

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-511472

(P2023-511472A)

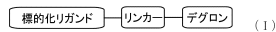
(43)公表日 令和5年3月20日(2023.3.20)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	47/54 (2017.01)	A 6 1 K	47/54	4 C 0 5 0	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	4 C 0 6 3	
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/02	4 C 0 7 2	
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00	4 C 0 7 6	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1	4 C 0 8 4
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全284頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2022-525186(P2022-525186)	(71)出願人	514099673		
(86)(22)出願日	令和2年10月28日(2020.10.28)		エフ・ホフマン・ラ・ロシュ・アクチュエ		
(85)翻訳文提出日	令和4年5月9日(2022.5.9)		ンゲゼルシャフト		
(86)国際出願番号	PCT/EP2020/080265		スイス国 シーエイチー 4 0 7 0 バーゼ		
(87)国際公開番号	WO2021/083949		ル グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4		
(87)国際公開日	令和3年5月6日(2021.5.6)	(71)出願人	520370278		
(31)優先権主張番号	62/927,340		シーフォー セラピューティクス, イン		
(32)優先日	令和1年10月29日(2019.10.29)		コーポレイテッド		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		アメリカ合衆国 0 2 4 7 2 マサチュー		
(31)優先権主張番号	19209344.1		セッツ ウォータータウン アーセナル		
(32)優先日	令和1年11月15日(2019.11.15)	(74)代理人	110000796		
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		弁理士法人三枝国際特許事務所		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA	(72)発明者	デュブレシ, マルティン		
			アメリカ合衆国 0 2 4 7 2 マサチュー		
			最終頁に続く		

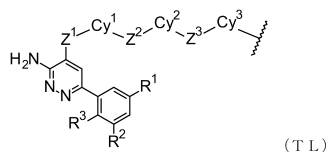
(54)【発明の名称】 がんの治療のための二官能性化合物

(57)【要約】

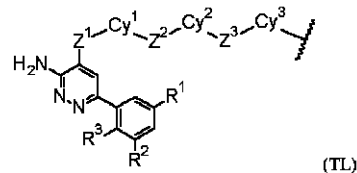
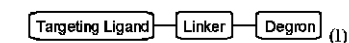
本発明は、式 (I) の二官能性化合物



又はその薬学的に許容される塩を提供する。式 (I) の化合物は、SMARCA2タンパク質の標的化ユビキチン化とそれに続くプロテアソーム分解を介してSMARCA2の分解を引き起こし、したがってがんの治療に有用である。標的化リガンドは式 (TL) のものである。



【選択図】 なし



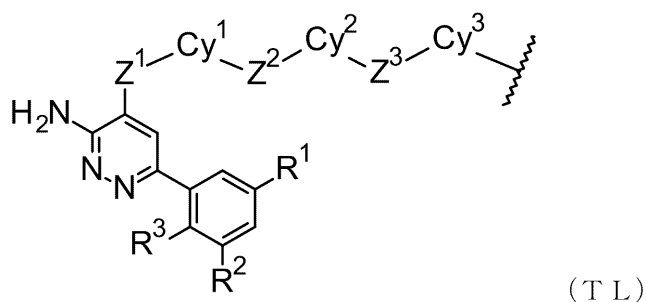
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)



の化合物又はその薬学的に許容される塩であって、ここで、
前記標的化リガンドは式 (TL) :



10

[式中、

20

R^1 及び R^2 は、それぞれ独立して、水素及びハロゲンからなる群から選択され；

R^3 は、アミノ及びヒドロキシからなる群から選択され；

Z^1 は、

(i) 非存在；

(ii) $-O-$ ；又は

(iii) $-O-C_1-C_6$ -アルキルジイル-CH (C_6-C_{10} -アリアル)-
 C_1-C_6 -アルキルジイル-NHC(O)-
であり；

Cy^1 は、1～3個の置換基 R^4 で置換されていてもよい3～14員ヘテロシクリルで
あり；

30

Z^2 は、

(i) 非存在；

(ii) カルボニル；

(iii) $-NH-$ ；

(iv) $-C_1-C_6$ -アルキルジイル-；

(v) $-C_1-C_6$ -アルキルジイル-NH-；

(vi) $-O(CH_2)_a-$ ；

(vii) $-C(O)NH(CH_2)_b-$ ；

(viii) $-(CH_2)_cNHC(O)(CH_2)_dX^1-$ ；

(ix) $-O-C_1-C_6$ -アルキルジイル-C(O)-；

40

(x) $-O-C_1-C_6$ -アルキルジイル-C(O)NH-；又は

(xi) $-CH_2N(C_1-C_6$ -アルキル) CH_2-

であり；

Cy^2 は、

(i) 非存在；

(ii) 1～3個の置換基 R^5 で置換されていてもよい C_6-C_{10} -アリアル；

(iii) 1～3個の置換基 R^6 で置換されていてもよい C_3-C_{10} -シクロアル
キル；

(iv) 1～3個の置換基 R^7 で置換されていてもよい3～14員ヘテロシクリル；

(v) 1～3個の置換基 R^8 で置換されていてもよい5～14員ヘテロアリアル

50

であり；

Z^3 は、

(i) 非存在；

(ii) $-X^2(CH_2)_e-$ ；又は

(iii) $-(CH_2)_eX^2-$

であり；

Cy^3 は、

(i) 非存在；

(ii) 1～3個の置換基 R^9 で置換されていてもよい C_6-C_{10} -アリール；

(iii) 1～3個の置換基 R^{10} で置換されていてもよい C_3-C_{10} -シクロア

10

ルキル；又は

(iv) 1～3個の置換基 R^{11} で置換されていてもよい 3～14員ヘテロシクリル

であり；

{a、b、c、d、及びeは、それぞれ独立して、0、1、2、3、4、5、及び6から選択される整数であり；

X^1 は、

(i) 非存在；

(ii) $-NH-$ ；又は

(iii) $-O-$

であり；

20

X^2 は、

(i) 非存在；

(ii) カルボニル；

(iii) $-O-$ ；又は

(iv) $-NHC(O)-$

であり；

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は、それぞれ独立して、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ、アミノ- C_1-C_6 -アルキル、 $(C_1-C_6$ -アルキル) $_2N-C_1-C_6$ -アルキル、 $(C_1-C_6$ -アルキル) $_2N-C_1-C_6$ -アルコキシ、 C_1-C_6 -アルキル- $NH-C_1-C_6$ -アルキル、 C_1-C_6 -アルキル- $NH-C(O)-$ 、 C_1-C_6 -アルキル- $C(O)-NH-$ 、3～14員ヘテロシクリル、3～14員ヘテロシクリルオキシ、3～14員ヘテロシクリル- C_1-C_6 -アルキル、3～14員ヘテロシクリル- C_1-C_6 -アルコキシ、及び C_6-C_{10} -アリールからなる群から選択される}；且つ

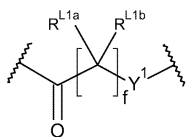
30

波線はリンカーへの結合点を示す]のものであり；

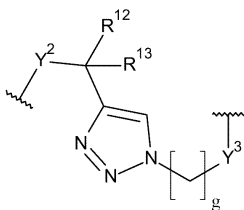
前記リンカーは共有結合であるか、又は式 $L-1 \sim L-23$ ；

40

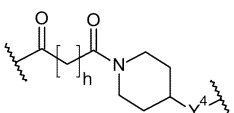
50



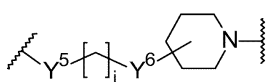
(L-1) 、



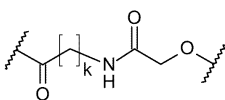
(L-2) 、



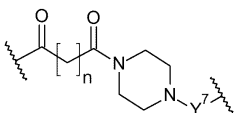
(L-3) 、



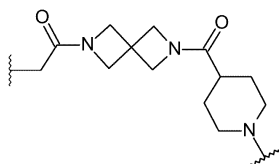
(L-4) 、



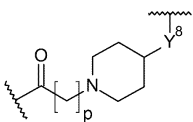
(L-5) 、



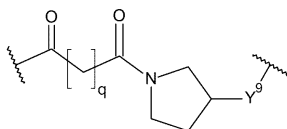
(L-6) 、



(L-7) 、



(L-8) 、



(L-9) 、

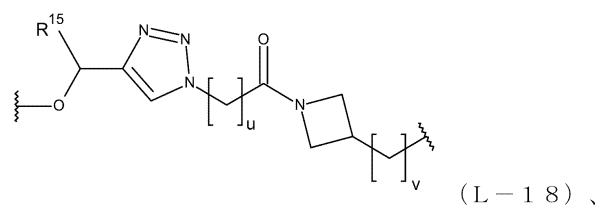
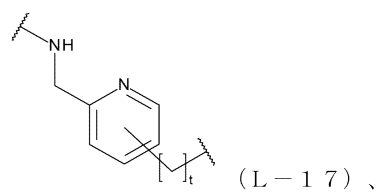
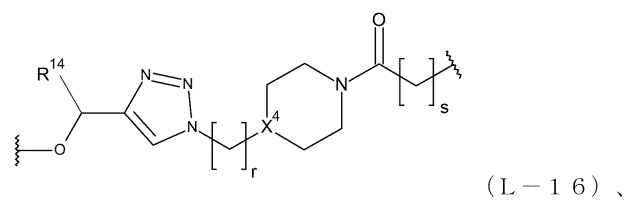
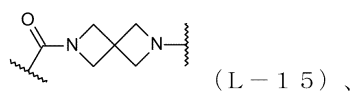
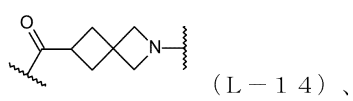
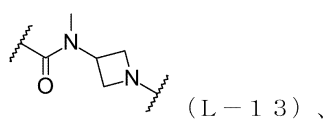
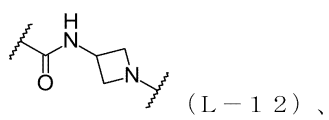
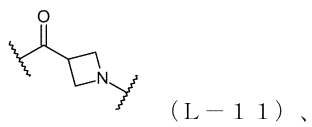
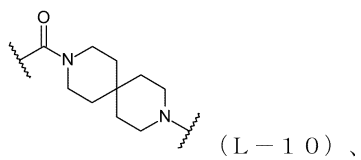
10

20

30

40

50



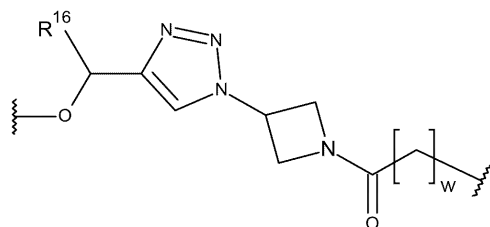
10

20

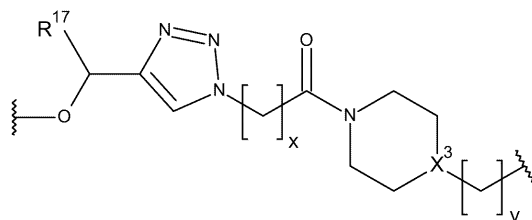
30

40

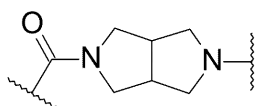
50



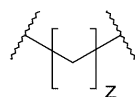
(L-19)、



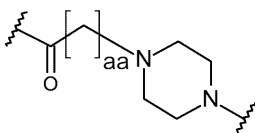
(L-20)、



(L-21)、



(L-22)、



(L-23) ;

(式中、

X^3 及び X^4 は、独立して、 CH 及び N からなる群から選択され；

R^{12} 及び R^{13} は、独立して、水素及び C_1-C_6 -アルキルからなる群から選択され；又は

R^{12} 及び R^{13} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 C_3-C_{10} -シクロアルキル環を形成し；

R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、及び R^{17} は、独立して、水素及び C_1-C_6 -アルキルからなる群から選択され；

R^{L1a} 及び R^{L1b} は、それぞれ独立して、水素、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ、 C_3-C_{10} -シクロアルキル、3~14員ヘテロシクリル、 C_6-C_{10} -アリール、及び5~14員ヘテロアリールからなる群から選択され；

f 、 g 、 h 、 i 、 k 、 m 、 n 、 p 、 q 、 r 、 s 、 t 、 u 、 v 、 w 、 x 、 y 、 z 、及び a は、それぞれ独立して、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、及び14から選択される整数であり；

Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 Y^5 、 Y^6 、 Y^7 、 Y^8 、及び Y^9 は、それぞれ独立して、非存在であるか、あるいは $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_1-C_6-アルキル)-$ 、 $-C_1-C_6-アルキルジイル-$ 、 $-NH-C_1-C_6-アルキルジイル-$ 、 $-O-C_1-C_6-アルキルジイル-$ 、カルボニル、 $-NHC(O)-$ 、 $-N(C_1-C_6-アルキル)-C(O)-$ 、 $-C(O)-N(C_1-C_6-アルキル)-$ 、及び $-C(O)NH-$ からなる群から選択され；

10

20

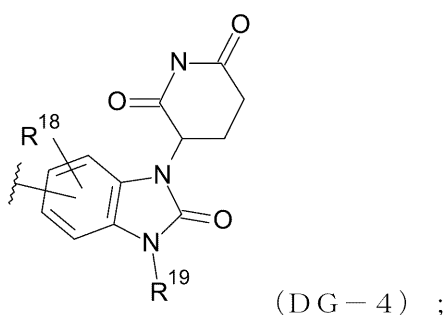
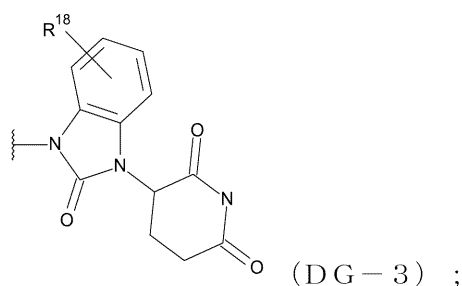
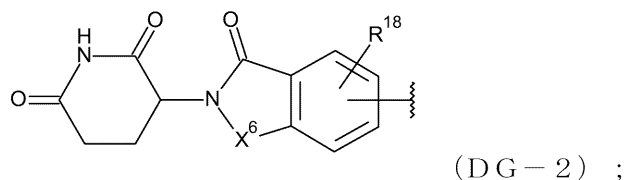
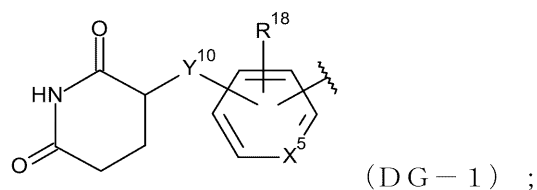
30

40

50

波線の各存在は、リンカーの、標的化リガンド又はデグロンへの結合点を示す）からなる群から選択され；且つ

前記デグロンは、式（D G - 1）、（D G - 2）、（D G - 3）及び（D G - 4）：



10

20

30

{式中、

X⁵は、CH又はNであり；

X⁶は、CH₂又はC(O)であり；

各R¹⁸は、独立して、水素、ハロゲン及びC₁-C₆-アルキルからなる群から選択され；

R¹⁹は、水素及びC₁-C₆-アルキルからなる群から選択され；

Y¹⁰は、共有結合、-O-又は-NR-（ここで、Rは、水素、C₁-C₆-アルキル、ハロ-C₁-C₆-アルキル、C₃-C₁₀-シクロアルキル、3～14員ヘテロシクリル、C₆-C₁₀-アリール、及び5～14員ヘテロアリールからなる群から選択される）であり；

40

波線はリンカーへの結合点を示す）からなる群から選択される、
式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

前記標的化リガンドが、式（TL）〔式中、

R¹及びR²は、それぞれ独立して、水素及びハロゲンからなる群から選択され；

R³は、アミノ及びヒドロキシからなる群から選択され；

Z¹は、

50

(i) 非存在；
 (ii) $-O-$ ；又は
 (iii) $-O-C_1-C_6-$ アルキルジイル-CH (C_6-C_{10} -アリアル) -
 C_1-C_6- アルキルジイル-NHC(O)-
 であり；

Cy¹は、R⁴で置換されていてもよい3～14員ヘテロシクリルであり；

Z²は、

(i) 非存在；
 (ii) カルボニル；
 (iii) $-O(CH_2)_a-$ ；
 (iv) $-C(O)NH(CH_2)_b-$ ；
 (v) $-(CH_2)_cNHC(O)(CH_2)_dX^1-$ ；
 (vi) $-O-C_1-C_6-$ アルキルジイル-C(O)NH-；又は
 (vii) $-CH_2N(C_1-C_6-$ アルキル) CH_2-

10

であり；

Cy²は、

(i) 非存在；
 (ii) R⁵で置換されていてもよい C_6-C_{10} -アリアル；
 (iii) C_3-C_{10} -シクロアルキル；
 (iv) 3～14員ヘテロシクリル；又は
 (v) 5～14員ヘテロアリアル

20

であり；

Z³は、

(i) 非存在；
 (ii) $-X^2(CH_2)_e-$ ；又は
 (iii) $-(CH_2)_eX^2-$

であり；

Cy³は、

(i) 非存在；
 (ii) C_6-C_{10} -アリアル；
 (iii) C_3-C_{10} -シクロアルキル；又は
 (iv) 3～14員ヘテロシクリル

30

であり；

{aは、0、1、又は2であり；

bは、0又は1であり；

c、d、及びeは、それぞれ独立して、0、1、2、及び3から選択される整数であり；

X¹は、

(i) 非存在；
 (ii) $-NH-$ ；又は
 (iii) $-O-$

40

であり；

X²は、

(i) 非存在；
 (ii) カルボニル；
 (iii) $-O-$ ；又は
 (iv) $-NHC(O)-$

であり；

R⁴は、 C_6-C_{10} -アリアルであり；

R⁵は、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、及びハロ- C_1-C_6 -アルキルからなる

50

群から選択される} ; 且つ

波線はリンカーへの結合点を示す]

のものである、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

前記標的化リガンドが、式 (TL) [式中、

R^1 は、水素及びハロゲンからなる群から選択され ;

R^2 は、水素であり ;

R^3 はヒドロキシであり ;

Z^1 は、非存在であり ;

Cy^1 は、 R^4 で置換されていてもよい 3 ~ 14 員ヘテロシクリルであり ;

10

Z^2 は、

(i) 非存在 ;

(ii) カルボニル ; 又は

(iii) $-C(O)NHCH_2-$

であり ;

Cy^2 は、

(i) C_6-C_{10} -アリール ;

(ii) 3 ~ 14 員ヘテロシクリル ; 又は

(iii) 5 ~ 14 員ヘテロアリール

であり ;

20

Z^3 は、 $-X^2(CH_2)_e-$ であり ;

Cy^3 は、3 ~ 14 員ヘテロシクリルであり ;

{ e は、0、1、及び 2 から選択される整数であり ;

X^2 は、

(i) 非存在 ; 又は

(ii) $-O-$

であり ;

R^4 は、 C_6-C_{10} -アリールである} ; 且つ

波線はリンカーへの結合点を示す]

のものである、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 4】

前記標的化リガンドが、式 (TL) [式中、

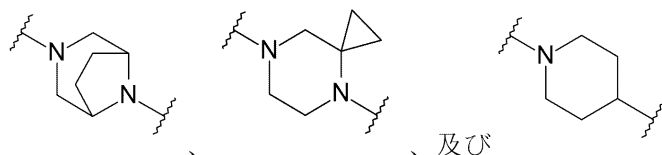
R^1 は、水素及びフルオロからなる群から選択され ;

R^2 は水素であり ;

R^3 はヒドロキシであり ;

Z^1 は、非存在であり ;

Cy^1 は、 R^4 で置換されていてもよい



40

(ここで、各波線は、 Z^2 又は式 (TL) の残りの部分への結合点を示す) からなる群から選択され ;

Z^2 は、

(i) 非存在 ;

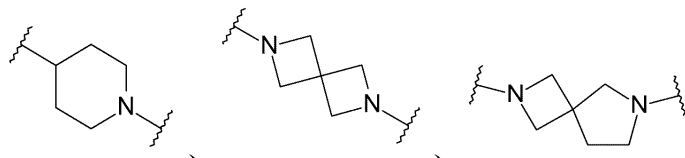
(ii) カルボニル ; 又は

(iii) $-C(O)NHCH_2-$

であり ;

50

Cy²は、
 (i) フェニル；
 (ii)



(ここで、各波線はZ²若しくはZ³への結合点を示す) から選択される3～14員ヘテロシクリル；又は

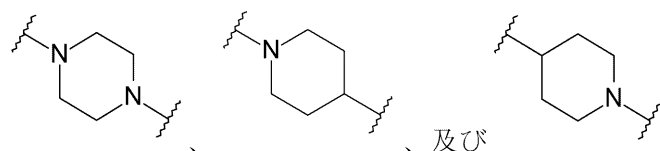
10

(iii) ピリミジニル

であり；

Z³は、-X²(CH₂)_e-であり；

Cy³は、



、及び

20

(ここで、各波線はZ³若しくはリンカーへの結合点を示す) から選択される3～14員ヘテロシクリルであり；

{eは、0、1、及び2から選択される整数であり；

X²は、

(i) 非存在；又は

(ii) -O-

であり；

R⁴は、フェニルである}；且つ

波線はリンカーへの結合点を示す]

30

のものである、請求項1に記載の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項5】

前記リンカーが共有結合であるか、又は式L-1～L-23[式中、

X³及びX⁴は、独立して、CH及びNからなる群から選択され；

R¹²及びR¹³は、独立して、水素及びC₁-C₆-アルキルからなる群から選択され；又は

R¹²及びR¹³は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、C₃-C₁₀-シクロアルキル環を形成し；

R¹⁴は、水素又はC₁-C₆-アルキルであり；

R¹⁵は水素であり；

40

R¹⁶は、C₁-C₆-アルキルであり；

R¹⁷は水素であり；

fは、1、2、5、6、7、8、9から選択される整数であり；

gは、3、6、8、9、10、11、14から選択される整数であり；

hは、2であり、

iは、0、1、2、3から選択される整数であり、

kは、3であり；

mは、1であり；

nは、8及び12から選択される整数であり；

pは、0、1、及び8から選択される整数であり；

50

q は、7 であり；
 r は、0 及び 1 から選択される整数であり；
 s は、4 であり；
 t は、9 であり；
 u は、4 であり；
 v は、1 であり；
 w は、4 であり；
 x は、2 及び 4 から選択される整数であり；
 y は、1 及び 3 から選択される整数であり；
 z は、1 であり；

10

a a は、0、1、及び 8 から選択される整数であり；
 Y^1 は、 $-O-$ 又は $-NH-$ であり；
 Y^2 は、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-C_1-C_6$ -アルキルジイル-又は $-NH-C_1-C_6$ -アルキルジイル-であり；
 Y^3 は、非存在、 $-O-C_1-C_6$ -アルキルジイル-又はカルボニルであり；
 Y^4 は、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_1-C_6$ -アルキル)-又は $-C_1-C_6$ -アルキルジイル-であり；

Y^5 は、非存在又はカルボニルであり；
 Y^6 は、非存在、カルボニル、 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)-N(C_1-C_6$ -アルキル)-又は $-C(O)NH-$ であり；
 Y^7 は、非存在又は $-C_1-C_6$ -アルキルジイル-であり；
 Y^8 は、非存在又は $-O-$ であり；
 Y^9 は、 $-NH-$ であり；且つ

20

波線の各存在は、リンカーの、標的化リガンド又はデグロンへの結合点を示す] からなる群から選択される、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

前記リンカーが共有結合であるか、又は式 L-4、L-8、L-13、及び L-23 [式中、

30

i は、0、2、及び 3 から選択される整数であり；
 p は、0 及び 1 から選択される整数であり；
 a a は、0 であり；
 Y^5 は、非存在であり；

Y^6 は、非存在、カルボニル、 $-O-$ 又は $-C(O)-N(C_1-C_6$ -アルキル)-であり；

Y^8 は、非存在又は $-O-$ であり；且つ

波線の各存在は、リンカーの、標的化リガンド又はデグロンへの結合点を示す] からなる群から選択される、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 7】

前記リンカーが共有結合であるか、又は式 L-4、L-8、L-13、及び L-23 [式中、

i は、0、2、及び 3 から選択される整数であり；
 p は、0 及び 1 から選択される整数であり；
 a a は、0 であり；
 Y^5 は、非存在であり；
 Y^6 は、非存在、カルボニル、 $-O-$ 又は $-C(O)-NCH_3-$ であり；
 Y^8 は、非存在又は $-O-$ であり；且つ

波線の各存在は、リンカーの、標的化リガンド又はデグロンへの結合点を示す] からなる群から選択される、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物又はその薬

50

学的に許容される塩。

【請求項 8】

前記デグロンが、式 (D G - 1) 及び (D G - 2) [式中、

X⁵ は、C H 又は N であり；

X⁶ は、C H₂ 又は C (O) であり；

R¹⁸ は水素であり；

Y¹⁰ は、共有結合、-O- 又は -NH- であり；且つ

波線はリンカーへの結合点を示す] からなる群から選択される、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

前記デグロンが、式 (D G - 1) 及び (D G - 2) [式中、

X⁵ は C H であり；

X⁶ は C (O) であり；

R¹⁸ は水素であり；

Y¹⁰ は、-NH- であり；且つ

波線はリンカーへの結合点を示す] からなる群から選択される、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

前記標的化リガンドが、式 (T L) [式中、

R¹ 及び R² は、それぞれ独立して、水素及びハロゲンからなる群から選択され；

R³ は、アミノ及びヒドロキシからなる群から選択され；

Z¹ は、

(i) 非存在；

(ii) -O-；又は

(iii) -O-C₁-C₆-アルキルジイル-CH (C₆-C₁₀-アリアル)-
C₁-C₆-アルキルジイル-NHC (O)-
であり；

Cy¹ は、R⁴ で置換されていてもよい 3～14 員ヘテロシクリルであり；

Z² は、

(i) 非存在；

(ii) カルボニル；

(iii) -O (CH₂)_a-；

(iv) -C (O) NH (CH₂)_b-；

(v) - (CH₂)_c NHC (O) (CH₂)_d X¹-；

(vi) -O-C₁-C₆-アルキルジイル-C (O) NH-；又は

(vii) -CH₂N (C₁-C₆-アルキル) CH₂-

であり；

Cy² は、

(i) 非存在；

(ii) R⁵ で置換されていてもよい C₆-C₁₀-アリアル；

(iii) C₃-C₁₀-シクロアルキル；

(iv) 3～14 員ヘテロシクリル；又は

(v) 5～14 員ヘテロアリアル

であり；

Z³ は、

(i) 非存在；

(ii) -X² (CH₂)_e-；又は

(iii) - (CH₂)_e X²-

であり；

Cy³ は、

10

20

30

40

50

- (i) 非存在；
- (i i) $C_6 - C_{10}$ - アリール；
- (i i i) $C_3 - C_{10}$ - シクロアルキル；又は
- (i v) 3 ～ 14 員ヘテロシクリル

であり；

{ a は、0、1、又は2であり；

b は、0 又は1であり；

c、d、及びeは、それぞれ独立して、0、1、2、及び3から選択される整数であり；

X^1 は、

- (i) 非存在；
- (i i) - NH -；又は
- (i i i) - O -

であり；

X^2 は、

- (i) 非存在；
- (i i) カルボニル；
- (i i i) - O -；又は
- (i v) - NHC (O) -

であり；

R^4 は、 $C_6 - C_{10}$ - アリールであり；

R^5 は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ - アルキル、及びハロ - $C_1 - C_6$ - アルキルからなる群から選択される}；且つ

波線はリンカーへの結合点を示す] のものであり；

前記リンカーは共有結合であるか、又は式 $L - 1 \sim L - 23$ (式中、

X^3 及び X^4 は、独立して、CH 及び N からなる群から選択され；

R^{12} 及び R^{13} は、独立して、水素及び $C_1 - C_6$ - アルキルからなる群から選択され；又は

R^{12} 及び R^{13} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $C_3 - C_{10}$ - シクロアルキル環を形成し；

R^{14} は、水素又は $C_1 - C_6$ - アルキルであり；

R^{15} は水素であり；

R^{16} は、 $C_1 - C_6$ - アルキルであり；

R^{17} は水素であり；

f は、1、2、5、6、7、8、9から選択される整数であり；

g は、3、6、8、9、10、11、14から選択される整数であり；

h は、2であり、

i は、0、1、2、3から選択される整数であり、

k は、3であり；

m は、1であり；

n は、8 及び 12 から選択される整数であり；

p は、0、1、及び8から選択される整数であり；

q は、7であり；

r は、0 及び 1 から選択される整数であり；

s は、4であり；

t は、9であり；

u は、4であり；

v は、1であり；

w は、4であり；

x は、2 及び 4 から選択される整数であり；

y は、1 及び 3 から選択される整数であり；
 z は、1 であり；
 a は、0、1、及び 8 から選択される整数であり；
 Y^1 は、 $-O-$ 又は $-NH-$ であり；
 Y^2 は、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-C_1-C_6$ -アルキルジイル-又は $-NH-C_1-C_6$ -アルキルジイル-であり；
 Y^3 は、非存在、 $-O-C_1-C_6$ -アルキルジイル-又はカルボニルであり；
 Y^4 は、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_1-C_6\text{-アルキル})-$ 又は $-C_1-C_6$ -アルキルジイル-であり；
 Y^5 は、非存在又はカルボニルであり；
 Y^6 は、非存在、カルボニル、 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)-N(C_1-C_6\text{-アルキル})-$ 又は $-C(O)NH-$ であり；
 Y^7 は、非存在又は $-C_1-C_6$ -アルキルジイル-であり；
 Y^8 は、非存在又は $-O-$ であり；
 Y^9 は、 $-NH-$ であり；且つ
 波線の各存在は、リンカーの、標的化リガンド又はデグロンへの結合点を示す）からなる群から選択され；且つ
 前記デグロンは、式 $(DG-1)$ 及び $(DG-2)$ （式中、
 X^5 は、 CH 又は N であり；
 X^6 は、 CH_2 又は $C(O)$ であり；
 R^{18} は水素であり；
 Y^{10} は、共有結合、 $-O-$ 又は $-NH-$ であり；且つ
 波線はリンカーへの結合点を示す）からなる群から選択される、
 請求項 1 に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩。

10

20

【請求項 11】

前記標的化リガンドが、式 (TL) [式中、
 R^1 は、水素及びハロゲンからなる群から選択され；
 R^2 は水素であり；
 R^3 はヒドロキシであり；
 Z^1 は、非存在であり；
 Cy^1 は、 R^4 で置換されていてもよい 3～14 員ヘテロシクリルであり；
 Z^2 は、
 (i) 非存在；
 (ii) カルボニル；又は
 (iii) $-C(O)NHCH_2-$
 であり；
 Cy^2 は、
 (i) C_6-C_{10} -アリール；
 (ii) 3～14 員ヘテロシクリル；又は
 (iii) 5～14 員ヘテロアリール
 であり；
 Z^3 は、 $-X^2(CH_2)_e-$ であり；
 Cy^3 は、3～14 員ヘテロシクリルであり；
 $\{e$ は、0、1、及び 2 から選択される整数であり；
 X^2 は、
 (i) 非存在；又は
 (ii) $-O-$
 であり；
 R^4 は、 C_6-C_{10} -アリールである}；且つ
 波線はリンカーへの結合点を示す] のものであり；

30

40

50

前記リンカーは共有結合であるか、又は式 L-4、L-8、L-13、及び L-23 (式中、

i は、0、2、及び 3 から選択される整数であり；

p は、0 及び 1 から選択される整数であり；

a a は、0 であり；

Y⁵ は、非存在であり；

Y⁶ は、非存在、カルボニル、-O- 又は -C(O)-N(C₁-C₆-アルキル)- であり；

Y⁸ は、非存在又は -O- であり；且つ

波線の各存在は、リンカーの、標的化リガンド又はデグロンへの結合点を示す) からなる群から選択され；且つ 10

前記デグロンは、式 (DG-1) 及び (DG-2) (式中、

X⁵ は CH であり；

X⁶ は C(O) であり；

R¹⁸ は水素であり；

Y¹⁰ は、-NH- であり；且つ

波線はリンカーへの結合点を示す) からなる群から選択される、
請求項 1 に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 12】

前記標的化リガンドが、式 (TL) [式中、

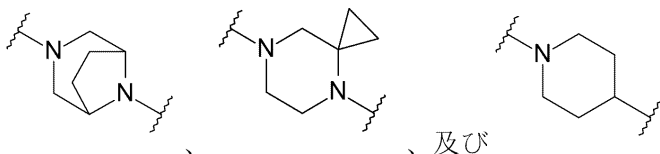
R¹ は、水素及びフルオロからなる群から選択され；

R² は水素であり；

R³ はヒドロキシであり；

Z¹ は、非存在であり；

Cy¹ は、R⁴ で置換されていてもよい



20

30

(ここで、各波線は、Z² 又は式 (TL) の残りの部分への結合点を示す) からなる群から選択され；

Z² は、

(i) 非存在；

(ii) カルボニル；又は

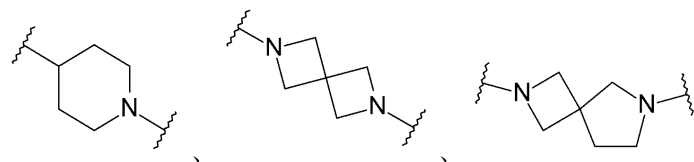
(iii) -C(O)NHCH₂-

であり；

Cy² は、

(i) フェニル；

(ii)



40

(ここで、各波線は Z² 若しくは Z³ への結合点を示す) から選択される 3~14 員ヘテロシクリル；又は

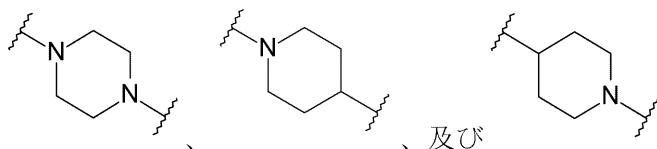
(iii) ピリミジニル

50

であり；

Z^3 は、 $-X^2(CH_2)_e-$ であり；

Cy^3 は、



(ここで、各波線は Z^3 若しくはリンカーへの結合点を示す) から選択される 3 ～ 14 員ヘテロシクリルであり；

{ e は、0、1、及び 2 から選択される整数であり；

X^2 は、

(i) 非存在；又は

(ii) $-O-$

であり；

R^4 は、フェニルである}；且つ

波線はリンカーへの結合点を示す] のものであり；

前記リンカーは共有結合であるか、又は式 L-4、L-8、L-13、及び L-23 (式中、

i は、0、2、及び 3 から選択される整数であり；

p は、0 及び 1 から選択される整数であり；

aa は、0 であり；

Y^5 は、非存在であり；

Y^6 は、非存在、カルボニル、 $-O-$ 又は $-C(O)-NCH_3-$ であり；

Y^8 は、非存在又は $-O-$ であり；且つ

波線の各存在は、リンカーの、標的化リガンド又はデグロンへの結合点を示す) からなる群から選択され；且つ

前記デグロンは、式 (DG-1) 及び (DG-2) (式中、

X^5 は CH であり；

X^6 は C(O) であり；

R^{18} は水素であり；

Y^{10} は、 $-NH-$ であり；且つ

波線はリンカーへの結合点を示す) からなる群から選択される、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 13】

前記式 (I) の化合物が、実施例 1 ～ 204 から選択される、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 14】

前記式 (I) の化合物が、実施例 34、35、36、46、55、84、95、96、100、113、113、114、118、127、142、143、149、149、158、159、161、170、190、及び 191 から選択される、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 15】

治療的活性物質としての使用のための、請求項 1 ～ 14 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 16】

請求項 1 ～ 14 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩と、治療的に不活性な担体とを含む薬学的組成物。

【請求項 17】

10

20

30

40

50

追加の治療剤をさらに含む、請求項 16 に記載の組成物。

【請求項 18】

追加の治療剤が化学療法剤である、請求項 16 に記載の組成物。

【請求項 19】

S M A R C A 2 媒介性障害の治療における使用のための、請求項 1 ～ 14 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 20】

前記 S M A R C A 2 媒介性障害ががんである、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 21】

前記がんが、聴神経腫、急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病（単球性、骨髄芽球性、腺癌、血管肉腫、星状膠細胞腫、骨髄単球性、及び前骨髄球性）、急性 T 細胞白血病、基底細胞癌、胆管癌、膀胱がん、脳がん、乳がん、気管支原性癌、子宮頸がん、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛癌、慢性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性（顆粒球性）白血病、慢性骨髄性白血病、結腸がん、結腸直腸がん、頭蓋咽頭腫、嚢胞腺癌、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、異常増殖性変化（異形成及び化生）、胎児性癌、子宮内膜がん、内皮肉腫、脳室上衣腫、上皮癌、赤白血病、食道がん、エストロゲン受容体陽性乳がん、本態性血小板血症、ユーイング腫瘍、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、生殖細胞精巣がん、膠腫、グリア芽腫、膠肉腫、重鎖病、血管芽細胞腫、肝癌、肝細胞がん、ホルモン不感性前立腺がん、平滑筋肉腫、白血病、脂肪肉腫、肝臓がん、肺がん、リンパ管内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ芽球性白血病、リンパ腫（ホジキン及び非ホジキン；バーキット）、膀胱、胸部、結腸、肺、卵巣、脾臓、前立腺、皮膚及び子宮の悪性腫瘍及び増殖過剰障害、T 細胞又は B 細胞由来のリンパ系悪性腫瘍、髄様癌、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄性白血病、骨髄腫、粘液肉腫、神経芽細胞腫、N U T 正中線癌（N M C）、非小細胞肺癌、乏突起膠腫、口腔がん、骨原性肉腫、卵巣がん、脾がん、乳頭腺癌、乳頭状癌、松果体腫、真性多血症、前立腺がん、直腸がん、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、悪性ラブドイド腫瘍（M R T）、横紋筋肉腫、肉腫、脂腺癌、セミノーマ、皮膚がん、小細胞肺癌、充実性腫瘍（癌及び肉腫）、小細胞肺癌、胃がん、扁平上皮細胞癌、滑膜腫、汗腺癌、甲状腺がん、ワルデンストレーママクログロブリン血症、精巣腫瘍、子宮がん、並びにウィルムス腫瘍からなる群から選択される、請求項 20 に記載の使用のための化合物。

【請求項 22】

前記がんが、肝細胞がん、結腸の悪性腫瘍及び過剰増殖性障害（例えば結腸がん）、肺がん、乳がん、前立腺がん、黒色腫、及び卵巣がんからなる群から選択される、請求項 20 に記載の使用のための化合物。

【請求項 23】

請求項 1 ～ 14 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む、対象における S M A R C A 2 媒介性障害を治療する方法。

【請求項 24】

請求項 22 に記載の方法における、請求項 1 ～ 14 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 25】

対象における S M A R C A 2 媒介性障害を治療するための医薬の製造のための、請求項 1 ～ 14 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 26】

本明細書に記載された発明。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

20

30

40

50

本発明は、標的タンパク質を分解のために E3 ユビキチンリガーゼに動員するように機能する新規の二官能性化合物、並びにその調製方法及び使用に関する。より具体的には、本発明の化合物は、S M A R C A 2 タンパク質の標的化ユビキチン化とそれに続くプロテアソーム分解を介して S M A R C A 2 の分解を引き起こす。したがって、本化合物は、腫瘍及びがんを含む異常な細胞増殖の治療又は予防に有用である。

【背景技術】

【0002】

ほとんどの小分子薬物は、緊密で明確に定められたポケットの中で酵素又は受容体に結合する。一方、タンパク質間相互作用は、それらの大きな接触面と、関与する浅い溝又は平坦な界面のために、小分子を使用して標的にするのが非常に難しいことで知られている。E3 ユビキチンリガーゼ（そのうちヒトでは数百が知られている）は、ユビキチン化に対する基質特異性を付与し、したがって、特定のタンパク質基質に対する特異性のために、一般的なプロテアソーム阻害剤よりも魅力的な治療標的である。E3 リガーゼのリガンドの開発は、タンパク質間相互作用を妨害しなければならないという事実もあり、困難であることが証明されている。しかし、最近の開発により、これらのリガーゼに結合する特異的リガンドが提供されている。例えば、最初の小分子 E3 リガーゼマウスダブルマイニュート 2 ホモログ（mouse double minute 2 homolog）（MDM2）阻害剤であるヌトリン（nutlin）の発見以来、MDM2（すなわち、ヒトダブルマイニュート 2 又は HDM2）E3 リガーゼを標的とする追加の化合物が報告されている（J. Di, et al. Current Cancer Drug Targets (2011), 11 (8), 987-994）。

【0003】

興味深い治療可能性を持つ E3 リガーゼの 1 つは、セレブロン（CRBN）である。CRBN は、抗がんサリドマイド類似体の主要な標的として知られている。CRBN のより高い発現は、がん治療におけるサリドマイド類似体の効率に関連している。

【0004】

小分子によって促進される標的タンパク質分解の分野は、過去数年にわたって集中的に研究されてきた（例えば、Collins et al., Biochem J, 2017, 474 (7), 1127-47）。米国特許出願公開第 2016-0235730 号に記載されているような二官能性化合物は、分解のために内在性タンパク質を E3 ユビキチンリガーゼに動員するように機能する。

【0005】

スイッチ／スクロース非発酵性（SWI／SNF）は、2 つの相互排他的ヘリカーゼ／ATP アーゼ触媒サブユニットの活性を介してクロマチン構造を調節するマルチサブユニット複合体である：SWI／SNF 関連、マトリックス関連、アクチン依存性クロマチン調節因子、サブファミリー A、メンバー 2（S M A R C A 2、B R A H M A 又は B R M）及び SWI／SNF 関連、マトリックス関連、アクチン依存性クロマチン調節因子、サブファミリー A、メンバー 4（S M A R C A 4 又は B R G 1）。コアサブユニットと調節サブユニットは、ATP 加水分解をヒストン-DNA 接触の摂動に結び付け、それによって、転写因子と同族 DNA 要素へのアクセスポイントを提供し、遺伝子の活性化と抑制を促進する。

【0006】

20 種類の標準的な SWI／SNF サブユニットをコードする遺伝子の突然変異は、全てのがんのほぼ 20% で観察され、突然変異の最も高い頻度はラブドイド腫瘍、女性のがん（卵巣がん、子宮がん、子宮頸がん、子宮内膜がんを含む）、肺腺癌、胃腺癌、黒色腫、食道癌、及び腎明細胞癌で観察される。高度の相同性、及びそれらの推定される重複機能を有するにもかかわらず、S M A R C A 2 及び S M A R C A 4 は、がんにおいて異なる役割を有することが報告されている。例えば、S M A R C A 4 は原発腫瘍で頻繁に変異しているが、S M A R C A 2 の不活性化は腫瘍の発生ではまれである。実際、多くの種類のがんが S M A R C A 4 関連であることが示されており（例えば、S M A R C A 4 変異を有

するがん、又は発現の欠如などの S M A R C A 4 欠損を有するがん）、例えば、肺がん（非小細胞肺がん等）が含まれる。

【0007】

S M A R C A 2 は、S M A R C A 4 関連がん細胞株又は S M A R C A 4 変異がん細胞株における最も重要な遺伝子の 1 つとして実証されている。これは、S M A R C A 4 欠損患者集団又は細胞が、S M A R C A 2 活性のみに依存するためである—すなわち、S M A R C A 4 欠損を補うために複合体への S M A R C A 2 の取り込みがより大きくなるためである。したがって、S M A R C A 2 は S M A R C A 4 関連／欠損がんにおいて標的となる可能性がある。細胞死につながる 2 つ（又はそれ以上）の遺伝子の発現の欠損の同時発生は、合成致死性として知られている。したがって、合成致死性は、特定の S M A R C A 2 / S M A R C A 4 関連がんの治療に活用することができる。

10

【0008】

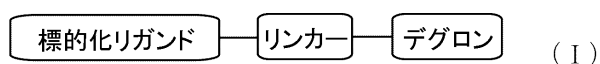
S M A R C A 2（すなわち、B R A H M A 又は B R M）を阻害又は分解することによって治療可能な疾患に対する有効な治療の継続的な必要性が存在する。しかしながら、非特異的効果、及び S M A R C A 2 を標的とし、調節することができないことは、有効な治療の開発に対する障害となっている。そのため、S M A R C A 2 を標的とし、C R B N の基質特異性を活用又は増強する小分子治療剤は非常に有用であろう。

【発明の概要】

【0009】

本発明は、式（I）

20



の二官能性化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、ここで前記標的化リガンド、リンカー及びデグロンは、本明細書に記載されている通りである。

【0010】

さらなる態様では、本発明は、治療的活性物質としての使用のための、本明細書で定義される式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0011】

さらなる態様では、本発明は、本明細書で定義される式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩と、治療的に不活性な担体とを含む薬学的組成物を提供する。

30

【0012】

さらなる態様では、本発明は、S M A R C A 2 媒介性障害、特にがんの治療における使用のための、本明細書で定義される式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0013】

本発明は、式 I の化合物及びその薬学的に許容される塩、上記の化合物の調製、それらを含む医薬及びそれらの製造、並びにがんの治療的及び／又は予防的処置における上記の化合物の使用を提供する。

40

【0014】

定義

本説明で使用される一般用語の以下の定義は、当該用語が単独で現れるか、他のグループと組み合わせて現れるかに関係なく適用される。

【0015】

特に示されない限り、本明細書及び特許請求の範囲を含む本出願において使用される以下の用語は、以下に示す定義を有する。本明細書及び添付の特許請求の範囲において使用される、「a」、「an」、及び「the」という単数形は、文脈による別段の明確な指示がない限り、複数形の参照対象を含むことに留意されたい。

50

【0016】

本明細書で使用される用語「標的化リガンド」（又は標的タンパク質部分又は標的タンパク質リガンド又はリガンド）とは、目的の標的タンパク質、例えばS M A R C A 2などに結合するか又は結合することができる、本明細書で定義される式（T L）の小分子を指す。

【0017】

本明細書で使用される用語「リンカー」とは、標的化リガンドをデグロンと連結するのに役立つ、本明細書で定義される式L-1～L-23から選択される化学部分を指す。

【0018】

デグロンは、リンカー及び標的化リガンドを介して、プロテアソーム分解のために標的タンパク質をユビキチンリガーゼに連結するのに役立つ化合物である。特定の実施態様では、デグロンは、ユビキチンリガーゼに結合することができるか、又は結合する化合物である。さらなる実施態様では、デグロンは、E3ユビキチンリガーゼに結合することができるか、又は結合する化合物である。さらなる実施態様では、デグロンは、セレブロンに結合することができるか、又は結合する化合物である。さらなる実施態様では、デグロンは、サリドマイド又はその誘導体若しくは類似体である。

10

【0019】

本明細書で使用される用語「セレブロン」又は「C R B N」とは、普遍的に発現されるE3リガーゼタンパク質セレブロンを指す。セレブロンは、他の様々なタンパク質をユビキチン化するE3ユビキチンリガーゼ複合体を形成するタンパク質である。セレブロンは、抗がんサリドマイド類似体の主要な標的として知られている。セレブロンのより高い発現は、がん治療におけるサリドマイド類似体の効率と関連している。

20

【0020】

用語「アルキル」とは、単独で、又は他の基と組み合わせて、単一又は複数の分岐を有する直鎖又は分岐であってもよい炭化水素基を表し、ここで、アルキル基は概して、1～6個の炭素原子（C₁₋₆-アルキル）、例えば、メチル（M e）、エチル（E t）、プロピル、イソプロピル（i-プロピル）、n-ブチル、i-ブチル（イソブチル）、2-ブチル（s e c-ブチル）、t-ブチル（t e r t-ブチル）、イソペンチル、2-エチル-プロピル（2-メチル-プロピル）、及び1, 2-ジメチル-プロピルなどを含む。特定の基はメチルである。

30

【0021】

本明細書で使用される用語「アルキルジイル」とは、約1～6個の炭素原子（C_{1-C}₆）の飽和直鎖又は分岐鎖二価炭化水素基を指す。アルキルジイル基の例には、メチレン（-C H₂-）、エチレン（-C H₂C H₂-）、プロピレン（-C H₂C H₂C H₂-）などが挙げられるが、これらに限定されない。アルキルジイル基は、「アルキレン」基と呼ばれることもある。

【0022】

用語「ハロアルキル」とは、単独で、又は他の基と組み合わせて、1つ又は複数のハロゲン、特に1-5ハロゲン、より具体的には1-3ハロゲンによって置換された、本明細書で定義されるアルキルを指す。特定のハロゲンは、フルオロである。例としては、2, 2, 2-トリフルオロエチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチルなどが挙げられる。

40

【0023】

用語「ハロアルコキシ」とは、単独で、又は他の基と組み合わせて、1つ又は複数のハロゲン、特に1-5ハロゲン、より具体的には1-3ハロゲンによって置換された、本明細書で定義されるアルコキシを指す。特定のハロゲンは、フルオロである。例としては、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、フルオロメトキシなどが挙げられる。

【0024】

用語「アミノアルキル」とは、単独で、又は他の基と組み合わせて、1つ又は複数のア

50

ミノ基、特に1-5アミノ基、より具体的には1-3アミノ基によって置換された、本明細書で定義されるアルキルを指す。例としては、2-アミノエチル、アミノメチルなどが挙げられる。

【0025】

用語「シクロアルキル」とは、3～10個の環炭素原子の一価飽和単環式又は二環式炭化水素基、特に3～8個の環炭素原子の一価飽和単環式炭化水素基を意味する。二環式とは、共通の1つ又は複数の炭素原子を有する2つの炭素環からなることを意味し、一方の炭素環は飽和しているが、もう一方は芳香族であり得る。特定のシクロアルキル基は単環式である。単環式シクロアルキルの例は、シクロプロピル、シクロブタニル、シクロペンチル、シクロヘキシル又はシクロヘプチルなどの「C₃₋₇シクロアルキル」である。飽和二環式シクロアルキルの例は、ビスシクロ[2.2.1]ヘプタニル、又はビスシクロ[2.2.2]オクタニルである。1つの環が芳香族である二環式シクロアルキルの例は、1H-インデニル又は1,2,3,4-テトラヒドロナフタレニルである。

10

【0026】

用語「ヒドロキシ」とは、単独で、又は他の基と組み合わせて、OHを指す。

【0027】

用語「アミノ」とは、単独で、又は他の基と組み合わせて、NH₂を指す。

【0028】

用語「シアノ」とは、単独で、又は他の基と組み合わせて、CN（すなわち、ニトリル）を指す。

20

【0029】

用語「カルボニル」とは、単独で、又は他の基と組み合わせて、C(=O)を指す。

【0030】

用語「ハロゲン」とは、単独で、又は他の基と組み合わせて、クロロ(Cl)、ヨード(I)、フルオロ(F)、及びブromo(Br)を示す。特定の基は、Fである。

【0031】

用語「ヘテロアリアル」とは、N、O及びSから選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を含み、残りの環原子が炭素であり、少なくとも1つの環が芳香族である、5～14個の環原子の一価複素環単環式又は二環式環系を意味する。ヘテロアリアル部分の例には、ピロリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、トリアジニル、アゼピニル、ジアゼピニル、イソオキサゾリル、ベンゾフラニル、イソチアゾリル、ベンゾチエニル、インドリニル、インドリル、イソインドリル、イソベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、プリニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、又は2,3-ジヒドロピロロ[2,3-b]ピリジニルが含まれる。具体的な例としては、ベンズイミダゾリル、ピリジニル、チアゾール、インドリニル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、3,4-ジヒドロキノリニル、ベンゾフラニル、フラニル、イミダゾリル、イソインドリル、及びキノリニルが挙げられる。

30

40

【0032】

用語「ヘテロシクリル」とは、N、O、及びSから選択される1、2、又は3個の環ヘテロ原子を含み、残りの環原子が炭素である、3～14個の環原子からなる一価の飽和又は部分的に不飽和の単環式又は二環式環系を意味する。単環式飽和ヘテロシクリルの例には、アゼチジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、ペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ペペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、1,1-ジオキソチオモルホリン-4-イル、アゼパニル、ジアゼパニル、ホモペペラジニル、又はオキサゼパニルが挙げられる。二環式

50

飽和ヘテロシクリルの例には、8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクチル、キヌクリジニル、8-オキサ-3-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクチル、9-アザ-ビシクロ[3.3.1]ノニル、3-オキサ-9-アザ-ビシクロ[3.3.1]ノニル、又は3-チア-9-アザ-ビシクロ[3.3.1]ノニルが挙げられる。部分不飽和ヘテロシクロアルキルの例には、ジヒドロフリル、イミダゾリニル、ジヒドロ-オキサゾリル、テトラヒドロ-ピリジニル、又はジヒドロピラニルが挙げられる。具体的な例としては、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、及び3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタニルが挙げられる。

【0033】

用語「ヘテロシクリロキシ」とは、単独で、又は他の基と組み合わせて、-O-ヘテロシクリル基、例えば、ピロリジニルオキシ、ピペリジルオキシ、モルホリニルオキシなどを表す。

10

【0034】

用語「アルコキシ」とは、単独で、又は他の基と組み合わせて、単一又は複数の分岐を有する直鎖又は分岐であってもよい-O-C₁₋₆-アルキル基を表し、ここで、アルキル基は概して、1~6個の炭素原子(C₁₋₆-アルコキシ)、例えば、メトキシ(OMe、MeO)、エトキシ(OEt)、プロポキシ、イソプロポキシ(i-プロポキシ)、n-ブトキシ、i-ブトキシ(イソ-ブトキシ)、2-ブトキシ(sec-ブトキシ)、t-ブトキシ(tert-ブトキシ)、及びイソペンチルオキシ(i-ペンチルオキシ)などを含む。特定の「C₁₋₆-アルコキシ」は、1~4個の炭素原子を有する基である。特定の基は、メトキシである。

20

【0035】

用語「アリール」とは、6~10個の炭素環原子を含む一価芳香族炭素環の単環式又は二環式環系を意味する。アリール部分の例としては、フェニル(Ph)及びナフチルが挙げられる。特定の「アリール」は、フェニルである。

【0036】

用語「薬学的に許容される」とは、一般的に安全であり、無毒であり、かつ生物学的にもそうでなければ望ましくないこともなく、獣医学的及びヒト薬学的使用に許容される、薬学的組成物を調製するのに有用な材料の属性を示す。

【0037】

用語「薬学的に許容される塩」とは、ヒト及び動物の組織と接触して使用するのに好適な塩を指す。無機酸及び有機酸との好適な塩の例には、酢酸、クエン酸、蟻酸、フマル酸、塩酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、硝酸、リン酸、p-トルエンスルホン酸、コハク酸、硫酸(sulfuric acid)(硫酸(sulphuric acid))、酒石酸、及びトリフルオロ酢酸などがあるが、これらに限定されない。特定の酸は、蟻酸、トリフルオロ酢酸、及び塩酸である。特定の酸は、塩酸、トリフルオロ酢酸、及びフマル酸である。

30

【0038】

用語「本明細書で定義される」及び「本明細書に記載される」とは、変数に言及する場合、変数の広範な定義、並びにもしあれば、具体的な、より具体的な、及び最も具体的な定義を参照により組み込む。

40

【0039】

用語「処理すること」、「接触すること」、及び「反応すること」とは、化学反応に言及する場合、2つ以上の試薬を適切な条件下において添加又は混合して、示された及び／又は所望の生成物を生成することを意味する。示された及び／又は所望の生成物を生成する反応は、最初に加えられた2つの試薬の組み合わせから必ずしも直接的に生じるわけではなく、すなわち、示された及び／又は所望の生成物の形成を最終的にもたらし混合物中で生成される1つ以上の中間体が存在し得ることを理解されたい。

【0040】

用語「芳香族」とは、文献において、特に、IUPAC-Compendium of

50

Chemical Terminology, 2nd Edition, A. D. McNaught & A. Wilkinson (Eds). Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997) において定義されている芳香族性の従来の考え方を意味する。

【0041】

用語「治療的に不活性な担体」とは、治療活性を有さず、かつ医薬製品を処方する際に使用される崩壊剤、結合剤、充填剤、溶媒、緩衝液、等張化剤、安定剤、抗酸化剤、界面活性剤、又は潤滑剤のような無毒の任意の成分を示す。

【0042】

化学構造中にキラル炭素が存在する場合はいつでも、そのキラル炭素に関連する全ての立体異性体が、純粋な立体異性体及びその混合物として構造中に包含されることが意図される。

10

【0043】

全ての別々の実施態様は組み合わせることができる。

【0044】

用語「治療」とは、本明細書で使用される場合、以下を含む：（１）状態、障害若しくは症状を抑制すること（例えば、疾患の発症又は維持療法の場合には疾患の再発、疾患の少なくとも１つの臨床症候又は無症状性症候の発症を停止、低減又は遅延させること）；及び／又は（２）症状を緩和すること（すなわち、状態、障害若しくは症状、又はその臨床症候若しくは無症状性症候の少なくとも１つの退行を引き起こすこと）。治療されるべき患者に対する利益は、統計的に有意であるか、又は少なくとも患者若しくは医師にとって認識可能であるかのいずれかである。しかしながら、疾患を治療するために患者に医薬が投与される場合、転帰は必ずしも有効な治療でなくともよいことが理解されるであろう。

20

【0045】

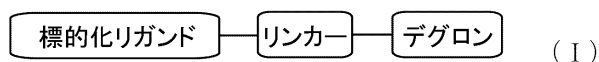
用語「がん」とは、新生物又は腫瘍の存在を特徴とする疾患であって、細胞の異常で制御不能な増殖に起因する疾患を指す（そのような細胞は「がん細胞」である）。本明細書で使用される場合、がんという用語は、肝細胞がん、結腸の悪性腫瘍及び過剰増殖性障害（結腸がん）、肺がん、乳がん、前立腺がん、黒色腫、及び卵巣がんを明示的に含むが、これらに限定されない。

30

【0046】

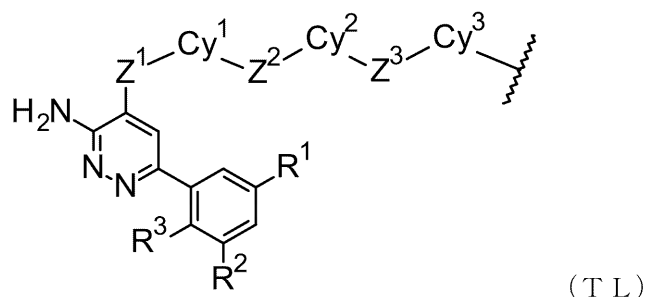
本発明の化合物

第１の態様（Ａ１）では、本発明は、式（Ｉ）



の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、ここで、前記標的化リガンドは式（ＴＬ）：

40



【式中、

50

R^1 及び R^2 は、それぞれ独立して、水素及びハロゲンからなる群から選択され；

R^3 は、アミノ及びヒドロキシからなる群から選択され；

Z^1 は、

(i) 非存在；

(ii) $-O-$ ；又は

(iii) $-O-C_1-C_6$ -アルキルジイル- $CH(C_6-C_{10}$ -アリアル)-
 C_1-C_6 -アルキルジイル-NHC(O)-
 であり；

Cy^1 は、1～3個の置換基 R^4 で置換されていてもよい3～14員ヘテロシクリルで
 あり；

Z^2 は、

(i) 非存在；

(ii) カルボニル；

(iii) $-NH-$ ；

(iv) $-C_1-C_6$ -アルキルジイル-；

(v) $-C_1-C_6$ -アルキルジイル-NH-；

(vi) $-O(CH_2)_a-$ ；

(vii) $-C(O)NH(CH_2)_b-$ ；

(viii) $-(CH_2)_cNHC(O)(CH_2)_dX^1-$ ；

(ix) $-O-C_1-C_6$ -アルキルジイル- $C(O)-$ ；

(x) $-O-C_1-C_6$ -アルキルジイル- $C(O)NH-$ ；又は

(xi) $-CH_2N(C_1-C_6$ -アルキル) CH_2-

であり；

Cy^2 は、

(i) 非存在；

(ii) 1～3個の置換基 R^5 で置換されていてもよい C_6-C_{10} -アリアル；

(iii) 1～3個の置換基 R^6 で置換されていてもよい C_3-C_{10} -シクロアル
 キル；

(iv) 1～3個の置換基 R^7 で置換されていてもよい3～14員ヘテロシクリル；

又は

(v) 1～3個の置換基 R^8 で置換されていてもよい5～14員ヘテロアリアル

であり；

Z^3 は、

(i) 非存在；

(ii) $-X^2(CH_2)_e-$ ；又は

(iii) $-(CH_2)_eX^2-$

であり；

Cy^3 は、

(i) 非存在；

(ii) 1～3個の置換基 R^9 で置換されていてもよい C_6-C_{10} -アリアル；

(iii) 1～3個の置換基 R^{10} で置換されていてもよい C_3-C_{10} -シクロア
 ルキル；又は

(iv) 1～3個の置換基 R^{11} で置換されていてもよい3～14員ヘテロシクリル

であり；

{a、b、c、d、及びeは、それぞれ独立して、0、1、2、3、4、5、及び6か
 ら選択される整数であり；

X^1 は、

(i) 非存在；

(ii) $-NH-$ ；又は

(iii) $-O-$

10

20

30

40

50

であり；

X² は、

(i) 非存在；

(ii) カルボニル；

(iii) -O-；又は

(iv) -NHC(O)-

であり；

R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、及びR¹¹は、それぞれ独立して、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハロゲン、C₁-C₆-アルキル、C₁-C₆-アルコキシ、ハロ-C₁-C₆-アルキル、ハロ-C₁-C₆-アルコキシ、アミノ-C₁-C₆-アルキル、(C₁-C₆-アルキル)₂N-C₁-C₆-アルキル、(C₁-C₆-アルキル)₂N-C₁-C₆-アルコキシ、C₁-C₆-アルキル-NH-C₁-C₆-アルキル、C₁-C₆-アルキル-NH-C(O)-、C₁-C₆-アルキル-C(O)-NH-、3～14員ヘテロシクリル、3～14員ヘテロシクリルオキシ、3～14員ヘテロシクリル-C₁-C₆-アルキル、3～14員ヘテロシクリル-C₁-C₆-アルコキシ、及びC₆-C₁₀-アリールからなる群から選択される}；且つ

波線はリンカーへの結合点を示す]のものであり；

前記リンカーは共有結合であるか、又は式L-1～L-23；

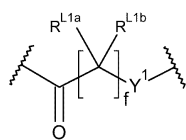
10

20

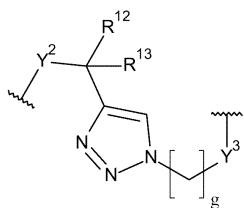
30

40

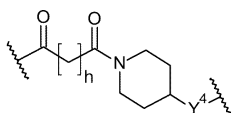
50



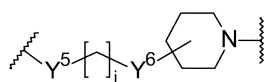
(L-1) 、



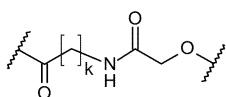
(L-2) 、



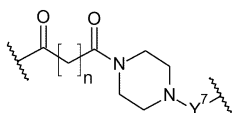
(L-3) 、



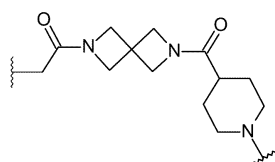
(L-4) 、



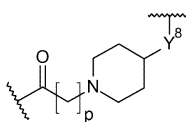
(L-5) 、



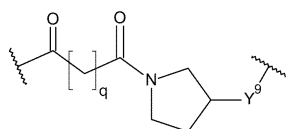
(L-6) 、



(L-7) 、



(L-8) 、



(L-9) 、

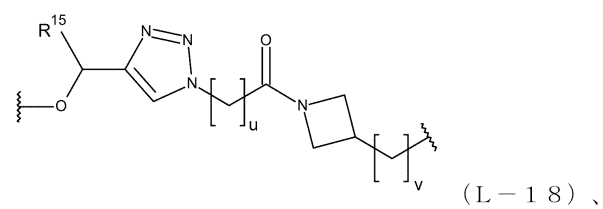
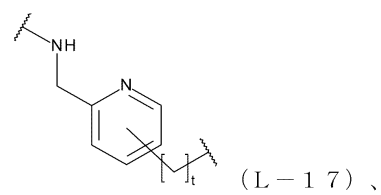
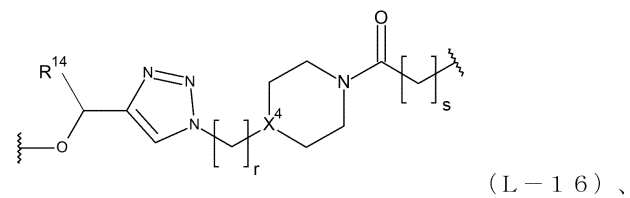
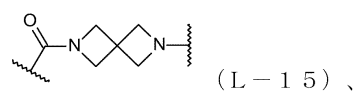
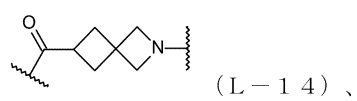
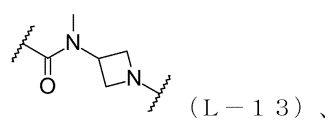
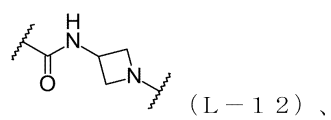
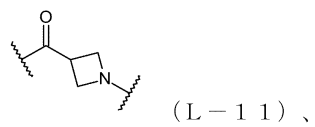
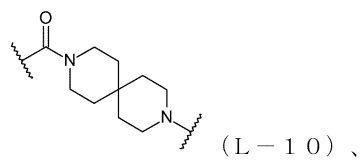
10

20

30

40

50



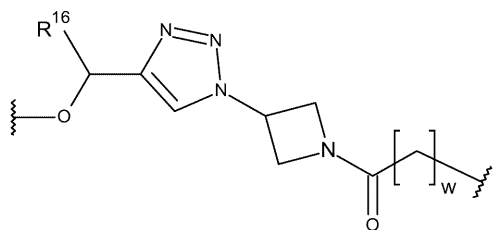
10

20

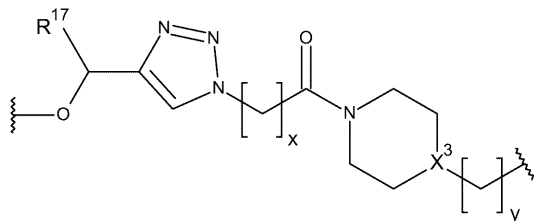
30

40

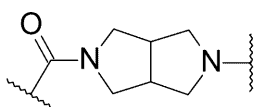
50



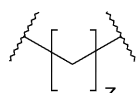
(L-19)、



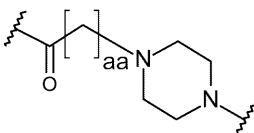
(L-20)、



(L-21)、



(L-22)、



(L-23)；

(式中、

X^3 及び X^4 は、独立して、 CH 及び N からなる群から選択され；

R^{12} 及び R^{13} は、独立して、水素及び C_1-C_6 -アルキルからなる群から選択され；又は

R^{12} 及び R^{13} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 C_3-C_{10} -シクロアルキル環を形成し；

R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、及び R^{17} は、独立して、水素及び C_1-C_6 -アルキルからなる群から選択され；

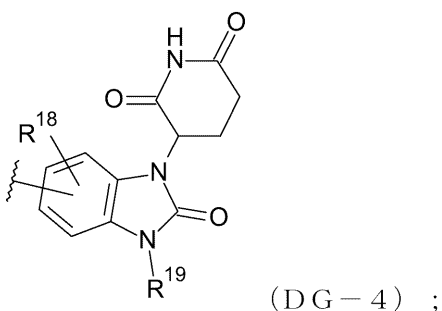
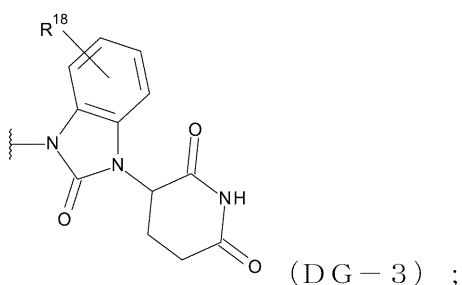
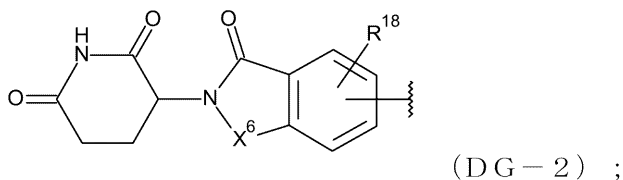
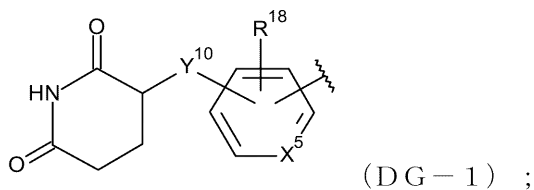
R^{L1a} 及び R^{L1b} は、それぞれ独立して、水素、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ、 C_3-C_{10} -シクロアルキル、3~14員ヘテロシクリル、 C_6-C_{10} -アリール、及び5~14員ヘテロアリールからなる群から選択され；

f 、 g 、 h 、 i 、 k 、 m 、 n 、 p 、 q 、 r 、 s 、 t 、 u 、 v 、 w 、 x 、 y 、 z 、及び a は、それぞれ独立して、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、及び14から選択される整数であり；

Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 Y^5 、 Y^6 、 Y^7 、 Y^8 、及び Y^9 は、それぞれ独立して、非存在であるか、あるいは $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_1-C_6-アルキル)-$ 、 $-C_1-C_6-アルキルジイル-$ 、 $-NH-C_1-C_6-アルキルジイル-$ 、 $-O-C_1-C_6-アルキルジイル-$ 、カルボニル、 $-NHC(O)-$ 、 $-N(C_1-C_6-アルキル)-C(O)-$ 、 $-C(O)-N(C_1-C_6-アルキル)-$ 、及び $-C(O)NH-$ からなる群から選択され；

波線の各存在は、リンカーの、標的化リガンド又はデグロンへの結合点を示す）からなる群から選択され；且つ

前記デグロンは、式（D G - 1）、（D G - 2）、（D G - 3）及び（D G - 4）：



10

20

30

{式中、

X⁵は、CH又はNであり；

X⁶は、CH₂又はC(O)であり；

各R¹⁸は、独立して、水素、ハロゲン及びC₁-C₆-アルキルからなる群から選択され；

R¹⁹は、水素及びC₁-C₆-アルキルからなる群から選択され；

Y¹⁰は、共有結合、-O-又は-NR-（ここで、Rは、水素、C₁-C₆-アルキル、ハロ-C₁-C₆-アルキル、C₃-C₁₀-シクロアルキル、3～14員ヘテロシクリル、C₆-C₁₀-アリール、及び5～14員ヘテロアリールからなる群から選択される）であり；

波線はリンカーへの結合点を示す）からなる群から選択される。

【0047】

一実施態様では、本発明は、本明細書に記載の式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、ここで、前記標的化リガンドは、式（TL）〔式中、

R¹及びR²は、それぞれ独立して、水素及びハロゲンからなる群から選択され；

R³は、アミノ及びヒドロキシからなる群から選択され；

Z¹は、

40

50

(i) 非存在；
 (ii) $-O-$ ；又は
 (iii) $-O-C_1-C_6-$ アルキルジイル-CH (C_6-C_{10} -アリアル) -
 C_1-C_6- アルキルジイル-NHC(O)-
 であり；

Cy¹は、R⁴で置換されていてもよい3～14員ヘテロシクリルであり；

Z²は、

(i) 非存在；
 (ii) カルボニル；
 (iii) $-O(CH_2)_a-$ ；
 (iv) $-C(O)NH(CH_2)_b-$ ；
 (v) $-(CH_2)_cNHC(O)(CH_2)_dX^1-$ ；
 (vi) $-O-C_1-C_6-$ アルキルジイル- $C(O)NH-$ ；又は
 (vii) $-CH_2N(C_1-C_6-$ アルキル) CH_2-

10

であり；

Cy²は、

(i) 非存在；
 (ii) R⁵で置換されていてもよい C_6-C_{10} -アリアル；
 (iii) C_3-C_{10} -シクロアルキル；
 (iv) 3～14員ヘテロシクリル；又は
 (v) 5～14員ヘテロアリアル

20

であり；

Z³は、

(i) 非存在；
 (ii) $-X^2(CH_2)_e-$ ；又は
 (iii) $-(CH_2)_eX^2-$

であり；

Cy³は、

(i) 非存在；
 (ii) C_6-C_{10} -アリアル；
 (iii) C_3-C_{10} -シクロアルキル；又は
 (iv) 3～14員ヘテロシクリル

30

であり；

{aは、0、1、又は2であり；

bは、0又は1であり；

c、d、及びeは、それぞれ独立して、0、1、2、及び3から選択される整数であり；

X¹は、

(i) 非存在；
 (ii) $-NH-$ ；又は
 (iii) $-O-$

40

であり；

X²は、

(i) 非存在；
 (ii) カルボニル；
 (iii) $-O-$ ；又は
 (iv) $-NHC(O)-$

であり；

R⁴は、 C_6-C_{10} -アリアルであり；

R⁵は、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、及びハロ- C_1-C_6 -アルキルからなる

50

群から選択される} ; 且つ

波線はリンカーへの結合点を示す]

のものである。

【0048】

好ましい実施態様では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、ここで、前記標的化リガンドは、式 (TL) [式中、

R^1 は、水素及びハロゲンからなる群から選択され；

R^2 は、水素であり；

R^3 は、ヒドロキシであり；

Z^1 は、非存在であり；

Cy^1 は、 R^4 で置換されていてもよい 3 ~ 14 員ヘテロシクリルであり；

Z^2 は、

(i) 非存在；

(ii) カルボニル；又は

(iii) $-C(O)NHCH_2-$

であり；

Cy^2 は、

(i) $C_6 - C_{10}$ -アリール；

(ii) 3 ~ 14 員ヘテロシクリル；又は

(iii) 5 ~ 14 員ヘテロアリール

であり；

Z^3 は、 $-X^2(CH_2)_e-$ であり；

Cy^3 は、3 ~ 14 員ヘテロシクリルであり；

{ e は、0、1、及び 2 から選択される整数であり；

X^2 は、

(i) 非存在；又は

(ii) $-O-$

であり；

R^4 は、 $C_6 - C_{10}$ -アリールである} ; 且つ

波線はリンカーへの結合点を示す]

のものである。

【0049】

好ましい実施態様では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、ここで、前記標的化リガンドは、式 (TL) [式中、

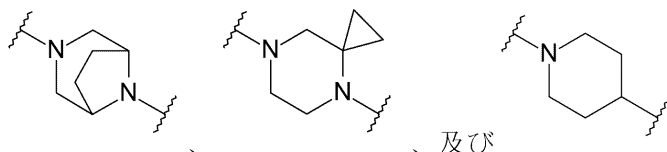
R^1 は、水素及びフルオロからなる群から選択され；

R^2 は、水素であり；

R^3 は、ヒドロキシであり；

Z^1 は、非存在であり；

Cy^1 は、 R^4 で置換されていてもよい



10

20

30

40

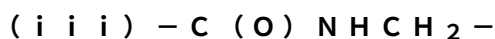
(ここで、各波線は、 Z^2 又は式 (TL) の残りの部分への結合点を示す) からなる群から選択され；

Z^2 は、

(i) 非存在；

(ii) カルボニル；又は

50

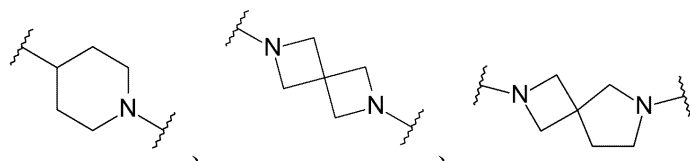


であり；

Cy²は、

(i) フェニル；

(ii)



10

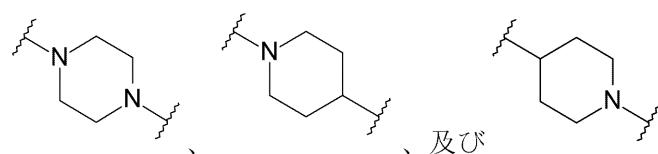
(ここで、各波線はZ²若しくはZ³への結合点を示す)から選択される3～14員ヘテロシクリル；又は

(iii) ピリミジニル

であり；

Z³は、-X²(CH₂)_e-であり；

Cy³は、



20

(ここで、各波線はZ³若しくはリンカーへの結合点を示す)から選択される3～14員ヘテロシクリルであり；

{eは、0、1、及び2から選択される整数であり；

X²は、

(i) 非存在；又は

(ii) -O-

であり；

R⁴は、フェニルである}；且つ

波線はリンカーへの結合点を示す]

のものである。

【0050】

一実施態様では、本発明は、本明細書に記載の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、ここで、前記リンカーは共有結合であるか、又は式L-1～L-23(式中、

X³及びX⁴は、独立して、CH及びNからなる群から選択され；

R¹²及びR¹³は、独立して、水素及びC₁-C₆-アルキルからなる群から選択され；又は

R¹²及びR¹³は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、C₃-C₁₀-シクロアルキル環を形成し；

R¹⁴は、水素又はC₁-C₆-アルキルであり；

R¹⁵は、水素であり；

R¹⁶は、C₁-C₆-アルキルであり；

R¹⁷は、水素であり；

fは、1、2、5、6、7、8、9から選択される整数であり；

gは、3、6、8、9、10、11、14から選択される整数であり；

hは、2であり、

iは、0、1、2、3から選択される整数であり、

30

40

50

k は、3 であり；
 m は、1 であり；
 n は、8 及び 12 から選択される整数であり；
 p は、0、1、及び 8 から選択される整数であり；
 q は、7 であり；
 r は、0 及び 1 から選択される整数であり；
 s は、4 であり；
 t は、9 であり；
 u は、4 であり；
 v は、1 であり；
 w は、4 であり；
 x は、2 及び 4 から選択される整数であり；
 y は、1 及び 3 から選択される整数であり；
 z は、1 であり；

10

aa は、0、1、及び 8 から選択される整数であり；
 Y^1 は、 $-O-$ 又は $-NH-$ であり；
 Y^2 は、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-C_1-C_6$ -アルキルジイル-又は $-NH-C_1-C_6$ -アルキルジイル-であり；
 Y^3 は、非存在、 $-O-C_1-C_6$ -アルキルジイル-又はカルボニルであり；
 Y^4 は、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_1-C_6$ -アルキル)-又は $-C_1-C_6$ -アルキルジイル-であり；
 Y^5 は、非存在又はカルボニルであり；
 Y^6 は、非存在、カルボニル、 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)-N(C_1-C_6$ -アルキル)-又は $-C(O)NH-$ であり；
 Y^7 は、非存在又は $-C_1-C_6$ -アルキルジイル-であり；
 Y^8 は、非存在又は $-O-$ であり；
 Y^9 は、 $-NH-$ であり；且つ

20

波線の各存在は、リンカーの、標的化リガンド又はデグロンへの結合点を示す) からなる群から選択される。

【0051】

30

好ましい実施態様では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、ここで、前記リンカーは共有結合であるか、又は式 L-4、L-8、L-13、及び L-23 (式中、

i は、0、2、及び 3 から選択される整数であり；
 p は、0 及び 1 から選択される整数であり；
 aa は、0 であり；

Y^5 は、非存在であり；
 Y^6 は、非存在、カルボニル、 $-O-$ 又は $-C(O)-N(C_1-C_6$ -アルキル)-であり；

Y^8 は、非存在又は $-O-$ であり；且つ

40

波線の各存在は、リンカーの、標的化リガンド又はデグロンへの結合点を示す) からなる群から選択される。

【0052】

特に好ましい実施態様では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、ここで、前記リンカーは共有結合であるか、又は式 L-4、L-8、L-13、及び L-23 (式中、

i は、0、2、及び 3 から選択される整数であり；
 p は、0 及び 1 から選択される整数であり；
 aa は、0 であり；

Y^5 は、非存在であり；

50

Y^6 は、非存在、カルボニル、 $-O-$ 又は $-C(O)-NCH_3-$ であり；

Y^8 は、非存在又は $-O-$ であり；且つ

波線の各存在は、リンカーの、標的化リガンド又はデグロンへの結合点を示す）からなる群から選択される。

【0053】

一実施態様では、本発明は、本明細書に記載の式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、ここで、前記デグロンは、式（DG-1）及び（DG-2）（式中、

X^5 は、 CH 又は N であり；

X^6 は、 CH_2 又は $C(O)$ であり；

R^{18} は、水素であり；

Y^{10} は、共有結合、 $-O-$ 又は $-NH-$ であり；且つ

波線はリンカーへの結合点を示す）からなる群から選択される。

10

【0054】

好ましい実施態様では、本発明は、本明細書に記載の式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、ここで、前記デグロンは、式（DG-1）及び（DG-2）（式中、

X^5 は、 CH であり；

X^6 は、 $C(O)$ であり；

R^{18} は、水素であり；

Y^{10} は、 $-NH-$ であり；且つ

波線はリンカーへの結合点を示す）からなる群から選択される。

20

【0055】

一実施態様では、本発明は、本明細書に記載の式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、ここで、前記標的化リガンドは、式（TL）〔式中、

R^1 及び R^2 は、それぞれ独立して、水素及びハロゲンからなる群から選択され；

R^3 は、アミノ及びヒドロキシからなる群から選択され；

Z^1 は、

(i) 非存在；

(ii) $-O-$ ；又は

(iii) $-O-C_1-C_6$ -アルキルジイル- $CH(C_6-C_{10}$ -アリアル)-

30

C_1-C_6 -アルキルジイル- $NHC(O)-$ であり；

Cy^1 は、 R^4 で置換されていてもよい3～14員ヘテロシクリルであり；

Z^2 は、

(i) 非存在；

(ii) カルボニル；

(iii) $-O(CH_2)_a-$ ；

(iv) $-C(O)NH(CH_2)_b-$ ；

(v) $-(CH_2)_cNHC(O)(CH_2)_dX^1-$ ；

(vi) $-O-C_1-C_6$ -アルキルジイル- $C(O)NH-$ ；又は

(vii) $-CH_2N(C_1-C_6$ -アルキル) CH_2-

40

であり；

Cy^2 は、

(i) 非存在；

(ii) R^5 で置換されていてもよい C_6-C_{10} -アリアル；

(iii) C_3-C_{10} -シクロアルキル；

(iv) 3～14員ヘテロシクリル；又は

(v) 5～14員ヘテロアリアル

であり；

Z^3 は、

50

(i) 非存在；
 (ii) $-X^2(CH_2)_e-$ ；又は
 (iii) $-(CH_2)_eX^2-$

であり；

Cy^3 は、

(i) 非存在；
 (ii) C_6-C_{10} -アリール；
 (iii) C_3-C_{10} -シクロアルキル；又は
 (iv) 3～14員ヘテロシクリル

であり；

{aは、0、1、又は2であり；

bは、0又は1であり；

c、d、及びeは、それぞれ独立して、0、1、2、及び3から選択される整数であり

；

X^1 は、

(i) 非存在；
 (ii) $-NH-$ ；又は
 (iii) $-O-$

であり；

X^2 は、

(i) 非存在；
 (ii) カルボニル；
 (iii) $-O-$ ；又は
 (iv) $-NHC(O)-$

であり；

R^4 は、 C_6-C_{10} -アリールであり；

R^5 は、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、及びハロ- C_1-C_6 -アルキルからなる群から選択される}；且つ

波線はリンカーへの結合点を示す]のものであり；

前記リンカーは共有結合であるか、又は式 $L-1 \sim L-23$ (式中、

X^3 及び X^4 は、独立して、CH及びNからなる群から選択され；

R^{12} 及び R^{13} は、独立して、水素及び C_1-C_6 -アルキルからなる群から選択され；又は

R^{12} 及び R^{13} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 C_3-C_{10} -シクロアルキル環を形成し；

R^{14} は、水素又は C_1-C_6 -アルキルであり；

R^{15} は、水素であり；

R^{16} は、 C_1-C_6 -アルキルであり；

R^{17} は、水素であり；

fは、1、2、5、6、7、8、9から選択される整数であり；

gは、3、6、8、9、10、11、14から選択される整数であり；

hは、2であり、

iは、0、1、2、3から選択される整数であり、

kは、3であり；

mは、1であり；

nは、8及び12から選択される整数であり；

pは、0、1、及び8から選択される整数であり；

qは、7であり；

rは、0及び1から選択される整数であり；

sは、4であり；

10

20

30

40

50

t は、9 であり；
 u は、4 であり；
 v は、1 であり；
 w は、4 であり；
 x は、2 及び 4 から選択される整数であり；
 y は、1 及び 3 から選択される整数であり；
 z は、1 であり；
 a は、0、1、及び 8 から選択される整数であり；
 Y^1 は、 $-O-$ 又は $-NH-$ であり；
 Y^2 は、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-C_1-C_6$ -アルキルジイル-又は $-NH-C_1-C_6$ -アルキルジイル-であり；
 Y^3 は、非存在、 $-O-C_1-C_6$ -アルキルジイル-又はカルボニルであり；
 Y^4 は、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_1-C_6$ -アルキル)-又は $-C_1-C_6$ -アルキルジイル-であり；
 Y^5 は、非存在又はカルボニルであり；
 Y^6 は、非存在、カルボニル、 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)-N(C_1-C_6$ -アルキル)-又は $-C(O)NH-$ であり；
 Y^7 は、非存在又は $-C_1-C_6$ -アルキルジイル-であり；
 Y^8 は、非存在又は $-O-$ であり；
 Y^9 は、 $-NH-$ であり；且つ
 波線の各存在は、リンカーの、標的化リガンド又はデグロンへの結合点を示す) からなる群から選択され；且つ
 前記デグロンは、式 (DG-1) 及び (DG-2) (式中、
 X^5 は、 CH 又は N であり；
 X^6 は、 CH_2 又は $C(O)$ であり；
 R^{18} は、水素であり；
 Y^{10} は、共有結合、 $-O-$ 又は $-NH-$ であり；且つ
 波線はリンカーへの結合点を示す) からなる群から選択される。
 【0056】
 好ましい実施態様では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、ここで、前記標的化リガンドは、式 (TL) [式中、
 R^1 は、水素及びハロゲンからなる群から選択され；
 R^2 は、水素であり；
 R^3 は、ヒドロキシであり；
 Z^1 は、非存在であり；
 Cy^1 は、 R^4 で置換されていてもよい 3~14 員ヘテロシクリルであり；
 Z^2 は、
 (i) 非存在；
 (ii) カルボニル；又は
 (iii) $-C(O)NHCH_2-$
 であり；
 Cy^2 は、
 (i) C_6-C_{10} -アリール；
 (ii) 3~14 員ヘテロシクリル；又は
 (iii) 5~14 員ヘテロアリール
 であり；
 Z^3 は、 $-X^2(CH_2)_e-$ であり；
 Cy^3 は、3~14 員ヘテロシクリルであり；
 $\{e$ は、0、1、及び 2 から選択される整数であり；
 X^2 は、

10

20

30

40

50

(i) 非存在 ; 又は

(i i) $-O-$

であり ;

R^4 は、 C_6-C_{10} -アリールである} ; 且つ

波線はリンカーへの結合点を示す] のものであり ;

前記リンカーは共有結合であるか、又は式 L-4、L-8、L-13、及び L-23 (式中、

i は、0、2、及び 3 から選択される整数であり ;

p は、0 及び 1 から選択される整数であり ;

aa は、0 であり ;

Y^5 は、非存在であり ;

Y^6 は、非存在、カルボニル、 $-O-$ 又は $-C(O)-N(C_1-C_6\text{-アルキル})-$ であり ;

Y^8 は、非存在又は $-O-$ であり ; 且つ

波線の各存在は、リンカーの、標的化リガンド又はデグロンへの結合点を示す) からなる群から選択され ; 且つ

前記デグロンは、式 (DG-1) 及び (DG-2) (式中、

X^5 は、 CH であり ;

X^6 は、 $C(O)$ であり ;

R^{18} は、水素であり ;

Y^{10} は、 $-NH-$ であり ; 且つ

波線はリンカーへの結合点を示す) からなる群から選択される。

[0057]

好ましい実施態様では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、ここで、前記標的化リガンドは、式 (TL) [式中、

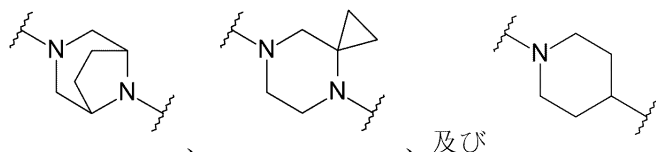
R^1 は、水素及びフルオロからなる群から選択され ;

R^2 は、水素であり ;

R^3 は、ヒドロキシであり ;

Z^1 は、非存在であり ;

Cy^1 は、 R^4 で置換されていてもよい



、及び

(ここで、各波線は、 Z^2 又は式 (TL) の残りの部分への結合点を示す) からなる群から選択され ;

Z^2 は、

(i) 非存在 ;

(i i) カルボニル ; 又は

(i i i) $-C(O)NHCH_2-$

であり ;

Cy^2 は、

(i) フェニル ;

(i i)

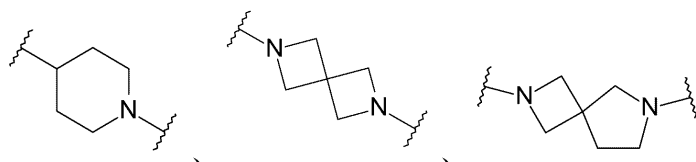
10

20

30

40

50



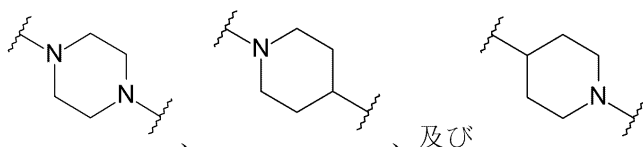
(ここで、各波線は Z^2 若しくは Z^3 への結合点を示す) から選択される 3 ~ 14 員ヘテロシクリル; 又は

(i i i) ピリミジニル

であり;

Z^3 は、 $-X^2(CH_2)_e-$ であり;

Cy^3 は、



(ここで、各波線は Z^3 若しくはリンカーへの結合点を示す) から選択される 3 ~ 14 員ヘテロシクリルであり;

{ e は、0、1、及び 2 から選択される整数であり;

X^2 は、

(i) 非存在; 又は

(i i) $-O-$

であり;

R^4 は、フェニルである} ; 且つ

波線はリンカーへの結合点を示す] のものであり;

前記リンカーは共有結合であるか、又は式 L-4、L-8、L-13、及び L-23 (式中、

i は、0、2、及び 3 から選択される整数であり;

p は、0 及び 1 から選択される整数であり;

aa は、0 であり;

Y^5 は、非存在であり;

Y^6 は、非存在、カルボニル、 $-O-$ 又は $-C(O)-NCH_3-$ であり;

Y^8 は、非存在又は $-O-$ であり; 且つ

波線の各存在は、リンカーの、標的化リガンド又はデグロンへの結合点を示す) からなる群から選択され; 且つ

前記デグロンは、式 (DG-1) 及び (DG-2) (式中、

X^5 は、 CH であり;

X^6 は、 $C(O)$ であり;

R^{18} は、水素であり;

Y^{10} は、 $-NH-$ であり; 且つ

波線はリンカーへの結合点を示す) からなる群から選択される。

【0058】

一実施態様では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、ここで、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立して、水素及びハロゲンからなる群から選択される。

【0059】

好ましい実施態様では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、

10

20

30

40

50

R^1 は、水素及びハロゲンからなる群から選択され；且つ

R^2 は、水素である。

【0060】

特に好ましい実施態様では、本発明は、本明細書に記載の式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、

R^1 は、水素及びフルオロからなる群から選択され；且つ

R^2 は、水素である。

【0061】

一実施態様では、本発明は、本明細書に記載の式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、ここで、 R^3 は、アミノ及びヒドロキシからなる群から選択される。

10

【0062】

好ましい実施態様では、本発明は、本明細書に記載の式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^3 はヒドロキシである。

【0063】

一実施態様では、本発明は、本明細書に記載の式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 Z^1 は、

（i）非存在；

（ii） $-O-$ ；又は

（iii） $-O-C_1-C_6-$ アルキルジイル- $CH(C_6-C_{10}-アリアル)-C_1-C_6-$ アルキルジイル- $NHC(O)-$ である。

20

【0064】

好ましい実施態様では、本発明は、本明細書に記載の式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 Z^1 は非存在である。

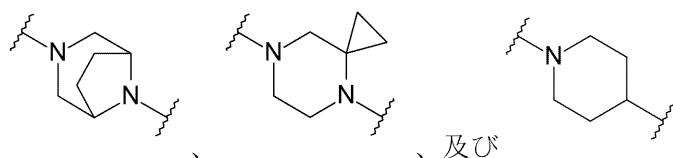
【0065】

一実施態様では、本発明は、本明細書に記載の式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、ここで、 Cy^1 は、 R^4 で置換されていてもよい3～14員ヘテロシクリルであり； R^4 は、 $C_6-C_{10}-アリアル$ である。

【0066】

好ましい実施態様では、本発明は、本明細書に記載の式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、ここで、 Cy^1 は、 R^4 で置換されていてもよい

30



、及び

（ここで、各波線は、 Z^2 又は式（TL）の残りの部分への結合点を示す）からなる群から選択され； R^4 は、フェニルである。

【0067】

40

一実施態様では、本発明は、本明細書に記載の式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 Z^2 は、

（i）非存在；

（ii）カルボニル；

（iii） $-O(CH_2)_a-$ ；

（iv） $-C(O)NH(CH_2)_b-$ ；

（v） $-(CH_2)_cNHC(O)(CH_2)_dX^1-$ ；

（vi） $-O-C_1-C_6-$ アルキルジイル- $C(O)NH-$ ；又は

（vii） $-CH_2N(C_1-C_6-アルキル)CH_2-$

であり；ここで、

50

a は、0、1、又は2であり；

b は、0又は1であり；

c 及び d は、それぞれ独立して、0、1、2、及び3から選択される整数であり；且つ X^1 は、

(i) 非存在；

(ii) $-NH-$ ；又は

(iii) $-O-$

である。

【0068】

好ましい実施態様では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 Z^2 は、

(i) 非存在；

(ii) カルボニル；又は

(iii) $-C(O)NHCH_2-$

である。

【0069】

一実施態様では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 Cy^2 は、

(i) 非存在；

(ii) R^5 で置換されていてもよい C_6-C_{10} -アリール；

(iii) C_3-C_{10} -シクロアルキル；

(iv) 3～14員ヘテロシクリル；又は

(v) 5～14員ヘテロアリール

であり；ここで、

R^5 は、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、及びハロ- C_1-C_6 -アルキルからなる群から選択される。

【0070】

好ましい実施態様では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 Cy^2 は、

(i) C_6-C_{10} -アリール；

(ii) 3～14員ヘテロシクリル；又は

(iii) 5～14員ヘテロアリール

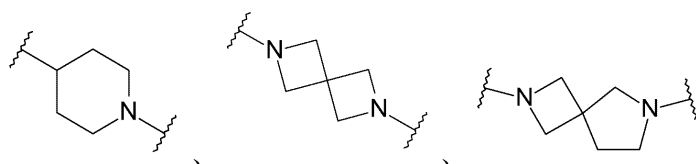
である。

【0071】

特に好ましい実施態様では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 Cy^2 は、

(i) フェニル；

(ii)



40

(ここで、各波線は Z^2 若しくは Z^3 への結合点を示す) から選択される 3～14員ヘテロシクリル；又は

(iii) ピリミジニル

である。

【0072】

一実施態様では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容

50

される塩を提供し、式中、 Z^3 は、

(i) 非存在；

(ii) $X^2 (CH_2)_e -$ ；又は

(iii) $-(CH_2)_e X^2 -$

であり；ここで、

X^2 は、

(i) 非存在；

(ii) カルボニル；

(iii) $-O-$ ；又は

(iv) $-NHC(O)-$

であり；且つ

各 e は、独立して、0、1、2、及び3から選択される整数である。

【0073】

好ましい実施態様では、本発明は、本明細書に記載の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 Z^3 は、 $-X^2 (CH_2)_e -$ であり；ここで、 X^2 は、

(i) 非存在；又は

(ii) $-O-$

であり；且つ

e は、0、1、及び2から選択される整数である。

【0074】

一実施態様では、本発明は、本明細書に記載の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 Cy^3 は、

(i) 非存在；

(ii) $C_6 - C_{10}$ -アリール；

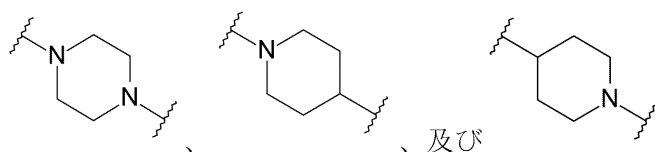
(iii) $C_3 - C_{10}$ -シクロアルキル；又は

(iv) 3~14員ヘテロシクリル

である。

【0075】

好ましい実施態様では、本発明は、本明細書に記載の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 Cy^3 は、



、及び

(ここで、各波線は Z^3 若しくはリンカーへの結合点を示す)から選択される3~14員ヘテロシクリルである。

【0076】

一実施態様では、本発明は、本明細書に記載の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、ここで、前記式(I)の化合物は、実施例1~204から選択される。

【0077】

一実施態様では、本発明は、本明細書に記載の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、ここで、前記式(I)の化合物は、実施例34、35、36、46、55、84、95、96、100、113、113、114、118、127、142、143、149、149、158、159、161、170、190、及び191から選択される。

【0078】

10

20

30

40

50

一実施態様では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物の薬学的に許容される塩又はエステルを提供する。特定の実施態様では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) に係る化合物の薬学的に許容される塩を提供する。さらに特定の実施態様では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) に係る化合物の薬学的に許容されるエステルを提供する。よりさらに具体的な実施態様では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) に係る化合物を提供する。

【0079】

さらに、本発明は、式 I の化合物の全ての光学異性体、すなわち、ジアステレオ異性体、ジアステレオ異性混合物、ラセミ混合物、それらの全ての対応する鏡像異性体及び／又は互変異性体、並びにそれらの溶媒和物を含む。

10

【0080】

式 I の化合物は、1つ又は複数の不斉中心を含み得、したがって、ラセミ体、ラセミ混合物、単一鏡像異性体、ジアステレオ異性混合物、及び個々のジアステレオマーとして生じ得る。分子上の種々の置換基の性質に応じて、付加的な不斉中心が存在してもよい。このような不斉中心の各々は独立して2つの光学異性体を生成し、混合物及び純粋又は部分的に精製された化合物として可能性のある光学異性体及びジアステレオマーの全てが、本発明に含まれることが意図される。本発明は、これらの化合物の全てのそのような異性体形態を包含することを意味する。これらのジアステレオマーの独立した合成又はそれらのクロマトグラフィーによる分離は、本明細書で開示された方法を適切に修正することで、当技術分野で公知のように達成することができる。それらの絶対立体化学は、必要に応じて、既知の絶対配置の不斉中心を含む試薬で誘導体化される結晶性生成物又は結晶性中間体のX線結晶学によって決定することができる。所望であれば、化合物のラセミ混合物を分離して、個々の鏡像異性体を単離することができる。分離は、化合物のラセミ混合物を鏡像異性的に純粋な化合物にカップリングさせてジアステレオ異性混合物を形成し、続いて、分別再結晶化又はクロマトグラフィーのような標準的方法によって個々のジアステレオマーを分離するなど、当技術分野で公知の方法で行うことができる。

20

【0081】

一実施態様では、光学的に純粋な鏡像異性体が提供される場合、光学的に純粋な鏡像異性体とは、化合物が所望の異性体を90重量%超、具体的には所望の異性体を95重量%超、又はより具体的には所望の異性体を99重量%超含有することを意味し、該重量パーセントは、化合物の異性体の全重量を基準とする。キラル的に純粋な又はキラル的に濃縮された化合物は、キラル選択的合成によって、又は鏡像異性体の分離によって調製することができる。鏡像異性体の分離は、最終生成物で、又は代替的に好適な中間体に対して行うことができる。

30

【0082】

いくつかの実施態様では、式 (I) の化合物は、その中の1つ又は複数の原子が異なる原子質量又は質量数を有する原子によって置換されることにより同位体標識される。かかる同位体標識された（すなわち、放射性標識された）式 (I) の化合物は、本開示の範囲内であると考えられる。式 (I) 化合物に組み込むことができる例示的な同位体としては、それぞれ、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、塩素、及びヨウ素の同位体、例えば²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹³N、¹⁵N、¹⁵O、¹⁷O、¹⁸O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、³⁶Cl、¹²³I、及び¹²⁵Iが挙げられるが、これらに限定されない。ある種の同位体標識された式 (I) の化合物、例えば、放射性同位体を組み込むものは、薬物及び／又は基質組織分布研究において有用である。放射性同位体トリチウム、すなわち、³H及び炭素-14、すなわち、¹⁴Cは、それらの組み込みの容易さ及び検出の容易な手段の観点から、この目的に対して特に有用である。例えば、式 (I) の化合物は、所与の同位体の1、2、5、10、25、50、75、90、95、又は99%で濃縮することができる。

40

【0083】

より重い同位体、例えば重水素、すなわち²Hなどによる置換を行うと代謝安定性がよ

50

り高くなり、例えば、インビボ半減期が長くなるか又は必要な投薬量は少なくなり、結果として特定の治療的利点が得られ得る。

【0084】

^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及び ^{13}N 等の陽電子放出同位体での置換は、基質の受容体占有を検査するための陽電子放出断層撮影（PET）研究において有用であり得る。同位体標識された式（I）の化合物は、一般的に、当業者に既知の従来の技法により、又は前に用いられた同位体標識されていない試薬の代わりに適切な同位体標識された試薬を使用することによって、以下に記述される実施例に記載されるものに類似する方法により調製され得る。

【0085】

製造プロセス

本発明の式（I）の化合物の調製は、逐次的又は収束的な合成経路で行うことができる。本発明の合成を以下の一般的なスキームに示す。得られる生成物の反応及び精製を行うために必要な技能は、当業者に公知である。以下のプロセスの説明において使用される置換基及びインデックスは、正反対に示されない限り、本明細書で与えられる意義を有する。

【0086】

式（I）の出発物質、中間体、又は化合物の1つが、1つ以上の反応工程の反応条件下で安定でないか又は反応性である1つ以上の官能基を含む場合、適切な保護基（例えば、「Protective Groups in Organic Chemistry」、T. W. Greene及びP. G. M. Wuts、第5版（2014年）、John Wiley & Sons（ニューヨーク州）に記載されているような）を、重要な工程の前に、当該技術分野で周知の方法を適用して導入することができる。このような保護基は、文献に記載の標準的な方法を使用して、合成の後の段階で除去することができる。

【0087】

出発物質又は中間体が立体中心を含む場合、式（I）の化合物はジアステレオマー又はエナンチオマーの混合物として得ることができ、これは、当該技術分野で周知の方法、例えばキラルHPLC、キラルSFC、又はキラル結晶化によって分離することができる。ラセミ化合物は、例えば、光学的に純粋な酸との結晶化によって、又はキラル吸着剤若しくはキラル溶出剤のいずれかを使用する特異的なクロマトグラフ方法により対掌体を分離することによって、ジアステレオマー塩を介してそれらの対掌体に分離することができる。立体中心を含む出発物質及び中間体を分離して、ジアステレオマー的／エナンチオマー的に濃縮された出発物質及び中間体を得ることも、同様に可能である。式（I）の化合物の合成においてこのようなジアステレオマー的／エナンチオマー的に濃縮された出発物質及び中間体を使用すると、典型的には、式（I）のそれぞれのジアステレオマー的／エナンチオマー的に濃縮された化合物が得られる。

【0088】

当業者は、式（I）の化合物の合成において（そうでなければ望まれない限り）、「直交保護基戦略（orthogonal protection group strategy）」を適用することで、分子中の他の保護基に影響を与えることなく、いくつかの保護基を一度に1つずつ切断することができることを認識するであろう。直交保護の原理は当該技術分野で周知であり、また、文献にも記載されている（例えば、Barany及びR. B. Merrifield、「J. Am. Chem. Soc.」（1977年）第99巻、第7363頁；H. Waldmannら、「Angew. Chem. Int. Ed. Engl.」（1996年）第35巻、第2056頁）。

【0089】

当業者は、反応の順序が中間体の反応性及び性質に応じて変化し得ることを認識するであろう。

【0090】

より詳細には、式（I）の化合物は、以下に示す方法、実施例に示す方法、又は類似の方法によって製造することができる。個々の反応工程のための適切な反応条件は、当業者

10

20

30

40

50

に公知である。また、記載された反応に影響を及ぼす文献に記載の反応条件については、例えば、以下を参照されたい：「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations」、第2版、Richard C. Larock.、John Wiley & Sons、ニューヨーク州ニューヨーク（1999年）。溶媒の存在下又は非存在下で反応を実行することが便利であることがわかった。用いた溶媒の性質に関しては、それが反応又は関与する試薬に悪影響を及ぼさず、かつそれが試薬を少なくともある程度溶解することができるならば、特に制限はない。記載された反応は広範囲の温度にわたって起こる可能性があり、正確な反応温度は本発明にとって重要ではない。−78℃～還流までの温度範囲で、記載された反応を行うのが好都合である。反応に要する時間もまた、多くの要因、特に反応温度及び試薬の性質に依存して、大きく変動し得る。しかしながら、記載された中間体及び化合物を得るには、通常、0.5時間～数日の期間で十分である。反応順序はスキームに示された順序に限定されないが、出発物質及びそれらそれぞれの反応性に依拠して、反応工程の順序を自由に変更することができる。

10

【0091】

出発物質若しくは中間体が市販されていない場合、又はそれらの合成が文献に記載されていない場合には、類似のアナログについての既存の手順と同様に、又は実験の項目で概説されているように、調製することができる。

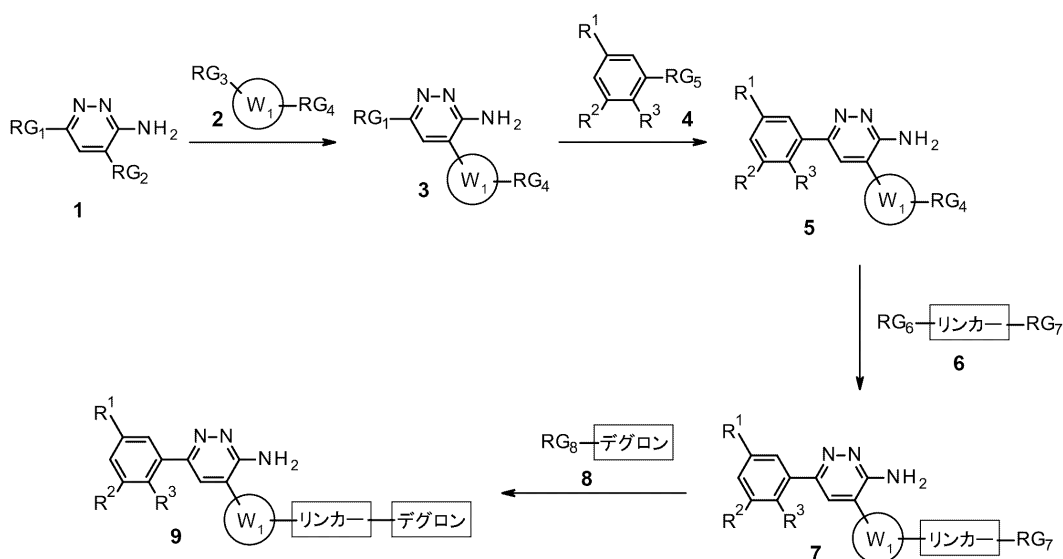
【0092】

式（I）の二官能性タンパク質分解分子、又はそれらの薬学的に許容される塩、多形形態、プロドラッグ、溶媒和形態及びそれらの誘導体を含む同位体は、以下に記載される一般的なアプローチ（スキーム1、スキーム2及びスキーム3）とともに、当業者に知られている合成方法、又は当業者によく知られている修飾及び誘導体化によって調製することができる。

20

【0093】

スキーム1：



30

40

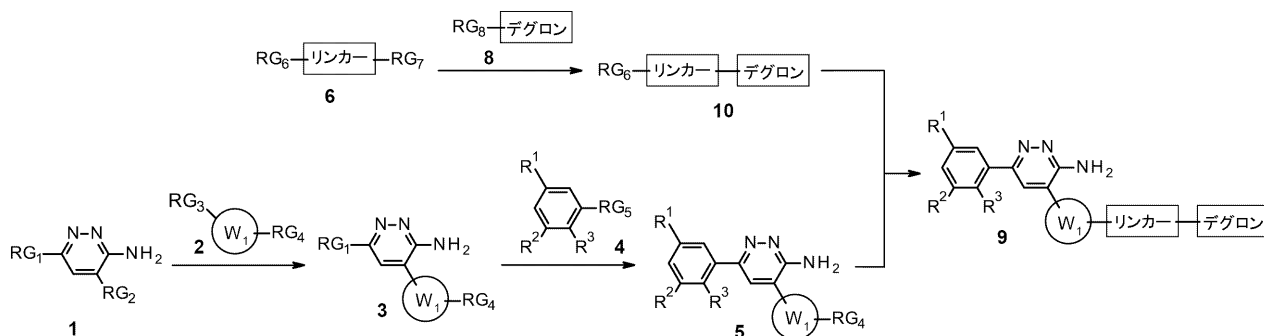
【0094】

二官能性タンパク質分解分子を調製するための反応の順序は、以下に示すように変更することができる（スキーム2及びスキーム3）。

【0095】

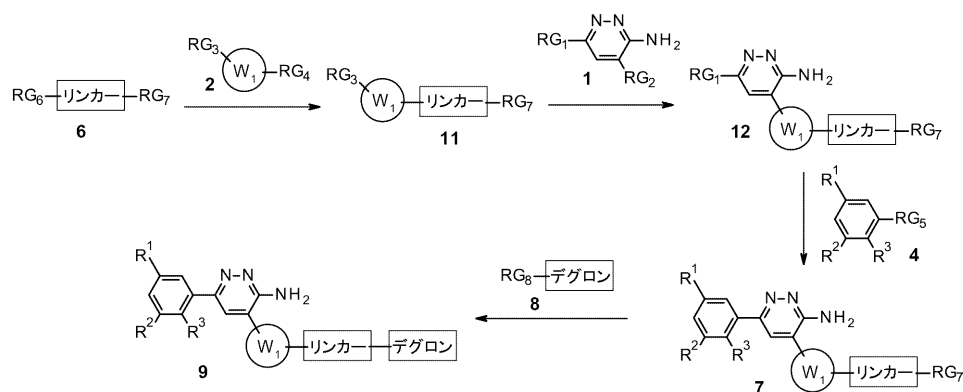
スキーム2：

50



10

スキーム 3 :



20

【 0 0 9 6 】

デグロンは、本明細書に記載されている式 (D G - 1)、(D G - 2)、(D G - 3) 又は (D G - 4) の部分である。

【 0 0 9 7 】

スキーム 1、2 及び 3 では、出発物質 1 は市販されている。例えば、出発物質 1 は、4-ブromo-6-クロロピリダジン-3-アミンである。

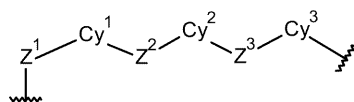
30

【 0 0 9 8 】

スキーム 1、2 及び 3 では、反応物 2 は市販されているか、又は先行技術に記載されているように (例えば、国際公開第 2 0 1 6 1 3 8 1 1 4 号を参照)、又は実施例に記載されている手順と同様に調製することができる。

【 0 0 9 9 】

W₁ は、本明細書に記載される式



40

の部分である。

【 0 1 0 0 】

スキーム 1、2 及び 3 では、反応物 4 は市販されている。例えば、反応物 4 は、適切に置換されたオルトフェノールボロン酸である。

【 0 1 0 1 】

スキーム 1、2 及び 3 では、反応物 6 は市販されているか、又は文献の手順若しくは実施例に記載されている手順と同様に調製することができる。

【 0 1 0 2 】

50

一般に、スキーム 1 及び 2 の化合物 5 又はスキーム 3 の化合物 7 は、4-ブロモ-6-クロロピリダジン-3-アミンから調製することができる。置換基は、パラジウム触媒クロスカップリング又は芳香族求核置換を介して C-4 に導入でき、続いて、C-6 には適切に置換されたオルトフェノールボロン酸又はボロン酸エステルのパラジウム触媒クロスカップリングで導入することができる。

【 0 1 0 3 】

アミンによる SNA r

特定の例では、スキーム 1、2、及び 3 に記載されている化学反応について、 RG_2 はハロゲン、優先的には臭化物であり、 RG_3 は $-NH_2$ 又は $-NH-$ などの適切な求核試薬である。典型的な手順では、 RG_2 含有中間体を、適切な溶媒中で RG_3 含有中間体と反応させる。適切な溶媒としては、水；THF、グライムなどのエーテル；DCM、1, 2-ジクロロエタン (DCE) 又は $CHCl_3$ などの塩素系溶媒；トルエン、ベンゼンなど；DMF、NMP、DMSO、MeCN が挙げられるが、これらに限定されない。必要に応じて、これらの溶媒の混合物が使用される。反応を促進するために、塩基を加えてもよい。適切な塩基としては、 Cs_2CO_3 、 K_2CO_3 など；TEA、DIPEA などが挙げられるが、これらに限定されない。上記のプロセスは、約 $20^\circ C$ から約 $200^\circ C$ の間の温度で行われ得る。優先的には、反応は約 $50^\circ C$ から約 $130^\circ C$ の間で行われる。

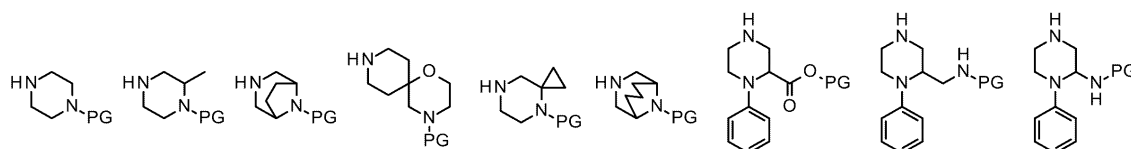
【 0 1 0 4 】

バックワールドカップリング

特定の例では、スキーム 1、2、及び 3 に記載されている化学反応について、 RG_2 は塩素又は臭素、好ましくは臭素などのハロゲンであり、 RG_3 は $-NH_2$ 、 $-NH-$ 又は $-OH$ などの求核試薬である。典型的な手順では、 RG_2 含有中間体を、適切な触媒及び塩基の存在下で、適切な溶媒中で RG_5 含有中間体と反応させる。適切な溶媒としては、水；THF、グライム、ジオキサンなどのエーテル；DCM、1,2-ジクロロエタン（DCE）又は $CHCl_3$ などの塩素系溶媒；トルエン、ベンゼンなど；メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノールなどのアルコール；DMF、NMP、DMSO、MeCN が挙げられるが、これらに限定されない。必要に応じて、これらの溶媒の混合物が使用される。優先的には、ジオキサン又はイソプロパノールが使用される。適切な触媒としては、テトラキス（トリフェニルホスフィン）Pd、RuPhosPd G3、ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロPd（II）、BrettPhosPd G3 が挙げられるが、これらに限定されない。適切な塩基としては、 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、 K_2PO_4 、 Na_2PO_4 が挙げられるが、これらに限定されない。上記のプロセスは、 $20^\circ C$ から約 $150^\circ C$ の間の温度で行われ得る。好ましくは、反応は $60^\circ C$ から $120^\circ C$ の間で行われる。

【 0 1 0 5 】

RG₃として-NH₂又は-NH-を含む市販の構成単位の例は、スキーム4に示されているが、これらの例に限定されない：

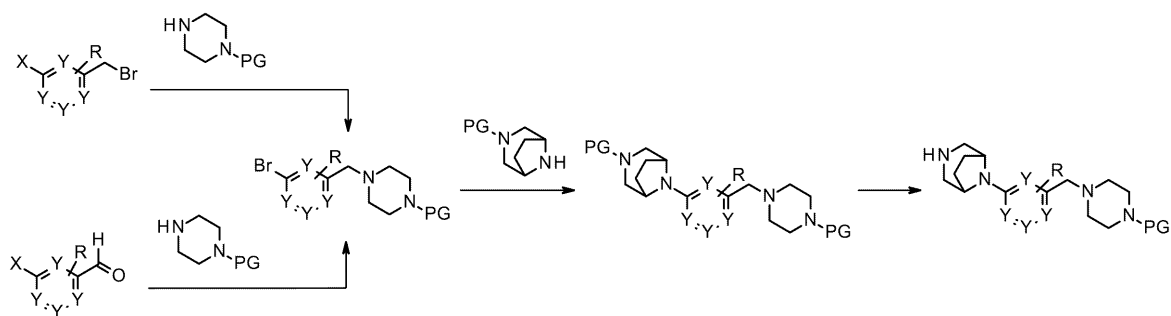


【 0 1 0 6 】

スキーム 4 :

R G₃として-NH₂又は-NH-を含む市販されていない構成単位は、例えば、P Gが適切な保護基であるスキーム5 a~kに概説されている合成経路を適用して得ることができる。

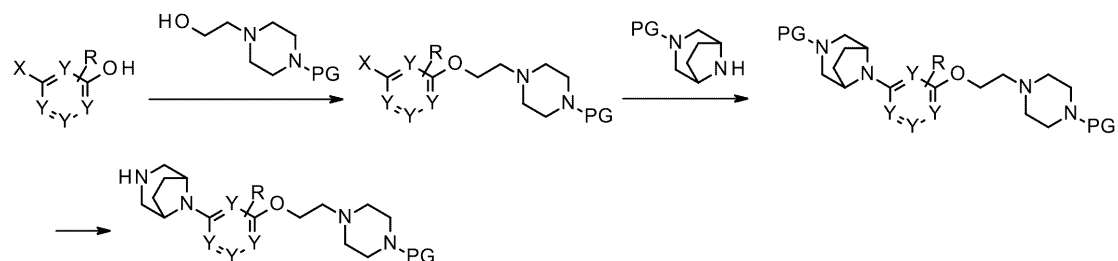
【 0 1 0 7 】



10

【0108】

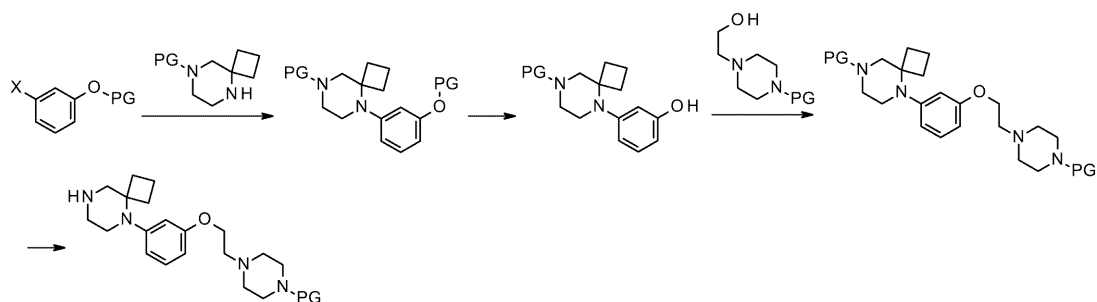
スキーム 5 a :



20

【0109】

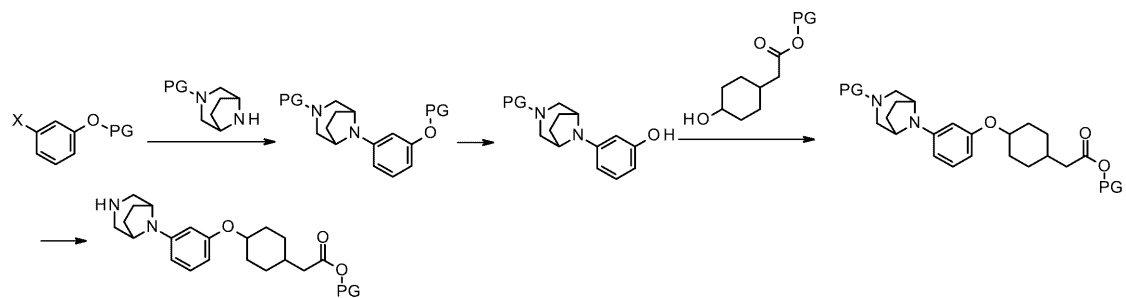
スキーム 5 b :



30

【0110】

スキーム 5 c :

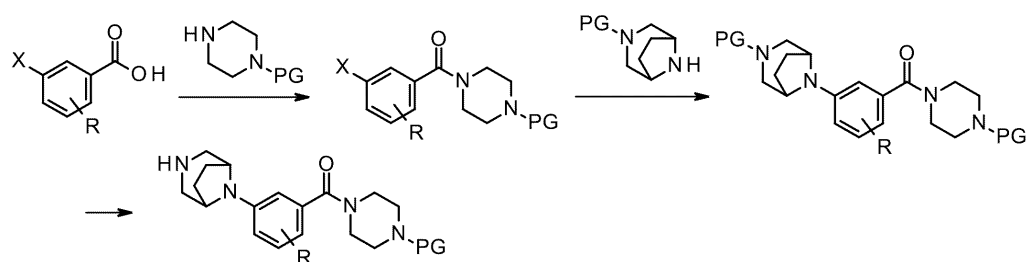


40

【0111】

スキーム 5 d :

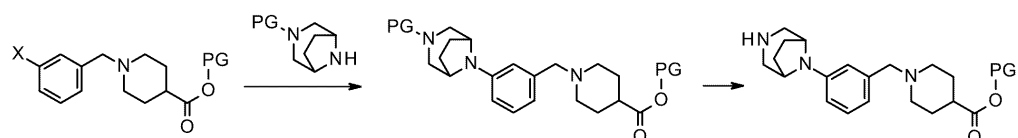
50



【0112】

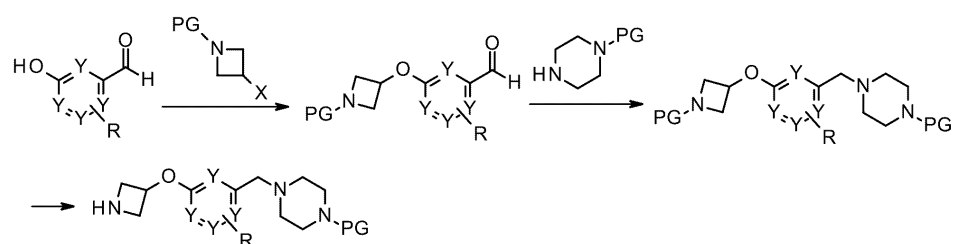
10

スキーム 5 e :



【0113】

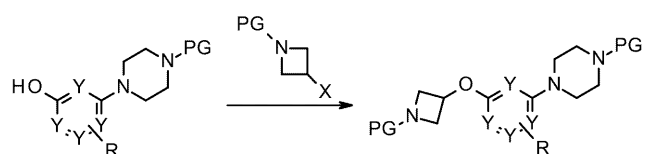
スキーム 5 f :



20

【0114】

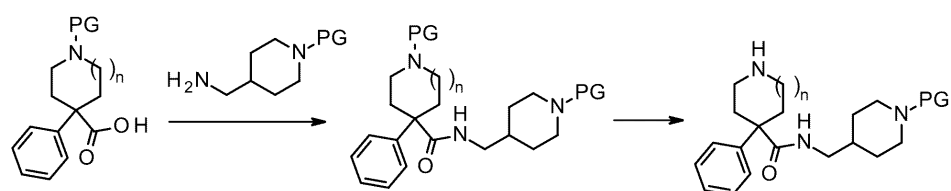
スキーム 5 g :



30

【0115】

スキーム 5 h :

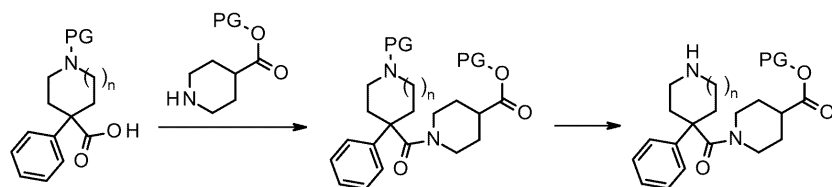


40

【0116】

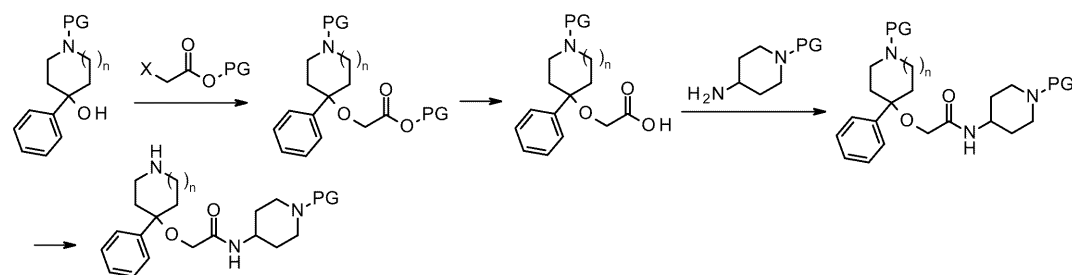
スキーム 5 i :

50



【0117】

スキーム 5 j :



10

【0118】

スキーム 5 k :

20

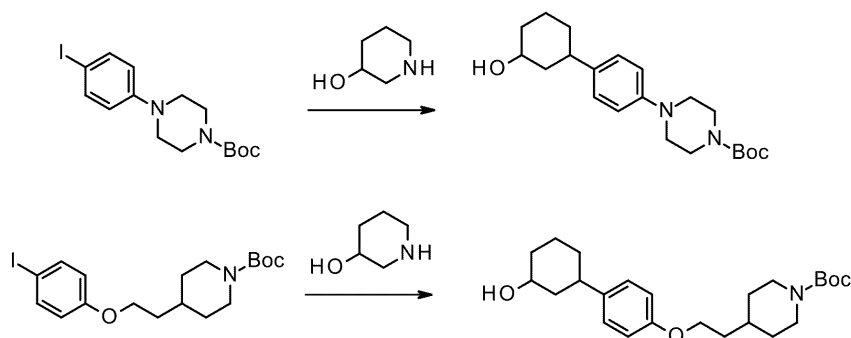
OHによるS_NA_r

特定の例では、スキーム 1、2、及び 3 に記載されている化学反応について、R G₂ はハロゲン、優先的には臭化物であり、R G₃ はヒドロキシ基-OH である。典型的な手順では、R G₂ 含有中間体を、適切な溶媒中で R G₃ 含有中間体と反応させる。適切な溶媒としては、THF、グライムなどのエーテル；DCM、1, 2-ジクロロエタン (DCE) 又はCHCl₃などの塩素系溶媒；トルエン、ベンゼンなど；DMF、NMP、DMSO、MeCNが挙げられるが、これらに限定されない。必要に応じて、これらの溶媒の混合物が使用される。反応を促進するために、塩基を加えてもよい。適切な塩基としては、NaH、Cs₂CO₃、K₂CO₃など；TEA、DIPEAなどが挙げられるが、これらに限定されない。好ましくは、添加される塩基はNaHである。上記のプロセスは、約 20℃から約 200℃の間の温度で行われ得る。好ましくは、反応は約 50℃から約 130℃の間で行われる。

30

【0119】

R G₃ として-OHを含む市販されていない構成単位は、スキーム 6 に示す標準的な化学反応を使用して得ることができる。PGは適切な保護基である。



40

【0120】

スキーム 6 : R G₃ として-OHを含む市販されていない構成単位の合成

鈴木カップリング

特定の例では、スキーム 1、2、及び 3 に記載されている化学反応について、R G₁ は、

50

塩素又は臭素、好ましくは塩素などのハロゲンであり、 $R G_5$ は、ホウ素含有部分、好ましくはボロン酸又はボロン酸エステルである。典型的な手順では、 $R G_1$ 含有中間体を、適切な触媒及び塩基の存在下で、適切な溶媒中で $R G_5$ 含有中間体と反応させる。適切な溶媒としては、水；THF、グライム、ジオキサンなどのエーテル；DCM、1, 2-ジクロロエタン(DCE)又は $CHCl_3$ などの塩素系溶媒；トルエン、ベンゼンなど；メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノールなどのアルコール；DMF、NMP、DMSO、MeCNが挙げられるが、これらに限定されない。必要に応じて、これらの溶媒の混合物が使用される。優先的には、ジオキサン又はイソプロパノールが使用される。適切な触媒としては、テトラキス(トリフェニルホスフィン)Pd、RuPhosPd G3、ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロPd(II)、BrettPhosPd G3が挙げられるが、これらに限定されない。適切な塩基としては、 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、 K_2PO_4 、 Na_2PO_4 が挙げられるが、これらに限定されない。上記のプロセスは、20℃から約150℃の間の温度で行われ得る。好ましくは、反応は60℃から120℃の間で行われる。

10

【0121】

一般に、スキーム1の化合物7及び8、又はスキーム2の化合物10及び9、又はスキーム3の化合物11及び9は、アミドカップリング反応、還元的アミノ化、アルキル化反応、尿素形成を介して調製することができる。

【0122】

アミド形成

特定の例では、スキーム1、2、及び3に記載されている化学反応について、 $R G_4$ は-COOH基を含む部分であり、 $R G_6$ は適切なアミン基を含む部分である。典型的な手順では、 $R G_4$ 含有中間体を、適切なアミドカップリング試薬の存在下で、適切な溶媒中で $R G_6$ 含有中間体と反応させる。適切な溶媒としては、水；THF、グライムなどのエーテル；DCM、1, 2-ジクロロエタン(DCE)又は $CHCl_3$ などの塩素系溶媒；トルエン、ベンゼンなど；DMF、NMP、DMSO、MeCNが挙げられるが、これらに限定されない。必要に応じて、これらの溶媒の混合物が使用される。優先的には、DMF又はDCMが使用される。適切なアミドカップリング試薬としては、DCC、EDC、HATU、HBTU、PyBOPなどが挙げられるが、これらに限定されない。多くの場合、塩基が反応に加えられる。適切な塩基としては、TEA、DIPEAなどが挙げられるが、これらに限定されない。上記のプロセスは、-78℃から約150℃の間の温度で行われ得る。好ましくは、反応は0℃から50℃の間で行われる。

20

30

【0123】

別法として、 $R G_4$ は-NH₂又は-NH-基を含む部分であり、 $R G_6$ は-COOH基を含む部分である。

【0124】

同様の考察が、部分 $R G_7$ と $R G_8$ のカップリングにも当てはまる。

【0125】

アルキル化

特定の例では、スキーム1、2、及び3に記載されている化学反応について、 $R G_4$ は-NH₂又は-NH-基を含む部分であり、 $R G_6$ はハロゲン又はメシレートなどの脱離基を含む部分である。典型的な手順では、 $R G_4$ 含有中間体を、適切な溶媒中で $R G_6$ 含有中間体と反応させる。適切な溶媒としては、水；THF、グライムなどのエーテル；DCM、1, 2-ジクロロエタン(DCE)又は $CHCl_3$ などの塩素系溶媒；トルエン、ベンゼンなど；DMF、NMP、DMSO、MeCNが挙げられるが、これらに限定されない。必要に応じて、これらの溶媒の混合物が使用される。優先的には、DMSO又はDMFが使用される。反応に塩基を加えることもある。適切な塩基としては、 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 など；又はTEA、DIPEAなどが挙げられるが、これらに限定されない。上記のプロセスは、-10℃から約150℃の間の温度で行われ得る。好ましくは、反応は0℃から50℃の間で行われる。

40

50

【0126】

別法として、 RG_4 はハロゲン又はメシレートなどの脱離基を含む部分であり、 RG_6 は $-NH_2$ 又は $-NH-$ 基を含む部分である。

【0127】

同様の考察が、部分 RG_7 と RG_8 のカップリングにも当てはまる。

【0128】

還元的アミノ化1

特定の例では、スキーム1、2、及び3に記載されている化学反応について、 RG_4 は $-CHO$ 又は $-CO-$ 基を含む部分であり、 RG_6 は適切なアミン基を含む部分である。典型的な手順では、 RG_4 含有中間体を、適切な還元剤の存在下で、適切な溶媒中で RG_6 含有中間体と反応させる。適切な溶媒としては、水；THF、DME、グライムなどのエーテル；DCM、1,2-ジクロロエタン(DCE)又は $CHCl_3$ などの塩素系溶媒；トルエン、ベンゼンなど；メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノールなどのアルコール；トルエン、ベンゼンなどが挙げられるが、これらに限定されない。必要に応じて、これらの溶媒の混合物が使用される。優先的には、DMF又はDCMが使用される。適切な還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウムなど；ジブチルスズジクロリドとトリメチル(フェニル)シランの混合物などが挙げられるが、これらに限定されない。多くの場合、酸が反応に加えられる。適切な酸としては、酢酸又はギ酸などが挙げられるが、これらに限定されない。上記のプロセスは、 $-78^{\circ}C$ から約 $150^{\circ}C$ の間の温度で行われ得る。好ましくは、反応は $0^{\circ}C$ から $50^{\circ}C$ の間で行われる。

10

20

【0129】

別法として、 RG_4 は $-NH_2$ 又は $-NH-$ 基を含む部分であり、 RG_6 は $-CHO$ 又は $-CO-$ 基を含む部分である。

【0130】

同様の考察が、部分 RG_7 と RG_8 のカップリングにも当てはまる。

【0131】

尿素形成

特定の例では、スキーム1、2、及び3に記載されている化学反応について、 RG_4 は、活性化カルバメート又はカルボン酸アジド基又はイソシアネートを含む部分であり、 RG_6 は、適切なアミン基を含む部分である。活性化カルバメート基としては、(4-ニトロフェニル)カルバメート、(ペンタフルオロフェニル)カルバメートが挙げられるが、これらに限定されない。典型的な手順では、 RG_4 含有中間体を、適切な溶媒中で RG_6 含有中間体と反応させる。適切な溶媒としては、水；THF、グライムなどのエーテル；DCM、1,2-ジクロロエタン(DCE)又は $CHCl_3$ などの塩素系溶媒；トルエン、ベンゼンなど；DMF、NMP、DMSO、MeCNが挙げられるが、これらに限定されない。必要に応じて、これらの溶媒の混合物が使用される。優先的には、DMF又はDCMが使用される。適切な還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウムなど；ジブチルスズジクロリドとトリメチル(フェニル)シランの混合物などが挙げられるが、これらに限定されない。多くの場合、酸が反応に加えられる。適切な酸としては、酢酸又はギ酸などが挙げられるが、これらに限定されない。上記のプロセスは、 $-78^{\circ}C$ から約 $150^{\circ}C$ の間の温度で行われ得る。好ましくは、反応は $0^{\circ}C$ から $50^{\circ}C$ の間で行われる。

30

40

【0132】

別法として、 RG_4 は $-NH_2$ 又は $-NH-$ 基を含む部分であり、 RG_6 は活性化カルバメート又はカルボン酸アジド基又はイソシアネートを含む部分である。

【0133】

同様の考察が、部分 RG_7 と RG_8 のカップリングにも当てはまる。

【0134】

化合物の単離及び精製

50

本明細書に記載の化合物及び中間体の単離及び精製は、必要に応じて、例えば、濾過、抽出、結晶化、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、厚層クロマトグラフィー、分取低圧若しくは高圧液体クロマトグラフィー、又はこれらの手順の組み合わせなどの任意の適切な分離又は精製手順によって行うことができる。適切な分離及び単離手順の具体的な説明は、以下の調製及び例を参照することによって得ることができる。しかしながら、他の同等の分離又は単離手順ももちろん使用することができる。式Ⅰのキラル化合物のラセミ混合物は、キラルHPLCを使用して分離することができる。キラル合成中間体のラセミ混合物は、キラルHPLCを使用して分離することもできる。

【0135】

式Ⅰの化合物が塩基性である場合、それら是对應する酸付加塩に変換され得る。変換は、適切な酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸など、及び有機酸、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、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、サリチル酸などの少なくとも化学量論量で処理することによって達成される。通常、遊離塩基は、ジエチルエーテル、酢酸エチル、クロロホルム、エタノール又はメタノールなどの不活性有機溶媒に溶解され、酸は、同様の溶媒に添加される。温度は0℃から50℃の間に維持される。得られた塩は自発的に沈殿するか、極性の低い溶媒で溶液から取り出される場合がある。

10

【0136】

本発明における一般式Ⅰの化合物を官能基で誘導体化して、インビボで親化合物に変換して戻すことができる誘導体を提供できることが理解されるであろう。

20

【0137】

本発明の化合物の使用

式Ⅰの化合物は、SMARCA2媒介性障害に罹患した、ヒトを含む宿主を治療するために有効量で使用するすることができる。より具体的には、式Ⅰの化合物は、がん罹患した対象、特にヒトを治療するために有効量で使用するすることができる。

【0138】

一態様では、本発明は、治療的活性物質としての使用のための、本明細書に記載の式(Ⅰ)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0139】

さらなる態様では、本発明は、SMARCA2媒介性障害の治療における使用のための、本明細書で定義される式(Ⅰ)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

30

【0140】

さらなる態様では、本発明は、本明細書に記載の式(Ⅰ)の化合物又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む、対象におけるSMARCA2媒介性障害を治療する方法を提供する。

【0141】

さらなる態様では、本発明は、対象におけるSMARCA2媒介性障害を治療する方法における、本明細書に記載の式(Ⅰ)の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

40

【0142】

さらなる態様では、本発明は、対象におけるSMARCA2媒介性障害を治療するための医薬の製造のための、本明細書に記載の式(Ⅰ)の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【0143】

用語「SMARCA2媒介性障害」は、障害の発症、1つ又は複数の症状又は疾患マーカーの発現、重症度、又は進行におけるSMARCA2タンパク質の関与を特徴とする。

【0144】

SMARCA2媒介性障害は、聴神経腫、急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病(単球性、骨髄芽球性、腺癌、血管肉腫、星状膠細胞腫、骨髄単球性、及び前骨

50

髓球性)、急性T細胞白血病、基底細胞癌、胆管癌、膀胱がん、脳がん、乳がん、気管支
原性癌、子宮頸がん、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛癌、慢性白血病、慢性リンパ性白血病、慢
性骨髓性(顆粒球性)白血病、慢性骨髓性白血病、結腸がん、結腸直腸がん、頭蓋咽頭腫
、嚢胞腺癌、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、異常増殖性変化(異形成及び化生)、胎
児性癌、子宮内膜がん、内皮肉腫、脳室上衣腫、上皮癌、赤白血病、食道がん、エストロ
ゲン受容体陽性乳がん、本態性血小板血症、ユーイング腫瘍、線維肉腫、濾胞性リンパ腫
、生殖細胞精巣がん、膠腫、グリア芽腫、膠肉腫、重鎖病、血管芽細胞腫、肝癌、肝細胞
がん、ホルモン不感性前立腺がん、平滑筋肉腫、白血病、脂肪肉腫、肝臓がん、肺がん、
リンパ管内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ芽球性白血病、リンパ腫(ホジキン及び非ホジ
キン; パーキット)、膀胱、胸部、結腸、肺、卵巣、脾臓、前立腺、皮膚及び子宮の悪性
腫瘍及び増殖過剰障害、T細胞又はB細胞由来のリンパ系悪性腫瘍、髓様癌、髓芽腫、黒
色腫、髓膜腫、中皮腫、多発性骨髓腫、骨髓性白血病、骨髓腫、粘液肉腫、神経芽細胞腫
、NUT正中線癌(NMC)、非小細胞肺癌、乏突起膠腫、口腔がん、骨原性肉腫、卵
巣がん、脾がん、乳頭腺癌、乳頭状癌、松果体腫、真性多血症、前立腺がん、直腸がん、
腎細胞癌、網膜芽細胞腫、悪性ラブドイド腫瘍(MRT)、横紋筋肉腫、肉腫、脂腺癌、
セミノーマ、皮膚がん、小細胞肺癌、充実性腫瘍(癌及び肉腫)、小細胞肺癌、胃がん
、扁平上皮細胞癌、滑膜腫、汗腺癌、甲状腺がん、ワルデンストレーママクログロブリン
血症、精巣腫瘍、子宮がん、並びにウィルムス腫瘍を含むがこれらに限定されない、がん
が挙げられる。

10

20

【0145】

式(I)の化合物と他の薬剤との共投与

式(I)の化合物若しくはその塩又は本明細書に開示される化合物若しくはその薬学的
に許容される塩は、治療のために、単独で又は他の薬剤と組み合わせて使用することがで
きる。例えば、組み合わせ医薬製剤又は投薬レジメンの第2の薬剤は、それらが互いに悪
影響を及ぼさないように、式(I)の化合物に対して相補的な活性を有し得る。化合物は
、単一の薬学的組成物中で一緒に又は別々に投与され得る。一実施態様では、化合物又は
薬学的に許容される塩は、増殖性疾患及びがんを治療するために細胞傷害性剤と共投与す
ることができる。

【0146】

用語「共投与すること」は、式(I)の化合物若しくはその塩又は本明細書に開示され
た化合物若しくはその薬学的に許容される塩、並びに細胞傷害性剤及び放射線治療を含む
、1つ又は複数のさらなる医薬品有効成分の、同時投与、又は任意の方式の別個の連続す
る投与を指す。投与が同時でない場合、化合物は互いに近い時間で投与される。さらに、
化合物が同じ剤形で投与されるかどうかは問題ではなく、例えば1つの化合物は局所的に
投与され得、別の化合物は経口的に投与され得る。

30

【0147】

典型的には、治療されているSMARCA2媒介性疾患又は状態に対して活性を有する
任意の薬剤を共投与することができる。このような薬剤の例は、Cancer Prin
ciples and Practice of Oncology by V. T. D
evita and S. Heilman (editors), 6th edition
(February 15, 2001), Lippincott Williams &
Wilkins Publishersにおいて見つけることができる。当業者は、薬物
の特定の特性及び関与する疾患に基づいて、薬剤のどの組み合わせが有用であるかを識別
することができるであろう。

40

【0148】

一態様では、本発明は、追加の治療剤をさらに含む、本明細書に記載の薬学的組成物を
提供する。

【0149】

一実施態様では、前記追加の治療剤は化学療法剤である。

【0150】

50

一実施態様では、前記追加の治療剤は細胞傷害性剤である。

【0151】

本明細書で使用される用語「細胞傷害性剤」とは、細胞の機能を阻害若しくは阻止し、及び／又は細胞死若しくは破壊を引き起こす物質を指す。細胞毒性剤には、放射性同位体（ At^{211} 、 I^{131} 、 I^{125} 、 Y^{90} 、 Re^{186} 、 Re^{188} 、 Sm^{153} 、 Bi^{212} 、 P^{32} 、 Pb^{212} 、及びLuの放射性同位体）；化学療法剤；成長阻害剤；核分解酵素などの酵素及びその断片；並びに細菌、真菌、植物又は動物由来の小分子毒素又は酵素的に活性な毒素などの毒素（その断片及び／又はバリエーションを含む）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0152】

例示的な細胞傷害性剤は、微小管阻害薬、白金配位錯体、アルキル化剤、抗生物質剤、トポイソメラーゼII阻害剤、代謝拮抗薬、トポイソメラーゼI阻害剤、ホルモン及びホルモン類似体、シグナル伝達経路阻害剤、非受容体チロシンキナーゼ血管新生阻害剤、免疫療法薬、アポトーシス促進剤、LDH-Aの阻害剤；脂肪酸生合成の阻害剤；細胞周期シグナル伝達阻害剤、HDAC阻害剤、プロテアソーム阻害剤；及びがん代謝の阻害剤から選択することができる。

【0153】

「化学療法剤」としては、がんの治療に有用な化学化合物が挙げられる。化学療法剤の例には、エルロチニブ（TARCEVA（登録商標）、Genentech／OSI Pharm.）、ボルテゾミブ（VELCADE（登録商標）、Millennium Pharm.）、ジスルフィラム、没食子酸エピガロカテキン、サリノスポラミドA、カルフィルゾミブ、17-AAG（ゲルダナマイシン）、ラディシコール、乳酸脱水素酵素A（LDH-A）、フルベストラント（FASLODEX（登録商標）、AstraZeneca）、スニチブ（sunitib）（SUTENT（登録商標）、Pfizer／Sugen）、レトロゾール（FEMARA（登録商標）、Novartis）、メシル酸イマチニブ（GLEEVEC（登録商標）、Novartis）、フィナスネート（finasunate）（VATALANIB（登録商標）、Novartis）、オキサリプラチン（ELOXATIN（登録商標）、Sanofi）、5-FU（5-フルオロウラシル）、ロイコボリン、ラパマイシン（シロリムス、RAPAMUNE（登録商標）、Wyeth）、ラパチニブ（TYKERB（登録商標）、GSK572016、Glaxo Smith Kline）、ロナファニブ（SCH 66336）、ソラフェニブ（NEXAVAR（登録商標）、Bayer Labs）、ゲフィチニブ（IRESSA（登録商標）、AstraZeneca）、AG1478、チオテパ及びCYTOXAN（登録商標）シクロスホスファミドなどのアルキル化剤；ブスルファン、インプロスルファン、及びピボスルファンなどのアルキルスルホネート；ベンゾドパ（benzodopa）、カルボクオン、メツレドパ（meturedopa）、及びウレドパ（uredopa）などのアジリジン（Eiziridine）；アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホルアミド、トリエチレンチオホスホルアミド、及びトリメチロメラミンを含む、エチレンイミン及びメチラメラミン（methy lamelamine）；アセトゲニン（特にブラタシン及びブラタシノン）；カンプトテシン（トポテカン及びイリノテカンを含む）；プリオスタチン；カリストアチン；CC-1065（そのアドゼレシン、カルゼレシン、及びビゼレシン合成類似体を含む）、クリプトフィシン（特に、クリプトフィシン1及びクリプトフィシン8）；副腎皮質ステロイド（プレドニゾン及びプレドニゾロンを含む）；酢酸シプロテロン；フィナステリド及びデュタステリドを含む5 α -還元酵素；ポリノスタット、ロミデプシン、パノビノスタット、バルプロ酸、モセチノスタットドラスタチン；アルデスロイキン、タルクデュオカルマイシン（合成類似体のKW-2189及びCBI-TM1を含む）；エリユテロピン；パンクラチスタチン；サルコジクチン（sarcodictyin）；スポンジスタチン；クロラムブシル、クロマファジン（chlomaphazine）クロロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノベム

10

20

30

40

50

ビチン (novembichin)、フェネステリン、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタードなどの窒素マスタード；カルムスチン、クロロゾトシン、ホテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、及びラニムヌスチン (ranimnustine) などのニトロソウレア；エンジン抗生物質（例えば、カリケアマイシン、特に、カリケアマイシン γ 1 I 及びカリケアマイシン coll (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. 1994 33: 183-186)；ダイネミシン A を含むダイネミシン；クロドロネートなどのビスホスホネート；エスペラミシン；並びにネオカルジノスタチンクロモフォア及び関連色素タンパク質エンジン抗生物質発色団) などの抗生物質、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、オースラマイシン (authramycin)、アザセリン、プレオマイシン、カクチノマイシン、カラビシン、カミノマイシン (caminomycin)、カルジノフィリン、クロモマイシニス、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン、6-ジアゾ-5-オキソ- β -ノルロイシン、ADRIAMYCIN (登録商標) (ドキシソルビシン)、モルホリノードキシソルビシン、シアノモルホリノードキシソルビシン、2-ピロリノードキシソルビシン、及びデオキシドキシソルビシン)、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロマイシン、マイトマイシン C などのマイトマイシン、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン、ピューロマイシン、ケラマイシン、ロドルビシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメックス、ジノスタチン、ゾルビシン、メトトレキサート及び5-フルオロウラシル (5-FU) などの抗代謝物；デノプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトトレキサートなどの葉酸類似体；フルダラビン、6-メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニンなどのプリン類似体；アンシタビン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロキシウリジンなどのピリミジン類似体；カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトンなどのアンドロゲン；アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタンなどの抗副腎剤；フロリン酸などの葉酸補液；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレプリン酸；エニルウラシル；アムサクリン；ベストラブシル；ピサントレン；エダトレキサート；デフォファミン (defofamine)；デメコルシン；ジアジクオン；エルホミチン (elfomithine)；酢酸エリブチニウム；エポチロン；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシウレア；レンチナン；ロニダイニン、マイタンシン及びアンサミトシンなどのマイタンシノイド；ミトグアゾン、ミトキサントロン、モピダンノール (mopidamnol)、ニトラエリン、ペントスタチン；フェナメト；ピラルビシン；ロソキサントロン；ポドフィリン酸；2-エチルヒドラジド；プロカルバジン；PSK (登録商標) 多糖複合体 (JHS Natural Products, Eugene, Oreg.)、ラゾキサン；リゾキシン；シゾフィラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジコン；2, 2', 2''-トリクロロトリエチルアミン；トリコテセン (特にT-2毒素、ベラキュリンA、ロリジンA、及びアングイジン)；ウレタン；ビンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトプロニトール；ミトラクトール；ピボプロマン；ガシトシン (gacytosine)；アラビノシド (「Ara-C」)；シクロホスファミド；チオテパ；タキソイド、例えば、TAXOL (パクリタキセル；Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N. J.)、ABRAXANE (登録商標) (発色団不含)、パクリタキセルのアルブミン操作ナノ粒子製剤 (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Ill.)、及びTAXOTERE (登録商標) (ドセタキセル、ドキシタキセル (doxetaxel)；Sanofi-Aventis)；クロランブシル (chloranmbucil)；GEMZAR (登録商標) (ゲムシタビン)；6-チオグアニン；メルカプトプリン；メトトレキサート；シスプラチン及びカルボプラチンなどの白金類似体；ピンブラスチン；エトポシド (VP-16)；イホスファミド；ミトキサントロン；ピンクリスチン；NAVELBINE (登録商標) (ビノレルビン)；ノバントロン；テニポシド；エダトレキサート；ダウノマイシン；アミノプテリン

10

20

30

40

50

；カペシタビン（XELODA（登録商標））；イバンドロネート；CPT-11；トポイソメラーゼ阻害剤RFS 2000；ジフルオロメチルオルニチン（difluoromethylornithine）（DMFO）；レチノイン酸などのレチノイド；並びに上記のうちのいずれかの薬学的に許容される塩、酸、及び誘導体が挙げられる。

【0154】

また、化学療法剤としては、（i）抗エストロゲン及び選択的エストロゲン受容体モジュレーター（SERM）等、腫瘍に対するホルモン作用を調節又は阻害するように作用する抗ホルモン剤、例えば、タモキシフェン（NOLVADEX（登録商標）、クエン酸タモキシフェンを含む）、ラロキシフェン、ドロキシフェン、ヨードキシフェン、4-ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、LY117018、オナプリストン、及びFARESTON（登録商標）（クエン酸トレミフィン）；（ii）副腎におけるエストロゲン産生を調節する酵素アロマターゼを阻害するアロマターゼ阻害剤、例えば、4（5）-イミダゾール、アミノグルテチミド、MEGASE（登録商標）（酢酸メグストロール）、AROMASIN（登録商標）（エクセメスタン；Pfizer）、フォルメスタニー、ファドロゾール、RIVISOR（登録商標）（ボロゾール）、FEMARA（登録商標）（レトロゾール；Novartis）、及びARIMIDEX（登録商標）（アナストロゾール；AstraZeneca）；（iii）フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、リュープロライド及びゴセレリン等の抗アンドロゲン剤；ブセレリン、トリプテレリン、メドロキシプロゲステロン酢酸塩、ジエチルスチルベストロール、プレマリン、フルオキシメステロン、全トランスレチオン酸、フェンレチニド及びトロキサシタビン（I，3-ジオキソランヌクレオシドシトシン類似体）；（iv）プロテインキナーゼ阻害剤；（v）脂質キナーゼ阻害剤；（vi）アンチセンスオリゴヌクレオチド、特に、異常細胞増殖に関与するシグナル伝達経路の遺伝子の発現を阻害する薬剤、例えば、PKC-アルファ、Ral f及びH-Ras；（vii）VEGF発現阻害剤（例えば、ANGIOZYME（登録商標））、HER2発現阻害剤等のリボザイム類；（viii）遺伝子治療ワクチン等のワクチン類、例えばALLOVECTIN（登録商標）、LEUVECTIN（登録商標）、VAXID（登録商標）；PROLEUKIN（登録商標）、rIL-2；LURTOTECAN（登録商標）等のトポイソメラーゼI阻害剤；ABARELIX（登録商標）rmRH；並びに（ix）上記のいずれかの薬学的に許容される塩、酸及び誘導体が挙げられる。

【0155】

化学療法剤としては、抗体、例えば、アレムツズマブ（Campath）、ベバシズマブ（AVASTIN（登録商標）、Genentech）、セツキシマブ（ERBITUX（登録商標）、Imclone）、パニツムマブ（VECTIBIX（登録商標）、Amgen）、リツキシマブ（RITUXAN（登録商標）、Genentech/BioGen Idec）、ペルツズマブ（OMNITARG（登録商標）、2C4、Genentech）、トラスツズマブ（HERCEPTIN（登録商標）、Genentech）、トシツモマブ（Bexxar、Corixa）、及び抗体-薬物コンジュゲート、ゲムツズマブオゾガマイシン（MYLOTARG（登録商標）、Wyeth）も挙げられる。本発明の化合物と組み合わせた薬剤としての治療可能性を有する追加のヒト化モノクローナル抗体としては、アポリズマブ、アセリズマブ、アトリズマブ、バピヌズマブ、ビバツズマブメルタンシン、カンツズマブメルタンシン、セデリズマブ、セロリズマブペゴール、シドフシツズマブ、シドツズマブ、ダクリズマブ、エクリズマブ、エファリズマブ、エブラツズマブ、エルリズマブ、フェルビズマブ、フォントリズマブ、ゲムツズマブオゾガマイシン、イノツズマブオゾガマイシン、イピリムマブ、ラベツズマブ、リンツズマブ、マッツズマブ、メボリズマブ、モタビズマブ、モトビズマブ、ナタリズマブ、ニモツズマブ、ノロビズマブ、ヌマビズマブ、オクレリズマブ、オマリズマブ、パリビズマブ、パスコリズマブ、ペクフシツズマブ、ペクセリズマブ、ペクセリズマブ、ラリビズマブ、ラニビズマブ、レスリビズマブ、レスリズマブ、レスリビズマブ、ロベリズマブ、ルピズマブ、シブロットズマブ、シプリズマブ、ソンツズマブ、タカタツズマブテトラキセタン、

タドキシズマブ、タリズマブ、テフィバズマブ、トシリズマブ、トラリズマブ、ツコツズマブセルモレウキン、ツクシツズマブ、ウマビズマブ、ウルトキサズマブ、ウステキヌマブ、ビジリズマブ、及びインターロイキン-12 p40タンパク質を認識するように遺伝子組換えされた、ヒト配列のみの完全長IgG1λ抗体である抗インターロイキン-12 (ABT-874/J695、Wyeth Research及びAbbott Laboratories) が挙げられる。

【0156】

化学療法剤としては、それに結合するか、又はさもなければそれと直接相互作用し、そのシグナル伝達活性を阻止又は低減する化合物を指し、代替的に「EGFRアンタゴニスト」とも称される「EGFR阻害剤」も挙げられる。このような薬剤の例としては、EGFRに結合する抗体及び小分子が挙げられる。EGFRに結合する抗体の例としては、MAb 579 (ATCC CRL HB 8506)、MAb 455 (ATCC CRL HB 8507)、MAb 225 (ATCC CRL 8508)、MAb 528 (ATCC CRL 8509) (米国特許第4,943,533号を参照、Mendelsohn et al.) 及びその変異体、例えばキメラ化225 (C225又はセツキシマブ; ERBUTIX (登録商標)) 及びリシェイプヒト225 (H225) (国際公開第96/40210号を参照、Imclone Systems Inc.); 完全ヒト、EGFR標的化抗体IMC-11F8 (Imclone); II型変異型EGFRを結合する抗体 (米国特許第5,212,290号); 米国特許第5,891,996号に記載されているようなEGFRを結合するヒト化抗体及びキメラ抗体; 並びにABX-EGF又はパニツムマブ (国際公開第98/50433号を参照、Abgenix/Amgen) のようなEGFRと結合するヒト抗体; EMD 55900 (Stragliotto et al. Eur. J. Cancer 32A:636-640 (1996)); EGFR結合のためにEGF及びTGF-αの両方と競合するEGFRに対するヒト化EGFR抗体であるEMD7200 (マツズマブ); ヒトEGFR抗体、HuMax-EGFR (GenMab); E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3及びE7.6.3として知られ、米国特許第6,235,883号に記載される完全ヒト抗体; MDX-447 (Medarex Inc.); 並びにmAb 806又はヒト化mAb 806 (Johns et al., J. Biol. Chem. 279(29):30375-30384 (2004)) が挙げられる。抗EGFR抗体は、細胞毒性剤にコンジュゲートされ、それによりイムノコンジュゲートを生成し得る (例えば、EP659,439A2、Merck Patent GmbHを参照されたい)。EGFRアンタゴニストとしては、米国特許第5,616,582号、同第5,457,105号、同第5,475,001号、同第5,654,307号、同第5,679,683号、同第6,084,095号、同第6,265,410号、同第6,455,534号、同第6,521,620号、同第6,596,726号、同第6,713,484号、同第5,770,599号、同第6,140,332号、同第5,866,572号、同第6,399,602号、同第6,344,459号、同第6,602,863号、同第6,391,874号、同第6,344,455号、同第5,760,041号、同第6,002,008号、及び同第5,747,498号、並びに以下のPCT公報: 国際公開第98/14451号、国際公開第98/50038号、国際公開第99/09016号、及び国際公開第99/24037号が挙げられる。特定の小分子EGFRアンタゴニストとしては、OSI-774 (CP-358774、エルロチニブ、TARCEVA (登録商標)、Genentech/OSI Pharmaceuticals)、PD183805 (CI1033、2-プロペンアミド、N-[4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-[3-(4-モルホリニル)プロポキシ]-6-キナゾリニル]-、ジヒドロクロリド、Pfizer Inc.)、ZD1839、ゲフィチニブ (IRESSA (登録商標)) 4-(3'-クロロ-4'-フルオロアニリノ)-7-メトキシ-6-(3-モルホリノプロポキシ)キナゾリン、AstraZeneca)、ZM105180 ((6-アミノ-4-(3-メチルフェニル-アミノ)-キナゾ

10

20

30

40

50

リン、Zeneca)、BIBX-1382 (N8-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-N2-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピリミジン-2,8-ジアミン、Boehringer Ingelheim)、PKI-166 ((R)-4-[4-[(1-フェニルエチル)アミノ]-1H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル]-フェノール); (R)-6-(4-ヒドロキシフェニル)-4-[(1-フェニルエチル)アミノ]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン); CL-387785 (N-[4-[(3-ブromoフェニル)アミノ]-6-キナゾリニル]-2-ブチンアミド)、EKB-569 (N-[4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-3-シアノ-7-エトキシ-6-キノリニル]-4-(ジメチルアミノ)-2-ブチンアミド) (Wyeth)、AG1478 (Pfizer); AG1571 (SU5271、Pfizer)、及び二重EGFR/HER2チロシンキナーゼ阻害剤、例えば、ラパチニブ (TYKERB (登録商標)、GSK572016又はN-[3-クロロ-4-[(3-フルオロフェニル)メトキシ]フェニル]-6-[5-[[[2メチルスルホニル)エチル]アミノ]メチル]-2-フラニル]-4-キナゾリンアミン) が挙げられる。

10

20

30

40

50

【0157】

化学療法剤としては、「チロシンキナーゼ阻害剤」、例えば、前段落に記載のEGFR標的薬物；小分子HER2チロシンキナーゼ阻害剤、例えば、Takedaから入手可能なTAK165；CP-724,714、ErbB2受容体チロシンキナーゼの経口選択的阻害剤 (Pfizer及びOSI)；二重HER阻害剤、例えば、EGFRに優先的に結合するが、HER2及びEGFR過剰発現細胞の両方を阻害するEKB-569 (Wyethから入手可能)；ラパチニブ (GSK572016、Glaxo-SmithKlineから入手可能)、経口HER2及びEGFRチロシンキナーゼ阻害剤；PKI-166 (Novartisから入手可能)；pan-HER阻害剤、例えば、カネルチニブ (CI-1033、Pharmacia)；Raf-1阻害剤、例えば、Raf-1シグナル伝達を阻害するISIS Pharmaceuticalsから入手可能なアンチセンス薬剤ISIS-5132；非HER標的TK阻害剤、例えば、メシル酸イマチニブ (GLEEVEC (登録商標)、Glaxo-SmithKlineから入手可能)；多標的チロシンキナーゼ阻害剤、例えば、スニチニブ (SUTENT (登録商標)、Pfizerから入手可能)；VEGF受容体チロシンキナーゼ阻害剤、例えば、バタラニブ (PTK787/ZK222584、Novartis/Schering AGから入手可能)；MAPK細胞外調節キナーゼI阻害剤CI-1040 (Pharmaciaから入手可能)；キナゾリン、例えば、PD153035, 4-(3-クロロアニリノ)キナゾリン；ピリドピリミジン；ピリミドピリミジン；ピロロピリミジン、例えば、CGP59326、CGP60261、及びCGP62706；ピラゾロピリミジン、4-(フェニルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン；クルクミン (ジフェルロイルメタン、4,5-ビス(4-フルオロアニリノ)フタルイミド)；ニトロチオフエン部分を含有するチルホスチン；PD-0183805 (Warner-Lambert)；アンチセンス分子 (例えば、HERコード核酸に結合するもの)；キノキサリン (米国特許第5,804,396号)；トリホスチン (米国特許第5,804,396号)；ZD6474 (AstraZeneca)；PTK-787 (Novartis/Schering AG)；pan-HER阻害剤、例えば、CI-1033 (Pfizer)；Affinitac (ISIS3521、ISIS/Lilly)；メシル酸イマチニブ (GLEEVEC (登録商標))；PKI166 (Novartis)；GW2016 (Glaxo-SmithKline)；CI-1033 (Pfizer)；EKB-569 (Wyeth)；Semaxinib (Pfizer)；ZD6474 (AstraZeneca)；PTK-787 (Novartis/Schering AG)；INC-1C11 (Imclone)、ラパマイシン (シロリムス、RAPAMUNE (登録商標))；又は以下の特許公報：米国特許第5,804,396号；国際公開第1999/09016号 (American Cyanamid)；国際公開第1998/43960号 (Ame

r i c a n C y a n a m i d) ; 国 際 公 開 第 1 9 9 7 / 3 8 9 8 3 号 (W a r n e r L a m b e r t) ; 国 際 公 開 第 1 9 9 9 / 0 6 3 7 8 号 (W a r n e r L a m b e r t) ; 国 際 公 開 第 1 9 9 9 / 0 6 3 9 6 号 (W a r n e r L a m b e r t) ; 国 際 公 開 第 1 9 9 6 / 3 0 3 4 7 号 (P f i z e r , I n c) ; 国 際 公 開 第 1 9 9 6 / 3 3 9 7 8 号 (Z e n e c a) ; 国 際 公 開 第 1 9 9 6 / 3 3 9 7 号 (Z e n e c a) ; 及 び 国 際 公 開 第 1 9 9 6 / 3 3 9 8 0 号 (Z e n e c a) の うち の い ず れ か に 記 載 の も の も 挙 げ ら れ る 。
【 0 1 5 8 】

化学療法剤としては、デキサメタゾン、インターフェロン、コルヒチン、メトプリン、シクロスポリン、アンホテリシン、メトロニダゾール、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アロプリノール、アミホスチン、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、生 B C G、ベバクジマブ、ベキサロテン、クラドリビン、クロファラビン、ダルベポエチンアルファ、デニロイキン、デクスラゾキサ、エポエチンアルファ、エロチニブ、フィルグラスチム、酢酸ヒストレリン、イブリツモマブ、インターフェロンアルファ-2 a、インターフェロンアルファ-2 b、レナリドミド、レバミゾール、メスナ、メトキサレン、ナンドロロン、ネララビン、ノフェツモマブ、オブレルベキン、パリフェルミン、パミドロネート、ペガデマールゼ、ペグアスパラガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペメトレキセド二ナトリウム、ブリカマイシン、ポルフィマーナトリウム、キナクリン、ラスブリカーゼ、サルグラモスチム、テモゾロミド、VM-26、6-TG、トレミフェン、トレチノイン、ATRA、バルビシン、ゾレドロネート、及びゾレドロネート、並びにそれらの薬学的に許容される塩も挙げられる。

【 0 1 5 9 】

化学療法剤としては、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酢酸コルチゾン、ピバリン酸チクソコルトール、トリアムシノロンアセトニド、トリアムシノロンアルコール、モメタゾン、アムシノニド、ブデソニド、デソニド、フルオシノニド、フルオシノロンアセトニド、ベタメタゾン、リン酸ベタメタゾンナトリウム、デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、フルオコルトロン、ヒドロコルチゾン-17-ブチレート、ヒドロコルチゾン-17-バレレート、ジプロピオン酸アクロメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、プレドニカルベート、クロベタゾン-17-ブチレート、クロベタゾン-17-プロピオネート、カプロン酸フルオコルトロン、ピバリン酸フルオコルトロン及び酢酸フルプレドニデン；フェニルアラニン-グルタミン-グリシン (P E G) 及びそのD体形態 (f e G) (I M U L A N B i o T h e r a p e u t i c s , L L C) などの免疫選択的抗炎症ペプチド (I m S A I D s) ; アザチオプリン、シクロスポリン (シクロスポリンA)、D-ペニシラミン、金塩、ヒドロキシクロロキン、レフルノミドミノシクリン、スルファサラジンなどの抗リウマチ薬、エタネルセプト (エンブレル)、インフリキシマブ (レミケード)、アダリムマブ (ヒュミラ)、セトリズマブペゴール (シムジア)、ゴリムマブ (シンボニー) などの腫瘍壊死因子アルファ (T N F α) 遮断剤、アナキンラ (キネレット) などのインターロイキン1 (I L - 1) 遮断剤、アバタセプト (オレンシア) などのT細胞共刺激遮断剤、トシリズマブ (A C T E M E R A (登録商標)) などのインターロイキン6 (I L - 6) 遮断剤；レブリキズマブなどのインターロイキン13 (I L - 1 3) 遮断剤；ロンタリズマブなどのインターフェロンアルファ (I F N) 遮断剤；r h u M A b B e t a 7 などのベータ7インテグリン遮断剤；抗M1プライムなどのI g E 経路遮断剤；抗リンホトキシナルファ (L T a) などの分泌ホモ三量体 L T a 3 及び膜結合ヘテロ三量体 L T a 1 / β 2 遮断剤；放射性同位体 (例えば、A t ²¹¹、I ¹³¹、I ¹²⁵、Y ⁹⁰、R e ¹⁸⁶、R e ¹⁸⁸、S m ¹⁵³、B i ²¹²、P ³²、P b ²¹²、及びL u の放射性同位体) ；チオプラチン、P S - 3 4 1、フェニルブチレート、E T - 1 8 - O C H 3、及びファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤 (L - 7 3 9 7 4 9、L - 7 4 4 8 3 2) などの種々の治験薬；ポリフェノール類、例えばケルセチン、レスベラトロール、ピセアタンノール、没食子酸エピガロカテキン、テアフラビン、フラバノール、プロシアニジン、ベツリン酸及びその誘導体；クロロキンなどのオートファジー阻害剤；デルタ-9-テトラヒドロカンナビノール (ドロナビ

ノール、MARINOL（登録商標））；ベターラパコン；ラパコール；コルチシン；ベツリン酸；アセチルカンプトテシン、スコボレクチン、及び9-アミノカンプトテシン）；ポドフィロトキシン；テガフル（UFTORAL（登録商標））；ベキサロテン（TARGRETIN（登録商標））；クロドロネート（例えば、BONEFOS（登録商標）又はOSTAC（登録商標））、エチドロネート（DIDROCAL（登録商標））、NE-58095、ゾレドロ酸／ゾレドロネート（ZOMETA（登録商標））、アレンドロネート（FOSAMAX（登録商標））、パミドロネート（AREDIA（登録商標））、チルドロネート（SKELED（登録商標））、又はリセドロネート（ACTONEL（登録商標））などのビスホスホネート類；並びに上皮成長因子受容体（EGF-R）；THERATOPE（登録商標）ワクチンなどのワクチン類；ペリフォシン、COX-2阻害剤（例えば、セレコキシブ又はエトリコキシブ）、プロテオソーム阻害剤（例えば、PS341）；CCI-779；ティピファニブ（R11577）；オラフェニブ、ABT510；オブリメルセンナトリウム（GENASENSE（登録商標））などのBcl-2阻害剤；ピクサントロン；ロナファルニブ（SCH6636、SARASAR（商標））などのファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤；並びに前記のうちのいずれかの薬学的に許容される塩、酸、又は誘導体；並びにシクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、及びプレドニゾロンの併用療法の略語であるCHOP、5-FU及びロイコボリンと組み合わせたオキサリプラチン（ELOXATIN（商標））を用いた治療レジメンの略語）であるFOLFOXのうち2つ以上の組み合わせが挙げられる。

10

20

【0160】

薬学的組成物及び投与

式Iの化合物及び薬学的に許容される塩は、治療的活性物質として、例えば、薬学的調製物の形態で 사용할 ことができる。薬学的調製物は、経口、例えば、錠剤、コーティング錠、糖衣錠、硬質ゼラチンカプセル及び軟質ゼラチンカプセル、溶液、エマルジョン、又は懸濁液の形態で投与することができる。しかしながら、投与はまた、例えば坐剤の形態で直腸に、又は例えば注射液の形態で非経口的に行うこともできる。

【0161】

式Iの化合物及びその薬学的に許容される塩は、薬学的調製物の製造のために、薬学的に不活性な無機又は有機担体で処理することができる。ラクトース、コーンスターチ若しくはその誘導体、タルク、及びステアリン酸又はその塩等は、例えば、錠剤、コーティング錠、糖衣錠、及び硬質ゼラチンカプセルの担体として使用することができる。軟質ゼラチンカプセルに好適な担体は、例えば、植物油、ワックス、脂肪、半固体及び液体ポリオール等である。しかしながら、活性物質の性質にもよるが、軟質ゼラチンカプセルの場合には通常、担体は必要とされない。溶液及びシロップ剤の製造に適した担体材料は例えば、水、ポリオール、グリセロール、植物油等である。坐剤に適した担体は、例えば、天然油又は硬化した油、ワックス、油脂、半液体又は液体ポリオール等である。

30

【0162】

さらに、薬学的調製物は、防腐剤、可溶化剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、甘味剤、着色剤、着香剤、浸透圧を変化させるための塩、緩衝液、マスキング剤、又は酸化防止剤などの、薬学的に許容される補助物質を含むことができる。それらはまた他の治療的に価値のある物質を含有することもできる。

40

【0163】

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩と治療的に不活性な担体とを含む医薬もまた、それらの製造方法と同様に、本発明によって提供され、その製造方法は、式Iの1つ又は複数の化合物及び／又はその薬学的に許容される塩、並びに所望により、1つ又は複数の他の治療的に価値のある物質を、1つ又は複数の治療的に不活性な担体と一緒に生薬投与形態にすることを含む。

【0164】

投与量は、広範囲内で変化させることができ、当然、それぞれの具体的な症例において個々の要件に対して調整されなければならない。経口投与の場合、成人の投与量は、一般

50

式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩の対応する量で 1 日あたり約 0.01 mg ～ 約 1000 mg まで変化させることができる。1 日投与量は、単回用量又は分割用量で投与することができ、さらに、必要であると判明した場合、上限を超えることもできる。

【0165】

以下の実施例は、本発明を限定することなく説明するが、本発明の代表例に過ぎない。薬学的調製物は、好都合なことに、式 I の化合物を約 1 ～ 500 mg、特に 1 ～ 100 mg 含有する。本発明による組成物の例は、以下の通りである。

【0166】

実施例 A

以下の組成の錠剤は、通常の方法で製造される。

成分	mg / 錠			
	5	25	100	500
式 I の化合物	5	25	100	500
無水ラクトース DTG	125	105	30	150
Sta-Rx 1500	6	6	6	60
微結晶セルロース	30	30	30	450
ステアリン酸マグネシウム	1	1	1	1
合計	167	167	167	831

表 2：可能な錠剤組成

製造手順

1. 材料 1、2、3、及び 4 を混合し、精製水で造粒する。
2. 顆粒を 50 °C で乾燥させる。
3. 顆粒を適切な粉碎装置に通す。
4. 材料 5 を加えて 3 分間混合し、適当なプレス機で圧縮する。

【0167】

実施例 B - 1

以下の組成のカプセルを製造する。

成分	mg / カプセル			
	5	25	100	500
式 I の化合物	5	25	100	500
含水ラクトース	159	123	148	—
コーンスターチ	25	35	40	70
タルク	10	15	10	25
ステアリン酸マグネシウム	1	2	2	5
合計	200	200	300	600

表 3：可能なカプセル成分組成

製造手順

1. 材料 1、2、及び 3 を適当なミキサーで 30 分間混合する。
2. 材料 4 と 5 を加えて 3 分間混合する。
3. 適切なカプセルに充填する。

【0168】

式 I の化合物、ラクトース、及びコーンスターチを、先ずミキサー中で混合し、次いで粉碎機中で混合する。混合物をミキサーに戻し、そこにタルクを加えてよく混ぜ合わせる。この混合物は、機械によって適当なカプセル、例えば硬質ゼラチンカプセルに充填され

る。

【0169】

実施例 B-2

次の組成の軟質ゼラチンカプセルを製造する。

成分	m g / カプセル
式 I の化合物	5
黄色ワックス	8
硬化大豆油	8
部分的硬化植物油	3 4
大豆油	1 1 0
合計	1 6 5

表 4：可能な軟質ゼラチンカプセル成分組成

成分	m g / カプセル
ゼラチン	7 5
グリセロール 8 5 %	3 2
カリオン 8 3	8 (乾燥物)
二酸化チタン	0. 4
黄色酸化鉄	1. 1
合計	1 1 6. 5

表 5：可能な軟質ゼラチンカプセル組成

製造手順

【0170】

式 I の化合物を他の成分の温かい融解物に溶解し、混合物を適当なサイズの軟質ゼラチンカプセルに充填する。充填した軟質ゼラチンカプセルを、通常の手順に従って処理する。

【0171】

実施例 C

次の組成の坐剤を製造する。

成分	m g / 坐剤
式 I の化合物	1 5
坐剤練剤 (suppository mass)	1 2 8 5
合計	1 3 0 0

表 6：可能な坐薬組成

製造手順

【0172】

坐剤練剤をガラス又はスチール容器中で熔融し、十分に混合し、4 5 °C に冷却する。次いで、これに式 I の微粉末化合物を加え、完全に分散するまで攪拌する。混合物を好適な大きさの坐剤型に注ぎ、冷えるまで放置し、その後、坐剤を型から取り出し、ろう紙又は金属箔で個々に包装する。

【0173】

実施例 D

以下の組成の注射液を製造する。

10

20

30

40

50

成分	m g／注射液。
式 I の化合物	3
ポリエチレングリコール 400	150
酢酸	適量 pH 5.0 に調整
注射用水	1.0 ml 添加

表 7：可能な注射液組成

製造手順**【0174】**

式 I の化合物を、ポリエチレングリコール 400 と注射用水（一部）との混合物に溶解する。pH は酢酸により 5.0 に調整する。残量の水を加えて、体積を 1.0 ml に調整する。溶液をフィルタにかけ、適切な過量を用いてバイアルに充填し、滅菌する。

【0175】**実施例 E**

次の組成のサシェ剤（s a c h e t）を製造する。

成分	m g／サシェ剤
式 I の化合物	50
ラクトース、微粉末	1015
微結晶セルロース（AVICEL PH 102）	1400
カルボキシメチルセルロースナトリウム	14
ポリビニルピロリドン K 30	10
ステアリン酸マグネシウム	10
香味添加剤	1
合計	2500

表 8：可能なサシェ剤組成

製造手順**【0176】**

式 I の化合物を、ラクトース、微結晶セルロース、及びカルボキシメチルセルロースナトリウムと混合し、水中のポリビニルピロリドンの混合物で顆粒化する。顆粒にステアリン酸マグネシウム及び香味添加剤を混ぜ、サシェに充填する。

【実施例】**【0177】**

本発明は、以下の実施例を参照することによってより十分に理解される。しかしながら、特許請求の範囲は、本実施例の範囲に限定されるものと解釈されるべきではない。

【0178】

分取例がエナンチオマーの混合物として得られる場合、純粋なエナンチオマーは、本明細書に記載の方法によって、又は例えばキラルクロマトグラフィー（例えば、キラル SFC 又はキラル HPLC）若しくは結晶化などの当業者に知られている方法によって分離することができる。

【0179】

特に明記しない限り、全ての反応例及び中間体は窒素雰囲気下で調製した。

【0180】

SMARCA2 HiBiT 及び SMARCA4 分解アッセイ（細胞）

SMARCA2 HiBiT 又は SMARCA4 HiBiT を安定して発現する HT1080 細胞株の生成

ここに記載した二官能性分解剤によって媒介される標的タンパク質分解の定量的細胞分解

10

20

30

40

50

のために、Promegaによって記載されるCRISPRを介したHiBiTタグ付け技術を使用して、HT1080親細胞株においてHiBiTを標的タンパク質SMARCA2又はSMARCA4の遺伝子配列に付着させた。

【0181】

RNP複合体の組み立て及び送達前述のように、RNA複合体を組み立て、エレクトロポレーションによって細胞に送達した。簡潔に説明すると、16g(100pmol)のCas9と10.8gのsgRNAを室温で10～15分間インキュベートした。細胞を20LのSF4D-ヌクレオフェクター溶液(AmaxaSF細胞株4DNucleofector Xキット(Lonza、V4XC-2032))に再懸濁した。RNP複合体と16.6pmolのDNAオリゴを、FF-113プログラム(Amaxa4DNucleofector)を使用して細胞にエレクトロポレーションした。エレクトロポレーション後、細胞を室温で5分間インキュベートし、次いで培養のために6ウェルプレートに移した。エレクトロポレーション後24～48時間で、Nano-Glo(登録商標)HiBiT溶解検出システム(Lytic Detection System)を用いて細胞を挿入について分析した。

10

【0182】

溶解HiBiT検出Nano-Glo(登録商標)HiBiT溶解検出システムを使用して、試験した各ガイドRNAの発光を評価した(ACS Chem. Biol. 2018, 13, 467-474)。未編集の細胞をバックグラウンドの陰性対照として使用した。プール内のHiBiT発光シグナルの検出に成功した後、細胞のプールをシングルセルソーティング(SH800Sセルソーター、Sony Biotechnology)にかけた。最高のHiBiT発光シグナルを与えたクローンのみが細胞培養でさらに増殖され、SMARCA2 HiBiT及びSMARCA4 HiBiT分解アッセイ(細胞)において使用された。

20

【0183】

1.1 材料

SMARCA2 HiBiT及びSMARCA4 HiBiT HT1080細胞株は、本明細書に記載されているように社内で生成された。HT1080親細胞株、並びにSMARCA2 HiBiT HT1080及びSMARCA4 HiBiT HT1080細胞株は、以下の培地：10%の血清(VWR、#97068-085)を含有し、継代20までのみを含むアールスのMEM(Gibco、#41090)において日常的に培養された。アッセイのために、SMARCA2 HiBiT HT1080及びSMARCA4 HiBiT HT1080細胞が、10%血清(VWR、#97068-085)及び1xGlutamax(Gibco、#35050-038)を含有するアールスのMEM(Gibco、#51200)中での処理のために播種される。使用したアッセイプレートは、Corning(登録商標)384ウェルフラットクリアボトムホワイトポリスチレンTC処理マイクロプレート(Corning#3765)であった。Nano-Glo(登録商標)HiBiT溶解試薬、Nano-Glo(登録商標)HiBiT溶解検出システム、Promega、(#N3050)で溶解するための細胞。

30

【0184】

1.3 SMARCA2 HiBiT及びSMARCA4 HiBiT分解アッセイ(細胞)

簡潔に説明すると、化合物処理の1日前に、細胞を384ウェルプレートに1500細胞/ウェルの密度で、10%血清(VWR、#97068-085)と1xGlutamax(Gibco、#35050-038)を含むアールスのMEM(Gibco、#51200)中に播種した。翌日、試験化合物を最高濃度10μMから11ポイントで384ウェルプレートに添加し、半分対数滴定を2回繰り返した。さらに、陰性対照細胞をビヒクルのみで処理した。プレートを37℃で5%CO₂とともにアッセイ期間(6時間又は16時間)インキュベートした。所望のインキュベーション時間の後、細胞をNano-Glo(登録商標)HiBiT溶解試薬を添加することによって(製造業者の推奨に従っ

40

50

て調製し、1 : 1、v / v の比率で細胞に添加した) 溶解させた。マイクロプレートを手シェーカー上で 400 rpm で 2 分間攪拌し、室温で暗所でさらに 10 分間インキュベートした。読み取る前に、白色光反射フィルムを 384 ウェルプレートの底に適用した。最後に、PHERAstar (登録商標) FSX プレートリーダー (BMG Labtech、ドイツ) を用いて発光シグナルを取得した。

【0185】

化合物の存在下で測定された発光応答の定量化は、高シグナル / 非分解対照 (未処理細胞 + 溶解検出試薬) 及び低シグナル / 完全分解対照 (未処理細胞、溶解検出試薬なし) に対して正規化された。データは 4 パラメータロジスティックフィットにより解析され、シグモイド用量反応曲線が作成された。DC₅₀ は、全細胞 SMARCA2 又は SMARCA4 の正確に 50 % が分解された化合物の濃度である。各化合物の E_{max}、すなわち最大効果は、化合物処理後の細胞内に残存するタンパク質の量を表す。

10

【0186】

表 1

20

30

40

50

実施例	HiBit A549 SMARCA2 IP (nM) 6 時 間	HiBit A549 SMARCA2 Emax (%) 6 時間
1	6 8	5 5
2	5 5 0	5 3
3	6 5	5 0
4	1 4 9	4 4
5	6 6	6 0
6	3 3 4	5 8
7	4 2 3	4 2
8	2 5 4	6 5
9	3 3 9	5 8
1 0	5 8	4 9
1 1	1 4 6	6 4
1 2	6 0	5 5
1 3	3 2	6 4
1 4	3 1	4 5
1 5	3 5	5 2
1 6	4 6	5 0
1 7	1 4 4 3	6 4
1 8	1 3 4	6 2
1 9	6 4	3 4
2 0	1 6 8	4 9
2 1	1 1 8	2 9
2 2	2 1 2	2 8
2 3	1 5 7	4 5
2 4	2 5 6	5 6
2 5	6 1 4	5 9
2 6	1 6 4	6 3
2 7	3 3 3	5 7
2 8	9 1	4 8
2 9	1 5 8	5 0
3 0	9 2	6 3
3 1	3 8 3	5 5
3 2	2 8 1	6 2
3 3	1 5	3 9
3 4	2 6	2 4
3 5	2 2	3 3
3 6	1 6	2 7
3 7	5 7	3 4
3 8	2 0	2 9
3 9	7 1 8	6 3
4 0	2 2	3 2

実施例	HiBit A549 SMARCA2 IP (nM) 6 時 間	HiBit A549 SMARCA2 Emax (%) 6 時間
4 1	4 6	4 8
4 2	5 1 9	4 9
4 3	3 2	3 1
4 4	1 3 3	6 1
4 5	6 2 7	5 8
4 6	1 2	2 4
4 7	1 7	4 2
4 8	1 5	4 5
4 9	4	3 9
5 0	1 6	4 4
5 1	8 6	5 4
5 2	3 7	5 2
5 3	1 2 2	4 6
5 4	4 2	6 3
5 5	1 9	3 5
5 6	1 0	3 6
5 7	4 0 6	6 7
5 8	4 3	5 9
5 9	1 2 9	6 5
6 0	1 8	3 2
6 1	1 0 0	5 3
6 2	1 2 4	3 3
6 3	5 9	2 7
6 4	8 2	5 2
6 5	1 1 5	3 1
6 6	1 4 4	6 0
6 7	3 7	5 4
6 8	2 0 1	5 5
6 9	1 6	4 8
7 0	4 0	4 2
7 1	3 2 6	4 6
7 2	2 7 3	6 2
7 3	1 1 4	4 9
7 4	7 0	4 6
7 5	1 4 2 7	6 3
7 6	2 2 1	5 7
7 7	7 7	5 7
7 8	2 3	3 5
7 9	1 9	4 6
8 0	1 1	5 1

10

20

30

40

50

実施例	HiBit A549 SMARCA2 IP (nM) 6 時 間	HiBit A549 SMARCA2 Emax (%) 6 時間
8 1	1 6	5 6
8 2	1 9 0	6 5
8 3	2 7 3	5 9
8 4	1 7	2 6
8 5	9 2	4 3
8 6	5 9	3 7
8 7	8 1	4 8
8 8	5 5	3 7
8 9	5 5	3 0
9 0	1 0 3	3 7
9 1	9 0	4 6
9 2	1 7	4 1
9 3	9	5 2
9 4	1 8	4 8
9 5	1 3	2 5
9 6	7	2 7
9 7	6 5 9	3 0
9 8	1 8 2	6 3
9 9	3 1	5 1
1 0 0	1 0 4	3 0
1 0 1	1 0 2	2 8
1 0 2	1 0 2	3 8
1 0 3	1 0 4	4 5
1 0 4	1 0 3	3 3
1 0 5	1 0 0	3 3
1 0 6	2 3	2 6
1 0 7	1 9 3	5 1
1 0 8	1 0 9	4 8
1 0 9	1 0 3	2 9
1 1 0	2 7 6	5 2
1 1 1	1 7 7	6 0
1 1 2	1 0 1	5 1
1 1 3	1 9	3 5
1 1 4	8 2	4 0
1 1 5	8 1 0	6 3
1 1 6	5 8	3 2
1 1 7	1 4 4	5 0
1 1 8	1 1	2 6
1 1 9	3 5	5 0
1 2 0	3 1	2 8
1 2 1	4 7	2 6

実施例	HiBit A549 SMARCA2 IP (nM) 6 時 間	HiBit A549 SMARCA2 Emax (%) 6 時間
1 2 2	7 0	2 9
1 2 3	7 5	3 4
1 2 4	2 7 2	6 3
1 2 5	3 0	4 2
1 2 6	7 3	2 6
1 2 7	4	2 6
1 2 8	1 8	3 7
1 2 9	3 7	3 8
1 3 0	1 2	4 3
1 3 1	2 7	3 2
1 3 2	1 3 3	4 4
1 3 3	6 4	4 4
1 3 4	3 1	3 6
1 3 5	3 8 2	3 5
1 3 6	4 9 5	4 5
1 3 7	5 3 5	6 3
1 3 8	6 7 8	4 2
1 3 9	8 0 2	6 2
1 4 0	2 7 5	4 2
1 4 1	9 *	1 9 *
1 4 2	2 *	1 4 *
1 4 3	2 *	8 *
1 4 4	7 9 7	7 5
1 4 5	9 2 8	6 9
1 4 6	1 2 6 *	4 1 *
1 4 7	2 3 6	6 9
1 4 8	2 5	3 3
1 4 9	1 8	4 0
1 5 0	5 5 3	6 5
1 5 1	8 5 5	5 4
1 5 2	5 *	4 2 *
1 5 3	1 9 *	2 1 *
1 5 4	1 2 *	1 6 *
1 5 5	5 *	2 6 *
1 5 6	3 *	1 7 *
1 5 7	1 0 8	6 8
1 5 8	3 *	5 *
1 5 9	1 1	2 7
1 6 0	1 4 4	7 4
1 6 1	3 3	3 0
1 6 2	2 9 9	5 7

10

20

30

40

50

実施例	HiBit A549 SMARCA2 IP (nM) 6 時 間	HiBit A549 SMARCA2 Emax (%) 6 時間
1 6 3	2 2	3 3
1 6 4	4 2	5 0
1 6 5	2 8	3 8
1 6 6	6 0 7	5 3
1 6 7	5 4	4 3
1 6 8	1 1 1	6 0
1 6 9	4 9	5 6
1 7 0	1 8	3 1
1 7 1	6 6	4 0
1 7 2	2 4	3 0
1 7 3	1 1 0	7 2
1 7 4	1 2 3	5 4
1 7 5	4 2	4 7
1 7 6	3 *	3 1 *
1 7 7	1 7 4	6 9
1 7 8	1 8 7	4 6
1 7 9	1 0 0	3 9
1 8 1	9 9	5 6
1 8 2	1 0 3	4 7
1 8 3	9 9	3 7
1 8 4	4 9 4	6 5

実施例	HiBit A549 SMARCA2 IP (nM) 6 時 間	HiBit A549 SMARCA2 Emax (%) 6 時間
1 8 5	2 4 1	6 2
1 8 6	1 4 8	4 2
1 8 7	5 7 9	5 3
1 8 8	1 9 3	5 0
1 8 9	1 3 7 0	6 2
1 9 0	2 2	2 9
1 9 1	3 0	3 7
1 9 2	5 7	3 4
1 9 3	5 1	2 5
1 9 4	6 7	6 1
1 9 5	7 2	6 0
1 9 6	5 1	6 5
1 9 7	4 6	3 0
1 9 8	2 7 7	6 8
1 9 9	1 0 7	6 2
2 0 0	1 0 4	4 5
2 0 1	7 9	3 7
2 0 2	1 0 7	4 4
2 0 3	2 1 6	2 8
2 0 4	9 0 7	3 9

*異なるクローンで測定

【0187】

リガーゼ1：7-[[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル]アミノ]ヘプタン酸

DMF (10 mL) 中の2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-フルオロ-イソインドリン-1,3-ジオン (100 mg、0.36 mmol、1.0 当量)、7-アミノヘプタン酸 (79 mg、0.54 mmol、1.5 当量) 及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (93 mg、0.72 mmol、2.0 当量) の混合物を80℃で12時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、次いでシリカカラム (ヘプタン/EtOAc 0-100%) (DCM/MeOH 0-100%) で精製して、標題化合物 (10 mg、0.02 mmol、収率4%) を黄色油状物として得た。MS (ESI) : 402.4 ([M+H]⁺) .

【0188】

リガーゼ2：3-[1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドール-4-イル]ピペリジン-4-イル]プロパン酸

DMSO (50 mL) 中の3-(4-ピペリジル)プロパン酸塩酸塩 (2524 mg、13 mmol、1.2 当量)、2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-フルオロ-イソインドリン-1,3-ジオン (3000 mg、10.8 mmol、1 当量)、DIPEA (5.68 mL、32 mmol、3 当量) の混合物を100℃で16時間攪拌した。反応混合物を水 (500 mL) に注ぎ、混合物をEtOAc (200.0 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (250.0 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮した。残留物をCAN (30 mL) に溶解し、5分間攪拌し、次いで黄色固

10

20

30

40

50

体を沈殿させ、濾過し、濾過ケーキを高真空下で乾燥させて、標題化合物（2300mg、5.56mmol、収率49%）を黄色固体として得た。MS（ESI）：414.1（[M+H]⁺）。

【0189】

リガーゼ3：9-[4-[[[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル]アミノ]メチル]トリアゾール-1-イル]ノナン酸

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

封管内でDMSO（20mL）中の2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-フルオロ-イソインドリン-1,3-ジオン（2.5g、9.05mmol）の攪拌溶液に、プロプ-2-イン-1-アミン（747mg、13.5mmol、869μL）及びDIPEA（5.85g、45.2mmol、7.88mL）を加えた。混合物を90℃に48時間加熱した。次いで、反応物を室温に冷却し、氷水を反応混合物に加えて、固体沈殿物を生じさせた。黄色固体を収集し、シリカ上（ヘキサン/EtOAc 6:4）で精製して、標題化合物（1.75g、5.5mmol、収率60%、純度97%）を明黄色固体として得た。

【0190】

b) 9-[4-[[[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル]アミノ]メチル]トリアゾール-1-イル]ノナン酸

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(プロプ-2-イン-1-イルアミノ)イソインドリン-1,3-ジオン（0.5g、1.53mmol）及び9-アジドノナン酸（384mg、1.83mmol）をDMSO（5mL）に溶解し、30分間脱気した。硫酸銅（II）五水和物（388mg、1.53mmol）及びアスコルビン酸ナトリウム（305mg、1.53mmol）を加え、反応混合物を室温で2時間攪拌し、EtOAc及びブラインで希釈した。有機層を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗混合物をシリカ上（DCM/MeOH 1-10%）で精製して、標題化合物（0.22g、409μmol、収率26%、純度95%）を黄色粘着性固体として得た。MS（ESI）：511.40（[M+H]⁺）。

【0191】

リガーゼ4：12-[4-[[[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル]アミノ]メチル]トリアゾール-1-イル]ドデカン酸

THF（60mL）/水（15mL）中の2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(プロプ-2-イン-1-イルアミノ)イソインドリン-1,3-ジオン（3g、9.64mmol）の攪拌溶液に、12-アジドドデカン酸（2.33g、9.64mmol）、硫酸銅五水和物（2.41g、9.64mmol）、L-アスコルビン酸ナトリウム塩（1.91g、9.64mmol）を加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、水（50mL）でクエンチし、酢酸エチル（250mL×2）で2回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取HPLC（FA）により精製して、標題化合物（2.35g、4.20mmol、収率43%、純度98%）を黄色固体として得た。MS（ESI）：553.40（[M+H]⁺）。

【0192】

リガーゼ5：9-[[[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジニル)-2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-イソインドール-4-イル]アミノ]-ノナン酸（CAS：2305936-70-1）

リガーゼ6：15-[4-[[[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル]アミノ]メチル]トリアゾール-1-イル]ペンタデカン酸

THF (50 mL) 及び水 (12.5 mL) 中の 2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-(プロプ-2-イニルアミノ) イソインドリン-1,3-ジオン (2.6 g、8.35 mmol) 及び 15-アジドペンタデカン酸 (2.37 g、8.35 mmol) の攪拌溶液に、(L)-アスコルビン酸ナトリウム (1.65 g、8.35 mmol) 及び硫酸銅五水和物 (2.09 g、8.35 mmol) を加えた。混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応混合物に水を加えた。生成物を酢酸エチル (3 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質を分取 HPLC (塩基性) により精製して、標題化合物 (3.0 g、4.94 mmol、収率 59%、純度 98%) を黄色固体として得た。MS (ESI): 595.51 ([M+H]⁺)。 10

【0193】

リガーゼ 7: 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(ピペリジン-4-イルオキシ) イソインドリン-1,3-ジオン

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

DMSO (4.5 mL) 中の 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン (500 mg、1.81 mmol、当量: 1) 及び tert-ブチル 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (364 mg、1.81 mmol、当量: 1) の溶液に、水素化ナトリウム (181 mg、4.53 mmol、当量: 2.5) を 0℃ で加える。次いで氷浴を取り除き、反応物を 90℃ で一晩攪拌する。反応物を 20 mL の 0.5 M クエン酸に注ぎ、濃い灰色の沈殿物を含む黒色の溶液を得る。溶液を 2 回濾過し、黒色固体を乾燥し、さらに精製することなく次の工程で使用する (279 mg、34%)。 20

【0194】

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

DCM (4.07 mL) 中の tert-ブチル 4-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート (279.2 mg、610 µmol、当量: 1) の攪拌溶液に、ジオキサン中の HCl 4 M (1.53 mL、6.1 mmol、当量: 10) を加え、混合物を室温で一晩攪拌する。反応混合物を 9:1 DCM: MeOH で希釈し、NaHCO₃ 飽和物で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮して、遊離塩基を褐色固体として得る。粗生成物をアミン修飾シリカゲル上 (DCM/DCM: MeOH 4:10-70) で精製して、標題化合物を薄緑色固体として得る (37 mg、収率 17%)。 30

【0195】

リガーゼ 8: 2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジニル)-5-(4-ピペリジニルオキシ)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (CAS: 2222116-10-9)

【0196】

リガーゼ 9: 8-[[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジニル)-2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-イソインドール-4-イル]アミノ]-オクタン酸 (CAS: 2225940-51-0) 40

【0197】

リガーゼ 10: 6-[[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジニル)-2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-イソインドール-4-イル]アミノ]-ヘキサン酸 (CAS: 2225940-49-6)

【0198】

リガーゼ 11: 1-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル]ピペリジン-4-カルボン酸

DMSO (50 mL) 中の イソニペコチン酸 (1683 mg、13.0 mmol、1. 50

2 当量)、2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-フルオロ-イソインドリン-1,3-ジオン(3000mg、10.8mmol、1当量)、DIPEA(5.68mL、32.5mmol、3当量)の混合物を100℃で16時間攪拌した。水を加え、混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲル上(PE/EtOAc 10-100%)で精製して、標題化合物(560mg、1.4mmol、収率12%)をオレンジ色固体として得た。

【0199】

リガーゼ12:3-[1-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル]-4-ピペリジル]プロパン酸

標題化合物を、3-(4-ピペリジル)プロパン酸塩酸塩(2.52g、13.03mmol、1.2当量)を使用してリガーゼ11と同様に調製した。生成物をトリチュレーション(CH₃CN、60mL)により精製し、黄色固体(収率82%)を得た。

【0200】

リガーゼ13:2-[1-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル]-4-ピペリジル]酢酸

標題化合物を、2-(4-ピペリジル)酢酸塩酸塩(2.34g、13.03mmol、1.2当量)を使用してリガーゼ11と同様に調製した。生成物をトリチュレーション(CH₃CN、60mL)により精製して、黄色固体(収率52%)を得た。

【0201】

リガーゼ14:4-[2-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジニル)-2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-イソインドール-4-イル]オキシ]アセチル]アミノ]ブタン酸(CAS:2308035-51-8)

リガーゼ15:1-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル]ピペリジン-4-カルボン酸

標題化合物を、2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-フルオロ-イソインドリン-1,3-ジオン(3.0g、10.86mmol、1当量)及びイソニペコチン酸(1.68g、13.03mmol、1.2当量)を使用してリガーゼ11と同様に調製した。生成物をトリチュレーション(CH₃CN、60mL)により精製して、緑色固体(収率67%)を得た。

【0202】

リガーゼ16:2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジニル)-4-(4-ピペリジニルアミノ)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(CAS:2154357-05-6)

【0203】

リガーゼ17:2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジニル)-4-(メチル-4-ピペリジニルアミノ)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(CAS:2154357-11-4)

【0204】

リガーゼ18:2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-(ピペラジン-1-イルメチル)イソインドリン-1,3-ジオン塩酸塩

a)ジメチル3-(プロモメチル)ベンゼン-1,2-ジカルボキシレート

アセトニトリル(50mL)中のジメチル3-メチルベンゼン-1,2-ジカルボキシレート(6.04g、29.01mmol、1当量)及びN-ブロモスクシンイミド(5.42g、30.46mmol、1.05当量)の溶液に、2,2'-アゾビス(2-メチルプロピオニトリル)(0.95g、5.8mmol、0.200当量)を加え、次いで混合物を窒素下で80℃で12時間攪拌した。EtOAcを加え、反応物を水で洗浄した。有機相を真空下で濃縮し、シリカゲル上(PE/EtOAc 20-50%)で精製して、標題化合物(10.6g、36.9mmol、収率114%)を黄色固体として得た。

10

20

30

40

50

【0205】

b) ジメチル 3-[(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)メチル]ベンゼン-1,2-ジカルボキシレート

DMSO (100 mL) 中の 1-Boc-ピペラジン (7.14 g、38.31 mmol、1.1 当量) の溶液に、DIPEA (18.2 mL、104 mmol、3 当量) を加え、続いてジメチル 3-(ブロモメチル)ベンゼン-1,2-ジカルボキシレート (10.0 g、34 mmol、1 当量) を加えた。混合物を 90℃で3時間攪拌し、真空下で濃縮した。EtOAc を加え、反応物を水で洗浄した。有機相を真空下で濃縮して、標題化合物 (10 g、25.4 mmol、収率 73%) を黄色油状物として得た。

【0206】

c) 3-[(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)メチル]フタル酸

THF (80 mL) 中のジメチル 3-[(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)メチル]ベンゼン-1,2-ジカルボキシレート (10.0 g、25.4 mmol、1 当量) の溶液に、水酸化ナトリウム (10.19 g、254.8 mmol、10 当量) 及び水 (20 mL) を加えた。混合物を 50℃で3時間攪拌した。pH を 0.5 M HCl で 4~5 に調整し、混合物を真空中で濃縮して、標題化合物 (9 g、24.7 mmol、収率 91%) を白色固体として得た。

【0207】

d) tert-ブチル 4-[[2-(2,6-ジオキソ-3-ペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル]メチル]ピペラジン-1-カルボキシレート

ピリジン (45 mL) 中の 3-[(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)メチル]フタル酸塩酸塩 (4.5 g、11.2 mmol、1 当量) の溶液に、3-アミノペリジン-2,6-ジオン (1.86 g、11.2 mmol、1 当量) を加えた。混合物を 80℃で2時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。残留物を分取 HPLC (FA) によって精製して、標題化合物 (1.3 g、2.85 mmol、収率 24%) を灰色固体として得た。

【0208】

e) 2-(2,6-ジオキソ-3-ペリジル)-4-(ピペラジン-1-イルメチル)イソインドリン-1,3-ジオン塩酸塩

DCM (30 mL) 中の tert-ブチル 4-[[2-(2,6-ジオキソ-3-ペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル]メチル]ピペラジン-1-カルボキシレート (1.2 g、2.63 mmol、1 当量) の溶液に、EtOAc 中の 4 N HCl (30 mL、2.63 mmol、1 当量) を 0℃で加えた。混合物を 0℃で2時間攪拌し、10℃で真空下で濃縮して、標題化合物 (970 mg、2.47 mmol、収率 93%) を灰色固体として得た。

【0209】

リガーゼ 19:14-[4-[4-[(2,6-ジオキソ-3-ペリジル)アミノ]フェニル]ピペラジン-1-イル]-14-オキソテトラデカン酸

a) tert-ブチル 4-(4-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート

tert-ブチル 4-(4-アミノフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート (2.5 g、9.0 mmol) 及び 3-ブロモペリジン-2,6-ジオン (2.94 g、15.3 mmol) を DMF (20 mL) に溶解した。これに重炭酸ナトリウム (2.27 g、27.04 mmol、1.05 mL) を室温で加えた。得られた混合物を 80℃で24時間攪拌した。次いで反応混合物を室温に冷却し、水 (80 mL) で希釈し、半時間攪拌した。沈殿物が形成され、濾過により収集された。粗物質をシリカ上 (PE/EtOAc 0-100) で精製して、標題化合物 (2.1 g、4.8 mmol、収率 53%、純度 89%) を灰色固体として得た。MS (ESI): 389.0 ([M+H]⁺)。

【0210】

10

20

30

40

50

b) 3-((4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピペリジン-2,6-ジオン

tert-ブチル 4-[4-[(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)アミノ]フェニル]ピペラジン-1-カルボキシレート (4.2 g、10.8 mmol) を DCM (15 mL) に溶解した。これに、1,4-ジオキサン (10.8 mmol、15 mL) 中の 4.5 M HCl を 0℃ で加え、得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、標題化合物 (3.8 g、8.70 mmol、収率 80%) を灰色固体として得た。MS (ESI): 289.0 ([M+H]⁺) .

【0211】

c) tert-ブチル 14-(4-(4-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-イル)-14-オキソテトラデカノエート

DMF (15 mL) 中の 3-(4-ピペラジン-1-イルアニリノ)ピペリジン-2,6-ジオン (1.0 g、1.59 mmol) 及び 14-tert-ブトキシ-14-オキソテトラデカン酸 (498 mg、1.59 mmol) の攪拌溶液に、DIPEA (1.23 g、9.52 mmol、1.66 mL) を加えた。反応混合物を室温で 5 分間攪拌した。PyBOP (990 mg、1.90 mmol) を加え、反応混合物を 16 時間攪拌した。Genevac を使用して DMF を蒸発させ、粗残留物を分取 HPLC で精製して、標題化合物 (0.7 g、849 µmol、収率 54%) を黄色固体として得た。MS (ESI): 585.3 ([M+H]⁺) .

【0212】

d) 14-(4-(4-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-イル)-14-オキソテトラデカン酸、2,2,2-トリフルオロ酢酸塩

DCM (10 mL) 中の tert-ブチル 14-[4-[4-[(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)アミノ]フェニル]ピペラジン-1-イル]-14-オキソテトラデカノエート (0.25 g、427 µmol) の攪拌溶液に、トリフルオロ酢酸 (974 mg、8.55 mmol、658 µL) を室温で加えた。混合物を室温で 3 時間攪拌し、減圧下で濃縮した。粗化合物をジエチルエーテルでトリチュレートし、標題化合物 (200 mg、253 µmol、収率 59%、純度 96%) を灰色固体として得た。MS (ESI): 527.3 ([M-H]⁻) .

【0213】

リガーゼ 20:9-[4-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル]ピペラジン-1-イル]ノナン酸

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

ジメチルアセトアミド (1.0 mL) 中の 2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン (0.1 g、362 µmol) の溶液に、窒素雰囲気下、室温で、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (67 mg、362 µmol) を加え、続いて DIPEA (116 mg、905 µmol、157 µL) を加えた。反応混合物を 90℃ で 12 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水に加え、得られた固体を濾過し、乾燥させて、標題化合物 (25.0 mg、56.5 µmol、収率 15%) を黄色固体として得た。MS (ESI): 386.9 ([M-57+H]⁺) .

【0214】

b) 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-(ピペラジン-1-イル)イソインドリン-1,3-ジオン

1,4-ジオキサン (0.25 mL) 中の tert-ブチル 4-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート (25.0 mg、56.5 µmol) の溶液に、ジオキサン中の 4 M HCl (0.25 g、56.5 mol) を 0℃ で加えた。反応混合物を室温まで温め

10

20

30

40

50

、2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、ジクロロメタンで共蒸留して、標題化合物 (20.0 mg、58 μ m、収率103%) を淡褐色の半固体、HCl塩として得た。MS (ESI) : 343.4 ([M+H]⁺) .

【0215】

c) メチル9-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル)ノナノエート

ジメチルホルムアミド (3 mL) 中の2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-ピペラジン-1-イル-イソインドリン-1,3-ジオン (0.27 g、788 μ mol) の溶液に、窒素雰囲気下、室温で、トリエチルアミン (399 mg、3.94 mmol、549 μ L) を加え、続いて9-プロモノナノエート (217 mg、867 μ mol) を加えた。反応混合物を80℃で16時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水に加え、EtOAcで抽出した。有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物をシリカ上 (PE/EtOAc 0-60%) で精製して、標題化合物 (0.11 g、214 μ mol、収率27%) を褐色液体として得た。MS (ESI) : 513.8 ([M+H]⁺) .

10

【0216】

d) 9-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル)ノナン酸

DCM (1.1 mL) 中のメチル9-[4-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル]ピペラジン-1-イル]ノナノエートメチル (0.11 g、214 μ mol) の溶液に、トリメチルスズヒドロキシド (193 mg、1.07 mmol) を室温で加えた。反応混合物を80℃で16時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。粗残留物を分取HPLCにより精製して、標題化合物 (0.04 g、80 μ mol、収率37%) を黄色半固体として得た。MS (ESI) : 499.3 ([M+H]⁺) .

20

【0217】

リガーゼ21:10-[4-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル]アミノ]メチル]トリアゾール-1-イル]デカン酸

THF (3 mL) 及び水 (0.3 mL) 中の10-アジドデカン酸 (110 mg、515 μ mol) 及び2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-(プロプ-2-イニルアミノ)イソインドリン-1,3-ジオン (160 mg、515 μ mol) の混合物に、室温で、アスコルビン酸ナトリウム (102 mg、515 μ mol) を加え、続いて硫酸銅 (138 mg、515 μ mol) を加えた。得られた混合物を室温で16時間攪拌し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物をシリカ上 (DCM/MeOH 0-15%) で精製して、標題化合物 (65 mg、123 μ mol、収率24%) を明黄色固体として得た。MS (ESI) : 525.2 ([M+H]⁺) .

30

【0218】

リガーゼ22:11-[4-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル]アミノ]メチル]トリアゾール-1-イル]ウンデカン酸

THF (3 mL) 及び水 (0.3 mL) 中の11-アジドウンデカン酸 (95.0 mg、417 μ mol) 及び2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-(プロプ-2-イニルアミノ)イソインドリン-1,3-ジオン (130 mg、417 μ mol) の混合物に、室温で、アスコルビン酸ナトリウム (165 mg、835 μ mol) を加え、続いて硫酸銅 (223 mg、835 μ mol) を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物をシリカ上 (DCM/MeOH 0-10%) で精製して、標題化合物 (60 mg、111 μ mol、収率26%) を

40

50

明黄色固体として得た。MS (ESI) : 539.2 ([M+H]⁺) .

【0219】

リガーゼ23 : 10 - [[2 - (2, 6-ジオキソ-3-ピペリジニル) - 2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-イソインドール-4-イル] アミノ] -デカン酸 (CAS : 2243000-24-8)

【0220】

リガーゼ24 : 2 - [1 - [2 - (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 1, 3-ジオキソイソインドール-5-イル] ピペリジン-4-イル] 酢酸

標題化合物を、2 - (2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) - 5-フルオロ-イソインドリン-1, 3-ジオン及び2 - (4-ピペリジル) 酢酸塩酸塩を使用してリガーゼ11と同様に調製した。生成物をトリチュレーション (CH₃CN、60 mL) により精製して、黄色固体 (収率47%) を得た。MS ESI : 400.3 ([M+H]⁺) .

【0221】

リガーゼ25 : 5 - [4 - (2-ブロモエチル) - 1-ピペリジル] - 2 - (2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) イソインドリン-1, 3-ジオン

a) 2 - (2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) - 4 - [4 - (2-ヒドロキシエチル) - 1-ピペリジル] イソインドリン-1, 3-ジオン

標題化合物を、2 - (2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) - 5-フルオロ-イソインドリン-1, 3-ジオン (3.0 g、10.86 mmol、1当量) 及び4-ピペリジンエタノール (1.68 g、13.03 mmol、1.2当量) を使用してリガーゼ11と同様に調製した。生成物をアミン修飾シリカゲル上で精製して、黄色油状物を得た (収率39%) .

【0222】

b) 5 - [4 - (2-ブロモエチル) - 1-ピペリジル] - 2 - (2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) イソインドリン-1, 3-ジオン

THF (1 mL) 中の2 - (2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) - 4 - [4 - (2-ヒドロキシエチル) - 1-ピペリジル] イソインドリン-1, 3-ジオン (1600 mg、4.15 mmol、1当量) の混合物に、四臭化炭素 (2753 mg、8.3 mmol、2当量)、トリフェニルホスフィン (2177 mg、8.3 mmol、2当量) を加えた。混合物を25℃で12時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取HPLCにより精製して、標題化合物 (600 mg、1.34 mmol、収率58%) を黄色固体として得た。

【0223】

リガーゼ26 : 5 - [4 - (2-ブロモエトキシ) - 1-ピペリジル] - 2 - (2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) イソインドリン-1, 3-ジオン

a) 2 - (2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) - 5 - [4 - (2-ヒドロキシエトキシ) - 1-ピペリジル] イソインドリン-1, 3-ジオン

標題化合物を、2 - (2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) - 5-フルオロ-イソインドリン-1, 3-ジオン及び2 - (4-ピペリジルオキシ) エタノールを使用してリガーゼ11と同様に調製した。生成物をアミン修飾シリカゲル上で精製して、黄色固体を得た (収率38%) .

【0224】

b) 5 - [4 - (2-ブロモエトキシ) - 1-ピペリジル] - 2 - (2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) イソインドリン-1, 3-ジオン

25℃でDCM (20 mL) 中の2 - (2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) - 5 - [4 - (2-ヒドロキシエトキシ) - 1-ピペリジル] イソインドリン-1, 3-ジオン (1.0 g、2.49 mmol、1当量) の溶液に、四臭化炭素 (1.65 g、4.98 mmol、2当量) を加えた後、トリフェニルホスフィン (1.31 g、4.98 mmol、2当量) を加え、25℃で3時間攪拌した。溶液を濃縮し、シリカゲル (PE/EtOAc 1 : 1)、分取HPLC (中性) で精製して、標題化合物 (503 mg、1.08 mmol、収率40%) を黄色固体として得た。

【0225】

リガーゼ27：5-[4-(3-ブロモプロポキシ)-1-ピペリジル]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン

a) 2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-[4-(2-ヒドロキシプロポキシ)-1-ピペリジル]イソインドリン-1,3-ジオン

標題化合物を、2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-フルオロ-イソインドリン-1,3-ジオン及び3-(4-ピペリジロキシ)プロパン-1-オールを使用してリガーゼ11と同様に調製した。生成物をアミン修飾シリカゲル上で精製して、黄色油状物を得た(収率61%)。

【0226】

b) 5-[4-(3-ブロモプロポキシ)-1-ピペリジル]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン

DCM(30mL)中の2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1-ピペリジル]イソインドリン-1,3-ジオン(2.1g、5.05mmol、1当量)の溶液に、四臭化炭素(3.35g、10.11mmol、2当量)を加えた後、トリフェニルホスフィン(2.65g、10.11mmol、2当量)を溶液に加え、25℃で2時間攪拌した。溶液を濃縮し、分取HPLC(中性)によって精製して、標題化合物(659mg、1.38mmol、収率26%)を黄色固体として得た。

【0227】

リガーゼ28：9-[4-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル]アミノ]メチル]トリアゾール-1-イル]ノナナール

a) 2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジン-3-イル)-4-((1-(9-ヒドロキシノニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン

THF(8mL)及び水(1.5mL)中の2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-(プロプ-2-イニルアミノ)イソインドリン-1,3-ジオン(800mg、2.57mmol)及び9-アジドノナン-1-オール(476mg、2.57mmol)の混合物に、室温で、硫酸銅(820mg、5.14mmol、227uL)を加え、続いてアスコルビン酸ナトリウム(1.02g、5.14mmol)を加えた。得られた混合物を室温で16時間攪拌し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層をブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物をシリカ上(DCM/MeOH 0-15%)で精製して、標題化合物(390mg、785umol、収率30%)を淡黄色固体として得た。MS(ESI):497.0([M+H]⁺)。

【0228】

b) 9-[4-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル]アミノ]メチル]トリアゾール-1-イル]ノナナール

DCM(6mL)中の2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-[1-(9-ヒドロキシノニル)トリアゾール-4-イル]メチルアミノ)イソインドリン-1,3-ジオン(390mg、785umol)の溶液に、窒素雰囲気下0℃で、デスマーチンペルヨージナン(499mg、1.18mmol)を加えた。反応混合物を室温に温め、3時間攪拌し、セライトパッドを通して濾過し、ジクロロメタンで洗浄した。得られた濾液をブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、標題化合物(350mg、636umol、収率81%)を灰白色半固体として得た。MS(ESI):494.9([M+H]⁺)。

【0229】

リガーゼ29：9-[4-[1-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル]アミノ]-1-メチル-エチル]トリアゾ

ール-1イル] ノナナール

a) 2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((2-メチルブタ-3-イン-2-イル) アミノ) イソインドリン-1, 3-ジオン

DMSO (5 mL) 中の 2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-フルオロイソインドリン-1, 3-ジオン (0.5 g、1.81 mmol) の溶液に、窒素雰囲気下、室温で、DIPEA (701 mg、5.43 mmol、945 μ L) を加え、続いて 2-メチルブタ-3-イン-2-アミン (376 mg、4.53 mmol、476 μ L) を加えた。反応混合物を 80 °C で 16 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水に加えた。得られた固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、標題化合物 (0.22 g、36 %) を灰白色固体として得た。MS (ESI) : 339.9 ([M+H]⁺) .

10

[0230]

b) 2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((2-(1-(9-ヒドロキシノニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) プロパン-2-イル) アミノ) イソインドリン-1, 3-ジオン

THF (6 mL) 及び水 (1.5 mL) 中の 4-(1, 1-ジメチルプロプ-2-イニルアミノ)-2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) イソインドリン-1, 3-ジオン (0.22 g、648 μ mol) 及び 9-アジドノナン-1-オール (120 mg、648 μ mol) の溶液に、室温で、硫酸銅 (206 mg、1.30 mmol、57 μ L) を加え、続いてアスコルビン酸ナトリウム (256 mg、1.30 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌し、EtOAc で希釈し、水及びブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、標題化合物 (0.12 g、228 μ mol、収率 35 %) を明黄色固体として得た。MS (ESI) : 522.69 ([M-H]⁻) .

20

[0231]

c) 9-[4-[1-[2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル] アミノ]-1-メチル-エチル] トリアゾール-1イル] ノナナール

DCM (5 mL) 中の 2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-[[1-[1-(9-ヒドロキシノニル) トリアゾール-4-イル]-1-メチル-エチル] アミノ] イソインドリン-1, 3-ジオン (0.12 g、228 μ mol) の溶液に、窒素雰囲気下 0 °C で、デスマーチンベルヨージナン (145 mg、343 μ mol) を加えた。反応混合物を室温まで温め、1 時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドを通して濾過し、ジクロロメタンで洗浄した。得られた濾液をブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物をシリカ上 (DCM/MeOH 0-5 %) で精製して、標題化合物 (0.06 g、114 μ mol、収率 50 %) を明黄色固体として得た。MS (ESI) : 521.3 ([M-H]⁻) .

30

[0232]

リガーゼ 30 : 9-[4-[1-[2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル] アミノ] エチル] トリアゾール-1-イル] ノナナール

40

a) 4-(ブタ-3-イン-2-イルアミノ)-2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1, 3-ジオン

DMSO (15.0 mL) 中の 2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-フルオロイソインドリン-1, 3-ジオン (1.50 g、5.43 mmol) の溶液に、DIPEA (1.75 g、13.5 mmol、2.36 mL) 及びブタ-3-イン-2-アミン (562 mg、8.15 mmol、521 μ L) を窒素雰囲気下室温で加えた。反応混合物を 80 °C で 24 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水に加え、得られた固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、標題化合物 (880 mg、2.71 mmol、収率 49 %) を明黄色固体として得た。MS (ESI) : 326.3 ([M+H]⁺) .

[0233]

50

b) 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((1-(1-(9-ヒドロキシノニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)エチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン

DMSO (3.0 mL) 中の 2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-(1-メチルプロプ-2-イニルアミノ)イソインドリン-1,3-ジオン (880 mg、2.71 mmol) 及び 9-アジドノナン-1-オール (501 mg、2.71 mmol) の混合物に、水 (0.3 mL) 中のアスコルビン酸ナトリウム (32.15 mg、162 μ mol) 及び硫酸銅 (8.64 mg、54.1 μ mol) を室温で加えた。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を水に加え、ジクロロメタン中の 5% メタノールで抽出した。有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物をシリカ上 (DCM/MeOH 0-15%) で精製して、標題化合物 (780 mg、1.53 mmol、収率 56%) を明黄色半固体として得た。MS (ESI): 511.1 ([M+H]⁺) .

10

【0234】

c) 9-[4-[1-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル]アミノ]エチル]トリアゾール-1-イル]ノナナル

DCM (6.0 mL) 中の 2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-[1-[1-(9-ヒドロキシノニル)トリアゾール-4-イル]エチルアミノ]イソインドリン-1,3-ジオン (300 mg、587 μ mol) の溶液に、窒素雰囲気下 0°C で、クロクロム酸ピリジニウム (189 mg、881 μ mol) を加えた。反応混合物を室温に温め、3 時間攪拌した。反応混合物をセライト床を通して濾過し、DCM で洗浄した。得られた濾液を水、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、標題化合物 (190 mg、272 μ mol、収率 46%) を明黄色半固体として得た。MS (ESI): 509.3 ([M+H]⁺) .

20

【0235】

リガーゼ 31: 9-[4-[1-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル]アミノ]シクロプロピル]トリアゾール-1-イル]ノナナル

a) 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((1-エチニルシクロプロピル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン

30

N-メチル-2-ピロリドン (5.0 mL) 中の 2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン (600 mg、2.17 mmol) 及び 1-エチニルシクロプロパンアミン (306 mg、2.61 mmol、HCl-塩) の混合物に、窒素雰囲気下、室温で、DIPEA (1.40 g、10.86 mmol、1.89 mL) を加えた。反応混合物を 80°C で 24 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水に加え、得られた固体を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させて、標題化合物 (680 mg、201 μ mol、収率 9%) を明黄色固体として得た。MS (ESI): 338.3 ([M+H]⁺) .

【0236】

40

b) 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((1-(1-(9-ヒドロキシノニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)シクロプロピル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン

THF (4.0 mL) 及び水 (0.6 mL) 中の 9-アジドノナン-1-オール (37.0 mg、199 μ mol) 及び 2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-[1-(1-エチニルシクロプロピル)アミノ]イソインドリン-1,3-ジオン (673 mg、199 μ mol) の混合物に、室温で、アスコルビン酸ナトリウム (79.13 mg、399 μ mol) を加え、続いて硫酸銅 (106 mg、399 μ mol) を加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し

50

た。粗残留物をシリカ上 (DCM/MeOH 0-15%) で精製して、標題化合物 (220mg、101 μ mol、収率50%) を淡黄色固体として得た。MS (ESI) : 522.9 ([M+H]⁺) .

【0237】

c) 9-[4-[1-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル]アミノ]シクロプロピル]トリアゾール-1-イル]ノナナル

DCM (5mL) 中の2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-[[1-[1-(9-ヒドロキシノニル)トリアゾール-4-イル]シクロプロピル]アミノ]イソインドリン-1,3-ジオン (220mg、108 μ mol) の溶液に、窒素雰囲気下0℃で、デスマーチンペルヨージナン (64mg、151 μ mol) を加えた。得られた反応混合物を室温まで温め、3時間攪拌した。反応混合物をセライト床を通して濾過し、DCMで洗浄し、得られた濾液をブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物をシリカ上 (DCM/MeOH 0-15%) で精製して、標題化合物 (120mg、87 μ mol、収率86%) を淡黄色固体として得た。MS (ESI) : 521.0 ([M+H]⁺) .

10

【0238】

リガーゼ32: 9-[4-[1-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル]アミノ]プロピル]トリアゾール-1-イル]ノナナル

20

a) 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(ペント-1-イン-3-イルアミノ)イソインドリン-1,3-ジオン

DMSO (5.0mL) 中の2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-フルオロ-イソインドリン-1,3-ジオン (500mg、1.81mmol) の溶液に、窒素雰囲気下、室温で、DIPEA (701mg、5.43mmol、945 μ L) を加え、続いてペント-1-イン-3-アミン (300mg、3.62mmol) を加えた。反応混合物を80℃で16時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水に加え、得られた固体を濾過し、乾燥させて、標題化合物 (210mg、446 μ mol、収率24%) を淡黄色固体として得た。MS (ESI) : 340.0 ([M+H]⁺) .

30

【0239】

b) 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((1-(1-(9-ヒドロキシノニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)プロピル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン

DMSO (2.0mL) 中の2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-(1-エチルプロプ-2-イニルアミノ)イソインドリン-1,3-ジオン (0.21g、618 μ mol) 及び9-アジドノナン-1-オール (114mg、618 μ mol) の混合物に、室温で、水 (0.5mL) 中の硫酸銅 (29.6mg、185 μ mol、8.23 μ L) 及びアスコルビン酸ナトリウム (12.2mg、61.8 μ mol) を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物をシリカ上 (PE/EtOAc 0-100%) で精製して、標題化合物 (0.18g、328 μ mol、収率53%) を明黄色固体として得た。MS (ESI) : 525.2 ([M+H]⁺) .

40

【0240】

c) 9-[4-[1-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル]アミノ]プロピル]トリアゾール-1-イル]ノナナル

DCM (5mL) 中の2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-[1-[1-(9-ヒドロキシノニル)トリアゾール-4-イル]プロピルアミノ]イソインドリン-1,3-ジオン (0.18g、343 μ mol) の溶液に、窒素雰囲気下0℃で、デス-

50

マーチンペルヨージナン (218 mg、514 μmol) を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物をセライト床を通して濾過し、ジクロロメタンで洗浄した。得られた濾液を水、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、標題化合物 (80 mg、56.9 μmol 、収率37%) を明黄色固体として得た。MS (ESI): 523.1 ([M+H]⁺) .

【0241】

リガーゼ33: 5-[4-(ブロモメチル)-1-ピペリジル]-2-[(3RS)-2,6-ジオキソ-3-ピペリジル] イソインドリン-1,3-ジオン

THF (20 mL) 中の2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-[4-(ヒドロキシメチル)-1-ピペリジル] イソインドリン-1,3-ジオン (1.97 g、5.31 mmol、1当量、CAS: 2229717-49-9) の混合物に、四臭化炭素 (3.52 g、10.62 mmol、2当量)、トリフェニルホスフィン (2.79 g、10.62 mmol、2当量) を加えた。混合物を25℃で12時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。粗生成物を分取HPLCにより精製して、標題化合物 (853 mg、1.96 mmol、収率36%) を黄色固体として得た。

10

【0242】

リガーゼ34: 9-[4-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル] オキシ-1-ピペリジル] ノナン酸

a) 4-[(1-(tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イル) オキシ] フタル酸

20

DMSO (9.0 mL) の5-フルオロイソベンゾフラン-1,3-ジオン (500 mg、3.01 mmol) 及びtert-ブチル4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (666 mg、3.31 mmol) の混合物に、水素化ナトリウム (油分散液中60%) (138.4 mg、6.02 mmol) を0℃で少しずつ加え、続いてDIPA (778 mg、6.02 mmol、1.05 mL) を加えた。反応混合物を90℃で2時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、標題化合物 (300 mg、683 μmol 、収率22%) を灰白色固体として得た。MS (ESI): 364.0 ([M-H]⁻) .

【0243】

30

b) tert-ブチル4-[(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル) オキシ] ピペリジン-1-カルボキシレート

DCM (5.0 mL) 中の4-[(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) オキシ] フタル酸 (300 mg、821 μmol) と酢酸アセチル (83.8 mg、821 μmol 、77 μL) の混合物を50℃で4時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。粗残留物をシリカ上 (PE/EtOAc 0-100%) で精製して、標題化合物 (55 mg、142 μmol 、収率17%) を灰白色固体として得た。MS (ESI): 525.2 ([M+H]⁺) .

【0244】

c) 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-(ピペリジン-4-イルオキシ) イソインドリン-1,3-ジオン

40

酢酸 (0.5 mL) 中のtert-ブチル4-(1,3-ジオキソイソベンゾフラン-5-イル) オキシピペリジン-1-カルボキシレート (50.14 mg、144 μmol)、3-アミノピペリジン-2,6-ジオン (23.76 mg、144 μmol 、HCl-塩) 及び酢酸ナトリウム (29.6 mg、360 μmol 、19.35 μL) の混合物を、封管内で100℃で16時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。粗化合物を酢酸エチルに溶解し、重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物をシリカ上 (PE/EtOAc 0-100%) で精製して、標題化合物 (43.0 mg、120 μmol 、収率83%) を灰白色固体として得た。MS (ESI): 358

50

・ 1 ([M + H]⁺) .

【 0 2 4 5 】

d) 9 - [4 - [2 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 1 , 3 - ジオキソ - イソインドリン - 5 - イル] オキシ - 1 - ピペリジル] ノナン酸

DMF 中 (0 . 8 m L) 中の 2 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 5 - (4 - ピペリジルオキシ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン (4 3 . 0 m g 、 1 2 0 μ m o l) 及び 9 - ブロモノナン酸 (3 1 . 3 9 m g 、 1 3 2 μ m o l) の混合物に、窒素雰囲気下、室温で、DIPEA (4 6 . 6 m g 、 3 6 0 μ m o l 、 6 2 . 8 μ L) を加えた。反応混合物を 8 0 ° C で 1 6 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物をシリカ上 (D C M / M e O H 0 - 1 0 %) で精製して、標題化合物 (1 9 . 0 m g 、 3 7 μ m o l 、 収率 3 0 %) を灰白色固体として得た。MS (E S I) : 5 1 4 . 2 ([M + H]⁺) .

10

【 0 2 4 6 】

リガーゼ 3 5 : 2 - [4 - [4 - [(2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) オキシ] フェニル] - 1 - ピペリジル] 酢酸塩酸塩

a) tert - ブチル 2 - (4 - (4 - ((2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) オキシ) フェニル) ピペリジン - 1 - イル) アセテート

DMF (5 . 1 3 m l) 中のリガーゼ 3 8 (5 0 0 m g 、 1 . 5 4 m m o l 、 当量 : 1) に、tert - ブチル 2 - ブロモアセテート (3 0 0 m g 、 1 . 5 4 m m o l 、 当量 : 1) 及び DIPEA (7 9 6 m g 、 1 . 0 8 m l 、 6 . 1 6 m m o l 、 当量 : 4) を加えた。反応物を 6 0 ° C で 1 時間加熱し、水と EtOAc に分配した。水層を EtOAc で抽出した。有機層を合わせ、飽和 NaCl で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物 (6 9 9 m g 、 9 0 %) を黄色固体として得た。

20

【 0 2 4 7 】

b) 2 - [4 - [4 - [(2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) オキシ] フェニル] - 1 - ピペリジル] 酢酸塩酸塩

EtOAc (6 . 9 5 m l) 中の tert - ブチル 2 - (4 - (4 - ((2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) オキシ) フェニル) ピペリジン - 1 - イル) アセテート (6 9 9 m g 、 1 . 3 9 m m o l 、 当量 : 1) に、ジオキサン中の 4 M HCl (6 . 9 5 m l 、 2 7 . 8 m m o l 、 当量 : 2 0) を加え、反応混合物 (R M) を室温 (R T) で一晩攪拌した。揮発性物質をエバポレーションにより除去した。生成物が沈殿したので、それをガラス繊維紙で濾過し、冷 EtOAc で洗浄し、HV 下で乾燥させて、標題化合物 (5 3 2 . 2 m g 、 9 6 %) を黄色固体として得た。

30

【 0 2 4 8 】

リガーゼ 3 6 : 9 - [(3 S) - 3 - [[2 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 1 , 3 - ジオキソ - イソインドリン - 4 - イル] アミノ] ピロリジン - 1 - イル] - 9 - オキソ - ノナン酸

リガーゼ 3 6 は、リガーゼ 1 1 と同様に調製された。

【 0 2 4 9 】

リガーゼ 3 7 : 2 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジニル) - 5 - (1 - ピペラジニル) - 1 H - イソインドール - 1 , 3 (2 H) - ジオン (C A S : 2 1 5 4 3 4 2 - 6 1 - 5)

40

【 0 2 5 0 】

リガーゼ 3 8 : 3 - (4 - (ピペリジン - 4 - イル) フェノキシ) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン塩酸塩

a) tert - ブチル 4 - [4 - [(2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) オキシ] フェニル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

DMF (1 5 0 m L) 中の 1 - BOC - 4 - p - ヒドロキシフェニルピペリジン (5 3 0 0 m g 、 1 9 . 1 m m o l 、 1 当量) の溶液に、NaH (1 9 1 0 m g 、 4 7 . 7 m m

50

ol、2.5当量)を加え、次いで3-ブロモピペリジン-2,6-ジオン(4769mg、24.8mmol、1.3当量)を加え、混合物を90℃で12時間攪拌した。それを濾過し、濃縮した。残留物を分取HPLC(FA)により精製して、標題化合物(4500mg、11.5mmol、収率60%)を明黄色固体として得た。

【0251】

b) 3-(4-(ピペリジン-4-イル)フェノキシ)ピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩

EtOAc(89mL)中のtert-ブチル4-[4-[(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)オキシ]フェニル]ピペリジン-1-カルボキシレート(4000mg、10.3mmol、1当量)の溶液に、EtOAc中のHCl(2.57mL、10.3mmol、1当量)を加え、混合物を25℃で1時間攪拌した。それを濾過し、濾過ケーキを分取HPLC(HCl)によって精製して、標題化合物(1626mg、5.64mmol、収率47%)を白色固体として得た。

10

【0252】

リガーゼ39: 4-(4-(4-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)オキシ)フェニル)ピペリジン-1-イル)ブタン酸塩酸塩

a) tert-ブチル4-(4-(4-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)オキシ)フェニル)ピペリジン-1-イル)ブタノエート

リガーゼ38(75mg、231μmol、当量:1)をDMF(770μL)及びtert-ブチル4-ブロモブタノエート(77.3mg、61.4μL、346μmol、当量:1.5)と合わせた。DIPEA(119mg、161μL、924μmol、当量:4)を加え、反応混合物を2時間攪拌した。ヨウ化カリウム(38.3mg、231μmol、当量:1)を加え、反応物を16時間攪拌した。反応混合物を水とEtOAcに分配した。水層をEtOAcで抽出した。有機層を合わせ、飽和NaClで洗浄し、Na2SO4上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上(DCM/MeOH 0-15%)で精製して、標題化合物を明るい赤色の固体(43mg、42%)として得た。

20

【0253】

b) 4-(4-(4-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)オキシ)フェニル)ピペリジン-1-イル)ブタン酸塩酸塩

30

tert-ブチル4-(4-(4-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)オキシ)フェニル)ピペリジン-1-イル)ブタノエート(40mg、92.9μmol、当量:1)を、EtOAc(1.5mL)に溶解した。ジオキサン中の4N HCl(465μL、1.86mmol、当量:20)を加え、反応混合物を16時間攪拌した。反応物を真空中で濃縮して、標題化合物(33.3mg、93%)を灰白色粉末として得た。

【0254】

リガーゼ40: 3-(4-(4-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)オキシ)フェニル)ピペリジン-1-イル)プロパン酸

a) tert-ブチル3-(4-(4-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)オキシ)フェニル)ピペリジン-1-イル)プロパノエート

40

リガーゼ38(151mg、465μmol、当量:1)をDMF(1.55mL)に懸濁した。DIPEA(300mg、406μL、2.32mmol、当量:5)及びtert-ブチル3-ブロモプロパノエート(117mg、93.1μL、558μmol、当量:1.2)を加え、反応物を80℃で24時間攪拌した。追加のtert-ブチル3-ブロモプロパノエート(19.4mg、15.5μL、93μmol、当量:0.2)を加え、反応物を80℃で7時間攪拌した。水を加え、沈殿物を濾過により収集し、水及び少量のジエチルエーテルで洗浄し、次いで真空中で乾燥させた。有機濾液と水性濾液を分離し、水層をEtOAc(3×20mL)で抽出した。合わせたエーテル及びEtOAc層をブライン(50mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO4)、濾過し、真空中で濃縮した。80mgの褐色の固体。合わせた有機抽出物をシリカゲル上(DCM/MeOH

50

0-7%)で精製して、標題化合物を淡褐色固体(311mg)として得た。

【0255】

b) 3-(4-(4-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)オキシ)フェニル)ピペリジン-1-イル)プロパン酸

tert-ブチル3-(4-(4-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)オキシ)フェニル)ピペリジン-1-イル)プロパノエート(120mg、288μmol、当量:1)をDCM(1mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(1.48g、1mL、13mmol、当量:45.1)を加えた。反応物を室温で4時間攪拌し、溶媒を蒸発させ、分取HPLCにより精製して、標題化合物を無色固体として得た(46mg、純度96%、収率32%)。

10

【0256】

リガーゼ41:3-[4-(1-ピペラジニル)フェノキシ]-2,6-ピペリジンジオン(CAS:2259852-17-8)

【0257】

リガーゼ42:2-[4-[4-[(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)オキシ]フェニル]ピペラジン-1-イル]酢酸;2,2,2-トリフルオロ酢酸

a) tert-ブチル2-(4-(4-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)オキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)アセテート

DMF中(2.5mL)のリガーゼ41(150mg、460μmol、当量:1)、tert-ブチル2-ブromo酢酸(180mg、136μmol、921μmol、当量:2)及びDIPEA(357mg、482μmol、2.76mmol、当量:6)の混合物を、室温で2時間攪拌した。反応混合物を、isolute上で直接蒸発させた。粗物質をシリカゲル上(DCM/MeOH 0-7%)で精製して、標題化合物(138mg、342μmol、収率74%)を明黄色油状物として得た。

20

【0258】

b) 2-(4-(4-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)オキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)酢酸を含む2,2,2-トリフルオロ酢酸化合物

tert-ブチル2-(4-(4-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)オキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)アセテート(138mg、342μmol、当量:1)をDCM(3mL)に溶解し、TFA(780mg、527μmol、6.84mmol、当量:20)を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。粗反応混合物を真空中で濃縮し、hvで一晩乾燥させて、標題化合物(215mg、340μmol、収率99%)を淡黄色油状物として得た。

30

【0259】

リガーゼ43:3-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル]アミノ]プロパン酸(CAS:2225940-46-3)

【0260】

リガーゼ44:1-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル]アゼチジン-3-カルボン酸

DMSO(0.5mL)中の2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン(30mg、109μmol、1.0当量、CAS:835616-61-0)の攪拌溶液に、室温でアゼチジン-3-カルボン酸(11mg、109μmol、1.0当量)及びDIPEA(28.1mg、37.9μmol、217μmol、2.0当量)を加えた。反応混合物を90℃で一晩攪拌し、次の工程で直接使用した。

40

【0261】

リガーゼ45:9-[4-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル]オキシメチル]トリアゾール-1-イル]ノナール

50

a) 2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-4-(((1-(9-ヒドロキシノニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン

THF (4.0 mL) 及び水 (1.0 mL) 中の 2-(2,6-ジオキソ-3-ペリジル)-4-プロプ-2-イノキシイソインドリン-1,3-ジオン (0.2 g、640 μ mol) 及び 9-アジドノナン-1-オール (142 mg、768 μ mol) の混合物に、室温で、アスコルビン酸ナトリウム (253 mg、1.28 mmol) を加え、続いて硫酸銅 (204 mg、1.28 mmol、56 μ L) を加えた。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を水に加え、ジクロロメタン中の 5% メタノールで抽出した。有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物をシリカ上 (DCM/MeOH 0-10%) で精製して、標題化合物 (0.18 g、320 μ mol、収率 50%) を灰白色固体として得た。MS (ESI): 498.1 ([M+H]⁺) .

10

[0262]

b) 9-[4-[[2-(2,6-ジオキソ-3-ペリジル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル]オキシメチル]トリアゾール-1-イル]ノナナール

DCM (4.0 mL) 中の 2-(2,6-ジオキソ-3-ペリジル)-4-[[1-(9-ヒドロキシノニル)トリアゾール-4-イル]メトキシ]イソインドリン-1,3-ジオン (120 mg、241 μ mol) の溶液に、窒素雰囲気下 0°C で、デスマーチンペルヨージナン (204 mg、482 μ mol) を加えた。反応混合物を室温に温め、2 時間攪拌した。反応混合物をセライト床を通して濾過し、DCM で洗浄した。得られた濾液を水、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物をシリカ上 (DCM/MeOH 0-10%) で精製して、標題化合物 (55.0 mg、96 μ mol、収率 39%) を灰白色固体として得た。MS (ESI): 496.3 ([M+H]⁺) .

20

[0263]

リガーゼ 46: 5-(2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプト-2-イル)-2-(2,6-ジオキソ-3-ペリジニル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (CAS: 2226301-50-2)

[0264]

リガーゼ 47: 2-[[2-(2,6-ジオキソ-3-ペリジニル)-2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-イソインドール-4-イル]オキシ]酢酸 (CAS: 1061605-21-7)

30

[0265]

リガーゼ 48: 2-[2-(2,6-ジオキソ-3-ペリジル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル]オキシ酢酸

a) ジメチル 4-ヒドロキシベンゼン-1,2-ジカルボキシレート

メタノール (500 mL) 中の 4-ヒドロキシフタル酸 (20.0 g、109 mmol、1 当量) の氷冷溶液に、塩化チオニル (39 g、329 mmol、3 当量) を 5 分かけて滴下した。混合物を 60°C で 5 時間加熱した。反応混合物を高真空下で蒸発させ、残留物を EtOAc (300 mL) に取り、濃縮して、標題化合物 (19.5 g、92 mmol、収率 84%) を明黄色固体として得た。

40

[0266]

b) ジメチル 4-(2-メトキシ-2-オキソ-エトキシ)ベンゼン-1,2-ジカルボキシレート

アセトニトリル (300 mL) 中の ジメチル 4-ヒドロキシベンゼン-1,2-ジカルボキシレート (19.0 g、90.4 mmol、1 当量)、プロモ酢酸メチル (15.2 g、99 mmol、1.1 当量) 及び炭酸カリウム (37 g、271 mmol、3 当量) の混合物を、80°C で 2 時間加熱した。反応混合物を濾過し、高真空下で蒸発させ、標題化合物 (25 g、88 mmol、収率 92%) を黄色油状物として得た。

50

【0267】

c) 4-(カルボキシメトキシ)フタル酸

エタノール(300mL)中のジメチル4-(2-メトキシ-2-オキソ-エトキシ)ベンゼン-1,2-ジカルボキシレート(25.0g、88mmol、1当量)の溶液に、水酸化ナトリウム(300mL、900mmol、10.1当量)を一度に加えた。この混合物を80℃で12時間加熱した。反応混合物を濃縮し、残りの水相をpH約1になるまでHClで酸性化した。懸濁液をEtOAc/THF(1/1、300mL*3)で抽出した。合わせた有機物を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾過物を蒸発させて、標題化合物(12.4g、51mmol、収率58%)を明黄色固体として得た。

10

【0268】

d) 2-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル]オキシ酢酸

ピリジン(120mL)中の4-(カルボキシメトキシ)フタル酸(6.0g、24mmol、1当量)と3-アミノピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩(4.5g、27mmol、1.1当量)の混合物を100℃で16時間攪拌した。混合物を濃縮し、残留物をMeCN/EtOAc(1/1、200mL)の混合溶媒中でトリチュレートし、濾過し、濾過物を濃縮した。次いで、残留物をMeOH/EtOAc(1/10、30mL)の混合溶媒中で10分間トリチュレートした。懸濁液を濾過し、濾過ケーキをEtOAc及びPEで洗浄した。固体を収集し、乾燥させて、標題化合物(1500mg、4.51mmol、収率17%)を薄い灰色固体として得た。

20

【0269】

リガーゼ49:N-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジニル)-2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-イソインドール-4-イル]グリシン(CAS:927670-97-1)

【0270】

リガーゼ50:3-[[4-(4-ピペリジニル)フェニル]アミノ]-2,6-ピペリジンジオン(CAS:2259851-37-9)

【0271】

リガーゼ51:2-(4-(4-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-1-イル)酢酸

30

a) tert-ブチル2-(4-(4-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-1-イル)アセテート

DMF(4mL)中のリガーゼ50塩酸塩(200mg、618μmol、当量:1)、tert-ブチル2-ブromoアセテート(157mg、119μmol、803μmol、当量:1.3)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(399mg、539μmol、3.09mmol、当量:5)の混合物を、室温で2時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、AcOEt(2X)で抽出した。有機層を合わせ、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカゲル上(ヘプタン/EtOAc 50-100%)で精製して、標題化合物(164mg、66%)を白色固体として得た。

40

【0272】

b) 2-(4-(4-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-1-イル)酢酸

tert-ブチル2-(4-(4-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-1-イル)アセテート(164mg、408μmol、当量:1)をDCM(3mL)と合わせて無色溶液を得た。2,2,2-トリフルオロ酢酸(1.48g、1mL、13mmol、当量:32)を0℃に加え、次いで反応混合物を室温で攪拌した。粗反応混合物を真空中で濃縮し、乾燥して、標題化合物(264mg、収率141%)を水色固体として得た。

【0273】

50

リガーゼ 52: 4-(4-(4-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-1-イル)ブタン酸塩酸塩

a) ベンジル 4-[4-[4-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)アミノ]フェニル]-1-ピペリジル]ブタノエート

DMF (30 mL) 中のリガーゼ 50 (1100 mg、3.4 mmol、1 当量)、ベンジル 4-プロモブタノエート (1746 mg、6.8 mmol、2 当量) 及び DIPEA (3.25 mL、18.6 mmol、5.5 当量) の混合物を、25℃で 48 時間撹拌した。反応物を EtOAc (120 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、(Na₂SO₄) 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上 (EtOAc: EtOH 2-10%) で精製して、標題化合物 (1.5 g、3.2 mmol、収率 95%) を灰色固体として得た。

10

【0274】

b) 4-(4-(4-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-1-イル)ブタン酸塩酸塩

2-プロパノール (40 mL) 中のベンジル 4-[4-[4-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)アミノ]フェニル]-1-ピペリジル]ブタノエート (1.4 g、3.0 mmol、1 当量) とパラジウム炭素 (700 mg、0.66 mmol、0.22 当量) の混合物を、水素雰囲気 (15.0 psi) で 60℃で 20 時間撹拌した。混合物を濾過し、真空中で濃縮して、粗製の標題化合物 (960 mg、2.3 mmol、収率 68%) を褐色固体として得た。

20

【0275】

リガーゼ 53: 3-(4-ピペラジン-1-イルアニリノ)ピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩 (CAS: 2259851-44-8)

【0276】

リガーゼ 54: 2-[4-[4-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)アミノ]フェニル]ピペラジン-1-イル]酢酸塩酸塩

a) tert-ブチル 2-[4-[4-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)アミノ]フェニル]ピペラジン-1-イル]アセテート

アセトニトリル (40 mL) 中のリガーゼ 53 (1500 mg、4.6 mmol、1 当量)、tert-ブチルプロモアセテート (1801 mg、9.2 mmol、2 当量) 及び DIPEA (2.41 mL、13.8 mmol、3 当量) の混合物を、25℃で 15 時間撹拌した。混合物を水 (150.0 mL) に注ぎ、EtOAc (120.0 mL×2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (80.0 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を混合溶媒 (石油エーテル: 酢酸エチル = 1:1:25 mL) 中でのトリチュレーションによりさらに精製して、標題化合物 (1.25 g、3.1 mmol、収率 67%) を暗赤色固体として得た。

30

【0277】

b) 2-[4-[4-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)アミノ]フェニル]ピペラジン-1-イル]酢酸塩酸塩

EtOAc 中の HCl (25.0 mL、100 mmol、36 当量) 中の tert-ブチル 2-[4-[4-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)アミノ]フェニル]ピペラジン-1-イル]アセテート (1100 mg、2.7 mmol、1 当量) の混合物を 25℃で 12 時間撹拌した。混合物を濾過し、濾過ケーキを EtOAc (15.0 mL×3) で洗浄し、水 (30 mL) に溶解し、凍結乾燥により濃縮して、標題化合物 (1029 mg、2.69 mmol、収率 92%) を黒色固体として得た。

40

【0278】

リガーゼ 55: 5-(4-アミノ-1-ピペリジル)-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン

a) tert-ブチル N-[1-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル]-4-ピペリジル]カルバメート

50

室温におけるDMSO (1.5 mL) 中の2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-フルオロ-イソインドリン-1,3-ジオン (CAS 835616-61-0、200 mg、724 μmol 、1.0当量) 及びtert-ブチルピペリジン-4-イルカルバメート (145 mg、724 μmol 、1.0当量) の攪拌溶液に、DIPEA (187 mg、253 μL 、1.45 mmol、2.0当量) を加えた。反応混合物を90°Cで一晩攪拌した。反応混合物をEtOAc/THF (1:1) に注ぎ、水及びブラインで順次抽出した。粗物質をシリカカラム上 (DCM/MeOH 0-10%) で精製して、標題化合物 (315 mg、690 μmol 、収率95%) を黄色非結晶固体として得た。MS (ESI): 457.4 ([M+H]⁺) .

【0279】

b) 5-(4-アミノ-1-ピペリジル)-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル) イソインドリン-1,3-ジオン

ジオキサン (6 mL) 中のtert-ブチルN-[1-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル]-4-ピペリジル]カルバメート (315 mg、690 μmol 、1.0当量) の攪拌溶液に、ヘキサフルオロプロパン-2-オール (116 mg、3.5 mL、690 μmol 、1.0当量) を加え、反応混合物を、密封されたマイクロ波管内でマイクロ波照射下で130°Cで15分間加熱した。反応混合物を真空中で濃縮して、標題化合物 (109 mg、306 μmol 、収率44%) を黄色固体として得た。MS (ESI): 357.2 ([M+H]⁺) .

【0280】

リガーゼ56: 2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-[4-(メチルアミノ)-1-ピペリジル] イソインドリン-1,3-ジオン

a) tert-ブチルN-[1-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル]-4-ピペリジル]-N-メチル-カルバメート

室温におけるDMSO (1.5 mL) 中の2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-フルオロ-イソインドリン-1,3-ジオン (200 mg、724 μmol 、1.0当量) 及びtert-ブチルメチル(ピペリジン-4-イル)カルバメート (155 mg、724 μmol 、1.0当量) の室温での攪拌溶液に、DIPEA (187 mg、253 μL 、1.45 mmol、2.0当量) を加えた。反応混合物を90°Cで一晩攪拌した。反応混合物をEtOAc/THF (1:1) に注ぎ、水及びブラインで順次抽出した。粗物質をシリカカラム上 (DCM/MeOH 0-10%) で精製して、標題化合物 (0.234 g、472 μmol 、収率64%) を黄色油状物として得た。MS (ESI): 471.3 ([M+H]⁺) .

【0281】

b) 2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-[4-(メチルアミノ)-1-ピペリジル] イソインドリン-1,3-ジオン

5 mLのマイクロ波バイアルに、tert-ブチルN-[1-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル]-4-ピペリジル]-N-メチル-カルバメート (234 mg、497 μmol 、1.0当量) 及びヘキサフルオロプロパン-2-オール (83.6 mg、2 mL、497 μmol 、1.0当量) を加えた。バイアルに蓋をして、マイクロ波で130°Cで3時間加熱した。混合物を真空中で濃縮して、標題化合物 (110 mg、267 μmol 、収率53%) を得た。MS (ESI): 371.2 ([M+H]⁺) .

【0282】

リガーゼ57: 9-[4-[3-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル]アミノ]プロピル] トリアゾール-1-イル]ノナナール

a) 2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジン-3-イル)-4-(ペント-4-イン-1-イルアミノ) イソインドリン-1,3-ジオン

10

20

30

40

50

DMSO (5 mL) 中の 2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-フルオロ-イソインドリン-1,3-ジオン (0.5 g、1.81 mmol) の溶液に、窒素雰囲気下、室温で、ペンタ-4-イン-1-アミン塩酸塩 (541 mg、4.52 mmol) を加え、続いて DIPEA (701 mg、5.43 mmol) を加えた。反応混合物を 80 °C で 16 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水に加え、得られた固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、標題化合物 (0.18 mg、450 μ mol、収率 24%) を明黄色固体として得た。MS (ESI): 339.9 ([M+H]⁺) .

【0283】

b) 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((3-(1-(9-ヒドロキシノニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)プロピル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン

10

THF (7.0 mL) 及び水 (1.5 mL) 中の 2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-(ペンタ-4-イニルアミノ)イソインドリン-1,3-ジオン (0.18 g、530 μ mol) 及び 9-アジドノナン-1-オール (98.2 mg、530 μ mol) の混合物に、室温で、硫酸銅 (169 mg、1.06 mmol) を加え、続いてアスコルビン酸ナトリウム (210 mg、1.06 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 16 時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物をシリカ上 (DCM/MeOH 0-10%) で精製して、標題化合物 (0.13 g、235 μ mol、収率 44%) を明黄色固体として得た。MS (ESI): 525.0 ([M+H]⁺) .

20

【0284】

c) 9-[4-[3-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル]アミノ]プロピル]トリアゾール-1-イル]ノナナル

DCM (5.0 mL) 中の 2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-[3-[1-(9-ヒドロキシノニル)トリアゾール-4-イル]プロピルアミノ]イソインドリン-1,3-ジオン (0.13 g、247 μ mol) の溶液に、窒素雰囲気下 0 °C で、デスマーチンペルヨージナン (157 mg、371 μ mol) を加えた。反応混合物を室温まで温め、1 時間撹拌した。反応混合物をセライト床を通して濾過し、ジクロロメタンで洗浄した。得られた濾液をブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物をシリカ上 (DCM/MeOH 0-10%) で精製して、標題化合物 (60 g、62 μ mol、収率 25%) を淡黄色半固体として得た。MS (ESI): 523.0 ([M+H]⁺) .

30

【0285】

リガーゼ 58: 9-[4-[2-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル]アミノ]エチル]トリアゾール-1-イル]ノナナル

a) 4-(ブタ-3-イン-1-イルアミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン

DMSO (5.0 mL) 中の 2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-フルオロ-イソインドリン-1,3-ジオン (0.5 g、1.81 mmol) の溶液に、窒素雰囲気下、室温で、ブタ-3-イン-1-アミン (312 mg、4.53 mmol) を加え、続いて DIPEA (701 mg、5.43 mmol、945 μ L) を加えた。反応混合物を 80 °C で 16 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、得られた固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、標題化合物 (0.19 g、495 μ mol、収率 27%) を明黄色固体として得た。MS (ESI): 325.9 ([M+H]⁺) .

40

【0286】

b) 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((2-(1-(9-ヒドロキシノニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)エチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン

50

THF (7.5 mL) 及び水 (1.5 mL) 中の 4-(ブタ-3-イニルアミノ)-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル) イソインドリン-1,3-ジオン (0.19 g、584 μmol) 及び 9-アジドノナン-1-オール (108 mg、584 μmol) の混合物に、室温で、硫酸銅 (186 mg、1.17 mmol) を加え、続いてアスコルビン酸ナトリウム (231 mg、1.17 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物をシリカ上 (DCM/MeOH 0-10%) で精製して、標題化合物 (0.13 mg、239 μmol 、収率 40%) を明黄色固体として得た。MS (ESI): 511.0 ($[\text{M} + \text{H}]^+$) .

10

【0287】

c) 9-[4-[2-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル]アミノ]エチル]トリアゾール-1-イル]ノナナール

DCM (5.0 mL) 中の 2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-[2-[1-(9-ヒドロキシノニル)トリアゾール-4-イル]エチルアミノ]イソインドリン-1,3-ジオン (0.13 g、254 μmol) の溶液に、窒素雰囲気下 0°C で、デスマーチンペルヨージナン (161 mg、381 μmol) を加えた。反応混合物を室温まで温め、1 時間攪拌した。反応混合物をセライト床を通して濾過し、ジクロロメタンで洗浄した。得られた濾液をブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物をシリカ上 (DCM/MeOH 0-10%) で精製して、標題化合物 (0.06 g、68 μmol 、収率 26%) を淡黄色半固体として得た。MS (ESI): 509.4 ($[\text{M} + \text{H}]^+$) .

20

【0288】

リガーゼ 59: 5-(3-アミノアセチジン-1-イル)-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル) イソインドリン-1,3-ジオン

a) tert-ブチル N-[1-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル]アゼチジン-3-イル]カルバメート

室温における DMSO (1.5 mL) 中の 2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-フルオロ-イソインドリン-1,3-ジオン (200 mg、724 μmol 、1.0 当量) 及び tert-ブチルアゼチジン-3-イルカルバメート (125 mg、724 μmol 、1.0 当量) の攪拌溶液に、DIPEA (187 mg、253 μL 、1.45 mmol、2.0 当量) を加えた。反応混合物を 90°C で一晩攪拌した。反応混合物を EtOAc/THF (1:1) に注ぎ、水及びブラインで順次抽出した。粗物質をシリカカラム上 (DCM/MeOH 0-10%) で精製して、標題化合物 (170 mg、377 μmol 、収率 52%) を黄色固体として得た。MS (ESI): 429.3 ($[\text{M} + \text{H}]^+$) .

30

【0289】

b) 5-(3-アミノアセチジン-1-イル)-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル) イソインドリン-1,3-ジオン

5 mL のマイクロ波バイアルに、tert-ブチル N-[1-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル]アゼチジン-3-イル]カルバメート (170 mg、397 μmol 、1.0 当量) 及び 1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール (66.7 mg、2 mL、397 μmol 、1.0 当量) を加えた。バイアルに蓋をして、マイクロ波で 135°C で 25 分間加熱した。粗物質をシリカカラム上 (DCM/MeOH 0-10%) で精製して、標題化合物 (72 mg、219 μmol 、収率 55%) を黄色固体として得た。MS (ESI): 329.2 ($[\text{M} + \text{H}]^+$) .

40

【0290】

リガーゼ 60: 2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-[3-(メチルアミ

50

ノ) アゼチジン-1-イル] イソインドリン-1, 3-ジオン

a) tert-ブチル N-[1-[2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1, 3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル] アゼチジン-3-イル]-N-メチル-カルバメート

室温における DMSO (1.5 mL) 中の 2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-フルオロ-イソインドリン-1, 3-ジオン (CAS 835616-61-0、200 mg、724 μ mol、1.0 当量) 及び tert-ブチルアゼチジン-3-イル (メチル) カルバメート (CAS 577777-20-9、135 mg、724 μ mol、1.0 当量) の攪拌溶液に、DIPEA (187 mg、253 μ L、1.45 mmol、2.0 当量) を加えた。反応混合物を 90°C で一晩攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、EtOAc/THF (1:1) に注ぎ、次いで水及びブラインで順次抽出した。粗物質をシリカカラム上 (DCM/MeOH 0-10%) で精製して、標題化合物 (420 mg、712 μ mol、収率 98%) を黄色固体として得た。MS (ESI): 443.3 ([M+H]⁺) .

10

[0291]

b) 2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-[3-(メチルアミノ) アゼチジン-1-イル] イソインドリン-1, 3-ジオン

5 mL のマイクロ波バイアルに、tert-ブチル N-[1-[2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1, 3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル] アゼチジン-3-イル]-N-メチル-カルバメート (170 mg、384 μ mol、1.0 当量) 及びヘキサフルオロプロパン-2-オール (64.6 mg、2 mL、384 μ mol、1.0 当量) を加えた。バイアルに蓋をして、マイクロ波で 135°C で 30 分間加熱した。バイアルに再び蓋をし、マイクロ波で 135°C で 2 時間加熱した。粗物質をシリカカラム上 (DCM/MeOH 0-10%) で精製して、標題化合物 (170 mg、382 μ mol、収率 100%) を黄色固体として得た。MS (ESI): 343.2 ([M+H]⁺) .

20

[0292]

リガーゼ 61: 2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-[1-(4-ピペリジルメチル) トリアゾール-4-イル] メトキシ] イソインドリン-1, 3-ジオン

a) tert-ブチル 4-((4-((2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル) オキシ) メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) メチル) ピペリジン-1-カルボキシレート

30

THF (10 mL) 中の 2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-プロプ-2-イノキシ-イソインドリン-1, 3-ジオン (500 mg、1.6 mmol) 及び tert-ブチル 4-(アジドメチル) ピペリジン-1-カルボキシレート (384 mg、1.6 mmol) の混合物に、水 (1.5 mL) 中のアスコルビン酸ナトリウム (634 mg、3.2 mmol) 及び硫酸銅 (857 mg、3.2 mmol) の混合物を室温で加えた。反応混合物を室温で 12 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物をシリカカラム上 (DCM/MeOH 0-10%) で精製して、標題化合物 (625 mg、1.11 mmol、収率 69%) を灰白色固体として得た。MS (ESI): 551.3 ([M-H]⁻) .

40

[0293]

b) 2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-[1-(4-ピペリジルメチル) トリアゾール-4-イル] メトキシ] イソインドリン-1, 3-ジオン

DCM (6.0 mL) 中の tert-ブチル 4-[4-[2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1, 3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル] オキシメチル] トリアゾール-1-イル] メチル] ピペリジン-1-カルボキシレート (625 mg、1.13 mmol) の溶液に、窒素雰囲気下、0°C でトリフルオロ酢酸 (644 mg、5.66 mmol、435 μ L) を加えた。反応混合物を室温まで温め、1 時間攪拌した。反応

50

混合物を減圧下で濃縮し、乾燥させて、標題化合物（750 mg、1.06 mmol、収率93%）を淡褐色油状物（TFA塩）として得た。

【0294】

リガーゼ62：9-[6-[[[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル]アミノ]メチル]-3-ピリジル]ノナール
a) ベンジル（（5-（9-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）ノン-1-
イン-1-イル）ピリジン-2-イル）メチル）カルバメート

ピペリジン（15.0 mL）中のベンジルN-[(5-ブromo-2-ピリジル)メチル]
カルバメート（1.2 g、3.73 mmol）の溶液を窒素ガスで20分間パージし、
続いて、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（570 mg、373
umol）及びヨウ化銅（I）（71 mg、373 umol）を室温で加えた。反応混合
物を50℃で20分間加熱し、tert-ブチルジメチル-ノン-8-イノキシラン
（0.95 g、3.73 mmol）を加えた。反応混合物を80℃で2時間加熱した。反
応混合物を室温に冷却し、セライトパッドを通して濾過し、酢酸エチルで洗浄した。得ら
れた濾液を水、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で
濃縮した。粗残留物をシリカ上（PE/EtOAc 0-100%）で精製して、標題化
合物（1.0 g、1.79 mmol、収率47%）を淡褐色半固体として得た。MS（ESI）：495.3（[M+H]⁺）。

10

【0295】

b) ベンジル（（5-（9-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）ノニル）
ピリジン-2-イル）メチル）カルバメート

20

メタノール（20 mL）中のベンジルN-[[5-[9-[tert-ブチル（ジメチル）
シリル]オキシノン-1-イニル]-2-ピリジル]メチル]カルバメート（1.0
g、2.02 mmol）及び湿潤10%パラジウム炭素（860 mg、8.09 mmol）
の混合物を、水素ガス（1気圧）の圧力下、室温で16時間攪拌した。反応混合物をセ
ライトパッドを通じて濾過し、メタノールで洗浄し、減圧下で濃縮して、標題化合物（5
00 mg、374 umol、収率18%）を淡褐色固体として得た。MS（ESI）：3
65.5（[M+H]⁺）。

【0296】

c) 4-（（（5-（9-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）ノニル）ピ
リジン-2-イル）メチル）アミノ）-2-（2,6-ジオキソピペリジン-3-イル）
イソインドリン-1,3-ジオン

30

DMSO（5.0 mL）中の2-（2,6-ジオキソ-3-ピペリジル）-4-フルオ
ロ-イソインドリン-1,3-ジオン（153 mg、556 umol）及び[5-[9-
[tert-ブチル（ジメチル）シリル]オキシノニル]-2-ピリジル]メタンアミン
（506 mg、1.39 mmol）の混合物に、窒素雰囲気下、室温で、DIPEA（2
15 mg、1.67 mmol、290 uL）を加えた。反応混合物を80℃で16時間加
熱した。反応混合物を室温に冷却し、水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、ブ
ライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留
物をシリカ上（DCM/MeOH 0-10%）で精製して、標題化合物（0.24 g、
141 umol、収率25%）を灰白色半固体として得た。MS（ESI）：621.3
（[M+H]⁺）。

40

【0297】

d) 2-（2,6-ジオキソピペリジン-3-イル）-4-（（（5-（9-ヒドロキ
シノニル）ピリジン-2-イル）メチル）アミノ）イソインドリン-1,3-

メタノール（2.0 mL）中の4-[[5-[9-[tert-ブチル（ジメチル）シ
リル]オキシノニル]-2-ピリジル]メチルアミノ]-2-（2,6-ジオキソ-3-
ピペリジル）イソインドリン-1,3-ジオン（150 mg、241 umol）の溶液に
、室温でp-トルエンスルホン酸（41.6 mg、241 umol）を加えた。反応混合
物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗残留物をシリカ上（DCM

50

／MeOH 0-10%)で精製して、標題化合物(80.0mg、112μmol、収率46%)を灰白色固体として得た。MS(ESI):507.3([M+H]⁺)。

【0298】

e) リガーゼ62:9-[6-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル]アミノ]メチル]-3-ピリジル]ノナール

ジクロロメタン(2.5mL)中の2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-[5-(9-ヒドロキシノニル)-2-ピリジル]メチルアミノ]イソインドリン-1,3-ジオン(70mg、138μmol)の溶液に、窒素雰囲気下0℃で、デスーマーチンペルヨージナン(117mg、276μmol)を加えた。反応混合物を室温に温め、2時間攪拌した。反応混合物をセライト床を通して濾過し、ジクロロメタンで洗浄した。得られた濾液を水、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物をシリカ上(DCM/MeOH 0-10%)で精製して、標題化合物(25.0g、25μmol、収率18%)を灰白色半固体として得た。MS(ESI):505.4([M+H]⁺)。

10

【0299】

リガーゼ63:5-[4-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル]オキシメチル]トリアゾール-1-イル]ペンタン酸

a) tert-ブチル5-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)オキシ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]ペンタノエート

20

THF(5.0mL)及び水(2.5mL)中の2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-プロプ-2-イノキシ-イソインドリン-1,3-ジオン(100mg、320μmol)及びtert-ブチル5-アジドペンタノエート(127mg、640μmol)の混合物に、室温で、アスコルビン酸ナトリウム(126mg、640μmol)及び硫酸銅(171mg、640μmol)を加えた。反応混合物を室温で12時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物をシリカ上(PE/EtOAc 0-80%)で精製して、標題化合物(35.0mg、58μmol、収率18%)を灰白色固体として得た。MS(ESI):512.2([M+H]⁺)。

30

【0300】

b) 5-[4-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル]オキシメチル]トリアゾール-1-イル]ペンタン酸

ジクロロメタン(1.0mL)中のtert-ブチル5-[4-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル]オキシメチル]トリアゾール-1-イル]ペンタノエート(35.0mg、68.42μmol)の溶液に、窒素雰囲気下、0℃でトリフルオロ酢酸(78.0mg、684μmol、52μL)を加えた。反応混合物を室温まで温め、1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、乾燥させて、標題化合物(35.0mg、粗製)を褐色半固体(TFA塩)として得た。MS(ESI):456.2([M+H]⁺)。

40

【0301】

リガーゼ64:2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-[1-(4-ピペリジル)トリアゾール-4-イル]メトキシ]イソインドリン-1,3-ジオン

a) 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(プロプ-2-イン-1-イルオキシ)イソインドリン-1,3-ジオン

DMF(50mL)中の2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-ヒドロキシ-イソインドリン-1,3-ジオン(5.0g、18.2mmol)の溶液に、窒素雰囲気下、室温で、炭酸ナトリウム(1.93g、18.2mmol)を加え、続いて3-ブ

50

ロモプロブ-1-イン (2.17 g、18.2 mmol) を加えた。反応混合物を 60℃ で 24 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物をシリカ上 (DCM/MeOH 0-10%) で精製して、標題化合物 (4.40 g、14.0 mmol、収率 77%) を灰白色固体として得た、MS (ESI) : 313.1 ([M+H]⁺) .

【0302】

b) tert-ブチル 4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)オキシ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

テトラヒドロフラン (5.0 mL) 及び水 (2.5 mL) 中の 2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-プロブ-2-イノキシーイソインドリン-1,3-ジオン (0.1 g、320 µmol) 及び tert-ブチル 4-アジドピペリジン-1-カルボキシレート (144 mg、640 µmol) の混合物に、室温で、アスコルビン酸ナトリウム (126 mg、640 µmol) 及び硫酸銅 (102 mg、640 µmol、28.4 µL) を加えた。反応混合物を室温で 12 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物をシリカ上 (PE/EtOAc 0-80%) で精製して、標題化合物 (35.0 mg、57.3 µmol、収率 17%) を灰白色固体として得た。MS (ESI) : 537.0 ([M-H]⁻) .

【0303】

c) 2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-[1-(4-ピペリジル)トリアゾール-4-イル]メトキシ]イソインドリン-1,3-ジオン

DCM (1.0 mL) 中の tert-ブチル 4-[4-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル]オキシメチル]トリアゾール-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート (35.0 mg、64 µmol) の溶液に、窒素雰囲気下、0℃でトリフルオロ酢酸 (74.1 mg、649 µmol、50 µL) を加えた。反応混合物を室温まで温め、1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、乾燥させて、標題化合物 (35.0 mg、粗製) を褐色半固体 (TFA 塩) として得た。MS (ESI) : 439.0 ([M+H]⁺) .

【0304】

リガーゼ 65:9-[2-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル]アミノ]メチル]-4-ピリジル]ノナナール a) ベンジル((4-(9-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ノン-1-イン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)カルバメート

ピペリジン (15.0 mL) 中の ベンジル N-[(4-プロモ-2-ピリジル)メチル]カルバメート (1.30 g、4.05 mmol) の溶液を窒素ガスで 20 分間パージし、続いて、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (618 mg、404 µmol) 及びヨウ化銅(I) (77 mg、404 µmol、13.7 µL) を室温で加えた。反応混合物を 50℃で 20 分間加熱し、tert-ブチルジメチル-ノン-8-イノキシラン (1.03 g、4.05 mmol) を加えた。反応混合物を 80℃で 2 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、セライトパッドを通して濾過し、酢酸エチルで洗浄した。得られた濾液を水、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物をシリカ上 (PE/EtOAc 0-100%) で精製して、標題化合物 (1.40 g、2.38 mmol、収率 58%) を淡褐色半固体として得た。MS (ESI) : 495.4 ([M+H]⁺) .

【0305】

b) (4-(9-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ノニル)ピリジン-2-イル)メタンアミン

メタノール (20 mL) 中の ベンジル N-[[4-[9-[tert-ブチル(ジメチル

ル) シリル] オキシノン-1-イニル] -2-ピリジル] メチル] カルバメート (1.40 g、2.83 mmol) 及び湿潤10%パラジウム炭素 (602 mg、5.66 mmol) の混合物を、水素ガス (1気圧) の圧力下、室温で16時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドを通じて濾過し、メタノールで洗浄し、減圧下で濃縮して、標題化合物 (0.72 g、631 μ mol、収率22%) を褐色固体として得た。MS (ESI) : 365.4 ([M+H]⁺) .

【0306】

c) 4-((4-(9-(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) ノニル) ピリジン-2-イル) メチル) アミノ) -2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1, 3-ジオン

DMSO (8.0 mL) 中の2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) -4-フルオロイソインドリン-1, 3-ジオン (217.6 mg、788 μ mol) 及び [4-[9-[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシノニル] -2-ピリジル] メタンアミン (718 μ g、1.97 μ mol) の混合物に、窒素雰囲気下、室温で、DIPEA (101.8 mg、788 μ mol、137 μ L) を加えた。反応混合物を80℃で16時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物をシリカ上 (DCM/MeOH 0-10%) で精製して、標題化合物 (0.4 g、244 μ mol、収率30%) を灰白色半固体として得た。MS (ESI) : 621.3 ([M+H]⁺) .

【0307】

d) 2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) -4-((4-(9-ヒドロキシノニル) ピリジン-2-イル) メチル) アミノ) イソインドリン-1, 3-ジオン

メタノール (4.0 mL) 中の4-[[4-[9-[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシノニル] -2-ピリジル] メチルアミノ] -2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) イソインドリン-1, 3-ジオン (130 mg、209 μ mol) の溶液に、室温でp-トルエンスルホン酸 (36.0 mg、209 μ mol) を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗残留物をシリカ上 (DCM/MeOH 0-10%) で精製して、標題化合物 (80.0 mg、98 μ mol、収率46%) を灰白色半固体として得た。MS (ESI) : 507.3 ([M+H]⁺) .

【0308】

e) 9-(2-((2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) -1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル) アミノ) メチル) ピリジン-4-イル) ノナナール

DCM (2.0 mL) 中の2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) -4-[[4-(9-ヒドロキシノニル) -2-ピリジル] メチルアミノ] イソインドリン-1, 3-ジオン (80.0 mg、157 μ mol) の溶液に、窒素雰囲気下0℃で、デスマーチンペルヨージナン (100 mg、236 μ mol) を加えた。反応混合物を室温に温め、2時間攪拌した。反応混合物をセライト床を通して濾過し、ジクロロメタンで洗浄した。得られた濾液を水、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物をシリカ上 (DCM/MeOH 0-10%) で精製して、標題化合物 (30.0 mg、25 μ mol、収率16%) を灰白色固体として得た。MS (ESI) : 505.2 ([M+H]⁺) .

【0309】

リガーゼ66 : 5-[4-(3-ブロモプロピル) -1-ピペリジル] -2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) イソインドリン-1, 3-ジオン

a) 2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) -4-[4-(3-ヒドロキシプロピル) -1-ピペリジル] イソインドリン-1, 3-ジオン

DMSO (30 mL) 中の2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) -5-フルオロイソインドリン-1, 3-ジオン (3.0 g、10.8 mmol、1当量) の混合物に、3-(4-ピペリジル) プロパン-1-オール (1.87 g、13.0 mmol、1.

2 当量)、D I P E A (5.68 mL、32 mmol、3 当量)を加えた。混合物を100℃で12時間攪拌した。水を加え、E t O A c (200 mL * 4)で抽出した。有機相を真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上(P E : E t O A c 10-50%)で精製して、標題化合物(2 g、5 mmol、収率46%)を黄色油状物として得た。

【0310】

b) 5-[4-(3-ブロモプロピル)-1-ピペリジル]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン

T H F (1 mL)中の2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-[4-(3-ヒドロキシプロピル)-1-ピペリジル]イソインドリン-1,3-ジオン(2000 mg、5 mmol、1 当量)の混合物に、四臭化炭素(3320 mg、10 mmol、2 当量)、トリフェニルホスフィン(2626 mg、10 mmol、2 当量)を加えた。混合物を25℃で12時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。粗生成物を分取H P L C(中性)により精製して、標題化合物(1532 mg、3.3 mmol、収率60%)を黄色固体として得た。

10

【0311】

リガーゼ67:2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-[rel-(3aS,6aR)-2,3,3a,4,6,6a-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピロール-5-イル]イソインドリン-1,3-ジオン塩酸塩(CAS2229723-90-2)

リガーゼ68:2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-(ピペラジン-1-イルメチル)イソインドリン-1,3-ジオン塩酸塩

20

a)ジメチル4-(ブロモメチル)ベンゼン-1,2-ジカルボキシレート

アセトニトリル(50 mL)中のジメチル4-メチルベンゼン-1,2-ジカルボキシレート(6.0 g、28.8 mmol、1 当量)及びN-ブロモスクシンイミド(5.39 g、30.2 mmol、1.05 当量)の溶液に、2,2'-アゾビス(2-メチルプロピオニトリル)(0.95 g、5.7 mmol、0.2 当量)を加え、混合物を窒素下で80℃で12時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。残留物をシリカゲル上(P E / E t O A c 20-50%)で精製して、標題化合物(8 g、27.8 mmol、収率82%)を黄色油状物として得た。

【0312】

b)ジメチル4-[(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)メチル]ベンゼン-1,2-ジカルボキシレート

D M S O (50 mL)中の1-B O C-ピペラジン(5.71 g、30.65 mmol、1.1 当量)の溶液に、D I P E A (14.5 mL、83.5 mmol、3 当量)を加え、続いてジメチル4-(ブロモメチル)ベンゼン-1,2-ジカルボキシレート(8.0 g、27.8 mmol、1 当量)を加えた。混合物を90℃で12時間攪拌した。酢酸エチル(300 mL)を加えた。反応物を水(50 mL * 3)で洗浄した。有機相を真空下で濃縮した。残留物をシリカゲル上(P E / E t O A c 10-50%)で精製して、標題化合物(8.8 g、22.4 mmol、収率45%)を黄色油状物として得た。

30

【0313】

c)4-[(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)メチル]フタル酸

T H F (65 mL)中のジメチル4-[(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)メチル]ベンゼン-1,2-ジカルボキシレート(8.8 g、22.4 mmol、1 当量)の溶液に、水酸化ナトリウム(8.97 g、224 mmol、10 当量)及び水(15 mL)を加えた。混合物を50℃で12時間攪拌した。水(200 mL)を加え、次いでE t O A c (150 mL * 2)で抽出した。水相を真空下で濃縮して、標題化合物(8 g、21.9 mmol、収率91%)を白色固体として得た。

40

【0314】

d)tert-ブチル4-[[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-

50

ジオキソ-イソインドリン-5-イル]メチル]ピペラジン-1-カルボキシレート

ピリジン (15 mL) 中の 4-[(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)メチル]フタル酸塩酸塩 (1.5 g、4.12 mmol、1 当量) の溶液に、3-アミノピペリジン-2,6-ジオン (0.68 g、4.12 mmol、1 当量) を加えた。混合物を 80℃ で 20 時間攪拌した。水 (150 mL) を加え、次いで EtOAc (100 mL * 3) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を分取 HPLC によって精製して、標題化合物 (500 mg、1.1 mmol、収率 25%) を灰色固体として得た。

【0315】

e) 2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-(ピペラジン-1-イルメチル)イソインドリン-1,3-ジオン塩酸塩

10

DCM (20 mL) 中の tert-ブチル 4-[[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル]メチル]ピペラジン-1-カルボキシレート (450 mg、0.99 mmol、1 当量) の溶液に、EtOAc 中の 4N HCl (25 mL、100 mmol、101 当量) を 0℃ で加えた。混合物を 0℃ で 2 時間攪拌した。反応物を真空下で濃縮した。残留物に水 (20 mL) を加え、凍結乾燥して、標題化合物 (400 mg、1.02 mmol、収率 101%) を淡褐色固体として得た。

【0316】

リガーゼ 69:3-[4-(4-ピペリジル)フェニル]ピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩

20

a) tert-ブチル 4-(4-ブロモフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート

1,4-ジオキサン (150 mL) 及び水 (50 mL) 中の 1-N-BOC-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン (18 g、58.3 mmol、1.1 当量)、1-ブロモ-4-ヨードベンゼン (15 g、53 mmol、1 当量)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (3.06 g、2.65 mmol、0.05 当量) 及びリン酸、カリウム塩 (13 g、159 mmol、3 当量) の混合物を、N₂ 雰囲気下で 95℃ で 10 時間攪拌した。それを濾過して濃縮し、残留物を分取 HPLC (FA) によって精製して、標題化合物 (14 g、41.3 mmol、収率 78%) を黄色油状物として得た。

30

【0317】

b) tert-ブチル 4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート

1,4-ジオキサン (304 mL) 中、tert-ブチル 4-(4-ブロモフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート (14.0 g、41.3 mmol、1 当量)、ビス(ピナコラート)ジボロン (12612 mg、49.6 mmol、1.2 当量)、KOAc (12186 mg、124.1 mmol、3 当量) の溶液に、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (3377 mg、4.14 mmol、0.1 当量) を加え、混合物を N₂ で 3 回パージし、N₂ 雰囲気下で 100℃ で 16 時間攪拌した。それを濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲル上 (PE:EtOAc 1-5%) で精製して、標題化合物 (8500 mg、22 mmol、収率 53%) を白色固体として得た。

40

【0318】

c) 2,6-ベンジルオキシ-3-ブロモピリジン

MeCN (300 mL) 中の 2,6-ジベンジルオキシピリジン (20 g、68.6 mmol、1 当量) の溶液に、N-ブロモスクシンイミド (9.7 g、54.9 mmol、0.8 当量) を加え、混合物を 90℃ で 16 時間攪拌した。それを濃縮した。残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィー (PE:EtOAc 1-10%) により精製して、標題化合物 (19 g、51 mmol、収率 74%) を白色固体として得た。

50

【0319】

d) *tert*-ブチル 4-[4-(2,6-ジベンジルオキシ-3-ピリジル)フェニル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート

DMF (100 mL) 及び水 (20 mL) 中の *tert*-ブチル 4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート (5000 mg、12.9 mmol、1 当量)、2,6-ジベンジルオキシ-3-ブromo-ピリジン (3843 mg、10.3 mmol、0.8 当量)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (10582 mg、1.3 mmol、0.1 当量)、Na₂CO₃ (3438 mg、32.4 mmol、2.5 当量) の溶液を、N₂ でパージし、混合物を 100℃ で 12 時間攪拌した。それを濾過し、濃縮した。残留物を分取 HPLC (FA) により精製して、標題化合物 (4050 mg、7.38 mmol、収率 56%) を黄色油状物として得た。

10

【0320】

e) *tert*-ブチル 4-[4-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)フェニル]ピペリジン-1-カルボキシレート

エタノール (120 mL) 中の *tert*-ブチル 4-[4-(2,6-ジベンジルオキシ-3-ピリジル)フェニル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート (4000 mg、7.29 mmol、1 当量) の溶液に、Pd/C (mg、0.73 mmol、0.1 当量)、PtO₂ (mg、0.360 mmol、0.050 当量) 及び AcOH (0.5 mL、7.29 mmol、1 当量) を加え、混合物を H₂ で 3 回パージし、H₂ 雰囲気下で 30℃ で 3 時間攪拌した。それを濾過し、濃縮した。残留物を分取 HPLC (FA) で精製して、標題化合物 (1510 mg、4.0 mmol、収率 54%) を白色固体として得た。

20

【0321】

f) 3-[4-(4-ピペリジル)フェニル]ピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩

EtOAc (10 mL) 中の *tert*-ブチル 4-[4-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)フェニル]ピペリジン-1-カルボキシレート (1000 mg、2.68 mmol、1 当量) の溶液に、ジオキサン中の 4M HCl (10 mL、40 mmol、14.9 当量) を加えた。その混合物を 25℃ で 2 時間攪拌した。それを濾過し、濾過ケーキを EtOAc (5 mL * 1) で洗浄し、濾過ケーキを水 (40 mL) に溶解し、凍結乾燥して、標題化合物 (758 mg、2.46 mmol、収率 91%) を白色固体として得た。

30

【0322】

リガーゼ 70:3-(4-ピペラジン-1-イルフェニル)ピペリジン-2,6-ジオン; 塩酸塩

a) *tert*-ブチル 4-(4-(2,6-ビス(ベンジルオキシ)ピリジン-3-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート

DMF (4 mL) 及び水 (0.5 mL) に溶解した *tert*-ブチル 4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]ピペラジン-1-カルボキシレート (2 g、5.15 mmol) の攪拌溶液に、炭酸ナトリウム (1.09 g、10.3 mmol) を加えた。得られた溶液を窒素ガスで 15 分間脱気した。次いで、ジクロロメタンとの [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) 錯体 (420 mg、515 μmol) を加え、混合物を封管内で 100℃ に加熱した。5 時間後、反応が完了したと判断され、混合物をセライトを通して濾過した。濾液を氷水で希釈し、生成物を酢酸エチル (3 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。粗残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物 (1.4 g、2.28 mmol、収率 44%) を黄色固体として得た。MS (ESI): 552.5 ([M+H]⁺)。

40

【0323】

50

b) *tert*-ブチル 4-(4-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート

酢酸エチル (120 mL) 及びエタノール (120 mL) に溶解した *tert*-ブチル 4-[4-(2,6-ジベンジルオキシ-3-ピリジル)フェニル]ピペラジン-1-カルボキシレート (22 g、39.8 mmol) の攪拌溶液を、アルゴンで 20 分間脱気した。パラジウム炭素 (8.49 g、7.98 mmol) を反応混合物に加えた。溶液中で水素ガスを泡立てながら、室温で 16 時間攪拌した。16 時間後、反応混合物をセライトを通して濾過し、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー溶出 (DCM/MeOH 98:2) により精製して、標題化合物 (13.2 g、33.5 mmol、収率 84%) を灰白色固体として得た。MS (ESI): 374.2 ([M+H]⁺)。 [0324]

10

c) 3-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)ピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩

DCM (50 mL) 中の *tert*-ブチル 4-[4-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)フェニル]ピペラジン-1-カルボキシレート (13.1 g、35.0 mmol) の攪拌溶液に、ジオキサン中の 4M HCl (35.0 mmol) を 0℃ で加えた。次いで、混合物を室温で 1 時間攪拌した。それを減圧下で濃縮し、凍結乾燥して、標題化合物 (10.8 g、34.3 mmol、収率 98%、純度 99%) を灰白色固体として得た。MS (ESI): 274.4 ([M+H]⁺)。 [0325]

20

リガーゼ 71: 3-(6-(ピペリジン-4-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩

a) *tert*-ブチル 4-(5-(6-(ピペリジン-4-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

tert-ブチル 4-(5-アミノピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (1 g、3.61 mmol、当量: 0.36) を DMF (13 mL) に溶解した。重炭酸ナトリウム (3.33 g、39.7 mmol、当量: 4) 及び 3-ブロモピペリジン-2,6-ジオン (1.9 g、9.92 mmol、当量: 1) を加えた。反応混合物を 90℃ で一晩攪拌した。粗残留物をシリカゲル上 (EtOAc) で精製し、標題化合物とアニリン出発物質との 1:1 混合物 (2.17 g、1.51 mmol、収率 15%) を紫色油状物として得た。この材料を、さらに精製することなく、次の工程に使用した。 [0326]

30

b) 3-(6-(ピペリジン-4-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩

tert-ブチル 4-(5-(6-(ピペリジン-4-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (1 g、2.57 mmol、当量: 1) を、ジオキサン (35 mL) 中のジオキサン中の 4M HCl (10 mL、40 mmol、当量: 15.5) で室温で一晩攪拌した。沈殿した固体を濾別し、エーテルで洗浄し、高真空下で乾燥させて、標題化合物をアニリン (554 mg、1.71 mmol、収率 66%) との 1:1 混合物として淡褐色固体として得た。これを精製することなく次の工程に使用した。 [0327]

40

リガーゼ 72: 2-(4-(5-(6-(ピペリジン-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)酢酸塩酸塩

a) *tert*-ブチル 2-(4-(5-(6-(ピペリジン-4-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)アセテート

DMF (2.21 mL) 中の 3-(6-(ピペリジン-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)ピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩 (216 mg、663 μmol、当量: 1)、*tert*-ブチル 2-ブロモアセテート (129 mg、97.9 μmol、663 μmol、当量: 1) 及び DIPEA (257 mg、347 μmol、1.99 mmol、当量: 1) を加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。16 時間後、反応混合物をセライトを通して濾過し、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー溶出 (DCM/MeOH 98:2) により精製して、標題化合物 (13.2 g、33.5 mmol、収率 84%) を灰白色固体として得た。MS (ESI): 374.2 ([M+H]⁺)。 [0328]

50

3) の溶液に、ヨウ化カリウム (110 mg、663 μmol 、当量: 1) を加え、反応混合物を 60 °C で 4 時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル (40 mL) と 1 M 重炭酸ナトリウム溶液 (40 mL) に分配した。層を分離した。水層を 30 mL の酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を水及びブラインの 40 mL 部分で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物 (233 mg、87 %) を明黄色固体として得た。

【0328】

b) 2- (4- (5- ((2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) オキシ) ピリジン-2-イル) ピペリジン-1-イル) 酢酸塩酸塩

酢酸エチル (2.89 mL) 中の *tert*-ブチル 2- (4- (5- ((2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) オキシ) ピリジン-2-イル) ピペリジン-1-イル) アセテート (0.233 g、577 μmol 、当量: 1) の溶液に、1, 4-ジオキサン中の 4 M 塩化水素溶液 (2.89 mL、11.5 mmol、当量: 20) を室温で加え、攪拌を 16 時間続けた。生成物を濾過により収集し、酢酸エチルで洗浄し、真空中で乾燥させて、標題化合物 (151 mg、収率 68 %) を明黄色固体として得た。

10

【0329】

リガーゼ 73: 4- [1- [1- (アゼチジン-3-イル) トリアゾール-4-イル] エトキシ] -2- (2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) イソインドリン-1, 3-ジオン

a) *tert*-ブチル 3- (4- (1- ((2- (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) -1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル) オキシ) エチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート

20

THF (6.0 mL) 及び水 (1.0 mL) 中の 2- (2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) -4- (1-メチルプロプ-2-イノキシ) イソインドリン-1, 3-ジオン (150 mg、459 μmol) 及び *tert*-ブチル 3-アジドアゼチジン-1-カルボキシレート (91 mg、459 μmol) の混合物に、室温で、アスコルビン酸ナトリウム (182 mg、919 μmol) を加え、続いて硫酸銅 (146 mg、919 μmol) を加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物をシリカ上 (DCM/MeOH 0-15 %) で精製して、

30

標題化合物 (75.0 mg、142 μmol 、収率 31 %) を灰白色固体として得た。MS (ESI): 525.3 ([M+H]⁺) .

【0330】

b) 4- [1- [1- (アゼチジン-3-イル) トリアゾール-4-イル] エトキシ] -2- (2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) イソインドリン-1, 3-ジオン

DCM (1.0 mL) 中の *tert*-ブチル 3- [4- [1- [2- (2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) -1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル] オキシエチル] トリアゾール-1-イル] アゼチジン-1-カルボキシレート (75.0 mg、142 μmol) の溶液に、窒素雰囲気下、0 °C でトリフルオロ酢酸 (163 mg、1.4 mmol、110 μL) を加えた。反応混合物を室温まで温め、1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、乾燥させて、標題化合物 (68.0 mg、85 μmol 、収率 59 %) を淡褐色半固体 (TFA 塩) として得た。MS (ESI): 425.0 ([M+H]⁺) .

40

【0331】

リガーゼ 74: 2- (2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) -4- [1- [1- (3-ピペラジン-1-イルプロピル) トリアゾール-4-イル] エトキシ] イソインドリン-1, 3-ジオン

a) *tert*-ブチル 4- (3- (4- (1- ((2- (2, 6-ジオキソピペラジン-3-イル) -1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル) オキシ) エチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) プロピル) ピペラジン-1-カルボキシレート

50

DMSO (5.0 mL) 及び水 (0.2 mL) 中の 2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-(1-メチルプロプ-2-イノキシ) イソインドリン-1,3-ジオン (500 mg、1.53 mmol) 及び tert-ブチル 4-(3-アジドプロピル) ピペラジン-1-カルボキシレート (412 mg、1.53 mmol) の混合物に、室温で、アスコルビン酸ナトリウム (91 mg、459 μ mol) を加え、続いて硫酸銅 (24 mg、153 μ mol) を加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、DCM で抽出した。有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物をシリカ上 (DCM/MeOH 0-15%) で精製して、標題化合物 (660 mg、1.0 mmol、収率 65%) を灰白色固体として得た。MS (ESI): 596.1 ([M+H]⁺) .

10

【0332】

b) 2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-[1-[1-(3-ピペラジン-1-イルプロピル) トリアゾール-4-イル] エトキシ] イソインドリン-1,3-ジオン

DCM (3.0 mL) 中の tert-ブチル 4-[3-[4-[1-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル] オキシエチル] トリアゾール-1-イル] プロピル] ピペラジン-1-カルボキシレート (100 mg、167 μ mol) の溶液に、窒素雰囲気下、0°C でトリフルオロ酢酸 (1.34 g、11 mmol、905 μ L) を加えた。反応混合物を室温に温め、3 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、乾燥させて、標題化合物 (110 mg、166 μ mol、収率 98%) を淡褐色固体 (TFA 塩) として得た。MS (ESI): 496.3 ([M+H]⁺) .

20

【0333】

リガーゼ 75: 3-[4-[1-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル] オキシエチル] トリアゾール-1-イル] プロパン酸

a) tert-ブチル 3-(4-(1-(2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル) オキシ) エチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル) プロパノエート

DMSO (3.0 mL) 及び水 (0.5 mL) 中の 2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-(1-メチルプロプ-2-イノキシ) イソインドリン-1,3-ジオン (230 mg、704 μ mol) 及び tert-ブチル 3-アジドプロパノエート (120 mg、704 μ mol) の混合物に、室温で、アスコルビン酸ナトリウム (41 mg、211 μ mol) を加え、続いて硫酸銅 (11.2 mg、70 μ mol) を加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、ジクロロメタン中の 5% メタノールで抽出した。有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物をシリカ上 (DCM/MeOH 0-10%) で精製して、標題化合物 (250 mg、492 μ mol、収率 69%) を灰白色固体として得た。MS (ESI): 498.3 ([M+H]⁺) .

30

【0334】

標題化合物を、リガーゼ 74 の工程 b) と同様に調製した。

40

【0335】

リガーゼ 76: 2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-(1-メチルプロプ-2-イノキシ) イソインドリン-1,3-ジオン

DMF (50 mL) 中の 2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-ヒドロキシ-イソインドリン-1,3-ジオン (5.0 g、18.2 mmol) 及び 1-メチルプロプ-2-イニル 4-メチルベンゼンスルホネート (4.91 g、21.8 mmol) の混合物に、窒素雰囲気下、室温で、炭酸ナトリウム (2.90 g、27.3 mmol) を加えた。反応混合物を 80°C で 24 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ

50

、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物をシリカ（PE/EtOAc 0-100%）で精製して、標題化合物（3.7 g、1.1 mmol、収率60%）を灰白色固体として得た。MS（ESI）：327.2（[M+H]⁺）。

【0336】

リガーゼ77：5-（3，9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-イル）-2-（2，6-ジオキソ-3-ピペリジル）イソインドリン-1，3-ジオン

a) tert-ブチル9-〔2-（2，6-ジオキソ-3-ピペリジル）-1，3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル〕-3，9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-カルボキシレート

室温におけるDMSO（1.5 mL）中の2-（2，6-ジオキソ-3-ピペリジル）-5-フルオロ-イソインドリン-1，3-ジオン（200 mg、724 μmol、1.0当量）及びtert-ブチル3，9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-カルボキシレート（184 mg、724 μmol、1.0当量）の攪拌溶液に、DIPEA（187 mg、253 μL、1.45 mmol、2.0当量）を加えた。反応混合物を90℃で一晩攪拌した。次いで反応混合物をEtOAc/THF（1：1）に注ぎ、水及びブラインで順次抽出した。有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上（ヘプタン/EtOAc 0-100%）で精製して、標題化合物（334 mg、654 μmol、収率90%）を緑色固体として得た。MS（ESI）：455.4（[M+H-C₄H₈]⁺）。

【0337】

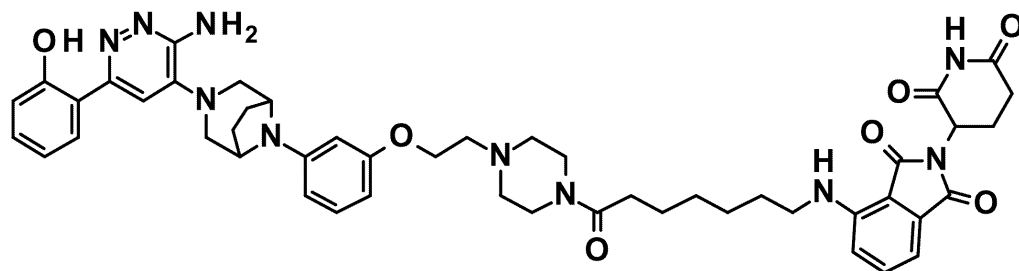
b) 5-（3，9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-イル）-2-（2，6-ジオキソ-3-ピペリジル）イソインドリン-1，3-ジオン

室温におけるジオキサン（6 mL）中のtert-ブチル9-〔2-（2，6-ジオキソ-3-ピペリジル）-1，3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル〕-3，9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-カルボキシレート（334 mg、654 μmol、1.0当量）の攪拌溶液に、ジオキサン中の4M HCl（477 mg、454 μL、13.1 mmol、20.0当量）を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。生成物を濾過により収集し、ジエチルエーテルで洗浄し、真空中で乾燥させて、標題化合物（336 mg、752 μmol、収率100%）を白色固体、塩酸塩として得た。MS（ESI）：411.4（[M+H]⁺）。

【0338】

実施例 1

4-〔〔7-〔4-〔2-〔3-〔3-〔3-アミノ-6-（2-ヒドロキシフェニル）ピリダジン-4-イル〕-3，8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル〕フェノキシ〕エチル〕ピペラジン-1-イル〕-7-オキソ-ヘプチル〕アミノ〕-2-（2，6-ジオキソ-3-ピペリジル）イソインドリン-1，3-ジオン



a) tert-ブチル4-〔2-（3-ブロモフェノキシ）エチル〕ピペラジン-1-カルボキシレート

THF（100 mL）中の3-ブロモフェノール（7.51 g、43.4 mmol、1.0当量）、tert-ブチル4-（2-ヒドロキシエチル）ピペラジン-1-カルボキシレート（10 g、43.4 mmol、1.0当量）及びトリフェニルホスピン（17.

0 g、65.1 mmol、1.5 当量) の溶液に、アゾジアカルボン酸ジエチル (9.07 g、52.1 mmol、1.2 当量) を 0℃ で加えた。反応混合物を 25℃ で 2 時間攪拌した。混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を分取 HPLC (FA) により精製して、標題化合物 (16 g、41.5 mmol、収率 96%) を明黄色油状物として得た。MS (ESI) : 385.1 / 387.1 ([M+H]⁺) .

【0339】

b) 1- [2- (3-ブロモフェノキシ) エチル] ピペラジン

ジオキサン中の 0.83 M HCl (50 mL、41.5 mmol、1.0 当量) 中の tert-ブチル 4- [2- (3-ブロモフェノキシ) エチル] ピペラジン-1-カルボキシレート (16 g、41.5 mmol、1.0 当量) の溶液を、25℃ で 2 時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。粗生成物を NaHCO₃ 溶液で pH = 7 に塩基性化し、EtOAc で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮して、標題化合物 (11 g、38.5 mmol、収率 93%) を明黄色油状物として得た。MS (ESI) : 286.8 ([M+H]⁺) .

10

【0340】

a) ベンジル 4- [2- (3-ブロモフェノキシ) エチル] ピペラジン-1-カルボキシレート

DCM (200 mL) 中の 1- [2- (3-ブロモフェノキシ) エチル] ピペラジン (11 g、38.5 mmol、1.0 当量)、トリエチルアミン (16.1 mL、115 mmol、3.0 当量) の溶液に、クロロギ酸ベンジル (7.9 g、46.2 mmol、1.2 当量) を加えた。反応物を 25℃ で 15 時間攪拌した。混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を分取 HPLC (FA) により精製して、標題化合物 (13.3 g、31.7 mmol、収率 82%) を黄色油状物として得た。MS (ESI) : 418.0 / 420.0 ([M+H]⁺) .

20

【0341】

d) tert-ブチル 8- [3- [2- (4-ベンジルオキシカルボニルピペラジン-1-イル) エトキシ] フェニル] -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-カルボキシレート

tert-ブタノール (100 mL) 中の 3-Boc-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン (11695 mg、55.0 mmol、1.1 当量)、Brettphos Pd G3 (2147 mg、2.5 mmol、0.05 当量)、ベンジル 4- [2- (3-ブロモフェノキシ) エチル] ピペラジン-1-カルボキシレート (21 g、50 mmol、1.0 当量) 及び炭酸カリウム (13843 mg、100 mmol、2.0 当量) の混合物を、N₂ 下で 85℃ で 16 時間加熱した。混合物を濾過し、次いで分取 HPLC (塩基) により精製して、標題化合物 (12 g、21.7 mmol、収率 33%) を黄色油状物として得た。MS (ESI) : 551.6 ([M+H]⁺) .

30

【0342】

e) ベンジル 4- [2- [3- (3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル) フェノキシ] エチル] ピペラジン-1-カルボキシレート

メタノール (100 mL) 中、tert-ブチル 8- [3- [2- (4-ベンジルオキシカルボニルピペラジン-1-イル) エトキシ] フェニル] -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-カルボキシレート (3000 mg、5.45 mmol、1.0 当量) 及びジオキサン中の 4 M HCl (20 mL、5.45 mmol、1.0 当量) の混合物を、N₂ 下で 85℃ で 16 時間加熱した。混合物を濾過し、次いで分取 HPLC (塩基) により精製して、標題化合物 (2.5 g、5.55 mmol、収率 101%) を黄色油状物として得た。

40

【0343】

f) ベンジル 4- [2- [3- [3- (3-アミノ-6-クロロ-ピリダジン-4-イ

50

ル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] フェノキシ] エチル] ピペラジン-1-カルボキシレート

DMF (10 mL) 中の4-ブロモ-6-クロロ-ピリダジン-3-アミン (1279 mg、6.1 mmol、1.3 当量)、ベンジル 4- [2- [3- (3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル) フェノキシ] エチル] ピペラジン-1-カルボキシレート塩酸塩 (2.3 g、4.7 mmol、1.0 当量) 及びトリエチルアミン (1.32 mL、9.4 mmol、2.0 当量) の混合物を 85 °C で 16 時間加熱した。混合物を水に注ぎ、EtOAc で抽出し、ブラインで洗浄し、真空中で濃縮し、残留物をシリカカラム上 (DCM / EtOAc = 2 : 1) で精製して、標題化合物 (2 g、3.4 mmol、収率 69 %) を明黄色固体として得た。MS (ESI) : 578.3 ([M+H]⁺) .

10

【0344】

g) ベンジル 4- [2- [3- [3- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] フェノキシ] エチル] ピペラジン-1-カルボキシレート

tert-ブタノール (3 mL) の 2-ヒドロキシフェニルボロン酸 (35.7 mg、0.26 mmol、1.5 当量)、Brettphos Pd G3 (14.8 mg、0.02 mmol、0.1 当量)、炭酸ナトリウム (36.6 mg、0.35 mmol、2.0 当量) 及びベンジル 4- [2- [3- [3- (3-アミノ-6-クロロ-ピリダジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] フェノキシ] エチル] ピペラジン-1-カルボキシレート (0.1 g、0.17 mmol、1.0 当量) の混合物を、窒素下、90 °C で 16 時間撹拌した。混合物をシリカカラムで精製して、標題化合物 (60 mg、0.09 mmol、収率 54 %) を黄色油状物として得た。MS (ESI) : 636.5 ([M+H]⁺) .

20

【0345】

h) 2- [6-アミノ-5- [8- [3- (2-ピペラジン-1-イルエトキシ) フェニル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール

メタノール (10 mL) 中のベンジル 4- [2- [3- [3- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] フェノキシ] エチル] ピペラジン-1-カルボキシレート (400 mg、0.63 mmol、1.0 当量) 及びパラジウム炭素 (0.07 mL、0.06 mmol、0.1 当量) の混合物を、H₂ 下で 20 °C で 16 時間撹拌した。混合物を濾過し、濃縮し、シリカカラム上 (TFA) で精製して、標題化合物 (316 mg、0.51 mmol、収率 82 %) を黄色固体、2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩として得た。MS (ESI) : 387.3 ([M+H]⁺) .

30

【0346】

i) 4- [[7- [4- [2- [3- [3- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] フェノキシ] エチル] ピペラジン-1-イル] -7-オキソ-ヘプチル] アミノ] -2- (2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) イソインドリン-1, 3-ジオン

40

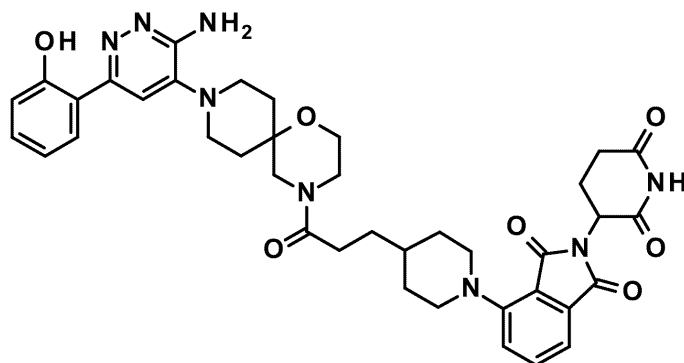
DMF (5 mL) 中のリガーゼ 1 (10 mg、0.02 mmol、1.0 当量)、2- [6-アミノ-5- [8- [3- (2-ピペラジン-1-イルエトキシ) フェニル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール (12.5 mg、0.02 mmol、1.0 当量)、HATU (14 mg、0.04 mmol、1.5 当量) 及び DIPEA (6.5 mg、0.05 mmol、2.0 当量) の混合物を、25 °C で 2 時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、次いで分取 HPLC により精製して、標題化合物 (4.4 mg、0.005 mmol、収率 18 %) を黄色固体として得た。MS (ESI) : 885.6 ([M+H]⁺) .

【0347】

50

実施例 2

4-〔4-〔3-〔9-〔3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル〕-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ〔5.5〕ウンデカン-4-イル〕-3-オキソプロピル〕-1-ピペリジル〕-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン



10

a) tert-ブチル 9-(3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ〔5.5〕ウンデカン-4-カルボキシレート

20

DMA (8 mL) 中の 4-ブromo-6-クロロピリダジン-3-アミン (600 mg、2.88 mmol、1.0 当量) 及び tert-ブチル 1-オキサ-4,9-ジアザスピロ〔5.5〕ウンデカン-4-カルボキシレート (812 mg、3.17 mmol、1.1 当量) の攪拌溶液に、炭酸カリウム (1.19 g、8.64 mmol、3.0 当量) を加えた。反応混合物を 110℃ に加熱し、20 時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、EtOAc で抽出した。有機層を合わせ、飽和 NaHCO₃、水及びブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (ヘプタン/EtOAc 0-100%) で精製して、標題化合物 (1.02 g、2.66 mmol、収率 92%) を淡褐色固体として得た。MS (ESI): 384.2 ([M+H]⁺) .

30

【0348】

b) tert-ブチル 9-〔3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル〕-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ〔5.5〕ウンデカン-4-カルボキシレート

脱気したジオキサン (10 mL) と水 (1 mL) の混合物中の tert-ブチル 9-(3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ〔5.5〕ウンデカン-4-カルボキシレート (1.02 g、2.66 mmol、1.0 当量)、(2-ヒドロキシフェニル)ボロン酸 (733 mg、5.31 mmol、2.0 当量)、K₂CO₃ (1.1 g、7.97 mmol、3.0 当量) 及び RuPhos Pd G3 (111 mg、133 μmol、0.05 当量) の懸濁液を、アルゴン下で 120℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ に注ぎ、EtOAc で抽出した。有機層を合わせ、水及びブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (ヘプタン/EtOAc 0-100%) で精製して、標題化合物 (860 mg、1.95 mmol、収率 73%) を淡褐色固体として得た。MS (ESI): 442.4 ([M+H]⁺) .

40

【0349】

c) 2-〔6-アミノ-5-(1-オキサ-4,9-ジアザスピロ〔5.5〕ウンデカン-9-イル)ピリダジン-3-イル〕フェノール

DCM (4 mL) 中の tert-ブチル 9-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ〔5.5〕ウンデカン-4-カルボキシレート (330 mg、747 μmol、1.0 当量) の冷却 (0℃)

50

溶液に、ジオキサン中の 4 M HCl (934 μ L、3.74 mmol、5.0 当量) を加えた。反応混合物を室温に到達させ、16 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、標題化合物 (303 mg、732 μ mol、収率 97%) を白色固体、塩酸塩として得た。MS (ESI) : 342.3 ([M+H]⁺) .

【0350】

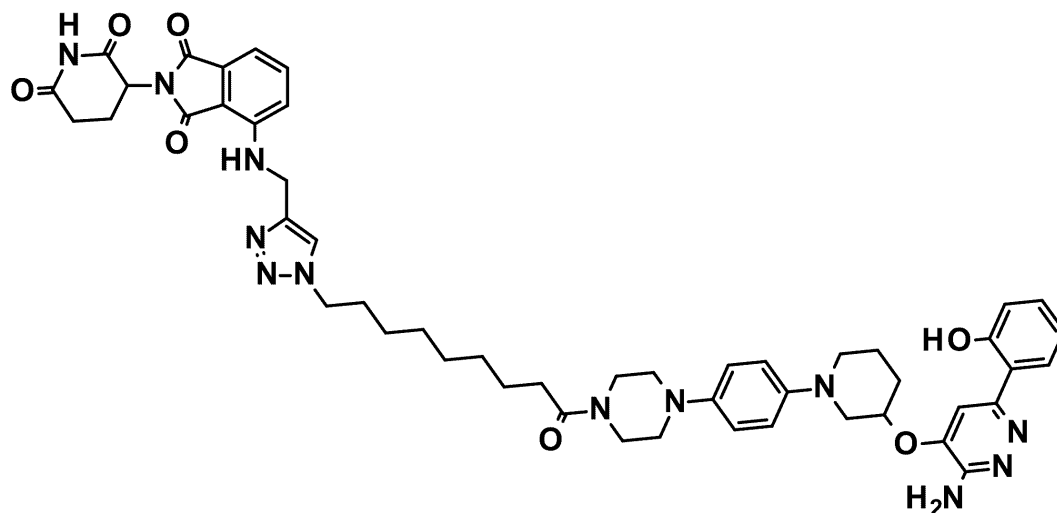
d) 4-[4-[3-[9-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-1-オキサー-4, 9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル]-3-オキソ-プロピル]-1-ピペリジル]-2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1, 3-ジオン

リガーゼ 2 (16 mg、38.7 μ mol、1.0 当量)、HATU (18.4 mg、48.4 μ mol、1.25 当量) 及び DIPEA (40 mg、54.1 μ L、310 μ mol、8.0 当量) を DMF (1 mL) と合わせた。次いで、2-(6-アミノ-5-(1-オキサー-4, 9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール塩酸塩 (15.4 mg、40.6 μ mol、1.05 当量) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、真空中で濃縮し、分取 HPLC により精製して、標題化合物 (16 mg、21.7 μ mol、収率 56%) を黄色固体として得た。MS (ESI) : 737.5 ([M+H]⁺) .

【0351】

実施例 3

4-[[1-[9-[4-[4-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル] オキシ-1-ピペリジル] フェニル] ピペラジン-1-イル]-9-オキソ-ノニル] トリアゾール-4-イル] メチルアミノ]-2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1, 3-ジオン



a) tert-ブチル 4-(4-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート

封管に、tert-ブチル 4-(4-ヨードフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート (2.5 g、6.44 mmol)、ピペリジン-3-オール (1.63 g、16.1 mmol)、第三りん酸カリウム無水物 (4.1 g、19.3 mmol) 及び L-プロリン、99% (370 mg、3.22 mmol) 及び DMF (30 mL) を充填した。反応混合物を窒素で 15 分間パージし、ヨウ化銅 (I) (613 mg、3.22 mmol) を加え、パージをさらに 5 分間続け、反応混合物を 100 °C に 16 時間加熱した。反応物を室温に冷却し、セライト床を通過させ、EtOAc で洗浄し、減圧下で濃縮した。粗残留物をシリカカラム上 (PE/EtOAc 0-90%) で精製して、標題化合物 (1.3 mg、3.60 mmol、収率 55%) を灰白色固体として得た。MS (ESI) : 362.3 ([M+H]⁺) .

【0352】

b) *tert*-ブチル 4- (4- (3- ((3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル) オキシ) ピペリジン-1-イル) フェニル) ピペラジン-1-カルボキシレート ジメチルホルムアミド (20 mL) 中の *tert*-ブチル 4- [4- (3-ヒドロキシ-1-ピペリジル) フェニル] ピペラジン-1-カルボキシレート (1.2 g、3.32 mmol) の溶液に、0℃で、水素化ナトリウム、鉱油中の60%分散物 (229 mg、9.96 mmol) を加え、反応混合物を55℃に1時間加熱した。この反応混合物を室温に冷却し、ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の4-ブロモ-6-クロロピリダジン-3-アミン (1.73 g、8.3 mmol) を加え、80℃で4時間加熱した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物をシリカカラム上 (PE/EtOAc 20-80%) で精製して、標題化合物 (0.6 g、1.2 mmol、収率36%) を淡褐色固体として得た。MS (ESI): 489.2 ([M+H]⁺) .

10

【0353】

c) *tert*-ブチル 4- (4- (3- ((3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル) オキシ) ピペリジン-1-イル) フェニル) ピペラジン-1-カルボキシレート

封管中で *tert*-ブチル 4- [4- [3- (3-アミノ-6-クロロ-ピリダジン-4-イル) オキシ-1-ピペリジル] フェニル] ピペラジン-1-カルボキシレート (1.0 g、2.04 mmol)、(2-ヒドロキシフェニル) ボロン酸 (338 mg、2.45 mmol)、[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)、DCMとの錯体 (167 mg、204.5 μmol) 及び炭酸カリウム (847.87 mg、6.13 mmol)、続いて1, 4-ジオキサン (14 mL) 及び水 (2 mL) を加え、反応混合物を窒素で10分間脱気した。反応混合物を120℃に12時間加熱した。反応物を周囲温度に冷却し、セライト床を通過させ、EtOAcで洗浄し、減圧下で濃縮した。粗残留物をシリカカラム上 (PE/EtOAc 10-80%) で精製して、標題化合物 (0.52 g、951 μmol、収率46%) を褐色固体として得た。MS (ESI): 547.3 ([M+H]⁺) .

20

【0354】

d) 2- (6-アミノ-5- ((1- (4- (ピペラジン-1-イル) フェニル) ピペリジン-3-イル) オキシ) ピリダジン-3-イル) フェノール

DCM (2 mL) 中の *tert*-ブチル 4- [4- [3- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] オキシ-1-ピペリジル] フェニル] ピペラジン-1-カルボキシレート (125 mg、228 μmol) の溶液に、0℃でトリフルオロ酢酸 (260 mg、2.29 mmol、176.16 μL) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、DCMで共蒸留して、標題化合物 (100 mg、223 μmol、収率97%) を褐色の半固体として得た。MS (ESI): 447.5 ([M+H]⁺) .

30

【0355】

e) 4- [[1- [9- [4- [4- [3- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] オキシ-1-ピペリジル] フェニル] ピペラジン-1-イル] -9-オキソ-ノニル] トリアゾール-4-イル] メチルアミノ] -2- (2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) イソインドリン-1, 3-ジオン

スクリュウキャップバイアル (8 mL) に、2- [6-アミノ-5- [[1- (4-ピペラジン-1-イル) フェニル] -3-ピペリジル] オキシ] ピリダジン-3-イル] フェノール (60 mg、134 μmol)、リガーゼ3 (68.6 mg、134 μmol)、DMF (1.0 mL) を充填し、この反応混合物に、室温でDIPA (86.8 mg、117 μmol、671 μmol)、続いてHATU (76.6 mg、201 μmol) を加え、反応混合物をオービタルシェーカー上で16時間維持した。反応混合物を水で希釈し

40

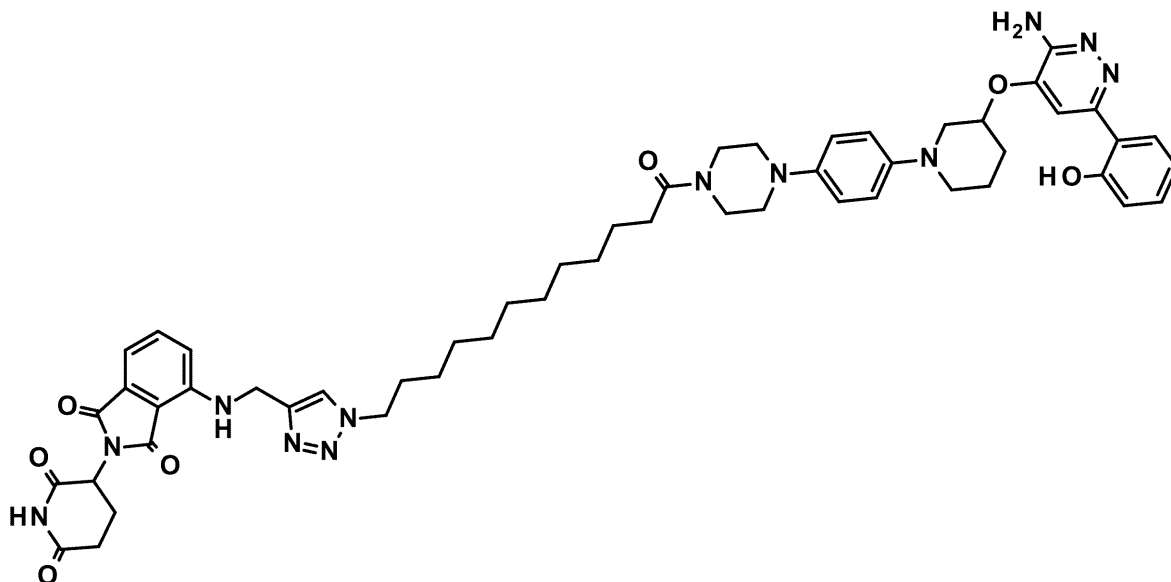
50

、EtOAcで抽出した。揮発性物質は、Genevac下で50℃で除去された。粗残留物を分取HPLCにより精製して、標題化合物（13.0mg、13.8μmol、収率10%）を明黄色固体、トリフルオロ酢酸塩として得た。MS（ESI）：940.0（[M+H]⁺）。

【0356】

実施例4

4-[[1-[12-[4-[4-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]オキシ-1-ピペリジル]フェニル]ピペラジン-1-イル]-12-オキソドデシル]トリアゾール-4-イル]メチルアミノ]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン



10

20

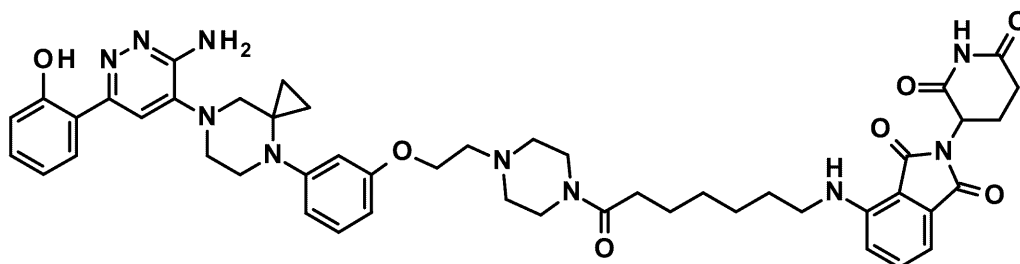
リガーゼ4を使用して実施例3の工程eと同様に、標題化合物（15.1mg、15.4μmol、収率11%）を黄色固体のトリフルオロ酢酸塩として調製した。MS（ESI）：982.0（[M+H]⁺）。

30

【0357】

実施例5

4-[[7-[4-[2-[3-[7-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-イル]-7-オキソヘプチル]アミノ]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン



40

a) ベンジル 4-[3-[2-(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)エトキシ]フェニル]-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-7-カルボキシレート

tert-ブチル 4-(2-(3-ブロモフェノキシ)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレート（188mg、487μmol、1.0当量）、ベンジル 4,7-ジアザ

50

ピロ [2.5] オクタン-7-カルボキシレート (120 mg、487 μmol 、1.0 当量)、ナトリウム *tert*-ブトキシド (60.9 mg、633 μmol 、1.3 当量)、酢酸パラジウム (II) (5.47 mg、24.4 μmol 、0.05 当量) 及び RuPhos (22.7 mg、48.7 μmol 、0.1 当量) の懸濁液を、脱気したジオキサン (5 mL) 中で、アルゴン下で 100 °C で 20 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ に注ぎ、EtOAc で抽出した。有機層を合わせ、水及びブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (ヘプタン/EtOAc 0-100%) で精製して、標題化合物 (80 mg、145 μmol 、収率 26%) を黄色固体として得た。MS (ESI): 551.4 ([M+H]⁺)

10

【0358】

b) *tert*-ブチル 4-[2-[3-(4,7-ジアザスピロ [2.5] オクタン-4-イル) フェノキシ] エチル] ピペラジン-1-カルボキシレート

メタノール (2 mL) 中のベンジル 4-(3-(2-(4-(*tert*-ブトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) エトキシ) フェニル)-4,7-ジアザスピロ [2.5] オクタン-7-カルボキシレート (140 mg、254 μmol 、1.0 当量) の溶液に、10%パラジウム炭 (palladium on charcoal) (27.1 mg、25.4 μmol 、0.10 当量) を加えた。反応混合物を、H₂ (バルーン) 下で室温で 2 時間激しく攪拌した。触媒を濾過により収集し、メタノールで洗浄した。濾液を濃縮して、標題化合物 (105 mg、252 μmol 、収率 99%) を淡褐色油状物として得た。MS (ESI): 417.4 ([M+H]⁺)

20

【0359】

c) *tert*-ブチル 4-[2-[3-[7-(3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル)-4,7-ジアザスピロ [2.5] オクタン-4-イル] フェノキシ] エチル] ピペラジン-1-カルボキシレート

DMA (2 mL) 中の 4-ブromo-6-クロロピリダジン-3-アミン (25 mg、120 μmol 、1.0 当量) 及び *tert*-ブチル 4-(2-(3-(4,7-ジアザスピロ [2.5] オクタン-4-イル) フェノキシ) エチル) ピペラジン-1-カルボキシレート (50 mg、120 μmol 、1.0 当量) の攪拌溶液に、炭酸カリウム (33.2 g、240 μmol 、2.0 当量) を加えた。反応混合物を 110 °C に加熱し、20 時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、EtOAc で抽出した。有機層を合わせ、飽和 NaHCO₃、水及びブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (DCM/MeOH 0-10%) で精製して、標題化合物 (20 mg、37 μmol 、収率 31%) を褐色油状物として得た。MS (ESI): 544.3 ([M+H]⁺)

30

【0360】

d) *tert*-ブチル 4-[2-[3-[7-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-4,7-ジアザスピロ [2.5] オクタン-4-イル] フェノキシ] エチル] ピペラジン-1-カルボキシレート

脱気したジオキサン (10 mL) と水 (1 mL) の混合物中で、*tert*-ブチル 4-(2-(3-(7-(3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル)-4,7-ジアザスピロ [2.5] オクタン-4-イル) フェノキシ) エチル) ピペラジン-1-カルボキシレート (30 mg、55.1 μmol 、1.0 当量)、(2-ヒドロキシフェニル) ボロン酸 (19 mg、138 μmol 、2.5 当量) 及び炭酸カリウム (22.9 mg、165 μmol 、3.0 当量)、続いて RuPhos Pd G3 (1.38 mg、1.65 μmol 、0.03 当量) の懸濁液を、120 °C で 16 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ に注ぎ、EtOAc で抽出した。有機層を合わせ、水及びブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (DCM/MeOH 0-5%) で精製して、標題化合物 (15 mg、22 μmol 、収率 41%) を黄色固体として得た。MS (ESI): 602.5 ([M+H]⁺)

40

50

【0361】

e) 2-[6-アミノ-5-[4-[3-(2-ピペラジン-1-イルエトキシ)フェニル]-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-7-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール塩酸塩

DCM (0.5 mL) 中の tert-ブチル 4-(2-(3-(7-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-イル)フェノキシ)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレート (7 mg、11.6 μmol、1.0 当量) の冷却 (0 °C) 溶液に、ジオキサン中の 4 M HCl (8.72 μL、34.9 μmol、3.0 当量) を加えた。反応混合物を室温に到達させ、20 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、標題化合物 (5 mg、10.0 μmol、収率 86 %) を白色固体、塩酸塩として得た。MS (ESI): 502.4 ([M+H]⁺) .

10

【0362】

f) 4-[7-[4-[2-[3-[7-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-イル]フェノキシ)エチル]ピペラジン-1-イル]-7-オキソヘプチル]アミノ]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン

リガーゼ 1 (3.92 mg、9.76 μmol、1.05 当量)、HATU (5.3 mg、13.9 μmol、1.5 当量) 及び DIPEA (12 mg、16.2 μL、92.9 μmol、10.0 当量) を DMF (0.5 mL) と合わせた。2-(6-アミノ-5-(4-(3-(2-(ピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-7-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール、塩酸塩 (5 mg、9.29 μmol、1.0 当量) を加えた。反応混合物を 22 °C で 2 時間攪拌した。粗反応混合物を真空中で濃縮し、分取 HPLC により直接精製して、標題化合物 (2 mg、2.2 μmol、収率 22 %) を黄色固体として得た。MS (ESI): 885.5 ([M+H]⁺) .

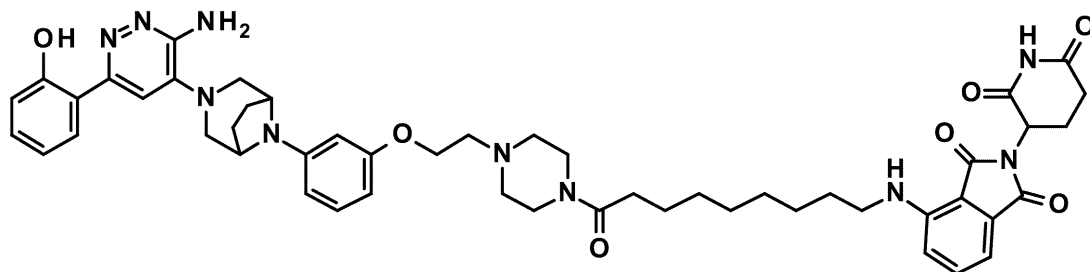
20

【0363】

実施例 6

4-[9-[4-[2-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ)エチル]ピペラジン-1-イル]-9-オキソノニル]アミノ]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン

30



40

a) 9-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル]アミノ]ノナン酸

DMSO (5 mL) 中の 2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン (160 mg、0.58 mmol、1.0 当量)、9-アミノノナン酸 (110 mg、0.64 mmol、1.1 当量) 及び DIPEA (225 mg、1.74 mmol、3.0 当量) の混合物を、80 °C で 12 時間攪拌した。混合物をシリカカラム上で精製して、標題化合物 (40 mg、0.09 mmol、収率 16 %) を白色固体として得た。MS (ESI): 430.3 ([M+H]⁺) .

【0364】

50

DMF (5 mL) 中の 2- [6-アミノ-5- [(1R, 5S) -8- [3- (2-ピペラジン-1-イルエトキシ) フェニル] -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール (30 mg、0.06 mmol、1.0 当量)、リガーゼ 5 (33 mg、0.08 mmol、1.3 当量)、HATU (34 mg、0.09 mmol、1.5 当量) 及び DIPEA (0.03 mL、0.18 mmol、3.0 当量) の混合物を、25℃で 2 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、次いで分取 HPLC (FA) により精製して、標題化合物 (3.2 mg、0.003 mmol、収率 5%) を黄色固体として得た。MS (ESI) : 913.5 ($[M+H]^+$) .

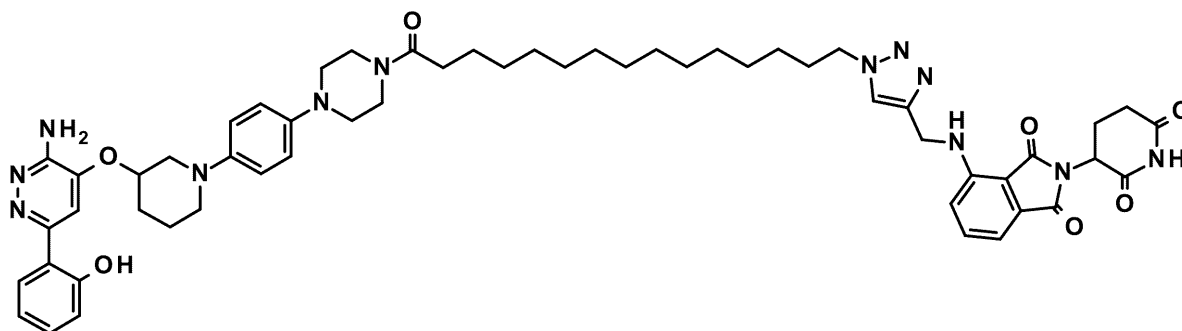
实施例 7

Nc1nc2c(ncn2c1c3ccccc3O)N4CCOC(=O)CCCCCCCCCCCCCCC5C(=O)N6C(=O)NC(=O)C6N5C7C(=O)N7C8=CC=C9C(=C8)C(=O)N9C

【 0 3 6 6 】

实施例 8

4-〔〔1-〔15-〔4-〔4-〔3-〔3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル〕オキシ-1-ピペリジル〕フェニル〕ピペラジン-1-イル〕-15-オキソ-ペンタデシル〕トリアゾール-4-イル〕メチルアミノ〕-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン



10

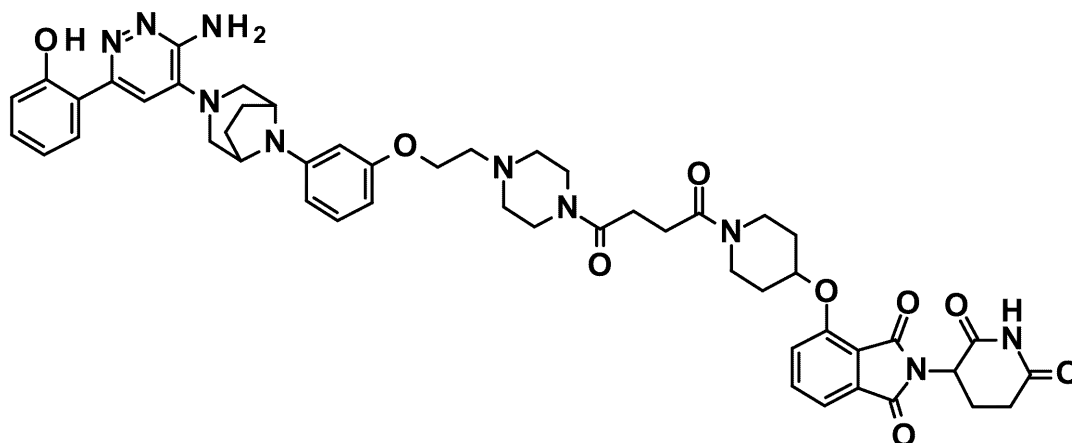
リガーゼ 6 を使用して実施例 3 の工程 e と同様に、標題化合物 (7.3 mg、6.24 μ mol、収率 13%) を明黄色固体のトリフルオロ酢酸塩として調製した。MS (ESI): 1023.9 ($[M+H]^+$).

【0367】

実施例 9

rac-4-[[1-[4-[4-[2-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-イル]-4-オキソ-2-ブタノイル]-4-ピペリジル]オキシ]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン

20



30

a) ベンジル 4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-カルボキシレート

THF (150 mL) 中の 2-(ピペラジン-1-イル)エタン-1-オール (4.5 g、4.24 mL、34.6 mmol、1.0 当量) 及び Et₃N (3.5 g、4.82 mL、34.6 mmol、1.0 当量) の攪拌溶液に、ベンジルカルボノクロリデート (5.9 g、4.87 mL、34.6 mmol、1.0 当量) を 0~5℃ で 15 分間かけて滴下した。反応混合物を 0~5℃ で 35 分間攪拌し、次いで室温まで温めた。次いで、反応混合物をさらに 5 時間攪拌した。白色の懸濁液が得られた。反応混合物を EtOAc と水に分配した。層を分離した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (DCM/MeOH 0-5%) で精製して、標題化合物 (3.04 g、11.5 mmol、収率 33%) を無色油状物として得た。MS (ESI): 265.0 ($[M+H]^+$).

40

【0368】

b) tert-ブチル 8-(3-ベンジルオキシフェニル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート

室温における t-BuOH (12.3 mL) 中の 1-(ベンジルオキシ)-3-ブロモベンゼン (2 g、7.6 mmol、1.0 当量) 及び tert-ブチル 3,8-ジアザビ

50

シクロ [3.2.1] オクタン-3-カルボキシレート (1.69 g、7.98 mmol、1.05 当量) の攪拌懸濁液に、 K_2CO_3 (2.1 g、15.2 mmol、2.0 当量) を加えた。反応物をアルゴンで5分間脱気した。次いで $RuPhos-Pd-G3$ (636 mg、760 μ mol、0.1 当量) を加えた。反応混合物を120℃で一晩攪拌し、 $EtOAc/THF$ (2:1) に注ぎ、水及びブラインで順次洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (ヘプタン/ $EtOAc$ 0-15%) で精製して、標題化合物 (2.54 g、6.4 mmol、収率85%) を黄色油状物として得た。MS (ESI): 395.4 ($[M+H]^+$) .

[0369]

c) *tert*-ブチル 8-(3-ヒドロキシフェニル)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-カルボキシレート

250 mL の2つ口丸底フラスコに、*tert*-ブチル 8-(3-ベンジルオキシフェニル)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-カルボキシレート (2.54 g、6.44 mmol、1.0 当量)、ギ酸アンモニウム (8.12 g、129 mmol、20 当量) 及びメタノール (150 mL) を充填した。フラスコをアルゴンで脱気した。触媒の10% Pd炭 (Pd on charcoal) (685 mg、644 μ mol、0.1 当量) を加えた。反応混合物を70℃で15時間加熱した。触媒を濾過により除去し、メタノールで洗浄した。濾液を真空中で濃縮した。残留物を $EtOAc/THF$ (1:1) と水に分配した。層を分離した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、標題化合物 (1.89 g、6.2 mmol、収率96%) を白色固体として得た。MS (ESI): 305.3 ($[M+H]^+$) .

[0370]

d) *tert*-ブチル 8-[3-[2-(4-ベンジルオキシカルボニルピペラジン-1-イル)エトキシ]フェニル]-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-カルボキシレート

室温における THF (27 mL) 中の *tert*-ブチル 8-(3-ヒドロキシフェニル)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-カルボキシレート (1.89 g、6.22 mmol、1.0 当量)、ベンジル 4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-カルボキシレート (1.81 g、6.84 mmol、1.1 当量) 及び *tert*-ブチルアゾジカルボキシレート (1.57 g、6.84 mmol、1.1 当量) の攪拌溶液に、トリフェニルホスフィン (1.79 g、6.84 mmol、1.1 当量) を加えた。反応混合物を週末にかけて攪拌し、 $EtOAc/THF$ (1:1) と0.5 M 水酸化ナトリウム水溶液に分配した。水層を $EtOAc$ で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (ヘプタン/ $EtOAc$ 0-100%) で精製して、標題化合物 (3.81 g、5.5 mmol、収率89%) を白色固体として得た。MS (ESI): 551.5 ($[M+H]^+$) .

[0371]

e) ベンジル 4-[2-[3-(3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル)フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-カルボキシレート

室温における DCM (10 mL) 中の *tert*-ブチル 8-[3-[2-(4-ベンジルオキシカルボニルピペラジン-1-イル)エトキシ]フェニル]-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-カルボキシレート (3.81 g、4.84 mmol、1.0 当量) の攪拌溶液に、 TFA (3.7 mL、48.4 mmol、10 当量) を加えた。反応混合物を3時間攪拌した。溶媒を真空中で濃縮した。残留物を $EtOAc$ と1 M 塩酸水溶液に分配した。水層を $EtOAc$ で抽出した。水層のpHを14に調整し、次いでそれを $EtOAc/THF$ (1:1) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、標題化合物 (1.92 g、4.26 mmol、収率88%) を淡褐色油状物として得た。MS (ESI): 451.4 ($[M+H]^+$) .

[0372]

10

20

30

40

50

f) ベンジル 4- [2- [3- [3- (3-アミノ-6-クロロ-ピリダジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] フェノキシ] エチル] ピペラジン-1-カルボキシレート

室温における DMSO (10. 7 mL) 中のベンジル 4- [2- [3- (3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル) フェノキシ] エチル] ピペラジン-1-カルボキシレート (1. 92 g、4. 2 mmol、1. 0 当量) 及び 4-ブロモ-6-クロロピリダジン-3-アミン (1. 15 g、5. 5 mmol、1. 3 当量) の攪拌懸濁液に、K₂CO₃ (3. 53 g、25. 6 mmol、6. 0 当量) を加えた。反応混合物を 15 時間攪拌した。溶媒を真空中で濃縮した。残留物を EtOAc と 1 M 塩酸水溶液に分配した。水層を EtOAc で抽出し、40 mL の 2 M 水酸化ナトリウム水溶液を加えることにより塩基性化し、EtOAc / THF (1 : 1) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (DCM / MeOH 0 - 5 %) で精製して、標題化合物 (1. 92 g、3. 3 mmol、収率 78 %) を褐色固体として得た。MS (ESI) : 578. 4 (³⁵Cl [M+H]⁺) .

[0373]

g) ベンジル 4- [2- [3- [3- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] フェノキシ] エチル] ピペラジン-1-カルボキシレート

室温における 1, 4-ジオキサン (75. 2 mL) 及び水 (7. 5 mL) 中のベンジル 4- [2- [3- [3- (3-アミノ-6-クロロ-ピリダジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] フェノキシ] エチル] ピペラジン-1-カルボキシレート (1. 925 g、3. 33 mmol、1. 0 当量) 及び (2-ヒドロキシフェニル) ボロン酸 (1. 15 g、8. 32 mmol、2. 5 当量) の攪拌懸濁液に、K₂CO₃ (1. 61 g、11. 7 mmol、3. 5 当量) を加えた。反応混合物をアルゴンで 10 分間脱気した。RuPhos Pd G3 (278 mg、333 µmol、0. 1 当量) を加えた。反応混合物を 90 °C で 2 時間加熱した。次いで、反応混合物を EtOAc / THF (1 : 1) と水に分配した。水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (DCM / MeOH 0 - 10 %) 及びアミン修飾シリカカラム上 (ヘプタン / EtOAc 0 - 60 %) で精製して、標題化合物 (1. 02 g、1. 6 mmol、収率 48 %) を明黄色固体として得た。MS (ESI) : 636. 5 ([M+H]⁺) .

[0374]

h) 2- [6-アミノ-5- [8- [3- (2-ピペラジン-1-イルエトキシ) フェニル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール

メタノール (100 mL) 及び THF (20 mL) 中のベンジル 4- [2- [3- [3- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] フェノキシ] エチル] ピペラジン-1-カルボキシレート (0. 98 g、1. 54 mmol、1. 0 当量) の攪拌溶液を、室温で 10 分間アルゴンで脱気した。10 % Pd 炭 (Pd on charcoal) (328 mg、308 µmol、0. 2 当量) を加えた。反応混合物を H₂ で 5 分間脱気した。次いで反応混合物を H₂ バルーン下、室温で一晩攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮して、標題化合物 (697 mg、1. 39 mmol、収率 90 %) を黄色固体として得た。MS (ESI) : 500. 3 ([M-H]⁻) .

[0375]

i) tert-ブチル 4- [4- [2- [3- [3- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] フェノキシ] エチル] ピペラジン-1-イル] -4-オキソ-ブタノエート

10

20

30

40

50

室温におけるDMF (1 mL) 中の2-[6-アミノ-5-[8-[3-(2-ピペラジン-1-イルエトキシ)フェニル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール (170 mg、339 μmol 、1.0 当量)、4-(tert-ブトキシ)-4-オキソブタン酸 (59 mg、339 μmol 、1.0 当量) 及びDIPEA (131 mg、178 μL 、1.02 mmol、3.0 当量) の攪拌溶液に、HATU (258 mg、678 μmol 、2.0 当量) を加えた。反応混合物を4時間攪拌した。反応混合物をEtOAc/THF (1:1) と飽和重炭酸塩水溶液に分配した。水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質を(DCM/MeOH 0-10%)、アミン修飾シリカカラム上(ヘプタン/EtOAc 0-60%)で精製して、標題化合物 (79 mg、120 μmol 、収率35%) を白色固体として得た。MS (ESI): 658.4 ([M+H]⁺)

10

【0376】

j) 4-[4-[2-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-イル]-4-オキソブタン酸三塩酸塩

室温における1, 4-ジオキサン (0.5 mL) 中のtert-ブチル4-[4-[2-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-イル]-4-オキソブタノエート (79 mg、120 μmol 、1.0 当量) の攪拌溶液に、1, 4-ジオキサン中の4 M塩化水素溶液 (3.15 g、3 mL、12 mmol、99.9 当量) を加えた。反応混合物を15時間攪拌した。溶媒を真空中で濃縮して、標題化合物 (102 mg、122 μmol 、収率102%) を黄色固体、三塩酸塩として得た。MS (ESI): 602.3 ([M+H]⁺) .

20

【0377】

k) rac-4-[1-[4-[4-[2-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-イル]-4-オキソブタノイル]-4-ピペリジル]オキシ]-2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1, 3-ジオン

30

室温におけるDMF (1 mL) 中の4-[4-[2-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-イル]-4-オキソブタン酸三塩酸塩 (30 mg、34.1 μmol 、1.0 当量)、リガーゼ7 (13.4 mg、34.1 μmol 、1.0 当量、HCl塩) 及びDIPEA (35.3 mg、47.7 μL 、273 μmol 、8.0 当量) の攪拌溶液に、HATU (25.9 mg、68.2 μmol 、2.0 当量) を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。粗物質を分取HPLCにより精製して、標題化合物 (12 mg、10.3 μmol 、収率30%) を黄色固体、ビス-(2, 2, 2-トリフルオロ酢酸) 塩として得た。MS (ESI): 939.4 ([M-H]⁻) .

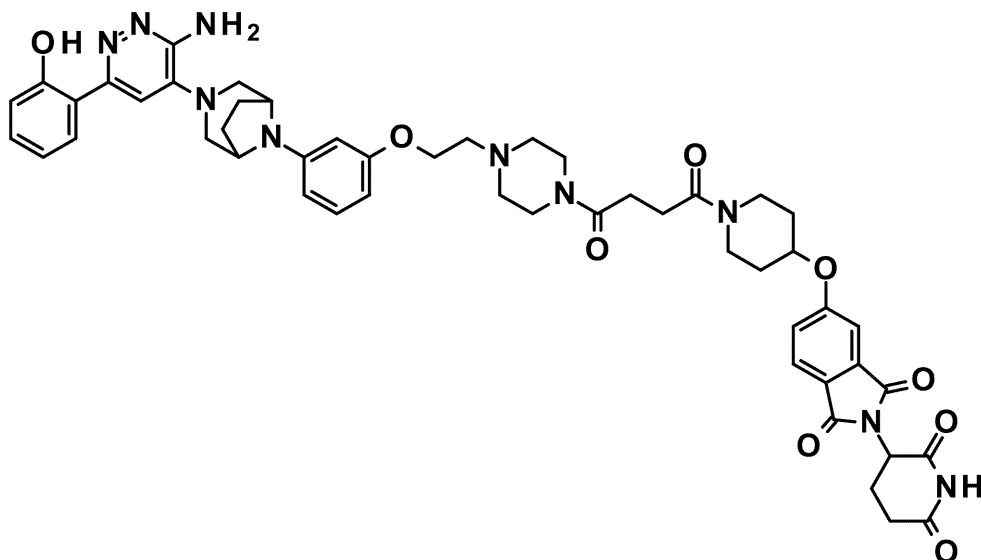
40

【0378】

実施例10

rac-5-[1-[4-[4-[2-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-イル]-4-オキソブタノイル]-4-ピペリジル]オキシ]-2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1, 3-ジオン

50



10

DMF (1 mL) 中の 4- [4- [2- [3- [3- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル] フェノキシ] エチル] ピペラジン-1-イル] -4-オキソブタン酸三塩酸塩 (30 mg、34.1 μmol 、1.0 当量)、リガーゼ 8 (13.4 mg、34.1 μmol 、1.0 当量、HCl 塩) 及び DIPEA (35.3 mg、47.7 μL 、273 μmol 、8.0 当量) の攪拌溶液に、HATU (25.9 mg、68.2 μmol 、2.0 当量) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。粗物質を分取 HPLC により精製して、標題化合物 (12 mg、10.3 μmol 、収率 30%) を黄色固体、ビス- (2, 2, 2-トリフルオロ酢酸) 塩として得た。MS (ESI) : 939.4 ([M-H]⁻) .

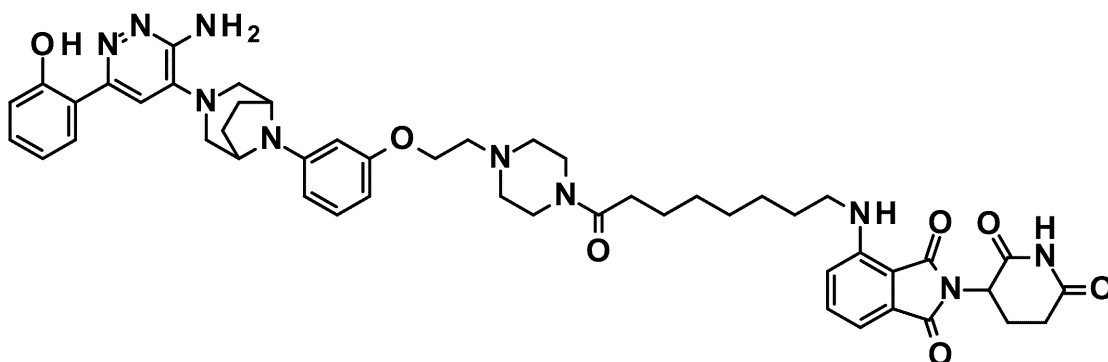
20

【0379】

実施例 11

rac-4- [[8- [4- [2- [3- [3- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル] フェノキシ] エチル] ピペラジン-1-イル] -8-オキソオクチル] アミノ] -2- (2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) イソインドリン-1, 3-ジオン

30



40

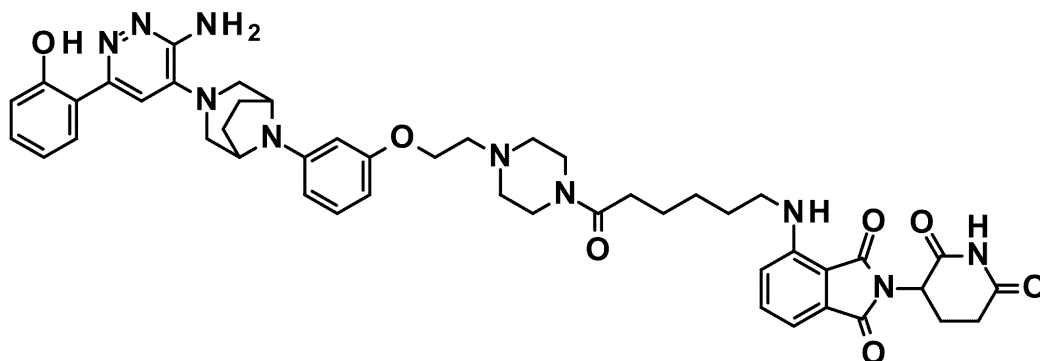
室温における DMF (0.5 mL) 中の 2- [6-アミノ-5- [8- [3- (2-ピペラジン-1-イルエトキシ) フェニル] -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール (25 mg、49.8 μmol 、1.0 当量)、リガーゼ 9 (0.7 mg、49.8 μmol 、1.0 当量) 及び DIPEA (19.3 mg、26.1 μL 、150 μmol 、3.0 当量) の攪拌溶液に、HATU

50

(28.4 mg、74.8 μmol 、1.5 当量)を加えた。反応混合物を室温で5時間攪拌した。粗物質を分取HPLCにより精製して、標題化合物(23 mg、20.4 μmol 、収率41%)を黄色固体、ビス-(2, 2, 2-トリフルオロ酢酸)塩として得た。MS (ESI): 897.4 ([M-H]⁻)。【0380】

実施例12

rac-4-[[6-[4-[2-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-イル]-6-オキソヘキシル]アミノ]-2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1, 3-ジオン



室温におけるDMF(0.5 mL)中の2-[6-アミノ-5-[8-[3-(2-ピペラジン-1-イルエトキシ)フェニル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール(25 mg、49.8 μmol 、1.0 当量)、リガーゼ10(19.3 mg、49.8 μmol 、1.0 当量)及びDIP EA(16.1 mg、21.8 μL 、125 μmol 、2.5 当量)の攪拌溶液に、HATU(28.4 mg、74.8 μmol 、1.5 当量)を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。粗物質を分取HPLCにより精製して、標題化合物(26 mg、23.7 μmol 、収率48%)を黄色固体、ビス-(2, 2, 2-トリフルオロ酢酸)塩として得た。MS (ESI): 869.4 ([M-H]⁻)。【0381】

実施例13

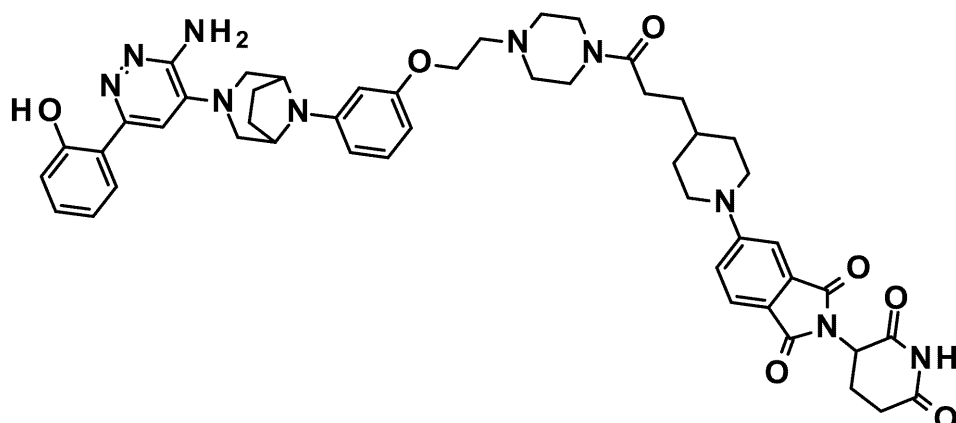
rac-4-[4-[4-[2-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-カルボニル]-1-ピペリジル]-2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1, 3-ジオン

室温におけるDMF(0.5 mL)中の2-[6-アミノ-5-[8-[3-(2-ピペラジン-1-イルエトキシ)フェニル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール(28 mg、55.8 μmol 、1.0 当量)、リガーゼ11(21.5 mg、55.8 μmol 、1.0 当量)及びDIP EA(18 mg、24.4 μL 、140 μmol 、2.5 当量)の攪拌溶液に、HATU(31.8 mg、83.7 μmol 、1.5 当量)を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。粗物質を分取HPLCにより精製して、標題化合物(35 mg、31.9 μmol 、収率57%)を黄色固体、ビス-(2, 2, 2-トリフルオロ酢酸)塩として得た。MS (ESI): 869.4 ([M+H]⁺)。【0382】

実施例14

rac-5-[4-[3-[4-[2-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン

－ 8 － イル] フェノキシ] エチル] ピペラジン－ 1 － イル] － 3 － オキソ－ プロピル] － 1 － ピペリジル] － 2 － (2 , 6 － ジオキソ－ 3 － ピペリジル) イソインドリン－ 1 , 3 － ジオン



10

室温における DMF (0 . 5 mL) 中の 2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [3 - (2 - ピペラジン - 1 - イルエトキシ) フェニル] - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール (28 mg、55 . 8 μ mol、1 . 0 当量)、リガーゼ 12 (23 . 1 mg、55 . 8 μ mol、1 . 0 当量) 及び DIP EA (18 mg、24 . 4 μ L、140 μ mol、2 . 5 当量) の攪拌溶液に、HATU (31 . 8 mg、83 . 7 μ mol、1 . 5 当量) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。粗物質を分取 HPLC により精製して、標題化合物 (23 mg、20 . 4 μ mol、収率 37 %) を黄色塩、ビス - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸) 塩として得た。MS (ESI) : 897 . 4 ([M + H] ⁺) .

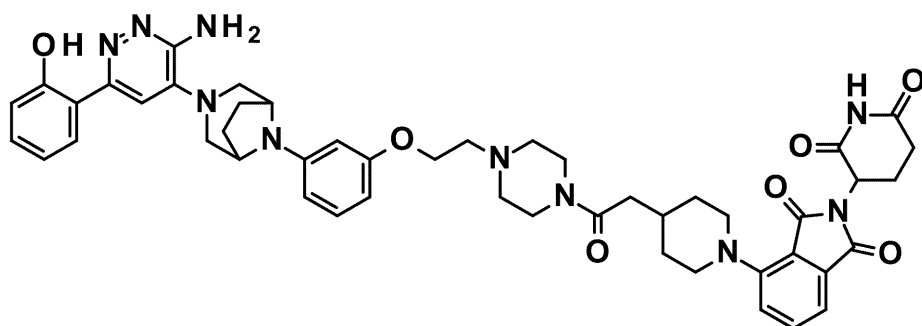
20

【 0383 】

実施例 15

rac - 4 - [4 - [2 - [4 - [2 - [3 - [3 - [3 - アミノ - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピリダジン - 4 - イル] - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] フェノキシ] エチル] ピペラジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - エチル] - 1 - ピペリジル] - 2 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン

30



40

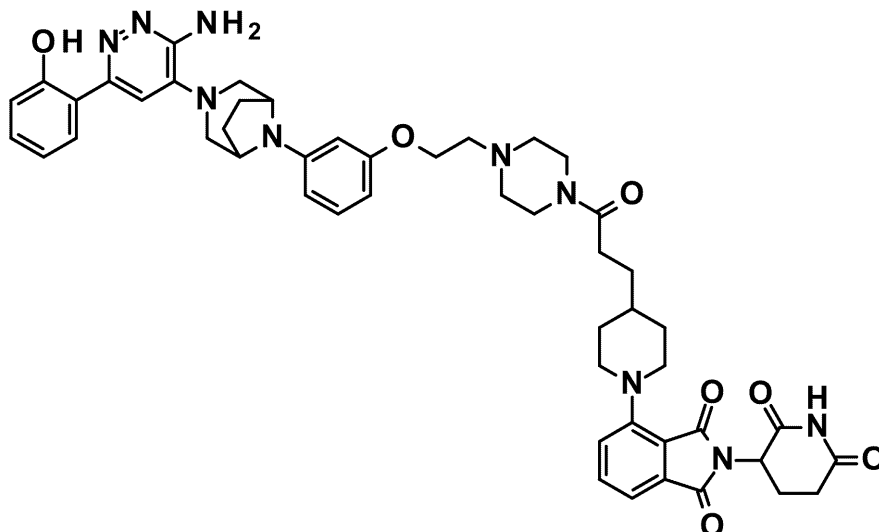
室温における DMF (0 . 5 mL) 中の 2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [3 - (2 - ピペラジン - 1 - イルエトキシ) フェニル] - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール (28 mg、55 . 8 μ mol、1 . 0 当量)、リガーゼ 13 (22 . 3 mg、55 . 8 μ mol、1 . 0 当量) 及び DIP EA (18 mg、24 . 4 μ L、140 μ mol、2 . 5 当量) の攪拌溶液に、HATU (31 . 8 mg、83 . 7 μ mol、1 . 5 当量) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。粗物質を分取 HPLC により精製して、標題化合物 (27 mg、24 . 3 μ mol、収率 44 %) を黄色固体、ビス - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸) 塩として得た

50

。MS (ESI) : 883.4 ([M+H]⁺) .
【0384】

実施例 16

rac-4-[4-[3-[4-[2-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-イル]-3-オキソプロピル]-1-ピペリジル]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン

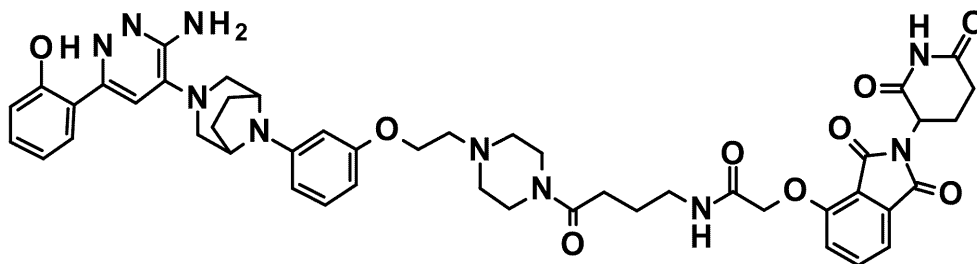


室温におけるDMF (0.5 mL) 中の2-[6-アミノ-5-[8-[3-(2-ピペラジン-1-イルエトキシ)フェニル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール (28 mg、55.8 μmol、1.0 当量)、リガーゼ2 (23.1 mg、55.8 μmol、1.0 当量) 及びDIPEA (18 mg、24.4 μL、140 μmol、2.5 当量) の攪拌溶液に、HATU (31.8 mg、83.7 μmol、1.5 当量) を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。粗物質を分取HPLCにより精製して、標題化合物 (30 mg、26.7 μmol、収率48%) を黄色固体、ビス-(2,2,2-トリフルオロ酢酸) 塩として得た。MS (ESI) : 897.4 ([M+H]⁺) .

【0385】

実施例 17

rac-N-[4-[4-[2-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-イル]-4-オキソブチル]-2-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル]オキシアセトアミド



a) tert-ブチル N-[4-[4-[2-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒ

ドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル] フェノキシ] エチル] ピペラジン-1-イル]-4-オキソブチル] カルバメート

室温におけるDMF (1 mL) 中の2-[6-アミノ-5-[8-[3-(2-ピペラジン-1-イルエトキシ)フェニル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール (120 mg、239 μmol 、1.0 当量)、DIPEA (92.8 mg、125 μL 、718 μmol 、3.0 当量) 及び4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブタン酸 (48.6 mg、239 μmol 、1.0 当量) の攪拌溶液に、HATU (191 mg、502 μmol 、2.1 当量) を加えた。反応混合物を4時間攪拌した。反応混合物をEtOAc/THF (1:1) と飽和重炭酸塩水溶液に分配した。水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (DCM/MeOH 0-10%) で精製して、標題化合物 (82 mg、95.5 μmol 、収率40%) を黄色固体として得た。MS (ESI): 687.4 ([M+H]⁺) .

10

【0386】

b) 4-アミノ-1-[4-[2-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-イル]ブタン-1-オン

室温における1, 4-ジオキサン (1 mL) 中のtert-ブチルN-[4-[4-[2-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-イル]-4-オキソブチル]カルバメート (82 mg、119 μmol 、1.0 当量) の攪拌溶液に、1, 4-ジオキサン中の4M塩化水素溶液 (1.05 g、1 mL、4 mmol、33.5 当量) を加えた。反応混合物を3時間攪拌した。沈殿物を濾過により収集し、EtOAcで洗浄し、真空中で乾燥させて、標題化合物 (83 mg、141 μmol 、収率118%) を明黄色固体、三塩酸塩として得た。MS (ESI): 587.3 ([M+H]⁺) .

20

【0387】

c) rac-N-[4-[4-[2-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-イル]-4-オキソブチル]-2-[2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル]オキシアセトアミド

30

室温におけるDMF中の4-アミノ-1-[4-[2-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-イル]ブタン-1-オン三塩酸塩 (41 mg、58.9 μmol 、1.0 当量)、リガーゼ14 (19.6 mg、58.9 μmol 、1.0 当量) 及びDIPEA (38.1 mg、51.4 μL 、294 μmol 、5.0 当量) の攪拌溶液に、HATU (44.8 mg、118 μmol 、2.0 当量) を加えた。反応混合物を2時間攪拌した。粗物質を分取HPLCにより精製して、標題化合物 (10.5 mg、9.3 μmol 、収率16%) を黄色固体、ビス-(2, 2, 2-トリフルオロ酢酸)塩として得た。MS (ESI): 901.4 ([M+H]⁺) .

40

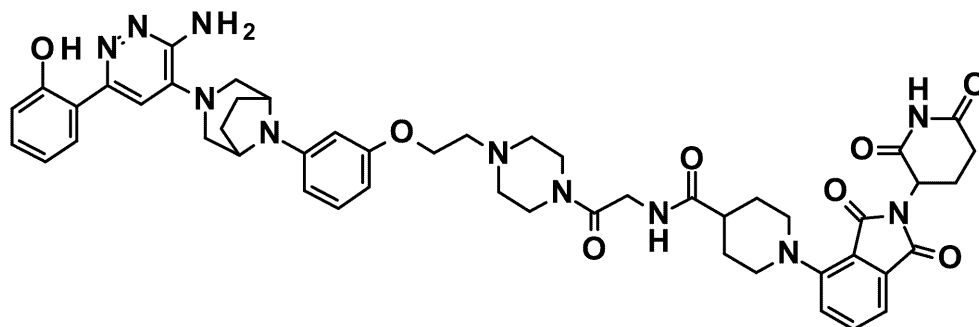
【0388】

実施例18

rac-N-[2-[4-[2-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-イル]-2-オキソエチル]-1-[2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イ

50

ル] ピペリジン-4-カルボキサミド



10

a) tert-ブチル N-[2-[4-[2-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル]カルバメート

室温における DMF (1 mL) 中の 2-[6-アミノ-5-[8-[3-(2-ピペラジン-1-イルエトキシ)フェニル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール (120 mg、239 μmol、1.0 当量)、(tert-ブトキシカルボニル)グリシン (41.9 mg、239 μmol、1.0 当量) 及び DIPEA (92.8 mg、125 μL、718 μmol、3.0 当量) の攪拌溶液に、HATU (182 mg、478 μmol、2.0 当量) を加えた。反応混合物を 4 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc/THF (1:1) と飽和重炭酸塩溶液に分配した。水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (DCM/MeOH 0-10%) で精製して、標題化合物 (142 mg、172 μmol、収率 72%) を黄色固体として得た。MS (ESI): 659.4 ([M+H]⁺) .

20

[0389]

b) 2-アミノ-1-[4-[2-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-イル]エタノン

30

室温における 1, 4-ジオキサン (1 mL) 中の tert-ブチル N-[2-[4-[2-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル]カルバメート (142 mg、216 μmol、1.0 当量) の攪拌溶液に、1, 4-ジオキサン中の 4 M 塩化水素溶液 (1.05 g、1 mL、4 mmol、18.6 当量) を加えた。反応混合物を 3 時間攪拌した。沈殿物を濾過により収集し、EtOAc で洗浄し、真空中で乾燥させて、標題化合物 (111 mg、166 μmol、収率 77%) を明黄色固体、三塩酸塩として得た。MS (ESI): 559.3 ([M+H]⁺) .

40

[0390]

c) rac-N-[2-[4-[2-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル]-1-[2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1, 3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド

室温における DMF (0.7 mL) 中の 2-アミノ-1-[4-[2-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-イル]エタノン三塩酸塩 (40 mg、59.9 μmol、1.0 当量)、リガーゼ 11 (2

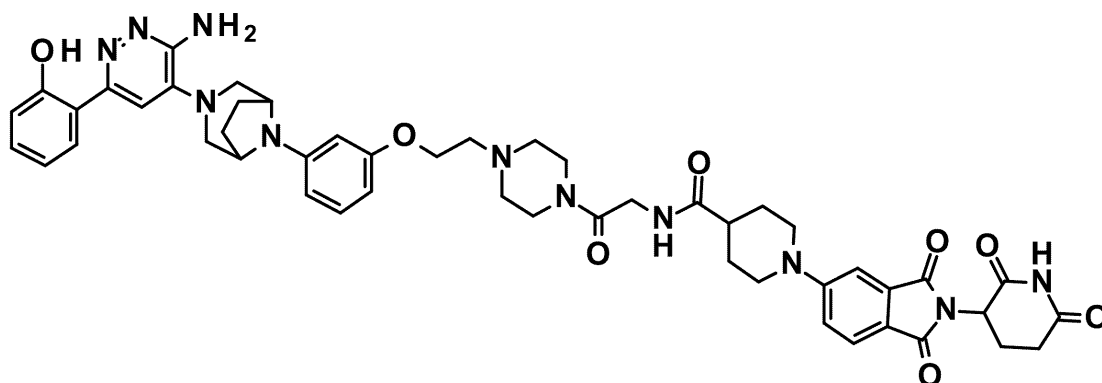
50

3.1 mg、59.9 μmol 、1.0 当量) 及び DIPEA (38.7 mg、52.3 μL 、299 μmol 、5.0 当量) の攪拌溶液に、HATU (50.1 mg、132 μmol 、2.2 当量) を加えた。反応混合物を2時間攪拌した。粗物質を分取 HPLC により精製して、標題化合物 (10.4 mg、9.01 μmol 、収率 15%) を黄色固体、ビス-(2, 2, 2-トリフルオロ酢酸) 塩として得た。MS (ESI): 926.4 ($[\text{M} + \text{H}]^+$) .

【0391】

実施例 19

rac-N-[2-[4-[2-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル]-1-[2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1, 3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド



室温における DMF (0.7 mL) 中の 2-アミノ-1-[4-[2-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-イル]エタノン三塩酸塩 (40 mg、59.9 μmol 、1.0 当量)、リガーゼ 15 (23.1 mg、59.9 μmol 、1.0 当量) 及び DIPEA (38.7 mg、52.3 μL 、299 μmol 、5.0 当量) の攪拌溶液に、HATU (50.1 mg、132 μmol 、2.2 当量) を加えた。反応混合物を2時間攪拌した。粗物質を分取 HPLC により精製して、標題化合物 (8.5 mg、7.37 μmol 、収率 12%) を黄色固体、ビス-(2, 2, 2-トリフルオロ酢酸) 塩として得た。MS (ESI): 926.4 ($[\text{M} + \text{H}]^+$) .

【0392】

実施例 20

rac-4-[1-[4-[4-[2-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-イル]-4-オキソ-ブタノイル]-4-ピペリジル]アミノ]-2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1, 3-ジオン

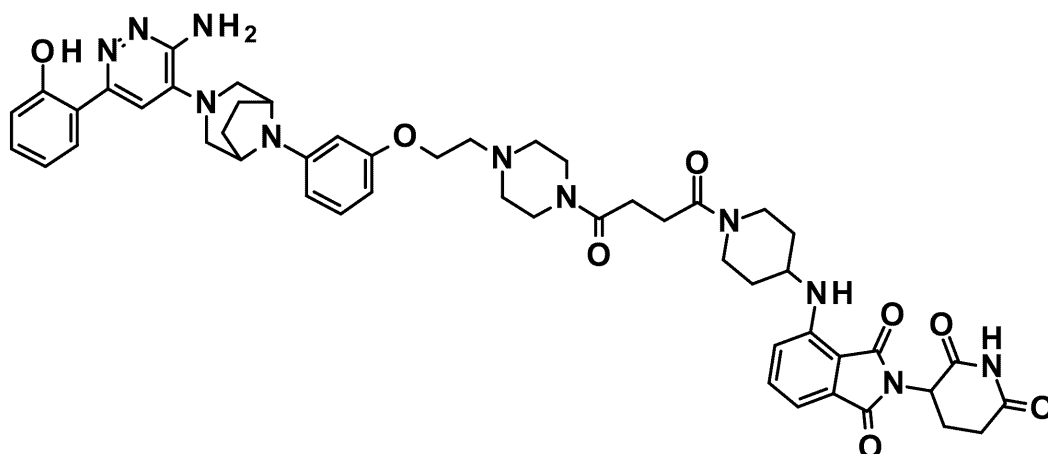
10

20

30

40

50



10

a) tert-ブチル 4- [4- [2- [3- [3- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] フェノキシ] エチル] ピペラジン-1-イル] -4-オキソブタノエート
 室温における DMF (1 mL) 中の 2- [6-アミノ-5- [8- [3- (2-ピペラジン-1-イルエトキシ) フェニル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール (170 mg、339 μ mol、1.0 当量)、4- (tert-ブトキシ) -4-オキソブタン酸 (59 mg、339 μ mol、1.0 当量) 及び DIPEA (131 mg、178 μ L、1.02 mmol、3.0 当量) の攪拌溶液に、HATU (258 mg、678 μ mol、2.0 当量) を加えた。反応混合物を 4 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc / THF (1 : 1) と飽和重炭酸塩水溶液に分配した。水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (DCM / MeOH 0 - 10 %) で、続いてアミン修飾シリカカラム上 (ヘプタン / EtOAc 0 - 40 %) で精製して、標題化合物 (79 mg、120 μ mol、収率 35 %) を白色固体として得た。MS (ESI) : 658.4 ([M+H]⁺) .

20

【0393】

30

b) 4- [4- [2- [3- [3- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] フェノキシ] エチル] ピペラジン-1-イル] -4-オキソブタン酸三塩酸塩
 室温における 1, 4-ジオキサン (0.5 mL) 中の tert-ブチル 4- [4- [2- [3- [3- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] フェノキシ] エチル] ピペラジン-1-イル] -4-オキソブタノエート (79 mg、120 μ mol、1.0 当量) の攪拌溶液に、1, 4-ジオキサン中の 4 M 塩化水素溶液 (3.15 g、3 mL、12 mmol、99.9 当量) を加えた。反応混合物を 15 時間攪拌した。溶媒を真空中で濃縮して、標題化合物 (102 mg、122 μ mol、収率 102 %) を黄色固体、三塩酸塩として得た。MS (ESI) : 602.3 ([M+H]⁺) .

40

【0394】

c) rac-4- [[1- [4- [4- [2- [3- [3- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] フェノキシ] エチル] ピペラジン-1-イル] -4-オキソブタノイル] -4-ピペリジル] アミノ] -2- (2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) イソインドリン-1, 3-ジオン
 室温における DMF (0.7 mL) 中の 4- [4- [2- [3- [3- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] フェノキシ] エチル] ピペラジン-1-イル] -4-オ

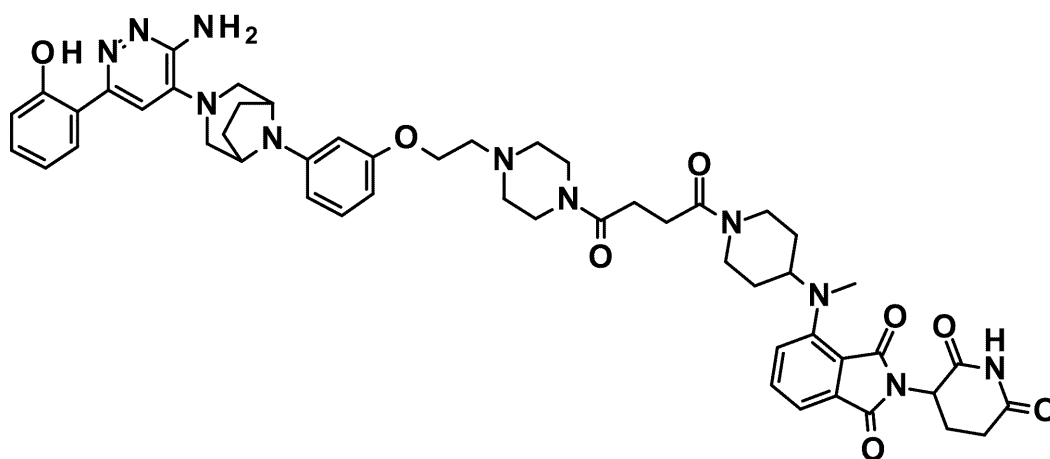
50

キソープタン酸三塩酸塩（30 mg、42.2 μmol 、1.0 当量）、DIPEA（27.3 mg、36.8 μL 、211 μmol 、5.0 当量）及びリガーゼ16（16.6 mg、42.2 μmol 、1.0 当量、HCl 塩）の攪拌溶液に、HATU（35.3 mg、92.8 μmol 、2.2 当量）を加えた。反応混合物を3時間攪拌した。粗物質を分取HPLCにより精製して、標題化合物（13.8 mg、11.8 μmol 、収率28%）を黄色固体、ビスー（2, 2, 2-トリフルオロ酢酸）塩として得た。MS（ESI）：940.4（ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ）。

【0395】

実施例21

rac-4-[[1-[4-[4-[2-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-イル]-4-オキソープタノイル]-4-ピペリジル]-メチル-アミノ]-2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1, 3-ジオン



室温におけるDMF（0.7 mL）中の4-[[4-[4-[2-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-イル]-4-オキソープタン酸三塩酸塩（30 mg、42.2 μmol 、1.0 当量）、DIPEA（27.3 mg、36.8 μL 、211 μmol 、5.0 当量）及びリガーゼ17（17.2 mg、42.2 μmol 、1.0 当量、HCl 塩）の攪拌溶液に、HATU（35.3 mg、92.8 μmol 、2.2 当量）を加えた。反応混合物を3時間攪拌した。粗物質を分取HPLCにより精製して、標題化合物（17.5 mg、14.8 μmol 、収率35%）を黄色固体、ビスー（2, 2, 2-トリフルオロ酢酸）塩として得た。MS（ESI）：954.5（ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ）。

【0396】

実施例22

rac-4-[[4-[4-[4-[2-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-イル]-4-オキソープタノイル]ピペラジン-1-イル]メチル]-2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1, 3-ジオン

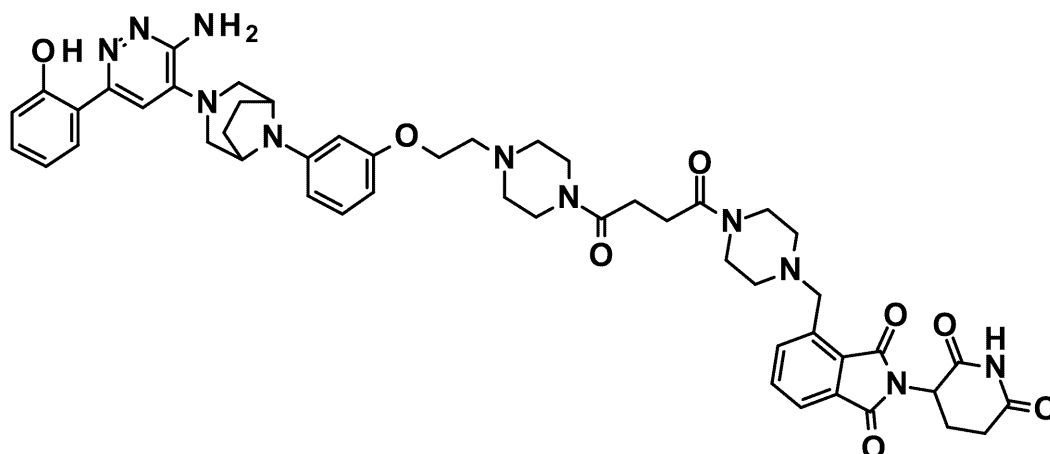
10

20

30

40

50



10

室温におけるDMF（0.7 mL）中の4-〔4-〔2-〔3-〔3-〔3-アミノ-6-（2-ヒドロキシフェニル）ピリダジン-4-イル〕-3, 8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-8-イル〕フェノキシ〕エチル〕ピペラジン-1-イル〕-4-オキソブタン酸三塩酸塩（30 mg、42.2 μmol 、1.0当量）、DIPEA（27.3 mg、36.8 μL 、211 μmol 、5.0当量）及びリガーゼ18（16.6 mg、42.2 μmol 、1.0当量）の攪拌溶液に、HATU（35.3 mg、92.8 μmol 、2.2当量）を加えた。反応混合物を3時間攪拌した。粗物質を分取HPLCにより精製して、標題化合物（13.2 mg、11.3 μmol 、収率27%）を灰白色固体、ビス-（2, 2, 2-トリフルオロ酢酸）塩として得た。MS（ESI）：940.4（〔M+H〕⁺）。

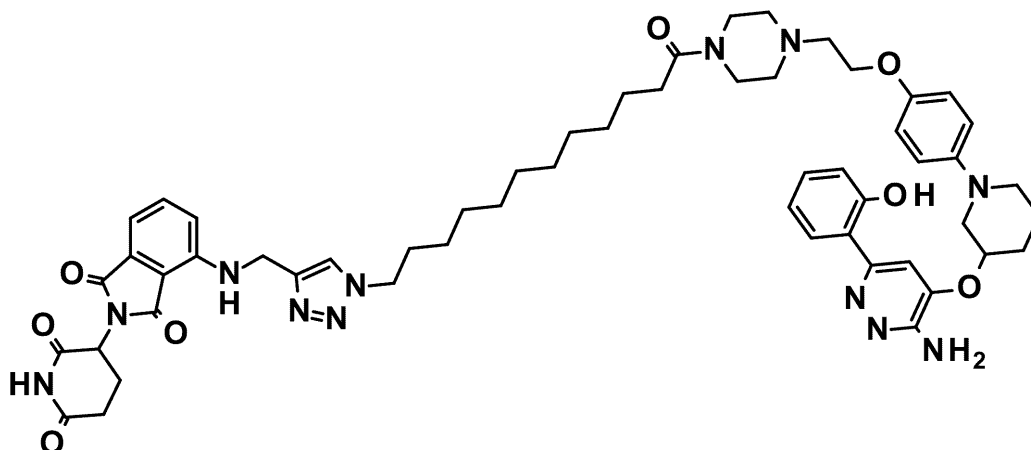
20

【0397】

実施例23

4-〔〔1-〔12-〔4-〔2-〔4-〔3-〔3-アミノ-6-（2-ヒドロキシフェニル）ピリダジン-4-イル〕オキシ-1-ピペリジル〕フェノキシ〕エチル〕ピペラジン-1-イル〕-12-オキソドデシル〕トリアゾール-4-イル〕メチルアミノ〕-2-（2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル）イソインドリン-1, 3-ジオン

30



40

a) tert-ブチル 4-（2-（4-ヨードフェノキシ）エチル）ピペラジン-1-カルボキシレート

封管に、4-ヨードフェノール（6 g、27.2 mmol）、tert-ブチル 4-（2-ブロモエチル）ピペラジン-1-カルボキシレート（8 g、27.2 mmol）、炭酸カリウム（7.5 g、54.2 mmol）及びアセトン（60 mL）を充填した。反応混合物を60℃で16時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、セライト床で濾過し、

50

EtOAcで洗浄し、減圧下で濃縮した。粗残留物をシリカカラム上（ヘプタン／EtOAc 0－50％）で精製して、標題化合物（9.5 g、21.9 mmol、収率80％）を灰白色固体として得た。MS（ESI）：433.0（[M+H]⁺）。

【0398】

b) tert-ブチル4-（2-（4-（3-ヒドロキシピペリジン-1-イル）フェノキシ）エチル）ピペラジン-1-カルボキシレート

封管に、tert-ブチル4-〔2-（4-ヨードフェノキシ）エチル〕ピペラジン-1-カルボキシレート（9.5 g、21.9 mmol）、ピペリジン-3-オール（5.56 g、54.9 mmol）、第三りん酸カリウム無水物（4 g、65.9 mmol）及びL-プロリン（1.27 g、10.9 mmol、930 μL）及びDMF（95 mL）を充填した。反応混合物を窒素で15分間パージし、ヨウ化銅（I）（2.1 g、10.9 mmol）を加え、反応混合物を100℃に16時間加熱した。反応物を室温に冷却し、セライト床を通過させ、EtOAcで洗浄し、減圧下で濃縮した。粗残留物を溶離液としてシリカカラム（PE／EtOAc 0－90％）で精製して、標題化合物（4.5 g、11.10 mmol、収率50％）を淡褐色半固体として得た。MS（ESI）：406.0（[M+H]⁺）。

【0399】

c) tert-ブチル4-（2-（4-（3-（（3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル）オキシ）ピペリジン-1-イル）フェノキシ）エチル）ピペラジン-1-カルボキシレート

DMF（60 mL）中のtert-ブチル4-〔2-〔4-（3-ヒドロキシ-1-ピペリジル）フェノキシ〕エチル〕ピペラジン-1-カルボキシレート（4.5 g、11.1 mmol）の溶液に、0℃で、水素化ナトリウム、鉱油中の60％分散物（765 mg、33.3 mmol）を加えた。反応混合物を60℃に温め、1時間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、DMF（30 mL）中の4-ブromo-6-クロロピリダジン-3-アミン（5.78 g、27.7 mmol）を滴下して加えた。反応混合物を90℃に3時間加熱した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物を溶離液としてシリカカラム（PE／EtOAc 50－90％）で精製して、標題化合物（1.7 g、2.92 mmol、収率26％）を淡褐色半固体として得た。MS（ESI）：533.2（[M+H]⁺）。

【0400】

d) tert-ブチル4-（2-（4-（3-（（3-アミノ-6-（2-ヒドロキシフェニル）ピリダジン-4-イル）オキシ）ピペリジン-1-イル）フェノキシ）エチル）ピペラジン-1-カルボキシレート

封管中でtert-ブチル4-〔2-〔4-〔3-（3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル）オキシ-1-ピペリジル〕フェノキシ〕エチル〕ピペラジン-1-カルボキシレート（1.7 g、3.19 mmol）、（2-ヒドロキシフェニル）ボロン酸（484 mg、3.51 mmol）及び炭酸カリウム（1.32 g、9.57 mmol）の混合物を1,4-ジオキサン（35 mL）及び水（7 mL）で希釈し、反応混合物を窒素で10分間脱気した。得られた混合物に、DCMと複合体を形成したビス（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）（260 mg、318 μmol）を加え、再度10分間脱気し、100℃で16時間加熱した。反応物を室温に冷却し、セライト床を通過させ、EtOAcで洗浄し、減圧下で濃縮した。粗残留物をシリカカラム上（DCM／MeOH 0－3％）で精製して、標題化合物（1.1 g、1.64 mmol、収率51.38％）を淡褐色半固体として得た。MS（ESI）：590.0（[M+H]⁺）。

【0401】

e) 2-（6-アミノ-5-（（1-（4-（2-（ピペラジン-1-イル）エトキシ）フェニル）ピペリジン-3-イル）オキシ）ピリダジン-3-イル）フェノール

DCM (6 mL) 中の *tert*-ブチル 4-[2-[4-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]オキシ-1-ピペリジル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-カルボキシレート (460 mg、778 μ mol) の溶液に、0℃でトリフルオロ酢酸 (444 mg、3.89 mmol、299 μ L) を加えた。反応混合物を室温に温め、3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、クロロホルム (2 x 20 mL) で蒸留して、標題化合物 (375 mg、764 μ mol、収率 98%) を淡褐色半固体として得た。MS (ESI) : 491.2 ([M+H]⁺) .

【0402】

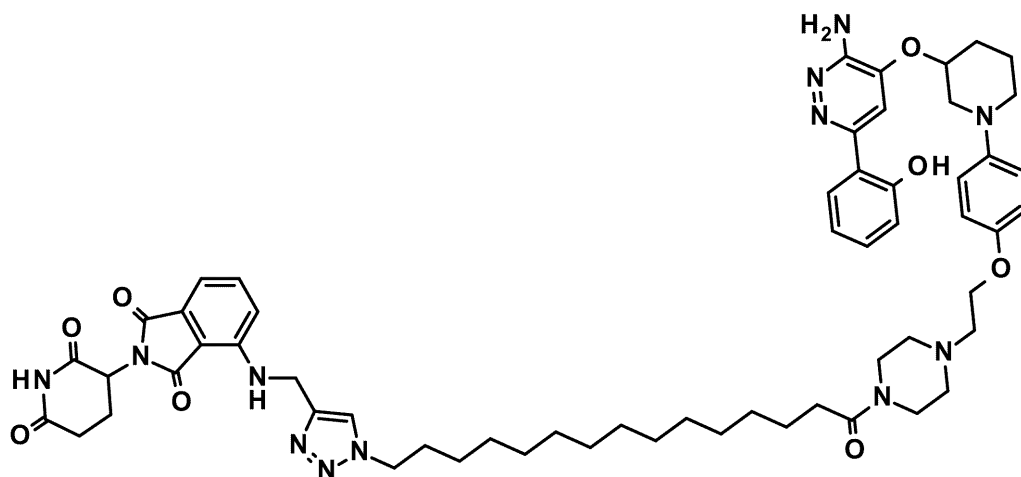
f) 4-[[1-[12-[4-[2-[4-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]オキシ-1-ピペリジル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-イル] -12-オキソドデシル] トリアゾール-4-イル] メチルアミノ] -2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル) イソインドリン-1,3-ジオン

スクリュウキャップバイアル (8 mL) に 2-[6-アミノ-5-[[1-[4-(2-ピペラジン-1-イルエトキシ)フェニル] -3-ピペリジル] オキシ]ピリダジン-3-イル]フェノール (25 mg、0.041 mmol)、リガーゼ 4 (0.041 mmol)、DMF (0.5 mL) を充填し、この反応混合物に、DIPEA (28 mg、0.038 mL、0.22 mmol)、続いて HATU (24 mg、0.062 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌し、水で希釈し、EtOAc で抽出した。揮発性物質を除去した。粗残留物を分取 HPLC により精製して、標題化合物 (13.2 mg、12.2 μ mol、収率 29%) を灰白色固体、トリフルオロ酢酸塩として得た。MS (ESI) : 1026.1 ([M+H]⁺) .

【0403】

実施例 24

4-[[1-[15-[4-[2-[4-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]オキシ-1-ピペリジル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-イル] -15-オキソペンタデシル] トリアゾール-4-イル] メチルアミノ] -2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル) イソインドリン-1,3-ジオン

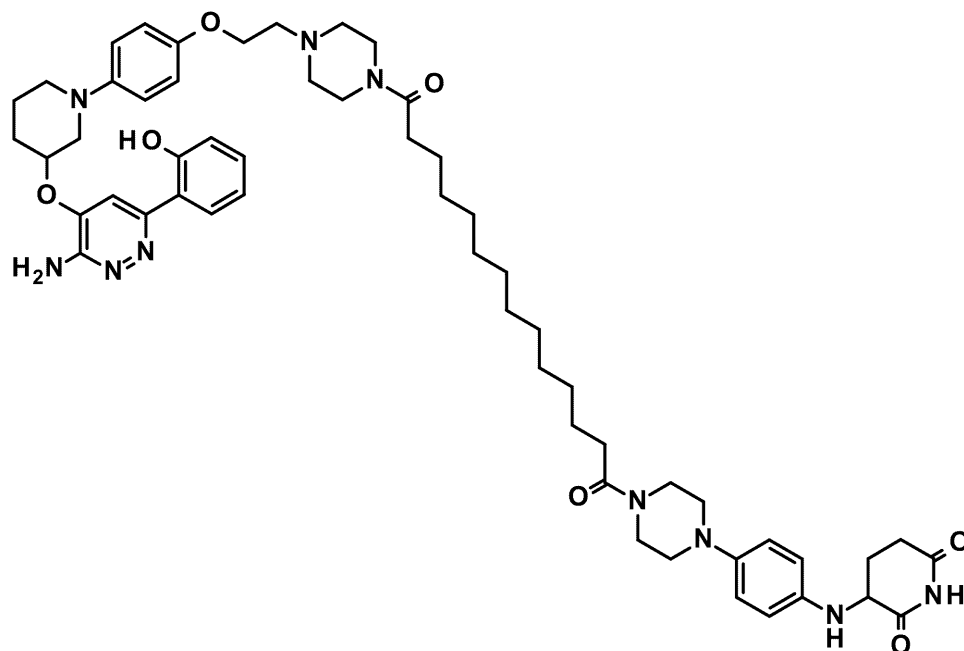


標題化合物は、リガーゼ 6 を使用して実施例 23 の工程 f と同様に、灰白色固体 (22.0 mg、20 μ mol、収率 48%)、トリフルオロ酢酸塩として調製された。MS (ESI) : 1068.1 ([M+H]⁺) .

【0404】

実施例 25

3-[4-[4-[14-[4-[2-[4-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]オキシ-1-ピペリジル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-イル] -14-オキソテトラデカノイル]ピペラジン-1-イル] アニリノ]ピペリジン-2,6-ジオン



10

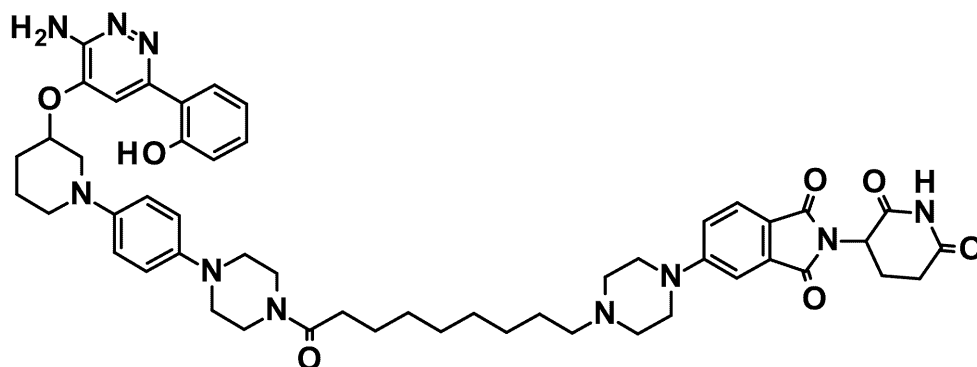
標題化合物は、リガーゼ 19 を使用して実施例 23 の工程 f と同様に、灰白色固体（21.0 mg、18.53 μmol 、収率 44%）、トリフルオロ酢酸塩として調製された。MS (ESI) : 1002.1 ($[\text{M} + \text{H}]^+$) .

20

【0405】

実施例 26

5- [4- [9- [4- [4- [3- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] オキシ-1-ピペリジル] フェニル] ピペラジン-1-イル] -9-オキソ-ノニル] ピペラジン-1-イル] -2- (2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) イソインドリン-1, 3-ジオン



30

DMF (0.4 mL) 中の 2- [6-アミノ-5- [[1- (4-ピペラジン-1-イルフェニル) -3-ピペリジル] オキシ] ピリダジン-3-イル] フェノール (40 mg、0.089 mmol) 及びリガーゼ 20 (44 mg、0.089 mmol) の溶液に、HATU (51 mg、0.134 mmol)、続いて DIPEA (57 mg、0.447 mmol、0.078 mL) を加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。揮発性物質を除去した。粗残留物を分取 HPLC により精製して、標題化合物 (4.53 mg、4.89 μmol 、収率 5.4%) を灰白色固体、トリフルオロ酢酸塩として得た。MS (ESI) : 927.4 ($[\text{M} + \text{H}]^+$) .

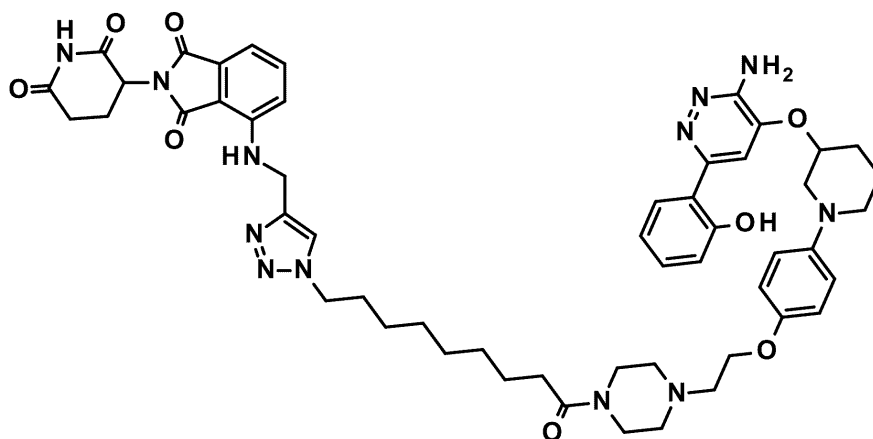
40

【0406】

50

実施例 27

4-[[[1-[9-[4-[2-[4-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]オキシ-1-ピペリジル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-イル]-9-オキソ-ノニル]トリアゾール-4-イル]メチルアミノ]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン



10

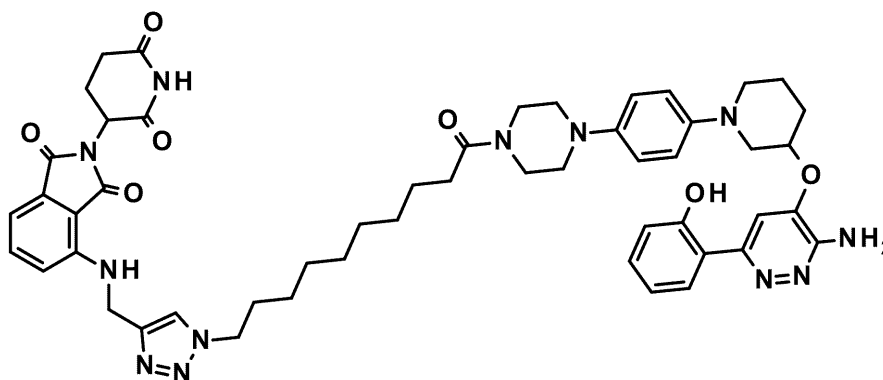
リガーゼ3を使用して実施例23の工程fと同様に、標題化合物(1.80mg、1.69μmol、収率4%)を灰白色固体のトリフルオロ酢酸塩として調製した。MS(ESI):984.0([M+H]⁺).

20

[0407]

実施例 28

4-[[[1-[10-[4-[4-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]オキシ-1-ピペリジル]フェニル]ピペラジン-1-イル]-10-オキソ-デシル]トリアゾール-4-イル]メチルアミノ]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン



30

DMF(1mL)中の2-[6-アミノ-5-[[[1-(4-ピペラジン-1-イルフェニル)-3-ピペリジル]オキシ]ピリダジン-3-イル]フェノール(40mg、71.4μmol、TFA塩)及びリガーゼ21(37mg、71.48μmol)の溶液に、HATU(40mg、107.23μmol)、続いてDIPEA(46mg、357.42μmol、62μL)を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。揮発性物質を除去した。粗残留物を分取HPLCにより精製して、標題化合物(18.8mg、18μmol、収率26%)を薄緑色固体として得た。MS(ESI):954.1([M+H]⁺).

40

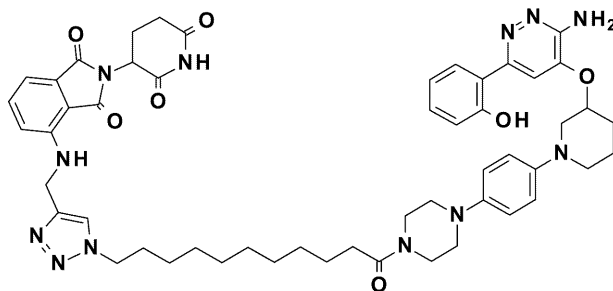
[0408]

実施例 29

4-[[[1-[11-[4-[4-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル

50

）ピリダジン-4-イル] オキシ-1-ピペリジル] フェニル] ピペラジン-1-イル] -11-オキソ-ウンデシル] トリアゾール-4-イル] メチルアミノ] -2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル) イソインドリン-1,3-ジオン



10

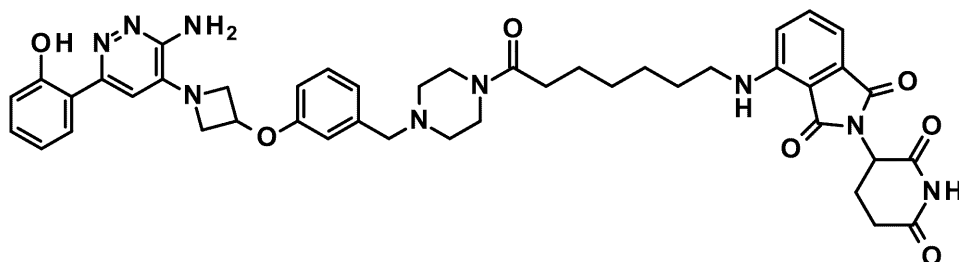
DMF (1 mL) 中の 2-[6-アミノ-5-[[1-(4-ピペラジン-1-イルフェニル)-3-ピペリジル] オキシ] ピリダジン-3-イル] フェノール (40 mg、71.48 μmol 、TFA 塩) 及びリガーゼ 22 (38 mg、71.48 μmol) の溶液に、HATU (40 mg、107.23 μmol)、続いて DIPEA (46 mg、357.42 μmol 、62.26 μL) を加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。揮発性物質を除去した。粗残留物を分取 HPLC により精製して、標題化合物 (6.9 mg、7.0 μmol 、収率 9%) を薄緑色固体として得た。MS (ESI): 968.1 ($[M+H]^+$) .

20

【0409】

実施例 30

4-[[7-[4-[[3-[1-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル] アゼチジン-3-イル] オキシフェニル] メチル] ピペラジン-1-イル] -7-オキソ-ヘプチル] アミノ] -2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル) イソインドリン-1,3-ジオン



30

a) tert-ブチル 3-(3-ホルミルフェノキシ) アゼチジン-1-カルボキシレート

DMF (15 mL) 中の 1-boc-3-ヨードアゼチジン (6.03 g、21.29 mmol、1.3 当量)、3-ヒドロキシベンズアルデヒド (2 g、16.38 mmol、1.0 当量) 及び炭酸セシウム (9.6 g、29.48 mmol、1.8 当量) の混合物を、マイクロ波条件下で 150 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、EtOAc で抽出し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮して、標題化合物 (2 g、7.2 mmol、収率 44%) を黄色油状物として得た。

40

【0410】

b) ベンジル 4-(3-(1-(tert-ブトキシカルボニル) アゼチジン-3-イル) オキシ) ベンジル) ピペラジン-1-カルボキシレート

DME (50 mL) 中の 1-Cbz-ピペラジン (1.9 g、8.65 mmol、1.2 当量)、tert-ブチル 3-(3-ホルミルフェノキシ) アゼチジン-1-カルボキシレート (2 g、7.21 mmol、1.0 当量) 及び酢酸 (0.5 mL、7.21 mmol)

50

ol、1.0当量)の混合物を25℃で1時間攪拌した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム(906mg、14.4mmol、2.0当量)を加え、反応混合物を25℃で12時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、分取HPLCにより精製して、標題化合物(2g、4.1mmol、収率57%)を黄色油状物として得た。MS(ESI):482.4([M+H]⁺)。

【0411】

c) ベンジル4-(3-(アゼチジン-3-イルオキシ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート

トリフルオロ酢酸(5.0mL、44.85mmol、11.0当量)中のベンジル4-[[3-(1-tert-ブトキシカルボニルアゼチジン-3-イル)オキシフェニル]メチル]ピペラジン-1-カルボキシレート(2g、4.15mmol、1.0当量)及びDCM(20mL)の混合物を、25℃で2時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、標題化合物(1.5g、3.9mmol、収率94%)を黄色油状物として得た。MS(ESI):382.3([M+H]⁺)。

【0412】

d) ベンジル4-(3-(1-(3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル)アゼチジン-3-イル)オキシ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート

DMF(10mL)中のベンジル4-[[3-(アゼチジン-3-イルオキシ)フェニル]メチル]ピペラジン-1-カルボキシレート(1.5g、3.9mmol、1.0当量)、4-ブromo-6-クロロ-ピリダジン-3-アミン(820mg、3.9mmol、1.0当量)及びトリエチルアミン(1.2g、11.8mmol、3.0当量)の混合物を、100℃で12時間攪拌した。反応混合物を分取HPLCにより精製して、標題化合物(1.5g、2.95mmol、収率54%)を黄色油状物として得た。MS(ESI):509.3([M+H]⁺)。

【0413】

e) ベンジル4-(3-(1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)アゼチジン-3-イル)オキシ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート

1,4-ジオキサン(18mL)及び水(1.8mL)中のRuPhos-Pd-G3(30mg、0.020mmol、0.05当量)、炭酸カリウム(285mg、2.06mmol、3.5当量)、ベンジル4-[[3-[1-(3-アミノ-6-クロロ-ピリダジン-4-イル)アゼチジン-3-イル]オキシフェニル]メチル]ピペラジン-1-カルボキシレート(300mg、0.59mmol、1.0当量)及び2-ヒドロキシフェニル硼酸(203mg、1.47mmol、2.5当量)の混合物を、N₂雰囲気下で90℃で2時間攪拌した。反応混合物を分取HPLCにより精製して、標題化合物(300mg、0.53mmol、収率89%)を黄色油状物として得た。MS(ESI):567.4([M+H]⁺)。

【0414】

f) 2-(6-アミノ-5-(3-(3-(ピペラジン-1-イルメチル)フェノキシ)アゼチジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール

メタノール(10mL)中のベンジル4-[[3-[1-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]アゼチジン-3-イル]オキシフェニル]メチル]ピペラジン-1-カルボキシレート(300mg、0.53mmol)及び10%パラジウム活性炭素(100mg)の混合物を、H₂雰囲気(15psi)下で25℃で12時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を分取HPLCにより精製して、標題化合物(150mg、0.35mmol、収率65%)を白色固体として得た。MS(ESI):433.3([M+H]⁺)。

【0415】

g) 4-[[7-[4-[[3-[1-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]アゼチジン-3-イル]オキシフェニル]メチル]ピペラジン

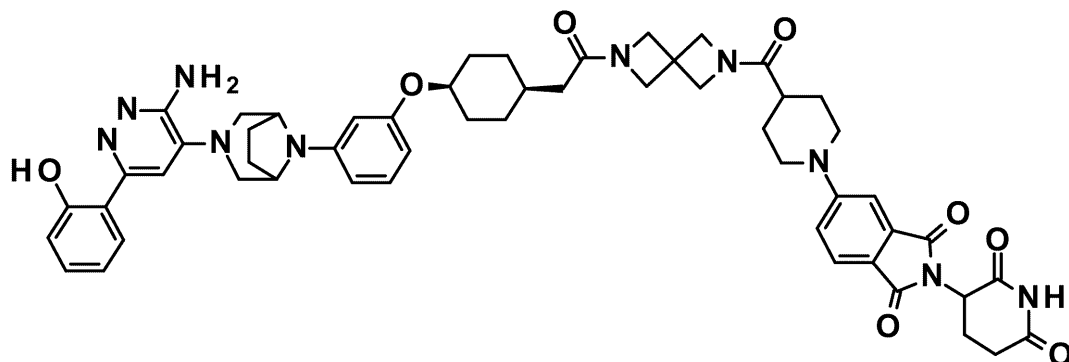
－１－イル]－７－オキソ－ヘプチル]アミノ]－２－(２，６－ジオキソ－３－ピペリジル)イソインドリン－１，３－ジオン

DMF (3 mL) 中のリガーゼ 1 (33 mg、0.080 mmol、1.1 当量)、Et₃N (0.5 mL、0.210 mmol、3.0 当量)、T₃P (36 mg、0.080 mmol、1.1 当量) 及び 2－[6－アミノ－５－[3－[3－(ピペラジン－１－イルメチル)フェノキシ]アゼチジン－１－イル]ピリダジン－３－イル]フェノール (30 mg、0.070 mmol、1.0 当量) の混合物を、25℃で 1 時間攪拌した。反応混合物を分取 HPLC により精製して、標題化合物 (3.2 mg、収率 5.5%) を黄色固体として得た。MS (ESI) : 816.6 ([M+H]⁺) .

【0416】

実施例 31

rac-5-[4-[6-[2-[4-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]シクロヘキシル]アセチル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-1-ピペリジル]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン



a) tert-ブチル 8-(3-ベンジルオキシフェニル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート

室温における t-BuOH (18.5 mL) 中の 1-(ベンジルオキシ)-3-ブロモベンゼン (3 g、11.4 mmol、1.0 当量) 及び tert-ブチル 3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート (2.54 g、12 mmol、1.05 当量) の攪拌懸濁液に、K₂CO₃ (3.15 g、22.8 mmol、2.0 当量) を加えた。反応物をアルゴンで 5 分間脱気した。RuPhos Pd G3 (954 mg、1.14 mmol、0.1 当量) を加えた。反応混合物を 120℃で一晩攪拌した。反応混合物を EtOAc/THF (2:1) に注ぎ、ブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (ヘプタン/EtOAc 0-30%) で精製して、標題化合物 (1.94 g、4.9 mmol、収率 43%) を黄色固体として得た。MS (ESI) : 395.3 ([M+H]⁺) .

【0417】

b) tert-ブチル 8-(3-ヒドロキシフェニル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート

メタノール (150 mL) 中の tert-ブチル 8-(3-ベンジルオキシフェニル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート (1.94 g、4.92 mmol、1.0 当量) の攪拌溶液に、ギ酸アンモニウム (6.2 g、98.3 mmol、20 当量) を加えた。反応混合物をアルゴンで 10 分間脱気した。Pd 炭 (Pd on charcoal) (523 mg、492 μmol、0.1 当量) を加えた。次いで反応混合物を 70℃で 2 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残留物を EtOAc/THF (1:1) に取り、水及びブラインで順次洗浄した。有機層を

Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空中で濃縮して、標題化合物 (1.64 g、4.9 mmol、収率 100%) を灰白色固体として得た。MS (ESI) : 305.1 ([M+H]⁺) .

【0418】

c) tert-ブチル 8-[3-[4-(2-メトキシ-2-オキソ-エチル) シクロヘキソキシ] フェニル]-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-カルボキシレート

室温における THF (3 mL) 中の tert-ブチル 8-(3-ヒドロキシフェニル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-カルボキシレート (300 mg、897 μmol 、1.0 当量)、メチル 2-((1r, 4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル) アセテート (CAS 1124174-16-8、309 mg、1.79 mmol、2.0 当量) 及びトリフェニルホスフィン (588 mg、2.24 mmol、2.5 当量) の攪拌溶液に、ジ-tert-ブチルアゾジカルボキシレート (454 mg、1.97 mmol、2.2 当量) を加えた。反応混合物を室温で 6 時間攪拌した。次いで反応混合物を EtOAc に注ぎ、水及びブラインで順次洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (ヘプタン/EtOAc 0-50%) で精製して、標題化合物 (637 mg、1.39 mmol、定量的収率) を明黄色ワックス状固体として得た。MS (ESI) : 459.3 ([M+H]⁺) .

10

【0419】

d) 2-[4-[3-(3-tert-ブトキシカルボニル-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル) フェノキシ] シクロヘキシル] 酢酸

室温における THF (4 mL) 中の tert-ブチル 8-[3-[4-(2-メトキシ-2-オキソ-エチル) シクロヘキソキシ] フェニル]-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-カルボキシレート (400 mg、872 μmol 、1.0 当量) の攪拌溶液に、1 M LiOH 水溶液 (2.62 mL、2.62 mmol、3.0 当量) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。次いで 5 N HCl 水溶液を滴下して加えた (pH=1 にするため)。反応混合物を真空中で濃縮した。生成物をアセトニトリル/水 (1:3) に溶解し、凍結乾燥して、標題化合物 (560 mg、869 μmol 、収率 100%) を得た。MS (ESI) : 445.3 ([M+H]⁺) .

20

【0420】

e) tert-ブチル 8-[3-[4-[2-(2-ベンジルオキシカルボニル-2, 6-ジアザスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル)-2-オキソ-エチル] シクロヘキソキシ] フェニル]-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-カルボキシレート

室温における DMF (2.5 mL) 中の 2-[4-[3-(3-tert-ブトキシカルボニル-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル) フェノキシ] シクロヘキシル] 酢酸 (560 mg、869 μmol 、1.0 当量)、ベンジル 2, 6-ジアザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボキシレート (CAS 1211517-23-5、222 mg、956 μmol 、1.1 当量) 及び DIPEA (225 mg、304 μL 、1.74 mmol、2.0 当量) の攪拌溶液に、HATU (496 mg、1.3 mmol、1.5 当量) を加えた。反応混合物を室温で 5 時間攪拌した。生成物を分取 HPLC により精製して、標題化合物 (100 mg、152 μmol 、収率 18%) を白色固体として得た。MS (ESI) : 659.7 ([M+H]⁺) .

30

40

【0421】

f) ベンジル 6-[2-[4-[3-(3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル) フェノキシ] シクロヘキシル] アセチル]-2, 6-ジアザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボキシレート

室温における CH_2Cl_2 (2 mL) 中の tert-ブチル 8-[3-[4-[2-(2-ベンジルオキシカルボニル-2, 6-ジアザスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル)-2-オキソ-エチル] シクロヘキソキシ] フェニル]-3, 8-ジアザビシクロ [3.

50

2. 1] オクタン-3-カルボキシレート (98 mg、149 μmol 、1.0 当量) の攪拌溶液に、TFA (509 mg、344 μL 、4.46 mmol、30.0 当量) を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、次いで EtOAc/THF (1:3) に注ぎ、0.5 N NaOH/ブライン水溶液 (1:1) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空中で濃縮して、標題化合物 (177 g、149 μmol 、収率100%) を黄色油状物として得た。MS (ESI): 559.5 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) .

[0422]

g) ベンジル 6-[2-[4-[3-[3-(3-アミノ-6-クロロ-ピリダジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]シクロヘキシル]アセチル]-2, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート

10

DMSO (0.4 mL) 中のベンジル 6-[2-[4-[3-(3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]シクロヘキシル]アセチル]-2, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート (177 mg、149 μmol 、1.0 当量) 及び 4-ブromo-6-クロロピリダジン-3-アミン (40.3 mg、194 μmol 、1.3 当量) の攪拌溶液に、 K_2CO_3 (123 mg、893 μmol 、6.0 当量) を加えた。反応混合物を110°Cで15時間攪拌した。反応混合物を EtOAc/THF (1:3) に注ぎ、水及びブラインで順次洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム (DCM/MeOH 0-10%) で処理し、標題化合物 (75 mg、109 μmol 、収率73%) を褐色油状物として得た。MS (ESI): 686.3 ($^{35}\text{Cl} [\text{M}+\text{H}]^+$) .

20

[0423]

h) ベンジル 6-[2-[4-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]シクロヘキシル]アセチル]-2, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート

ジオキサン (3.5 mL) 及び水 (0.35 mL) 中のベンジル 6-[2-[4-[3-[3-(3-アミノ-6-クロロ-ピリダジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]シクロヘキシル]アセチル]-2, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート (92 mg、134 μmol 、1.0 当量) 及び (2-ヒドロキシフェニル) ボロン酸 (46.2 mg、335 μmol 、2.5 当量) の攪拌溶液に、 K_2CO_3 (64.8 mg、469 μmol 、3.5 当量) を加えた。反応混合物をアルゴンで5分間脱気した。 RuPhos Pd G3 (11.2 mg、13.4 μmol 、0.1 当量) を加えた。次いで反応混合物を90°Cで2時間攪拌した。反応混合物を EtOAc/THF (1:1) に注ぎ、水及びブラインで順次洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (DCM/MeOH 0-5%) で精製して、標題化合物 (38 mg、51.1 μmol 、収率38%) を黄色固体として得た。MS (ESI): 744.6 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) .

30

40

[0424]

i) 2-[4-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]シクロヘキシル]-1-(2, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)エタノン

メタノール (5 mL)、THF (2.5 mL) 中のベンジル 6-[2-[4-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]シクロヘキシル]アセチル]-2, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート (38 mg、51.1 μmol 、1.0 当量) の溶液を、室温で10分間アルゴンで脱気した。10%

50

Pd炭 (Pd on charcoal) (10.9 mg、10.2 μmol 、0.2 当量) を加えた。反応混合物を H_2 で10分間脱気した。次いで反応混合物を H_2 雰囲気下、室温で一晩攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮して、標題化合物 (36 mg、50.8 μmol 、収率99%) を褐色固体として得た。MS (ESI) : 610.5 ([M+H]⁺) .

【0425】

j) rac-5-[4-[6-[2-[4-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]シクロヘキシル]アセチル]-2, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-1-ピペリジル]-2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1, 3-ジオン

10

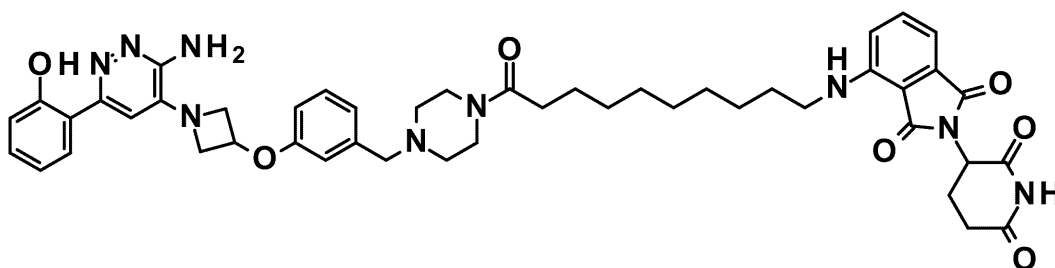
室温におけるDMF (0.5 mL) 中の2-[4-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]シクロヘキシル]-1-(2, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)エタノン (35 mg、57.4 μmol 、1.0 当量)、リガーゼ15 (24.3 mg、63.1 μmol 、1.1 当量) 及びDIPEA (18.5 mg、25.1 μL 、143 μmol 、2.5 当量) の攪拌溶液に、HATU (32.7 mg、86.1 μmol 、1.5 当量) を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した。粗物質を分取HPLCにより精製して、標題化合物 (8 mg、8.2 μmol 、収率14%) を黄色固体として得た。MS (ESI) : 977.5 ([M+H]⁺) .

20

【0426】

実施例32

4-[10-[4-[3-[1-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]アゼチジン-3-イル]オキシフェニル]メチル]ピペラジン-1-イル]-10-オキソデシル]アミノ]-2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1, 3-ジオン



30

DMF (3 mL) 中の2-[6-アミノ-5-[3-[3-(ピペラジン-1-イルメチル)フェノキシ]アゼチジン-1-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール (30 mg、0.05 mmol、1.0 当量)、リガーゼ23 (27 mg、0.06 mmol、1.2 当量)、Et₃N (0.5 mL、0.15 mmol、3.0 当量) 及びT₃P (25 mg、0.06 mmol、1.2 当量) の混合物を、25℃で1時間攪拌した。反応混合物を分取HPLCにより精製して、標題化合物 (14.5 mg、16.9 mmol、収率32%) を黄色固体として得た。MS (ESI) : 858.4 ([M+H]⁺) .

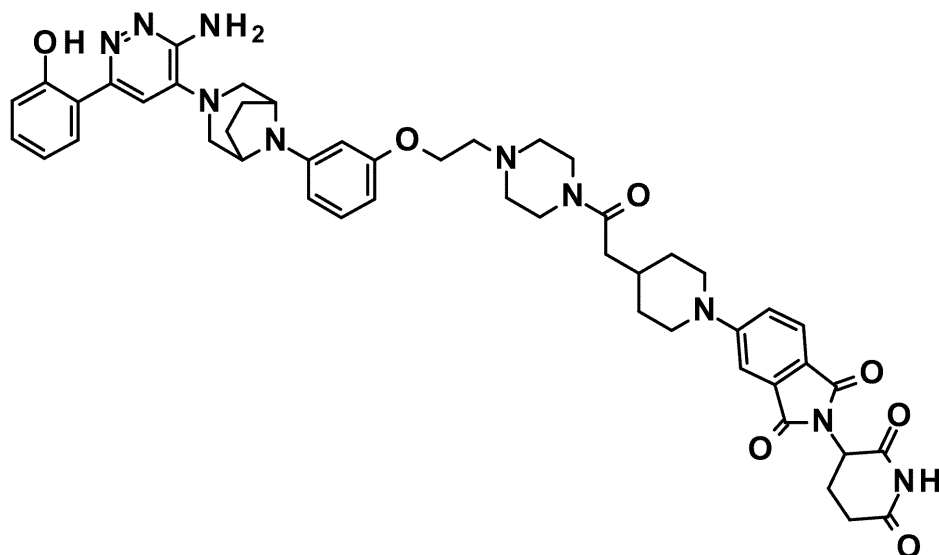
40

【0427】

実施例33

rac-5-[4-[2-[4-[2-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-イル]-2-オキソエチル]-1-ピペリジル]-2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1, 3-ジオン

50



10

室温におけるDMF（0.5 mL）中の2-[6-アミノ-5-[8-[3-(2-ピペラジン-1-イルエトキシ)フェニル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール（25 mg、49.8 μmol 、1.0当量）、リガーゼ24（19.9 mg、49.8 μmol 、1.0当量）及びHATU（41.7 mg、110 μmol 、2.2当量）の攪拌溶液に、DIPEA（19.3 mg、26.1 μL 、150 μmol 、3.0当量）を加えた。反応混合物を2時間攪拌した。粗物質を分取HPLCにより精製して、標題化合物（15.9 mg、14.3 mmol、収率29%）を黄色固体、ビスー（2,2,2-トリフルオロ酢酸）塩として得た。MS（ESI）：883.4（ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ）。

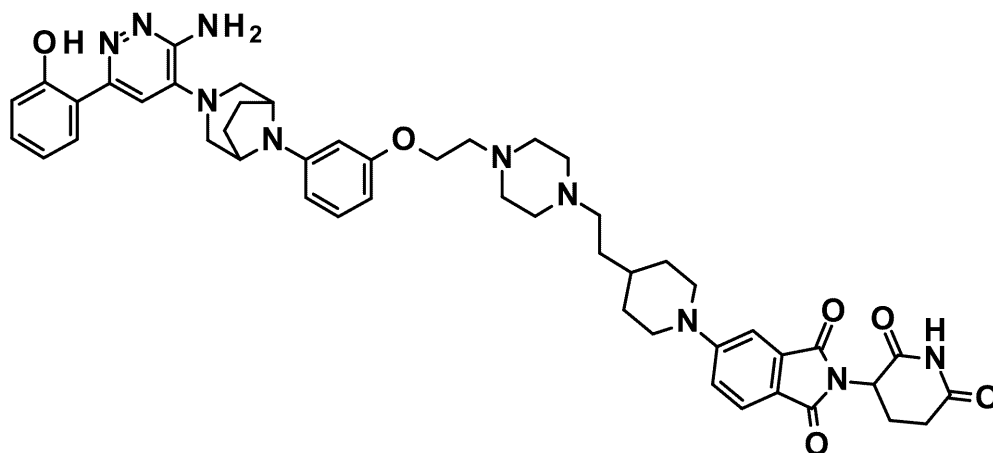
20

【0428】

実施例34

rac-5-[4-[2-[4-[2-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-イル]エチル]-1-ピペリジル]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン

30



40

室温におけるDMF（0.5 mL）中の2-[6-アミノ-5-[8-[3-(2-ピペラジン-1-イルエトキシ)フェニル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール（30 mg、59.8 μmol 、1.0当量）及びリガーゼ25（26.8 mg、59.8 μmol 、1.0当量）の攪拌溶

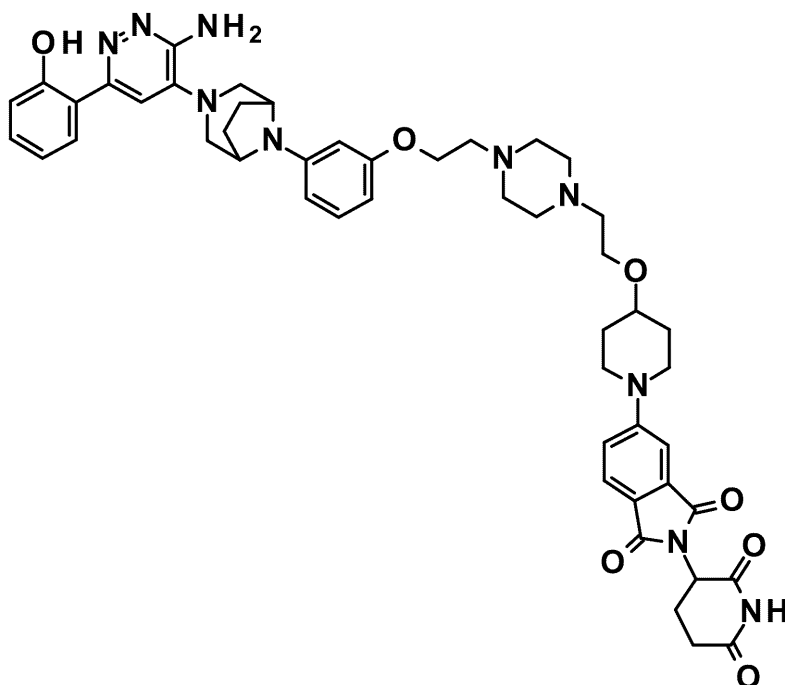
50

液に、ヨウ化ナトリウム（ $896\text{ }\mu\text{g}$ 、 $5.98\text{ }\mu\text{mol}$ 、 0.1 当量）を加えた。反応混合物を 60°C で 20 時間加熱した。粗物質を分取HPLCにより精製して、標題化合物（ 28.2 mg 、 $25.7\text{ }\mu\text{mol}$ 、収率 43% ）を黄色固体、ビスー（ $2, 2, 2$ -トリフルオロ酢酸）塩として得た。MS（ESI）： 869.4 （ $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ ）。

【0429】

実施例35

rac-5-[4-[2-[4-[2-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-イル]エトキシ]-1-ピペリジル]-2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1, 3-ジオン



室温におけるDMF（ 0.5 mL ）中の2-[6-アミノ-5-[8-[3-(2-ピペラジン-1-イルエトキシ)フェニル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール（ 30 mg 、 $59.8\text{ }\mu\text{mol}$ 、 1.0 当量）及びリガーゼ26（ 27.8 mg 、 $59.8\text{ }\mu\text{mol}$ 、 1.0 当量）の攪拌溶液に、ヨウ化ナトリウム（ $896\text{ }\mu\text{g}$ 、 $5.98\text{ }\mu\text{mol}$ 、 0.1 当量）を加えた。反応混合物を 60°C で 20 時間加熱した。粗物質を分取HPLCにより精製して、標題化合物（ 24.9 mg 、 $22.4\text{ }\mu\text{mol}$ 、収率 37% ）を黄色固体、ビスー（ $2, 2, 2$ -トリフルオロ酢酸）塩として得た。MS（ESI）： 885.4 （ $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ ）。

【0430】

実施例36

rac-5-[4-[3-[4-[2-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-イル]プロポキシ]-1-ピペリジル]-2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1, 3-ジオン

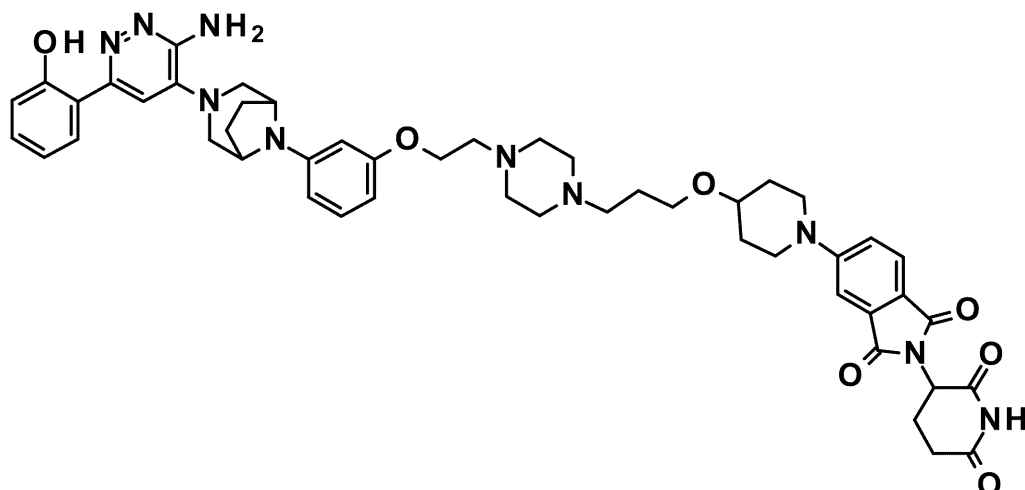
10

20

30

40

50



10

室温におけるDMF（0.5 mL）中の2-〔6-アミノ-5-〔8-〔3-（2-ピペラジン-1-イルエトキシ）フェニル〕-3,8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-3-イル〕ピリダジン-3-イル〕フェノール（30 mg、59.8 μmol 、1.0当量）及びリガーゼ27（28.6 mg、59.8 μmol 、1.0当量）の攪拌溶液に、ヨウ化ナトリウム（896 μg 、5.98 μmol 、0.1当量）を加えた。反応混合物を60℃で20時間加熱した。粗物質を分取HPLCにより精製して、標題化合物（24.7 mg、21.9 μmol 、収率37%）を黄色固体、ビス-（2,2,2-トリフルオロ酢酸）塩として得た。MS（ESI）：899.5（〔M+H〕⁺）。

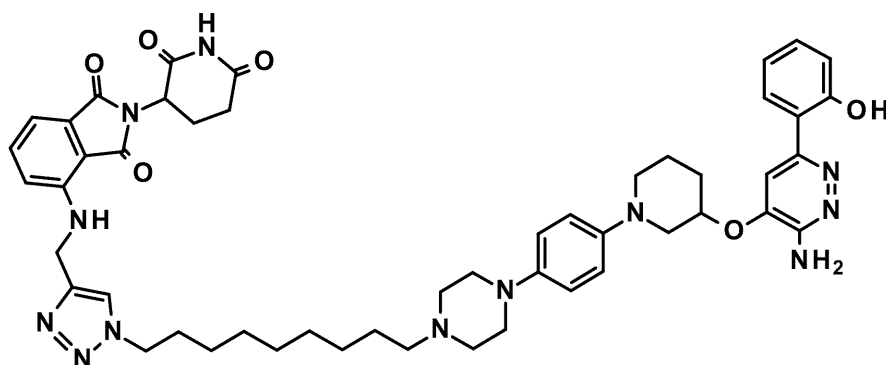
20

【0431】

実施例37

4-〔〔1-〔9-〔4-〔4-〔3-〔3-アミノ-6-（2-ヒドロキシフェニル）ピリダジン-4-イル〕オキシ-1-ピペリジル〕フェニル〕ピペラジン-1-イル〕ノニル〕トリアゾール-4-イル〕メチルアミノ〕-2-（2,6-ジオキソ-3-ピペリジル）イソインドリン-1,3-ジオン

30



40

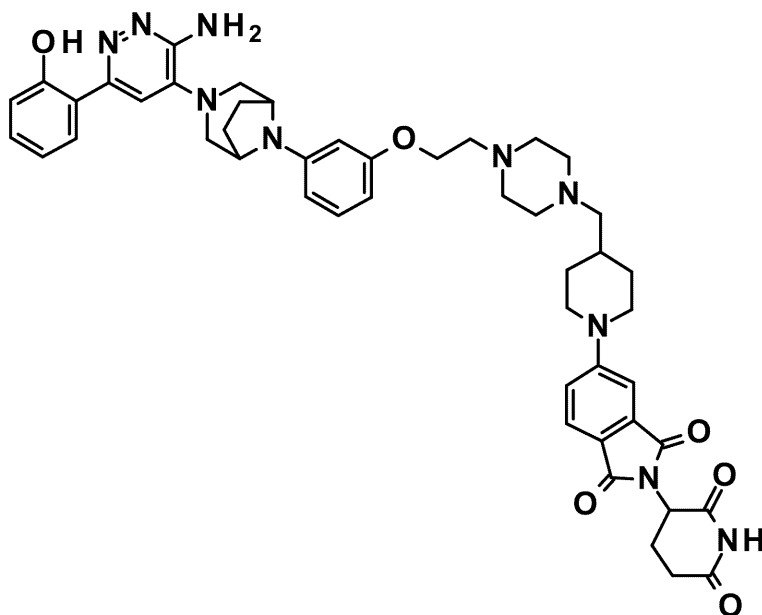
メタノール（5 mL）中のリガーゼ28（20 mg、40.44 μmol ）及び2-〔6-アミノ-5-〔〔1-（4-ピペラジン-1-イルフェニル）-3-ピペリジル〕オキシ〕ピリダジン-3-イル〕フェノール（18 mg、40.44 μmol ）の溶液に、酢酸（243 μg 、4.04 μmol 、2.31 e-1 μL ）及びbiotage（登録商標）MP-シアノ水素化ホウ素（50 mg、40.44 μmol ）を加えた。80℃で16時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、濾過し、メタノールで洗浄した。有機層を減圧下で濃縮した。粗残留物を分取HPLCにより精製して、標題化合物（10 mg、10.6 μmol 、収率26%）を淡黄色固体として得た。MS（ESI）：925.4（〔M+H〕⁺）。

【0432】

50

実施例 38

r a c - 5 - [4 - [[4 - [2 - [3 - [3 - [3 - アミノ - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピリダジン - 4 - イル] - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] フェノキシ] エチル] ピペラジン - 1 - イル] メチル] - 1 - ピペリジル] - 2 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン



10

20

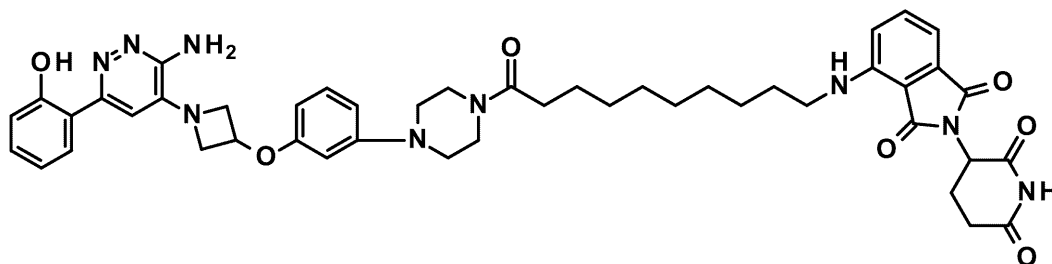
室温における DMF (0 . 5 m L) 中の 2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [3 - (2 - ピペラジン - 1 - イルエトキシ) フェニル] - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール (30 m g 、 59 . 8 μ m o l 、 1 . 0 当量) 及びリガーゼ 33 (26 m g 、 59 . 8 μ m o l 、 1 . 0 当量) の攪拌溶液に、ヨウ化ナトリウム (896 μ g 、 5 . 98 μ m o l 、 0 . 1 当量) を加えた。反応混合物を 60 ° C で 20 時間加熱した。粗物質を分取 HPLC により精製して、標題化合物 (26 . 2 m g 、 24 . 2 μ m o l 、 収率 40 %) を黄色固体、ビス - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸) 塩として得た。MS (ESI) : 855 . 4 ([M + H] ⁺) .

30

【 0 4 3 3 】

実施例 39

4 - [[10 - [4 - [3 - [1 - [3 - アミノ - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピリダジン - 4 - イル] アゼチジン - 3 - イル] オキシフェニル] ピペラジン - 1 - イル] - 10 - オキソ - デシル] アミノ] - 2 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン



40

a) ベンジル 4 - (3 - ヒドロキシフェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

アセトン (50 m L) 及び水 (50 m L) 中の 1 - (3 - ヒドロキシフェニル) ピペラジン (5 g 、 28 . 05 m m o l 、 1 . 0 当量) 、重炭酸カリウム (4 . 5 g 、 44 . 89 m m o l 、 1 . 6 当量) の溶液に、クロロギ酸ベンジル (7 . 18 g 、 42 . 08 m m

50

ol、1.5当量)を0℃で加え、混合物を0℃で2時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、EtOAcで抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗生成物を分取HPLCによって精製して、標題化合物(4g、12.8mmol、収率45%)を黄色油状物として得た。MS(ESI):313.2([M+H]⁺)。

【0434】

b) ベンジル4-(3-((1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル)オキシ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート

DMF(80mL)中の1-boc-3-ヨードアゼチジン(4.7g、16.65mmol、1.3当量)、ベンジル4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(4g、12.81mmol、1.0当量)、炭酸セシウム(7.5g、23.05mmol、2.0当量)の混合物を、80℃で12時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、EtOAcで抽出し、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮して、標題化合物(4g、8.56mmol、収率66%)を黄色油状物として得た。MS(ESI):468.2([M+H]⁺)。

10

【0435】

c) ベンジル4-(3-(アゼチジン-3-イルオキシ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート

TFA(10mL、89.7mmol、10当量)中のベンジル4-[3-(1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル)オキシフェニル]ピペラジン-1-カルボキシレート(4g、8.56mmol、1.0当量)及びDCM(50mL)の混合物を、25℃で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、標題化合物(3g、8.17mmol、収率95%)を黄色油状物として得た。MS(ESI):368.2([M+H]⁺)。

20

【0436】

d) ベンジル4-(3-((1-(3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル)アゼチジン-3-イル)オキシ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート

DMF(50mL)中のベンジル4-[3-(アゼチジン-3-イルオキシ)フェニル]ピペラジン-1-カルボキシレート(3g、8.16mmol、1.0当量)、4-ブロモ-6-クロロ-ピリダジン-3-アミン(2.04g、9.8mmol、1.2当量)、Et₃N(3.3g、32.66mmol、4.0当量)の混合物を、100℃で12時間攪拌した。反応混合物を分取HPLCにより精製して、標題化合物(2g、4.05mmol、収率49%)を黄色油状物として得た。MS(ESI):495.2([M+H]⁺)。

30

【0437】

e) ベンジル4-(3-((1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)アゼチジン-3-イル)オキシ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート

1,4-ジオキサン(10mL)及び水(1mL)中のRuphos-Pd-G3(50mg、0.030mmol、0.03当量)、K₂CO₃(489mg、3.54mmol、3.0当量)、ベンジル4-[3-[1-(3-アミノ-6-クロロ-ピリダジン-4-イル)アゼチジン-3-イル]オキシフェニル]ピペラジン-1-カルボキシレート(500mg、1.01mmol、1.0当量)、2-ヒドロキシフェニルボロン酸(348mg、2.53mmol、2.5当量)の混合物を、N₂雰囲気下で90℃で2時間攪拌した。反応混合物を分取HPLCにより精製して、標題化合物(300mg、0.54mmol、収率52%)を白色固体として得た。MS(ESI):553.3([M+H]⁺)。

40

【0438】

f) 2-(6-アミノ-5-(3-(3-(ピペラジン-1-イル)フェノキシ)アゼチジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール

ベンジル4-[3-[1-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン

50

－４－イル] アゼチジン－３－イル] オキシフェニル] ピペラジン－１－カルボキシレート (250 mg、0.45 mmol、1.0 当量) 及び 10% パラジウム活性炭素 (carbonate) (100 mg) の混合物を、メタノール (10 mL) 中で H_2 雰囲気 (15 psi) 下で一晩撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を分取 HPLC により精製して、標題化合物 (120 mg、0.28 mmol、収率 62%) を白色固体として得た。MS (ESI) : 419.3 ([M+H]⁺) .

【0439】

g) 4-((10-((4-(3-((1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)アゼチジン-3-イル)オキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)-10-オキソデシル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン

10

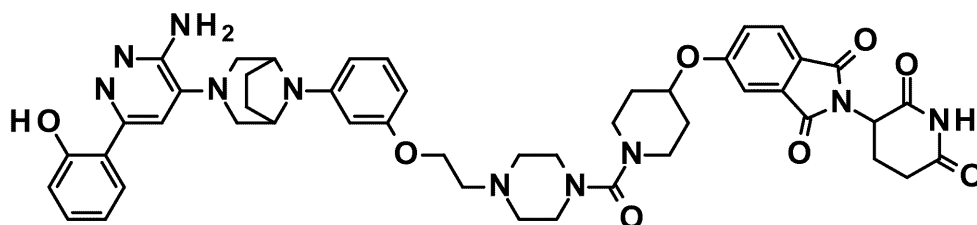
DMF (2 mL) 中のリガーゼ 23 (25 mg、0.06 mmol、1.2 当量)、2-[6-アミノ-5-[3-(3-ピペラジン-1-イルフェノキシ)アゼチジン-1-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール (20 mg、0.05 mmol、1.0 当量)、Et₃N (0.5 mL、0.14 mmol、3.0 当量) 及び T₃P (27 mg、0.06 mmol、1.2 当量) の混合物を、25℃で 1 時間撹拌した。反応混合物を分取 HPLC により精製して、標題化合物 (3.2 mg、3.79 μmol、収率 7.8%) を黄色固体として得た。MS (ESI) : 844.5 ([M+H]⁺) .

【0440】

実施例 40

20

rac-5-[[1-[4-[2-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-カルボニル]-4-ペペリジル]オキシ]-2-(2,6-ジオキソ-3-ペペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン



30

a) (4-ニトロフェニル) 4-[2-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-カルボキシレート

DCM (8 mL) 中の 2-[6-アミノ-5-[8-[3-(2-ピペラジン-1-イルエトキシ)フェニル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール (100 mg、199 μmol、1.0 当量) の撹拌溶液を、0℃に冷却した。4-ニトロフェニルカルボノクロリデート (40.2 mg、199 μmol、1.0 当量) を加えた。反応混合物を室温で 30 分間撹拌した。反応混合物を EtOAc/THF (2:1) に注ぎ、水及びブラインで順次洗浄した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (DCM/MeOH 0-5%) で精製して、標題化合物 (64 mg、96 μmol、収率 48%) を黄色固体として得た。MS (ESI) : 667.3 ([M+H]⁺) .

40

【0441】

b) rac-5-[[1-[4-[2-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-カルボニル]-4-ペペリジル]オキシ]-2-(2,6-ジオキソ-3-ペペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン

室温におけるアセトニトリル (0.5 mL) 中の (4-ニトロフェニル) 4-[2-[

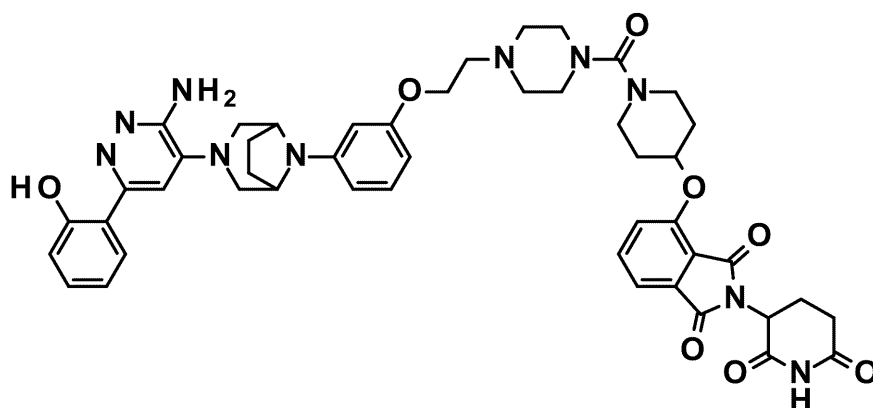
50

3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-カルボキシレート(30mg、45 μ mol、1.0当量)及びリガーゼ8(19.5mg、49.5 μ mol、1.1当量、HCl塩)の攪拌溶液に、DIPEA(14.5mg、19.6 μ L、112 μ mol、2.5当量)及びDMSO(0.5mL)を加えて、黄色溶液を得た。反応混合物を100℃で一晩、次いで110℃で24時間攪拌した。粗物質を分取HPLC、続いてシリカカラム(DCM/MeOH 0-5%)によって精製して、標題化合物(7mg、7.9 μ mol、収率18%)を白色固体として得た。MS(ESI): 885.4([M+H]⁺)。

【0442】

実施例41

rac-4-[[1-[4-[2-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-カルボニル]-4-ピペリジル]オキシ]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン



室温におけるDMSO(0.5mL)中の(4-ニトロフェニル)4-[2-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-カルボキシレート(29mg、43.5 μ mol、1.0当量)及びリガーゼ7(18.8mg、47.8 μ mol、1.1当量、HCl塩)の攪拌溶液に、DIPEA(14.1mg、19 μ L、109 μ mol、2.5当量)を加えた。反応混合物を110℃で24時間攪拌した。粗物質を分取HPLCにより精製して、標題化合物(13mg、11.7 μ mol、収率27%)を明黄色固体、ビス-(2,2,2-トリフルオロ酢酸)塩として得た。MS(ESI): 885.4([M+H]⁺)。

【0443】

実施例42

rac-N-[3-[4-[2-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-イル]-3-オキソプロピル]-1-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド

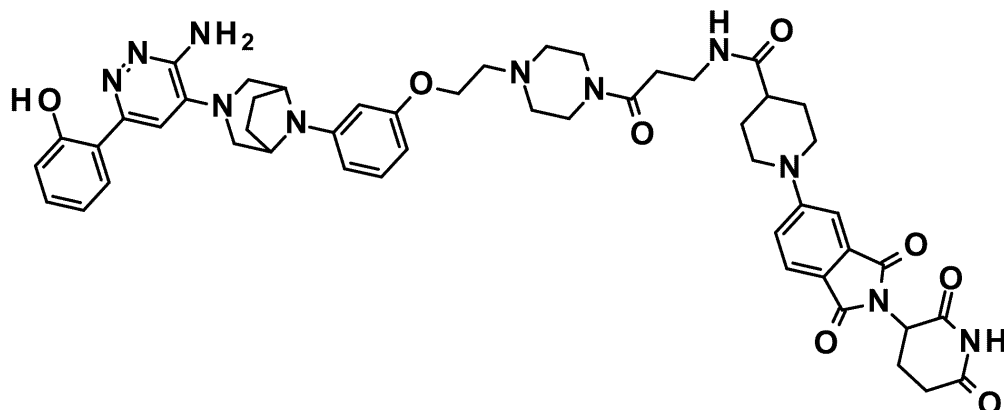
10

20

30

40

50



10

a) tert-ブチル N- [3- [4- [2- [3- [3- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] フェノキシ] エチル] ピペラジン-1-イル] -3-オキソ-プロピル] カルバメート

室温における DMF (0. 6 mL) 中の 2- [6-アミノ-5- [8- [3- (2-ピペラジン-1-イルエトキシ) フェニル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール (50 mg、99. 7 μmol 、1. 0 当量)、3- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) プロパン酸 (20. 7 mg、110 μmol 、1. 1 当量) 及び DIPEA (38. 6 mg、52. 2 μL 、299 μmol 、3. 0 当量) の攪拌懸濁液に、HATU (75. 8 mg、199 μmol 、2. 0 当量) を加えた。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc / THF (1 : 2) に注ぎ、水及びブラインで順次洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (DCM / MeOH 0-10%) で精製して、標題化合物 (9 mg、13. 4 μmol 、収率 13%) を黄色固体として得た。MS (ESI) : 671. 7 ([M-H]⁻).

20

[0444]

b) 3-アミノ-1- [4- [2- [3- [3- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] フェノキシ] エチル] ピペラジン-1-イル] プロパン-1-オン

30

室温におけるジオキサン (2 mL) 中の tert-ブチル N- [3- [4- [2- [3- [3- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] フェノキシ] エチル] ピペラジン-1-イル] -3-オキソ-プロピル] カルバメート (44 mg、65. 4 μmol 、当量 : 1) の攪拌溶液に、ジオキサン中の 4M HCl (490 μL 、1. 96 mmol、30. 0 当量) を加えた。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を焼結ガラスを通して濾過し、濾過ケーキを Et₂O で 2 回洗浄し、次いで真空中で乾燥させて、標題化合物 (36 mg、52. 8 μmol 、収率 81%) を黄色固体、三塩酸塩として得た。MS (ESI) : 571. 6 ([M-H]⁻).

40

[0445]

c) rac-N- [3- [4- [2- [3- [3- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] フェノキシ] エチル] ピペラジン-1-イル] -3-オキソ-プロピル] -1- [2- (2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) -1, 3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド

室温における DMF (0. 6 mL) 中の 3-アミノ-1- [4- [2- [3- [3- [3- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] フェノキシ] エチル] ピペラジン-1-イ

50

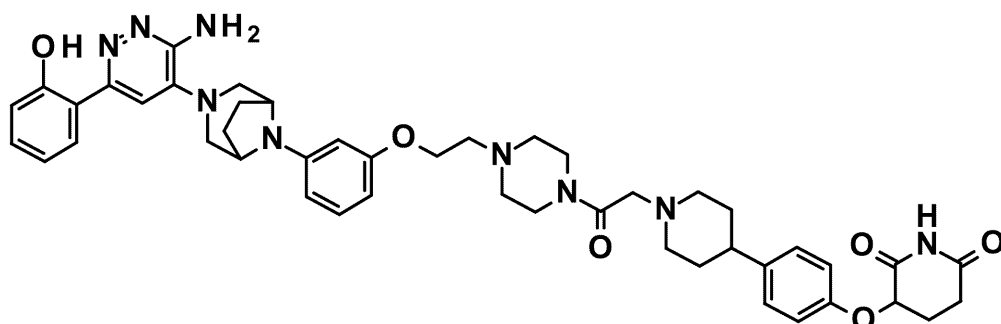
ル] プロパン-1-オン三塩酸塩 (36 mg、52.8 μmol 、1.0 当量)、リガーゼ 15 (22.4 mg、58.1 μmol 、1.1 当量) 及び DIPEA (40.9 mg、55.3 μL 、317 μmol 、6.0 当量) の攪拌溶液に、HATU (40.1 mg、106 μmol 、2.0 当量) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。粗物質を分取 HPLC により精製して、標題化合物 (20 mg、17.1 μmol 、収率 32%) を黄色固体、ビス-(2, 2, 2-トリフルオロ酢酸) 塩として得た。MS (ESI) : 940.4 ($[\text{M} + \text{H}]^+$) .

【0446】

実施例 43

rac-3-[4-[1-[2-[4-[2-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル]-4-ピペリジル]フェノキシ]ピペリジン-2, 6-ジオン

10



20

室温における DMF (0.5 mL) 中の 2-[6-アミノ-5-[8-[3-(2-ピペラジン-1-イルエトキシ)フェニル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール (30 mg、59.8 μmol 、1.0 当量)、リガーゼ 35 (25.2 mg、65.8 μmol 、1.1 当量) 及び DIPEA (38.6 mg、52.2 μL 、299 μmol 、5.0 当量) の攪拌懸濁液に、HATU (45.5 mg、120 μmol 、2.0 当量) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。粗物質を分取 HPLC により精製した。生成物を凍結乾燥して、標題化合物 (30 mg、28.4 μmol 、収率 47%) を明黄色固体、ビス-(2, 2, 2-トリフルオロ酢酸) 塩として得た。MS (ESI) : 830.4 ($[\text{M} + \text{H}]^+$) .

30

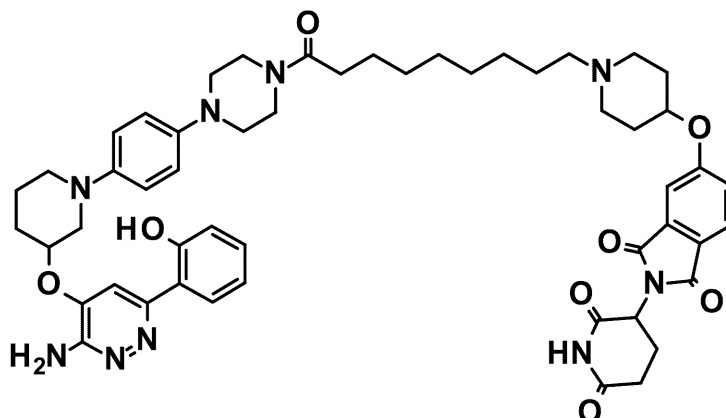
【0447】

実施例 44

5-[1-[9-[4-[4-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]オキシ-1-ピペリジル]フェニル]ピペラジン-1-イル]-9-オキソ-ノニル]-4-ピペリジル]オキシ]-2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1, 3-ジオン

40

50



10

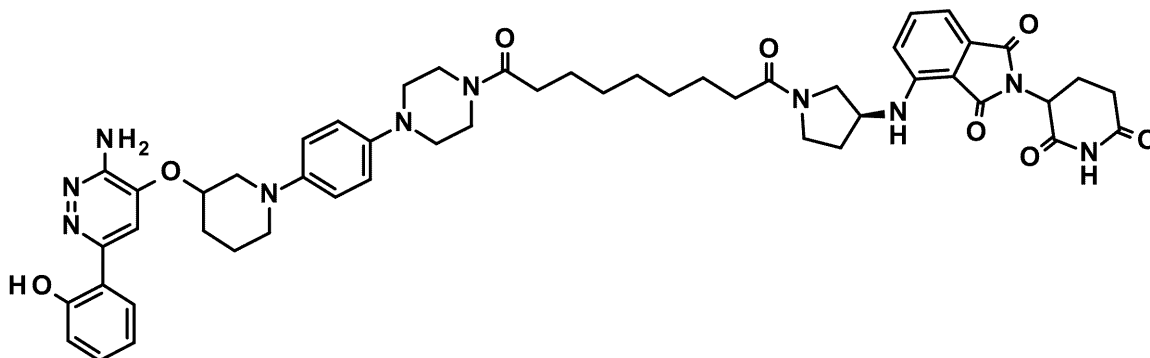
DMF (0.5 mL) 中のリガーゼ 34 (19.0 mg、37.0 μmol) 及び 2-[6-アミノ-5-[[1-(4-ピペラジン-1-イルフェニル)-3-ピペリジル]オキシ]ピリダジン-3-イル]フェノール (20 mg、37.0 μmol 、TFA 塩) の攪拌溶液に、HATU (21 mg、55.5 μmol)、続いて DIPEA (24 mg、185 μmol 、32.22 μL) を加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。揮発性物質を除去した。粗残留物を分取 HPLC により精製して、標題化合物 (7.7 mg、7.3 μmol 、収率 19%) を灰白色固体として得た。MS (ESI): 942.3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) .

20

【0448】

実施例 45

2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-[[rac-(3S)-1-[9-[4-[4-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]オキシ-1-ピペリジル]フェニル]ピペラジン-1-イル]-9-オキソ-ノナノイル]ピロリジン-3-イル]アミノ]イソインドリン-1,3-ジオン



30

標題化合物は、リガーゼ 36 を使用して実施例 3 の工程 e と同様に、明黄色固体、トリフルオロ酢酸塩として調製された (7.4 mg、7.3 μmol 、収率 19%)。MS (ESI): 941.3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) .

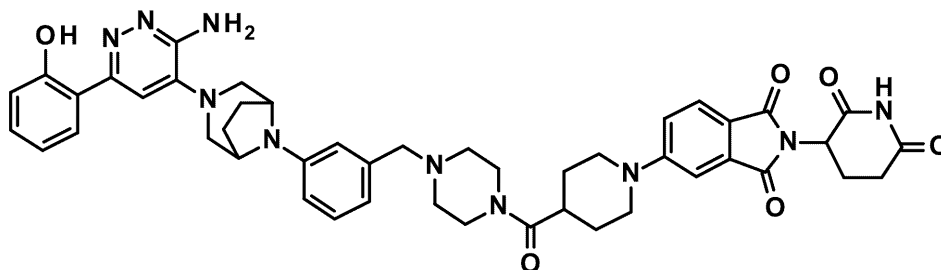
40

【0449】

実施例 46

rac-5-[4-[4-[[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェニル]メチル]ピペラジン-1-カルボニル]-1-ピペリジル]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン

50



a) ベンジル 4-[(3-ブロモフェニル)メチル]ピペラジン-1-カルボキシレート THF (40 mL) 中の 1-ブロモ-3-(ブロモメチル)ベンゼン (2 g、8 mmol、1.0 当量) 及びトリエチルアミン (1.21 g、1.67 mL、12 mmol、1.5 当量) の溶液に、ベンジルピペラジン-1-カルボキシレート (2.12 g、1.85 mL、9.6 mmol、1.2 当量) を加え、反応混合物を周囲温度で 16 時間攪拌した。粗反応混合物を真空中で濃縮し、粗生成物をシリカカラム上 (ヘプタン/EtOAc 0-100%) で精製して、標題化合物 (3.1 g、7.9 mmol、収率 99%) を無色のガムとして得た。MS (ESI): 391.1 ([M+H]⁺) .

10

[0450]

b) tert-ブチル 8-[3-[(4-ベンジルオキシカルボニルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート

20

トルエン (5 mL) 中の Pd(OAc)₂ (57.7 mg、257 μmol、0.1 当量) 及び 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシビフェニル (Ruphos) (240 mg、514 μmol、0.2 当量) の溶液をアルゴンでパージして脱気した後、溶液を 50 °C で 20 分間加熱した。別の容器で、tert-ブチル 3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート (654 mg、3.08 mmol、1.2 当量)、ベンジル 4-[(3-ブロモフェニル)メチル]ピペラジン-1-カルボキシレート (1 g、2.57 mmol、1.0 当量)、ナトリウム tert-ブトキシド (370 mg、3.85 mmol、1.5 当量) をトルエン (5 mL) に溶解し、アルゴンでパージして脱気した。触媒溶液を反応容器に加え、得られた混合物を 110 °C に 16 時間加熱した。反応混合物をセライトを通して濾過し、真空中で濃縮し、粗物質を、溶離液として DCM (+0.5% TEA)/MeOH (0-10%) を使用するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、標題化合物 (936 mg、1.79 mmol、収率 70%) を褐色油状物として得た。MS (ESI): 521.3143 ([M+H]⁺) .

30

[0451]

c) ベンジル 4-[[3-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)フェニル]メチル]ピペラジン-1-カルボキシレート

tert-ブチル 8-[3-[(4-ベンジルオキシカルボニルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート (860 mg、1.65 mmol、1.0 当量) を DCM (10 mL) に溶解し、TFA (7.4 g、5 mL、64.9 mmol、39.3 当量) をゆっくりと加えた。反応混合物を周囲温度で 16 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、標題化合物 (1.4 g、3.33 mmol、収率 131%) を褐色固体、ビス-(2,2,2-トリフルオロ酢酸) 塩として得た。MS (ESI): 421.3 ([M+H]⁺) .

40

[0452]

d) ベンジル 4-[[3-[3-(3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェニル]メチル]ピペラジン-1-カルボキシレート

DMSO (6 mL) 中の ベンジル 4-[[3-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]

50

〕オクタン-8-イル)フェニル]メチル]ピペラジン-1-カルボキシレート;ビス-(2,2,2-トリフルオロ酢酸)(1.4g、2.7mmol、1.0当量)の溶液に、4-ブロモ-6-クロロピリダジン-3-アミン(619mg、2.97mmol、1.1当量)及び炭酸カリウム(1.87g、13.5mmol、5.0当量)を加えた。反応混合物を100℃に48時間加熱した。反応混合物を水に注ぎ、EtOAcで抽出し、ブラインで洗浄し、有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上(DCM+0.5% TEA/MeOH 0-10%)で精製して、標題化合物(550mg、1.0mmol、収率37%)を褐色油状物として得た。MS(ESI):548.3([M+H]⁺)。

【0453】

e)ベンジル4-[[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェニル]メチル]ピペラジン-1-カルボキシレート

ジオキサン(3mL)、DMA(0.15mL)及び水(0.3mL)の混合物中のベンジル4-[[3-[3-(3-アミノ-6-クロロ-ピリダジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェニル]メチル]ピペラジン-1-カルボキシレート(388mg、708μmol、1.0当量)の溶液に、(2-ヒドロキシフェニル)ボロン酸(244mg、1.77mmol、2.5当量)及び炭酸カリウム(294mg、2.12mmol、3.0当量)を加えた。アルゴンでパージすることにより溶液を脱気し、RuPhos Pd G3(29.6mg、35.4μmol、0.05当量)を加えた後、反応混合物を90℃で5時間攪拌した。反応混合物を飽和NH₄Cl溶液に注ぎ、EtOAcで抽出し、ブラインで洗浄し、有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上(DCM+0.5% TEA/MeOH 0-10%)で精製して、標題化合物(420mg、693μmol、収率76%)を褐色のガムとして得た。MS(ESI):606.5([M+H]⁺)。

【0454】

f)2-[6-アミノ-5-[8-[3-(ピペラジン-1-イルメチル)フェニル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール

DCM(1mL)中のベンジル4-[[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェニル]メチル]ピペラジン-1-カルボキシレート(16mg、26.4μmol、1.0当量)の溶液に、HBr(64.8mg、43.5μL、264μmol、10当量;酢酸中33%)を慎重に加え、反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、標題化合物(14mg、29.8μmol、収率96%)を淡褐色固体、臭化水素酸塩として得た。MS(ESI):470.4([M+H]⁺)。

【0455】

g)rac-5-[4-[4-[[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェニル]メチル]ピペラジン-1-カルボニル]-1-ペリジル]-2-(2,6-ジオキソ-3-ペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン

DMF(350μL)中、2-[6-アミノ-5-[8-[3-(ピペラジン-1-イルメチル)フェニル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール;臭化水素酸塩(35mg、63.3μmol、1.0当量)を、リガーゼ15(26.9mg、69.7μmol、1.1当量)、HATU(36.1mg、95μmol、1.5当量)及びDIPEA(40.9mg、55μL、317μmol、5.0当量)と合わせた。濃いオレンジ色の溶液を周囲温度で8時間攪拌し、次いで精製のために分取HPLCにかけ、標題化合物(14mg、16.7μmol、収率23%)を明黄色固体、2,2,2-トリフルオロ酢酸塩として得た。MS(E

10

20

30

40

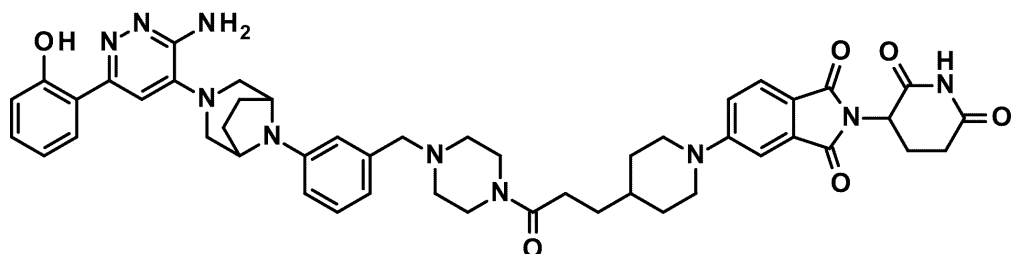
50

SI) : 839.4 ([M+H]⁺).

[0456]

実施例 47

rac-5-[4-[3-[4-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェニル]メチル]ピペラジン-1-イル]-3-オキソプロピル]-1-ピペリジル]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン



10

DMF (350 μ L) 中、2-[6-アミノ-5-[8-[3-(ピペラジン-1-イルメチル)フェニル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール；臭化水素酸塩 (35 mg、63.3 μ mol、1.0 当量；実施例 46、工程 f) を、リガーゼ 12 (28.8 mg、69.7 μ mol、1.1 当量)、HATU (36.1 mg、95 μ mol、1.5 当量) 及び DIPEA (40.9 mg、55 μ L、317 μ mol、5.0 当量) と合わせた。濃いオレンジ色の溶液を周囲温度で 8 時間攪拌し、次いで分取 HPLC により精製して、標題化合物 (11 mg、12.7 μ mol、収率 17%) を明黄色固体、2,2,2-トリフルオロ酢酸塩として得た。MS (ESI) : 868.4 ([M+H]⁺).

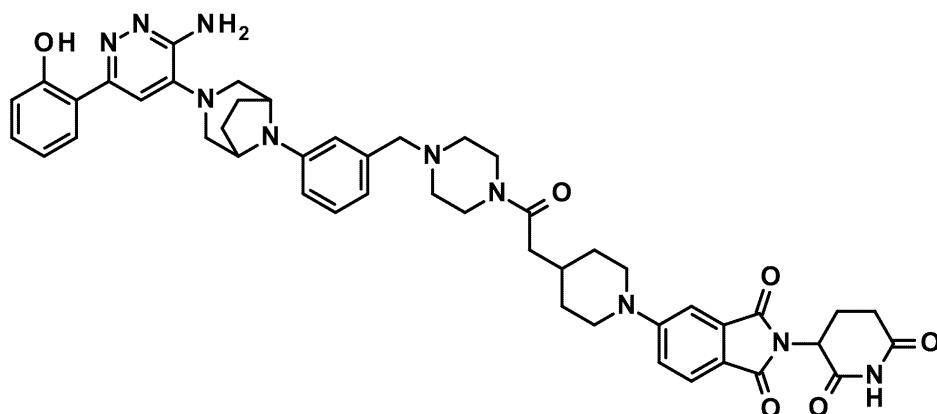
20

[0457]

実施例 48

rac-5-[4-[2-[4-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェニル]メチル]ピペラジン-1-イル]-2-オキソエチル]-1-ピペリジル]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン

30



40

DMF (350 μ L) 中、2-[6-アミノ-5-[8-[3-(ピペラジン-1-イルメチル)フェニル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール；臭化水素酸塩 (35 mg、63.3 μ mol、1.0 当量；実施例 46、工程 f) を、リガーゼ 24 (27.8 mg、69.7 μ mol、1.1 当量)、HATU (36.1 mg、95 μ mol、1.5 当量) 及び DIPEA (40

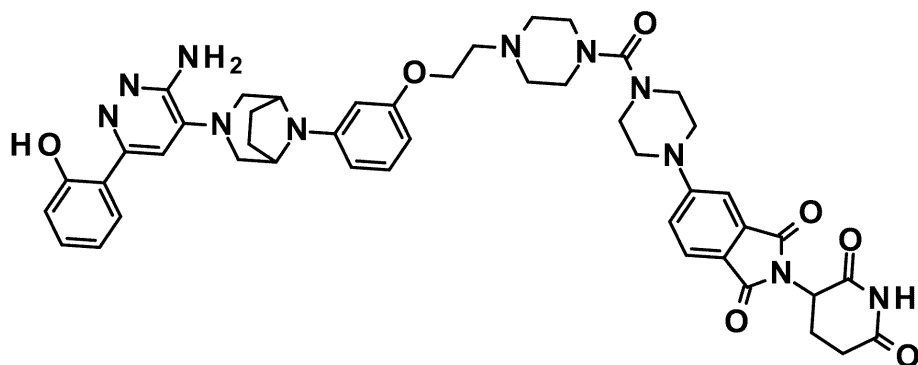
50

・ 9 mg、55 μ L、317 μ mol、5.0 当量) と合わせた。濃いオレンジ色の溶液を周囲温度で8時間攪拌し、次いで分取HPLCにより精製して、標題化合物 (14 mg、16.4 μ mol、収率23%) を明黄色固体、2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩として得た。MS (ESI) : 851.9 ([M+H]⁺) .

【0458】

実施例49

rac-5-[4-[4-[2-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-カルボニル]ピペラジン-1-イル]-2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1, 3-ジオン



10

20

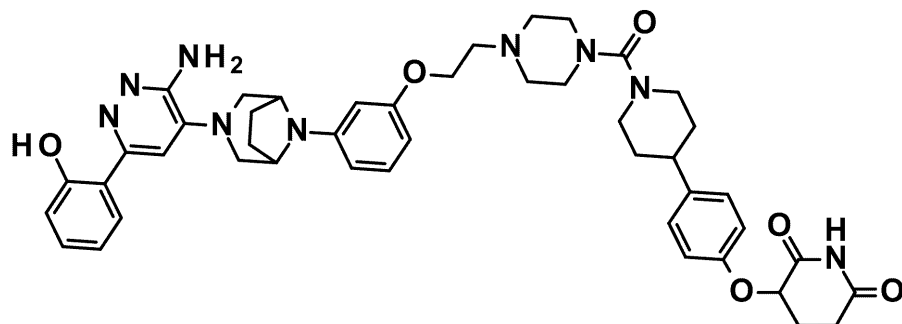
室温におけるDMSO (0.6 mL) 中の (4-ニトロフェニル) 4-[2-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-カルボキシレート (34 mg、51 μ mol、1.0 当量) 及びリガーゼ37 (21.2 mg、56.1 μ mol、1.1 当量) の攪拌溶液に、DIPEA (16.5 mg、22.3 μ L、127 μ mol、2.5 当量) を加えた。反応混合物を115℃で24時間攪拌した。粗物質を分取HPLCにより精製して、標題化合物 (19 mg、17.3 μ mol、収率34%) を黄色固体、ビス-(2, 2, 2-トリフルオロ酢酸) 塩として得た。MS (ESI) : 870.4 ([M+H]⁺) .

30

【0459】

実施例50

rac-3-[4-[1-[4-[2-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-カルボニル]-4-ピペリジル]フェノキシ]ピペリジン-2, 6-ジオン



40

室温におけるDMSO (0.6 mL) 中の (4-ニトロフェニル) 4-[2-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-

50

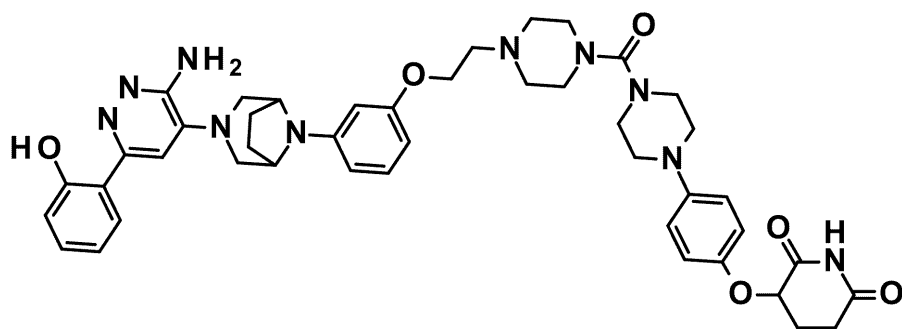
ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル] フェノキシ] エチル] ピペラジン-1-カルボキシレート (34 mg、51 μmol 、1.0 当量) 及びリガーゼ 38 (18.2 mg、56.1 μmol 、1.1 当量) の攪拌溶液に、DIPEA (16.5 mg、22.3 μL 、127 μmol 、2.5 当量) を加えた。反応混合物を 115°C で 24 時間攪拌した。粗物質を分取 HPLC により精製し、次いでシリカカラム上 (ヘプタン/EtOAc 0-100%) (DCM/MeOH 0-100%) (シリカゲル、4 g、DCM 中の 0%~5% MeOH) で精製した。生成物をアセトニトリル/WATER に溶解し、凍結乾燥して、標題化合物 (12 mg、14.7 μmol 、収率 29%) を灰白色固体として得た。MS (ESI) : 816.4 ([M+H]⁺) .

【0460】

10

実施例 51

rac-3-[4-[4-[4-[2-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル] フェノキシ] エチル] ピペラジン-1-カルボニル] ピペラジン-1-イル] フェノキシ] ピペリジン-2, 6-ジオン



20

室温における DMSO (0.6 mL) 中の (4-ニトロフェニル) 4-[2-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル] フェノキシ] エチル] ピペラジン-1-カルボキシレート (34 mg、51 μmol 、1.0 当量) 及びリガーゼ 41 (18.3 mg、56.1 μmol 、1.1 当量) の攪拌溶液に、DIPEA (16.5 mg、22.3 μL 、127 μmol 、2.5 当量) を加えた。反応混合物を 115°C で 24 時間攪拌した。粗物質を分取 HPLC により精製した。生成物を凍結乾燥して、標題化合物 (11 mg、48.2 μmol 、収率 95%) を明黄色のビス-(2, 2, 2-トリフルオロ酢酸) 塩として得た。MS (ESI) : 817.4 ([M+H]⁺) .

30

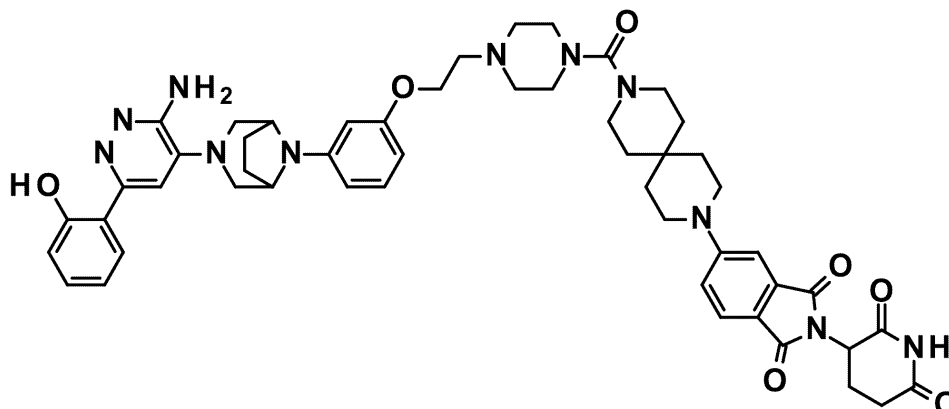
【0461】

実施例 52

rac-5-[3-[4-[2-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-yl] フェノキシ] エチル] ピペラジン-1-カルボニル]-3, 9-ジアザスピロ [5.5] ウンデカン-9-イル]-2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) イソインドリン-1, 3-ジオン

40

50



10

室温におけるDMSO (0.6 mL) 中の (4-ニトロフェニル) 4- [2- [3- [3- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル] フェノキシ] エチル] ピペラジン-1-カルボキシレート (34 mg、51 μmol 、1.0 当量) 及びリガーゼ 77 (25.1 mg、56.1 μmol 、1.1 当量) の攪拌溶液に、DIPEA (16.5 mg、22.3 μL 、127 μmol 、2.5 当量) を加えた。反応混合物を115℃で16時間攪拌した。反応混合物をEtOAc/THF (1:2) に注ぎ、水及びブラインで順次洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (DCM/MeOH 0-5%) で精製して、標題化合物 (12 mg、12.8 μmol 、収率25%) を黄色固体として得た。MS (ESI): 938.5 ([M+H]⁺) .

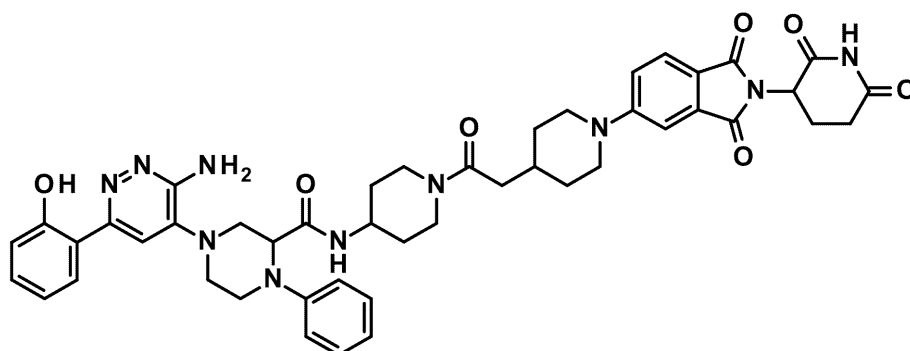
20

【0462】

実施例 53

4- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] -N- [1- [2- [1- [2- (2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) -1, 3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル] -4-ピペリジル] アセチル] -4-ピペリジル] -1-フェニル-ピペラジン-2-カルボキサミド

30



40

a) tert-ブチル 3- [(1-ベンジルオキシカルボニル-4-ピペリジル) カルバモイル] -4-フェニル-ピペラジン-1-カルボキシレート

DMF (6 mL) 中の 4- (tert-ブトキシカルボニル) -1-フェニルピペラジン-2-カルボン酸 (750 mg、1.84 mmol、1.0 当量)、HATU (1.05 g、2.75 mmol、1.5 当量) 及び DIPEA (1.42 g、1.92 mL、11 mmol、6.0 当量) の溶液に、ベンジル 4-アミノピペラジン-1-カルボキシレート (645 mg、2.75 mmol、1.5 当量) を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (ヘプタン/EtOAc 0-100%) で精製して、標題化合物 (680 mg、1.30 mmol、収率

50

71%)を灰白色泡状物として得た。MS (ESI): 523.4 ([M+H]⁺).
【0463】

b) ベンジル 4-[(1-フェニルピペラジン-2-カルボニル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

DCM (6 mL) 中の tert-ブチル 3-((1-((ベンジルオキシ)カルボニル)ピペリジン-4-イル)カルバモイル)-4-フェニルピペラジン-1-カルボキシレート (680 mg、1.3 mmol、1.0 当量) の冷却 (0℃) 溶液に、ジオキサン中の 4M HCl (1.3 mL、5.2 mmol、4.0 当量) を加えた。反応混合物を室温に到達させ、20 時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、標題化合物 (550 mg、1.3 mmol、収率 99%) を白色塩酸塩として得た。MS (ESI): 423.3 ([M+H]⁺). 10

【0464】

c) ベンジル 4-[[4-(3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル)-1-フェニルピペラジン-2-カルボニル]アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

DMA (6 mL) 中の 4-ブromo-6-クロロピリダジン-3-アミン (350 mg、1.68 mmol、1.0 当量) 及び ベンジル 4-(1-フェニルピペラジン-2-カルボキサミド)ピペリジン-1-カルボキシレート塩酸塩 (730 mg、1.68 mmol、1.0 当量) の撹拌溶液に、炭酸カリウム (580 mg、4.2 mmol、2.5 当量) を加えた。反応混合物を 110℃ に加熱し、16 時間撹拌した。反応混合物を WATER に注ぎ、EtOAc で抽出した。有機層を合わせ、飽和 NaHCO₃、WATER 及びブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (ヘプタン/EtOAc 0-100%) で精製して、標題化合物 (275 mg、501 µmol、収率 30%) を褐色油状物として得た。MS (ESI): 550.3 ([M+H]⁺). 20

【0465】

d) ベンジル 4-[[4-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-1-フェニルピペラジン-2-カルボニル]アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

脱気したジオキサン (6 mL) と WATER (0.6 mL) の混合物中の ベンジル 4-(4-(3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル)-1-フェニルピペラジン-2-カルボキサミド)ピペリジン-1-カルボキシレート (275 mg、500 µmol、1.0 当量)、(2-ヒドロキシフェニル)ボロン酸 (138 mg、1000 µmol、2.0 当量)、炭酸カリウム (207 mg、1.5 mmol、3.0 当量) 及び RuPhos Pd G3 (20.9 mg、25 µmol、0.05 当量) の懸濁液を、アルゴン下で 120℃ で 16 時間撹拌した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ に注ぎ、EtOAc で抽出した。有機層を合わせ、WATER 及びブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (DCM/MeOH 0-5%) で精製して、標題化合物 (170 mg、280 µmol、収率 56%) を褐色泡状物として得た。MS (ESI): 608.4 ([M+H]⁺). 30

【0466】

e) 4-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-1-フェニル-N-(4-ピペリジル)ピペラジン-2-カルボキサミド

メタノール (4 mL) 中の ベンジル 4-(4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-1-フェニルピペラジン-2-カルボキサミド)ピペリジン-1-カルボキシレート (140 mg、230 µmol、1.0 当量) の溶液に、10%パラジウム炭 (palladium on charcoal) (24.5 mg、23 µmol、0.1 当量) を加えた。反応混合物を、H₂ (バルーン) 下で室温で 5 時間激しく撹拌した。触媒を濾過により収集し、メタノールで洗浄した。濾液を濃縮し、粗物質をシリカカラム上 (DCM/MeOH 0-5%) で精製して、標題化合物 (85 mg、180 µmol、収率 78%) を淡褐色油状物として得た。MS (ESI): 474.4 ([M+H]⁺) 40 50

+) .

【0467】

f) 4-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-N-[1-[2-[1-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル]-4-ピペリジル]アセチル]-4-ピペリジル]-1-フェニル-ピペラジン-2-カルボキサミド

リガーゼ24(12.9mg、32.4 μ mol、1.1当量)を乾燥DMF(200 μ L)に溶解した。DIPEA(9.5mg、12.8 μ L、73.5 μ mol、2.5当量)及びHATU(13.4mg、35.3 μ mol、1.2当量)を加え、混合物を室温で10分間攪拌した。4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-1-フェニル-N-(ピペリジン-4-イル)ピペラジン-2-カルボキサミド、塩酸塩(15mg、29.4 μ mol、1.0当量)を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を分取HPLCにより直接精製して、標題化合物(18mg、17.6 μ mol、収率60%)を黄色固体、(2,2,2-トリフルオロ酢酸)塩として得た。MS(ESI):855.7([M+H]⁺) .

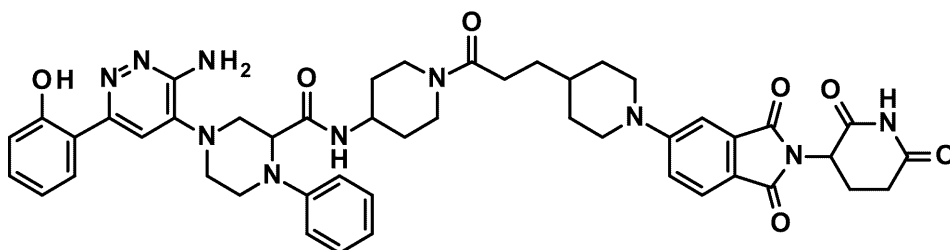
10

【0468】

実施例54

4-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-N-[1-[3-[1-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル]-4-ピペリジル]プロパノイル]-4-ピペリジル]-1-フェニル-ピペラジン-2-カルボキサミド

20



30

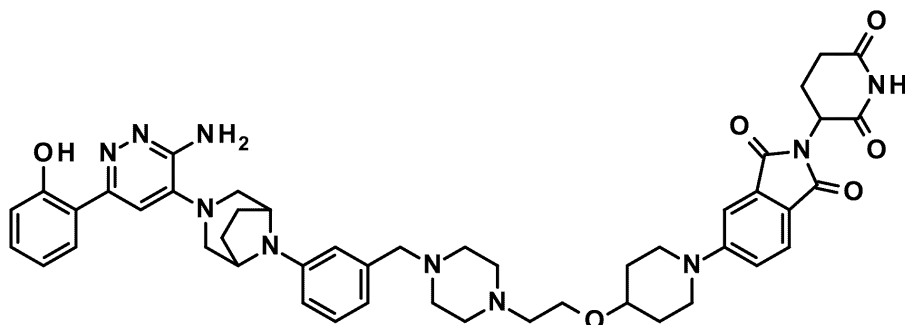
標題化合物は、リガーゼ12を使用して実施例53の工程fと同様に、黄色固体(19mg、19.3 μ mol、収率62%)、(2,2,2-トリフルオロ酢酸)塩として調製された。MS(ESI):869.6([M+H]⁺) .

【0469】

実施例55

rac-5-[4-[2-[4-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェニル]メチル]ピペラジン-1-イル]エトキシ]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン

40



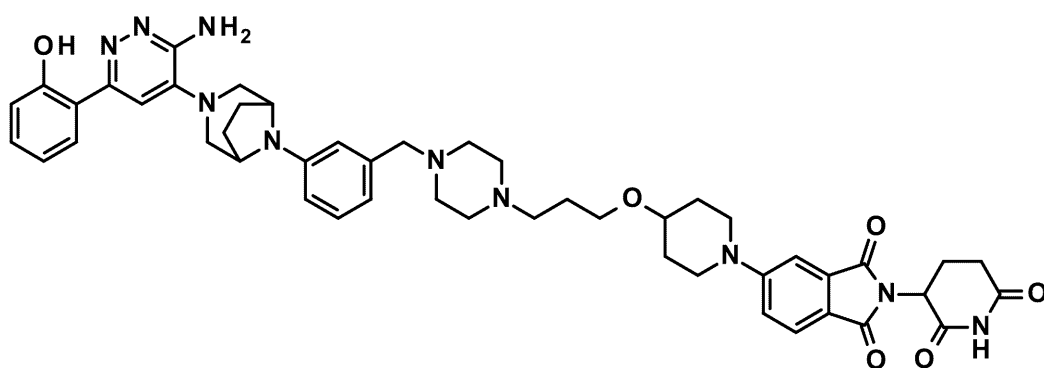
50

DMF (350 μ L) 中、2-[6-アミノ-5-[8-[3-(ピペラジン-1-イルメチル)フェニル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール；臭化水素酸塩(35 mg、63.3 μ mol、1.0 当量；実施例 46、工程 f) を、リガーゼ 26 (32.4 mg、69.7 μ mol、1.1 当量) 及び DIPEA (40.9 mg、55 μ L、317 μ mol、5.0 当量) と合わせた。濃いオレンジ色の溶液を 60℃ で 16 時間攪拌し、次いで分取 HPLC で精製し、標題化合物 (26 mg、30.4 μ mol、収率 41%) を明黄色固体、2,2,2-トリフルオロ酢酸塩として得た。MS (ESI) : 854.8 ([M+H]⁺) .

【0470】

実施例 56

rac-5-[4-[3-[4-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェニル]メチル]ピペラジン-1-イル]プロポキシ]-1-ピペリジル]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン

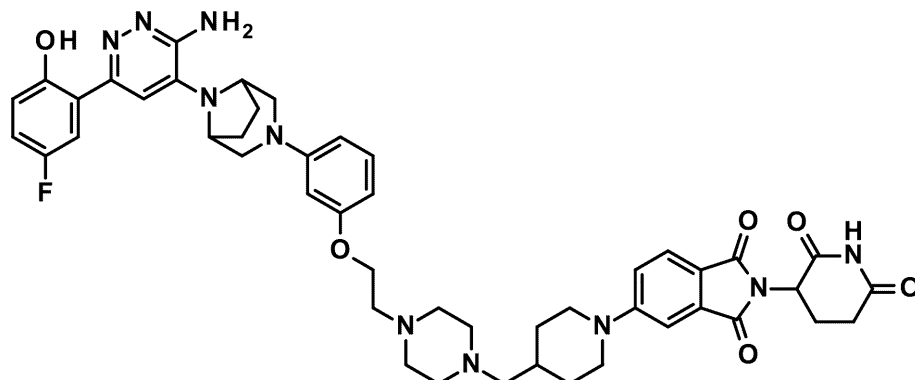


DMF (350 μ L) 中、2-[6-アミノ-5-[8-[3-(ピペラジン-1-イルメチル)フェニル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール；臭化水素酸塩(35 mg、63.3 μ mol、1.0 当量；実施例 46、工程 f) を、リガーゼ 27 (33.3 mg、69.7 μ mol、1.1 当量) 及び DIPEA (40.9 mg、55 μ L、317 μ mol、5.0 当量) と合わせた。濃いオレンジ色の溶液を 60℃ で 16 時間攪拌し、次いで分取 HPLC により精製して、標題化合物 (25 mg、28.8 μ mol、収率 40%) を明黄色固体、2,2,2-トリフルオロ酢酸塩として得た。MS (ESI) : 867.9 ([M+H]⁺) .

【0471】

実施例 57

5-[4-[4-[2-[3-[8-[3-アミノ-6-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-イル]メチル]-1-ピペリジル]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン



10

20

30

40

50

a) *tert*-ブチル 3-(3-ベンジルオキシフェニル)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート

t-BuOH (30 mL) 中の 1-(ベンジルオキシ)-3-ブロモベンゼン (5 g、19 mmol、1.0 当量) 及び *tert*-ブチル 3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (4.24 g、20 mmol、1.05 当量) の懸濁液に、 K_2CO_3 (5.25 g、38 mmol、2.0 当量) を加えた。反応物をアルゴンで 5 分間脱気した。 $RuPhos-Pd-G3$ (1.34 g、1.6 mmol、0.0843 当量) を加えた。反応混合物を 120 °C で一晚攪拌した。触媒を濾過により除去し、EtOAc で洗浄した。残留物を EtOAc/THF 2:1 に注ぎ、水及びブラインで洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (ヘプタン/EtOAc 0-18) で精製して、標題化合物 (3.4 g、8.62 mmol、収率 45%) を黄色油状物として得た。MS (ESI): 395.2358 ($[M+H]^+$) .

[0472]

b) *tert*-ブチル 3-(3-ヒドロキシフェニル)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート

メタノール (200 mL) 中の *tert*-ブチル 3-(3-ベンジルオキシフェニル)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (3.4 g、8.62 mmol、1.0 当量) の溶液に、ギ酸アンモニウム (10.9 g、172 mmol、20 当量) を加えた。反応混合物をアルゴンで 10 分間脱気した。 $Pd-C$ 10% (917 mg、862 μ mol、0.1 当量) を加えた。反応混合物を 70 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮した。反応混合物を AcOEt/THF 1:1 に注ぎ、WATER 及びブラインで洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空中で濃縮して、標題化合物 (2.57 g、8.44 mmol、収率 98%) を灰白色固体として得た。MS (ESI): 305.1893 ($[M+H]^+$) .

[0473]

c) *tert*-ブチル 3-[3-[2-(4-ベンジルオキシカルボニルピペラジン-1-イル)エトキシ]フェニル]-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート

THF (20 mL) 中の *tert*-ブチル 3-(3-ヒドロキシフェニル)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (2.56 g、8.41 mmol、1.0 当量) 及びベンジル 4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-カルボキシレート (2.38 g、9 mmol、1.07 当量) の溶液に、ベンジル 4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-カルボキシレート (2.38 g、9 mmol、1.07 当量) を加えた。反応混合物を 70 °C で一晚 2 時間攪拌した。THF 中の 2-(トリメチルホスホラニリデン)アセトニトリル 0.5 M (20 mL、10 mmol、1.19 当量) を加えた。反応混合物を 70 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を THF/AcOEt 3:1 に注ぎ、WATER/ブラインで洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (ヘプタン/EtOAc 0-100%) (DCM/MeOH 0-100%) で精製して、標題化合物 (3.66 g、6.65 mmol、収率 79%) を褐色油状物として得た。MS (ESI): 551.3228 ($[M+H]^+$) .

[0474]

d) ベンジル 4-[2-[3-(3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル)フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-カルボキシレート

CH_2Cl_2 (25 mL) 中の *tert*-ブチル 3-[3-[2-(4-ベンジルオキシカルボニルピペラジン-1-イル)エトキシ]フェニル]-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (3.6 g、6.54 mmol、1.0 当量) の溶液に、TFA (14.8 g、10 mL、130 mmol、1.0 当量) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、AcOEt/TH

F 1 : 2 に注ぎ、NaOH 1 N / ブライン 1 : 1 で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮して、標題化合物 (3.77 g、8.37 mmol、収率 128%) を褐色油状物、トリフルオロ酢酸塩として得た。MS (ESI) : 451.2742 ([M+H]⁺) .

【0475】

e) ベンジル 4- [2- [3- [8- (3-アミノ-6-クロロ-ピリダジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル] フェノキシ] エチル] ピペラジン-1-カルボキシレート

DMSO (12 mL) 中のベンジル 4- [2- [3- (3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) フェノキシ] エチル] ピペラジン-1-カルボキシレート (3.773 g、6.78 mmol、1.0 当量) 及び 4-ブromo-6-クロロピリダジン-3-アミン (1.7 g、8.14 mmol、1.2 当量) の溶液に、K₂CO₃ (4.69 g、33.9 mmol、5.0 当量) を加えた。反応混合物を 110 °C で 16 時間攪拌した。反応混合物を THF / AcOEt 2 : 1 に注ぎ、WATER / ブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (DCM / MeOH 0-5%) で精製して、標題化合物 (2.74 g、4.55 mmol、収率 67%) を褐色泡状物として得た。MS (ESI) : 578.2665 ([M+H]⁺) .

10

【0476】

f) ベンジル 4- [2- [3- [8- [3-アミノ-6- (5-フルオロ-2-ヒドロキシ-フェニル) ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル] フェノキシ] エチル] ピペラジン-1-カルボキシレート

ベンジル 4- [2- [3- [8- (3-アミノ-6-クロロ-ピリダジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル] フェノキシ] エチル] ピペラジン-1-カルボキシレート (400 mg、692 µmol、1.0 当量) を、ジオキサン (3 mL)、DMA (600 µL) 及び水 (200 µL) 中で (5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル) ボロン酸 (216 mg、1.38 mmol、2.0 当量) 及び炭酸カリウム (239 mg、1.73 mmol、2.5 当量) とともに攪拌した。反応を通してアルゴンを 2 分間泡立たせた。次いで、RuPhos Pd G3 (28.9 mg、34.6 µmol、0.05 当量) を加えた。反応混合物を密閉容器内で 130 °C で一晩攪拌した。粗物質を溶離液としてシリカカラム (DCM / MeOH 0-10%) で精製して、標題化合物 (231 mg、339 µmol、収率 49%) を暗褐色泡状物として得た。MS (ESI) : 654.3228 ([M+H]⁺) .

20

30

【0477】

g) 2- [6-アミノ-5- [3- [3- (2-ピペラジン-1-イルエトキシ) フェニル]-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル] ピリダジン-3-イル]-4-フルオロ-フェノール

ベンジル 4- [2- [3- [8- [3-アミノ-6- (5-フルオロ-2-ヒドロキシ-フェニル) ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル] フェノキシ] エチル] ピペラジン-1-カルボキシレート (225 mg、344 µmol、1.0 当量) を、メタノール (10 mL) 及び THF (2 mL) 中でパラジウム (36.6 mg、34.4 µmol、0.1 当量) とともに水素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。触媒を濾別し、溶媒を減圧下で蒸発させ、次いで高真空下で乾燥させて、標題化合物 (166 mg、300 µmol、収率 87.3%) を灰白色固体として得た。MS (ESI) : 518.2676 ([M-H]⁻) .

40

【0478】

h) 5- [4- [[4- [2- [3- [8- [3-アミノ-6- (5-フルオロ-2-ヒドロキシ-フェニル) ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル] フェノキシ] エチル] ピペラジン-1-イル] メチル]-1-ピペリジル]-2- (2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) イソインドリン-1, 3-ジオ

50

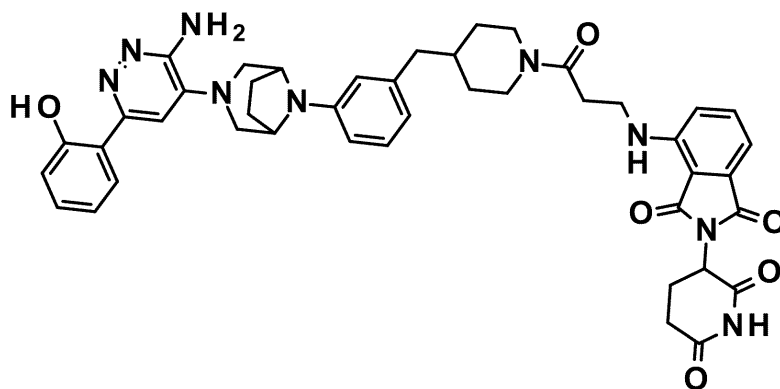
ン

2-[6-アミノ-5-[3-[3-(2-ピペラジン-1-イルエトキシ)フェニル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]ピリダジン-3-イル]-4-フルオロフェノール(35mg、67.4 μ mol、1.0当量)を、密閉容器内で110℃で1時間、アセトニトリル(250 μ L)及びDMF(200 μ L)中でリガーゼ33(29.3mg、67.4 μ mol、1.0当量)及びトリエチルアミン(13.6mg、18.8 μ L、135 μ mol、2.0当量)とともに攪拌した。粗混合物を分取HPLCにより精製して、標題化合物(29mg、25.8 μ mol、収率38.3%)を黄色のビス-(2,2,2-トリフルオロ酢酸)塩として得た。MS(ESI): 873.4212([M+H]⁺)。 10

【0479】

実施例58

rac-4-[[3-[4-[[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェニル]メチル]-1-ピペリジル]-3-オキソプロピル]アミノ]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン



20

室温におけるDMF(0.5mL)中の2-[6-アミノ-5-[8-[3-(4-ピペリジルメチル)フェニル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール(25mg、53.1 μ mol、1.0当量)、リガーゼ43(20.2mg、58.4 μ mol、1.1当量)及びDIPEA(34.3mg、46.4 μ L、266 μ mol、5.0当量)の攪拌懸濁液に、HATU(40.4mg、106 μ mol、2.0当量)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。粗物質を分取HPLCにより精製し、生成物を凍結乾燥して、標題化合物(12mg、13.2 μ mol、収率25%)を黄色固体、2,2,2-トリフルオロ酢酸塩として得た。MS(ESI): 798.4([M+H]⁺)。 30

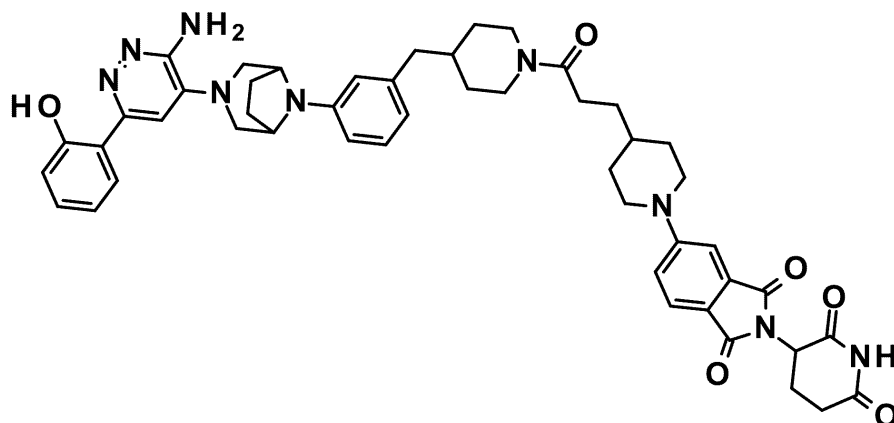
【0480】

実施例59

rac-5-[4-[3-[4-[[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェニル]メチル]-1-ピペリジル]-3-オキソプロピル]-1-ピペリジル]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン

40

50



10

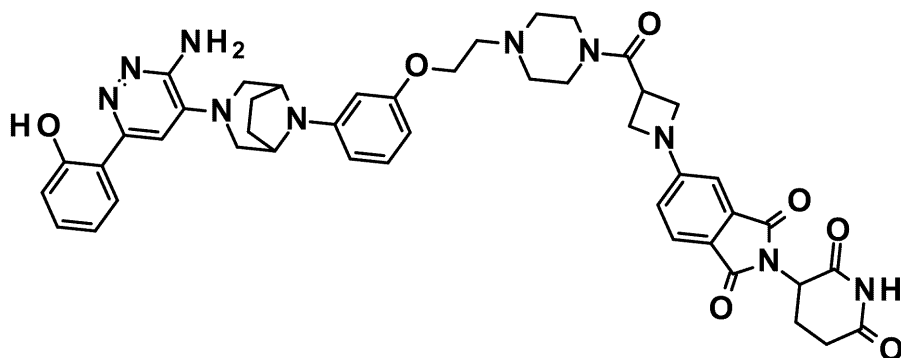
室温におけるDMF (0.5 mL) 中の2-[6-アミノ-5-[8-[3-(4-ピペリジルメチル)フェニル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール (25 mg、53.1 μmol 、1.0 当量)、リガーゼ12 (24.2 mg、58.4 μmol 、1.1 当量) 及びDIPEA (34.3 mg、46.4 μL 、266 μmol 、5.0 当量) の攪拌溶液に、HATU (40.4 mg、106 μmol 、2.0 当量) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。粗物質を分取HPLCにより精製し、生成物を凍結乾燥して、標題化合物 (15 mg、15.3 μmol 、収率29%) を黄色固体、2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩として得た。MS (ESI) : 866.4 ([M+H]⁺) .

20

【0481】

実施例60

rac-5-[3-[4-[2-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-カルボニル]アゼチジン-1-イル]-2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1, 3-ジオン



30

DMSO中のリガーゼ44 (109 μmol) の粗溶液に、2-[6-アミノ-5-[8-[3-(2-ピペラジン-1-イルエトキシ)フェニル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール (60.2 mg、120 μmol 、1.1 当量)、DIPEA (14.1 mg、19.1 μL 、109 μmol 、1.0 当量) 及びHATU (83 mg、218 μmol 、2.0 当量) を室温で加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、EtOAc/THF (1:1) に注ぎ、水及びブラインで順次洗浄した。粗物質をシリカカラム上 (DCM/MeOH 0-10%) で精製して、標題化合物 (43 mg、51.1 μmol 、収率47%) を黄色固体として得た。MS (ESI) : 841.4 ([M+H]⁺) .

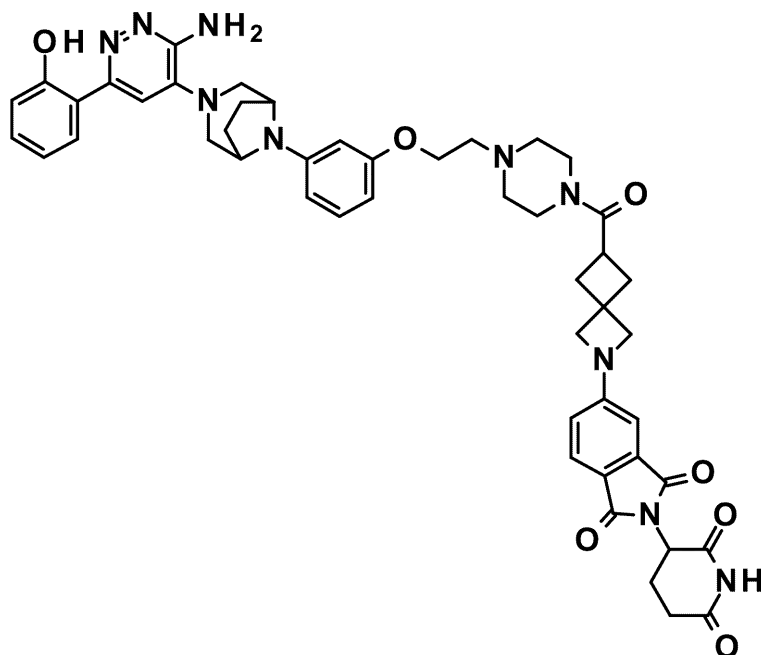
40

【0482】

実施例61

50

rac-5-[6-[4-[2-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-カルボニル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン



10

20

a) tert-ブチル 6-[4-[2-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-カルボニル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート

室温における DMF 中の 2-[6-アミノ-5-[8-[3-(2-ピペラジン-1-イルエトキシ)フェニル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール (125 mg、249 μmol、1.0 当量)、2-(tert-ブトキシカルボニル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボン酸 (62 mg、249 μmol、1.0 当量) 及び DIPEA (96.6 mg、131 μL、748 μmol、3.0 当量) の攪拌溶液に、HATU (208 mg、548 μmol、2.2 当量) を加えた。反応混合物を 3 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc/THF (1:1) と水に分配した。層を分離した。水層を EtOAc/THF で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (DCM/MeOH 0-10%) 及びアミン修飾シリカカラム上 (ヘプタン/EtOAc 0-100%) で精製して、標題化合物 (69.7 mg、96 μmol、収率 39%) を白色固体として得た。MS (ESI): 725.7 ([M+H]⁺) .

30

40

【0483】

b) [4-[2-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-イル]-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)メタノン

室温における DCM (2 mL) 中の tert-ブチル 6-[4-[2-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-カルボニル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート (69 mg、95

50

． 2 μmol 、1.0 当量) の攪拌溶液に、TFA (1.48 g、1 mL、13 mmol、336 当量) を加えた。反応混合物を 2 時間攪拌した。反応混合物を飽和重炭酸塩溶液で室温でクエンチし、10 分間攪拌した。混合物を EtOAc / THF (1 : 1) と飽和重炭酸ナトリウム水溶液に分配した。層を分離した。水層を THF で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、標題化合物 (821 mg、92 μmol 、収率 97%) を灰白色固体として得た。MS (ESI) : 625.5 ([M+H]⁺) .

【0484】

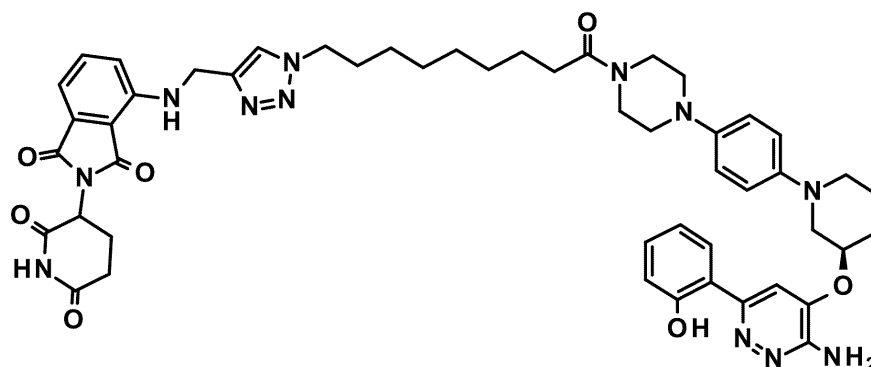
c) rac-5-[6-[4-[2-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-カルボニル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル]-2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1, 3-ジオン

DMSO (1 mL) 中の [4-[2-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-イル]- (2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)メタノン (821 mg、92 μmol 、1.0 当量) 及び 2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-フルオロイソインドリン-1, 3-ジオン (25.4 mg、92 μmol 、1.0 当量) の溶液を、95℃で 25 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、次いで EtOAc / THF と水に分配した。水層を EtOAc / THF (1 : 1) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (DCM / MeOH 0-8%) で精製して、標題化合物 (10.2 mg、11.6 μmol 、収率 13%) を黄色固体として得た。MS (ESI) : 881.4 ([M+H]⁺) .

【0485】

実施例 62

2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-[[[1-[9-オキソ-9-[4-[4-[rac-(3R)-3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]オキシ-1-ピペリジル]フェニル]ピペラジン-1-イル]ノニル]トリアゾール-4-イル]メチルアミノ]イソインドリン-1, 3-ジオン



DMF (0.8 mL) 中の 2-[6-アミノ-5-[[[(3S)-1-(4-ピペラジン-1-イルフェニル)-3-ピペリジル]オキシ]ピリダジン-3-イル]フェノール (40.0 mg、71.48 μmol 、TFA 塩) 及びリガーゼ 3 (36 mg、71.48 μmol) の溶液に、HATU (40 mg、107 μmol) を加え、続いて DIPEA (46 mg、357.42 μmol 、62 μL) を加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。揮発性物質を除去した。粗残留物を分取 HPLC により精製して、標題化合物 (31.5 mg、32.18 μmol 、収率 45%) を薄緑色固体として得た。MS (ESI) : 939.4 ([M+H]⁺)

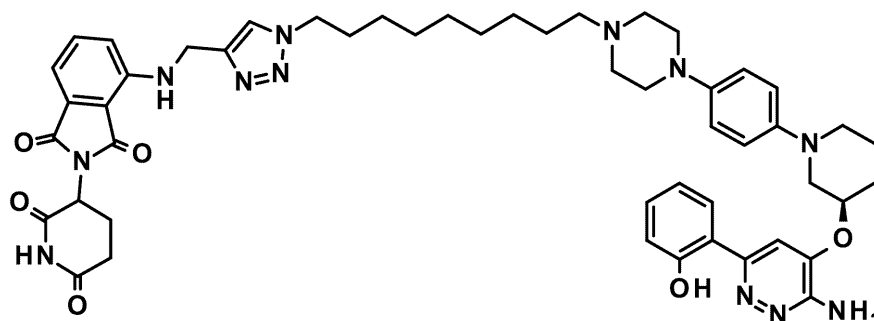
)

【0486】

実施例63

4-[[[1-[9-[4-[4-[(3R)-3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]オキシ-1-ピペリジル]フェニル]ピペラジン-1-イル]ノニル]トリアゾール-4-イル]メチルアミノ]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン

キラル



10

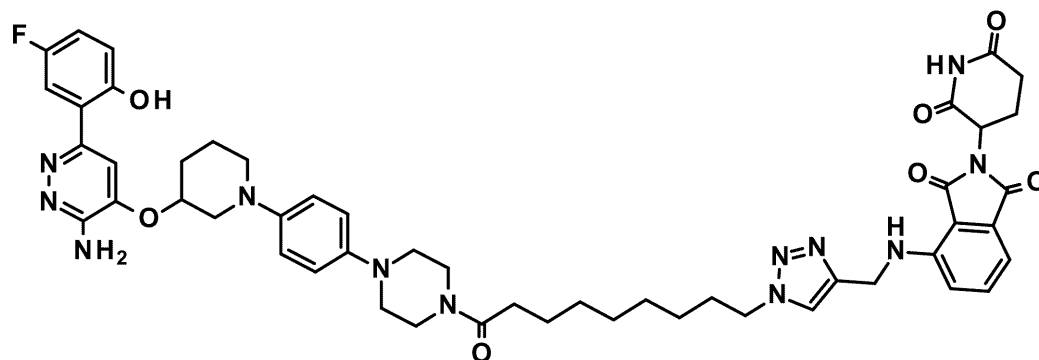
THF (2.0 mL) 中の 2-[6-アミノ-5-[[[(3S)-1-(4-ピペラジン-1-イルフェニル)-3-ピペリジル]オキシ]ピリダジン-3-イル]フェノール (40.0 mg、71.48 μmol、TFA 塩) 及びリガーゼ 28 (42 mg、85.78 μmol) の溶液に、トリメチル(フェニル)シラン (9 mg、85 μmol) を加え、続いてジブチルスズジクロリド (21 mg、71.48 μmol) を加えた。反応混合物を 80℃ に 16 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物を分取 HPLC により精製して、標題化合物 (7.6 mg、7.7 μmol、収率 10%) を灰白色固体として得た。MS (ESI): 925.3 ([M+H]⁺)。

20

【0487】

実施例64

4-[[[1-[9-[4-[4-[3-[3-アミノ-6-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]オキシ-1-ピペリジル]フェニル]ピペラジン-1-イル]-9-オキソ-ノニル]トリアゾール-4-イル]メチルアミノ]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン



40

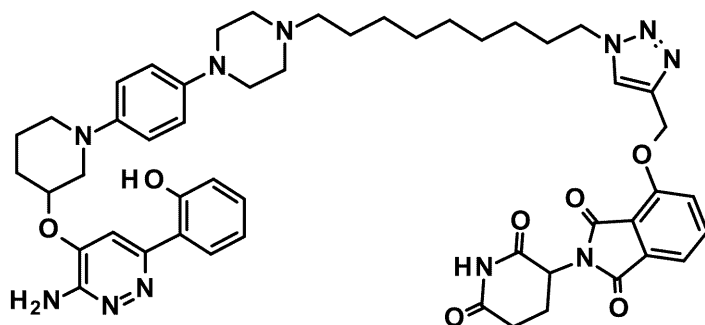
リガーゼ 3 を使用して実施例 3 の工程 e と同様に、標題化合物 (4.66 mg、4.56 μmol、収率 7%) を明黄色固体のトリフルオロ酢酸塩として調製した。(MS (ESI): 957.9 ([M+H]⁺)。

【0488】

50

実施例 6 5

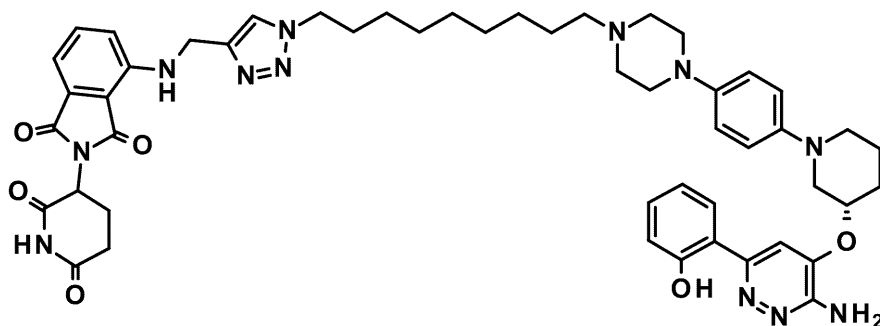
4-[[[1-[9-[4-[4-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]オキシ-1-ピペリジル]フェニル]ピペラジン-1-イル]ノニル]トリアゾール-4-イル]メトキシ]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン



THF (3 mL) 中の 2-[6-アミノ-5-[[[1-(4-ピペラジン-1-イルフェニル)-3-ピペリジル]オキシ]ピリダジン-3-イル]フェノール (50 mg、89 μmol 、TFA 塩) 及びリガーゼ 45 (44.28 mg、89 μmol) の溶液に、トリメチル (フェニル) シラン (20 mg、178 μmol) を加え、続いてジブチルスズジクロリド (54 mg、178 μmol) を加えた。反応混合物を 80°C に 16 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物を分取 HPLC により精製して、標題化合物 (5.0 mg、4.95 μmol 、収率 5%) を灰白色固体として得た。MS (ESI): 926.3 ([M+H]⁺)。【0489】

実施例 6 6

2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-[[[1-[9-[4-[4-[rac-(3S)-3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]オキシ-1-ピペリジル]フェニル]ピペラジン-1-イル]ノニル]トリアゾール-4-イル]メチルアミノ]イソインドリン-1,3-ジオン



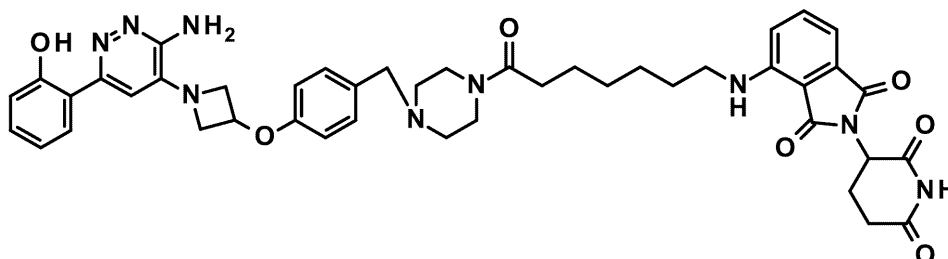
THF (2 mL) 中の 2-[6-アミノ-5-[[[(3S)-1-(4-ピペラジン-1-イルフェニル)-3-ピペリジル]オキシ]ピリダジン-3-イル]フェノール (40.0 mg、71 μmol 、TFA 塩) 及びリガーゼ 28 (35 mg、71 μmol) の溶液に、トリメチル (フェニル) シラン (8 mg、71 μmol) を加え、続いてジブチルスズジクロリド (26 mg、85.78 μmol) を加えた。反応混合物を 80°C に 16 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物を分取 HPLC により精製して、標題化合物 (3.4 mg、3.5 μmol 、収率 5%) を淡黄色固体として得た。MS (ESI): 925.4 ([M+H]⁺)

) .

【0490】

実施例67

4-[[7-[[4-[[4-[1-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]アゼチジン-3-イル]オキシフェニル]メチル]ピペラジン-1-イル]-7-オキソ-ヘプチル]アミノ]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン



10

a) tert-ブチル 3-(4-ホルミルフェノキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート

DMF (50 mL) 中の 1-Boc-3-ヨードアゼチジン (15 g、53.2 mmol、1.3 当量)、4-ヒドロキシベンズアルデヒド (5 g、40.94 mmol、1.0 当量)、炭酸セシウム (20 g、61.4 mmol、1.5 当量) の混合物を、80℃で1時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、EtOAcで抽出し、Na₂SO₄で乾燥し、真空中で濃縮して、標題化合物 (10 g、収率88%) を黄色固体として得た。

20

【0491】

b) ベンジル 4-(4-(1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル)オキシ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート

DME (100 mL) 中の 1-Cbz-ピペラジン (6.35 g、28.85 mmol、2.0 当量)、tert-ブチル 3-(4-ホルミルフェノキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート (4 g、14.4 mmol、1.0 当量) 及び酢酸 (0.5 mL、14.4 mmol、1.0 当量) の混合物を 25℃で1時間攪拌した。次いで、NaBH₃CN (1.8 g、28.8 mmol、2.0 当量) を加えた。反応混合物を 25℃で11時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムにより精製して、標題化合物 (5 g、10.3 mmol、収率72%) を黄色油状物として得た。MS (ESI): 482.3 ([M+H]⁺) .

30

【0492】

c) ベンジル 4-(4-(アゼチジン-3-イルオキシ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート

TFA (10 mL、89 mmol、8.0 当量) 中の ベンジル 4-[[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアゼチジン-3-イル)オキシフェニル]メチル]ピペラジン-1-カルボキシレート (5 g、10.38 mmol、1.0 当量) 及び DCM (60 mL) の混合物を、25℃で2時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、標題化合物 (3.5 g、9.18 mmol、収率88%) を黄色油状物、トリフルオロ酢酸塩として得た。MS (ESI): 382.2 ([M+H]⁺) .

40

【0493】

d) ベンジル 4-(4-(1-(3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル)アゼチジン-3-イル)オキシ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート

DMF (50 mL) 中の ベンジル 4-[[4-(アゼチジン-3-イルオキシ)フェニル]メチル]ピペラジン-1-カルボキシレート (3 g、7.86 mmol、1.0 当量)、4-ブromo-6-クロロ-ピリダジン-3-アミン (1.64 g、7.86 mmol、1.0 当量) 及び Et₃N (3.18 g、31.46 mmol、4.0 当量) の混合物

50

を、100℃で2時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、分取HPLCにより精製して、標題化合物(2g、3.93mmol、収率49%)を黄色油状物として得た。MS(ESI): 509.2([M+H]⁺)。

【0494】

f) ベンジル4-(4-(1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)アゼチジン-3-イル)オキシ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート

1,4-ジオキサン(9mL)及び水(1mL)中のRuphos-Pd-G3(50mg、0.030mmol、0.015当量)、K₂CO₃(815mg、5.89mmol、3.0当量)、ベンジル4-[4-[1-(3-アミノ-6-クロロ-ピリダジン-4-イル)アゼチジン-3-イル]オキシフェニル]メチル]ピペラジン-1-カルボキシレート(1g、1.96mmol、1.0当量)、2-ヒドロキシフェニルボロン酸(542mg、3.93mmol、2.0当量)の混合物を、マイクロ波条件下で90℃で2時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、分取HPLCにより精製して、標題化合物(1g、1.76mmol、収率89%)を黄色油状物として得た。MS(ESI): 567.3([M+H]⁺)。

10

【0495】

g) 2-(6-アミノ-5-(3-(4-(ピペラジン-1-イルメチル)フェノキシ)アゼチジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール

メタノール(20mL)中のベンジル4-[4-[1-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]アゼチジン-3-イル]オキシフェニル]メチル]ピペラジン-1-カルボキシレート(500mg、0.88mmol、1.0当量)、10%Pd/C(100mg)の混合物を、H₂雰囲気(15psi)下で25℃で24時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を分取HPLCにより精製して、標題化合物(100mg、0.23mmol、収率25%)を灰色固体として得た。MS(ESI): 433.8([M+H]⁺)。

20

【0496】

h) 4-(7-(4-(4-(1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)アゼチジン-3-イル)オキシ)ベンジル)ピペラジン-1-イル)-7-オキソヘプチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン

DMF(2mL)中のリガーゼ1(22mg、0.06mmol、1.2当量)、Et₃N(0.5mL、0.14mmol、3.0当量)、2-[6-アミノ-5-[3-[4-(ピペラジン-1-イルメチル)フェノキシ]アゼチジン-1-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール(20mg、0.05mmol、1.0当量)の混合物に、25℃でT₃P(25mg、0.06mmol、1.0当量)を加えた。反応混合物を25℃で1時間撹拌し、分取HPLCにより精製して、標題化合物(3.2mg、3.92μmol、収率8%)を黄色固体として得た。MS(ESI): 816.2([M+H]⁺)。

30

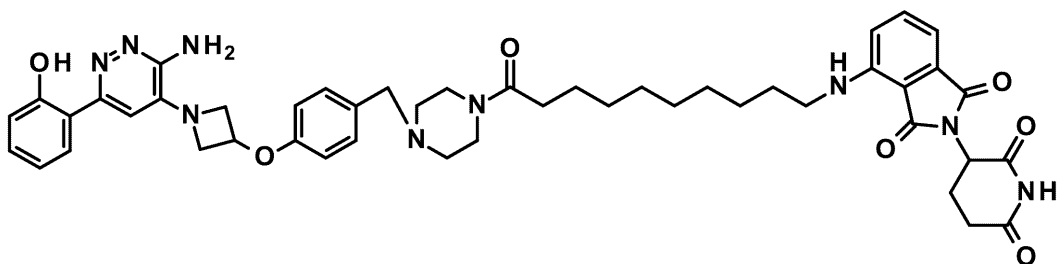
【0497】

実施例68

4-[10-[4-[4-[1-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]アゼチジン-3-イル]オキシフェニル]メチル]ピペラジン-1-イル]-10-オキソデシル]アミノ)-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン

40

50

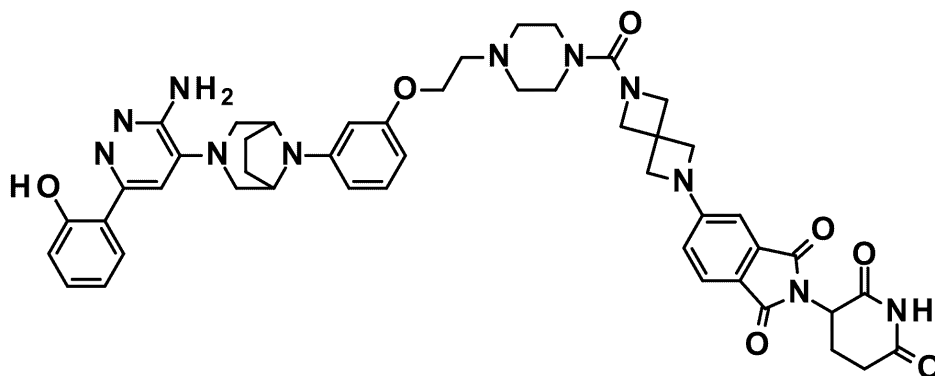


DMF (2 mL) 中のリガーゼ 23 (25 mg、0.06 mmol、1.2 当量)、2-
[6-アミノ-5-[3-[4-(ピペラジン-1-イルメチル)フェノキシ]アゼチ
ジン-1-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール (20 mg、0.05 mmol、1
.0 当量)、Et₃N (0.5 mL、0.14 mmol、3.0 当量) の混合物に、25
°C で T₃P (26 mg、0.06 mmol、1.2 当量) を加えた。反応混合物を 25 °C
で 1 時間攪拌し、分取 HPLC により精製して、標題化合物 (4.7 mg、5.48 μm
ol、収率 11%) を黄色固体として得た。MS (ESI) : 858.2 ([M+H]⁺
) .

【0498】

実施例 69

rac-5-[2-[4-[2-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェ
ニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-
イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-カルボニル]-2,6-ジアザスピロ[3
.3]ヘプタン-6-イル]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリ
ン-1,3-ジオン



a) ベンジル 6-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソイ
ソインドリン-5-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシ
レート

室温における DMSO (1.5 mL) 中の 2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)
-5-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン (200 mg、724 μmol、1.
0 当量) 及び ベンジル 2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート
(168 mg、724 μmol、1.0 当量) の攪拌溶液に、DIPEA (187 mg、
253 μL、1.45 mmol、2.0 当量) を加えた。反応混合物を 90 °C で一晩攪拌
した。次いで反応混合物を EtOAc/THF (1:1) に注ぎ、水及びブラインで順次
抽出した。粗物質をシリカカラム上 (DCM/MeOH 0-10%) で精製して、標題
化合物 (83 mg、170 μmol、収率 24%) を黄色固体として得た。MS (ESI
) : 489.3 ([M+H]⁺) .

【0499】

b) 5-(2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-2-(2,6-ジ

オキソ-3-ピペリジル) イソインドリン-1, 3-ジオン

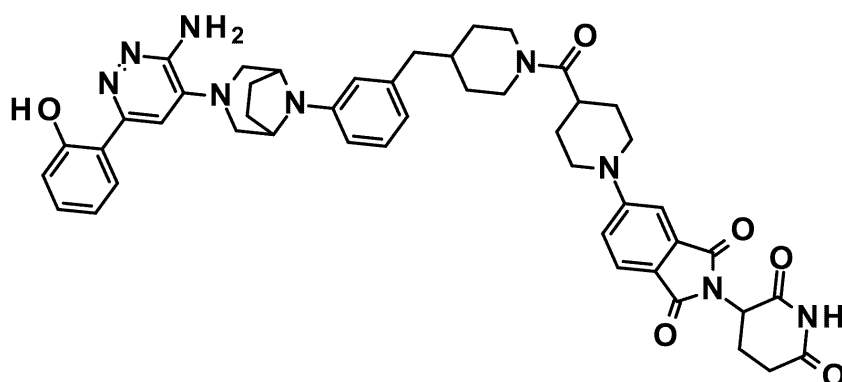
メタノール (20 mL) 中のベンジル 6-[2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1, 3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル]-2, 6-ジアザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボキシレート (83 mg、170 μmol 、1.0 当量) の溶液を、アルゴンで 10 分間脱気した。10% Pd 炭 (Pd on charcoal) (21.7 mg、20.4 μmol 、0.12 当量) を加えた。反応混合物を H_2 で 10 分間脱気した。次いで反応混合物を H_2 バルーン下で 4 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮して、標題化合物 (75 mg、106 μmol 、収率 62%) を黄色固体として得た。MS (ESI): 355.2 ([M+H]⁺)。[0500]

c) rac-5-[2-[4-[2-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-カルボニル]-2, 6-ジアザスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル]-2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) イソインドリン-1, 3-ジオン

室温における DMSO (0.6 mL) 中の (4-ニトロフェニル) 4-[2-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-カルボキシレート (35 mg、52.5 μmol 、1.0 当量) 及びリガーゼ 46 (37.2 mg、105 μmol 、2.0 当量) の攪拌溶液に、DIPEA (17 mg、22.9 μL 、131 μmol 、2.5 当量) を加えた。反応混合物を 115°C で 20 時間攪拌した。反応混合物を THF/EtOAc (1:1) に注ぎ、水及びブラインで順次洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (DCM/MeOH 0-5%) で精製して、標題化合物 (3 mg、3.4 μmol 、収率 6%) を黄色固体として得た。MS (ESI): 882.4 ([M+H]⁺)。[0501]

実施例 70

rac-5-[4-[4-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル]フェニル]メチル]ピペリジン-1-カルボニル]-1-ピペリジル]-2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) イソインドリン-1, 3-ジオン



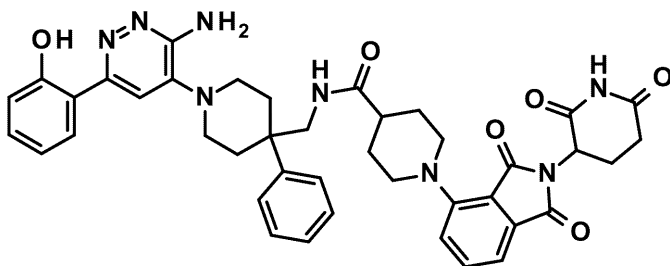
室温における DMSO (0.5 mL) 中の 2-[6-アミノ-5-[8-[3-(4-ピペリジルメチル)フェニル]-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール (14 mg、29.7 μmol 、1.0 当量)、リガーゼ 15 (12.6 mg、32.7 μmol 、1.1 当量) 及び DIPEA (15.4 mg、20.8 μL 、119 μmol 、4.0 当量) の攪拌溶液に、HATU (22.6 mg、59.5 μmol 、2.0 当量) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を THF/EtOAc (1:1) に注ぎ、水及びブラインで順次洗浄した

。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (DCM/MeOH 0-5%) で精製して、標題化合物 (13 mg、15.5 μmol 、収率 52%) を黄色固体として得た。MS (ESI) : 838.4 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) .

【0502】

実施例 71

N-[[1-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-4-フェニル-4-ピペリジル]メチル]-1-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド



10

a) tert-ブチル N-[[1-(3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル)-4-フェニル-4-ピペリジル]メチル]カルバメート

20

DMSO (15 mL) 中の 4-ブromo-6-クロロピリダジン-3-アミン (1.0 g、4.80 mmol、1.0 当量) 及び tert-ブチル ((4-フェニルピペリジン-4-イル)メチル)カルバメート (1.46 g、5.04 mmol、1.05 当量) に、炭酸カリウム (3.98 g、28.8 mmol、6.0 当量) を加え、反応混合物を 100°C で 20 時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、撹拌しながら水 (50 mL) にゆっくりと加えた。沈殿物をガラス繊維紙で濾過し、固体を収集し、真空中で乾燥させて、標題化合物 (1.9 g、4.56 mmol μmol 、収率 95%) を褐色固体として得た。MS (ESI) : 418.3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) .

【0503】

b) tert-ブチル N-[[1-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-4-フェニル-4-ピペリジル]メチル]カルバメート

30

脱気したジオキサン (10 mL) と水 (1 mL) の混合物中の tert-ブチル ((1-(3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-イル)メチル)カルバメート (285 mg、682 μmol 、1.0 当量)、(2-ヒドロキシフェニル)ボロン酸 (235 mg、1.7 mmol、2.5 当量)、炭酸カリウム (283 mg、2.05 mmol、3.0 当量) 及び RuPhos Pd G3 (17.1 mg、20.5 μmol 、0.03 当量) の懸濁液を、アルゴン下で 110°C で 2 時間撹拌した。反応混合物を飽和 NaHCO_3 に注ぎ、EtOAc で抽出した。有機層を合わせ、水及びブラインで洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (ヘプタン/EtOAc 0-100%) で精製して、標題化合物 (230 mg、484 μmol 、収率 71%) を褐色泡状物として得た。MS (ESI) : 476.4 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) .

40

【0504】

c) 2-[6-アミノ-5-[4-(アミノメチル)-4-フェニル-1-ピペリジル]ピリダジン-3-イル]フェノール

DCM (5 mL) 中の tert-ブチル ((1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-イル)メチル)カルバメート (225 mg、473 μmol 、1.0 当量) の冷却 (0°C) 溶液に、ジオキサン中の 4M HCl (473 μL 、1.89 mmol、4.0 当量) を加えた。反応混合物を室温に到達させ、20 時間撹拌した。反応混合物を濾過し、固体を真空中で乾燥させ

50

て、標題化合物（175 mg、424 μmol 、収率90%）を白色固体、塩酸塩として得た。MS（ESI）：376.3（ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ）。

【0505】

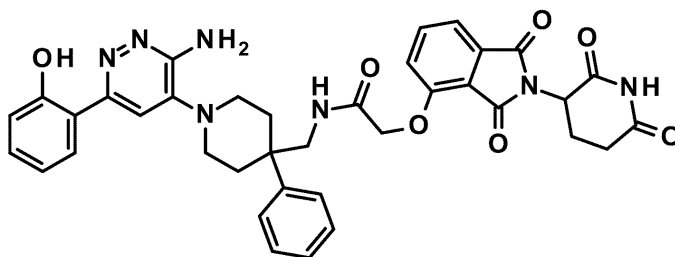
d) N-[[1-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-4-フェニル-4-ピペリジル]メチル]-1-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド

リガーゼ11（15.4 mg、40.1 μmol 、1.1当量）を乾燥DMF（200 μL ）に溶解した。DIPEA（11.8 mg、15.9 μL 、91 μmol 、2.5当量）及びHATU（16.6 mg、43.7 μmol 、1.2当量）を加え、混合物を室温で10分間攪拌した。2-(6-アミノ-5-(4-(アミノメチル)-4-フェニルピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール、塩酸塩（15 mg、36.4 μmol 、1.0当量）を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を分取HPLCにより直接精製して、標題化合物（24 mg、28 μmol 、収率76%）を黄色固体、2,2,2-トリフルオロ酢酸塩として得た。MS（ESI）：743.4（ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ）。

【0506】

実施例72

N-[[1-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-4-フェニル-4-ピペリジル]メチル]-2-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル]オキシ-アセトアミド

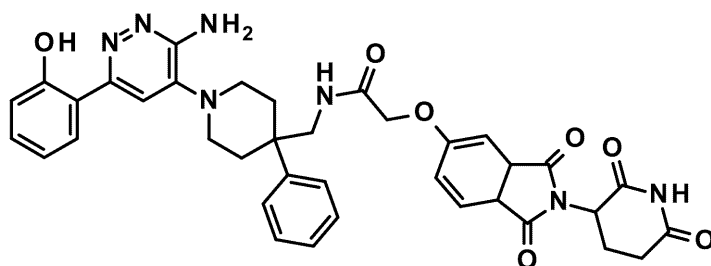


標題化合物は、リガーゼ47を使用して実施例71の工程dと同様に、淡褐色固体（11 mg、13.7 μmol 、収率37%）、2,2,2-トリフルオロ酢酸塩として調製された。MS（ESI）：690.6（ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ）。

【0507】

実施例73

N-((1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-イル)メチル)-2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)アセトアミド

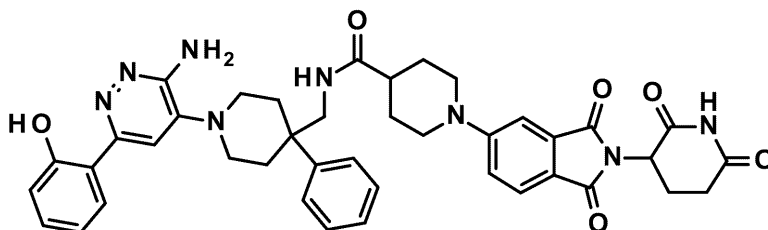


標題化合物は、リガーゼ48を使用して実施例71の工程dと同様に、明黄色固体（11 mg、13.7 μmol 、収率37%）、2,2,2-トリフルオロ酢酸塩として調製された。MS（ESI）：690.5（ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ）。

【0508】

実施例 7 4

N-((1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-イル)メチル)-1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド



10

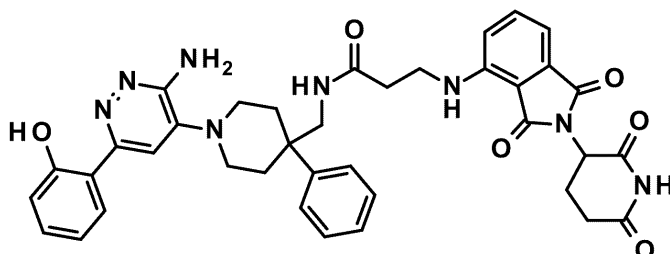
標題化合物は、リガーゼ 15 を使用して実施例 7 1 の工程 d と同様に、淡褐色固体 (12 mg、13.7 μmol 、収率 36%)、2,2,2-トリフルオロ酢酸塩として調製された。MS (ESI): 743.5 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) .

【0509】

実施例 7 5

N-((1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-イル)メチル)-3-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)

20



30

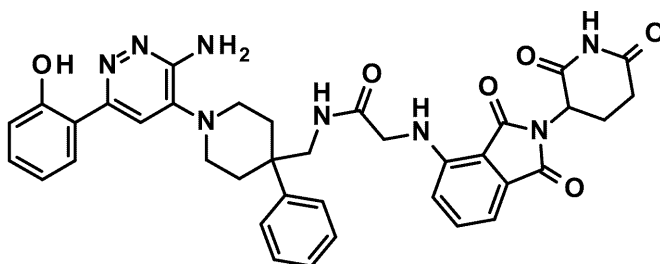
標題化合物は、リガーゼ 43 を使用して実施例 7 1 の工程 d と同様に、淡褐色固体 (14 mg、16.3 μmol 、収率 44%)、2,2,2-トリフルオロ酢酸塩として調製された。MS (ESI): 703.4 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) .

【0510】

実施例 7 6

N-((1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-イル)メチル)-2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)アセトアミド

40



標題化合物は、リガーゼ 49 を使用して実施例 7 1 の工程 d と同様に、淡褐色固体 (15 mg、17.8 μmol 、収率 48%)、2,2,2-トリフルオロ酢酸塩として調製

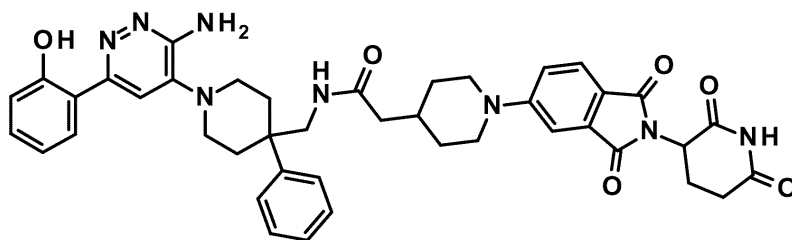
50

された。MS (ESI) : 689.5 ([M+H]⁺) .

【0511】

実施例 77

N-((1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-イル)メチル)-2-(1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド



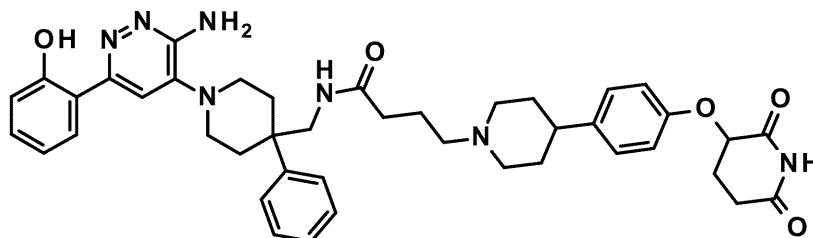
10

標題化合物は、リガーゼ 24 を使用して実施例 71 の工程 d と同様に、淡褐色固体 (15 mg、16.4 μmol、収率 44%)、2,2,2-トリフルオロ酢酸塩として調製された。MS (ESI) : 757.6 ([M+H]⁺) .

【0512】

実施例 78

N-((1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-イル)メチル)-4-(4-(4-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)オキシ)フェニル)ピペリジン-1-イル)ブタンアミド



30

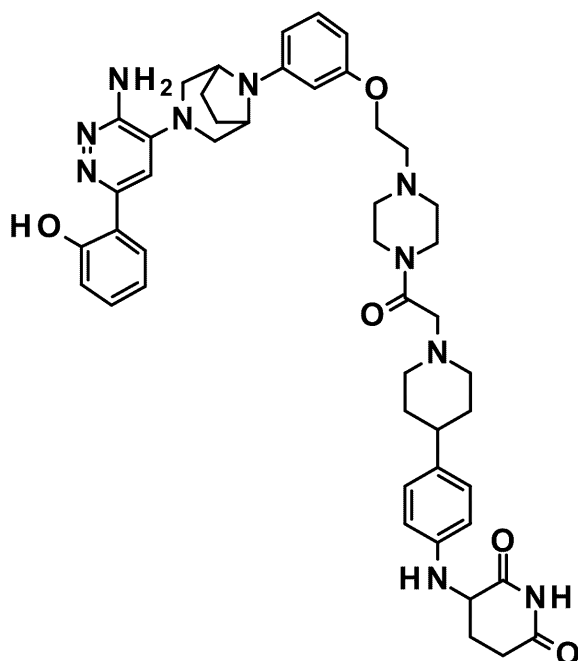
標題化合物は、リガーゼ 39 を使用して実施例 71 の工程 d と同様に、淡褐色固体 (14 mg、15.7 μmol、収率 43%)、2,2,2-トリフルオロ酢酸塩として調製された。MS (ESI) : 732.6 ([M+H]⁺) .

【0513】

実施例 79

rac-3-[4-[1-[2-[4-[2-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル]-4-ピペリジル]アニリノ]ピペリジン-2,6-ジオン

40



10

室温におけるDMSO（1mL）中の2-〔6-アミノ-5-〔8-〔3-（2-ピペラジン-1-イルエトキシ）フェニル〕-3,8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-3-イル〕ピリダジン-3-イル〕フェノール（50mg、99.7 μ mol、1.0当量）、リガーゼ51（38.1mg、99.7 μ mol、1.0当量）及びHATU（79.6mg、209 μ mol、2.1当量）の攪拌溶液に、DIPEA（38.6mg、26.1 μ L、299 μ mol、3.0当量）を加えた。反応混合物を3時間攪拌した。反応混合物をEtOAc/THF（1：1）と水に分配した。層を分離した。水層をEtOAc/THFで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上（DCM/MeOH 0-10%）で精製して、標題化合物（38.7mg、46.7 μ mol、収率47%）を灰白色固体として得た。MS（ESI）：828.1（〔M-H〕⁻）。

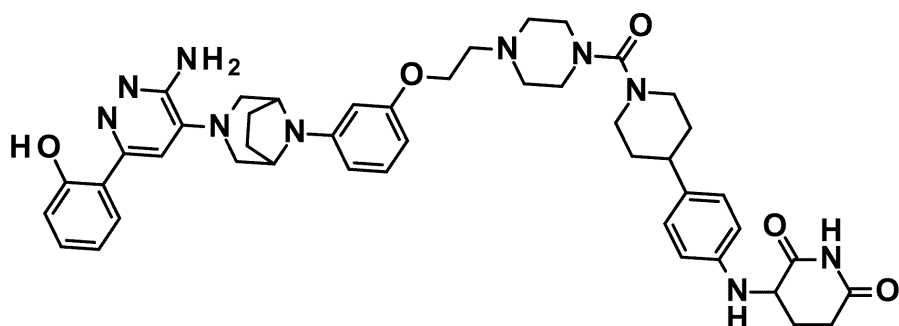
20

30

【0514】

実施例80

rac-3-〔4-〔1-〔4-〔2-〔3-〔3-〔3-アミノ-6-（2-ヒドロキシフェニル）ピリダジン-4-イル〕-3,8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-8-イル〕フェノキシ〕エチル〕ピペラジン-1-カルボニル〕-4-ピペリジル〕アニリノ〕ピペリジン-2,6-ジオン



40

室温におけるDMSO（0.6mL）中の（4-ニトロフェニル）4-〔2-〔3-〔3-〔3-アミノ-6-（2-ヒドロキシフェニル）ピリダジン-4-イル〕-3,8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-8-イル〕フェノキシ〕エチル〕ピペラジン-1-カルボキシレート（35mg、52.5 μ mol、1.0当量）及びリガーゼ50（

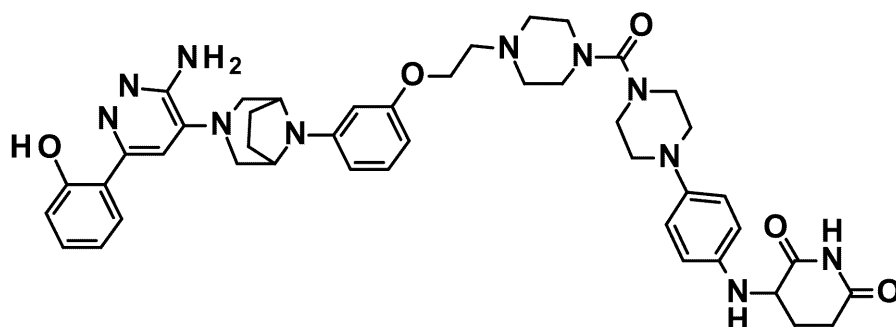
50

18.7 mg、57.7 μmol 、1.1 当量) の攪拌溶液に、DIPEA (17 mg、22.9 μL 、131 μmol 、2.5 当量) を加えた。反応混合物を 115 $^{\circ}\text{C}$ で 24 時間攪拌した。粗物質を分取 HPLC により精製し、続いてシリカカラム上 (DCM/MeOH 0-5%) で精製し、標題化合物 (11 mg、10.5 μmol 、収率 20%) を灰白色固体、ビス-(2, 2, 2-トリフルオロ酢酸) 塩として得た。MS (ESI): 815.4 ($[\text{M}+\text{H}]^{+}$) .

【0515】

実施例 81

rac-3-[4-[4-[4-[2-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-カルボニル]ピペラジン-1-イル]アニリノ]ピペリジン-2, 6-ジオン

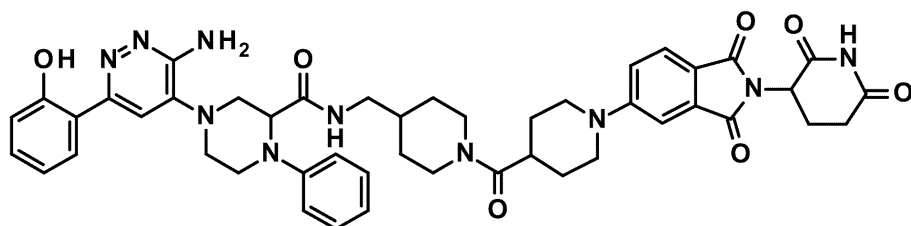


室温における DMSO (0.6 mL) 中の (4-ニトロフェニル) 4-[2-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-カルボキシレート (35 mg、52.5 μmol 、1.0 当量) 及びリガーゼ 53 (18.8 mg、57.7 μmol 、1.1 当量) の攪拌溶液に、DIPEA (17 mg、22.9 μL 、131 μmol 、2.5 当量) を加えた。反応混合物を 115 $^{\circ}\text{C}$ で 24 時間攪拌した。粗物質を分取 HPLC により精製し、続いてシリカカラム上 (DCM/MeOH 0-5%) で精製し、標題化合物 (7 mg、6.7 μmol 、収率 13%) を灰白色固体、ビス-(2, 2, 2-トリフルオロ酢酸) 塩として得た。MS (ESI): 816.4 ($[\text{M}+\text{H}]^{+}$) .

【0516】

実施例 82

4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-N-(1-(1-(2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-1-フェニルピペラジン-2-カルボキサミド



a) カリウム 4-(3-アミノ-6-クロロ-ピリダジン-4-イル)-1-フェニル-ピペラジン-2-カルボキシレート

DMA (6 mL) 中の 1-フェニルピペラジン-2-カルボン酸二塩酸塩 (590 mg

、2.12 mmol、1.1当量)及び4-ブロモ-6-クロロピリダジン-3-アミン (400 mg、1.92 mmol、1.0当量)の混合物に、 K_2CO_3 (530 mg、3.84 mmol、2.0当量)を加えた。反応混合物を120℃で20時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、標題化合物 (600 mg、1.80 mmol、収率94%)を褐色油状物として得た。MS (ESI): 334.2 ($[M+H]^+$)。

【0517】

b) tert-ブチル 4-[[[4-(3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル)-1-フェニルピペラジン-2-カルボニル]アミノ]メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート

DMF (5 mL) 中のカリウム 4-(3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル)-1-フェニルピペラジン-2-カルボキシレート (400 mg、1.2 mmol、1.0当量)、HATU (684 mg、1.8 mmol、1.5当量)及びDIPEA (774 mg、1.05 mL、5.99 mmol、5.0当量)の溶液に、tert-ブチル 4-(アミノメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (385 mg、1.8 mmol、1.5当量)を加えた。反応混合物を室温で5時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (ヘプタン/EtOAc 0-100%)で精製して、標題化合物 (500 mg、945 μ mol、収率79%)を褐色固体として得た。MS (ESI): 530.0 ($[M+H]^+$)。

【0518】

c) tert-ブチル 4-[[[4-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-1-フェニルピペラジン-2-カルボニル]アミノ]メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート

脱気したジオキサン (3 mL)と水 (0.3 mL)の混合物中のtert-ブチル 4-((4-(3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル)-1-フェニルピペラジン-2-カルボキサミド)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (60 mg、113 μ mol、1.0当量)、(2-ヒドロキシフェニル)ボロン酸 (31.2 mg、226 μ mol、2.0当量)、 K_2CO_3 (46.9 mg、340 μ mol、3.0当量)及びRuPhos Pd G3 (4.73 mg、5.66 μ mol、0.05当量)の懸濁液を、アルゴン下で110℃で2時間攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機層を合わせ、水及びブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (ヘプタン/EtOAc 0-100%)で精製して、標題化合物 (35 mg、60 μ mol、収率53%)を褐色泡状物として得た。MS (ESI): 588.5 ($[M+H]^+$)。

【0519】

d) 4-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-1-フェニル-N-(4-ピペリジルメチル)ピペラジン-2-カルボキサミド

DCM (3 mL) 中のtert-ブチル 4-((4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-1-フェニルピペラジン-2-カルボキサミド)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (80 mg、136 μ mol、1.0当量)の冷却 (0℃) 溶液に、ジオキサン中の4M HCl (102 μ L、408 μ mol、3.0当量)を加えた。反応混合物を室温に到達させ、20時間攪拌した。反応混合物を濾過し、固体を真空中で乾燥させて、標題化合物 (70 mg、133 μ mol、収率100%)を白色固体、塩酸塩として得た。MS (ESI): 488.4 ($[M+H]^+$)。

【0520】

e) 4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-N-(1-(1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-1-フェニルピペラジン-2-カルボキサミド

リガーゼ15 (10 mg、25.9 μ mol、1.0当量)を乾燥DMF (200 μ L)に溶解した。DIPEA (8.38 mg、11.3 μ L、64.9 μ mol、2.5当

10

20

30

40

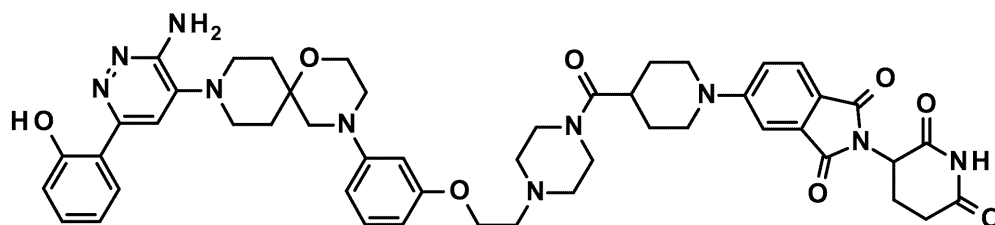
50

量) 及び H A T U (1 1 . 8 m g 、 3 1 . 1 μ m o l 、 1 . 2 当量) を加え、混合物を室温で 1 0 分間攪拌した。4 - (3 - アミノ - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピリダジン - 4 - イル) - 1 - フェニル - N - (ピペリジン - 4 - イルメチル) ピペラジン - 2 - カルボキサミド、塩酸塩 (1 3 . 6 m g 、 2 5 . 9 μ m o l 、 1 . 0 当量) を加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を分取 H P L C により直接精製して、標題化合物 (7 . 5 m g 、 7 . 7 4 μ m o l 、 収率 2 9 %) を明黄色固体、2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩として得た。M S (E S I) : 8 5 5 . 7 ([M + H] ⁺) .

【 0 5 2 1 】

実施例 8 3

5 - (4 - (4 - (2 - (3 - (9 - (3 - アミノ - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピリダジン - 4 - イル) - 1 - オキサ - 4 , 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカン - 4 - イル) フェノキシ) エチル) ピペラジン - 1 - カルボニル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン



10

20

a) t e r t - ブチル 4 - [2 - (3 - ブロモフェノキシ) エチル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート

T H F (2 5 m L) 中の 3 - ブロモフェノール (1 . 5 g 、 8 . 6 7 m m o l 、 1 . 0 当量) 、 t e r t - ブチル 4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (2 . 2 g 、 9 . 5 4 m m o l 、 1 . 1 当量) 及びトリフェニルホスフィン (2 . 5 g 、 9 . 5 4 m m o l 、 1 . 1 当量) の溶液に、ジ - t e r t - ブチルアゾジカルボキシレート (2 . 2 g 、 9 . 5 4 m m o l 、 1 . 1 当量) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を E t O A c に注ぎ、水及びブラインで洗浄した。有機層を、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (ヘプタン / E t O A c 0 - 5 0 %) で精製して、標題化合物 (2 . 9 3 g 、 7 . 6 m m o l 、 収率 8 8 %) を無色油状物として得た。M S (E S I) : 3 8 7 . 1 ([M + H] ⁺) .

30

【 0 5 2 2 】

b) ベンジル 4 - [3 - [2 - (4 - t e r t - ブトキシカルボニルピペラジン - 1 - イル) エトキシ] フェニル] - 1 - オキサ - 4 , 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカン - 9 - カルボキシレート

酢酸パラジウム (I I) (3 3 m g 、 1 4 7 μ m o l 、 0 . 2 当量) と R u p h o s (3 4 . 3 m g 、 7 3 . 4 μ m o l 、 0 . 1 0 当量) を、アルゴン下で脱気したトルエン (4 m L) 中で合わせた。反応混合物を 5 0 ° C に加熱し、2 0 分間攪拌した。アルゴンでフラッシュされた別のフラスコで、t e r t - ブチル 4 - (2 - (3 - ブロモフェノキシ) エチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (2 8 3 m g 、 7 3 4 μ m o l 、 当量 : 1 . 0 0) 、 ベンジル 1 - オキサ - 4 , 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカン - 9 - カルボン酸塩酸塩 (3 0 0 m g 、 7 3 4 μ m o l 、 当量 : 1) 及びナトリウム t e r t - ブトキシド (2 1 2 m g 、 2 . 2 m m o l 、 3 . 0 当量) を、アルゴン下で脱気したトルエン (4 m L) 中で合わせた。反応混合物を 5 0 ° C に加熱し、触媒反応混合物をシリンジを介して加えた。反応混合物を 1 0 0 ° C で 1 6 時間攪拌した。反応混合物を飽和 N a H C O ₃ に注ぎ、E t O A c で抽出した。有機層を合わせ、水及びブラインで洗浄した。有機層を N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (ヘプタン / E t O A c 0 - 1 0 0 %) で精製して、標題化合物 (3 3 0 m g 、 5 5 5 μ m o l 、 収率 6 8 %) を淡褐色油状物として得た。M S (E S I) : 5 9 5 . 4 ([M + H] ⁺) .

40

50

【0523】

c) tert-ブチル 4- [2- [3- (1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン-4-イル) フェノキシ] エチル] ピペラジン-1-カルボキシレート

メタノール (5 mL) 中のベンジル 4- (3- (2- (4- (tert-ブトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) エトキシ) フェニル) -1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン-9-カルボキシレート (500 mg、841 μ mol、1.0 当量) の溶液に、10%パラジウム炭 (palladium on charcoal) (89.5 mg、84.1 μ mol、0.1 当量) を加えた。反応混合物を、 H_2 (バルーン) 下で室温で3時間激しく攪拌した。触媒を濾過により収集し、メタノールで洗浄した。濾液を濃縮して、標題化合物 (390 mg、840 μ mol、収率100%) を淡褐色油状物として得た。MS (ESI) : 461.4 ([M+H]⁺) .

10

【0524】

d) tert-ブチル 4- [2- [3- [9- (3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル) -1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン-4-イル] フェノキシ] エチル] ピペラジン-1-カルボキシレート

DMA (6 mL) 中の4-ブromo-6-クロロピリダジン-3-アミン (180 mg、864 μ mol、1.0 当量) 及び tert-ブチル 4- (2- (3- (1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン-4-イル) フェノキシ) エチル) ピペラジン-1-カルボキシレート (398 mg、864 μ mol、1.0 当量) の攪拌溶液に、炭酸カリウム (239 mg、1.73 mmol、2.0 当量) を加えた。反応混合物を110°Cに加熱し、16時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機層を合わせ、飽和NaHCO₃、水及びブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (DCM/MeOH 0-10%) で精製して、標題化合物 (340 mg、578 μ mol、収率57%) を褐色油状物として得た。MS (ESI) : 588.4 ([M+H]⁺) .

20

【0525】

e) tert-ブチル 4- [2- [3- [9- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] -1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン-4-イル] フェノキシ] エチル] ピペラジン-1-カルボキシレート

脱気したジオキサン (10 mL) と水 (1 mL) の混合物中で、tert-ブチル 4- (2- (3- (9- (3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル) -1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン-4-イル) フェノキシ) エチル) ピペラジン-1-カルボキシレート (340 mg、578 μ mol、1.0 当量)、(2-ヒドロキシフェニル) ボロン酸 (199 mg、1.45 mmol、2.5 当量) 及び炭酸カリウム (240 mg、1.73 mmol、3.0 当量) 及び RuPhos Pd G3 (24.2 mg、28.9 μ mol、0.05 当量) の懸濁液を、120°Cで16時間攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機層を合わせ、水及びブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (DCM/MeOH 0-5%) で精製して、標題化合物 (120 mg、186 μ mol、収率29%) を黄色固体として得た。MS (ESI) : 646.5 ([M+H]⁺) .

30

40

【0526】

f) 2- [6-アミノ-5- [4- [3- (2-ピペラジン-1-イルエトキシ) フェニル] -1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン-9-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール

DCM (3 mL) 中の tert-ブチル 4- (2- (3- (9- (3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル) -1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン-4-イル) フェノキシ) エチル) ピペラジン-1-カルボキシレート (120 mg、186 μ mol、1.0 当量) の冷却 (0°C) 溶液に、ジオキサン中の4M HCl (139 μ L、557 μ mol、3.0 当量) を加えた。反応混合物を室

50

温に到達させ、20時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、標題化合物(100 mg、183 μmol 、収率95%)を白色固体、塩酸塩として得た。MS(ESI): 546.4 ([M+H]⁺)。

【0527】

g) 5-(4-(4-(2-(3-(9-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-4-イル)フェノキシ)エチル)ピペラジン-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオンリガーゼ15(10 mg、25.9 μmol 、1.0当量)を乾燥DMF(200 μL)に溶解した。DIPEA(8.38 mg、11.3 μL 、64.9 μmol 、2.5当量)及びHATU(11.8 mg、31.1 μmol 、1.2当量)を加え、混合物を室温で10分間攪拌した。2-(6-アミノ-5-(4-(3-(2-(ピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール塩酸塩(15.1 mg、25.9 μmol 、1.0当量)を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を分取HPLC(塩基性)によって直接精製して、標題化合物(6.7 mg、7.34 μmol 、収率28%)を淡黄色固体として得た。MS(ESI): 913.7 ([M+H]⁺)。

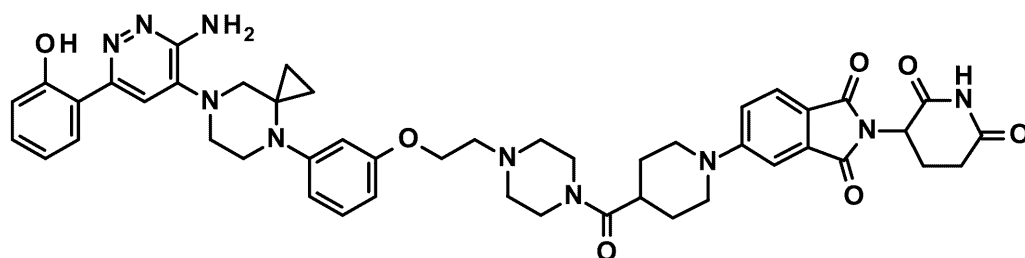
10

【0528】

実施例84

5-(4-(4-(2-(3-(7-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-イル)フェノキシ)エチル)ピペラジン-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン

20



30

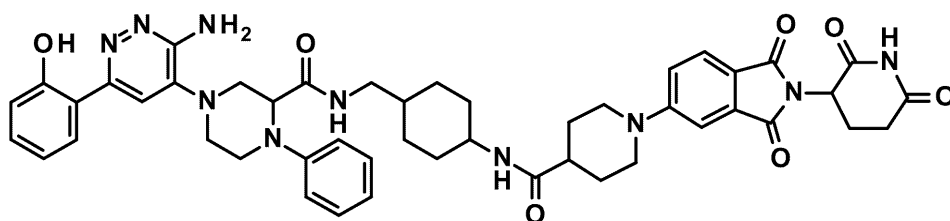
標題化合物は、リガーゼ15を使用して実施例5の工程fと同様に、明黄色固体(5.9 mg、6.79 μmol 、収率26%)として調製された。MS(ESI): 869.6 ([M+H]⁺)。

【0529】

実施例85

4-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-N-[[4-[1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドール-5-イル]ピペリジン-4-カルボニル]アミノ]シクロヘキシル]メチル]-1-フェニルピペラジン-2-カルボキサミド

40



a) ベンジル3-[[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシル]メチル]-1-フェニルピペラジン-2-カルボキサミド

50

チルカルバモイル] - 4 - フェニル - ピペラジン - 1 - カルボキシレート

DMF (8 mL) 中の 4 - ((ベンジルオキシ) カルボニル) - 1 - フェニルピペラジン - 2 - カルボン酸 (700 mg、2.06 mmol、1.0 当量)、HATU (977 mg、2.57 mmol、1.25 当量) 及び DIPEA (1.33 g、1.80 mL、10.3 mmol、5.0 当量) の溶液に、rac-tert-ブチル (-4 - (アミノメチル) シクロヘキシル) カルバメート (517 mg、2.26 mmol、1.1 当量) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (ヘプタン/EtOAc 0-100%) で精製して、標題化合物 (435 mg、790 µmol、収率 38%) を白色泡状物として得た。MS (ESI): 551.4 ([M+H]⁺) .

10

[0530]

b) tert-ブチル N - [4 - [[(1 - フェニルピペラジン - 2 - カルボニル) アミノ] メチル] シクロヘキシル] カルバメート

メタノール (10 mL) 中のベンジル 3 - (((-4 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) シクロヘキシル) メチル) カルバモイル) - 4 - フェニルピペラジン - 1 - カルボキシレート (435 mg、790 µmol、1.0 当量) の溶液に、10% パラジウム炭 (palladium on charcoal) (84.1 mg、79 µmol、0.1 当量) を加えた。反応混合物を、H₂ (バルーン) 下で室温で 24 時間激しく攪拌した。触媒を濾過により収集し、メタノールで洗浄した。濾液を濃縮して、標題化合物 (320 mg、769 µmol、収率 97%) を灰色泡状物として得た。MS (ESI): 417.4 ([M+H]⁺) .

20

[0531]

c) tert-ブチル N - [4 - [[[4 - (3 - アミノ - 6 - クロロ - ピリダジン - 4 - イル) - 1 - フェニル - ピペラジン - 2 - カルボニル] アミノ] メチル] シクロヘキシル] カルバメート

DMA (4 mL) 中の 4 - ブロモ - 6 - クロロピリダジン - 3 - アミン (173 mg、832 µmol、1.0 当量) 及び rac-tert-ブチル ((1r, 4r) - 4 - ((1 - フェニルピペラジン - 2 - カルボキサミド) メチル) シクロヘキシル) カルバメート (315 mg、756 µmol、1.0 当量) の攪拌溶液に、炭酸カリウム (523 mg、3.78 mmol、5.0 当量) を加えた。反応混合物を 110 °C に加熱し、20 時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、EtOAc で抽出した。有機層を合わせ、飽和 NaHCO₃、水及びブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (ヘプタン/EtOAc 0-100%) で精製して、標題化合物 (85 mg、156 µmol、収率 19%) を淡褐色固体として得た。MS (ESI): 544.4 ([M+H]⁺) .

30

[0532]

d) tert-ブチル N - [4 - [[[4 - [3 - アミノ - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピリダジン - 4 - イル] - 1 - フェニル - ピペラジン - 2 - カルボニル] アミノ] メチル] シクロヘキシル] カルバメート

脱気したジオキサン (8 mL) と水 (0.8 mL) の混合物中の tert-ブチル N - [4 - [[[4 - (3 - アミノ - 6 - クロロ - ピリダジン - 4 - イル) - 1 - フェニル - ピペラジン - 2 - カルボニル] アミノ] メチル] シクロヘキシル] カルバメート (85 mg、156 µmol、1.0 当量)、(2 - ヒドロキシフェニル) ボロン酸 (53.9 mg、391 µmol、2.5 当量)、炭酸カリウム (64.8 mg、469 µmol、3.0 当量) 及び RuPhos Pd G3 (6.53 mg、7.81 µmol、0.05 当量) の懸濁液を、アルゴン下で 110 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ に注ぎ、EtOAc で抽出した。有機層を合わせ、水及びブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (ヘプタン/EtOAc 0-100%) で精製して、標題化合物 (55 mg、91 µmol、収率 58%) を灰白色固体として得た。MS (ESI): 602.5 ([M+H]⁺) .

40

50

【0533】

e) N-[(4-アミノシクロヘキシル)メチル]-4-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-1-フェニルピペラジン-2-カルボキサミド

DCM (2 mL) 中の tert-ブチル-(4-((4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-1-フェニルピペラジン-2-カルボキサミド)メチル)シクロヘキシル)カルバメート (50 mg、83.1 μ mol、1.0 当量) の冷却 (0 °C) 溶液に、ジオキサン中の 4 M HCl (104 μ L、415 μ mol、5.0 当量) を加えた。反応混合物を室温に到達させ、16 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、標題化合物 (40 mg、74 μ mol、収率 89 %) を白色固体、塩酸塩として得た。MS (ESI) : 502.4 ([M+H]⁺) .

10

【0534】

f) 4-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-N-[[4-[1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドール-5-イル]ピペリジン-4-カルボニル]アミノ]シクロヘキシル]メチル]-1-フェニルピペラジン

リガーゼ 15 (10 mg、25.9 μ mol、1.0 当量) を乾燥 DMF (200 μ L) に溶解した。DIPEA (8.38 mg、11.3 μ L、64.9 μ mol、2.5 当量) 及び HATU (11.8 mg、31.1 μ mol、1.2 当量) を加え、混合物を室温で 10 分間攪拌した。4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-N-((4-アミノシクロヘキシル)メチル)-1-フェニルピペラジン-2-カルボキサミド、塩酸塩 (14 mg、25.9 μ mol、1.0 当量) を加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を分取 HPLC により精製して、標題化合物 (9.6 mg、11 μ mol、収率 42 %) を明黄色固体として得た。MS (ESI) : 869.4 ([M+H]⁺) .

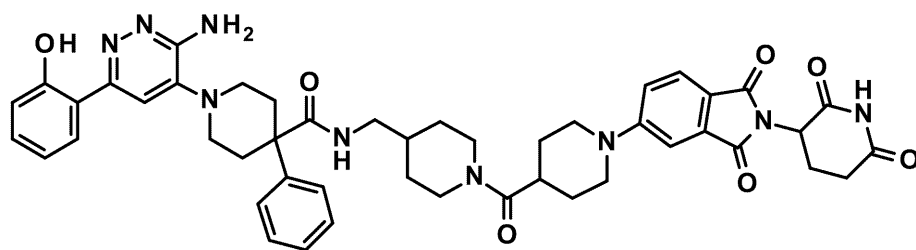
20

【0535】

実施例 86

1-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-N-[[1-[1-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル]ピペリジン-4-カルボニル]-4-ピペリジル]メチル]-4-フェニルピペリジン-4-カルボキサミド

30



a) ベンジル 4-[(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)メチルカルバモイル]-4-フェニルピペリジン-1-カルボキシレート

40

DMF (3 mL) 中の 1-((ベンジルオキシ)カルボニル)-4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸 (300 mg、884 μ mol、1.0 当量)、HATU (420 mg、1.1 mmol、1.25 当量) 及び DIPEA (571 mg、772 μ L、4.42 mmol、5.0 当量) の溶液に、tert-ブチル 4-(アミノメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (227 mg、224 μ L、1.06 mmol、1.2 当量) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (ヘプタン/EtOAc 0-100 %) で精製して、標題化合物 (450 mg、841 μ mol、収率 95 %) を黄色油状物として得た。MS (ESI) : 536.5 ([M+H]⁺) .

50

【0536】

b) *tert*-ブチル 4-[[(4-フェニルピペリジン-4-カルボニル) アミノ] メチル] ピペリジン-1-カルボキシレート

メタノール (6 mL) 中のベンジル 4-((1-(*tert*-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イル) メチル) カルバモイル)-4-フェニルピペリジン-1-カルボキシレート (580 mg、1.08 mmol、1.0 当量) の溶液に、10% パラジウム炭 (palladium on charcoal) (115 mg、108 μ mol、0.1 当量) を加えた。反応混合物を、 H_2 (バルーン) 下で室温で 24 時間激しく攪拌した。触媒を濾過により収集し、メタノールで洗浄した。濾液を濃縮して、標題化合物 (95 mg、180 μ mol、収率 91%) を白色固体として得た。MS (ESI) : 402.4 ([M+H]⁺) .

10

【0537】

c) *tert*-ブチル 4-[[[1-(3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル)-4-フェニル-ピペリジン-4-カルボニル] アミノ] メチル] ピペリジン-1-カルボキシレート

DMSO (4 mL) 中の 4-ブromo-6-クロロピリダジン-3-アミン (226 mg、1.08 mmol、1.1 当量) 及び *tert*-ブチル 4-((4-フェニルピペリジン-4-カルボキサミド) メチル) ピペリジン-1-カルボキシレート (395 mg、984 μ mol、1.0 当量) の溶液に、炭酸カリウム (680 mg、4.92 mmol、5.0 当量) を加え、反応混合物を 110°C で 16 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、飽和 $NaHCO_3$ に注ぎ、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (DCM/MeOH 0-10%) で精製して、標題化合物 (365 mg、691 μ mol、収率 70%) を褐色固体として得た。MS (ESI) : 529.4 ([M+H]⁺) .

20

【0538】

d) *tert*-ブチル 4-[[[1-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-4-フェニル-ピペリジン-4-カルボニル] アミノ] メチル] ピペリジン-1-カルボキシレート

脱気したジオキサン (6 mL) と水 (0.6 mL) の混合物中の *tert*-ブチル 4-((1-(3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-カルボキサミド) メチル) ピペリジン-1-カルボキシレート (360 mg、680 μ mol、1.0 当量)、(2-ヒドロキシフェニル) ボロン酸 (235 mg、1.7 mmol、2.5 当量)、 K_2CO_3 (282 mg、2.04 mmol、3.0 当量) 及び RuPhos Pd G3 (28.5 mg、34 μ mol、0.05 当量) の懸濁液を、アルゴン下で 110°C で 2 時間攪拌した。反応混合物を飽和 $NaHCO_3$ に注ぎ、EtOAc で抽出した。有機層を合わせ、水及びブラインで洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (DCM/MeOH 0-5%) で精製して、標題化合物 (300 mg、512 μ mol、収率 75%) を褐色泡状物として得た。MS (ESI) : 476.4 ([M+H]⁺) .

30

【0539】

e) 1-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-4-フェニル-N-(4-ピペリジンメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド

DCM (5 mL) 中の *tert*-ブチル 4-((1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-カルボキサミド) メチル) ピペリジン-1-カルボキシレート (300 mg、511 μ mol、1.0 当量) の冷却 (0°C) 溶液に、ジオキサン中の 4M HCl (511 μ L、2.05 μ mol、4.0 当量) を加えた。反応混合物を室温に到達させ、16 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、固体を真空中で乾燥させて、標題化合物 (200 mg、383 μ mol、収率 75%) を白色固体、塩酸塩として得た。MS (ESI) : 487.4 ([M+H]⁺) .

40

50

【0540】

f) 1- [3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-N- [[1- [1- [2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1, 3-ジオキソイソインドリン-5-イル] ピペリジン-4-カルボニル]-4-ピペリジル] メチル]-4-フェニル-ピペリジン-4-カルボキサミド

リガーゼ15 (10 mg、25.9 μmol、1.0 当量) を乾燥 DMF (200 μL) に溶解した。DIPEA (8.38 mg、11.3 μL、64.9 μmol、2.5 当量) 及び HATU (11.8 mg、31.1 μmol、1.2 当量) を加え、混合物を室温で10分間攪拌した。1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-4-フェニル-N-(ピペリジン-4-イルメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド塩酸塩 (13.6 mg、25.9 μmol、1.0 当量) を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を分取 HPLC により直接精製して、標題化合物 (19.6 mg、20.2 μmol、収率 78%) を明黄色固体、2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩として得た。MS (ESI): 854.6 ([M+H]⁺) .

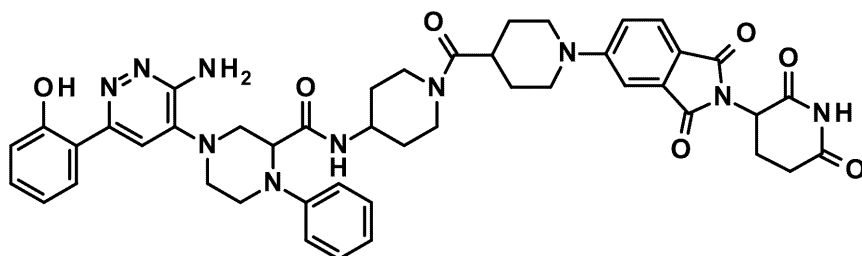
10

【0541】

実施例 87

4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-N-(1-(1-(2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1-フェニルピペラジン-2-カルボキサミド

20



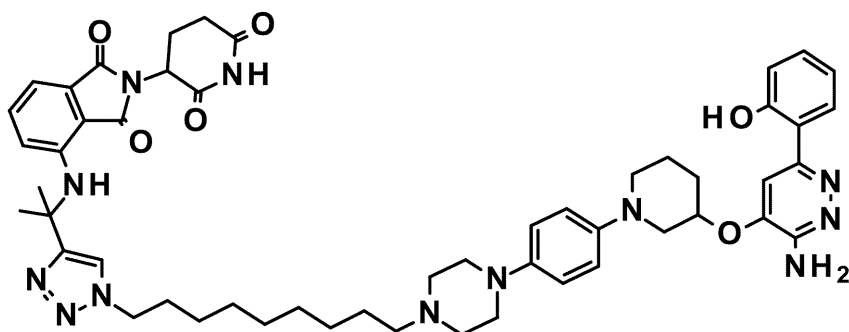
標題化合物は、リガンド15を使用して実施例53の工程fと同様に、黄色固体 (11.8 mg、12.4 μmol、収率 47%)、(2, 2, 2-トリフルオロ酢酸) 塩として調製された。MS (ESI): 841.7 ([M+H]⁺) .

30

【0542】

実施例 88

4- [[1- [1- [9- [4- [4- [3- [3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル] オキシ-1-ピペリジル] フェニル] ピペラジン-1-イル] ノニル] トリアゾール-4-イル]-1-メチル-エチル] アミノ]-2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) イソインドリン-1, 3-ジオン



40

THF (6 mL) 中の 2- [6-アミノ-5- [[1- (4-ピペラジン-1-イルフ

50

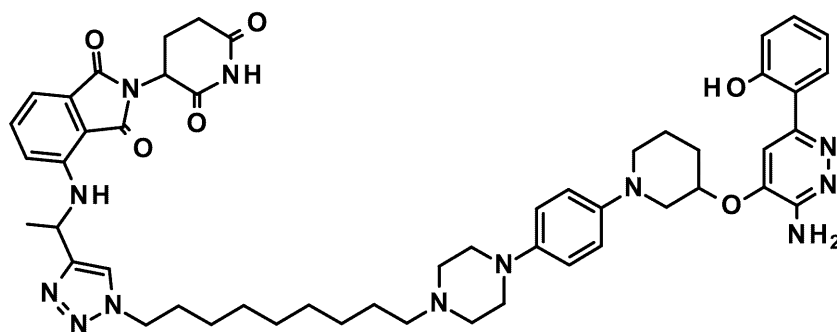
エニル) - 3 - ピペリジル] オキシ] ピリダジン - 3 - イル] フェノール (50 mg、111 μmol) の溶液に、リガーゼ 29 (58 mg、111 μmol)、トリメチル (フェニル) シラン (15 mg、134 μmol) を加え、続いてジブチルスズジクロリド (34 mg、111 μmol 、25 μL) を加え、反応混合物を 80°C に 16 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物を分取 HPLC により精製して、標題化合物 (13.9 mg、14.2 μmol 、収率 12%) を明黄色固体、トリフルオロ酢酸塩として得た。MS (ESI) : 952.8 ($[\text{M} + \text{H}]^+$) .

【0543】

10

実施例 89

4 - [1 - [1 - [9 - [4 - [4 - [3 - [3 - アミノ - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピリダジン - 4 - イル] オキシ - 1 - ピペリジル] フェニル] ピペラジン - 1 - イル] ノニル] トリアゾール - 4 - イル] エチルアミノ] - 2 - (2, 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン



20

THF (6 mL) 中の 2 - [6 - アミノ - 5 - [[1 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニル) - 3 - ピペリジル] オキシ] ピリダジン - 3 - イル] フェノール (40 mg、89 μmol) の溶液に、リガーゼ 30 (45 mg、89 μmol)、トリメチル (フェニル) シラン (12 mg、107 μmol) を加え、続いてジブチルスズジクロリド (27 mg、90 μmol 、20 μL) を加え、反応混合物を 80°C に 16 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物を分取 HPLC により精製して、標題化合物 (16.8 mg、17 μmol 、収率 19%) を明黄色固体、トリフルオロ酢酸塩として得た。MS (ESI) : 938.8 ($[\text{M} + \text{H}]^+$) .

30

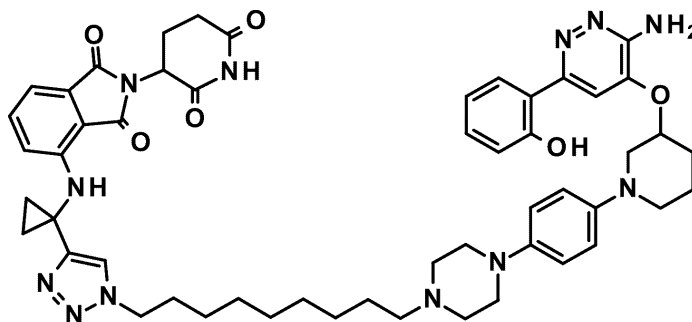
【0544】

実施例 90

4 - [[1 - [1 - [9 - [4 - [4 - [3 - [3 - アミノ - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピリダジン - 4 - イル] オキシ - 1 - ピペリジル] フェニル] ピペラジン - 1 - イル] ノニル] トリアゾール - 4 - イル] シクロプロピル] アミノ] - 2 - (2, 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン

40

50



10

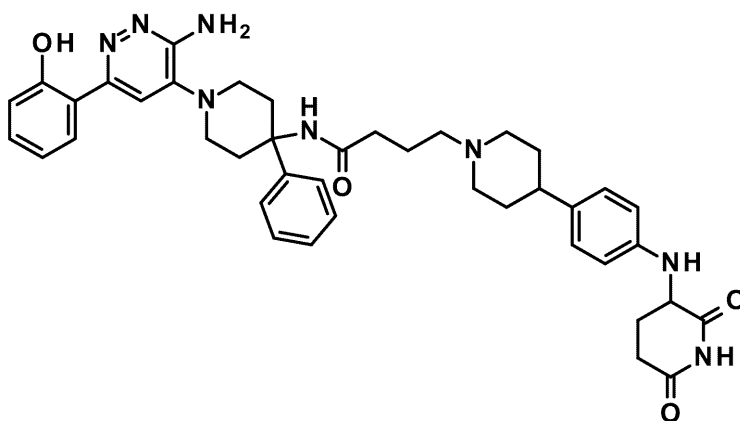
THF (5 mL) 中の 2-[6-アミノ-5-[[1-(4-ピペラジン-1-イルフェニル)-3-ピペリジル]オキシ]ピリダジン-3-イル]フェノール (50 mg、89 μmol 、TFA 塩) 及びリガーゼ 31 (122 mg、89 μmol) の溶液に、ジブチルスズジクロリド (27 mg、89 μmol 、19 μL) を加え、続いてトリメチル(フェニル)シラン (12 mg、107.23 μmol) を加え、反応混合物を 80°C に 16 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物を分取 HPLC により精製して、標題化合物 (4.42 mg、4.4 μmol 、収率 5%) を薄緑色固体、トリフルオロ酢酸塩として得た。MS (ESI): 951.3 ($[M+H]^+$).

20

【0545】

実施例 91

N-[1-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-4-フェニル-4-ピペリジル]-4-[4-[4-[(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)アミノ]フェニル]-1-ピペリジル]ブタンアミド



30

a) tert-ブチル (1-(3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-イル) カルバメート

40

封管中で DMA (9 mL) 中、4-ブromo-6-クロロピリダジン-3-アミン (870 mg、4.17 mmol、1.0 当量) を、tert-ブチル (4-フェニルピペリジン-4-イル) カルバメート (1.38 g、5.01 mmol、1.2 当量) 及び K_2CO_3 (1.44 g、10.4 mmol、2.5 当量) と合わせた。反応物を 120°C に加熱し、2 時間攪拌した。溶媒を蒸発させた。粗残留物を溶離液としてシリカカラム (DCM/MeOH 0-20%) で精製して、標題化合物 (1.34 g、3.33 mmol、収率 79%) を灰白色固体として得た。MS (ESI): 404.4 ($[M+H]^+$).

【0546】

b) tert-ブチル (1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジ

50

ン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-イル)カルバメート

1, 4-ジオキサン (12 mL) 及び水 (1.2 mL) 中、tert-ブチル (1-(3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-イル)カルバメート (1.34 g、3.32 mmol、1.0 当量) を、(2-ヒドロキシフェニル) ボロン酸 (915 mg、6.64 mmol、2.0 当量)、RuPhos Pd G3 (139 mg、166 μmol、0.05 当量) 及び炭酸カリウム (1.15 g、8.29 mmol、2.5 当量) と合わせた。反応物をアルゴンでパージし、120℃に加熱し、2時間攪拌した。EtOAcを加え、混合物を水で抽出した。有機層に明黄色の沈殿物が形成された。水層を除去し、沈殿物が溶解するまでDCM/メタノール (9:1) を有機層に加えた。次いで、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗残留物を溶離液としてシリカカラム (DCM/MeOH 0-10%) で精製して、標題化合物 (1.32 g、2.8 mmol、収率86%) をオレンジ色固体として得た。MS (ESI): 462.4 ([M+H]⁺) .

10

【0547】

c) 2-(6-アミノ-5-(4-アミノ-4-フェニルピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール

ジオキサン中の4M HCl (3.57 mL、14.3 mmol、5.0 当量) に、DCM (13 mL) 中のtert-ブチル (1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-イル)カルバメート (1.32 g、2.86 mmol、1.0 当量) の紫色の溶液を室温に加えた。添加中、溶液はゆっくりとオレンジ色に変わり、次に黄色に変わり、最終的に黄色の沈殿物が形成された。攪拌を一晩続けた。水性飽和NaHCO₃をpH=8になるまで加え、混合物をEtOAcで抽出した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、標題化合物 (1.02 g、2.8 mmol、収率99%) をオレンジ色の固体として得た。MS (ESI): 363.4 ([M+H]⁺) .

20

【0548】

d) N-(1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-イル)-4-(4-(4-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-1-イル)ブタンアミド

DMF (600 μL) 中、2-(6-アミノ-5-(4-アミノ-4-フェニルピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール (60 mg、166 μmol、1.0 当量) を、リガーゼ52 (74.8 mg、183 μmol、1.1 当量)、HATU (126 mg、332 μmol、2.0 当量) 及びDIPEA (107 mg、145 μL、830 μmol、5.0 当量) と合わせた。褐色溶液を周囲温度で2時間攪拌し、次いで分取HPLCにより精製して、標題化合物 (40.2 mg、42.5 μmol、収率25%) を白色固体、ビス-(2, 2, 2-トリフルオロ酢酸) 塩として得た。MS (ESI): 717.3866 ([M+H]⁺) .

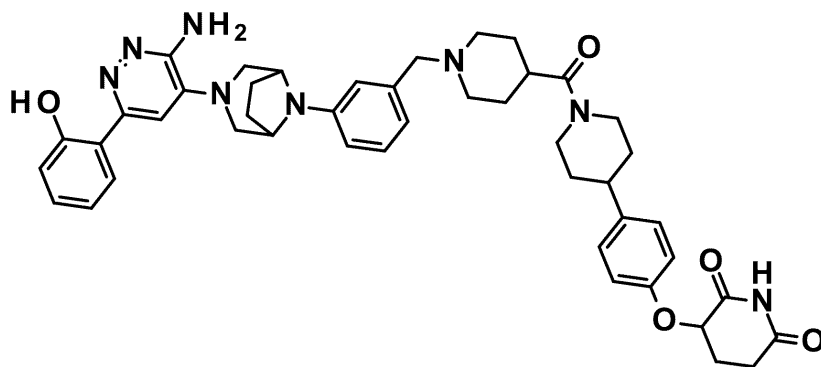
30

【0549】

実施例92

rac-3-[4-[1-[1-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェニル]メチル]ピペリジン-4-カルボニル]-4-ピペリジル]フェノキシ]ピペリジン-2, 6-ジオン

40



10

a) *tert*-ブチル 8-[3-[(4-メトキシカルボニル-1-ピペリジル)メチル]フェニル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート *tert*-BuOH (8 mL) 中の *tert*-ブチル 3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート (CAS 201162-53-0、785 mg、3.7 mmol、1.1 当量) 及びメチル 1-(3-ブロモベンジル)ピペリジン-4-カルボキシレート (CAS 1057273-30-9、1.05 g、3.36 mmol、1.0 当量) の攪拌懸濁液に、 K_2CO_3 (930 mg、6.73 mmol、2.0 当量) を加えた。反応混合物をアルゴンで 10 分間脱気した。RuPhos Pd G3 (281 mg、336 μ mol、0.1 当量) を加えた。反応混合物を 115℃で 7 時間攪拌した。次いで反応混合物を室温に冷却し、EtOAc/THF (2:1) に注ぎ、水及びブラインで順次洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (ヘプタン/EtOAc 0-80%) で精製して、標題化合物 (1.04 g、2.34 mmol、収率 70%) を黄色固体として得た。MS (ESI): 444.4 ([M+H]⁺) .

20

【0550】

b) メチル 1-[[3-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)フェニル]メチル]ピペリジン-4-カルボキシレート

室温における DCM (8 mL) 中の *tert*-ブチル 8-[3-[(4-メトキシカルボニル-1-ピペリジル)メチル]フェニル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート (1.04 g、2.34 mmol、1.0 当量) の攪拌溶液に、TFA (5.35 g、3.61 mL、46.9 mmol、20.0 当量) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc/THF (2:1) に注ぎ、0.5 N NaOH 水溶液及びブラインで洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空中で濃縮して、標題化合物 (0.96 g、2.35 mmol、収率 100%) を得た。MS (ESI): 344.3 ([M+H]⁺) .

30

【0551】

c) メチル 1-[[3-[3-(3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェニル]メチル]ピペリジン-4-カルボキシレート

40

室温における DMSO (4 mL) 中のメチル 1-[[3-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)フェニル]メチル]ピペリジン-4-カルボキシレート (0.96 g、2.35 mmol、1.0 当量) 及び 4-ブロモ-6-クロロピリダジン-3-アミン (587 mg、2.82 mmol、1.2 当量) の攪拌溶液に、 K_2CO_3 (1.62 g、11.7 mmol、5.0 当量) を加えた。反応混合物を 110℃で 2.5 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc/THF (2:1) に注ぎ、水及びブラインで順次洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (DCM/MeOH 0-10%) で精製して、標題化合物 (819 mg、1.74 mmol、収率 74%) を淡褐色泡状物として得た。MS (ESI): 471.4

50

($35 \text{ C L } [\text{M} + \text{H}]^+$).

【0552】

d) メチル 1-[[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェニル]メチル]ピペリジン-4-カルボキシレート

ジオキサン (30 mL) 及び水 (3 mL) 中のメチル 1-[[3-[3-(3-アミノ-6-クロロ-ピリダジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェニル]メチル]ピペリジン-4-カルボキシレート (0.81 g、1.72 mmol、1.0 当量) 及び (2-ヒドロキシフェニル) ボロン酸 (593 mg、4.3 mmol、2.5 当量) の攪拌されたスラリー混合物に、 K_2CO_3 (832 mg、6.02 mmol、3.5 当量) を加えた。反応混合物をアルゴンで 10 分間脱気した。RuPhos Pd G3 (144 mg、172 μmol 、0.1 当量) を加えた。反応混合物を 90 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc/THF (1:1) に注ぎ、水及びブラインで順次洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (DCM/MeOH 0-5%) 及びアミン修飾シリカカラム上 (DCM/MeOH 0-5%) で精製して、標題化合物 (646 mg、1.22 mmol、収率 71%) を黄色固体として得た。MS (ESI): 529.5 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

10

【0553】

e) 1-[[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェニル]メチル]ピペリジン-4-カルボン酸

メタノール (12 mL) 及び THF (6 mL) 中のメチル 1-[[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェニル]メチル]ピペリジン-4-カルボキシレート (0.64 g、1.21 mmol、1.0 当量) の攪拌溶液に、1 M NaOH 水溶液 (3.63 mL、3.63 mmol、3.0 当量) を加えた。反応混合物を 40 °C で 2 時間攪拌した。混合物が pH = 3 になるまで 2 M HCl 水溶液を滴下して加えた。次いで、反応混合物を真空中で濃縮した。反応混合物を水/アセトニトリルに溶解し、凍結乾燥して、標題化合物 (0.94 g、1.21 mmol、収率 100%) を黄色固体として得た。MS (ESI): 515.4 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

20

30

【0554】

f) rac-3-[4-[1-[1-[[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェニル]メチル]ピペリジン-4-カルボニル]-4-ピペリジル]フェノキシ]ピペリジン-2, 6-ジオン

室温における DMSO (0.6 mL) 中の 1-[[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェニル]メチル]ピペリジン-4-カルボン酸 (60 mg、76.9 μmol 、1.0 当量)、リガーゼ 38 (25 mg、76.9 μmol 、1.0 当量) 及び DIPEA (49.7 mg、67.2 μL 、385 μmol 、5.0 当量) の攪拌溶液に、HATU (58.5 mg、154 μmol 、2.0 当量) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。粗物質を分取 HPLC により精製した。生成物を凍結乾燥して、標題化合物 (29 mg、28.6 μmol 、収率 37%) を黄色固体、ビス-(2, 2, 2-トリフルオロ酢酸) 塩として得た。MS (ESI): 785.4 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

40

【0555】

実施例 93

rac-3-[4-[1-[1-[[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8

50

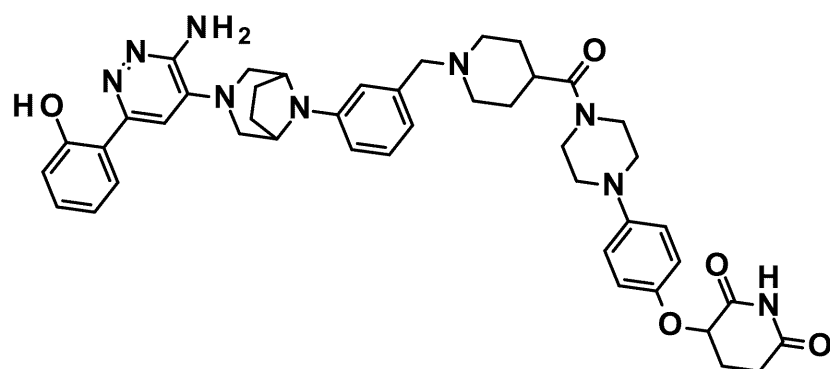
Nc1nc(NC23CC4CC5CC(C2)CC4N3)c(C6=CC=CC=C6O)c1N7C(=O)C8CC(C=C8)N7CC9CCN(CC9)CC1=CC=CC=C1C23

10

20

实施例 94

30



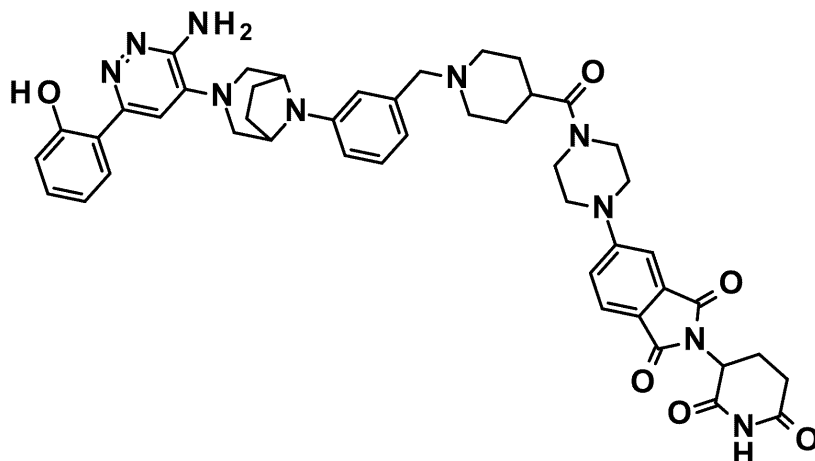
40

50

【0557】

実施例 95

rac-5-[4-[1-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェニル]メチル]ピペリジン-4-カルボニル]ピペラジン-1-イル]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン



10

20

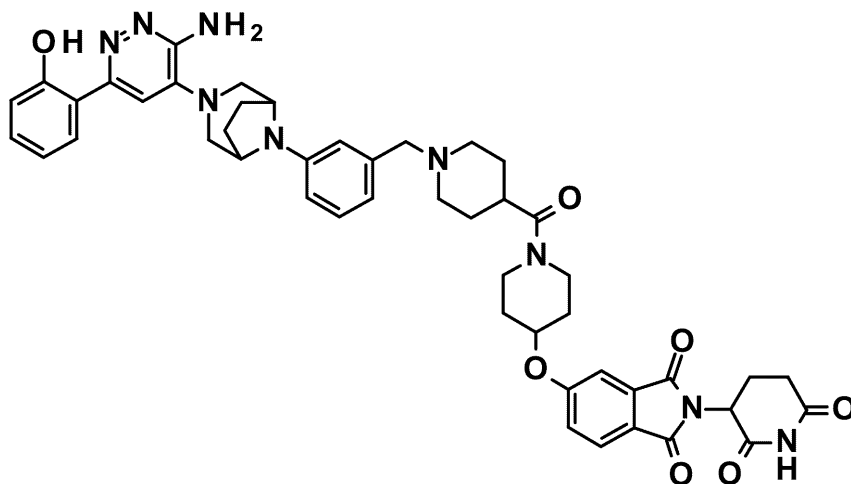
室温におけるDMSO(0.6mL)中の1-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェニル]メチル]ピペリジン-4-カルボン酸(60mg、76.9μmol、1.0当量)、リガーゼ37(29.1mg、76.9μmol、1.0当量)及びDIPEA(49.7mg、67.2μL、385μmol、5.0当量)の攪拌溶液に、HATU(58.5mg、154μmol、2.0当量)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。粗物質を分取HPLCにより精製して、標題化合物(36mg、33.7μmol、収率44%)を黄色固体、ビス-(2,2,2-トリフルオロ酢酸)塩として得た。MS(ESI):839.4([M+H]⁺)。

30

【0558】

実施例 96

rac-5-[1-[1-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェニル]メチル]ピペリジン-4-カルボニル]-4-ピペリジル]オキシ]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン



40

室温におけるDMSO(0.6mL)中の1-[3-[3-[3-アミノ-6-(2

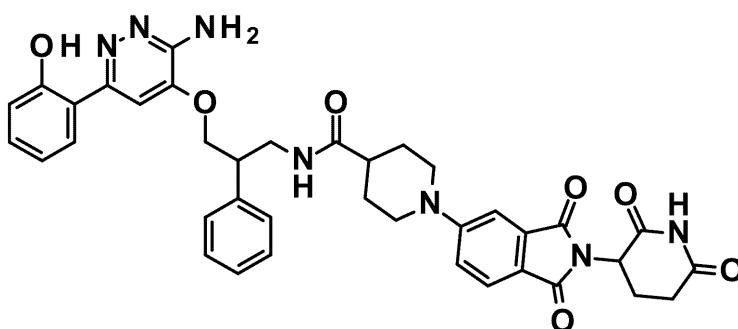
50

ーヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル] フェニル] メチル] ピペリジン-4-カルボン酸 (60 mg、76.9 μmol 、1.0 当量)、リガーゼ 8 (30.3 mg、76.9 μmol 、1.0 当量、HCl 塩) 及び DIPEA (49.7 mg、67.2 μL 、385 μmol 、5.0 当量) の攪拌溶液に、HATU (58.5 mg、154 μmol 、2.0 当量) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。粗物質を分取 HPLC により精製して、標題化合物 (49 mg、45.3 μmol 、収率 59%) を黄色塩、ビス-(2, 2, 2-トリフルオロ酢酸) 塩として得た。MS (ESI) : 854.4 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) .

【0559】

実施例 97

N-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] オキシ-2-フェニル-プロピル]-1-[2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1, 3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド (ジアステレオマーのラセミ混合物)



室温における DMSO (0.8 mL) 中の 2-[6-アミノ-5-(3-アミノ-2-フェニル-プロポキシ) ピリダジン-3-イル] フェノール塩酸塩 (30 mg、80.5 μmol 、1.0 当量)、リガーゼ 15 (31 mg、80.5 μmol 、1.0 当量) 及び HATU (61.2 mg、161 μmol 、2.0 当量) の攪拌溶液に、DIPEA (31.2 mg、42.2 μL 、241 μmol 、3.0 当量) を加えた。反応混合物を 3 時間攪拌した。精製を分取 HPLC により行い、標題化合物 (23.6 mg、28.9 μmol 、収率 36%) を黄色固体、2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩として得た。MS (ESI) : 704.5 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) .

【0560】

実施例 98

N-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] オキシ-2-フェニル-プロピル]-2-[4-[4-[(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) オキシ] フェニル]-1-ピペリジル] アセトアミド; 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸 (ジアステレオマーのラセミ混合物)

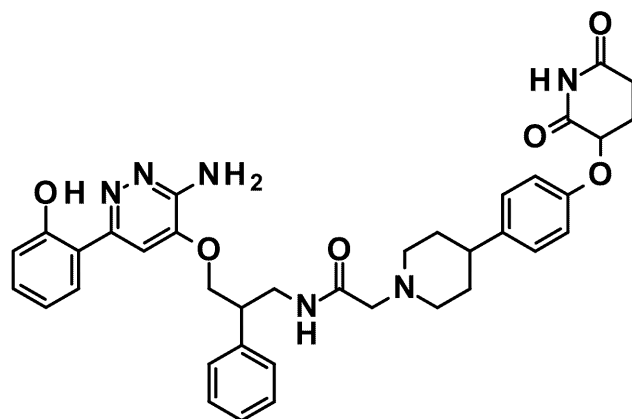
10

20

30

40

50



10

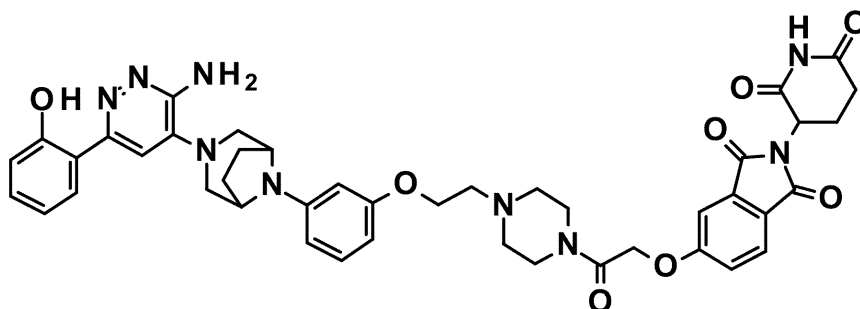
室温におけるジメチルスルホキシド（0.8 mL）中の 2-〔6-アミノ-5-（3-アミノ-2-フェニルプロポキシ）ピリダジン-3-イル〕フェノール塩酸塩（30 mg、80.5 μmol 、1.0 当量）、リガーゼ 35（30.8 mg、80.5 μmol 、1.0 当量）及び HATU（61.2 mg、161 μmol 、2.0 当量）の攪拌溶液に、DIPEA（41.6 mg、56.2 μL 、322 μmol 、4.0 当量）を加えた。反応混合物を 3 時間攪拌した。精製を分取 HPLC により行い、標題化合物（ジアステレオマーのラセミ混合物）（11.5 mg、14.8 μmol 、収率 18%）を白色固体、2,2,2-トリフルオロ酢酸塩として得た。MS（ESI）：665.5（ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ）。

20

【0561】

実施例 99

rac-5-〔2-〔4-〔2-〔3-〔3-〔3-アミノ-6-（2-ヒドロキシフェニル）ピリダジン-4-イル〕-3,8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-8-イル〕フェノキシ〕エチル〕ピペラジン-1-イル〕-2-オキソエトキシ〕-2-（2,6-ジオキソ-3-ピペリジル）イソインドリン-1,3-ジオン



30

室温における DMSO（0.5 mL）中の 2-〔6-アミノ-5-〔8-〔3-（2-ピペラジン-1-イルエトキシ）フェニル〕-3,8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-3-イル〕ピリダジン-3-イル〕フェノール（44.4 mg、88.5 μmol 、1.0 当量）、リガーゼ 48（29.4 mg、88.5 μmol 、1.0 当量）及び DIPEA（34.3 mg、46.4 μL 、265 μmol 、3.0 当量）の攪拌溶液に、HATU（67.3 mg、177 μmol 、2.0 当量）を加えた。反応混合物を 3 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc/THF（1：1）と飽和重炭酸塩水溶液に分配した。層を分離した。水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上（DCM/MeOH 0-10%）で精製して、標題化合物（35.6 mg、43.6 μmol 、収率 49%）を灰白色固体として得た。MS（ESI）：816.7（ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ）。

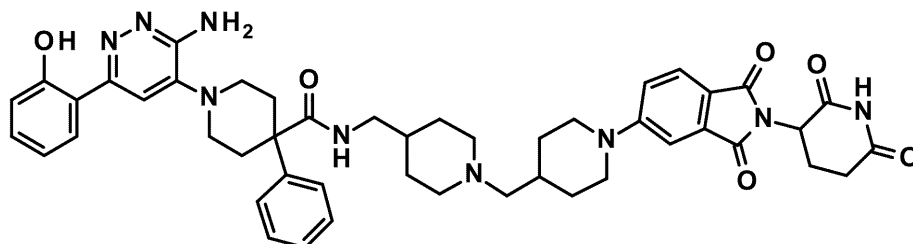
40

【0562】

50

実施例 100

1- (3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル) -N- ((1- ((1- (2- (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) -1, 3-ジオキソイソインドリン-5-イル) ピペリジン-4-イル) メチル) ピペリジン-4-イル) メチル) -4-フェニルピペリジン-4-カルボキサミド



10

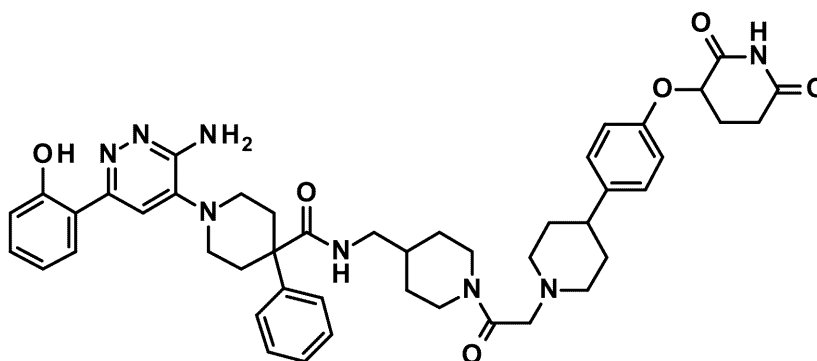
1- (3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル) -4-フェニル-N- (ピペリジン-4-イルメチル) ピペリジン-4-カルボキサミド、塩酸塩 (9 mg、18.5 μmol 、1.0 当量) 及びリガーゼ 33 (8.03 mg、18.5 μmol 、1.0 当量) を、DMSO (400 μL) 中で 72 時間攪拌した。反応混合物を分取 HPLC により直接精製して、標題化合物 (8.1 mg、8.49 μmol 、収率 45%) を淡褐色固体の (2, 2, 2-トリフルオロ酢酸) 塩として得た。MS (ESI) : 840.7 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) .

20

【0563】

実施例 101

1- (3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル) -N- ((1- (2- (4- (4- ((2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) オキシ) フェニル) ピペリジン-1-イル) アセチル) ピペリジン-4-イル) メチル) -4-フェニルピペリジン-4-カルボキサミド



30

標題化合物は、リガーゼ 35 を使用して実施例 86 の工程 f と同様に、明黄色固体 (25.9 mg、27.9 μmol 、収率 72%)、(2, 2, 2-トリフルオロ酢酸) 塩として調製された。MS (ESI) : 815.6 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) .

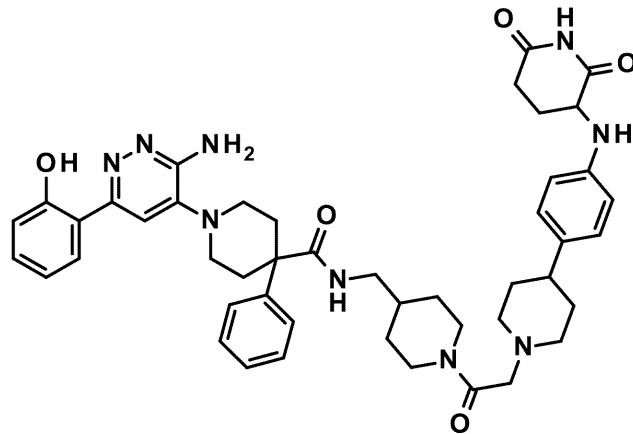
40

【0564】

実施例 102

1- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] -N- [[1- [2- [4- [4- [(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) アミノ] フェニル] ピペリジン-1-イル] アセチル] ピペリジン-4-イル] メチル] -4-フェニルピペリジン-4-カルボキサミド

50



10

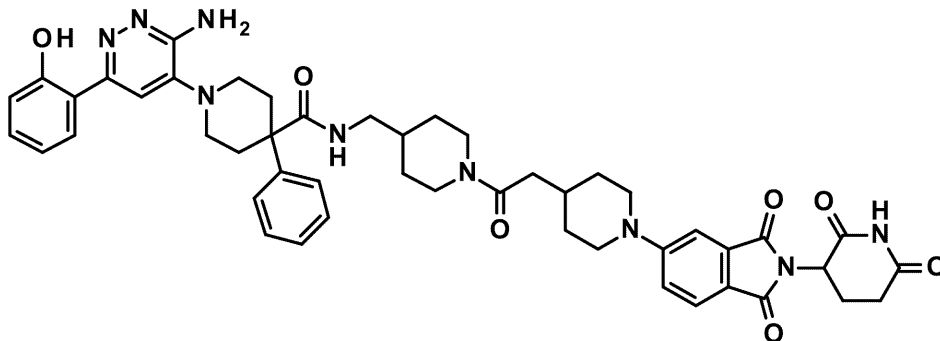
標題化合物は、リガーゼ 51 を使用して実施例 86 の工程 f と同様に、明黄色固体（25 mg、25.6 μmol 、収率 66%）、（2,2,2-トリフルオロ酢酸）塩として調製された。MS（ESI）：814.7（ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ）。

【0565】

実施例 103

1-（3-アミノ-6-（2-ヒドロキシフェニル）ピリダジン-4-イル）-N-（（1-（2-（1-（2-（2,6-ジオキソピペリジン-3-イル）-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル）ピペリジン-4-イル）アセチル）ピペリジン-4-イル）メチル）-4-フェニルピペリジン-4-カルボキサミド

20



30

標題化合物は、リガーゼ 24 を使用して実施例 86 の工程 f と同様に、明黄色固体（19.4 mg、18.8 μmol 、収率 49%）、（2,2,2-トリフルオロ酢酸）塩として調製された。MS（ESI）：868.7（ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ）。

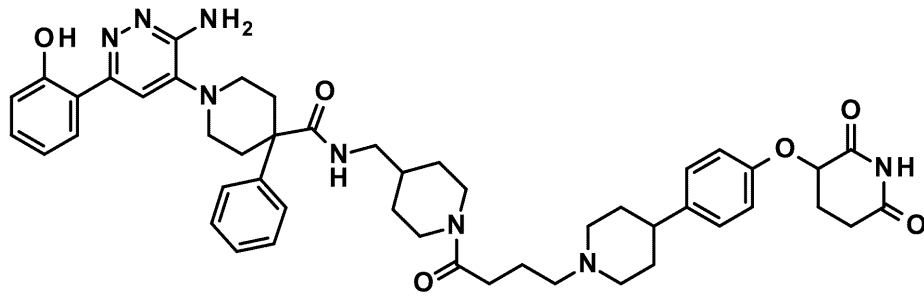
【0566】

実施例 104

1-（3-アミノ-6-（2-ヒドロキシフェニル）ピリダジン-4-イル）-N-（（1-（4-（4-（4-（（2,6-ジオキソピペリジン-3-イル）オキシ）フェニル）ピペリジン-1-イル）ブタノイル）ピペリジン-4-イル）メチル）-4-フェニルピペリジン-4-カルボキサミド

40

50



10

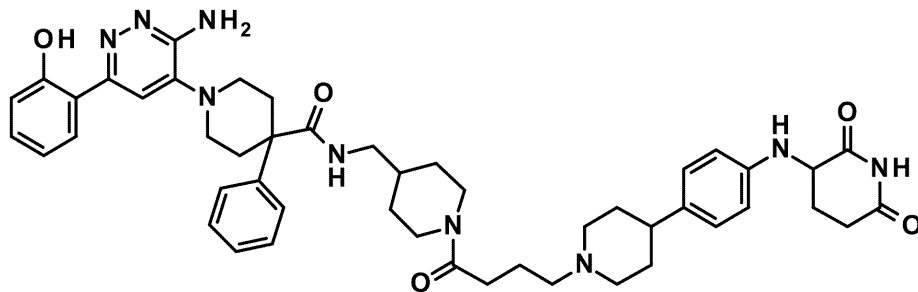
標題化合物は、リガーゼ 39 を使用して実施例 86 の工程 f と同様に、明黄色固体 (18.9 mg、18.8 μmol 、収率 49%)、(2, 2, 2-トリフルオロ酢酸) 塩として調製された。MS (ESI) : 843.7 ($[\text{M} + \text{H}]^+$) .

【0567】

実施例 105

1 - (3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル) - N - ((1 - (4 - (4 - (4 - ((2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) アミノ) フェニル) ピペリジン-1-イル) ブタノイル) ピペリジン-4-イル) メチル) - 4-フェニルピペリジン-4-カルボキサミド

20



標題化合物は、リガーゼ 52 を使用して実施例 86 の工程 f と同様に、明黄色固体 52 (15 mg、14.9 μmol 、収率 39%)、(2, 2, 2-トリフルオロ酢酸) 塩として調製された。MS (ESI) : 842.8 ($[\text{M} + \text{H}]^+$) .

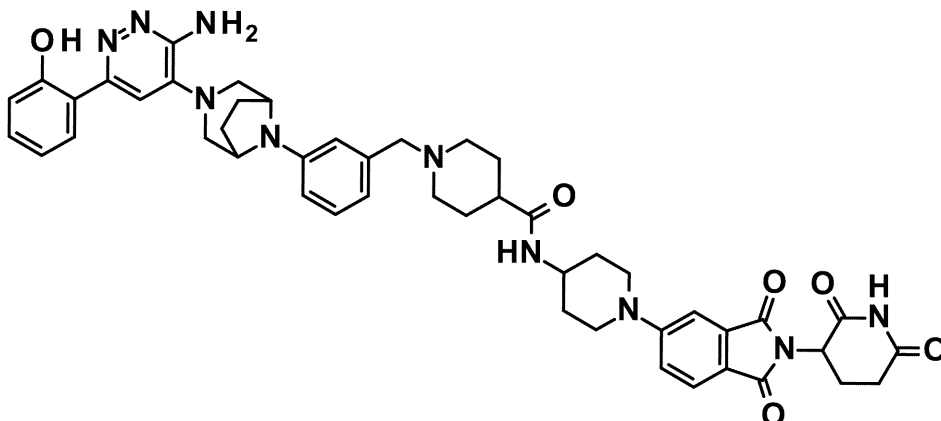
30

【0568】

実施例 106

rac-1 - [[3 - [3 - [3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] フェニル] メチル] - N - [1 - [2 - (2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) - 1, 3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル] - 4-ピペリジル] ピペリジン-4-カルボキサミド

40



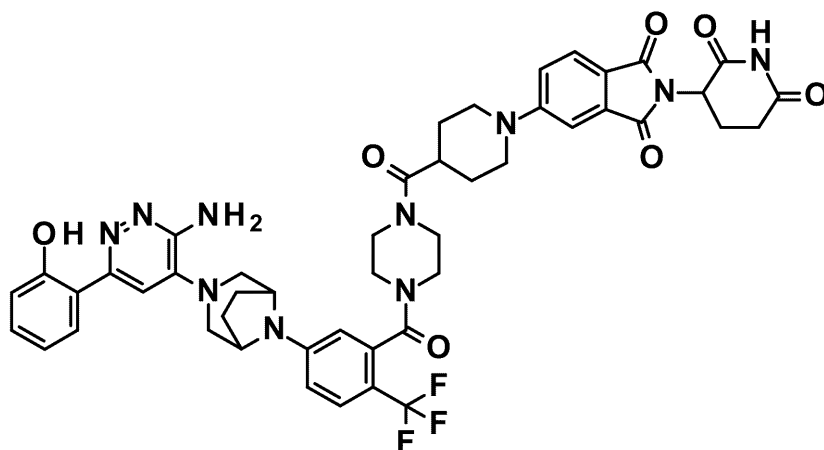
50

室温におけるDMSO (0.6 mL) 中の1-[[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェニル]メチル]ピペリジン-4-カルボン酸(60 mg、76.9 μmol 、1.0当量)、リガーゼ55(27.4 mg、76.9 μmol 、1.0当量)及びDIPEA(49.7 mg、67.2 μL 、385 μmol 、5.0当量)の攪拌溶液に、HATU(58.5 mg、154 μmol 、2.0当量)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。粗物質を分取HPLCにより精製した。生成物を凍結乾燥して、標題化合物(15 mg、13.9 μmol 、収率18%)を黄色固体、ビス-(2,2,2-トリフルオロ酢酸)塩として得た。MS(ESI): 853.4 ([M+H]⁺)。 10

【0569】

実施例107

rac-5-[4-[4-[5-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]ピペラジン-1-カルボニル]-1-ピペリジル]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン 20



30

a) ベンジル 4-[5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]ピペラジン-1-カルボキシレート

室温におけるジメチルスルホキシド(3 mL)中の5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)安息香酸(500 mg、2.4 mmol、1.0当量)、ベンジルピペラジン-1-カルボキシレート(688 mg、602 μL 、3.12 mmol、1.3当量)及びHATU(1.92 g、5.05 mmol、2.1当量)の攪拌溶液に、DIPEA(683 mg、923 μL 、5.29 mmol、2.2当量)を加えた。反応混合物を4時間攪拌した。反応混合物をEtOAcと水に分配した。層を分離した。水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上(ヘプタン/EtOAc 0-60%)で精製して、標題化合物(964 mg、2.35 mmol、収率98%)を無色油状物として得た。MS(ESI): 411.3 ([M+H]⁺)。 40

【0570】

b) tert-ブチル 8-[3-(4-ベンジルオキシカルボニルピペラジン-1-カルボニル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート

DMSO(11.1 mL)中のベンジル 4-[5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]ピペラジン-1-カルボキシレート(911 mg、2.22 mmol、1.0当量)、tert-ブチル 3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート(566 mg、2.66 mmol、1.2当量)及びDIPEA(57 50

4 mg、775 μ L、4.44 mmol、2.0 当量) の溶液を 90 °C で加熱し、15 時間撹拌した。反応混合物を EtOAc と水に分配した。層を分離した。水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (ヘプタン / EtOAc 0-70 %) で精製して、標題化合物 (574 mg、952 μ mol、収率 43 %) を黄色固体として得た。MS (ESI) : 603.5 ([M+H]⁺) .

【0571】

c) ベンジル 4- [5- (3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル) -2- (トリフルオロメチル) ベンゾイル] ピペラジン-1-カルボキシレート

室温における DCM (5 mL) 中の tert-ブチル 8- [3- (4-ベンジルオキシカルボニルピペラジン-1-カルボニル) -4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-カルボキシレート (409 mg、679 μ mol、1.0 当量) の撹拌溶液に、TFA (1.55 g、1.05 mL、13.6 mmol、20 当量) を加えた。反応混合物を 20 時間撹拌した。反応混合物を EtOAc と 2 M 水酸化ナトリウム水溶液に分配した。層を分離した。水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、標題化合物 (311 mg、619 μ mol、収率 91 %) を淡褐色固体として得た。MS (ESI) : 503.4 ([M+H]⁺) .

【0572】

d) ベンジル 4- [5- [3- (3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル] -2- (トリフルオロメチル) ベンゾイル] ピペラジン-1-カルボキシレート

室温における DMSO (1.38 mL) 中の ベンジル 4- [5- (3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル) -2- (トリフルオロメチル) ベンゾイル] ピペラジン-1-カルボキシレート (311 mg、619 μ mol、1.0 当量) 及び 4-ブromo-6-クロロピリダジン-3-アミン (168 mg、805 μ mol、1.3 当量) の撹拌溶液に、K₂CO₃ (428 mg、3.09 mmol、5.0 当量) を加えた。反応混合物を 110 °C で 15 時間加熱した。反応混合物を EtOAc と水に分配した。層を分離した。水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (ヘプタン / EtOAc 0-100 %) で精製して、標題化合物 (231 mg、367 μ mol、収率 59 %) を淡褐色固体として得た。MS (ESI) : 630.5 (³⁵Cl [M+H]⁺) .

【0573】

e) ベンジル 4- [5- [3- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル] -2- (トリフルオロメチル) ベンゾイル] ピペラジン-1-カルボキシレート

室温における 1, 4-ジオキサン (9 mL) 及び水 (0.9 mL) 中の ベンジル 4- [5- [3- (3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル] -2- (トリフルオロメチル) ベンゾイル] ピペラジン-1-カルボキシレート (231 mg、367 μ mol、1.0 当量) 及び (2-ヒドロキシフェニル) ボロン酸 (126 mg、917 μ mol、2.5 当量) の撹拌懸濁液に、K₂CO₃ (177 mg、1.28 mmol、3.5 当量) を加えた。反応混合物をアルゴンで 10 分間脱気した。RuPhos Pd G3 (30.7 mg、36.7 μ mol、0.1 当量) を加えた。反応混合物を 90 °C で 2 時間加熱した。反応混合物を EtOAc / THF と水に分配した。層を分離した。水層を EtOAc / THF で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (DCM / MeOH 0-10 %) で精製して、標題化合物 (67 mg、97.4 μ mol、収率 27 %) を淡褐色固体として得た。MS (ESI) : 688.7 ([M+H]⁺) .

10

20

30

40

50

【0574】

f) [5-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-ピペラジン-1-イル-メタノン

25 mLの2つ口丸底フラスコに、ベンジル4-[5-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]ピペラジン-1-カルボキシレート(67 mg、97.4 μmol 、1.0当量)、MeOH(1 mL)及びTHF(1 mL)を充填した。フラスコをアルゴンで脱気した。触媒10% Pd炭(Pd on charcoal)(10.4 mg、9.74 μmol 、0.1当量)を加えた後、フラスコに水素を充填し、水素ガス雰囲気下で15時間攪拌した。触媒を濾過により除去し、メタノールで洗浄した。濾液を真空中で濃縮して、標題化合物(48 mg、86.7 μmol 、収率89%)を淡褐色固体として得た。MS(ESI): 554.5([M+H]⁺)。

10

【0575】

g) rac-5-[4-[4-[5-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]ピペラジン-1-カルボニル]-1-ピペリジル]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン

20

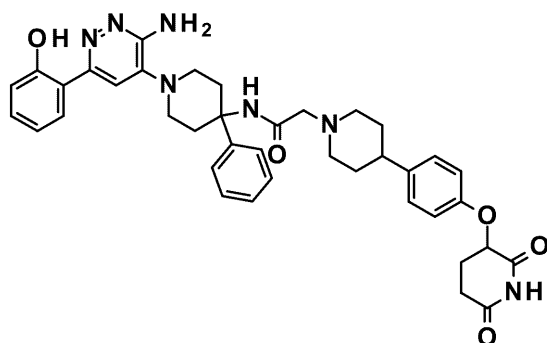
室温におけるDMSO中の[5-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-ピペラジン-1-イル-メタノン(48 mg、86.7 μmol 、1.0当量)、リガーゼ15(33.4 mg、86.7 μmol 、1.0当量)及びHATU(72.5 mg、191 μmol 、2.2当量)の攪拌溶液に、DIPEA(33.6 mg、45.4 μL 、260 μmol 、3.0当量)を加えた。反応混合物を2時間攪拌した。精製を分取HPLCにより行い、標題化合物(36.9 mg、35.7 μmol 、収率41%)を黄色固体、2,2,2-トリフルオロ酢酸塩として得た。MS(ESI): 921.4([M+H]⁺)。

30

【0576】

実施例108

N-[1-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-4-フェニル-4-ピペリジル]-2-[4-[4-[(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)オキシ]フェニル]-1-ピペリジル]アセトアミド



40

DMF(400 μL)中、2-(6-アミノ-5-(4-アミノ-4-フェニルピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール(40 mg、111 μmol 、1.0当量)を、リガーゼ35(46.6 mg、122 μmol 、1.1当量)、HATU(84.2 mg、221 μmol 、2.0当量)及びDIPEA(71.5 mg、96.6 μL 、533 μmol 、5.0当量)と合わせた。褐色の溶液を室温で2時間攪拌し、次

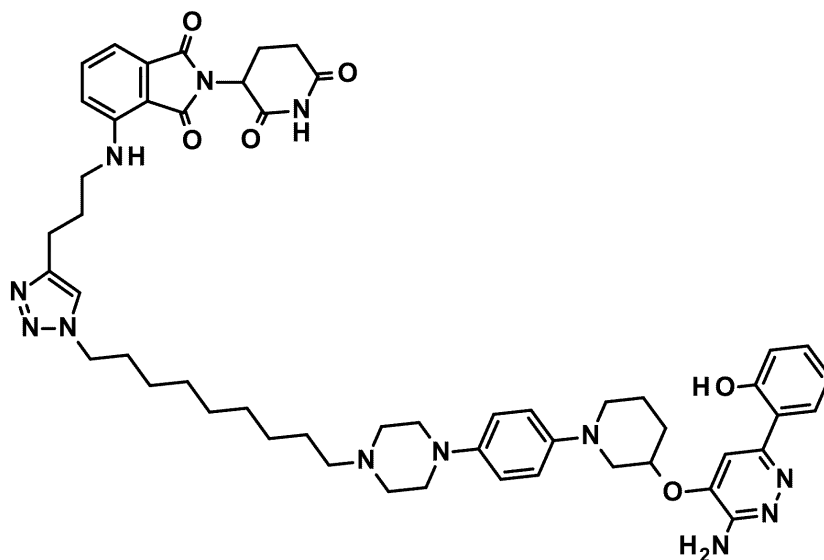
50

いで精製のために分取 HPLC にか、標題化合物 (10 mg、10.9 μmol 、収率 9%) を白色固体、ビス (2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩) として得た。MS (ESI) : 690.3401 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) .

【0577】

実施例 109

4-[3-[1-[9-[4-[4-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]オキシ-1-ピペリジル]フェニル]ピペラジン-1-イル]ノニル]トリアゾール-4-イル]プロピルアミノ]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン



THF (5 mL) 中の 2-[6-アミノ-5-[[1-(4-ピペラジン-1-イルフェニル)-3-ピペリジル]オキシ]ピリダジン-3-イル]フェノール (40 mg、89 μmol) 及びリガーゼ 57 (47 mg、89 μmol) の溶液に、ジブチルスズジクロリド (27 mg、89 μmol 、19 μL) を加え、続いてトリメチル(フェニル)シラン (12 mg、107 μmol) を加え、反応混合物を 80°C に 16 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物を分取 HPLC により精製して、標題化合物 (9.37 mg、9.8 μmol 、収率 10%) を明黄色固体として得た。MS (ESI) : 953.4 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) .

【0578】

実施例 110

4-[2-[1-[9-[4-[4-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]オキシ-1-ピペリジル]フェニル]ピペラジン-1-イル]ノニル]トリアゾール-4-イル]エチルアミノ]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン

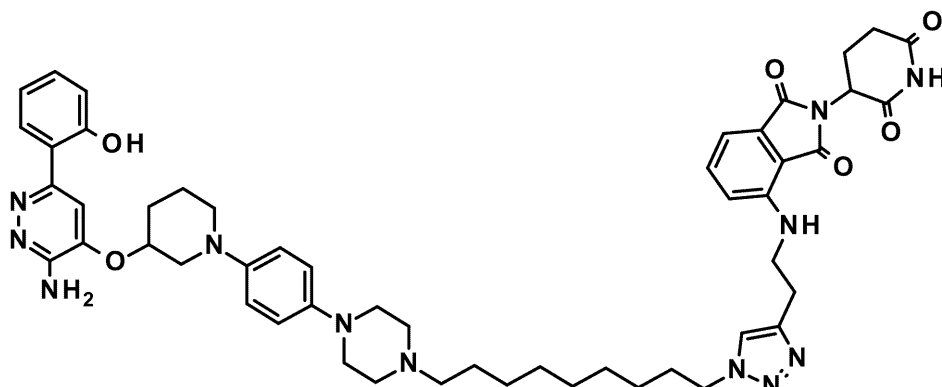
10

20

30

40

50



10

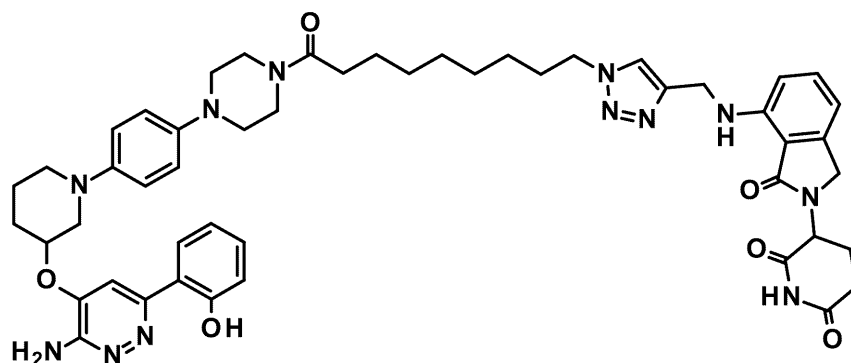
THF (5 mL) 中の 2-[6-アミノ-5-[[1-(4-ピペラジン-1-イルフェニル)-3-ピペリジル]オキシ]ピリダジン-3-イル]フェノール (40 mg、89 μmol) 及びリガーゼ 58 (45 mg、89 μmol) の溶液に、ジブチルスズジクロリド (27 mg、89 μmol 、19 μL) を加え、続いてトリメチル(フェニル)シラン (12 mg、107 μmol) を加え、反応混合物を 80 °C に 16 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物を分取 HPLC により精製して、標題化合物 (15.7 mg、16.7 μmol 、収率 18%) を明黄色固体として得た。MS (ESI) : 939.4 ([M+H]⁺) .

20

【0579】

実施例 111

3-[7-[[1-[9-[4-[4-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]オキシ-1-ピペリジル]フェニル]ピペラジン-1-イル]-9-オキソノニル]トリアゾール-4-イル]メチルアミノ]-1-オキソイソインドリン-2-イル]ピペリジン-2,6-ジオン



30

ジメチルホルムアミド (0.4 mL) 中のリガーゼ 3 (14 mg、22.9 μmol 、TFA 塩) 及び 2-[6-アミノ-5-[[1-(4-ピペラジン-1-イルフェニル)-3-ピペリジル]オキシ]ピリダジン-3-イル]フェノール (13 mg、22.9 μmol 、TFA) の溶液に、HATU (13 mg、34.4 μmol) を加え、続いて DIPEA (9 mg、68.9 μmol 、12 μL) を加え、反応混合物を室温で 16 時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。揮発性物質を除去した。粗残留物を分取 HPLC により精製して、標題化合物 (2.65 mg、2.66 μmol 、収率 11%) を灰白色固体、トリフルオロ酢酸塩として得た。MS (ESI) : 925.3 ([M+H]⁺) .

40

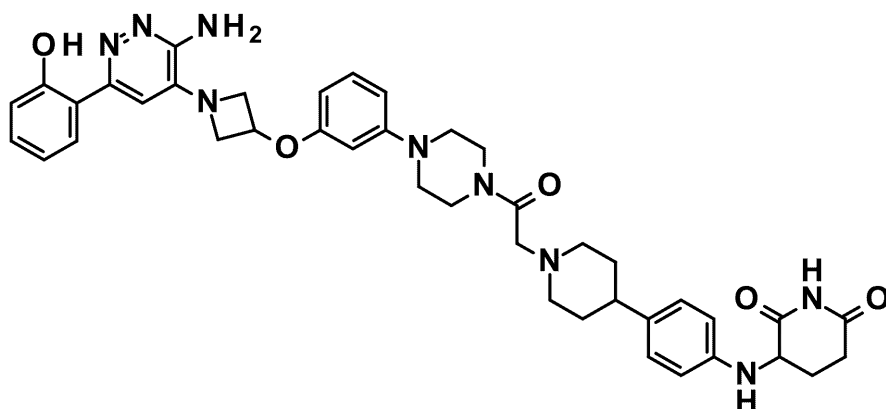
【0580】

実施例 112

rac-3-[4-[1-[2-[4-[3-[1-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキ

50

シフェニル) ピリダジン-4-イル] アゼチジン-3-イル] オキシフェニル] ピペラジン-1-イル] -2-オキソ-エチル] -4-ピペリジル] アニリノ] ピペリジン-2, 6-ジオン



10

室温におけるDMSO (300 μ L) 中の2-[6-アミノ-5-[3-(3-ピペラジン-1-イルフェノキシ)アゼチジン-1-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール (30 mg、71.7 μ mol、1.0当量)、リガーゼ51 (30.1 mg、78.9 μ mol、1.1当量) 及びDIPEA (46.3 mg、62.6 μ L、358 μ mol、5.0当量) の攪拌溶液に、HATU (54.5 mg、143 μ mol、2.0当量) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。粗物質を分取HPLCにより精製した。次いで、粗生成物をCH₂Cl₂に溶解し、Et₃Nを数滴加え、混合物を真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (DCM/MeOH 0-5%) で精製して、標題化合物 (11 mg、9.44 μ mol、収率13%) を白色固体として得た。MS (ESI) : 746.4 ([M+H]⁺) .

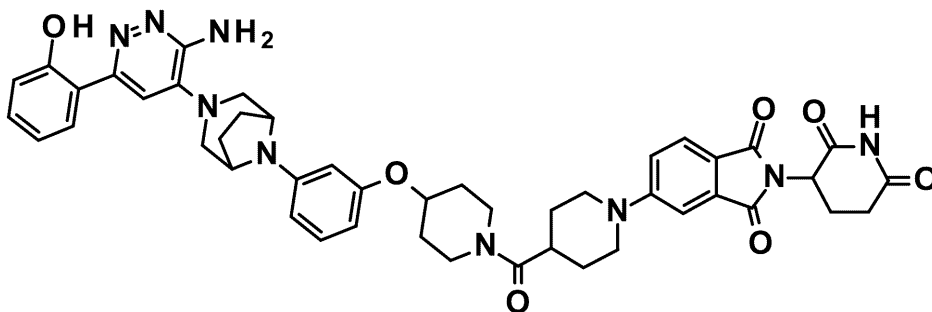
20

【0581】

実施例113

rac-5-[4-[4-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]ピペリジン-1-カルボニル]-1-ピペリジル]-2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1, 3-ジオン

30



40

a) ベンジル 4-(3-ブロモフェノキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート

室温におけるDCM (60 mL) 中の4-(3-ブロモフェノキシ)ピペリジン塩酸塩 (2 g、6.84 mmol、1.0当量) の攪拌懸濁液に、Et₃N (2.08 g、2.86 mL、20.5 mmol、3.0当量) を加えた。反応混合物を0~5℃に冷却し、次いでクロロギ酸ベンジル (1.28 g、1.07 mL、7.52 mmol、1.1当量) を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、次いでEtOAc及び水に取った。混合物を、0.5N NaOH水溶液、0.5N HCl水溶液、及びブラインで順次洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮

50

して、標題化合物（2.9 g、6.84 μmol 、収率100%）を無色油状物として得た。MS（ESI）：392.1（ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ）。

【0582】

b) tert-ブチル 8-[3-[（1-ベンジルオキシカルボニル-4-ピペリジル）オキシ]フェニル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート

反応は封管内で行った。室温におけるt-BuOH（22 mL）中のベンジル 4-（3-ブromoフェノキシ）ピペリジン-1-カルボキシレート（2.9 g、6.84 mmol、1.0当量）及びtert-ブチル（1R, 5S）-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート（1.6 g、7.52 mmol、1.1当量）の攪拌懸濁液に、 K_2CO_3 （1.89 g、13.7 mmol、2.0当量）を加えた。反応混合物をアルゴンで10分間脱気した。RuPhos Pd G3（572 mg、684 μmol 、0.1当量）を加えた。反応混合物を115℃で16時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、EtOAc/THF（2：1）に注ぎ、水及びブラインで順次洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上（ヘプタン/EtOAc 0-50%）で精製して、標題化合物（1.33 g、2.42 mmol、収率35%）を無色油状物として得た。MS（ESI）：522.5（ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ）。

10

【0583】

c) ベンジル 4-[3-（3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル）フェノキシ]ピペリジン-1-カルボキシレート

20

CH_2Cl_2 （10 mL）中のtert-ブチル 8-[3-[（1-ベンジルオキシカルボニル-4-ピペリジル）オキシ]フェニル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート（1.33 g、2.55 mmol、1.0当量）の攪拌溶液に、TFA（5.81 g、3.93 mL、51 mmol、20当量）を加えた。反応混合物を1時間攪拌した。反応混合物をEtOAc/THF（2：1）に注ぎ、0.5 N NaOH水溶液及びブラインで洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空中で濃縮して、標題化合物（1.22 g、2.55 mmol、収率100%）を黄色油状物として得た。MS（ESI）：422.4（ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ）。

【0584】

30

d) ベンジル 4-[3-[3-（3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル）-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]ピペリジン-1-カルボキシレート

室温におけるDMSO（5 mL）中ベンジル 4-[3-（3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル）フェノキシ]ピペリジン-1-カルボキシレート（1.22 g、2.55 mmol、1.0当量）及び4-ブromo-6-クロロピリダジン-3-アミン（637 mg、3.06 mmol、1.2当量）の攪拌溶液に、 K_2CO_3 （1.76 g、12.7 mmol、5.0当量）を加えた。反応混合物を110℃で3時間攪拌した。反応混合物をEtOAc/THF（2：1）に注ぎ、水及びブラインで順次洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上（DCM/MeOH 0-5%）で精製して、標題化合物（1.18 g、2.04 mmol、収率80%）を淡褐色泡状物として得た。MS（ESI）：549.5（ $^{35}\text{Cl} [\text{M}+\text{H}]^+$ ）。

40

【0585】

e) ベンジル 4-[3-[3-[3-アミノ-6-（2-ヒドロキシフェニル）ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]ピペリジン-1-カルボキシレート

室温におけるジオキサン（50 mL）及び水（5 mL）中のベンジル 4-[3-[3-（3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル）-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]ピペリジン-1-カルボキシレート（0.98

50

g、1.78 mmol、1.0 当量) 及び (2-ヒドロキシフェニル) ボロン酸 (615 mg、4.46 mmol、2.5 当量) の攪拌溶液に、 K_2CO_3 (863 mg、6.25 mmol、3.5 当量) を加えた。反応混合物をアルゴンで10分間脱気した。 $RuPhos-Pd-G3$ (149 mg、178 μ mol、0.1 当量) を加えた。反応混合物を90℃で1.5時間攪拌した。反応混合物をEtOAc/THF (1:1) に注ぎ、水及びブラインで順次洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (DCM/MeOH 0-5%) 及びアミノ修飾シリカカラム上 (DCM/MeOH 0-5%) で精製して、標題化合物 (0.54 g、801 μ mol、収率45%) を黄色固体として得た。MS (ESI): 607.5 ([M+H]⁺).
【0586】

10

f) 2-[6-アミノ-5-[8-[3-(4-ピペリジルオキシ)フェニル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール

室温におけるメタノール (120 mL) 及びTHF (40 mL) 中のベンジル 4-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]ピペリジン-1-カルボキシレート (0.54 g、890 μ mol、1.0 当量) の溶液を、アルゴンで5分間脱気した。10% Pd炭 (Pd on charcoal) (189 mg、178 μ mol、0.2 当量) を加えた。反応混合物を H_2 で10分間脱気した。次いで反応混合物を H_2 バルーン下で室温で1.5時間攪拌した。反応混合物をザルトリウス漏斗を通して濾過し、次いで真空中で濃縮して、標題化合物 (453 mg、863 μ mol、収率97%) を黄色固体として得た。MS (ESI): 473.5 ([M+H]⁺).
【0587】

20

g) rac-5-[4-[4-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]ピペリジン-1-カルボニル]-1-ピペリジル]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン

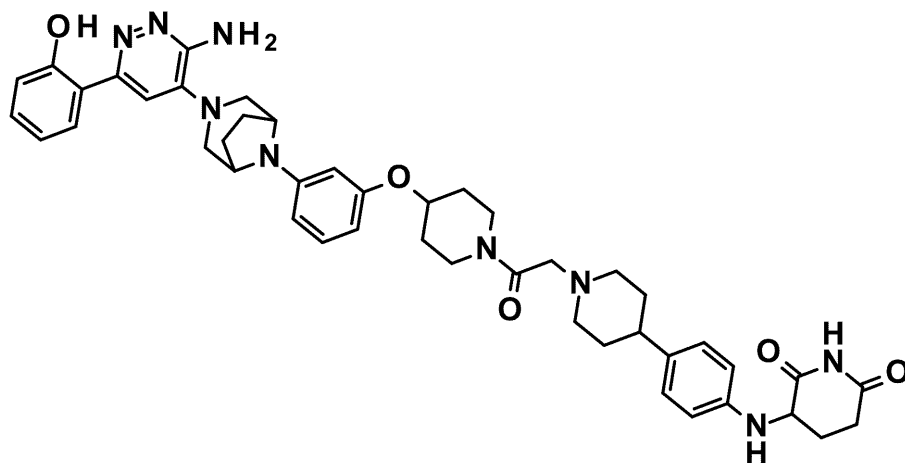
室温におけるDMSO (1 mL) 中の2-[6-アミノ-5-[8-[3-(4-ピペリジルオキシ)フェニル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール (60 mg、127 μ mol、1.0 当量)、リガーゼ15 (48.9 mg、127 μ mol、1.0 当量) 及びDIPEA (65.6 mg、88.7 μ L、508 μ mol、4.0 当量) の攪拌溶液に、HATU (96.5 mg、254 μ mol、2.0 当量) を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。粗物質を分取HPLCにより精製して、標題化合物 (37 mg、32.9 μ mol、収率26%) を黄色固体、ビス-(2,2,2-トリフルオロ酢酸) 塩として得た。MS (ESI): 840.4 ([M+H]⁺).
【0588】

30

実施例114

rac-3-[4-[1-[2-[4-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]-1-ピペリジル]-2-オキソ-エチル]-4-ピペリジル]アニリノ]ピペリジン-2,6-ジオン

40



10

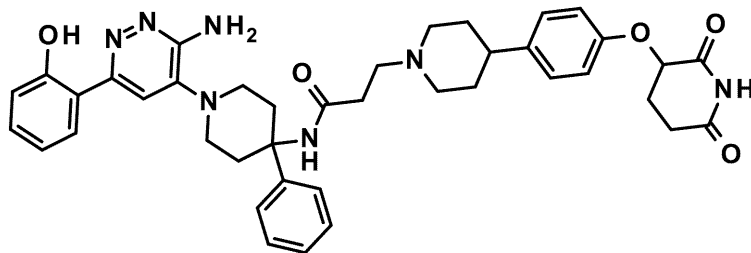
室温におけるDMSO (1 mL) 中の2-[6-アミノ-5-[8-[3-(4-ピペリジロキシ)フェニル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール (60 mg、127 μmol 、1.0当量)、リガーゼ51 (48.5 mg、127 μmol 、1.0当量) 及びDIPEA (82 mg、111 μL 、635 μmol 、5.0当量) の攪拌溶液に、HATU (96.5 mg、254 μmol 、2.0当量) を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。粗物質を分取HPLCにより精製した。生成物を凍結乾燥して、標題化合物 (40 mg、35 μmol 、収率28%) を黄色固体、ビス-(2,2,2-トリフルオロ酢酸) 塩として得た。MS (ESI): 800.4 ([M+H]⁺) .

20

【0589】

実施例115

N-(1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-イル)-3-(4-(4-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)オキシ)フェニル)ピペリジン-1-イル)プロパンアミドジホルメート



30

DMF (200 μL) 中、2-(6-アミノ-5-(4-アミノ-4-フェニルピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール (20 mg、55.3 μmol 、1.0当量) を、リガーゼ40 (19.9 mg、55.3 μmol 、1.0当量)、HATU (42.1 mg、111 μmol 、2.0当量) 及びDIPEA (21.5 mg、29 μL 、166 μmol 、3.0当量) と合わせた。褐色溶液を室温で2時間攪拌した。反応物を分取HPLCにより精製して、標題化合物 (5.4 mg、5.25 μmol 、収率9%) を白色固体として得た。MS (ESI): 704.3555 ([M+H]⁺) .

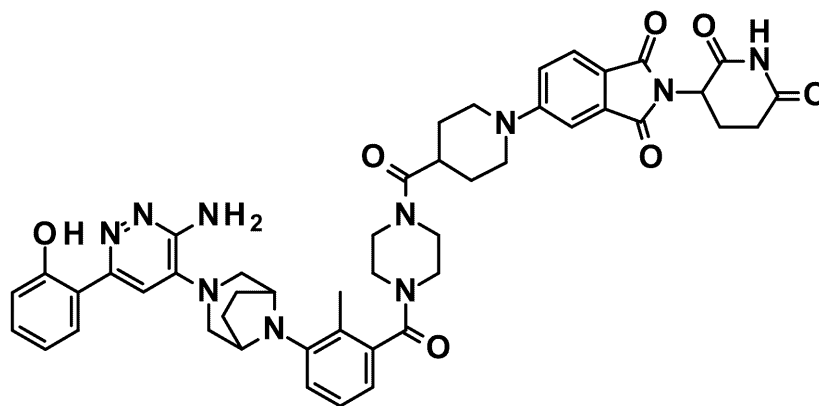
40

【0590】

実施例116

rac-5-[4-[4-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-2-メチル-ベンゾイル]ピペラジン-1-カルボニル]-1-ピペリジル]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン

50



10

a) ベンジル 4- (3-ブロモ-2-メチル-ベンゾイル) ピペラジン-1-カルボキシレート

室温における DMSO (5.63 mL) 中の 3-ブロモ-2-メチル安息香酸 (1.5 g、6.98 mmol、1.0 当量)、ベンジルピペラジン-1-カルボキシレート (2 g、1.75 mL、9.07 mmol、1.3 当量) 及び HATU (5.57 g、14.6 mmol、2.1 当量) の攪拌溶液に、DIPEA (1.98 g、2.68 mL、15.3 mmol、2.2 当量) を加えた。反応混合物を 15 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc と水に分配した。層を分離した。水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (ヘプタン/EtOAc 0-50%) で精製して、標題化合物 (3.016 g、7.23 mmol、収率 100%) を無色油状物として得た。MS (ESI) : 419.1 ([M+H]⁺) .

20

[0591]

b) tert-ブチル 8- [3- (4-ベンジルオキシカルボニルピペラジン-1-カルボニル) -2-メチル-フェニル] -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-カルボキシレート

室温における t-BuOH (12.3 mL) 中の ベンジル 4- (3-ブロモ-2-メチル-ベンゾイル) ピペラジン-1-カルボキシレート (1 g、2.4 mmol、1.0 当量) 及び tert-ブチル 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-カルボキシレート (534 mg、2.52 mmol、1.05 当量) の攪拌懸濁液に、K₂CO₃ (662 mg、4.79 mmol、2.0 当量) を加えた。反応物をアルゴンで 5 分間脱気した。RuPhos Pd G3 (200 mg、240 µmol、0.1 当量) を加えた。反応混合物を還流下で 2 日間攪拌した。反応混合物をバイアルに移し、そのバイアルをキャップで密封した。反応混合物を 120 °C に加熱し、2 日間攪拌した。反応混合物を EtOAc に注ぎ、水及びブラインで順次洗浄した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (ヘプタン/EtOAc 0-50%) で精製して、標題化合物 (378 mg、517 µmol、収率 22%) を黄色油状物として得た。MS (ESI) : 549 ([M+H]⁺) .

30

40

[0592]

c) ベンジル 4- [3- (3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル) -2-メチル-ベンゾイル] ピペラジン-1-カルボキシレート

室温における DCM (5 mL) 中の tert-ブチル 8- [3- (4-ベンジルオキシカルボニルピペラジン-1-カルボニル) -2-メチル-フェニル] -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-カルボキシレート (378 mg、689 µmol、1.0 当量) の攪拌溶液に、トリフルオロ酢酸 (1.48 g、1 mL、13 mmol、18.8 当量) を加えた。反応混合物を 3 日間攪拌した。反応混合物を EtOAc/THF (1:1) と 2 M 水酸化ナトリウム水溶液に分配した。層を分離した。水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真

50

空中で濃縮して、標題化合物 (278 mg、620 μmol 、収率90%) を灰白色固体として得た。MS (ESI) : 449.5 ([M+H]⁺) .

【0593】

d) ベンジル 4-[3-[3-(3-アミノ-6-クロロ-ピリダジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-2-メチル-ベンゾイル]ピペラジン-1-カルボキシレート

室温におけるDMSO (1.38 mL) 中のベンジル 4-[3-(3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-2-メチル-ベンゾイル]ピペラジン-1-カルボキシレート (278 mg、620 μmol 、1.0当量) 及び4-ブロモ-6-クロロピリダジン-3-アミン (168 mg、806 μmol 、1.3当量) の攪拌懸濁液に、K₂CO₃ (428 mg、3.1 mmol、5.0当量) を加えた。反応混合物を110℃で15時間加熱した。反応混合物をEtOAcと水に分配した。層を分離した。水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (DCM/MeOH 0-10%) で精製して、標題化合物 (149.5 mg、260 μmol 、収率42%) を淡褐色固体として得た。MS (ESI) : 576.5 (³⁵Cl [M+H]⁺) .

【0594】

e) ベンジル 4-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-2-メチル-ベンゾイル]ピペラジン-1-カルボキシレート及び[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-2-メチル-フェニル]-ピペラジン-1-イル-メタノン

室温における1, 4-ジオキサン (5.82 mL) 及び水 (0.9 mL) 中のベンジル 4-[3-[3-(3-アミノ-6-クロロ-ピリダジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-2-メチル-ベンゾイル]ピペラジン-1-カルボキシレート (149.5 mg、260 μmol 、1.0当量) 及び(2-ヒドロキシフェニル) ボロン酸 (89.5 mg、649 μmol 、2.5当量) の攪拌懸濁液に、K₂CO₃ (126 mg、908 mmol、3.5当量) を加えた。反応混合物をアルゴンで10分間脱気した。RuPhos Pd G3 (21.7 mg、26 μmol 、0.1当量) を加えた。反応混合物を90℃で2時間加熱した。反応混合物をEtOAc/THFと水に分配した。層を分離した。水層をEtOAc/THFで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (DCM/MeOH 0-10%) で精製して、標題化合物1 (23.5 mg、37.1 μmol 、収率14%) を淡褐色固体として得た。MS (ESI) : 634.6 ([M+H]⁺) . 標題化合物2 (71 mg、142 μmol 、収率55%) を淡褐色固体として得た。MS (ESI) : 500.4 ([M+H]⁺) .

【0595】

f) rac-5-[4-[4-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-2-メチル-ベンゾイル]ピペラジン-1-カルボニル]-1-ピペリジル]-2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1, 3-ジオン

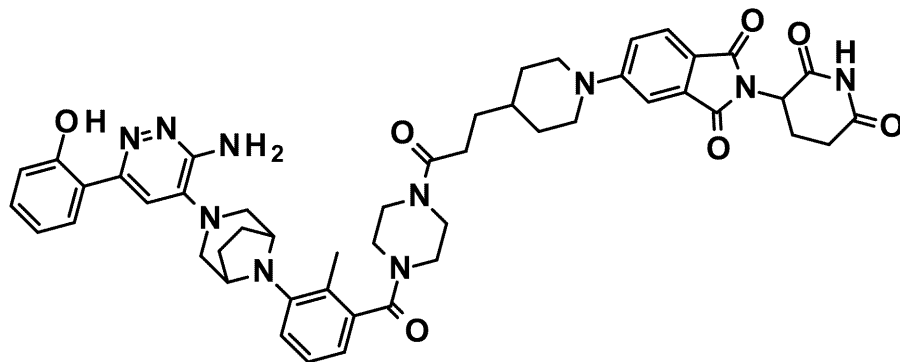
室温におけるDMSO中の[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-2-メチル-フェニル]-ピペラジン-1-イル-メタノン (30 mg、60 μmol 、1.0当量)、リガーゼ15 (23.1 mg、60 μmol 、1.0当量) 及びHATU (50.2 mg、132 μmol 、2.2当量) の攪拌溶液に、DIPEA (23.3 mg、31.5 μL 、180 μmol 、3.0当量) を加えた。反応混合物を2時間攪拌した。精製を分取HPLCにより行い、標題化合物 (9.9 mg、8.86 μmol 、収率15%) を黄色固体、ビス-(2, 2, 2-トリフルオロ酢酸) 塩として得た。MS

(ESI) : 867.6 ([M+H]⁺).

【0596】

実施例 117

rac-5-[4-[3-[4-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-2-メチル-ベンゾイル]ピペラジン-1-イル]-3-オキソ-プロピル]-1-ピペリジル]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン



10

20

室温におけるDMSO中の[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-2-メチル-フェニル]-ピペラジン-1-イル-メタノン(30mg、60μmol、1.0当量)、リガーゼ12酸(24.8mg、60μmol、1.0当量)及びHATU(50.2mg、132μmol、2.2当量)の溶液に、DIPEA(23.3mg、31.5μL、180μmol、3.0当量)を加えた。反応混合物を2時間攪拌した。精製を分取HPLCにより行い、標題化合物(29mg、23.8μmol、収率40%)を黄色固体、ビス-(2,2,2-トリフルオロ酢酸)塩として得た。MS(ESI): 895.6 ([M+H]⁺).

【0597】

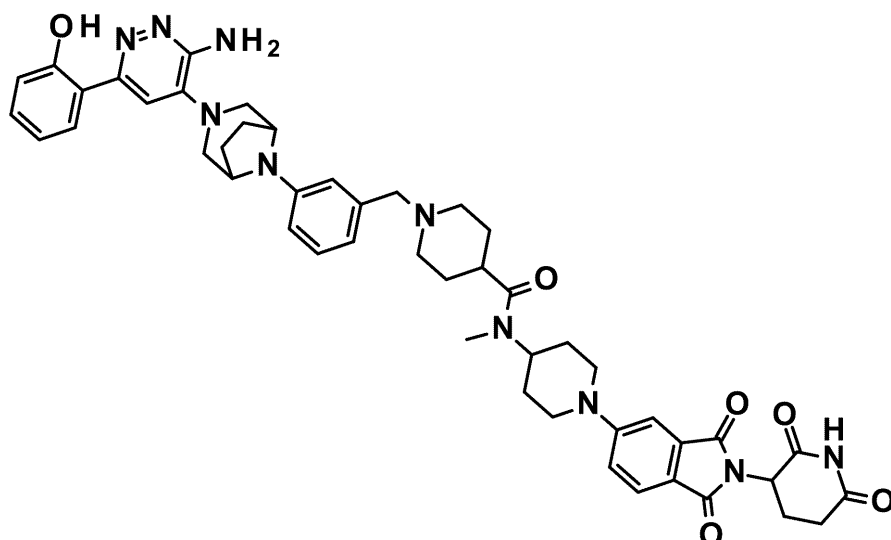
30

実施例 118

rac-1-[[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェニル]メチル]-N-[1-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル]-4-ピペリジル]-N-メチル-ピペリジン-4-カルボキサミド

40

50



10

室温におけるDMSO（0.6mL）中の1-[[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェニル]メチル]ピペリジン-4-カルボン酸（60mg、117μmol、1.0当量）、リガーゼ56（43.2mg、117μmol、1.0当量）及びDIPEA（75.3mg、102μL、583μmol、5.0当量）の攪拌溶液に、HATU（88.7mg、233μmol、2.0当量）を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物をTHF/EtOAc（2：1）に注ぎ、水及びブラインで順次洗浄した。粗物質を分取HPLCにより精製して、標題化合物（20mg、18.3μmol、収率16%）を黄色固体、ビスー（2,2,2-トリフルオロ酢酸）塩として得た。MS（ESI）：867.4（[M+H]⁺）。

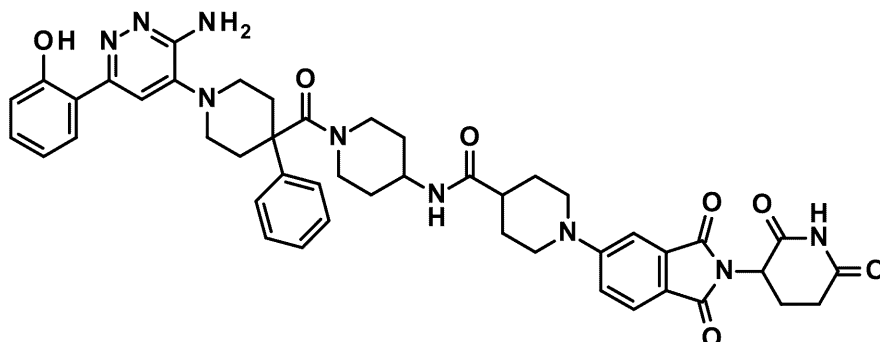
20

【0598】

実施例119

N-（1-（1-（3-アミノ-6-（2-ヒドロキシフェニル）ピリダジン-4-イル）-4-フェニルピペリジン-4-カルボニル）ピペリジン-4-イル）-1-（2-（2,6-ジオキソピペリジン-3-イル）-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル）ピペリジン-4-カルボキサミド

30



40

a) tert-ブチルN-〔1-〔1-（3-アミノ-6-クロロ-ピリダジン-4-イル）-4-フェニル-ピペリジン-4-カルボニル〕-4-ピペリジル〕カルバメート

DMF（2mL）中のカリウム4-（3-アミノ-6-クロロ-ピリダジン-4-イル）-1-フェニル-ピペラジン-2-カルボキシレート（59mg、158μmol、1.0当量）、HATU（56.8mg、149μmol、1.2当量）及びDIPEA（161mg、218μL、1.25mmol、10.0当量）の溶液に、tert-ブチル4-（アミノメチル）ピペリジン-1-カルボキシレート（385mg、1.8mmo

50

し、1.5当量)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上(ヘプタン/EtOAc 0-100%)で精製して、標題化合物(65mg、126 μ mol、収率80%)を褐色固体として得た。MS(ESI): 515.4([M+H]⁺)。

【0599】

b) tert-ブチルN-[1-[1-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-4-フェニル-ピペリジン-4-カルボニル]-4-ピペリジル]カルバメート

脱気したジオキサン(3mL)と水(0.3mL)の混合物中のtert-ブチル(1-(1-(3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-カルボニル)ピペリジン-4-イル)カルバメート(65mg、126 μ mol、1.0当量)、(2-ヒドロキシフェニル)ボロン酸(43.5mg、316 μ mol、2.5当量)、炭酸カリウム(52.3mg、379 μ mol、3.0当量)及びRuPhos Pd G3(5.28mg、6.31 μ mol、0.05当量)の懸濁液を、アルゴン下で110℃で2時間攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機層を合わせ、水及びブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上(ヘプタン/EtOAc 0-100%)で精製して、標題化合物(45mg、79 μ mol、収率62%)を褐色泡状物として得た。MS(ESI): 573.5([M+H]⁺)。

【0600】

c) [1-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-4-フェニル-4-ピペリジル]-(4-アミノ-1-ピペリジル)メタノン

DCM(2mL)中のtert-ブチル(1-(1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン)-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-カルボニル)ピペリジン-4-イル)カルバメート(40mg、70 μ mol、1.0当量)の冷却(0℃)溶液に、ジオキサン中の4M HCl(52.4 μ L、210 μ mol、3.0当量)を加えた。反応混合物を室温に到達させ、16時間攪拌した。反応混合物を濾過し、固体を真空中で乾燥させて、標題化合物(22mg、4 μ mol、収率62%)を白色固体、塩酸塩として得た。MS(ESI): 473.5([M+H]⁺)。

【0601】

d) N-(1-(1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

リガーゼ15(10.9mg、28.3 μ mol、1.2当量)を乾燥DMF(400 μ L)に溶解した。DIPEA(7.62mg、10.3 μ L、58.9 μ mol、2.5当量)及びHATU(9.86mg、25.9 μ mol、1.1当量)を加え、混合物を室温で10分間攪拌した。(1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-イル)(4-アミノピペリジン-1-イル)メタノン、塩酸塩(12mg、23.6 μ mol、1.0当量)を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を分取HPLCにより直接精製して、標題化合物(17.4mg、18.2 μ mol、収率77%)を黄色固体、2,2,2-トリフルオロ酢酸塩として得た。MS(ESI): 840.6([M+H]⁺)。

【0602】

実施例120

5-(4-(4-(1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-カルボニル)ピペラジン-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン

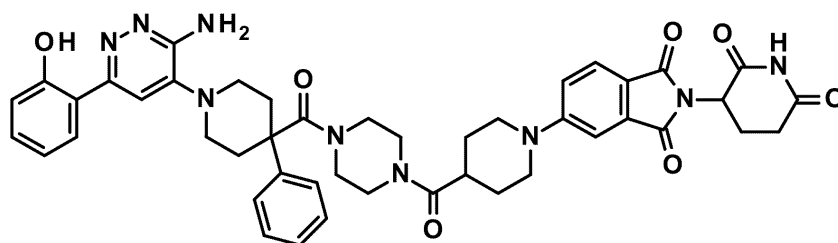
10

20

30

40

50



a) tert-ブチル 4- [1- (3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル) - 4-フェニル-ピペリジン-4-カルボニル] ピペラジン-1-カルボキシレート

DMF (2 mL) 中のカリウム 4- (3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル) - 1-フェニル-ピペラジン-2-カルボキシレート (46 mg、125 μ mol、1.0 当量)、HATU (56.8 mg、149 μ mol、1.2 当量) 及び DIPEA (161 mg、218 μ L、1.25 mmol、10.0 当量) の溶液に、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (34.8 mg、187 μ mol、1.5 当量) を加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (ヘプタン/EtOAc 0-100%) で精製して、標題化合物 (60 mg、120 μ mol、収率 96%) を淡褐色固体として得た。MS (ESI) : 501.4 ([M+H]⁺) .

【0603】

b) tert-ブチル 4- [1- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] - 4-フェニル-ピペリジン-4-カルボニル] ピペラジン-1-カルボキシレート

脱気したジオキサン (3 mL) と水 (0.3 mL) の混合物中の tert-ブチル 4- (1- (3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル) - 4-フェニルピペリジン-4-カルボニル) ピペラジン-1-カルボキシレート (60 mg、120 μ mol、1.0 当量)、(2-ヒドロキシフェニル) ボロン酸 (41.3 mg、299 μ mol、2.5 当量)、炭酸カリウム (49.7 mg、359 μ mol、3.0 当量) 及び RuPhos Pd G3 (5.01 mg、5.99 μ mol、0.05 当量) の懸濁液を、アルゴン下で 110 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ に注ぎ、EtOAc で抽出した。有機層を合わせ、水及びブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (ヘプタン/EtOAc 0-100%) で精製して、標題化合物 (25 mg、45 μ mol、収率 37%) を淡褐色固体として得た。MS (ESI) : 559.4 ([M+H]⁺) .

【0604】

c) [1- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] - 4-フェニル-4-ピペリジル] - ピペラジン-1-イル-メタノン

DCM (1 mL) 中の tert-ブチル 4- (1- (3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル) - 4-フェニルピペリジン-4-カルボニル) ピペラジン-1-カルボキシレート (20 mg、35.8 μ mol、1.0 当量) の冷却 (0 °C) 溶液に、ジオキサン中の 4M HCl (26.8 μ L、107 μ mol、3.0 当量) を加えた。反応混合物を室温に到達させ、16 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、固体を真空中で乾燥させて、標題化合物 (12 mg、24 μ mol、収率 68%) を白色塩酸塩として得た。MS (ESI) : 459.4 ([M+H]⁺) .

【0605】

d) 5- (4- (4- (1- (3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル) - 4-フェニルピペリジン-4-カルボニル) ピペラジン-1-カルボニル) ピペリジン-1-イル) - 2- (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1, 3-ジオン

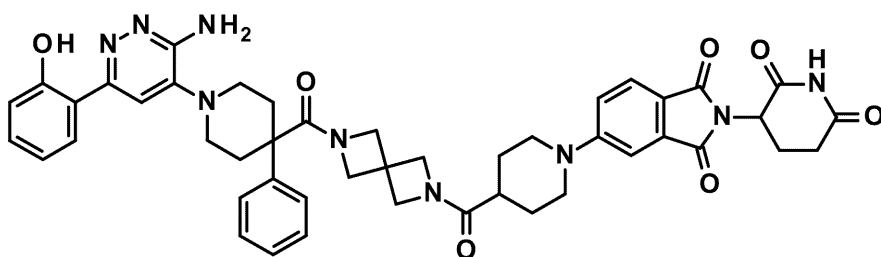
リガーゼ 15 (5.61 mg、14.5 μ mol、1.2 当量) を乾燥 DMF (400

μL)に溶解した。DIPEA (3.92 mg、5.29 μL、30.3 μmol、2.5 当量) 及び HATU (5.07 mg、13.3 μmol、1.1 当量) を加え、混合物を室温で10分間攪拌した。(1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-イル)(ピペラジン-1-イル)メタノン塩酸塩 (6 mg、12.1 μmol、1.0 当量) を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を分取HPLCにより直接精製して、標題化合物 (3.6 mg、3.83 μmol、収率31%) を黄色固体、2,2,2-トリフルオロ酢酸塩として得た。MS (ESI): 826.6 ([M+H]⁺) .

【0606】

実施例121

5-(4-(6-(1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-カルボニル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル)ピペリジン-1-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン



a) tert-ブチル 6-[1-(3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-カルボニル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート

DMF (5 mL) 中のカリウム 4-(3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル)-1-フェニルピペラジン-2-カルボキシレート (445 mg、1.2 mmol、1.0 当量)、HATU (548 mg、1.44 mmol、1.2 当量) 及び DIPEA (932 mg、1.26 mL、7.21 mmol、6.0 当量) の溶液に、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (34.8 mg、187 μmol、1.5 当量) を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (ヘプタン/EtOAc 0-100%) で精製して、標題化合物 (643 mg、1.32 mmol、1.1 当量) を淡褐色固体として得た。MS (ESI): 513.4 ([M+H]⁺) .

【0607】

b) tert-ブチル 6-[1-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-4-フェニルピペリジン-4-カルボニル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート

脱気したジオキサン (3 mL) と水 (0.3 mL) の混合物中の tert-ブチル 6-(1-(3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-カルボニル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート (600 mg、1.17 mmol、1.0 当量)、(2-ヒドロキシフェニル)ボロン酸 (403 mg、2.92 mmol、2.5 当量)、炭酸カリウム (485 mg、3.51 mmol、3.0 当量) 及び RuPhos Pd G3 (48.9 mg、58.5 μmol、0.05 当量) の懸濁液を、アルゴン下で110℃で2時間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ に注ぎ、EtOAc で抽出した。有機層を合わせ、水及びブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (DCM/MeOH 0-10%) で精製して、標題化合物 (225 mg、395 μmol、収率33%) を淡褐色固体として得た。MS (ESI): 571.4 ([M+H]⁺)

【0608】

c) [1 - [3 - アミノ - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピリダジン - 4 - イル] - 4 - フェニル - 4 - ピペリジル] - (2, 6 - ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - イル) メタノン

封管内の 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - プロパノール (3. 31 g、2. 07 mL、19. 7 mmol、50. 0 当量) 中の *tert*-ブチル 6 - (1 - (3 - アミノ - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピリダジン - 4 - イル) - 4 - フェニルピペリジン - 4 - カルボニル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボキシレート (225 mg、394 μ mol、1. 0 当量) の溶液を、120°C で 48 時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、真空中で濃縮して、標題化合物 (110 mg、234 μ mol、収率 59%) を淡褐色固体として得た。MS (ESI): 471. 4 ([M + H]⁺) .

10

【0609】

d) 5 - (4 - (6 - (1 - (3 - アミノ - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピリダジン - 4 - イル) - 4 - フェニルピペリジン - 4 - カルボニル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン

リガーゼ 15 (16. 7 mg、43. 4 μ mol、1. 2 当量) を乾燥 DMF (400 μ L) に溶解した。DIPEA (11. 7 mg、15. 8 μ L、90. 3 μ mol、2. 5 当量) 及び HATU (17. 9 mg、47 μ mol、1. 3 当量) を加え、混合物を室温で 10 分間撹拌した。(1 - (3 - アミノ - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピリダジン - 4 - イル) - 4 - フェニルピペリジン - 4 - イル) (2, 6 - ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - イル) メタノン (17 mg、36. 1 μ mol、1. 0 当量) を加え、混合物を室温で 2 時間撹拌した。反応混合物を分取 HPLC により直接精製して、標題化合物 (21. 6 mg、24. 4 μ mol、収率 67. 6%) を黄色固体、ギ酸塩として得た。MS (ESI): 838. 6 ([M + H]⁺) .

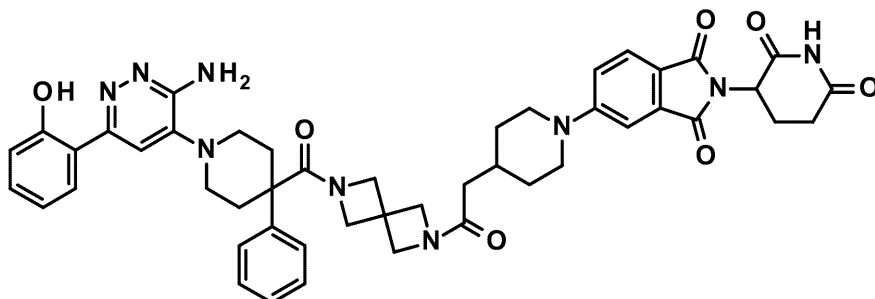
20

【0610】

実施例 122

5 - (4 - (2 - (6 - (1 - (3 - アミノ - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピリダジン - 4 - イル) - 4 - フェニルピペリジン - 4 - カルボニル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - イル) - 2 - オキソエチル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン

30



40

標題化合物は、リガーゼ 24 を使用して実施例 121 の工程 d と同様に、黄色固体 (18. 5 mg、20. 6 μ mol、収率 57%)、ギ酸塩として調製された。MS (ESI): 852. 7 ([M + H]⁺) .

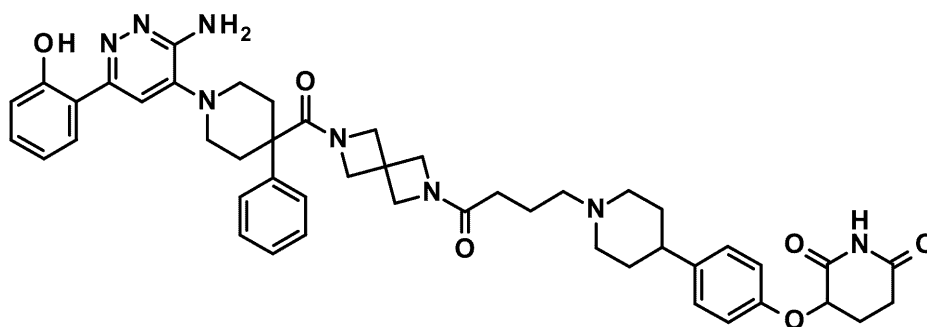
【0611】

実施例 123

3 - (4 - (1 - (4 - (6 - (1 - (3 - アミノ - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピリダジン - 4 - イル) - 4 - フェニルピペリジン - 4 - カルボニル) - 2, 6 - ジアザ

50

ピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-4-オキソブチル)ピペリジン-4-イル)フェノキシ)ピペリジン-2,6-ジオン



10

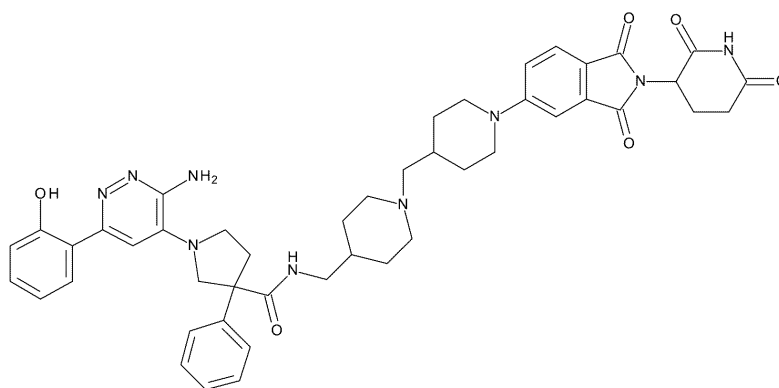
標題化合物は、リガーゼ39を使用して実施例121の工程dと同様に、黄色固体(9.5mg、9.79μmol、収率27.1%)、ギ酸塩として調製された。MS(ESI): 827.7([M+H]⁺)。

【0612】

実施例124

1-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-N-[[1-[[1-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル]-4-ピペリジル]メチル]-4-ピペリジル]メチル]-3-フェニル-ピロリジン-3-カルボキサミド

20



30

a) ベンジル4-(アミノメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

DCM(10mL)中のベンジル4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(3.45g、9.9mmol、1.0当量)の冷却(0℃)溶液に、ジオキサン中の4M HCl(7.43mL、29.7mmol、3.0当量)を加えた。反応混合物を室温に到達させ、4時間攪拌した。反応混合物を濾過し、固体を真空中で乾燥させて、標題化合物(2.77g、9.7mmol、収率98%)を白色固体、塩酸塩として得た。MS(ESI): 249.3([M+H]⁺)。

40

【0613】

b) ベンジル4-[[1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-フェニル-ピロリジン-3-カルボニル]アミノ]メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート

DMF(4mL)中の1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-フェニルピロリジン-3-カルボン酸(300mg、1.03mmol、1.0当量)、HATU(470mg、1.24mmol、1.2当量)及びDIPEA(665mg、899μL、5.15mmol、5.0当量)の溶液に、ベンジル4-(アミノメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート塩酸塩(323mg、1.13mmol、1.1当量)を加えた。反応

50

混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上（ヘプタン／EtOAc 0-100%）で精製して、標題化合物（460mg、886 μ mol、収率86%）を淡褐色固体として得た。MS（ESI）：422.4（[M+H-Boc]⁺）。

【0614】

c) ベンジル4-[[（3-フェニルピロリジン-3-カルボニル）アミノ]メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート

DCM（6mL）中のベンジル4-（（1-（tert-ブトキシカルボニル）-3-フェニルピロリジン-3-カルボキサミド）メチル）ピペリジン-1-カルボキシレート（460mg、882 μ mol、1.0当量）の冷却（0℃）溶液に、ジオキサン中の4M HCl（661 μ L、2.65mmol、3.0当量）を加えた。反応混合物を室温に到達させ、16時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、標題化合物（385mg、840 μ mol、収率95%）を白色固体、塩酸塩として得た。MS（ESI）：422.4（[M+H]⁺）。

10

【0615】

d) ベンジル4-[[[1-（3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル）-3-フェニル-ピロリジン-3-カルボニル]アミノ]メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート

DMSO（5mL）中の4-ブロモ-6-クロロピリダジン-3-アミン（238mg、1.14mmol、1.1当量）及びベンジル4-（（3-フェニルピロリジン-3-カルボキサミド）メチル）ピペリジン-1-カルボキシレート、塩酸塩（475mg、1.04mmol、1.0当量）の溶液に、炭酸カリウム（717mg、5.19mmol、5.0当量）を加え、反応混合物を110℃で16時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、飽和NaHCO₃に注ぎ、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカカラム上（DCM／MeOH 0-100%）で精製して、標題化合物（360mg、655 μ mol、収率63%）を褐色固体として得た。MS（ESI）：549.4（[M+H]⁺）。

20

【0616】

e) ベンジル4-[[[1-[3-アミノ-6-（2-ヒドロキシフェニル）ピリダジン-4-イル]-3-フェニル-ピロリジン-3-カルボニル]アミノ]メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート

脱気したジオキサン（3mL）と水（0.3mL）の混合物中のベンジル4-（（1-（3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル）-3-フェニルピロリジン-3-カルボキサミド）メチル）ピペリジン-1-カルボキシレート（360mg、656 μ mol、1.0当量）、（2-ヒドロキシフェニル）ボロン酸（226mg、1.64mmol、2.5当量）、炭酸カリウム（272mg、1.97mmol、3.0当量）及びRuPhos Pd G3（27.4mg、32.8 μ mol、0.05当量）の懸濁液を、アルゴン下で110℃で4時間攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機層を合わせ、水及びブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上（DCM／MeOH 0-100%）で精製して、標題化合物（295mg、485 μ mol、収率74%）を淡褐色固体として得た。MS（ESI）：607.5（[M+H]⁺）。

30

40

【0617】

f) 1-[3-アミノ-6-（2-ヒドロキシフェニル）ピリダジン-4-イル]-3-フェニル-N-（4-ピペリジルメチル）ピロリジン-3-カルボキサミド

メタノール（4mL）中のベンジル4-（（1-（3-アミノ-6-（2-ヒドロキシフェニル）ピリダジン-4-イル）-3-フェニルピロリジン-3-カルボキサミド）メチル）ピペリジン-1-カルボキシレート（200mg、330 μ mol、1.0当量）の溶液に、10%パラジウム炭（palladium on charcoal）（35.1mg、33 μ mol、0.1当量）を加えた。反応混合物を、H₂（バルーン）下で室温で5時間激し

50

く攪拌した。触媒を濾過により収集し、メタノールで洗浄した。濾液を濃縮して、標題化合物（140mg、297 μ mol、収率90%）を白色固体として得た。MS（ESI）：473.4（[M+H]⁺）。

【0618】

g) 1-〔3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル〕-N-〔〔1-〔1-〔2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル〕-4-ピペリジル〕メチル〕-4-ピペリジル〕メチル〕-3-フェニル-ピロリジン-3-カルボキサミド

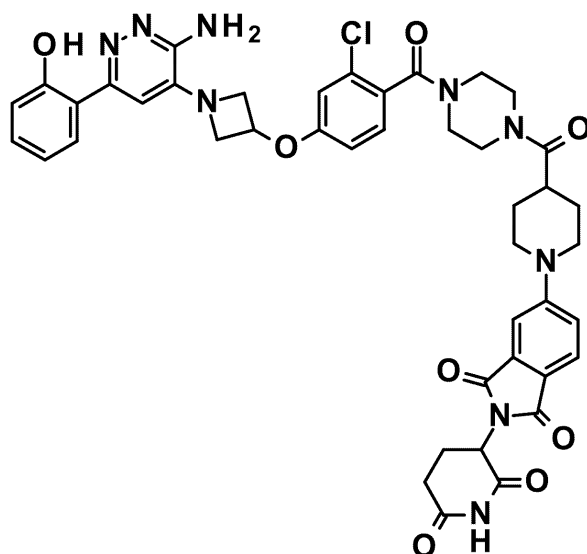
標題化合物は、リガーゼ33を使用して実施例100と同様に、黄色固体（5.5mg、6.31 μ mol、収率14%）、ギ酸塩として調製された。MS（ESI）：826.7（[M+H]⁺）。

10

【0619】

実施例125

rac-5-〔4-〔4-〔4-〔1-〔3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル〕アゼチジン-3-イル〕オキシ-2-クロロベンゾイル〕ピペラジン-1-カルボニル〕-1-ピペリジル〕-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン



20

30

室温におけるDMSO（0.5mL）中の〔4-〔1-〔3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル〕アゼチジン-3-イル〕オキシ-2-クロロフェニル〕-ピペラジン-1-イル-メタノン（30mg、62.4 μ mol、1.0当量）の攪拌溶液に、リガーゼ15（24mg、62.4 μ mol、1.0当量）を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。粗物質の精製を分取HPLCにより行い、標題化合物（19.5mg、21.1 μ mol、収率34%）を黄色の塩、ビス-(2,2,2-トリフルオロ酢酸)塩として得た。MS（ESI）：848.6（³⁵Cl[M+H]⁺）。

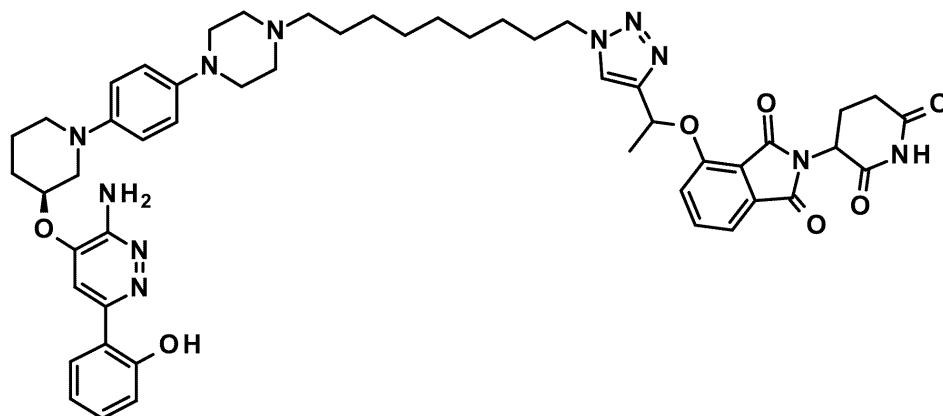
40

【0620】

実施例126

2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-〔1-〔1-〔9-〔4-〔4-〔rac-(3S)-3-〔3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル〕オキシ-1-ピペリジル〕フェニル〕ピペラジン-1-イル〕ノニル〕トリアゾール-4-イル〕エトキシ〕イソインドリン-1,3-ジオン

50



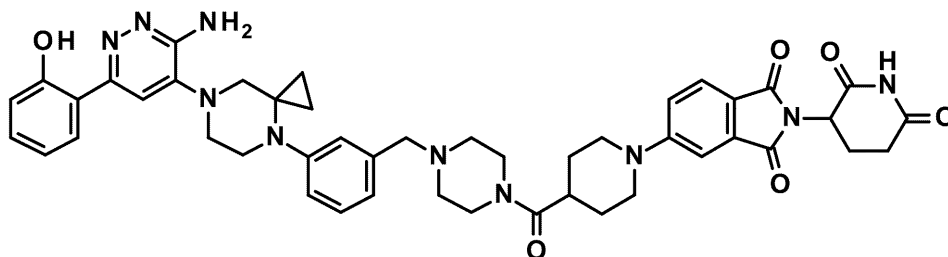
10

THF (5 mL) 中の (S) - 2 - [6 - アミノ - 5 - [[1 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニル) - 3 - ピペリジル] オキシ] ピリダジン - 3 - イル] フェノール (40.0 mg、88 μ mol) 及びリガーゼ 45 (45 mg、88 μ mol) の溶液に、ジブチルスズジクロリド (27 mg、89 μ mol、19 μ L) を加え、続いてトリメチル (フェニル) シラン (12 mg、107 μ mol) を加え、反応混合物を 80 °C に 16 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物を分取 HPLC により精製して、標題化合物 (6.2 mg、6.25 μ mol、収率 7 %) を灰白色固体として得た。MS (ESI) : 940.3 ([M+H]⁺) . [0621]

20

実施例 127

5 - (4 - (4 - (3 - (7 - (3 - アミノ - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピリダジン - 4 - イル) - 4, 7 - ジアザスピロ [2.5] オクタン - 4 - イル) ベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン



30

a) ベンジル 4 - [(3 - ブロモフェニル) メチル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート
メタノール (100 mL) 中の 3 - ブロモベンズアルデヒド (6.3 mL、54 mmol、1 当量)、1 - Cbz - ピペラジン (17857 mg、81 mmol、1.5 当量)、AcOH (1621 mg、27 mmol、0.5 当量) の溶液に、25 °C で NaBH₃CN (6792 mg、108 mmol、2 当量) を加え、反応混合物を 25 °C で 12 時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、分取 HPLC (FA) により精製して、標題化合物 (15000 mg、38 mmol、収率 71 %) を無色油状物として得た。

40

[0622]

b) tert - ブチル 4 - [3 - [(4 - ベンジルオキシカルボニルピペラジン - 1 - イル) メチル] フェニル] - 4, 7 - ジアザスピロ [2.5] オクタン - 7 - カルボキシレート

1, 4 - ジオキサン (50 mL) 中の ベンジル 4 - [(3 - ブロモフェニル) メチル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (2000 mg、5.14 mmol、1 当量)、tert

50

tert-ブチル 4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクタン-7-カルボキシレート (1308 mg、6. 17 mmol、1. 2 当量)、t-BuONa (740 mg、7. 71 mmol、1. 5 当量)、Pd(OAc)₂ (57. 6 mg、0. 26 mmol、0. 05 当量)、RuPhos (239 mg、0. 51 mmol、0. 1 当量) の混合物を、N₂ 雰囲気下で 100℃ で 12 時間攪拌した。反応混合物をシリカカラム上 (ヘプタン/EtOAc 20-50%) で濃縮精製して、標題化合物 (1000 mg、1. 92 mmol、収率 37%) を黄色油状物として得た。

【0623】

c) ベンジル 4- [[3- (4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクタン-4-イル) フェニル] メチル] ピペラジン-1-カルボキシレート

TFA (5. 0 mL、1. 92 mmol、1 当量) 中の tert-ブチル 4- [[3- (4-ベンジルオキシカルボニルピペラジン-1-イル) メチル] フェニル] -4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクタン-7-カルボキシレート (1000 mg、1. 92 mmol、1 当量) 及び DCM (20 mL) の混合物を、25℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、標題化合物 (800 mg、1. 9 mmol、収率 99%) を黄色油状物として得た。

【0624】

d) ベンジル 4- [[3- [7- (3-アミノ-6-クロロ-ピリダジン-4-イル) -4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクタン-4-イル] フェニル] メチル] ピペラジン-1-カルボキシレート

DMF (20 mL) 中の ベンジル 4- [[3- (4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクタン-4-イル) フェニル] メチル] ピペラジン-1-カルボキシレート (800 mg、1. 9 mmol、1 当量)、4-ブromo-6-クロロ-ピリダジン-3-アミン (475 mg、2. 28 mmol、1. 2 当量)、Et₃N (962 mg、9. 51 mmol、5 当量) の混合物を、100℃ で 12 時間攪拌した。反応混合物を分取 HPLC (FA) により精製して、標題化合物 (600 mg、1. 09 mmol、収率 57%) を黄色油状物として得た。

【0625】

e) ベンジル 4- [[3- [7- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] -4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクタン-4-イル] フェニル] メチル] ピペラジン-1-カルボキシレート

1, 4-ジオキサン (10 mL) 及び水 (1 mL) 中の ベンジル 4- [[3- [7- (3-アミノ-6-クロロ-ピリダジン-4-イル) -4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクタン-4-イル] フェニル] メチル] ピペラジン-1-カルボキシレート (600 mg、1. 09 mmol、1 当量)、2-ヒドロキシフェニルボロン酸 (377 mg、2. 74 mmol、2. 5 当量)、K₂CO₃ (529 mg、3. 83 mmol、3. 5 当量)、RuPhos Pd G3 (94. 5 mg、0. 11 mmol、0. 1 当量) の混合物を、N₂ 雰囲気下で 90℃ で 2 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮し、分取 HPLC (FA) により精製して、黄色油状物として (500 mg、0. 83 mmol、収率 75%) を得た。

【0626】

f) 2- [6-アミノ-5- [4- [3- (ピペラジン-1-イルメチル) フェニル] -4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクタン-7-イル] ピリダジン-3-イル] フェニル

メタノール (5 mL) 及び DCM (3 mL) 中の ベンジル 4- [[3- [7- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] -4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクタン-4-イル] フェニル] メチル] ピペラジン-1-カルボキシレート (500 mg、0. 83 mmol、1 当量)、Pd/C (175 mg、1. 65 mmol、2 当量) の混合物を、H₂ 雰囲気下で 25℃ で 12 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮し、分取 HPLC (TFA) により精製して、標題化合物 (131. 1 mg

10

20

30

40

50

、0.28 mmol、収率31%)を黄色固体として得た。

【0627】

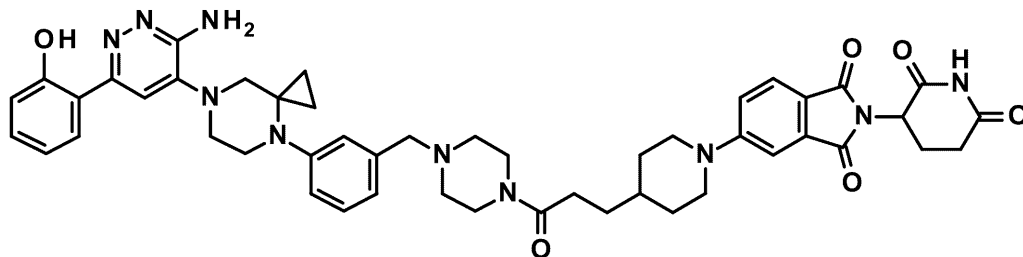
g) 5-(4-(4-(3-(7-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-イル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン

リガーゼ15(14.7 mg、38.2 μ mol、1.2当量)を乾燥DMF(400 μ L)に溶解した。DIPEA(10.3 mg、13.9 μ L、79.5 μ mol、2.5当量)及びHATU(15.7 mg、41.3 μ mol、1.3当量)を加え、混合物を室温で10分間攪拌した。2-(6-アミノ-5-(4-(3-(ピペラジン-1-イルメチル)フェニル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-7-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール(15 mg、31.8 μ mol、1.0当量)を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を分取HPLCにより精製して、標題化合物(6.7 mg、7.04 μ mol、収率22%)を黄色の塩、ギ酸塩として得た。MS(ESI): 839.6([M+H]⁺)。 10

【0628】

実施例128

5-(4-(3-(4-(3-(7-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-イル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピル)ピペリジン-1-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン 20

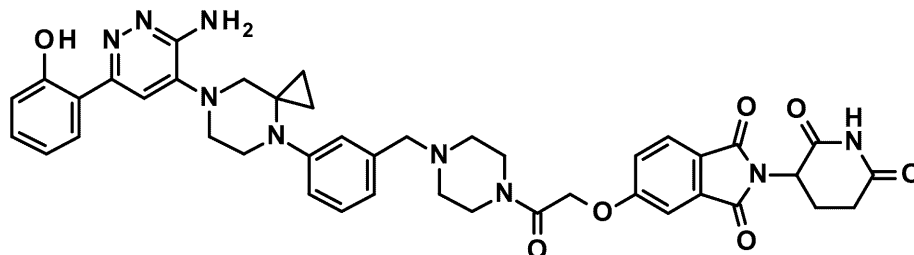


標題化合物は、リガーゼ12を使用して実施例127の工程gと同様に、黄色固体(8 mg、7.89 μ mol、収率24%)、ギ酸塩として調製された。MS(ESI): 867.7([M+H]⁺)。 30

【0629】

実施例129

5-(2-(4-(3-(7-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-イル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエトキシ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン 40



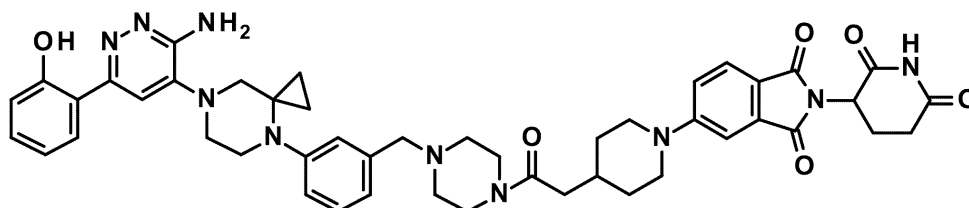
標題化合物は、リガーゼ48を使用して実施例127の工程gと同様に、黄色固体(6.6 mg、7.7 μ mol、収率24%)、ギ酸塩として調製された。MS(ESI): 50

786.6 ($[M+H]^+$).

【0630】

実施例 130

5-(4-(2-(4-(3-(7-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-イル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピペリジン-1-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン



10

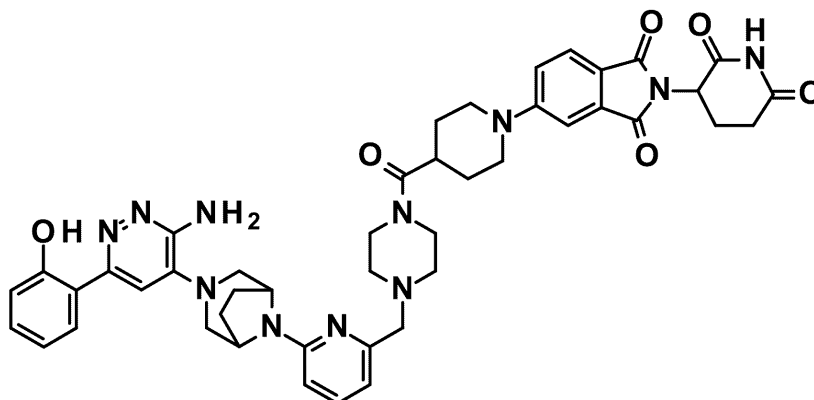
標題化合物は、リガーゼ 24 を使用して実施例 127 の工程 g と同様に、黄色固体 (7.4 mg、7.9 μmol 、収率 24%)、ギ酸塩として調製された。MS (ESI): 853.7 ($[M+H]^+$).

【0631】

実施例 131

rac-5-[4-[4-[6-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-2-ピリジル]メチル]ピペラジン-1-カルボニル]-1-ピペリジル]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン

20



30

a) ベンジル 4-[(6-ブロモ-2-ピリジル)メチル]ピペラジン-1-カルボキシレート

THF (10 mL) 中の 2-ブロモ-6-(ブロモメチル)ピリジン (1.32 g、5.26 mmol、1.0 当量) 及び ベンジルピペラジン-1-カルボキシレート (2.32 g、10.5 mmol、2.0 当量) の溶液を、20 時間攪拌した。白色の溶液が生じた。反応混合物を EtOAc と 0.5 M 水酸化ナトリウム水溶液に分配した。層を分離した。水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (ヘプタン/EtOAc 0-50%) で精製して、標題化合物 (1.72 g、4.19 mmol、収率 80%) を無色油状物として得た。MS (ESI): 391.5 ($[M+H]^+$).

40

【0632】

b) tert-ブチル 8-[6-[(4-ベンジルオキシカルボニルピペラジン-1-イル)メチル]-2-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート

室温における tert-BuOH (3 mL) 中の ベンジル 4-[(6-ブロモ-2-ピ

50

リジル) メチル] ピペラジン-1-カルボキシレート (241 mg、618 μ mol、1.0 当量) 及び tert-ブチル 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボキシレート (138 mg、648 μ mol、1.05 当量) の攪拌懸濁液に、 K_2CO_3 (171 mg、1.24 mmol、2.0 当量) を加えた。反応物をアルゴンで5分間脱気した。次いで RuPhos Pd G3 (51.6 mg、61.8 μ mol、0.1 当量) を加えた。反応混合物を 120°C で5時間攪拌した。反応混合物を EtOAc に注ぎ、水及びブラインで順次洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (ヘプタン/EtOAc 0-60%) で精製して、標題化合物 (143 mg、195 μ mol、収率 32%) を灰白色固体として得た。MS (ESI): 522.5 ([M+H]⁺) .

10

【0633】

c) ベンジル 4-[[6-(3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル)-2-ピリジル] メチル] ピペラジン-1-カルボキシレート

室温における 1, 4-ジオキサン (6.77 mL) 中の tert-ブチル 8-[[6-(4-ベンジルオキシカルボニルピペラジン-1-イル) メチル]-2-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボキシレート (1.513 g、2.03 mmol、1.0 当量) の攪拌溶液に、1, 4-ジオキサン中の 4 M 塩化水素溶液 (5.08 mL、20.3 mmol、10.0 当量) を加えた。反応混合物を 15 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc と 0.5 M 塩酸水溶液に分配した。水層を EtOAc で洗浄した。層を分離した。5 N NaOH 水溶液を加えることにより水層の pH を 14 に設定し、混合物を EtOAc/THF (1:1) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、標題化合物 (1.097 g、1.98 mmol、収率 97%) を黄色油状物として得た。MS (ESI): 422.4 ([M+H]⁺) .

20

【0634】

d) ベンジル 4-[[6-[3-(3-アミノ-6-クロロ-ピリダジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル]-2-ピリジル] メチル] ピペラジン-1-カルボキシレート

室温における DMSO (6.38 mL) 中の ベンジル 4-[[6-(3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル)-2-ピリジル] メチル] ピペラジン-1-カルボキシレート (1.076 g、2.55 mmol、1.0 当量) 及び 4-ブromo-6-クロロピリダジン-3-アミン (692 mg、3.32 mmol、1.3 当量) の攪拌懸濁液に、 K_2CO_3 (1.76 g、12.8 mmol、5.0 当量) を加えた。反応混合物を 110°C で 15 時間加熱した。反応混合物を EtOAc と水に分配した。層を分離した。水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (DCM/MeOH 0-10%) 次いでアミン修飾シリカカラム上 (DCM/MeOH 0-5%) で精製して、標題化合物 (895 mg、1.45 mmol、収率 57%) を黄色油状物として得た。MS (ESI): 549.5 (³⁵Cl [M+H]⁺) .

30

【0635】

e) ベンジル 4-[[6-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル]-2-ピリジル] メチル] ピペラジン-1-カルボキシレート及び 2-[[6-アミノ-5-[8-[[6-(ピペラジン-1-イルメチル)-2-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール

室温における 1, 4-ジオキサン (36 mL) 及び水 (0.9 mL) 中の ベンジル 4-[[6-[3-(3-アミノ-6-クロロ-ピリダジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル]-2-ピリジル] メチル] ピペラジン-1-カルボキシレート (895 mg、1.63 mmol、1.0 当量) 及び (2-ヒドロキシフェニル) ボロン酸 (562 mg、4.08 mmol、2.5 当量) の攪拌懸濁液に、K

40

50

Na_2CO_3 (788 mg、5.71 mmol、3.5 当量) を加えた。反応混合物をアルゴンで10分間脱気した。 RuPhos Pd G3 (136 mg、163 μmol 、0.1 当量) を加えた。反応混合物を90℃で2日間加熱した。反応混合物をEtOAc/THFと水に分配した。層を分離した。水層をEtOAc/THFで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上(DCM/MeOH 0-10%)で精製して、標題化合物1 (235 mg、387 μmol 、収率24%) をオレンジ色固体として得た。MS (ESI): 607.5 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。標題化合物2 (648 mg、1.37 mmol、収率84%) を淡褐色固体として得た。MS (ESI): 500.4 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

【0636】

10

f) rac-5-[4-[4-[6-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-2-ピリジル]メチル]ピペラジン-1-カルボニル]-1-ピペリジル]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン; 2,2,2-トリフルオロ酢酸

室温におけるDMSO (0.5 mL) 中の2-[6-アミノ-5-[8-[6-(ピペラジン-1-イルメチル)-2-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール (30 mg、63.5 μmol 、1.0 当量)、リガーゼ15 (24.5 mg、63.5 μmol 、1.0 当量) 及びHATU (53.1 mg、140 μmol 、2.2 当量) の攪拌溶液に、DIPEA (24.6 mg、33.3 μL 、190 μmol 、3.0 当量) を加えた。反応混合物を2時間攪拌した。精製を分取HPLCにより行い、標題化合物 (21.5 mg、20.1 μmol 、収率32%) を黄色固体、ビス-(2,2,2-トリフルオロ酢酸) 塩として得た。MS (ESI): 840.7 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

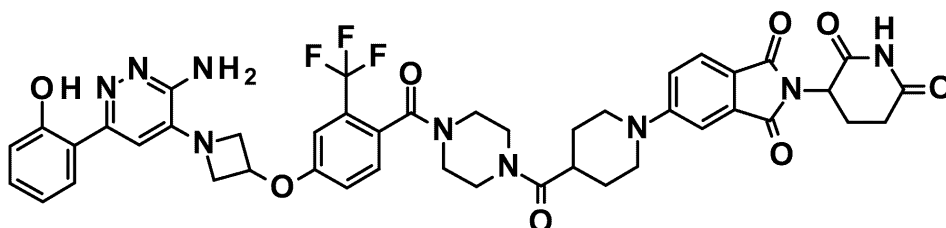
20

【0637】

実施例132

rac-5-[4-[4-[4-[1-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]アゼチジン-3-イル]オキシ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]ピペラジン-1-カルボニル]-1-ピペリジル]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン

30



DMSO (0.5 mL) 中の[4-[1-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]アゼチジン-3-イル]オキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-ピペラジン-1-イル-メタノン (30 mg、58.3 μmol 、1.0 当量)、リガーゼ15 (22.5 mg、58.3 μmol 、1.0 当量) 及びHATU (44.3 mg、117 μmol 、2.0 当量) の攪拌溶液に、DIPEA (22.6 mg、30.6 μL 、175 μmol 、3.0 当量) を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物をEtOAc/THF (1:1) と水に分配した。層を分離した。水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質を分取-RP-HPLCにより精製して、標題化合物 (7.1 mg、7.09 μmol 、収率12%) を黄色固体、2,2,2-トリフルオロ酢酸塩として得た。MS (ESI): 882.7 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

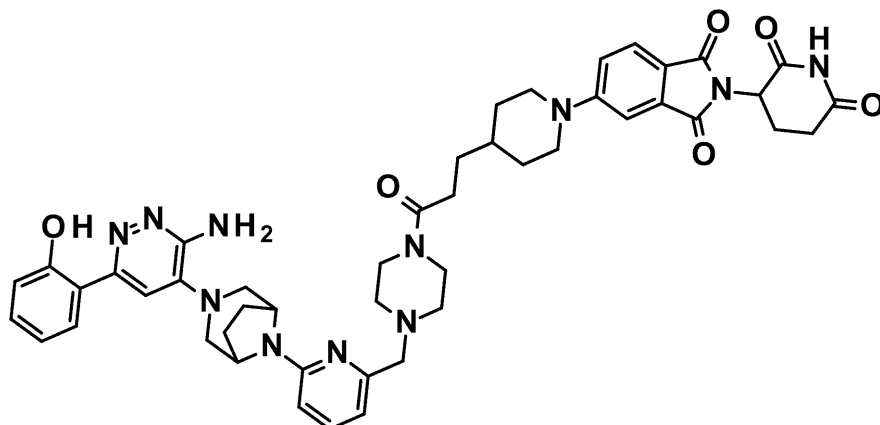
40

【0638】

50

実施例 133

rac-5-[4-[3-[4-[6-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-2-ピリジル]メチル]ピペラジン-1-イル]-3-オキソ-プロピル]-1-ピペリジル]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン



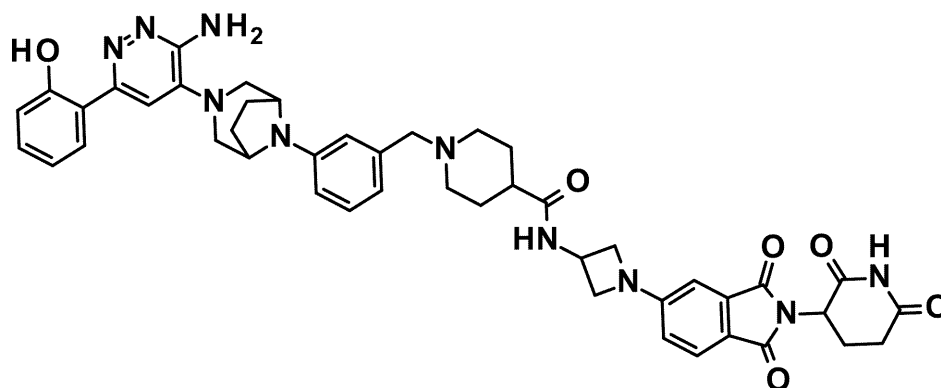
10

室温におけるDMSO(0.5mL)中の2-[6-アミノ-5-[8-[6-(ピペラジン-1-イルメチル)-2-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール(30mg、63.5μmol、1.0当量)、リガーゼ12(26.2mg、63.5μmol、1.0当量)及びHATU(53.1mg、140μmol、2.2当量)の攪拌溶液に、DIPEA(24.6mg、33.3μL、190μmol、3.0当量)を加えた。反応混合物を2時間攪拌し、分取HPLCにより精製して、標題化合物(8.1mg、7.17μmol、収率11%)を黄色固体、ビス-(2,2,2-トリフルオロ酢酸)塩として得た。MS: 869.6([M+H]⁺)。[0639]

20

実施例 134

rac-1-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェニル]メチル]-N-[1-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル]アゼチジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド



40

室温におけるDMSO(0.6mL)中の1-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェニル]メチル]ピペリジン-4-カルボン酸(60mg、76.9μmol、1.0当量)、リガーゼ59(25.3mg、76.9μmol、1.0当量)

50

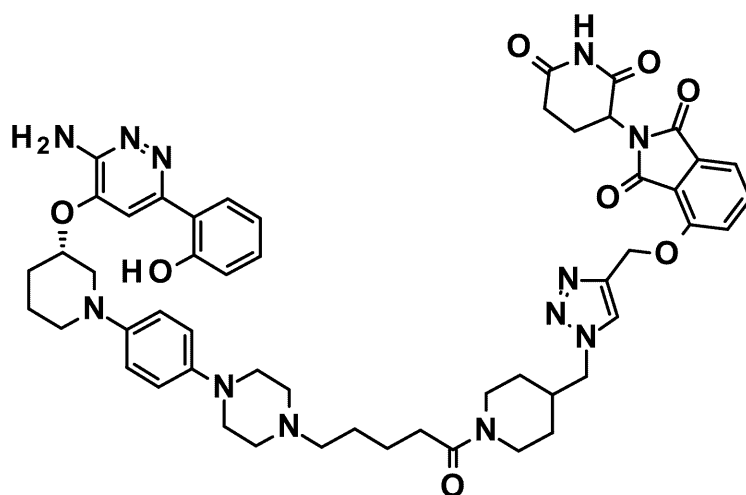
0 当量) 及び DIPEA (49.7 mg、67.2 μ L、385 μ mol、5.0 当量) の攪拌溶液に、HATU (58.5 mg、154 μ mol、2.0 当量) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。粗物質を分取 HPLC により精製して、標題化合物 (24 mg、21.7 μ mol、収率 24%) を黄色固体、ビスー (2, 2, 2-トリフルオロ酢酸) 塩として得た。MS (ESI): 825.4 ([M+H]⁺) .

【0640】

実施例 135

2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-[[1-[[1-[[5-[[4-[[4-[rac-(3S)-3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]オキシ-1-ピペリジル]フェニル]ピペラジン-1-イル]ペンタノイル]-4-ピペリジル]メチル]トリアゾール-4-イル]メトキシ]イソインドリン-1, 3-ジオン

10



20

ジメチルホルムアミド (0.4 mL) 中の 5-[[4-[[4-[(3S)-3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]オキシ-1-ピペリジル]フェニル]ピペラジン-1-イル]ペンタン酸 (40 mg、73 μ mol) 及びリガーゼ 61 (33 mg、58 μ mol、TFA) の溶液に、HATU (41 mg、109 μ mol)、続いて DIPEA (28 mg、219 μ mol、38 μ L) を加え、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。揮発性物質を除去した。粗残留物を分取 HPLC により精製して、標題化合物 (3.5 mg、3.51 μ mol、収率 5%) を灰白色固体として得た。MS (ESI): 981.1 ([M+H]⁺) .

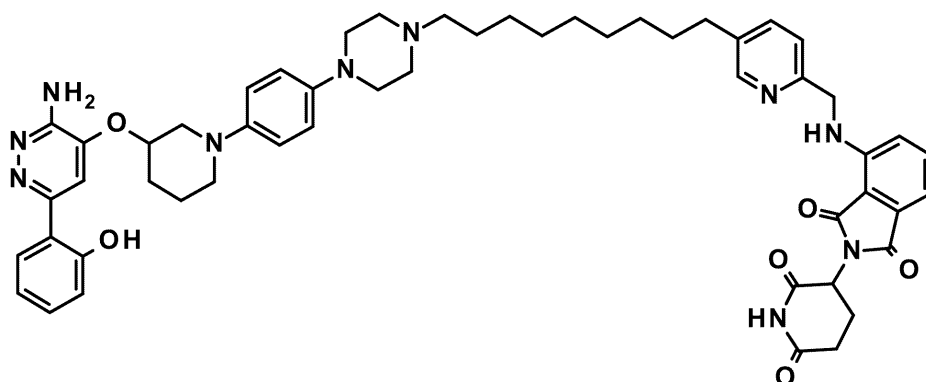
30

【0641】

実施例 136

4-[[5-[[9-[[4-[[4-[[3-[[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]オキシ-1-ピペリジル]フェニル]ピペラジン-1-イル]ノニル]-2-ピリジル]メチルアミノ]-2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1, 3-ジオン

40



10

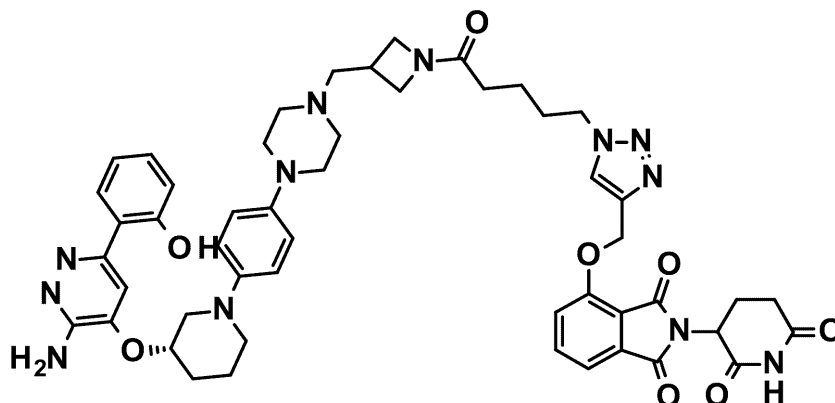
THF (5 mL) 中の 2- [6-アミノ-5- [[1- (4-ピペラジン-1-イルフェニル) -3-ピペリジル] オキシ] ピリダジン-3-イル] フェノール (25 mg、56 μmol) 及びリガーゼ 62 (28 mg、56 μmol) の溶液に、ジブチルスズジクロリド (17 mg、55.99 μmol 、12 μL) を加え、続いてトリメチル (フェニル) シラン (7 mg、67 μmol) を加え、反応混合物を 80 °C に 16 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物を分取 HPLC により精製して、標題化合物 (2.33 mg、2.23 μmol 、収率 4%) を得た。MS (ESI) : 935.1 ([M+H]⁺) .

20

[0642]

実施例 137

2- (2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) -4- [[1- [5-オキソ-5- [3- [[4- [4- [rac- (3S) -3- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] オキシ-1-ピペリジル] フェニル] ピペラジン-1-イル] メチル] アゼチジン-1-イル] ペンチル] トリアゾール-4-イル] メトキシ] イソインドリン-1, 3-ジオン



30

40

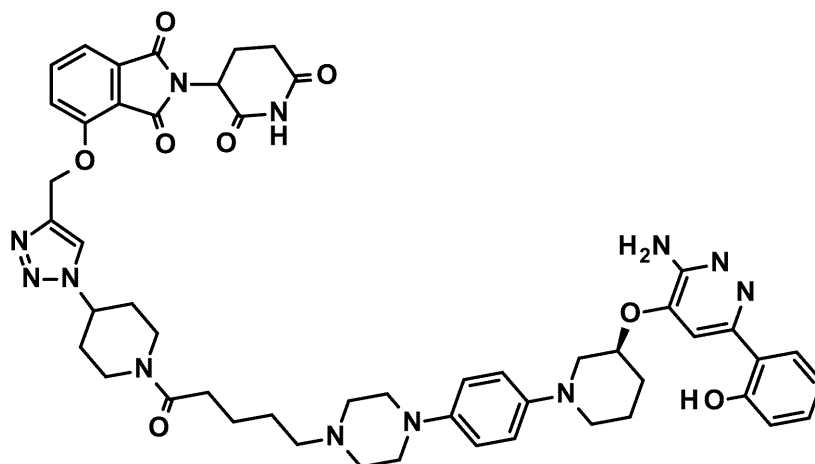
DMF (1 mL) 中のリガーゼ 63 (35 mg、61 μmol 、TFA) 及び 2- [6-アミノ-5- [[(3S) -1- [4- [4- (アゼチジン-3-イルメチル) ピペラジン-1-イル] フェニル] -3-ピペリジル] オキシ] ピリダジン-3-イル] フェノール (38 mg、61 μmol 、TFA 塩) の溶液に、HATU (41 mg、109 μmol) を加え、続いて DIPEA (40 mg、307 μmol 、53 μL) を加え、反応混合物を室温で 16 時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。揮発性物質を除去した。粗残留物を分取 HPLC により精製して、標題化合物 (4 mg、3.89 μmol 、収率 6%) を灰白色固体として得た。MS (ESI) : 953.3 ([M+H]⁺) .

[0643]

50

実施例 138

2- (2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) -4- [[1- [1- [5- [4- [4- [rac- (3S) -3- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] オキシ-1-ピペリジル] フェニル] ピペラジン-1-イル] ペンタノイル] -4-ピペリジル] トリアゾール-4-イル] メトキシ] イソインドリン-1, 3-ジオン



10

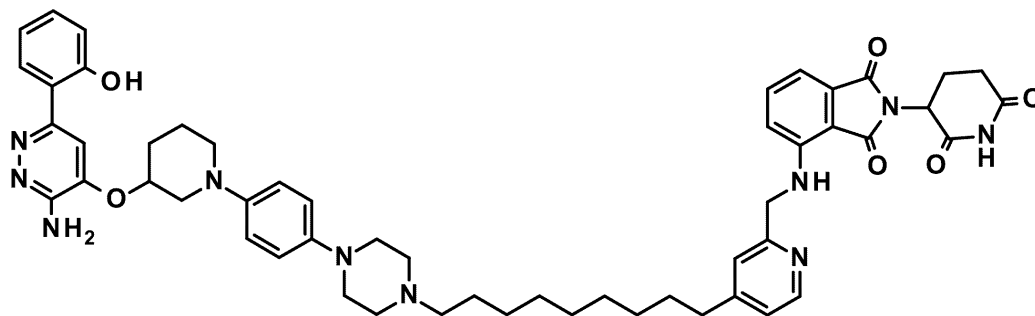
DMF (1 mL) 中の 5- [4- [4- [(3S) -3- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] オキシ-1-ピペリジル] フェニル] ピペラジン-1-イル] ペンタン酸 (20 mg、0.036 mmol) 及びリガーゼ 64 (16.04 mg、0.036 mmol) の溶液に、HATU (21 mg、0.054 mmol) を加え、続いて DIPEA (24 mg、0.183 mmol、0.031 mL) を加え、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。揮発性物質を除去した。粗残留物を分取 HPLC により精製して、標題化合物 (1.84 mg、1.86 μmol、収率 5%) を灰白色固体、トリフルオロ酢酸塩として得た。MS (ESI) : 967.3 ([M+H]⁺) .

20

[0644]

実施例 139

4- [[4- [9- [4- [4- [3- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] オキシ-1-ピペリジル] フェニル] ピペラジン-1-イル] ノニル] -2-ピリジル] メチルアミノ] -2- (2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) イソインドリン-1, 3-ジオン



40

THF (5 mL) 中の 2- [6-アミノ-5- [[1- (4-ピペラジン-1-イルフェニル) -3-ピペリジル] オキシ] ピリダジン-3-イル] フェノール (25 mg、56 μmol) 及びリガーゼ 65 (28 mg、55 μmol) の溶液に、ジブチルスズジクロリド (17 mg、55 μmol、12.5 μL) を加え、続いてトリメチル (フェニル) シラン (7 mg、67 μmol) を加え、反応混合物を 80 °C に 16 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を水、ブライン溶

50

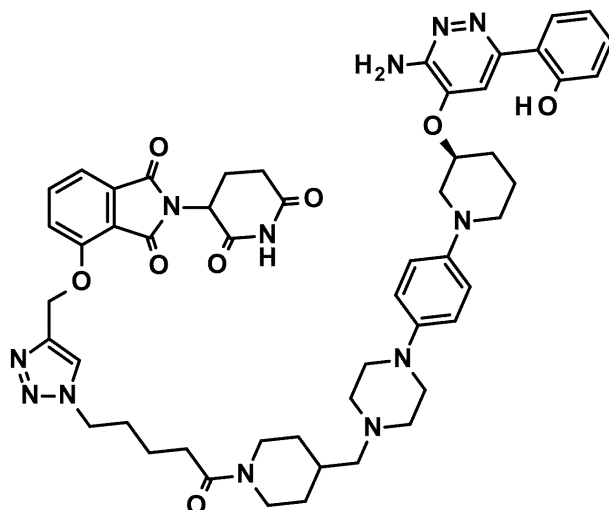
液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物を分取HPLCにより精製して、標題化合物（1.3mg、1.31 μ mol、収率2%）を灰白色固体、トリフルオロ酢酸塩として得た。MS（ESI）：935.3（[M+H]⁺）。

【0645】

実施例140

2-（2，6-ジオキソ-3-ピペリジル）-4-[[[1-[5-オキソ-5-[4-[4-[4-[rac-（3S）-3-[3-アミノ-6-（2-ヒドロキシフェニル）ピリダジン-4-イル]オキシ-1-ピペリジル]フェニル]ピペラジン-1-イル]メチル]-1-ピペリジル]ペンチル]トリアゾール-4-イル]メトキシ]イソインドリン-1，3-ジオン

10



20

ジメチルホルムアミド（1mL）中の2-[6-アミノ-5-[[（3S）-1-[4-[4-（4-ピペリジルメチル）ピペラジン-1-イル]フェニル]-3-ピペリジル]オキシ]ピリダジン-3-イル]フェノール（30mg、0.055mmol）及びリガーゼ63（25.1mg、0.055mmol）の溶液に、HATU（25mg、0.055mmol）を加え、続いてDIPEA（35mg、0.27mmol、0.048mL）を加え、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。揮発性物質を除去した。粗残留物を分取HPLCにより精製して、標題化合物（2.13mg、1.99 μ mol、収率3%）を灰白色固体、トリフルオロ酢酸塩として得た。MS（ESI）：982.3（[M+H]⁺）。

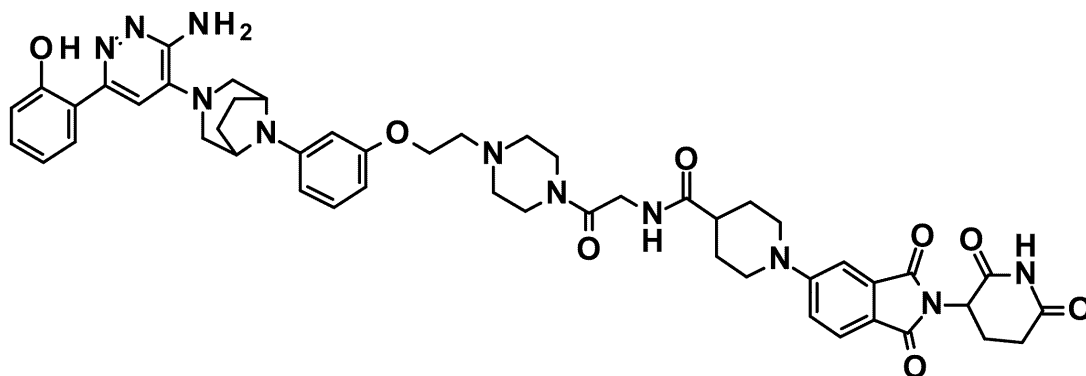
30

【0646】

実施例141

rac-N-[2-[4-[2-[3-[3-[3-アミノ-6-（2-ヒドロキシフェニル）ピリダジン-4-イル]-3，8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル]-1-[2-（2，6-ジオキソ-3-ピペリジル）-1，3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド

40



10

室温におけるDMF（0.7 mL）中の2-アミノ-1-[4-[2-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-イル]エタノン三塩酸塩（100 mg、150 μ mol、1.0当量）、リガーゼ15（57.7 mg、150 μ mol、1.0当量）及びDIPEA（96.7 mg、131 μ L、748 μ mol、5.0当量）の攪拌溶液に、HATU（125 mg、329 μ mol、2.2当量）を加えた。反応混合物を2時間攪拌した。反応混合物をEtOAc/THF（1：1）と飽和重炭酸塩水溶液に分配した。層を分離した。水層をEtOAc/THF（1：1）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上（DCM/MeOH 0-10%）及びアミン修飾シリカカラム上（DCM/MeOH 0-5%）で精製して、標題化合物（32.4 mg、35 μ mol、収率23%）を黄色固体として得た。MS（ESI）：464.1（[M+2H]²⁺）。

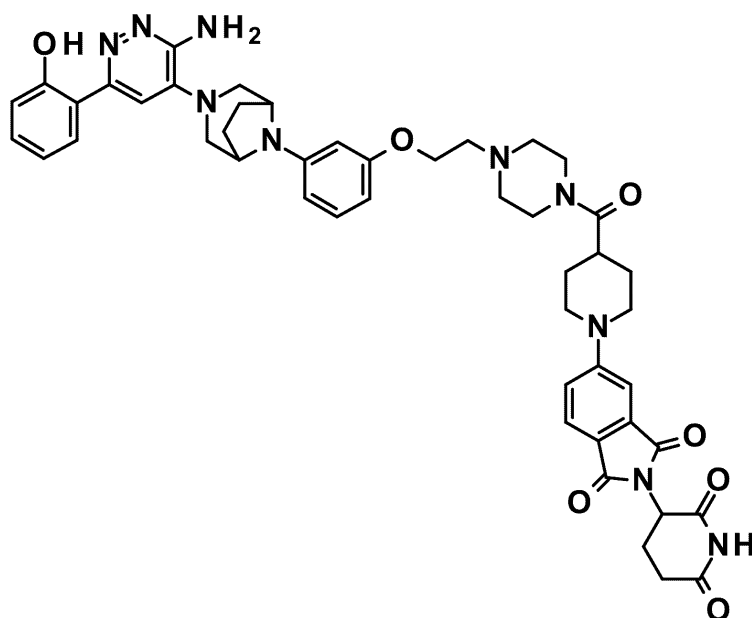
20

【0647】

実施例142

rac-5-[4-[4-[2-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-カルボニル]-1-ピペリジル]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン

30



40

室温におけるDMF（0.5 mL）中の2-[6-アミノ-5-[8-[3-(2-ピ

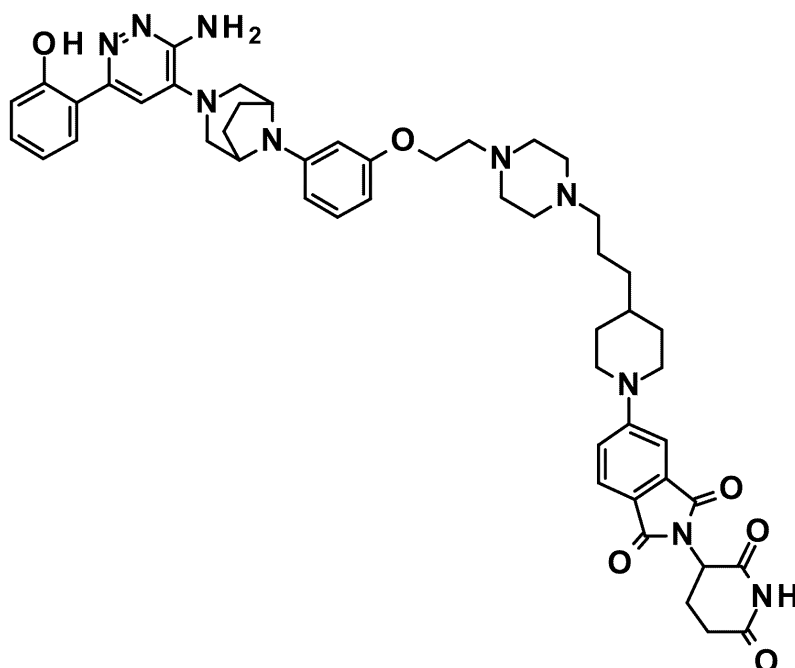
50

ペラジン-1-イルエトキシ)フェニル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール(25 mg、49.8 μmol 、1.0当量)、リガーゼ15(19.2 mg、49.8 μmol 、1.0当量)及びDIP EA(19.3 mg、26.1 μL 、150 μmol 、3.0当量)の攪拌溶液に、HATU(41.7 mg、110 μmol 、2.2当量)を加えた。反応混合物を3時間攪拌した。分取HPLCによる粗物質の精製により、標題化合物(14.2 mg、12.9 μmol 、収率26%)を黄色固体、ビス-(2, 2, 2-トリフルオロ酢酸)塩として得た。MS(ESI): 867.6 ([M-H]⁻)。

【0648】

実施例143

rac-5-[4-[3-[4-[2-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-イル]プロピル]-1-ピペリジル]-2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1, 3-ジオン



室温におけるDMF(0.5 mL)中の2-[6-アミノ-5-[8-[3-(2-ピペラジン-1-イルエトキシ)フェニル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール(30 mg、59.8 μmol 、1.0当量)、リガーゼ66(27.7 mg、59.8 μmol 、1.0当量)の攪拌溶液に、ヨウ化ナトリウム(896 μg 、5.98 μmol 、0.1当量)を加えた。反応混合物を60℃で20時間加熱した。粗物質の精製を分取HPLCにより行い、標題化合物(27.4 mg、24.7 μmol 、収率41%)を黄色固体、ビス-(2, 2, 2-トリフルオロ酢酸)塩として得た。MS(ESI): 883.4 ([M+H]⁺)。

【0649】

実施例144

rac-5-[4-[2-[2-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-イル]-2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1, 3-ジオン

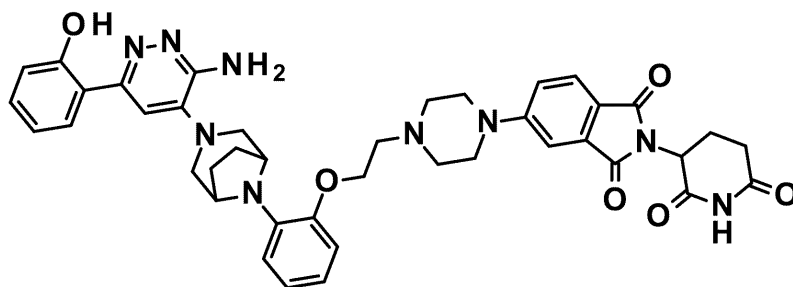
10

20

30

40

50



a) ベンジル 4- [2- (2-ブロモフェノキシ) エチル] ピペラジン-1-カルボキシレート 10

室温における THF (25.2 mL) 中の 2-ブロモフェノール (1.44 g、9.65 μL、8.32 mmol、1.1 当量)、ベンジル 4- (2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-カルボキシレート (CAS 14000-67-0、2 g、7.57 mmol、1.0 当量) 及びトリフェニルホスフィン (2.18 g、8.32 mmol、1.1 当量) の攪拌溶液に、ジ-tert-ブチルアゾジカルボキシレート (1.92 g、8.32 mmol、1.1 当量) を加えた。反応混合物を 4 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc と水/ブライン (1:1) に分配した。層を分離した。水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (ヘプタン/EtOAc 0-60%) で精製した。20 mL のジエチルエーテル及び 20 mL のペンタンを加えた。固体を濾過して収集した。溶媒の半分の量でこの手順を繰り返した。粗物質をシリカカラム上 (DCM/MeOH 0-5%) で精製して、標題化合物 (2.28 g、5.44 mmol、収率 72%) を無色油状物として得た。MS (ESI): 420.9 ([M+H]⁺) .

20

[0650]

b) tert-ブチル 8- [2- [2- (4-ベンジルオキシカルボニルピペラジン-1-イル) エトキシ] フェニル] -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-カルボキシレート

室温におけるトルエン (1 mL) 中の Pd(OAc)₂ (5.64 mg、23.8 μmol、0.2 当量) 及び 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジイソプロポキシビフェニル (RuPhos) (5.86 mg、11.9 μmol、0.1 当量) の混合物を脱気し、窒素でパージした後、50℃で 20 分間攪拌した。別の容器で、室温におけるトルエン (1 mL) 中の ベンジル 4- [2- (2-ブロモフェノキシ) エチル] ピペラジン-1-カルボキシレート (50 mg、119 μmol、1.0 当量)、tert-ブチル 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-カルボキシレート (25.3 mg、119 μmol、1.0 当量) 及びナトリウム tert-ブトキシド (17.2 mg、179 μmol、1.5 当量) の攪拌懸濁液を脱気し、窒素でパージした後、50℃で攪拌した。触媒溶液を加え、得られた混合物を 100℃で一晩攪拌した。反応混合物を EtOAc と水/ブライン (1:1) に分配した。層を分離した。水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (DCM/MeOH 0-5%) で精製して、標題化合物 (33 mg、59.9 μmol、収率 50%) を黄色油状物として得た。MS (ESI): 551.4 ([M+H]⁺) .

30

40

[0651]

c) ベンジル 4- [2- [2- (3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル) フェノキシ] エチル] ピペラジン-1-カルボキシレート

室温における 1, 4-ジオキサン (5 mL) 中の tert-ブチル 8- [2- [2- (4-ベンジルオキシカルボニルピペラジン-1-イル) エトキシ] フェニル] -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-カルボキシレート (1.1 g、2 mmol、1.0 当量) の攪拌溶液に、1, 4-ジオキサン中の 4 M 塩化水素溶液 (4.99 mL

50

、20 mmol、10.0当量)を加えた。反応混合物を室温で15時間攪拌した。明るい赤色の懸濁液が生じた。沈殿物を濾過により収集し、1,4-ジオキサンで洗浄し、真空中で乾燥させて、標題化合物(1.00 g、1.79 mmol、収率89%)を白色固体、三塩酸塩として得た。MS (ESI): 451.2 ([M+H]⁺)。

【0652】

d) ベンジル 4-[2-[2-[3-(3-アミノ-6-クロロ-ピリダジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-カルボキシレート

室温におけるDMSO(3 mL)中のベンジル 4-[2-[2-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-カルボン酸三塩酸塩(300 mg、536 μmol、1.0当量)及びK₂CO₃(370 mg、2.68 mmol、5.0当量)の攪拌溶液に、4-ブromo-6-クロロピリダジン-3-アミン(123 mg、589 μmol、1.1当量)を加えた。反応混合物を110℃で30時間攪拌した。反応混合物をEtOAc/THF(1:2)と水/ブライン(1:1)に分配した。層を分離した。水層をEtOAc/THF(1:1)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、次いで無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上(DCM/MeOH 0-10%)で精製して、標題化合物(285.8 mg、494 μmol、収率92%)をオレンジ色油状物として得た。MS (ESI): 578.3 (³⁵Cl [M+H]⁺)。

【0653】

e) ベンジル 4-[2-[2-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-カルボキシレート

室温における1,4-ジオキサン(35 mL)及び水(0.1 mL)中のベンジル 4-[2-[2-[3-(3-アミノ-6-クロロ-ピリダジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-カルボキシレート(784.3 mg、1.36 mmol、1.0当量)及び(2-ヒドロキシフェニル)ボロン酸(468 mg、3.39 mmol、2.5当量)の攪拌溶液に、炭酸カリウム(656 mg、4.75 mmol、3.5当量)を加えた。反応混合物をアルゴンで5分間脱気した。RuPhos Pd G3(113 mg、136 μmol、0.1当量)を加えた。反応混合物を90℃で2時間加熱した。触媒を濾過により除去し、EtOAc及びTHFで洗浄した。濾液をEtOAc/THFと水に分配した。層を分離した。水層をEtOAc/THF(1:1)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上(ヘプタン/EtOAc 0-65%)で精製して、標題化合物(287 mg、451 μmol、収率33%)を黄色固体として得た。MS (ESI): 636.4 ([M+H]⁺)。

【0654】

f) 2-[6-アミノ-5-[8-[2-(2-ピペラジン-1-イルエトキシ)フェニル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール

100 mLの2つ口丸底フラスコに、ベンジル 4-[2-[2-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-カルボキシレート(287 mg、451 μmol、1.0当量)、メタノール(30 mL)及びTHF(15 mL)を充填した。溶媒が穏やかに泡立ち始めるまでフラスコを約120 mbarまで排気し、60秒後にアルゴンで再充填した。この手順を2回繰り返した。触媒10%パラジウム活性炭(48 mg、45.1 μmol、0.1当量)を加えた後、フラスコを120 mbarまで排気し、水素で再充填し、約1 barの水素ガス雰囲気下で15時間攪拌した。ザルトリウスフィルター上で濾過することにより触媒を除去し、メタノールで洗

10

20

30

40

50

浄した。濾液を真空中で濃縮して、標題化合物（202mg、403 μ mol、収率89%）を黄色固体として得た。MS（ESI）：502.3（[M+H]⁺）。

【0655】

g) rac-5-[4-[2-[2-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-イル]-2-(2, 6-ジオキソ-3-ペリジル)イソインドリン-1, 3-ジオン

2-[6-アミノ-5-[8-[2-(2-ピペラジン-1-イルエトキシ)フェニル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール（30mg、59.8 μ mol、1.0当量）及び2-(2, 6-ジオキソ-3-ペリジル)-5-フルオロ-イソインドリン-1, 3-ジオン（CAS 835616-61-0、16.5mg、59.8 μ mol、1.0当量）をDMSO（0.6mL）に溶解した。反応混合物を90℃で6時間攪拌した。次いで反応混合物を室温に冷却し、THF/EtOAc（1：1）に注ぎ、水及びブラインで順次洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上（DCM/MeOH 0-5%）で精製して、標題化合物（7mg、9.24 μ mol、収率15%）を黄色固体として得た。MS（ESI）：758.3（[M+H]⁺）。

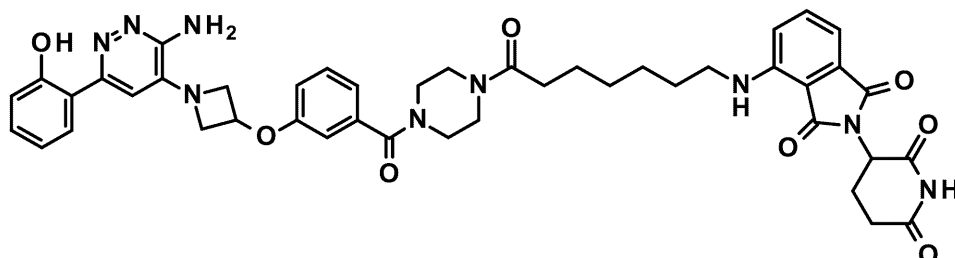
10

【0656】

実施例145

4-[[7-[4-[3-[1-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]アゼチジン-3-イル]オキシベンゾイル]ピペラジン-1-イル]-7-オキソ-ヘプチル]アミノ]-2-(2, 6-ジオキソ-3-ペリジル)イソインドリン-1, 3-ジオン

20



30

a) ベンジル 4-(3-ヒドロキシベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレート

DCM（50mL）中の1-Cbz-ピペラジン（7.97g、36.2mmol、1.0当量）及び3-ヒドロキシ安息香酸（5g、36.2mmol、1.0当量）の混合物に、25℃でHATU（16.52g、43.44mmol、1.2当量）及びトリエチルアミン（6.05mL、43.4mmol、1.2当量）を加えた。次いで、混合物を25℃で15時間攪拌した。混合物を水で希釈し、DCMで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカカラム上（PE/EtOAc 0-50%）で精製して、標題化合物（8g、23.5 μ mol、収率65%）を白色固体として得た。MS（ESI）：341.1（[M+H]⁺）。

40

【0657】

b) ベンジル 4-[3-(1-tert-ブトキシカルボニルアゼチジン-3-イル)オキシベンゾイル]ピペラジン-1-カルボキシレート

DMF（30mL）中のベンジル 4-(3-ヒドロキシベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレート（8g、23.5mmol、1.0当量）及び1-Boc-3-ヨードアゼチジン（8g、28.2mmol、1.2当量）の混合物に、25℃で炭酸セシウム（9.19g、28.2mmol、1.2当量）を加えた。混合物を80℃で4時間攪拌した。混合物に水を加え、それを酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカカラム上（PE/Et

50

OAc 0-50%)で精製して、標題化合物(6g、12.11 μ mol、収率26%)を褐色油状物として得た。MS(ESI):496.3([M+H]⁺)。

【0658】

c) ベンジル4-[3-(アゼチジン-3-イルオキシ)ベンゾイル]ピペラジン-1-カルボキシレート

DCM(20mL)中のベンジル4-[3-(1-tert-ブトキシカルボニルアゼチジン-3-イル)オキシベンゾイル]ピペラジン-1-カルボキシレート(6.0g、6.05mmol、1.0当量)の混合物に、25℃でトリフルオロ酢酸(10.0mL、129.8mmol、21当量)を加えた。混合物を25℃で4時間攪拌し、次いで真空中で濃縮して、標題化合物(4g、7.85mmol、収率66%)を褐色の粘稠性油状物、2,2,2-トリフルオロ酢酸塩として得た。MS(ESI):396.1([M+H]⁺)。

10

【0659】

d) ベンジル4-[4-[1-(3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル)アゼチジン-3-イル]オキシベンゾイル]ピペラジン-1-カルボキシレート

DMF(50mL)中のベンジル4-[4-(アゼチジン-3-イルオキシ)ベンゾイル]ピペラジン-1-カルボキシレート、2,2,2-トリフルオロ酢酸塩(4.0g、4mmol、1.0当量)及び4-ブロモ-6-クロロピリダジン-3-アミン(0.92g、4.4mmol、1.1当量)の混合物に、25℃でトリエチルアミン(1.4mL、10.0mmol、2.5当量)を加えた。混合物を100℃で15時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、分取HPLC(NH₃)によって精製して、標題化合物(800mg、1.53mmol、収率38%)を褐色固体として得た。MS(ESI):523.1, 525.1([M+H]⁺)。

20

【0660】

e) [3-[1-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]アゼチジン-3-イル]オキシフェニル]-ピペラジン-1-イル-メタノン

1,4-ジオキサン(15mL)及び水(1.5mL)中のベンジル4-[3-[1-(3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル)アゼチジン-3-イル]オキシベンゾイル]ピペラジン-1-カルボキシレート(800mg、1.53mmol、1.0当量)及び2-ヒドロキシフェニルボロン酸(422mg、3.06mmol、2.0当量)の混合物に、25℃で炭酸カリウム(0.4mL、4.59mmol、3.0当量)及びRuphos-Pd-G3(64mg、0.080mmol、0.05当量)を加えた。混合物を100℃で15時間攪拌した。混合物に水を加え、それを酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を分取HPLC(NH₃)により精製して、標題化合物(350mg、0.780mmol、収率50%)を黄色固体として得た。MS(ESI):447.1([M+H]⁺)。

30

【0661】

f) 4-[7-[4-[3-[1-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]アゼチジン-3-イル]オキシベンゾイル]ピペラジン-1-イル]-7-オキソヘプチル]アミノ]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン

40

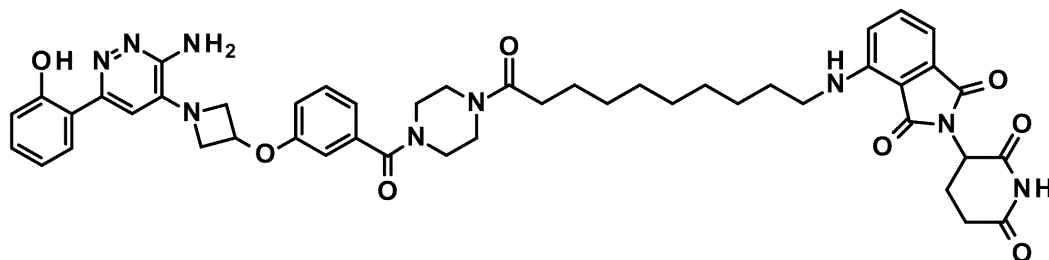
DMF(3mL)中のリガーゼ1(32.3mg、0.08mmol、1.2当量)、Et₃N(0.5mL、0.2mmol、3当量)、[3-[1-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]アゼチジン-3-イル]オキシフェニル]-ピペラジン-1-イル-メタノン(30.0mg、0.07mmol、1当量)の混合物に、25℃でT₃P(0.3mL、0.13mmol、2当量)を加え、反応混合物を25℃で15時間攪拌した。反応混合物を分取HPLC(TFA)により精製して、標題化合物(4mg、収率6%)を黄色固体として得た。MS(ESI):830.3([M+H]⁺)。

50

【0662】

実施例146

4-[10-[4-[3-[1-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]アゼチジン-3-イル]オキシベンゾイル]ピペラジン-1-イル]-10-オキソデシル]アミノ]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン



10

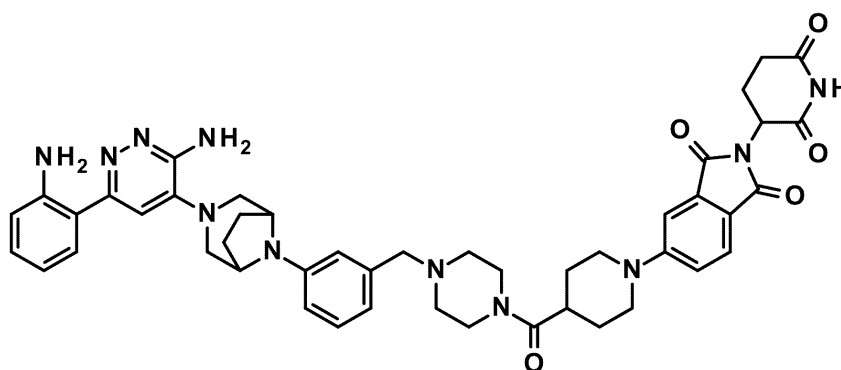
DMF (3 mL) 中のリガーゼ 23 (35.7 mg、0.08 mmol、1.2 当量)、[3-[1-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]アゼチジン-3-イル]オキシフェニル]-ピペラジン-1-イル-メタノン (30 mg、0.07 mmol、1 当量)、Et₃N (26.0 mg、0.2 mmol、3 当量) の混合物に、25℃で T₃P (0.3 mL、0.13 mmol、2 当量) を加え、反応混合物を 25℃で 15 時間攪拌した。反応混合物を分取 HPLC (TFA) により精製して、標題化合物 (6.2 mg、0.01 mmol、収率 10%) を黄色固体として得た。MS (ESI): 872.4 ([M+H]⁺) .

20

【0663】

実施例147

5-[4-[4-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-アミノフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェニル]メチル]ピペラジン-1-カルボニル]-1-ピペリジル]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン



30

40

a) ベンジル 4-(3-ブロモベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート

100 mL の丸底フラスコで、1-ブロモ-3-(ブロモメチル)ベンゼン (6 g、24 mmol、1.0 当量) を THF (120 mL) と合わせた。次いで、トリエチルアミン (3.64 g、5.02 mL、36 mmol、1.5 当量) を加え、続いて、ベンジルピペラジン-1-カルボキシレート (6.35 g、5.56 mL、28.8 mmol、1.2 当量) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させ、残留物をシリカカラム上 (ヘプタン/EtOAc 0-100%) で精製して、標題化合物 (9.26 g、23.8 mmol、収率 99%) を無色油状物として得た。MS (ESI): 391.0874 ([M+H]⁺) .

50

【0664】

b) tert-ブチル 8-(3-(4-(ベンジルオキシ)カルボニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート

ベンジル 4-(3-ブロモベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート (3 g、7.71 mmol、1.0 当量)、tert-ブチル 3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート (2.45 g、11.6 mmol、1.5 当量) 及びナトリウム tert-ブトキシド (1.11 g、11.6 mmol、1.5 当量) をトルエン (30 mL) と合わせた。反応容器をアルゴンでパージすることにより脱気した。RuPhos Pd G3 95% (173 mg、771 μ mol、0.1 当量) を加えた。反応混合物を 110°C に加熱し、16 時間撹拌した。反応混合物をセライトを通して濾過した。粗物質を溶離液としてシリカカラム (ヘプタン/EtOAc 0-100%) で精製して、標題化合物 (3 g、5.76 mmol、収率 74%) を無色油状物として得た。MS (ESI): 391.0874 ([M+H]⁺)。 10

【0665】

c) ベンジル 4-[3-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)フェニル]メチル]ピペラジン-1-カルボキシレート

Tert-ブチル 8-(3-(4-(ベンジルオキシ)カルボニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート (3 g、5.76 mmol、1.0 当量) をジオキサン (20 mL) に溶解し、HCl (20 mL、80 mmol、13.9 当量) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。混合物を濾過し、固体沈殿物を母液で洗浄し、ジエチルエーテルで 1 回洗浄した。沈殿物を乾燥させて、標題化合物 (2.96 g、6.48 mmol、収率 112%) を白色固体、塩酸塩として得た。MS (ESI): 421.2615 ([M+H]⁺)。 20

【0666】

d) ベンジル 4-[3-[3-(3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェニル]メチル]ピペラジン-1-カルボキシレート

DMSO (10 mL) 中のベンジル 4-[3-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)フェニル]メチル]ピペラジン-1-カルボキシレート (2.95 g、7.01 mmol、1.0 当量) 及び 4-ブロモ-6-クロロピリダジン-3-アミン (1.75 g、8.42 mmol、1.2 当量) の溶液に、K₂CO₃ (4.85 g、35.1 mmol、5.0 当量) を加えた。反応混合物を 110°C で 16 時間撹拌した。反応混合物を THF/AcOEt 2:1 に注ぎ、水/ブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (DCM/MeOH 0-100%) で精製して、標題化合物 (1.9 g、3.29 mmol、収率 46%) を淡褐色泡状物として得た。MS (ESI): 548.2542 ([M+H]⁺)。 30

【0667】

e) ベンジル 4-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-アミノフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェニル]メチル]ピペラジン-1-カルボキシレート

ジオキサン (15 mL) 及び水 (1.5 mL) 中の RuPhos Pd G3 (76.3 mg、91.2 μ mol、0.1 当量) 及びベンジル 4-[3-[3-(3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェニル]メチル]ピペラジン-1-カルボキシレート (0.5 g、91.2 μ mol、1.0 当量) の溶液に、(2-アミノフェニル)ボロン酸 (312 mg、2.28 mmol、2.5 当量) を加えた。反応混合物をアルゴンで 10 分間脱気した。K₂CO₃ (441 mg、3.19 mmol、3.5 当量) を加えた。反応混合物を 90°C で 2 時間撹拌した。粗物質をシリカカラム上 (DCM/MeOH 0-100%) で精製し 40 50

て、標題化合物 (427 mg、706 μmol 、収率 77.4%) を灰白色固体として得た。MS (ESI) : 605.3353 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) .

【0668】

f) 6-(2-アミノフェニル)-4-[8-[3-(ピペラジン-1-イルメチル)フェニル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-アミン

メタノール (12 mL) 及び THF (2.4 mL) 中、ベンジル 4-[3-[3-アミノ-6-(2-アミノフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェニル]メチル]ピペラジン-1-カルボキシレート (422 mg、698 μmol 、1.0 当量) を、水素雰囲気下、室温で一晩、Pd-C (74.3 mg、698 μmol 、1.0 当量) とともに攪拌した。触媒を濾別し、溶媒を減圧下で蒸発させ、次いで高真空下で乾燥させて、標題化合物 (330 mg、701 μmol 、収率 100%) を灰白色泡状物として得た。MS (ESI) : 471.2990 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) .

【0669】

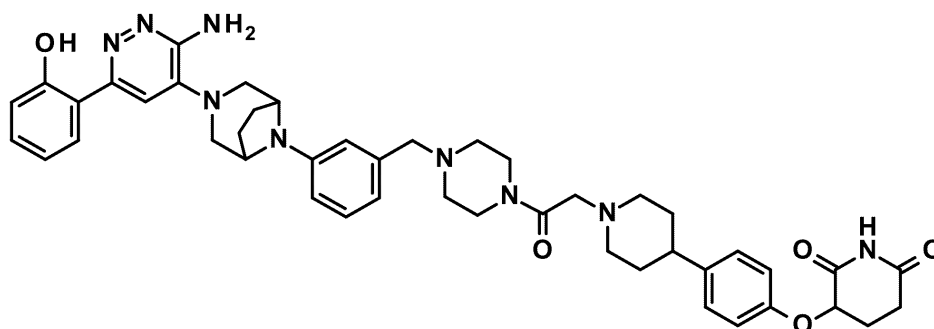
g) 5-[4-[4-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-アミノフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェニル]メチル]ピペラジン-1-カルボニル]-1-ピペリジル]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン

室温における DMF (500 μL) 中、6-(2-アミノフェニル)-4-[8-[3-(ピペラジン-1-イルメチル)フェニル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-アミン (40 mg、85 μmol 、1.0 当量) を、リガーゼ 15 (32.8 mg、85 μmol 、1.0 当量)、HATU (38.8 mg、102 μmol 、1.2 当量) 及び DIPEA (33 mg、44.5 μL 、255 μmol 、3.0 当量) と合わせた。反応物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を精製のために分取 HPLC にかき、標題化合物 (16 mg、15 μmol 、収率 17.7%) を黄色固体、ビス-(2,2,2-トリフルオロ酢酸)塩として得た。MS (ESI) : 838.4153 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) .

【0670】

実施例 148

rac-3-[4-[1-[2-[4-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェニル]メチル]ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル]-4-ピペリジル]フェノキシ]ピペリジン-2,6-ジオン



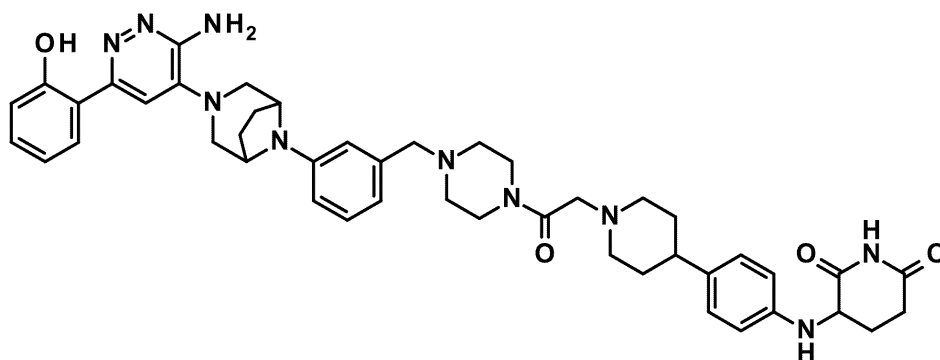
DMF (650 μL) 中、2-[6-アミノ-5-[8-[3-(ピペラジン-1-イルメチル)フェニル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール；臭化水素酸塩 (30 mg、59 μmol 、1.0 当量)；実施例 46、工程 f) を、リガーゼ 35 (22.6 mg、59 μmol 、1.0 当量)、HATU (44.9 mg、118 μmol 、2.0 当量) 及び DIPEA (38.2 m

g、52 μ L、295 μ mol、5.0当量)と合わせた。反応混合物を周囲温度で8時間攪拌し、分取HPLCにより精製して、標題化合物(18.2mg、0.023mmol、収率32%)を明黄色固体、2,2,2-トリフルオロ酢酸として得た。MS(ESI): 800.4245([M+H]⁺)。

【0671】

実施例149

rac-3-[4-[1-[2-[4-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェニル]メチル]ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル]-4-ピペリジル]アニリノ]ピペリジン-2,6-ジオン



10

20

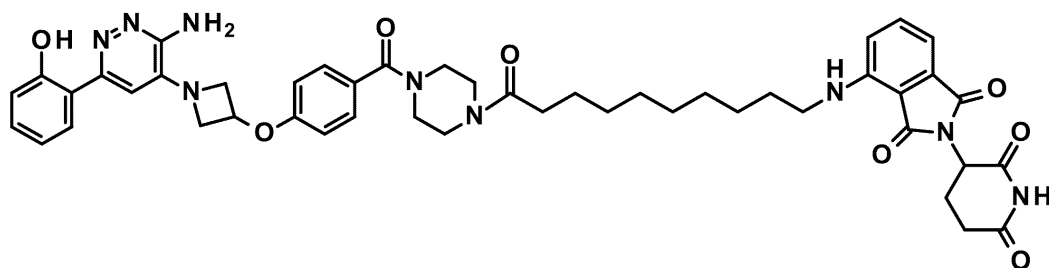
DMF(650 μ L)中、2-[6-アミノ-5-[8-[3-(ピペラジン-1-イルメチル)フェニル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール；臭化水素酸塩(30mg、59 μ mol、1.0当量；実施例46、工程f)を、リガーゼ51(22.5mg、59 μ mol、1.0当量)、HATU(44.9mg、118 μ mol、2.0当量)及びDIPEA(38.2mg、52 μ L、295 μ mol、5.0当量)と合わせた。反応混合物を周囲温度で8時間攪拌し、次いで分取HPLCにより精製して、標題化合物(24mg、0.030mmol、収率44%)を明黄色固体、2,2,2-トリフルオロ酢酸塩として得た。MS(ESI): 799.8([M+H]⁺)。

30

【0672】

実施例150

4-[10-[4-[4-[1-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]アゼチジン-3-イル]オキシベンゾイル]ピペラジン-1-イル]-10-オキソ-デシル]アミノ]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン



40

a) ベンジル 4-(4-ヒドロキシベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレート

DMF(140mL)中の4-ヒドロキシ安息香酸(10g、72.4mmol、1.0当量)の溶液に、1-Cbz-ピペラジン(16g、72.4mmol、1.0当量)、HATU(31g、79.64mmol、1.1当量)及びトリエチルアミン(20mL、144.8mmol、2.0当量)を加え、次いで反応物を25℃で2時間攪拌した

50

。混合物を水（120 mL）で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物をシリカカラム上（ヘプタン／EtOAc 25－50％）で精製して、標題化合物（18 g、52 mmol、収率73％）を褐色液体として得た。MS（ESI）：341.1（[M+H]⁺）。

【0673】

b) ベンジル 4－[4－（1-tert-ブトキシカルボニルアゼチジン-3-イル）オキシベンゾイル] ピペラジン-1-カルボキシレート

DMF（140 mL）中のベンジル 4－（4-ヒドロキシベンゾイル）ピペラジン-1-カルボキシレート（12 g、35.2 mmol、1.0 当量）の溶液に、1-Boc-3-ヨードアゼチジン（12 g、42.3 mmol、1.2 当量）及び炭酸セシウム（14 g、42.3 mmol、1.2 当量）を加え、反応物を80℃で12時間撹拌した。残留物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残留物をシリカカラム上（ヘプタン／EtOAc 25－50％）で精製して、標題化合物（10 g、20.1 mmol、収率57％）を黄色液体として得た。MS（ESI）：440.1（[M-56+H]⁺）。

10

【0674】

c) ベンジル 4－[4－（アゼチジン-3-イルオキシ）ベンゾイル] ピペラジン-1-カルボキシレート

DCM（50 mL）中のベンジル 4－[4－（1-tert-ブトキシカルボニルアゼチジン-3-イル）オキシベンゾイル] ピペラジン-1-カルボキシレート（10 g、20.1 mmol、1.0 当量）の溶液に、トリフルオロ酢酸（50.0 mL、648 mmol、32 当量）を加え、反応物を25℃で1時間撹拌した。反応溶液を濃縮して、標題化合物（7 g、17.7 mmol、収率87％）を黄色液体、トリフルオロ酢酸塩として得た。MS（ESI）：396.1（[M+H]⁺）。

20

【0675】

d) ベンジル 4－[4－[1－（3-アミノ-6-クロロ-ピリダジン-4-イル）アゼチジン-3-イル] オキシベンゾイル] ピペラジン-1-カルボキシレート

DMF（70 mL）中のベンジル 4－[4－（アゼチジン-3-イルオキシ）ベンゾイル] ピペラジン-1-カルボキシレート、TFA塩（7.0 g、17.7 mmol、1.0 当量）の溶液に、4-ブromo-6-クロロ-ピリダジン-3-アミン（3.7 g、17.7 mmol、1.0 当量）及びトリエチルアミン（10 mL、70.8 mmol、4.0 当量）を加え、反応物を100℃で12時間撹拌した。混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物をシリカカラム上（ヘプタン／EtOAc 67－100％）で精製して、標題化合物（4 g、7.6 mmol、収率43％）を褐色のガムとして得た。MS（ESI）：523.2（[M+H]⁺）。

30

【0676】

e) [4－[1－[3-アミノ-6-（2-ヒドロキシフェニル）ピリダジン-4-イル] アゼチジン-3-イル] オキシフェニル] -ピペラジン-1-イル-メタノン

1,4-ジオキサン（5 mL）及び水（0.5 mL）中の2-ヒドロキシフェニルボロン酸（263 mg、1.91 mmol、2.0 当量）、4－[4－[1－（3-アミノ-6-クロロ-ピリダジン-4-イル）アゼチジン-3-イル] オキシベンゾイル] ピペラジン-1-カルボキシレート（500 mg、0.960 mmol、1.0 当量）、Ruphos-Pd-G3（75 mg、0.050 mmol、0.05 当量）及びK₂CO₃（400 mg、2.87 mmol、3.0 当量）の溶液を、90℃で2時間撹拌した。反応溶液を濾過し、次いで精製のために分取HPLCに供して、標題化合物（60 mg、0.130 mmol、収率14％）を黄色固体として得た。MS（ESI）：447.2（[M+H]⁺）。

40

【0677】

50

f) 4-[[10-[4-[4-[1-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]アゼチジン-3-イル]オキシベンゾイル]ピペラジン-1-イル]-10-オキソデシル]アミノ]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン

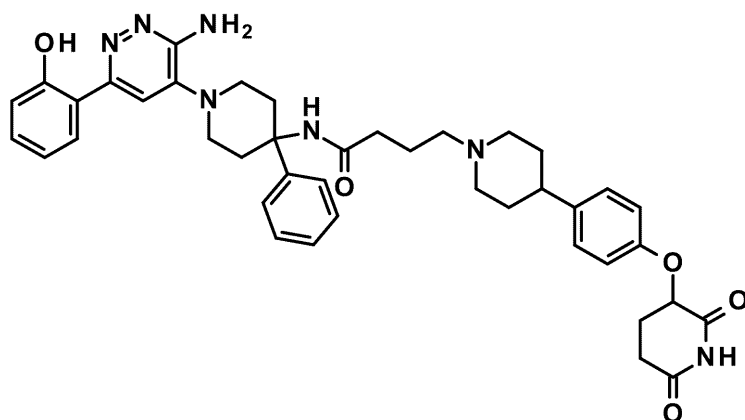
DMF (3 mL) 中の [4-[1-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]アゼチジン-3-イル]オキシフェニル]-ピペラジン-1-イル-メタノン (25.0 mg、0.06 mmol、1 当量)、リガーゼ 23 (29.8 mg、0.07 mmol、1.2 当量)、Et₃N (21.7 mg、0.17 mmol、3 当量) の混合物に 25℃ で T₃P (0.3 mL、0.110 mmol、2 当量) を加え、反応混合物を 25℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物を分取 HPLC (TFA) により精製して、標題化合物 (2.1 mg、収率 4%) を黄色固体として得た。MS (ESI): 872.5 ([M+H]⁺) .

10

【0678】

実施例 151

N-[1-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-4-フェニル-4-ピペリジル]-4-[4-[4-[(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)オキシ]フェニル]-1-ピペリジル]ブタンアミド



20

DMF (400 μL) 中、2-(6-アミノ-5-(4-アミノ-4-フェニルピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール (40 mg、111 μmol、1.0 当量) を、リガーゼ 39 (50 mg、122 μmol、1.1 当量)、HATU (84.2 mg、221 μmol、2.0 当量) 及び DIPEA (71.5 mg、96.6 μL、533 μmol、5.0 当量) と合わせた。褐色の溶液を室温で 2 時間攪拌し、次いで精製のために分取 HPLC にかき、標題化合物 (7 mg、7.4 μmol、収率 6%) を白色固体、ビス-(2,2,2-トリフルオロ酢酸) 塩として得た。MS (ESI): 718.3715 ([M+H]⁺) .

30

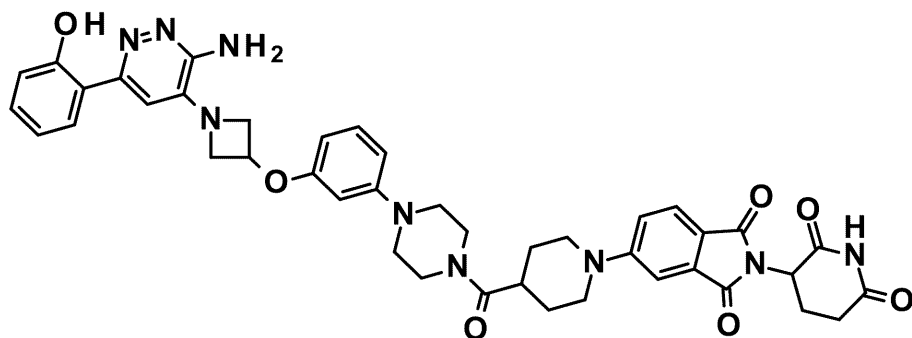
【0679】

実施例 152

rac-5-[4-[4-[3-[1-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]アゼチジン-3-イル]オキシフェニル]ピペラジン-1-カルボニル]-1-ピペリジル]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン

40

50



10

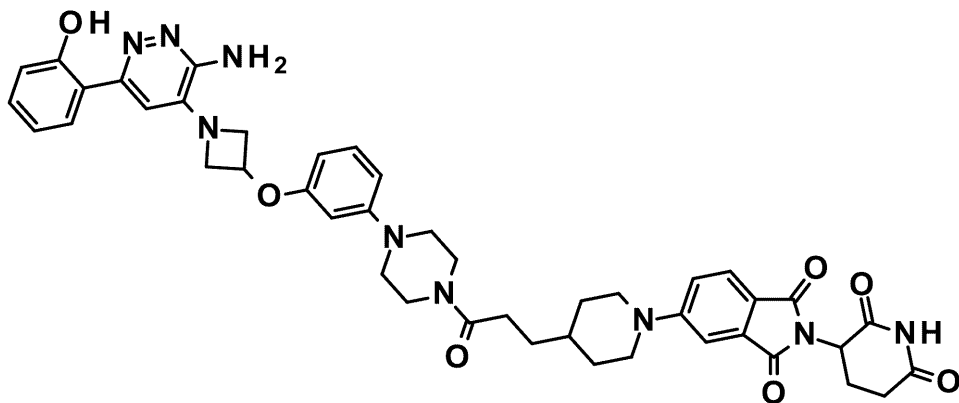
室温におけるDMSO（0.5mL）中の2-〔6-アミノ-5-〔3-（3-ピペラジン-1-イルフェノキシ）アゼチジン-1-イル〕ピリダジン-3-イル〕フェノール（30mg、71.7 μ mol、1.0当量）、リガーゼ15（30.4mg、78.9 μ mol、1.1当量）及びDIPEA（46.3mg、62.6 μ L、358 μ mol、5.0当量）の攪拌溶液に、HATU（54.5mg、143 μ mol、2.0当量）を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。粗物質を分取HPLCにより精製して、標題化合物（8mg、7.8 μ mol、収率11%）を黄色固体、ビス-（2,2,2-トリフルオロ酢酸）塩として得た。MS（ESI）：784.3（〔M-H〕⁻）。

【0680】

20

実施例153

rac-5-〔4-〔3-〔4-〔3-〔1-〔3-アミノ-6-（2-ヒドロキシフェニル）ピリダジン-4-イル〕アゼチジン-3-イル〕オキシフェニル〕ピペラジン-1-イル〕-3-オキソプロピル〕-1-ピペリジル〕-2-（2,6-ジオキソ-3-ピペリジル）イソインドリン-1,3-ジオン



30

室温におけるDMSO（0.5mL）中の2-〔6-アミノ-5-〔3-（3-ピペラジン-1-イルフェノキシ）アゼチジン-1-イル〕ピリダジン-3-イル〕フェノール（30mg、71.7 μ mol、1.0当量）、リガーゼ12（32.6mg、78.9 μ mol、1.1当量）及びDIPEA（46.3mg、62.6 μ L、358 μ mol、5.0当量）の攪拌溶液に、HATU（54.5mg、143 μ mol、2.0当量）を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。粗物質を分取HPLCにより精製して、標題化合物（15mg、14.4 μ mol、収率20%）を黄色固体、ビス-（2,2,2-トリフルオロ酢酸）塩として得た。MS（ESI）：812.4（〔M-H〕⁻）。

【0681】

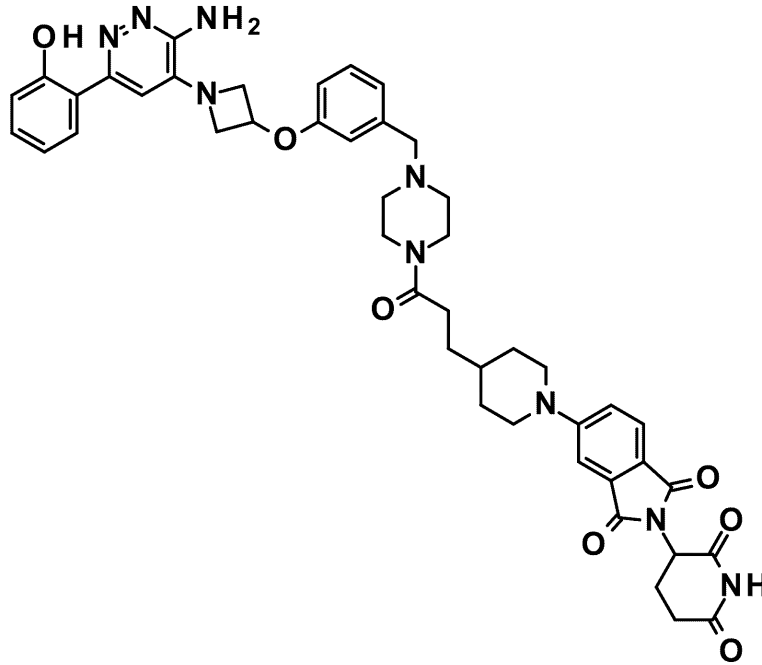
40

実施例154

rac-5-〔4-〔3-〔4-〔〔3-〔1-〔3-アミノ-6-（2-ヒドロキシフェニル）ピリダジン-4-イル〕アゼチジン-3-イル〕オキシフェニル〕メチル〕ピペラジン-1-イル〕-3-オキソプロピル〕-1-ピペリジル〕-2-（2,6-ジオ

50

キソ-3-ピペリジル) イソインドリン-1, 3-ジオン



室温におけるDMSO (0.8 mL) 中の2-[6-アミノ-5-[3-[3-(ピペラジン-1-イルメチル)フェノキシ]アゼチジン-1-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール (30 mg、69.4 μmol 、1.0当量)、リガーゼ12 (28.7 mg、69.4 μmol 、1.0当量) 及びHATU (52.7 mg、139 μmol 、2.0当量) の攪拌溶液に、DIPEA (26.9 mg、36.3 μL 、208 μmol 、3.0当量) を加えた。反応混合物を3時間攪拌し、分取HPLCにより精製して、標題化合物 (25.4 mg、24.1 μmol 、収率35%) を黄色固体、ビス-(2, 2, 2-トリフルオロ酢酸) 塩として得た。MS (ESI) : 826.4 ([M-H]⁻) .

【0682】

実施例155

rac-5-[4-[4-[3-[1-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]アゼチジン-3-イル]オキシフェニル]メチル]ピペラジン-1-カルボニル]-1-ピペリジル]-2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1, 3-ジオン

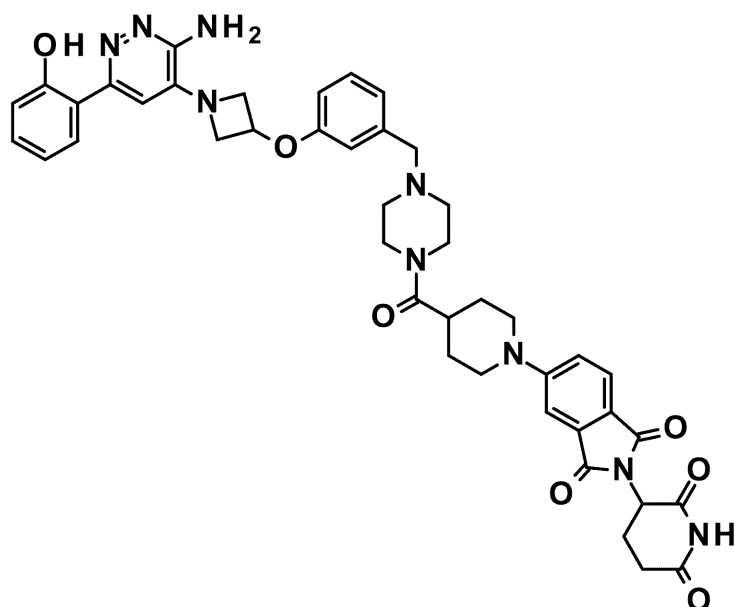
10

20

30

40

50

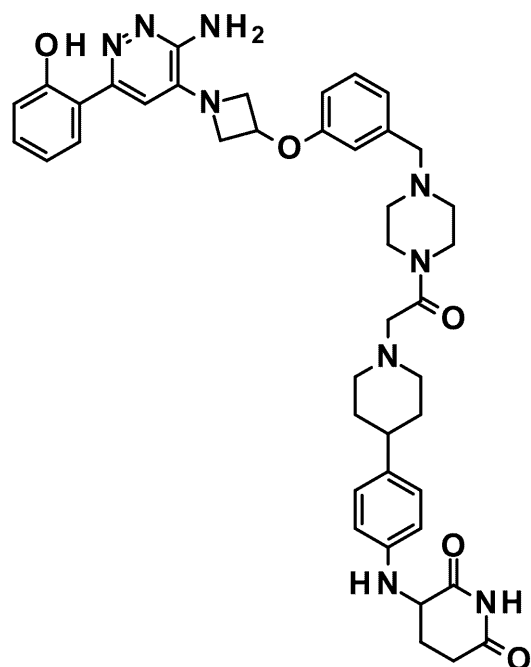


室温におけるDMSO（0.8 mL）中の2-〔6-アミノ-5-〔3-〔3-（ピペラジン-1-イルメチル）フェノキシ〕アゼチジン-1-イル〕ピリダジン-3-イル〕フェノール（30 mg、69.4 μmol、1.0当量）、リガーゼ15（30 mg、77.8 μmol、1.12当量）及びHATU（52.7 mg、139 μmol、2.0当量）の攪拌溶液に、DIPEA（26.9 mg、36.3 μL、208 μmol、3.0当量）を加えた。反応混合物を3時間攪拌し、分取HPLCにより精製して、標題化合物（24.7 mg、24 μmol、収率35%）を黄色固体、ビス-（2,2,2-トリフルオロ酢酸）塩として得た。MS（ESI）：798.3（〔M-H〕⁻）。

【 0 6 8 3 】

实施例 156

rac-3-[4-[1-[2-[4-[3-[1-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]アゼチジン-3-イル]オキシフェニル]メチル]ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル]-4-ピペリジル]アニリノ]ピペリジン-2,6-ジオン



10

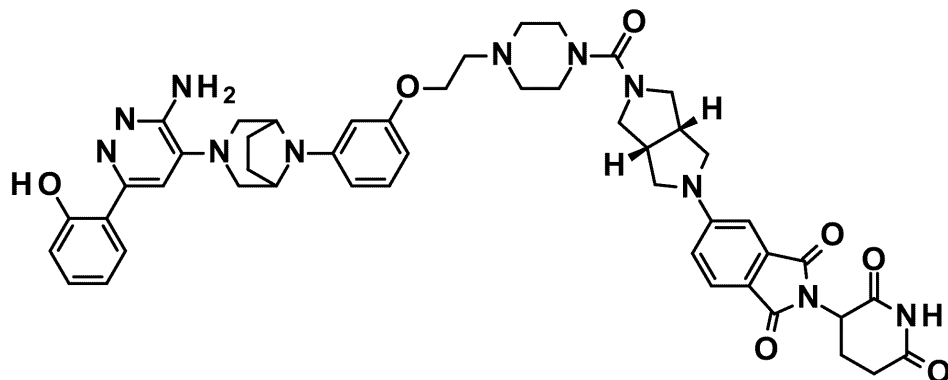
20

室温におけるDMSO（0.8 mL）中の2-[6-アミノ-5-[3-[3-(ピペラジン-1-イルメチル)フェノキシ]アゼチジン-1-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール（30 mg、69.4 μmol 、1.0当量）、リガーゼ51（26.5 mg、69.4 μmol 、1.0当量）及びHATU（52.7 mg、139 μmol 、2.0当量）の攪拌溶液に、DIPEA（26.9 mg、36.3 μL 、208 μmol 、3.0当量）を加えた。反応混合物を3時間攪拌し、分取HPLCにより精製して、標題化合物（14.8 mg、15 μmol 、収率22%）を灰白色固体、ビス-(2,2,2-トリフルオロ酢酸)塩として得た。MS（ESI）：758.4（[M-H]⁻）。

【0684】

実施例157

rac-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-[rel-(3aS,6aR)-5-[4-[2-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-カルボニル]-1,3,3a,4,6,6a-ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2-イル]イソインドリン-1,3-ジオン



40

室温におけるDMSO（0.6 mL）中の(4-ニトロフェニル)4-[2-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-

50

溶解し、HCl (20 mL、80 mmol、13.9 当量) を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を濾過し、固体沈殿物を母液で洗浄し、ジエチルエーテルで1回洗浄した。沈殿物を乾燥させて、標題化合物 (2.96 g、6.48 mmol、収率112%) を白色固体、塩酸塩として得た。MS (ESI) : 421.2615 ([M+H]⁺) .

【0688】

d) ベンジル 4-[[3-[3-(3-アミノ-6-クロロ-ピリダジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェニル]メチル]ピペラジン-1-カルボキシレート

DMSO (10 mL) 中のベンジル 4-[[3-(3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)フェニル]メチル]ピペラジン-1-カルボキシレート (2.95 g、7.01 mmol、1.0 当量) 及び 4-ブromo-6-クロロピリダジン-3-アミン (1.75 g、8.42 mmol、1.2 当量) の溶液に、K₂CO₃ (4.85 g、35.1 mmol、5.0 当量) を加えた。反応混合物を110℃で16時間攪拌した。反応混合物をTHF/AcOEt 2:1に注ぎ、水/ブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (DCM/MeOH 0-10%) で精製して、標題化合物 (1.9 g、3.29 mmol、収率46%) を淡褐色泡状物として得た。MS (ESI) : 548.2542 ([M+H]⁺) .

【0689】

e) ベンジル 4-[[3-[3-[3-アミノ-6-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェニル]メチル]ピペラジン-1-カルボキシレート

封管中のジオキサン (10 mL) 及び水 (1 mL) 中、ベンジル 4-[[3-[3-(3-アミノ-6-クロロ-ピリダジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェニル]メチル]ピペラジン-1-カルボキシレート (1 g、1.82 mmol、1.0 当量) を、(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル) ボロン酸 (284 mg、1.82 mmol、1.0 当量)、炭酸カリウム (883 mg、6.39 mmol、3.5 当量) 及び RuPhos Pd G3 (153 mg、182 μmol、0.1 当量) とともに120℃において2時間攪拌した。粗物質をシリカカラム上 (ヘプタン/EtOAc 50-100%) 及び (EtOAc/MeOH 0-10%) で精製して、標題化合物 (827 mg、1.33 mmol、収率72%) を黄色固体として得た。MS (ESI) : 624.309 ([M+H]⁺) .

【0690】

f) 2-[6-アミノ-5-[8-[3-(ピペラジン-1-イルメチル)フェニル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]-4-フルオロフェノール

ベンジル 4-[[3-[3-[3-アミノ-6-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェニル]メチル]ピペラジン-1-カルボキシレート (820 mg、1.31 mmol、1.0 当量) をメタノール (20 mL) 及び THF (4 mL) 中に懸濁した。Pd-C (140 mg、131 μmol、0.1 当量) を加え、反応物を脱気し、アルゴン、次いで水素で3回パージし、水素雰囲気下で一晩攪拌した。反応混合物をデカライト上で濾過し、DCM/メタノール (9:1) で洗浄し、蒸発させて、標題化合物 (323 mg、485 μmol、収率36%) を淡褐色固体として得た。MS (ESI) : 490.2712 ([M+H]⁺) .

【0691】

g) 5-[4-[4-[[3-[3-[3-アミノ-6-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェニル]メチル]ピペラジン-1-カルボニル]-1-ピペリジル]-2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1, 3-ジオン

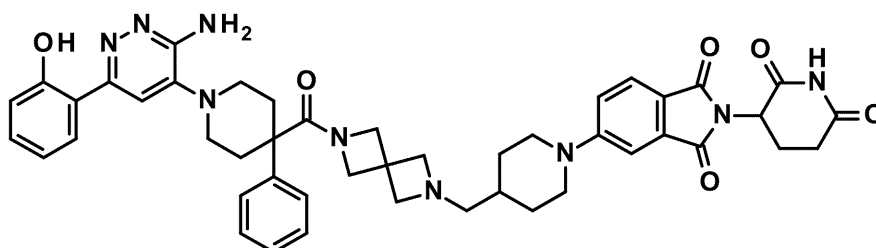
DMF (500 μ L) 中、2-[6-アミノ-5-[8-[3-(ピペラジン-1-イルメチル)フェニル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]-4-フルオロフェノール (50 mg、102 μ mol、1.0 当量) を、リガーゼ 15 (39.4 mg、102 μ mol、1.0 当量)、HATU (48.5 mg、128 μ mol、1.25 当量) 及び DIPEA (39.6 mg、53.5 μ L、306 μ mol、3.0 当量) と合わせた。反応物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を分取 HPLC により精製して、標題化合物 (12.4 mg、9.14 μ mol、収率 8%) を黄色固体、ビス-(2,2,2-トリフルオロ酢酸) 塩として得た。MS (ESI): 857.3899 ([M+H]⁺) .

【0692】

10

実施例 159

5-(4-((6-(1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-カルボニル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン



20

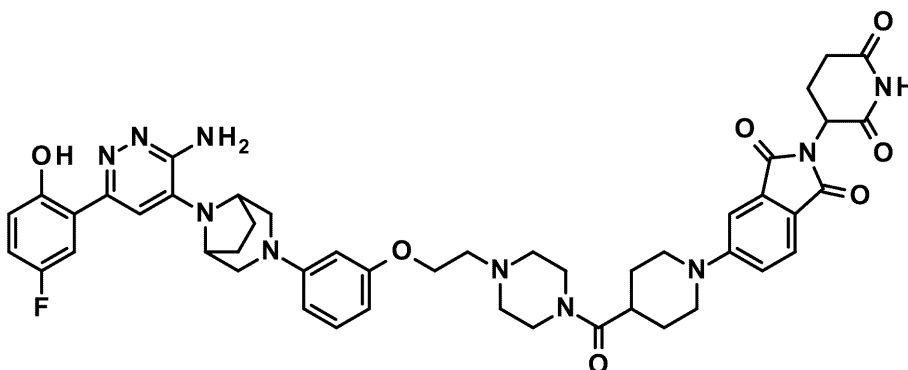
(1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-イル)(2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メタノン (17 mg、36.1 μ mol、1.0 当量) 及びリガーゼ 33 (18.8 mg、43.4 μ mol、1.2 当量) を、DMSO (400 μ L) に溶解した。ヨウ化カリウム (600 μ g、3.61 μ mol、0.1 当量) を加え、混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を分取 HPLC により直接精製して、標題化合物 (3.8 mg、3.71 μ mol、収率 10%) を黄色固体、ギ酸塩として得た。MS (ESI): 824.7 ([M+H]⁺) .

【0693】

30

実施例 160

5-[4-[4-[2-[3-[8-[3-アミノ-6-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-カルボニル]-1-ピペリジル]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン



40

室温における DMF (500 μ L) 中、2-[6-アミノ-5-[3-[3-(2-ピペラジン-1-イルエトキシ)フェニル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オク

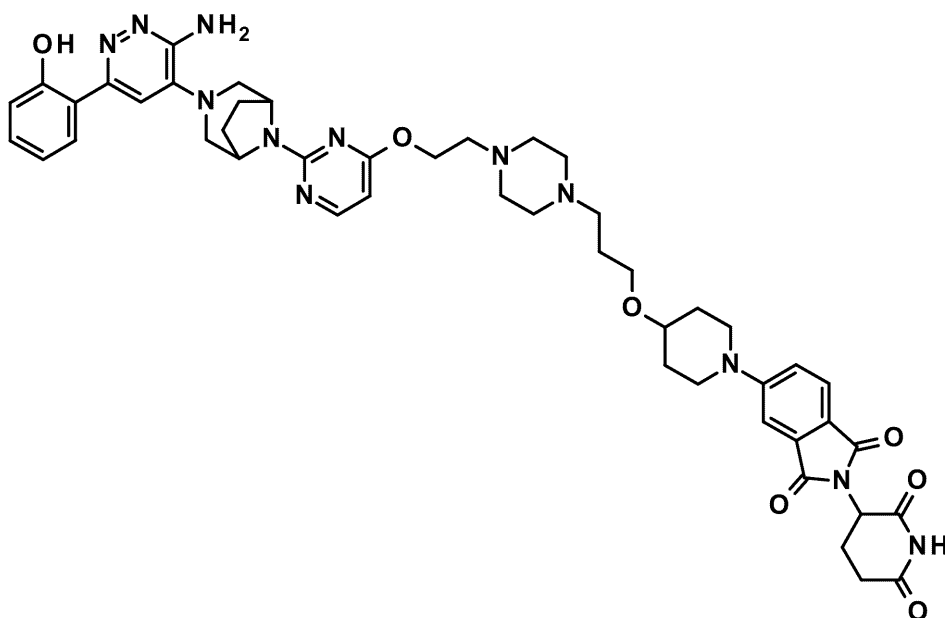
50

タン-8-イル]ピリダジン-3-イル]-4-フルオロフェノール(40 mg、77 μmol 、1.0当量)を、リガーゼ15(29.7 mg、77 μmol 、1.0当量)、HATU(35.1 mg、92.4 μmol 、1.2当量)及びDIPEA(29.8 mg、40.3 μL 、231 μmol 、3.0当量)と合わせた。反応物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を分取HPLCにより精製して、標題化合物(42 mg、36.2 μmol 、収率47%)を黄色固体、ビス-(2, 2, 2-トリフルオロ酢酸)塩として得た。MS(ESI): 887.4002([M+H]⁺)。

【0694】

実施例161

rac-5-[4-[3-[4-[2-[2-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]ピリミジン-4-イル]オキシエチル]ピペラジン-1-イル]プロポキシ]-1-ピペリジル]-2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1, 3-ジオン



10

20

30

a) ベンジル 4-[2-(2-クロロピリミジン-4-イル)オキシエチル]ピペラジン-1-カルボキシレート

DMA(10 mL)中のベンジル 4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.89 g、3.36 mmol、1.0当量)の溶液に、水素化ナトリウム(0.2 g、5.0 mmol、1.5当量)を少しずつ加え、反応混合物を周囲温度で0.5時間攪拌した。次いで、DMA(5 mL)中の2, 4-ジクロロピリミジン(0.50 g、3.36 mmol、1.0当量)の溶液を滴下して加え、反応混合物を周囲温度で8時間攪拌した。水素化ナトリウムの別の部分(0.2 g、5.0 mmol、1.5当量)を加え、周囲温度での攪拌をさらに2時間続けた。反応混合物を氷水に注ぎ、飽和NH₄Cl溶液を加え、混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上(ヘプタン/EtOAc 0-100%)で精製して、標題化合物(0.41 g、1.09 mmol、収率32%)を無色油状物として得た。MS(ESI): 377.3([M+H]⁺)。

40

【0695】

b) tert-ブチル 8-[4-[2-(4-ベンジルオキシカルボニルピペラジン-1-イル)エトキシ]ピリミジン-2-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート

DMA(6.3 mL)中のベンジル 4-[2-(2-クロロピリミジン-4-イル)オ

50

キシエチル] ピペラジン-1-カルボキシレート (0.35 g、0.93 mmol、1.0 当量) の溶液に、tert-ブチル 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-カルボキシレート (0.21 g、0.98 mmol、1.05 当量) 及び炭酸カリウム (0.26 g、1.86 mmol、2.0 当量) を加えた。反応混合物を 100℃ に 16 時間加熱した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ 溶液に注ぎ、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質を溶離液としてシリカカラム (ヘプタン/EtOAc 0-100%) で精製して、標題化合物 (0.46 g、0.83 mmol、収率 88%) を無色油状物として得た。MS (ESI): 553.5 ([M+H]⁺) .

【0696】

10

c) ベンジル 4-[2-[2-(3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル) ピリミジン-4-イル] オキシエチル] ピペラジン-1-カルボキシレート

Tert-ブチル 8-[4-[2-(4-ベンジルオキシカルボニルピペラジン-1-イル) エトキシ] ピリミジン-2-イル]-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-カルボキシレート (150 mg、271 μmol、1.0 当量) を DCM (1.5 mL) に溶解し、HCl (0.68 mL、2.71 mmol、10.0 当量; ジオキサン中の 4 M 溶液) をゆっくりと加えた。反応混合物を周囲温度で 4 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、標題化合物 (166 mg、367 μmol、収率 125%) を灰白色固体、塩酸塩として得た。MS (ESI): 453.5 ([M+H]⁺) .

【0697】

20

d) ベンジル 4-[2-[2-[3-(3-アミノ-6-クロロ-ピリダジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル] ピリミジン-4-イル] オキシエチル] ピペラジン-1-カルボキシレート

DMSO (0.5 mL) 中の ベンジル 4-[2-[2-(3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル) ピリミジン-4-イル] オキシエチル] ピペラジン-1-カルボキシレート; 塩酸塩 (163 mg、334 μmol、1.0 当量) の溶液に、4-ブromo-6-クロロピリダジン-3-アミン (77 mg、367 μmol、1.1 当量) 及び DIPEA (108 mg、146 μL、835 μmol、3.0 当量) を加えた。反応混合物を 100℃ に 48 時間加熱した。反応混合物を飽和 NH₄Cl 溶液に注ぎ、EtOAc で抽出し、ブラインで洗浄し、有機層を MgSO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質を、溶離液として DCM/MeOH (0-10%) を使用するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物 (60 mg、103 μmol、収率 31%) をオレンジ色泡状物として得た。MS (ESI): 580.2542 ([M+H]⁺) .

30

【0698】

e) ベンジル 4-[2-[2-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル] ピリミジン-4-イル] オキシエチル] ピペラジン-1-カルボキシレート

ジオキサン (2.5 mL) 及び水 (0.25 mL) の混合物中の ベンジル 4-[2-[2-[3-(3-アミノ-6-クロロ-ピリダジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル] ピリミジン-4-イル] オキシエチル] ピペラジン-1-カルボキシレート (55 mg、95 μmol、1.0 当量) の溶液に、(2-ヒドロキシフェニル) ボロン酸 (32.7 mg、237 μmol、2.5 当量) 及び炭酸カリウム (45.9 mg、332 μmol、3.5 当量) を加えた。アルゴンでパージすることにより溶液を脱気し、RuPhos Pd G3 (7.9 mg、9.5 μmol、0.1 当量) を加えた後、反応混合物を 90℃ で 2 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NH₄Cl 溶液に注ぎ、EtOAc で抽出し、ブラインで洗浄し、有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (DCM/MeOH 0-10%) で精製して、標題化合物 (26 mg、40.8 μmol、収率 43%) を黄色油状物として得た。MS (ESI): 638.6 ([M+H]⁺) .

40

50

【0699】

f) 2-[6-アミノ-5-[8-[4-(2-ピペラジン-1-イルエトキシ)ピリミジン-2-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール

ベンジル 4-[2-[2-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]ピリミジン-4-イル]オキシエチル]ピペラジン-1-カルボキシレート (25 mg、39 μmol 、1.0 当量) をメタノール (0.5 mL) 及び THF (0.1 mL) の混合物に溶解した。アルゴンでパージすることにより溶液を脱気し、Pd/C 10% (0.63 mg、5.9 μmol 、0.15 当量) を加え、反応混合物を水素雰囲気下 (1 bar) で周囲温度で 8 時間攪拌した。反応混合物をジカライト上で濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物 (18 mg、35.7 μmol 、収率 93%) を黄色油状物として得た。MS (ESI): 504.4 ($[M+H]^+$) .

10

【0700】

g) rac-5-[4-[3-[4-[2-[2-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]ピリミジン-4-イル]オキシエチル]ピペラジン-1-イル]プロポキシ]-1-ペリリジル]-2-(2, 6-ジオキソ-3-ペリリジル)イソインドリン-1, 3-ジオン

DMF (250 μL) 中、2-[6-アミノ-5-[8-[4-(2-ピペラジン-1-イルエトキシ)ピリミジン-2-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール (15.5 mg、30.7 μmol 、1.0 当量) を、リガーゼ 27 (14.7 mg、30.7 μmol 、1.0 当量) 及び DIPEA (19.8 mg、27 μL 、153 μmol 、5.0 当量) と合わせた。黄色溶液を 60°C で 16 時間攪拌し、次いで分取 HPLC で精製し、標題化合物 (15 mg、33.3 μmol 、収率 54%) を明黄色固体として得た。MS (ESI): 451.2272 ($[M+2H]^{2+}$) .

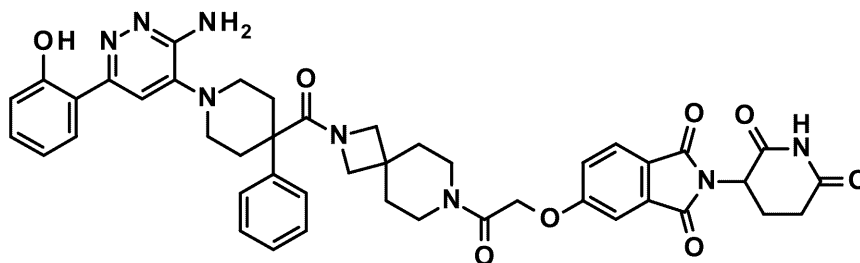
20

【0701】

実施例 162

5-(2-(2-(1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-カルボニル)-2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)-2-オキソエトキシ)-2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1, 3-ジオン

30



40

a) tert-ブチル 2-[1-(3-アミノ-6-クロロ-ピリダジン-4-イル)-4-フェニル-ピペリジン-4-カルボニル]-2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシレート

DMF (2 mL) 中のカリウム 4-(3-アミノ-6-クロロ-ピリダジン-4-イル)-1-フェニル-ピペラジン-2-カルボキシレート (195 mg、526 μmol 、1.0 当量)、HATU (240 mg、380 μmol 、1.2 当量) 及び DIPEA (340 mg、459 μL 、2.63 mmol、5.0 当量) の溶液に、tert-ブチル 2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシレート (179 mg、789 μmol 、5.0 当量) を加え、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物をジカライト上で濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物 (15 mg、33.3 μmol 、収率 54%) を明黄色固体として得た。MS (ESI): 451.2272 ($[M+2H]^{2+}$) .

50

mol、1.5当量)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上(DCM/MeOH 0-10%)で精製して、標題化合物(280mg、518 μ mol、収率98%)を淡褐色固体として得た。

MS(ESI): 541.3([M+H]⁺)。

【0702】

b) tert-ブチル2-[1-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-4-フェニル-ピペリジン-4-カルボニル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシレート

脱気したジオキサン(8mL)と水(0.8mL)の混合物中のtert-ブチル2-(1-(3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-カルボニル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシレート(330mg、610 μ mol、1.0当量)、(2-ヒドロキシフェニル)ボロン酸(210mg、1.52mmol、2.5当量)、炭酸カリウム(253mg、1.83mmol、3.0当量)及びRuPhos Pd G3(25.5mg、30.5 μ mol、0.05当量)の懸濁液を、アルゴン下で110℃で2時間攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機層を合わせ、水及びブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上(DCM/MeOH 0-10%)で精製して、標題化合物(215mg、360 μ mol、収率59%)を淡褐色固体として得た。MS(ESI): 599.5([M+H]⁺)。

【0703】

c) [1-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-4-フェニル-4-ピペリジル]-(2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)メタノン

封管内の1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-プロパノール(2.81g、1.75mL、16.7mmol、50当量)中のtert-ブチル2-(1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-カルボニル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシレート(200mg、334 μ mol、1.0当量)の溶液を、120℃で72時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、真空中で濃縮して、標題化合物(150mg、300 μ mol、収率90%)を淡褐色固体として得た。MS(ESI): 499.4([M+H]⁺)。

【0704】

d) 5-(2-(2-(1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-カルボニル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)-2-オキソエトキシ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン

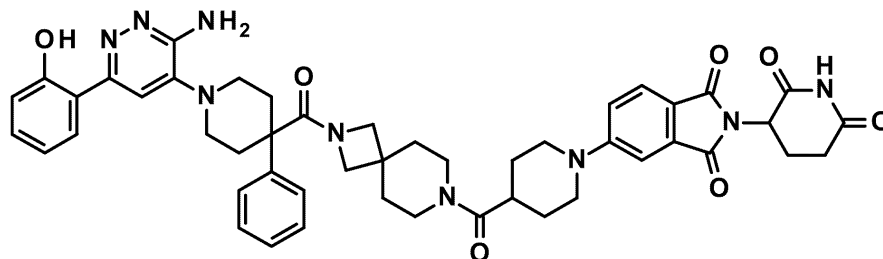
リガーゼ48(12mg、36.1 μ mol、1.2当量)を乾燥DMF(400 μ L)に溶解した。DIPEA(9.72mg、13.1 μ L、75.2 μ mol、2.5当量)及びHATU(14.9mg、39.1 μ mol、1.3当量)を加え、混合物を室温で10分間攪拌した。(1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-イル)(2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)メタノン(15mg、30.1 μ mol、1.0当量)を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を分取HPLCにより精製して、標題化合物(12.7mg、14 μ mol、収率46%)を黄色固体、ギ酸塩として得た。MS(ESI): 813.6([M+H]⁺)。

【0705】

実施例163

5-(4-(2-(1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-カルボニル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボニル)ピペリジン-1-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジ

ン-3-イル) イソインドリン-1, 3-ジオン



10

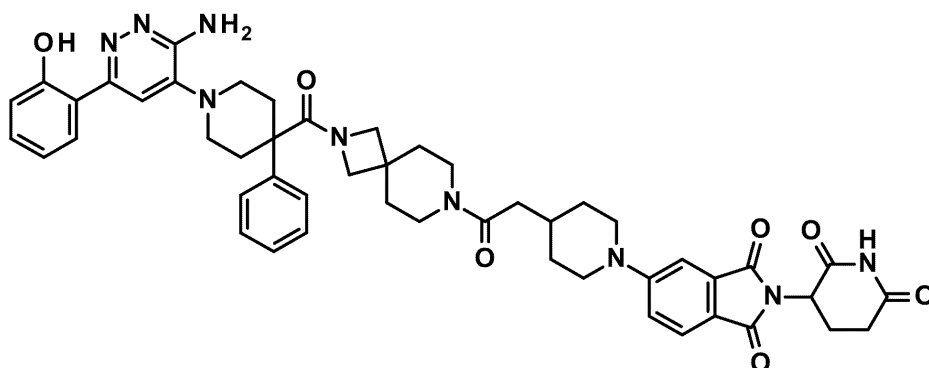
標題化合物は、リガーゼ15を使用して実施例162の工程dと同様に、黄色固体（11.8mg、11.6μmol、収率38%）、ギ酸塩として調製された。MS（ESI）：866.6（[M+H]⁺）。

【0706】

実施例164

5-（4-（2-（2-（1-（3-アミノ-6-（2-ヒドロキシフェニル）ピリダジン-4-イル）-4-フェニルピペリジン-4-カルボニル）-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-イル）-2-オキソエチル）ピペリジン-1-イル）-2-（2,6-ジオキソピペリジン-3-イル）イソインドリン-1,3-ジオン

20



30

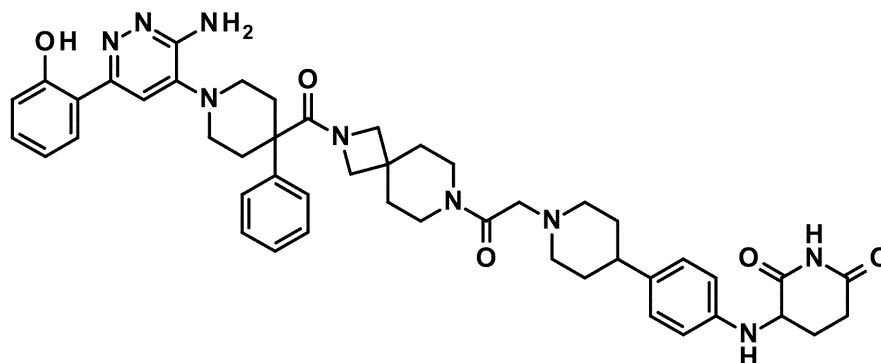
標題化合物は、リガーゼ24を使用して実施例162の工程dと同様に、黄色固体（14.2mg、14.6μmol、収率48%）、ギ酸塩として調製された。MS（ESI）：880.7（[M+H]⁺）。

【0707】

実施例165

3-（（4-（1-（2-（2-（1-（3-アミノ-6-（2-ヒドロキシフェニル）ピリダジン-4-イル）-4-フェニルピペリジン-4-カルボニル）-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-イル）-2-オキソエチル）ピペリジン-4-イル）フェニル）アミノ）ピペリジン-2,6-ジオン

40



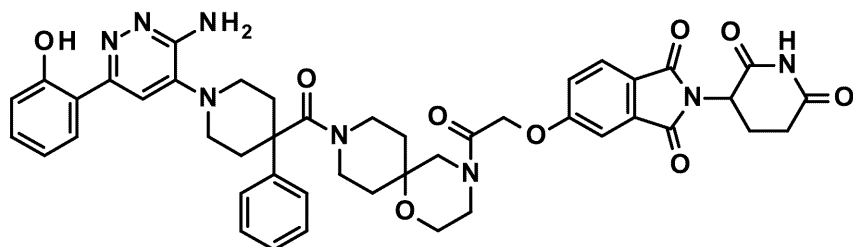
50

標題化合物は、リガーゼ 51 を使用して実施例 162 の工程 d と同様に、黄色固体 (10.3 mg、10.6 μmol 、収率 35%)、ギ酸塩として調製された。MS (ESI) : 826.5 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) .

【0708】

実施例 166

5-(2-(9-(1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-カルボニル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-4-イル)-2-オキソエトキシ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン



10

a) tert-ブチル 9-[1-(3-アミノ-6-クロロ-ピリダジン-4-イル)-4-フェニル-ピペリジン-4-カルボニル]-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-4-カルボキシレート

20

DMF (3 mL) 中のカリウム 4-(3-アミノ-6-クロロ-ピリダジン-4-イル)-1-フェニル-ピペラジン-2-カルボキシレート (190 mg、511 μmol 、1.0 当量)、HATU (233 mg、613 μmol 、1.2 当量) 及び DIPEA (330 mg、446 μL 、2.55 mmol、5.0 当量) の溶液に、tert-ブチル 1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-4-カルボキシレート (196 mg、766 μmol 、1.5 当量) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (DCM/MeOH 0-10%) で精製して、標題化合物 (250 mg、439 μmol 、収率 86%) を淡褐色固体として得た。MS (ESI) : 571.4 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) .

30

【0709】

b) tert-ブチル 9-[1-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-4-フェニル-ピペリジン-4-カルボニル]-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-4-カルボキシレート

脱気したジオキサン (8 mL) と水 (0.8 mL) の混合物中の tert-ブチル 9-(1-(3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-カルボニル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-4-カルボキシレート (330 mg、578 μmol 、1.0 当量)、(2-ヒドロキシフェニル)ボロン酸 (199 mg、1.44 mmol、2.5 当量)、炭酸カリウム (240 mg、1.73 mmol、3.0 当量) 及び RuPhos Pd G3 (24.2 mg、28.9 μmol 、0.05 当量) の懸濁液を、アルゴン下で 110 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ に注ぎ、EtOAc で抽出した。有機層を合わせ、水及びブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (ヘプタン/EtOAc 0-100%) で精製して、標題化合物 (275 mg、437 μmol 、収率 76%) を灰白色固体として得た。MS (ESI) : 629.5 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

40

【0710】

c) [1-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-4-フェニル-4-ピペリジル]-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)メタノン

50

DCM (4 mL) 中の tert-ブチル 9-((1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-カルボニル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-4-イル)-2-オキソエトキシ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン (260 mg、414 μmol 、1.0 当量) の冷却 (0°C) 溶液に、ジオキサン中の 4M HCl (310 μL 、1.24 mmol、3.0 当量) を加えた。反応混合物を室温に到達させ、16 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、標題化合物 (230 mg、407 μmol 、収率 98%) を白色固体、塩酸塩として得た。MS (ESI): 529.4 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) .

【0711】

d) 5-((2-((9-((1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-カルボニル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-4-イル)-2-オキソエトキシ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン

10

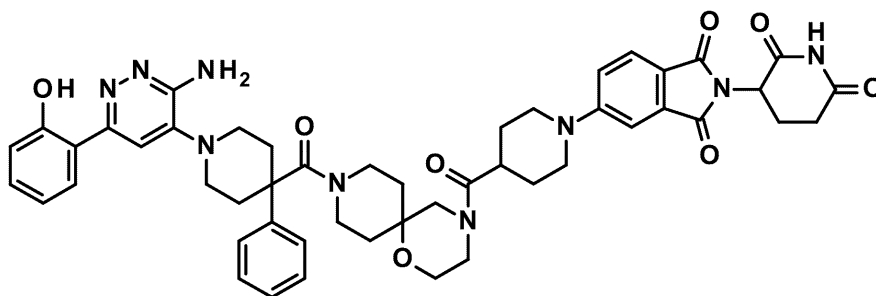
リガーゼ 48 (10.6 mg、31.9 μmol 、1.2 当量) を乾燥 DMF (400 μL) に溶解した。DIPEA (8.58 mg、11.6 μL 、66.4 μmol 、2.5 当量) 及び HATU (13.1 mg、34.5 μmol 、1.3 当量) を加え、混合物を室温で 10 分間攪拌した。(1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-イル)(1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)メタノン、塩酸塩 (15 mg、26.5 μmol 、1.0 当量) を加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を分取 HPLC により直接精製して、標題化合物 (13.3 mg、11.4 μmol 、収率 43%) を黄色固体、ギ酸塩として得た。MS (ESI): 843.5 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) .

20

【0712】

実施例 167

5-((4-((2-((9-((1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-カルボニル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-4-カルボニル)ピペリジン-1-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン



30

標題化合物は、リガーゼ 15 を使用して実施例 166 の工程 d と同様に、黄色固体 (19.8 mg、18.9 μmol 、収率 71%)、ギ酸塩として調製された。MS (ESI): 896.6 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) .

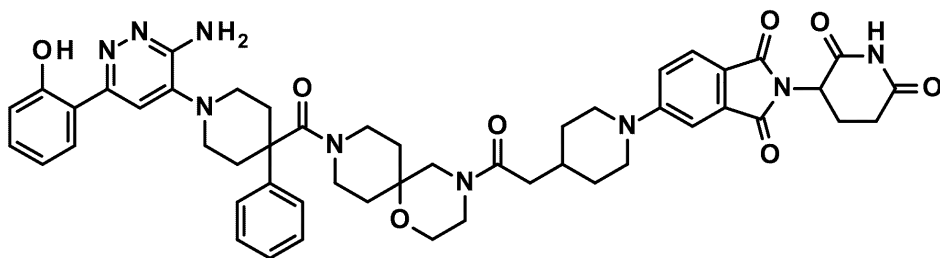
40

【0713】

実施例 168

5-((4-((2-((9-((1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-カルボニル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-4-イル)-2-オキソエチル)ピペリジン-1-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン

50



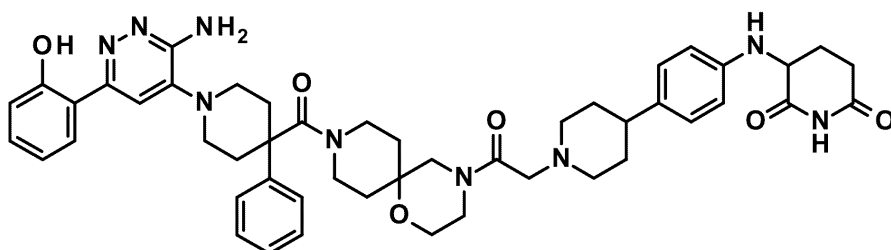
標題化合物は、リガーゼ 24 を使用して実施例 166 の工程 d と同様に、黄色固体（17.1 mg、17 μ mol、収率 64 %）、ギ酸塩として調製された。MS（ESI）：910.3（[M+H]⁺）。

10

【0714】

実施例 169

3-（（4-（1-（2-（9-（1-（3-アミノ-6-（2-ヒドロキシフェニル）ピリダジン-4-イル）-4-フェニルピペリジン-4-カルボニル）-1-オキサー-4,9-ジアサスピロ[5.5]ウンデカン-4-イル）-2-オキソエチル）ピペリジン-4-イル）フェニル）アミノ）ピペリジン-2,6-ジオン



20

標題化合物は、リガーゼ 51 を使用して実施例 166 の工程 d と同様に、黄色固体（5.8 mg、6.11 μ mol、収率 23 %）、ギ酸塩として調製された。MS（ESI）：856.7（[M+H]⁺）。

【0715】

30

実施例 170

rac-1-[[3-[[3-[[3-アミノ-6-（2-ヒドロキシフェニル）ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェニル]メチル]-N-[1-[2-（2,6-ジオキソ-3-ピペリジル）-1,3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル]アゼチジン-3-イル]-N-メチル-ピペリジン-4-カルボキサミド]

40

50



20

实施例 171

30



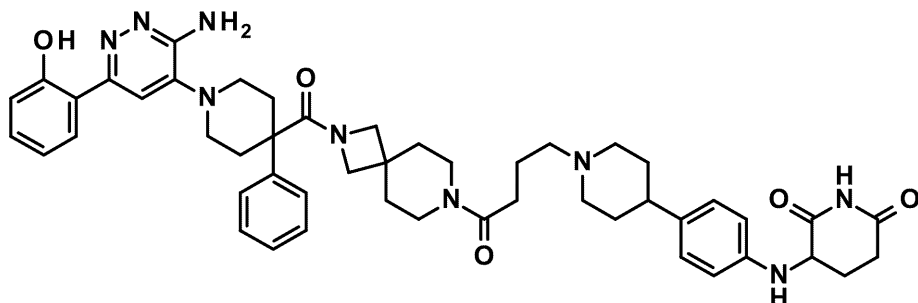
50

2 当量) 及び DIPEA (37.7 mg、50.9 μ L、291 μ mol、6.0 当量) の攪拌溶液に、HATU (36.9 mg、97.2 μ mol、2.0 当量) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。粗物質を分取 HPLC により精製して、標題化合物 (7 mg、5.76 μ mol、収率 12%) を黄色固体、ビス-(2, 2, 2-トリフルオロ酢酸) 塩として得た。MS: 865.7 ([M+H]⁺) .

【0717】

実施例 172

3-(4-(1-(4-(2-(1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-カルボニル)-2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)-4-オキソブチル)ピペリジン-4-イル)フェノキシ)ピペリジン-2, 6-ジオン



10

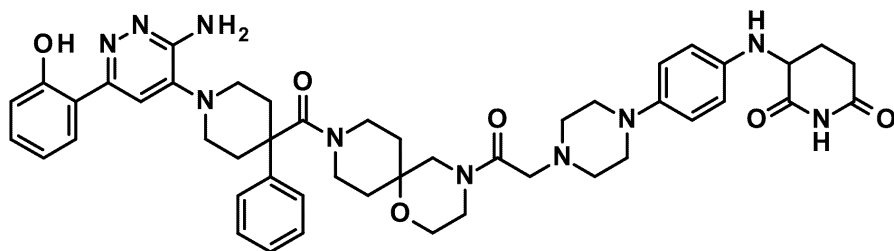
20

標題化合物は、リガーゼ 39 を使用して実施例 162 の工程 d と同様に、黄色固体 (3.6 mg、3.8 μ mol、収率 12%)、ギ酸塩として調製された。MS (ESI): 853.8 ([M+H]⁺) .

【0718】

実施例 173

3-(4-(4-(4-(2-(9-(1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-カルボニル)-1-オキサ-9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-4-イル)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピペリジン-2, 6-ジオン



30

標題化合物は、リガーゼ 54 を使用して実施例 166 の工程 d と同様に、黄色固体 (3.8 mg、3.96 μ mol、収率 14%)、ギ酸塩として調製された。MS (ESI): 855.8 ([M+H]⁺) .

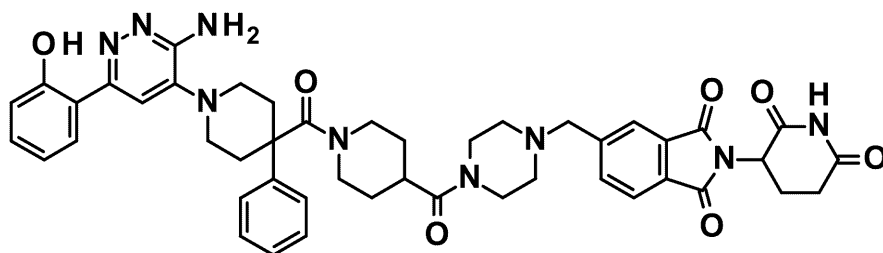
40

【0719】

実施例 174

5-(4-(1-(1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-カルボニル)ピペリジン-4-カルボニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)インドリン-1, 3-ジオン

50



a) ベンジル 4 - (4 - エトキシカルボニルピペリジン - 1 - カルボニル) - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - カルボキシレート

DMF (8 mL) 中の 1 - ((ベンジルオキシ) カルボニル) - 4 - フェニルピペリジン - 4 - カルボン酸 (500 mg、1.47 mmol、1.0 当量)、HATU (672 mg、1.77 mmol、1.2 当量) 及び DIPEA (1.90 g、2.57 mL、14.7 mmol、10.0 当量) の溶液に、エチルピペリジン - 4 - カーボネート (347 mg、341 μ L、2.21 mmol、1.5 当量) を加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NH_4Cl に注ぎ、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (ヘプタン / EtOAc 0 - 80 %) で精製して、標題化合物 (621 mg、1.30 mmol、収率 88 %) を白色粉末として得た。MS (ESI) : 479.4 ([M+H]⁺) .

【 0720 】

b) エチル 1 - (4 - フェニルピペリジン - 4 - カルボニル) ピペリジン - 4 - カルボキシレート

メタノール (8 mL) 中の ベンジル 4 - (4 - (エトキシカルボニル) ピペリジン - 1 - カルボニル) - 4 - フェニルピペリジン - 1 - カルボキシレート (620 mg、1.3 mmol、1.0 当量) の溶液に、10 % パラジウム炭 (palladium on charcoal) (138 mg、130 μ mol、0.1 当量) を加えた。反応混合物を、 H_2 (バルーン) 下で室温で 3 時間激しく攪拌した。触媒を濾過により収集し、メタノールで洗浄した。濾液を濃縮して、標題化合物 (421 mg、1.22 mmol、収率 94 %) を淡褐色固体として得た。MS (ESI) : 345.3 ([M+H]⁺) .

【 0721 】

c) エチル 1 - [1 - (3 - アミノ - 6 - クロロピリダジン - 4 - イル) - 4 - フェニル - ピペリジン - 4 - カルボニル] ピペリジン - 4 - カルボキシレート

DMA (7 mL) 中の 4 - ブロモ - 6 - クロロピリダジン - 3 - アミン (266 mg、1.28 mmol、1.0 当量) 及び エチル 1 - (4 - フェニルピペリジン - 4 - カルボニル) ピペリジン - 4 - カルボキシレート (0.44 g、1.28 mmol、1.0 当量) の攪拌溶液に、炭酸カリウム (1.06 g、7.66 mmol、6.0 当量) を加えた。反応混合物を 110 °C に加熱し、20 時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、EtOAc で抽出した。有機層を合わせ、飽和 NaHCO_3 、水及びブラインで洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (ヘプタン / EtOAc 0 - 100 %) で精製して、標題化合物 (550 mg、1.17 mmol、収率 91 %) を暗褐色固体として得た。MS (ESI) : 472.4 ([M+H]⁺) .

【 0722 】

d) エチル 1 - [1 - [3 - アミノ - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピリダジン - 4 - イル] - 4 - フェニル - ピペリジン - 4 - カルボニル] ピペリジン - 4 - カルボキシレート

脱気したジオキサン (5 mL) と水 (0.5 mL) の混合物中のエチル 1 - (1 - (3 - アミノ - 6 - クロロピリダジン - 4 - イル) - 4 - フェニルピペリジン - 4 - カルボニル) ピペリジン - 4 - カルボキシレート (500 mg、1.06 mmol、1.0 当量)、(2 - ヒドロキシフェニル) ボロン酸 (365 mg、2.65 mmol、2.5 当量)

、炭酸カリウム（512 mg、3.71 mmol、3.5当量）及び RuPhos Pd G3（88.6 mg、106 μ mol、0.05当量）の懸濁液を、アルゴン下で110℃で3時間撹拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機層を合わせ、水及びブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上（DCM/MeOH 0-10%）で精製して、標題化合物（531 mg、1.0 mmol、収率94%）を暗褐色固体として得た。MS（ESI）：530.4（[M+H]⁺）。

【0723】

e) 1-[1-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-4-フェニルピペリジン-4-カルボニル]ピペリジン-4-カルボン酸

THF（2.5 mL）と水（2.5 mL）の混合物中のエチル1-(1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-カルボニル)ピペリジン-4-カルボキシレート（520 mg、982 μ mol、1.0当量）の溶液に、水酸化リチウム（150 mg、3.54 mmol、3.6当量）を加え、室温で24時間撹拌した。反応混合物を飽和NH₄Clに注ぎ、EtOAcで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮して、標題化合物（389 mg、776 μ mol、収率79%）を褐色固体として得た。MS（ESI）：502.4（[M+H]⁺）。

【0724】

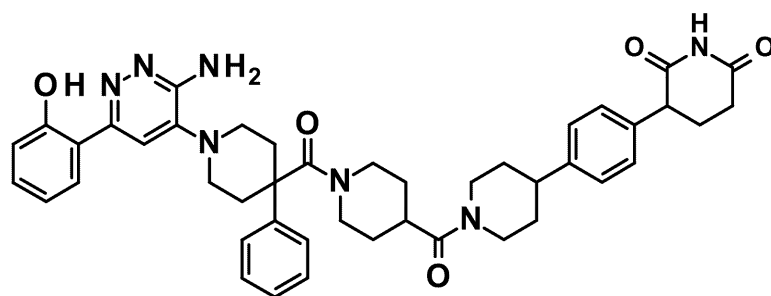
f) 5-((4-(1-(1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-カルボニル)ピペリジン-4-カルボニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン

1-(1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-カルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸（20 mg、39.9 μ mol、1.0当量）を乾燥DMF（400 μ L）に溶解した。DIPEA（12.9 mg、17.4 μ L、99.7 μ mol、2.5当量）及びHATU（19.7 mg、51.8 μ mol、1.3当量）を加え、混合物を室温で10分間撹拌した。リガーゼ68（18.8 mg、47.8 μ mol、1.2当量）を加え、混合物を室温で2時間撹拌した。反応混合物を分取HPLCにより直接精製して、標題化合物（3 mg、3.32 μ mol、収率8%）を黄色固体、ギ酸塩として得た。MS（ESI）：838.7（[M+H]⁺）。

【0725】

実施例175

3-(4-(1-(1-(1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-カルボニル)ピペリジン-4-カルボニル)ピペリジン-4-イル)フェニル)ピペリジン-2,6-ジオン



標題化合物は、リガーゼ69を使用して実施例174の工程fと同様に、黄色固体（2.3 mg、2.72 μ mol、収率6%）、ギ酸塩として調製された。MS（ESI）：756.6（[M+H]⁺）。

【0726】

10

20

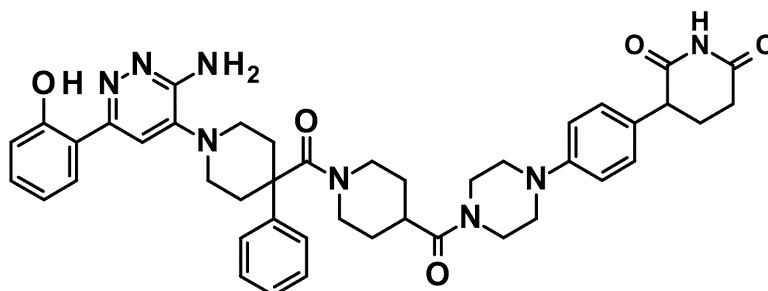
30

40

50

実施例 176

3-((4-((4-(1-(1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-カルボニル)ピペリジン-4-カルボニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)ピペリジン-2,6-ジオン



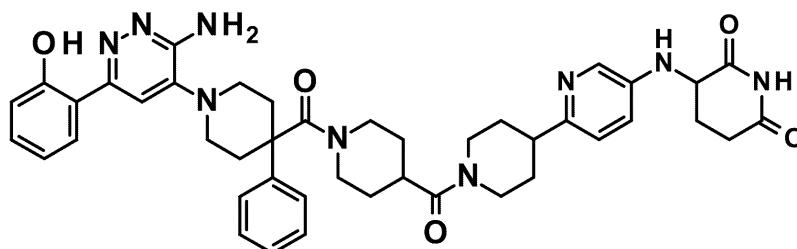
10

標題化合物は、リガーゼ70を使用して実施例174の工程fと同様に、黄色固体（1.5mg、1.77μmol、収率4%）、ギ酸塩として調製された。MS（ESI）：757.6（[M+H]⁺）。

【0727】

実施例 177

3-((6-(1-(1-(1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-カルボニル)ピペリジン-4-カルボニル)ピペラジン-4-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピペリジン-2,6-ジオン



20

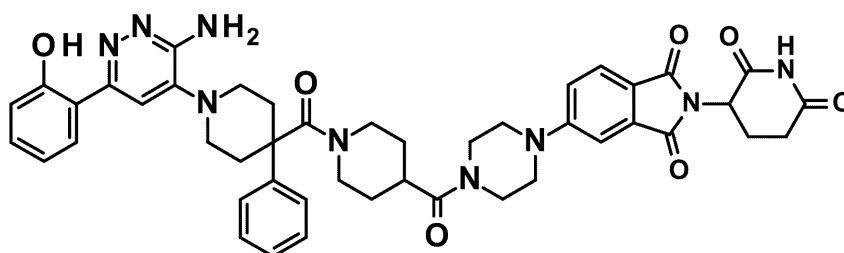
30

標題化合物は、リガーゼ71を使用して実施例174の工程fと同様に、黄色固体（2mg、2.27μmol、収率5%）、ギ酸塩として調製された。MS（ESI）：772.5（[M+H]⁺）。

【0728】

実施例 178

5-((4-((1-(1-(1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-カルボニル)ピペリジン-4-カルボニル)ピペラジン-1-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン



40

標題化合物は、リガーゼ37を使用して実施例174の工程fと同様に、黄色固体（4

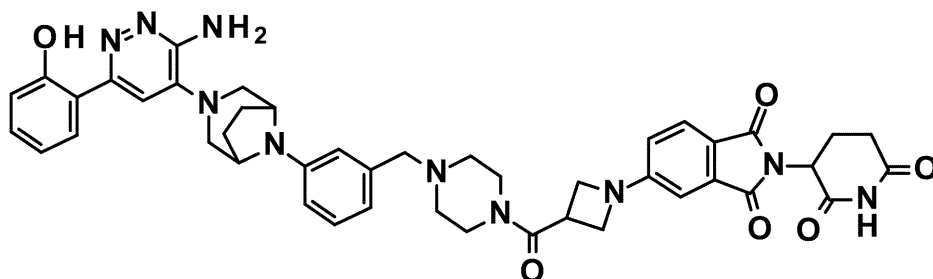
50

mg、4.13 μmol 、収率10%)、ギ酸塩として調製された。MS (ESI) : 826.6 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) .

【0729】

実施例179

rac-5-[3-[4-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェニル]メチル]ピペラジン-1-カルボニル]アゼチジン-1-イル]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン



10

DMSO中のリガーゼ44 (112 μmol) の粗溶液に、2-[6-アミノ-5-[8-[3-(ピペラジン-1-イルメチル)フェニル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール二塩酸塩 (81.5 mg、112 μmol 、1.0当量)、DIPEA (72.5 mg、98 μL 、561 μmol 、5.0当量) 及びHATU (85.3 mg、224 μmol 、2.0当量) を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌した。粗物質を分取HPLCにより精製した。生成物を凍結乾燥し、粗物質をシリカカラム上 (DCM/MeOH 0-5%) で精製して、標題化合物 (11 mg、12.9 μmol 、収率12%) を黄色固体として得た。MS (ESI) : 811.7 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) .

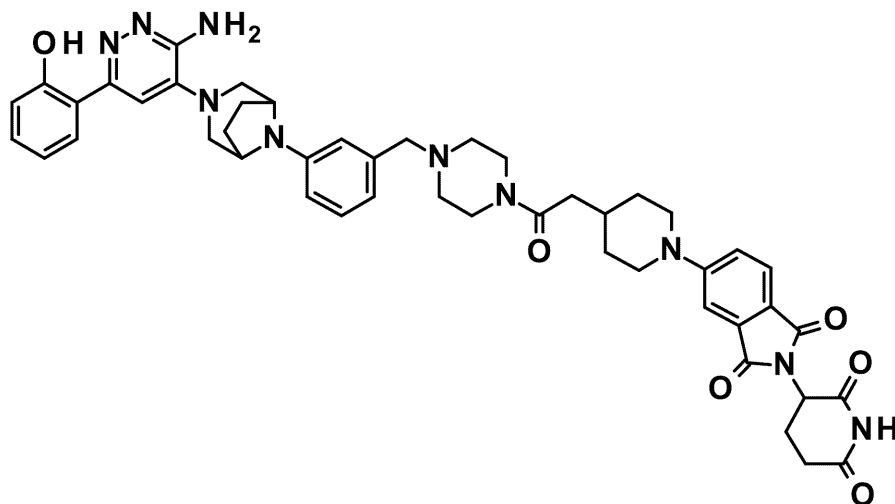
20

【0730】

実施例180

5-[4-[2-[4-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェニル]メチル]ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル]-1-ピペリジル]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン

30



40

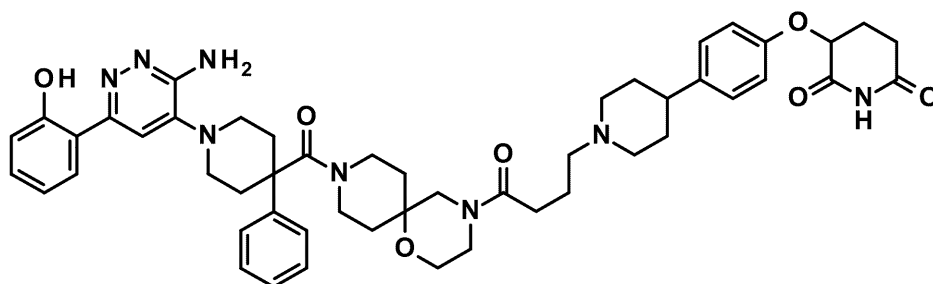
2-(1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-イル)酢酸 (29.3 mg、73.5 μmol 、1.0当量) をDMF (0.8 mL) と合わせた。HATU (55.9 mg、147 μ

50

mol、2.0) 及び DIPEA (38 mg、51.3 μ L、294 μ mol、4.0 当量) を加え、反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。2-(6-アミノ-5-(8-(3-(ピペラジン-1-イルメチル)フェニル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール二塩酸塩 (40 mg、73.5 μ mol、1.0 当量) を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。粗物質を分取 HPLC により精製して、標題化合物 (28.4 mg、33.3 μ mol、収率 45%) を明黄色凍結乾燥固体として得た。MS (ESI): 853.41 ($[M+H]^+$)。【0731】

実施例 181

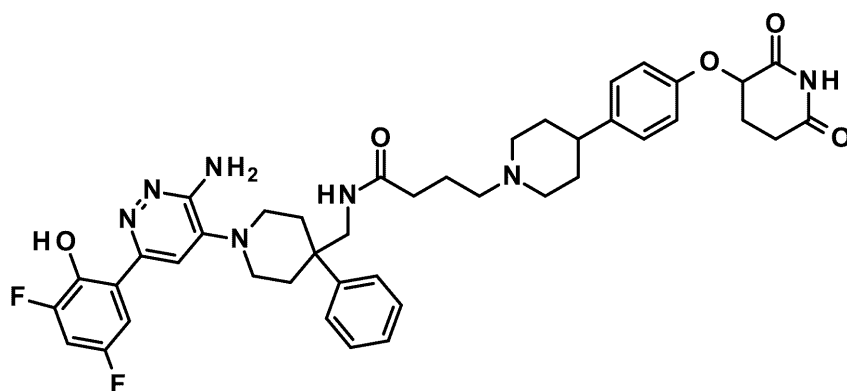
3-(4-(1-(4-(9-(1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-カルボニル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-4-イル)-4-オキソブチル)ピペリジン-4-イル)フェノキシ)ピペリジン-2,6-ジオン



標題化合物は、リガーゼ 39 を使用して実施例 166 の工程 d と同様に、黄色固体 (15.2 mg、14.6 μ mol、収率 55%)、ギ酸塩として調製された。MS (ESI): 885.7 ($[M+H]^+$)。【0732】

実施例 182

N-[[1-[3-アミノ-6-(3,5-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-4-フェニル-4-ピペリジル]メチル]-4-[4-[4-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)オキシ]フェニル]-1-ピペリジル]ブタンアミド



a) tert-ブチル ((1-(3-アミノ-6-(3,5-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-イル)メチル)カルバメート

アルゴンでフラッシュされた 10 mL の 3 つ口フラスコ内で、tert-ブチル ((1-(3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-イル)メチル)カルバメート (140 mg、335 μ mol、1.0 当量)、(3,5-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)ボロン酸 (58.3 mg、335 μ mol、1.0

当量) 及び K_2CO_3 (139 mg、1 mmol、3.0 当量)、続いてメタンスルホナート (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジ-*i*-プロポキシ-1, 1'-ビフェニル) (2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル-2-イル) パラジウム (II) ($RuPhosPdG3$) (8.41 mg、10 μ mol、0.06 当量) を、脱気したジオキサン (3 mL) / 水 (0.3 mL) と合わせた。反応混合物を 110 °C に加熱し、40 時間攪拌した。粗物質をシリカカラム上 (ヘプタン / EtOAc 0-100%) で精製して、標題化合物 (95 mg、186 μ mol、収率 55%) を淡褐色非結晶固体として得た。MS (ESI): 512.2457 ($[M+H]^+$) .

【0733】

b) 2-(6-アミノ-5-(4-(アミノメチル)-4-フェニルピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-4, 6-ジフルオロフェノール

10

Tert-ブチル ((1-(3-アミノ-6-(3, 5-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-イル)メチル)カルバメート (90 mg、176 μ mol、1.0 当量) 及びジオキサン中の 4N 塩化水素 (300 μ L、1.2 mmol、6.82 当量) を、ジオキサン (1 mL) と混合した。反応物を 20 時間攪拌した。沈殿した固体を濾別し、エーテルで洗浄し、高真空下で乾燥させて、標題化合物 (85 mg、186 μ mol、収率 106%) を明黄色の塩酸塩として得た。MS (ESI): 412.1936 ($[M+H]^+$) .

【0734】

c) N-((1-(3-アミノ-6-(3, 5-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-イル)メチル)-4-(4-(4-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)オキシ)フェニル)ピペリジン-1-イル)ブタンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテート

20

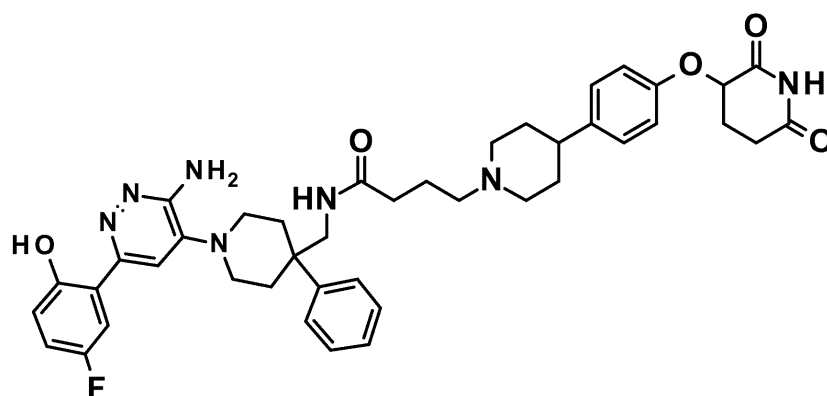
DMF (120 μ L) 中、2-(6-アミノ-5-(4-(アミノメチル)-4-フェニルピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-4, 6-ジフルオロフェノール塩酸塩 (12 mg、26.8 μ mol、1.0 当量) 及びリガーゼ 39 (11 mg、26.8 μ mol、1.0 当量) を、DIPEA (10.4 mg、14 μ L、80.4 μ mol、3.0 当量) とともに攪拌した。HATU (12.2 mg、32.1 μ mol、1.2 当量) を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。粗物質を分取 HPLC により精製して、標題化合物 (7 mg、7.94 μ mol、収率 29%) を白色固体、2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩として得た。MS (ESI): 768.3677 ($[M+H]^+$) .

30

【0735】

実施例 183

N-[[1-[3-アミノ-6-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-4-フェニル-4-ピペリジル]メチル]-4-[4-[4-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)オキシ]フェニル]-1-ピペリジル]ブタンアミド



40

a) *tert*-ブチル ((1-(3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-イル)メチル)カルバメート

50

4-ブロモ-6-クロロピリダジン-3-アミン (718 mg、3.44 mmol、1.0 当量) を DMSO (6 mL) と合わせた。tert-ブチル ((4-フェニルピペリジン-4-イル) メチル) カルバメート (1 g、3.44 mmol、1.0 当量) 及び炭酸カリウム (2.86 g、20.7 mmol、6.0 当量) を加えた。反応混合物を 100 °C に加熱し、アルゴン下で 20 時間攪拌した。粗物質をシリカカラム上 (ヘプタン/EtOAc 0-100%) で精製して、標題化合物 (1.4 g、3.18 mmol、収率 92%) を灰色固体として得た。MS (ESI): 418.2011 ([M+H]⁺). [0736]

b) tert-ブチル ((1-(3-アミノ-6-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-イル) メチル) カルバメート

tert-ブチル ((1-(3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-イル) メチル) カルバメート (300 mg、718 μmol、1.0 当量)、(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル) ボロン酸 (280 mg、1.79 mmol、2.5 当量) 及び K₂CO₃ (298 mg、2.15 mmol、3.0 当量)、続いてメタンスルホナート (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジ-*i*-プロポキシ-1, 1'-ビフェニル) (2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル-2-イル) パラジウム (II) (RuPhos Pd G3) (18 mg、21.5 μmol、0.03 当量) を、脱気したジオキサン (10 mL) / 水 (1 mL) と合わせた。反応混合物を 110 °C に加熱し、一晚攪拌した。粗物質を溶離液としてシリカカラム (ヘプタン/EtOAc 0-100%) で精製して、標題化合物 (120 mg、224 μmol、収率 31%) を灰白色固体として得た。MS (ESI): 494.2551 ([M+H]⁺) .

[0737]

c) 2-(6-アミノ-5-(4-(アミノメチル)-4-フェニルピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-4-フルオロフェノール

tert-ブチル ((1-(3-アミノ-6-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-イル) メチル) カルバメート (115 mg、233 μmol、1.0 当量) 及びジオキサン中の 4N 塩化水素 (300 μL、1.2 mmol、5.15 当量) を、ジオキサン (1 mL) と混合した。反応物を 20 時間攪拌した。沈殿した固体を濾別し、高真空下で乾燥させて、標題化合物 (75 mg、167 μmol、収率 71%) を灰白色固体、塩酸塩として得た。MS (ESI): 394.2027 ([M+H]⁺) .

[0738]

d) N-((1-(3-アミノ-6-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-イル) メチル)-4-(4-(4-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)オキシ)フェニル)ピペリジン-1-イル)ブタンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテート

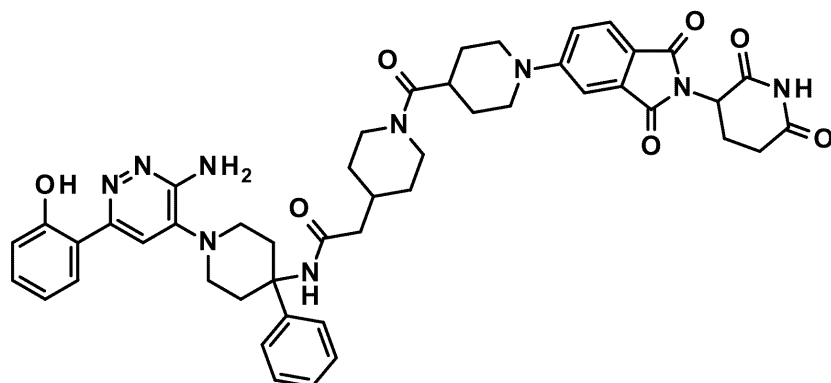
DMF (200 μL) 中、2-(6-アミノ-5-(4-(アミノメチル)-4-フェニルピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-4-フルオロフェノール、塩酸塩 (20 mg、46.5 μmol、1.0 当量) 及びリガーゼ 39 (19.1 mg、46.5 μmol、1.0 当量) を、DIPEA (15 mg、20.3 μL、116 μmol、2.5 当量) とともに攪拌した。HATU (21.2 mg、55.8 μmol、1.2 当量) を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。粗物質を分取 HPLC により精製して、標題化合物 (4 mg、4.63 μmol、収率 9%) を白色固体、2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩として得た。MS (ESI): 750.3761 ([M+H]⁺) .

[0739]

実施例 184

N-[1-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-4-フェニル-4-ピペリジル]-2-[1-[1-[2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペ

リジル) - 1, 3 - ジオキソ - イソインドリン - 5 - イル] ピペリジン - 4 - カルボニル
] - 4 - ピペリジル] アセトアミド



a) tert-ブチル 4- (2- ((1- (3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル) -4-フェニルピペリジン-4-イル) アミノ) -2-オキソエチル) ピペリジン-1-カルボキシレート

DMF (4 mL) 中、2-(6-アミノ-5-(4-アミノ-4-フェニルピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール (400 mg、1.11 mmol、1.0 当量) を、2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)酢酸 (296 mg、1.22 mmol、1.1 当量)、HATU (505 mg、1.33 mmol、1.2 当量) 及び DIPEA (358 mg、483 μ L、2.77 mmol、2.5 当量) と合わせた。反応物をアルゴンでパージし、一晚攪拌した。溶媒を蒸発させた。混合物を EtOAc で抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗残留物をシリカカラム上でヘプタン/EtOAc (50-100%) 溶離液で精製して、標題化合物 (571 mg、934 μ mol、収率 84%) をオレンジ色固体として得た。MS (ESI) : 587.3335 ($[M+H]^+$) .

【 0 7 4 0 】

b) N - (1 - (3 - アミノ - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピリダジン - 4 - イル) - 4 - フェニルピペリジン - 4 - イル) - 2 - (ピペリジン - 4 - イル) アセトアミド

Tert-ブチル 4- (2- ((1- (3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル) -4-フェニルピペリジン-4-イル) アミノ) -2-オキソエチル) ピペリジン-1-カルボキシレート (565 mg、963 μmol 、1.0 当量) を DCM (5.6 mL) に室温で溶解した。ジオキサン中の 4 M HCl (1.2 mL、4.81 mmol、5.0 当量) をオレンジ色の溶液に加えた。溶液が黄色に変わり、黄色のガムが形成された。水性飽和 NaHCO₃ を、pH = 10 になるまで加えた。混合物を DCM 及び EtOAc で抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、標題化合物 (270 mg、411 μmol 、収率 42%) を黄色固体として得た。MS (ESI) : 487.5 ([M+H]⁺) .

【 0 7 4 1 】

c) N-(1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-イル)-2-(1-(1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-カルボニル)ピペリジン-4-イル)アセトアミドジホルメート

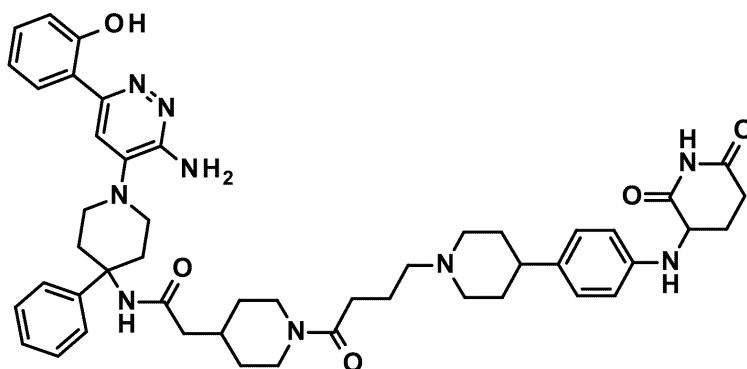
マイクロ波フラスコ内でDMF (250 μ L) 中、N-(1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-イル)-2-(ピペリジン-4-イル)アセトアミド (25 mg、51.4 μ mol、1.0当量) を、リガーゼ15 (19.8 mg、51.4 μ mol、1.0当量)、HATU (23.4 mg、61.6 μ mol、1.2当量) 及びDIPEA (16.6 mg、22.4

μL 、 $128\mu\text{mol}$ 、 2.5 当量)と合わせた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。粗物質を分取HPLCにより精製して、標題化合物(24mg 、 $20.3\mu\text{mol}$ 、収率 39%)を黄色固体、ジホルメート塩として得た。MS (ESI): 854.3983 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

【0742】

実施例185

N-[1-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-4-フェニル-4-ピペリジル]-2-[1-[4-[4-[4-[(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)アミノ]フェニル]-1-ピペリジル]ブタノイル]-4-ピペリジル]アセトアミド



10

20

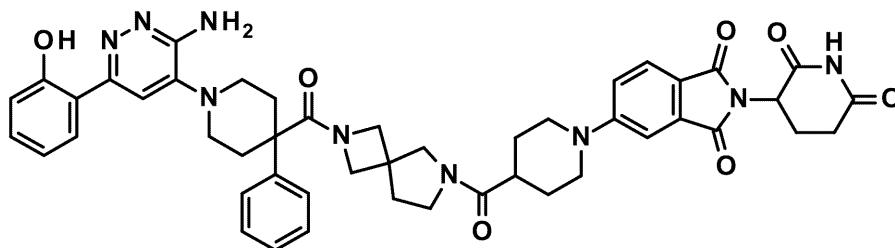
マイクロ波フラスコ内でDMF ($250\mu\text{L}$)中、N-(1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-イル)-2-(ピペリジン-4-イル)アセトアミド(25mg 、 $51.4\mu\text{mol}$ 、 1.0 当量)を、リガーゼ52(21.1mg 、 $51.4\mu\text{mol}$ 、 1.0 当量)、HATU(23.4mg 、 $61.6\mu\text{mol}$ 、 1.2 当量)及びDIPEA(16.6mg 、 $22.4\mu\text{L}$ 、 $128\mu\text{mol}$ 、 2.5 当量)と合わせた。反応物を2時間室温で攪拌した。粗物質を分取HPLCにより精製して、標題化合物(25mg 、 $26\mu\text{mol}$ 、収率 50.5%)を白色固体、ジホルメート塩として得た。MS (ESI): 840.4566 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

30

【0743】

実施例186

5-(4-(2-(1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-カルボニル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボニル)ピペリジン-1-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン



40

a) tert-ブチル 2-[1-(3-アミノ-6-クロロ-ピリダジン-4-イル)-4-フェニル-ピペリジン-4-カルボニル]-2,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-7-カルボキシレート

DMF (3mL)中のカリウム 4-(3-アミノ-6-クロロ-ピリダジン-4-イル)-1-フェニル-ピペラジン-2-カルボキシレート(190mg 、 $512\mu\text{mol}$ 、

50

1.0当量)、HATU (233mg、613 μ mol、1.2当量)及びDIPEA (330mg、446 μ L、2.55mmol、5.0当量)の溶液に、tert-ブチル1-オキサー4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-4-カルボキシレート (196mg、766 μ mol、1.5当量)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上(DCM/MeOH 0-100%)で精製して、標題化合物(221mg、420 μ mol、収率82%)を淡褐色固体として得た。MS(ESI): 527.3 ([M+H]⁺)。

【0744】

b) tert-ブチル2-[1-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-4-フェニル-ピペリジン-4-カルボニル]-2,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-7-カルボキシレート

10

脱気したジオキサン(6mL)と水(0.6mL)の混合物中のtert-ブチル2-(1-(3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-カルボニル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボキシレート(290mg、550 μ mol、1.0当量)、(2-ヒドロキシフェニル)ボロン酸(190mg、1.38mmol、2.5当量)、炭酸カリウム(228mg、1.65mmol、3.0当量)及びRuPhos Pd G3(23.0mg、27.5 μ mol、0.05当量)の懸濁液を、アルゴン下で110℃で2時間攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機層を合わせ、水及びブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上(ヘプタン/EtOAc 0-100%)で精製して、標題化合物(280mg、479 μ mol、収率87%)を褐色泡状物として得た。MS(ESI): 585.4 ([M+H]⁺)。

20

【0745】

c) [1-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-4-フェニル-4-ピペリジル]-(2,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)メタノン

封管内の1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-プロパノール(4.02g、2.51mL、23.9mmol、50当量)中のtert-ブチル2-(1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-カルボニル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボキシレート(280mg、479 μ mol、1.0当量)の溶液を、120℃で72時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、真空中で濃縮して、標題化合物(160mg、330 μ mol、収率69%)を淡褐色固体として得た。MS(ESI): 485.3 ([M+H]⁺)。

30

【0746】

d) 5-(4-(2-(1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-カルボニル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボニル)ピペリジン-1-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン

40

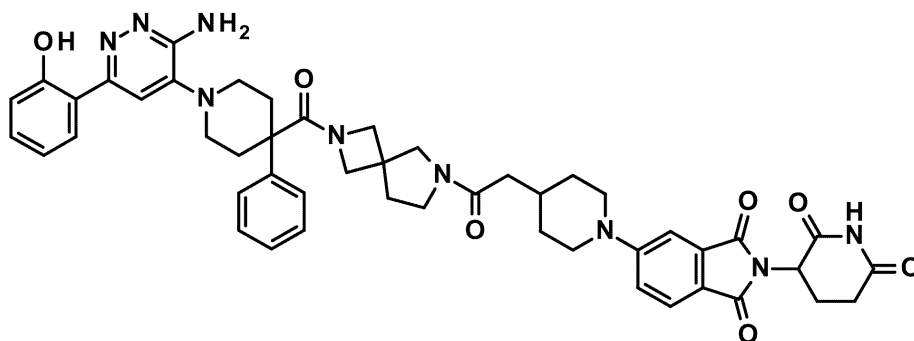
リガーゼ15(19.1mg、49.5 μ mol、1.2当量)を乾燥DMF(400 μ L)に溶解した。DIPEA(13.3mg、18 μ L、103 μ mol、2.5当量)及びHATU(20.4mg、53.7 μ mol、1.3当量)を加え、混合物を室温で10分間攪拌した。(1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-イル)(2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)メタノン(20mg、41.3 μ mol、1.0当量)を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を分取HPLCにより直接精製して、標題化合物(12.2mg、13.6 μ mol、収率32%)を黄色固体、ギ酸塩として得た。MS(ESI): 852.6 ([M+H]⁺)。

【0747】

50

実施例 187

5 - (4 - (2 - (2 - (1 - (3 - アミノ - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピリダジン - 4 - イル) - 4 - フェニルピペリジン - 4 - カルボニル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3.4] オクタン - 6 - イル) - 2 - オキソエチル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン



10

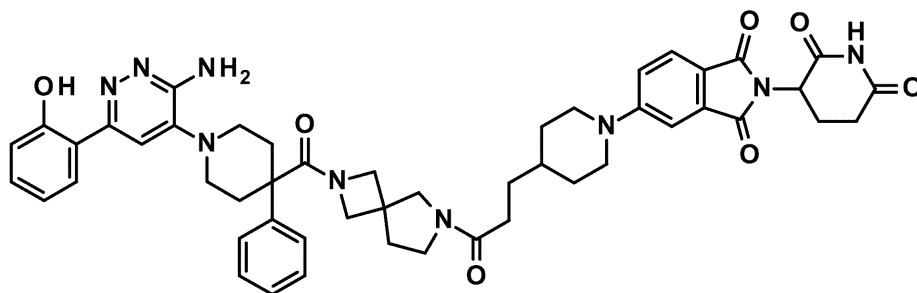
標題化合物は、リガーゼ 24 を使用して実施例 186 の工程 d と同様に、黄色固体 (14.8 mg、16.2 μmol 、収率 39%)、ギ酸塩として調製された。MS (ESI) : 866.7 ([M+H]⁺) .

【0748】

20

実施例 188

5 - (4 - (3 - (2 - (1 - (3 - アミノ - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピリダジン - 4 - イル) - 4 - フェニルピペリジン - 4 - カルボニル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3.4] オクタン - 6 - イル) - 3 - オキソプロピル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン



30

標題化合物は、リガーゼ 12 を使用して実施例 186 の工程 d と同様に、黄色固体 (13.6 mg、14.7 μmol 、収率 35%)、ギ酸塩として調製された。MS (ESI) : 880.7 ([M+H]⁺) .

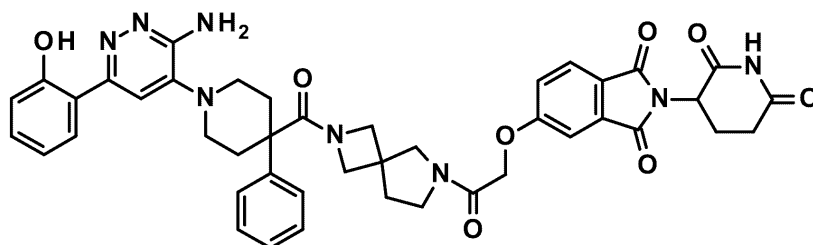
【0749】

実施例 189

5 - (2 - (2 - (1 - (3 - アミノ - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピリダジン - 4 - イル) - 4 - フェニルピペリジン - 4 - カルボニル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3.4] オクタン - 6 - イル) - 2 - オキソエトキシ) - 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン

40

50



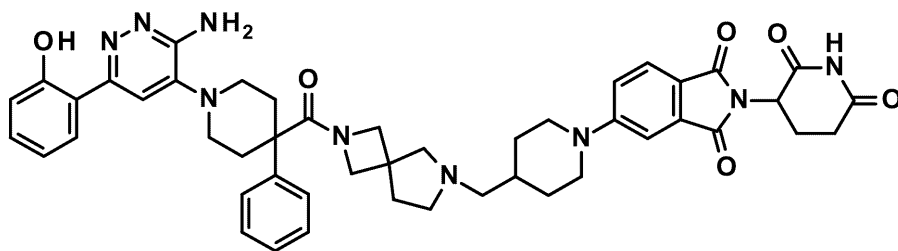
標題化合物は、リガーゼ 48 を使用して実施例 186 の工程 d と同様に、黄色固体（10.5 mg、12.4 μmol 、収率 30%）、ギ酸塩として調製された。MS（ESI）：799.5（ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ）。

10

【0750】

実施例 190

5-（4-（（2-（1-（3-アミノ-6-（2-ヒドロキシフェニル）ピリダジン-4-イル）-4-フェニルピペリジン-4-カルボニル）-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル）メチル）ピペリジン-1-イル）-2-（2,6-ジオキソピペリジン-3-イル）イソインドリン-1,3-ジオン



20

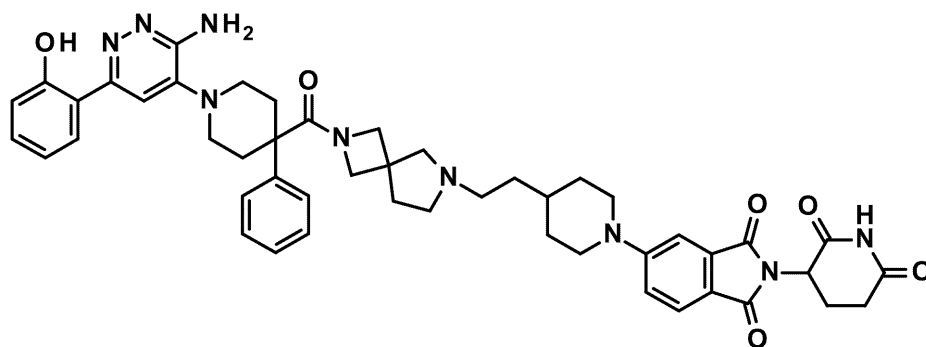
（1-（3-アミノ-6-（2-ヒドロキシフェニル）ピリダジン-4-イル）-4-フェニルピペリジン-4-イル）（2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル）メタノン（20 mg、41.3 μmol 、1.0 当量）、リガーゼ 33（35.8 mg、82.5 μmol 、2.0 当量）及びヨウ化カリウム（6.85 mg、41.3 μmol 、1.0 当量）を DMSO（400 μL ）中で 70℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物を分取 HPLC により精製して、標題化合物（6.5 mg、7.35 μmol 、収率 17%）を黄色固体、ギ酸塩として得た。MS（ESI）：838.5（ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ）。

30

【0751】

実施例 191

5-（4-（2-（2-（1-（3-アミノ-6-（2-ヒドロキシフェニル）ピリダジン-4-イル）-4-フェニルピペリジン-4-カルボニル）-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル）エチル）ピペリジン-1-イル）-2-（2,6-ジオキソピペリジン-3-イル）イソインドリン-1,3-ジオン



40

標題化合物は、リガーゼ 25 を使用して実施例 190 と同様に、黄色固体（9.6 mg

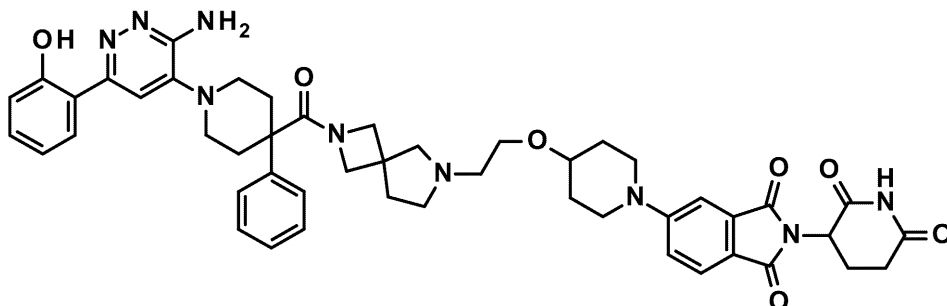
50

、 $10.7 \mu\text{mol}$ 、収率 25% ）、ギ酸塩として調製された。MS（ESI）： 852.6 （ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ）。

【0752】

実施例192

5-[4-[2-[2-[1-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-4-フェニル-ピペリジン-4-カルボニル]-2,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-7-イル]エトキシ]-1-ピペリジル]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン



10

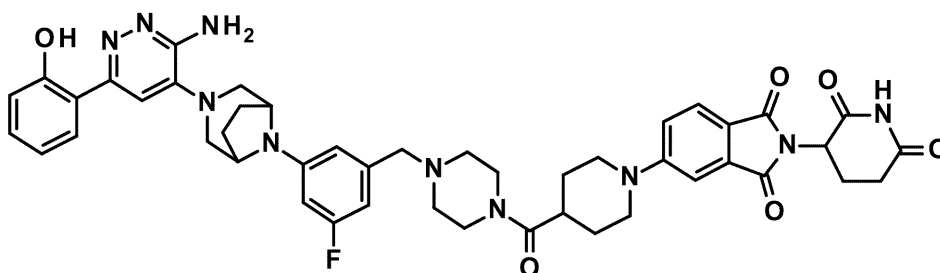
標題化合物は、リガーゼ26を使用して実施例190と同様に、黄色固体（ 9.2 mg 、 $9.86 \mu\text{mol}$ 、収率 23% ）、ギ酸塩として調製された。MS（ESI）： 868.6 （ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ）。

20

【0753】

実施例193

rac-5-[4-[4-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-5-フルオロ-フェニル]メチル]ピペラジン-1-カルボニル]-1-ピペリジル]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン



30

a) ベンジル 4-[(3-ブロモ-5-フルオロ-フェニル)メチル]ピペラジン-1-カルボキシレート

THF（ 40 mL ）中の1-ブロモ-3-(ブロモメチル)-5-フルオロ-ベンゼン（ 0.4 g 、 1.5 mmol 、 1.0 当量）及びトリエチルアミン（ 0.23 g 、 0.31 mL 、 2.2 mmol 、 1.5 当量）の溶液に、ベンジルピペラジン-1-カルボキシレート（ 0.40 g 、 0.35 mL 、 1.8 mmol 、 1.2 当量）を加え、反応混合物を周囲温度で16時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、水に注ぎ、EtOAcで抽出し、ブラインで洗浄した。合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空中で濃縮して、標題化合物（ 0.63 g 、 1.54 mmol 、収率 99% ）を黄色油状物として得た。 ^1H NMR（ 400 MHz ， CDCl_3 ）： $\delta = 7.41-7.30$ （m， 6 H ）， $7.25-7.18$ （m， 2 H ）， 5.12 （s， 2 H ）， 3.71 （br s， 6 H ）， $2.84-2.39$ （m， 4 H ）。 ^{13}C NMR（ 100 MHz ， CDCl_3 ）： $\delta = 164.0$ ， 161.5 ， 155.0 ， 136.3 ， 128.6 ， 128.2 ， 128.0 ， 122.9 ， 120.5 ， 120.0 ， 67.5 ， 52.3 ， 52.2 。

40

50

【0754】

b) tert-ブチル 8- [3- [(4-ベンジルオキシカルボニルピペラジン-1-イル)メチル]-5-フルオロフェニル]-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボキシレート

ジオキサン (10 mL) 中、ベンジル 4- [(3-ブromo-5-フルオロフェニル)メチル] ピペラジン-1-カルボキシレート (610 mg、1.50 mmol、1.0 当量)、tert-ブチル 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボキシレート (350 mg、1.65 mmol、1.1 当量)、Pd (dba)₂ (86.1 mg、150 μmol、0.1 当量)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジイソプロポキシビフェニル (69.9 mg、150 μmol、0.1 当量; RuPhos) 及びナトリウム tert-ブトキシド (360 mg、3.74 mmol、2.5 当量) の溶液を、アルゴンでパージすることにより脱気した。反応混合物をマイクロ波照射により 100 °C に 2 時間加熱した。反応混合物をセライトを通して濾過し、真空中で濃縮し、粗物質を、溶離液としてヘプタン/EtOAc (1:1) を使用するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物 (680 mg、1.26 mmol、収率 84%) を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.39–7.28 (m, 5H), 6.51 (s, 1H), 6.45–6.41 (m, 1H), 6.36 (td, J = 2.2, 11.8 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.21–4.05 (m, 2H), 3.80–3.56 (m, 2H), 3.54–3.48 (m, 4H), 3.41 (s, 2H), 3.32–3.13 (m, 2H), 2.40 (br s, 4H), 2.04–1.98 (m, 2H), 1.84 (br dd, J = 7.4, 14.7 Hz, 2H), 1.46–1.43 (m, 9H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 164.2 (d, J_{CF} = 242.75 Hz), 156.1, 155.2, 147.8 (d, J_{CF} = 10.40 Hz), 141.5 (d, J_{CF} = 9.54 Hz), 136.7, 128.5, 128.0, 127.9, 111.3, 105.0 (d, J_{CF} = 21.67 Hz), 101.2 (d, J_{CF} = 26.01 Hz), 79.8, 67.1, 62.9, 54.8–54.2, 52.8, 46.5 (br s), 45.3 (br s), 43.8 (br s), 28.4, 27.0 (m).

【0755】

c) ベンジル 4- [[3- (3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル)-5-フルオロフェニル]メチル] ピペラジン-1-カルボキシレート

Tert-ブチル 8- [3- [(4-ベンジルオキシカルボニルピペラジン-1-イル)メチル]-5-フルオロフェニル]-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボキシレート (650 mg、1.21 mmol、1.0 当量) を DCM (10 mL) に溶解し、TFA (5.4 g、3.7 mL、47.6 mmol、39.3 当量) をゆっくりと加えた。反応混合物を周囲温度で 16 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、標題化合物 (903 mg、1.35 mmol、収率 112%) を褐色固体、ビス-(2, 2, 2-トリフルオロ酢酸) 塩として得た。MS (ESI): 439.4 ([M+H]⁺).

【0756】

d) ベンジル 4- [[3- [3- (3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル]-5-フルオロフェニル]メチル] ピペラジン-1-カルボキシレート

DMSO (10 mL) 中のベンジル 4- [[3- (3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル)-5-フルオロフェニル]メチル] ピペラジン-1-カルボキシレート; ビス-(2, 2, 2-トリフルオロ酢酸) 塩 (772 mg、1.76 mmol、1.0 当量) の溶液に、4-bromo-6-クロロピリダジン-3-アミン (404 mg、1.94 mmol、1.1 当量) 及び炭酸カリウム (1.22 g、8.8 mmol、5.0 当量) を加えた。反応混合物を 110 °C に 18 時間加熱した。反応混合物を水に注ぎ、EtOAc で抽出し、ブラインで洗浄し、有機層を MgSO₄ 上で乾燥させ、真空中

で濃縮した。粗物質をシリカカラム上 (DCM/MeOH 0-10%) で精製して、標題化合物 (493mg、0.87mol、収率50%) を褐色固体として得た。MS (ESI): 566.3 ([M+H]⁺) .

【0757】

e) ベンジル 4-[[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-5-フルオロ-フェニル]メチル]ピペラジン-1-カルボキシレート

ジオキサン (5mL)、DMA (0.25mL) 及び水 (0.5mL) の混合物中のベンジル 4-[[3-[3-(3-アミノ-6-クロロ-ピリダジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-5-フルオロ-フェニル]メチル]ピペラジン-1-カルボキシレート (422mg、745μmol、1.0当量) の溶液に、(2-ヒドロキシフェニル) ボロン酸 (257mg、1.86mmol、2.5当量) 及び炭酸カリウム (309mg、2.24mmol、3.0当量) を加えた。アルゴンでパージすることにより溶液を脱気し、RuPhos Pd G3 (31.1mg、37.3μmol、0.05当量) を加えた後、反応混合物を90℃で5時間攪拌した。反応混合物を飽和NH₄Cl溶液に注ぎ、EtOAcで抽出し、ブラインで洗浄し、有機層をMgSO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質を溶離液としてシリカカラム (EtOAc/iPrOH 0-50%) で精製して、標題化合物 (338mg、0.54mmol、収率73%) を暗赤色固体として得た。MS (ESI): 624.3085 ([M+H]⁺) .

10

20

【0758】

f) 2-[6-アミノ-5-[8-[3-フルオロ-5-(ピペラジン-1-イルメチル)フェニル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール

DCM (2mL) 中のベンジル 4-[[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-5-フルオロ-フェニル]メチル]ピペラジン-1-カルボキシレート (100mg、160μmol、1.0当量) の溶液に、HBr (393mg、264μL、1.6mmol、10.0当量; 酢酸中33%) を慎重に加え、反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、標題化合物 (75mg、131μmol、収率96%) を黄色固体、臭化水素酸塩として得た。MS (ESI): 490.4 ([M+H]⁺) .

30

【0759】

g) rac-5-[4-[4-[[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-5-フルオロ-フェニル]メチル]ピペラジン-1-カルボニル]-1-ピペリジル]-2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1, 3-ジオン

DMF (650μL) 中、2-[6-アミノ-5-[8-[3-フルオロ-5-(ピペラジン-1-イルメチル)フェニル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール; 臭化水素酸塩 (30mg、61.3μmol、1.0当量) を、リガーゼ15 (28.3mg、73.5μmol、1.2当量)、HATU (34.9mg、95μmol、1.5当量) 及びDIPEA (39.6mg、54μL、306μmol、5.0当量) と合わせた。反応混合物を周囲温度で8時間攪拌し、次いで分取HPLCにより精製して、標題化合物 (5mg、5.15μmol、収率8%) を明黄色固体、2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩として得た。MS (ESI): 857.5 ([M+H]⁺) .

40

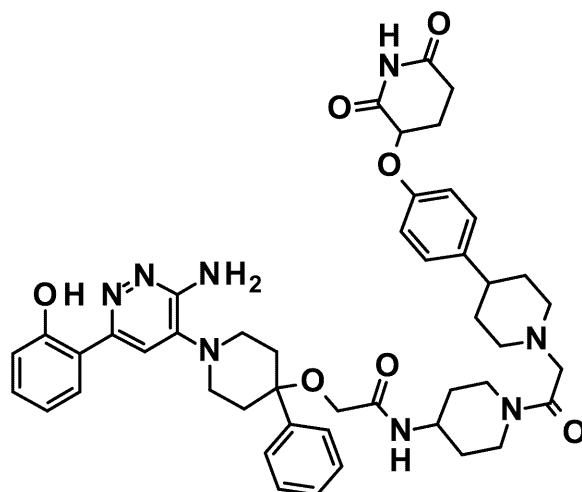
【0760】

実施例 194

2-[[1-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-4-フェニル-4-ピペリジル]オキシ]-N-[1-[2-[4-[4-[(2, 6-

50

ジオキソ-3-ピペリジル) オキシ] フェニル] -1-ピペリジル] アセチル] -4-ピペリジル] アセトアミド



10

a) 2-((1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フェニルピペリジン-4-イル) オキシ) 酢酸

水素化ナトリウム (865 mg、21.6 mmol、6.0 当量) を THF (2 mL) に室温で懸濁させた。THF (5 mL) 中の tert-ブチル 4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン-1-カルボキシレート (1 g、3.61 mmol、1.0 当量) の透明な溶液を加え、灰色の懸濁液を 1 時間攪拌した。次いで、THF (2 mL) 中の 2-ブロモ酢酸 (1 g、7.21 mmol、2.0 当量) の透明な溶液を慎重に加え、反応物を一晩攪拌した。水を加えて反応をクエンチし、続いて pH = 4 になるまで 1 N 塩酸水溶液を加え、それを EtOAc で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗残留物を溶離液としてシリカカラム (DCM/MeOH 0-20%) で精製して、標題化合物 (126 g、376 μmol、収率 10%) を白色固体として得た。MS (ESI): 334.3 ([M+H]⁺) .

20

【0761】

30

b) tert-ブチル 4-(2-((1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ) -2-オキソエトキシ) -4-フェニルピペリジン-1-カルボキシレート

室温において DMF (2.6 mL) 中、2-((1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フェニルピペリジン-4-イル) オキシ) 酢酸 (160 mg、477 μmol、1.0 当量) を、1-ベンジルピペリジン-4-アミン (99.9 mg、99.1 μL、525 μmol、1.1 当量)、HATU (218 mg、572 μmol、1.2 当量) 及び DIPEA (154 mg、208 μL、1.19 mmol、2.5 当量) と合わせた。反応混合物を 1 時間攪拌した。反応物を水及び EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗残留物をシリカゲルに適用し、シリカカラム上 (ヘプタン/EtOAc 70-100%) で精製して、標題化合物 (290 mg、286 μmol、収率 59%) を無色油状物として得た。MS (ESI): 508.9 ([M+H]⁺) .

40

【0762】

c) N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル) -2-((4-フェニルピペリジン-4-イル) オキシ) アセトアミド

TFA (651 mg、440 μL、5.71 mmol、10.0 当量) を、DCM (3 mL) 中の tert-ブチル 4-(2-((1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ) -2-オキソエトキシ) -4-フェニルピペリジン-1-カルボキシレート (290 mg、571 μmol、1.0 当量) の溶液に室温に加えた。反応物を一晩攪拌した。水性飽和 NaHCO₃ を pH = 8 になるまでゆっくりと加え、混合物をジクロロメタンで抽出

50

した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、標題化合物（157 mg、385 μmol 、収率67%）を明黄色油状物として得た。MS（ESI）：408.4（ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ）。

【0763】

d) 2-((1-(3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アセトアミド

N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-((4-フェニルピペリジン-4-イル)オキシ)アセトアミド（155 mg、380 μmol 、1.0当量）を、4-ブromo-6-クロロピリダジン-3-アミン（87.2 mg、418 μmol 、1.1当量）及び K_2CO_3 （131 mg、951 μmol 、2.5当量）とDMA（1.5 mL）中で合わせた。反応混合物を120℃に加熱し、2時間攪拌した。溶媒を蒸発させた。粗残留物を溶離液としてシリカカラム（DCM/MeOH 0-10%）で精製して、標題化合物（88 mg、163 μmol 、収率42%）を明黄色固体として得た。MS（ESI）：535.5（ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ）。

10

【0764】

e) 2-((1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アセトアミド

1,4-ジオキササン（1 mL）及び水（100 μL ）中、2-((1-(3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アセトアミド（85 mg、159 μmol 、1.0当量）を、(2-ヒドロキシフェニル)ボロン酸（43.8 mg、318 μmol 、2.0当量）、RuPhos Pd G3（6.64 mg、7.94 μmol 、0.05当量）及び K_2CO_3 （54.9 mg、397 μmol 、2.5当量）と合わせた。反応物を120℃に加熱し、2時間攪拌した。溶媒を蒸発させた。粗残留物を溶離液としてシリカカラム（DCM/MeOH 0-10%）で精製して、標題化合物（82 mg、131 μmol 、収率82%）を黄色油状物として得た。MS（ESI）：593.3233（ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ）。

20

【0765】

f) 2-((1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(ピペリジン-4-イル)アセトアミド

Pd-C（14.4 mg、13.5 μmol 、0.1当量）を、室温で、MeOH（3.5 mL）中の2-((1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アセトアミド（80 mg、135 μmol 、1.0当量）の溶液に加えた。反応混合物をアルゴンでパージし、次いで水素雰囲気下で一晩攪拌した。反応物をフィルターで濾過し、DCM/メタノール9：1で洗浄し、蒸発させて、標題化合物（76 mg、133 μmol 、収率98%）を黄色固体として得た。MS（ESI）：503.5（ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ）。

40

【0766】

g) 2-((1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(1-(2-(4-(4-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)オキシ)フェニル)ピペリジン-1-イル)アセチル)ピペリジン-4-イル)アセトアミドジホルメート

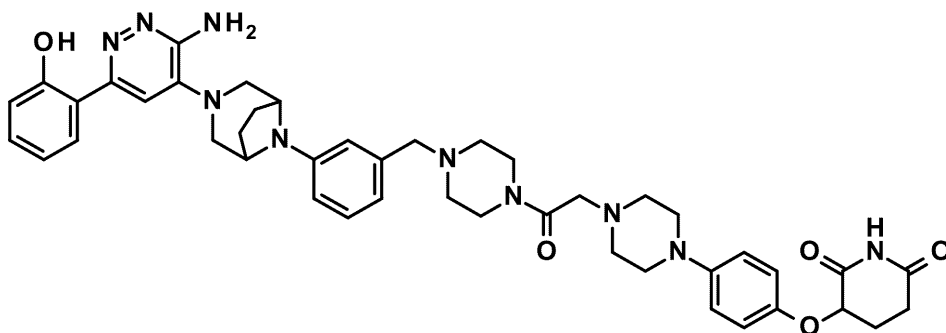
DMF（350 μL ）中、2-((1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(ピペリジン-4-イル)アセトアミド（35 mg、61.3 μmol 、1.0当量）を、リガゼ35（23.5 mg、61.3 μmol 、1.0当量）、HATU（28 mg、73

50

・ 5 μmol 、1.2 当量) 及び DIPEA (19.8 mg、26.8 μL 、153 μmol 、2.5 当量) と合わせた。反応物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を分取 HPLC により精製して、標題化合物 (11 mg、11.4 μmol 、収率 18%) を白色固体、ジホルメート塩として得た。MS (ESI) : 831.4174 ($[\text{M} + \text{H}]^+$) .
【0767】

実施例 195

rac-3-[4-[4-[2-[4-[3-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェニル]メチル]ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル]ピペラジン-1-イル]フェノキシ]ピペリジン-2, 6-ジオン



DMF (650 μL) 中、2-[6-アミノ-5-[8-[3-(ピペラジン-1-イルメチル)フェニル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール；臭化水素酸塩 (30.0 mg、59 μmol 、1.0 当量；実施例 46、工程 f) を、リガーゼ 42 (27.2 mg、59 μmol 、1.0 当量)、HATU (44.9 mg、118 μmol 、2.0 当量) 及び DIPEA (38.2 mg、52 μL 、295 μmol 、5.0 当量) と合わせた。反応混合物を周囲温度で 8 時間攪拌し、次いで分取 HPLC により精製して、標題化合物 (8.7 mg、21.8 μmol 、収率 16%) を明黄色固体、2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩として得た。MS (ESI) : 401.4 ($[\text{M} + 2\text{H}]^{2+}$) .

【0768】

実施例 196

2-[1-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-4-フェニル-4-ピペリジル]オキシ-N-[1-[1-[2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1, 3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル]ピペリジン-4-カルボニル]-4-ピペリジル]アセトアミド

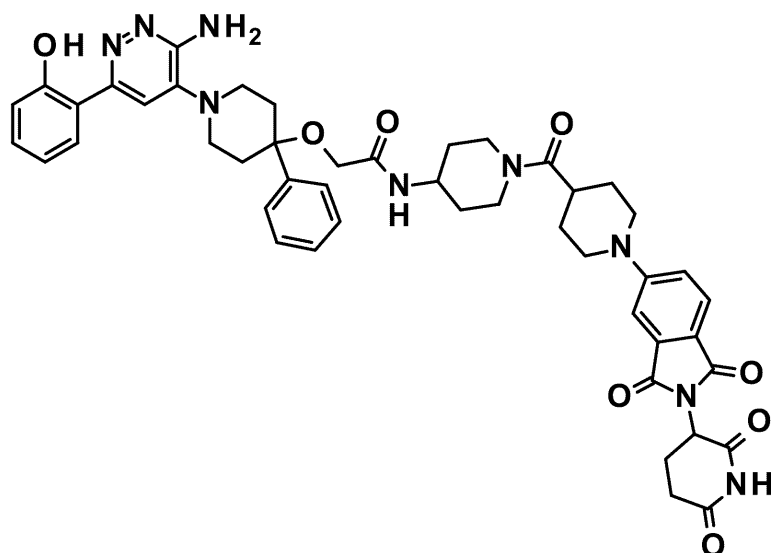
10

20

30

40

50



10

DMF (350 μ L) 中、2-((1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(ピペリジン-4-イル)アセトアミド (35 mg、61.3 μ mol、1.0 当量) を、リガゼ 15 (23.6 mg、61.3 μ mol、1.0 当量)、HATU (28 mg、73.5 μ mol、1.2 当量) 及び DIPEA (19.8 mg、26.8 μ L、153 μ mol、2.5 当量) と合わせた。反応物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を分取 HPLC により精製して、標題化合物 (3 mg、2.53 μ mol、収率 4%) を黄色固体、ジホルメート塩として得た。MS (ESI): 870.3921 ([M+H]⁺) .

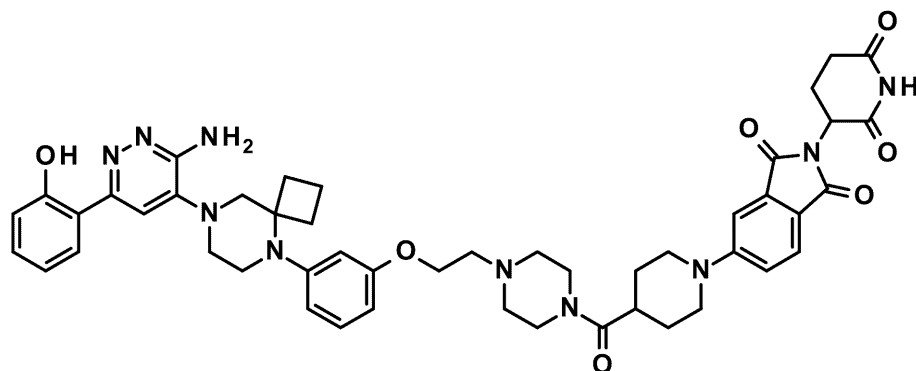
20

【0769】

実施例 197

5-[4-[4-[2-[3-[8-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-5,8-ジアザスピロ[3.5]ノナン-5-イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン-1-カルボニル]-1-ピペリジル]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン

30



40

a) tert-ブチル 5-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)-5,8-ジアザスピロ[3.5]ノナン-8-カルボキシレート

t-BuOH (6.5 mL) 中の 1-(ベンジルオキシ)-3-ブロモベンゼン (1.2 g、4.56 mmol、1.0 当量) 及び tert-ブチル 5,8-ジアザスピロ[3.5]ノナン-8-カルボキシレート (1.08 g、4.79 mmol、1.05 当量) の懸濁液に、K₂CO₃ (1.26 g、9.12 mmol、2.0 当量) を加えた。反応物をアルゴンで 5 分間脱気した。RuPhos Pd G3 (160 mg、191 μ mol、0.0419 当量) を加えた。反応混合物を 120 °C で一晩攪拌した。粗物質をシリ

50

カラム上（ヘプタン／EtOAc 0－50％）で精製して、標題化合物（321mg、581μmol、収率12％）を明黄色油状物として得た。MS（ESI）：409.2482（[M+H]⁺）。

【0770】

b) tert-ブチル5-（3-ヒドロキシフェニル）-5,8-ジアザスピロ[3.5]ノナン-8-カルボキシレート

メタノール（10mL）中のtert-ブチル5-（3-（ベンジルオキシ）フェニル）-5,8-ジアザスピロ[3.5]ノナン-8-カルボキシレート（321mg、786μmol、1.0当量）の溶液に、ギ酸アンモニウム（991mg、15.7mmol、20当量）を加えた。反応混合物をアルゴンで10分間脱気した。Pd-C 10%（83.6mg、78.6μmol、0.1当量）を加えた。反応混合物を70℃で2時間攪拌した。粗物質をシリカカラム上（ヘプタン／EtOAc 0－60％）で精製して、標題化合物（200mg、628μmol、収率79％）を灰白色固体として得た。MS（ESI）：317.1871（[M-H]⁻）。

10

【0771】

c) tert-ブチル5-（3-（2-（4-（（ベンジルオキシ）カルボニル）ピペラジン-1-イル）エトキシ）フェニル）-5,8-ジアザスピロ[3.5]ノナン-8-カルボキシレート

THF（1.5mL）中のtert-ブチル5-（3-ヒドロキシフェニル）-5,8-ジアザスピロ[3.5]ノナン-8-カルボキシレート（195mg、612μmol、1.0当量）及びベンジル4-（2-ヒドロキシエチル）ピペラジン-1-カルボキシレート（CAS：14000-67-0、173mg、655μmol、1.07当量）の溶液に、ベンジル4-（2-ヒドロキシエチル）ピペラジン-1-カルボキシレート（173mg、655μmol、1.07当量）を加えた。反応混合物を70℃で2.5時間攪拌した。THF（0.75mL、375μmol、0.612当量）中の2-（トリメチルホスホラニリデン）アセトニトリル0.5Mを加えた。反応混合物を1.5時間攪拌した。まだいくらかの出発物質が残っていたので、THF中の2-（トリメチルホスホラニリデン）アセトニトリル0.5M（0.75mL、375μmol、0.612当量）を再度加え、攪拌を70℃で一晩続けた。粗物質をシリカカラム上で精製して、標題化合物（277mg、491μmol、収率80％）を褐色油状物として得た。MS（ESI）：565.3376（[M+H]⁺）。

20

30

【0772】

d) ベンジル4-（2-（3-（5,8-ジアザスピロ[3.5]ノナン-5-イル）フェノキシ）エチル）ピペラジン-1-カルボキシレート

ジオキサン（1mL）中のtert-ブチル5-（3-（2-（4-（（ベンジルオキシ）カルボニル）ピペラジン-1-イル）エトキシ）フェニル）-5,8-ジアザスピロ[3.5]ノナン-8-カルボキシレート（270mg、478μmol、1.0当量）の溶液に、ジオキサン中の4M塩化水素（500μL、2mmol、4.18当量）を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。沈殿した物質を濾別し、ジエチルエーテルで洗浄し、高真空下で乾燥させて、標題化合物（240mg、465μmol、収率97％）を白色固体、塩酸塩として得た。MS（ESI）：465.2851（[M+H]⁺）。

40

【0773】

e) ベンジル4-（2-（3-（8-（3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル）-5,8-ジアザスピロ[3.5]ノナン-5-イル）フェノキシ）エチル）ピペラジン-1-カルボキシレート

DMSO（0.8mL）中のベンジル4-（2-（3-（5,8-ジアザスピロ[3.5]ノナン-5-イル）フェノキシ）エチル）ピペラジン-1-カルボン酸塩酸塩（235mg、469μmol、1.0当量）及び4-プロモ-6-クロロピリダジン-3-アミン（117mg、563μmol、1.2当量）の溶液に、K₂CO₃（324mg、2.34mmol、5.0当量）を加えた。反応混合物を110℃で16時間攪拌した。

50

反応混合物をTHF／AcOEt 2：1に注ぎ、水／ブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラム上（EtOAc／MeOH 0－5％）で精製して、標題化合物（333mg、557μmol、収率119％）を褐色泡状物として得た。MS（ESI）：592.2793（[M+H]⁺）。

【0774】

f) ベンジル4－（2－（3－（8－（3－アミノ－6－（2－ヒドロキシフェニル））ピリダジン－4－イル）－5，8－ジアザスピロ[3.5]ノナン－5－イル）フェノキシ）エチル）ピペラジン－1－カルボキシレート

1，4－ジオキサン（2mL）及び水（0.2mL）中のベンジル4－（2－（3－（8－（3－アミノ－6－クロロピリダジン－4－イル）－5，8－ジアザスピロ[3.5]ノナン－5－イル）フェノキシ）エチル）ピペラジン－1－カルボキシレート（330mg、446μmol、1.0当量）及び（2－ヒドロキシフェニル）ボロン酸（92.2mg、669μmol、1.5当量）の懸濁液に、K₂CO₃（216mg、1.56mmol、3.5当量）を室温に加えた。反応混合物をアルゴンで10分間脱気した。RuPhos Pd G3（37.3mg、44.6μmol、0.1当量）を加えた。反応混合物を90℃で2時間加熱した。粗物質をシリカカラム上（ヘプタン／EtOAc 0－100％）で精製して、標題化合物（152mg、229μmol、収率51％）を明黄色油状物として得た。MS（ESI）：650.3442（[M+H]⁺）。

【0775】

g) 2－（6－アミノ－5－（5－（3－（2－（ピペラジン－1－イル）エトキシ）フェニル）－5，8－ジアザスピロ[3.5]ノナン－8－イル）ピリダジン－3－イル）フェノール

ベンジル4－（2－（3－（8－（3－アミノ－6－（2－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－4－イル）－5，8－ジアザスピロ[3.5]ノナン－5－イル）フェノキシ）エチル）ピペラジン－1－カルボキシレート（138mg、212μmol、1.0当量）を、メタノール（4mL）及びTHF（2mL）中でパラジウム（22.6mg、21.2μmol、0.1当量）とともに水素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。触媒を濾別し、ジエチルエーテルで洗浄し、溶媒を減圧下で蒸発させ、次いで高真空下で乾燥させて、標題化合物（120mg、221μmol、収率104％）を明黄色非結晶として得た。MS（ESI）：516.3072（[M+H]⁺）。

【0776】

h) 5－（4－（4－（2－（3－（8－（3－アミノ－6－（2－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－4－イル）－5，8－ジアザスピロ[3.5]ノナン－5－イル）フェノキシ）エチル）ピペラジン－1－カルボニル）ピペリジン－1－イル）－2－（2，6－ジオキソピペリジン－3－イル）イソインドリン－1，3－ジオンジホルメート

室温におけるDMF（300μL）中、2－（6－アミノ－5－（5－（3－（2－（ピペラジン－1－イル）エトキシ）フェニル）－5，8－ジアザスピロ[3.5]ノナン－8－イル）ピリダジン－3－イル）フェノール（25mg、48.5μmol、1.0当量）を、リガーゼ15（18.7mg、48.5μmol、1.0当量）、HATU（22.1mg、58.2μmol、1.2当量）及びDIPEA（18.8mg、25.4μmol、1.45μmol、3.0当量）と合わせた。反応物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を分取HPLCにより精製して、標題化合物（21mg、21.5μmol、収率44％）を黄色の塩、ジホルメート塩として得た。MS（ESI）：881.4127（[M-H]⁻）。

【0777】

実施例198

3－[[6－[1－[2－[4－[2－[3－[3－[3－アミノ－6－（2－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－4－イル]－3，8－ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン－8－イル]フェノキシ]エチル]ピペラジン－1－イル]－2－オキソ－エチル]－4－ピペリジル]－3－ピリジル]オキシ]ピペリジン－2，6－ジオン

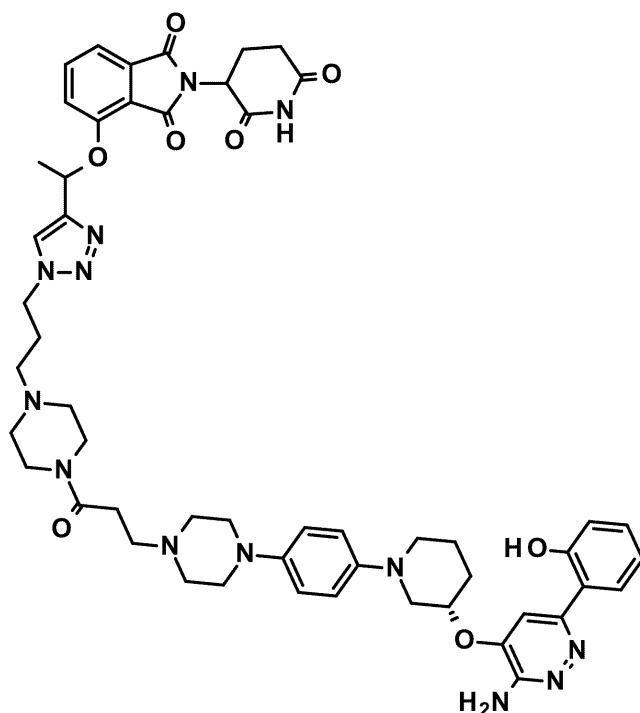
ーヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] オキシ-1-ピペリジル] フェニル] ピペラジン-1-イル] ペンタン酸 (60.0 mg、90.9 μmol 、TFA塩) 及びリガーゼ73 (48.8 mg、90.9 μmol 、TFA) の溶液に、窒素雰囲気下室温で、(1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ) ジメチルアミノ-モルフォリノ-カルベニウムヘキサフルオロホスフェート (COMU) (58.4 mg、136.4 μmol)、続いてDIPEA (94.0 mg、727 μmol 、126 μL) を加え、反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、沈殿した固体を濾過し、水及びジエチルエーテルで洗浄した。粗残留物を分取HPLCにより精製して、標題化合物 (31.0 mg、31.2 μmol 、34%) を灰白色固体、トリフルオロ酢酸塩として得た。MS (ESI) : 954.3 ([M+H]⁺) .

10

【0779】

実施例200

2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-[1-[1-[3-[4-[3-[4-[4-[rac-(3S)-3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル] オキシ-1-ピペリジル] フェニル] ピペラジン-1-イル] プロパノイル] ピペラジン-1-イル] プロピル] トリアゾール-4-イル] エトキシ] イソインドリン-1,3-ジオン



20

30

DMF (0.8 mL) 中の3-[4-[4-[rac-(3S)-3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル] オキシ-1-ピペリジル] フェニル] ピペラジン-1-イル] プロパン酸 (51.9 mg、82.1 μmol 、TFA塩) 及びリガーゼ74 (50.0 mg、82.1 μmol 、TFA塩) の溶液に、窒素雰囲気下室温で、(1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ) ジメチルアミノ-モルフォリノ-カルベニウムヘキサフルオロホスフェート (COMU) (52.7 mg、123 μmol)、続いてDIPEA (84.9 mg、657 μmol 、114 μL) を加え、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、沈殿した固体を濾過し、水及びジエチルエーテルで洗浄した。粗残留物を分取HPLCにより精製して、標題化合物 (6.3 mg、5.55 μmol 、収率6%) を淡褐色固体、トリフルオロ酢酸塩として得た。MS (ESI) : 996.3 ([M+H]⁺) .

40

【0780】

実施例201

50

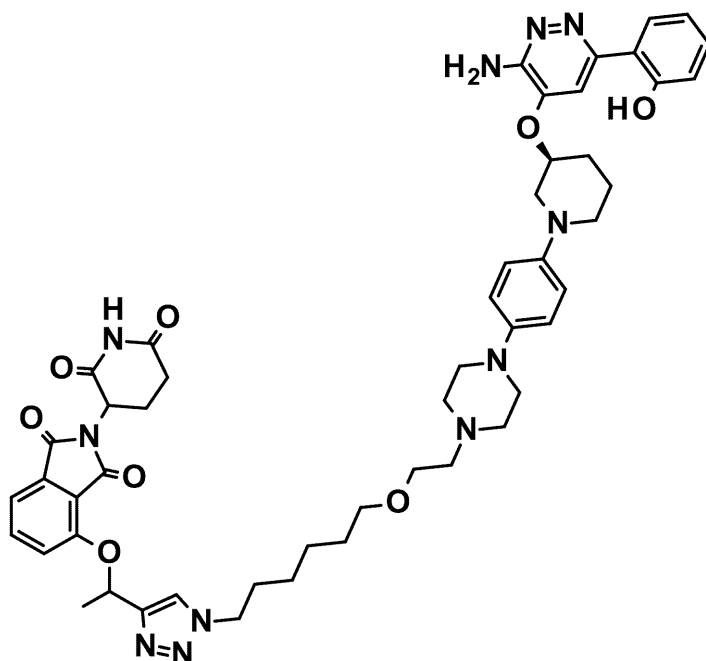
10



30

实施例 202

40



10

20

ジメチルスルホキシド（1 mL）／水（0.5 mL）中のリガーゼ 76（15.90 mg、48.7 μmol ）及び 2-〔6-アミノ-5-〔〔（3S）-1-〔4-〔4-〔2-（6-アジドヘキソキシ）エチル〕ピペラジン-1-イル〕フェニル〕-3-ピペリジル〕オキシ〕ピリダジン-3-イル〕フェノール（30 mg、48.7 μmol ）の溶液に、室温でアスコルビン酸ナトリウム（2.90 mg、14.6 μmol ）を加え、続いて硫酸銅（777.6 μg 、4.87 μmol 、2.16 e-1 μL ）を加えた。反応混合物を室温で5時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物を分取HPLCにより精製して、標題化合物（4.72 mg、4.69 μmol 、収率9%）を灰白色固体、トリフルオロ酢酸塩として得た。MS（ESI）：942.3（〔M+H〕⁺）。

30

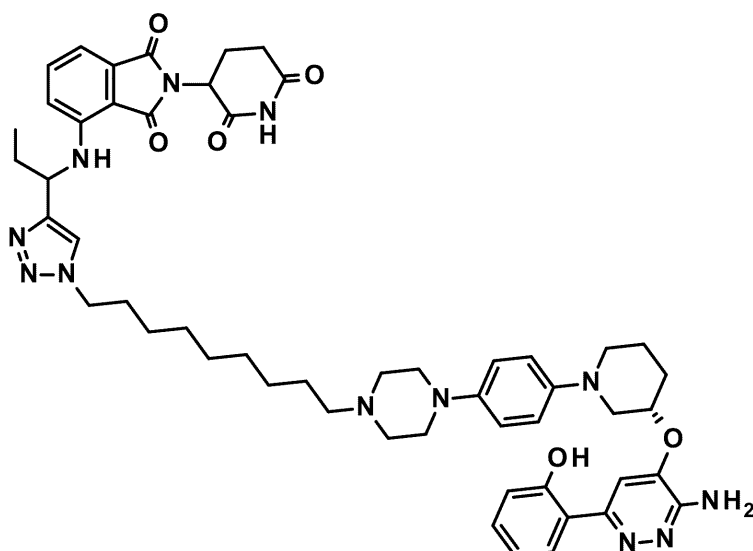
【0782】

実施例 203

2-（2,6-ジオキソ-3-ピペリジル）-4-〔1-〔1-〔9-〔4-〔4-〔rac-（3S）-3-〔3-アミノ-6-（2-ヒドロキシフェニル）ピリダジン-4-イル〕オキシ-1-ピペリジル〕フェニル〕ピペラジン-1-イル〕ノニル〕トリアゾール-4-イル〕プロピルアミノ〕イソインドリン-1,3-ジオン

40

50



10

テトラヒドロフラン（４ｍＬ）中のリガーゼ３２（４６．８ｍｇ、８９．５μｍｏｌ）及び２－〔６－アミノ－５－〔〔（３Ｓ）－１－（４－ピペラジン－１－イルフェニル）－３－ピペリジル〕オキシ〕ピリダジン－３－イル〕フェノール（０．０４ｇ、８９．５μｍｏｌ）の溶液に、窒素雰囲気下室温で、ジブチルスズジクロリド（２７．２ｍｇ、８９．５μｍｏｌ、２０．０μＬ）を加え、続いてフェニルシラン（１１．６ｍｇ、１０７μｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で１６時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物を分取ＨＰＬＣにより精製して、標題化合物（２．６ｍｇ、２．４０μｍｏｌ、収率２％）を明黄色固体、トリフルオロ酢酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：９５３．６（〔Ｍ＋Ｈ〕⁺）。

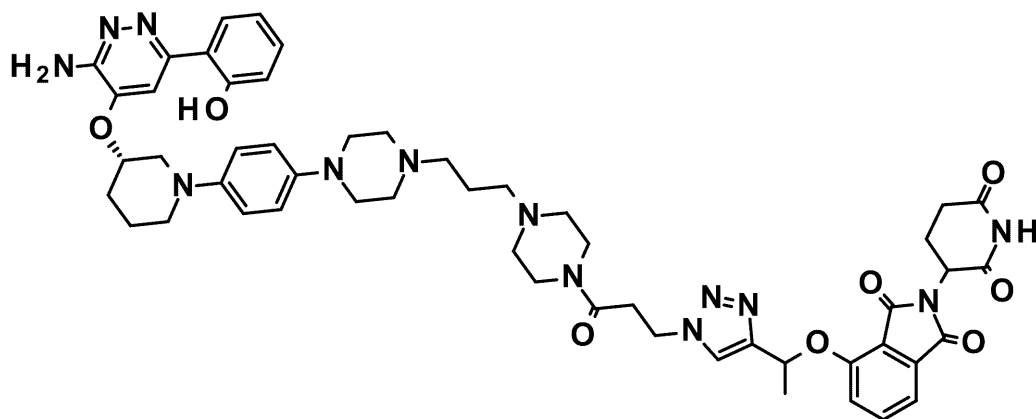
20

【０７８３】

実施例２０４

２－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－４－〔１－〔１－〔３－オキソ－３－〔４－〔３－〔４－〔４－〔ｒａｃ－（３Ｓ）－３－〔３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル〕オキシ－１－ピペリジル〕フェニル〕ピペラジン－１－イル〕プロピル〕ピペラジン－１－イル〕プロピル〕トリアゾール－４－イル〕エトキシ〕イソインドリン－１，３－ジオン

30



40

ＤＭＦ（１．５ｍＬ）中の２－〔６－アミノ－５－〔〔（３Ｓ）－１－〔４－〔４－（３－ピペラジン－１－イルプロピル）ピペラジン－１－イル〕フェニル〕－３－ピペリジル〕オキシ〕ピリダジン－３－イル〕フェノール（５５ｍｇ、９６．０μｍｏｌ）及びリガーゼ７５（４２．３９ｍｇ、９６．０μｍｏｌ）の溶液に、窒素雰囲気下室温で、（１

50

ーシアノー２－エトキシ－２－オキソエチリデンアミノオキシ)ジメチルアミノ－モルフォリノーカルベニウムヘキサフルオロホスフェート(COMU)(61.6mg、144umol)を加え、続いてDIPEA(62.0mg、480umol、83.6uL)を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物を分取HPLCにより精製して、標題化合物(9.28mg、8.09umol、収率8%)を灰白色固体、トリフルオロ酢酸塩として得た。MS(ESI):996.3([M+H]⁺)。

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2020/080265

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D401/14 C07D471/08 C07D487/08 C07D487/10 C07D498/10 C07D519/00 A61P35/00 A61K31/501 A61K31/537 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.
Y	US 2016/235730 A1 (BRADNER JAMES [US] ET AL) 18 August 2016 (2016-08-18) cited in the application abstract; claims 1,3 pages 57-63; examples 1-23 page 27	1-26
Y	----- COLLINS, I. ET AL.: "Chemical approaches to targeted protein degradation through modulation of the ubiquitin-proteasome pathway", BIOCHEMICAL JOURNAL, vol. 474, no. 7, 2017, pages 1127-1147, XP055531205, ISSN: 0264-6021, DOI: 10.1042/BCJ20160762 cited in the application abstract page 1139; figure 6B ----- -/--	1-26
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
15 February 2021		05/03/2021
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 Kiernan, Andrea

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2020/080265

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	FARNABY, W. ET AL.: "BAF complex vulnerabilities in cancer demonstrated via structure-based PROTAC design", NATURE CHEMICAL BIOLOGY, vol. 15, no. 7, 10 June 2019 (2019-06-10), pages 672-680, XP036824718, ISSN: 1552-4450, DOI: 10.1038/S41589-019-0294-6 [retrieved on 2019-06-10] abstract page 673; figure 1	1-26
Y	WO 2019/195201 A1 (ARVINAS OPERATIONS, INC.; GENENTECH, INC.) 10 October 2019 (2019-10-10) abstract; claims; examples; table 1A	1-26
Y	WO 2016/138114 A1 (GENENTECH, INC.; CONSTELLATION PHARMACEUTICALS, INC.) 1 September 2016 (2016-09-01) cited in the application abstract; claims pages 177-244; examples 1-247; table	1-26
X,P	WO 2019/207538 A1 (AURIGENE DISCOVERY TECHNOLOGIES LIMITED) 31 October 2019 (2019-10-31) abstract; claims	1,2, 5-10,15
Y,P	pages 130-145; table 26; compounds 6-13, 15-19, 25-30, 41, 42 pages 178-180; table 27; compounds 68-71	1-26
X,P	WO 2019/213005 A1 (DANA-FARBER CANCER INSTITUTE, INC.) 7 November 2019 (2019-11-07) abstract; claims; examples; compounds 1-10, 13	1,2, 5-10,15
Y,P		1-26
X,P	WO 2020/010227 A1 (KYMERA THERAPEUTICS, INC.) 9 January 2020 (2020-01-09) abstract; claims page 229, Compound 1-127	1-26
E	WO 2020/251971 A1 (KYMERA THERAPEUTICS, INC.) 17 December 2020 (2020-12-17) abstract; claims Compounds 9-16, 42, 43, 83-115, 117-122, 124-125, 128, 130-196, 277-300, 321-326, 537; pages 245-353; table 1 pages 443-656; examples 6, 8, 12-24, 52-54, 58, 59, 62	1-26
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2020/080265

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 2020/251969 A1 (KYMERA THERAPEUTICS, INC.) 17 December 2020 (2020-12-17) abstract page 109, Compound I-52 -----	1-26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2020/080265

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2016235730 A1	18-08-2016	US 2016176916 A1	23-06-2016
		US 2016235730 A1	18-08-2016
		US 2016235731 A1	18-08-2016
		US 2016243247 A1	25-08-2016
		US 2018085465 A1	29-03-2018
		US 2019151457 A1	23-05-2019
		US 2021015929 A1	21-01-2021

WO 2019195201 A1	10-10-2019	AU 2019249849 A1	01-10-2020
		BR 112020020196 A2	26-01-2021
		CA 3094305 A1	10-10-2019
		CN 112166114 A	01-01-2021
		CO 2020013762 A2	18-01-2021
		EP 3774789 A1	17-02-2021
		KR 20210005037 A	13-01-2021
		SG 112020088980 A	29-10-2020
		US 2019300521 A1	03-10-2019
		WO 2019195201 A1	10-10-2019

WO 2016138114 A1	01-09-2016	CN 107531668 A	02-01-2018
		EP 3262036 A1	03-01-2018
		HK 1248696 A1	19-10-2018
		JP 2018510851 A	19-04-2018
		US 2018086720 A1	29-03-2018
		WO 2016138114 A1	01-09-2016

WO 2019207538 A1	31-10-2019	EP 3784665 A1	03-03-2021
		WO 2019207538 A1	31-10-2019

WO 2019213005 A1	07-11-2019	AU 2019261938 A1	24-09-2020
		CA 3093405 A1	07-11-2019
		EP 3787747 A1	10-03-2021
		US 2021038599 A1	11-02-2021
		WO 2019213005 A1	07-11-2019

WO 2020010227 A1	09-01-2020	NONE	

WO 2020251971 A1	17-12-2020	NONE	

WO 2020251969 A1	17-12-2020	NONE	

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

C 0 7 D 487/08 (2006.01)	C 0 7 D 487/08	
C 0 7 D 498/10 (2006.01)	C 0 7 D 498/10	S
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	C 0 7 D 519/00	3 1 1
C 0 7 D 487/10 (2006.01)	C 0 7 D 487/10	

,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,D
K,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),O
A(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,B
B,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,IT,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,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,Z
W

セッツ, ウォータータウン, アーセナル ウェイ 490, スイート 200, シー/オー シ
ーフォー セラピューティクス, インコーポレイテッド

(72)発明者 ゴーフレト, デルフィヌ

スイス国 4070 バーゼル, グレンツァッハーシュトラッセ 124, シー/オー エフ. ホ
フマン-ラ ロシュ アクチェンゲゼルシャフト

(72)発明者 ヒュッター, ロマン

スイス国 4070 バーゼル, グレンツァッハーシュトラッセ 124, シー/オー エフ. ホ
フマン-ラ ロシュ アクチェンゲゼルシャフト

(72)発明者 ヨフチェワ, エレオノラ

スイス国 4070 バーゼル, グレンツァッハーシュトラッセ 124, シー/オー エフ. ホ
フマン-ラ ロシュ アクチェンゲゼルシャフト

(72)発明者 クーン, ベルント

スイス国 4070 バーゼル, グレンツァッハーシュトラッセ 124, シー/オー エフ. ホ
フマン-ラ ロシュ アクチェンゲゼルシャフト

(72)発明者 ラザルスキ, キール

アメリカ合衆国 02472 マサチューセッツ, ウォータータウン, アーセナル ウェイ 49
0, スイート 200, シー/オー シーフォー セラピューティクス, インコーポレイテッド

(72)発明者 リャン, ヤンケ

アメリカ合衆国 02472 マサチューセッツ, ウォータータウン, アーセナル ウェイ 49
0, スイート 200, シー/オー シーフォー セラピューティクス, インコーポレイテッド

(72)発明者 ルベルス, トーマス

スイス国 4070 バーゼル, グレンツァッハーシュトラッセ 124, シー/オー エフ. ホ
フマン-ラ ロシュ アクチェンゲゼルシャフト

(72)発明者 マルティン, レティシア ジャニン

スイス国 4070 バーゼル, グレンツァッハーシュトラッセ 124, シー/オー エフ. ホ
フマン-ラ ロシュ アクチェンゲゼルシャフト

(72)発明者 マルティン, ライナー イー.

スイス国 4070 バーゼル, グレンツァッハーシュトラッセ 124, シー/オー エフ. ホ
フマン-ラ ロシュ アクチェンゲゼルシャフト

(72)発明者 ミュラー, バルバラ ヨハナ

スイス国 4070 バーゼル, グレンツァッハーシュトラッセ 124, シー/オー エフ. ホ
フマン-ラ ロシュ アクチェンゲゼルシャフト

(72)発明者 ノークロス, ロジャー

スイス国 4070 バーゼル, グレンツァッハーシュトラッセ 124, シー/オー エフ. ホ
フマン-ラ ロシュ アクチェンゲゼルシャフト

(72)発明者 シュミット, フィリップ

スイス国 4 0 7 0 バーゼル, グレンツァッハーシュトラーセ 1 2 4, シー／オー エフ. ホ
フマンーラ ロシュ アクチェンゲゼルシャフト

(72)発明者 ワッハ, ジャンーイヴ

スイス国 4 0 7 0 バーゼル, グレンツァッハーシュトラーセ 1 2 4, シー／オー エフ. ホ
フマンーラ ロシュ アクチェンゲゼルシャフト

F ターム (参考) 4C050 AA03 AA04 BB02 BB04 CC02 CC04 CC07 CC08 EE02 FF01
FF02 GG01 HH04
4C063 AA05 BB07 BB09 CC28 CC34 CC42 DD02 DD03 DD07 EE01
4C072 AA04 BB02 CC02 CC11 EE07 FF07 GG01 HH07 JJ03 MM01
UU01
4C076 AA11 AA17 AA22 AA36 AA54 AA56 AA95 BB01 BB11 BB29
CC27 CC41 DD60 EE59 FF31 FF68
4C084 AA19 MA02 MA05 MA17 MA22 MA23 MA31 MA35 MA37 MA52
MA55 MA60 NA05 NA10 NA13 NA14 ZB261 ZB262 ZB271 ZB272 ZC751