ( S ) - 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 , 3 , 9 - トリメチル - 6 H - チエノ [ 3 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 6 - イル ) - N - ( 4 - ( ( 2 - ( ( 5 - ( 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [ 3 , 4 - c ] ピロール - 1 - イル ) メチル ) アミノ ) - 2 - オキソエチル ) アミノ ) ブチル ) アセトアミド  
【化 197】



10

## 【 0559 】

DMF ( 5 mL ) 中の ( S ) - 2 - ( 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 , 3 , 9 - トリメチル - 6 H - チエノ [ 3 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 6 - イル ) 酢酸 ( 40 mg 、 0 . 1 mmol ) の溶液に、室温で tert - 20  
ブチル ( 4 - アミノブチル ) カルバメート ( 22 . 4 mg 、 0 . 12 mmol ) を添加し、続いて、2 - ( 7 - アザ - 1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル ) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート ( HATU ) ( 57 mg 、 0 . 15 mmol ) および DIEA ( 25 . 8 mg 、 0 . 2 mmol ) を添加した。混合物を室温で 10 時間、撹拌した。反応物を水 ( 5 mL ) で希釈し、DCM ( 10 mL x 2 ) で抽出した。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製の ( S ) - tert - 30  
ブチル ( 4 - ( 2 - ( 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 , 3 , 9 - トリメチル - 6 H - チエノ [ 3 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 6 - イル ) アセトアミド ) ブチル ) カルバメート ( 62 mg ) を白色固体として得た。MS ( ESI ) m/z 571.3 [ M+1 ]<sup>+</sup>.

30

## 【 0560 】

DCM ( 5 mL ) 中の ( S ) - tert - ブチル ( 4 - ( 2 - ( 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 , 3 , 9 - トリメチル - 6 H - チエノ [ 3 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 6 - イル ) アセトアミド ) ブチル ) カルバメート ( 62 mg 、 0 . 1 mmol ) の溶液に、室温で 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸 ( 1 mL ) を添加した。混合物を 2 時間、撹拌した。溶媒を除去して、( S ) - N - ( 4 - アミノブチル ) - 2 - ( 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 , 3 , 9 - トリメチル - 6 H - チエノ [ 3 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 6 - イル ) アセトアミド 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩 ( 50 mg 、 粗製物 ) を得、これを次のステップに直接使用した。MS ( ESI ) m/z 471.3 [ M+1 ]<sup>+</sup>.

40

## 【 0561 】

DMF ( 4 mL ) 中の ( S ) - N - ( 4 - アミノブチル ) - 2 - ( 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 , 3 , 9 - トリメチル - 6 H - チエノ [ 3 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 6 - イル ) アセトアミド 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩 ( 47 mg 、 0 . 1 mmol ) の溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 27 . 6 mg 、 0 . 2 mmol ) を添加し、続いて、2 - プロモ - N - ( ( 5 - ( 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [ 3 , 4 - c ] ピロール - 1 - イル ) メチル ) アセトアミド ( 60 mg 、 0 . 15 mmol ) を添加した。混合物を 50 °C で 2 時間、加熱し、次いで、真空下で濃縮し、分取 HPLC により精製して、2 - ( ( S ) - 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 , 3 , 9 - トリメチル - 6 H - チエノ [ 3

50

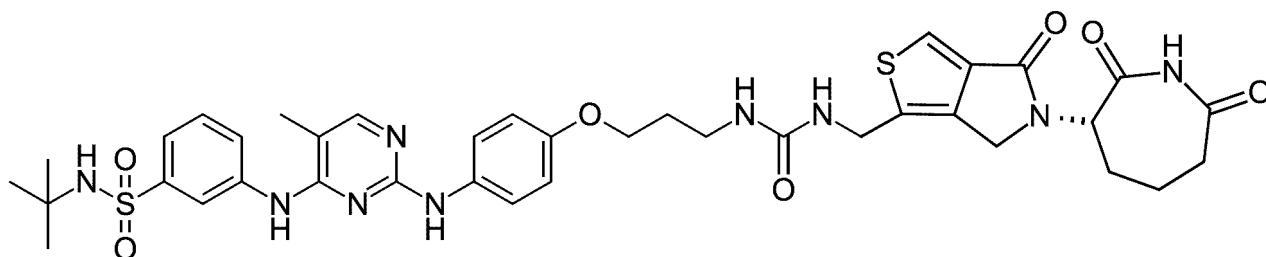
, 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 6 - イル )  
 - N - ( 4 - ( ( 2 - ( ( 5 - ( 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - 4 - オキ  
 ソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [ 3 , 4 - c ] ピロール - 1 - イル ) メチル ) アミ  
 ノ ) - 2 - オキソエチル ) アミノ ) ブチル ) アセトアミド ( 8 . 5 m g , 1 2 . 7 % ) を  
 白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.50 (t, J=5.6 Hz, 1H)  
 ), 8.20 (t, J=5.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.49- 7.40 (m, 4H), 5.00  
 (dd, J=4.0, 12.4 Hz, 1H), 4.51 (t, J=7.2 Hz, 1H), 4.41 (d, J =5.6  
 Hz, 2H), 4.30-4.15 (m, 3H), 3.26-3.21 (m, 4H), 3.11 (s, 3H), 2.92-2.8  
 2 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.61-2.56 (m, 2H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.00-  
 1.94 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.44 (s, 4H). MS (ESI) m/z 789.6 [M+H]<sup>+</sup>

10

## 【 0 5 6 2 】

化合物 6 1 : ( S ) - N - ( t e r t - ブチル ) - 3 - ( ( 2 - ( ( 4 - ( 3 - ( 3 -  
 ( ( 5 - ( 2 , 7 - ジオキソアゼパン - 3 - イル ) - 4 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4  
 H - チエノ [ 3 , 4 - c ] ピロール - 1 - イル ) メチル ) ウレイド ) プロボキシ ) フェニ  
 ル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) ベンゼンスルホンアミド

## 【 化 1 9 8 】



20

## 【 0 5 6 3 】

D C M ( 5 m L ) 中の ( S ) - 3 - ( 1 - ( アミノメチル ) - 4 - オキソ - 4 H - チエ  
 ノ [ 3 , 4 - c ] ピロール - 5 ( 6 H ) - イル ) アゼパン - 2 , 7 - ジオン 2 , 2 , 2 -  
 トリフルオロ酢酸塩の溶液に、T E A ( 1 2 . 7 m g , 0 . 1 2 7 m m o l ) を添加した  
 。混合物を 0 まで冷却し、次いで、4 - ニトロフェニルカルボノクロリデート ( 2 6 m  
 g , 0 . 1 2 7 m m o l ) を添加した。混合物を室温で 2 時間、攪拌し、真空中で濃縮し  
 て、( S ) - 4 - ニトロフェニル ( ( 5 - ( 2 , 7 - ジオキソアゼパン - 3 - イル ) - 4  
 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [ 3 , 4 - c ] ピロール - 1 - イル ) メチル  
 ) カルバメート ( 7 0 m g , 粗製物 ) を黄色ゴム状物として得た。MS (ESI) m/z 459.  
 1[M+1]<sup>+</sup>.

30

## 【 0 5 6 4 】

D C M ( 4 m L ) 中の ( S ) - 4 - ニトロフェニル ( ( 5 - ( 2 , 7 - ジオキソアゼパ  
 ン - 3 - イル ) - 4 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [ 3 , 4 - c ] ピロール  
 - 1 - イル ) メチル ) カルバメート ( 7 0 m g , 粗製物 , 0 . 1 2 7 m m o l ) の溶液に  
 、T E A ( 2 6 m g , 0 . 2 5 4 m m o l ) を添加し、次いで、3 - ( ( 2 - ( ( 4 - ( 3  
 - アミノプロボキシ ) フェニル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) アミノ  
 ) - N - ( t e r t - ブチル ) ベンゼンスルホンアミド ( 6 2 m g , 0 . 1 2 7 m m o l  
 ) を添加した。混合物を室温で 2 時間、攪拌し、次いで、濃縮し、D C M / M e O H 0 %  
 から 9 % で溶出するシリカゲル上で精製し、分取 H P L C によりさらに精製して、( S  
 ) - N - ( t e r t - ブチル ) - 3 - ( ( 2 - ( ( 4 - ( 3 - ( 3 - ( ( 5 - ( 2 , 7 -  
 ジオキソアゼパン - 3 - イル ) - 4 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [ 3 , 4  
 - c ] ピロール - 1 - イル ) メチル ) ウレイド ) プロボキシ ) フェニル ) アミノ ) - 5 -  
 メチルピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) ベンゼンスルホンアミド ( 1 5 . 2 m g , 1 4 .  
 9 % ) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.71 (s, 1H),  
 8.78 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.84 (s,  
 1H), 7.56-7.49 (m, 5H), 6.80 (d, J=9.2 Hz, 2H), 6.54 (t, J=4.8 Hz,

40

50

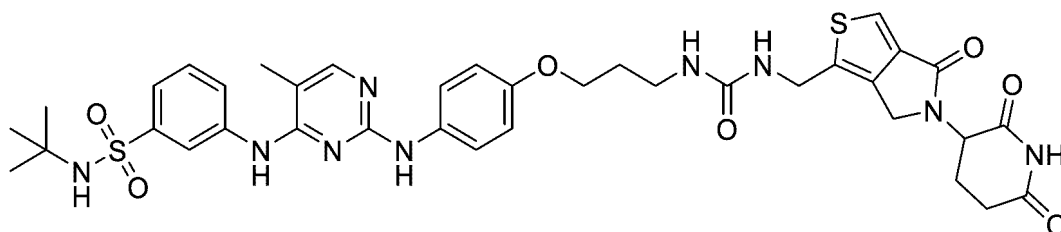
1H), 6.18 (t, J=5.6 Hz, 1H), 5.14 (dd, J=5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.41-4.31 (m, 4H), 3.92 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.20-3.17 (m, 3H), 3.09-3.01 (m, 2H), 2.68-2.58 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.09-1.98 (m, 2H), 1.84-1.77 (m, 2H), 1.13 (s, 9H). MS (ESI) m/z 803.7 [M+1]<sup>+</sup>.

【0565】

化合物62: N-(tert-ブチル)-3-((2-((4-(3-(3-(5-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル)メチル)ウレイド)プロボキシ)フェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド

【化199】

10



【0566】

DCM (5 mL) 中の tert-ブチル(3-(4-((4-((3-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)フェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-2-イル)アミノ)フェノキシ)プロピル)カルバメート (55 mg、0.094 mmol) の溶液に、室温で 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸 (1 mL) を添加した。混合物を 2 時間、撹拌した。溶媒を除去して、3-((2-((4-(3-アミノプロボキシ)フェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)アミノ)-N-(tert-ブチル)ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩 (60 mg、粗製物) を得、これを次のステップに直接使用した。

20

【0567】

3-((2-((4-(3-アミノプロボキシ)フェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)アミノ)-N-(tert-ブチル)ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩 (60 mg、粗製物) を DCM (5 mL) に溶解し、TEA (18.9 mg、0.188 mmol) を添加した。懸濁液を室温で 5 分間、撹拌した。次いで、4-ニトロフェニルカルボクロリデート (18.9 mg、0.094 mmol) を添加し、混合物を室温で 3 時間、撹拌した。溶媒を除去して、粗製の 4-ニトロフェニル(3-(4-((4-((3-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)フェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-2-イル)アミノ)フェノキシ)プロピル)カルバメート (70 mg) を黄色ゴム状物として得、これを次のステップに直接使用した。MS (ESI) m/z 651.1[M+1]<sup>+</sup>.

30

【0568】

DCM (5 mL) 中の tert-ブチル(5-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル)メチル)カルバメート (40 mg、0.105 mmol) の溶液に、室温で TFA (1 mL) を添加した。混合物を 1 時間、撹拌した。溶媒を除去して、3-(1-(アミノメチル)-4-オキソ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-5(6H)-イル)ピペリジン-2,6-ジオン 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩 (50 mg、粗製物) を得、これを次のステップに直接使用した。

40

【0569】

3-(1-(アミノメチル)-4-オキソ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-5(6H)-イル)ピペリジン-2,6-ジオン 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩を DCM (5 mL) に溶解し、TEA (21 mg、0.21 mmol) を添加した。4-ニトロフェニル(3-(4-((4-((3-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)フェ

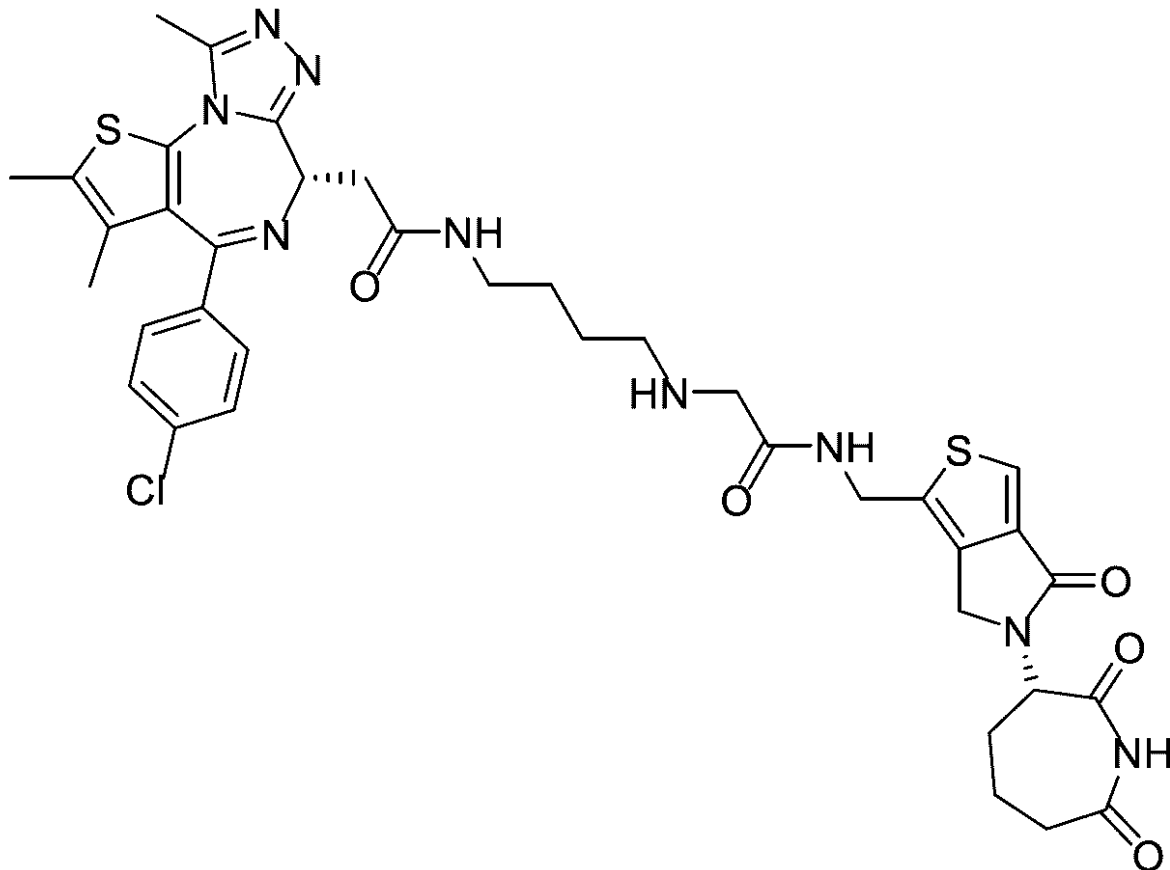
50

ニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-2-イル)アミノ)フェノキシ)プロピル)カルバメート(70mg、粗製物)を添加し、混合物を室温で3時間、撹拌した。溶媒を真空下で除去し、残渣をDCM/MeOH 0%から7%で溶出するシリカゲル上で精製して、粗製の化合物を得た。これを分取TLC(DCM/MeOH=10/1)により精製して、N-(tert-ブチル)-3-((2-((4-(3-(3-(5-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル)メチル)ウレイド)プロポキシ)フェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド(20mg、24.2%)を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 789.7 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.99 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.53 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.48 (t, J=4.4 Hz, 2H), 6.78 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.52 (t, J=4.8 Hz, 1H), 6.17 (t, J=6.0 Hz, 1H), 5.01 (dd, J=4.4, 13.6 Hz, 1H), 4.33 (d, J=6.0 Hz, 2H), 4.29-4.14 (m, 2H), 3.91 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.18-3.13 (m, 2H), 2.94-2.83 (m, 1H), 2.59-2.55 (m, 1H), 2.34-2.22 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.98-1.95 (m, 1H), 1.81-1.77 (m, 2H), 1.12 (s, 9H).

【0570】

化合物63: 2-((S)-4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)-N-(4-((2-((5-(S)-2,7-ジオキソアゼパン-3-イル)-4-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル)メチル)アミノ)-2-オキソエチル)アミノ)ブチル)アセトアミド

【化200】



【0571】

DMF(4mL)中の(S)-2-ブロモ-N-((5-(2,7-ジオキソアゼパン

- 3 - イル) - 4 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [ 3 , 4 - c ] ピロール - 1 - イル)メチル)アセトアミド ( 4 2 m g 、 0 . 0 8 8 m m o l ) の溶液に、 $K_2CO_3$  ( 3 6 . 4 m g 、 0 . 2 6 4 m m o l ) を添加し、続いて、( S ) - N - ( 4 - アミノブチル) - 2 - ( 4 - ( 4 - クロロフェニル) - 2 , 3 , 9 - トリメチル - 6 H - チエノ [ 3 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 6 - イル)アセトアミド ( 4 4 m g 、 0 . 1 0 6 m m o l ) を添加した。懸濁液を 5 0 で 4 時間、加熱した。溶媒を除去し、残渣を分取 T L C ( D C M / M e O H = 1 0 / 1 ) により精製して、2 - ( ( S ) - 4 - ( 4 - クロロフェニル) - 2 , 3 , 9 - トリメチル - 6 H - チエノ [ 3 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 6 - イル) - N - ( 4 - ( ( 2 - ( ( 5 - ( ( S ) - 2 , 7 - ジオキソアゼパン - 3 - イル) - 4 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [ 3 , 4 - c ] ピロール - 1 - イル)メチル)アミノ) - 2 - オキソエチル)アミノ)ブチル)アセトアミド ( 1 7 m g 、 2 4 . 0 % ) を白色固体として得た。MS (ESI)  $m/z$  804.3[M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.72 (s, 1H), 8.57 (t, J=5.2Hz, 1H), 8.20 (t, J=6.0Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.49 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.41(d, J=8.4 Hz, 2H), 5.13 (dd, J=5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.51 (t, J=6.4 Hz, 1H), 4.44 (d, J =5.6 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.28-3.22 (m, 4H), 3.17 (s, 2H), 3.09 (s, 2H), 3.05-3.00 (m, 1H), 2.61-2.50 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.19-2.13 (m, 1H), 2.07-1.98 (m, 2H), 1.82-1.75 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.46 (s, 4H).

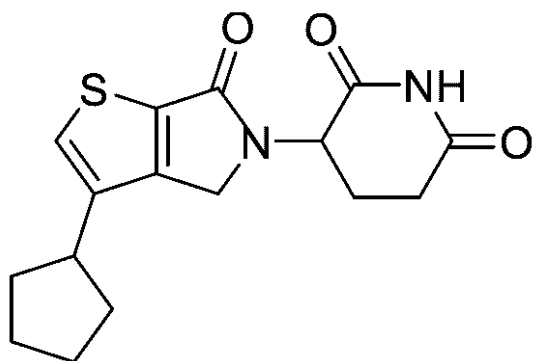
10

20

【 0 5 7 2 】

化合物 6 4 : 3 - ( 3 - シクロペンチル - 6 - オキソ - 4 H - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピロール - 5 ( 6 H ) - イル)ピペリジン - 2 , 6 - ジオン

【 化 2 0 1 】



30

【 0 5 7 3 】

四塩化炭素 ( 9 0 m L ) 中のメチル 4 - ブロモ - 3 - メチルチオフェン - 2 - カルボキシレート ( 5 . 0 g 、 2 1 . 3 7 m m o l ) の溶液に、室温で N - プロモスクシンイミド ( N B S ) ( 4 g 、 2 2 . 4 4 m m o l ) および過酸化ジベンゾイル ( B P O ) ( 5 1 8 m g 、 2 . 1 4 m m o l ) を添加した。混合物を 8 0 で一晩、撹拌した。反応物を室温まで冷却し、濾過した。濾液を飽和  $NaHCO_3$  水溶液で希釈し、次いで、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮し、石油で溶出するシリカゲル上で精製して、メチル 4 - ブロモ - 3 - ( ブロモメチル)チオフェン - 2 - カルボキシレート ( 4 . 8 1 g 、 7 2 . 1 % ) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) : 7.47 (s, 1 H), 4.89 (s, 2 H), 3.92 (s, 3 H).

40

【 0 5 7 4 】

D M F ( 8 0 m L ) 中、メチル 4 - ブロモ - 3 - ( ブロモメチル)チオフェン - 2 - カルボキシレート ( 4 . 8 0 g 、 1 5 . 3 5 m m o l ) および tert - ブチル 4 , 5 - ジアミノ - 5 - オキソペンタノエート ( 4 . 4 1 g 、 1 8 . 4 6 m m o l ) の溶液に、T E A ( 3 . 1 1 g 、 3 0 . 7 7 0 m m o l ) を添加した。混合物を室温で一晩、撹拌し、次

50

いで、水で希釈し、E Aで抽出した。有機層を濃縮し、残渣を石油中E A (50%)で溶出するシリカゲル上で精製して、メチル3 - ( ( (1 - アミノ - 5 - (tert - ブトキシ) - 1, 5 - ジオキソペンタン - 2 - イル) アミノ) メチル) - 4 - プロモチオフェン - 2 - カルボキシレート (5.92 g、81.7%) を白色固体として得た。

#### 【0575】

テトラヒドロフラン (20 mL) 中のメチル3 - ( ( (1 - アミノ - 5 - (tert - ブトキシ) - 1, 5 - ジオキソペンタン - 2 - イル) アミノ) メチル) - 4 - プロモチオフェン - 2 - カルボキシレート (1 g、2.12 mmol) の溶液に、水酸化リチウム (5.3 mL、0.56 N) をゆっくり添加した。懸濁液を室温で2時間、撹拌し、次いで、濃縮した。水を添加し、混合物をE Aで抽出した。HCl (1 N) を滴下して水相のpHを5~6に調節し、次いで、濃縮して、粗製の3 - ( ( (1 - アミノ - 5 - (tert - ブトキシ) - 1, 5 - ジオキソペンタン - 2 - イル) アミノ) メチル) - 4 - プロモチオフェン - 2 - カルボン酸 (968 mg、100%) を白色固体として得、次のステップに直接使用した。

10

#### 【0576】

DMF (20 mL) 中の3 - ( ( (1 - アミノ - 5 - (tert - ブトキシ) - 1, 5 - ジオキソペンタン - 2 - イル) アミノ) メチル) - 4 - プロモチオフェン - 2 - カルボン酸 (968 mg、2.3 mmol) の溶液に、室温で2 - (7 - アザ - 1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU) (1.31 g、3.45 mmol) およびDIEA (590 mg、4.60 mmol) を添加した。懸濁液を室温で一晩、撹拌した。混合物を水で希釈し、E Aで抽出した。溶媒を真空下で除去した後、残渣をE Aにより洗浄して、tert - ブチル5 - アミノ - 4 - (3 - プロモ - 6 - オキソ - 4 H - チエノ [2, 3 - c] ピロール - 5 (6 H) - イル) - 5 - オキソペンタノエート (461 mg、48.2%) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : 7.56 (s, 1 H), 6.40 (s, 1 H), 5.56 (s, 1 H), 4.86-4.82 (m, 1H), 4.48 (d, J=18.4, 1 H), 4.28 (d, J=18.0, 1 H), 2.37-2.10 (m, 1H), 1.43 (s, 9 H)。

20

#### 【0577】

ジオキサン/水 (12 mL / 1.2 mL) 中のtert - ブチル5 - アミノ - 4 - (3 - プロモ - 6 - オキソ - 4 H - チエノ [2, 3 - c] ピロール - 5 (6 H) - イル) - 5 - オキソペンタノエート (400 mg、0.99 mmol) の溶液に、2 - (シクロペンタ - 1 - エン - 1 - イル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン (288 mg、1.49 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム [Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] (232 mg、0.20 mmol) および炭酸セシウム (808 mg、2.48 mmol) を添加した。雰囲気窒素を置換し、混合物を90℃で一晩、撹拌した。次いで、混合物を室温まで冷却し、濃縮し、水で希釈し、DCMで抽出した。合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、これを石油中E A (50% から 100%) で溶出するシリカゲル上で精製して、tert - ブチル5 - アミノ - 4 - (3 - (シクロペンタ - 1 - エン - 1 - イル) - 6 - オキソ - 4 H - チエノ [2, 3 - c] ピロール - 5 (6 H) - イル) - 5 - オキソペンタノエート (302 mg、77.8%) を薄黄色固体として得た。MS (ESI) m/z=391.0 [M+H]<sup>+</sup>。

30

40

#### 【0578】

THF (10 mL) 中のtert - ブチル5 - アミノ - 4 - (3 - (シクロペンタ - 1 - エン - 1 - イル) - 6 - オキソ - 4 H - チエノ [2, 3 - c] ピロール - 5 (6 H) - イル) - 5 - オキソペンタノエート (250 mg、0.64 mmol) の溶液に、室温でPd/C (125 mg) を添加し、懸濁液を5日間、撹拌した。混合物をセライトにより濾過し、次いで、真空下で濃縮して、tert - ブチル5 - アミノ - 4 - (3 - シクロペンチル - 6 - オキソ - 4 H - チエノ [2, 3 - c] ピロール - 5 (6 H) - イル) - 5 - オキソペンタノエート (251 mg、100%) を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z=393.2 [M+H]<sup>+</sup>。

50

## 【 0 5 7 9 】

D C M ( 6 m L ) 中の t e r t - ブチル 5 - アミノ - 4 - ( 3 - シクロペンチル - 6 - オキソ - 4 H - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピロール - 5 ( 6 H ) - イル ) - 5 - オキソペンタノエート ( 7 0 m g 、 0 . 1 7 9 m m o l ) の溶液に、 0 で 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸 ( 1 . 5 m L ) を添加し、次いで、混合物を室温で 1 時間、撹拌した。溶媒を真空中で除去して、5 - アミノ - 4 - ( 3 - シクロペンチル - 6 - オキソ - 4 H - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピロール - 5 ( 6 H ) - イル ) - 5 - オキソペンタン酸 ( 6 0 m g 、 収率 : 1 0 0 % ) を粗製の固体として得た。

## 【 0 5 8 0 】

A C N ( 6 m L ) 中の 5 - アミノ - 4 - ( 3 - シクロペンチル - 6 - オキソ - 4 H - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピロール - 5 ( 6 H ) - イル ) - 5 - オキソペンタン酸 ( 6 0 m g 、 0 . 1 7 9 m m o l ) の溶液に、N , N ' - カルボニルジイミダゾール ( 1 1 5 . 7 m g 、 0 . 7 1 6 m m o l ) を添加し、次いで、混合物を 9 0 で一晩、還流した。溶媒を真空中で除去して粗生成物を得、これを石油中 E A ( 1 0 0 % ) で溶出するシリカゲル上で精製して、3 - ( 3 - シクロペンチル - 6 - オキソ - 4 H - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピロール - 5 ( 6 H ) - イル ) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン ( 4 7 . 1 m g 、 8 2 . 9 % ) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( DMSO-*d*<sub>6</sub> , 400 MHz ) : 10.97 ( s , 1 H ) , 7.65 ( d , J=15.2 , 1 H ) , 5.00 ( dd , J=12.8 , 4.8 Hz , 1 H ) , 4.41 ( d , J=17.6 , 1 H ) , 4.25 ( d , J=17.6 , 1 H ) , 3.09-3.00 ( m , 1H ) , 3.00-2.84 ( m , 1H ) , 2.58 ( d , J=16.4 , 1 H ) , 2.43-2.32 ( m , 1H ) , 2.03- 1.98 ( m , 3H ) , 1.78-1.50 ( m , 6H ) . MS ( ESI ) m/z=393.2 [M+H]<sup>+</sup>.

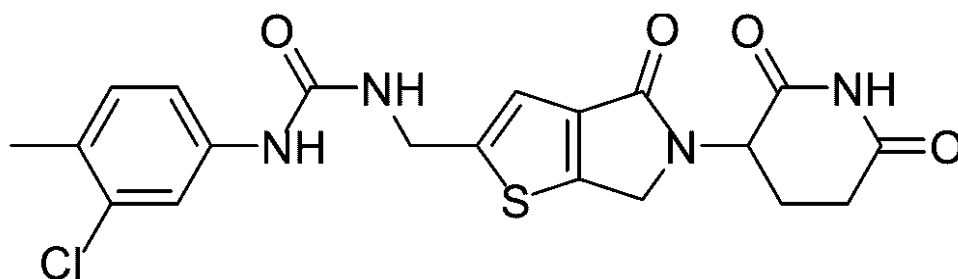
10

20

## 【 0 5 8 1 】

化合物 6 5 : 1 - ( 3 - クロロ - 4 - メチルフェニル ) - 3 - ( ( 5 - ( 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピロール - 2 - イル ) メチル ) 尿素

## 【 化 2 0 2 】



30

## 【 0 5 8 2 】

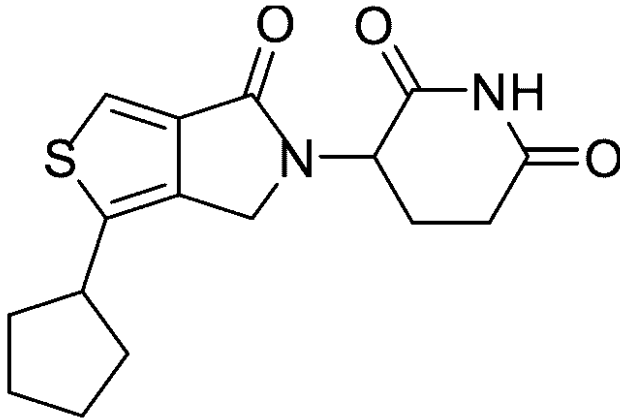
本明細書において既に記載した化合物と同様に化合物 6 5 を調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMSO-*d*<sub>6</sub> ) 10.95 ( s , 1 H ) , 8.75 ( s , 1 H ) , 7.66 ( s , 1 H ) , 7.19-7.02 ( m , 3 H ) , 6.83 ( t , J = 6.0 Hz , 1 H ) , 5.04-4.99 ( m , 1 H ) , 4.49 ( d , J = 6.0 Hz , 2 H ) , 4.33 ( m , 2 H ) , 2.89 ( m , 1 H ) , 2.58 ( d , J = 16.4 , 1 H ) , 2.32-2.28 ( m , 1 H ) , 2.23 ( s , 3 H ) , 2.00-1.95 ( m , 1 H ) . MS ( ESI ) m/z = 447 [M+H]<sup>+</sup>.

40

## 【 0 5 8 3 】

化合物 6 6 : 3 - ( 1 - シクロペンチル - 4 - オキソ - 4 H - チエノ [ 3 , 4 - c ] ピロール - 5 ( 6 H ) - イル ) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン

## 【化 2 0 3】



10

## 【 0 5 8 4】

本明細書において既に記載した化合物と同様に化合物 6 6 を調製した。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 10.96 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 5.00 (m, 1 H), 4.32 (m, 2 H), 3.23 (m, 1 H), 2.89 (m, 1 H), 2.56 (m, 1 H), 2.36 (m, 1 H), 2.10 (m, 2 H), 1.96 (m, 1 H), 1.75 (m, 2 H), 1.55-1.65 (m, 4 H). MS (ESI)  $m/z$  = 319  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

細胞ベースのアッセイ

20

## 【 0 5 8 5】

凍結一次血液単核細胞 (PBMC) および凍結 CD 14 + 動員末梢血単球を All Cells 11s から購入した。細胞を素早く解凍し、RPMI - 1640 / 10 % FBS / 1 % ペニシリン / 1 % ストレプトマイシンで 1 回洗浄し、ウェルあたり 200,000 個の細胞で 96 ウェルプレート中に播種した。細胞を DMSO のみ、化合物 5013 (レナリドマイド (lenolidamide)) または示した化合物により 1 時間、前処理し、次いで、100 ng / mL のリボポリサッカライド (LPS) を用いて 18 ~ 24 時間誘発させた。製造業者のプロトコールに従って、Meso Scale アッセイを使用して、IL - 1、IL - 6 および TNF - について、上澄み液を分析した。陰性対照のウェルを DMSO により処理した。

30

## 【 0 5 8 6】

IL - 2 分析において、96 ウェルプレートを 1  $\mu\text{g}$  / mL の抗ヒト CD 3 抗体 (OKT3、eBioscience Inc.) を用いて事前コーティングした。PBS により洗浄した後、化合物をウェル (50  $\mu\text{L}$  / ウェル) に添加し、続いて、300 ~ 400 万個の細胞 / mL (150  $\mu\text{L}$  / ウェル) で希釈した PBMC を添加した。プレートを 24 時間、インキュベートし、上澄み液を Meso scale IL - 2 分析用に集めた。

## 【 0 5 8 7】

化合物活性を DMSO 対照からの差異倍率として測定した。IL - 1 - ベータ活性を図 1 に示し、IL - 6 活性を図 2 に示し、TNF - 活性を図 3 に示し、IL - 2 活性を図 4 に示す。

40

## 【 0 5 8 8】

PBMC: All Cells PB003F、Normal Peripheral Blood MNC。

## 【 0 5 8 9】

培地: RPMI 1640 / 10 % FBS / 1 % Pen - Strep。

## 【 0 5 9 0】

化合物 2 および 8 は、LPS 刺激 PBMC 中で IL - 1 - b の発現を、等モル濃度のレナリドマイドを用いた場合の丁度 60 % 超の減少と比較して、80 % 超減少させた (図 5)。化合物 2 および 8 はまた、LPS 刺激 PBMC 中で IL - 6 レベルを、レナリドマイドにより処理した細胞に関する発現において 60 % 未満の減少と比較して、60 ~ 75 %

50

減少させた（図 6）。化合物 2 および 8 はまた、LPS 刺激 PBMC 中で TNF- $\alpha$  の発現を、等モル濃度のレナリドマイドを用いた場合の 60%未満の減少と比較して、60～75%減少させた（図 7）。追加の化合物に関する阻害データを表 1 に示す。

【表 1 - 1】

表 1: 示されている化合物濃度でのタンパク質レベル

化合物番号	濃度 (μM)	阻害%			変化倍率
		IL-1β	IL-6	TNF-α	IL-2
DMSO	0.1%	0%	0%	0%	1.0
1	5	25	0	22	0.8
2	5	88	31	65	1.9
3	10	0	0	0	0.9
4	10	0	0	0	0.7
5	10	0	1	0	1.4
6	10	14	8	16	1
7	10	60	47	41	1.7
8	10	80	71	71	1
9	0.1	98	100	98	0
10	10	21	13	37	0.6
11	10	65	26	46	2.6
12	10	52	0	56	0.8
13	10	90	66	84	1.2
14	10	88	65	85	1.5
15	10	67	56	55	0.7
16	10	80	51	78	2.2
17	10	4	14	26	1
18	10	36	32	48	0.9
19	10	79	78	59	4
20	10	50	19	58	2.2
21	10	74	73	74	2.9
22	10	0	16	26	0.8
23	10	69	45	82	2
24	10	11	6	23	0.7
25	10	45	22	41	1.3
26	10	2	14	31	0.9
27	10	21	3	22	0.8
28	10	0	9	0	0.9
29	10	57	19	60	—
30	1	81	98	84	0.4

10

20

30

40

【表 1 - 2】

31	1	76	40	80	1.7
32	0.1	67	65	62	0.8
33	0.1	95	99	95	0.3
34	1	70	39	69	1.6
35	1	44	16	39	1.4
36	1	40	38	33	0.8
37	1	4	3	6	1.1
38	1	84	94	87	0.6
39	1	24	0	18	1.4
40	1	37	17	34	0.3
41	1	89	95	90	0.3
42	1	91	97	90	0.4
43	1	73	88	77	0.5
44	1	45	6	41	1
45	1	19	18	22	—
46	0.1	54	85	58	—
47	0.1	99	100	97	—
48	0.1	96	100	92	—
49	0.1	61	87	62	—
50	1	14	0	1	—
51	1	38	5	49	—
52	0.1	98	100	95	—
53	0.1	60	90	65	—
54	0.1	96	100	93	—
55	0.1	99	100	96	—
56	1	55	12	59	—
57	1	42	32	44	—
58	10	82	53	92	1.9
59	10	45	10	81	1.8
60	1	91	95	93	0.2
61	10	53	11	66	0.8
62	10	51	15	63	—
63	10	27	1	34	—
64	10	22	8	45	—

10

20

30

40

【表 2】

表 2: 100nM の化合物濃度での GSPT1 タンパク質レベル

化合物番号	GSPT1 タンパク質レベル
DMSO	100.00
30	42.68
9	6.77
31	131.32
32	61.69
33	5.90
34	84.88
35	112.06
37	123.56
38	49.00
39	87.44
40	46.04
41	55.24
42	50.70
43	56.02
36	92.87
44	57.33
45	90.35
52	0.58
46	65.15
53	23.47
47	0.64
54	2.25
48	1.46
55	1.51
49	11.93
57	265.24

10

20

30

40

【表 3】

表 3: 1  $\mu$ M の化合物濃度での GSPT1 タンパク質レベル

化合物番号	GSPT1 タンパク質レベル
DMSO	100.00
30	5.28
9	5.31
31	107.70
32	29.34
33	5.50
34	37.47
35	44.46
37	153.84
38	5.52
39	95.98
40	39.98
41	6.40
42	8.44
43	14.23
36	32.62
44	53.61
45	22.34
52	1.05
46	4.73
53	6.18
47	2.61
54	2.72
48	3.85
55	2.86
49	20.01
57	28.42

10

20

30

40

ウェスタンブロットプロトコール：ストレプトマイシン、ペニシリンおよび10%ウシ胎仔血清を補充したRPMI 1640中で細胞株を増殖させた。

#### 【0592】

1 mLあたり約 $10^6$ 個の細胞で細胞を培養し、DMSOまたはそれぞれに示されている化合物中で6~8時間、インキュベートした。製造業者のプロトコール(Pierce)に従って、RIPA緩衝液を使用して全細胞抽出物を調製した。手短に述べると、 $2 \times 10^6$ 個の細胞をPBS中で1回洗浄し、細胞ペレットをRIPA緩衝液中で再懸濁し、氷上で15分間、インキュベートした。細胞破壊片を遠心分離により除去し、さらに分析するため、透明な全細胞溶解物を新しいチューブに移した。

#### 【0593】

ウェスタンブロット分析のため、全細胞タンパク質抽出物を4~12%SDS-ポリアクリルアミドゲル上で分離し、ニトロセルロースに転写し、示されている一次抗体を用いてプローブした。続いて、膜を洗浄し、適切なIRDye二次抗体(LI-COR)を用いてプローブした。Odyssey Imaging System(LI-COR)を使用してシグナルを検出した。

#### 【0594】

これらの研究に、以下の抗体を使用した：

- アクチン：マウス抗-b-アクチンはCell Signaling、8H10D10(Danvers、MA)から入手した

GSPT1：ウサギ抗GSPT1はAbcam、ab126090(Cambridge、Eng.)から入手した

CK1 ヤギポリクローナル抗体：Santa Cruz Biotechnology、sc-6477(Santa Cruz、CA)

カゼインキナーゼ1イブシロンヤギポリクローナル抗体：Santa Cruz Biotechnology、sc-6471(Santa Cruz、CA)

Ikarosウサギモノクローナル抗体：Cell Signaling、#9034、D10E5(Danvers、MA)

ロバ抗ヤギIgG-HRP：Santa Cruz Biotechnology、sc-2056(Santa Cruz、CA)

ヤギ抗ウサギIgG-HRP：Cell Signaling、#7074(Danvers、MA)

ヤギ抗マウスIgG-HRP：Sigma、A4416(St. Louis、MO)

抗-eRF3/GSPT1抗体：Abcam、ab126090(Cambridge、MA)

- アクチン(8H10D10)マウスモノクローナル抗体：Cell Signaling Technology、#3700(Danvers、MA)

IRDye 680RDヤギ抗ウサギ抗体：LI-COR、926-68071(Lincoln、NE)

IRDye 800CWヤギ抗マウス抗体：LI-COR、926-32210(Lincoln、NE)

細胞生存アッセイ

#### 【0595】

Molm-13細胞をRPMI-1640(10%FBS/1%pen-strep)中で培養し、ウェル当たり20,000個の細胞で白色壁の96ウェルプレートに播種した。H1048細胞を、5%ウシ胎児血清、インスリン、トランスフェリン、亜セレン酸ナトリウム、ヒドロコルチゾン、-エストラジオール、ペニシリンおよびストレプトマイシンを補充したDMEM:F12培地中で培養し、ウェル当たり20,000個の細胞で白色壁の96ウェルプレートに播種した。MDA-MB-231細胞を、10%ウシ胎児血清、ペニシリンおよびストレプトマイシンを補充したDMEM培地中で培養し、ウェル当たり10,000個の細胞で白色壁の96ウェルプレートに播種した。細胞を化合物

10

20

30

40

50

またはDMSO(0.1%、対照)により処理し、培養液を37℃および5%CO<sub>2</sub>で3日間、インキュベートした。インキュベートした後、100μLのCell Titer Glo(CTG)試薬(Cell Titer - Glo(登録商標)発光性細胞生存アッセイ、Promega(Madison, WI))を各ウェルに添加した。振盪しながら10分インキュベートした後、発光をVictor Wallacルミノメーターを使用して測定した。

【0596】

化合物9は、H1048細胞において0.5nMのIC<sub>50</sub>濃度にて(図10A)およびMolm-13において約3nMのIC<sub>50</sub>濃度にて(図10B)細胞生存率を減少させた。追加の化合物に関する細胞生存率データを表4~8に示す。

【表 4】

表 4: 1  $\mu$ M の化合物濃度での H1048 細胞生存率

化合物番号	細胞生存率
DMSO	100.00
9	7.50
30	8.55
31	84.29
32	10.62
33	8.76
34	12.95
35	15.49
36	10.64
37	55.04
38	8.35
39	58.32
40	12.95
41	9.42
42	8.70
43	7.97
44	13.82
45	12.70
46	9.35
47	8.91
48	9.03
49	7.67
50	15.83
51	94.94
52	9.22
53	8.51
54	8.11
55	7.63
56	29.12
57	12.36

10

20

30

40

【表 5】

表 5: 10  $\mu$ M の化合物濃度での H1048 細胞生存率

化合物番号	細胞生存率
DMSO	100.00
9	7.93
30	8.34
31	26.82
32	10.77
33	8.21
34	8.34
35	12.40
36	7.51
37	10.48
38	7.89
39	19.88
40	13.64
41	9.37
42	8.68
43	7.63
44	14.28
45	9.89
46	11.46
47	8.58
48	6.89
49	6.10
50	13.40
52	10.30
51	24.09
53	8.09
54	6.12
55	7.94
56	26.33
57	8.70

10

20

30

40

【表 6 - 1】

表 6: 示されている化合物濃度での MOLM-13 細胞生存率

化合物番号	濃度 (μM)	阻害%
DMSO	0.1%	0
1	10	6
2	10	32
3	10	0
4	10	0
5	10	24
6	10	0
7	10	24
8	10	42
9	0.003	50
10	10	18
11	10	18
12	10	31
13	10	0
14	10	0
15	10	19
16	10	23
17	10	21
18	10	3
19	10	29
20	10	19
21	10	16
22	10	23
23	10	34
24	10	26
25	10	20
26	10	0
27	10	0
28	10	0
29	10	10
30	1	50

10

20

30

40

【表 6 - 2】

31	10	12
32	0.5	25
33	0.003	50
34	10	99
35	10	93
36	10	100
37	10	51
38	0.3	50
39	10	9
40	0.02	50
41	0.3	50
42	0.8	50
43	10	100
44	0.1	50
45	1	59
46	0.1	100
47	0.1	100
48	0.1	100
49	0.1	100
50	1	41
51	1	0
52	0.1	99
53	0.1	100
54	0.1	100
55	0.1	100
56	0.1	10
57	1	45
58	6	50
59	2.8	50
60	0.2	50
61	2.8	50
62	1	71
63	>1*	50
64	10	13

10

20

30

40

\* 予測値

【表 7】

表 7: 1  $\mu$ M の化合物濃度での MDA-MB-231 細胞生存率

化合物番号	細胞生存率
DMSO	100.00
30	52.87
9	19.57
31	102.66
32	91.23
33	21.72
34	102.35
35	99.01
37	105.62
38	54.70
39	105.43
40	57.72
41	58.21
42	57.58
43	55.17
36	100.69
44	64.61
45	100.54
52	22.40
46	29.04
53	27.59
47	21.76
54	22.60
48	22.17
55	20.16
49	24.33
56	107.79
50	107.95
57	107.01
51	107.95

10

20

30

40

【表 8】

表 8: 10  $\mu$ M の化合物濃度での MDA-MB-231 細胞生存率

化合物番号	細胞生存率
DMSO	100.00
30	26.30
9	19.05
31	107.39
32	44.33
33	19.76
34	44.37
35	64.83
37	97.71
38	27.60
39	100.75
40	49.96
41	29.98
42	30.53
43	23.74
36	53.36
44	56.46
45	46.69
52	20.54
46	24.07
53	21.34
47	19.30
54	22.38
48	21.67
55	19.04
49	19.73
56	101.24
50	95.73
57	51.97
51	102.80

10

20

30

40

## 【0597】

注射（皮下、静脈内など）によって投与するために好適な非経口医薬組成物を調製するため、好ましい実施形態の化合物の水溶性塩／可溶性物質自体）／可溶化複合体 0.1 mg ~ 100 mg を滅菌水に溶解し、次いで、0.9%滅菌生理食塩水 10 mL と混合する。この混合物を注射により投与するのに好適な投薬単位形態中に組み込む。

注射可能な医薬組成物

## 【0598】

注射可能な製剤を調製するため、0.1 mg ~ 100 mg の式 I の化合物、2.0 mL の酢酸ナトリウム緩衝溶液（0.4 M）、HCl（1 N）または NaOH（1 M）（好適な pH とするための適量）、水（蒸留、滅菌）（20 mL となるまで適量）を混合する。水を除く上記の成分のすべてを合わせ、必要な場合わずかに加熱しながら、必要な場合攪拌する。次いで、十分な分量の水を添加する。

経口医薬組成物

## 【0599】

経口送達用の医薬組成物を調製するため、好ましい実施形態の化合物 0.1 mg ~ 100 mg を 750 mg のデンプンと混合する。混合物を硬質ゼラチンカプセルなどの経口投薬単位に配合するか、または 0.1 mg ~ 100 mg の化合物を、微結晶性セルロースなどの好適な希釈剤、クロスカルメロース（crosscarmellose）ナトリウムなどの崩壊剤と一緒に、デンプン溶液などの結合剤溶液と共に造粒し、得られた混合物を乾燥し、滑沢剤を添加し、経口投与に好適な錠剤に圧縮する。

舌下（硬質口センジ剤）医薬組成物

## 【0600】

硬質口センジ剤などの口内送達用の医薬組成物を調製するため、0.1 mg ~ 100 mg の好ましい実施形態の化合物を、420 mg の粉末糖／マンニトール／キシリトール、または系に溶液の負熱（negative heat）をもたらすような糖、1.6 mL のライトコーンシロップ、2.4 mL の蒸留水および 0.42 mL のミント抽出物または他の着香剤と混合する。混合物をブレンドして金型に注ぎ入れ、口内投与に好適な口センジ剤を形成する。

迅速崩壊性舌下錠剤

## 【0601】

迅速崩壊性舌下錠剤は、48.5 重量%の好ましい実施形態の化合物、20 重量%の微結晶性セルロース（KG-802）、口腔内で迅速に圧縮錠剤を溶解させる一助となる、24.5 重量%のマンニトールもしくは改質デキストロースのどちらか一方、または組合せ、5 重量%の低置換ヒドロキシプロピルセルロース（50 μM）、および 2 重量%のステアリン酸マグネシウムを混合することにより調製する。錠剤は、直接打錠（AAPs PharmSciTech. 2006 年；7 巻（2 号）：E 41 頁）により調製する。圧縮錠剤の総重量を 150 mg に維持する。製剤は、三次元手動式ミキサー（Inversina（登録商標）、Bioengineering AG、スイス）を使用することにより、好ましい実施形態の化合物の量を、微結晶性セルロース（MCC）およびマンニトール／改質デキストロースまたは組合せの総分量、ならびに低置換ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC）の分量の 3 分の 2 と 4.5 分間、混合することにより調製する。ステアリン酸マグネシウム（MS）のすべて、および L-HPC の分量の残りの 3 分の 1 を添加し、30 秒後、混合を終了する。

吸入用医薬組成物

## 【0602】

吸入送達用の医薬組成物を調製するため、0.1 mg ~ 100 mg の好ましい実施形態の化合物を 50 mg の無水クエン酸および 100 mL の 0.9%塩化ナトリウム溶液と混合する。吸入投与するのに好適なネブライザーなどの吸入送達用ユニットに、混合物を入れる。

ネブライザー用懸濁医薬組成物

## 【0603】

別の実施形態では、好ましい実施形態の化合物（0.1mg～100mg）を滅菌水（100mL）に懸濁する。Span 85（1g）を添加した後、デキストロース（5.5g）およびアスコルビン酸（10mg）を添加する。塩化ベンザルコニウム（1：750の水溶液3mL）を添加し、リン酸緩衝液によりpHを7に調節する。懸濁液を滅菌ネブラライザーに充填する。

経皮パッチ剤用医薬組成物

## 【0604】

経皮送達用の医薬組成物を調製するため、0.1mg～100mgの好ましい実施形態の化合物を、片側に粘着面を有するパッチ剤に埋め込むか、または付着させる。次いで、

10

経皮投与用の粘着面を介して、得られたパッチ剤を皮膚に貼り付ける。

局所ゲル用医薬組成物

## 【0605】

医薬局所用ゲル組成物を調製するため、0.1mg～100mgの好ましい実施形態の化合物を、1.75gのヒドロキシプロピルセルロース、10mLのプロピレングリコール、10mLのミリスチン酸イソプロピルおよび100mLの精製アルコール（USP）と混合する。次いで、局所投与に好適な管などの容器に、得られたゲル混合物を入れる。

眼科用液剤

## 【0606】

医薬眼科用溶液組成物を調製するため、0.1mg～100mgの好ましい実施形態の化合物を、精製水100mL中の0.9gのNaClと混合し、0.2ミクロンのフィルターを使用して濾過する。次いで、得られた等張溶液を、眼投与に好適な点眼剤用容器などの眼送達用ユニットに入れる。

20

点鼻噴霧液剤

## 【0607】

医薬点鼻噴霧液剤を調製するため、0.1mg～100mgの好ましい実施形態の化合物を、30mLの0.05Mリン酸緩衝溶液（pH4.4）と混合する。溶液を、各適用のために、スプレー剤100μLを送達するように設計されている鼻用投与器に入れる。

## 【0608】

本開示が例示されており、図面およびこれまでの記載に詳述されているが、このような例示および記載は、例示的または例とみなされるべきであり、制限とみなされるべきではない。本開示は、開示されている実施形態に制限されない。開示された実施形態に対する改変は、図面、本開示および添付の特許請求の範囲の検討から、特許請求されている開示を实践する際に、当業者により理解され、行われ得る。

30

## 【0609】

本明細書において引用されている参照はすべて、その全体が参照により本明細書に組み込まれている。参照により組み込まれている刊行物および特許または特許出願が、本明細書において含まれている開示と矛盾する範囲では、本明細書は、このような相反するいかなる資料にも取って代わる、および/またはこれらに優先することが意図されている。

## 【0610】

特に定義しない限り、用語はすべて（技術用語および科学用語を含む）、当業者に、それらの通常かつ慣用的な意味を提示するべきものとし、本明細書においてそのように明確に定義されていない限り、特別なまたはカスタマイズされた意味に限定されるものではない。本開示のある特定の特色または態様を記載する場合、特定の専門用語の使用は、専門用語が関連する本開示の特色または態様の任意の具体的な特徴を含むように限定されるよう、専門用語が本明細書において再定義されることを暗示しているとみなされるべきではないことに留意すべきである。

40

## 【0611】

値の範囲が提示されている場合、範囲の上限値および下限値、ならびに上限値と下限値との間の中間値の各々が、実施形態内に包含されることが理解される。

50

## 【0612】

本出願において使用される用語および句、ならびにとりわけ添付の特許請求の範囲におけるその改変は、特に明確に記されていない限り、限定の対語となるオープンエンドとして解釈すべきである。上述のものの一例として、用語「含んでいる (including)」は、「非限定的に含んでいる (including, without limitation)」、「以下に限定されないが、含んでいる (including but not limited to)」などを意味するものと読み取るべきである。用語「含んでいる (comprising)」は、本明細書で使用する場合、「含んでいる (including)」、「含有する (containing)」または「によって特徴付けられる (characterized by)」と同義語であり、包括的またはオープンエンドであり、追加の未記載の要素または方法ステップを排除するものではない。用語「有する (having)」は、「少なくとも有する (having at least)」として解釈すべきである。用語「含む (includes)」は、「以下に限定されないが含む (includes but is not limited to)」として解釈すべきである。用語「例」は、議論の対象である項目の典型例を提示するために使用され、その排他的または限定的なリストではない。「公知の」、「正常な」、「標準的な」および類似の意味の用語などの形容詞は、記載されている項目を所与の期間または所与の時間に関して利用可能な項目に限定するものとして解釈すべきではないが、代わりに、現在、または将来の任意の時点で、利用可能または公知であり得る、公知の、正常なまたは標準的な技術を包含するものと読み取られるべきである。「好ましくは」、「好ましい」、「所望の」または「望ましい」、および類似の意味の語のような用語の使用は、ある特定の特色が、本発明の構造または機能に決定的である、必須であるまたは重要であることを暗示しているものと理解すべきではなく、かわりに、本発明の特定の実施形態において利用することができる、または利用することができない、代替的または追加的な特色を強調することが単に意図されているに過ぎない。同様に、接続詞「および」により連結された項目の群は、群分けに存在するありとあらゆる項目を要件としているものと読み取られるべきではなく、むしろ、特に明確に記されていない限り、「および/または」として読み取るべきである。同様に、接続詞「または」により連結された項目の群は、その群の中で相互排除を要件としているものと読み取られるべきではなく、むしろ、特に明確に記されていない限り、「および/または」として読み取るべきである。

## 【0613】

本明細書において、実質的に任意の複数および/または単数の用語の使用に関すると、当業者は、文脈および/または適用に適する通り、複数から単数を、および/または単数から複数を解釈することができる。明確にするため、単数/複数の様々な並べ替えは、本明細書に明確に説明され得る。不定冠詞「a」または「an」は、複数を除外するものではない。単一の処理装置 (processor) または他のユニットは、特許請求の範囲において列挙されているいくつかの項目の機能を満たすことができる。ある特定の手段が相互に異なって依存する特許請求の範囲において列挙されるという単なる事実は、これらの手段の組合せが有益な点をもたらすよう使用することができないことを示すものではない。特許請求の範囲における任意の引用符号は、範囲を限定するものと解釈すべきではない。

## 【0614】

さらに、導入請求項記載の特定の数が意図される場合、そのような意図は当該請求項において明示的に記載され、そのような記載がない場合にはそのような意図が存在しないことも当業者には理解されるであろう。

## 【0615】

本明細書中で使用される、成分、反応条件などの分量を表す数字はすべて、すべての場合において、用語「約 (about)」により修飾されていると理解されたい。したがって、特に反対の記載がない限り、本明細書に説明されている数値パラメータは、得ようとする所望の特性に応じて変わり得る概数である。各数値パラメータは、少なくとも、および本出願の前に特許請求されている任意の出願物中の任意の特許請求の範囲に対する均等論の適用を限定しようとする試みとしてではなく、有効桁数および通常の四捨五入手法に照ら

し合わせて解釈すべきである。

【 0 6 1 6 】

さらには、上記した実施態様のいずれか一つを単独でまたは上記した実施態様の一つまたは複数を組合せて使用できる。さらに、上述は、明瞭さおよび理解を目的とするため、例示および実施例によって、ある程度詳しく説明されているが、ある特定の変更および修正を行ってもよいことが当業者に明らかである。したがって、記載および実施例は、本発明の範囲を、本明細書に記載されている具体的な実施形態および実施例に限定するものと解釈すべきではなく、むしろ、本発明の真の範囲および趣旨に伴うすべての修正および代替物をやはり包含すると解釈すべきである。

【 図 1 】

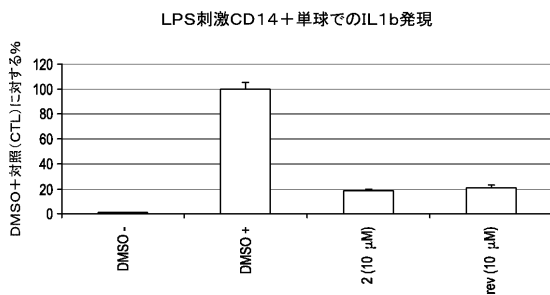


FIG. 1

【 図 3 】

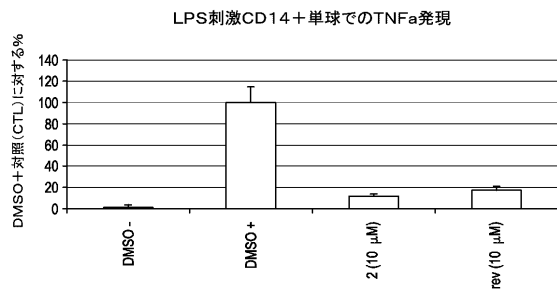


FIG. 3

【 図 2 】

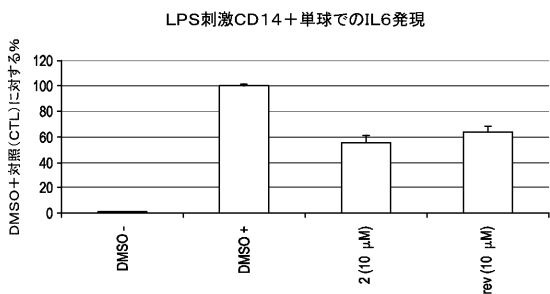


FIG. 2

【 図 4 】

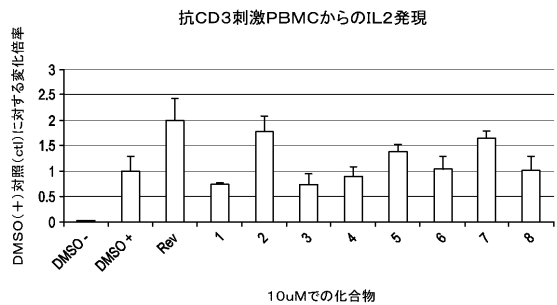


FIG. 4

【図 5】

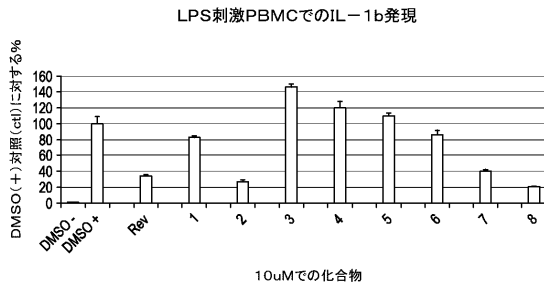


FIG. 5

【図 6】

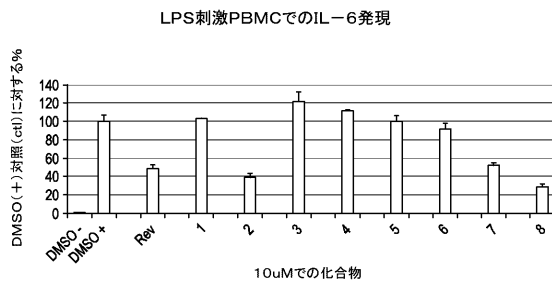


FIG. 6

【図 7】

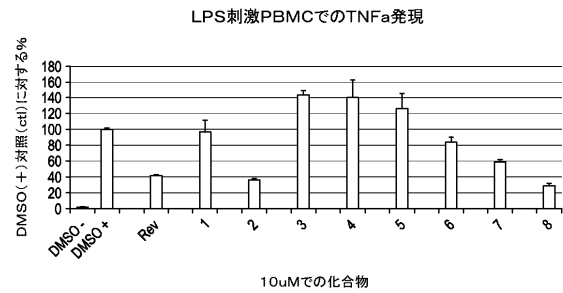


FIG. 7

【図 8 A】

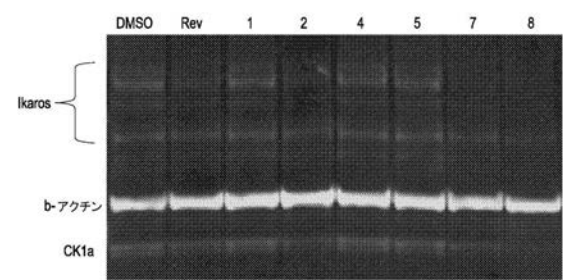


FIG. 8A

【図 8 B】

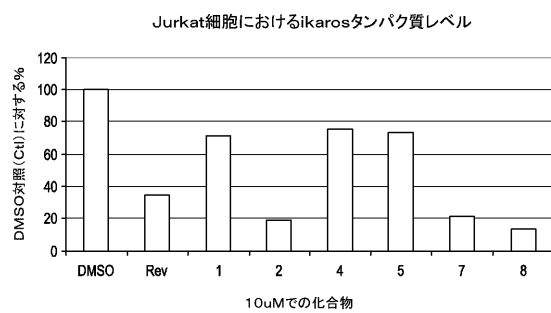


FIG. 8B

【図 9 A】

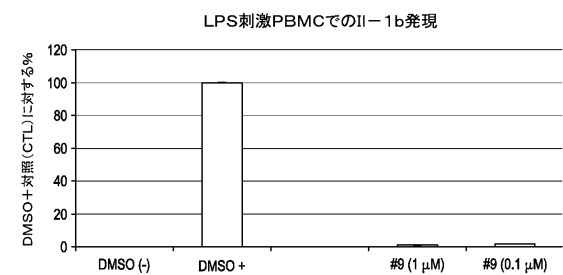


FIG. 9A

【図 8 C】

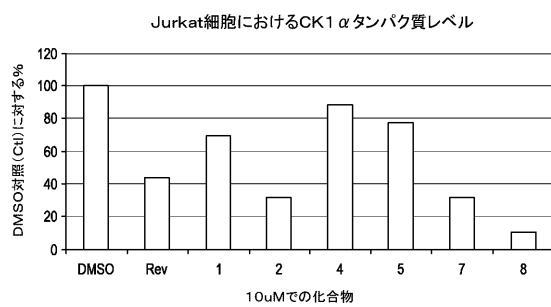


FIG. 8C

【図 9 B】

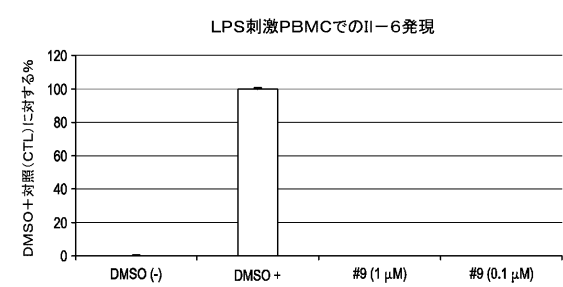


FIG. 9B

【図 9 C】

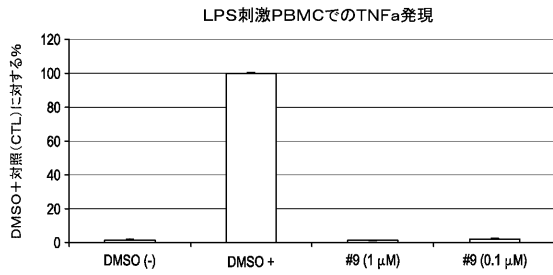


FIG. 9C

【図 9 D】

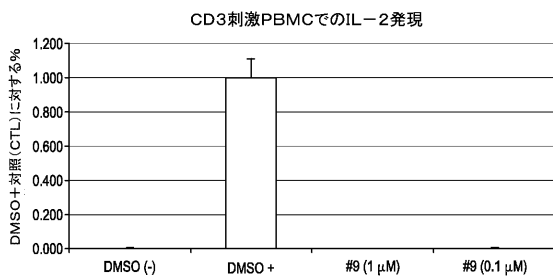


FIG. 9D

【図 10 A】

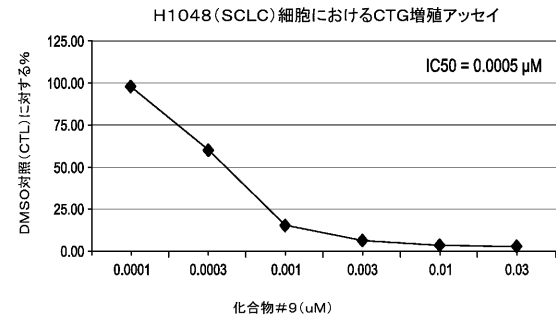


FIG. 10A

【図 10 B】

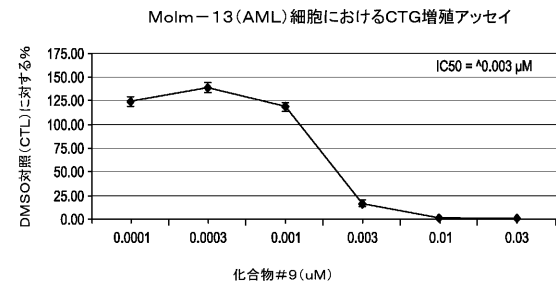


FIG. 10B

【図 11 A】

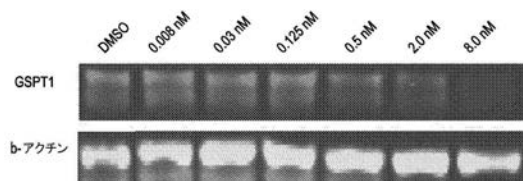


FIG. 11A

【図 11 B】

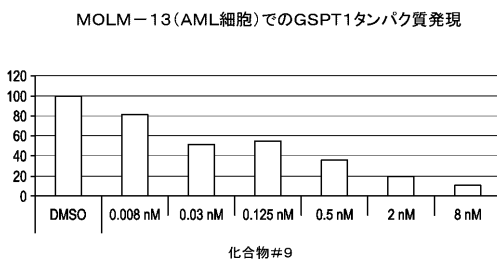


FIG. 11B

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2017/067353

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D495/04 A61P29/00 A61K31/407  
ADD.

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

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61P A61K

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 2 093 228 A1 (TIANJIN HEMEY BIO TECH CO LTD [CN]) 26 August 2009 (2009-08-26) paragraph [0001]; claim 1 -----	1-11, 13-18, 20-94
A	EP 1 964 842 A1 (TIAN JIN HEMAY BIO TECH CO LTD [CN]) 3 September 2008 (2008-09-03) paragraph [0002]; claim 1 -----	1-11, 13-18, 20-94
A	WO 2016/191178 A1 (BIOTHERYX INC [US]) 1 December 2016 (2016-12-01) paragraph [0001]; claim 1 -----	1-11, 13-18, 20-94

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

\*&amp;\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 February 2018

Date of mailing of the international search report

04/05/2018

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Johnson, Claire

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No.  
 PCT/US2017/067353

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
  
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
  
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:  
 11, 13(completely); 1-10, 14-18, 20-94(partially)

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2017/067353

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 11, 13(completely); 1-10, 14-18, 20-94(partially)

compounds of formula (II) wherein n is 1 or 3

---

2. claims: 1-5, 7-10, 12, 14-94(all partially)

compounds of formula (II) wherein n is 2 and Q3 is S

---

3. claims: 1-10, 12, 14-94(all partially)

compounds of formula (II) wherein n is 2 and R1 is substituted C1-C6 alkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NHC(=X<sub>3</sub>)X<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(=X<sub>3</sub>)NHX<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, optionally substituted C3-C6 cycloalkyl, optionally substituted 3 to 10-membered heterocyclyl, optionally substituted 5 to 10-membered heteroaryl, optionally substituted urea, or L-Y

---

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2017/067353

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 2093228	A1	26-08-2009	AT 546454 T 15-03-2012
		CN 101186611 A	28-05-2008
		EP 2093228 A1	26-08-2009
		ES 2383155 T3	18-06-2012
		JP 2010509378 A	25-03-2010
		US 2010152240 A1	17-06-2010
		WO 2008058449 A1	22-05-2008
-----			
EP 1964842	A1	03-09-2008	AU 2006296912 A1 05-04-2007
		CA 2623965 A1	05-04-2007
		CN 1939922 A	04-04-2007
		EP 1964842 A1	03-09-2008
		JP 5319284 B2	16-10-2013
		JP 2009509945 A	12-03-2009
		US 2008176900 A1	24-07-2008
		US 2012220631 A1	30-08-2012
		WO 2007036138 A1	05-04-2007
-----			
WO 2016191178	A1	01-12-2016	AU 2016266942 A1 07-12-2017
		CA 2986141 A1	01-12-2016
		CN 107787320 A	09-03-2018
		EP 3298004 A1	28-03-2018
		KR 20180005174 A	15-01-2018
		SG 11201708303X A	29-11-2017
		TW 201710252 A	16-03-2017
		US 2016362397 A1	15-12-2016
		US 2018065952 A1	08-03-2018
		WO 2016191178 A1	01-12-2016
-----			

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード ( 参考 )
A 6 1 P 19/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 19/00	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 37/04 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/04	
A 6 1 K 8/49 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 Q 19/04 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 8/49	
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 Q 19/04	
A 6 1 K 31/407 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/407	
A 6 1 K 31/551 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
	A 6 1 K 31/551	
	C 0 7 D 519/00	C S P

(31)優先権主張番号 62/538,203

(32)優先日 平成29年7月28日(2017.7.28)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

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

( 特許庁注 : 以下のものは登録商標 )

1 . S P A N

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 チャン , カイル ダブリュー . エイチ .

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 0 3 , サンディエゴ , グリーンウィロウ レーン  
5 1 3 2

(72)発明者 エルドマン , ポール イー .

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 6 , サンディエゴ , アイボリー コースト ドラ  
イブ 8 5 7 0

(72)発明者 ファン , リア

アメリカ合衆国 カリフォルニア 92129, サンディエゴ, マニックス ロード 12255

(72)発明者 メルキューリオ, フランク

アメリカ合衆国 カリフォルニア ９２０６７， ランチョ サンタ フェ， ビー．オー．ボックス １５１３

(72)発明者 サリバン, ロバート

アメリカ合衆国 カリフォルニア 92084, ビスタ, ティエラ ヴェルデ ロード 22  
35

(72)発明者 トーレス, エドゥアルド

アメリカ合衆国 カリフォルニア 92102, サンディエゴ, 49ティーエイチ ストリート 1855

F ターム(参考) 4C071 AA01 BB01 CC01 CC21 DD03 DD05 EE13 FF03 GG01 GG02

GG05 HH01 HH02 HH08 HH18 HH28 JJ05 KK14 LL01

4C072 MM08 UU01

4C083 AC861 CC19 EE13 EE17

4C084 AA19 MA02 MA52 MA55 MA56 MA58 MA59 MA63 MA65 NA05

ZA161 ZA162 ZA591 ZA592 ZA681 ZA682 ZA891 ZA892 ZA941 ZA942

ZA961 ZA962 ZB081 ZB082 ZB091 ZB092 ZB111 ZB112 ZB151 ZB152

ZB261 ZB262 ZC41 ZC75

4C086 AA01 AA02 AA03 BC31 CB27 CB30 GA16 MA01 MA02 MA04

MA52 MA55 MA56 MA58 MA59 MA63 MA65 NA05 NA14 ZA16

ZA33 ZA59 ZA68 ZA89 ZA94 ZA96 ZB08 ZB09 ZB11 ZB15

ZB26 ZC75

【要約の続き】

