

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7037500号  
(P7037500)

(45)発行日 令和4年3月16日(2022.3.16)

(24)登録日 令和4年3月8日(2022.3.8)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

C 0 7 D 401/14

C S P

C 0 7 D 487/10 (2006.01)

C 0 7 D 487/10

C 0 7 D 417/14 (2006.01)

C 0 7 D 417/14

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 37/06

請求項の数 18 (全243頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2018-552846(P2018-552846)

(86)(22)出願日 平成29年4月6日(2017.4.6)

(65)公表番号 特表2019-510798(P2019-510798  
A)

(43)公表日 平成31年4月18日(2019.4.18)

(86)国際出願番号 PCT/US2017/026274

(87)国際公開番号 WO2017/176957

(87)国際公開日 平成29年10月12日(2017.10.12)

審査請求日 令和2年2月6日(2020.2.6)

(31)優先権主張番号 62/393,874

(32)優先日 平成28年9月13日(2016.9.13)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/318,974

(32)優先日 平成28年4月6日(2016.4.6)

最終頁に続く

(73)特許権者 509009692

ザ リージェンツ オブ ザ ユニヴァシテ  
ィ オブ ミシガンアメリカ合衆国 4 8 1 0 9 ミシガン州  
アナーバー ヒューロン パークウェイ  
1 6 0 0 ビルディング 5 2 0 セカンド  
フロア

(74)代理人 100102978

弁理士 清水 初志

(74)代理人 100102118

弁理士 春名 雅夫

(74)代理人 100160923

弁理士 山口 裕孝

(74)代理人 100119507

弁理士 刑部 俊

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 MDM 2 タンパク質分解剤

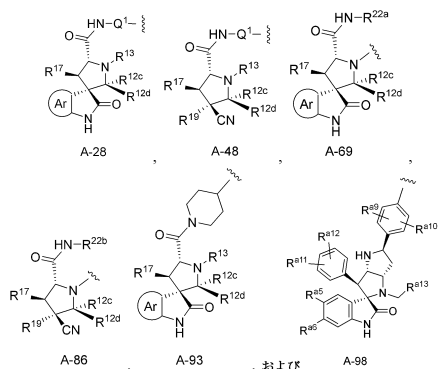
(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式I-Aを有する化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物：

A<sup>1</sup>-L<sup>1</sup>-B<sup>1</sup> I-A

式中

A<sup>1</sup>は

からなる群より選択され；

R<sup>12c</sup>およびR<sup>12d</sup>は独立して水素および置換されていてもよいC<sub>1</sub>～8アルキルからなる群

より選択されるか；または

R<sup>12c</sup>およびR<sup>12d</sup>はそれらが結合している炭素原子と一緒に4～8員の置換されていてもよいシクロアルキルまたは4～8員の置換されていてもよいヘテロ環を形成し；

R<sup>13</sup>は水素、置換されていてもよいC<sub>1</sub>～6アルキル、およびヘテロアルキルからなる群より選択され；

R<sup>17</sup>は置換されていてもよいアリールおよび置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；

R<sup>19</sup>は置換されていてもよいアリールおよび置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；

R<sup>22a</sup>は置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロ環、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；

R<sup>22b</sup>は置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロ環、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；

Q<sup>1</sup>はアルキレニル、フェニレニル、ヘテロアリーレニル、シクロアルキレニル、およびヘテロシクレニルからなる群より選択され；



は縮合した置換されていてもよいフェニル、縮合した置換されていてもよいチエニル、縮合した置換されていてもよいピリジル、または縮合した置換されていてもよいピリミジル基であり；

Ra<sup>5</sup>、Ra<sup>6</sup>、Ra<sup>11</sup>、およびRa<sup>12</sup>はそれぞれ独立して水素およびハロからなる群より選択され；

Ra<sup>9</sup>およびRa<sup>10</sup>は独立して水素、ハロ、C<sub>1</sub>～4アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシからなる群より選択され；

Ra<sup>13</sup>は水素、C<sub>1</sub>～4アルキル、およびC<sub>3</sub>～8シクロアルキルからなる群より選択され；

L<sup>1</sup>は-X<sup>1</sup>-L<sup>2</sup>-Y<sup>1</sup>-であり；

X<sup>1</sup>はX<sup>2</sup>であるか；または

X<sup>1</sup>は存在せず；

X<sup>2</sup>は-N(H)C(=O)-、-C(=O)N(H)-、-C(=O)N(H)S(O)<sub>2</sub>-、-N(H)C(=O)N(H)-、-N(H)C(=O)O-、-OC(=O)N(H)-、-SO<sub>2</sub>-、-O-、-N(H)-、-SO<sub>2</sub>N(H)-、-N(H)SO<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-、-CH=CH-、および-C-C-からなる群より選択され；

L<sup>2</sup>はアルキレニル、ヘテロアルキレニル、-A<sup>4</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-W-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-および-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-W-(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-からなる群より選択されるか；または

L<sup>2</sup>は存在せず；

A<sup>4</sup>は5員ヘテロアリーレニルおよび6員ヘテロアリーレニルからなる群より選択されるか；または

A<sup>4</sup>は存在せず；

Wはフェニレニル、5員ヘテロアリーレニル、6員ヘテロアリーレニル、ヘテロシクレニル、およびシクロアルキレニルからなる群より選択され；

mは0、1、2、3、4、5、6、または7であり；

nは0、1、2、3、4、5、6、7、または8であり；

uは0、1、2、または3であり；

vは1、2、3、または4であり；

Y<sup>1</sup>は-C-C-、-CH=CH-、-CH<sub>2</sub>-、-O-、-N(R<sup>2b</sup>)-、-C(=O)N(R<sup>2c</sup>)-、-N(R<sup>2d</sup>)C(=O)CH<sub>2</sub>O-、および-N(R<sup>2e</sup>)C(=O)CH<sub>2</sub>N(R<sup>2f</sup>)-からなる群より選択されるか；または

Y<sup>1</sup>は存在せず；

ここで-N(R<sup>2d</sup>)C(=O)CH<sub>2</sub>O-および-N(R<sup>2e</sup>)C(=O)CH<sub>2</sub>N(R<sup>2f</sup>)-のカルボキサミド窒素原

10

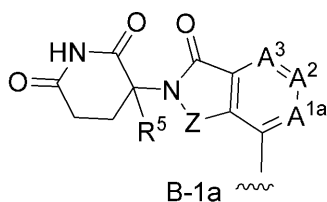
20

30

40

50

子ならびに-C(=O)N(R<sup>2c</sup>)-の炭素原子はL<sup>2</sup>に結合し；  
 R<sup>2b</sup>、R<sup>2c</sup>、R<sup>2d</sup>、R<sup>2e</sup>、およびR<sup>2f</sup>はそれぞれ独立して水素およびC<sub>1</sub>～4アルキルからなる群より選択され；  
 B<sup>1</sup>は



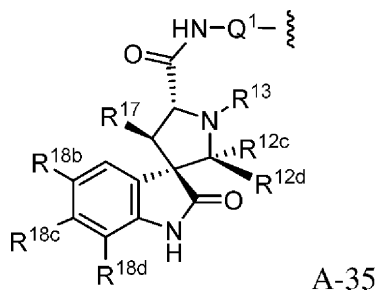
10

であり；  
 A<sup>1a</sup>は-C(R<sup>16a</sup>)=および-N=からなる群より選択され；  
 A<sup>2</sup>は-C(R<sup>16b</sup>)=および-N=からなる群より選択され；  
 A<sup>3</sup>は-C(R<sup>16c</sup>)=および-N=からなる群より選択され；  
 Zは-CH<sub>2</sub>および-C(=O)-からなる群より選択され；  
 R<sup>5</sup>は水素、メチル、およびフルオロからなる群より選択され；  
 R<sup>16a</sup>は水素、ハロ、およびC<sub>1</sub>～4アルキルからなる群より選択され；  
 R<sup>16b</sup>は水素、ハロ、およびC<sub>1</sub>～4アルキルからなる群より選択され；かつ  
 R<sup>16c</sup>は水素、ハロ、およびC<sub>1</sub>～4アルキルからなる群より選択される。

20

【請求項2】

A<sup>1</sup>が

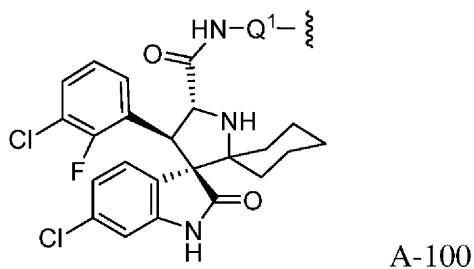


30

であり、ここで、R<sup>18b</sup>、R<sup>18c</sup>、およびR<sup>18d</sup>はそれぞれ独立して水素、ハロ、C<sub>1</sub>～4アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシからなる群より選択される、請求項1記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項3】

A<sup>1</sup>が

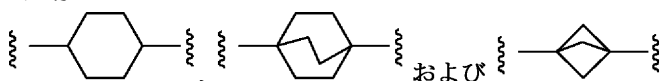


40

である、請求項2記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項4】

Q<sup>1</sup>が

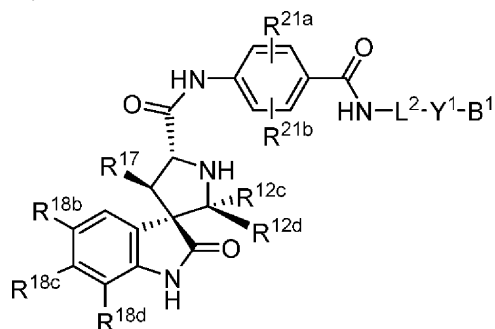


50

からなる群より選択されるシクロアルキレニルである、請求項3記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項5】

式VII：

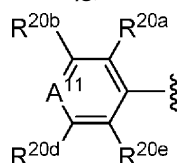


10

を有し、式中

R12cおよびR12dはそれらが結合している炭素原子と一緒にあって4員シクロアルキルまたは6員の置換されていてもよいシクロアルキルを形成し；

R17は



20

であり；

A11は-C(R20c)=であり；

R20a、R20b、およびR20cはそれぞれ水素であり；

R20dおよびR20eは独立して水素およびハロからなる群より選択され；

R18b、R18c、およびR18dはそれぞれ独立して水素およびハロからなる群より選択され；かつ

R21aおよびR21bはそれぞれ独立して水素、ハロ、C1~4アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシからなる群より選択される、

30

請求項2記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項6】

L2がC1~12アルキレニルである、請求項2記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項7】

L2が3~12員ヘテロアルキレニルである、請求項2記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項8】

L2が-A4-(CH2)m-W-(CH2)n-であり；かつ

40

A4が存在しない、請求項2記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

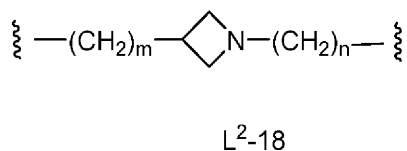
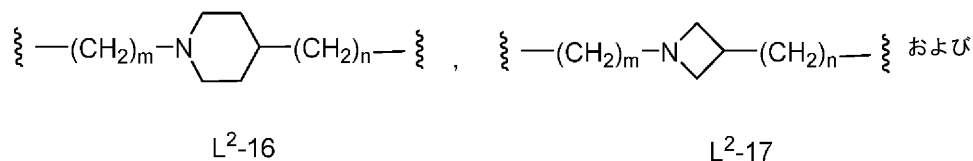
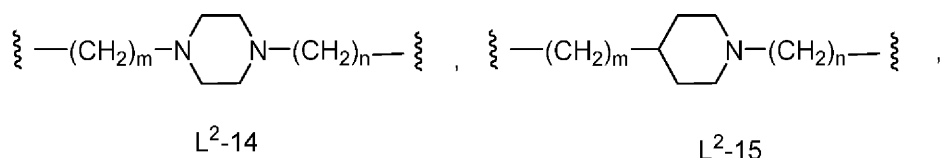
【請求項9】

Wがヘテロシクレニルである、請求項8記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項10】

L2が

50



からなる群より選択される、請求項9記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 1 1】

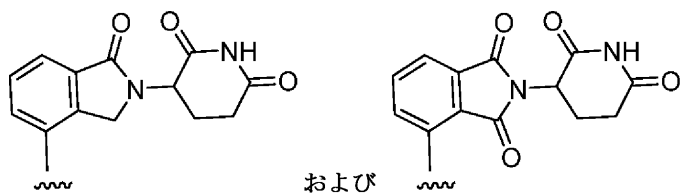
mが0であり、かつnが0または1である、請求項10記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 1 2】

Y1が-C C-である、請求項11記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 13】

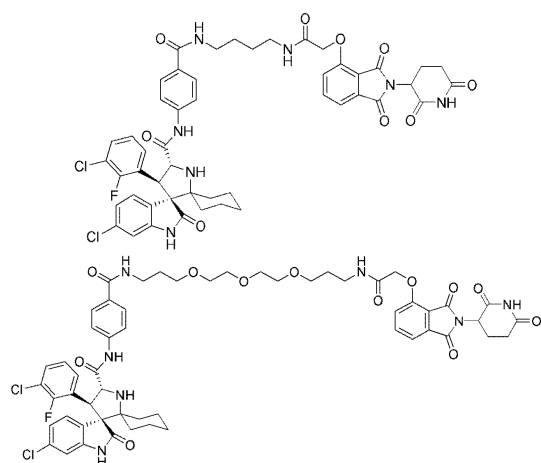
B<sup>1</sup> が



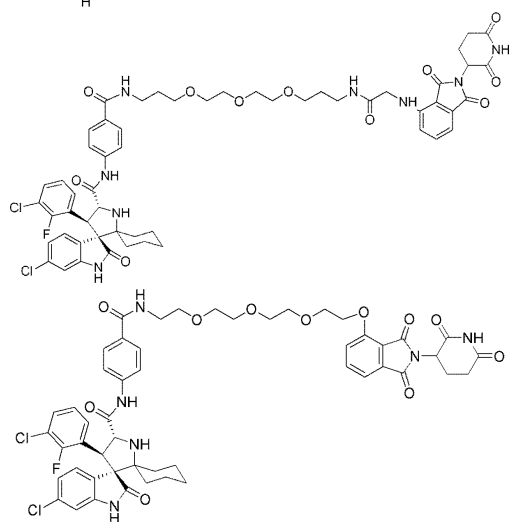
からなる群より選択される、請求項2記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 14】

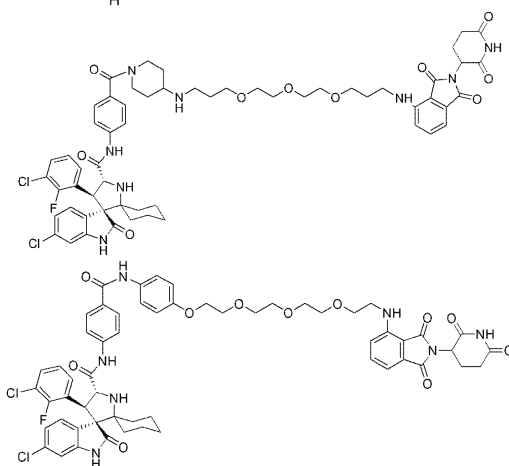
化合物1～40、44～46、49～59、146～190、198～228、および240～224、すなわち以下：



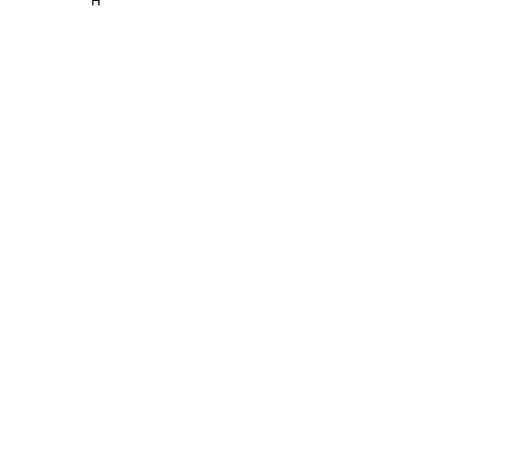
10



20

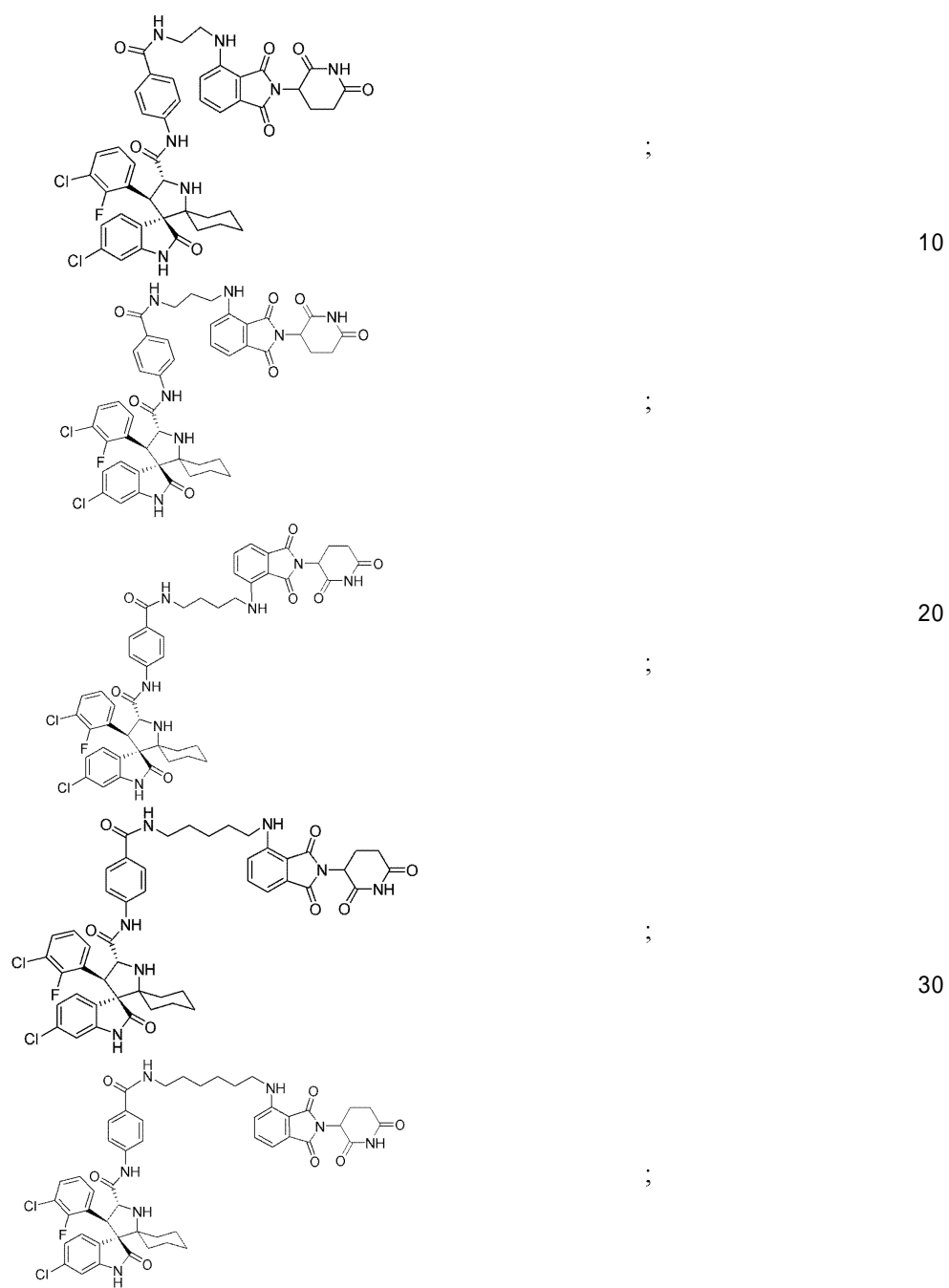


30



40

50



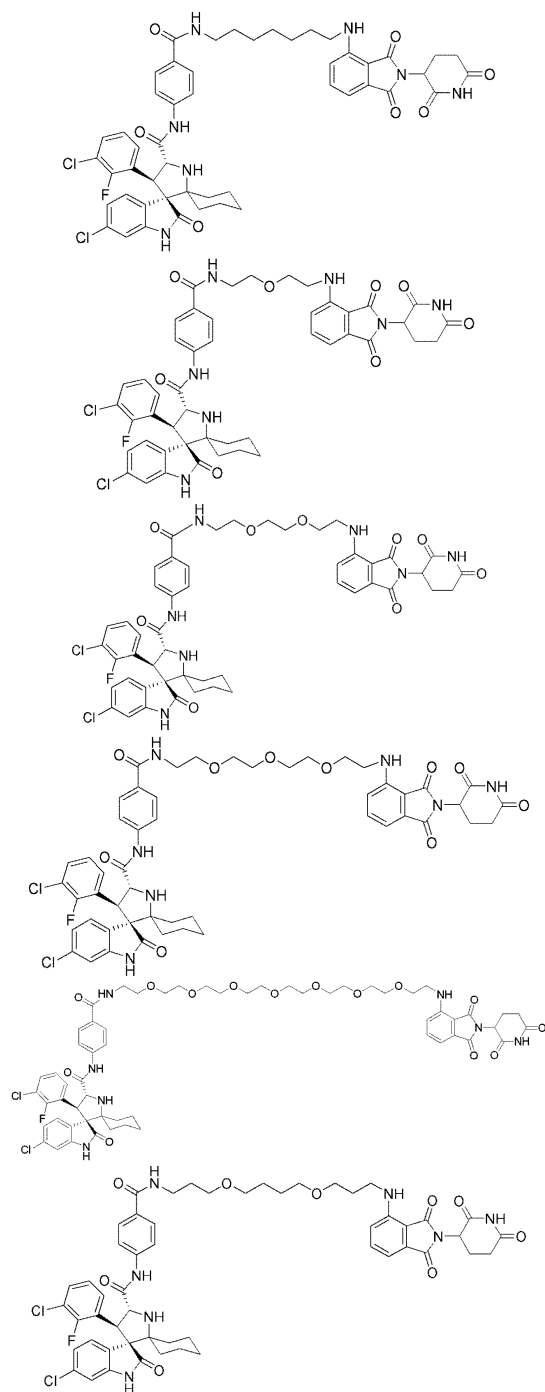
10

20

30

40

50



10

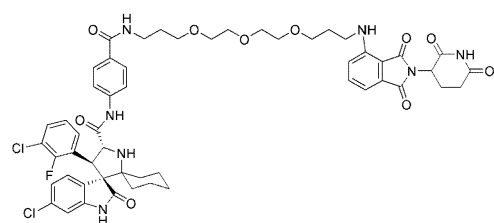
20

30

40

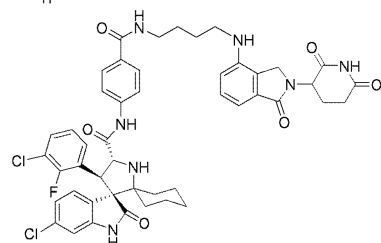
50





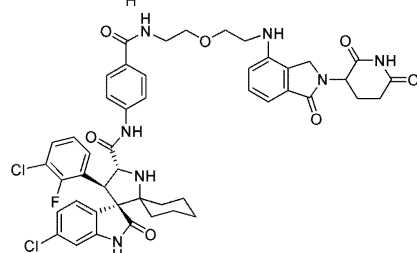
;

10



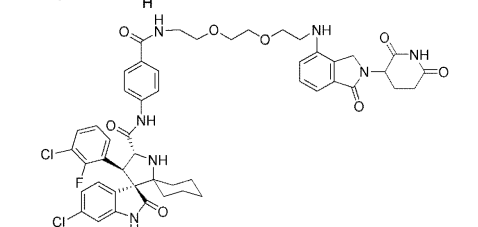
;

20

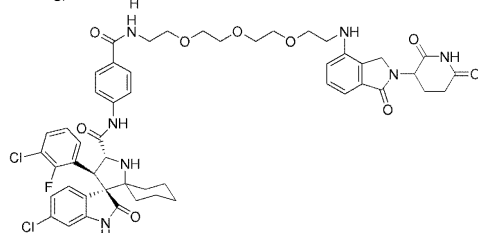


;

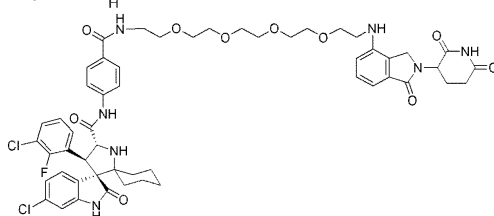
30



;



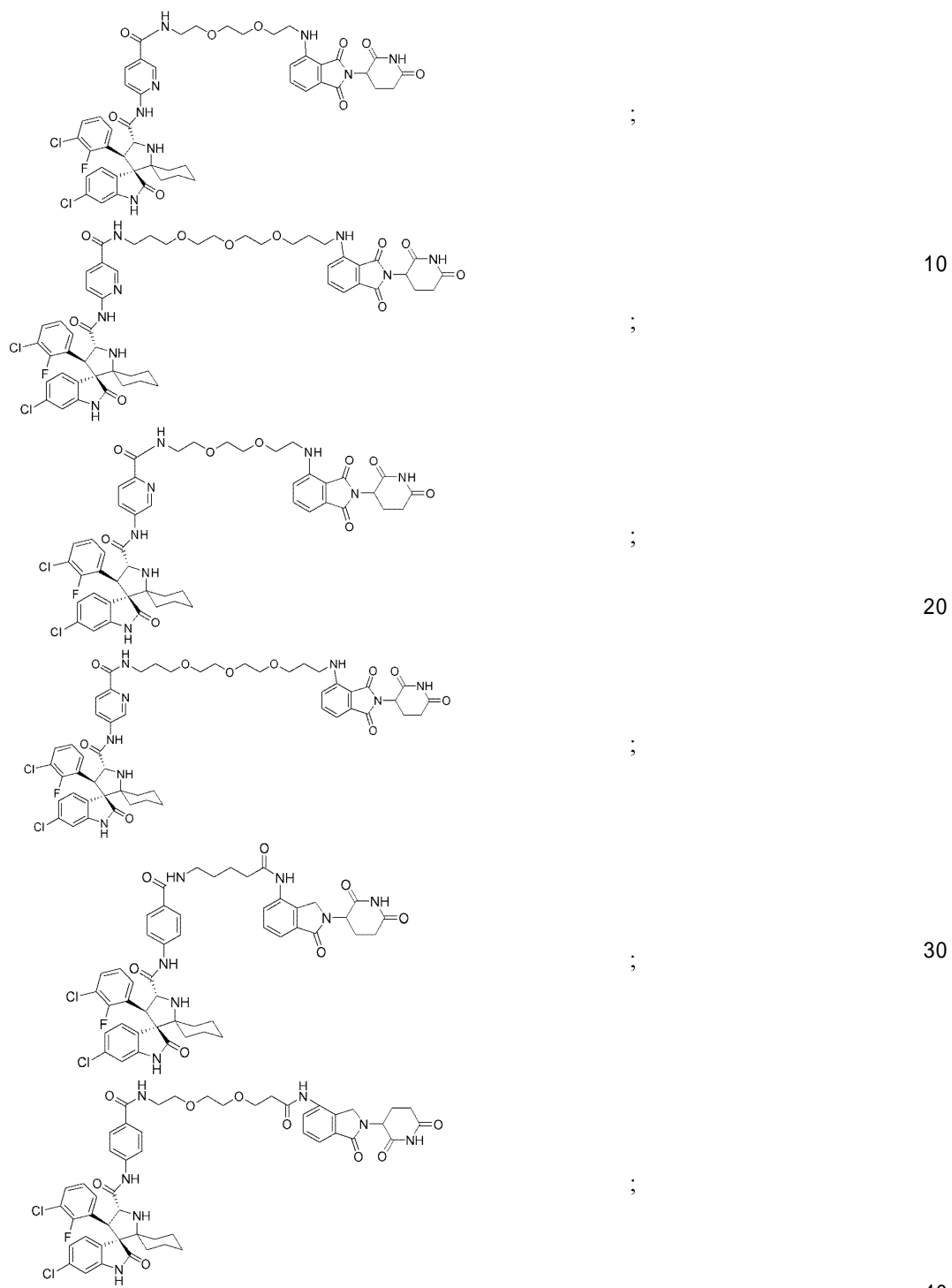
;



;

40

50



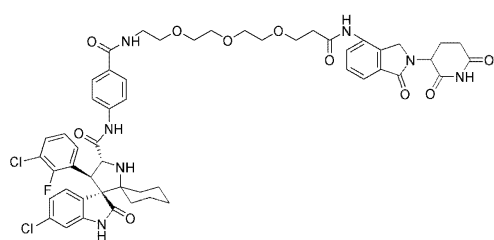
10

20

30

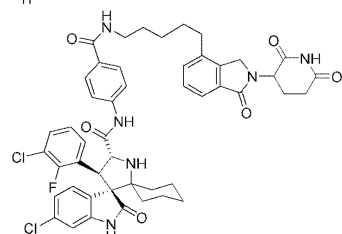
40

50



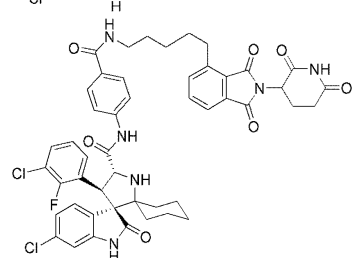
;

10



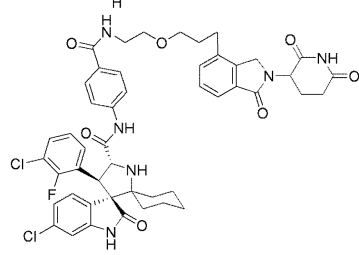
;

20



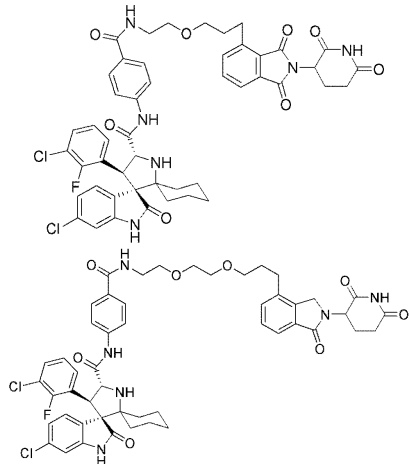
;

30



;

40



;

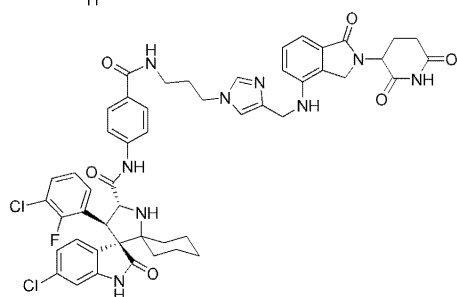
50

[illegible]

:

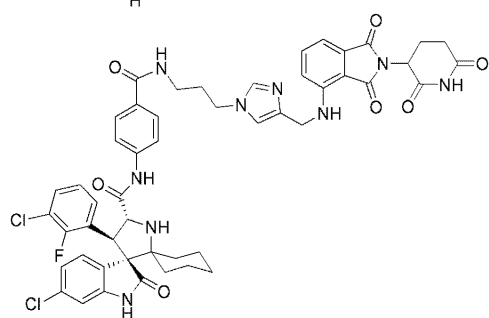
Chemical structure of compound 10, showing a complex molecule with multiple functional groups, including amides, imides, and a long chain with ether linkages.

:



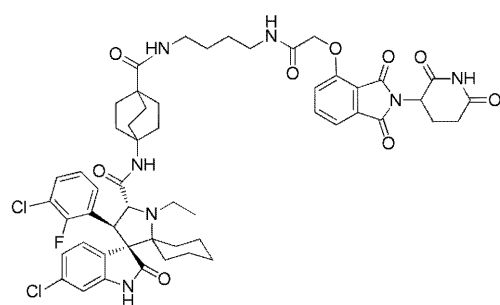
•

30



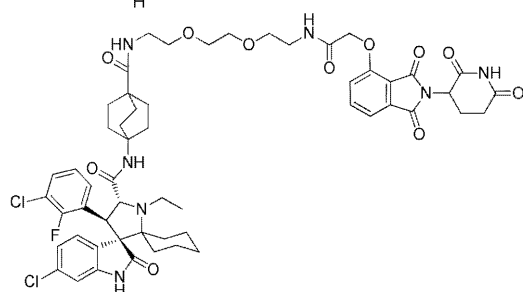
:

40



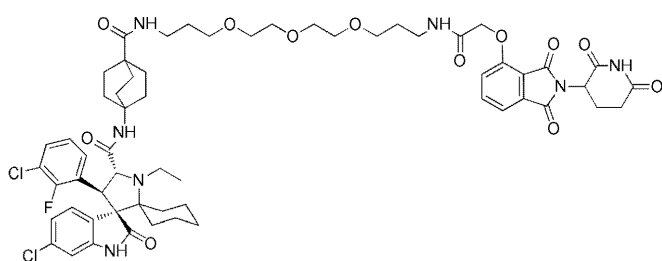
;

10



;

20

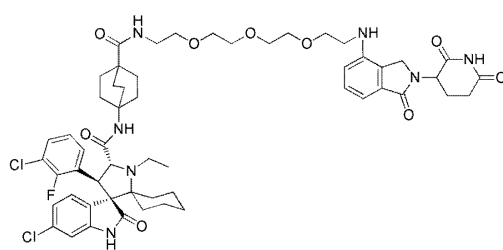


;

30

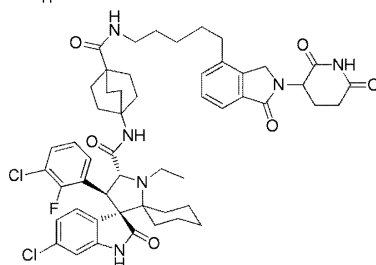
40

50

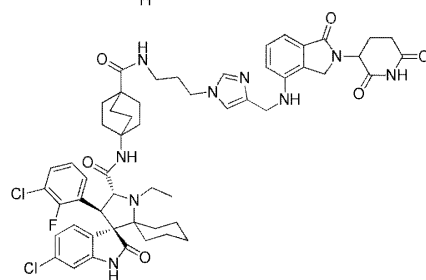


;

10



;



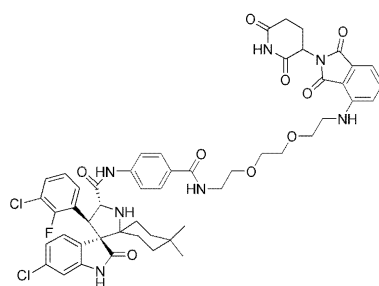
;

20

30

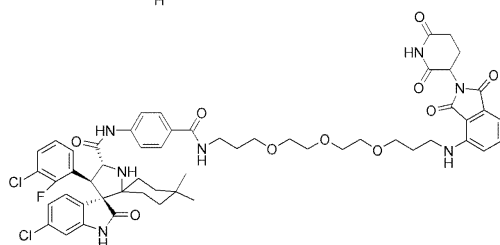
40

50



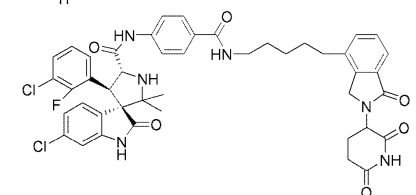
;

10



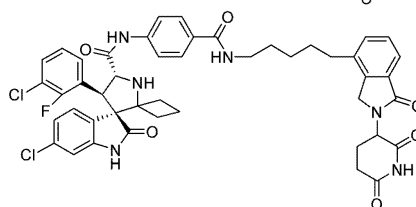
;

20



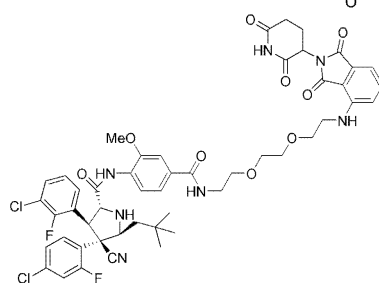
;

30



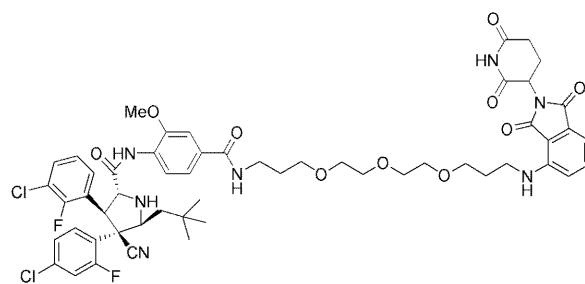
;

40



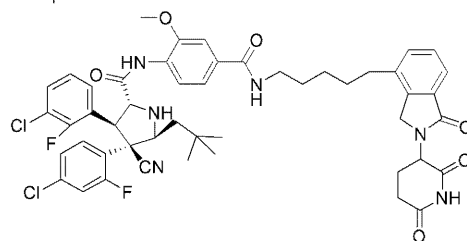
;

50

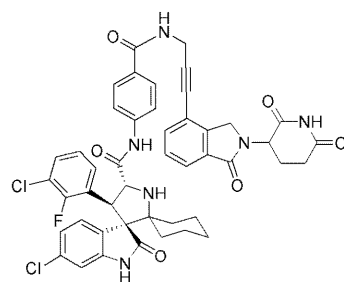


;

10

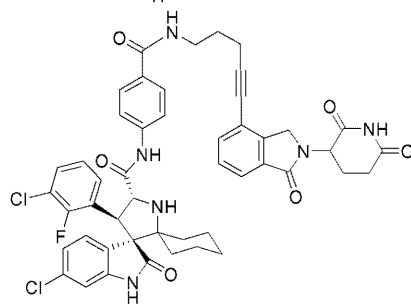


;



;

20



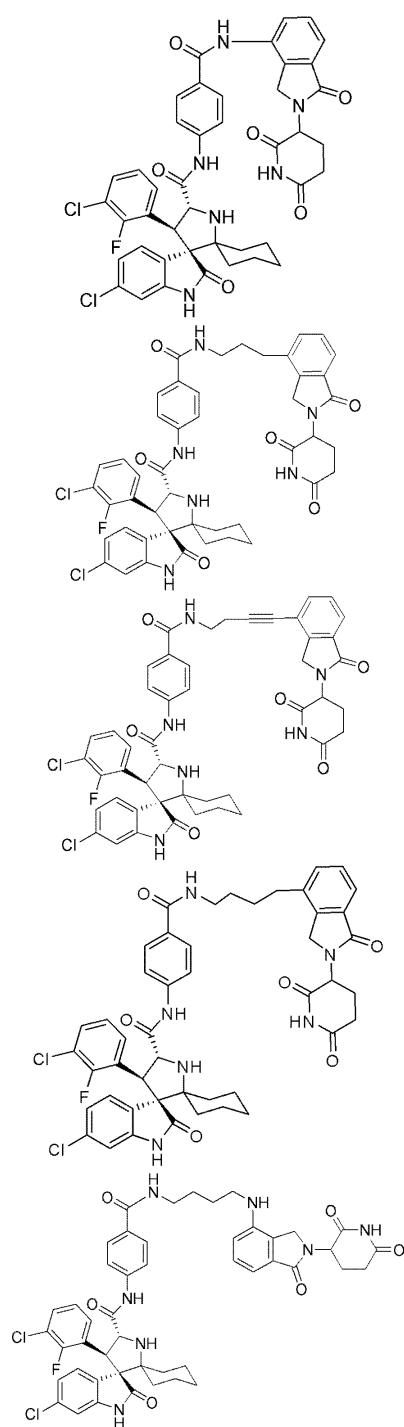
;

30

40

50





;

10

;

20

;

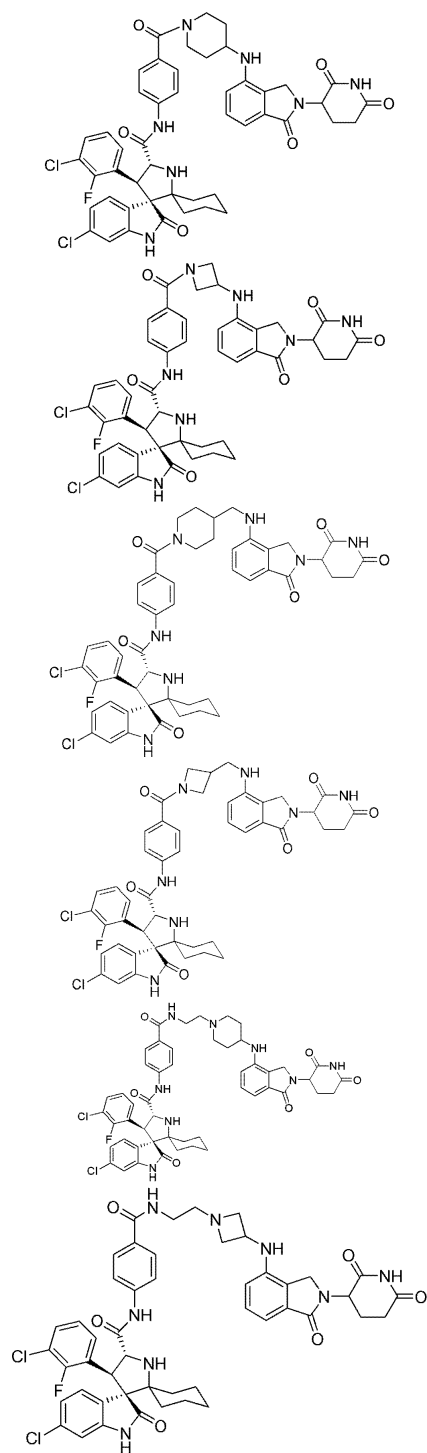
;

30

;

40

50



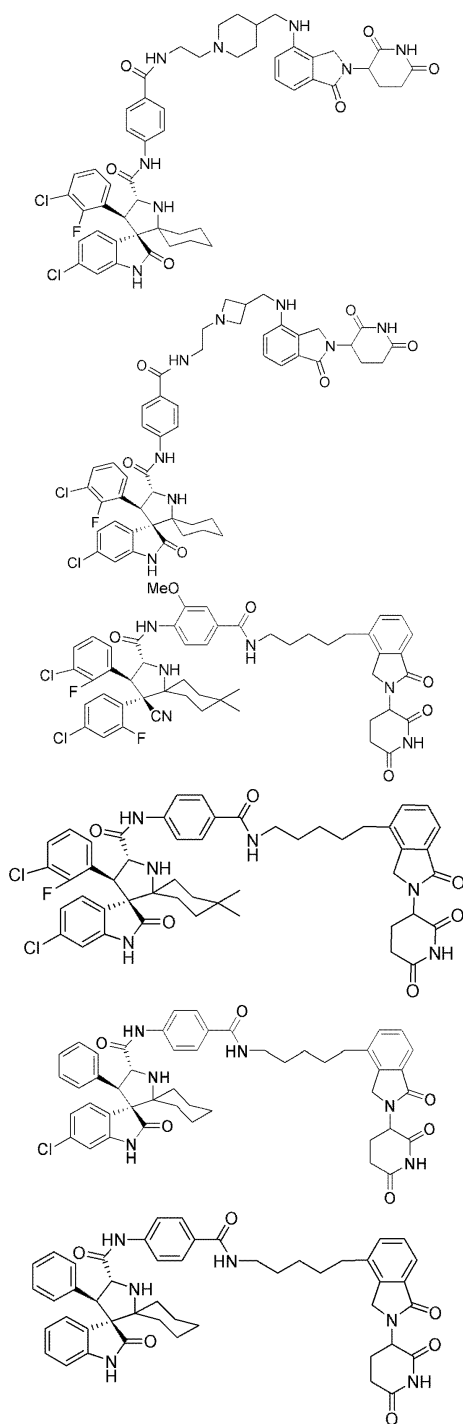
10

20

30

40

50



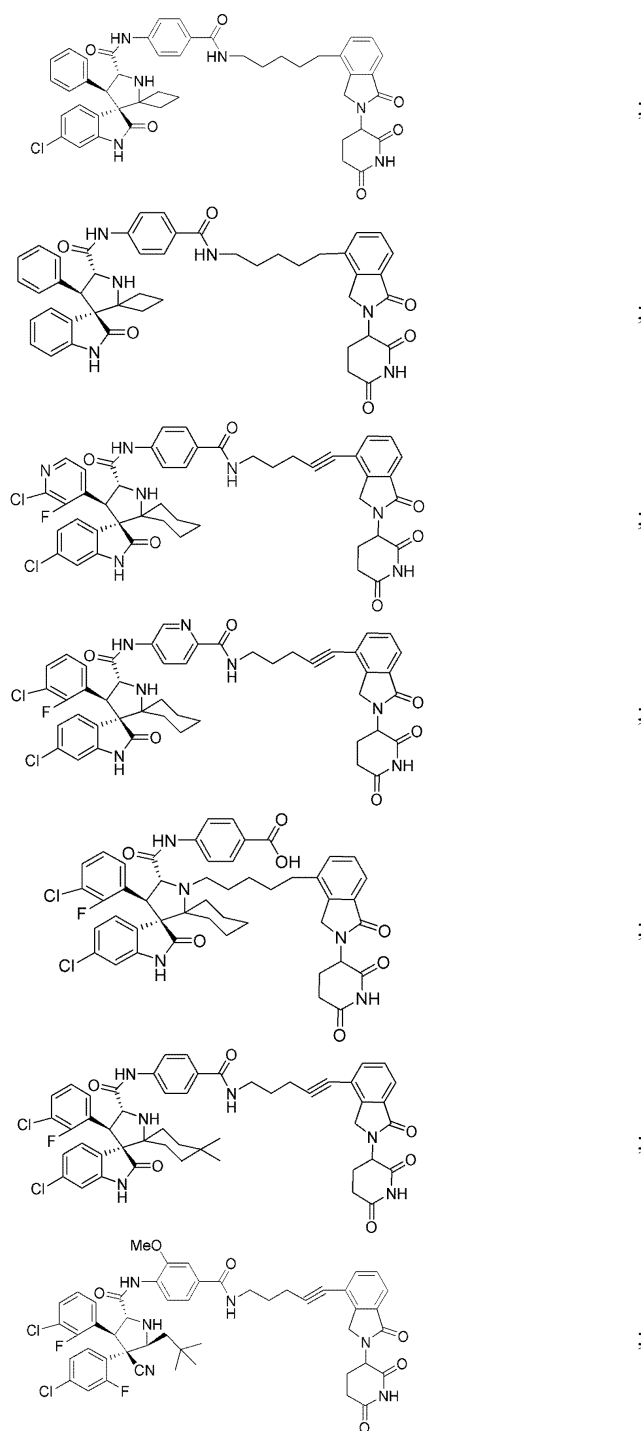
10

20

30

40

50



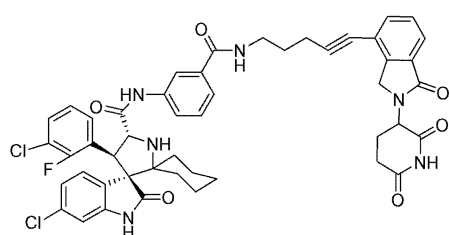
10

20

30

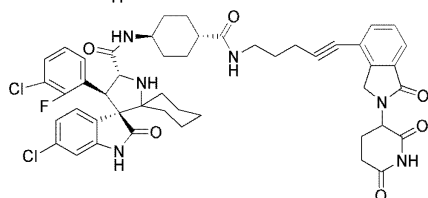
40

50

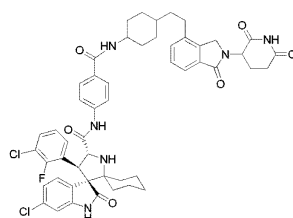


;

10

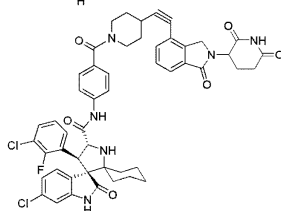


;

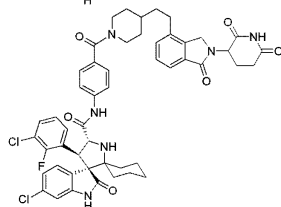


;

20

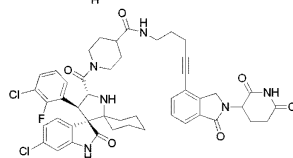


;

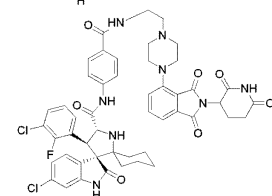


;

30



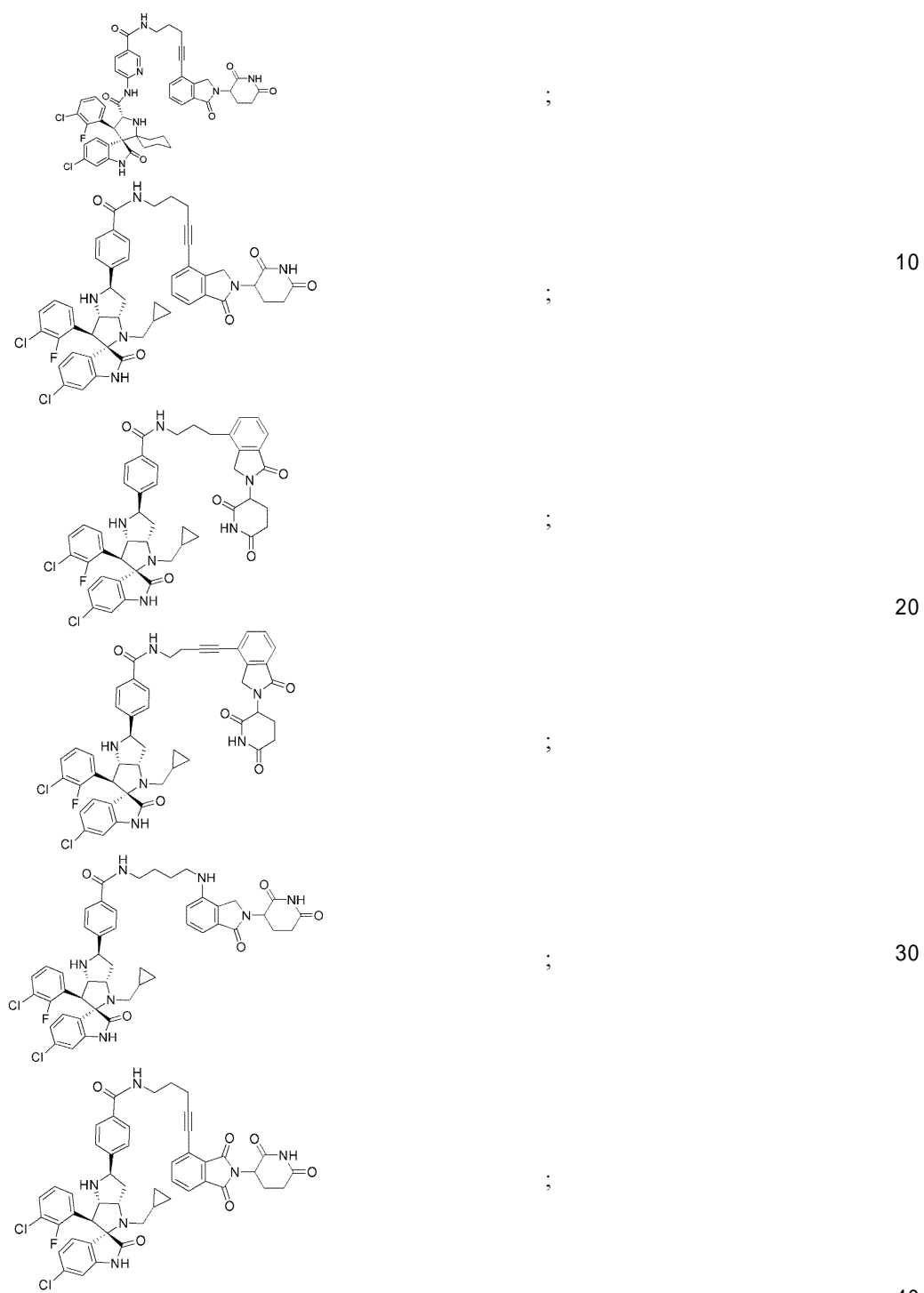
;

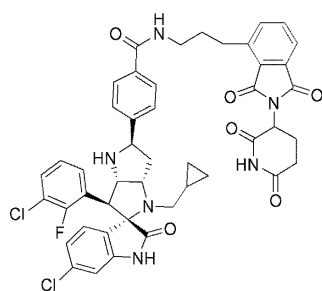


;

40

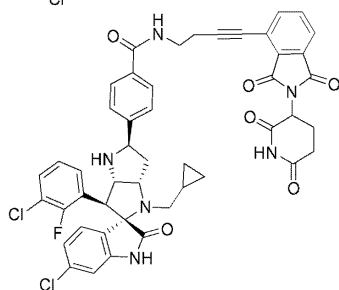
50





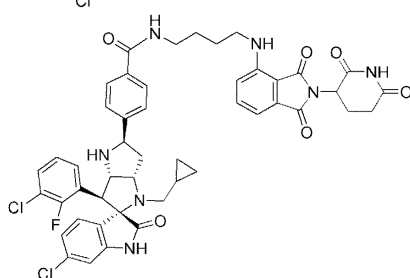
;

10



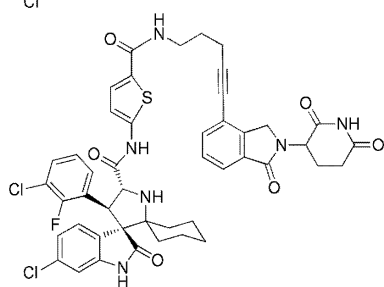
;

20



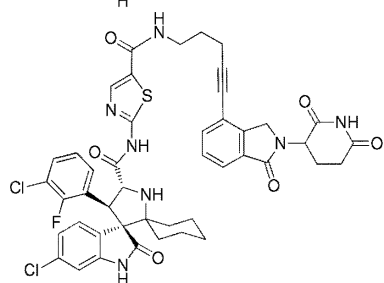
;

30



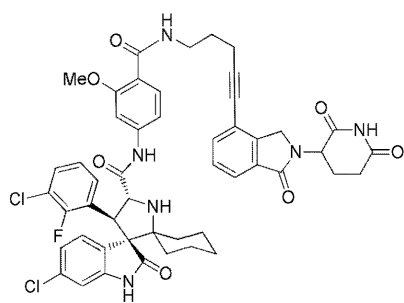
;

40



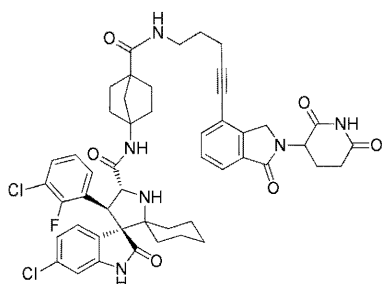
;

50



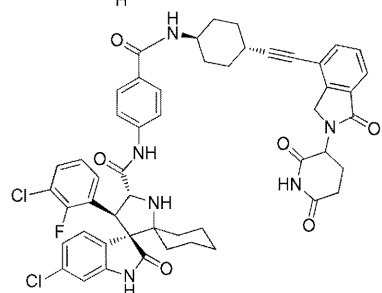
;

10



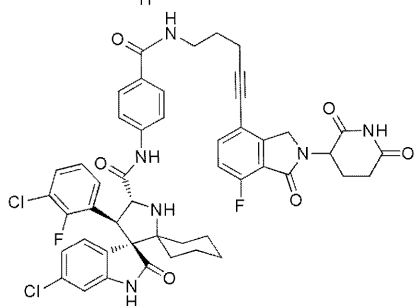
;

20



;

30

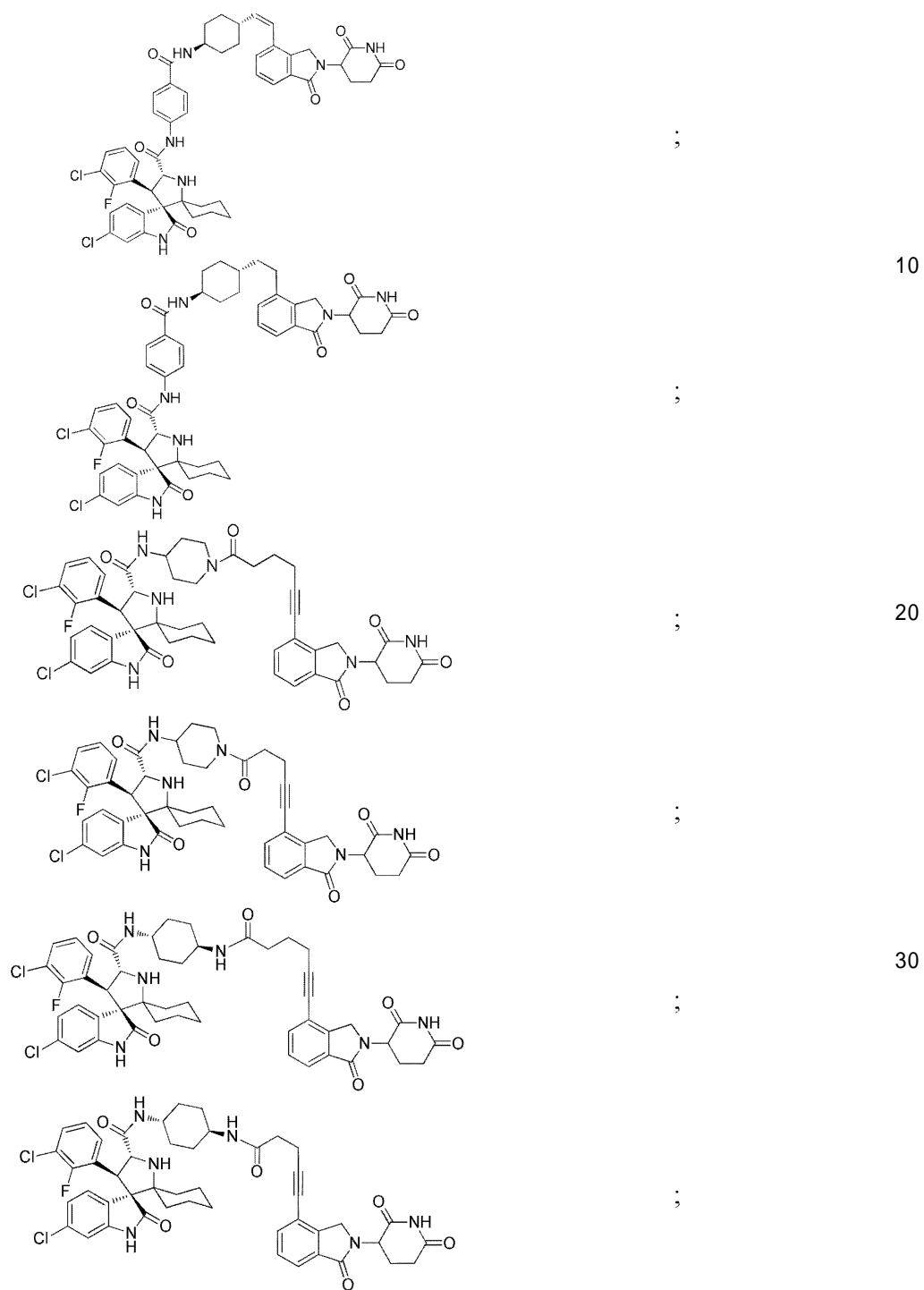


;

40

50





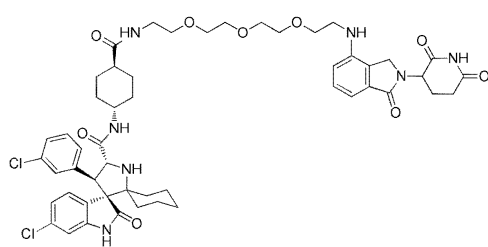
10

20

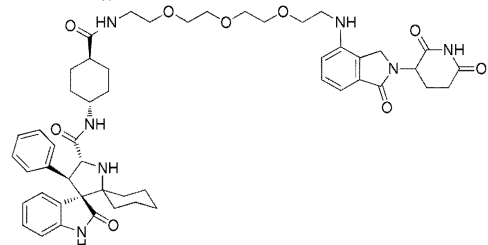
30

40

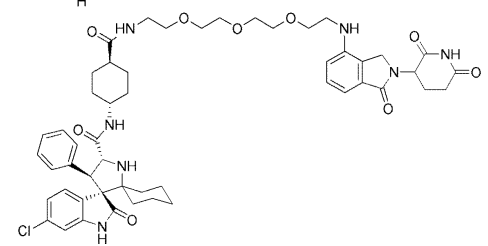
50



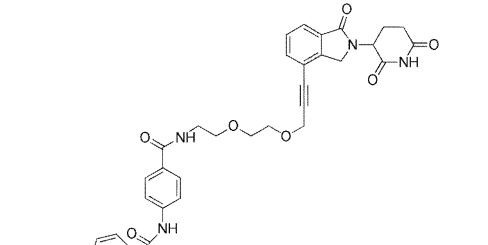
10



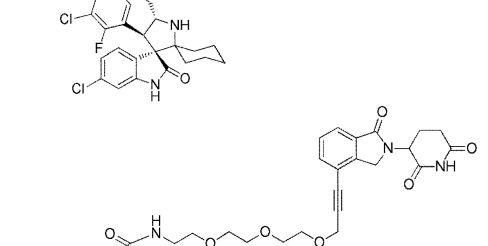
20



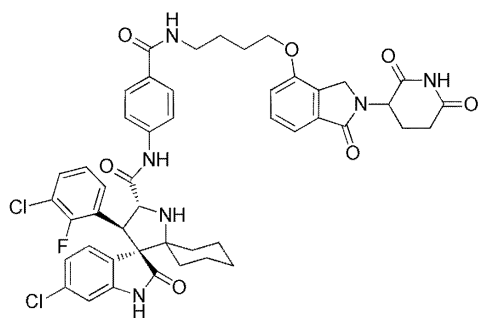
30



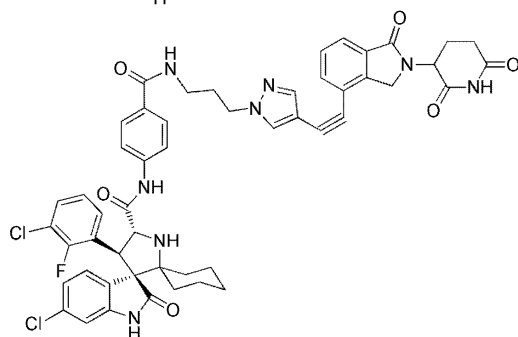
40



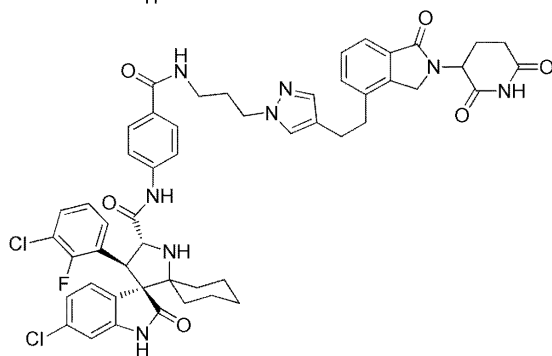
50



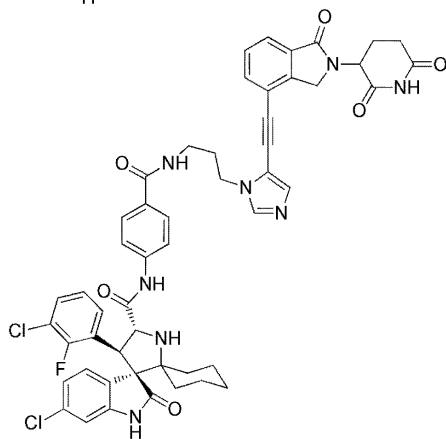
10



20

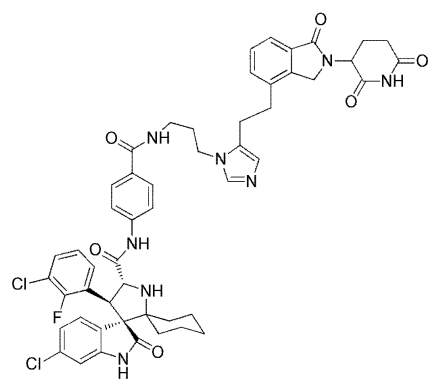


30

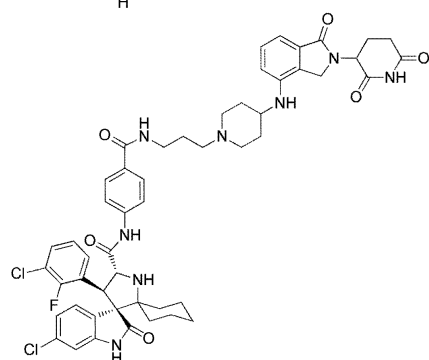


40

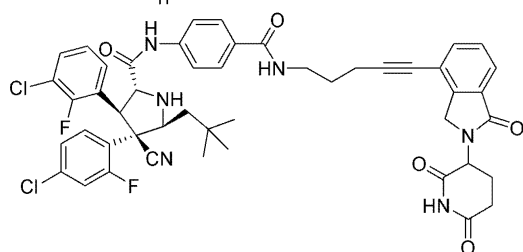
50



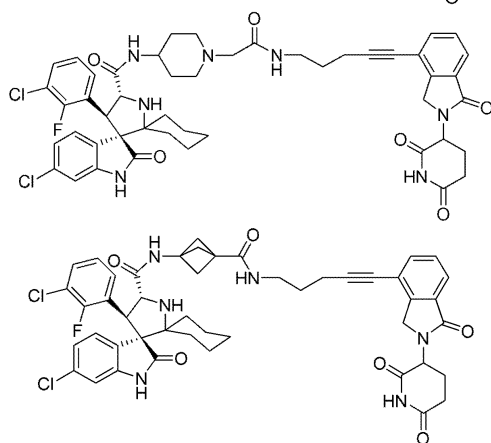
10



20

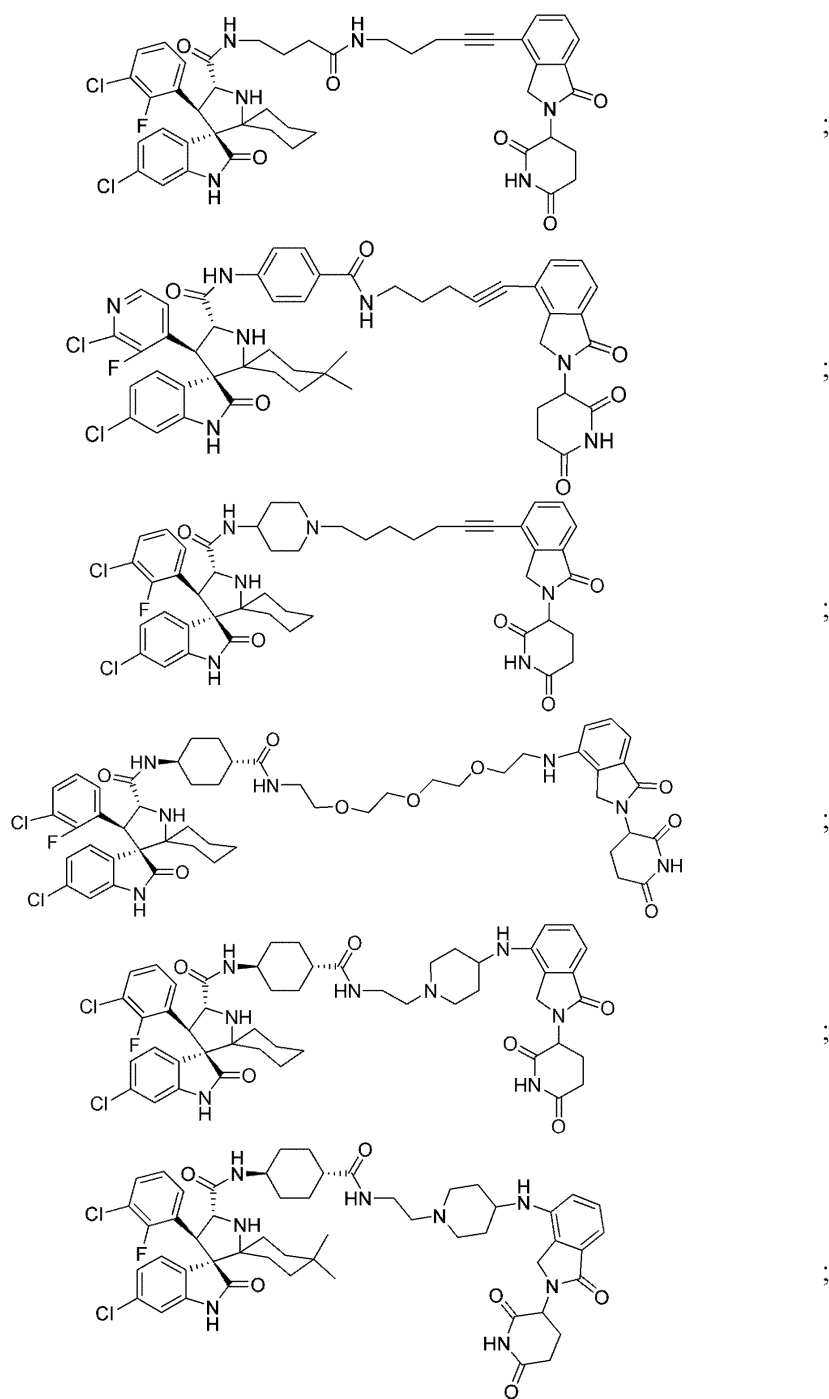


30



40

50



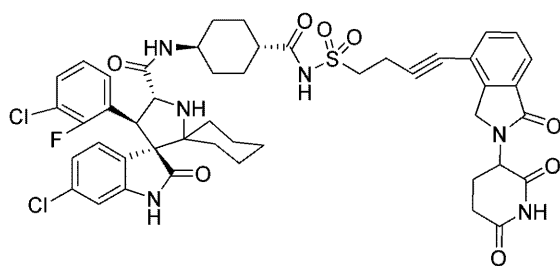
10

20

30

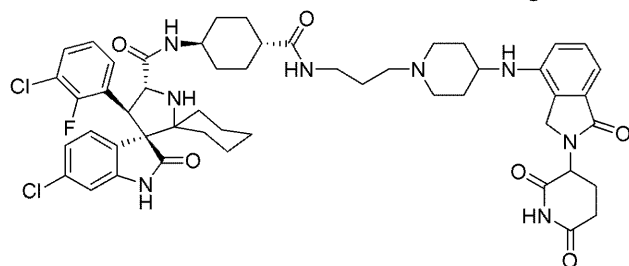
40

50



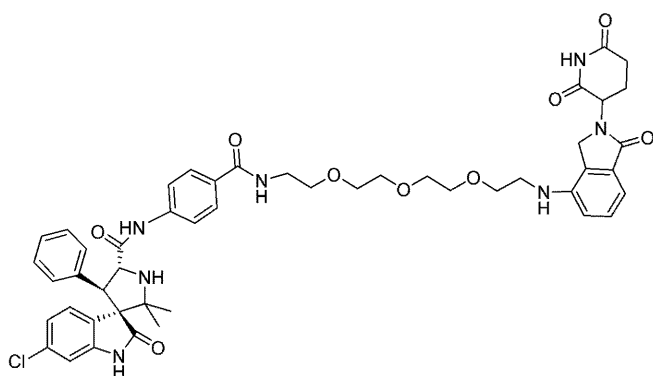
;

10



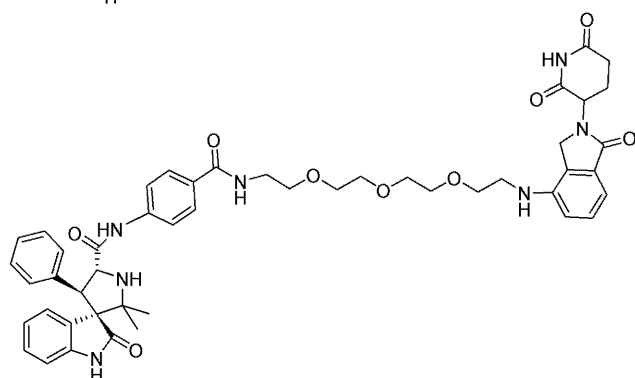
;

20



;

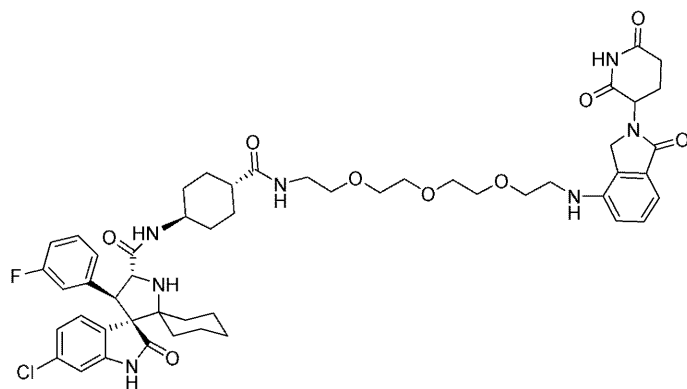
30



;

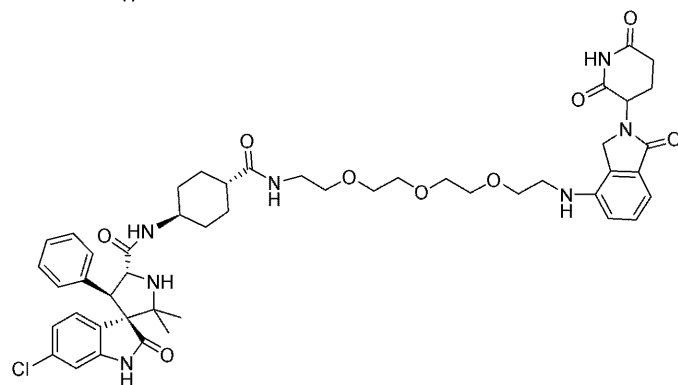
40

50



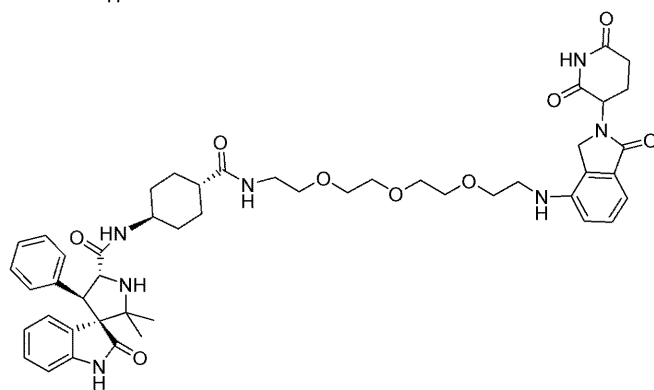
;

10



および

20



.

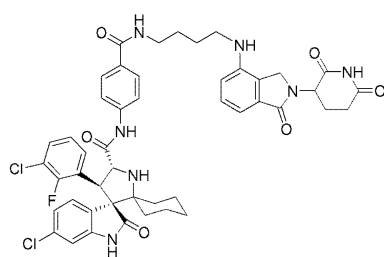
30

からなる群より選択される、請求項1記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

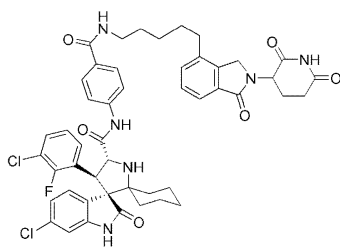
【請求項15】

化合物19、31、32、50、56、147、173、175、220および222、すなわち以下：

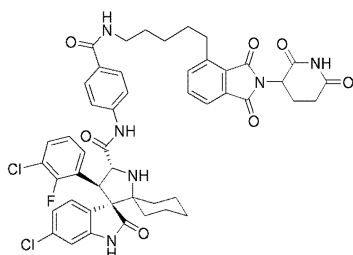
40



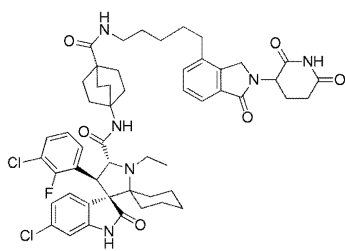
10



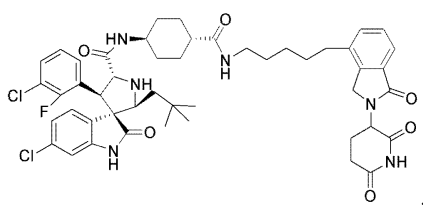
20



30



40



(3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ペンタ-4-イン-1-イル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド、

(3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-((1R,4R)-4-((5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ペンタ-4-イン-1-イル)カルバモイル)シクロヘキシル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド、

(3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-(4-((2-(2,6-ジオキ

50



ソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)エチニル)ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド、

(3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(3-((5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ペンタ-4-イン-1-イル)カルバモイル)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド、および

(3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(2-クロロ-3-フルオロピリジン-4-イル)-N-(4-((5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ペンタ-4-イン-1-イル)カルバモイル)フェニル)-4,4-ジメチル-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド

10

からなる群より選択される、請求項1記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

#### 【請求項16】

請求項1～15のいずれか一項記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物。

#### 【請求項17】

請求項1～15のいずれか一項記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む、がん、慢性自己免疫障害、炎症性状態、増殖性障害、敗血症、またはウイルス感染症の処置に用いるための薬学的組成物。

20

#### 【請求項18】

がんの処置に用いるための、請求項17記載の薬学的組成物。

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【技術分野】

#### 【0001】

発明の分野

本開示は、MDM2タンパク質分解剤、ならびにMDM2の分解が恩恵をもたらす状態および疾患を処置する治療方法を提供する。

#### 【背景技術】

#### 【0002】

30

背景

p53腫瘍抑制因子は、多岐にわたる細胞損傷に応答した成長停止、老化、およびアポトーシスの主要な介在物質である。様々なストレスタイプによる高いp53タンパク質レベルの急速な誘導が、突然変異を誘発する可能性がある損傷したDNAを持つ細胞の不適切な増殖を防止する。p53は核内およびミトコンドリアでの転写依存性および非依存性の二重の機能を介して細胞を死滅させ得る。細胞のp53タンパク質レベルがその機能の唯一最大の決定要因であることが実証されている。正常でストレスのない細胞ではp53は半減期が5～30分である非常に不安定なタンパク質であり、MDM2が主に介在する連続的な分解により細胞のp53レベルは非常に低い。逆に、DNAの損傷、低酸素、テロメアの短縮、がん遺伝子の活性化などの多くの細胞ストレス経路の特長は、p53の分解の阻害を介したp53の急速な安定化である。MDM2は、p53の腫瘍抑制因子機能を制限することによるp53の主要な細胞アンタゴニストとして浮かび上がっている。Moll and Petrenko, Molecular Cancer Research 1:1001-1008 (2003)。

40

#### 【0003】

MDM2はp53によって転写活性化されるが、MDM2は反対に少なくとも3つのメカニズムによってp53の活性を阻害する。Wu et al., Genes Dev. 7:1126 (1993)。1つ目は、MDM2タンパク質はp53トランス活性化ドメインに直接結合し、これによってp53媒介トランス活性化を阻害する。2つ目は、MDM2タンパク質は核外輸送シグナル配列を含んでおり、p53に結合するとp53の核外輸送を誘導して標的DNAへのp53の結合を防止する。3つ目は、MDM2タンパク質はE3ユビキチンリガーゼであり、p53に結合するとp53の分解

50

を促進することができる。

【0004】

p53-MDM2相互作用を標的とする小分子阻害剤はがんおよび他の疾患を処置するための治療的可能性を有する。Chene, Nat. Rev. Cancer 3:102 (2003)およびVassilev et al., Science 303:844 (2004)。p53-MDM2相互作用のアンタゴニストは、米国特許第7,759,383号；7,737,174号；8,518,984号；8,680,132号；8,629,141号；6,617,346号；6,734,302号；7,132,421号；7,425,638号；7,579,368号；7,060,713号；7,553,833号；6,916,833号；7,495,007号；7,638,548号；7,576,082号；7,625,895号；および7,083,983号；ならびに米国特許出願公開第2005/0288287号；2009/0143364号；2009/0312310号；2006/0211718号；2010/0048593号；2005/0227932号；2008/0261917号；2009/0227542号；2008/0171723号；2006/0211757号；2005/0137137号；2002/0132977号；および2009/0030181号に記載されている。

10

【0005】

フタルイミド系薬物、例えばサリドマイドまたはレナリドマイドはタンパク質分解機構、例えばセレブロン(CRBN；ユビキチンE3リガーゼ複合体の一部)に結合する。これは疾患の進行に必須である2つの転写因子(IKZF1およびIKZF3)の動員を促進することがあり、薬物誘導性のユビキチン化(ubiquitylation)およびプロテアソームによる分解をもたらす。例えば、Ito et al., Science 327:1345-1350 (2010)およびWinter et al., Science 348:1376-1381 (2015)を参照されたい。

20

【0006】

高親和性VHLリガンド(Bondeson et al., Nat. Chem. Biol. 11:611-617 (2015)を参照されたい)は標的タンパク質をE3ユビキチンリガーゼに動員することがあり、薬物誘導性のユビキチン化および分解をもたらす。例えば、van Hagen et al., Nucleic Acids Research 38:1922-1931 (2010)；Buckley et al., J. Am. Chem. Soc. 134:4465-4468 (2012)；Buckley et al., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 51:11463-11467 (2012)；Lipkowitz and Weissman, Nat Rev Cancer 11:629-643 (2011)；およびZengler et al., ACS Chem. Biol. 10:1770-1777 (2015)を参照されたい。

【0007】

MDM2-p53相互作用の破壊または防止に応答してがんおよび他の疾患を処置するための新規な薬剤、例えば小分子に対する継続的な必要性が存在する。

30

【発明の概要】

【0008】

1つの局面では、本開示は、集合的に「開示の化合物」と呼ぶ下の式I-A、I~III、またはVII~XIIのいずれか1つで表されるヘテロ二官能性化合物ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物を提供する。開示の化合物はMDM2タンパク質分解剤であり、よってMDM2の阻害および/または分解が恩恵をもたらす疾患または状態の処置に有用である。

【0009】

別の局面では、本開示は、集合的に「開示の中間体」と呼ぶ下の式IV~VIで表される合成中間体ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物を提供する。開示の中間体は式I-A、I~III、またはVII~XIIを有するMDM2タンパク質分解剤を調製するために用い得る。

40

【0010】

別の局面では、本開示は、治療有効量の開示の化合物をそれを必要とする個体、例えばヒトに投与することによって状態または疾患を処置する方法を提供する。目的の疾患または状態は、MDM2タンパク質の分解によって処置可能であり、例えば、がん、慢性自己免疫疾患、炎症性疾患、増殖性疾患、敗血症、またはウイルス感染である。望ましくない増殖細胞を特徴とする状態を発症する危険性のある対象に治療有効量の開示の化合物を投与する段階を含む、対象におけるがんなどでの望ましくない増殖細胞の増殖を防止する方法も提供される。いくつかの態様では、開示の化合物は、望ましくない細胞の増殖をそれらの

50

細胞においてアポトーシスを誘導することによって減少する。

【0011】

別の局面では、本開示は、有効量の少なくとも1つの化合物を個体に投与する段階を含む、個体におけるMDM2タンパク質を分解する方法を提供する。

【0012】

別の態様では、本開示は、個体、例えばMDM2タンパク質の減少を必要とする患者に開示の化合物を投与する段階を含む、個体の細胞内でMDM2タンパク質を減少させる方法を提供する。

【0013】

別の局面では、本開示は、開示の化合物と、賦形剤および/または薬学的に許容される担体とを含む薬学的組成物を提供する。

10

【0014】

別の局面では、本開示は、MDM2タンパク質の分解が恩恵をもたらす疾患または状態、例えばがんを処置する使用のための、開示の化合物と、賦形剤および/または薬学的に許容される担体とを含む組成物を提供する。

【0015】

別の局面では、本開示は、(a)開示の化合物と、(b)第2の治療上活性のある剤と、(c)任意で賦形剤および/または薬学的に許容される担体とを含む組成物を提供する。

【0016】

別の局面では、本開示は、目的の疾患または状態、例えばがんの処置における使用のための開示の化合物を提供する。

20

【0017】

別の局面では、本開示は、目的の疾患または状態、例えばがんを処置するための薬剤の製造のための開示の化合物の使用を提供する。

【0018】

別の局面では、本開示は、開示の化合物と、任意で、目的の疾患または状態の処置に有用な第2の治療剤を含むパッケージングされた組成物と、疾患または状態、例えばがんの処置における使用のための指示を含む添付文書とを含むキットを提供する。

【0019】

別の局面では、本開示は、開示の化合物を調製する方法を提供する。

30

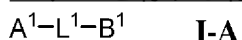
【0020】

開示のさらなる態様および利点は以下の説明に部分的に記され、説明から導き出されるか、または開示の実施によって習得され得る。開示の態様および利点は添付の請求項で特に指摘する要素および組み合わせによって実現され達成される。

【0021】

[本発明1001]

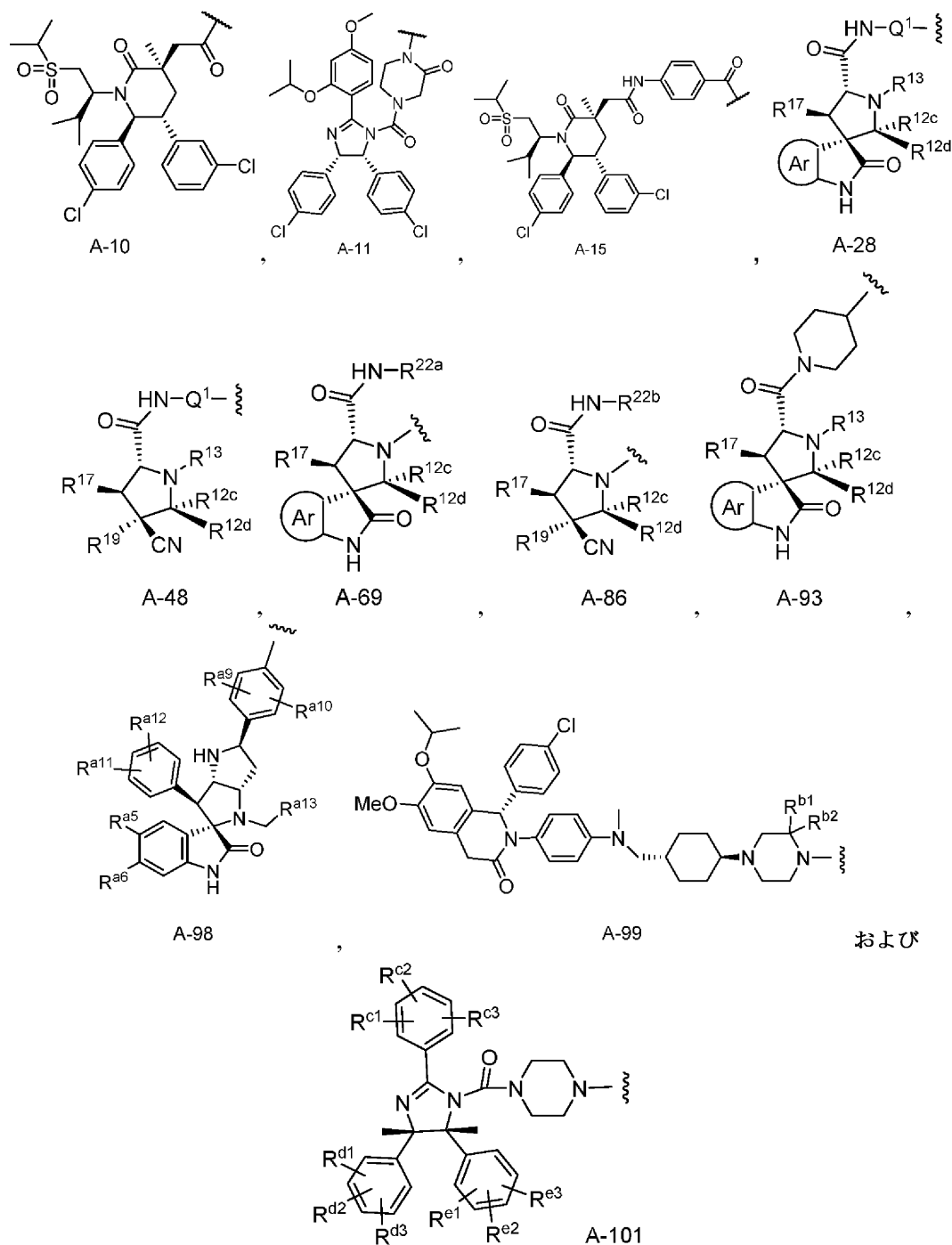
式I-Aを有する化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物：



式中

40

A<sup>1</sup>は



からなる群より選択され；

R<sup>12c</sup>およびR<sup>12d</sup>は独立して水素および置換されていてもよいC<sub>1</sub>～8アルキルからなる群より選択されるか；または

R<sup>12c</sup>およびR<sup>12d</sup>はそれらが結合している炭素原子と一緒に4～8員の置換されていてもよいシクロアルキルまたは4～8員の置換されていてもよいヘテロ環を形成し；

R<sup>13</sup>は水素、置換されていてもよいC<sub>1</sub>～6アルキル、およびヘテロアルキルからなる群より選択され；

R<sup>17</sup>は置換されていてもよいアリールおよび置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；

R<sup>19</sup>は置換されていてもよいアリールおよび置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；

R<sup>22a</sup>は置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロ環、置換さ

れていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；

$R^{22b}$ は置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロ環、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；

$Q^1$ はアルキレニル、フェニレニル、ヘテロアリーレニル、シクロアルキレニル、およびヘテロシクレニルからなる群より選択され；



10

は縮合した置換されていてもよいフェニル、縮合した置換されていてもよいチエニル、縮合した置換されていてもよいピリジル、または縮合した置換されていてもよいピリミジル基であり；

$Ra5$ 、 $Ra6$ 、 $Ra11$ 、および $Ra12$ はそれぞれ独立して水素およびハロからなる群より選択され；

$Ra9$ および $Ra10$ は独立して水素、ハロ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシからなる群より選択され；

$Ra13$ は水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、および $C_3 \sim 8$ シクロアルキルからなる群より選択され；

$Rb1$ および $Rb2$ はそれぞれ水素であるか；または

$Rb1$ および $Rb2$ は一緒になって $-C(=O)-$ 基を形成し；

20

$Rc1$ 、 $Rc2$ 、 $Rc3$ 、 $Rd1$ 、 $Rd2$ 、 $Rd3$ 、 $Re1$ 、 $Re2$ 、および $Re3$ はそれぞれ独立して水素、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシからなる群より選択され；

$L1$ は $-X1-L2-Y1-$ であり；

$X1$ は $X2$ であるか；または

$X1$ は存在せず；

$X2$ は $-N(H)C(=O)-$ 、 $-C(=O)N(H)-$ 、 $-C(=O)N(H)S(O)_2-$ 、 $-N(H)C(=O)N(H)-$ 、 $-N(H)C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)N(H)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-SO_2N(H)-$ 、 $-N(H)SO_2-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、および $-C-C-$ からなる群より選択され；

$L2$ はアルキレニル、ヘテロアルキレニル、 $-A^4-(CH_2)_m-W-(CH_2)_n-$ および $-(CH_2)_m-W-(CH_2)_u-O-(CH_2)_v-$ からなる群より選択されるか；または

30

$L2$ は存在せず；

$A^4$ は5員ヘテロアリーレニルおよび6員ヘテロアリーレニルからなる群より選択されるか；または

$A^4$ は存在せず；

$W$ はフェニレニル、5員ヘテロアリーレニル、6員ヘテロアリーレニル、ヘテロシクレニル、およびシクロアルキレニルからなる群より選択され；

$m$ は0、1、2、3、4、5、6、または7であり；

$n$ は0、1、2、3、4、5、6、7、または8であり；

$u$ は0、1、2、または3であり；

40

$v$ は1、2、3、または4であり；

$Y1$ は $-C-C-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^{2b})-$ 、 $-C(=O)N(R^{2c})-$ 、 $-N(R^{2d})C(=O)CH_2O-$ 、および $-N(R^{2e})C(=O)CH_2N(R^{2f})-$ からなる群より選択されるか；または

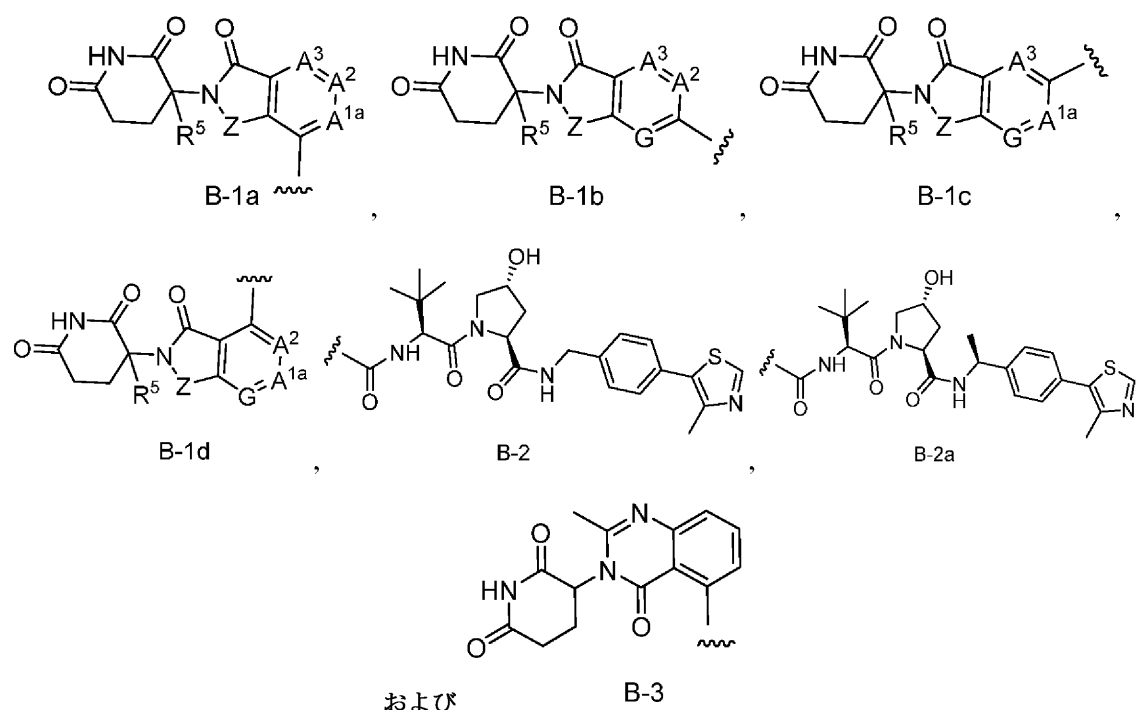
$Y1$ は存在せず；

ここで $-N(R^{2d})C(=O)CH_2O-$ および $-N(R^{2e})C(=O)CH_2N(R^{2f})-$ のカルボキサミド窒素原子ならびに $-C(=O)N(R^{2c})-$ の炭素原子は $L2$ に結合し；

$R2a$ 、 $R2b$ 、 $R2c$ 、 $R2d$ 、 $R2e$ 、および $R2f$ はそれぞれ独立して水素および $C_1 \sim 4$ アルキルからなる群より選択され；

$B1$ は

50



10

20

からなる群より選択され；

A<sup>1a</sup>は-C(R<sup>16a</sup>)=および-N=からなる群より選択され；

A<sup>2</sup>は-C(R<sup>16b</sup>)=および-N=からなる群より選択され；

A<sup>3</sup>は-C(R<sup>16c</sup>)=および-N=からなる群より選択され；

Gは-C(R<sup>16d</sup>)=および-N=からなる群より選択され；

Zは-CH<sub>2</sub>および-C(=O)-からなる群より選択され；

R<sup>5</sup>は水素、メチル、およびフルオロからなる群より選択され；

R<sup>16a</sup>は水素、ハロ、およびC<sub>1</sub>～4アルキルからなる群より選択され；

R<sup>16b</sup>は水素、ハロ、およびC<sub>1</sub>～4アルキルからなる群より選択され；

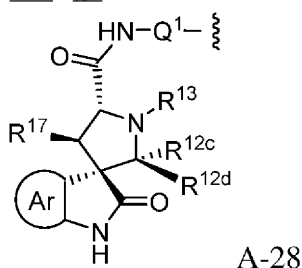
R<sup>16c</sup>は水素、ハロ、およびC<sub>1</sub>～4アルキルからなる群より選択され；かつ

R<sup>16d</sup>は水素、ハロ、およびC<sub>1</sub>～4アルキルからなる群より選択される。

30

[本発明1002]

A<sup>1</sup>が



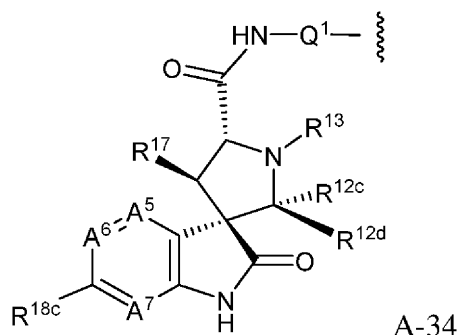
40

である、本発明1001の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1003]

A<sup>1</sup>が

50



10

であり；

A<sup>5</sup>が-C(R<sup>18a</sup>)=および-N=からなる群より選択され；

A<sup>6</sup>が-C(R<sup>18b</sup>)=および-N=からなる群より選択され；

A<sup>7</sup>が-C(R<sup>18d</sup>)=および-N=からなる群より選択され；かつ

R<sup>18a</sup>、R<sup>18b</sup>、R<sup>18c</sup>、およびR<sup>18d</sup>がそれぞれ独立して水素、ハロ、C<sub>1</sub>~4アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシからなる群より選択される、本発明1002の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1004]

A<sup>5</sup>が-N=であり、A<sup>6</sup>が-C(R<sup>18b</sup>)=であり、かつA<sup>7</sup>が-C(R<sup>18d</sup>)=である、本発明1003の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

20

[本発明1005]

A<sup>5</sup>がC(R<sup>18a</sup>)=であり、A<sup>6</sup>が-N=であり、かつA<sup>7</sup>が-C(R<sup>18d</sup>)=である、本発明1003の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1006]

A<sup>5</sup>が-C(R<sup>18a</sup>)=であり、A<sup>6</sup>が-C(R<sup>18b</sup>)=であり、かつA<sup>7</sup>が-N=である、本発明1003の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

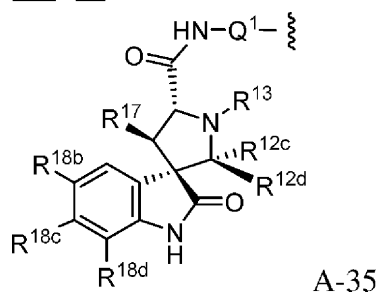
[本発明1007]

A<sup>5</sup>が-C(R<sup>18a</sup>)=であり、A<sup>6</sup>が-N=であり、かつA<sup>7</sup>が-N=である、本発明1003の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1008]

30

A<sup>1</sup>が

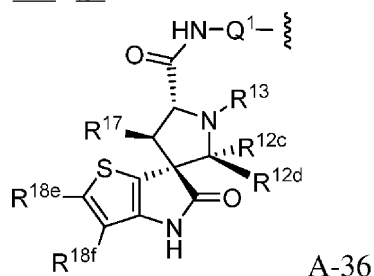


40

である、本発明1003の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1009]

A<sup>1</sup>が



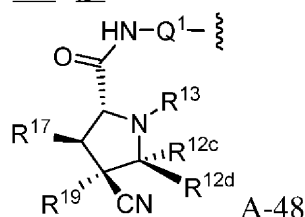
50

であり；かつ

R<sup>18e</sup>およびR<sup>18f</sup>が独立して水素、ハロ、C<sub>1</sub>~4アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシからなる群より選択される、本発明1002の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1010]

A<sup>1</sup>が

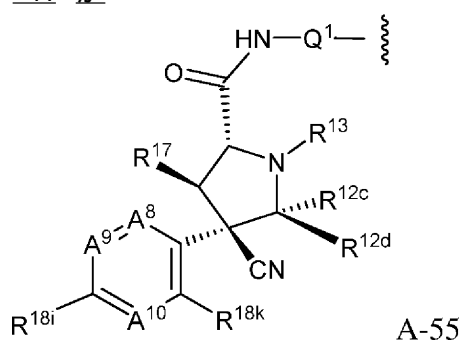


10

である、本発明1001の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1011]

A<sup>1</sup>が



20

であり；

A<sup>8</sup>が-C(R<sup>18g</sup>)=および-N=からなる群より選択され；

A<sup>9</sup>が-C(R<sup>18h</sup>)=および-N=からなる群より選択され；

A<sup>10</sup>が-C(R<sup>18j</sup>)=および-N=からなる群より選択され；かつ

R<sup>18g</sup>、R<sup>18h</sup>、R<sup>18i</sup>、R<sup>18j</sup>、およびR<sup>18k</sup>がそれぞれ独立して水素、ハロ、C<sub>1</sub>~4アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシからなる群より選択される、本発明1010の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

30

[本発明1012]

A<sup>8</sup>が-N=であり、A<sup>9</sup>が-C(R<sup>18h</sup>)=であり、かつA<sup>10</sup>が-C(R<sup>18j</sup>)=である、本発明1011の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1013]

A<sup>8</sup>がC(R<sup>18g</sup>)=であり、A<sup>9</sup>が-N=であり、かつA<sup>10</sup>が-C(R<sup>18j</sup>)=である、本発明1011の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1014]

A<sup>8</sup>が-C(R<sup>18g</sup>)=であり、A<sup>9</sup>が-C(R<sup>18h</sup>)=であり、かつA<sup>10</sup>が-N=である、本発明1011の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

40

[本発明1015]

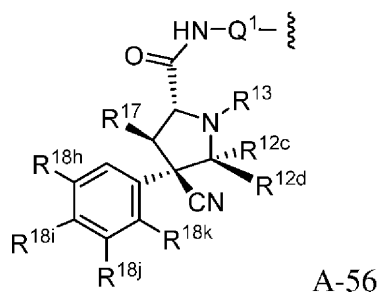
A<sup>8</sup>が-C(R<sup>18g</sup>)=であり、A<sup>9</sup>が-N=であり、かつA<sup>10</sup>が-N=である、本発明1011の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1016]

A<sup>1</sup>が

50



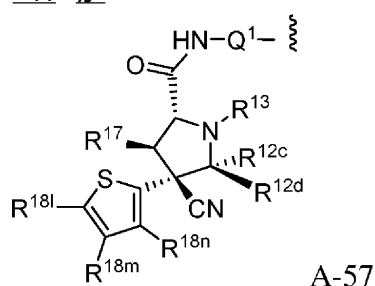


である、本発明1011の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

10

[本発明1017]

A1が



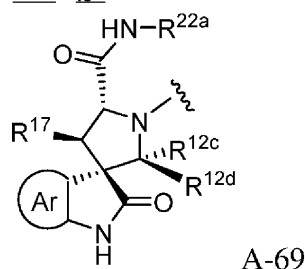
20

であり、かつ

R18l、R18m、およびR18nがそれぞれ独立して水素、ハロ、C1~4アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシからなる群より選択される、本発明1010の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1018]

A1が

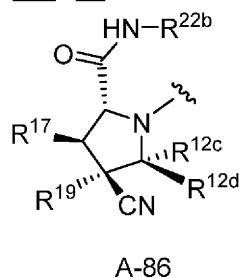


30

である、本発明1001の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1019]

A1が



40

である、本発明1001の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1020]

R17が、置換されていてもよいアリールである、本発明1001~1019のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

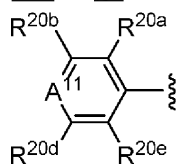
50

[本発明1021]

R<sup>17</sup>が、置換されていてもよいヘテロアリールである、本発明1001～1019のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1022]

R<sup>17</sup>が



10

であり；

A<sup>11</sup>が-C(R<sup>20c</sup>)=および-N=からなる群より選択され；かつ

R<sup>20a</sup>、R<sup>20b</sup>、R<sup>20c</sup>、R<sup>20d</sup>、およびR<sup>20e</sup>がそれぞれ独立して水素、ハロ、C<sub>1</sub>～4アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシからなる群より選択される、本発明1001～1019のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1023]

A<sup>11</sup>が-C(R<sup>20c</sup>)=である、本発明1022の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1024]

A<sup>11</sup>が-N=である、本発明1022の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

20

[本発明1025]

R<sup>12c</sup>が水素であり、かつR<sup>12d</sup>がC<sub>1</sub>～8アルキルである、本発明1001～1024のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1026]

R<sup>12c</sup>およびR<sup>12d</sup>が独立してC<sub>1</sub>～8アルキルより選択される、本発明1001～1024のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1027]

R<sup>12c</sup>およびR<sup>12d</sup>が、それらが結合している炭素原子と一緒に4～8員の置換されていてもよいシクロアルキルを形成する、本発明1001～1024のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

30

[本発明1028]

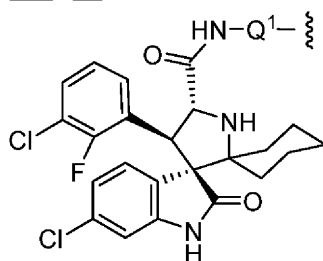
R<sup>12c</sup>およびR<sup>12d</sup>が、それらが結合している炭素原子と一緒に4～8員の置換されていてもよいヘテロ環を形成する、本発明1001～1024のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1029]

R<sup>13</sup>が水素である、本発明1001～1017もしくは1020～1028のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1030]

A<sup>1</sup>が



A-100

40

である、本発明1008の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

50

[本発明1031]

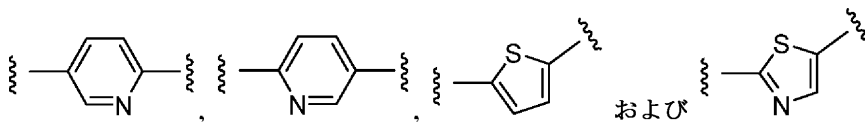
Q1がフェニレニルである、本発明1001～1017もしくは1020～1030のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1032]

Q1がヘテロアリーレニルである、本発明1001～1017もしくは1020～1030のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1033]

Q1が



10

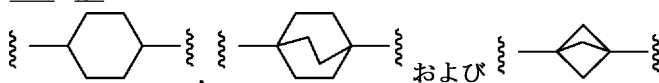
からなる群より選択されるヘテロアリーレニルである、本発明1032の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1034]

Q1がシクロアルキレニルである、本発明1001～1017もしくは1020～1030のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1035]

Q1が



20

からなる群より選択されるシクロアルキレニルである、本発明1034の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1036]

Q1がヘテロシクレニルである、本発明1001～1017もしくは1020～1030のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1037]

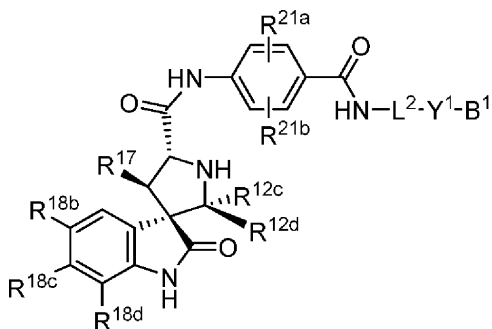
X1がX2であり；かつ

X2が-N(H)C(=O)-、-C(=O)N(H)-、-N(H)C(=O)N(H)-、-N(H)C(=O)O-、-OC(=O)N(H)-、-SO<sub>2</sub>-、-O-、-N(H)-、-SO<sub>2</sub>N(H)-、-N(H)SO<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-、-CH=CH-、および-C C-からなる群より選択される、本発明1001～1036のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

30

[本発明1038]

式VII：



VII

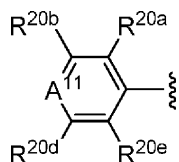
40

を有し、式中

R12cおよびR12dはそれらが結合している炭素原子と一緒にあって4員シクロアルキルまたは6員の置換されていてもよいシクロアルキルを形成し；

R17は

50



であり；

A11は-C(R20c)=であり；

R20a、R20b、およびR20cはそれぞれ水素であり；

R20dおよびR20eは独立して水素およびハロからなる群より選択され；

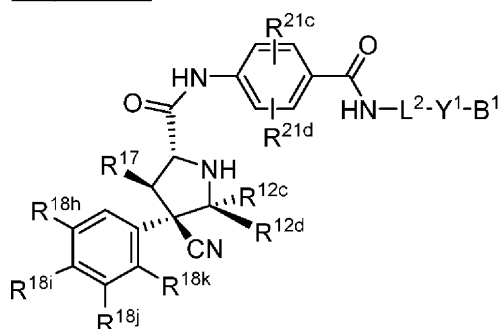
R18b、R18c、およびR18dはそれぞれ独立して水素およびハロからなる群より選択され；かつ

R21aおよびR21bはそれぞれ独立して水素、ハロ、C<sub>1</sub>~4アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシからなる群より選択される、

本発明1008の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1039]

式VIII：



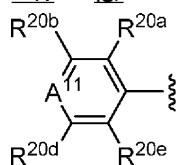
## VIII

を有し、式中

R12cおよびR12dは独立して水素および置換されていてもよいC<sub>1</sub>~8アルキルからなる群より選択されるか；または

R12cおよびR12dはそれらが結合している炭素原子と一緒になって4員シクロアルキルまたは6員の置換されていてもよいシクロアルキルを形成し；

R17は



であり；

A11は-C(R20c)=であり；

R20a、R20b、およびR20cはそれぞれ水素であり；

R20dおよびR20eは独立して水素およびハロからなる群より選択され；

R18h、R18i、R18j、およびR18kはそれぞれ独立して水素およびハロからなる群より選択され；かつ

R21cおよびR21dはそれぞれ独立して水素、ハロ、C<sub>1</sub>~4アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシからなる群より選択される、

本発明1016の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1040]

式X：

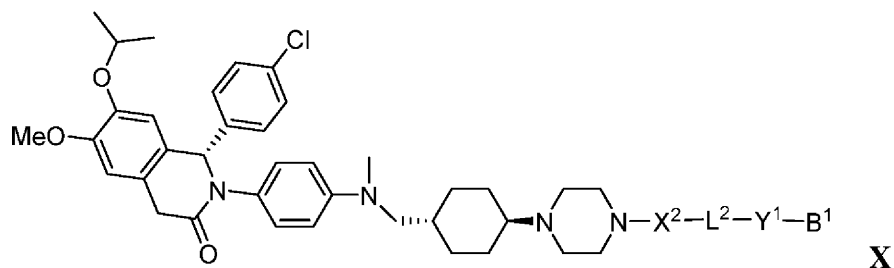
10

20

30

40

50



を有し、式中

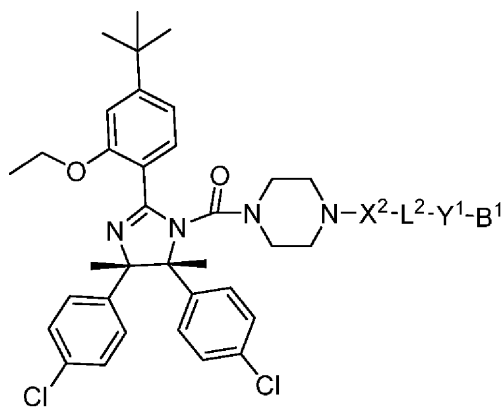
X<sup>2</sup>は-C(=O)-および-CH<sub>2</sub>-からなる群より選択される、

10

本発明1001の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1041]

式XI:



20

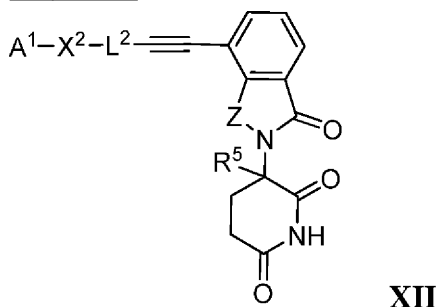
を有し、式中

X<sup>2</sup>は-C(=O)-および-CH<sub>2</sub>-からなる群より選択される、

本発明1001の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1042]

式XII:



30

を有し、式中

40

Zは-CH<sub>2</sub>および-C(=O)-からなる群より選択され；

R<sup>5</sup>は水素、メチル、およびフルオロからなる群より選択され；

X<sup>2</sup>は-N(H)C(=O)-、-C(=O)N(H)-、-C(=O)N(H)S(O)<sub>2</sub>-、-N(H)C(=O)N(H)-、-N(H)C(=O)O-、-OC(=O)N(H)-、-C(=O)-、-SO<sub>2</sub>-、-O-、-N(H)-、-SO<sub>2</sub>N(H)-、-N(H)SO<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-、-CH=CH-、および-C C-からなる群より選択され；かつ

L<sup>2</sup>はアルキレニルおよびヘテロアルキレニルからなる群より選択されるか；または

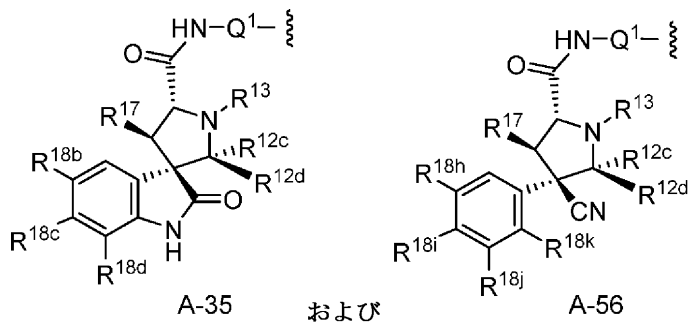
L<sup>2</sup>は存在しない、

本発明1001の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1043]

A<sup>1</sup>が

50

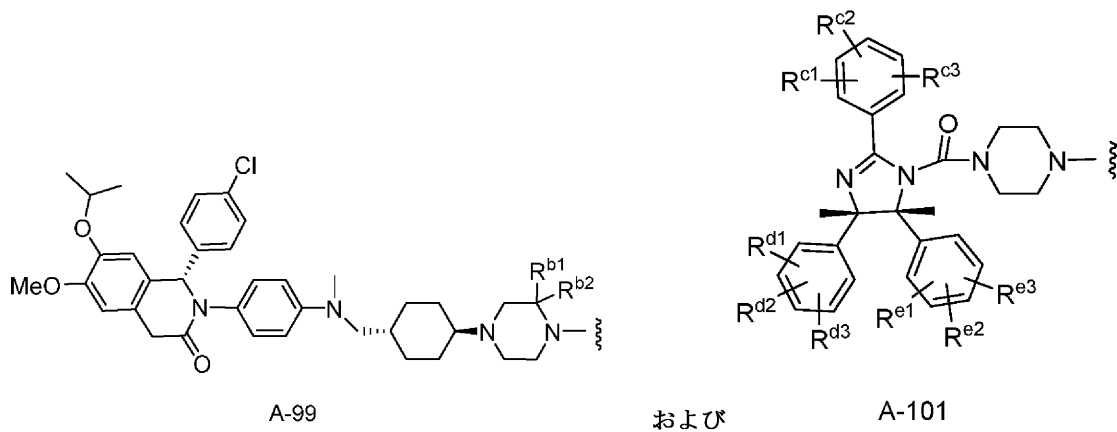


10

からなる群より選択される、本発明1042の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1044]

A1が

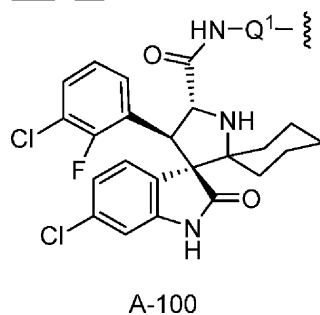


20

からなる群より選択される、本発明1042の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1045]

A1が



40

である、本発明1043の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1046]

L2がC<sub>1</sub> ~ 12アルキレニルである、本発明1001 ~ 1045のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1047]

L2が-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>-、および-CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>CH<sub>2</sub>-からなる群より選択される、本発明1046の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1048]

L2が-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、および-CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-からなる群より

50

選択される、本発明1047の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1049]

$L^2$ が3～12員ヘテロアルキレニルである、本発明1001～1045のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1050]

$L^2$ が $-(CH_2)_oO-(CH_2CH_2O)_p-(CH_2)_q-$ であり；

$o$ が1、2、または3であり；

$p$ が0、1、2、3、4、または5であり；かつ

$q$ が1、2、または3である、本発明1049の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

10

[本発明1051]

$L^2$ が

$-CH_2OCH_2CH_2-$ 、

$-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$ 、

$-CH_2O(CH_2CH_2O)CH_2CH_2-$ 、

$-CH_2O(CH_2CH_2O)_2CH_2CH_2-$ 、

$-CH_2O(CH_2CH_2O)_3CH_2CH_2-$ 、

$-CH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_6CH_2CH_2-$ 、

$-CH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_6CH_2CH_2-$ 、

$-CH_2CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2CH_2-$ 、

$-CH_2CH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_2CH_2CH_2CH_2-$ 、および

$-CH_2CH_2CH_2O(CH_2)_4OCH_2CH_2CH_2-$ からなる群より選択される、本発明1049の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

20

[本発明1052]

$L^2$ が $-A^4-(CH_2)_m-W-(CH_2)_n-$ であり；かつ

$A^4$ が存在しない、本発明1001～1041のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1053]

$L^2$ が $-(CH_2)_m-W-(CH_2)_u-O-(CH_2)_v-$ である、本発明1001～1041のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

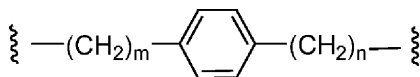
30

[本発明1054]

$W$ がフェニレニルである、本発明1001～1041、1052、もしくは1053の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

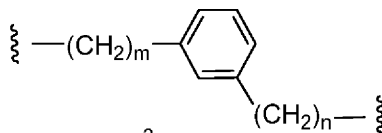
[本発明1055]

$L^2$ が



$L^2-1$

および



$L^2-2$

40

からなる群より選択されるフェニレニルである、本発明1054の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

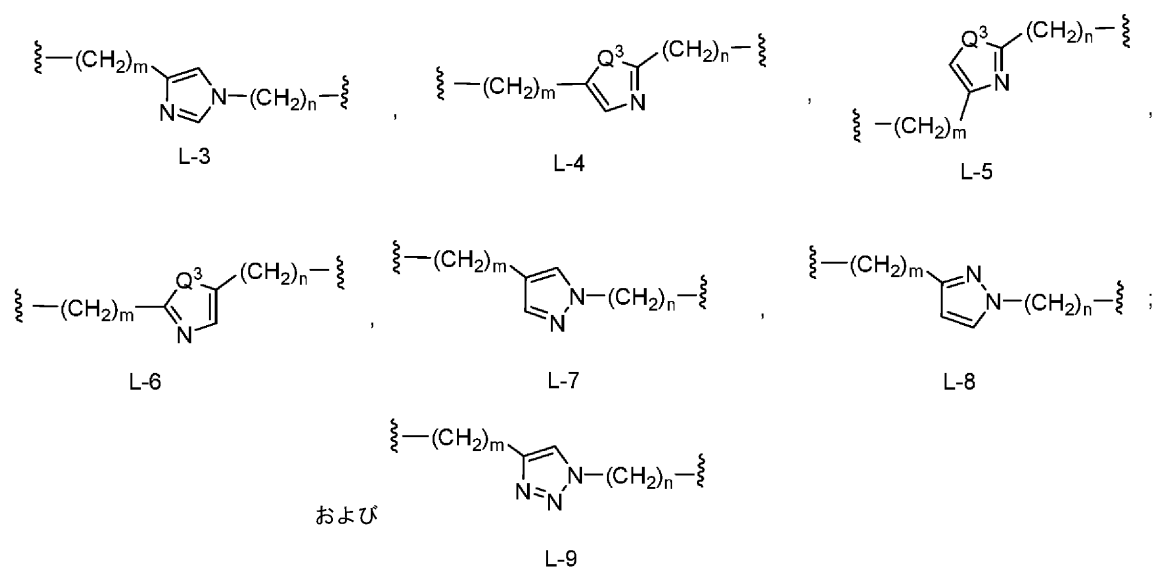
[本発明1056]

$W$ が5員ヘテロアリーレニルである、本発明1001～1041、1052、もしくは1053の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1057]

$L^2$ が

50



10

からなる群より選択される5員ヘテロアリーレニルであり；

$Q^3$ が-O-、-S-、および-N( $R^6$ )-からなる群より選択され；かつ

$R^6$ が水素およびC<sub>1</sub>~4アルキルからなる群より選択される、本発明1056の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

20

[本発明1058]

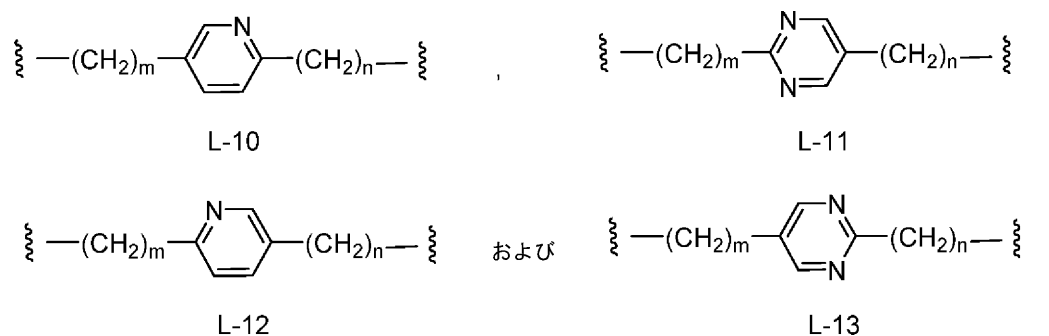
L<sub>2</sub>がL-7またはL-9である、本発明1057の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1059]

Wが6員ヘテロアリーレニルである、本発明1001~1041、1052、もしくは1053の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1060]

L<sub>2</sub>が



30

からなる群より選択される6員ヘテロアリーレニルである、本発明1059の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

40

[本発明1061]

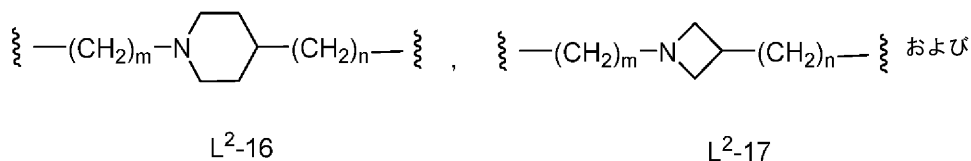
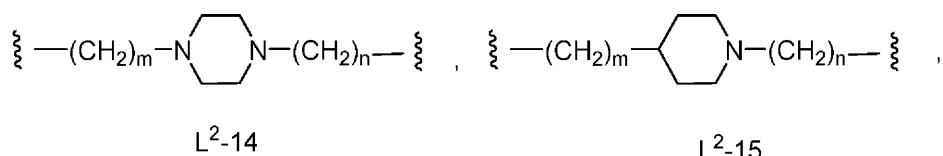
Wがヘテロシクレニルである、本発明1001~1041、1052、もしくは1053の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1062]

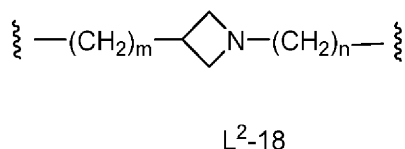
L<sub>2</sub>が

50





10



からなる群より選択される、本発明1061の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1063]

L<sup>2</sup>がL<sup>2</sup>-16またはL<sup>2</sup>-17である、本発明1062の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

20

[本発明1064]

mが0であり、かつnが0または1である、本発明1063の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1065]

mが1、2、または3であり、かつnが0または1である、本発明1063の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1066]

Y<sup>1</sup>が-C C-、-CH=CH-CH<sub>2</sub>-、-O-、および-N(H)-からなる群より選択されるかまたはY<sup>1</sup>が存在しない、本発明1001~1041もしくは1046~1065のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

30

[本発明1067]

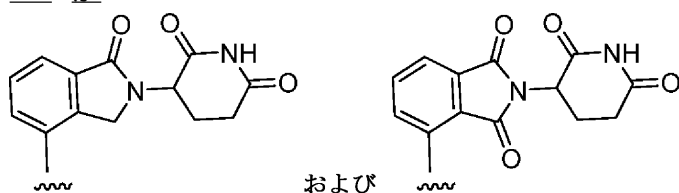
Y<sup>1</sup>が-C C-、-CH<sub>2</sub>-、および-N(H)-からなる群より選択される、本発明1066の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1068]

Y<sup>1</sup>が-C C-である、本発明1067の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1069]

B<sup>1</sup>が



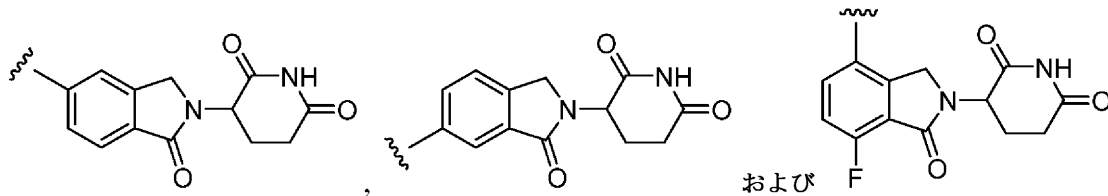
40

からなる群より選択される、本発明1001~1068のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1070]

B<sup>1</sup>が

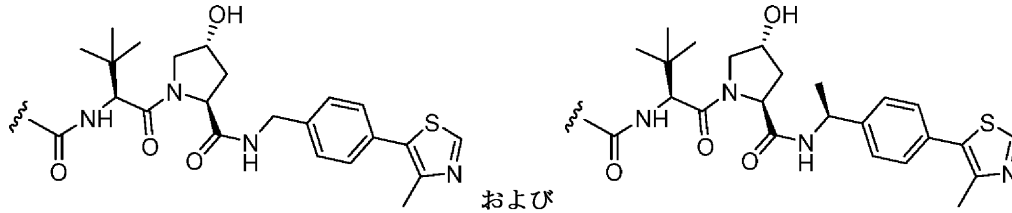
50



からなる群より選択される、本発明1001～1041もしくは1046～1068のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1071]

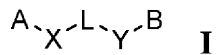
B.1が



からなる群より選択される、本発明1001～1041もしくは1046～1068のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1072]

式Iを有する化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物：



式中

Aは

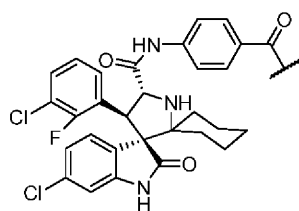
10

20

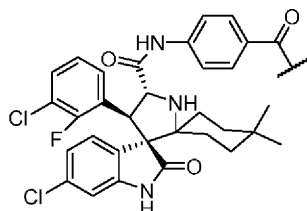
30

40

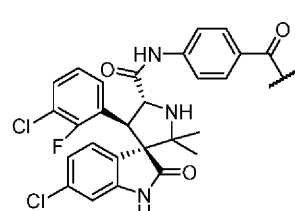
50



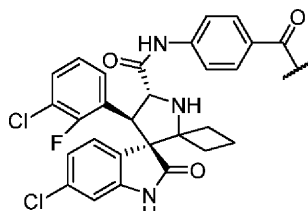
A-1



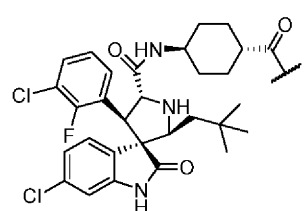
A-2



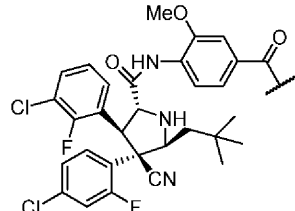
A-3



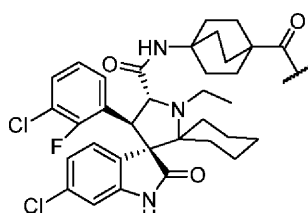
A-4



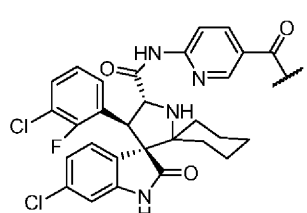
A-5



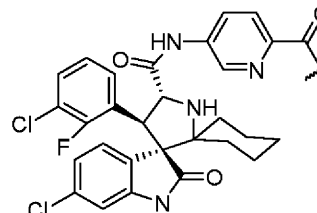
A-6



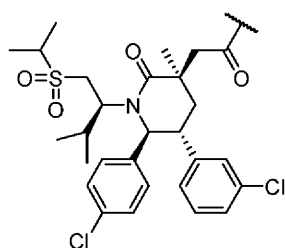
A-7



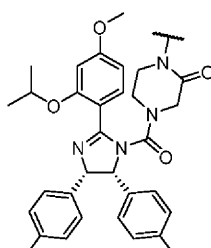
A-8



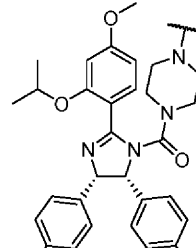
A-9



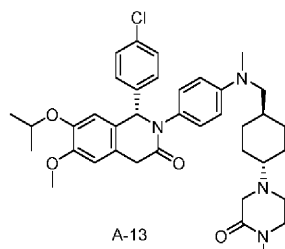
A-10



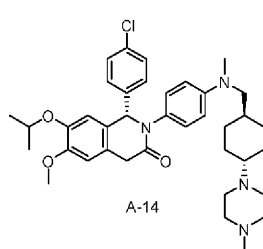
A-11



A-12

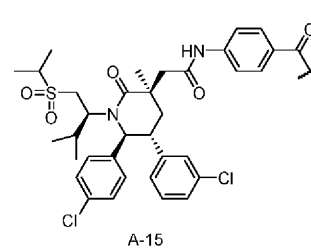


A-13



A-14

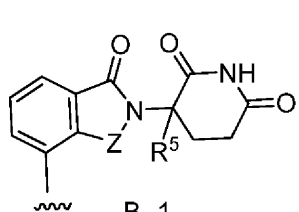
および



A-15

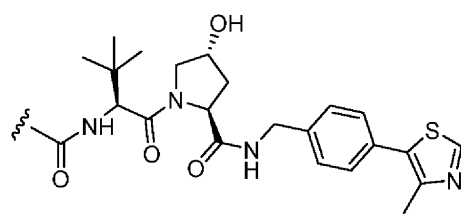
からなる群より選択され；

Bは



B-1

および



B-2

からなる群より選択され；

Xは-N(R<sup>2a</sup>)-、

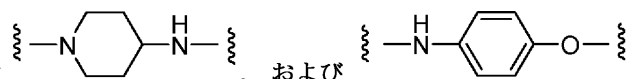
10

20

30

40

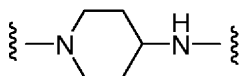
50



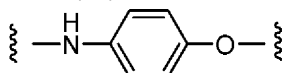
からなる群より選択されるか；または

Xは存在せず；

ここで



の-N(H)-はLに結合し、かつ



の-O-はLに結合し；

Lはアルキレニル、ヘテロアルキレニル、および-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-W-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-からなる群より選択され；

Wは置換されていてもよいフェニレニル、置換されていてもよい5員ヘテロアリーレニル、および置換されていてもよい6員ヘテロアリーレニルからなる群より選択され；

mは0、1、2、3、4、5、6、または7であり；

nは0、1、2、3、4、5、6、7、または8であり；

Yは-C C-、-O-、-N(R<sup>2b</sup>)-、-C(=O)N(R<sup>2c</sup>)-、-N(R<sup>2d</sup>)C(=O)CH<sub>2</sub>O-、および-N(R<sup>2e</sup>)C(=O)CH<sub>2</sub>N(R<sup>2f</sup>)-からなる群より選択されるか；または

Yは存在せず；

ここで-N(R<sup>2d</sup>)C(=O)CH<sub>2</sub>O-および-N(R<sup>2e</sup>)C(=O)CH<sub>2</sub>N(R<sup>2f</sup>)-のカルボキサミド窒素原子ならびに-C(=O)N(R<sup>2c</sup>)-の炭素原子はLに結合し；

R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>2c</sup>、R<sup>2d</sup>、R<sup>2e</sup>、およびR<sup>2f</sup>はそれぞれ独立して水素およびC<sub>1</sub>~4アルキルからなる群より選択され；

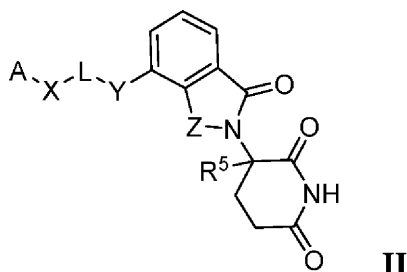
Zは-CH<sub>2</sub>-および-C(=O)-からなる群より選択され；かつ

R<sup>5</sup>は水素およびフルオロからなる群より選択されるが、

但し、BがB-2である場合にはYは存在しない。

[本発明1073]

式II



を有する、本発明1072の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1074]

R<sup>5</sup>が水素である、本発明1072もしくは1073の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1075]

Zが-CH<sub>2</sub>-である、本発明1072~1074のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1076]

Zが-C(=O)-である、本発明1072~1074のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1077]

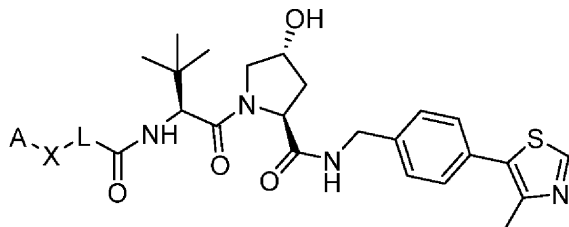
Yが-C C-、-O-、-N(H)-、-C(=O)N(H)-、-N(H)C(=O)CH<sub>2</sub>O-、および-N(H)C(=O)CH<sub>2</sub>N(H)-からなる群より選択される、本発明1072～1076のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1078]

Yが存在しない、本発明1072～1076のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1079]

式III



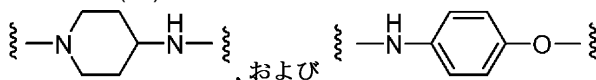
III

10

を有する、本発明1072の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1080]

Xが-N(H)-、



20

からなる群より選択される、本発明1072～1079のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1081]

LがC<sub>1</sub>～12アルキレニルである、本発明1072～1080のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1082]

Lが-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>-、および-CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>CH<sub>2</sub>-からなる群より選択される、本発明1081の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

30

[本発明1083]

Lが3～20員ヘテロアルキレニルである、本発明1072～1080のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1084]

Lが-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>O-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-および-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>O-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-からなる群より選択され；

oが2または3であり；

pが0、1、2、3、4、5、6、または7であり；

qが2または3であり；

rが2、3、または4であり；

sが3、4、または5であり；かつ

tが2または3である、本発明1083の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

40

[本発明1085]

Lが

-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、

-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、

-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、

-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、

50

[本発明1086]

[本發明1087]

10

Wが5員ヘテロアリーレニルである、本発明1086の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

Wが6員ヘテロアリーレニルである、本発明1086の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1090]

20

[本発明1091]

Lが



Q3が-O-, -S-, および-N(R6)-からなる群より選択され;かつ

R<sub>6</sub>が水素およびC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキルからなる群より選択される、本発明1088の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1092]

「**し**が」



からなる群より選択される、本発明1089の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1093]

AがA-1、A-2、A-3、A-4、A-5、A-6、A-7、A-8、およびA-9からなる群より選択される、本発明1072～1092のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

10

[本発明1094]

AがA-10およびA-15からなる群より選択される、本発明1072～1092のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1095]

AがA-11およびA-12からなる群より選択される、本発明1072～1092のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1096]

AがA-13およびA-14からなる群より選択される、本発明1072～1092のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

20

[本発明1097]

表1の化合物のうちの1つまたは複数より選択される、本発明1072の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1098]

表1A、表1B、または表1Cの化合物のうちの1つまたは複数より選択される、本発明1001の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1099]

本発明1001～1098のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物。

[本発明1100]

30

がん、慢性自己免疫障害、炎症性状態、増殖性障害、敗血症、またはウイルス感染症を有する患者を処置する方法であって、該患者に、本発明1001～1098のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量を投与する段階を含む、方法。

[本発明1101]

患者ががんを有する、本発明1100の方法。

[本発明1102]

がんが、表9のがんのうち任意の1種または複数種である、本発明1101の方法。

[本発明1103]

がんが、急性単球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、混合型白血病、NUT正中線がん、多発性骨髄腫、小細胞肺癌(SCLC)、神経芽細胞腫、バーキットリンパ腫、子宮頸がん、食道がん、卵巣がん、結腸直腸がん、前立腺がん、および乳がんからなる群より選択される、本発明1101の方法。

40

[本発明1104]

疾患または状態の処置において有用な第2の治療剤の治療有効量を投与する段階をさらに含む、本発明1100～1103のいずれかの方法。

[本発明1105]

がん、慢性自己免疫障害、炎症性状態、増殖性障害、敗血症、またはウイルス感染症の処置における使用のための、本発明1099の薬学的組成物。

[本発明1106]

50

がんの処置における使用のための、本発明1105の薬学的組成物。

[本発明1107]

がんが、表9のがんのうち任意の1種または複数種である、本発明1106の薬学的組成物。

[本発明1108]

がんが、急性単球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、混合型白血病、NUT正中線がん、多発性骨髄腫、小細胞肺がん(SCLC)、神経芽細胞腫、バーキットリンパ腫、子宮頸がん、食道がん、卵巣がん、結腸直腸がん、前立腺がん、および乳がんからなる群より選択される、本発明1106の薬学的組成物。

[本発明1109]

がん、慢性自己免疫障害、炎症性状態、増殖性障害、敗血症、またはウイルス感染症の処置における使用のための、本発明1001~1098のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

10

[本発明1110]

がんの処置における使用のための、本発明1109の化合物。

[本発明1111]

がんが、表9のがんのうち任意の1種または複数種である、本発明1110の化合物。

[本発明1112]

がんが、急性単球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、混合型白血病、NUT正中線がん、多発性骨髄腫、小細胞肺がん(SCLC)、神経芽細胞腫、バーキットリンパ腫、子宮頸がん、食道がん、卵巣がん、結腸直腸がん、前立腺がん、および乳がんからなる群より選択される、本発明1110の化合物。

20

[本発明1113]

がん、慢性自己免疫障害、炎症性状態、増殖性障害、敗血症、またはウイルス感染症の処置用の医薬の製造のための、本発明1001~1098のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用。

[本発明1114]

がんの処置のための、本発明1113の使用。

[本発明1115]

がんが、表9のがんのうち任意の1種または複数種である、本発明1114の使用。

[本発明1116]

がんが、急性単球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、混合型白血病、NUT正中線がん、多発性骨髄腫、小細胞肺がん(SCLC)、神経芽細胞腫、バーキットリンパ腫、子宮頸がん、食道がん、卵巣がん、結腸直腸がん、前立腺がん、および乳がんからなる群より選択される、本発明1114の使用。

30

[本発明1117]

本発明1001~1098のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、がん、慢性自己免疫障害、炎症性状態、増殖性障害、敗血症、またはウイルス感染症を有する患者に、該化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与するための説明書とを含む、キット。

[本発明1118]

患者ががんを有する、本発明1117のキット。

40

[本発明1119]

がんが、表9のがんのうち任意の1種または複数種である、本発明1118のキット。

[本発明1120]

がんが、急性単球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、混合型白血病、NUT正中線がん、多発性骨髄腫、小細胞肺がん(SCLC)、神経芽細胞腫、バーキットリンパ腫、子宮頸がん、食道がん、卵巣がん、結腸直腸がん、前立腺がん、および乳がんからなる群より選択される、本発明1118のキット。

[本発明1121]

1つまたは複数のさらなる治療剤をさらに含む、本発明1117~1120のいずれかのキッ

50



ト。

上記の概要および以下の詳細な説明はいずれも例示的および説明的なものに過ぎず、請求項に係る発明の限定ではないと理解されたい。

【図面の簡単な説明】

【0022】

【図1】化合物番号15および化合物番号22が、RS4;11細胞株においてMDM2の分解およびp53の活性化を誘導することを示す図である。

【図2】化合物番号15および化合物番号22が、MV-4-11細胞株においてMDM2の分解およびp53の活性化を誘導することを示す図である。

【図3】化合物番号15および化合物番号22が、代表的なp53標的遺伝子であるp21のmRNAレベルを上昇させることを示す棒グラフである。

10

【図4】化合物番号15および化合物番号22が代表的なp53標的遺伝子であるPUMAのmRNAレベルを上昇させることを示す棒グラフである。

【図5】化合物番号15および化合物番号22が、代表的なp53標的遺伝子であるBAXのmRNAレベルを上昇させることを示す棒グラフである。

【図6】化合物番号14、化合物番号15、および化合物番号22によるMDM2の分解が、プロテアソーム依存的であることを示す図である。

【図7】化合物番号14、化合物番号15、および化合物番号22によるMDM2の分解が、セレブロン(CRBN)依存的であることを示す図である。

【図8】細胞増殖阻害活性が、p53依存的であることを示す図である。

20

【発明を実施するための形態】

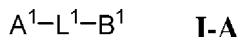
【0023】

発明の詳細な説明

開示の化合物はMDM2の分解を促進するヘテロ二官能性化合物である。

【0024】

1つの態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物



およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中

A<sup>1</sup>はMDM2阻害剤の一価の基であり；

30

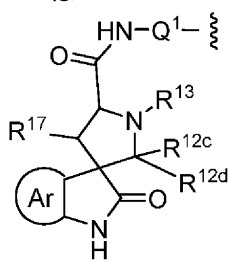
L<sup>1</sup>はリンカーであり；かつ

B<sup>1</sup>はE3ユビキチンリガーゼタンパク質に対するリガンドの一価の基である。

【0025】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中

A<sup>1</sup>は



40

であり、

R<sup>12c</sup>およびR<sup>12d</sup>は独立して水素および置換されていてもよいC<sub>1</sub>~8アルキルからなる群より選択されるか；または

R<sup>12c</sup>およびR<sup>12d</sup>はそれらが結合している炭素原子と一緒に4~8員の置換されていてもよいシクロアルキルまたは4~8員の置換されていてもよいヘテロ環を形成し；

R<sup>13</sup>は水素、置換されていてもよいC<sub>1</sub>~6アルキル、およびヘテロアルキルからなる群よ

50

り選択され；

R<sup>17</sup>は置換されていてもよいアリールおよび置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；

Q<sup>1</sup>はアルキレニル、アリーレニル、例えばフェニレニル、ヘテロアリーレニル、シクロアルキレニル、およびヘテロシクレニルからなる群より選択され；かつ

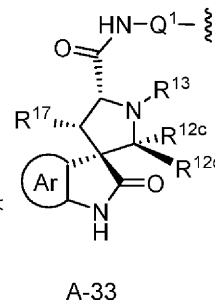
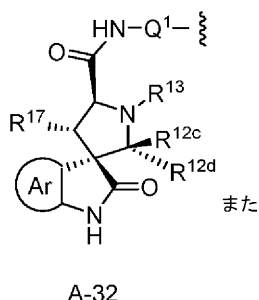
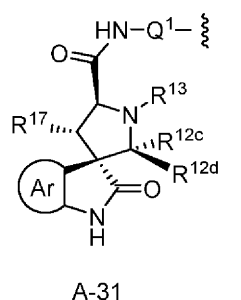
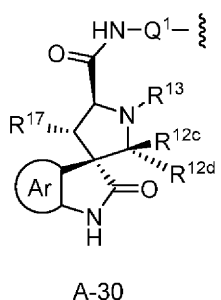
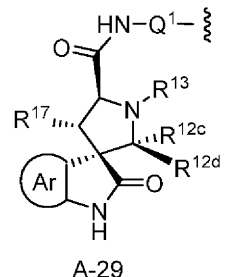
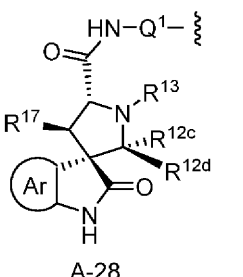
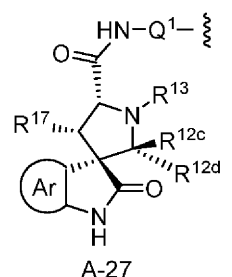
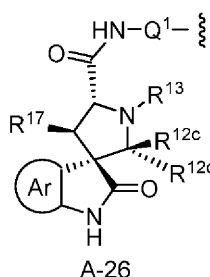
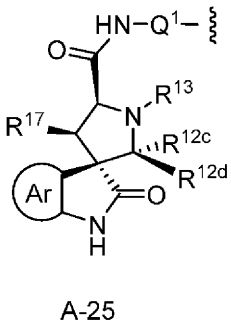
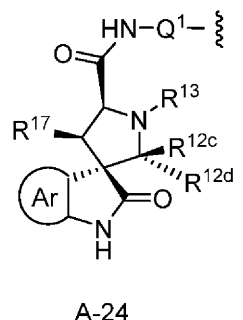
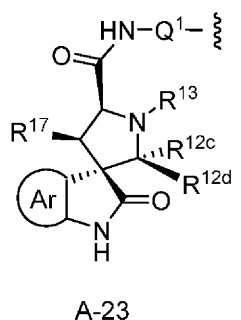
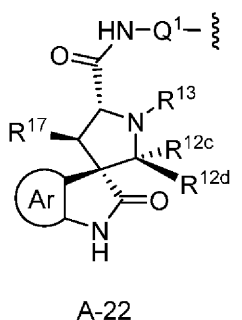
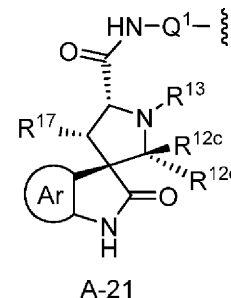
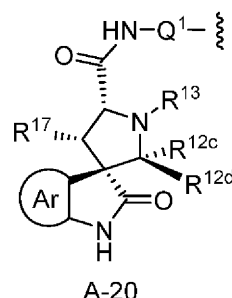
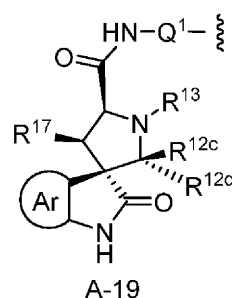
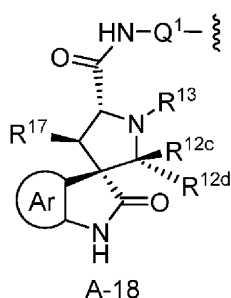


は縮合した置換されていてもよいフェニル、縮合した置換されていてもよいチエニル、縮合した置換されていてもよいピリジル、または縮合した置換されていてもよいピリミジル基である。

【0026】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中

A<sup>1</sup>は



10

20

30

40

50

であり、  
かつR<sup>12c</sup>、R<sup>12d</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>17</sup>、Q<sup>1</sup>、および

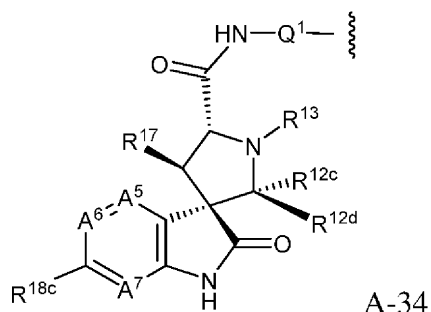


はA-17に関連して規定した通りである。

【0027】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中

A<sup>1</sup>は



であり；

A<sup>5</sup>は-C(R<sup>18a</sup>)=および-N=からなる群より選択され；

A<sup>6</sup>は-C(R<sup>18b</sup>)=および-N=からなる群より選択され；

A<sup>7</sup>は-C(R<sup>18d</sup>)=および-N=からなる群より選択され；

R<sup>18a</sup>、R<sup>18b</sup>、R<sup>18c</sup>、およびR<sup>18d</sup>はそれぞれ独立して水素、ハロ、C<sub>1</sub>～4アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシからなる群より選択され；かつ  
R<sup>12c</sup>、R<sup>12d</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>17</sup>、およびQ<sup>1</sup>はA-17に関連して規定した通りである。

【0028】

別の態様では、開示の化合物は、式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中A<sup>1</sup>はA-34であり、A<sup>5</sup>は-N=であり、A<sup>6</sup>は-C(R<sup>18b</sup>)=であり、かつA<sup>7</sup>は-C(R<sup>18d</sup>)=である。

【0029】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中A<sup>1</sup>はA-34であり、A<sup>5</sup>はC(R<sup>18a</sup>)=であり、A<sup>6</sup>は-N=であり、かつA<sup>7</sup>は-C(R<sup>18d</sup>)=である。

【0030】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中A<sup>1</sup>はA-34であり、A<sup>5</sup>は-C(R<sup>18a</sup>)=であり、A<sup>6</sup>は-C(R<sup>18b</sup>)=であり、かつA<sup>7</sup>は-N=である。

【0031】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中A<sup>1</sup>はA-34であり、A<sup>5</sup>は-C(R<sup>18a</sup>)=であり、A<sup>6</sup>は-N=であり、かつA<sup>7</sup>は-N=である。

【0032】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中

A<sup>1</sup>は

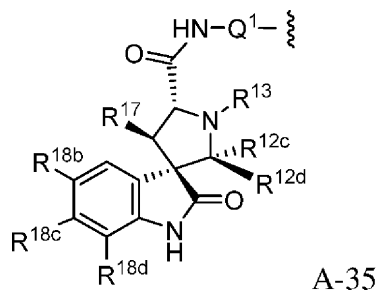
10

20

30

40

50



であり；

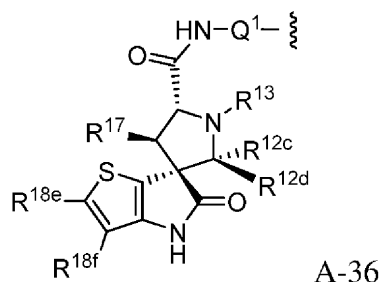
R18b、R18c、およびR18dはA-34に関連して規定した通りであり；かつ

R12c、R12d、R13、R17、およびQ1はA-17に関連して規定した通りである。

【0033】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中

A1は



であり、

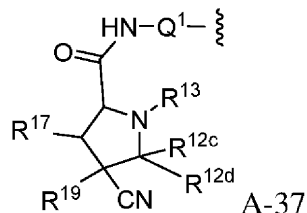
R18eおよびR18dは独立して水素、ハロ、C1~4アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシからなる群より選択され；かつ

R12c、R12d、R13、R17、およびQ1はA-17に関連して規定した通りである。

【0034】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中

A1は



であり

R19は置換されていてもよいアリールおよび置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；かつ

R12c、R12d、R13、R17、およびQ1はA-17に関連して規定した通りである。

【0035】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中

A1は

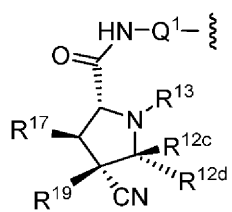
10

20

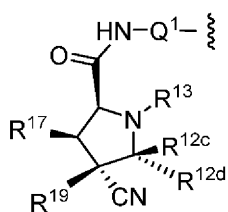
30

40

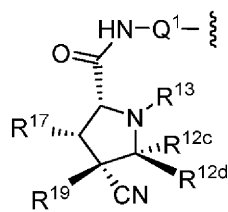
50



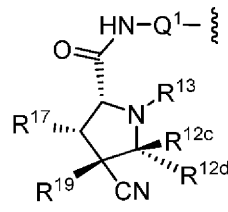
A-38



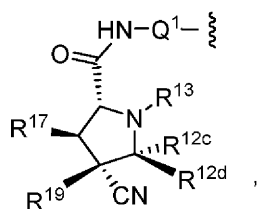
A-39



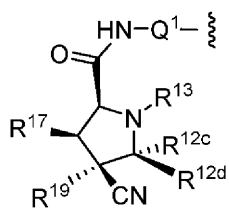
A-40



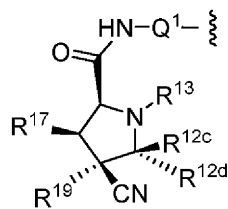
A-41



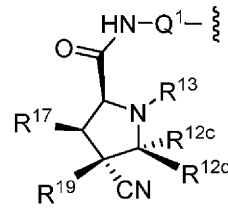
A-42



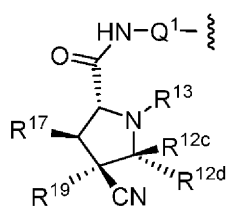
A-43



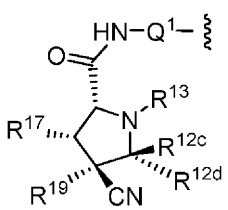
A-44



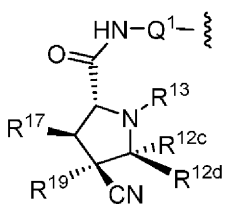
A-45



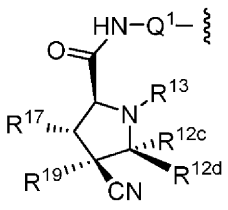
A-46



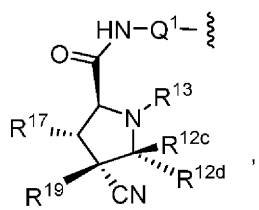
A-47



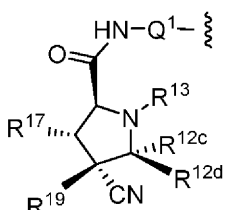
A-48



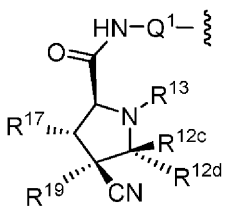
A-49



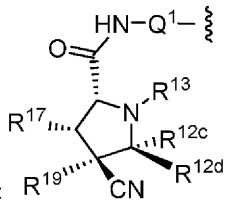
A-50



A-51



A-52



A-53

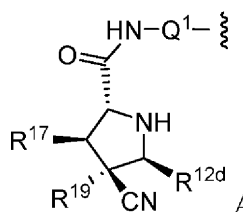
であり、

ここでR12c、R12d、R13、R17、R19、およびQ1はA-37に関連して規定した通りである。

【 0 0 3 6 】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中

A1は



A-54

であり；かつ

R12d、R17、R19、およびQ1はA-37に関連して規定した通りである。

【 0 0 3 7 】

10

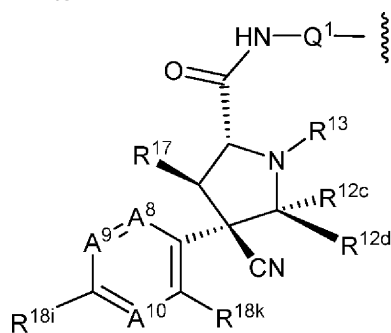
20

30

40

50

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中  
A<sup>1</sup>は



A-55

10

であり；

A<sup>8</sup>は-C(R<sup>18g</sup>)=および-N=からなる群より選択され；

A<sup>9</sup>は-C(R<sup>18h</sup>)=および-N=からなる群より選択され；

A<sup>10</sup>は-C(R<sup>18j</sup>)=および-N=からなる群より選択され；

R<sup>18g</sup>、R<sup>18h</sup>、R<sup>18i</sup>、R<sup>18j</sup>、およびR<sup>18k</sup>はそれぞれ独立して水素、ハロ、C<sub>1</sub>~4アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシからなる群より選択され；かつR<sup>12c</sup>、R<sup>12d</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>17</sup>、およびQ<sup>1</sup>はA-37に関連して規定した通りである。

20

#### 【0038】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中A<sup>1</sup>はA-55であり、A<sup>8</sup>は-N=であり、A<sup>9</sup>は-C(R<sup>18h</sup>)=であり、かつA<sup>10</sup>は-C(R<sup>18j</sup>)=である。

#### 【0039】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中A<sup>1</sup>はA-55であり、A<sup>8</sup>はC(R<sup>18g</sup>)=であり、A<sup>9</sup>は-N=であり、かつA<sup>10</sup>は-C(R<sup>18j</sup>)=である。

#### 【0040】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中A<sup>1</sup>はA-55であり、A<sup>8</sup>は-C(R<sup>18g</sup>)=であり、A<sup>9</sup>は-C(R<sup>18h</sup>)=であり、かつA<sup>10</sup>は-N=である。

30

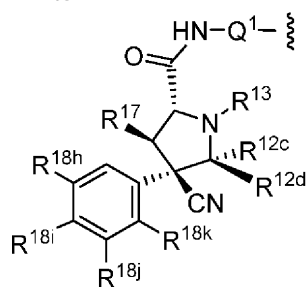
#### 【0041】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中A<sup>1</sup>はA-55であり、A<sup>8</sup>は-C(R<sup>18g</sup>)=であり、A<sup>9</sup>は-N=であり、かつA<sup>10</sup>は-N=である。

#### 【0042】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中  
A<sup>1</sup>は

40



A-56

であり；かつ

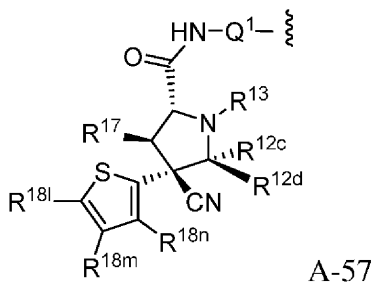
50

R12c、R12d、R13、R17、R18h、R18i、R18j、R18k、およびQ1はA-55に関連して規定した通りである。

【0043】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中

A1は



10

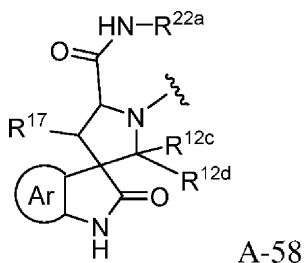
であり、

R18l、R18m、およびR18nはそれぞれ独立して水素、ハロ、C<sub>1</sub>~4アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシからなる群より選択され；かつ  
R12c、R12d、R13、R17、およびQ1はA-37に関連して規定した通りである。

【0044】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中

A1は



30

であり；

R22aは置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロ環、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；かつ

R12c、R12d、R17、および



はA-17に関連して規定した通りである。

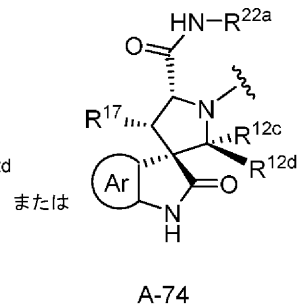
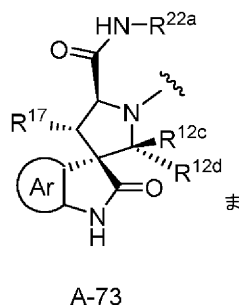
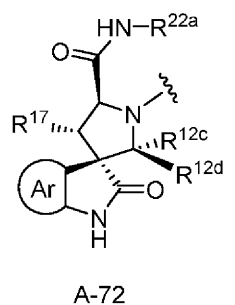
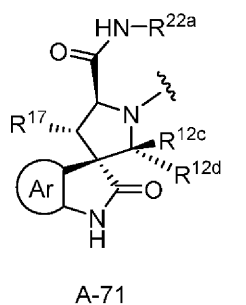
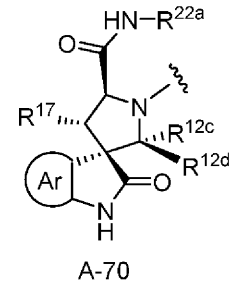
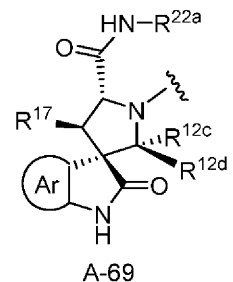
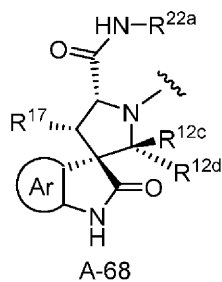
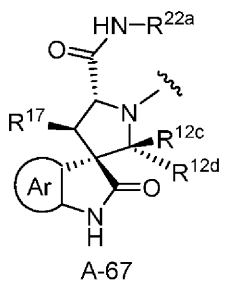
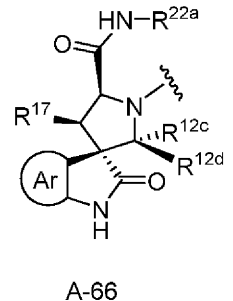
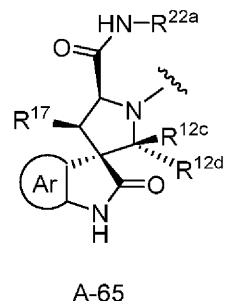
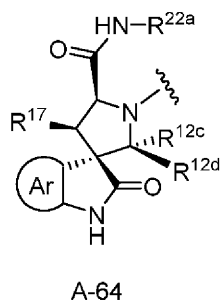
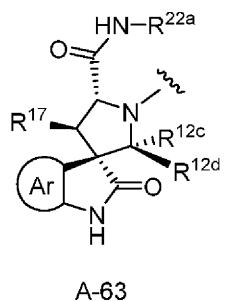
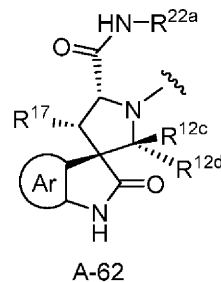
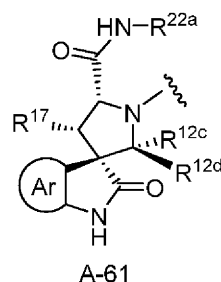
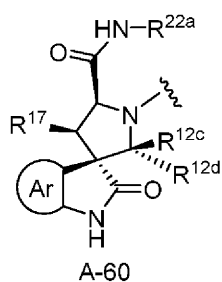
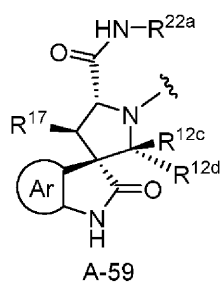
40

【0045】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中

A1は

50



であり

ここでR12c、R12d、R17、R22a、および



はA-58に関連して規定した通りである。

【 0 0 4 6 】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中

A<sup>1</sup>は

10

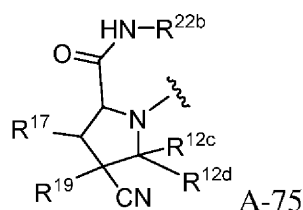
20

30

40

50





であり、

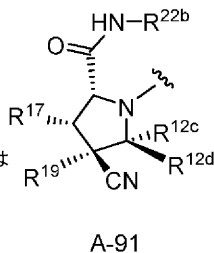
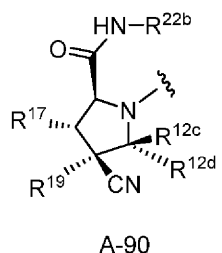
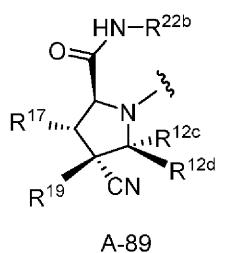
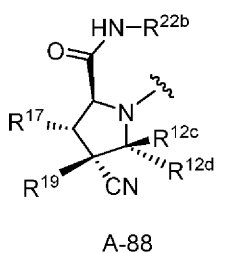
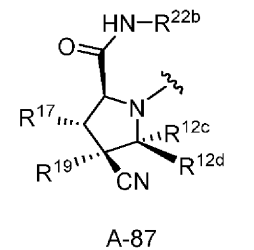
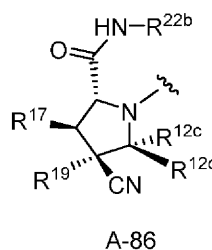
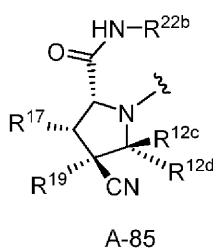
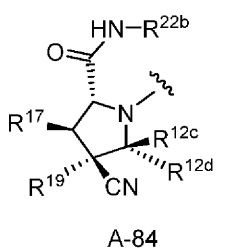
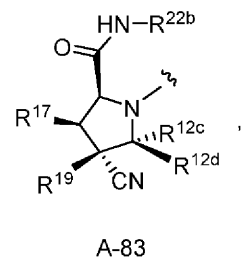
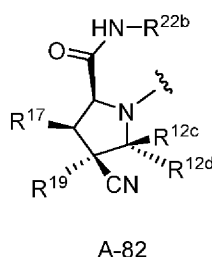
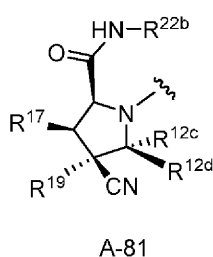
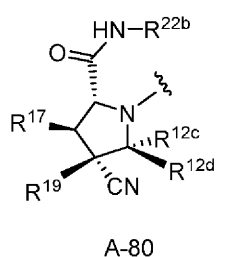
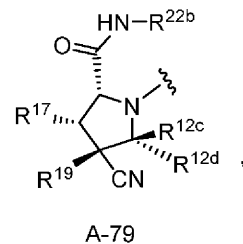
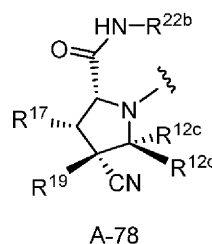
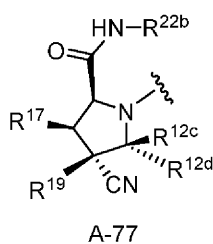
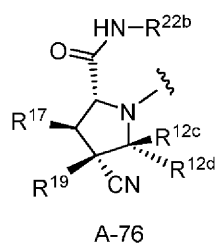
R<sup>22b</sup>は置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロ環、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；かつ

R<sup>12c</sup>、R<sup>12d</sup>、R<sup>17</sup>、およびR<sup>19</sup>はA-37に関連して規定した通りである。

【0047】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中

A<sup>1</sup>は



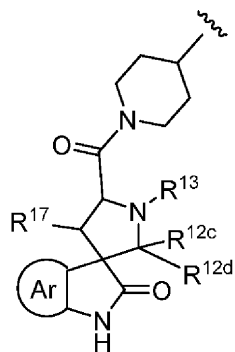
であり、

R<sup>12c</sup>、R<sup>12d</sup>、R<sup>17</sup>、R<sup>19</sup>、およびR<sup>22b</sup>はA-75に関連して規定した通りである。

## 【 0 0 4 8 】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中

A<sup>1</sup>は



10

であり、かつR<sup>12c</sup>、R<sup>12d</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>17</sup>、および



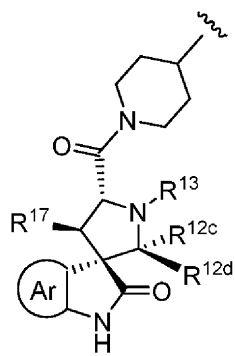
はA-17に関連して規定した通りである。

20

## 【 0 0 4 9 】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中

A<sup>1</sup>は



30

であり、かつR<sup>12c</sup>、R<sup>12d</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>17</sup>、および



はA-17に関連して規定した通りである。

40

## 【 0 0 5 0 】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中A<sup>1</sup>はA-17、A-18、A-19、A-20、A-21、A-22、A-23、A-24、A-25、A-26、A-27、A-28、A-29、A-30、A-31、A-32、A-33、A-34、A-35、A-46、A-37、A-38、A-39、A-40、A-41、A-42、A-43、A-44、A-45、A-46、A-47、A-48、A-49、A-50、A-51、A-52、A-53、A-54、A-55、A-56、A-57、A-58、A-59、A-60、A-61、A-62、A-63、A-64、A-65、A-66、A-67、A-68、A-69、A-70、A-71、A-72、A-73、A-74、A-75、A-76、A-77、A-78、A-79、A-80、A-81、A-82、A-83、A-84、A-85、A-86、A-87、A-88、A-89、A-90、A-91、A-92、またはA-93のいずれか1つまたは複数である、すなわちA<sup>1</sup>はA-17～A-93のいずれか1つまたは複数で

50

ある。

【 0 0 5 1 】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中A<sup>1</sup>はA-28、A-48、A-69、A-86、およびA-93からなる群より選択される。

【 0 0 5 2 】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中A<sup>1</sup>はA-28、A-48、A-69、およびA-86からなる群より選択される。

【 0 0 5 3 】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中A<sup>1</sup>はA-28およびA-48からなる群より選択される。

【 0 0 5 4 】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中A<sup>1</sup>はA-69およびA-86からなる群より選択される。

【 0 0 5 5 】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中A<sup>1</sup>はA-1 ~ A-16(下記)からなる群より選択される。

【 0 0 5 6 】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中A<sup>1</sup>はA-1 ~ A-93からなる群より選択される。

【 0 0 5 7 】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中A<sup>1</sup>はA-1 ~ A-91からなる群より選択される。

【 0 0 5 8 】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中A<sup>1</sup>はA-92およびA-93からなる群より選択される。

【 0 0 5 9 】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中A<sup>1</sup>はA-17 ~ A-93からなる群より選択される。

【 0 0 6 0 】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中A<sup>1</sup>はA-17 ~ A-91からなる群より選択される。

【 0 0 6 1 】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中A<sup>1</sup>はA-17 ~ A-36からなる群より選択される。

【 0 0 6 2 】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中A<sup>1</sup>はA-37 ~ A-57からなる群より選択される。

【 0 0 6 3 】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中A<sup>1</sup>はA-58 ~ A-91からなる群より選択される。

【 0 0 6 4 】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中A<sup>1</sup>はA-10、A-11、A-15、A-28、A-48、A-69、A-86、A-93、A-98、A-99、およびA-101からなる群より選択される。

【 0 0 6 5 】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中A<sup>1</sup>はA-35、A-56、A-99、A-100、およびA-101からなる群より選択される。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 6 6 】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中

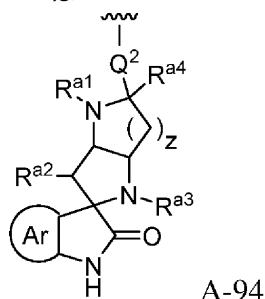
A<sup>1</sup>はA-17～A-93のいずれか1つまたは複数であり；かつ

R<sup>17</sup>は置換されていてもよいアリールである。別の態様では、任意の置換基はフルオロまたはクロロである。

## 【 0 0 6 7 】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中

A<sup>1</sup>は



10

であり

R<sup>a1</sup>は水素および置換されていてもよいC<sub>1</sub>～6アルキルからなる群より選択され；

R<sup>a2</sup>は置換されていてもよいアリールおよび置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；

R<sup>a3</sup>は水素、置換されていてもよいC<sub>1</sub>～6アルキル、およびアラルキルからなる群より選択され；

R<sup>a4</sup>は水素および置換されていてもよいC<sub>1</sub>～6アルキルからなる群より選択され；

Q<sup>2</sup>はアルキレニル、アリーレニル、例えばフェニレニル、ヘテロアリーレニル、シクロアルキレニル、およびヘテロシクレニルからなる群より選択され；

zは1、2、または3であり；かつ



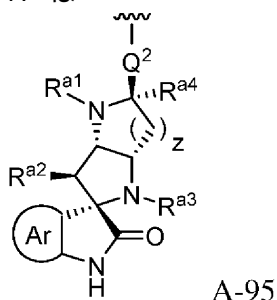
30

は縮合した置換されていてもよいフェニル、縮合した置換されていてもよいチエニル、縮合した置換されていてもよいピリジル、または縮合した置換されていてもよいピリミジル基である。

## 【 0 0 6 8 】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中

A<sup>1</sup>は



40

であり、かつR<sup>a1</sup>、R<sup>a2</sup>、R<sup>a3</sup>、R<sup>a4</sup>、Q<sup>2</sup>、zおよび

50

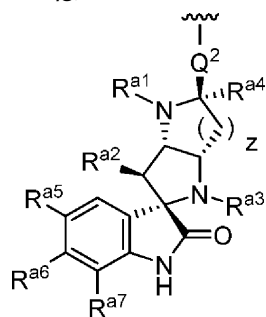


はA-94に関連して規定した通りである。

【 0 0 6 9 】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中

A<sup>1</sup>は



A-96

10

であり

Ra5、Ra6、およびRa7はそれぞれ独立して水素およびハロ、例えばフルオロまたはクロロからなる群より選択され；かつ

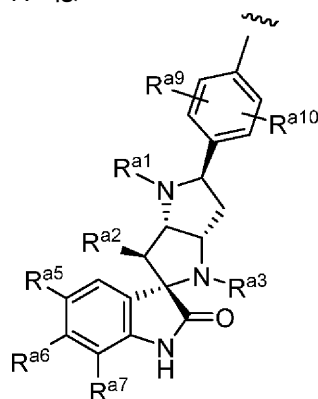
20

Ra1、Ra2、Ra3、Ra4、Q2、およびzはA-94に関連して規定した通りである。

【 0 0 7 0 】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中

A<sup>1</sup>は



A-97

30

であり

Ra9およびRa10は独立して水素、ハロ、C<sub>1</sub>~4アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシからなる群より選択され；かつ

40

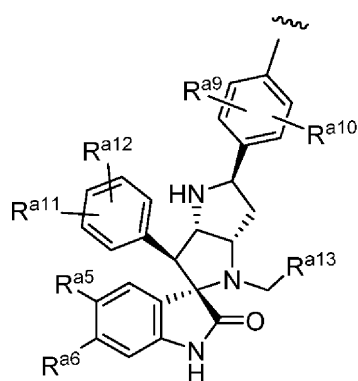
Ra1、Ra2、Ra3、Ra5、Ra6、およびRa7はA-94に関連して規定した通りである。

【 0 0 7 1 】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中

A<sup>1</sup>は

50



A-98

10

であり

R<sup>a5</sup>、R<sup>a6</sup>、R<sup>a11</sup>、およびR<sup>a12</sup>はそれぞれ独立して水素およびハロからなる群より選択され；

R<sup>a9</sup>およびR<sup>a10</sup>は独立して水素、ハロ、C<sub>1</sub>～4アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシからなる群より選択され；かつ

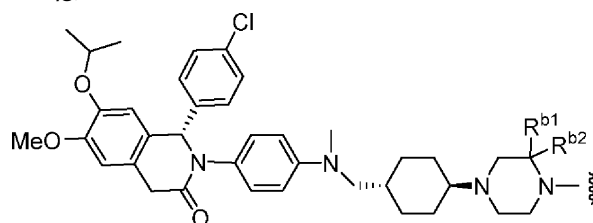
R<sup>a13</sup>は水素、C<sub>1</sub>～4アルキル、およびC<sub>3</sub>～8シクロアルキルからなる群より選択される。

【0072】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中

20

A<sup>1</sup>は



A-99

であり、

R<sup>b1</sup>およびR<sup>b2</sup>はそれぞれ水素であるか；または

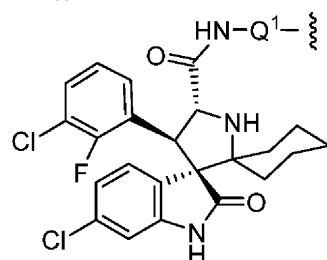
30

R<sup>b1</sup>およびR<sup>b2</sup>は一緒になってカルボニル、すなわち-C(=O)-基を形成する。

【0073】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中

A<sup>1</sup>は



A-100

40

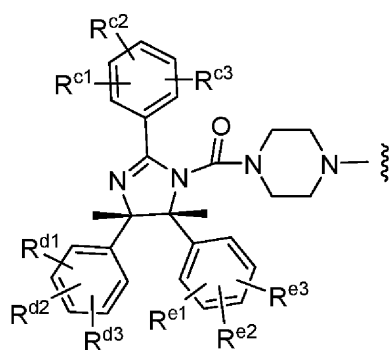
であり、ここでQ<sup>1</sup>はアルキレニル、フェニレニル、ヘテロアリーレニル、シクロアルキレニル、およびヘテロシクレニルからなる群より選択される。

【0074】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中

A<sup>1</sup>は

50



A-101

10

であり、

Rc1、Rc2、Rc3、Rd1、Rd2、Rd3、Re1、Re2、およびRe3はそれぞれ独立して水素、ハロ、C<sub>1</sub>~6アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシからなる群より選択される。

【0075】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中

A<sup>1</sup>はA-17~A-93のいずれか1つまたは複数であり；かつ

R<sup>17</sup>は置換されていてもよいヘテロアリールである。別の態様では、任意の置換基はフルオロまたはクロロである。

20

【0076】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中

A<sup>1</sup>はA-94~A-97のいずれか1つまたは複数であり；かつ

Ra<sup>2</sup>は置換されていてもよいヘテロアリールである。別の態様では、任意の置換基はフルオロまたはクロロである。

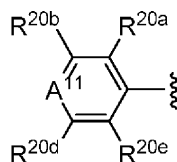
【0077】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中

A<sup>1</sup>はA-17~A-93のいずれか1つまたは複数であり；

30

R<sup>17</sup>は



であり；

A<sup>11</sup>は-C(R<sup>20c</sup>)=および-N=からなる群より選択され；かつ

R<sup>20a</sup>、R<sup>20b</sup>、R<sup>20c</sup>、R<sup>20d</sup>、およびR<sup>20e</sup>はそれぞれ独立して水素、ハロ、C<sub>1</sub>~4アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシからなる群より選択される。別の態様では、A<sup>11</sup>は-C(R<sup>20c</sup>)=である。別の態様では、A<sup>11</sup>は-N=である。

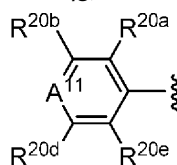
40

【0078】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中

A<sup>1</sup>はA-94~A-97のいずれか1つまたは複数であり；

Ra<sup>2</sup>は



50

であり；

A<sup>11</sup>は-C(R<sup>20c</sup>)=および-N=からなる群より選択され；かつ

R<sup>20a</sup>、R<sup>20b</sup>、R<sup>20c</sup>、R<sup>20d</sup>、およびR<sup>20e</sup>はそれぞれ独立して水素、ハロ、C<sub>1</sub>~4アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシからなる群より選択される。別の態様では、A<sup>11</sup>は-C(R<sup>20c</sup>)=である。別の態様では、A<sup>11</sup>は-N=である。

【0079】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中

A<sup>1</sup>はA-17~A-93のいずれか1つまたは複数であり；

R<sup>12c</sup>は水素であり；かつ

R<sup>12d</sup>はC<sub>1</sub>~8アルキルである。

10

【0080】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中

A<sup>1</sup>はA-17~A-93のいずれか1つまたは複数であり；かつ

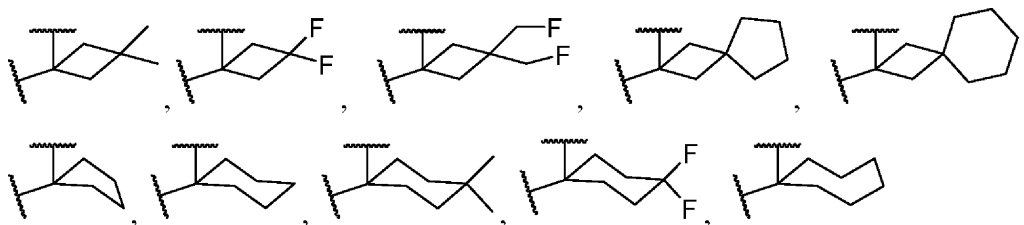
R<sup>12c</sup>およびR<sup>12d</sup>は独立してC<sub>1</sub>~8アルキルより選択され、例えば、R<sup>12c</sup>はメチルでありR<sup>12d</sup>はエチルであるか、R<sup>12c</sup>はメチルでありR<sup>12d</sup>はメチルであるか、R<sup>12c</sup>はエチルでありR<sup>12d</sup>はエチルであるか、R<sup>12c</sup>はプロピルでありR<sup>12d</sup>はプロピルである。

【0081】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中

A<sup>1</sup>はA-17~A-93のいずれか1つまたは複数であり；かつ

R<sup>12c</sup>およびR<sup>12d</sup>はそれらが結合している炭素原子と一緒に becoming 4~8員の置換されていてもよいシクロアルキルを形成し、例えば、R<sup>12c</sup>およびR<sup>12d</sup>は一緒になって



30

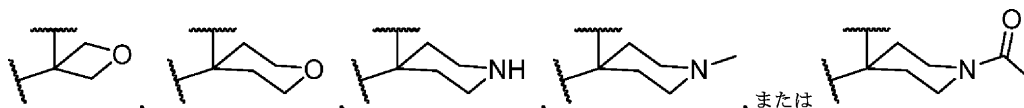
を表す。

【0082】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中

A<sup>1</sup>はA-17~A-93のいずれか1つまたは複数であり；かつ

R<sup>12c</sup>およびR<sup>12d</sup>はそれらが結合している炭素原子と一緒に becoming 4~8員の置換されていてもよいヘテロ環を形成し、例えば、R<sup>12c</sup>およびR<sup>12d</sup>は一緒になって



40

を表す。

【0083】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中

A<sup>1</sup>はA-17~A-57、A-92、またはA-93のいずれか1つまたは複数であり；かつ

R<sup>13</sup>は水素である。

【0084】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩ま

50



たは溶媒和物であり、式中

A<sup>1</sup>はA-17～A-57またはA-100のいずれか1つまたは複数であり；かつ

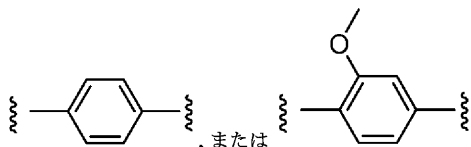
Q<sup>1</sup>はアルキレニルである。

【0085】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中

A<sup>1</sup>はA-17～A-57またはA-100のいずれか1つまたは複数であり；かつ

Q<sup>1</sup>はフェニレニルであり、例えばQ<sup>1</sup>は



10

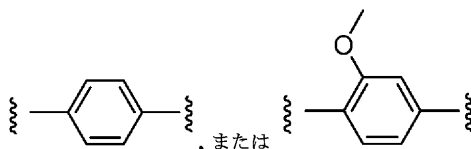
である。

【0086】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中

A<sup>1</sup>はA-94～A-97のいずれか1つまたは複数であり；かつ

Q<sup>2</sup>はフェニレニルであり、例えばQ<sup>2</sup>は



20

である。

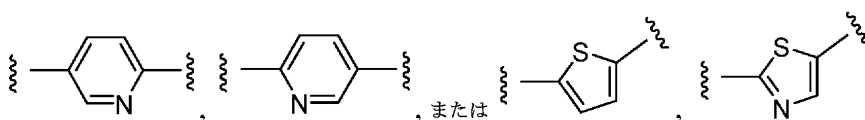
【0087】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中

A<sup>1</sup>はA-17～A-57またはA-100のいずれか1つまたは複数であり；かつ

【0088】

Q<sup>1</sup>はヘテロアリーレニルであり、例えばQ<sup>1</sup>は



30

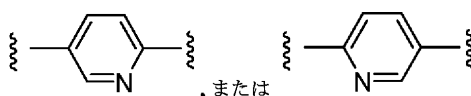
である。

【0089】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中

A<sup>1</sup>はA-94～A-97のいずれか1つまたは複数であり；かつ

Q<sup>2</sup>はヘテロアリーレニルであり、例えばQ<sup>2</sup>は



40

である。

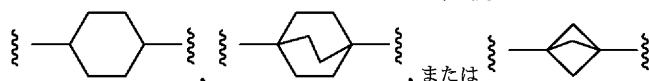
【0090】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中

A<sup>1</sup>はA-17～A-57またはA-100のいずれか1つまたは複数であり；かつ

50

Q<sup>1</sup>はクロロアルキレニルであり、例えばQ<sup>1</sup>は



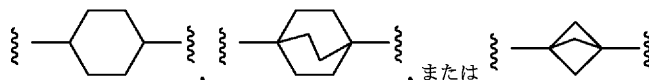
である。

【 0 0 9 1 】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中

A<sup>1</sup>はA-94～A-96のいずれか1つまたは複数であり；かつ

Q<sup>2</sup>はクロロアルキレニルであり、例えばQ<sup>2</sup>は



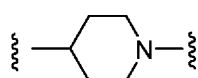
である。

【 0 0 9 2 】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中

A<sup>1</sup>はA-17～A-57またはA-100のいずれか1つまたは複数であり；かつ

Q<sup>1</sup>はヘテロシクレニルであり、例えばQ<sup>1</sup>は



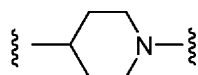
である。

【 0 0 9 3 】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中

A<sup>1</sup>はA-94～A-96のいずれか1つまたは複数であり；かつ

Q<sup>2</sup>はヘテロシクレニルであり、例えばQ<sup>2</sup>は



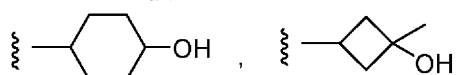
である。

【 0 0 9 4 】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中

A<sup>1</sup>はA-58～A-74のいずれか1つまたは複数であり；かつ

R<sup>22a</sup>は置換されていてもよいシクロアルキルであり、例えばR<sup>22a</sup>は



である。

【 0 0 9 5 】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中

A<sup>1</sup>はA-58～A-74のいずれか1つまたは複数であり；かつ

R<sup>22a</sup>は置換されていてもよいヘテロシクロである。

【 0 0 9 6 】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中

A<sup>1</sup>はA-58～A-74のいずれか1つまたは複数であり；かつ

10

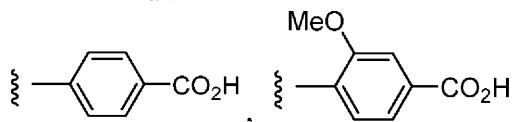
20

30

40

50

R22aは置換されていてもよいアリールであり、例えばR22aは



である。

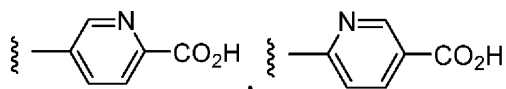
【0097】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中

A1はA-58～A-74のいずれか1つまたは複数であり；かつ

10

R22aは置換されていてもよいヘテロアリールであり、例えばR22aは



である。

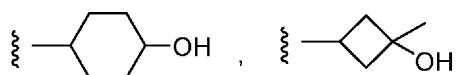
【0098】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中

A1はA-75～A-91のいずれか1つまたは複数であり；かつ

20

R22bは置換されていてもよいシクロアルキルであり、例えばR22bは



である。

【0099】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中

A1はA-75～A-91のいずれか1つまたは複数であり；かつ

30

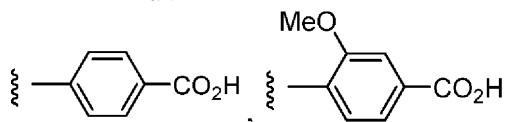
R22bは置換されていてもよいヘテロシクロである。

【0100】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中

A1はA-75～A-91のいずれか1つまたは複数であり；かつ

R22bは置換されていてもよいアリールであり、例えばR22bは



である。

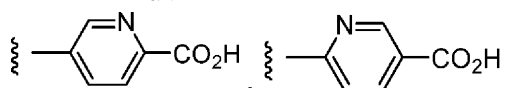
40

【0101】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中

A1はA-75～A-91のいずれか1つまたは複数であり；かつ

R22bは置換されていてもよいヘテロアリールであり、例えばR22bは



である。

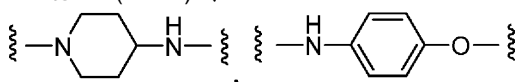
50

## 【 0 1 0 2 】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中

L1は-X1-L2-Y1-であり；

X1は-N(R<sup>2a</sup>)-、



、およびX2からなる群より選択されるか；または

X1は存在せず；

X2は、-N(H)C(=O)-、-C(=O)N(H)-、-C(=O)N(H)S(O)<sub>2</sub>-、-N(H)C(=O)N(H)-、-N(H)C(=O)O-、-OC(=O)N(H)-、-C(=O)-、-SO<sub>2</sub>-、-O-、-N(H)-、-SO<sub>2</sub>N(H)-、-N(H)SO<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-、-CH=CH-、および-C C-からなる群より選択され；

L2はアルキレニル、ヘテロアルキレニル、-A<sup>4</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-W-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-および-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-W-(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-からなる群より選択されるか；または

L2は存在せず；

A<sup>4</sup>は5員ヘテロアリーレニルおよび6員ヘテロアリーレニルからなる群より選択されるか；または

A<sup>4</sup>は存在せず；

Wはフェニレニル、5員ヘテロアリーレニル、6員ヘテロアリーレニル、ヘテロシクレニル、およびシクロアルキレニルからなる群より選択され；

mは0、1、2、3、4、5、6、または7であり；

nは0、1、2、3、4、5、6、7、または8であり；

uは0、1、2、または3であり；

vは1、2、3、または4であり；

Y1は-C C-、-CH=CH-、-CH<sub>2</sub>-、-O-、-N(R<sup>2b</sup>)-、-C(=O)N(R<sup>2c</sup>)-、-N(R<sup>2d</sup>)C(=O)CH<sub>2</sub>O-、および-N(R<sup>2e</sup>)C(=O)CH<sub>2</sub>N(R<sup>2f</sup>)-からなる群より選択されるか；または

Y1は存在せず；

ここで-N(R<sup>2d</sup>)C(=O)CH<sub>2</sub>O-および-N(R<sup>2e</sup>)C(=O)CH<sub>2</sub>N(R<sup>2f</sup>)-のカルボキサミド窒素原子ならびに-C(=O)N(R<sup>2c</sup>)-の炭素原子はL2に結合し；かつ

R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>2c</sup>、R<sup>2d</sup>、R<sup>2e</sup>、およびR<sup>2f</sup>はそれぞれ独立して水素およびC<sub>1</sub>～4アルキルからなる群より選択される。

## 【 0 1 0 3 】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中

A<sup>1</sup>はA-17～A-57またはA-100のいずれか1つまたは複数であり；

L1は-X1-L2-Y1-であり；

X1はX2であり；かつ

X2は、-N(H)C(=O)-、-C(=O)N(H)-、-C(=O)N(H)S(O)<sub>2</sub>-、-N(H)C(=O)N(H)-、-N(H)C(=O)O-、-OC(=O)N(H)-、-C(=O)-、-SO<sub>2</sub>-、-O-、-N(H)-、-SO<sub>2</sub>N(H)-、-N(H)SO<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-、-CH=CH-、および-C C-からなる群より選択される。別の態様では、X2はN(H)C(=O)-、-C(=O)N(H)-、または-C(=O)-である。別の態様では、X2は-N(H)C(=O)-である。別の態様では、X2は-C(=O)N(H)-である。別の態様では、X2は-N(H)C(=O)N(H)-である。別の態様では、X2は-N(H)C(=O)O-である。別の態様では、X2は-OC(=O)N(H)-である。別の態様では、X2は-C(=O)-である。別の態様では、X2は-SO<sub>2</sub>-である。別の態様では、X2は-O-である。別の態様では、X2は-N(H)-である。別の態様では、X2は-SO<sub>2</sub>N(H)-である。別の態様では、X2は-N(H)SO<sub>2</sub>-である。別の態様では、X2は-CH<sub>2</sub>-である。別の態様では、X2は-CH=CH-である。別の態様では、X2は-C C-である。

## 【 0 1 0 4 】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩ま

10

20

30

40

50

たは溶媒和物であり、式中

A<sup>1</sup>はA-58のA-91のいずれか1つまたは複数であり；

L<sup>1</sup>は-X<sup>1</sup>-L<sup>2</sup>-Y<sup>1</sup>-であり；

X<sup>1</sup>は存在しない。

【0105】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中

A<sup>1</sup>はA-92またはA-93であり；

L<sup>1</sup>は-X<sup>1</sup>-L<sup>2</sup>-Y<sup>1</sup>-であり；

X<sup>1</sup>はX<sup>2</sup>であり；かつ

X<sup>2</sup>は、-N(H)C(=O)-、-C(=O)N(H)-、-C(=O)N(H)S(O)<sub>2</sub>-、-N(H)C(=O)N(H)-、-N(H)C(=O)O-、-OC(=O)N(H)-、-C(=O)-、-SO<sub>2</sub>-、-O-、-N(H)-、-SO<sub>2</sub>N(H)-、-N(H)SO<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-、-CH=CH-、および-C C-からなる群より選択される。別の態様では、X<sup>2</sup>はN(H)C(=O)-、-C(=O)N(H)-、または-C(=O)-である。別の態様では、X<sup>2</sup>は-N(H)C(=O)-である。別の態様では、X<sup>2</sup>は-C(=O)N(H)-である。別の態様では、X<sup>2</sup>は-N(H)C(=O)N(H)-である。別の態様では、X<sup>2</sup>は-N(H)C(=O)O-である。別の態様では、X<sup>2</sup>は-OC(=O)N(H)-である。別の態様では、X<sup>2</sup>は-C(=O)-である。別の態様では、X<sup>2</sup>は-SO<sub>2</sub>-である。別の態様では、X<sup>2</sup>は-O-である。別の態様では、X<sup>2</sup>は-N(H)-である。別の態様では、X<sup>2</sup>は-SO<sub>2</sub>N(H)-である。別の態様では、X<sup>2</sup>は-N(H)SO<sub>2</sub>-である。別の態様では、X<sup>2</sup>は-CH<sub>2</sub>-である。

別の態様では、X<sup>2</sup>は-CH=CH-である。別の態様では、X<sup>2</sup>は-C C-である。

【0106】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中

A<sup>1</sup>はA-94～A-98であり；

L<sup>1</sup>は-X<sup>1</sup>-L<sup>2</sup>-Y<sup>1</sup>-であり；

X<sup>1</sup>はX<sup>2</sup>であり；かつ

X<sup>2</sup>は、-N(H)C(=O)-、-C(=O)N(H)-、-C(=O)N(H)S(O)<sub>2</sub>-、-N(H)C(=O)N(H)-、-N(H)C(=O)O-、-OC(=O)N(H)-、-C(=O)-、-SO<sub>2</sub>-、-O-、-N(H)-、-SO<sub>2</sub>N(H)-、-N(H)SO<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-、-CH=CH-、および-C C-からなる群より選択される。別の態様では、X<sup>2</sup>はN(H)C(=O)-、-C(=O)N(H)-、または-C(=O)-である。別の態様では、X<sup>2</sup>は-N(H)C(=O)-である。別の態様では、X<sup>2</sup>は-C(=O)N(H)-である。別の態様では、X<sup>2</sup>は-N(H)C(=O)N(H)-である。別の態様では、X<sup>2</sup>は-N(H)C(=O)O-である。別の態様では、X<sup>2</sup>は-OC(=O)N(H)-である。別の態様では、X<sup>2</sup>は-C(=O)-である。別の態様では、X<sup>2</sup>は-SO<sub>2</sub>-である。別の態様では、X<sup>2</sup>は-O-である。別の態様では、X<sup>2</sup>は-N(H)-である。別の態様では、X<sup>2</sup>は-SO<sub>2</sub>N(H)-である。別の態様では、X<sup>2</sup>は-N(H)SO<sub>2</sub>-である。別の態様では、X<sup>2</sup>は-CH<sub>2</sub>-である。

別の態様では、X<sup>2</sup>は-CH=CH-である。別の態様では、X<sup>2</sup>は-C C-である。

【0107】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中

A<sup>1</sup>はA-99であり；

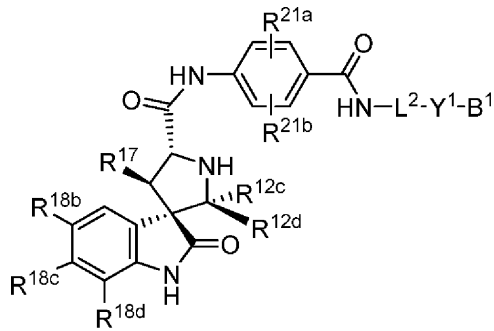
L<sup>1</sup>は-X<sup>1</sup>-L<sup>2</sup>-Y<sup>1</sup>-であり；

X<sup>1</sup>はX<sup>2</sup>であり；かつ

X<sup>2</sup>は-C(=O)N(H)-、-C(=O)-、-SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>N(H)-、-CH<sub>2</sub>-、-CH=CH-、および-C C-からなる群より選択される。別の態様では、X<sup>2</sup>は-C(=O)N(H)-、または-C(=O)-である。別の態様では、X<sup>2</sup>は-C(=O)-である。別の態様では、X<sup>2</sup>は-SO<sub>2</sub>-である。別の態様では、X<sup>2</sup>は-N(H)-である。別の態様では、X<sup>2</sup>は-SO<sub>2</sub>N(H)-である。別の態様では、X<sup>2</sup>は-CH<sub>2</sub>-である。別の態様では、X<sup>2</sup>は-CH=CH-である。別の態様では、X<sup>2</sup>は-C C-である。

【0108】

別の態様では、開示の化合物は式VIIで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり



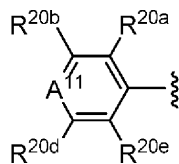
## VII

10

式中

R12cおよびR12dはそれらが結合している炭素原子と一緒にあって4～6員の置換されていてもよいシクロアルキルを形成し；

R17は



であり

20

A11は-C(R20c)=であり；

R20a、R20b、およびR20cはそれぞれ水素であり；

R20dおよびR20eは独立して水素およびハロ、例えばフルオロまたはクロロからなる群より選択され；

R18b、R18c、およびR18dはそれぞれ独立して水素およびハロ、例えばフルオロまたはクロロからなる群より選択され；

R21aおよびR21bはそれぞれ独立して水素、ハロ、C1～4アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシからなる群より選択され；

L2はアルキレニル、ヘテロアルキレニル、-A4-(CH2)m-W-(CH2)n-および-(CH2)m-W-(CH2)u-O-(CH2)v-からなる群より選択されるか；または

30

L2は存在せず；

A4は5員ヘテロアリーレニルおよび6員ヘテロアリーレニルからなる群より選択されるか；または

A4は存在せず；

Wはフェニレニル、5員ヘテロアリーレニル、6員ヘテロアリーレニル、ヘテロシクレニル、およびシクロアルキレニルからなる群より選択され；

mは0、1、2、3、4、5、6、または7であり；

nは0、1、2、3、4、5、6、7、または8であり；

uは0、1、2、または3であり；

vは1、2、3、または4であり；

40

Y1は-C-C-、-CH=CH-、-CH2-、-O-、-N(R2b)-、-C(=O)N(R2c)-、-N(R2d)C(=O)CH2O-、および-N(R2e)C(=O)CH2N(R2f)-からなる群より選択されるか；または

Y1は存在せず；

ここで-N(R2d)C(=O)CH2O-および-N(R2e)C(=O)CH2N(R2f)-のカルボキサミド窒素原子ならびに-C(=O)N(R2c)-の炭素原子はL2に結合し；

R2b、R2c、R2d、R2e、およびR2fはそれぞれ独立して水素およびC1～4アルキルからなる群より選択され；かつ

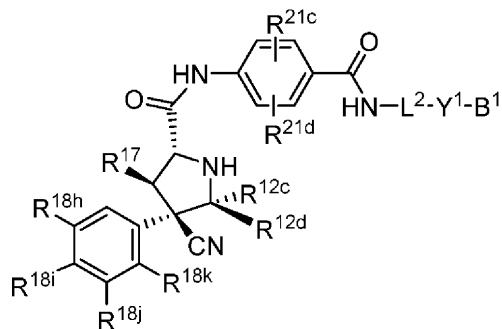
B1はE3ユビキチンリガーゼタンパク質に対するリガンドの一価の基である。

【0109】

別の態様では、開示の化合物は式VIIIで表される化合物およびその薬学的に許容される塩

50

または溶媒和物であり



# VIII

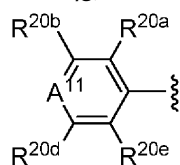
10

式中

R12cおよびR12dは独立して水素および置換されていてもよいC<sub>1</sub>～8アルキルからなる群より選択されるか；または

R12cおよびR12dはそれらが結合している炭素原子と一緒にあって4～6員の置換されていてもよいシクロアルキルを形成し；

R17は



20

であり；

A11は-C(R20c)=であり；

R20a、R20b、およびR20cはそれぞれ水素であり；

R20dおよびR20eは独立して水素およびハロ、例えばフルオロまたはクロロからなる群より選択され；

R18h、R18i、R18j、およびR18kはそれぞれ独立して水素およびハロ、例えばフルオロまたはクロロからなる群より選択され；

R21cおよびR21dはそれぞれ独立して水素、ハロ、C<sub>1</sub>～4アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシからなる群より選択され；L<sup>2</sup>はアルキレニル、ヘテロアルキレニル、-A<sup>4</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-W-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-および-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-W-(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-からなる群より選択されるか；または

30

L<sup>2</sup>は存在せず；

A<sup>4</sup>は5員ヘテロアリーレニルおよび6員ヘテロアリーレニルからなる群より選択されるか；または

A<sup>4</sup>は存在せず；

Wはフェニレニル、5員ヘテロアリーレニル、6員ヘテロアリーレニル、ヘテロシクレニル、およびシクロアルキレニルからなる群より選択され；

mは0、1、2、3、4、5、6、または7であり；

40

nは0、1、2、3、4、5、6、7、または8であり；

uは0、1、2、または3であり；

vは1、2、3、または4であり；

Y<sup>1</sup>は-C C-、-CH=CH-、-CH<sub>2</sub>-、-O-、-N(R<sup>2b</sup>)-、-C(=O)N(R<sup>2c</sup>)-、-N(R<sup>2d</sup>)C(=O)CH<sub>2</sub>O-、および-N(R<sup>2e</sup>)C(=O)CH<sub>2</sub>N(R<sup>2f</sup>)-からなる群より選択されるか；または

Y<sup>1</sup>は存在せず；

ここで-N(R<sup>2d</sup>)C(=O)CH<sub>2</sub>O-および-N(R<sup>2e</sup>)C(=O)CH<sub>2</sub>N(R<sup>2f</sup>)-のカルボキサミド窒素原子ならびに-C(=O)N(R<sup>2c</sup>)-の炭素原子はL<sup>2</sup>に結合し；かつ

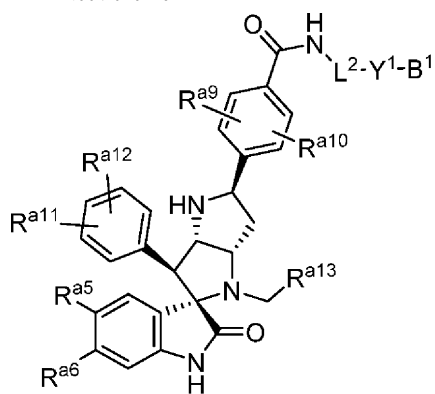
R<sup>2b</sup>、R<sup>2c</sup>、R<sup>2d</sup>、R<sup>2e</sup>、およびR<sup>2f</sup>はそれぞれ独立して水素およびC<sub>1</sub>～4アルキルからなる群より選択され；かつ

50

B<sup>1</sup>はE3ユビキチンリガーゼタンパク質に対するリガンドの一価の基である。

【0110】

別の態様では、開示の化合物は式IXで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり



IX

10

式中

Ra<sup>5</sup>、Ra<sup>6</sup>、Ra<sup>11</sup>、およびRa<sup>12</sup>はそれぞれ独立して水素およびハロからなる群より選択され；

Ra<sup>9</sup>およびRa<sup>10</sup>は独立して水素、ハロ、C<sub>1</sub>～4アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシからなる群より選択され；

20

Ra<sup>13</sup>は水素、C<sub>1</sub>～4アルキル、およびC<sub>3</sub>～8シクロアルキルからなる群より選択され；

L<sup>2</sup>はアルキレニル、ヘテロアルキレニル、-A<sup>4</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-W-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-および-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-W-(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-からなる群より選択されるか；または

L<sup>2</sup>は存在せず；

A<sup>4</sup>は5員ヘテロアリーレニルおよび6員ヘテロアリーレニルからなる群より選択されるか；または

A<sup>4</sup>は存在せず；

Wはフェニレニル、5員ヘテロアリーレニル、6員ヘテロアリーレニル、ヘテロシクレニル、およびシクロアルキレニルからなる群より選択され；

30

mは0、1、2、3、4、5、6、または7であり；

nは0、1、2、3、4、5、6、7、または8であり；

uは0、1、2、または3であり；

vは1、2、3、または4であり；

Y<sup>1</sup>は-C-C-、-CH=CH-、-CH<sub>2</sub>-、-O-、-N(R<sup>2b</sup>)-、-C(=O)N(R<sup>2c</sup>)-、-N(R<sup>2d</sup>)C(=O)CH<sub>2</sub>O-、および-N(R<sup>2e</sup>)C(=O)CH<sub>2</sub>N(R<sup>2f</sup>)-からなる群より選択されるか；または

Y<sup>1</sup>は存在せず；

ここで-N(R<sup>2d</sup>)C(=O)CH<sub>2</sub>O-および-N(R<sup>2e</sup>)C(=O)CH<sub>2</sub>N(R<sup>2f</sup>)-のカルボキサミド窒素原子ならびに-C(=O)N(R<sup>2c</sup>)-の炭素原子はL<sup>2</sup>に結合し；

R<sup>2b</sup>、R<sup>2c</sup>、R<sup>2d</sup>、R<sup>2e</sup>、およびR<sup>2f</sup>はそれぞれ独立して水素およびC<sub>1</sub>～4アルキルからなる群より選択され；かつ

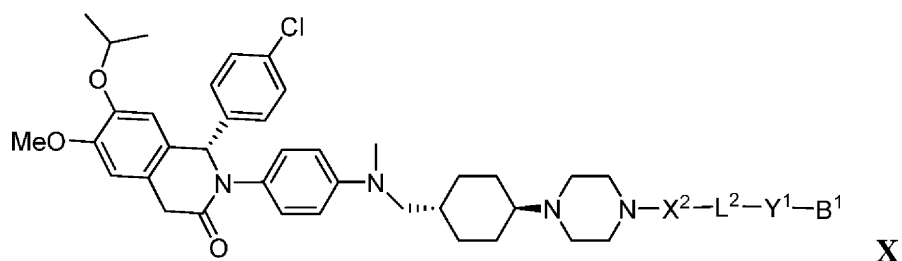
40

B<sup>1</sup>はE3ユビキチンリガーゼタンパク質に対するリガンドの一価の基である。

【0111】

別の態様では、開示の化合物は式Xで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり





式中

X<sup>2</sup>は-C(=O)N(H)-、-C(=O)-、-SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>N(H)-、-CH<sub>2</sub>-、-CH=CH-、および-C C-からなる群より選択され；

10

L<sup>2</sup>はアルキレニル、ヘテロアルキレニル、-A<sup>4</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-W-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-および-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-W-(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-からなる群より選択されるか；または

L<sup>2</sup>は存在せず；

A<sup>4</sup>は5員ヘテロアリーレニルおよび6員ヘテロアリーレニルからなる群より選択されるか；または

A<sup>4</sup>は存在せず；

Wはフェニレニル、5員ヘテロアリーレニル、6員ヘテロアリーレニル、ヘテロシクレニル、およびシクロアルキレニルからなる群より選択され；

mは0、1、2、3、4、5、6、または7であり；

20

nは0、1、2、3、4、5、6、7、または8であり；

uは0、1、2、または3であり；

vは1、2、3、または4であり；

Y<sup>1</sup>は-C C-、-CH=CH-、-CH<sub>2</sub>-、-O-、-N(R<sup>2b</sup>)-、-C(=O)N(R<sup>2c</sup>)-、-N(R<sup>2d</sup>)C(=O)CH<sub>2</sub>O-、および-N(R<sup>2e</sup>)C(=O)CH<sub>2</sub>N(R<sup>2f</sup>)-からなる群より選択されるか；または

Y<sup>1</sup>は存在せず；

ここで-N(R<sup>2d</sup>)C(=O)CH<sub>2</sub>O-および-N(R<sup>2e</sup>)C(=O)CH<sub>2</sub>N(R<sup>2f</sup>)-のカルボキサミド窒素原子ならびに-C(=O)N(R<sup>2c</sup>)-の炭素原子はL<sup>2</sup>に結合し；

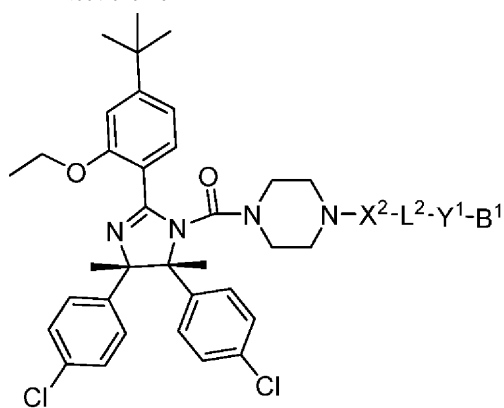
R<sup>2b</sup>、R<sup>2c</sup>、R<sup>2d</sup>、R<sup>2e</sup>、およびR<sup>2f</sup>はそれぞれ独立して水素およびC<sub>1</sub>~4アルキルからなる群より選択され；かつ

30

B<sup>1</sup>はE3ユビキチンリガーゼタンパク質に対するリガンドの一価の基である。

【 0 1 1 2 】

別の態様では、開示の化合物は式XIで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり



40

式中

X<sup>2</sup>は-C(=O)N(H)-、-C(=O)-、-SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>N(H)-、-CH<sub>2</sub>-、-CH=CH-、および-C C-からなる群より選択され；

L<sup>2</sup>はアルキレニル、ヘテロアルキレニル、-A<sup>4</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-W-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-および-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-W-(

50

$\text{CH}_2)_u\text{-O-(CH}_2)_v\text{-}$ からなる群より選択されるか；または  
 $\text{L}^2$ は存在せず；

$\text{A}^4$ は5員ヘテロアリーレニルおよび6員ヘテロアリーレニルからなる群より選択されるか；または

$\text{A}^4$ は存在せず；

$\text{W}$ はフェニレニル、5員ヘテロアリーレニル、6員ヘテロアリーレニル、ヘテロシクレニル、およびシクロアルキレニルからなる群より選択され；

$m$ は0、1、2、3、4、5、6、または7であり；

$n$ は0、1、2、3、4、5、6、7、または8であり；

$u$ は0、1、2、または3であり；

$v$ は1、2、3、または4であり；

$\text{Y}^1$ は-C C-、-CH=CH-、-CH<sub>2</sub>-、-O-、-N(R<sup>2b</sup>)-、-C(=O)N(R<sup>2c</sup>)-、-N(R<sup>2d</sup>)C(=O)CH<sub>2</sub>O-、および-N(R<sup>2e</sup>)C(=O)CH<sub>2</sub>N(R<sup>2f</sup>)-からなる群より選択されるか；または

$\text{Y}^1$ は存在せず；

ここで-N(R<sup>2d</sup>)C(=O)CH<sub>2</sub>O-および-N(R<sup>2e</sup>)C(=O)CH<sub>2</sub>N(R<sup>2f</sup>)-のカルボキサミド窒素原子ならびに-C(=O)N(R<sup>2c</sup>)-の炭素原子は $\text{L}^2$ に結合し；

$\text{R}^{2b}$ 、 $\text{R}^{2c}$ 、 $\text{R}^{2d}$ 、 $\text{R}^{2e}$ 、および $\text{R}^{2f}$ はそれぞれ独立して水素および $\text{C}_1 \sim 4$ アルキルからなる群より選択され；かつ

$\text{B}^1$ はE3ユビキチンリガーゼタンパク質に対するリガンドの一価の基である。

【0113】

別の態様では、開示の化合物は式I-AまたはVII~XIのいずれか1つで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中

$\text{Y}^1$ は-C C-、-CH=CH-、-CH<sub>2</sub>-、-O-、および-N(R<sup>2b</sup>)-からなる群より選択されるか；または

$\text{Y}^1$ は存在しない。

【0114】

別の態様では、開示の化合物は式I-AまたはVII~XIのいずれか1つで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中 $\text{Y}^1$ は-C C-である。別の態様では、 $\text{Y}^1$ は-CH<sub>2</sub>-である。別の態様では、 $\text{Y}^1$ は-O-である。別の態様では、 $\text{Y}^1$ は-N(H)-である。別の態様では、 $\text{Y}^1$ は存在しない。別の態様では、 $\text{Y}^1$ は-CH=CH-である。

【0115】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中

$\text{A}^1$ はA-17~A-98のいずれか1つまたは複数であり；

$\text{Y}^1$ は-C C-、-CH=CH-、-CH<sub>2</sub>-、-O-、および-N(R<sup>2b</sup>)-からなる群より選択されるか；または

$\text{Y}^1$ は存在しない。別の態様では、 $\text{Y}^1$ はC C-である。別の態様では、 $\text{Y}^1$ は-CH<sub>2</sub>-である。別の態様では、 $\text{Y}^1$ は-O-である。別の態様では、 $\text{Y}^1$ は-N(H)-である。別の態様では、 $\text{Y}^1$ は存在しない。別の態様では、 $\text{Y}^1$ は-CH=CH-である。

【0116】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中

$\text{A}^1$ はA-99であり；

$\text{Y}^1$ は-C C-、-CH=CH-、-CH<sub>2</sub>-、-O-、および-N(R<sup>2b</sup>)-からなる群より選択されるか；または

$\text{Y}^1$ は存在しない。別の態様では、 $\text{Y}^1$ は-C C-である。別の態様では、 $\text{Y}^1$ は-CH<sub>2</sub>-である。別の態様では、 $\text{Y}^1$ は-O-である。別の態様では、 $\text{Y}^1$ は-N(H)-である。別の態様では、 $\text{Y}^1$ は存在しない。別の態様では、 $\text{Y}^1$ は-CH=CH-である。

【0117】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩ま

10

20

30

40

50

たは溶媒和物であり、式中

A<sup>1</sup>はA-100であり；

Y<sup>1</sup>は-C C-、-CH=CH-、-CH<sub>2</sub>-、-O-、および-N(R<sup>2b</sup>)-からなる群より選択されるか；

または

Y<sup>1</sup>は存在しない。別の態様では、Y<sup>1</sup>は-C C-である。別の態様では、Y<sup>1</sup>は-CH<sub>2</sub>-である。別の態様では、Y<sup>1</sup>は-O-である。別の態様では、Y<sup>1</sup>は-N(H)-である。別の態様では、Y<sup>1</sup>は存在しない。別の態様では、Y<sup>1</sup>は-CH=CH-である。

【0118】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中

A<sup>1</sup>はA-101であり；

Y<sup>1</sup>は-C C-、-CH=CH-、-CH<sub>2</sub>-、-O-、および-N(R<sup>2b</sup>)-からなる群より選択されるか；

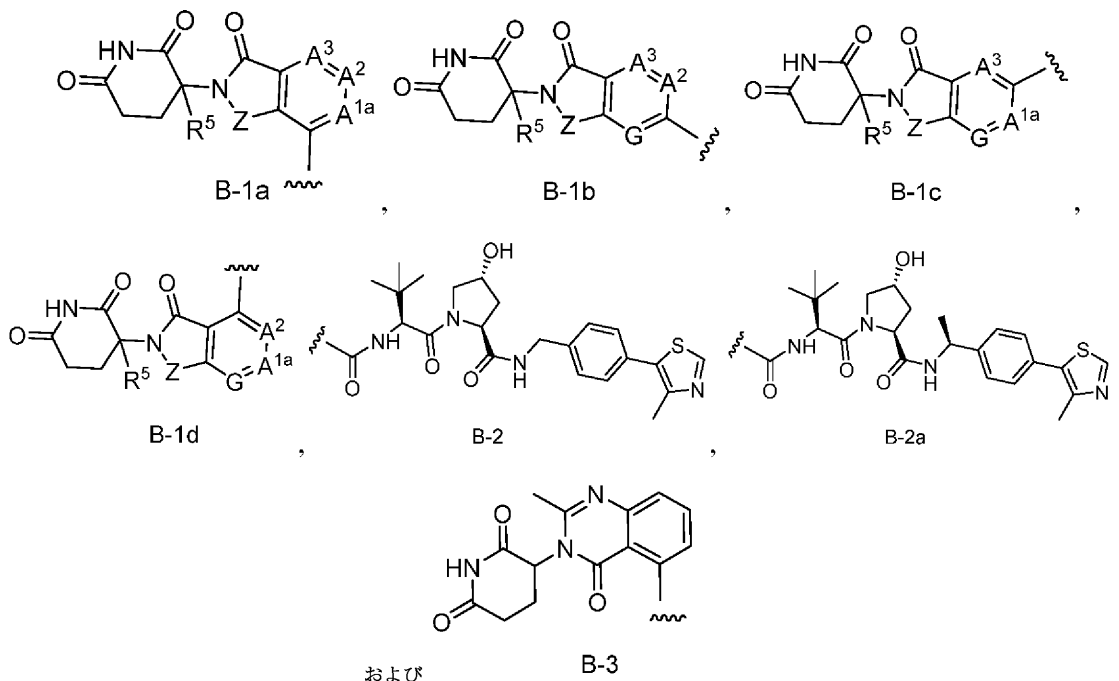
または

Y<sup>1</sup>は存在しない。別の態様では、Y<sup>1</sup>は-C C-である。別の態様では、Y<sup>1</sup>は-CH<sub>2</sub>-である。別の態様では、Y<sup>1</sup>は-O-である。別の態様では、Y<sup>1</sup>は-N(H)-である。別の態様では、Y<sup>1</sup>は存在しない。別の態様では、Y<sup>1</sup>は-CH=CH-である。

【0119】

別の態様では、開示の化合物は式I-AまたはVII~XIのいずれか1つで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中

B<sup>1</sup>は



からなる群より選択され；

A<sup>1a</sup>は-C(R<sup>16a</sup>)-および-N=からなる群より選択され；

A<sup>2</sup>は-C(R<sup>16b</sup>)-および-N=からなる群より選択され；

A<sup>3</sup>は-C(R<sup>16c</sup>)-および-N=からなる群より選択され；

Gは-C(R<sup>16d</sup>)-および-N=からなる群より選択され；

Zは-CH<sub>2</sub>および-C(=O)-からなる群より選択され；

R<sup>5</sup>は水素、メチル、およびフルオロからなる群より選択され；

R<sup>16a</sup>は水素、ハロ、およびC<sub>1</sub>~4アルキルからなる群より選択され；

R<sup>16b</sup>は水素、ハロ、およびC<sub>1</sub>~4アルキルからなる群より選択され；かつ

R<sup>16c</sup>は水素、ハロ、およびC<sub>1</sub>~4アルキルからなる群より選択され；かつ

R<sup>16d</sup>は水素、ハロ、およびC<sub>1</sub>~4アルキルからなる群より選択される。

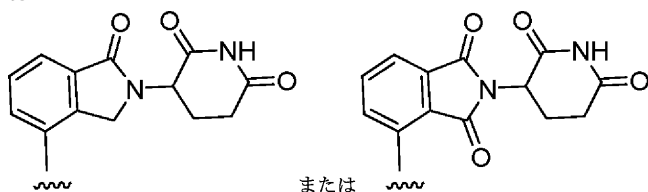
## 【 0 1 2 0 】

別の態様では、開示の化合物は式I-AまたはVII～XIのいずれか1つで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中B<sup>1</sup>はB-1a、B-1b、B-1c、またはB-1dであり、R<sup>5</sup>は水素の同位体で部分的にまたは完全に置換されており、例えばR<sup>5</sup>は重水素が約1%、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または約100%である。

## 【 0 1 2 1 】

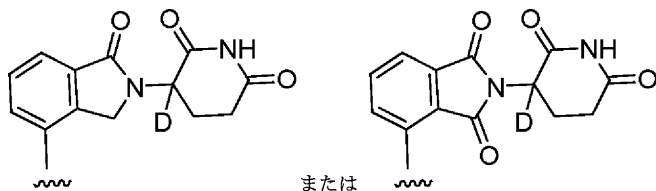
別の態様では、開示の化合物は式I-AまたはVII～XIのいずれか1つで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中B<sup>1</sup>はB-1aである。別の態様では、B<sup>1</sup>はB-1bである。別の態様では、B<sup>1</sup>はB-1cである。別の態様では、B<sup>1</sup>はB-1dである。別の態様では、B<sup>1</sup>はB-2である。別の態様では、B<sup>1</sup>はB-3である。別の態様では、B<sup>1</sup>は

10



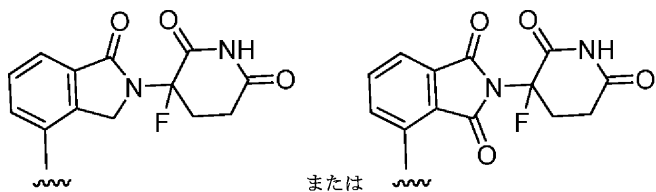
である。別の態様では、B<sup>1</sup>は

20



である。別の態様では、B<sup>1</sup>は

30



である。

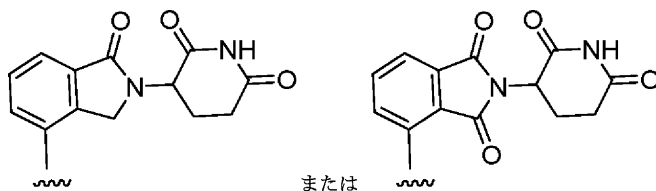
## 【 0 1 2 2 】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中A<sup>1</sup>はA-17～A-93の1つまたは複数であり、かつB<sup>1</sup>はB-1a、B-2、またはB-3である。

## 【 0 1 2 3 】

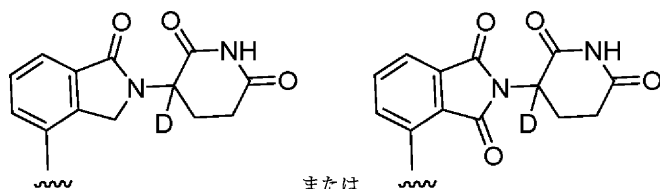
別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中A<sup>1</sup>はA-17～A-98のいずれか1つまたは複数であり、かつB<sup>1</sup>はB-1aである。別の態様では、B<sup>1</sup>はB-2である。別の態様では、B<sup>1</sup>はB-3である。別の態様では、B<sup>1</sup>は

40



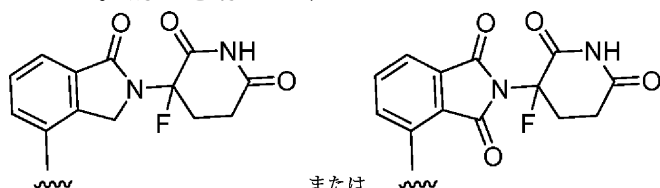
である。別の態様では、B<sup>1</sup>は

50



または

である。別の態様では、B<sup>1</sup>は



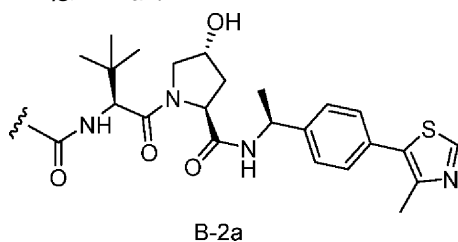
または

である。

【 0 1 2 4 】

別の態様では、開示の化合物は式I-AまたはVII～Xのいずれか1つで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中

B<sup>1</sup>はB-2a：



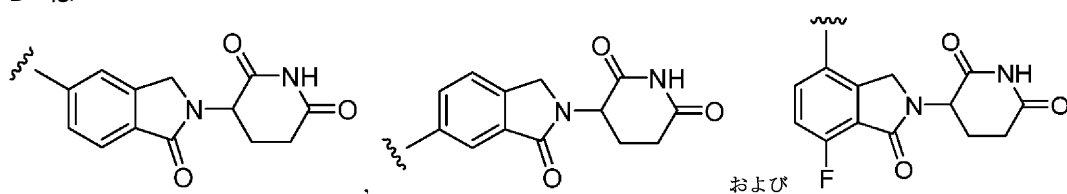
B-2a

である。

【 0 1 2 5 】

別の態様では、開示の化合物は式I-AまたはVII～XIのいずれか一方で表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中

B<sup>1</sup>は

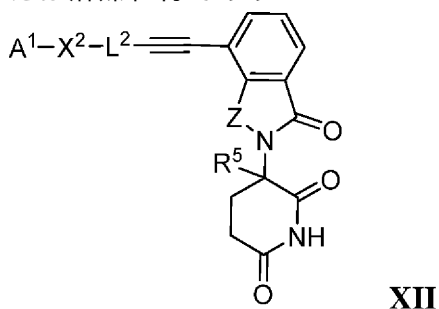


および

からなる群より選択される。

【 0 1 2 6 】

別の態様では、開示の化合物は式XIIで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり



XII

式中

10

20

30

40

50

A<sup>1</sup>はA-17～A-101のいずれか1つまたは複数であり；

Zは-CH<sub>2</sub>および-C(=O)-からなる群より選択され；

R<sup>5</sup>は水素、メチル、およびフルオロからなる群より選択され；

X<sup>2</sup>は-N(H)C(=O)-、-C(=O)N(H)-、-C(=O)N(H)S(O)<sub>2</sub>-、-N(H)C(=O)N(H)-、-N(H)C(=O)O-、-OC(=O)N(H)-、-C(=O)-、-SO<sub>2</sub>-、-O-、-N(H)-、-SO<sub>2</sub>N(H)-、-N(H)SO<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-、-CH=CH-、および-C-C-からなる群より選択され；かつ

L<sup>2</sup>はアルキレニルおよびヘテロアルキレニルからなる群より選択されるか；または

L<sup>2</sup>は存在しない。

#### 【0127】

別の態様では、開示の化合物は式XIIで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中A<sup>1</sup>はA-10、A-11、A-15、A-28、A-48、A-69、A-86、A-93、A-98、A-99、およびA-101からなる群より選択される。

10

#### 【0128】

別の態様では、開示の化合物は式XIIで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中A<sup>1</sup>はA-35、A-56、A-99、A-100、およびA-101からなる群より選択される。

#### 【0129】

別の態様では、開示の化合物は式XIIで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中A<sup>1</sup>はA-100である。

#### 【0130】

別の態様では、開示の化合物は式I-AまたはVII～XIIのいずれか1つで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中L<sup>2</sup>は-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-W-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-である。別の態様では、Wはフェニレニルである。別の態様では、Wは5員ヘテロアリーレニルである。別の態様では、Wは6員ヘテロアリーレニルである。別の態様では、Wはヘテロシクレニルである。別の態様では、Wはシクロアルキレニルである。

20

#### 【0131】

別の態様では、開示の化合物は式I-AまたはVII～XIIのいずれか1つで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中L<sup>2</sup>はC<sub>1</sub>～<sub>12</sub>アルキレニルである。別の態様では、L<sup>2</sup>は-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>-、および-CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>CH<sub>2</sub>-からなる群より選択される。別の態様では、L<sup>2</sup>は-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、および-CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-からなる群より選択される。別の態様では、A<sup>1</sup>はA-17～A-91のいずれか1つまたは複数である。別の態様では、A<sup>1</sup>はA-58～A-91のいずれか1つまたは複数である。

30

#### 【0132】

別の態様では、開示の化合物は式I-AまたはVII～XIのいずれか1つで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中L<sup>2</sup>は3～20員ヘテロアルキレニルである。別の態様では、L<sup>2</sup>は-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>O-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-および-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>O-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>O-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-からなる群より選択され；ここでoは2または3であり；pは0、1、2、3、4、5、6、または7であり；qは2または3であり；rは2、3、または4であり；sは3、4、または5であり；かつtは2または3である。別の態様では、L<sup>2</sup>は

40

-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、

-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、

-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、

-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、

-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>6</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、

-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>6</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、

-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、

-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、および

-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-からなる群より選択される。別の態様では、A<sup>1</sup>

50

はA-17～A-91のいずれか1つまたは複数である。別の態様では、A<sup>1</sup>はA-58～A-91のいずれか1つまたは複数である。

【0133】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中

A<sup>1</sup>はA-58のA-91のいずれか1つまたは複数であり；

L<sup>1</sup>は-X<sup>1</sup>-L<sup>2</sup>-Y<sup>1</sup>-であり；

X<sup>1</sup>は存在せず；

L<sup>2</sup>はアルキレニル、ヘテロアルキレニル、および-A<sup>4</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-W-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-からなる群より選択され；かつ

A<sup>4</sup>は存在しない。

【0134】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中

A<sup>1</sup>はA-58のA-91のいずれか1つまたは複数であり；

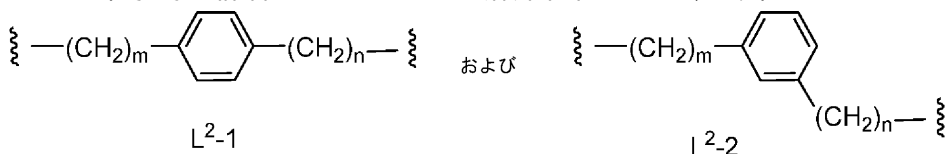
L<sup>1</sup>は-X<sup>1</sup>-L<sup>2</sup>-Y<sup>1</sup>-であり；

X<sup>1</sup>は存在せず；

L<sup>2</sup>はアルキレニルおよびヘテロアルキレニルからなる群より選択される。

【0135】

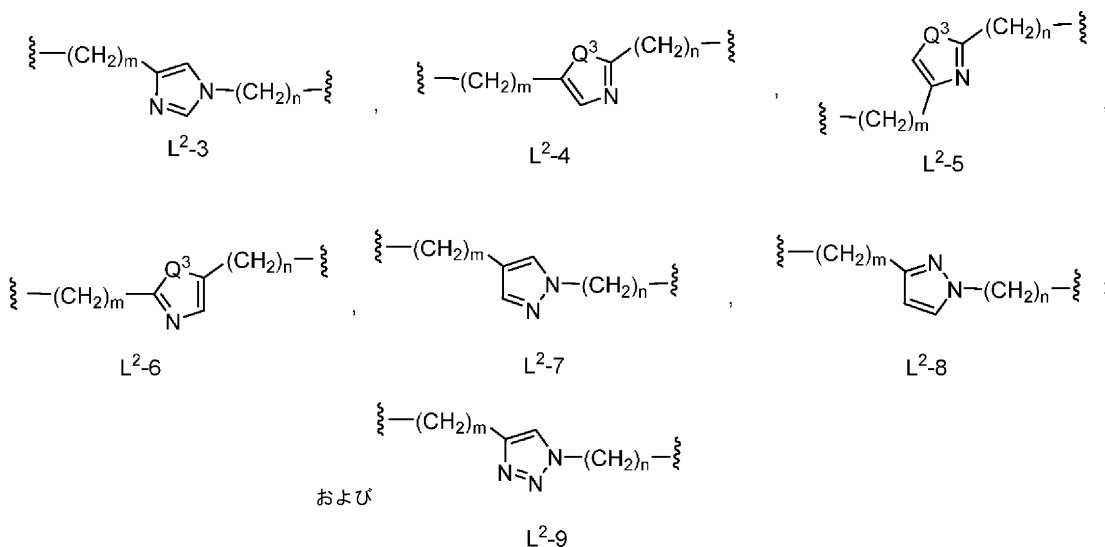
別の態様では、開示の化合物は式I-AまたはVII～XIのいずれか1つで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中L<sup>2</sup>は



からなる群より選択される。別の態様では、A<sup>1</sup>はA-17～A-91のいずれか1つまたは複数である。別の態様では、mは0である。別の態様では、nは1、2、3、4、または5である。別の態様では、L<sup>2</sup>はL<sup>2</sup>-1である。別の態様では、L<sup>2</sup>はL<sup>2</sup>-2である。




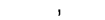
【0136】

別の態様では、開示の化合物は式I-AまたはVII～XIのいずれか1つで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中L<sup>2</sup>は



からなる群より選択され；Q<sup>3</sup>は-O-、-S-、および-N(R<sup>6</sup>)-からなる群より選択され；かつR<sup>6</sup>は水素およびC<sub>1</sub>～4アルキルからなる群より選択される。別の態様では、A<sup>1</sup>はA-17～A-

【 0 1 3 7 】

$\text{---}(\text{CH}_2)_m\text{---}$    $\text{---}(\text{CH}_2)_n\text{---}$   $\text{---}(\text{CH}_2)_m\text{---}$    $\text{---}(\text{CH}_2)_n\text{---}$   
 L<sup>2</sup>-10 L<sup>2</sup>-11  
 $\text{---}(\text{CH}_2)_m\text{---}$    $\text{---}(\text{CH}_2)_n\text{---}$  および  $\text{---}(\text{CH}_2)_m\text{---}$    $\text{---}(\text{CH}_2)_n\text{---}$   
 L<sup>2</sup>-12 L<sup>2</sup>-13

【 0 1 3 8 】

$$\begin{array}{ccc} \text{---}(\text{CH}_2)_m\text{---N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ | \quad | \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \text{N} \text{---}(\text{CH}_2)_n\text{---} & , & \text{---}(\text{CH}_2)_m\text{---} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ | \quad | \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \text{N} \text{---}(\text{CH}_2)_n\text{---} \\ \text{L}^2\text{-14} & & \text{L}^2\text{-15} \end{array}$$
$$\begin{array}{ccc} \begin{array}{c} \text{---}(\text{CH}_2)_m\text{---N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ | \quad | \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \text{---}(\text{CH}_2)_n\text{---} \end{array} & , & \begin{array}{c} \text{---}(\text{CH}_2)_m\text{---N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ | \quad | \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \text{---}(\text{CH}_2)_n\text{---} \end{array} \quad \text{および} \\ \text{L}^{2-16} & & \text{L}^{2-17} \end{array}$$
$$\text{---}(\text{CH}_2)_m\text{---}\text{N}(\text{CH}_2)_n\text{---}$$

L<sup>2</sup>-18

【 0 1 3 9 】

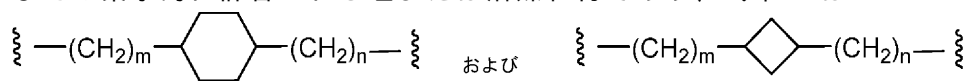
別の態様では、開示の化合物は式I-AまたはVII～XIのいずれか1つで表される化合物およ



びその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中L<sup>2</sup>はL<sup>2</sup>-16およびL<sup>2</sup>-17からなる群より選択される。別の態様では、mは0であり、かつnは0または1である。別の態様では、mは1、2、または3であり、かつnは0または1である。

【0140】

別の態様では、開示の化合物は式I-AまたはVII~XIのいずれか1つで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中L<sup>2</sup>は

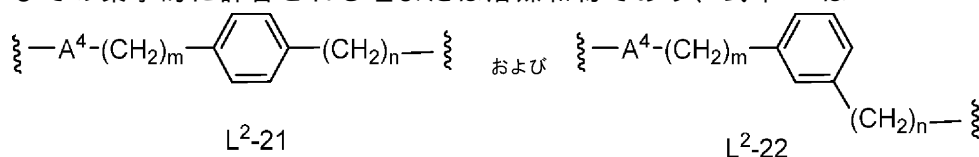
L<sup>2</sup>-19L<sup>2</sup>-20

10

からなる群より選択される。別の態様では、A<sup>1</sup>はA-17~A-91のいずれか1つまたは複数である。別の態様では、mは1、2、または3である。別の態様では、nは0、1、2、3、または4である。別の態様では、nは1または2である。別の態様では、L<sup>2</sup>はL<sup>2</sup>-19である。別の態様では、L<sup>2</sup>はL<sup>2</sup>-20である。

【0141】

別の態様では、開示の化合物は式I-AまたはVII~XIのいずれか1つで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中L<sup>2</sup>は

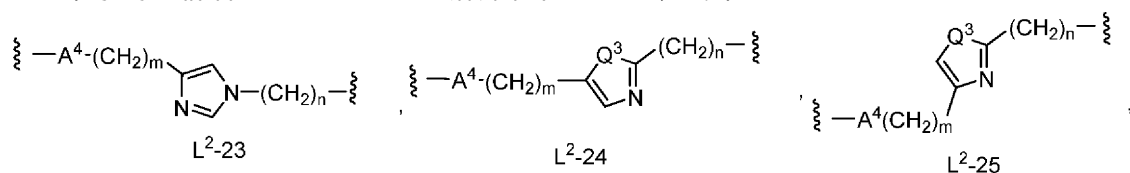
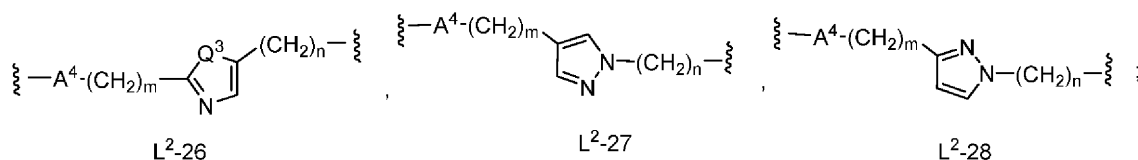
L<sup>2</sup>-21L<sup>2</sup>-22

20

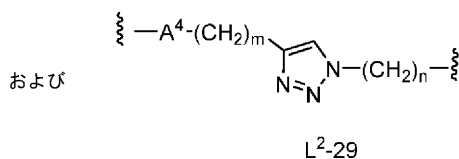
からなる群より選択される。別の態様では、A<sup>1</sup>はA-17~A-91のいずれか1つまたは複数である。別の態様では、mは1、2、または3である。別の態様では、nは1、2、3、4、または5である。別の態様では、L<sup>2</sup>はL<sup>2</sup>-21である。別の態様では、L<sup>2</sup>はL<sup>2</sup>-22である。別の態様では、A<sup>4</sup>は5員ヘテロアリーレニルである。別の態様では、A<sup>4</sup>は6員ヘテロアリーレニルである。

【0142】

別の態様では、開示の化合物は式I-AまたはVII-XIのいずれか1つで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中L<sup>2</sup>は

L<sup>2</sup>-23L<sup>2</sup>-24L<sup>2</sup>-25L<sup>2</sup>-26L<sup>2</sup>-27L<sup>2</sup>-28

40

L<sup>2</sup>-29

からなる群より選択され；Q<sup>3</sup>は-O-、-S-、および-N(R<sup>6</sup>)-からなる群より選択され；かつR<sup>6</sup>は水素およびC<sub>1</sub>~4アルキルからなる群より選択される。別の態様では、mは1、2、または3である。別の態様では、A<sup>1</sup>はA-17~A-91のいずれか1つまたは複数である。別の態

50

【 0 1 4 3 】

10



20

【 0 1 4 4 】

30

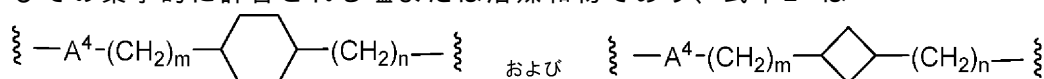


40

50

## 【 0 1 4 5 】

別の態様では、開示の化合物は式I-AまたはVII～XIのいずれか1つで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中L<sup>2</sup>は

L<sup>2</sup>-39L<sup>2</sup>-40

からなる群より選択される。別の態様では、A<sup>1</sup>はA-17～A-91のいずれか1つまたは複数である。別の態様では、mは1、2、または3である。別の態様では、nは0、1、2、3、または4である。別の態様では、nは1または2である。別の態様では、L<sup>2</sup>はL<sup>2</sup>-39である。別の態様では、L<sup>2</sup>はL<sup>2</sup>-40である。別の態様では、A<sup>4</sup>は5員ヘテロアリーレニルである。別の態様では、A<sup>4</sup>は6員ヘテロアリーレニルである。

10

## 【 0 1 4 6 】

別の態様では、開示の化合物は式I-AまたはVII～XIのいずれか1つで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中L<sup>1</sup>は-X<sup>1</sup>-L<sup>2</sup>-Y<sup>1</sup>-であり；X<sup>1</sup>はXであり；L<sup>2</sup>はLであり；かつY<sup>1</sup>はYであり、かつX、L、およびYは下で式Iに関連して規定するとおりである。別の態様では、A<sup>1</sup>はA-17～A-91のいずれか1つまたは複数である。

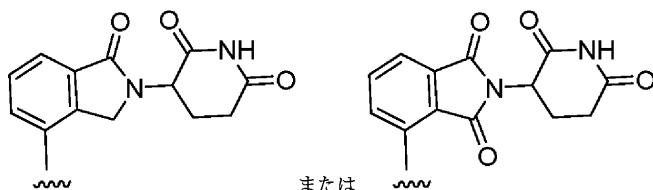
## 【 0 1 4 7 】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中A<sup>1</sup>はAであり、かつAは下で式Iに関連して規定する通りである。

20

## 【 0 1 4 8 】

別の態様では、開示の化合物は式I-AまたはVII～XIのいずれか1つで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中B<sup>1</sup>はB-1aである。別の態様では、B<sup>1</sup>はB-2である。別の態様では、B<sup>1</sup>はB-3である。別の態様では、B<sup>1</sup>は

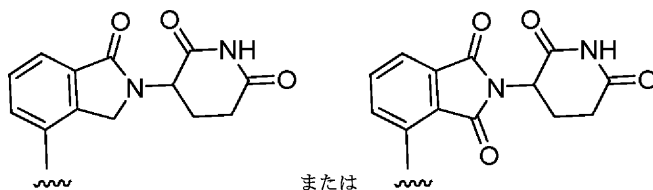


30

である。

## 【 0 1 4 9 】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中A<sup>1</sup>はA-17～A-91のいずれか1つまたは複数であり、かつB<sup>1</sup>はB-1aである。別の態様では、B<sup>1</sup>はB-2である。別の態様では、B<sup>1</sup>はB-3である。別の態様では、B<sup>1</sup>は



40

である。

## 【 0 1 5 0 】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中A<sup>1</sup>はスピロオキシインドールMDM2阻害剤の一価の基である。いくつかの態様では、スピロオキシインドールMDM2阻害剤は米国特許第7,759,383号；7,737,174号；8,518,984号；8,680,132号；または8,629,141号にクレームされかつ

50

/または開示されている。いくつかの態様では、スピロオキシンドールMDM2阻害剤はUS 2015/0291611、US 2016/0000764、またはUS 2016/0052938にクレームされかつ/または開示されている。

【0151】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中A<sup>1</sup>はシスイミダゾリンMDM2阻害剤の一価の基である。

【0152】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中A<sup>1</sup>は置換ピペリジンMDM2阻害剤の一価の基である。

【0153】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中A<sup>1</sup>はスピロインドリノンMDM2阻害剤の一価の基である。

【0154】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中A<sup>1</sup>はオキシンドールMDM2阻害剤の一価の基である。

【0155】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中A<sup>1</sup>はジフェニル-ジヒドロ-イミダゾピリジノンMDM2阻害剤の一価の基である。

【0156】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中A<sup>1</sup>はイミダゾチアゾールMDM2阻害剤の一価の基である。

【0157】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中A<sup>1</sup>はデアザフラビンMDM2阻害剤の一価の基である。

【0158】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中A<sup>1</sup>はベンゾジアゼピンMDM2阻害剤の一価の基である。

【0159】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中A<sup>1</sup>はイソインドリン-1-オンMDM2阻害剤の一価の基である。

【0160】

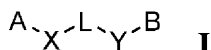
別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中A<sup>1</sup>はボロン酸MDM2阻害剤の一価の基である。

【0161】

別の態様では、開示の化合物は式I-Aで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中A<sup>1</sup>はペプチドMDM2阻害剤の一価の基である。

【0162】

別の態様では、開示の化合物は、式Iで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、



式中

Aは

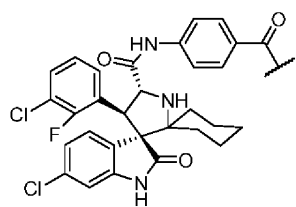
10

20

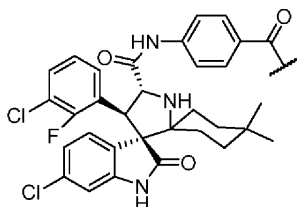
30

40

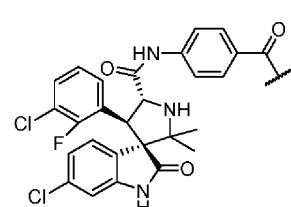
50



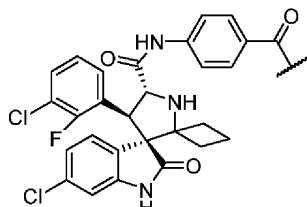
A-1



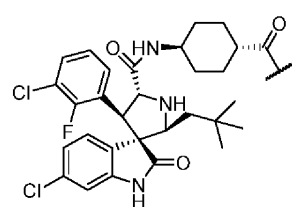
A-2



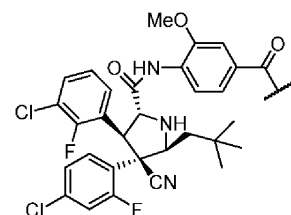
A-3



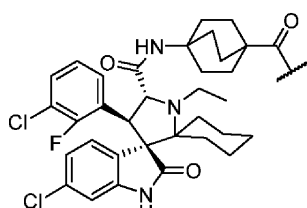
A-4



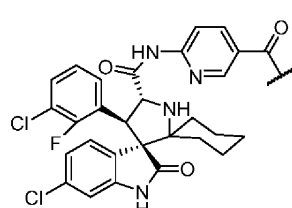
A-5



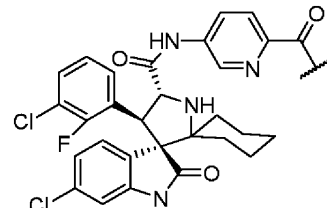
A-6



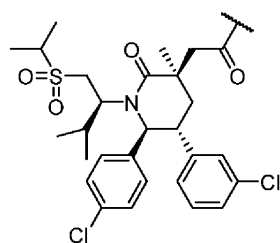
A-7



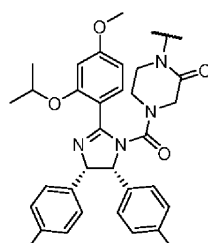
A-8



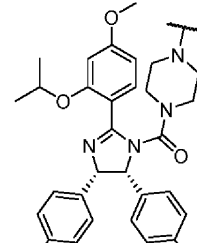
A-9



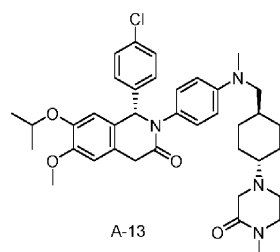
A-10



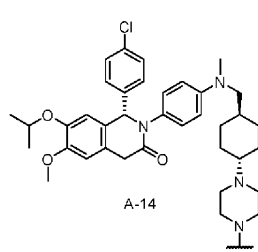
A-11



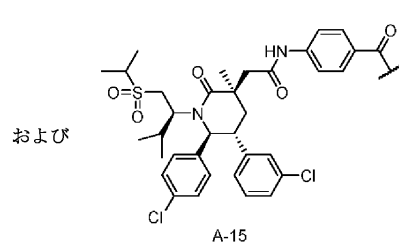
A-12



A-13

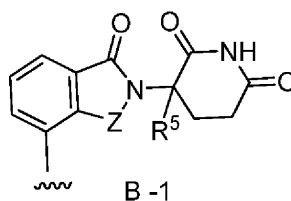


A-14

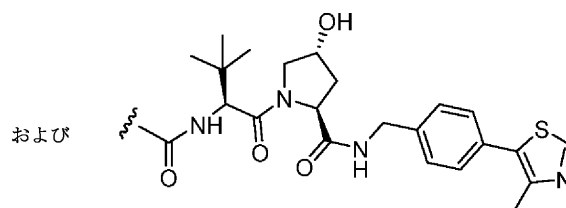


A-15

からなる群より選択され；  
Bは

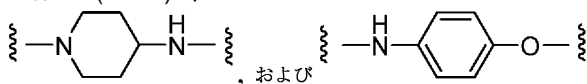


B-1



B-2

からなる群より選択され；  
Xは-N(R<sup>2a</sup>)-、



10

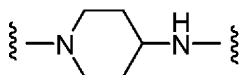
20

30

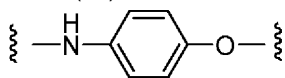
40

50

からなる群より選択されるか；または  
Xは存在せず；  
ここで



の-N(H)-はLに結合し、かつ



10

の-O-はLに結合し；

Lはアルキレニル、ヘテロアルキレニル、および-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-W-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-からなる群より選択され；

Wは置換されていてもよいフェニレニル、置換されていてもよい5員ヘテロアリーレニル、および置換されていてもよい6員ヘテロアリーレニルからなる群より選択され；

mは0、1、2、3、4、5、6、または7であり；

nは0、1、2、3、4、5、6、7、または8であり；

Yは-C C-、-O-、-N(R<sup>2b</sup>)-、-C(=O)N(R<sup>2c</sup>)-、-N(R<sup>2d</sup>)C(=O)CH<sub>2</sub>O-、および-N(R<sup>2e</sup>)C(=O)CH<sub>2</sub>N(R<sup>2f</sup>)-からなる群より選択されるか；または

Yは存在せず；

20

ここで-N(R<sup>2d</sup>)C(=O)CH<sub>2</sub>O-および-N(R<sup>2e</sup>)C(=O)CH<sub>2</sub>N(R<sup>2f</sup>)-のカルボキサミド窒素原子ならびに-C(=O)N(R<sup>2c</sup>)-の炭素原子はLに結合し；

R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>2c</sup>、R<sup>2d</sup>、R<sup>2e</sup>、およびR<sup>2f</sup>はそれぞれ独立して水素およびC<sub>1</sub>~4アルキルからなる群より選択され；

Zは-CH<sub>2</sub>および-C(=O)-からなる群より選択され；かつ

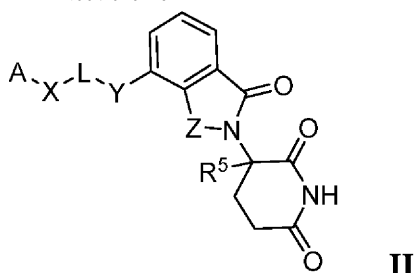
R<sup>5</sup>は水素、メチル、およびフルオロからなる群より選択されるが、

但し、BがB-2である場合にはYは存在しない。

【0163】

別の態様では、開示の化合物は式IIで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり

30



式中A、X、L、Y、ZおよびR<sup>5</sup>は式Iに関連して規定したとおりである。別の態様では、R<sup>5</sup>は水素である。別の態様では、Zは-CH<sub>2</sub>-である。別の態様では、Zは-C(=O)-である。

40

【0164】

別の態様では、開示の化合物は式IIで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中Yは-C C-、-O-、-N(H)-、-C(=O)N(H)-、-N(H)C(=O)CH<sub>2</sub>O-、および-N(H)C(=O)CH<sub>2</sub>N(H)-からなる群より選択される。別の態様では、Yは-C C-、-O-、および-N(H)-からなる群より選択される。別の態様では、Yは-C C-および-N(H)-からなる群より選択される。

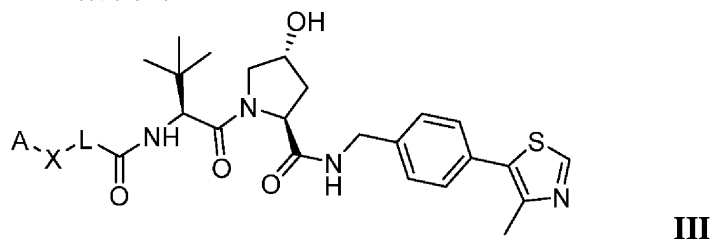
【0165】

別の態様では、開示の化合物は式IIで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中Yは存在しない。

【0166】

50

別の態様では、開示の化合物は式IIIで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり

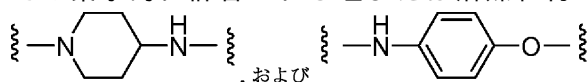


式中A、X、およびLは式Iに関連して規定したとおりである。

10

【0167】

別の態様では、開示の化合物は式I-AまたはI~IIIのいずれか1つで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中Xは-N(H)-、



からなる群より選択される。

【0168】

別の態様では、開示の化合物は式I-AまたはI~IIIのいずれか1つで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中LはC<sub>1</sub>~12アルキレニルである。

20

別の態様では、Lは-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>-、および-CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>CH<sub>2</sub>-からなる群より選択される。

【0169】

別の態様では、開示の化合物は式I-AまたはI~IIIのいずれか1つで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中Lは3~20員ヘテロアルキレニルである。別の態様では、Lは-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>O-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-および-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>O-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-からなる群より選択され；ここでoは2または3であり；pは0、1、2、3、4、5、6、または7であり；qは2または3であり；rは2、3、または4であり；sは3、4、または5であり；かつtは2または3である。別の態様では、Lは

30

-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、  
 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、  
 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、  
 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、  
 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>6</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、  
 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>6</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、  
 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、  
 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、および  
 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-からなる群より選択される。

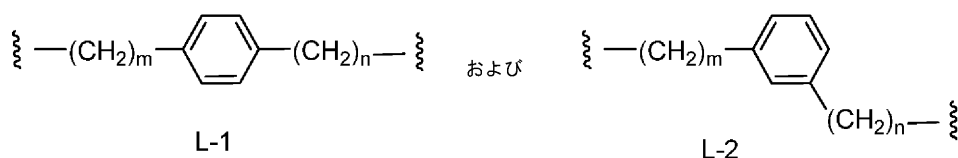
【0170】

40

別の態様では、開示の化合物は式I-AまたはI~IIIのいずれか1つで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中Lは-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-W-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-である。別の態様では、Wはフェニレニルである。別の態様では、Wは5員ヘテロアリーレニルである。別の態様では、Wは6員ヘテロアリーレニルである。

【0171】

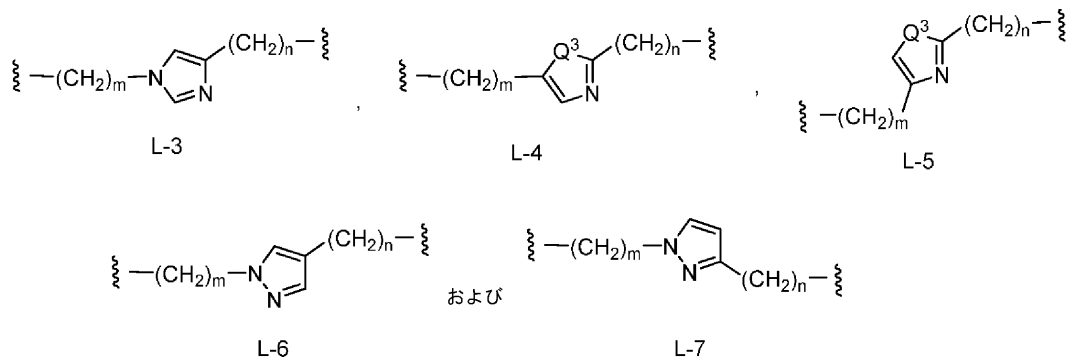
別の態様では、開示の化合物は式I-AまたはI~IIIのいずれか1つで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中Lは



からなる群より選択される。

【 0 1 7 2 】

別の態様では、開示の化合物は式I-AまたはI~IIIのいずれか1つで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中Lは



10

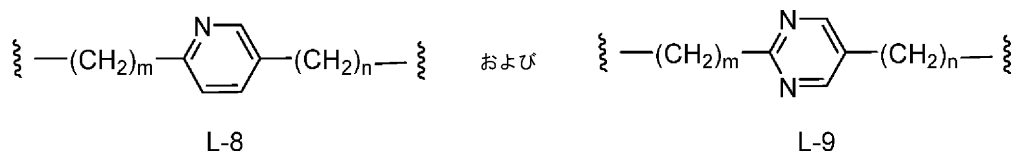
からなる群より選択され；かつ

Q<sup>3</sup>は-O-、-S-、および-N(R<sup>6</sup>)-からなる群より選択され；かつ

R<sup>6</sup>は水素およびC<sub>1</sub>~4アルキルからなる群より選択される。

【 0 1 7 3 】

別の態様では、開示の化合物は式I-AまたはI~IIIのいずれか1つで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中Lは



30

からなる群より選択される。

【 0 1 7 4 】

別の態様では、開示の化合物は式I-AまたはI~IIIのいずれか1つで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中AはA-1、A-2、A-3、A-4、A-5、A-6、A-7、A-8、およびA-9からなる群より選択される。別の態様では、AはA-1である。別の態様では、AはA-2である。別の態様では、AはA-3である。別の態様では、AはA-4である。別の態様では、AはA-5である。別の態様では、AはA-6である。別の態様では、AはA-7である。別の態様では、AはA-8である。別の態様では、AはA-9である。

【 0 1 7 5 】

別の態様では、開示の化合物は式I-AまたはI~IIIのいずれか1つで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中AはA-10およびA-15からなる群より選択される。

【 0 1 7 6 】

別の態様では、開示の化合物は式I-AまたはI~IIIのいずれか1つで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中、A-11およびA-12。

【 0 1 7 7 】

別の態様では、開示の化合物は式I-AまたはI~IIIのいずれか1つで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中、A-13およびA-14。

【 0 1 7 8 】

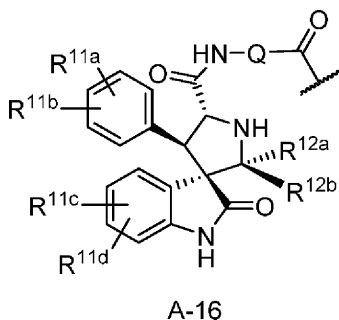
40

50



別の態様では、開示の化合物は式I-AまたはI~IIIのいずれか1つで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中

Aは



10

であり、

R11a、R11b、R11c、およびR11dは独立して水素、クロロ、およびフルオロからなる群より選択され；

R12aおよびR12bは独立して水素およびC<sub>1</sub>~6アルキルからなる群より選択されるか；または

R12aおよびR12bはそれらが結合している炭素原子と一緒に4~8員の置換されていてもよいシクロアルキルを形成し；

Qは置換フェニル、置換されていてもよいヘテロアリーレニル、およびシクロアルキレニルからなる群より選択される。

【0179】

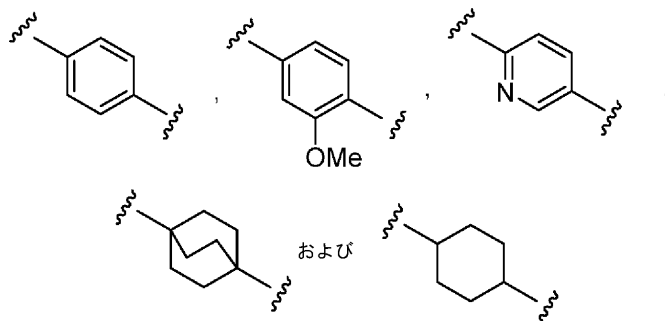
別の態様では、開示の化合物は式I-AまたはI~IIIのいずれか1つで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中AはA-16であり、R12bはC<sub>1</sub>~6アルキルであり、かつR12aは水素である。

【0180】

別の態様では、開示の化合物は式I-AまたはI~IIIのいずれか1つで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中AはA-16であり、かつR12aおよびR12bはそれらが結合している炭素原子と一緒に4~6員の置換されていてもよいシクロアルキルを形成する。

【0181】

別の態様では、開示の化合物は式I-AまたはI~IIIのいずれか1つで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中AはA-16であり、かつQは



40

からなる群より選択される。

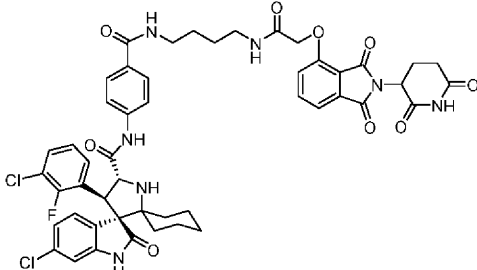
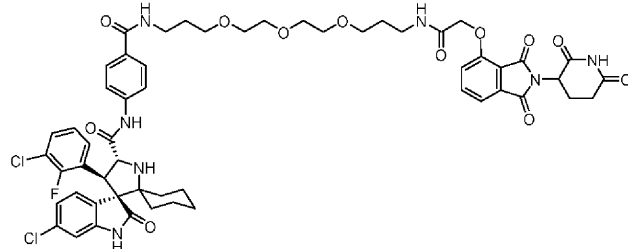
【0182】

別の態様では、開示の化合物は表1の化合物のうちのいずれか1つまたは複数ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物である。

【0183】

(表1)

50

化合物 番号 (Cpd. No.)	構造
1	 <p>Chemical structure of compound 1: A complex molecule featuring a central bicyclic core with a chlorine atom and a fluorine atom. The core is substituted with a p-phenylene ring via an amide linkage. This p-phenylene ring is further substituted with a long chain containing a secondary amide and a terminal ester group. The ester group is linked to a phthalimide moiety, which is in turn connected to a six-membered lactam ring.</p>
2	 <p>Chemical structure of compound 2: Similar to compound 1, it features the same bicyclic core and p-phenylene ring. However, the long chain connecting the p-phenylene ring to the phthalimide moiety contains an additional ether linkage, making it longer and more flexible than the chain in compound 1.</p>

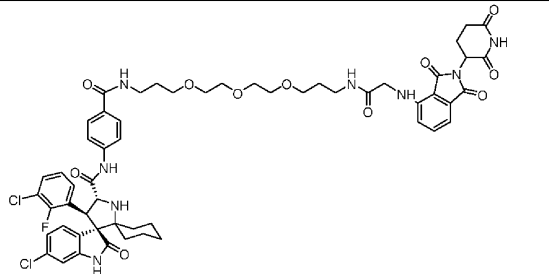
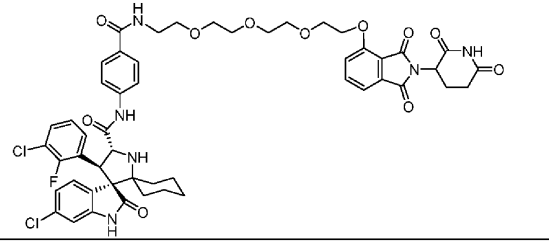
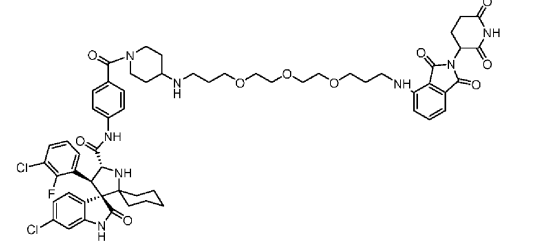
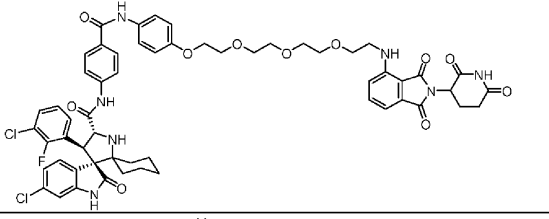
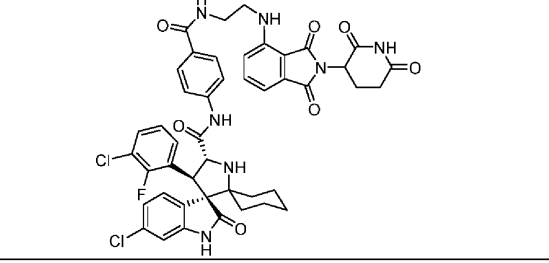
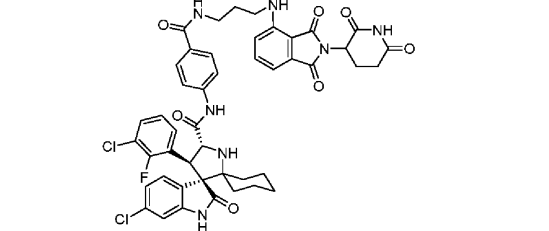
10

20

30

40

50

3	
4	
5	
6	
7	
8	

10

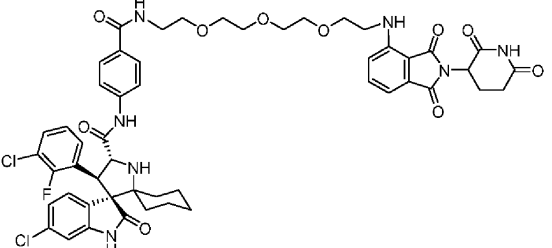
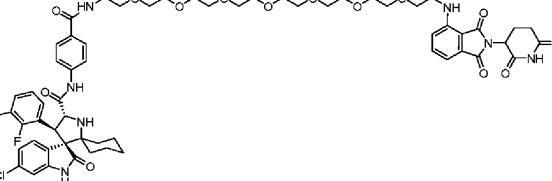
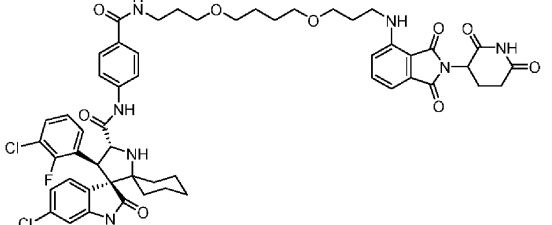
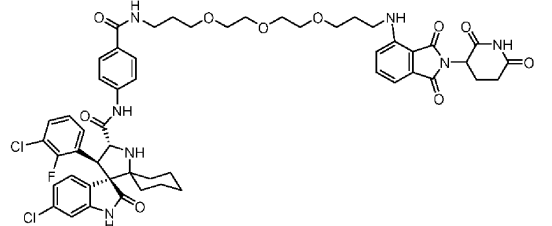
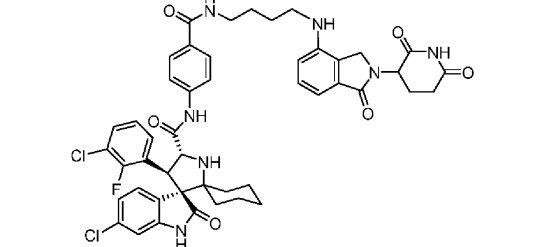
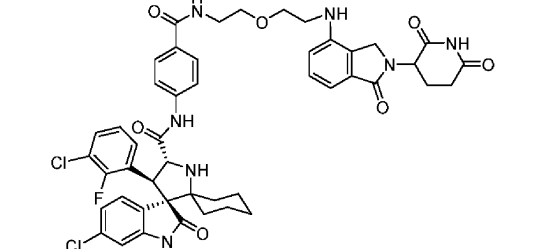
20

30

40

50



15	
16	
17	
18	
19	
20	

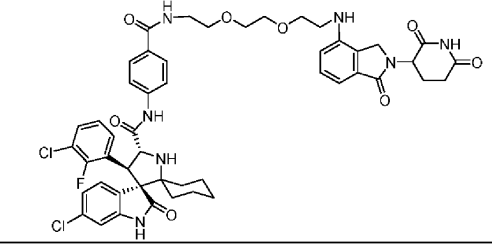
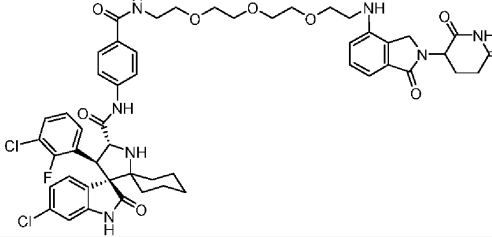
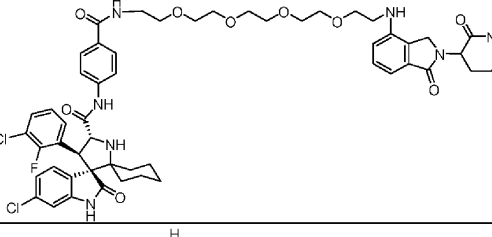
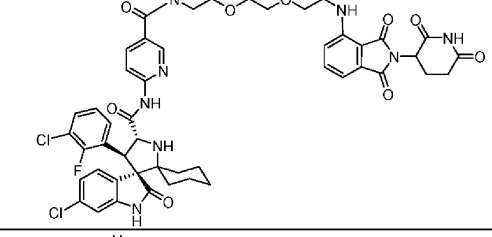
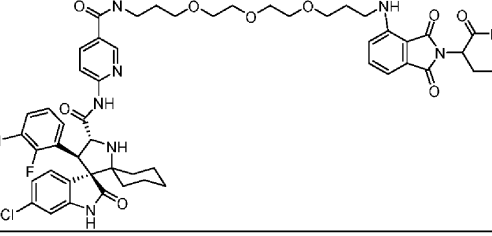
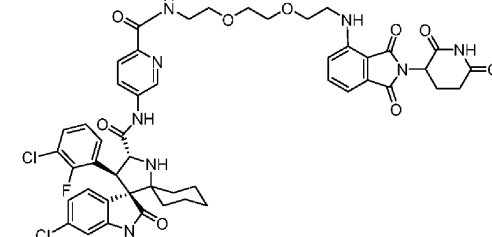
10

20

30

40

50

21	
22	
23	
24	
25	
26	

10

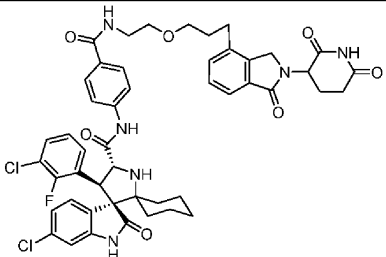
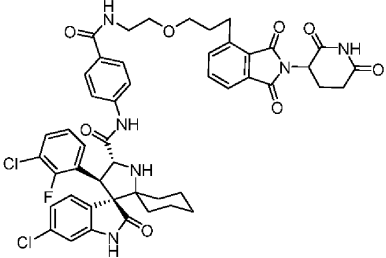
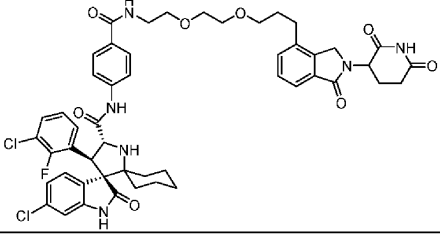
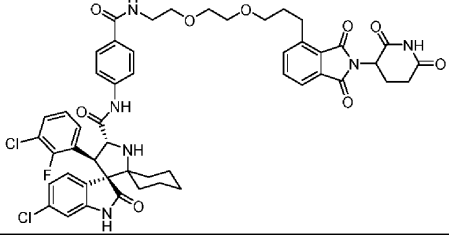
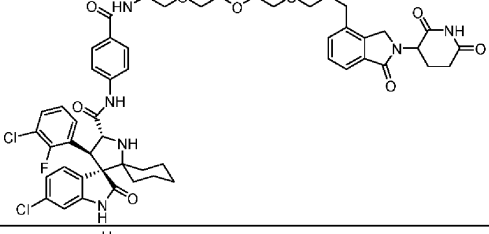
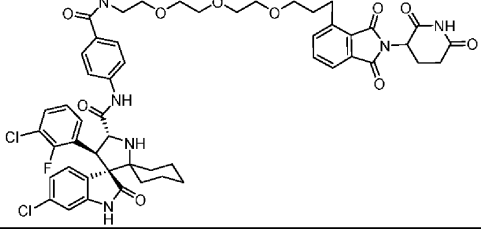
20

30

40

50



33	
34	
35	
36	
37	
38	

10

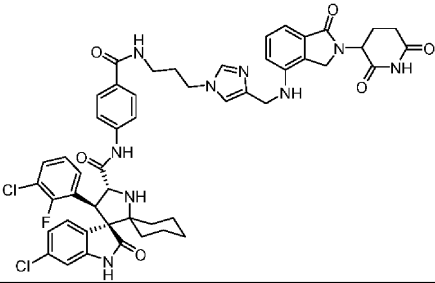
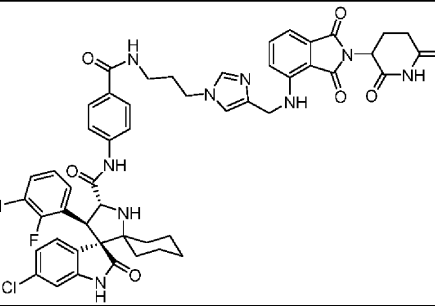
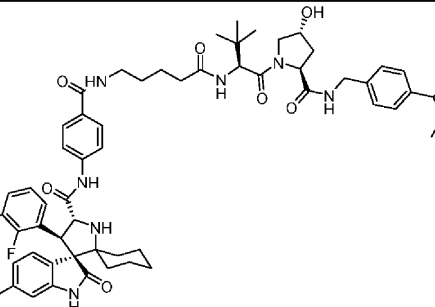
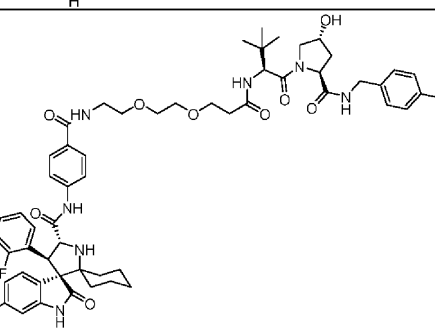
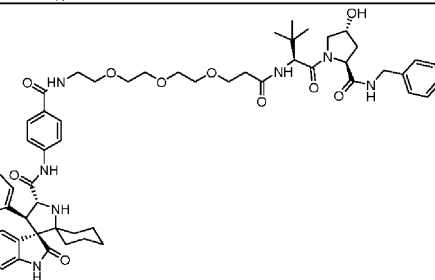
20

30

40

50



39	
40	
41	
42	
43	

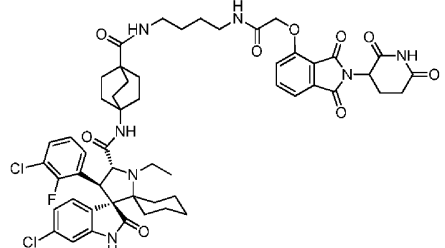
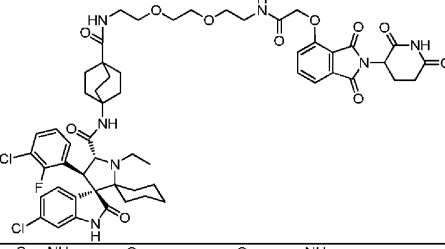
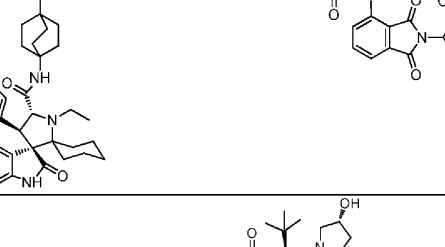
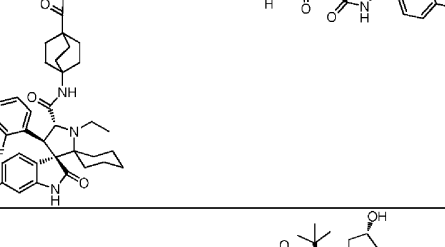
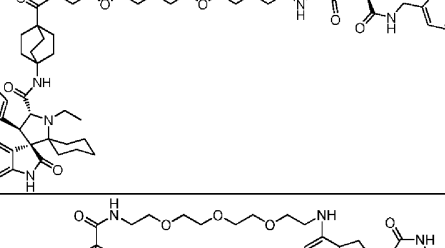
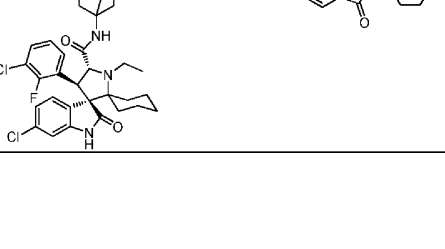
10

20

30

40

50

44	
45	
46	
47	
48	
49	

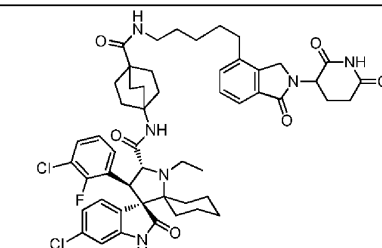
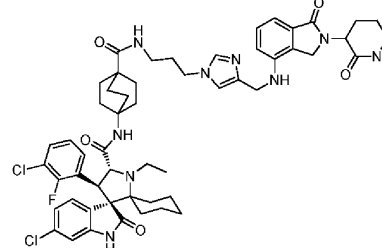
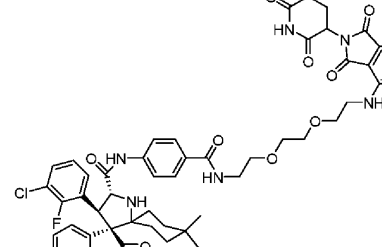
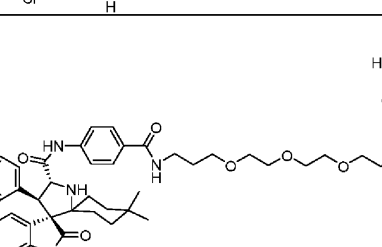
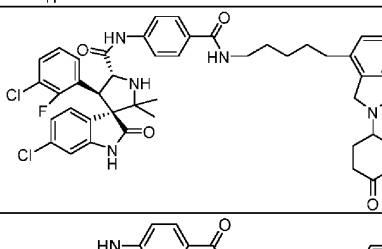
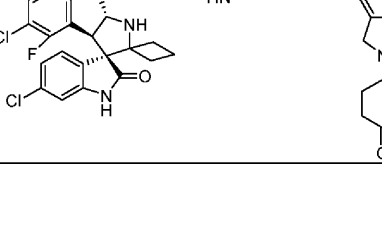
10

20

30

40

50

50	
51	
52	
53	
54	
55	

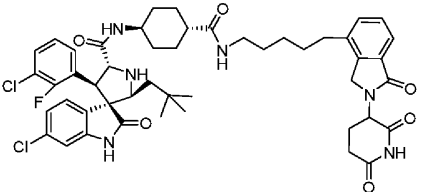
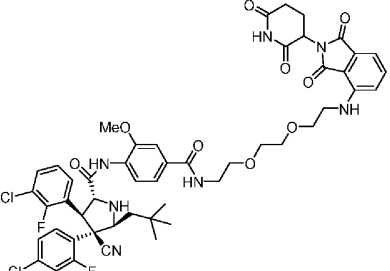
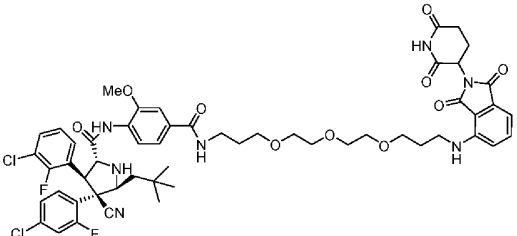
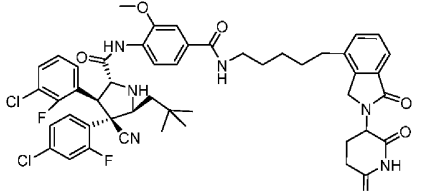
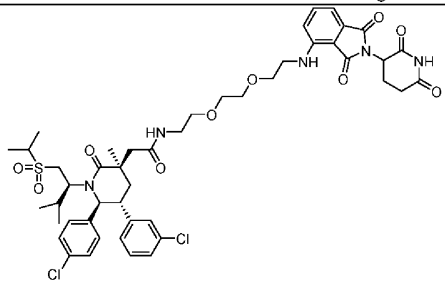
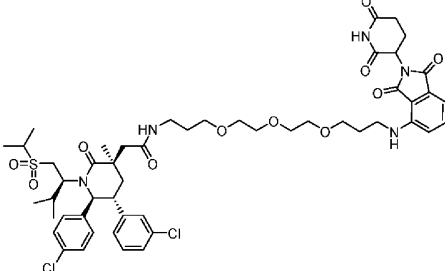
10

20

30

40

50

56	
57	
58	
59	
60	
61	

10

20

30

40

50

62	
63	
64	
65	
66	
67	
68	
69	

10

20

30

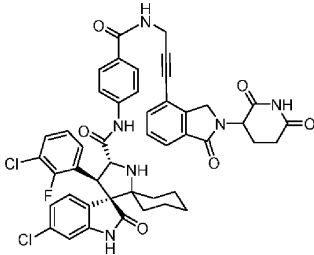
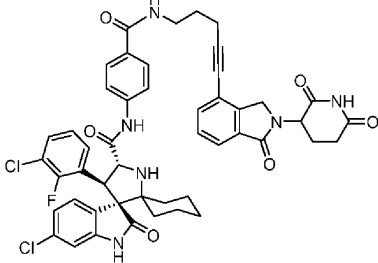
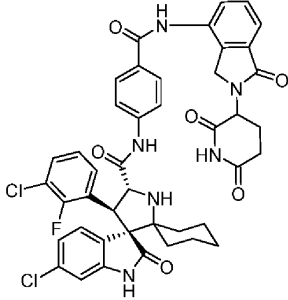
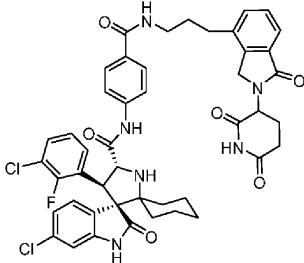
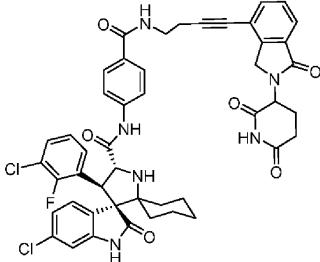
40

## 【 0 1 8 4 】

別の態様では、開示の化合物は表1Aの化合物のうちのいずれか1つまたは複数ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物である。

## 【 0 1 8 5 】

( 表 1 A )

化合物番号 (Cpd. No.)	構造
146	
147	
148	
149	
150	

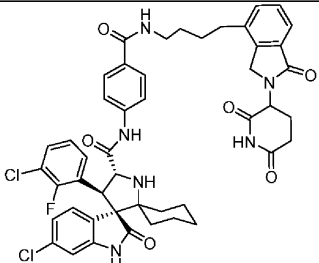
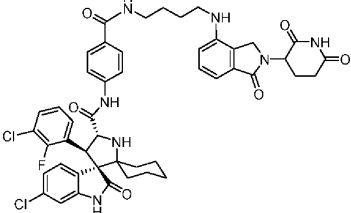
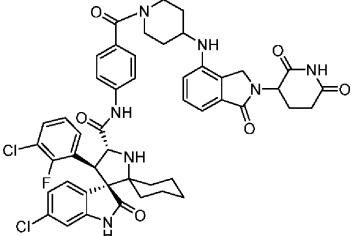
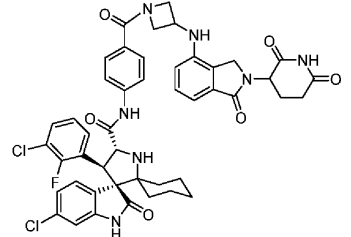
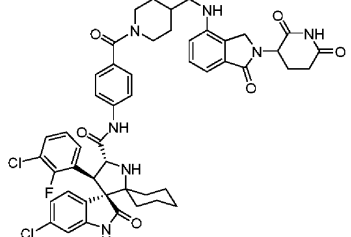
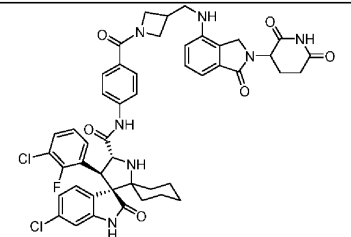
10

20

30

40

50

151	
152	
153	
154	
155	
156	

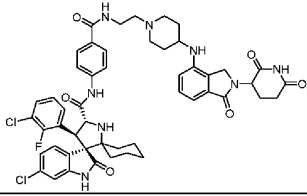
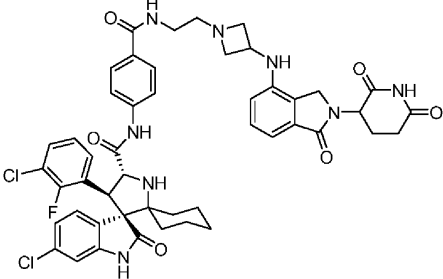
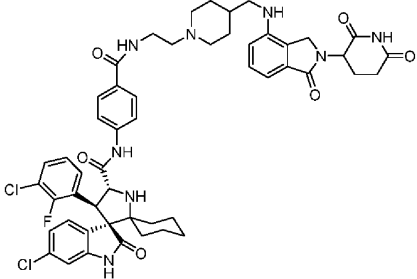
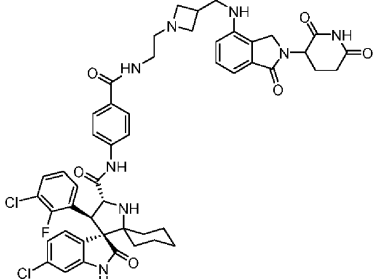
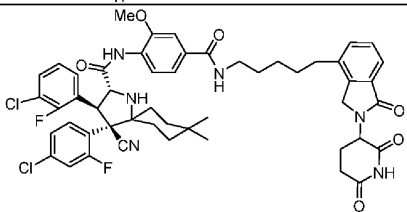
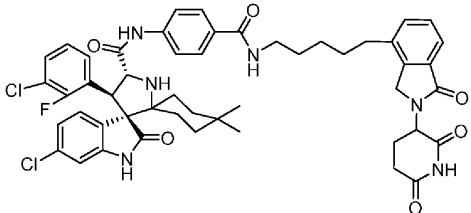
10

20

30

40

50

157	
158	
159	
160	
161	
162	

10

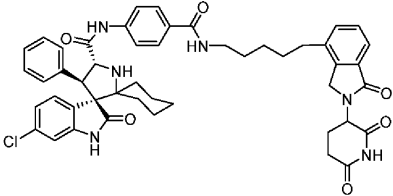
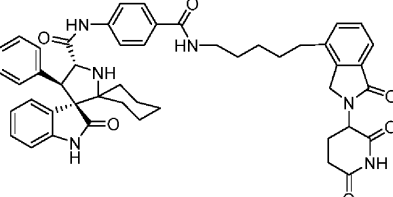
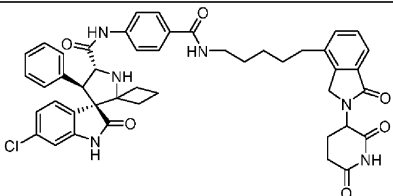
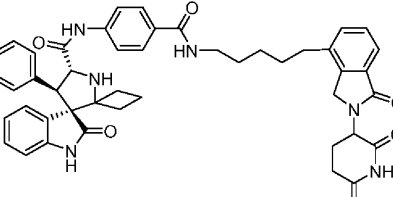
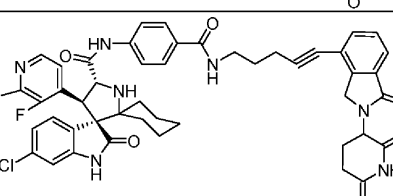
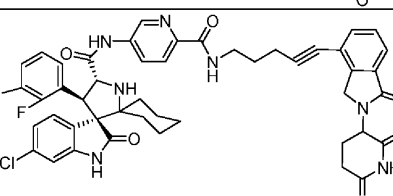
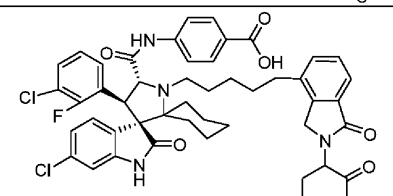
20

30

40

50



163	
164	
165	
166	
167	
168	
169	

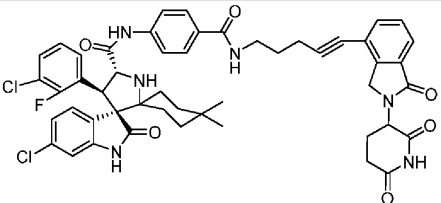
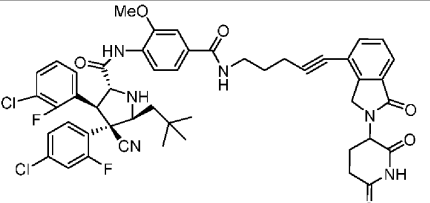
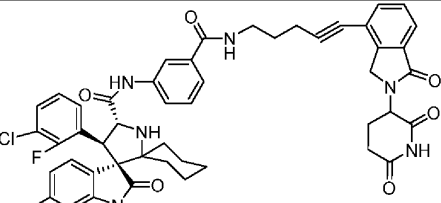
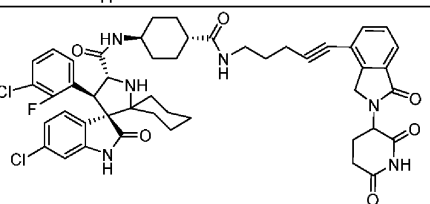
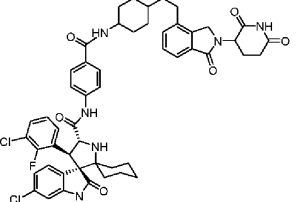
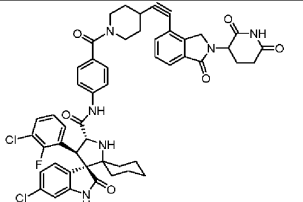
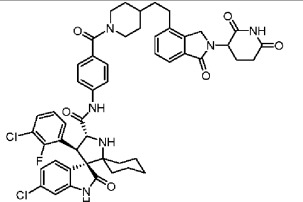
10

20

30

40

50

170	
171	
172	
173	
174	
175	
176	

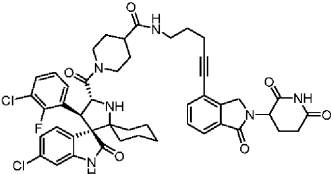
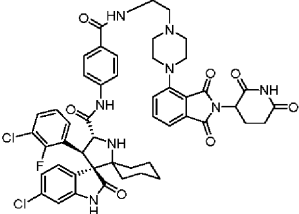
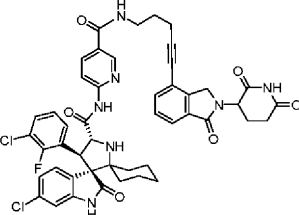
10

20

30

40

50

177	
178	
179	

10

【 0 1 8 6 】

別の態様では、開示の化合物は表1Bの化合物のうちのいずれか1つまたは複数ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物である。

20

【 0 1 8 7 】

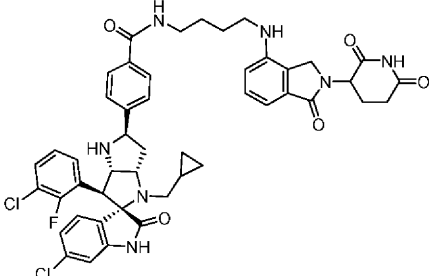
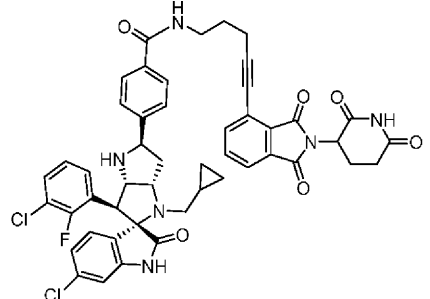
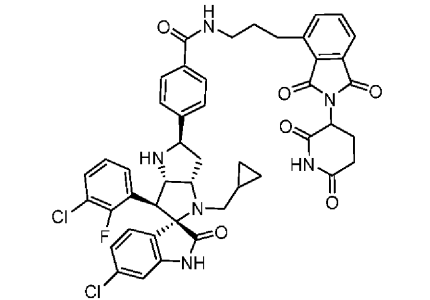
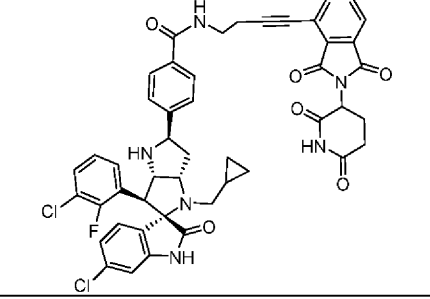
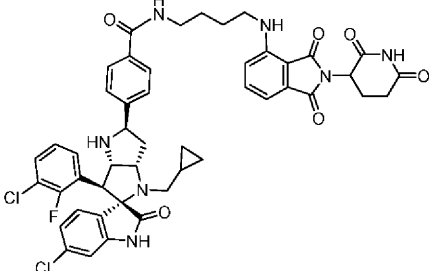
( 表 1 B )

30

40

50



183	
184	
185	
186	
187	

10

20

30

40

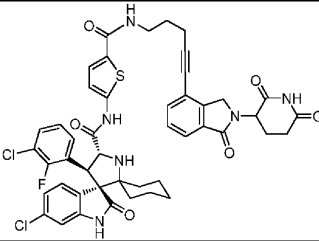
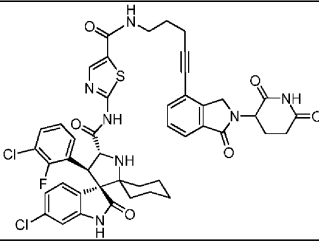
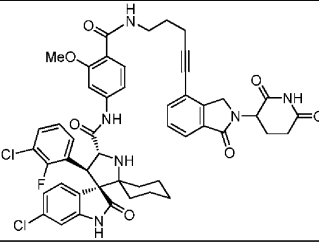
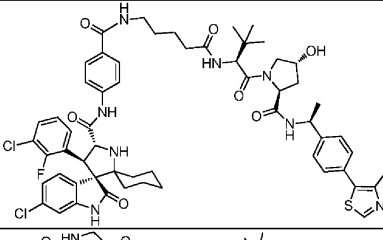
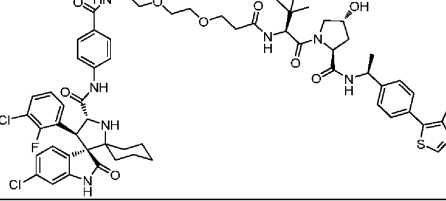
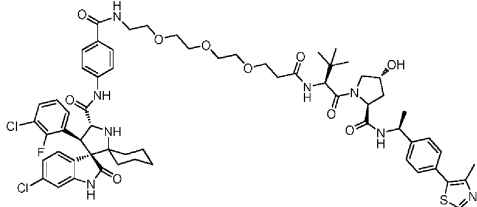
【 0 1 8 8 】

別の態様では、開示の化合物は表1Cの化合物のうちのいずれか1つまたは複数ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物である。

【 0 1 8 9 】

( 表 1 C )

50

化合物 番号 (Cpd. No.)	構造
188	
189	
190	
191	
192	
193	

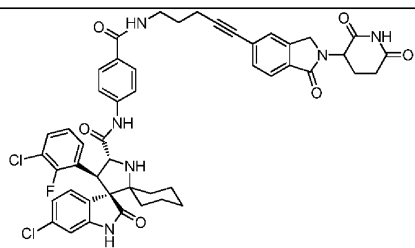
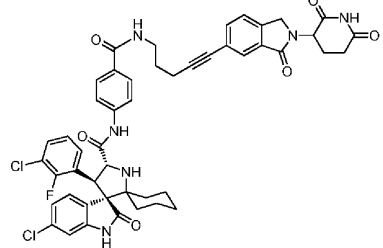
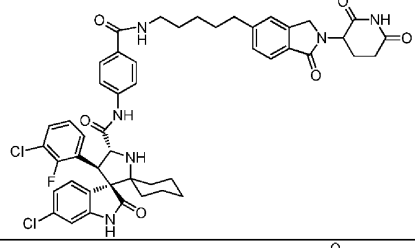
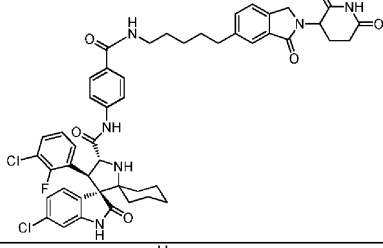
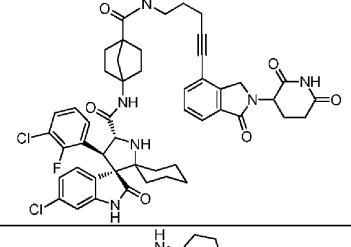
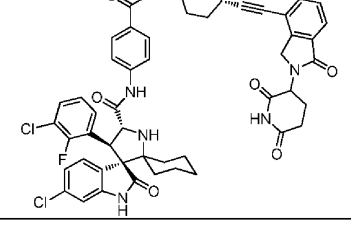
10

20

30

40

50

<b>194</b>	
<b>195</b>	
<b>196</b>	
<b>197</b>	
<b>198</b>	
<b>199</b>	

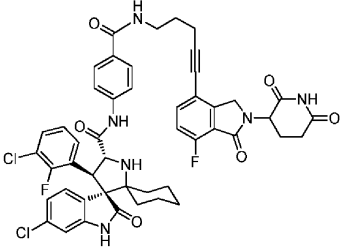
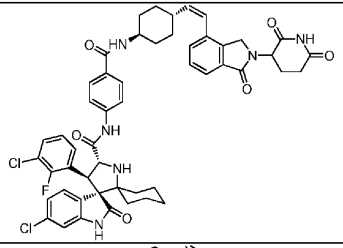
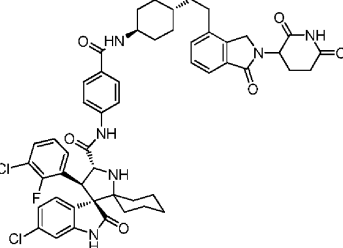
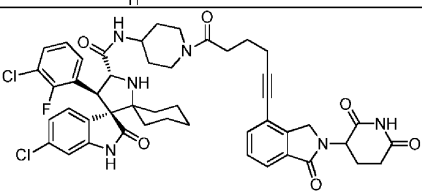
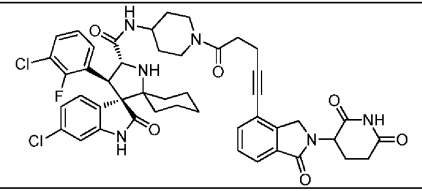
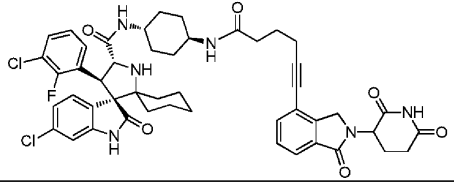
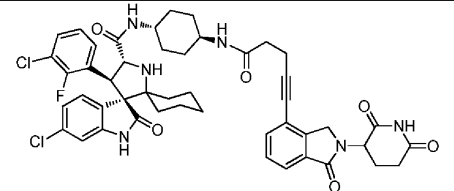
10

20

30

40

50

200	
201	
202	
203	
204	
205	
206	

10

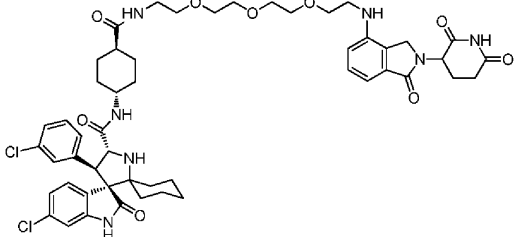
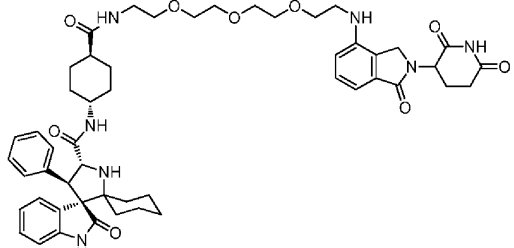
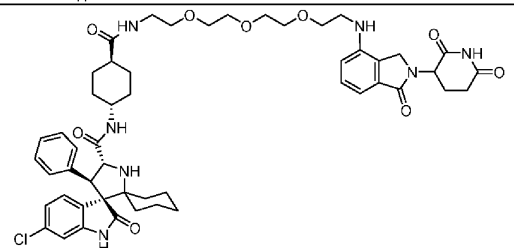
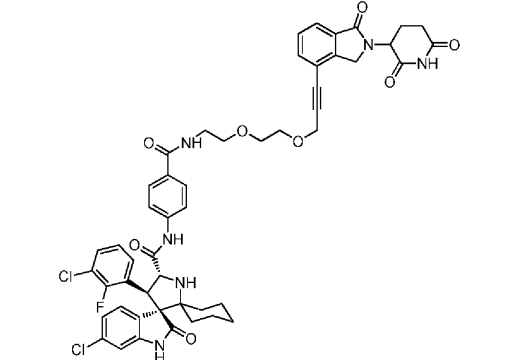
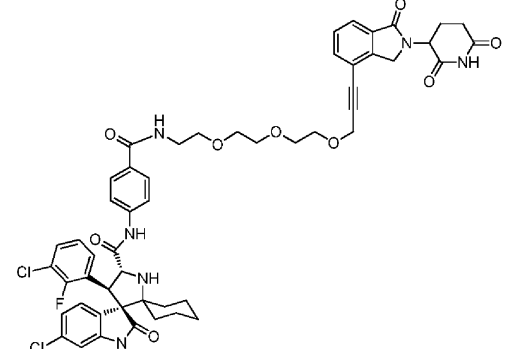
20

30

40

50



207	
208	
209	
210	
211	

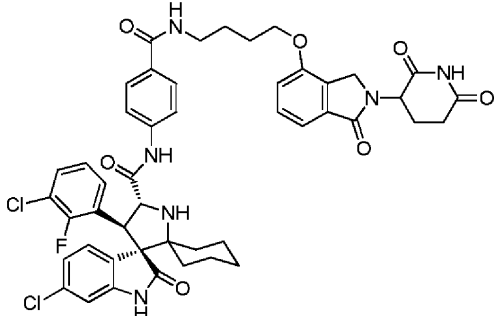
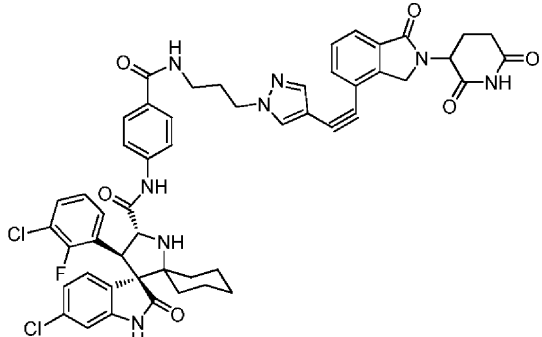
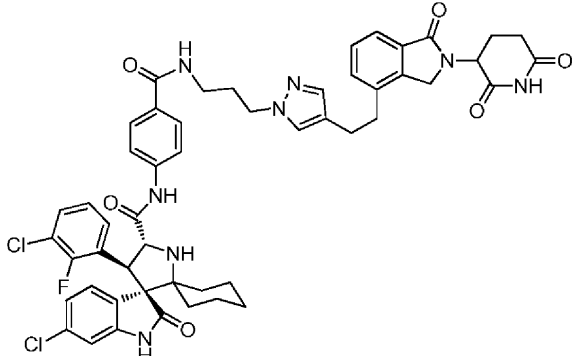
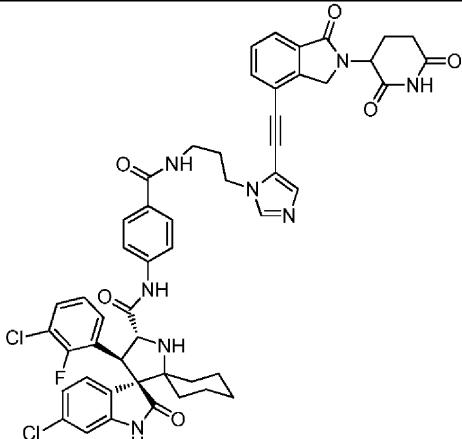
10

20

30

40

50

212	
213	
214	
215	

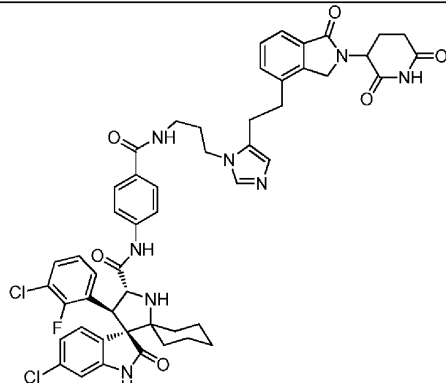
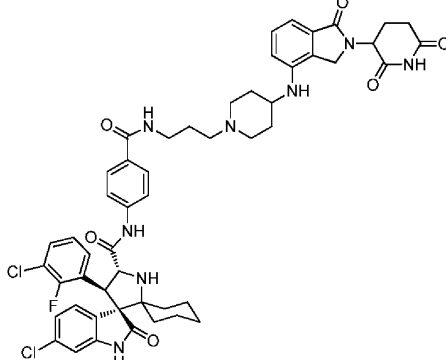
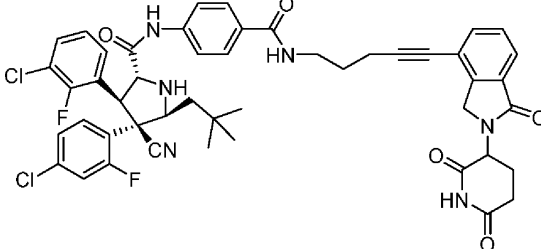
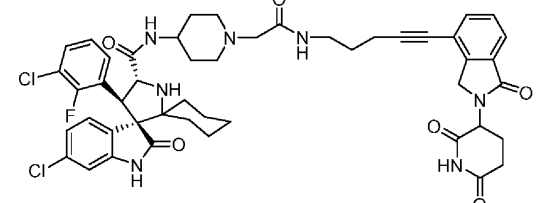
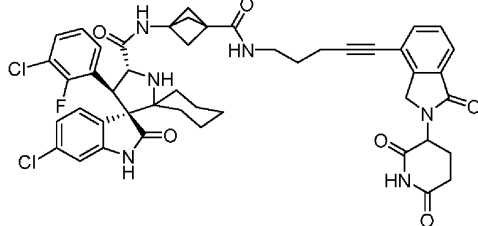
10

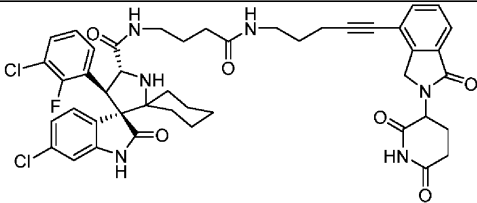
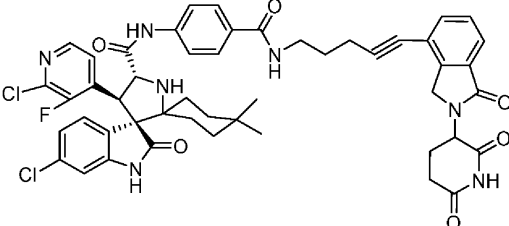
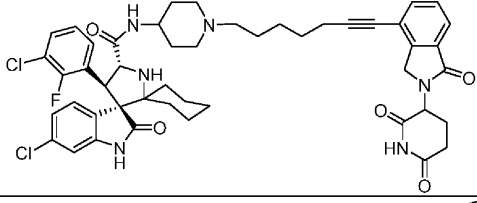
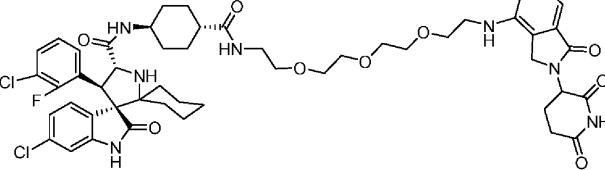
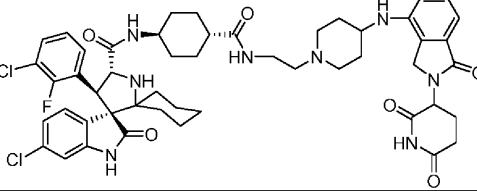
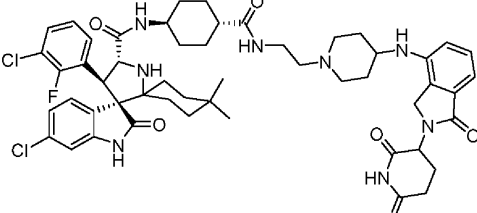
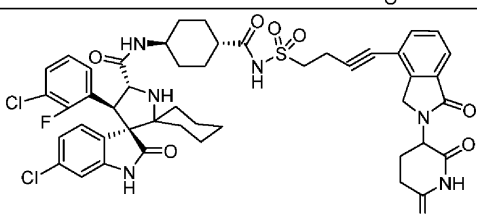
20

30

40

50

216		10
217		20
218		
219		30
220		40

221	
222	
223	
224	
225	
226	
227	

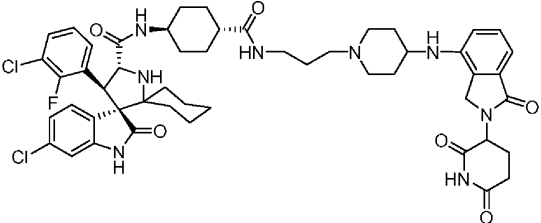
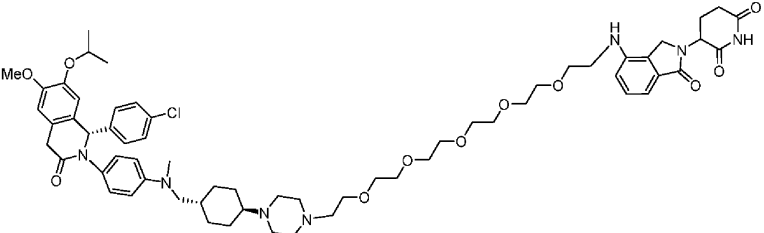
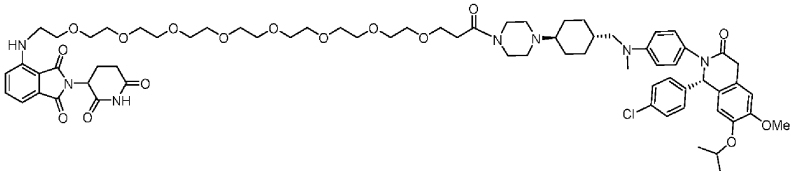
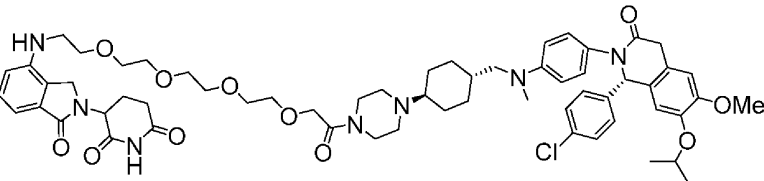
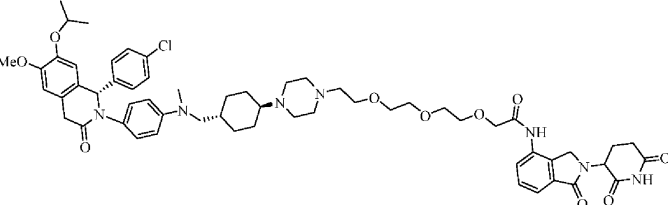
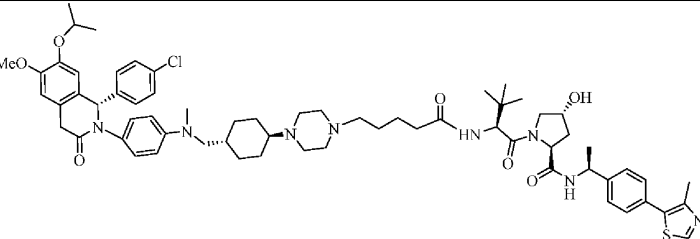
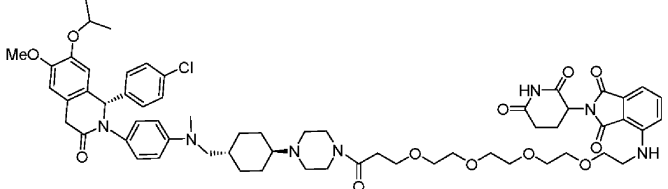
10

20

30

40

50

228	
229	
230	
231	
232	
233	
234	

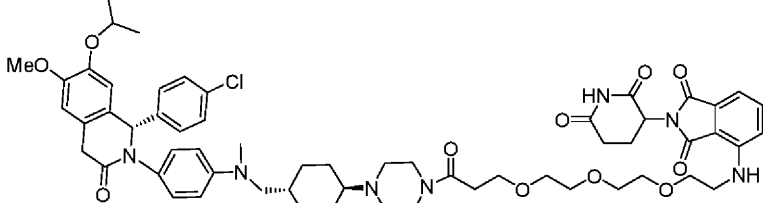
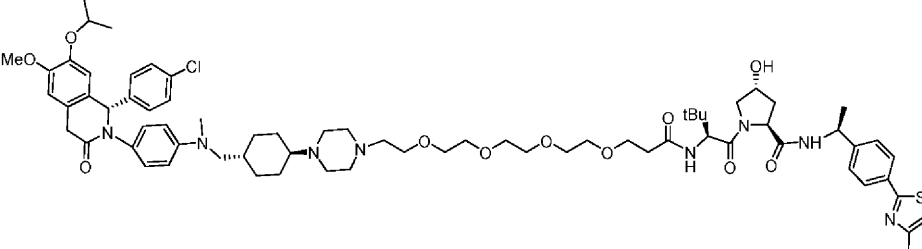
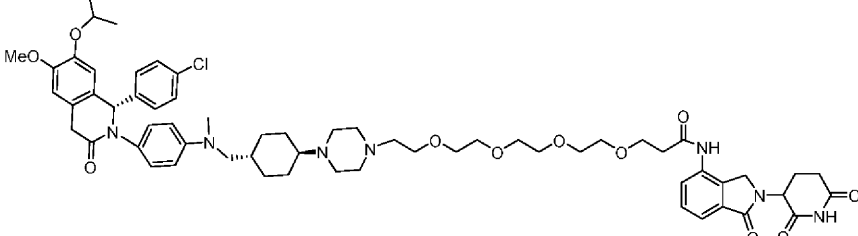
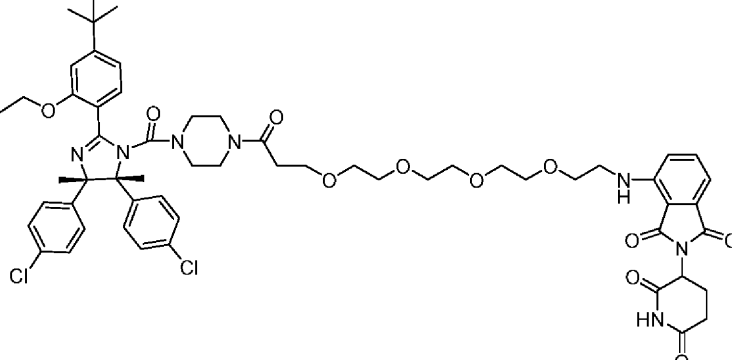
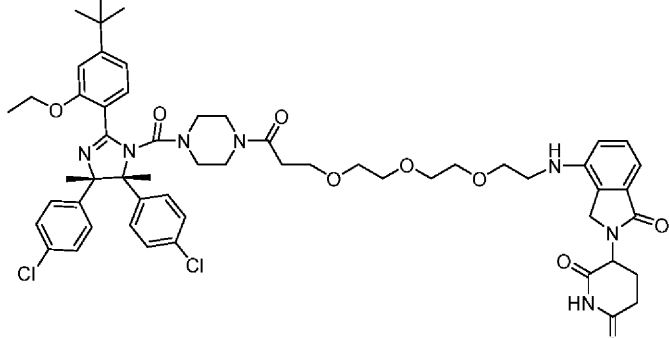
10

20

30

40

50

235	
236	
237	
238	
239	

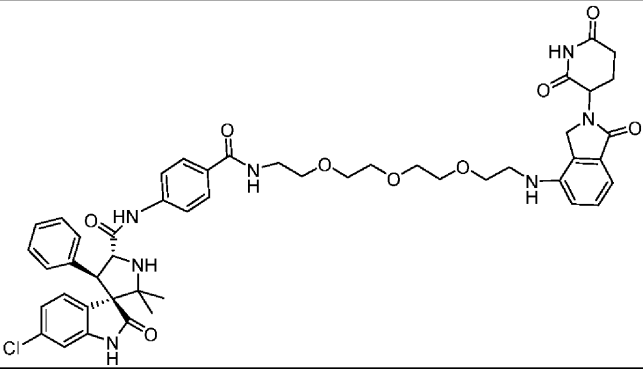
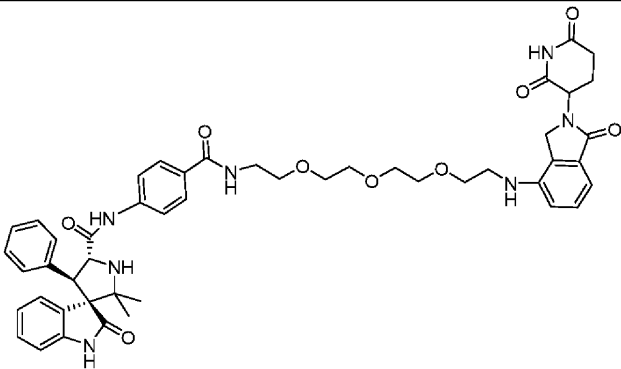
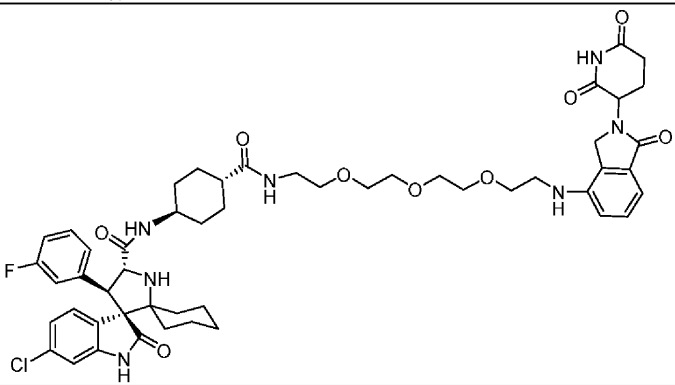
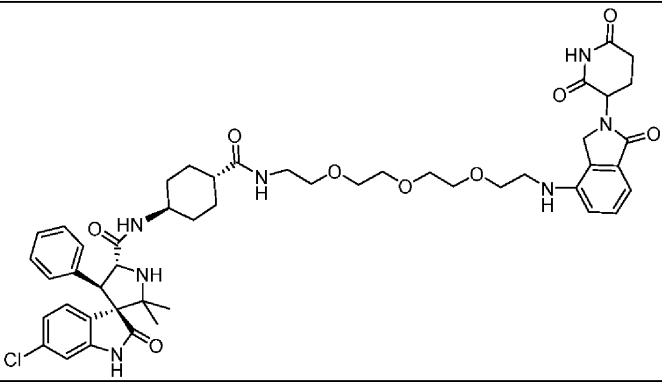
10

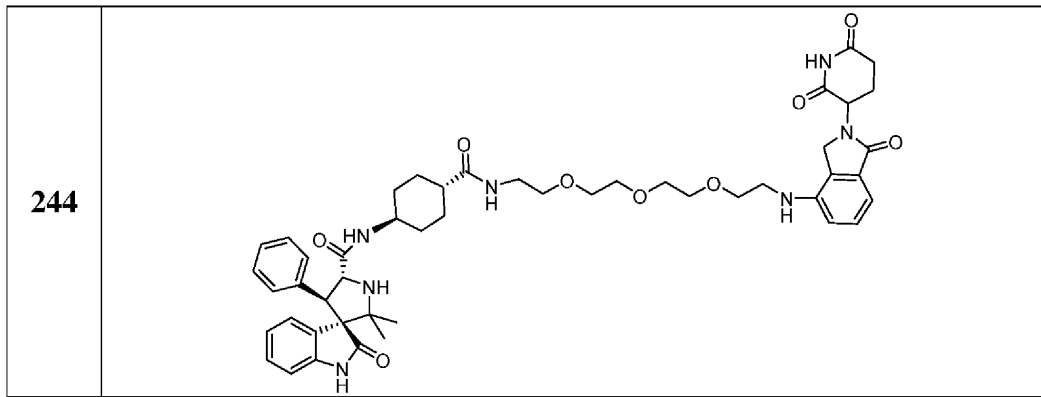
20

30

40

50

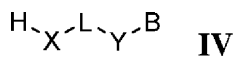
240		10
241		20
242		30
243		40



10

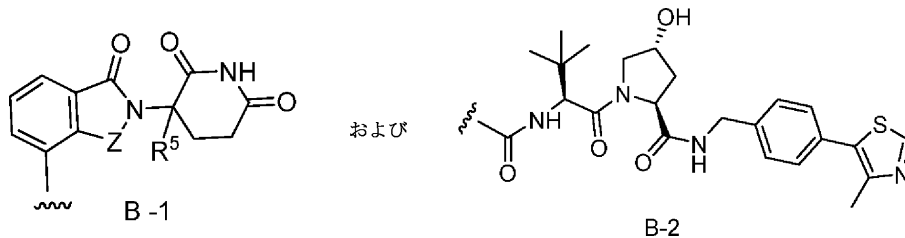
## 【 0 1 9 0 】

開示の中間体は、開示の化合物を調製するための合成中間体として用い得る化合物である。  
1つの態様では、開示の中間体は式IVで表される化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり



式中

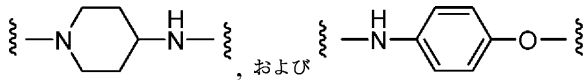
Bは



20

からなる群より選択され；

Xは-N(R<sup>2a</sup>)-、

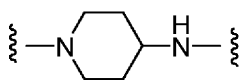


30

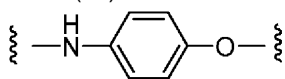
からなる群より選択されるか；または

Xは存在せず；

ここで



の-N(H)-はLに結合し、かつ



40

の-O-はLに結合し；

Lはアルキレニル、ヘテロアルキレニル、および-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-W-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-からなる群より選択され；

Wは置換されていてもよいフェニレニル、置換されていてもよい5員ヘテロアリーレニル、および置換されていてもよい6員ヘテロアリーレニルからなる群より選択され；

mは0、1、2、3、4、5、6、または7であり；

nは0、1、2、3、4、5、6、7、または8であり；

50









からなる群より選択される。

【 0 2 0 0 】

別の態様では、開示の中間体は表2の化合物ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物である。

【 0 2 0 1 】

(表 2)

化合物番号 (Cpd. No.)	構造
70	
71	

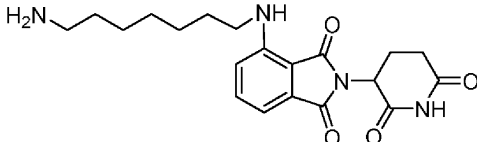
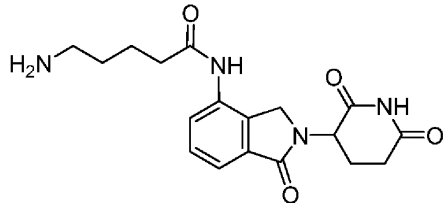
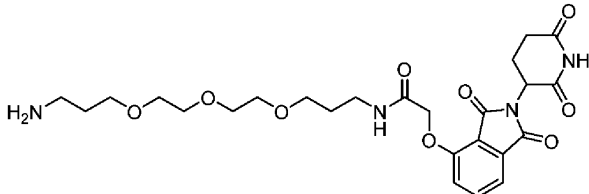
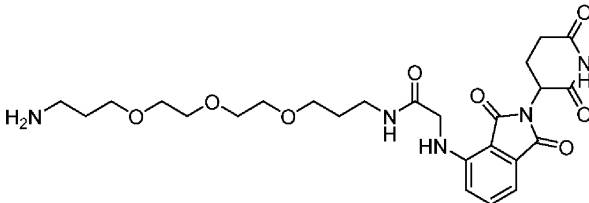
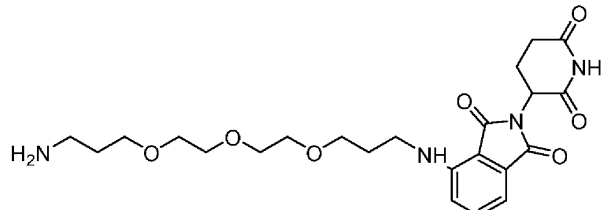
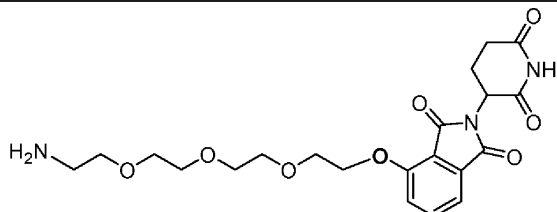
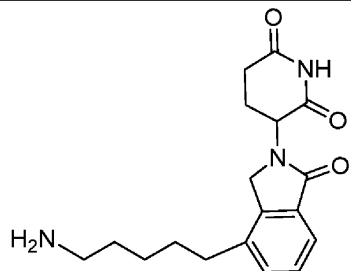
10

20

30

40

50

72	
73	
74	
75	
76	
77	
78	

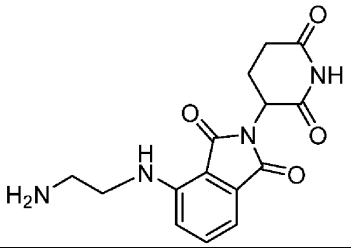
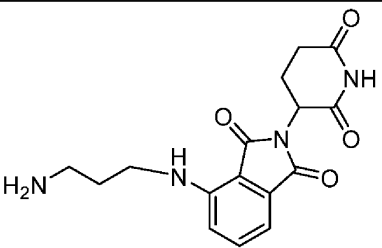
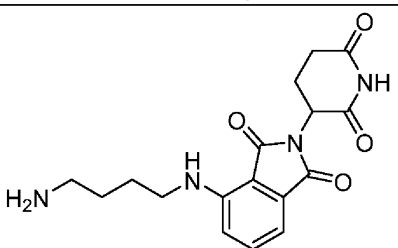
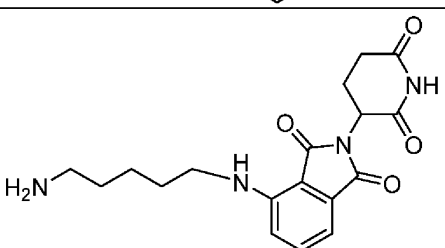
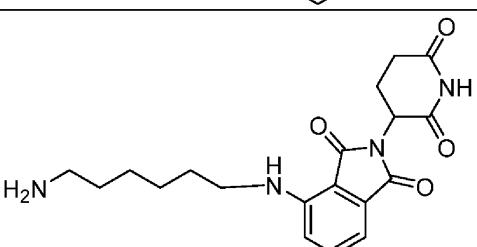
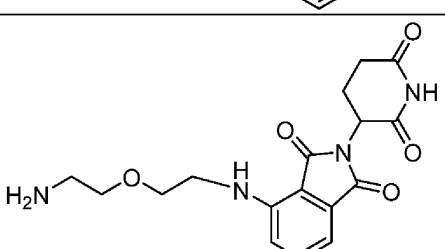
10

20

30

40

50

79	
80	
81	
82	
83	
84	

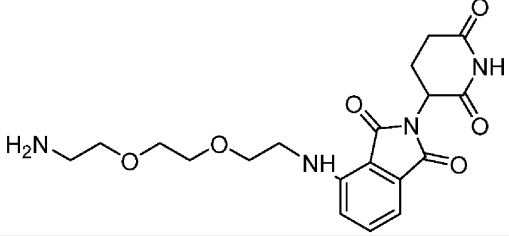
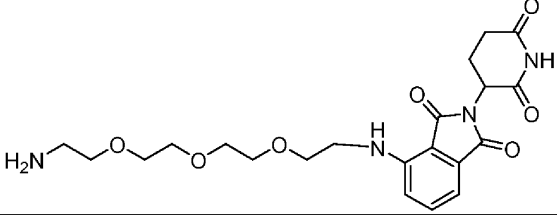
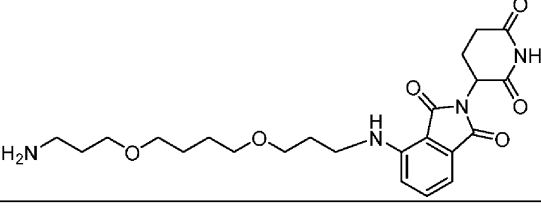
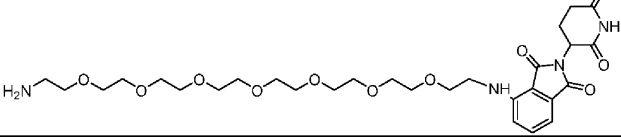
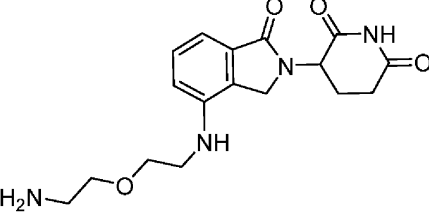
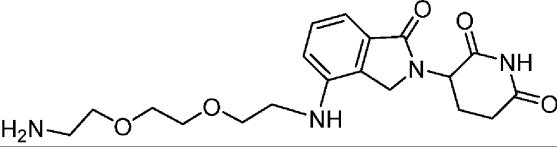
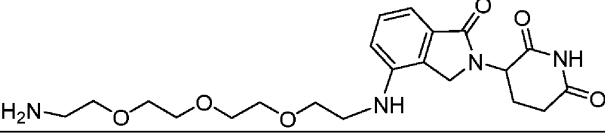
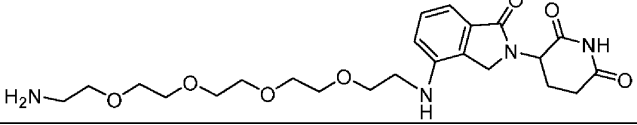
10

20

30

40

50

85	
86	
87	
88	
89	
90	
91	
92	

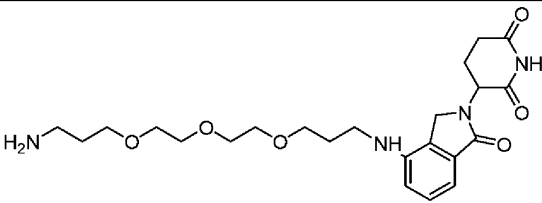
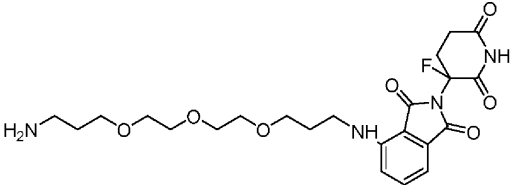
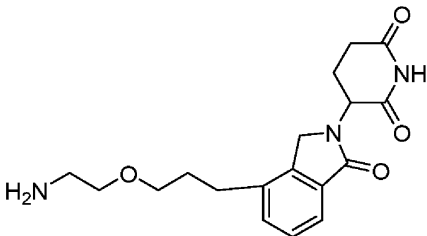
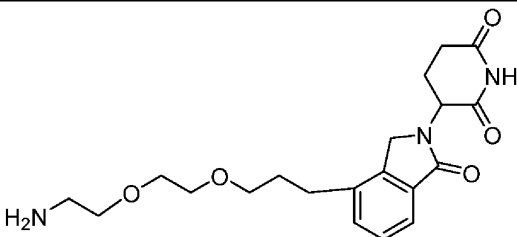
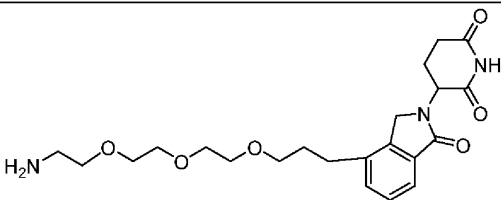
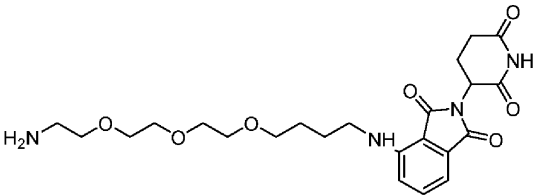
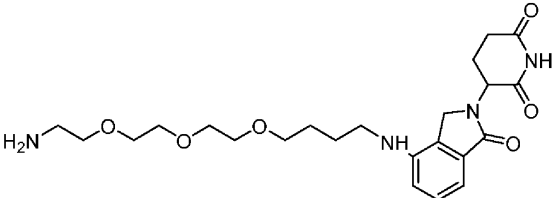
10

20

30

40

50

93	
94	
95	
96	
97	
98	
99	

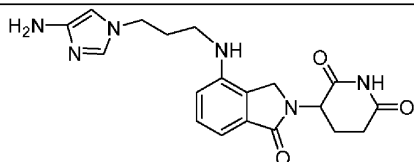
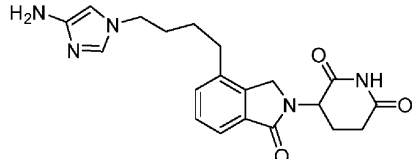
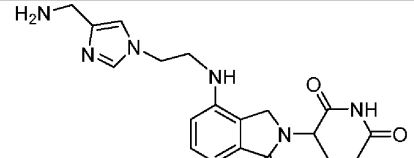
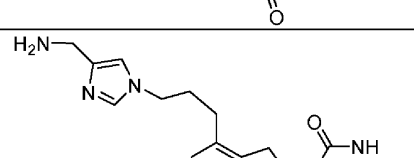
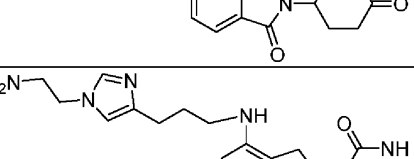
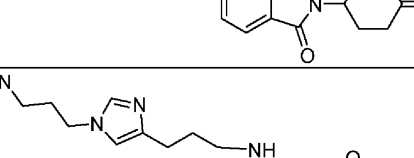
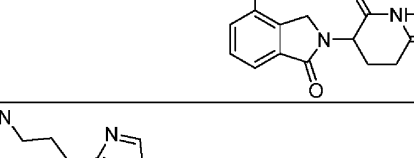
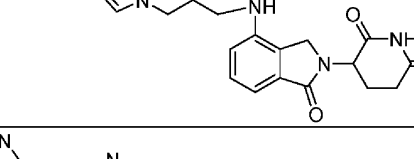
10

20

30

40

50

100	
101	
102	
103	
104	
105	
106	
107	

10

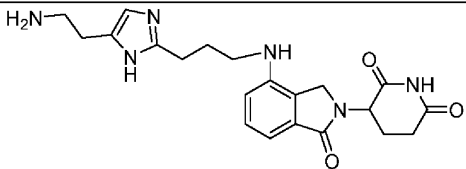
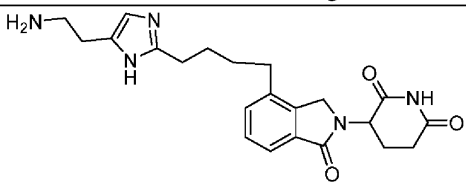
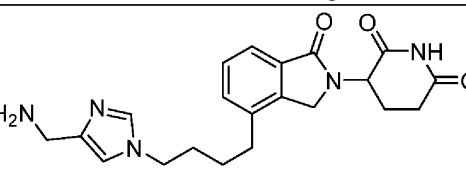
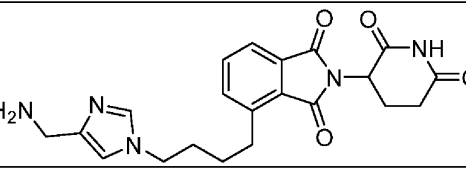
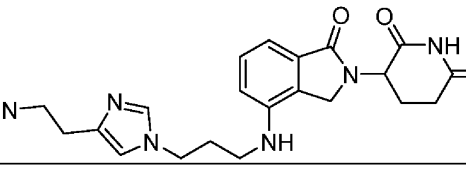
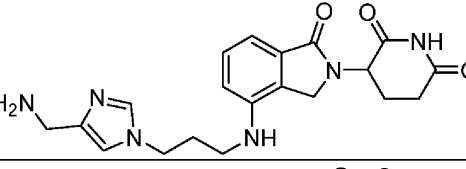
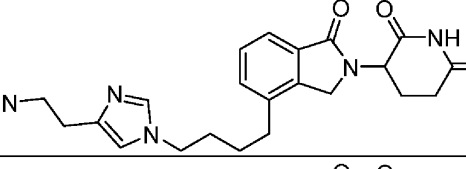
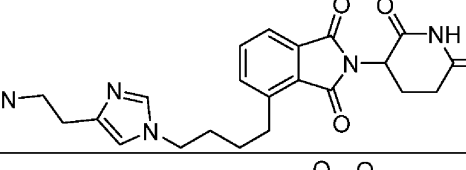
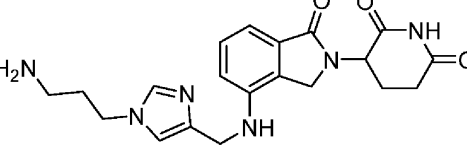
20

30

40

50



108	
109	
110	
111	
112	
113	
114	
115	
116	

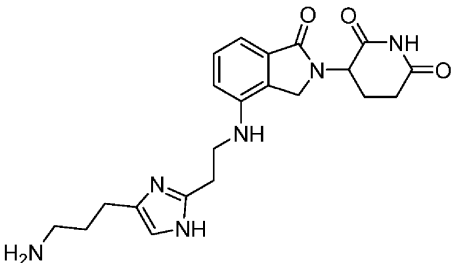
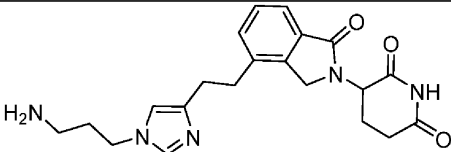
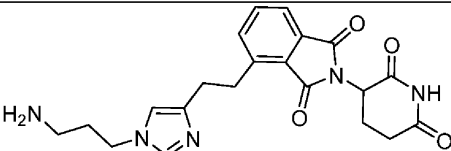
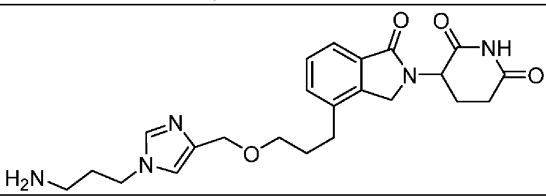
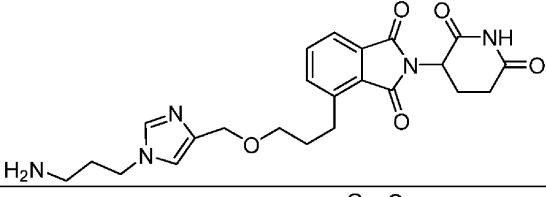
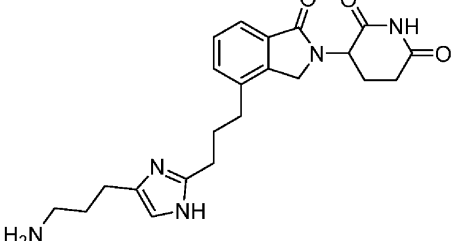
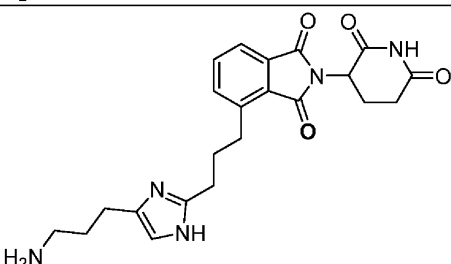
10

20

30

40

50

117	
118	
119	
120	
121	
122	
123	

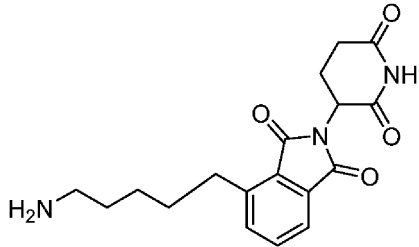
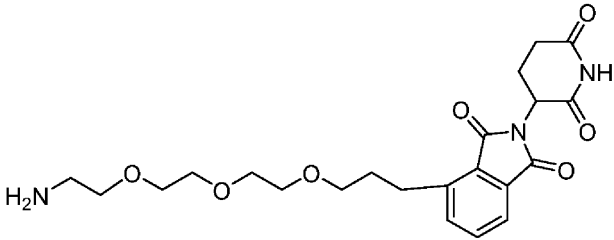
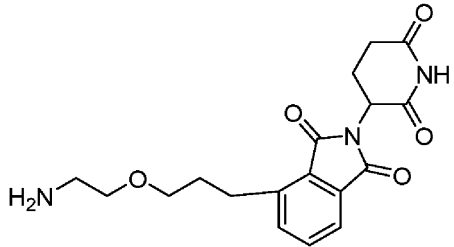
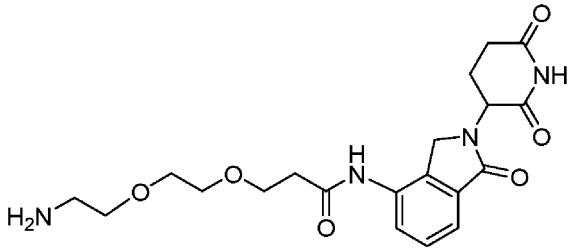
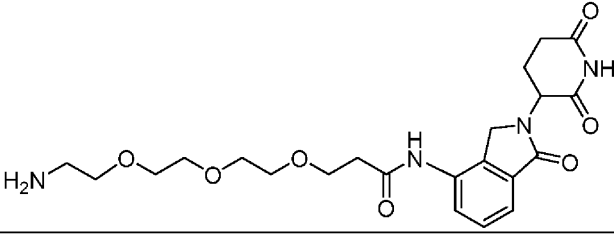
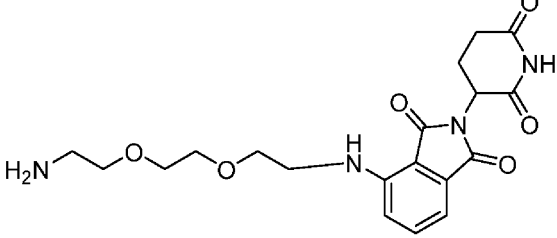
10

20

30

40

50

125	
126	
127	
128	
129	
130	

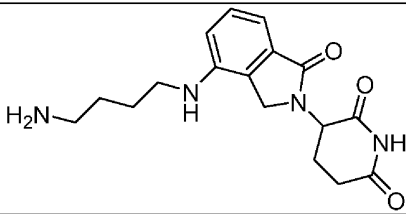
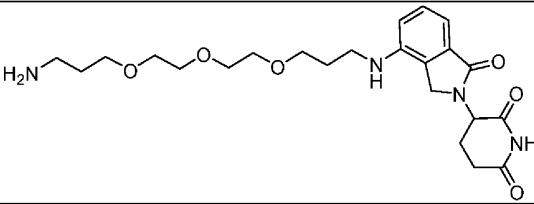
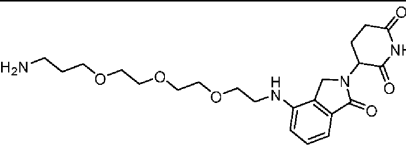
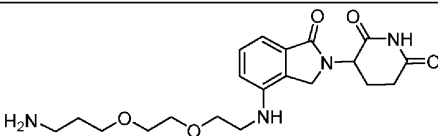
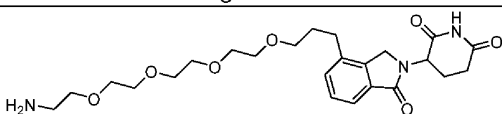
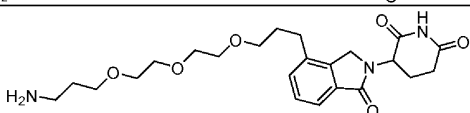
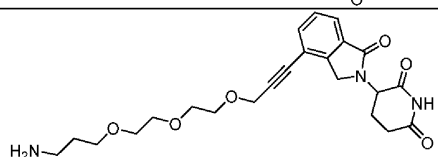
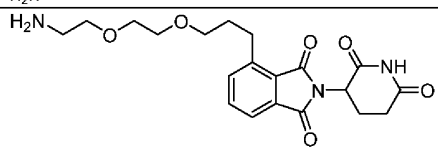
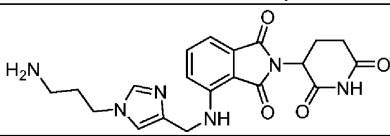
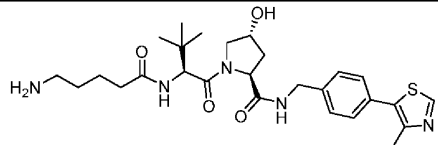
10

20

30

40

50

131	
132	
133	
134	
135	
136	
137	
138	
139	
140	

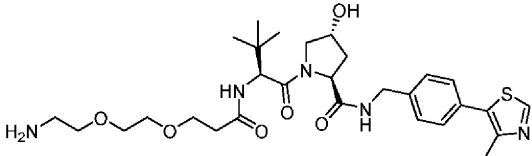
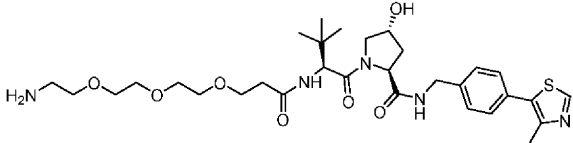
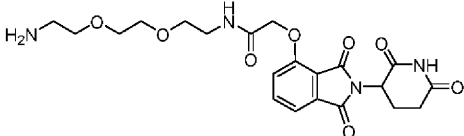
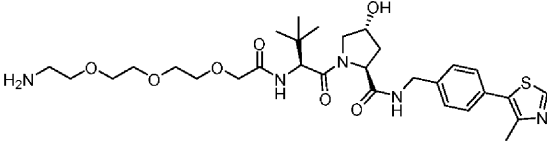
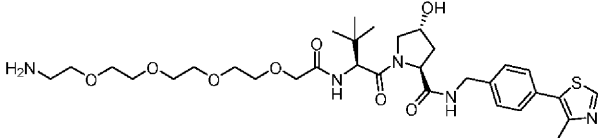
10

20

30

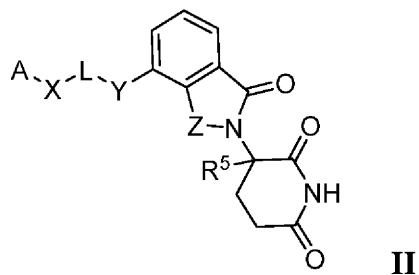
40

50

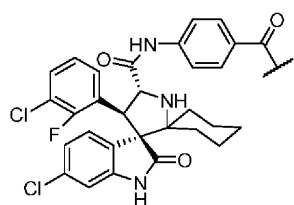
141	
142	
143	
144	
145	

【 0 2 0 2 】

別の態様では、開示は式IIを有する化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物を作製する方法を提供し

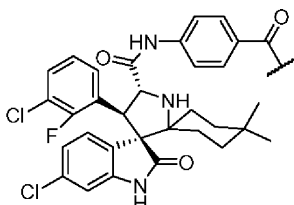


式中  
Aは



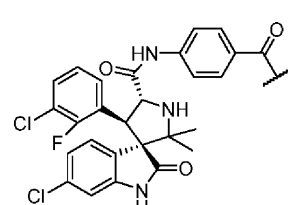
A-1

,



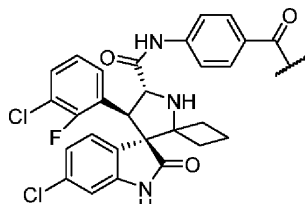
A-2

,



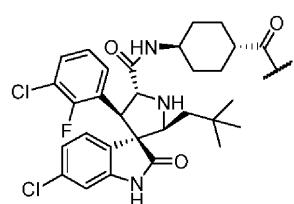
A-3

,



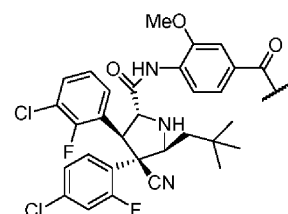
A-4

,



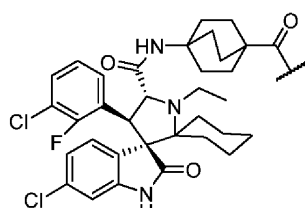
A-5

,



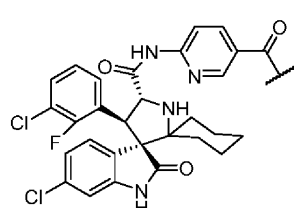
A-6

,



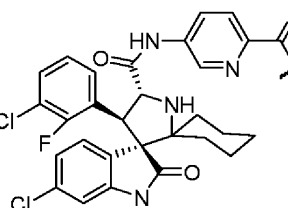
A-7

,



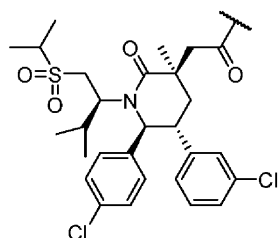
A-8

,



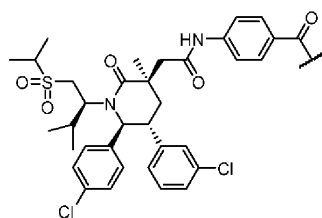
A-9

,



A-10

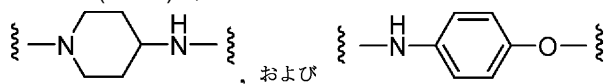
, および



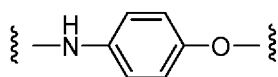
A-15

からなる群より選択され；

Xは-N(R<sup>2a</sup>)-、

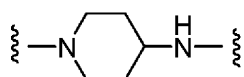


, および

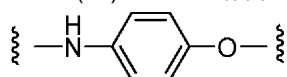


からなる群より選択され；

ここで



の-N(H)-はLに結合し、かつ



の-O-はLに結合し；

Lはアルキレニル、ヘテロアルキレニル、および-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-W-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-からなる群より選択され；

Wは置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい5員ヘテロアリール、および置換されていてもよい6員ヘテロアリールからなる群より選択され；

mは0、1、2、3、4、5、6、または7であり；

nは0、1、2、3、4、5、6、7、または8であり；

10

20

30

40

50

Yは-C C-、-O-、-N(R<sup>2b</sup>)-、-C(=O)N(R<sup>2c</sup>)-、-N(R<sup>2d</sup>)C(=O)CH<sub>2</sub>O-、および-N(R<sup>2e</sup>)C(=O)CH<sub>2</sub>N(R<sup>2f</sup>)-からなる群より選択されるか；または

Yは存在せず；

ここで-N(R<sup>2d</sup>)C(=O)CH<sub>2</sub>O-および-N(R<sup>2e</sup>)C(=O)CH<sub>2</sub>N(R<sup>2f</sup>)-のカルボキサミド窒素原子ならびに-C(=O)N(R<sup>2c</sup>)-の炭素原子はLに結合し；

R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>2c</sup>、R<sup>2d</sup>、R<sup>2e</sup>、およびR<sup>2f</sup>はそれぞれ独立して水素およびC<sub>1</sub>~4アルキルからなる群より選択され；

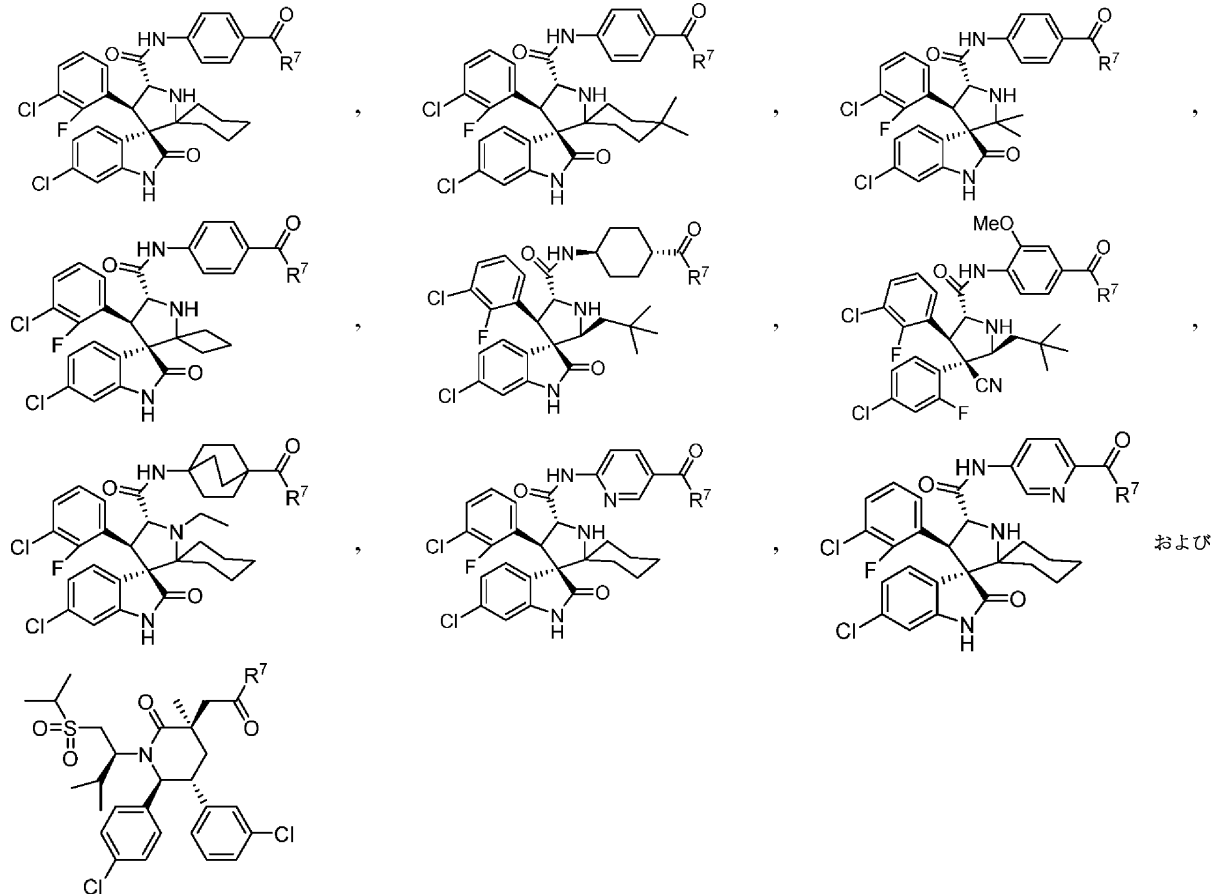
Zは-CH<sub>2</sub>および-C(=O)-からなる群より選択され；かつ

R<sup>5</sup>は水素、メチル、およびフルオロからなる群より選択され、

該方法は以下の工程を含む；

10

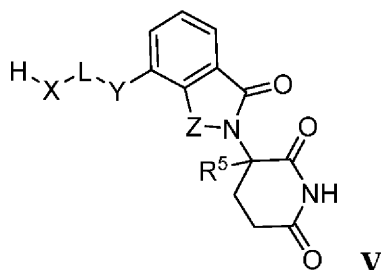
(1)



20

30

からなる群より選択される化合物であって、式中R<sup>7</sup>は-Clおよび-OHからなる群より選択される化合物を、以下の、  
式V



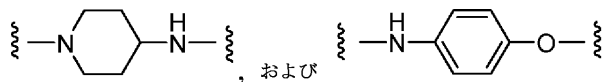
40

を有する化合物であって

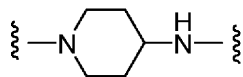
式中

Xは-N(R<sup>2a</sup>)-、

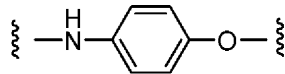
50



からなる群より選択され；  
ここで



の-N(H)-はLに結合し、かつ



10

の-O-はLに結合し；

Lはアルキレニル、ヘテロアルキレニル、および-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-W-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-からなる群より選択され；

Wは置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい5員ヘテロアリール、および置換されていてもよい6員ヘテロアリールからなる群より選択され；

mは0、1、2、3、4、5、6、または7であり；

nは0、1、2、3、4、5、6、7、または8であり；

Yは-C C-、-O-、-N(R<sup>2b</sup>)-、-C(=O)N(R<sup>2c</sup>)-、-N(R<sup>2d</sup>)C(=O)CH<sub>2</sub>O-、および-N(R<sup>2e</sup>)

20

C(=O)CH<sub>2</sub>N(R<sup>2f</sup>)-からなる群より選択されるか；または

Yは存在せず；

ここで-N(R<sup>2d</sup>)C(=O)CH<sub>2</sub>O-および-N(R<sup>2e</sup>)C(=O)CH<sub>2</sub>N(R<sup>2f</sup>)-のカルボキサミド窒素原子ならびに-C(=O)N(R<sup>2c</sup>)-の炭素原子はLに結合し；

R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>2c</sup>、R<sup>2d</sup>、R<sup>2e</sup>、およびR<sup>2f</sup>はそれぞれ独立して水素およびC<sub>1</sub>~4アルキルからなる群より選択され；

Zは-CH<sub>2</sub>-および-C(=O)-からなる群より選択され；かつ

R<sup>5</sup>は水素およびフルオロからなる群より選択される化合物

と反応させる工程；および

(2)式IIを有する化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物を単離する工程。

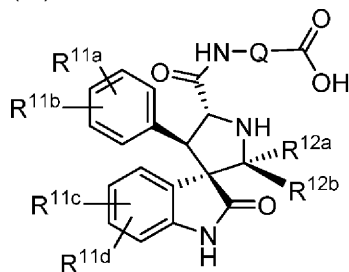
30

#### 【0203】

別の態様では、開示はAがA-16である式IIを有する化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物を作製する方法を提供し、

該方法は以下の工程を含む：

(1)構造



A-16

40

を有する化合物を、式Vを有する化合物と反応させる工程；および

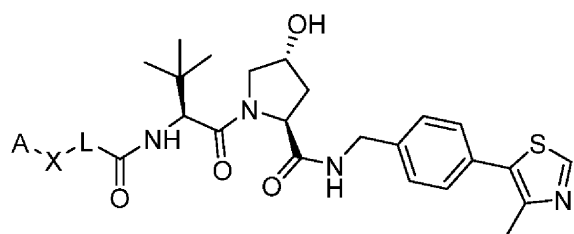
(2)式IIを有する化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物を単離する工程。

#### 【0204】

別の態様では、開示は式IIIを有する化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物を作製する方法を提供し

50

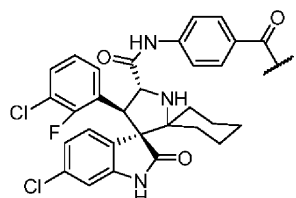




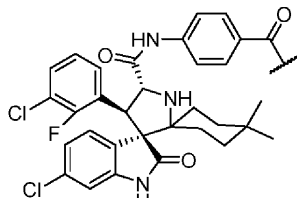
III

式中

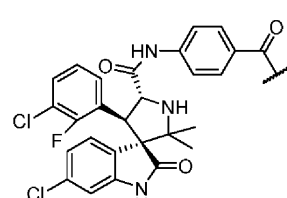
Aは



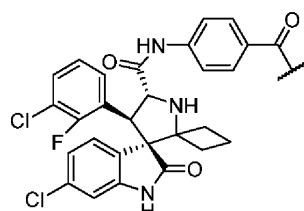
A-1



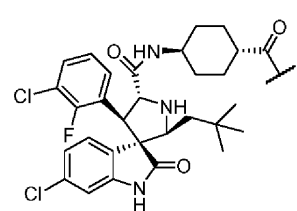
A-2



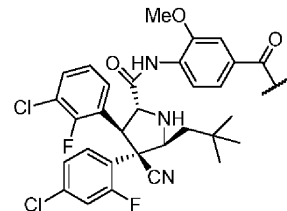
A-3



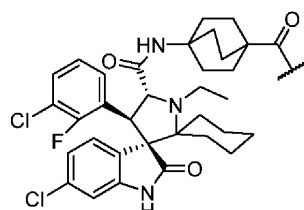
A-4



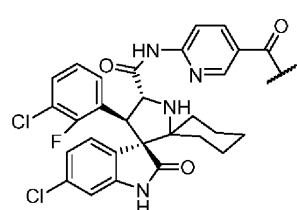
A-5



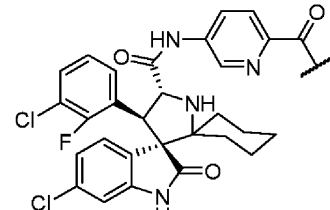
A-6



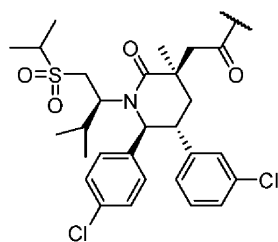
A-7



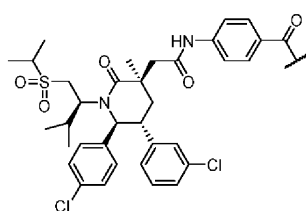
A-8



A-9



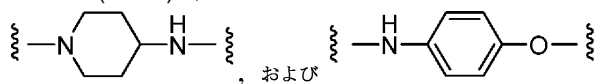
A-10



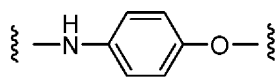
A-15

および

からなる群より選択され；

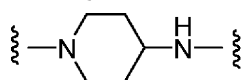
Xは-N(R<sup>2a</sup>)-、

, および



からなる群より選択され；

ここで



の-N(H)-はLに結合し、かつ

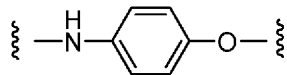
10

20

30

40

50



の-O-はLに結合し；

Lはアルキレニル、ヘテロアルキレニル、および $-(CH_2)_m-W-(CH_2)_n-$ からなる群より選択され；

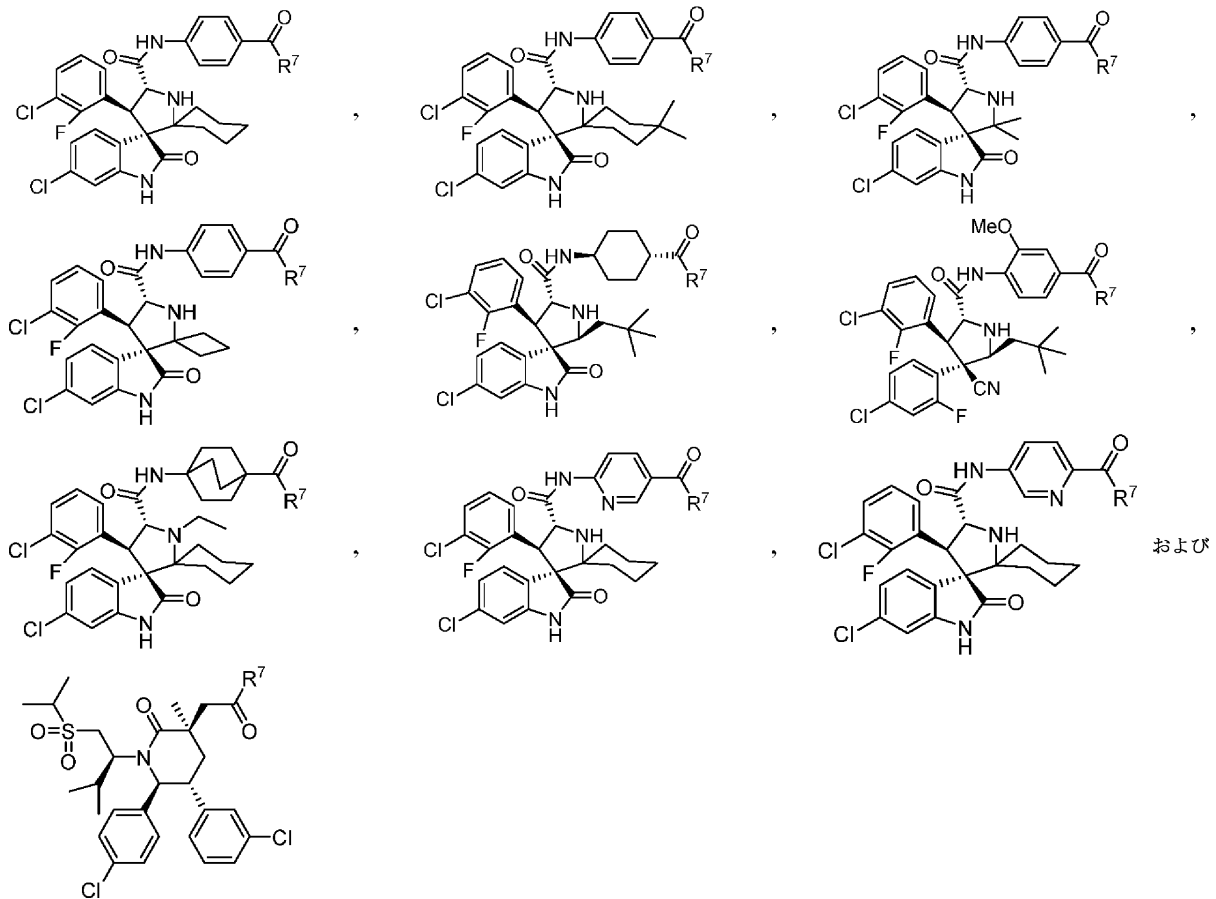
Wは置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい5員ヘテロアリール、および置換されていてもよい6員ヘテロアリールからなる群より選択され；

mは0、1、2、3、4、5、6、または7であり；かつ

nは0、1、2、3、4、5、6、7、または8であり、

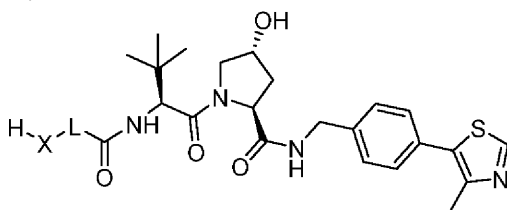
該方法は以下の工程を含む；

(1)



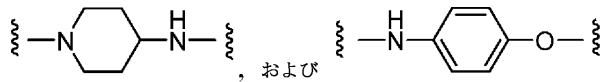
からなる群より選択される化合物であって、式中 $R^7$ は-Clおよび-OHからなる群より選択される化合物を、以下の、

式VI

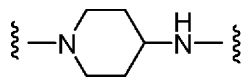


を有する化合物であって、式中

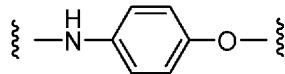
Xは-N( $R^{2a}$ )-、



からなる群より選択され；  
ここで



の-N(H)-はLに結合し、かつ



10

の-O-はLに結合し；

Lはアルキレニル、ヘテロアルキレニル、および $-(CH_2)_m-W-(CH_2)_n$ -からなる群より選択され；

Wは置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい5員ヘテロアリール、および置換されていてもよい6員ヘテロアリールからなる群より選択され；

mは0、1、2、3、4、5、6、または7であり；かつ

nは0、1、2、3、4、5、6、7、または8である化合物

と反応させる工程；および

20

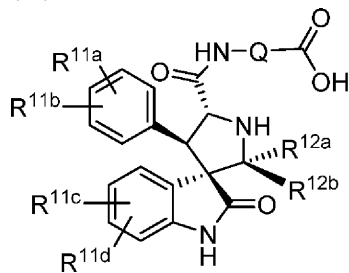
(2)式IIIを有する化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物を単離する工程。

【0205】

別の態様では、開示はAがA-16である式IIIを有する化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物を作製する方法を提供し、

該方法は以下の工程を含む：

(1)構造



A-16

30

を有する化合物を、式VIを有する化合物と反応させる工程；および

(2)式IIIを有する化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物を単離する工程。

【0206】

本開示の化合物はMDM2タンパク質を分解するものであり、種々の疾患および状態の処置において有用である。特に、本開示の化合物はMDM2タンパク質の分解が有益性を示す疾患または状態、例えばがんおよび増殖性疾患を処置する方法において有用である。本開示の治療方法は、該処置を必要とする個体に治療有効量の本開示の化合物を投与する段階を含む。本方法はまた、個体に本開示の化合物に加えて第2の治療剤を投与する段階を含む。第2の治療剤は、該処置を必要とする個体が罹患している疾患または状態を処置する上で有用であることが知られている薬物、例えば特定のがんを処置する上で有用であることが知られている化学療法剤および/または放射線より選択される。

40

【0207】

本開示の化合物の塩、水和物、および溶媒和物も、本明細書に開示される方法において使用することができる。本開示は、本開示の化合物のすべてのありうる立体異性体および幾

50

何異性体をさらに含み、ラセミ化合物および光学活性異性体の両方を含む。単一の鏡像異性体としての本開示の化合物が望ましい場合は、最終生成物の分割によって、または異性体的に純粋な出発原料からのもしくはキラル補助試薬の使用による立体特異的合成によって、得ることができる。例えばZ. Ma et al., *Tetrahedron: Asymmetry*, 8(6), pages 883-888 (1997)を参照。最終生成物、中間体、または出発原料の分割は、当技術分野において公知の任意の好適な方法で実現することができる。さらに、本開示の化合物の互変異性体がありうる状況では、本開示は本化合物のすべての互変異性形態を含むように意図される。

#### 【0208】

本開示は、本開示の化合物の塩の調製および使用を包含する。本明細書において使用される「薬学的に許容される塩」という用語は、本開示の化合物の塩または双性イオン形態を意味する。本開示の化合物の塩は、本化合物の最終単離および精製中に調製してもよく、本化合物と好適な酸とを反応させることで別途調製してもよい。本開示の化合物の薬学的に許容される塩は、薬学的に許容される酸と形成される酸付加塩でありうる。薬学的に許容される塩を形成するために使用可能な酸の例としては硝酸、ホウ酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸、およびリン酸などの無機酸、ならびにシュウ酸、マレイン酸、コハク酸、およびクエン酸などの有機酸が挙げられる。本開示の化合物の塩の非限定的な例としては塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、リン酸塩、リン酸水素塩、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、硫酸水素塩、酪酸塩、カンファー酸塩、カンファースルホン酸塩、ジグルコン酸塩、グリセリンリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ギ酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、アスコルビン酸塩、イセチオン酸塩、サリチル酸塩、メタンスルホン酸塩、メシチレンスルホン酸塩、ナフチレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフトレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、トリクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、リン酸塩、グルタミン酸塩、炭酸水素塩、パラトルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、グルコン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタジスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、およびp-トルエンスルホン酸塩が挙げられるがそれに限定されない。さらに、本開示の化合物中に存在する利用可能なアミノ基を、塩化、臭化、およびヨウ化メチル、エチル、プロピル、およびブチル；硫酸ジメチル、ジエチル、ジブチル、およびジアミル；塩化、臭化、およびヨウ化デシル、ラウリル、ミリスチル、およびステリル；ならびに臭化ベンジルおよびフェネチルによって四級化することができる。上記に照らせば、本明細書に現れる本開示の化合物への任意の言及は、本開示の化合物、および薬学的に許容されるその塩、水和物、または溶媒和物を含むように意図されている。

#### 【0209】

本開示は、本開示の化合物の溶媒和物の調製および使用を包含する。溶媒和物は、通常は本化合物の生理活性または毒性を著しく改変することなく、したがって薬理学的等価物として機能しうる。本明細書において使用される「溶媒和物」という用語は、本開示の化合物と溶媒分子との組み合わせ、物理的会合、および/または溶媒和、例えば、溶媒分子对本開示の化合物の比がそれぞれ約2:1、約1:1、または約1:2である、二溶媒和物、一溶媒和物、または半溶媒和物のことである。この物理的会合は、水素結合を含む様々な程度のイオン結合および共有結合を包含する。特定の場合では、例えば1個または複数の溶媒分子が結晶性固体の結晶格子に組み込まれる場合では、溶媒和物を単離することができる。したがって、「溶媒和物」は溶液相の溶媒和物および単離可能な溶媒和物の両方を包含する。本開示の化合物は、水、メタノール、およびエタノールなどの薬学的に許容される溶媒との溶媒和形態として存在しうるものであり、本開示は、本開示の化合物の溶媒和形態および非溶媒和形態の両方を含むように意図されている。溶媒和物の一種は水和物である。「水和物」は、溶媒分子が水である溶媒和物の特定の部分群に関する。通常、溶媒和物は薬理学的等価物として機能しうる。溶媒和物の調製は当技術分野において公知である。

10

20

30

40

50

例えば、フルコナゾールと酢酸エチルとの溶媒和物およびフルコナゾールと水との溶媒和物の調製が記載されているM. Caira et al, J. Pharmaceut. Sci., 93(3):601-611 (2004)を参照。溶媒和物、半溶媒和物、水和物などの同様の調製はE.C. van Tonder et al., AAPS Pharm. Sci. Tech., 5(1):Article 12 (2004)およびA.L. Bingham et al., Chem. Commun. 603-604 (2001)に記載されている。溶媒和物を調製する通常的な非限定的な過程は、本開示の化合物を所望の溶媒(有機溶媒、水、またはその混合物)を20 超～約25 の温度で溶解させること、次に結晶を形成するために十分な速度で溶液を冷却すること、および公知の方法、例えば濾過によって結晶を単離することを包含するであろう。溶媒和物の結晶中の溶媒の存在を確認するために、赤外分光法などの分析技術を使用することができる。

10

【 0 2 1 0 】

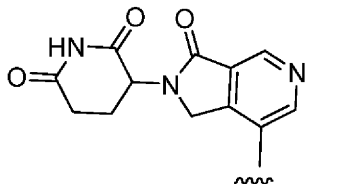
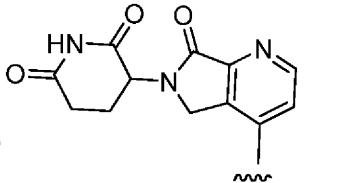
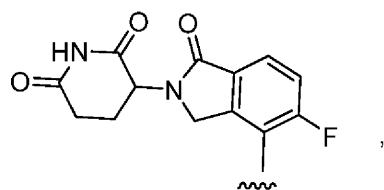
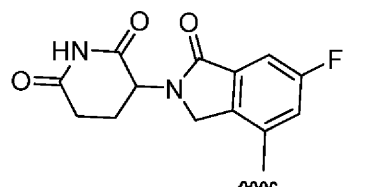
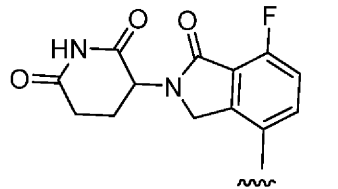
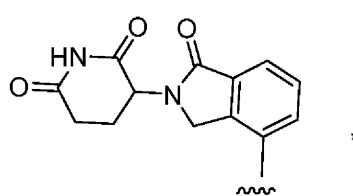
「E3ユビキチンリガーゼタンパク質に対するリガンドの一価の基」は親E3ユビキチンリガーゼタンパク質リガンドからの、水素もしくは他の好適な原子、例えばBr、I、または基、例えば-OHの除去から誘導される。水素原子もしくは他の好適な原子または基の除去は、標的タンパク質阻害剤への親E3ユビキチンリガーゼタンパク質リガンドの連結を促進して、上に規定した式I-AまたはI~IIIのいずれか1つを有するヘテロ二官能性化合物が得られる。1つの態様では、水素原子は親E3ユビキチンリガーゼタンパク質リガンドの任意の好適な-NH<sub>2</sub>基から除去される。別の態様では、水素原子は親E3ユビキチンリガーゼタンパク質リガンドの任意の好適な-OH基から除去される。別の態様では、水素原子は親E3ユビキチンリガーゼタンパク質リガンドの任意の好適な-N(H)-基から除去される。別の態様では、水素原子は親E3ユビキチンリガーゼタンパク質リガンドの任意の好適な-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>、-CH=基から除去される。別の態様では、BrまたはI原子は親E3ユビキチンリガーゼタンパク質リガンドの任意の好適なアリールまたはヘテロアリール基から除去される。E3ユビキチンリガーゼタンパク質リガンドの例示的で非限定的な一価の基は

20

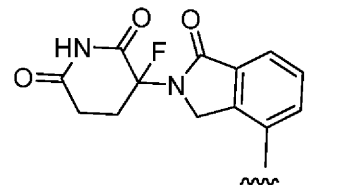
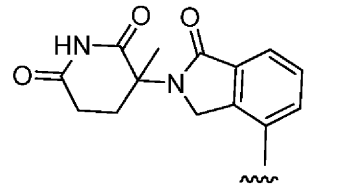
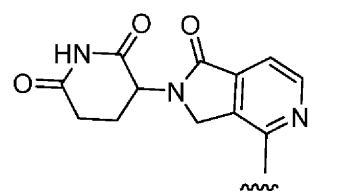
30

40

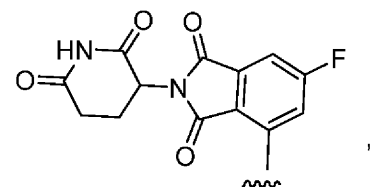
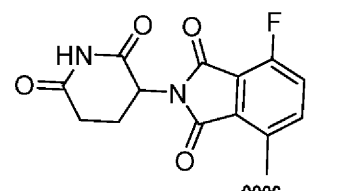
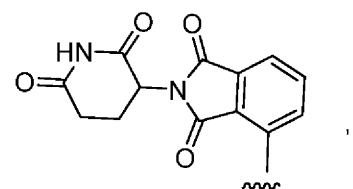
50



10



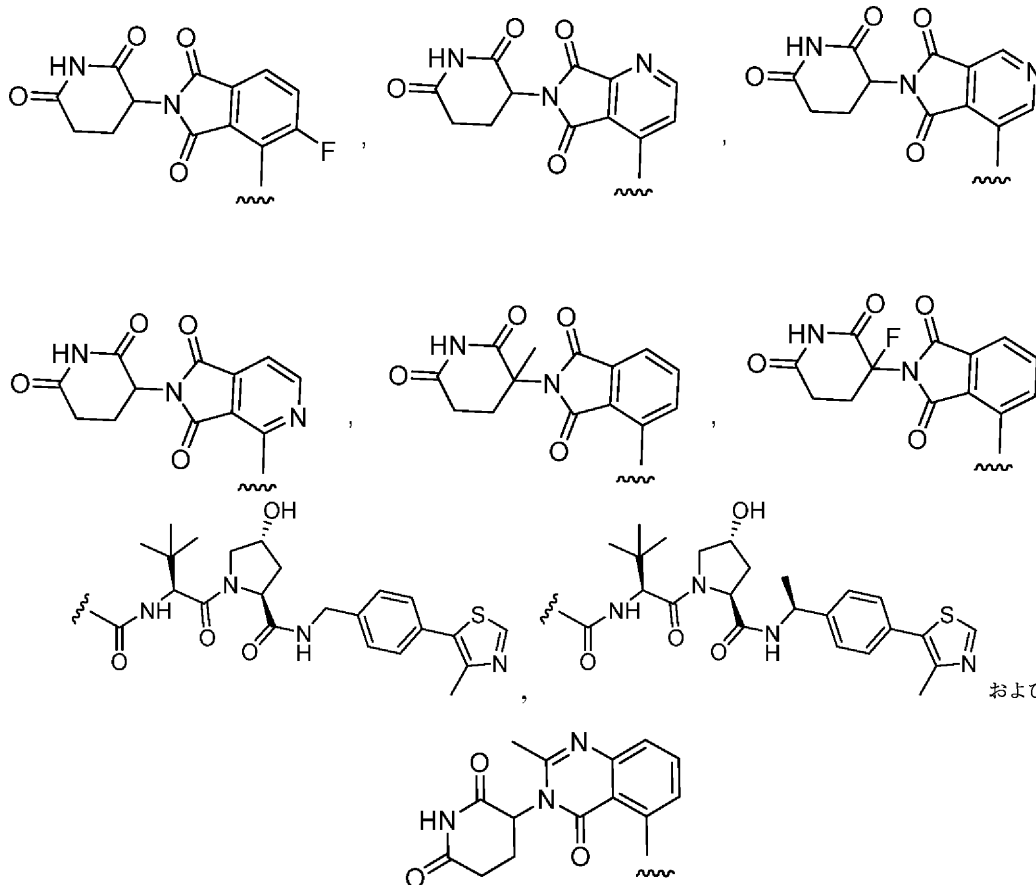
20



30

40

50



10

20

を含む。

【 0 2 1 1 】

「E3ユビキチンリガーゼタンパク質に対するリガンド」または「E3ユビキチンリガーゼタンパク質に対する親リガンド」または「E3ユビキチンリガーゼタンパク質リガンド」などは、フォン・ヒッペル・リンドウタンパク質(VHL)を含むE3ユビキチンリガーゼタンパク質に結合(例えば阻害)する化合物を指す。E3ユビキチンリガーゼタンパク質に対するリガンドは当業者に公知である。E3ユビキチンリガーゼタンパク質の例示的で非限定的なリガンドは、サリドマイドなどのフタルイミド系薬物を含む。

30

【 0 2 1 2 】

「MDM2阻害剤の一価の基」は、親MDM2阻害剤からの、水素もしくは他の好適な原子、例えばBr、I、または基、例えばOHの除去から誘導される。水素原子もしくは他の好適な原子または基の除去は、E3ユビキチンリガーゼタンパク質リガンドへのMDM2阻害剤の連結を促進して、上に規定した式I-AまたはI~IIIのいずれか1つを有するヘテロ二官能性化合物が得られる。1つの態様では、水素原子は親MDM2阻害剤の任意の好適な-NH<sub>2</sub>基から除去される。別の態様では、水素原子は親MDM2阻害剤の任意の好適な-OH基から除去される。別の態様では、水素原子は親MDM2阻害剤の任意の好適な-N(H)-基から除去される。別の態様では、水素原子は親MDM2阻害剤の任意の好適な-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-、-CH=、または-C≡CH基から除去される。別の態様では、水素原子は親MDM2阻害剤の任意の好適な-OH基から除去される。別の態様では、-OH基は親MDM2阻害剤の任意の好適な-C(=O)OH基から除去される。別の態様では、BrまたはI原子は親MDM2阻害剤の任意の好適なアリールまたはヘテロアリール基から除去される。

40

【 0 2 1 3 】

「リンカー」はE3ユビキチンリガーゼタンパク質に対するリガンドの一価の基とMDM2阻害剤の一価の基とを繋ぐ二価の化学部分である。

【 0 2 1 4 】

50

「MDM2阻害剤」または「親MDM2阻害剤」などはp53-MDM2相互作用を破壊しかつ/またはMDM2活性を妨げる化合物を指す。MDM2阻害剤は当業者に公知である。例えば、Shangary, et al., Annual Review Of Pharmacology and Toxicology 49: 223-241 (2009); およびWeber, Expert Opinion On Therapeutic Patents 20: 179-191 (2010)を参照されたい。

#### 【0215】

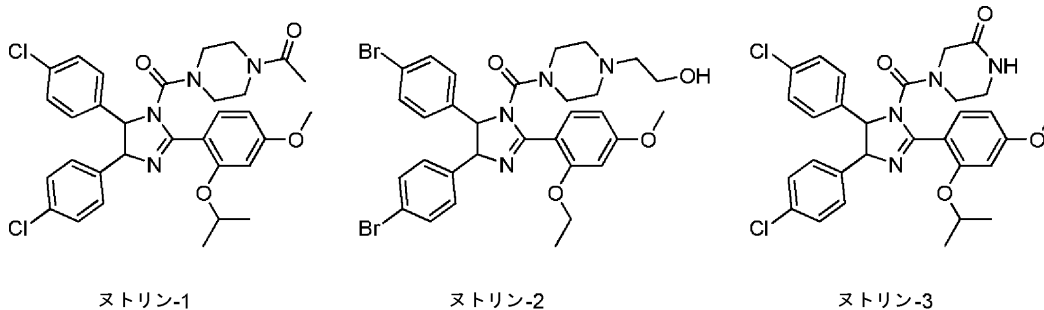
1つの態様では、MDM2阻害剤はスピロオキシンドール化合物である。本明細書において用いるように「スピロオキシンドールMDM2阻害剤」という用語は、例えば、米国特許第7,759,383号; 7,737,174号; 8,518,984号; 8,680,132号; または8,629,141号に開示されかつ/またはクレームされた化合物を指す。別の態様では「スピロオキシンドールMDM2阻害剤」という用語は、US 2015/0291611、US 2016/0000764、またはUS 2016/0052938に開示されかつ/またはクレームされた化合物を指す。

10

#### 【0216】

別の態様では、MDM2阻害剤はシスイミダゾリン化合物である。本明細書において用いるように「シスイミダゾリン化合物」という用語は、例えば、米国特許第6,617,346号; 6,734,302号; 7,132,421号; 7,425,638号; もしくは7,579,368号; または米国特許出願公開第2005/0288287号もしくはU.S. 2009/0143364に開示されかつ/またはクレームされた化合物を指す。シスイミダゾリンMDM2阻害剤は一般に「ヌトリン」と呼ばれる。特定の態様では、シスイミダゾリンはヌトリン-1、ヌトリン-2、またはヌトリン-3である(チャート3; Vassilev, L.T. et al., Science 303:844-848 (2004)を参照されたい)。

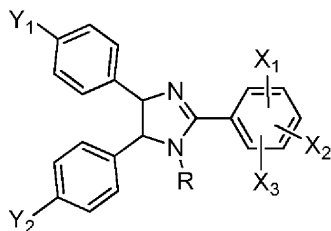
20



30

#### 【0217】

別の特定の態様では、MDM2阻害剤はU.S. 6,734,302に開示されかつ/またはクレームされた阻害剤のいずれか1つである。例えば、MDM2阻害剤は式III-Aの化合物またはその薬学的に許容される塩またはエステルであり



III-A

40

式中

Rは-C=OR<sup>1</sup>であり;

ここでR<sup>1</sup>はC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルと、-C=CHCOOHと、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>R<sup>2</sup>と、-N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OHと、-N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>と、-N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>と、飽和4、5および6員環と、S、NおよびOより選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有し、低級アルキル、-C=O-R<sup>5</sup>、-OH、ヒドロキシで置換された低級アルキル、-NH<sub>2</sub>で置換された低級アルキル、N-低級アルキル、-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、=O、-CH<sub>2</sub>C=OCH<sub>3</sub>、ならびにS、NおよびOより選択されるヘテロ原子を少なくとも1つ含有する5および6員飽和環より選択される基で任意で置換された飽和および不飽和5および6員環とより選択され;

50



ここでR<sup>5</sup>はH、低級アルキル、-NH<sub>2</sub>、-N-低級アルキル、ヒドロキシで置換された低級アルキル、およびNH<sub>2</sub>で置換された低級アルキルより選択され；

ここでR<sup>2</sup>は-N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、モルホリニルおよびピペラジニルより選択され；

X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>およびX<sub>3</sub>は独立して-OH、C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>アルコキシ、-Cl、-Br、-F、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、および-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>より選択されるか；

またはX<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>もしくはX<sub>3</sub>の1つはHであり、かつ他の2つは独立してヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、-Cl、-Br、-F、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、および-OR<sup>4</sup>より選択されるか；

またはX<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>もしくはX<sub>3</sub>の1つはHであり、かつ他の2つはそれらが置換するベンゼン環からの2つの炭素原子およびそれらの間の結合と一緒にあって、S、N、およびOより選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有する5または6員飽和環を形成し、ここでR<sup>3</sup>は-F、-OCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>、ならびにS、NおよびOより選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有する不飽和5および6員環より選択され；

ここでR<sup>4</sup>は3~5員飽和環であり；かつ

Y<sub>1</sub>およびY<sub>2</sub>はそれぞれ独立して-Cl、-Br、-NO<sub>2</sub>、-C N、および-C CHより選択される。

#### 【0218】

別の態様では、MDM2阻害剤は置換ピペリジン化合物である。本明細書において用いるように「置換ピペリジンMDM2阻害剤」という用語は、例えば、米国特許第7,060,713号または7,553,833号に開示されかつ/またはクレームされた化合物を指す。

#### 【0219】

別の態様では、MDM2阻害剤はスピロインドリノン化合物である。本明細書において用いるように「スピロインドリノンMDM2阻害剤」という用語は、例えば、米国特許第6,916,833号；7,495,007号；または7,638,548号に開示されかつ/またはクレームされた化合物を指す。

#### 【0220】

別の態様では、MDM2阻害剤はオキシインドール化合物である。本明細書において用いるように「オキシインドールMDM2阻害剤」という用語は、例えば、U.S. 7,576,082に開示されかつ/またはクレームされた化合物を指す。

#### 【0221】

別の態様では、MDM2阻害剤はジフェニル-ジヒドロ-イミダゾピリジノン化合物である。本明細書において用いるように「ジフェニル-ジヒドロ-イミダゾピリジノンMDM2阻害剤」という用語は、例えば、U.S. 7,625,895に開示されかつ/またはクレームされた化合物を指す。

#### 【0222】

別の態様では、MDM2阻害剤はイミダゾチアゾール化合物である。本明細書において用いるように「イミダゾチアゾールMDM2阻害剤」という用語は、例えば、U.S. 2009/0312310に開示されかつ/またはクレームされた化合物を指す。

#### 【0223】

別の態様では、MDM2阻害剤はデアザフラビン化合物である。本明細書において用いるように「デアザフラビンMDM2阻害剤」という用語は、例えば、米国特許出願公開第2006/0211718号または2010/0048593号に開示されかつ/またはクレームされた化合物を指す。

#### 【0224】

別の態様では、MDM2阻害剤はベンゾジアゼピン化合物である。本明細書において用いるように「ベンゾジアゼピンMDM2阻害剤」という用語は、例えば、U.S. 2005/0227932に開示されかつ/またはクレームされた化合物を指す。

#### 【0225】

別の態様では、MDM2阻害剤はイソインドリン-1-オン化合物である。本明細書において

10

20

30

40

50

用いるように「イソインドリン-1-オンMDM2阻害剤」という用語は、例えば、U.S. 2008/0261917に開示されかつ/またはクレームされた化合物を指す。

【0226】

別の態様では、MDM2阻害剤はボロン酸である。本明細書において用いるように「ボロン酸MDM2阻害剤」という用語は、例えば、米国特許出願公開第2009/0227542号または2008/0171723号に開示されかつ/またはクレームされた化合物を指す。

【0227】

別の態様では、MDM2阻害剤はペプチドまたはポリペプチドである。本明細書において用いるように「ペプチドMDM2阻害剤」という用語は、例えば、U.S. 7,083,983 ; U.S. 2006/0211757 A1 ; U.S. 2005/0137137 ; U.S. 2002/0132977 ; U.S. 2009/0030181 ; またはWO 2008/106507に開示されかつ/またはクレームされた化合物を指す。

【0228】

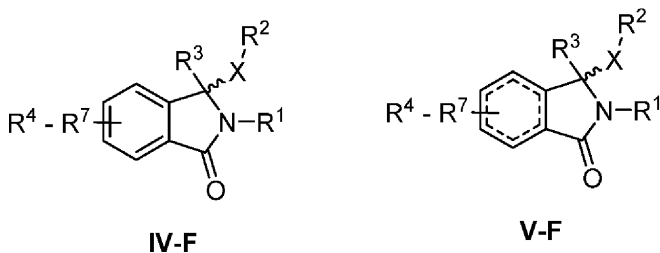
別の態様では、MDM2阻害剤はShangary, S, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 105:3933-3938 (2008) ; Vassilev, L.T., Trends Mol. Med. 13:23-31 (2007) ; Vassilev, L.T. et al., Science 303:844-848 (2004) ; Ding, K. et al., J. Med. Chem. 49:3432-3435 2006 ; Shangary, S. et al., Clin. Cancer Res. 14:5318-5324 (2008) ; Chene, P., Molecular Cancer Research 2:20-28 (2004) ; Pazgier et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 106:4665-4670 (2009) ; U.S. 2008/0280769 ; U.S. 008/0039472 ; U.S. 2009/0149493 ; またはU.S. 2004/0171035のいずれかに開示されかつ/またはクレームされた化合物を指す。

【0229】

別の態様では、MDM2阻害剤はWO 2009/151069 A1 ; WO 2009/037343 A1 (米国出願第12/678,680号) ; WO 2008/125487 A1 (米国特許第7,625,895号) ; WO 2008/119741 A2 (米国出願第12/593,721号) ; およびWO 2009/156735 A2のいずれかに開示されかつ/またはクレームされた化合物を指す。

【0230】

別の特定の態様では、MDM2阻害剤はWO 2009/156735 A2に開示されかつ/またはクレームされた阻害剤のいずれか1つである。例えば、MDM2阻害剤は式IV-FまたはV-Fの化合物であり



ここで式IV-FおよびV-Fの両方において

XはO、NまたはSより選択され；

R<sup>1</sup>は水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換ヒドロキシアリル、置換または非置換アルキルアミン、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換アラリル、および置換または非置換ヘテロアラリルより選択され；  
R<sup>2</sup>は水素、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換分枝鎖ヒドロキシアリル、6個以上の環炭素原子を有する置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルケニル、ヒドロキシアリルアラリル、ヒドロキシアリルヘテロアラリル、およびカルボン酸含有基より選択され；

R<sup>3</sup>は水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換ヒドロキシアリル、置換または非置換アルキルアミン、置換または非置換アルコキシ、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換アラリル、および置換または非置換ヘテロアラリルより選択され；かつ

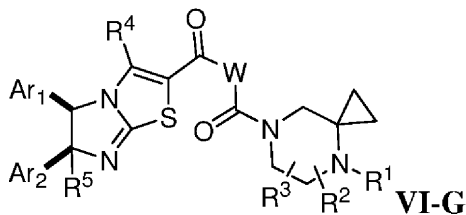
R<sup>4</sup> ~ R<sup>7</sup>は、独立して水素、ハロ、ヒドロキシ、置換または非置換アルキル、置換または非置換ヒドロキシアルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換ヘテロアルキル、置換または非置換アルキルアミン、置換または非置換アルコキシ、トリフルオロメチル、アミノ、ニトロ、カルボキシル、カルボニルメチルスルホン、トリフルオロメチルスルホン、シアノおよび置換または非置換スルホンアミドより選択される基R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>を表し；R<sup>2</sup>が置換または非置換分岐鎖ヒドロキシアルキルである場合は、XはOまたはSであり；かつ

R<sup>2</sup>が水素である場合は、R<sup>4</sup> ~ R<sup>7</sup>の少なくとも1つは水素ではなく、R<sup>3</sup>はベンゾイミダゾール誘導体またはベンゾイミダゾリン誘導体ではなく；かつ式Vでは、6員環は0、1、または2個のC=C二重結合を有してもよい。

10

#### 【0231】

特定の態様では、MDM2阻害剤はWO 2009/1511069 A1に開示されかつ/またはクレームされた阻害剤のいずれか1つである。例えば、MDM2阻害剤は式VI-Gの化合物である。



20

#### 【0232】

置換基の可能な例は以下を含む：

Ar<sup>1</sup>およびAr<sup>2</sup>はそれぞれ独立して、置換されもよいアリールおよび置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；

R<sup>1</sup>は水素、置換されていてもよいアルキル、および-COR<sup>1a</sup>からなる群より選択され；

R<sup>1a</sup>は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、および置換されていてもよいアリールからなる群より選択され；

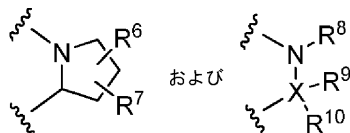
R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>はそれぞれ独立して水素および置換されていてもよいアルキルからなる群より選択されるか；または

30

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は一緒になって3 ~ 6員の置換されていてもよいシクロアルキルまたはヘテロ環を形成し；

R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、および置換されていてもよいアリールからなる群より選択され；

Wは



40

からなる群より選択され、ここで

R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>はそれぞれ独立して水素、ヒドロキシおよび置換されていてもよいアルキルからなる群より選択されるか；または

R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は一緒になって3 ~ 6員の置換されていてもよいシクロアルキルまたはオキソ、すなわちC=Oを形成し；

R<sup>8</sup>は水素または置換されていてもよいアルキルからなる群より選択され；

R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>はそれぞれ独立して水素または置換されていてもよいアルキルからなる群より選択されるか；または

R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は一緒になって3 ~ 6員の置換されていてもよいシクロアルキルまたはヘテロ環を形成し；かつ

50

Xは炭素原子である。

【0233】

特定の態様では、MDM2阻害剤は式VI-Gの化合物であり、ここで置換基の可能な例は以下を含む：

Ar<sub>1</sub>およびAr<sub>2</sub>はそれぞれ独立して、置換されもよいフェニルおよび置換されていてもよいピリジルからなる群より選択され；

R<sup>1</sup>は水素、置換されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、および-COR<sup>1a</sup>からなる群より選択され；

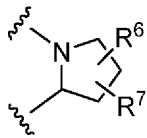
R<sup>1a</sup>は水素および置換されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルからなる群より選択され；

R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>はそれぞれ独立して水素および置換されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルからなる群より選択されるか；または

R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は一緒になって3～6員の置換されていてもよいシクロアルキルを形成し；

R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>はそれぞれ独立して水素および置換されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルからなる群より選択され；

Wは



であり、ここで

R<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>はそれぞれ独立して水素および置換されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルからなる群より選択されるか；または

R<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>は一緒になって3～6員の置換されていてもよいシクロアルキルまたはオキソを形成する。

【0234】

本開示は、MDM2タンパク質の分解が有益な効果を示す種々の疾患および状態の処置用のMDM2タンパク質分解剤としての、本開示の化合物を提供する。通常、本開示の化合物は100 μM未満、例えば50 μM未満、25 μM未満、5 μM未満、約1 μM未満、約0.5 μM未満、または約0.1 μM未満のMDM2に対する結合親和性(IC<sub>50</sub>)を有する。一態様では、本開示は、MDM2タンパク質の分解が有益性を示す疾患または状態に罹患した個体を処置する方法であって、該処置を必要とする個体に治療有効量の本開示の化合物を投与する段階を含む方法に関する。

【0235】

本開示の化合物がMDM2タンパク質分解剤であることから、MDM2が媒介するいくつかの疾患および状態を、これらの化合物を使用して処置することができる。したがって、本開示は一般に、MDM2タンパク質の分解に応答する状態または障害に罹患しているかまたは罹患する危険性がある動物、例えばヒトにおいて該状態または障害を処置する方法であって、該動物に有効量の1つまたは複数の本開示の化合物を投与する段階を含む方法に関する。

【0236】

本開示はさらに、MDM2タンパク質を分解することを必要とする動物においてそれを行う方法であって、該動物に有効量の少なくとも1つの本開示の化合物を投与する段階を含む方法に関する。

【0237】

本開示の方法は、本開示の化合物を純化合物としてまたは薬学的組成物として投与することで達成することができる。本開示の化合物の薬学的組成物または純化合物の投与は、関心対象の疾患または状態の発症中または発症後に行うことができる。通常、薬学的組成物は無菌であり、投与される際に有害反応を引き起こす毒性化合物、発がん性化合物、または変異原性化合物を含有しない。別々にまたは一緒に包装された、本開示の化合物、なら

びに場合によって、MDM2タンパク質の分解が有益性を示す疾患および状態の処置において有用な第2の治療剤と、これらの有効剤を使用するための説明書を有する添付文書とを含む、キットがさらに提供される。

【0238】

一態様では、本開示の化合物は、MDM2タンパク質の分解が有益性を示す疾患または状態の処置において有用な第2の治療剤との組み合わせで投与される。第2の治療剤は本開示の化合物とは異なる。所望の効果を実現するために、本開示の化合物および第2の治療剤を同時投与または順次投与することができる。さらに、本開示の化合物および第2の治療剤を単一の組成物または2つの別々の組成物から投与することができる。

【0239】

第2の治療剤は、その所望の治療効果を実現する量で投与される。各第2の治療剤の有効投与量範囲は当技術分野において公知であり、第2の治療剤は該処置を必要とする個体にそのような既定の範囲内で投与される。

【0240】

本開示の化合物および第2の治療剤は1つの単位剤形として一緒に、または複数の単位剤形として別々に投与することができ、後者では、本開示の化合物は第2の治療剤の前に投与されるか、またはその逆である。本開示の化合物の1つもしくは複数の剤形、および/または第2の治療剤の1つもしくは複数の剤形を投与することができる。したがって、本開示の化合物を、例えば抗がん剤であるがそれに限定されない1つまたは複数の第2の治療剤との組み合わせで使用することができる。

【0241】

本開示の方法によって処置可能な疾患および状態としては、がんおよび他の増殖性障害、炎症性疾患、敗血症、自己免疫疾患、およびウイルス感染症が挙げられるがそれに限定されない。一態様では、ヒト患者は、該患者においてMDM2タンパク質を分解するために十分な量で投与される本開示の化合物、または本開示の化合物を含む薬学的組成物で処置される。

【0242】

1つの態様では、開示の化合物によって処置する疾患はがんである。処置可能ながんの例は表9のがんのうちのいずれか1つまたは複数を非限定的に含む。

【0243】

(表9)

10

20

30

40

50

副腎がん	腺房細胞がん	聴神経腫	末端黒子型黒色腫
先端汗腺腫	急性好酸球性白血病	急性赤血球性白血病	急性リンパ芽球性白血病
急性巨核芽球性白血病	急性単球性白血病	急性前骨髄球性白血病	腺がん
腺様嚢胞がん	腺腫	腺様歯原性腫瘍	腺扁平上皮がん
脂肪組織新生物	副腎皮質がん	成人T細胞白血病/リンパ腫	侵襲性NK細胞白血病
エイズ関連リンパ腫	胞巣状横紋筋肉腫	胞巣状軟部肉腫	エナメル上皮線維腫
未分化大細胞リンパ腫	未分化甲状腺がん	血管免疫芽球性T細胞リンパ腫	血管筋脂肪腫
血管肉腫	星状細胞腫	非定型奇形腫様ラブドイド腫瘍	B細胞慢性リンパ球性白血病
B細胞前リンパ球性白血病	B細胞リンパ腫	基底細胞がん	胆道がん
膀胱がん	芽細胞腫	骨がん	ブレンナー腫瘍
ブラウン腫瘍	バーキットリンパ腫	乳がん	脳腫瘍
細胞腫	上皮内がん	がん肉腫	軟骨腫瘍
セメント質腫	骨髄肉腫	軟骨腫	脊索腫
絨毛がん	脈絡叢乳頭腫	腎臓明細胞肉腫	頭蓋咽頭腫
皮膚T細胞リンパ腫	子宮頸がん	結腸直腸がん	デゴス病
線維形成性小円形細胞腫瘍	びまん性大細胞型B細胞リンパ腫	胚芽異形成性神経上皮腫瘍	未分化胚細胞腫
胎児性がん	内分泌腺新生物	卵黄嚢腫瘍	腸症関連T細胞リンパ腫
食道がん	胎児封入奇形	繊維腫	繊維肉腫
濾胞性リンパ腫	濾胞性甲状腺がん	神経節腫	胃腸がん
胚細胞腫	妊娠性絨毛がん	巨細胞線維芽腫	骨巨細胞腫

10

20

30

40

50

グリア系腫瘍	多形神経膠芽腫	神経膠腫	大脳神経膠腫症
グルカゴノーマ	性腺芽腫	顆粒膜細胞腫	半陰陽性卵巢腫瘍
胆嚢がん	胃がん(gastric cancer)	ヘアリーセル白血病	血管芽細胞腫
頭頸部がん	血管外皮腫	血液悪性腫瘍	肝芽腫
肝脾T細胞リンパ腫	ホジキンリンパ腫	非ホジキンリンパ腫	侵襲性小葉がん
腸がん	腎臓がん	喉頭がん	悪性黒子
致死性正中線がん	白血病	ライディッヒ細胞腫	脂肪肉腫
肺がん	リンパ管腫	リンパ管肉腫	リンパ上皮腫
リンパ腫	急性リンパ性白血病	急性骨髄性白血病	慢性リンパ球性白血病
肝臓がん	小細胞肺がん	非小細胞肺がん	MALTリンパ腫
悪性線維性組織球腫	悪性末梢神経鞘腫瘍	悪性トリトン腫瘍	マントル細胞リンパ腫
辺縁帯B細胞リンパ腫	マスト細胞白血病	縦隔胚細胞腫	乳房髄様がん
髄様甲状腺がん	髄芽細胞腫	黒色腫	髄膜腫
メルケル細胞がん	中皮腫	転移性尿路上皮がん	ミューラー管混合腫瘍
粘液性腫瘍	多発性骨髄腫	筋肉組織新生物	菌状息肉腫
粘液性脂肪肉腫	粘液腫	粘液肉腫	上咽頭がん
神経鞘腫	神経芽細胞腫	神経繊維腫	神経腫
結節型黒色腫	眼のがん	乏突起星細胞腫	乏突起神経膠腫
膨大細胞腫	視神経鞘髄膜腫	視神経鞘髄膜腫	口腔がん
骨肉腫	卵巣がん	パンコースト腫瘍	乳頭様甲状腺がん
傍神経節腫	松果体芽細胞腫	松果体細胞腫	下垂体細胞腫
下垂体腺腫	下垂体腫瘍	形質細胞腫	多胚腫
前駆Tリンパ芽球性リンパ腫	原発性中枢神経系リンパ腫	原発性滲出液リンパ腫	原発性腹膜がん
前立腺がん	膵臓がん	咽頭がん	腹膜偽粘液腫
腎細胞がん	腎髄様がん	網膜芽細胞腫	横紋筋腫
横紋筋肉腫	リヒタートランスフォーメーション	直腸がん	肉腫
神経鞘腫症	精上皮腫	セルトリ細胞腫	性索性腺間質腫瘍

10

20

30

40

50

印環細胞がん	皮膚がん	小円形青色細胞腫瘍	小細胞がん
軟部組織肉腫	ソマトスタチン産生腫瘍	ばい煙性いぼ	脊椎腫瘍
脾臓周辺帯リンパ腫	有棘細胞がん	滑膜肉腫	セザリー病
小腸がん	扁平上皮がん	胃がん(stomach cancer)	T細胞リンパ腫
精巣がん	莖膜細胞腫	甲状腺がん	移行上皮がん
喉頭がん	尿膜管がん	泌尿生殖器がん	尿路上皮がん
ブドウ膜黒色腫	子宮がん	いぼ状がん	視神経膠腫
外陰がん	膣がん	ワルデンストレーム マクログロブリン血症	ワルチン腫瘍
ウィルムス腫瘍			

10

## 【 0 2 4 4 】

別の態様では、がんは白血病、例えば急性単球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、および混合型白血病(MLL)より選択される白血病である。別の態様では、がんはNUT正中線がんである。別の態様では、がんは多発性骨髄腫である。別の態様では、がんは小細胞肺がん(SCLC)などの肺がんである。別の態様では、がんは神経芽細胞腫である。別の態様では、がんはパーキットリンパ腫である。別の態様では、がんは子宮頸がんである。別の態様では、がんは食道がんである。別の態様では、がんは卵巣がんである。別の態様では、がんは結腸直腸がんである。別の態様では、がんは前立腺がんである。別の態様では、がんは乳がんである。

20

## 【 0 2 4 5 】

別の態様では、本開示は、良性軟組織腫瘍、骨腫瘍、脳腫瘍および脊髄腫瘍、眼瞼腫瘍および眼窩腫瘍、肉芽腫、脂肪腫、髄膜腫、多発性内分泌腫瘍症、鼻ポリープ、下垂体腫瘍、プロラクチノーマ、偽脳腫瘍、脂漏性角化症、胃ポリープ、甲状腺結節、脾嚢胞性腫瘍、血管腫、声帯結節、声帯ポリープ、および声帯嚢胞、キャスルマン病、慢性毛巣疾患、皮膚線維腫、毛髪嚢腫、化膿性肉芽腫、ならびに若年性ポリープ症候群などであるがそれに限定されない良性増殖性障害を処置する方法を提供する。

30

## 【 0 2 4 6 】

また、本開示の化合物は、感染性および非感染性の炎症事象ならびに自己免疫疾患および他の炎症性疾患の処置を、該処置を必要とする哺乳動物、特にヒトへの有効量の本化合物の投与によって行うことができる。本明細書に記載の化合物および方法を使用して処置される自己免疫性および炎症性の疾患、障害、および症候群の例としては骨盤内炎症性疾患、尿道炎、皮膚日焼け、副鼻腔炎、肺臓炎、脳炎、髄膜炎、心筋炎、腎炎、骨髄炎、筋炎、肝炎、胃炎、腸炎、皮膚炎、歯肉炎、虫垂炎、脾炎、胆嚢炎、無ガンマグロブリン血症、乾癬、アレルギー、クローン病、過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、シェーグレン病、組織移植片拒絶反応、移植臓器超急性拒絶反応、喘息、アレルギー性鼻炎、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、多腺性自己免疫疾患(多腺性自己免疫症候群としても知られる)、自己免疫性脱毛症、悪性貧血、糸球体腎炎、皮膚筋炎、多発性硬化症、強皮症、血管炎、自己免疫性溶血性状態および自己免疫性血小板減少性状態、グッドパスチャー症候群、アテローム性動脈硬化症、アジソン病、パーキンソン病、アルツハイマー病、I型糖尿病、敗血症性ショック、全身性エリテマトーデス(SLE)、関節リウマチ、乾癬性関節炎、若年性関節炎、変形性関節症、慢性特発性血小板減少性紫斑病、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、重症筋無力症、橋本甲状腺炎、アトピー性皮膚炎、変性関節疾患、白斑、自己免疫性下垂体機能低下症、ギラン・バレー症候群、ベーチェット病、強皮症、菌状息肉症、急性炎

40

50



症反応(急性呼吸促迫症候群および虚血再灌流障害などの)、ならびにグレーブス病が挙げられる。

【0247】

別の態様では、本開示は、LPS誘発性エンドトキシンショックおよび/または細菌性敗血症などの全身性炎症反応症候群の処置を、該処置を必要とする哺乳動物、特にヒトへの有効量の本開示の化合物の投与によって行う方法を提供する。

【0248】

別の態様では、本開示は、ウイルス感染症およびウイルス疾患を処置するための方法を提供する。本明細書に記載の化合物および方法を使用して処置されるウイルス感染症およびウイルス疾患の例としては、ヒトパピローマウイルス、ヘルペスウイルス、エプスタイン・バーウイルス、ヒト免疫不全ウイルス、B型肝炎ウイルス、およびC型肝炎ウイルスを含むがそれに限定されないエピソームベースのDNAウイルスが挙げられる。

10

【0249】

別の態様では、本開示は、上記の疾患、特にがん、炎症性疾患、および/またはウイルス性疾患におけるインビボでのタンパク質メチル化、遺伝子発現、細胞増殖、細胞分化、および/またはアポトーシスの治療的調節を、該治療を必要とする対象に治療有効量の本開示の化合物を投与することで行う方法を提供する。

【0250】

別の態様では、本開示は、細胞と本開示の化合物とを接触させることで内在性プロモーター活性または異種プロモーター活性を制御する方法を提供する。

20

【0251】

本開示の方法では、通常は薬学的慣行に従って製剤化される治療有効量の本開示の化合物が、該処置を必要とするヒトに投与される。そのような処置が必要であるか否かは、個々の場合に依存するものであり、存在する徴候、症状、および/または機能不全、特定の徴候、症状、および/または機能不全を発症させる危険性などの要因を考慮に入れた医学的評価(診断)を前提とする。

【0252】

本開示の化合物は、任意の好適な経路によって、例えば経口投与、頬側投与、吸入投与、舌下投与、直腸投与、腔内投与、腰椎穿刺を通じた大槽内もしくはくも膜下腔内投与、経尿道投与、経鼻投与、経皮(percutaneous)投与、すなわち経皮(transdermal)投与、または非経口投与(静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与、冠内投与、皮内投与、乳腺内投与、腹腔内投与、関節内投与、くも膜下腔内投与、眼球後投与、肺内注射、および/もしくは特定部位における外科移植を含む)によって投与することができる。非経口投与は、針およびシリンジを使用して、または高圧技術を使用して達成することができる。

30

【0253】

薬学的組成物は、所期の目的を実現するために有効な量で本開示の化合物が投与される、薬学的組成物を含む。正確な製剤化、投与経路、および投与量は、診断される状態または疾患を考慮して個々の医師が決定する。治療効果を維持するために十分な本開示の化合物のレベルが得られるように、投与量および投与間隔を個々に調整することができる。

【0254】

本開示の化合物の毒性および治療有効性は、細胞培養液または実験動物中での標準的な薬学的手順、例えば、動物中で毒性を引き起こさない最高用量と規定される化合物の最大耐量(MTD)を決定するための手順によって決定することができる。最大耐量と治療効果(例えば腫瘍増殖の阻害)との用量比を治療指数とする。投与量は、使用する剤形および利用する投与経路に応じて、この範囲内で変動しうる。治療有効量の決定は、特に本明細書に示される詳細な開示に照らせば、十分に当業者の能力の範囲内である。

40

【0255】

治療における使用に必要な本開示の化合物の治療有効量は、処置される状態の性質、活性が望まれる時間の長さ、ならびに患者の年齢および体調に応じて異なり、最終的には主治医が決定する。所望の治療効果を維持するために十分なMDM2タンパク質分解剤の血漿中

50

レベルが得られるように、投与量および投与間隔を個々に調整することができる。所望の用量を、単一用量で、または適切な間隔で投与される複数用量として、例えば1日当たり1、2、3、4、もしくはそれ以上の分割用量として、好都合に投与することができる。多くの場合、複数用量が望ましいかまたは必要である。例えば、本開示の化合物を以下の頻度で投与することができる：4用量を1日当たり1用量として4日間隔で送達(q4dx4)；4用量を1日当たり1用量として3日間隔で送達(q3dx4)；1日当たり1用量を5日間隔で送達(qdx5)；週当たり1用量を3週間(qwk3)；毎日1用量を5日間、2日休止、さらに毎日1用量を5日間(5/2/5)；または状況に適するように決定される任意の投与レジメン。

#### 【0256】

本開示の方法において使用される本開示の化合物は、用量当たり約0.005～約500ミリグラム、用量当たり約0.05～約250ミリグラム、または用量当たり約0.5～約100ミリグラムの量で投与することができる。例えば、本開示の化合物は用量当たり約0.005、0.05、0.5、5、10、20、30、40、50、100、150、200、250、300、350、400、450、または500ミリグラムの量で投与することができ、これは0.005～500ミリグラムの間のすべての量を含む。

10

#### 【0257】

本開示の化合物を含有する組成物、または該組成物を含有する組成物の投与量は、約1ng/kg～約200mg/kg、約1μg/kg～約100mg/kg、または約1mg/kg～約50mg/kgでありうる。組成物の投与量は、約1μg/kgを含むがそれに限定されない任意の投与量でありうる。組成物の投与量は、約1μg/kg、約10μg/kg、約25μg/kg、約50μg/kg、約75μg/kg、約100μg/kg、約125μg/kg、約150μg/kg、約175μg/kg、約200μg/kg、約225μg/kg、約250μg/kg、約275μg/kg、約300μg/kg、約325μg/kg、約350μg/kg、約375μg/kg、約400μg/kg、約425μg/kg、約450μg/kg、約475μg/kg、約500μg/kg、約525μg/kg、約550μg/kg、約575μg/kg、約600μg/kg、約625μg/kg、約650μg/kg、約675μg/kg、約700μg/kg、約725μg/kg、約750μg/kg、約775μg/kg、約800μg/kg、約825μg/kg、約850μg/kg、約875μg/kg、約900μg/kg、約925μg/kg、約950μg/kg、約975μg/kg、約1mg/kg、約5mg/kg、約10mg/kg、約15mg/kg、約20mg/kg、約25mg/kg、約30mg/kg、約35mg/kg、約40mg/kg、約45mg/kg、約50mg/kg、約60mg/kg、約70mg/kg、約80mg/kg、約90mg/kg、約100mg/kg、約125mg/kg、約150mg/kg、約175mg/kg、約200mg/kg、またはそれ以上を含むがそれに限定されない任意の投与量でありうる。上記投与量は平均的な場合の例示であるが、個々の例では、それよりも多いまたは少ない投与量が相応であることがあり、そのような例は本開示の範囲内である。実際には、医師が、個々の患者に最も適した実際の投与レジメンを決定し、投与レジメンは、特定の患者の年齢、体重、および応答に応じて異なりうる。

20

30

#### 【0258】

上記のように、本開示の化合物を第2の治療有効剤との組み合わせで投与することができる。いくつかの態様では、第2の治療剤はエピジェネティック薬である。本明細書において使用される「エピジェネティック薬」という用語は、エピジェネティック制御因子を標的とする治療剤を意味する。エピジェネティック制御因子の例としてはヒストンリジンメチルトランスフェラーゼ、ヒストンアルギニンメチルトランスフェラーゼ、ヒストン脱アセチル化酵素、ヒストン脱アセチル化酵素、ヒストンアセチラーゼ、およびDNAメチルトランスフェラーゼが挙げられる。ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤としてはポリノスタットが挙げられるがそれに限定されない。

40

#### 【0259】

別の態様では、増殖性疾患およびがんを処置するために、化学療法剤または他の抗増殖剤と本開示の化合物とを組み合わせることができる。本開示の化合物との組み合わせで使用可能な治療および抗がん剤の例としては、手術、放射線療法(例えば線、中性子線療法、電子線療法、陽子線療法、近接照射療法、および全身放射性同位体)、内分泌療法、生体回答修飾物質(例えばインターフェロン、インターロイキン、腫瘍壊死因子(TNF))、温熱療

50

法および寒冷療法、任意の有害作用を減弱させる剤(例えば制吐薬)、ならびに任意の他の承認された化学療法薬が挙げられる。

【0260】

抗増殖化合物の例としてはアロマトラーゼ阻害剤; 抗エストロゲン薬; 抗アンドロゲン薬; ゴナドレリンアゴニスト; トポイソメラーゼI阻害剤; トポイソメラーゼII阻害剤; 微小管活性剤; アルキル化剤; レチノイド、カロテノイド、もしくはトコフェロール; シクロオキシゲナーゼ阻害剤; MMP阻害剤; mTOR阻害剤; 代謝拮抗薬; プラチン化合物; メチオニンアミノペプチダーゼ阻害剤; ビスホスホネート; 抗増殖性抗体; ヘパラナーゼ阻害剤; Ras発がんアイソフォーム阻害剤; テロメラーゼ阻害剤; プロテアソーム阻害剤; 血液悪性腫瘍の処置において使用される化合物; Flt-3阻害剤; Hsp90阻害剤; キネシンスピンドルタンパク質阻害剤; MEK阻害剤; 抗腫瘍抗生物質; ニトロソウレア; タンパク質もしくは脂質キナーゼ活性を標的とする/低減する化合物; タンパク質もしくは脂質ホスファターゼ活性を標的とする/低減する化合物; または任意のさらなる抗血管新生化合物が挙げられるがそれに限定されない。

10

【0261】

非限定的で例示的なアロマトラーゼ阻害剤としては、アタメスタン、エキセメスタン、およびホルメスタンなどのステロイド、ならびにアミノグルテチミド、ログレチミド(rogletimide)、ピリドグルテチミド、トリロスタン、テストラクトン、ケトコナゾール(ketokonazole)、ボロゾール、ファドロゾール、アナストロゾール、およびレトロゾールなどの非ステロイドが挙げられるがそれに限定されない。

20

【0262】

非限定的な抗エストロゲン薬としてはタモキシフェン、フルベストラント、ラロキシフェン、およびラロキシフェン塩酸塩が挙げられるがそれに限定されない。抗アンドロゲン薬としてはピカルタミドが挙げられるがそれに限定されない。ゴナドレリンアゴニストとしてはアバレリックス、ゴセレリン、およびゴセレリン酢酸塩が挙げられるがそれに限定されない。

【0263】

例示的なトポイソメラーゼI阻害剤としてはトポテカン、ジャイマテカン、イリノテカン、カンプトテシンおよびその類似体、9-ニトロカンプトテシン、ならびに巨大分子カンプトテシン結合体PNU-166148が挙げられるがそれに限定されない。トポイソメラーゼII阻害剤としては、ドキソルビシン、ダウノルビシン、エピルビシン、イダルビシン、およびネモルビシンなどのアントラサイクリン; ミトキサントロンおよびロソキサントロンなどのアントラキノン; ならびにエトポシドおよびテニポシドなどのポドフィロトキシンが挙げられるがそれに限定されない。

30

【0264】

微小管活性剤としては微小管安定化化合物、微小管不安定化化合物、およびマイクロチューブリン重合阻害剤が挙げられ、これらはパクリタキセルおよびドセタキセルなどのタキサン; ビンブラスチン、ビンブラスチン硫酸塩、ピンクリスチン、ピンクリスチン硫酸塩、およびビノレルビンなどのピンカアルカロイド; ディスコデルモリド; コルヒチンおよびエポチロンならびにそれらの誘導体を含むがそれに限定されない。

40

【0265】

例示的で非限定的なアルキル化剤としてはシクロホスファミド、イホスファミド、メルファラン、ならびにカルムスチンおよびロムスチンなどのニトロソウレアが挙げられる。

【0266】

例示的で非限定的なシクロオキシゲナーゼ阻害剤としては、Cox-2阻害剤、5-アルキル置換2-アリールアミノフェニル酢酸および誘導体、例えばセレコキシブ、ロフェコキシブ、エトリコキシブ、バルデコキシブ、または5-アルキル-2-アリールアミノフェニル酢酸、例えばルミラコキシブが挙げられる。

【0267】

例示的で非限定的なマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤(「MMP阻害剤」としてはコ

50

ラーゲンペプチド模倣および非ペプチド模倣阻害剤、テトラサイクリン誘導体、バチマスタット、マリマスタット、プリノマスタット、メタスタット(metastat)、BMS-279251、BAY 12-9566、TAA211、MMI270B、およびAAJ996が挙げられる。

【0268】

例示的で非限定的なmTOR阻害剤としては、哺乳類ラパマイシン標的タンパク質(mTOR)を阻害しかつ抗増殖活性を有する化合物、例えばシロリムス、エベロリムス、CCI-779、およびABT578が挙げられる。

【0269】

例示的で非限定的な代謝拮抗薬としては5-フルオロウラシル(5-FU)、カペシタビン、ゲムシタビン、DNA脱メチル化化合物、例えば5-アザシチジンおよびデシタビン、メトトレキサートおよびエダトレキサート、ならびに葉酸アンタゴニスト、例えばペメトレキセドが挙げられる。

10

【0270】

例示的で非限定的なプラチン化合物としてはカルボプラチン、シスプラチン、シスプラチナム、およびオキサリプラチンが挙げられる。

【0271】

例示的で非限定的なメチオニンアミノペプチダーゼ阻害剤としてはベンガミドまたはその誘導体、およびPPI-2458が挙げられる。

【0272】

例示的で非限定的なビスホスホネートとしてはエチドロン酸、クロドロン酸、チルドロン酸、パミドロン酸、アレンドロン酸、イバンドロン酸、リセドロン酸、およびゾレドロン酸が挙げられる。

20

【0273】

例示的で非限定的な抗増殖性抗体としてはトラスツズマブ、トラスツズマブ-DM1、セツキシマブ、ベバシズマブ、リツキシマブ、PR064553、および2C4が挙げられる。「抗体」という用語は、完全モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、少なくとも2つの完全抗体から形成される多重特異性抗体、および、所望の生物活性を示す限りにおいて抗体断片を含む。

【0274】

例示的で非限定的なヘパラーゼ阻害剤としては、ヘパリン硫酸分解を標的化、低減、または阻害する化合物、例えばPI-88およびOGT2115が挙げられる。

30

【0275】

本明細書において使用される、H-Ras、K-Ras、またはN-Rasなどの「Ras発がんアイソフォーム阻害剤」という用語は、Rasの発がん活性を標的化、低減、または阻害する化合物、例えばファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、例えばL-744832、DK8G557、ティピファニブ、およびロナファエニブを意味する。

【0276】

例示的で非限定的なテロメラーゼ阻害剤としては、テロメラーゼの活性を標的化、低減、または阻害する化合物、例えばテロメラーゼ受容体を阻害する化合物、例えばテロメスタチンが挙げられる。

40

【0277】

例示的で非限定的なプロテアソーム阻害剤としては、ボルテゾミブを含むがそれに限定されない、プロテアソームの活性を標的化、低減、または阻害する化合物が挙げられる。

【0278】

本明細書において使用される、「血液悪性腫瘍の処置において使用される化合物」という語句は、FMS様チロシンキナーゼ受容体(Flt-3R)の活性を標的化、低減、または阻害する化合物であるFMS様チロシンキナーゼ阻害剤; インターフェロン、 $\alpha$ -D-アラビノフラノシルシトシン(ara-c)、およびブスルファン; ならびに未分化リンパ腫キナーゼを標的化、低減、または阻害する化合物であるALK阻害剤を含む。

【0279】

50

例示的で非限定的なFlt-3阻害剤としてはスタウロスポリン誘導体であるPKC412、すなわちミドスタウリンや、SU11248、およびMLN518が挙げられる。

【0280】

例示的で非限定的なHSP90阻害剤としては、HSP90の固有のATPアーゼ活性を標的化、低減、または阻害する化合物;あるいは、ユビキチンプロテアソーム経路を通じてHSP90クライアントタンパク質を分解、標的化、低減、または阻害する化合物が挙げられる。HSP90の固有のATPアーゼ活性を標的化、低減、または阻害する化合物としては、特に、HSP90のATPアーゼ活性を阻害する化合物、タンパク質、または抗体、例えば、ゲルダナマイシン誘導体である17-アリルアミノ-17-デメトキシゲルダナマイシン(17AAG);他のゲルダナマイシン関連化合物;ラディシコール、およびHDAC阻害剤がある。

10

【0281】

本明細書において使用される、「タンパク質もしくは脂質キナーゼ活性を標的とする/低減する化合物;またはタンパク質もしくは脂質ホスファターゼ活性を標的とする/低減する化合物;または任意のさらなる抗血管新生化合物」という語句は、タンパク質チロシンキナーゼならびに/またはセリンおよび/もしくはスレオニンキナーゼ阻害剤、あるいは脂質キナーゼ阻害剤、例えば、a) 血小板由来増殖因子受容体(PDGFR)の活性を標的化、低減、または阻害する化合物、例えばPDGFRの活性を標的化、低減、または阻害する化合物、例えばイマチニブなどのN-フェニル-2-ピリミジン-アミン誘導体、SU101、SU6668、およびGFB-111; b) 線維芽細胞増殖因子受容体(FGFR)の活性を標的化、低減、または阻害する化合物; c) インスリン様増殖因子受容体I(IGF-IR)の活性を標的化、低減、または阻害する化合物、例えばIGF-IRの活性を標的化、低減、または阻害する化合物; d) Trk受容体チロシンキナーゼファミリーの活性を標的化、低減、または阻害する化合物、あるいはエフリンB4阻害剤; e) Axl受容体チロシンキナーゼファミリーの活性を標的化、低減、または阻害する化合物; f) Ret受容体チロシンキナーゼの活性を標的化、低減、または阻害する化合物; g) Kit/SCFR受容体チロシンキナーゼの活性を標的化、低減、または阻害する化合物、例えばイマチニブ; h) c-Kit受容体チロシンキナーゼの活性を標的化、低減、または阻害する化合物、例えばイマチニブ; i) c-Ablファミリーのメンバー、それらの遺伝子融合産物(例えばBcr-Ablキナーゼ)および変異体の活性を標的化、低減、または阻害する化合物、例えばイマチニブもしくはニロチニブなどのN-フェニル-2-ピリミジン-アミン誘導体; PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955; またはダサチニブ; j) タンパク質キナーゼC(PKC)、およびRafセリン/スレオニンキナーゼファミリーのメンバー、MEK、SRC、JAK、FAK、PDK1、PKB/Akt、およびRas/MAPKファミリーのメンバー、ならびに/またはサイクリン依存性キナーゼファミリー(CDK)のメンバーの活性を標的化、低減、または阻害する化合物、例えば、ミドスタウリンなどの米国特許第5,093,330号に開示されたスタウロスポリン誘導体;さらなる化合物の例としてはUCN-01、サフィンゴール、BAY 43-9006、プリオスタチン1、ペリフォシン;イルモホシン; RO 318220およびRO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; イソキノリン化合物; ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤; PD184352もしくはQAN697、またはAT7519が挙げられる; k) タンパク質チロシンキナーゼの活性を標的化、低減、または阻害する化合物、例えばイマチニブメシル酸塩、またはチロホスチンA23/RG-50810; AG 99; チロホスチンAG 213; チロホスチンAG 1748; チロホスチンAG 490; チロホスチンB44; チロホスチンB44(+)鏡像異性体; チロホスチンAG 555; AG 494; チロホスチンAG 556、AG957、およびアダフォスチン(4-[(2,5-ジヒドロキシフェニル)メチル]アミノ}-安息香酸アダマンチルエステル; NSC 680410、アダフォスチン)などのチロホスチン; l) 上皮増殖因子受容体チロシンキナーゼファミリー(ホモ二量体またはヘテロ二量体としてのEGFR、ErbB2、ErbB3、ErbB4)およびそれらの変異体の活性を標的化、低減、または阻害する化合物、例えばCP 358774、ZD 1839、ZM 105180; トラスツズマブ、セツキシマブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、OSI-774、CI-1033、EKB-569、GW-2016、抗体E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3、およびE7.6.3、ならびに7H-ピロロ-[2,3-d]ピリミジン誘導体;ならびに、m) c-Met受容体の活性を標的化、低減、または阻害する化合物を

20

30

40

50

含む。

【0282】

タンパク質または脂質ホスファターゼの活性を標的化、低減、または阻害する例示的な化合物としてはホスファターゼ1阻害剤、ホスファターゼ2A阻害剤、またはCDC25阻害剤、例えばオカダ酸またはその誘導体が挙げられる。

【0283】

さらなる抗血管新生化合物としては、タンパク質または脂質キナーゼ阻害に関連しない活性について別の機構を有する化合物、例えばサリドマイドおよびTNP-470が挙げられる。

【0284】

その1つまたは複数が本MDM2分解剤との組み合わせで使用可能である、さらなる非限定的で例示的な化学療法化合物としては、ダウノルビシン、アドリマイシン、Ara-C、VP-16、テニポシド、ミトキサントロン、イダルビシン、カルボプラチナム、PKC412、6-メルカプトプリン(6-MP)、フルダラビンリン酸エステル、オクトレオチド、SOM230、FTY720、6-チオグアニン、クラドリピン、6-メルカプトプリン、ペントスタチン、ヒドロキシウレア、2-ヒドロキシ-1H-イソインドール-1,3-ジオン誘導体、1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジンまたは薬学的に許容されるその塩、1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジニコハク酸塩、アンジオスタチン、エンドスタチン、アントラニル酸アミド、ZD4190、ZD6474、SU5416、SU6668、ベバシズマブ、rhuMAb、rhuFab、マクゴン(macugon); FLT-4阻害剤、FLT-3阻害剤、VEGFR-2 IgG1抗体、RPI4610、ベバシズマブ、ボルフィマーナトリウム、アネコルタブ、トリウムシノロン、ヒドロコルチゾン、11-a-エピヒドロコルチゾール、コルテキソロン、17a-ヒドロキシプロゲステロン、コルチコステロン、デスオキシコルチコステロン、テストステロン、エストロン、デキサメタゾン、フルオシノロン、植物アルカロイド、ホルモン化合物および/またはアンタゴニスト、リンホカインまたはインターフェロンなどの生体応答修飾物質、アンチセンスオリゴヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド誘導体、shRNA、ならびにsiRNAが挙げられる。

【0285】

その1つまたは複数がやはり本MDM2分解剤と組み合わせ可能である、第2の治療剤の他の例としては、アルツハイマー病用処置薬、例えばドネペジルおよびリバスチグミン; パーキンソン病用処置薬、例えばL-DOPA/カルビドパ、エンタカポン、ロピニロール(ropinrole)、プラミベキソール、プロモクリプチン、ペルゴリド、トリヘキシフェニジル(trihexephendyl)、およびアマンタジン; 多発性硬化症(MS)を処置するための剤、例えば インターフェロン(例えばAVONEX(登録商標)およびREBIF(登録商標))、グラチラマー酢酸塩、ならびにミトキサントロン; 喘息用処置薬、例えばアルブテロールおよびモンテルカスト; 統合失調症を処置するための剤、例えばジプレキサ、リスパダール、セロクエル、およびハロペリドール; 抗炎症剤、例えば副腎皮質ステロイド、TNF遮断薬、IL-1 RA、アザチオプリン、シクロホスファミド、およびスルファサラジン; 免疫抑制剤を含む免疫調節剤、例えばシクロスポリン、タクロリムス、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、インターフェロン、副腎皮質ステロイド、シクロホスファミド、アザチオプリン、およびスルファサラジン; 神経栄養因子、例えばアセチルコリンエステラーゼ阻害剤、MAO阻害剤、インターフェロン、抗痙攣薬、イオンチャネル遮断薬、リルゾール、または抗パーキンソン病薬; 心血管疾患を処置するための剤、例えば 遮断薬、ACE阻害剤、利尿薬、硝酸薬、カルシウムチャネル遮断薬、またはスタチン; 肝疾患を処置するための剤、例えば副腎皮質ステロイド、コレステラミン、インターフェロン、および抗ウイルス剤; 血液障害を処置するための剤、例えば副腎皮質ステロイド、抗白血病剤、または増殖因子; あるいは免疫不全障害を処置するための剤、例えば グロブリンが挙げられるがそれに限定されない。

【0286】

その1つまたは複数が本開示の化合物との組み合わせで使用可能である、上記の第2の治療有効剤は、当技術分野において記載のように調製および投与される。

10

20

30

40

50

## 【0287】

通常、本開示の化合物は、所期の投与経路および標準的な薬学的慣行に関して選択される薬学的担体との混合物として投与される。本開示に従って使用される薬学的組成物は、本開示の化合物の加工を容易にする、賦形剤および/または補助剤を含む1つまたは複数の生理学的に許容される担体を使用して従来のように製剤化される。

## 【0288】

これらの薬学的組成物は、例えば従来の混合、溶解、造粒、糖衣錠作製、乳化、カプセル化、封入、または凍結乾燥の過程によって製造することができる。適切な製剤化は、選択される投与経路に依存する。治療有効量の本開示の化合物を経口投与する場合、組成物は通常、錠剤、カプセル剤、散剤、溶液剤、またはエリキシル剤の形態である。組成物は、錠剤形態で投与される場合、ゼラチンまたは助剤などの固体担体をさらに含有してもよい。錠剤、カプセル剤、および散剤は約0.01%～約95%、好ましくは約1%～約50%の本開示の化合物を含有する。液体形態で投与される場合、水、石油、または動物起源もしくは植物起源の油などの液体担体を加えてもよい。組成物の液体形態は、生理食塩水、ブドウ糖溶液もしくは他の糖類の溶液、またはグリコールをさらに含有してもよい。組成物は、液体形態で投与される場合、約0.1重量%～約90重量%、好ましくは約1重量%～約50重量%の本開示の化合物を含有する。

10

## 【0289】

治療有効量の本開示の化合物を静脈内注射、皮膚注射、または皮下注射により投与する場合、組成物は、非経口的に許容されるパイロジェンフリー水溶液剤の形態である。pH、等張性、安定性などを考慮した、そのような非経口的に許容される溶液剤の調製は、当技術分野における技能の範囲内である。静脈内注射、皮膚注射、または皮下注射に好ましい組成物は通常、等張性媒体を含有する。

20

## 【0290】

本開示の化合物と当技術分野において周知の薬学的に許容される担体とを容易に組み合わせることができる。標準的な薬学的担体はRemington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 19th ed. 1995に記載されている。そのような担体によって、有効剤を、処置される患者が経口摂取するための錠剤、丸剤、糖衣錠剤、カプセル剤、液剤、ゲル剤、シロップ剤、スラリー剤、懸濁液剤などとして製剤化することが可能になる。経口用の薬学的製剤は、本開示の化合物を固体賦形剤に加え、場合によっては得られた混合物を粉碎し、好適な補助剤を所望であれば加えた後に顆粒混合物を加工して錠剤または糖衣錠剤コアを得ることによって、得ることができる。好適な賦形剤としては例えば充填剤およびセルロース調製物が挙げられる。所望であれば崩壊剤を加えてもよい。

30

## 【0291】

本開示の化合物を注射による非経口投与、例えばボラス注射または持続注入による非経口投与用に製剤化することができる。注射用製剤は、添加された保存料と共に、単位剤形で、例えばアンプルまたは複数用量容器で提示することができる。組成物は、油性または水性媒体中の懸濁液剤、溶液剤、または乳剤などの形態を取ることができ、懸濁化剤、安定剤、および/または分散剤などの製剤化剤を含有することができる。

## 【0292】

非経口投与用の薬学的組成物としては、水溶性形態の有効剤の水溶液剤が挙げられる。さらに、本開示の化合物の懸濁液剤を、適切な注射用油性懸濁液剤として調製することができる。好適な親油性溶媒または媒体としては脂肪油または合成脂肪酸エステルが挙げられる。注射用水性懸濁液剤は、懸濁液剤の粘度を増加させる物質を含有してもよい。懸濁液剤は、好適な安定剤、または化合物の溶解度を増加させかつ高濃縮溶液の調製を可能にする剤を含有してもよい。あるいは、本組成物は、好適な媒体、例えば滅菌パイロジェンフリー水で使用前に再構成される粉末形態であってもよい。

40

## 【0293】

本開示の化合物を、例えば従来の坐薬基剤を含有する坐薬または停留浣腸などの直腸用組成物として製剤化することもできる。既に記載の製剤以外に、本開示の化合物をデポー製

50

剤として製剤化することもできる。そのような長時間作用型製剤は、移植(例えば皮下もしくは筋肉内)によって、または筋肉内注射によって投与することができる。したがって、例えば、本開示の化合物を、好適なポリマー材料もしくは疎水性材料を用いて(例えば許容される油中の乳剤として)、またはイオン交換樹脂を用いて製剤化することができる。

【0294】

特に、本開示の化合物を、デンプンもしくは乳糖などの賦形剤を含有する錠剤の形態で、または単独でのもしくは賦形剤との混合物としてのカプセル剤もしくは膣坐薬として、または香味料もしくは着色料を含有するエリキシル剤もしくは懸濁液剤の形態で、経口投与、頬側投与、または舌下投与することができる。そのような液体製剤は、懸濁化剤などの薬学的に許容される添加剤を用いて調製することができる。本開示の化合物を非経口注射、例えば静脈内注射、筋肉内注射、皮下注射、または冠内注射することもできる。非経口投与では、本開示の化合物は通常、滅菌水溶液剤の形態で使用され、滅菌水溶液剤は、該溶液剤を血液と等張性にするための他の物質、例えば塩、またはマンニトールもしくはブドウ糖などの単糖を含有しうる。

10

【0295】

別の態様では、本開示は、本開示の化合物(または本開示の化合物を含む組成物)を含むキットを提供し、該化合物または組成物は、本開示の方法を実施するためのその使用を促進するように包装されている。一態様では、キットは、密封ボトルまたは密封容器などの容器中に包装された本開示の化合物(または本開示の化合物を含む組成物)を含み、本開示の方法を実施するための該化合物または組成物の使用が記載されたラベルが、容器に添付されているかまたはキットに含まれる。一態様では、該化合物または組成物は単位剤形中に包装されている。キットは、所期の投与経路に従って該組成物を投与するために好適な装置をさらに含む。

20

【0296】

「MDM2タンパク質の分解が有益性を示す疾患または状態」という用語は、MDM2、および/またはMDM2の作用が、例えば該疾患または状態の発症、進行、表出に重要または必要である状態、あるいは、MDM2タンパク質の阻害剤または分解剤によって処置されることが知られている疾患または状態に関する。そのような状態の例としては、がん、慢性自己免疫疾患、炎症性疾患、増殖性疾患、敗血症、およびウイルス感染症が挙げられるがそれに限定されない。当業者であれば、任意の特定の細胞型について、MDM2が媒介する疾患または状態をある化合物が処置するか否かを、例えば、特定の化合物の活性を評価するために好都合に使用可能なアッセイによって容易に決定することができる。

30

【0297】

「第2の治療剤」という用語は、本開示の化合物とは異なりかつ関心対象の疾患または状態を処置することが知られている、治療剤を意味する。例えば、関心対象の疾患または状態ががんである場合、第2の治療剤は、例えばタキソールのような公知の化学療法薬、または放射線でありうる。

【0298】

「疾患」または「状態」という用語は、概して病的状態または病的機能であると見なされ、かつ特定の徴候、症状、および/または機能不全の形態で顕在化しうる、擾乱および/または異常を意味する。以下の実施例に示すように、本開示の化合物は、MDM2タンパク質の分解剤であり、MDM2の分解が有益性を示す疾患および状態を処置する上で使用可能である。

40

【0299】

本明細書において使用される用語「処置する」、「処置すること」、「処置」は、疾患もしくは状態、および/またはそれに関連する症状を除去すること、減少させること、または寛解させることを意味する。疾患または状態を処置することは、疾患、状態、またはそれに関連する症状を完全に除去することを否定するものではないが、そのことを必ず伴うものではない。本明細書において使用される用語「処置する」、「処置すること」、「処置」は、「予防的処置」を含むことができ、予防的処置とは、疾患もしくは状態を有してい

50



ないが、疾患もしくは状態の再発または疾患もしくは状態の再現の危険性があるかまたはそれが容易である対象において、疾患もしくは状態の再発の可能性を減少させるか、または既に管理された疾患もしくは状態の再現の可能性を減少させることを意味する。「処置する」という用語および同義語は、該処置を必要とする個体に治療有効量の本開示の化合物を投与することを想定する。

#### 【0300】

本開示の意味の範囲内で、「処置」は、再発予防または病相予防、ならびに急性または慢性の徴候、症状、および/または機能不全の処置も含む。例えば症状を抑制するために、処置を症状に適応させることができる。処置は短期間行われてもよく、中期間適応させてもよく、例えば維持療法の範囲内で長期処置であってもよい。

10

#### 【0301】

本明細書において使用される「治療有効量」または「有効量」という用語は、本開示の方法によって投与される際に、関心対象の状態または疾患の処置用の有効成分を該処置を必要とする個体に有効に送達するために十分な、有効成分の量を意味する。がんまたは他の増殖性障害の場合、治療有効量の剤は、望ましくない細胞増殖を減少させ(すなわち、ある程度遅延させ、好ましくは停止させ); がん細胞の数を減少させ; 腫瘍のサイズを減少させ; 末梢臓器中へのがん細胞浸潤を阻害し(すなわち、ある程度遅延させ、好ましくは停止させ); 腫瘍転移を阻害し(すなわち、ある程度遅延させ、好ましくは停止させ); 腫瘍増殖をある程度阻害し; 標的細胞中でのMDM2シグナル伝達を減少させ; かつ/または、がんに関連する1つもしくは複数の症状をある程度緩和することができる。投与される化合物または組成物は、既存のがん細胞の増殖を予防しかつ/またはそれを死滅させる限りにおいて、細胞増殖抑制性および/または細胞毒性でありうる。

20

#### 【0302】

「容器」という用語は、薬品の保管、輸送、分注、および/または取り扱いに好適な任意の収容部および閉鎖部を意味する。

#### 【0303】

「添付文書」という用語は、薬品に添付される情報を意味し、この情報は、どのようにして薬品を投与するかに関する記述を、医師、薬剤師、および患者が薬品の使用に関してインフォームドデシジョンを行うことを可能にするために必要な安全性および有効性データと共に示す。一般に、添付文書は薬品用の「ラベル」と見なされる。

30

#### 【0304】

「同時期投与」、「組み合わせで投与される」、「同時投与」、および同様の語句は、処置される対象に2つ以上の剤が同時期に投与されることを意味する。「同時期に」とは、各剤が同時投与されるか、または異なる時点にて任意の順序で順次投与されることを意味する。しかし、同時投与されない場合、これらの剤は、所望の治療効果を得るために順次かつ十分に短い時間間隔で個体に投与されるように、かつ、協調して作用しうるように意図される。例えば、本開示の化合物を、第2の治療剤と同時に投与するか、または第2の治療剤と異なる時点にて任意の順序で順次投与することができる。本開示の化合物および第2の治療剤を、任意の適切な形態および任意の好適な経路で別々に投与することができる。本開示の化合物および第2の治療剤が同時期に投与されない場合、それらは該投与を必要とする対象に任意の順序で投与可能であるものと理解される。例えば、本開示の化合物の投与を、該投与を必要とする個体に対して、第2の治療剤の処置様式(例えば放射線療法の実行の前に(例えば5分前、15分前、30分前、45分前、1時間前、2時間前、4時間前、6時間前、12時間前、24時間前、48時間前、72時間前、96時間前、1週間前、2週間前、3週間前、4週間前、5週間前、6週間前、8週間前、もしくは12週間前に)、それと同時に、またはその後に(例えば5分後、15分後、30分後、45分後、1時間後、2時間後、4時間後、6時間後、12時間後、24時間後、48時間後、72時間後、96時間後、1週間後、2週間後、3週間後、4週間後、5週間後、6週間後、8週間後、もしくは12週間後に)行うことができる。様々な態様では、本開示の化合物および第2の治療剤は1分空けて、10分空けて、30分空けて、1時間未満空けて、1時間空けて、1時間～2時間空けて、2時間～3時

40

50

間空けて、3時間～4時間空けて、4時間～5時間空けて、5時間～6時間空けて、6時間～7時間空けて、7時間～8時間空けて、8時間～9時間空けて、9時間～10時間空けて、10時間～11時間空けて、11時間～12時間空けて、24時間以下空けて、または48時間以下空けて投与される。一態様では、併用療法の成分は約1分～約24時間空けて投与される。

【0305】

本開示の記述(特に特許請求の範囲中での)における「1つの(a)」、「1つの(an)」、「その(the)」という用語、および同様の指示語の使用は、別途指示がない限り、単数および複数の両方を網羅するものと解釈されるべきである。本明細書における値の範囲の記載は、本明細書において別途指示がない限り、該範囲内のそれぞれの値に個々に言及する簡略的な方法として使用されるように意図されるのみであり、それぞれの値は、本明細書に個々に記載されているかのように本明細書に組み入れられる。本明細書において示される、あらゆる例、または例示用の語法(例えば「などの(such as)」)の使用は、本開示をよりよく例示するように意図されており、別途特許請求されない限り、本開示の範囲の限定とはならない。本明細書におけるいかなる語法も、特許請求されない任意の要素が本開示の実施に必須であることを示すものと解釈されるべきではない。

10

【0306】

本明細書において使用される「約」という用語は、列挙された数 $\pm 10\%$ を含む。したがって、「約10」とは9～11を意味する。

【0307】

本開示では、単独でまたは別の基の一部として用いられる「ハロ」という用語は-Cl、-F、-Br、または-Iを指す。

20

【0308】

本開示では、単独でまたは別の基の一部として用いられる「ニトロ」という用語は-NO<sub>2</sub>を指す。

【0309】

本開示では、単独でまたは別の基の一部として用いられる「シアノ」という用語は-CNを指す。

【0310】

本開示では、単独でまたは別の基の一部として用いられる「ヒドロキシ」という用語は-OHを指す。

30

【0311】

本開示では、単独でまたは別の基の一部として用いられる「アルキル」という用語は、1～12個の炭素原子を含有する非置換直鎖または分岐鎖脂肪族炭化水素、すなわちC<sub>1</sub>～12アルキル、または指定した炭素原子数、例えばC<sub>1</sub>アルキル例えばメチル、C<sub>2</sub>アルキル例えばエチル、C<sub>3</sub>アルキル例えばプロピルまたはイソプロピル、C<sub>1</sub>～3アルキル例えばメチル、エチル、プロピルまたはイソプロピルなどを指す。1つの態様では、アルキルはC<sub>1</sub>～10アルキルである。別の態様では、アルキルはC<sub>1</sub>～6アルキルである。別の態様では、アルキルはC<sub>1</sub>～4アルキルである。別の態様では、アルキルは直鎖C<sub>1</sub>～10アルキルである。別の態様では、アルキルは分岐鎖C<sub>3</sub>～10アルキルである。別の態様では、アルキルは直鎖C<sub>1</sub>～6アルキルである。別の態様では、アルキルは分岐鎖C<sub>3</sub>～6アルキルである。別の態様では、アルキルは直鎖C<sub>1</sub>～4アルキルである。別の態様では、アルキルは分岐鎖C<sub>3</sub>～4アルキルである。別の態様では、アルキルは直鎖または分岐鎖C<sub>3</sub>～4アルキルである。非限定的で例示的なC<sub>1</sub>～10アルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、イソブチル、3-ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、およびデシルを含む。非限定的で例示的なC<sub>1</sub>～4アルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、およびイソブチルを含む。

40

【0312】

本開示では、単独でまたは別の基の一部として用いられる「ヘテロアルキル」という用語は、少なくとも1つの-CH<sub>2</sub>-が少なくとも1つの-O-、-N(H)-、または-S-で置換された、3

50

～30個の鎖原子を含有する非置換直鎖または分枝鎖脂肪族炭化水素、すなわち3～30員ヘテロアルキル、または指定した鎖原子数のものを指す。-O-、-N(H)-、または-S-は独立して、各-O-、-N(H)-、または-S-基が少なくとも2個の-CH<sub>2</sub>-基により離間している限り、脂肪族炭化水素鎖の任意の内部位置に配置され得る。1つの態様では、1個の-CH<sub>2</sub>-基が1個の-O-基で置き換えられる。別の態様では、2個の-CH<sub>2</sub>-基が2個の-O-基で置き換えられる。別の態様では、3個の-CH<sub>2</sub>-基が3個の-O-基で置き換えられる。別の態様では、4個の-CH<sub>2</sub>-基が4個の-O-基で置き換えられる。非限定的で例示的なヘテロアルキル基は、

-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> ;  
 -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> ;  
 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> ;  
 -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> ; および  
 -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>

を含む。

#### 【0313】

本開示では、単独でまたは別の基の一部として本明細書において用いられる「アルキレニル」という用語はアルキル基の二価形態を指す。1つの態様では、アルキレニルはC<sub>1</sub>～12アルキルの二価形態である。1つの態様では、アルキレニルはC<sub>1</sub>～10アルキルの二価形態である。1つの態様では、アルキレニルはC<sub>1</sub>～8アルキルの二価形態である。1つの態様では、アルキレニルはC<sub>1</sub>～6アルキルの二価形態である。別の態様では、アルキレニルはC<sub>1</sub>～4アルキルの二価形態である。非限定的で例示的なアルキレニル基は、

-CH<sub>2</sub>-、  
 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、  
 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、  
 -CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、  
 -CH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-、  
 -CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>-、  
 -CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>-、  
 -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-、 および  
 -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-

を含む。

#### 【0314】

本開示では、単独でまたは別の基の一部として本明細書において用いられる「ヘテロアルキレニル」という用語はヘテロアルキル基の二価形態を指す。1つの態様では、ヘテロアルキレニルは3～12員ヘテロアルキルの二価形態である。別の態様では、ヘテロアルキレニルは3～10員ヘテロアルキルの二価形態である。別の態様では、ヘテロアルキレニルは3～8員ヘテロアルキルの二価形態である。別の態様では、ヘテロアルキレニルは3～6員ヘテロアルキルの二価形態である。別の態様では、ヘテロアルキレニルは3～4員ヘテロアルキルの二価形態である。別の態様では、ヘテロアルキレニルは式-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>O-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-の基であり、式中oは2または3であり；pは0、1、2、3、4、5、6、または7であり；かつqは2または3である。別の態様では、ヘテロアルキレニルは式-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>O-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-の基であり、式中rは2、3、または4であり；sは3、4、または5であり；かつtは2または3である。非限定的で例示的なヘテロアルキレニル基は、

-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>- ;  
 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- ;  
 -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- ;  
 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- ;  
 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- ; および  
 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-

を含む。

#### 【0315】

10

20

30

40

50

本開示において、単独または別の基の一部として使用される「置換されていてもよいアルキル」という用語は、上記定義のアルキルが非置換であるか、または独立してニトロ、ハロアルコキシ、アリールオキシ、アラルキルオキシ、アルキルチオ、スルホンアミド、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、シクロアルキルなどより選択される1個、2個、もしくは3個の置換基で置換されていることを意味する。一態様では、置換されていてもよいアルキルは2個の置換基で置換されている。別の態様では、置換されていてもよいアルキルは1個の置換基で置換されている。非限定的で例示的な置換されていてもよいアルキル基としては $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NO}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{COPh}$ 、および $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_{11}$ が挙げられる。

10

#### 【0316】

本開示において、単独または別の基の一部として使用される「シクロアルキル」という用語は、3～12個の炭素原子を有する1～3個の環を含む飽和および部分不飽和(1個もしくは2個の二重結合を含む)の脂肪族環状炭化水素(すなわち $\text{C}_3\sim 12$ シクロアルキル)、または指定された数の炭素を有するそのような脂肪族環状炭化水素を意味する。一態様では、シクロアルキル基は2個の環を有する。一態様では、シクロアルキル基は1個の環を有する。別の態様では、シクロアルキル基は $\text{C}_3\sim 8$ シクロアルキル基より選択される。別の態様では、シクロアルキル基は $\text{C}_3\sim 6$ シクロアルキル基より選択される。非限定的で例示的なシクロアルキル基としてはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ノルボルニル、デカリン、アダマンチル、シクロヘキセニル、シクロペンテニル、およびシクロヘキセニルが挙げられる。

20

#### 【0317】

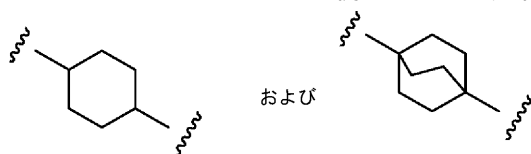
本開示において、単独または別の基の一部として使用される「置換されていてもよいシクロアルキル」という用語は、上記定義のシクロアルキルが非置換であるか、または独立してハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリールオキシ、アラルキルオキシ、アルキルチオ、カルボキサミド、スルホンアミド、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロシクロ、アルコキシアルキル、(アミノ)アルキル、(カルボキサミド)アルキル、メルカプトアルキル、および(ヘテロシクロ)アルキルより選択される1個、2個、もしくは3個の置換基で置換されていることを意味する。一態様では、置換されていてもよいシクロアルキルは2個の置換基で置換されている。別の態様では、置換されていてもよいシクロアルキルは1個の置換基で置換されている。

30

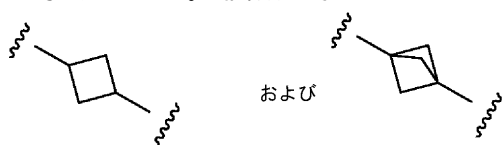
#### 【0318】

本開示において、単独または別の基の一部として使用される「シクロアルキレニル」という用語は、置換されていてもよいシクロアルキル基の二価の形態を意味する。非限定的なシクロアルキレニルの例としては以下：

40



が挙げられる。非限定的なシクロアルキレニルの例としては以下：



50

もまた挙げられる。

【0319】

本開示において、単独でまたは別の基の一部として使用される「アルケニル」という用語は、1個、2個、または3個の炭素-炭素二重結合を含む上記定義のアルキル基を意味する。一態様では、アルケニル基は $C_2 \sim 6$ アルケニル基より選択される。別の態様では、アルケニル基は $C_2 \sim 4$ アルケニル基より選択される。非限定的で例示的なアルケニル基としてはエテニル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、sec-ブテニル、ペンテニル、およびヘキセニルが挙げられる。

【0320】

本開示において、単独でまたは別の基の一部として本明細書において使用される「置換されていてもよいアルケニル」という用語は、上記定義のアルケニルが非置換であるか、または独立してハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリーロキシ、アラールキルオキシ、アルキルチオ、カルボキサミド、スルホンアミド、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクロより選択される1個、2個、もしくは3個の置換基で置換されていることを意味する。

10

【0321】

本開示において、単独でまたは別の基の一部として使用される「アルキニル」という用語は、1～3個の炭素-炭素三重結合を含む上記定義のアルキル基を意味する。一態様では、アルキニルは1個の炭素-炭素三重結合を有する。一態様では、アルキニル基は $C_2 \sim 6$ アルキニル基より選択される。別の態様では、アルキニル基は $C_2 \sim 4$ アルキニル基より選択される。非限定的で例示的なアルキニル基としてはエチニル基、プロピニル基、ブチニル基、2-ブチニル基、ペンチニル基、およびヘキシニル基が挙げられる。

20

【0322】

本開示において、単独でまたは別の基の一部として本明細書において使用される「置換されていてもよいアルキニル」という用語は、上記定義のアルキニルが非置換であるか、または独立してハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリーロキシ、アラールキルオキシ、アルキルチオ、カルボキサミド、スルホンアミド、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクロより選択される1個、2個、もしくは3個の置換基で置換されていることを意味する。

30

【0323】

本開示において、単独でまたは別の基の一部として使用される「ハロアルキル」という用語は、1個または複数のフッ素原子、塩素原子、臭素原子、および/またはヨウ素原子で置換されたアルキル基を意味する。一態様では、アルキル基が1個、2個、または3個のフッ素原子および/または塩素原子で置換されている。別の態様では、ハロアルキル基は $C_1 \sim 4$ ハロアルキル基より選択される。非限定的で例示的なハロアルキル基としてはフルオロメチル基、2-フルオロエチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基、1,1-ジフルオロエチル基、2,2-ジフルオロエチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、3,3,3-トリフルオロプロピル基、4,4,4-トリフルオロブチル基、およびトリクロロメチル基が挙げられる。

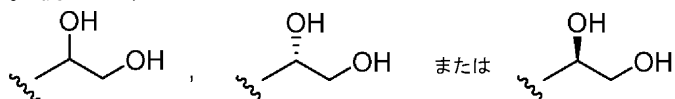
40

【0324】

本開示において、単独でまたは別の基の一部として使用される「ヒドロキシアルキル」という用語は、1個または複数、例えば1個、2個、または3個のヒドロキシ基で置換されたアルキル基を意味する。一態様では、ヒドロキシアルキル基はモノヒドロキシアルキル基であり、すなわち1個のヒドロキシ基で置換されている。別の態様では、ヒドロキシアル

50

キル基はジヒドロキシアルキル基であり、すなわち2個のヒドロキシ基で置換されている。例えば、



。

#### 【0325】

別の態様では、ヒドロキシアルキル基はC<sub>1</sub>～4ヒドロキシアルキル基より選択される。非限定的で例示的なヒドロキシアルキル基としては、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、およびヒドロキシブチル基、例えば1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、1,2-ジヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシブチル、4-ヒドロキシブチル、2-ヒドロキシ-1-メチルプロピル、および1,3-ジヒドロキシプロパ-2-イルが挙げられる。

#### 【0326】

本開示において、単独でまたは別の基の一部として使用される「アルコキシ」という用語は、末端酸素原子に結合した、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアルケニル、または置換されていてもよいアルキニルを意味する。一態様では、アルコキシ基はC<sub>1</sub>～4アルコキシ基より選択される。別の態様では、アルコキシ基は、末端酸素原子に結合したC<sub>1</sub>～4アルキル、例えばメトキシ、エトキシ、およびtert-ブトキシより選択される。

#### 【0327】

本開示において、単独でまたは別の基の一部として使用される「アルキルチオ」という用語は、置換されていてもよいアルキル基で置換された硫黄原子を意味する。一態様では、アルキルチオ基はC<sub>1</sub>～4アルキルチオ基より選択される。非限定的で例示的なアルキルチオ基としては-SCH<sub>3</sub>および-SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>が挙げられる。

#### 【0328】

本開示において、単独でまたは別の基の一部として使用される「アルコキシアルキル」という用語は、アルコキシ基で置換されたアルキル基を意味する。非限定的で例示的なアルコキシアルキル基としてはメトキシメチル、メトキシエチル、メトキシプロピル、メトキシブチル、エトキシメチル、エトキシエチル、エトキシプロピル、エトキシブチル、プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、プロポキシエチル、プロポキシプロピル、ブトキシメチル、tert-ブトキシメチル、イソブトキシメチル、sec-ブトキシメチル、およびペンチルオキシメチルが挙げられる。

#### 【0329】

本開示において、単独でまたは別の基の一部として使用される「ハロアルコキシ」という用語は、末端酸素原子に結合したハロアルキルを意味する。非限定的で例示的なハロアルコキシ基としてはフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、および2,2,2-トリフルオロエトキシが挙げられる。

#### 【0330】

本開示において、単独でまたは別の基の一部として使用される「アリール」という用語は、6～14個の炭素原子を有する単環式または二環式芳香環系(すなわちC<sub>6</sub>～C<sub>14</sub>アリール)を意味する。非限定的で例示的なアリール基としてはフェニル基(「Ph」と略す)、ナフチル基、フェナントリル基、アントラシル基、インデニル基、アズレニル基、ピフェニル基、ビフェニレニル基、およびフルオレニル基が挙げられる。一態様では、アリール基はフェニルまたはナフチルより選択される。

#### 【0331】

本開示において、単独でまたは別の基の一部として本明細書において使用される「置換されていてもよいアリール」という用語は、上記定義のアリールが非置換であるか、または独立してハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミ

10

20

30

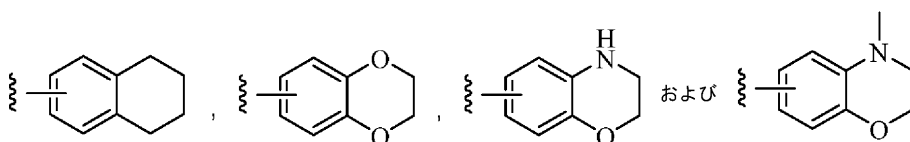
40

50

ノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリーールオキシ、アラルキルオキシ、アルキルチオ、カルボキサミド、スルホンアミド、アルキルカルボニル、アリーールカルボニル、アルキルスルホニル、アリーールスルホニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、置換されていてもよいアリーール、置換されていてもよいヘテロアリーール、置換されていてもよいヘテロシクロ、アルコキシアルキル、(アミノ)アルキル、(カルボキサミド)アルキル、メルカプトアルキル、もしくは(ヘテロシクロ)アルキルより選択される1~5個の置換基で置換されていることを意味する。

### 【0332】

一態様では、置換されていてもよいアリーールは置換されていてもよいフェニルである。一態様では、置換されていてもよいフェニルは4個の置換基を有する。別の態様では、置換されていてもよいフェニルは3個の置換基を有する。別の態様では、置換されていてもよいフェニルは2個の置換基を有する。別の態様では、置換されていてもよいフェニルは1個の置換基を有する。非限定的で限定的な置換アリーール基としては2-メチルフェニル、2-メトキシフェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブromoフェニル、3-メチルフェニル、3-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、4-メチルフェニル、4-エチルフェニル、4-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、2,6-ジ-フルオロフェニル、2,6-ジ-クロロフェニル、2-メチル、3-メトキシフェニル、2-エチル、3-メトキシフェニル、3,4-ジ-メトキシフェニル、3,5-ジ-フルオロフェニル、3,5-ジ-メチルフェニル、3,5-ジメトキシ、4-メチルフェニル、2-フルオロ-3-クロロフェニル、および3-クロロ-4-フルオロフェニルが挙げられる。置換されていてもよいアリーールという用語は、置換されていてもよい縮合シクロアルキル環を有する基、および置換されていてもよい縮合ヘテロシクロ環を有する基を含むように意図されている。非限定的な例としては以下：



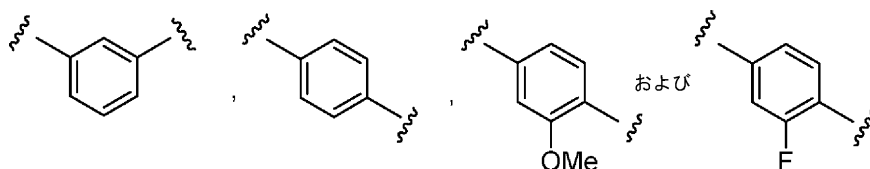
が挙げられる。

### 【0333】

本開示において、単独でまたは別の基の一部として使用される「アリーレニル」という用語は、置換されていてもよいアリーール基の二価の形態を意味する。

### 【0334】

本開示において、単独でまたは別の基の一部として使用される「フェニレニル」という用語は、置換されていてもよいフェニル基の二価の形態を意味する。非限定的な例としては以下：



が挙げられる。

### 【0335】

本開示において、単独でまたは別の基の一部として使用される「アリーールオキシ」という用語は、末端酸素原子に結合した置換されていてもよいアリーールを意味する。非限定的で例示的なアリーールオキシ基としてはPhO-がある。

### 【0336】

本開示において、単独でまたは別の基の一部として使用される「アラルキルオキシ」とい

う用語は、末端酸素原子に結合したアラルキル基を意味する。非限定的で例示的なアラルキルオキシ基としては $\text{PhCH}_2\text{O}-$ がある。

【0337】

本開示において、「ヘテロアリール」または「ヘテロ芳香族」という用語は、1個の環の少なくとも1個の炭素原子が、独立して酸素、窒素、および硫黄からなる群より選択されるヘテロ原子で置き換えられた、5～14個の環原子を有する単環式および二環式芳香環系(すなわち $\text{C}_5\sim\text{C}_{14}$ ヘテロアリール)を意味する。一態様では、ヘテロアリールは、独立して酸素、窒素、および硫黄からなる群より選択される1個、2個、3個、または4個のヘテロ原子を含む。一態様では、ヘテロアリールは3個のヘテロ原子を有する。別の態様では、ヘテロアリールは2個のヘテロ原子を有する。別の態様では、ヘテロアリールは1個のヘテロ原子を有する。非限定的で例示的なヘテロアリール基としてはチエニル、ベンゾ[b]チエニル、ナフト[2,3-b]チエニル、チアントレニル、フリル、ベンゾフリル、ピラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾオキサゾニル、クロメニル、キサントニル、2H-ピロリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、イソインドリル、3H-インドリル、インドリル、インダゾリル、プリニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、シンノリニル、キナゾリニル、プテリジニル、4aH-カルバゾリル、カルバゾリル、 $\beta$ -カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、ピリミジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、チアゾリル、イソチアゾリル、フェノチアゾリル、イソオキサゾリル、フラザニル、およびフェノキサジニルが挙げられる。一態様では、ヘテロアリールはチエニル(例えばチエン-2-イルおよびチエン-3-イル)、フリル(例えば2-フリルおよび3-フリル)、ピロリル(例えば1H-ピロール-2-イルおよび1H-ピロール-3-イル)、イミダゾリル(例えば2H-イミダゾール-2-イルおよび2H-イミダゾール-4-イル)、ピラゾリル(例えば1H-ピラゾール-3-イル、1H-ピラゾール-4-イル、および1H-ピラゾール-5-イル)、ピリジル(例えばピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、およびピリジン-4-イル)、ピリミジニル(例えばピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、およびピリミジン-5-イル)、チアゾリル(例えばチアゾール-2-イル、チアゾール-4-イル、およびチアゾール-5-イル)、イソチアゾリル(例えばイソチアゾール-3-イル、イソチアゾール-4-イル、およびイソチアゾール-5-イル)、オキサゾリル(例えばオキサゾール-2-イル、オキサゾール-4-イル、およびオキサゾール-5-イル)、イソオキサゾリル(例えばイソオキサゾール-3-イル、イソオキサゾール-4-イル、およびイソオキサゾール-5-イル)、ならびにインダゾリル(例えば1H-インダゾール-3-イル)より選択される。また、「ヘテロアリール」という用語は、ありうるN-オキシドを含むように意図されている。非限定的で例示的なN-オキシドとしてはピリジルN-オキシドがある。

【0338】

一態様では、ヘテロアリールは5員または6員ヘテロアリールである。一態様では、ヘテロアリールは5員ヘテロアリールであり、すなわち、ヘテロアリールは、環の少なくとも1個の炭素原子が、独立して窒素、酸素、および硫黄より選択されるヘテロ原子で置き換えられた、5個の環原子を有する単環式芳香環系である。非限定的で例示的な5員ヘテロアリール基としてはチエニル、フリル、ピロリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、およびイソオキサゾリルが挙げられる。

【0339】

別の態様では、ヘテロアリールは6員ヘテロアリールであり、例えば、ヘテロアリールは、環の少なくとも1個の炭素原子が窒素原子で置き換えられた、6個の環原子を有する単環式芳香環系である。非限定的で例示的な6員ヘテロアリール基としてはピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、およびピリダジニルが挙げられる。

【0340】

本開示において、単独でまたは別の基の一部として使用される「置換されていてもよいヘテロアリール」という用語は、上記定義のヘテロアリールが非置換であるか、または独立してハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリーロキシ、ア

10

20

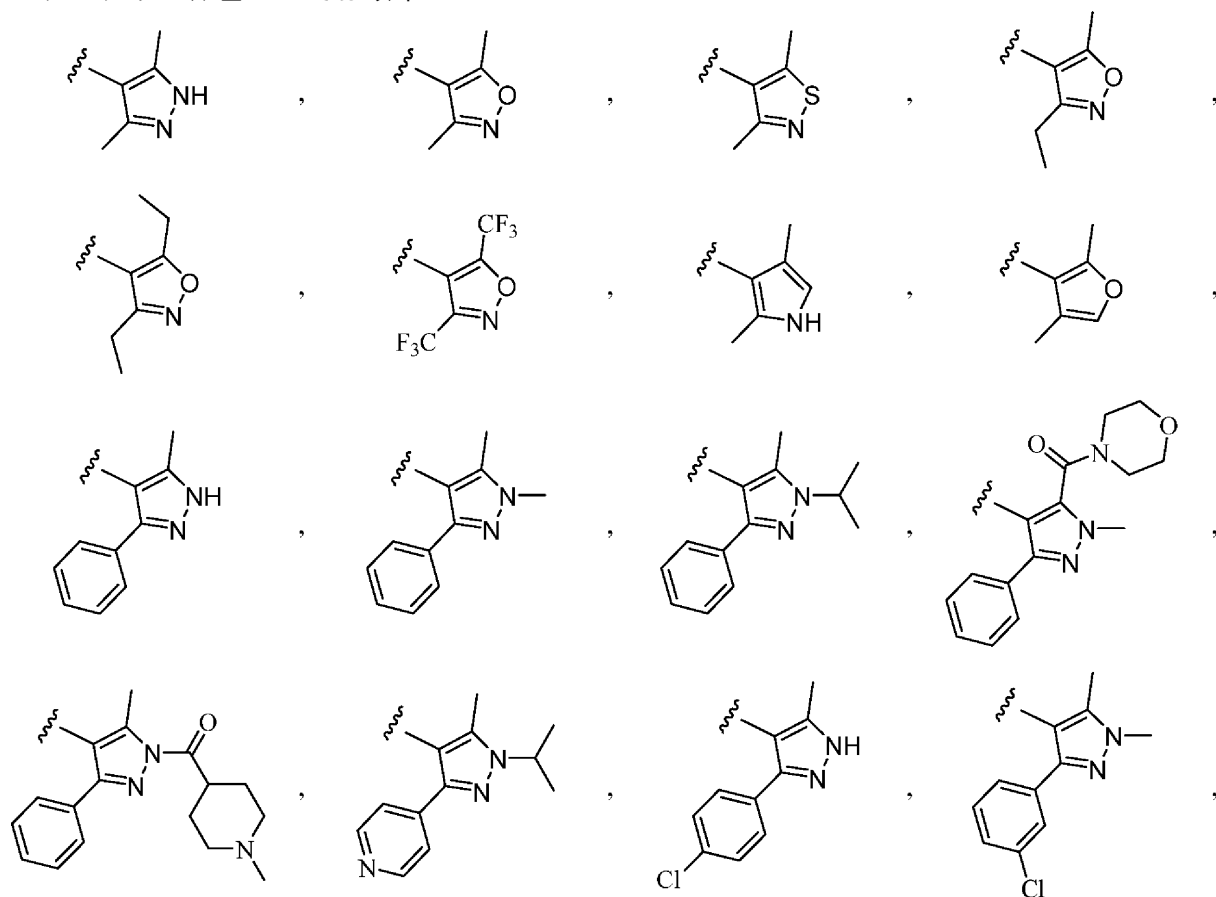
30

40

50



ラルキルオキシ、アルキルチオ、カルボキサミド、スルホンアミド、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボキシ、カルボキシアリル、アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロシクロ、アルコキシアリル、(アミノ)アルキル、(カルボキサミド)アルキル、メルカプトアルキル、もしくは(ヘテロシクロ)アルキルより選択される1~4個の置換基、例えば1個または2個の置換基で置換されていることを意味する。一態様では、置換されていてもよいヘテロアリールは1個の置換基を有する。任意の利用可能な炭素原子または窒素原子は置換されていてもよい。非限定的で例示的な置換されていてもよい5員ヘテロアリール基としては以下：



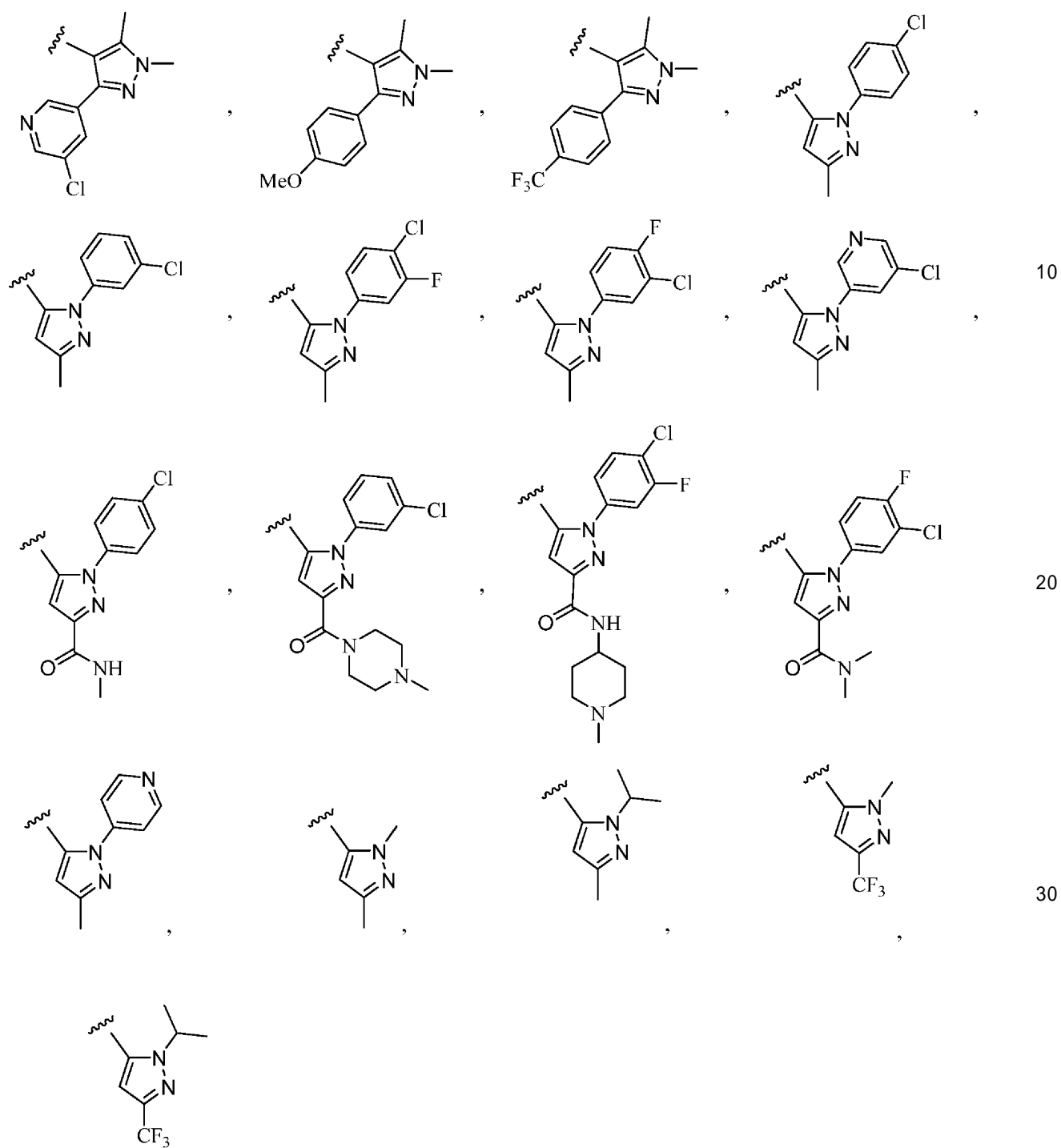
10

20

30

40

50



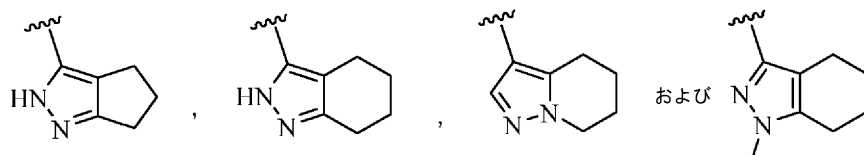
および

40

が挙げられるがそれに限定されない。

【 0 3 4 1 】

置換されていてもよいヘテロアリアルという用語もやはり、置換されていてもよい縮合シクロアルキル環を有する基、および置換されていてもよい縮合ヘテロシクロ環を有する基を含むように意図されている。非限定的な例としては以下：

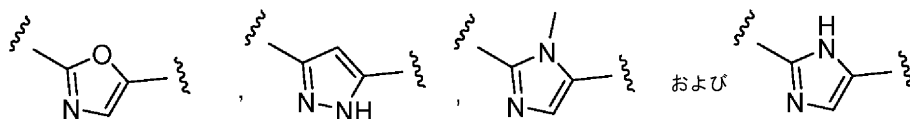


50

が挙げられる。

【0342】

本開示において、単独または別の基の一部として使用される「ヘテロアリーレニル」という用語は、置換されていてもよいヘテロアリール基の二価の形態を意味する。一態様では、ヘテロアリーレニルは、5員のヘテロアリーレニルである。5員のヘテロアリーレニルの非限定的な例としては以下：

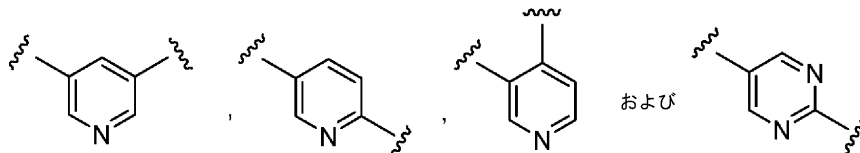


10

が挙げられる。

【0343】

一態様では、ヘテロアリーレニルは、6員のヘテロアリーレニルである。6員のヘテロアリーレニルの非限定的な例としては以下：



が挙げられる。

20

【0344】

本開示において、単独または別の基の一部として使用される「複素環」または「ヘテロシクロ」という用語は、1個の環の少なくとも1個の炭素原子がヘテロ原子で置き換えられた、3～14の環員を有する1個、2個、または3個の環を含む、飽和および部分不飽和(例えば1個または2個の二重結合を含む)環状基(すなわち3～14員ヘテロシクロ)を意味する。各ヘテロ原子は独立して、酸素原子、スルホキシドおよびスルホンを含む硫黄原子、ならびに/または窒素原子からなる群より選択され、これらは酸化または四級化されていてもよい。「ヘテロシクロ」という用語は、 $-\text{CH}_2-$ 環が $-\text{C}(=\text{O})-$ で置き換えられた基、例えば、2-イミダゾリジノンなどの環状ウレイド基、ならびに  $-\text{ラクタム}$ 、 $-\text{ラクタム}$ 、 $-\text{ラクタム}$ 、 $-\text{ラクタム}$ 、およびピペラジン-2-オンなどの環状アミド基を含むように意図されている。また、「ヘテロシクロ」という用語は、置換されていてもよい縮合アリール基を有する基、例えばインドリニル、クロマン-4-イルを含むように意図されている。一態様では、ヘテロシクロ基は、1個の環と1個または2個の酸素原子および/または窒素原子とを含む5員または6員環状基より選択される。ヘテロシクロは、任意の利用可能な炭素原子または窒素原子を通じて分子の残りに結合していてもよい。非限定的で例示的なヘテロシクロ基としてはジオキサニル、テトラヒドロピラニル、2-オキソピロリジン-3-イル、ピペラジン-2-オン、ピペラジン-2,6-ジオン、2-イミダゾリジノン、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピロリジニル、およびインドリニルが挙げられる。

30

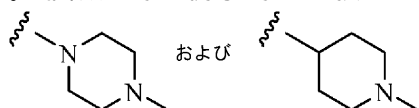
【0345】

本開示において、単独または別の基の一部として本明細書において使用される「置換されていてもよいヘテロシクロ」という用語は、上記定義のヘテロシクロが非置換であるか、または独立してハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリーロキシ、アラールキシ、アルキルチオ、カルボキサミド、スルホンアミド、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、 $\text{CF}_3\text{C}(=\text{O})-$ 、アリールカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロシクロ、アルコキシアルキル、(アミノ)アルキル、(カルボキサミド)アルキル、メルカプトアルキル、もしくは(ヘテロシクロ)アルキルより選択される1～4個の置換基で置換されていることを意味す

40

50

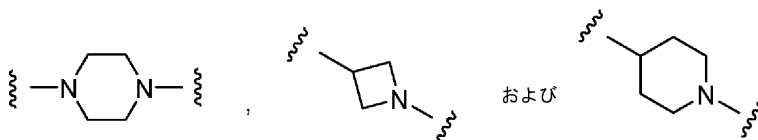
る。置換は、任意の利用可能な炭素原子もしくは窒素原子またはその両方の上で生じうる。非限定的で例示的な置換されていてもよいヘテロシクロ基としては以下：



が挙げられる。

#### 【 0 3 4 6 】

本開示において、単独でまたは別の基の一部として使用される「ヘテロシクレニル」という用語は、置換されていてもよいヘテロシクロ基の二価の形態を意味する。置換は、任意の利用可能な炭素原子または窒素原子において生じうる。一態様では、ヘテロシクレニルは、4員のヘテロシクレニルである。別の態様では、ヘテロシクレニルは、5員のヘテロシクレニルである。別の態様では、ヘテロシクレニルは、6員のヘテロシクレニルである。非限定的な例としては以下：



が挙げられる。

#### 【 0 3 4 7 】

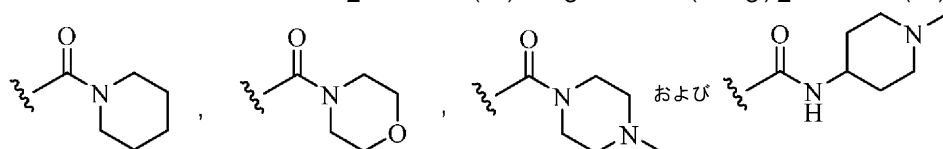
本開示において、単独でまたは別の基の一部として使用される「アミノ」という用語は、-NR<sup>10a</sup>R<sup>10b</sup>を意味し、式中、R<sup>10a</sup>およびR<sup>10b</sup>はそれぞれ独立して水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクロ、または置換されていてもよいヘテロアリールであり、あるいは、R<sup>10a</sup>およびR<sup>10b</sup>は一緒になって、置換されていてもよい3～8員ヘテロシクロを形成する。非限定的で例示的なアミノ基としては-NH<sub>2</sub>および-N(H)(CH<sub>3</sub>)が挙げられる。

#### 【 0 3 4 8 】

本開示において、単独でまたは別の基の一部として使用される「(アミノ)アルキル」という用語は、アミノ基で置換されたアルキル基を意味する。非限定的で例示的なアミノアルキル基としては-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(H)CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、および-CH<sub>2</sub>N(H)シクロプロピルが挙げられる。

#### 【 0 3 4 9 】

本開示において、単独でまたは別の基の一部として使用される「カルボキサミド」という用語は、式-C(=O)NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>の基を意味し、式中、R<sup>9a</sup>およびR<sup>9b</sup>はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、ヒドロキシアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクロ、または置換されていてもよいヘテロアリールであり、あるいは、R<sup>9a</sup>およびR<sup>9b</sup>は、それらが結合している窒素と一緒に、置換されていてもよい3～8員ヘテロシクロ基を形成する。一態様では、R<sup>9a</sup>およびR<sup>9b</sup>はそれぞれ独立して水素または置換されていてもよいアルキルである。一態様では、R<sup>9a</sup>およびR<sup>9b</sup>は、それらが結合している窒素と一緒に、置換されていてもよい3～8員ヘテロシクロ基を形成する。非限定的で例示的なカルボキサミド基としては-CONH<sub>2</sub>、-CON(H)CH<sub>3</sub>、-CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CON(H)Ph、



が挙げられるがそれに限定されない。

## 【0350】

本開示において、単独でまたは別の基の一部として使用される「スルホンアミド」という用語は、式-SO<sub>2</sub>NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>の基を意味し、式中、R<sup>8a</sup>およびR<sup>8b</sup>はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、または置換されていてもよいアリールであり、あるいは、R<sup>8a</sup>およびR<sup>8b</sup>は、それらが結合している窒素と一緒に3～8員ヘテロシクロ基を形成する。非限定的で例示的なスルホンアミド基としては-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(H)CH<sub>3</sub>、および-SO<sub>2</sub>N(H)Phが挙げられる。

## 【0351】

本開示において、単独でまたは別の基の一部として使用される「アルキルカルボニル」という用語は、アルキル基で置換されたカルボニル基、すなわち-C(=O)-を意味する。非限

10

## 【0352】

本開示において、単独でまたは別の基の一部として使用される「アリールカルボニル」という用語は、置換されていてもよいアリール基で置換されたカルボニル基、すなわち-C(=O)-を意味する。非限定的で例示的なアリールカルボニル基としては-COPhがある。

## 【0353】

本開示において、単独でまたは別の基の一部として使用される「アルコキシカルボニル」という用語は、アルコキシ基で置換されたカルボニル基、すなわち-C(=O)-を意味する。非限定的で例示的なアルコキシカルボニル基としては-C(=O)OMe、-C(=O)OEt、および-C(=O)OtBuが挙げられる。

20

## 【0354】

本開示において、単独でまたは別の基の一部として使用される「アルキルスルホニル」という用語は、上記の置換されていてもよいアルキル基のいずれかで置換されたスルホニル基、すなわち-SO<sub>2</sub>-を意味する。非限定的で例示的なアルキルスルホニル基としては-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>がある。

## 【0355】

本開示において、単独でまたは別の基の一部として使用される「アリールスルホニル」という用語は、上記の置換されていてもよいアリール基のいずれかで置換されたスルホニル基、すなわち-SO<sub>2</sub>-を意味する。非限定的で例示的なアリールスルホニル基としては-SO<sub>2</sub>Phがある。

30

## 【0356】

本開示において、単独でまたは別の基の一部として使用される「メルカプトアルキル」という用語は、-SH基で置換された上記アルキル基のいずれかを意味する。

## 【0357】

本開示において、単独でまたは別の基の一部として使用される「カルボキシ」という用語は式-COOHの基を意味する。

## 【0358】

本開示において、単独でまたは別の基の一部として使用される「カルボキシアルキル」という用語は、-COOHで置換された上記アルキル基のいずれかを意味する。非限定的で例示的なカルボキシアルキル基としては-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Hがある。

40

## 【0359】

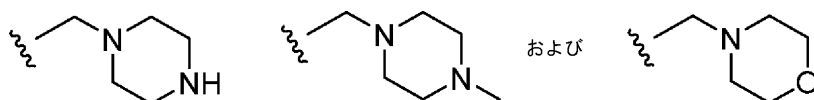
本開示において、単独でまたは別の基の一部として使用される「アラルキル」または「アリールアルキル」という用語は、1個、2個、または3個の置換されていてもよいアリール基で置換されたアルキル基を意味する。一態様では、置換されていてもよいアラルキル基は、1個の置換されていてもよいアリール基で置換されたC<sub>1</sub>～4アルキルである。一態様では、置換されていてもよいアラルキル基は、1個の置換されていてもよいアリール基で置換されたC<sub>1</sub>またはC<sub>2</sub>アルキルである。一態様では、置換されていてもよいアラルキル基は、1個の置換されていてもよいフェニル基で置換されたC<sub>1</sub>またはC<sub>2</sub>アルキルである。非限定的で例示的な置換されていてもよいアラルキル基としてはベンジル、フェネチル、-CHPh<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>(4-F-Ph)、-CH<sub>2</sub>(4-Me-Ph)、-CH<sub>2</sub>(4-CF<sub>3</sub>-Ph)、および-CH(4-F-Ph)<sub>2</sub>

50

が挙げられる。

【0360】

本開示において、単独でまたは別の基の一部として使用される「(ヘテロシクロ)アルキル」という用語は、置換されていてもよいヘテロシクロ基で置換されたアルキル基を意味する。一態様では、(ヘテロシクロ)アルキルは、1個の置換されていてもよいヘテロシクロ基で置換されたC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキルである。非限定的で例示的な(ヘテロシクロ)アルキル基としては以下：



10

が挙げられる。

【0361】

本開示は、異なる原子質量または質量数を有する原子で置き換えられた1つまたは複数の原子を有することによって同位体標識された、すなわち放射性標識されたあらゆる開示の化合物を包含する。開示の化合物に組み込まれ得る同位体の例は、水素、炭素、窒素、硫黄、酸素、フッ素、および塩素の同位体、例えば<sup>2</sup>H(すなわち重水素(D))、<sup>3</sup>H、<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>15</sup>N、<sup>18</sup>O、<sup>17</sup>O、<sup>35</sup>S、<sup>18</sup>F、および<sup>36</sup>Cl、例えば<sup>2</sup>H、<sup>3</sup>H、および<sup>13</sup>Cを含む。1つの態様では、開示の化合物内のある位置における原子の一部が置き換えられる、すなわち開示の化合物はある位置においては異なる原子質量または質量数を有する原子で置換されている。1つの態様では、原子の少なくとも約1%が異なる原子質量または質量数を有する原子で置き換えられる。別の態様では、原子の少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、または少なくとも約100%が異なる原子質量または質量数を有する原子で置き換えられる。例えば、式I-A、VII、またはVIIIのB<sup>1</sup>がB-1a、B-1b、B-1c、またはB-1dであり、かつR<sup>5</sup>が水素である場合、R<sup>5</sup>における水素は重水素で完全にまたは部分的に置き換えられてもよく、例えばR<sup>5</sup>での水素原子の少なくとも約1%、少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、または少なくとも約95%が重水素原子である。同位体で標識された開示の化合物は当技術分野において公知の方法によって調製し得る。

20

30

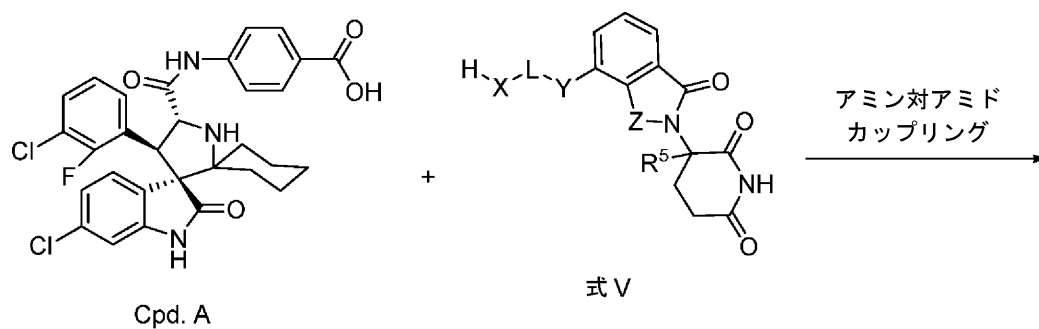
【0362】

化合物の基本合成

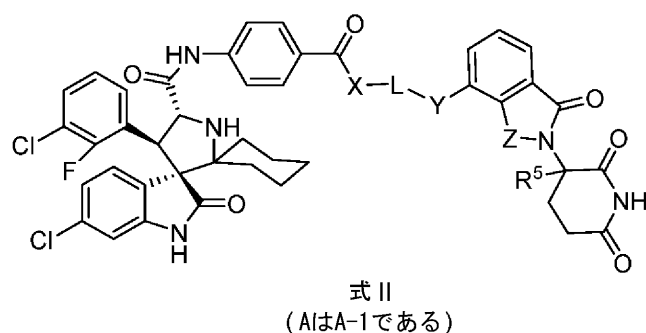
開示の化合物は、本開示を鑑みて当業者に公知の方法を用いるか、または下の基本スキームに示す例示的方法によって調製される。必要であれば合成において好適な保護を採用し得る。Wuts, P. G. M.; Greene, T. W., "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 4th Ed., J. Wiley & Sons, NY, 2007を参照されたい。

40

基本スキーム1



10



20

## 【 0 3 6 3 】

基本スキーム1では、AがA-1である式IIを有する化合物を得るために、化合物Aを、式Vを有する化合物と有機溶媒中で反応させる。化合物AはMDM2阻害剤である。US 8,629,141の化合物例番号22を参照されたい。式Vを有する化合物は、当技術分野において公知の方法を用いかつ/または下の実施例に示すように調製してもよい。好適なアミン対アミドカップリング試薬および条件、例えばHATU/塩基、HBTU/塩基、またはEDCI/HOBt/塩基は当技術分野において周知である。Montalbetti and Falque, Tetrahedron 61:10827-10852 (2005)を参照されたい。

## 【 0 3 6 4 】

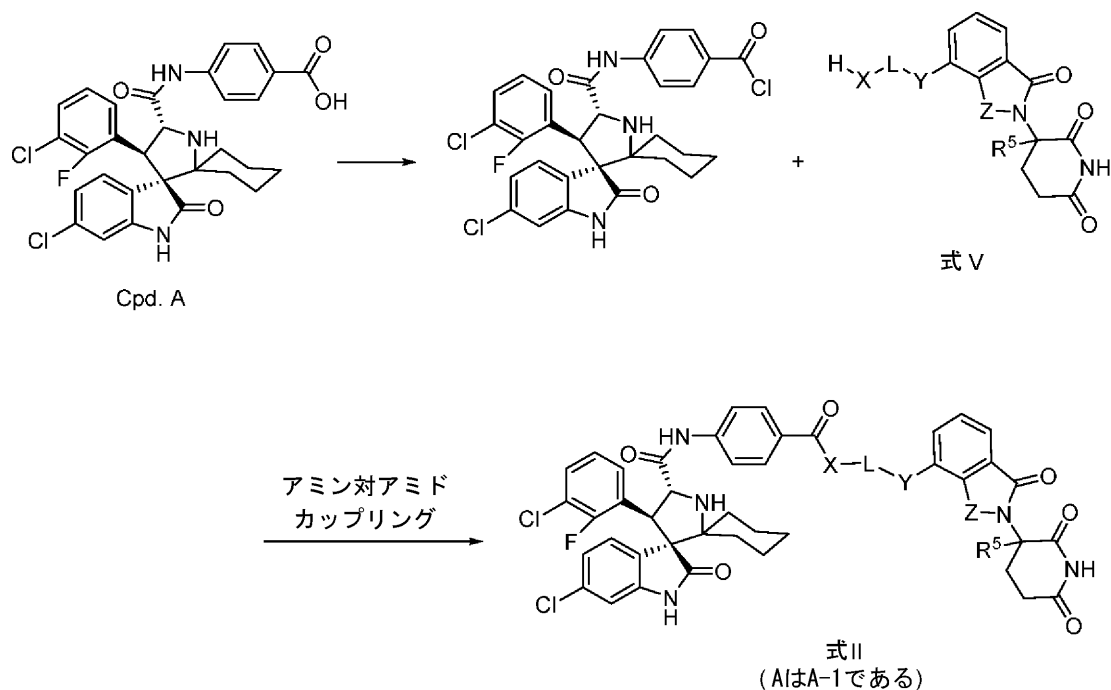
別法では、AがA-1である式IIを有する化合物を得るために、基本スキーム2に従って、化合物Aのカルボン酸を酸塩化物に変換し、式Vを有する化合物と反応させ得る。

基本スキーム2

30

40

50



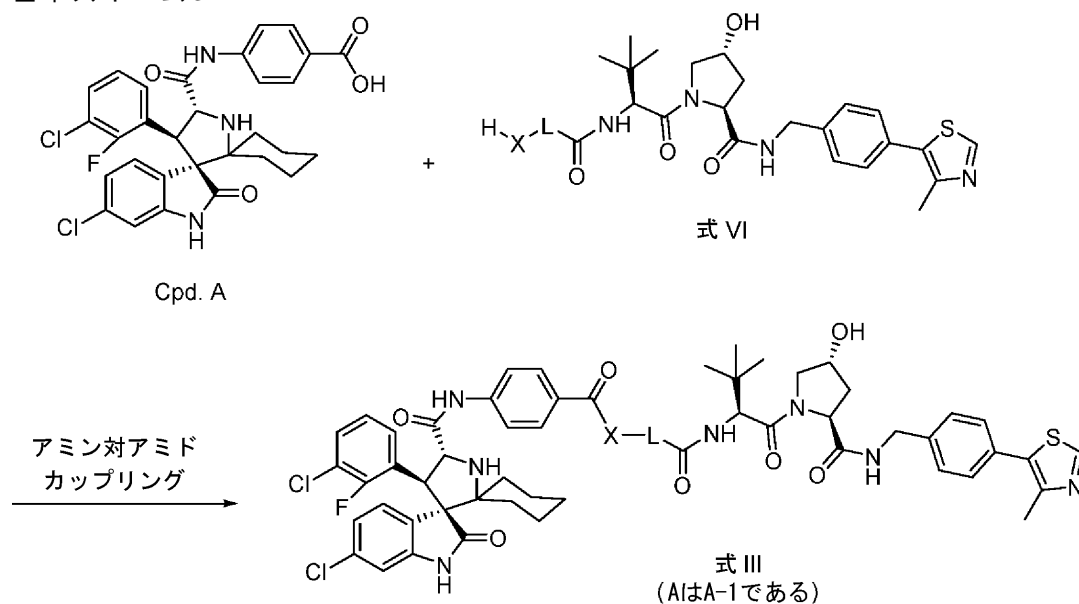
10

## 【 0 3 6 5 】

20

基本スキーム3では、AがA-1である式IIIを有する化合物を得るために、化合物Aを、式VIを有する化合物と有機溶媒中で反応させる。式Vを有する化合物は、当技術分野において公知の方法を用いつ/または下の実施例に示すように調製してもよい。好適なアミン対アミドカップリング試薬および条件、例えばHATU/塩基、HBTU/塩基、またはEDCI/HOBt/塩基は当技術分野において周知である。Montalbetti and Falque, Tetrahedron 61:1 0827-10852 (2005)を参照されたい。

基本スキーム3



30

40

## 【 実施例 】

## 【 0 3 6 6 】

## 実施例1

(3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((4-(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)オキシ)アセトアミド)ブチル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3']

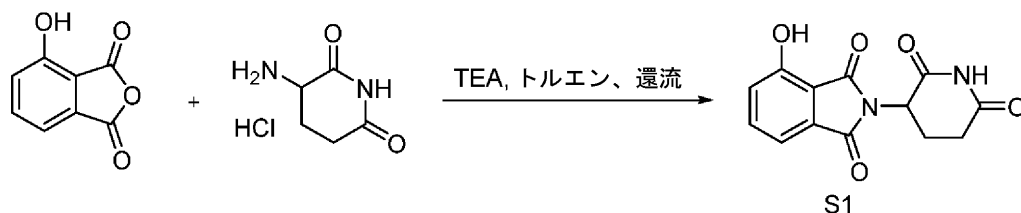
50



「-インドリン]-5'-カルボキサミド(化合物番号1)の合成

【 0 3 6 7 】

工程1：S1の合成



10

丸底フラスコにおいて3-ヒドロキシフタル酸無水物(1g、6.09mmol)および3-アミノペリジン-2,6-ジオン塩酸塩(1.0g、6.09mmol)を50mLのトルエン中で混合した。トリエチルアミン(0.93mL、6.7mmol)を加えた。得られた反応混合物をディーン・スターク・トラップ装置で12時間加熱還流した。周囲温度まで冷却した後、溶媒をほとんど蒸発させて粗生成物を得、これをDCM：EAでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して所望の生成物を淡黄色の固形物S1(1.5g、収率90%)として得た。

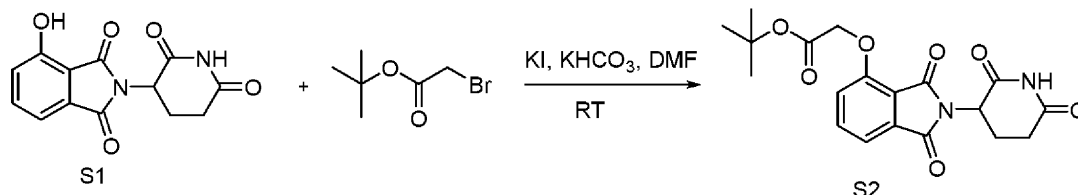
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d^6$ )  $\delta$  (ppm)

11.16 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.65 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.25 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.07 (dd,  $J = 12.8$  Hz,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 2.93-2.84 (m, 1H), 2.61-2.46 (m, 1H), 2.05-2.01 (m, 1H)

20

【 0 3 6 8 】

工程1：S2の合成



30

丸底フラスコにおいてS1(1.5g、5.5mmol)を10mLのDMFに溶解した。攪拌した溶液にKI(91mg、0.55mmol)および $\text{KHCO}_3$ (826mg、8.25mmol)を加えた。次いで、プロモ酢酸tert-ブチル(0.98mL、6.6mmol)を滴下した。得られた混合物を室温で12時間攪拌した。EtOAcおよび飽和ブラインとの通常の後処理後、合わせた有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させた。ろ過および蒸発後、残渣をDCM：EAでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して所望の生成物S2を白色の固形物(1.7g、収率80%)として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400

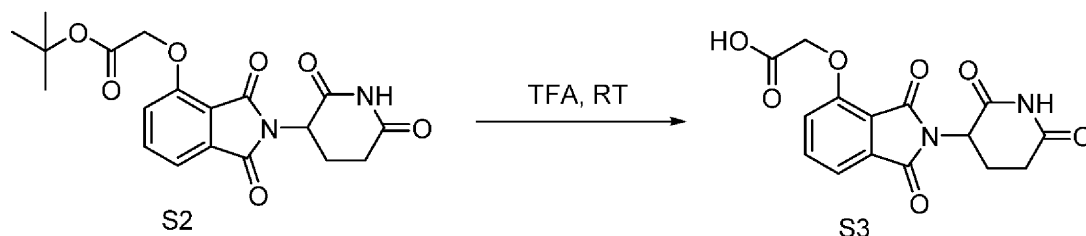
MHz,  $\text{DMSO}-d^6$ )  $\delta$  (ppm) 11.13 (s, 1H), 7.80 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.48 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.13 (dd,  $J = 12.8$  Hz,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 2.97-2.85 (m, 1H), 2.65-2.52 (m, 2H), 2.14-2.03 (m, 1H), 1.43 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO}-d^6$ )  $\delta$  (ppm) 173.2, 170.3, 167.5, 167.2, 165.6, 155.5, 137.2, 133.7, 120.4, 116.9, 116.3, 66.0, 60.2, 49.3, 31.4, 28.1, 22.5

40

【 0 3 6 9 】

工程3：S3の合成

50



丸底フラスコにおいてS2(1.7g、4.4mmol)を8.0mLのTFAに溶解した。反応混合物を室温で2時間撹拌した。溶媒の蒸発後、さらなる精製をせずに残渣を以下の工程で用いた。ESI-MS  $C_{15}H_{13}N_2O_7$   $[M+H]^+$ の計算値 = 333.07、測定値 : 333.17。

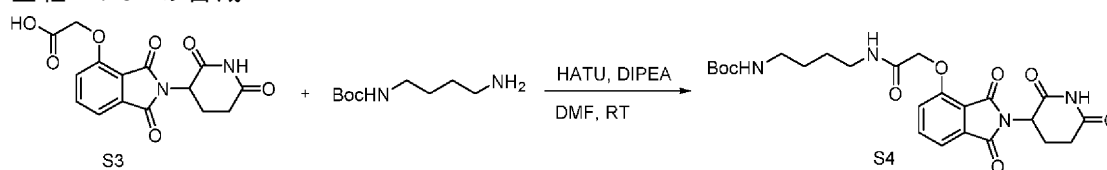
10

$^1H$  NMR (400 MHz,

DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) 13.16 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 7.80 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.48 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 5.11 (dd,  $J = 12.8$  Hz,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.63-2.48 (m, 2H), 2.08-2.03 (m, 1H)

#### 【 0 3 7 0 】

工程4 : S4の合成

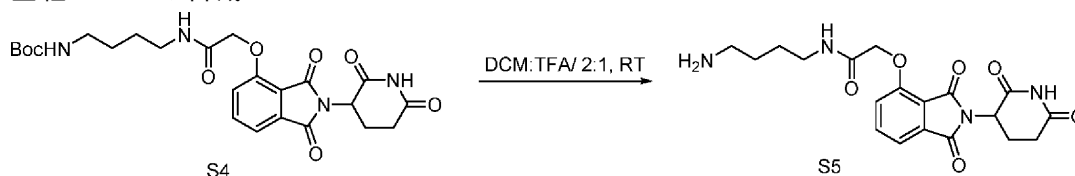


20

丸底フラスコにおいてS3(99.7mg、0.3mmol)を2mLの無水DMFに溶解した。N-Boc-1,4-ブタンジアミン(68mg、0.36mmol)、HATU(137mg、0.36mmol)およびDIPEA(157  $\mu$ L、0.9mmol)を順次加えた。反応混合物を室温で2時間撹拌し、次いでHPLCによって精製して所望の化合物S4を淡黄色の固形物(128mg、収率85%)として得た。

#### 【 0 3 7 1 】

工程5 : S5の合成



30

丸底フラスコにおいてS4(15.1mg、0.03mmol)をDCMおよびTFA(2 : 1)3mLに溶解した。1時間撹拌した後、溶媒を蒸発させて粗生成物S5を得、これをさらなる精製をせずに次の工程で用いた。ESI-MS  $C_{19}H_{23}N_4O_6$   $[M+H]^+$ の計算値 = 403.16、測定値 : 403.17。

40

#### 【 0 3 7 2 】

工程6 : 化合物番号1の合成

50



20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.80 – 7.68 (m, 4H), 7.62 – 7.56 (m, 2H), 7.54 (dd, *J* = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.43 – 7.32 (m, 2H), 7.18 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.31 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J* = 12.6, 5.2 Hz, 1H), 4.97 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.36 (dd, *J* = 4.6, 3.0 Hz, 4H), 2.92 – 2.64 (m, 4H), 2.25 – 2.13 (m, 1H), 2.13 – 2.04 (m, 1H), 2.04 – 1.84 (m, 3H), 1.78 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 1.72 – 1.48 (m, 5H), 1.31 – 1.16 (m, 2H)

30

N-(3-(2-(2-(3-アミノプロポキシ)エトキシ)エトキシ)プロピル)-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)オキシ)アセトアミド(化合物番号74)の合成

## 工程1：S7の合成

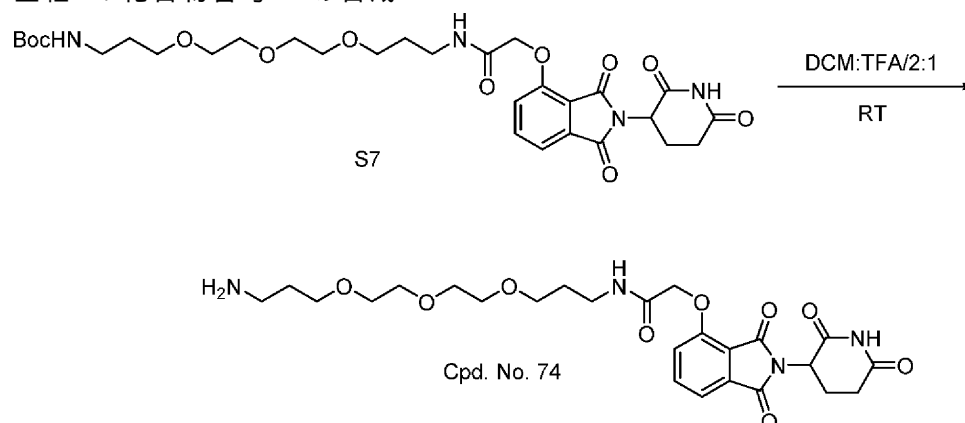


50

。反応混合物を室温で2時間攪拌し、次いでHPLCによって精製して所望の化合物S7を淡黄色の固形物(128mg、収率85%)として得た。

【0375】

工程2：化合物番号74の合成



10

丸底フラスコにおいてS7(15mg)をDCMおよびTFA(2：1)3mLに溶解した。1時間攪拌した後、溶媒を蒸発させて粗生成物の化合物番号74を得、これをさらなる精製をせずに次の工程で用いた。ESI-MS  $C_{25}H_{35}N_4O_9$   $[M+H]^+$ の計算値 = 535.24、測定値：535.14。

【0376】

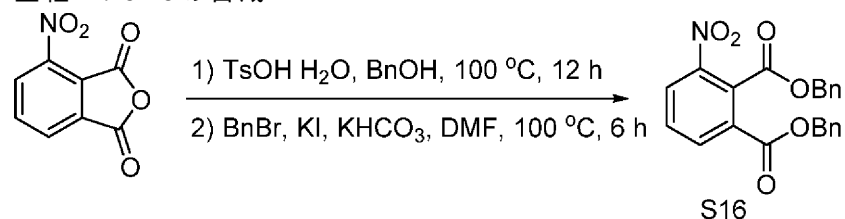
20

実施例3

N-(3-(2-(2-(3-アミノプロポキシ)エトキシ)エトキシ)プロピル)-2-((2-(2,6-ジオキソペリジン-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(化合物番号75)の合成

【0377】

工程1：S16の合成



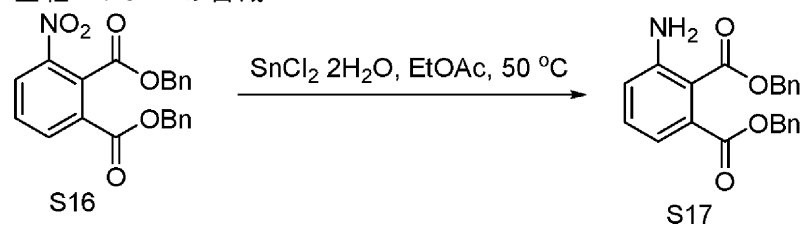
30

丸底フラスコにおいて3-ニトロフタル酸無水物(5.79g、30mmol)およびp-トルエンスルホン酸一水和物(571mg、3mmol)を20mLのベンジルアルコール中で混合した。混合物を100℃まで加熱し一晩攪拌した。室温まで冷却した後、臭化ベンジル(7.1mL、45mmol)、KI(498mg、3mmol)、KHCO<sub>3</sub>(9.0g、90mmol)およびDMF(25mL)を加えた。混合物を100℃まで6時間加熱した。反応物を室温まで冷却した後、溶媒をできるだけ多く蒸発させ、多量の水に注いだ。溶液を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。ろ過および蒸発後、粗残渣をヘキサン/酢酸エチルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製してS16を淡黄色の固形物(9.4g、収率80%)として得た。

40

【0378】

工程2：S17の合成

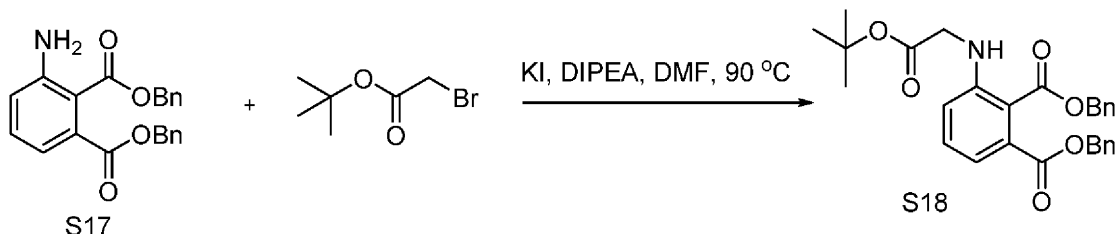


50

丸底フラスコにおいて化合物S16(9.4g、24mmol)を100mLの酢酸エチルに溶解した。次いで塩化錫(II)無水物(11.3g、50mmol)を反応混合物に少しずつ加えた。得られた反応混合物を50℃まで加熱し一晩撹拌した。NaOHとNaHCO<sub>3</sub>との水溶液を反応混合物に加えて反応を停止した。反応混合物をセライトに通してろ過し酢酸エチルで洗浄した。ろ液を酢酸エチルおよびブラインで抽出した。合わせた有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。ろ過および蒸発後、粗残渣をヘキサン/酢酸エチルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して化合物S17を淡黄色の固形物(7.8g、収率90%)として得た。

【0379】

工程3：S18の合成



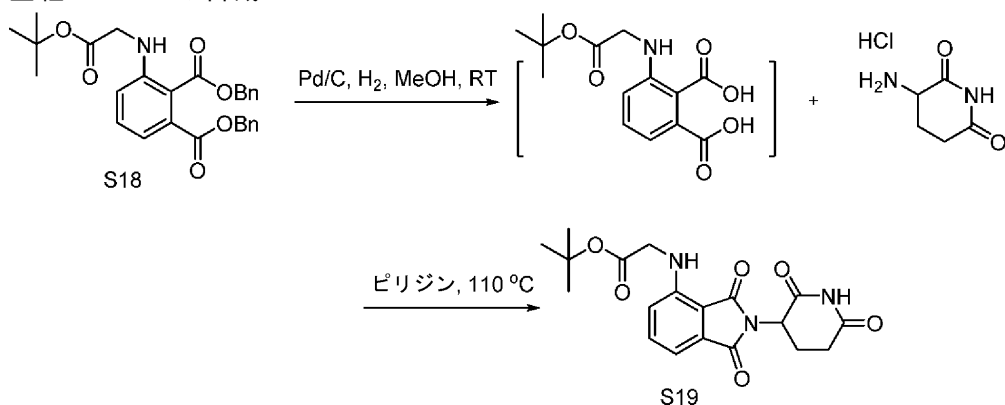
10

丸底フラスコにおいて化合物S17(2.0g、5.54mmol)およびKI(100mg、0.56mmol)を10mLの無水DMFに加えた。プロモ酢酸tert-ブチル(2.4mL、16.6mmol)およびDIPEA(4.8mL、27.7mmol)を反応混合物に加えた。反応混合物を90℃まで加熱し一晩撹拌した。室温まで冷却した後、溶媒をほとんど蒸発させ、残渣をヘキサン/酢酸エチルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して化合物S18を淡黄色の固形物(1.05g、収率40%)として得た。

20

【0380】

工程4：S19の合成



30

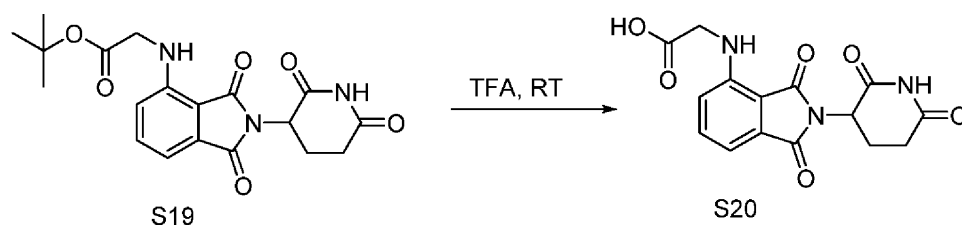
丸底フラスコにおいて化合物S18(1.0g、2.1mmol)を20mLのメタノールに溶解した。100mgのPd/C(10wt%)を加えた。反応混合物を室温にて1atmのH<sub>2</sub>雰囲気下で撹拌した。出発物質がTLCで見えなくなったら、混合物をセライトに通してろ過しメタノールで洗浄した。溶媒の蒸発後、3-アミノピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩(380mg、2.31mmol)および20mLのピリジンを加えた。反応混合物を110℃まで加熱し一晩撹拌した。室温まで冷却した後、溶媒をできるだけ多く蒸発させ、残渣を水に注いだ。酢酸エチルで3回抽出後、合わせた有機層をブラインで洗浄し無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。ろ過および蒸発後、粗残渣をDCM/酢酸エチルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して化合物S19を黄色の固形物(325mg、収率40%)として得た。

40

【0381】

工程5：S20の合成

50



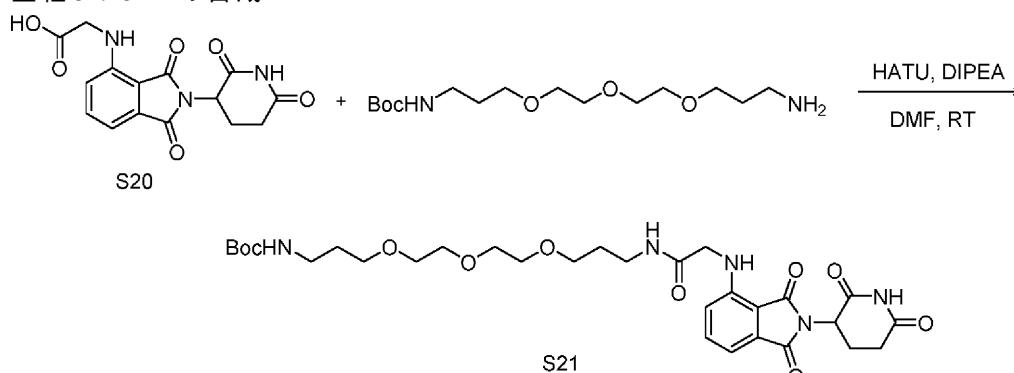
丸底フラスコにおいてS19(1.7g)を8.0mLのTFAに溶解した。反応混合物を室温で2時間撹拌した。溶媒の蒸発後、さらなる精製をせずに残渣を以下の工程で用いた。

$^1\text{H}$  NMR

(400 MHz, DMSO- $d^6$ )  $\delta$  (ppm) 12.91 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 7.59 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J = 6.80$  Hz, 1H), 6.99 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.86 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 5.08 (dd,  $J = 13.2$  Hz,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 4.12 (d,  $J = 5.2$  Hz, 2H), 2.94-2.85 (m, 1H), 2.63-2.49 (m, 2H), 2.09-2.07 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d^6$ )  $\delta$  (ppm) 173.3, 171.9, 170.5, 169.3, 167.8, 146.3, 136.6, 132.5, 118.2, 111.5, 110.1, 60.2, 49.1, 31.5, 22.6

【 0 3 8 2 】

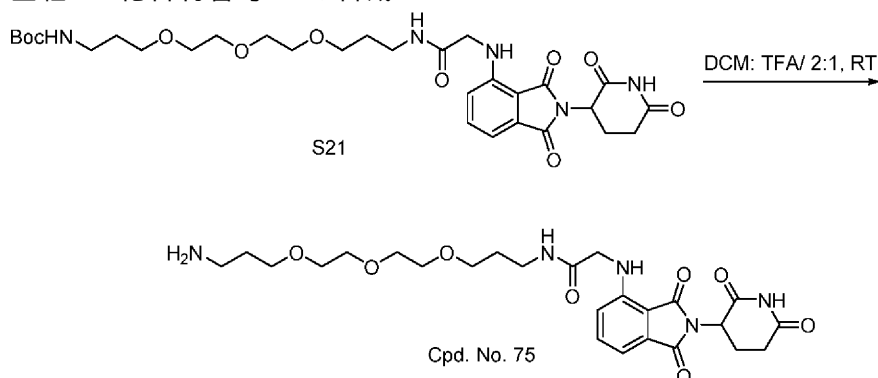
工程6：S21の合成



S4の合成手順に従って、S20(99.7mg、0.3mmol)、アミン(115mg、0.36mmol)、HATU(137mg、0.36mmol)およびDIPEA(157  $\mu\text{L}$ 、0.9mmol)で化合物S21を合成した。ESI-MS  $\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{NaO}_{10}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ の計算値 = 656.29、測定値:656.26。

【 0 3 8 3 】

工程7：化合物番号75の合成



丸底フラスコにおいてS21(15.1mg)をDCMおよびTFA(2：1)3mLに溶解した。1時間撹拌した後、溶媒を蒸発させて粗生成物の化合物番号75を得、これをさらなる精製をせずに

次の工程で用いた。

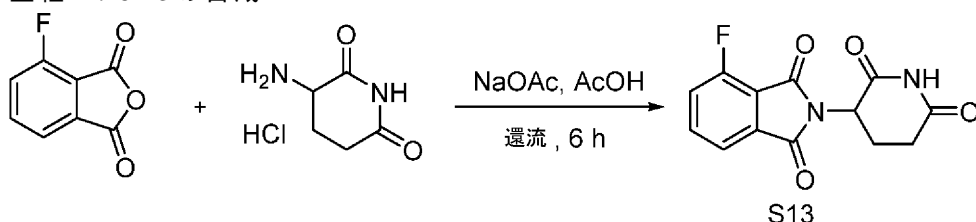
【 0 3 8 4 】

実施例4

4-((3-(2-(2-(3-アミノプロポキシ)エトキシ)エトキシ)プロピル)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(化合物番号76)の合成

【 0 3 8 5 】

工程1：S13の合成



10

丸底フラスコにおいて3-フルオロフタル酸無水物(6.64g、40mmol)、3-アミノピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩(6.58g、40mmol)および酢酸ナトリウム(3.94g、48mmol)を120 mLの酢酸中で混合した。得られた反応混合物を140℃で12時間加熱還流させた。室温まで冷却した後、酢酸のほとんどを蒸発させ、残渣をDCM/MeOHでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製してS13を淡黄色の固形物(9.7g、収率88%)として得た。ESI-MS  $C_{13}H_{10}FN_2O_4$   $[M+H]^+$ の計算値 = 277.06、測定値：277.02。

20

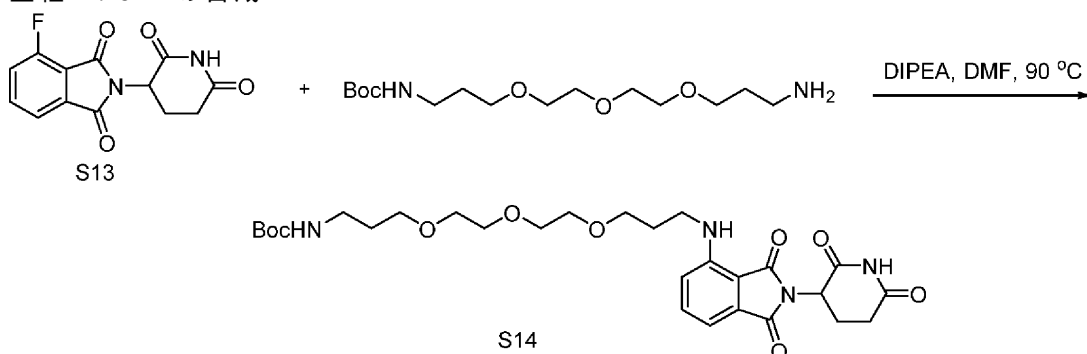
$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d^6$ )  $\delta$

(ppm) 11.15 (s, 1H), 7.98-7.93 (m, 1H), 7.80-7.72 (m, 2H), 5.17 (dd,  $J = 13.2$  Hz,  $J = 5.2$

Hz, 1H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.64-2.47 (m, 2H), 2.10-2.06 (m, 1H)

【 0 3 8 6 】

工程2：S14の合成



30

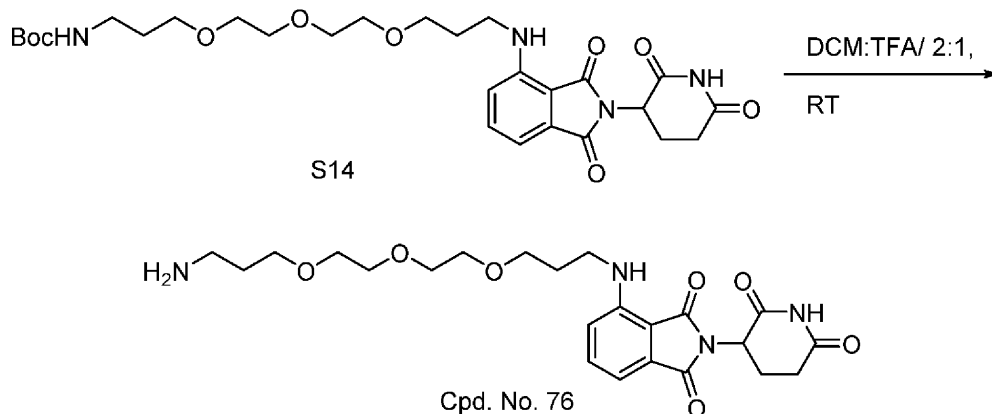
丸底フラスコにおいてS13(276mg、1.0mmol)を3.0mLの無水DMFに溶解した。アミン(320mg、1.0mmol)およびDIPEA(259mg、2.0mmol)を加えた。反応混合物を90℃で12時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 $Na_2SO_4$ で乾燥させた。ろ過および蒸発後、粗残渣を $H_2O$ /MeCNでのHPLCによって精製して化合物S14を無色の油状物(172mg、収率30%)として得た。ESI-MS  $C_{28}H_{41}N_4O_9$   $[M+H]^+$ の計算値 = 577.2；測定値：577.3。

40

【 0 3 8 7 】

工程3：化合物番号76の合成

50



10

丸底フラスコにおいてS14(15mg)をDCMおよびTFA(2:1)3mLに溶解した。1時間攪拌した後、溶媒を蒸発させて粗生成物の化合物番号76を得、これをさらなる精製をせずに次の工程で用いた。

【0388】

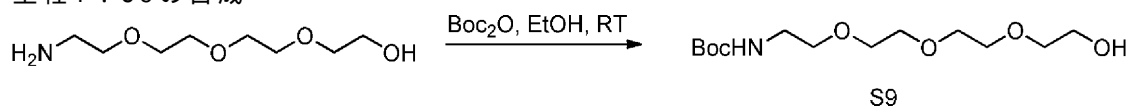
#### 実施例5

4-(2-(2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エトキシ)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(化合物番号77)の合成

【0389】

20

#### 工程1：S9の合成



丸底フラスコにおいて2-(2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エトキシ)エタノール(2.9g、15mmol)を10mLのエタノールに希釈した。二炭酸ジ-tert-ブチル(3.6g、16.5mmol)を10mLのエタノールに溶解し、溶液を10分以内に滴下した。得られた反応混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒の蒸発後、残渣をDCM/MeOHでのカラムクロマトグラフィーによって精製してS9を無色の油状物(3.69g、収率80%)として得た。

30

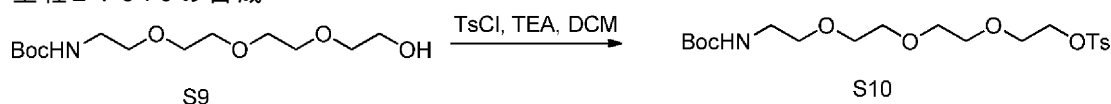
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,

$\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 5.49 (s, 1H), 3.46-3.25 (m, 14H), 3.02 (s, 2H), 1.18 (s, 9H)

ESI-MS  $\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{NNaO}_6$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ の計算値 = 316.17、測定値：316.18。

【0390】

#### 工程2：S10の合成



40

丸底フラスコにおいてS9(3.69g、12mmol)を100mLのDCMに溶解した。0℃まで冷却した後、塩化4-トルエンスルホニル(2.75g、14.4mmol)およびトリエチルアミン(2.51mL、18mmol)を順次加えた。得られた反応混合物を0℃で30分間、次いで室温で2時間攪拌した。DCMおよび飽和 $\text{NaHCO}_3$ との後処理後、合わせた有機層を無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させた。ろ過および蒸発後、粗残渣をヘキサン：酢酸エチルでのカラムクロマトグラフィーによって精製してS10を無色の油状物(4.98g、収率90%)として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.76 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d,  $J$  = 8.4 Hz,

2H), 4.12 (m, 2H), 3.67-3.47 (m, 12H), 3.25-3.23 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.39 (s, 9H)

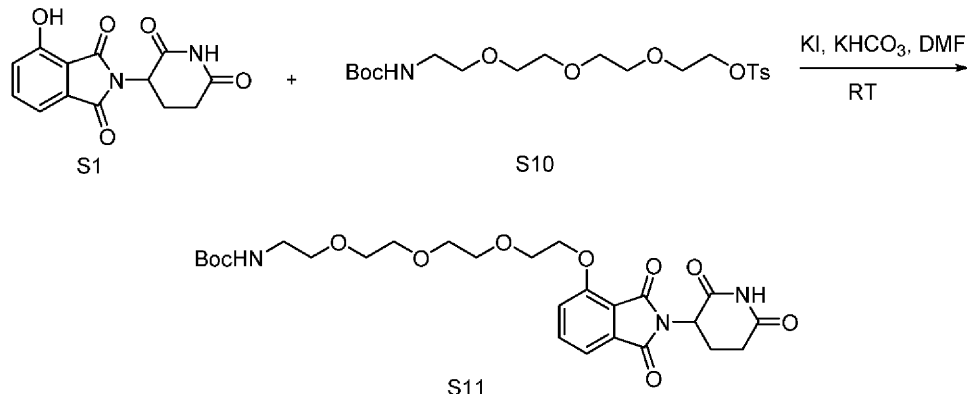
50



ESI-MS  $C_{20}H_{33}NNaO_8S$   $[M+Na]^+$  の計算値 = 470.18、測定値 : 470.20。

【 0 3 9 1 】

工程3 : S11の合成



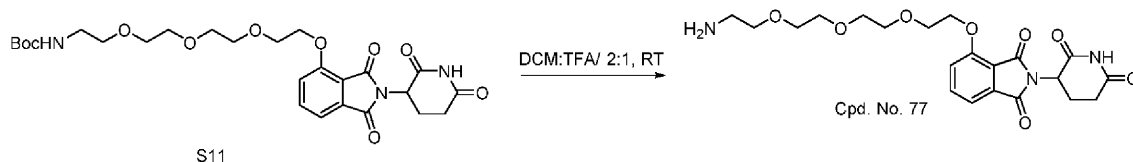
10

丸底フラスコにおいてS1(274mg、1.0mmol)およびS10(492mg、1.1mmol)を5.0mLの無水DMF中で混合した。KI(17mg、0.1mmol)およびKHCO<sub>3</sub>(150mg、1.5mmol)を順次加えた。反応混合物を室温で12時間撹拌した。ほとんどの溶媒の蒸発後、DCM/MeOHでのカラムクロマトグラフィーによって残渣を精製してS11を無色の油状物(453mg、収率82%)として得た。ESI-MS  $C_{25}H_{36}N_3O_{10}Na$   $[M+Na]^+$  の計算値 = 572.22、測定値 : 572.13。

20

【 0 3 9 2 】

工程4 : 化合物番号77の合成



丸底フラスコにおいてS11(15mg)をDCMおよびTFA(2 : 1)3mLに溶解した。1時間撹拌した後、溶媒を蒸発させて粗生成物の化合物番号77を得、これをさらなる精製をせずに次の工程で用いた。ESI-MS  $C_{21}H_{28}N_3O_8$   $[M+Na]^+$  の計算値 = 450.19、測定値 : 450.20。

30

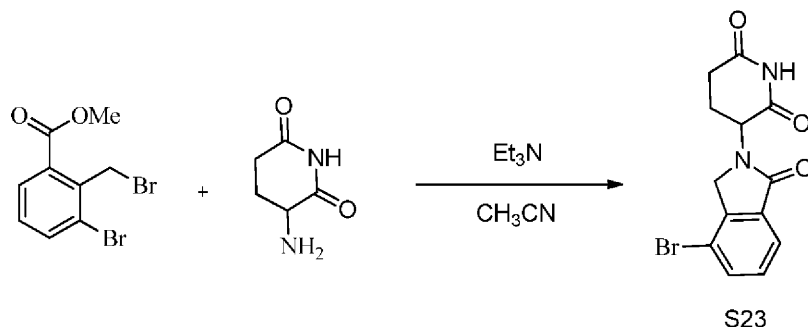
【 0 3 9 3 】

実施例6

3-(4-(5-アミノペンチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(化合物番号78)の合成

【 0 3 9 4 】

工程1 : S23の合成



40

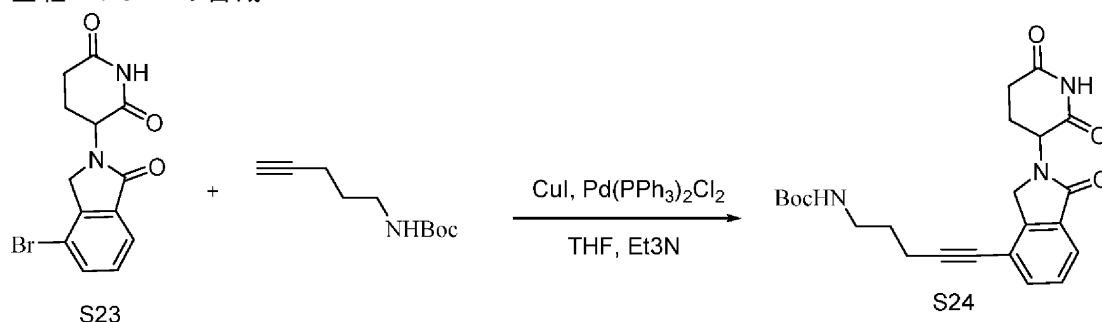
丸底フラスコにおいて3-ブromo-2-(ブromoメチル)安息香酸メチル(50mg)およびEt<sub>3</sub>N(60mg)をCH<sub>3</sub>CN(5mL)中の3-アミノピペリジン-2,6-ジオン(30mg)の溶液に加えた。混合

50

物を10時間60 で攪拌し、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製してS23を30mg得た。ESI-MS  $C_{13}H_{12}BrN_2O_3$   $[M+H]^+$ の計算値 = 323.0 ; 測定値 : 323.2。

【 0 3 9 5 】

工程2 : S24の合成

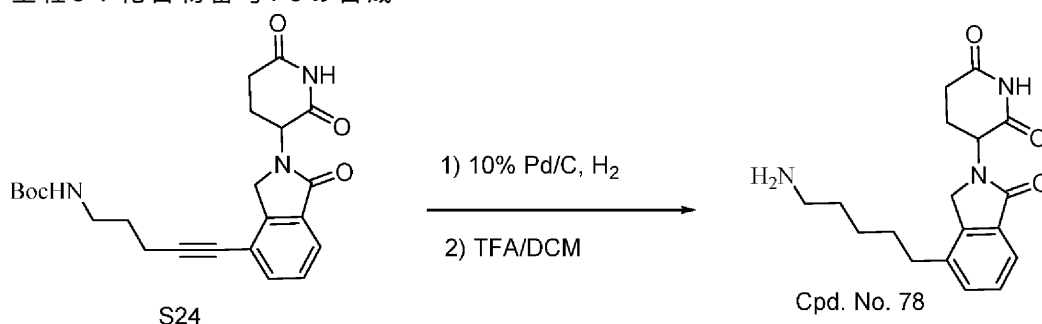


10

丸底フラスコにおいてS23(50mg)およびペンタ-4-イン-1-イルカルバミン酸tert-ブチル(50mg)をTHF(5mL)およびEt<sub>3</sub>N(2mL)中のCuI(6.3mg)とPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(11mg)との溶液に加えた。混合物を10時間70 にてAr下で攪拌し、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって直接精製してS24を20mg得た。ESI-MS  $C_{23}H_{28}N_3O_5$   $[M+H]^+$ の計算値 = 426.2 ; 測定値 : 426.4。

【 0 3 9 6 】

工程3 : 化合物番号78の合成



30

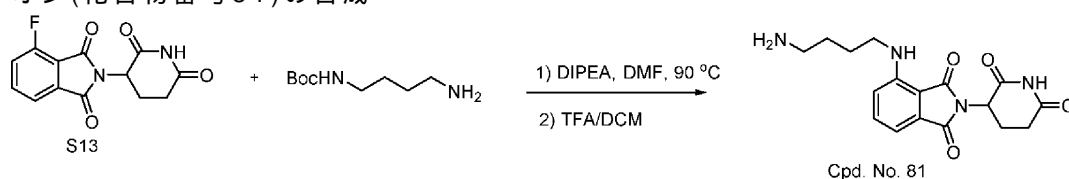
S24(30mg)をMeOH(10mL)に溶解した。5mgの10%Pd/Cを加えた。反応混合物を2回脱気し、各回とも真空を水素と置き換え、次いで室温にてH<sub>2</sub>下で一晩攪拌した。混合物をろ過しロータリーエバポレーターで濃縮して粗物質を得、これをDCMおよびTFA(2 : 1)3 mLに溶解した。1時間攪拌した後、溶媒を蒸発させて粗生成物の化合物番号78を得、これをさらなる精製をせずに次の工程で用いた。ESI-MS  $C_{18}H_{24}N_3O_3$   $[M+H]^+$ の計算値 = 330.1 ; 測定値 : 330.4。

【 0 3 9 7 】

実施例7

4-((4-アミノブチル)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(化合物番号81)の合成

40



【 0 3 9 8 】

丸底フラスコにおいてS13(276mg、1.0mmol)を3.0mLの無水DMFに溶解した。(4-アミノブチル)カルバミン酸tert-ブチル(320mg)およびDIPEA(259mg、2.0mmol)を加えた

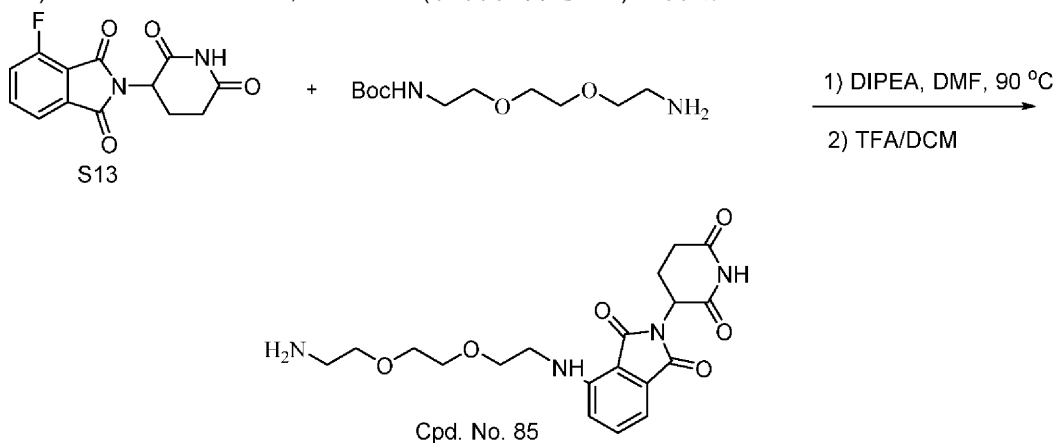
50

。反応混合物を90℃で12時間撹拌した。混合物を室温まで冷却し、水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。ろ過および蒸発後、粗残渣をDCMおよびTFA(2:1)3mLに溶解した。1時間撹拌した後、溶媒を蒸発させて粗物質を得、H<sub>2</sub>O/MeCNでのHPLCによってこれを精製して化合物番号81を無色の油状物(100mg)として得た。ESI-MS C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値 = 345.1; 測定値: 345.4。

【0399】

#### 実施例8

4-((2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エチル)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(化合物番号85)の合成



丸底フラスコにおいてS13(276mg、1.0mmol)を3.0mLの無水DMFに溶解した。(2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エチル)カルバミン酸tert-ブチル(320mg)およびDIPEA(259mg、2.0mmol)を加えた。反応混合物を90℃で12時間撹拌した。混合物を室温まで冷却し、水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。ろ過および蒸発後、粗残渣をDCMおよびTFA(2:1)3mLに溶解した。1時間撹拌した後、溶媒を蒸発させて粗物質を得、H<sub>2</sub>O/MeCNでのHPLCによってこれを精製して化合物番号85を無色の油状物(130mg)として得た。ESI-MS C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値 = 405.1; 測定値: 405.4。

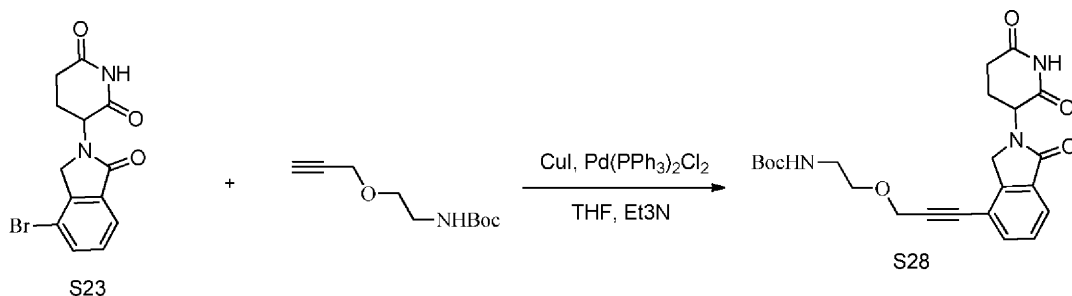
【0400】

#### 実施例9

3-(4-(3-(2-アミノエトキシ)プロピル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(化合物番号95)の合成

【0401】

工程1: S28の合成

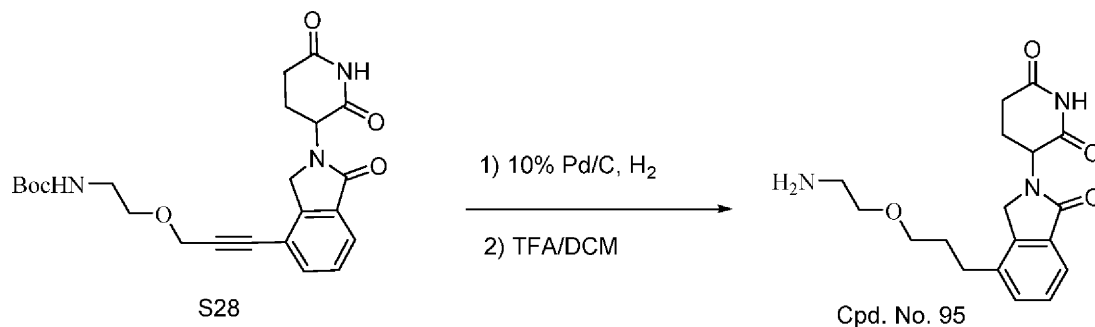


丸底フラスコにおいてS23(50mg)および(2-(プロパ-2-イン-1-イルオキシ)エチル)カルバミン酸tert-ブチル(60mg)をTHF(5mL)およびEt<sub>3</sub>N(2mL)中のCuI(6.3mg)とPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(11mg)との溶液に加えた。混合物を10時間70℃にてAr下で撹拌し、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって直接精製して22mgのS28を得た。ESI-MS C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>

[M+H]<sup>+</sup>の計算値 = 442.1 ; 測定値 : 442.3。

【 0 4 0 2 】

工程2 : 化合物番号95の合成



10

S28(30mg)をMeOH(10mL)に溶解した。5mgの10%Pd/Cを加えた。反応混合物を2回脱気し、各回とも真空を水素と置き換え、次いで室温にてH<sub>2</sub>下で一晩撹拌した。混合物をろ過し、ロータリーエバポレーターで濃縮して粗物質を得、これをDCMおよびTFA(2 : 1)3mLに溶解した。1時間撹拌した後、溶媒を蒸発させて粗生成物の化合物番号95を得、これをさらなる精製をせずに次の工程で用いた。ESI-MS C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値 = 346.1 ; 測定値 : 346.3。

【 0 4 0 3 】

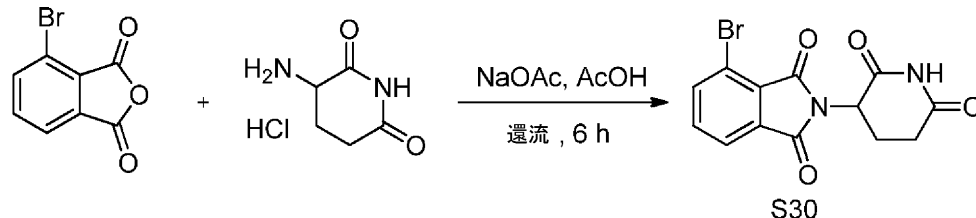
20

実施例10

4-(5-アミノペンチル)-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(化合物番号125)の合成

【 0 4 0 4 】

工程1 : S30の合成



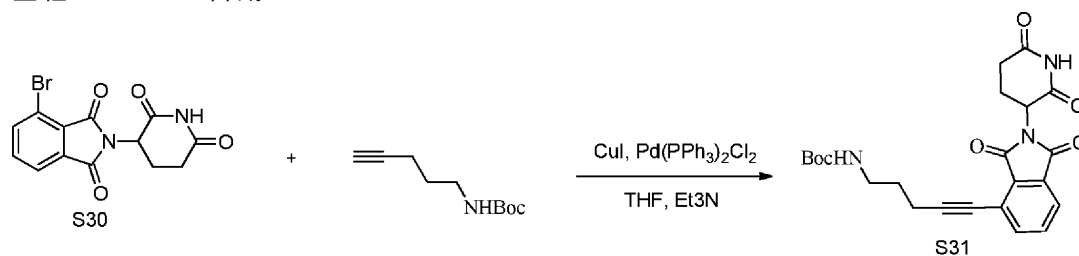
30

丸底フラスコにおいて3-ブロモフタル酸無水物(6.64g)、3-アミノピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩(6.58g、40mmol)および酢酸ナトリウム(3.94g、48mmol)を120mLの酢酸中で混合した。得られた反応混合物を140℃で12時間加熱還流させた。室温まで冷却した後、酢酸のほとんどを蒸発させ、残渣をDCM/MeOHでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製してS130を固形物(7g)として得た。ESI-MS C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値 = 336.9、測定値 : 336.9。

【 0 4 0 5 】

工程2 : S31の合成

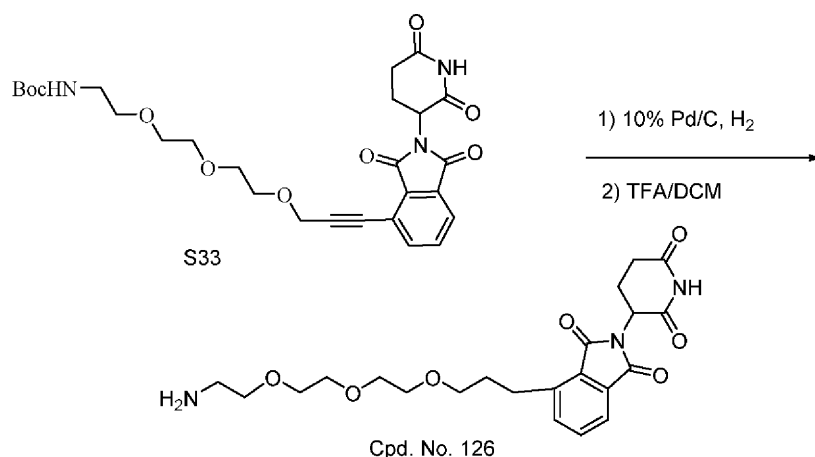
40



丸底フラスコにおいてS30(50mg)およびペンタ-4-イン-1-イルカルバミン酸tert-ブチル(50mg)をTHF(5mL)およびEt<sub>3</sub>N(2mL)中のCuI(6.3mg)とPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(11mg)との溶

50





10

S33(30mg)をMeOH(10mL)に溶解し、5mgの10%Pd/Cを加えた。反応混合物を2回脱気し、各回とも真空を水素と置き換え、次いで室温にてH<sub>2</sub>下で一晩撹拌した。混合物をろ過し、ロータリーエバポレーターで濃縮して粗物質を得、これをDCMおよびTFA(2:1)3mLに溶解した。1時間撹拌した後、溶媒を蒸発させて粗生成物の化合物番号126を得、これをさらなる精製をせずに次の工程で用いた。ESI-MS C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値=448.2;測定値:448.3。

【0410】

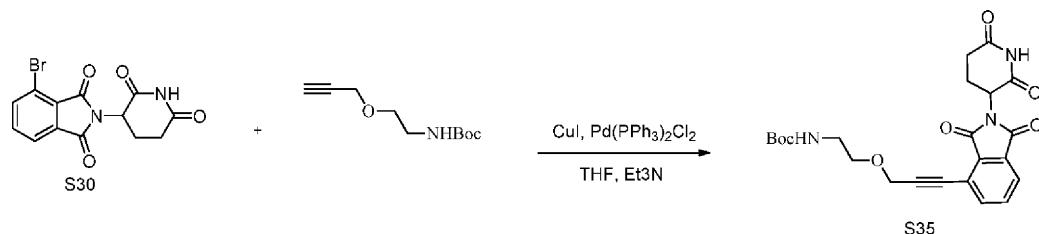
20

## 実施例12

4-(3-(2-アミノエトキシ)プロピル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン(化合物番号127)の合成

【0411】

工程1: S35の合成

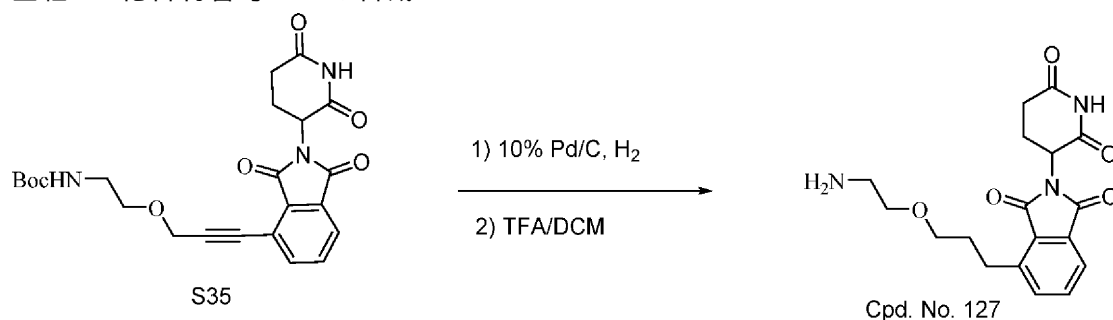


30

丸底フラスコにおいてS30(50mg)および(2-(プロパ-2-イン-1-イルオキシ)エチル)カルバミン酸tert-ブチル(60mg)をTHF(5mL)およびEt<sub>3</sub>N(2mL)中のCuI(6.3mg)とPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(11mg)との溶液に加えた。混合物を10時間70℃にてAr下で撹拌し、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって直接精製して19mgのS35を得た。ESI-MS C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値=456.1;測定値:456.3。

【0412】

工程2: 化合物番号127の合成



40

S35(30mg)をMeOH(10mL)に溶解した。5mgの10%Pd/Cを加えた。反応混合物を2回

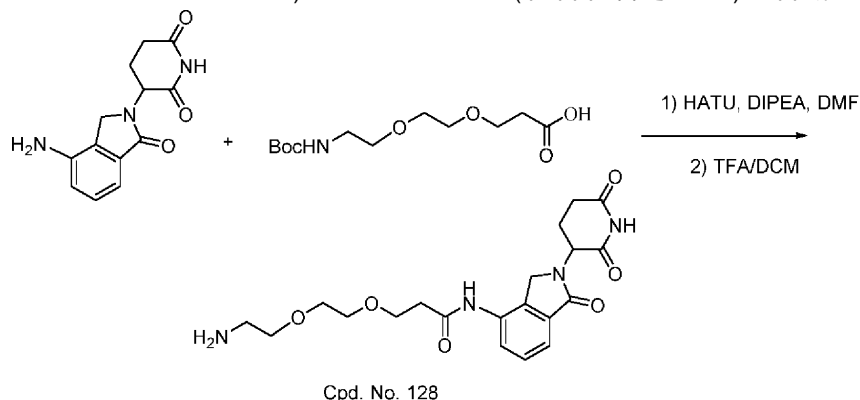
50

脱気し、各回とも真空を水素と置き換え、次いで室温にてH<sub>2</sub>下で一晩撹拌した。混合物をろ過し、ロータリーエバポレーターで濃縮して粗物質を得、これをDCMおよびTFA(2:1) 3mLに溶解した。1時間撹拌した後、溶媒を蒸発させて粗生成物の化合物番号127を得、これをさらなる精製をせずに次の工程で用いた。ESI-MS C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値 = 360.1; 測定値: 360.2。

【0413】

#### 実施例13

3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)-N-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)プロパンアミド(化合物番号128)の合成

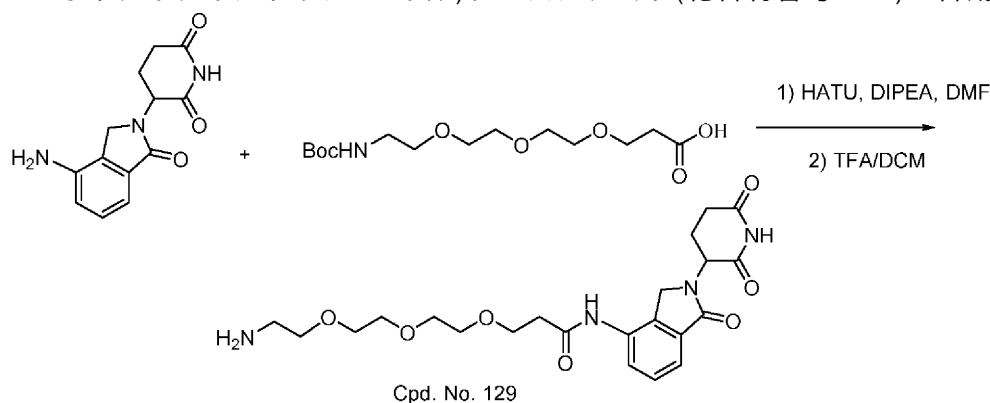


丸底フラスコにおいてN,N-ジイソプロピルエチルアミン(50mg)をDMF(1mL)中の3-(4-アミノ-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(20mg)とHATU(30mg)と2,2-ジメチル-4-オキソ-3,8,11-トリオキサ-5-アザテトラデカン-14-酸(50mg)との溶液に室温に加えた。混合物を30分間撹拌し、溶媒をできるだけ多く蒸発させ、残渣を水に注いだ。酢酸エチルで3回抽出後、合わせた有機層をブラインで洗浄し無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。ろ過および蒸発後、粗残渣をDCMおよびTFA(2:1) 3mLに溶解した。1時間撹拌した後、溶媒を蒸発させて粗生成物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して化合物番号128を得た。ESI-MS C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値 = 419.1; 測定値: 419.2。

【0414】

#### 実施例14

3-(2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エトキシ)-N-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)プロパンアミド(化合物番号129)の合成



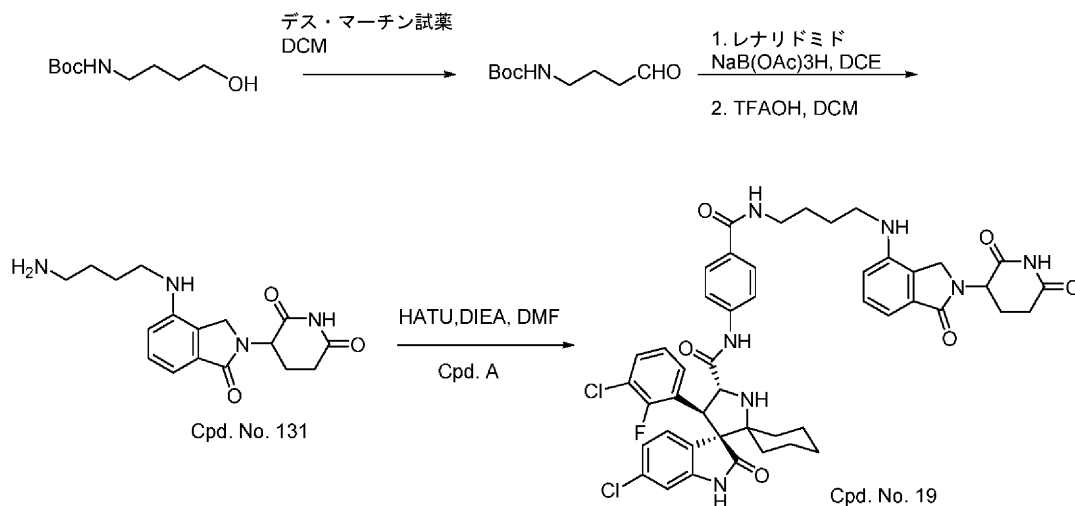
丸底フラスコにおいてN,N-ジイソプロピルエチルアミン(50mg)をDMF(1mL)中の3-(4-アミノ-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(20mg)とHATU(30mg)と2,2-ジメチル-4-オキソ-3,8,11,14-テトラオキサ-5-アザヘプタデカン-17-酸(50mg)との溶液に室温に加えた。混合物を30分間撹拌し、溶媒をできるだけ多く蒸発させ、残渣

を水に注いだ。酢酸エチルで3回抽出後、合わせた有機層をブラインで洗浄し無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。ろ過および蒸発後、粗残渣をDCMおよびTFA(2:1)3mLに溶解した。1時間攪拌した後、溶媒を蒸発させて粗生成物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して化合物番号129を得た。ESI-MS C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値=463.2;測定値:463.4。

#### 【0415】

##### 実施例15

(3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((4-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)アミノ)ブチル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド(化合物番号19)の合成



#### 【0416】

##### 工程1: (4-オキソブチル)カルバミン酸tert-ブチルの合成

15mLのDCM中の4-ヒドロキシブチル)カルバミン酸tert-ブチル(380mg、2mmol)の溶液にデス・マーチン・ペルヨージナン試薬(1.7g、4mmol)を加えた。室温で1時間攪拌した後、反応混合物をセライトでろ過した。次いでろ液をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、ろ過し、溶媒を真空中で蒸発させた。残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィーによって精製して(4-オキソブチル)カルバミン酸tert-ブチルを無色の油状物として得た。

#### 【0417】

##### 工程2: 3-(4-((4-アミノブチル)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(化合物番号131)の合成

1,2-ジクロロエタン(15mL)中の(4-オキソブチル)カルバミン酸tert-ブチル(190mg、1mmol)にレナリドミド(285mg、1.1mmol)を加え、得られた溶液を室温で30分間攪拌した。溶液をNa(OAc)<sub>3</sub>BH(0.42g、2mmol)で処理し、得られた懸濁液を一晩攪拌した。溶媒をDCMで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>、ブライン、無水(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)で洗浄し、ろ過し、濃縮した。次いで残渣を10mLのDCMで希釈し、次いで2mLのトリフルオロ酢酸を反応物に加え30分間攪拌した。溶媒を真空除去し、残渣をC18カラム上の逆相クロマトグラフィーによって精製して化合物番号131を無色の油状物として得た。

#### 【0418】

##### 工程3: 化合物番号19の合成

HATU(13.3mg、1.2eq)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.026mL、0.15mmol)を0.5mLのDMF中の化合物A(20mg、0.029mmol)の溶液に加え攪拌した。10分後、化合物番号131(0.35mL、DMSO中0.1M)を反応物に加えた。30分後、溶媒を除去し、粗物質を3:1のメタノール/水に溶解し、トリフルオロ酢酸で酸性化し、逆相分取HPLCによって精製した。精製した画分を合わせ、真空中で濃縮し、H<sub>2</sub>Oに再溶解し、凍らせかつ凍



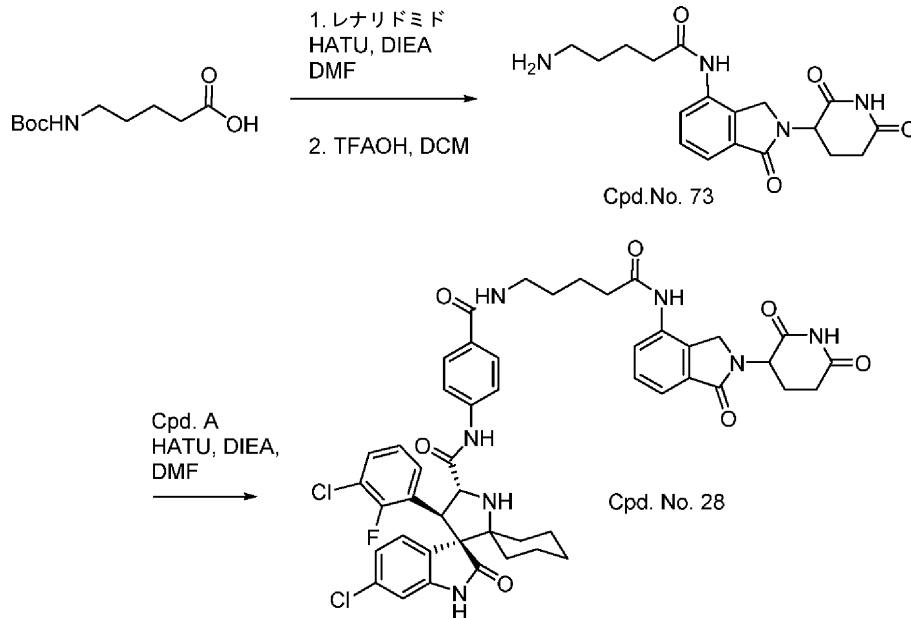
結乾燥して化合物番号19(TFA塩)を白色の粉末として得た。

LC-MS(ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 894.25, 4.96分; 計算値: 894.29; 純度98%超。

【0419】

実施例16

(3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((5-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)アミノ)-5-オキソペンチル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド(化合物番号28)の合成



10

20

【0420】

工程1: 5-アミノ-N-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ペンタンアミド(化合物番号73)の合成

HATU(380mg、1mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.44mL、2.5mmol)を3mLのDMF中のBoc-5-アミノペンタン酸(110mg、0.5mmol)の溶液に加え撹拌した。10分後、レナリドミド(200mg、0.75mmol)を反応物に加えた。30分後、溶媒を除去し、粗物質を10mLのDCMおよび2mLのトリフルオロ酢酸に溶解した。反応物を30分間撹拌し、次いで溶媒を真空除去した。残渣をC18カラム上の逆相クロマトグラフィーによって精製し、5-アミノ-N-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ペンタンアミドを無色の油状物として得た。

30

【0421】

反応2: 化合物番号28の合成

HATU(13.3mg、1.2eq)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.026mL、0.15mmol)を0.5mLのDMF中の化合物A(20mg、0.029mmol)の溶液に加え撹拌した。10分後、5-アミノ-N-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ペンタンアミド(0.35mL、DMSO中0.1M)を反応物に加えた。30分後、溶媒を除去し、粗物質を3:1のメタノール/水に溶解し、トリフルオロ酢酸で酸性化し、逆相分取HPLCによって精製した。精製した画分を合わせ、真空中で濃縮し、H<sub>2</sub>Oに再溶解し、凍らせかつ凍結乾燥して化合物番号28(TFA塩)を白色の粉末として得た。

40

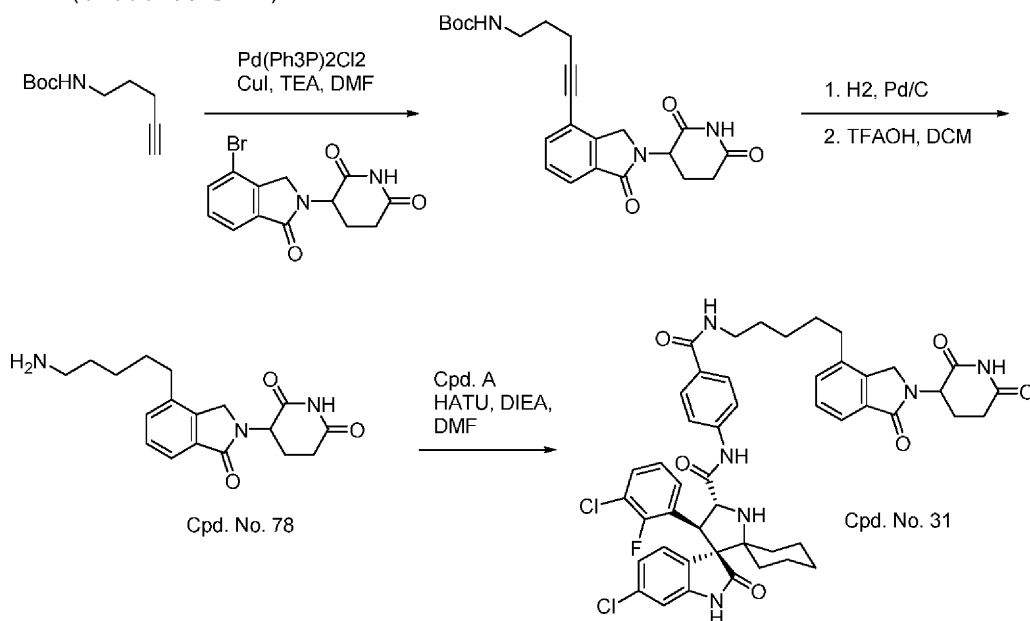
LC-MS(ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 922.26, 5.39分; 計算値: 922.29; 純度98%超。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  7.77 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.74 – 7.67 (m, 2H), 7.63 – 7.57 (m, 3H), 7.54 (dd,  $J$  = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 7.47 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.39 – 7.31 (m, 1H), 7.17 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.11 (dd,  $J$  = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.79 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 5.38 (d,  $J$  = 10.9 Hz, 1H), 5.12 (dd,  $J$  = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.98 (d,  $J$  = 10.9 Hz, 1H), 4.45 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 2H), 3.40 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 2H), 3.02 – 2.79 (m, 2H), 2.78 – 2.66 (m, 1H), 2.57 – 2.30 (m, 3H), 2.21 (d,  $J$  = 14.0 Hz, 1H), 2.17 – 2.07 (m, 1H), 2.06 – 1.88 (m, 3H), 1.81 – 1.63 (m, 6H), 1.60 – 1.46 (m, 1H), 1.24 (td,  $J$  = 13.8, 3.9 Hz, 2H)

【 0 4 2 2 】

#### 実施例 17

(3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ペンチル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド(化合物番号31)



【 0 4 2 3 】

工程1：(5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ペンタ-4-イン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチルの合成

トリエチルアミン(3mL)およびDMF(3mL)中のペンタ-4-イン-1-イルカルバミン酸tert-ブチル(236mg、1.29mmol)と3-(4-プロモ-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(400mg、1.29mmol)との溶液にCuI(50mg、0.25mmol)およびPd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(90mg、0.13mmol)を加えた。混合物を80℃にてN<sub>2</sub>雰囲気下で一晩撹拌した。反応混合物をNH<sub>4</sub>Clの飽和水溶液に注ぎ、有機層の分離後に水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して(5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ペンタ-4-イン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチルを白色の固形物として生じた。

【 0 4 2 4 】

工程2：3-(4-(5-アミノペンチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(化合物番号78)の合成

EtOH(5mL)中の5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ペンタ-4-イン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル(210mg、0.5mmol)の溶液にPd/C(20mg)を加えた。反応物をH<sub>2</sub>雰囲気下で2時間撹拌した。次いで混合物をセライトでろ過し、溶媒を真空除去した。残渣を10mLのDCMおよび2mLのトリフルオロ酢酸に溶解した。反応物を30分間撹拌し、次いで溶媒を真空除去した。残渣をC18カラム上の逆相クロマトグラフィーによって精製して3-(4-(5-アミノペンチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンを無色の油状物として得た。

#### 【 0 4 2 5 】

工程3：化合物番号31の合成

HATU(13.3mg、1.2eq)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.026mL、0.15mmol)を0.5mLのDMF中の化合物A(20mg、0.029mmol)の溶液に加え撹拌した。10分後、3-(4-(5-アミノペンチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(0.35mL、DMSO中0.1M)を反応物に加えた。30分後、溶媒を除去し、粗物質を3：1のメタノール/水に溶解し、トリフルオロ酢酸で酸性化し、逆相分取HPLCによって精製した。精製した画分を合わせ、真空中で濃縮し、H<sub>2</sub>Oに再溶解し、凍らせかつ凍結乾燥して化合物番号31(TFA塩)を白色の粉末として得た。

LC-MS(ESI) m/z (M+H)<sup>+</sup>：893.19、6.12分；計算値(M+H)<sup>+</sup>：893.30；純度98%超。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.78 – 7.66 (m, 3H), 7.66 – 7.56 (m, 3H), 7.53

(dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.47 – 7.38 (m, 2H), 7.38 – 7.32 (m, 1H), 7.17 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 5.7, 2.5 Hz, 2H), 3.41 – 3.33 (m, 2H), 2.96 – 2.64 (m, 5H), 2.50 (qdd, J = 13.3, 4.6, 2.5 Hz, 1H), 2.22 – 2.09 (m, 2H), 2.02 – 1.84 (m, 3H), 1.79 – 1.48 (m, 7H), 1.48 – 1.35 (m, 2H), 1.22 (td, J = 13.7, 4.0 Hz, 2H)

#### 【 0 4 2 6 】

実施例18

以下の開示の化合物は基本スキームに記載の例示的な方法、実施例1～17、および/または本開示に鑑みて当業者に公知の方法を用いて調製した。

#### 【 0 4 2 7 】

化合物番号2：(3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-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リン-4-イル)オキシ)-2-オキソ-7,10,13-トリオキサ-3-アザヘキサデカン-16-イル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド；LC-MS(ESI) m/z (M+H)<sup>+</sup>：1098.32、5.27分；計算値：1098.36；純度98%超。

#### 【 0 4 2 8 】

化合物番号3：(3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-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リン-4-イル)アミノ)-2-オキソ-7,10,13-トリオキサ-3-アザヘキサデカン-16-イル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド；LC-MS(ESI) m/z (M+H)<sup>+</sup>：1097.34、5.48分；計算値：1097.37；純度98%超。

10

20

30

40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.78 – 7.74 (m, 2H), 7.71 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.52 (dd, *J* = 8.3, 7.4 Hz, 2H), 7.35 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.31 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 5.06 (dd, *J* = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 4.96 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.61 – 3.52 (m, 8H), 3.48 – 3.40 (m, 6H), 3.30 – 3.25 (m, 2H), 2.85 (ddd, *J* = 17.7, 14.2, 5.1 Hz, 2H), 2.79 – 2.67 (m, 2H), 2.17 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.13 – 2.05 (m, 1H), 1.96 – 1.68 (m, 9H), 1.55 (dd, *J* = 27.1, 13.6 Hz, 1H), 1.22 (td, *J* = 13.6, 3.7 Hz, 3H)

10

## 【 0 4 2 9 】

化合物番号4 : (3'R,4'S,5'R)-6'''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((2-(2-(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)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI) *m/z* (*M* + *H*)<sup>+</sup> : 1013.33、5.37分 ; 計算値 : 1013.31 ; 純度98%超。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.77 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.74 – 7.65 (m, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.52 (dd, *J* = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 7.42 – 7.30 (m, 3H), 7.17 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J* = 12.4, 5.5 Hz, 1H), 4.95 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.33 – 4.25 (m, 2H), 3.90 – 3.82 (m, 2H), 3.75 – 3.69 (m, 2H), 3.65 – 3.58 (m, 8H), 3.52 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 2.89 – 2.66 (m, 4H), 2.19 – 2.05 (m, 2H), 1.98 – 1.84 (m, 3H), 1.77 (d, *J* = 10.9 Hz, 2H), 1.55 (dd, *J* = 27.2, 13.7 Hz, 1H), 1.26 – 1.14 (m, 2H)

20

## 【 0 4 3 0 】

化合物番号5 : (3'R,4'S,5'R)-6'''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-(4-((3-(2-(2-(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)プロボキシ)エトキシ)エトキシ)プロピル)アミノ)ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI) *m/z* (*M* + *H*)<sup>+</sup> : 1123.37、4.83分 ; 計算値 : 1123.43 ; 純度98%超。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-*d*<sub>4</sub>) δ 7.71 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.68 – 7.60 (m, 2H), 7.54 – 7.45 (m, 2H), 7.42 – 7.35 (m, 2H), 7.35 – 7.30 (m, 1H), 7.19 – 7.12 (m, 1H), 7.09 (ddd, *J* = 8.3, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 7.06 – 6.95 (m, 2H), 6.78 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.17 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.04 (dd, *J* = 12.4, 5.5 Hz, 1H), 4.92 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.80 – 3.45 (m, 13H), 3.38 (t, *J* = 5.9 Hz, 3H), 3.18 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.97 – 2.79 (m, 2H), 2.79 – 2.60 (m, 3H), 2.23 – 2.02 (m, 4H), 2.02 – 1.62 (m, 10H), 1.63 – 1.44 (m, 3H), 1.34 – 1.04 (m, 3H)

30

40

## 【 0 4 3 1 】

化合物番号6 : (3'R,4'S,5'R)-6'''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((4-(2

50

-(2-(2-(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)エトキシ)エトキシ)エトキシ)フェニル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソジススピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI)  $m/z$  (M + H)<sup>+</sup> : 1104.29、6.47分 ; 計算値 : 1104.35 ; 純度98%超。

【0432】

化合物番号7 : (3'R,4'S,5'R)-6'''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((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)エチル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソジススピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI)  $m/z$  (M + H)<sup>+</sup> : 880.21、5.66分 ; 計算値 : 880.24 ; 純度98%超。

10

【0433】

化合物番号8 : (3'R,4'S,5'R)-6'''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((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)プロピル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソジススピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI)  $m/z$  (M + H)<sup>+</sup> : 894.24、5.31分 ; 計算値 : 894.26 ; 純度98%超。

【0434】

化合物番号9 : (3'R,4'S,5'R)-6'''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(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)アミノ)ブチル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソジススピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI)  $m/z$  (M + H)<sup>+</sup> : 908.32、5.86分 ; 計算値 : 908.27 ; 純度98%超。

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

MeOD)  $\delta$  7.79 – 7.68 (m, 3H), 7.63 – 7.58 (m, 2H), 7.53 (dd,  $J$  = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 7.49 (ddd,  $J$  = 8.5, 7.1, 1.4 Hz, 1H), 7.39 – 7.32 (m, 1H), 7.17 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.11 (dd,  $J$  = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.02 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 6.98 (dd,  $J$  = 6.8, 2.8 Hz, 1H), 6.79 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 5.30 (d,  $J$  = 10.7 Hz, 1H), 5.03 (dd,  $J$  = 12.6, 5.5 Hz, 1H), 4.96 (d,  $J$  = 10.8 Hz, 1H), 3.44 – 3.34 (m, 4H), 2.92 – 2.79 (m, 2H), 2.78 – 2.65 (m, 2H), 2.17 (d,  $J$  = 14.1 Hz, 1H), 2.13 – 2.05 (m, 1H), 2.02 – 1.87 (m, 3H), 1.81 – 1.69 (m, 6H), 1.62 – 1.48 (m, 1H), 1.27 – 1.16 (m, 2H)

30

【0435】

化合物番号10 : (3'R,4'S,5'R)-6'''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)ペンチル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソジススピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI)  $m/z$  (M + H)<sup>+</sup> : 922.30、6.54分 ; 計算値 : 922.29 ; 純度98%超。

40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

MeOD)  $\delta$  7.79 – 7.67 (m, 3H), 7.63 – 7.57 (m, 2H), 7.57 – 7.46 (m, 2H), 7.37 – 7.30 (m, 1H), 7.16 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.10 (dd,  $J$  = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.02 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 6.98 (dd,  $J$  = 6.7, 4.1 Hz, 1H), 6.78 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 5.22 (d,  $J$  = 9.8 Hz, 1H), 5.04 – 4.98 (m, 1H), 4.95 (dd,  $J$  = 10.6, 2.9 Hz, 1H), 3.41 – 3.33 (m, 4H), 2.90 – 2.61 (m, 4H), 2.17 – 2.04 (m, 2H), 1.97 – 1.82 (m, 3H), 1.78 – 1.49 (m, 9H), 1.24 – 1.13 (m, 2H)

50

## 【 0 4 3 6 】

化合物番号11 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((6-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)ヘキシル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI)  $m/z$  (M + H)<sup>+</sup> : 936.27、6.76分 ; 計算値 : 936.31 ; 純度98%超。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

MeOD)  $\delta$  7.76 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.71 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 1H), 7.60 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.56 – 7.47 (m, 2H), 7.36 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 7.18 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (dd,  $J$  = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.02 – 6.97 (m, 2H), 6.79 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 5.33 (d,  $J$  = 10.9 Hz, 1H), 5.03 (dd,  $J$  = 12.4, 5.3 Hz, 1H), 4.97 (d,  $J$  = 10.9 Hz, 1H), 3.40 – 3.27 (m, 4H), 2.93 – 2.65 (m, 4H), 2.19 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1H), 2.15 – 2.06 (m, 1H), 2.04 – 1.89 (m, 3H), 1.78 (d,  $J$  = 11.8 Hz, 2H), 1.71 – 1.59 (m, 4H), 1.55 – 1.38 (m, 5H), 1.27 – 1.18 (m, 2H)

10

## 【 0 4 3 7 】

化合物番号12 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((7-(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)ペプチル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI)  $m/z$  (M + H)<sup>+</sup> : 950.29、7.10分 ; 計算値 : 950.32 ; 純度98%超。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

MeOD)  $\delta$  7.80 – 7.74 (m, 2H), 7.74 – 7.68 (m, 1H), 7.64 – 7.59 (m, 2H), 7.55 – 7.47 (m, 2H), 7.37 – 7.30 (m, 1H), 7.16 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.10 (dd,  $J$  = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.99 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 6.79 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 5.27 (d,  $J$  = 10.6 Hz, 1H), 5.03 (dd,  $J$  = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.95 (d,  $J$  = 10.7 Hz, 1H), 3.38 – 3.27 (m, 4H), 2.90 – 2.64 (m, 4H), 2.20 – 2.05 (m, 2H), 2.00 – 1.84 (m, 3H), 1.83 – 1.71 (m, 2H), 1.67 – 1.53 (m, 5H), 1.46 – 1.35 (m, 6H), 1.25 – 1.13 (m, 2H)

20

30

## 【 0 4 3 8 】

化合物番号13 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((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)エトキシ)エチル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI)  $m/z$  (M + H)<sup>+</sup> : 924.20、5.28分 ; 計算値 : 924.27 ; 純度98%超。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  7.76 – 7.68 (m, 3H), 7.61 – 7.51

(m, 3H), 7.47 – 7.39 (m, 1H), 7.35 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.11 (dd,  $J$  = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 7.01 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 6.91 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 6.79 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 5.39 (d,  $J$  = 10.9 Hz, 1H), 5.03 – 4.92 (m, 3H), 3.69 (dt,  $J$  = 10.5, 5.0 Hz, 4H), 3.58 – 3.50 (m, 2H), 3.45 (t,  $J$  = 4.9 Hz, 2H), 3.03 – 2.53 (m, 4H), 2.22 (d,  $J$  = 13.4 Hz, 1H), 2.09 – 1.86 (m, 4H), 1.78 (d,  $J$  = 12.1 Hz, 2H), 1.54 (dd,  $J$  = 27.2, 13.5 Hz, 1H), 1.29 – 1.12 (m, 2H)

40

50

## 【 0 4 3 9 】

化合物番号 14 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((2-(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)エトキシ)エトキシ)エチル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI) m/z (M + H)<sup>+</sup> : 968.35、5.58分 ; 計算値 : 968.30 ; 純度98%超。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.79 – 7.66 (m, 3H),

7.59 – 7.47 (m, 3H), 7.40 – 7.27 (m, 2H), 7.19 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.95 – 6.83 (m, 2H), 6.79 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.40 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 5.03 – 4.96 (m, 3H), 3.73 – 3.62 (m, 8H), 3.57 – 3.50 (m, 2H), 3.42 – 3.35 (m, 2H), 2.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.85 – 2.57 (m, 3H), 2.21 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.07 – 1.87 (m, 4H), 1.76 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.53 (dd, *J* = 26.9, 13.3 Hz, 1H), 1.31 – 1.10 (m, 2H)

10

## 【 0 4 4 0 】

化合物番号 15 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((2-(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)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI) m/z (M + H)<sup>+</sup> : 1012.30、5.68分 ; 計算値 : 1012.32 ; 純度98%超。

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.76 (d, *J* = 8.7 Hz,

2H), 7.72 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.53 (dd, *J* = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.79 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.37 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 5.02 (ddd, *J* = 12.3, 5.4, 1.3 Hz, 1H), 4.97 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.68 – 3.60 (m, 12H), 3.52 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.42 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.95 – 2.87 (m, 1H), 2.86 – 2.79 (m, 1H), 2.76 – 2.61 (m, 2H), 2.21 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 2.13 – 2.05 (m, 1H), 2.00 – 1.88 (m, 3H), 1.77 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 1.53 (dd, *J* = 27.1, 13.2 Hz, 1H), 1.29 – 1.19 (m, 2H)

30

## 【 0 4 4 1 】

化合物番号 16 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((23-(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)-3,6,9,12,15,18,21-ヘプタオキサトリコシル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI) m/z (M + H)<sup>+</sup> : 1188.42、5.69分 ; 計算値 : 1188.43 ; 純度98%超。

40

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  7.84 – 7.77 (m, 2H), 7.70 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 1H), 7.66 – 7.59 (m, 2H), 7.55 – 7.48 (m, 2H), 7.39 – 7.31 (m, 1H), 7.16 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (dd,  $J$  = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.06 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 7.03 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 6.78 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 5.23 (d,  $J$  = 10.3 Hz, 1H), 5.04 (dd,  $J$  = 12.5, 5.5 Hz, 1H), 4.94 (d,  $J$  = 10.7 Hz, 1H), 3.70 (t,  $J$  = 5.3 Hz, 2H), 3.64 – 3.54 (m, 28H), 3.47 (t,  $J$  = 5.3 Hz, 2H), 2.88 – 2.65 (m, 4H), 2.18 – 2.05 (m, 2H), 2.00 – 1.81 (m, 3H), 1.75 (t,  $J$  = 11.9 Hz, 2H), 1.56 (dd,  $J$  = 27.2, 13.5 Hz, 1H), 1.27 – 1.12 (m, 2H)

10

## 【 0 4 4 2 】

化合物番号17 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((3-(4-(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)プロボキシ)プトキシ)プロピル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI)  $m/z$  ( $M + H$ ) $^+$  : 1024.35、6.54分 ; 計算値 : 1024.36 ; 純度98%超。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  7.76 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.71 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 7.61 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.54 – 7.45 (m, 2H), 7.39 – 7.30 (m, 1H), 7.17 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (dd,  $J$  = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.00 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 6.79 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 5.29 (d,  $J$  = 10.7 Hz, 1H), 5.03 (dd,  $J$  = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 4.95 (d,  $J$  = 10.8 Hz, 1H), 3.52 (dd,  $J$  = 10.4, 5.8 Hz, 4H), 3.47 – 3.40 (m, 6H), 3.38 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2H), 2.92 – 2.62 (m, 4H), 2.16 (d,  $J$  = 13.3 Hz, 1H), 2.13 – 2.04 (m, 1H), 1.99 – 1.82 (m, 7H), 1.76 (d,  $J$  = 12.1 Hz, 2H), 1.64 (t,  $J$  = 2.9 Hz, 4H), 1.54 (dd,  $J$  = 25.8, 12.1 Hz, 1H), 1.27 – 1.15 (m, 2H)

20

## 【 0 4 4 3 】

化合物番号18 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((3-(2-(2-(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)プロボキシ)エトキシ)エトキシ)プロピル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI)  $m/z$  ( $M + H$ ) $^+$  : 1040.40、5.93分 ; 計算値 : 1040.35 ; 純度98%超。

30

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  7.80 – 7.74 (m, 2H), 7.70 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 7.61 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.55 – 7.46 (m, 2H), 7.39 – 7.31 (m, 1H), 7.17 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.10 (dd,  $J$  = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.04 – 6.96 (m, 2H), 6.79 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 5.26 (d,  $J$  = 10.4 Hz, 1H), 5.03 (dd,  $J$  = 12.4, 5.5 Hz, 1H), 4.94 (d,  $J$  = 10.7 Hz, 1H), 3.68 – 3.62 (m, 4H), 3.62 – 3.54 (m, 8H), 3.45 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2H), 3.38 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2H), 2.90 – 2.67 (m, 4H), 2.20 – 2.05 (m, 2H), 1.96 – 1.73 (m, 9H), 1.55 (dd,  $J$  = 27.1, 13.6 Hz, 1H), 1.27 – 1.13 (m, 2H)

40

## 【 0 4 4 4 】

化合物番号20 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((2-(2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エトキシ)エチル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI)  $m/z$  ( $M + H$ ) $^+$  : 910.19、5.15分

50



; 計算値 : 910.29 ; 純度98%超。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.71 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.65 – 7.55 (m, 3H), 7.50 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (td, *J* = 7.8, 2.3 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 7.3, 3.4 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 8.1, 4.5 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.32 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 5.12 – 5.04 (m, 1H), 5.01 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.26 – 4.05 (m, 2H), 3.73 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.67 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.59 – 3.51 (m, 2H), 3.41 – 3.35 (m, 2H), 3.01 – 2.76 (m, 3H), 2.42 – 2.29 (m, 1H), 2.24 – 2.09 (m, 2H), 2.05 – 1.91 (m, 3H), 1.79 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 1.57 (dd, *J* = 24.5, 11.9 Hz, 1H), 1.24 (t, *J* = 11.8 Hz, 2H)

10

#### 【 0 4 4 5 】

化合物番号21 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エトキシ)エトキシ)エチル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI) *m/z* (*M* + *H*)<sup>+</sup> : 954.24、4.88分 ; 計算値 : 954.32 ; 純度98%超。

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.77 – 7.68 (m, 3H), 7.57 – 7.49 (m, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.25 (td, *J* = 7.8, 2.8 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.12 (ddd, *J* = 8.3, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 7.0, 5.2 Hz, 1H), 6.84 – 6.74 (m, 2H), 5.28 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 5.11 (td, *J* = 13.5, 5.2 Hz, 1H), 4.96 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.26 – 4.10 (m, 2H), 3.77 – 3.60 (m, 8H), 3.55 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 3.39 – 3.35 (m, 2H), 2.93 – 2.70 (m, 3H), 2.48 – 2.31 (m, 1H), 2.24 – 2.05 (m, 2H), 2.04 – 1.88 (m, 3H), 1.78 (d, *J* = 10.9 Hz, 2H), 1.62 – 1.52 (m, 1H), 1.28 – 1.15 (m, 2H)

30

#### 【 0 4 4 6 】

化合物番号22 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI) *m/z* (*M* + *H*)<sup>+</sup> : 998.29、5.21分 ; 計算値 : 998.34 ; 純度98%超。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.76 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 2H), 7.71 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.51 (dt, *J* = 8.2, 2.7 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.30 – 7.23 (m, 1H), 7.18 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 7.3, 2.2 Hz, 1H), 6.84 – 6.77 (m, 2H), 5.32 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 5.16 – 5.10 (m, 1H), 4.95 (dd, *J* = 10.8, 2.7 Hz, 1H), 4.32 – 4.19 (m, 2H), 3.68 – 3.60 (m, 12H), 3.52 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.36 (t, *J* = 4.6 Hz, 2H), 2.97 – 2.86 (m, 2H), 2.80 – 2.71 (m, 1H), 2.50 – 2.37 (m, 1H), 2.22 – 2.12 (m, 2H), 1.94 (dd, *J* = 19.7, 10.4 Hz, 3H), 1.78 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 1.54 (dd, *J* = 25.6, 13.6 Hz, 1H), 1.28 – 1.17 (m, 2H)

40

50

## 【 0 4 4 7 】

化合物番号23 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((14-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)アミノ)-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI) m/z (M + H)<sup>+</sup> : 1042.31、5.22分 ; 計算値 : 1042.37 ; 純度98%超。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.79 (dd, *J* = 8.8, 1.9 Hz, 2H),

7.70 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.65 – 7.58 (m, 2H), 7.50 (dt, *J* = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.37 – 7.27 (m, 2H), 7.16 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.12 – 7.06 (m, 2H), 6.84 (dd, *J* = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.23 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.14 (dt, *J* = 13.3, 4.9 Hz, 1H), 4.93 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 3.67 – 3.50 (m, 18H), 3.38 (t, *J* = 4.9 Hz, 2H), 2.93 – 2.83 (m, 1H), 2.77 (ddd, *J* = 17.6, 4.5, 2.3 Hz, 2H), 2.52 – 2.37 (m, 1H), 2.20 – 2.08 (m, 2H), 1.99 – 1.85 (m, 3H), 1.80 – 1.72 (m, 2H), 1.56 (dd, *J* = 27.5, 14.1 Hz, 1H), 1.20 (t, *J* = 13.2 Hz, 2H)

10

## 【 0 4 4 8 】

化合物番号24 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(5-((2-(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)エトキシ)エトキシ)エチル)カルバモイル)ピリジン-2-イル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI) m/z (M + H)<sup>+</sup> : 969.35、6.18分 ; 計算値 : 969.29 ; 純度98%超。

20

## 【 0 4 4 9 】

化合物番号25 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(5-((3-(2-(2-(3-((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)プロボキシ)エトキシ)エトキシ)プロピル)カルバモイル)ピリジン-2-イル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI) m/z (M + H)<sup>+</sup> : 1041.31、6.52分 ; 計算値 : 1041.35 ; 純度98%超。

30

## 【 0 4 5 0 】

化合物番号26 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(6-((2-(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)エトキシ)エトキシ)エチル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI) m/z (M + H)<sup>+</sup> : 969.24、6.20分 ; 計算値 : 969.29 ; 純度98%超。

## 【 0 4 5 1 】

化合物番号27 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(6-((3-(2-(2-(3-((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)プロボキシ)エトキシ)エトキシ)プロピル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI) m/z (M + H)<sup>+</sup> : 1041.32、6.51分 ; 計算値 : 1041.35 ; 純度98%超。

40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.79 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.11 (dt, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.54 – 7.45 (m, 2H), 7.34 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 16.6, 7.9 Hz, 2H), 6.78 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.18 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 5.03 (ddd, *J* = 12.3, 5.4, 1.5 Hz, 1H), 4.95 (dd, *J* = 10.4, 2.8 Hz, 1H), 3.73 – 3.65 (m, 4H), 3.64 – 3.52 (m, 8H), 3.49 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.39 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.83 (ddd, *J* = 14.4, 5.4, 2.7 Hz, 1H), 2.78 – 2.62 (m, 3H), 2.16 – 2.04 (m, 2H), 2.00 – 1.79 (m, 7H), 1.75 (t, *J* = 13.5 Hz, 2H), 1.58 (dd, *J* = 26.7, 13.2 Hz, 1H), 1.23 – 1.09 (m, 2H)

10

## 【 0 4 5 2 】

化合物番号29 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((2-(2-(3-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)アミノ)-3-オキソプロボキシ)エトキシ)エチル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI) *m/z* (*M* + *H*)<sup>+</sup> : 982.27、4.57分 ; 計算値 : 982.31 ; 純度98%超。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.76 – 7.63 (m, 4H), 7.60 – 7.47 (m, 4H), 7.43 – 7.29 (m, 2H), 7.18 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.38 (dd, *J* = 10.9, 1.6 Hz, 1H), 5.14 (td, *J* = 13.1, 5.2 Hz, 1H), 4.98 (dd, *J* = 11.0, 2.2 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H), 3.83 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.73 – 3.57 (m, 6H), 3.54 – 3.42 (m, 2H), 2.98 – 2.91 (m, 1H), 2.91 – 2.82 (m, 1H), 2.82 – 2.70 (m, 1H), 2.66 (dd, *J* = 6.9, 4.8 Hz, 2H), 2.51 – 2.36 (m, 1H), 2.28 – 2.09 (m, 2H), 2.04 – 1.86 (m, 3H), 1.77 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 1.64 – 1.44 (m, 1H), 1.24 (td, *J* = 13.8, 3.6 Hz, 2H)

20

30

## 【 0 4 5 3 】

化合物番号30 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((2-(2-(2-(3-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)アミノ)-3-オキソプロボキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI) *m/z* (*M* + *H*)<sup>+</sup> : 1026.30、4.54分 ; 計算値 : 1026.34 ; 純度98%超。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.80 – 7.74 (m, 2H), 7.74 – 7.68 (m, 2H), 7.63 – 7.56 (m, 3H), 7.53 (dd, *J* = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.39 – 7.31 (m, 1H), 7.17 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.13 – 7.03 (m, 1H), 6.79 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.35 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 5.15 (dt, *J* = 13.3, 5.4 Hz, 1H), 4.97 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.45 (t, *J* = 2.6 Hz, 2H), 3.79 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.64 – 3.51 (m, 10H), 3.48 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.99 – 2.82 (m, 2H), 2.76 (ddd, *J* = 17.6, 4.5, 2.3 Hz, 1H), 2.65 (dd, *J* = 7.2, 4.7 Hz, 2H), 2.43 (qdd, *J* = 13.2, 4.6, 2.3 Hz, 1H), 2.25 – 2.10 (m, 2H), 2.04 – 1.85 (m, 3H), 1.76 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 1.60 – 1.44 (m, 1H), 1.23 (td, *J* = 13.7, 3.8 Hz, 2H)

40

## 【 0 4 5 4 】

50

化合物番号32 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)ペンチル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI) m/z (M +H)<sup>+</sup> : 907.27、6.37分 ; 計算値 : 907.28 ; 純度98%超。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

MeOD) δ 7.75 – 7.68 (m, 3H), 7.66 – 7.63 (m, 2H), 7.63 – 7.57 (m, 3H), 7.54 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.37 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.38 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 5.09 (dd, *J* = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.99 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.34 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.11 (dd, *J* = 17.7, 10.1 Hz, 2H), 2.98 – 2.79 (m, 2H), 2.79 – 2.62 (m, 2H), 2.22 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 2.10 (dd, *J* = 8.6, 3.5 Hz, 1H), 2.04 – 1.91 (m, 3H), 1.80 – 1.51 (m, 7H), 1.44 (dd, *J* = 15.0, 8.0 Hz, 2H), 1.31 – 1.19 (m, 2H)

10

#### 【 0 4 5 5 】

化合物番号33 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((2-(3-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)プロポキシ)エチル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI) m/z (M +H)<sup>+</sup> : 909.27、5.64分 ; 計算値 : 909.29 ; 純度98%超。

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

MeOD) δ 7.80 – 7.74 (m, 2H), 7.71 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.63 – 7.51 (m, 4H), 7.45 – 7.34 (m, 3H), 7.19 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.36 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 5.12 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.99 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.48 – 4.33 (m, 2H), 3.61 – 3.57 (m, 2H), 3.57 – 3.52 (m, 2H), 3.49 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.99 – 2.92 (m, 1H), 2.92 – 2.83 (m, 1H), 2.83 – 2.72 (m, 3H), 2.46 (ddd, *J* = 26.5, 13.3, 4.8 Hz, 1H), 2.22 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 2.18 – 2.10 (m, 1H), 2.03 – 1.88 (m, 5H), 1.79 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 1.54 (dd, *J* = 24.9, 13.3 Hz, 1H), 1.30 – 1.20 (m, 2H)

30

#### 【 0 4 5 6 】

化合物番号34 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((2-(3-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)プロポキシ)エチル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI) m/z (M +H)<sup>+</sup> : 923.24、6.03分 ; 計算値 : 923.27 ; 純度98%超。

40

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,

MeOD)  $\delta$  7.83 – 7.75 (m, 2H), 7.75 – 7.69 (m, 1H), 7.69 – 7.49 (m, 6H), 7.36 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.18 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (dd,  $J$  = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.79 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 5.37 (d,  $J$  = 10.9 Hz, 1H), 5.07 (ddd,  $J$  = 12.8, 5.5, 1.4 Hz, 1H), 4.98 (d,  $J$  = 11.0 Hz, 1H), 3.64 – 3.52 (m, 4H), 3.50 (t,  $J$  = 6.1 Hz, 2H), 3.23 – 3.09 (m, 2H), 2.94 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 2.83 (ddd,  $J$  = 17.5, 14.0, 5.2 Hz, 1H), 2.77 – 2.57 (m, 2H), 2.21 (d,  $J$  = 13.4 Hz, 1H), 2.11 – 1.90 (m, 6H), 1.78 (d,  $J$  = 11.9 Hz, 2H), 1.60 – 1.46 (m, 1H), 1.30 – 1.17 (m, 2H)

10

【 0 4 5 7 】

化合物番号35 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((2-(2-(3-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)プロボキシ)エトキシ)エチル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI)  $m/z$  ( $M + H$ ) $^+$  : 953.29、5.01分 ; 計算値 : 953.32 ; 純度98%超。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  7.78 – 7.66 (m, 3H), 7.64 – 7.56 (m, 1H), 7.56 – 7.50 (m, 2H), 7.50 – 7.44 (m, 1H), 7.42 – 7.30 (m, 3H), 7.17 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.11 (ddd,  $J$  = 8.2, 1.9, 0.8 Hz, 1H), 6.79 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 5.29 (d,  $J$  = 10.8 Hz, 1H), 5.15 (ddd,  $J$  = 15.7, 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.95 (dd,  $J$  = 10.8, 1.3 Hz, 1H), 4.49 – 4.27 (m, 2H), 3.72 – 3.61 (m, 4H), 3.61 – 3.51 (m, 4H), 3.50 – 3.41 (m, 2H), 2.96 – 2.73 (m, 3H), 2.67 (dt,  $J$  = 10.1, 7.9 Hz, 2H), 2.48 (ttd,  $J$  = 13.4, 8.7, 4.5 Hz, 1H), 2.25 – 2.10 (m, 2H), 2.07 – 1.69 (m, 7H), 1.56 (dt,  $J$  = 23.0, 11.5 Hz, 1H), 1.31 – 1.14 (m, 2H)

20

【 0 4 5 8 】

化合物番号36 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((2-(2-(3-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)プロボキシ)エトキシ)エチル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI)  $m/z$  ( $M + H$ ) $^+$  : 967.24、6.00分 ; 計算値 : 967.30 ; 純度98%超。

30

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  7.81 – 7.74 (m, 2H), 7.74 – 7.68 (m, 1H), 7.68 – 7.58 (m, 2H), 7.58 – 7.47 (m, 4H), 7.39 – 7.31 (m, 1H), 7.18 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.11 (ddd,  $J$  = 8.2, 1.9, 0.6 Hz, 1H), 6.79 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 5.28 (d,  $J$  = 10.7 Hz, 1H), 5.10 (dd,  $J$  = 12.4, 5.5 Hz, 1H), 4.94 (dd,  $J$  = 10.8, 2.6 Hz, 1H), 3.69 – 3.61 (m, 4H), 3.61 – 3.53 (m, 4H), 3.50 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2H), 3.15 – 3.03 (m, 2H), 2.92 – 2.62 (m, 4H), 2.23 – 2.05 (m, 2H), 2.01 – 1.82 (m, 5H), 1.77 (d,  $J$  = 10.8 Hz, 2H), 1.55 (dd,  $J$  = 27.1, 13.4 Hz, 1H), 1.22 (td,  $J$  = 13.7, 3.8 Hz, 2H)

40

【 0 4 5 9 】

化合物番号37 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((2-(2-(2-(3-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)プロボキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI)  $m/z$  ( $M + H$ ) $^+$

50

: 997.32、5.02分 ; 計算値 : 997.35 ; 純度98%超。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.80 – 7.74 (m, 2H), 7.71 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.63 – 7.54 (m, 3H), 7.54 – 7.48 (m, 1H), 7.47 – 7.29 (m, 3H), 7.18 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.11 (ddd, *J* = 8.3, 1.9, 0.7 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.34 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 5.16 (ddd, *J* = 13.4, 9.3, 5.2 Hz, 1H), 4.96 (dd, *J* = 10.9, 3.8 Hz, 1H), 4.43 (t, *J* = 4.9 Hz, 2H), 3.67 – 3.58 (m, 8H), 3.58 – 3.47 (m, 4H), 3.47 – 3.37 (m, 2H), 2.98 – 2.82 (m, 2H), 2.82 – 2.63 (m, 3H), 2.50 (qdd, *J* = 13.4, 8.8, 4.7 Hz, 1H), 2.27 – 2.10 (m, 2H), 2.03 – 1.81 (m, 5H), 1.77 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 1.54 (dd, *J* = 26.4, 13.3 Hz, 1H), 1.34 – 1.12 (m, 2H)

10

#### 【 0 4 6 0 】

化合物番号38 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((2-(2-(2-(3-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)プロポキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI) *m/z* (*M* + *H*)<sup>+</sup> : 1011.31、5.98分 ; 計算値 : 1011.33 ; 純度98%超。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.77 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.74 – 7.64 (m, 3H), 7.64 – 7.56 (m, 3H), 7.53 (dd, *J* = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.14 – 7.10 (m, 1H), 6.80 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.37 (dd, *J* = 11.0, 1.6 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J* = 12.9, 5.0 Hz, 1H), 4.97 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.68 – 3.57 (m, 8H), 3.57 – 3.49 (m, 4H), 3.44 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.17 – 3.06 (m, 2H), 2.98 – 2.91 (m, 1H), 2.89 – 2.79 (m, 1H), 2.79 – 2.65 (m, 2H), 2.22 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.17 – 2.09 (m, 1H), 2.02 – 1.84 (m, 5H), 1.84 – 1.74 (m, 2H), 1.52 (dd, *J* = 27.2, 13.3 Hz, 1H), 1.30 – 1.19 (m, 2H)

20

#### 【 0 4 6 1 】

化合物番号39 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((3-(4-(((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)アミノ)メチル)-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド

30

#### 【 0 4 6 2 】

LC-MS(ESI) *m/z* (*M* + *H*)<sup>+</sup> : 960.28、4.43分 ; 計算値 : 960.32 ; 純度98%超。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.90 (s, 1H), 7.86 – 7.75 (m, 2H), 7.72 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.67 – 7.56 (m, 3H), 7.52 (dd, *J* = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 7.39 – 7.32 (m, 1H), 7.29 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 – 7.12 (m, 2H), 7.11 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.89 – 6.72 (m, 2H), 5.35 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 5.15 (dt, *J* = 9.2, 4.9 Hz, 1H), 4.96 (dd, *J* = 10.9, 1.7 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.41 – 4.29 (m, 2H), 4.25 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.39 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.97 – 2.71 (m, 3H), 2.46 (qd, *J* = 13.2, 4.7 Hz, 1H), 2.25 – 2.09 (m, 4H), 2.03 – 1.86 (m, 3H), 1.77 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 1.66 – 1.47 (m, 1H), 1.27 – 1.12 (m, 2H)

40

#### 【 0 4 6 3 】

化合物番号44 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((4-(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)オキシ)ア

50

セトアミド)ブチル)カルバモイル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1'-エチル-2''-オキソジススピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI)  $m/z$  (M + H)<sup>+</sup> : 1026.36、5.02分 ; 計算値 : 1026.37 ; 純度98%超。

【 0 4 6 4 】

化合物番号45 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((2-(2-(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)オキシ)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)エチル)カルバモイル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1'-エチル-2''-オキソジススピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI)  $m/z$  (M + H)<sup>+</sup> : 1086.30、4.93分 ; 計算値 : 1086.39 ; 純度98%超。

10

【 0 4 6 5 】

化合物番号46 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-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リン-4-イル)オキシ)-2-オキソ-7,10,13-トリオキサ-3-アザヘキサデカン-16-イル)カルバモイル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1'-エチル-2''-オキソジススピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI)  $m/z$  (M + H)<sup>+</sup> : 1158.43、5.16分 ; 計算値 : 1158.45 ; 純度98%超。

【 0 4 6 6 】

化合物番号47 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1'-エチル-N-(4-(((S)-13-((2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-((4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボニル)-14,14-ジメチル-11-オキソ-3,6,9-トリオキサ-12-アザベンタデシル)カルバモイル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2''-オキソジススピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI)  $m/z$  (M + 2H)<sup>2+</sup> : 623.13、5.51分 ; 計算値 : 622.27 ; 純度98%超。

20

【 0 4 6 7 】

化合物番号48 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1'-エチル-N-(4-(((S)-16-((2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-((4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボニル)-17,17-ジメチル-14-オキソ-3,6,9,12-テトラオキサ-15-アザオクタデシル)カルバモイル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2''-オキソジススピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI)  $m/z$  (M + 2H)<sup>2+</sup> : 644.72、5.49分 ; 計算値 : 644.28 ; 純度98%超。

30

【 0 4 6 8 】

化合物番号49 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((2-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)カルバモイル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1'-エチル-2''-オキソジススピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI)  $m/z$  (M + H)<sup>+</sup> : 1058.40、4.71分 ; 計算値 : 1058.44 ; 純度98%超。

【 0 4 6 9 】

化合物番号50 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ベンチル)カルバモイル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1'-エチル-2''-オキソジススピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド。LC-MS(ESI)  $m/z$  (M + H)<sup>+</sup> : 953.35、5.23分 ; 計算値 : 953.39 ; 純度98%超。

40

【 0 4 7 0 】

化合物番号51 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((3-(4-(((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)アミノ)メチル)-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)カルバモイル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1'-エチル-2''-オキソジススピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI)  $m/z$  (M + H)<sup>+</sup> : 1020.41、3.65分 ; 計算値 : 1020.41 ; 純度

50

98%超。

【0471】

化合物番号52：(3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((2-(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)エトキシ)エトキシ)エチル)カルバモイル)フェニル)-4,4-ジメチル-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド；ESI-MS m/z 997.42 (M+H)<sup>+</sup>。

【0472】

化合物番号53：(3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((3-(2-(2-(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)プロボキシ)エトキシ)エトキシ)プロピル)カルバモイル)フェニル)-4,4-ジメチル-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド；ESI-MS m/z 1070.00 (M+H)<sup>+</sup>。

10

【0473】

化合物番号56：(2'S,3R,4'S,5'R)-6-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-((1R,4R)-4-((5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ペンチル)カルバモイル)シクロヘキシル)-2'-ネオペンチル-2-オキソスピロ[インドリン-3,3'-ピロリジン]-5'-カルボキサミド；ESI-MS m/z 902.17 (M+H)<sup>+</sup>。

【0474】

化合物番号57：(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-N-(4-((2-(2-(2-((2-(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)エトキシ)エトキシ)エチル)カルバモイル)-2-メトキシフェニル)-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド；ESI-MS m/z 1002.75 (M+H)<sup>+</sup>および1024.75 (M+Na)<sup>+</sup>。

20

【0475】

化合物番号58：(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-N-(4-((3-(2-(2-(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)プロボキシ)エトキシ)エトキシ)プロピル)カルバモイル)-2-メトキシフェニル)-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド；ESI-MS m/z 1075.42 (M+H)<sup>+</sup>および1097.42 (M+Na)<sup>+</sup>。

30

【0476】

化合物番号59：(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-N-(4-((5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ペンチル)カルバモイル)-2-メトキシフェニル)-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド；ESI-MS m/z 928.83 (M+H)<sup>+</sup>および950.17 (M+Na)<sup>+</sup>。

【0477】

化合物番号60：2-((3R,5R,6S)-5-(3-クロロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-((S)-1-(イソプロピルスルホニル)-3-メチルブタン-2-イル)-3-メチル-2-オキソピペリジン-3-イル)-N-(2-(2-(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)エトキシ)エトキシ)エチル)アセトアミド；ESI-MS m/z 956.42 (M+H)<sup>+</sup>および978.17 (M+Na)<sup>+</sup>。

40

【0478】

化合物番号61：2-((3R,5R,6S)-5-(3-クロロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-((S)-1-(イソプロピルスルホニル)-3-メチルブタン-2-イル)-3-メチル-2-オキソピペリジン-3-イル)-N-(3-(2-(2-(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)プロボキシ)エトキシ)エトキシ)プロピル)アセトアミド；ESI-MS m/z 1028.67 (M+H)<sup>+</sup>および1049.75 (M+Na)<sup>+</sup>。

【0479】

化合物番号62：2-((3R,5R,6S)-5-(3-クロロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-((S)-1-(イソプロピルスルホニル)-3-メチルブタン-2-イル)-3-メチル-2-オキソピペリジン-3-イル

50



)-N-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)アセトアミド ; LC-MS(ESI) m/z (M +H)<sup>+</sup> : 984.34、5.49分 ; 計算値 : 984.38 ; 純度98%超。

## 【0480】

化合物番号63 : 2-((3R,5R,6S)-5-(3-クロロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-((S)-1-(イソプロピルスルホニル)-3-メチルブタン-2-イル)-3-メチル-2-オキソピペリジン-3-イル)-N-(5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ペンチル)アセトアミド ; LC-MS(ESI) m/z (M +H)<sup>+</sup> : 879.21、5.96分 ; 計算値 : 879.33 ; 純度98%超。

## 【0481】

化合物番号64 : 2-((3R,5R,6S)-5-(3-クロロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-((S)-1-(イソプロピルスルホニル)-3-メチルブタン-2-イル)-3-メチル-2-オキソピペリジン-3-イル)-N-(3-(4-(((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)アミノ)メチル)-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)アセトアミド ; LC-MS(ESI) m/z (M +H)<sup>+</sup> : 946.31、3.44分 ; 計算値 : 946.35 ; 純度98%超。

## 【0482】

化合物番号65 : 4-(2-((3R,5R,6S)-5-(3-クロロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-((S)-1-(イソプロピルスルホニル)-3-メチルブタン-2-イル)-3-メチル-2-オキソピペリジン-3-イル)アセトアミド)-N-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)ベンズアミド ; LC-MS(ESI) m/z (M +H)<sup>+</sup> : 1103.31、5.09分 ; 計算値 : 1103.41 ; 純度98%超。

## 【0483】

化合物番号66 : 4-(2-((3R,5R,6S)-5-(3-クロロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-((S)-1-(イソプロピルスルホニル)-3-メチルブタン-2-イル)-3-メチル-2-オキソピペリジン-3-イル)アセトアミド)-N-(5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ペンチル)ベンズアミド ; LC-MS(ESI) m/z (M +H)<sup>+</sup> : 998.23、5.54分 ; 計算値 : 998.37 ; 純度98%超。

## 【0484】

化合物番号67 : 4-(2-((3R,5R,6S)-5-(3-クロロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-((S)-1-(イソプロピルスルホニル)-3-メチルブタン-2-イル)-3-メチル-2-オキソピペリジン-3-イル)アセトアミド)-N-(3-(4-(((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)アミノ)メチル)-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)ベンズアミド ; LC-MS(ESI) m/z (M +H)<sup>+</sup> : 1065.32、3.83分 ; 計算値 : 1065.39 ; 純度98%超。

## 【0485】

化合物番号146 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((3-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)プロパ-2-イン-1-イル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI) m/z (M +H)<sup>+</sup> : 861.23、5.78分 ; 計算値 : 861.24 ; 純度98%超。

## 【0486】

化合物番号147 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ペンタ-4-イン-1-イル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI) m/z (M +2H)<sup>2+</sup> : 445.28、5.92分 ; 計算値 : 445.14 ; 純度98%超。

## 【0487】

化合物番号148 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI) m/z (M +H)<sup>+</sup> : 823.09、5.50分 ; 計算値 : 823.22 ; 純度98%超。

10

20

30

40

50

## 【 0 4 8 8 】

化合物番号149 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((3-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)プロピル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI) m/z (M +H)<sup>+</sup> : 865.27、5.19分 ; 計算値 : 865.30 ; 純度98%超。

## 【 0 4 8 9 】

化合物番号150 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ブタ-3-イン-1-イル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI) m/z (M +H)<sup>+</sup> : 875.25、5.38分 ; 計算値 : 875.29 ; 純度98%超。

10

## 【 0 4 9 0 】

化合物番号151 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ブチル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI) m/z (M +H)<sup>+</sup> : 879.28、5.42分 ; 計算値 : 879.36 ; 純度98%超。

## 【 0 4 9 1 】

化合物番号152 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)アミノ)ブチル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド LC-MS(ESI) m/z (M +2H)<sup>2+</sup> : 894.29、5.43分 ; 計算値 : 894.30 ; 純度98%超。

20

## 【 0 4 9 2 】

化合物番号153 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-(4-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI) m/z (M+H)<sup>+</sup> : 906.43、5.26分 ; 計算値 : 906.29 ; 純度98%超。

30

## 【 0 4 9 3 】

化合物番号154 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-(3-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)フェニル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI) m/z (M +H)<sup>+</sup> : 878.38、5.08分 ; 計算値 : 878.26 ; 純度98%超。

## 【 0 4 9 4 】

化合物番号155 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-(4-(((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI) m/z (M +H)<sup>+</sup> : 920.44、5.41分 ; 計算値 : 920.31 ; 純度98%超。

40

## 【 0 4 9 5 】

化合物番号156 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-(3-(((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)アミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)フェニル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI) m/z (M +H)<sup>+</sup> : 892.40、5.127分 ; 計算値 : 892.28 ; 純度98%超。

## 【 0 4 9 6 】

化合物番号157 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((2

50

- (4-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エチル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI)  $m/z$  ( $M + 2H$ )<sup>2+</sup> : 475.46、4.29分 ; 計算値 : 475.17 ; 純度98%超。

【0497】

化合物番号158 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((2-(3-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)アミノ)アゼチジン-1-イル)エチル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI)  $m/z$  ( $M + H$ )<sup>+</sup> : 921.41、4.30分 ; 計算値 : 921.31 ; 純度98%超。

10

【0498】

化合物番号159 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((2-(4-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)エチル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI)  $m/z$  ( $M + 2H$ )<sup>2+</sup> : 482.47、4.44分 ; 計算値 : 482.18 ; 純度98%超。

【0499】

化合物番号160 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((2-(3-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)アミノ)メチル)アゼチジン-1-イル)エチル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI)  $m/z$  ( $M + 2H$ )<sup>2+</sup> : 468.38、4.28分 ; 計算値 : 468.17 ; 純度98%超。

20

【0500】

化合物番号161 : (2R,3S,4R)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-N-(4-((5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ペンチル)カルバモイル)-2-メトキシフェニル)-8,8-ジメチル-1-アザスピロ[4.5]デカン-2-カルボキサミド ; ESI-MS  $m/z$  953.50 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

【0501】

化合物番号162 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ペンチル)カルバモイル)フェニル)-4,4-ジメチル-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; ESI-MS  $m/z$  921.42 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

30

【0502】

化合物番号163 : (3'R,4'R,5'R)-6''-クロロ-N-(4-((5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ペンチル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソ-4'-フェニルジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; ESI-MS  $m/z$  841.33 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

【0503】

化合物番号164 : (3'R,4'R,5'R)-N-(4-((5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ペンチル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソ-4'-フェニルジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; ESI-MS  $m/z$  808.00 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

40

【0504】

化合物番号165 : (3'R,4'R,5'R)-6''-クロロ-N-(4-((5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ペンチル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソ-4'-フェニルジスピロ[シクロブタン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; ESI-MS  $m/z$  813.20 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

【0505】

化合物番号166 : (3'R,4'R,5'R)-N-(4-((5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ペンチル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソ-4'-フェニルジス

50

ピロ[シクロブタン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; ESI-MS  $m/z$  779.58 (M+H)+。

【 0 5 0 6 】

化合物番号171 : (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-N-(4-((5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ペンタ-4-イン-1-イル)カルバモイル)-2-メトキシフェニル)-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド ; ESI MS  $m/z$  923.36 (M+H)+。

【 0 5 0 7 】

化合物番号173 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-((1R,4R)-4-((5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ペンタ-4-イン-1-イル)カルバモイル)シクロヘキシル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; ESI-MS  $m/z$  895.40 (M+H)+。

10

【 0 5 0 8 】

化合物番号168 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(6-((5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ペンタ-4-イン-1-イル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; ESI-MS  $m/z$  890.45 (M+H)+。

【 0 5 0 9 】

化合物番号172 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(3-((5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ペンタ-4-イン-1-イル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; ESI-MS  $m/z$  889.36 (M+H)+。

20

【 0 5 1 0 】

化合物番号170 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ペンタ-4-イン-1-イル)カルバモイル)フェニル)-4,4-ジメチル-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; ESI-MS  $m/z$  917.28 (M+H)+。

【 0 5 1 1 】

化合物番号174 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((4-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)エチル)シクロヘキシル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI)  $m/z$  (M +H)+ : 933.41、6.22分 ; 計算値 : 933.33 ; 純度98%超。

30

【 0 5 1 2 】

化合物番号175 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-(4-((2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)エチル)ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI)  $m/z$  (M +H)+ : 915.43、5.82分 ; 計算値 : 915.28 ; 純度98%超。

【 0 5 1 3 】

化合物番号176 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-(4-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)エチル)ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI)  $m/z$  (M +H)+ : 919.48、5.77分 ; 計算値 : 919.32 ; 純度98%超。

40

【 0 5 1 4 】

化合物番号177 : 1-((3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボニル)-N-(5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ペンタ-4-イン-1-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド ; LC-MS(ESI)  $m/z$  (M +H)+ : 881.50、4.38分 ; 計

50

算値：881.30；純度98%超。

【0515】

化合物番号178：(3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((2-(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)ピペラジン-1-イル)エチル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド；LC-MS(ESI) m/z (M + H)<sup>+</sup>：949.40、4.95分；計算値：949.30；純度98%超。

【0516】

化合物番号179：(3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(5-((5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ペンタ-4-イン-1-イル)カルバモイル)ピリジン-2-イル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド；LC-MS(ESI) m/z (M + H)<sup>+</sup>：890.39、5.78分；計算値：890.26；純度98%超。

10

【0517】

化合物番号188：(3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(5-((5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ペンタ-4-イン-1-イル)カルバモイル)チオフェン-2-イル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド；LC-MS(ESI) m/z (M + H)<sup>+</sup>：895.37、4.812分；計算値：895.23；純度95%超。

【0518】

化合物番号189：2-((3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド)-N-(5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ペンタ-4-イン-1-イル)チアゾール-5-カルボキサミド；LC-MS(ESI) m/z (M + H)<sup>+</sup>：896.26、4.639分；計算値：896.22；純度95%超。

20

【0519】

化合物番号190：(3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ペンタ-4-イン-1-イル)カルバモイル)-3-メトキシフェニル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド；LC-MS(ESI) m/z (M + H)<sup>+</sup>：919.24、5.193分；計算値：919.28；純度95%超。

30

【0520】

化合物番号191：(3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((5-(((S)-1-((2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-(((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)アミノ)-5-オキソペンチル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド；LC-MS(ESI) m/z (M + 2H)<sup>2+</sup>：553.30、5.765分；計算値：553.20；純度95%超。

【0521】

化合物番号192：(3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((2-(2-(3-(((S)-1-((2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-(((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)アミノ)-3-オキソプロポキシ)エトキシ)エチル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド；LC-MS(ESI) m/z (M + H)<sup>+</sup>：1167.64、5.656分；計算値：1167.44；純度95%超。

40

【0522】

化合物番号193：(3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-(((S)-14-((2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-(((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボニル)-15,15-ジメチル-12-オキソ-3,6,9-トリオキサ-13-アザヘキサデシル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,

50

2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI)  $m/z$  ( $M + 2H$ )<sup>2+</sup> : 605.31 ; 計算値 : 605.22 ; 純度95%超。

【 0 5 2 3 】

化合物番号194 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)ペンタ-4-イン-1-イル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI)  $m/z$  ( $M + H$ )<sup>+</sup> : 889.38、5.552分 ; 計算値 : 889.27 ; 純度95%超。

【 0 5 2 4 】

化合物番号195 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)ペンタ-4-イン-1-イル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI)  $m/z$  ( $M + H$ )<sup>+</sup> : 889.32、5.587分 ; 計算値 : 889.27 ; 純度95%超。

10

【 0 5 2 5 】

化合物番号196 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)ペンチル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI)  $m/z$  ( $M + H$ )<sup>+</sup> : 893.28、5.693分 ; 計算値 : 893.30 ; 純度95%超。

20

【 0 5 2 6 】

化合物番号197 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)ペンチル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI)  $m/z$  ( $M + H$ )<sup>+</sup> : 893.27、5.740分 ; 計算値 : 893.30 ; 純度95%超。

【 0 5 2 7 】

化合物番号198 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ペンタ-4-イン-1-イル)カルバモイル)ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI)  $m/z$  ( $M + H$ )<sup>+</sup> : 907.34、4.768分 ; 計算値 : 907.32 ; 純度95%超。

30

【 0 5 2 8 】

化合物番号199 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-(((1R,4R)-4-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)エチニル)シクロヘキシル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI)  $m/z$  ( $M + H$ )<sup>+</sup> : 929.43、5.944分 ; 計算値 : 929.30 ; 純度95%超。

【 0 5 2 9 】

化合物番号200 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-7-フルオロ-1-オキソイソインドリン-4-イル)ペンタ-4-イン-1-イル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI)  $m/z$  ( $M + H$ )<sup>+</sup> : 907.44、5.379分 ; 計算値 : 907.26 ; 純度95%超。

40

【 0 5 3 0 】

化合物番号201 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-(((1R,4R)-4-((Z)-2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ビニル)シクロヘキシル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI)  $m/z$  ( $M + H$ )<sup>+</sup> : 931.49、5.786分 ; 計算値 : 931.32 ; 純度95%超。

50

## 【 0 5 3 1 】

化合物番号202 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-(((1s,4R)-4-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)エチル)シクロヘキシル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI) m/z (M +H)<sup>+</sup> : 933.36、5.967分 ; 計算値 : 933.33 ; 純度95%超。

## 【 0 5 3 2 】

化合物番号203 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(1-(6-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ヘキサ-5-イノイル)ピペリジン-4-イル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI) m/z (M +H)<sup>+</sup> : 881.33、4.509分 ; 計算値 : 881.30 ; 純度95%超。

10

## 【 0 5 3 3 】

化合物番号204 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(1-(5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ペンタ-4-イノイル)ピペリジン-4-イル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI) m/z (M +H)<sup>+</sup> : 867.30、4.413分 ; 計算値 : 867.29 ; 純度95%超。

## 【 0 5 3 4 】

化合物番号205 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-((1R,4R)-4-(6-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ヘキサ-5-インアミド)シクロヘキシル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI) m/z (M +H)<sup>+</sup> : 895.52、4.545分 ; 計算値 : 895.32 ; 純度95%超。

20

## 【 0 5 3 5 】

化合物番号206 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-((1R,4R)-4-(5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ペンタ-4-インアミド)シクロヘキシル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI) m/z (M +H)<sup>+</sup> : 881.35、4.351分 ; 計算値 : 881.30 ; 純度95%超。

30

## 【 0 5 3 6 】

化合物番号207 : (3'R,4'R,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロフェニル)-N-((1R,4R)-4-((2-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エトキシ)エトキシ)エチル)カルバモイル)シクロヘキシル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI) m/z (M +H)<sup>+</sup> : 986.59、3.954分 ; 計算値 : 986.40 ; 純度95%超。

## 【 0 5 3 7 】

化合物番号208 : (3'R,4'R,5'R)-N-((1R,4R)-4-((2-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エトキシ)エトキシ)エチル)カルバモイル)シクロヘキシル)-2''-オキソ-4'-フェニルジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI) m/z (M +H)<sup>+</sup> : 918.53、3.177分 ; 計算値 : 918.48 ; 純度95%超。

40

## 【 0 5 3 8 】

化合物番号209 : (3'R,4'R,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロフェニル)-N-((1R,4R)-4-((2-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エトキシ)エトキシ)エチル)カルバモイル)シクロヘキシル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI) m/z (M +H)<sup>+</sup> : 952.58、3.640分 ; 計算値 : 952.44 ; 純度95%超。

## 【 0 5 3 9 】

化合物番号210 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((2

50

-(2-((3-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)プロパ-2-イン-1-イル)オキシ)エトキシ)エチル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソジススピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI) m/z (M + H)<sup>+</sup> : 949.53、5.201分 ; 計算値 : 949.29 ; 純度95%超。

【 0 5 4 0 】

化合物番号211 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((2-(2-(2-((3-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)プロパ-2-イン-1-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソジススピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI) m/z (M + 2H)<sup>2+</sup> : 496.68、5.209分 ; 計算値 : 496.15 ; 純度95%超。

10

【 0 5 4 1 】

化合物番号212 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)オキシ)ブチル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソジススピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI) m/z (M + H)<sup>+</sup> : 895.26、5.266分 ; 計算値 : 895.28 ; 純度95%超。

【 0 5 4 2 】

化合物番号213 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((3-(4-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)エチニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロピル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソジススピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI) m/z (M + H)<sup>+</sup> : 955.52、5.437分 ; 計算値 : 955.29 ; 純度95%超。

20

【 0 5 4 3 】

化合物番号214 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((3-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)エチル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロピル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソジススピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド LC-MS(ESI) m/z (M + H)<sup>+</sup> : 479.55、5.231分 ; 計算値 : 479.16 ; 純度95%超。

【 0 5 4 4 】

化合物番号215 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((3-(5-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)エチニル)-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソジススピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI) m/z (M + H)<sup>+</sup> : 955.62、4.163分 ; 計算値 : 955.29 ; 純度95%超。

30

【 0 5 4 5 】

化合物番号216 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((3-(5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)エチル)-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソジススピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI) m/z (M + H)<sup>+</sup> : 959.42、4.344分 ; 計算値 : 959.32 ; 純度95%超。

40

【 0 5 4 6 】

化合物番号217 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((3-(4-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロピル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソジススピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; LC-MS(ESI) m/z (M + H)<sup>+</sup> : 963.62、3.957分 ; 計算値 : 963.35 ; 純度95%超。

【 0 5 4 7 】

化合物番号218 : (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-N-(4-((5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ペンタ-4-イン-1-イル)カルバモイル)フェニル)-5-ネオペンチルピロリジ

50



ン-2-カルボキサミド ; ESI-MS  $m/z$  893.30 (M+H)+。

【 0 5 4 8 】

化合物番号219 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(1-(2-((5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ペンタ-4-イン-1-イル)アミノ)-2-オキソエチル)ピペリジン-4-イル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; ESI-MS  $m/z$  910.35 (M+H)+。

【 0 5 4 9 】

化合物番号220 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(3-((5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ペンタ-4-イン-1-イル)カルバモイル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; ESI-MS  $m/z$  879.43 (M+H)+。

10

【 0 5 5 0 】

化合物番号221 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ペンタ-4-イン-1-イル)アミノ)-4-オキソブチル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; ESI-MS  $m/z$  855.34 (M+H)+。

【 0 5 5 1 】

化合物番号222 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(2-クロロ-3-フルオロピリジン-4-イル)-N-(4-((5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ペンタ-4-イン-1-イル)カルバモイル)フェニル)-4,4-ジメチル-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; ESI-MS  $m/z$  918.39 (M+H)+。

20

【 0 5 5 2 】

化合物番号223 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(1-(7-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ヘプタ-6-イン-1-イル)ピペリジン-4-イル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; ESI-MS  $m/z$  881.43 (M+H)+。

【 0 5 5 3 】

化合物番号224 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-((1R,4R)-4-((2-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エトキシ)エトキシ)エチル)カルバモイル)シクロヘキシル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; ESI-MS  $m/z$  1004.44 (M+H)+。

30

【 0 5 5 4 】

化合物番号225 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-((1r,4R)-4-((2-(4-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エチル)カルバモイル)シクロヘキシル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; ESI-MS  $m/z$  955.61 (M+H)+。

40

【 0 5 5 5 】

化合物番号226 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-((1R,4R)-4-((2-(4-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エチル)カルバモイル)シクロヘキシル)-4,4-ジメチル-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; ESI-MS  $m/z$  983.66 (M+H)+。

【 0 5 5 6 】

化合物番号227 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-((1R,4R)-4-(((4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ブタ-3-イン-1-イル)スルホニル)カルバモイル)シクロヘキシル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキ

50

サン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; ESI-MS  $m/z$  945.47 (M+H)+。

【 0 5 5 7 】

化合物番号228 : (3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-((1R,4R)-4-((3-(4-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロピル)カルバモイル)シクロヘキシル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; ESI-MS  $m/z$  969.57 (M+H)+。

【 0 5 5 8 】

化合物番号238 : 4-((15-(4-((4S,5R)-2-(4-(tert-ブチル)-2-エトキシフェニル)-4,5-ビス(4-クロロフェニル)-4,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-カルボニル)ピペラジン-1-イル)-15-オキソ-3,6,9,12-テトラオキサペンタデシル)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 ; ESI-MS  $m/z$  1112.83 (M+H)+。

10

【 0 5 5 9 】

化合物番号239 : 3-(4-((2-(2-(2-(3-(4-((4S,5R)-2-(4-(tert-ブチル)-2-エトキシフェニル)-4,5-ビス(4-クロロフェニル)-4,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-カルボニル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロボキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)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 ; ESI-MS  $m/z$  1053.92 (M+H)+。

【 0 5 6 0 】

化合物番号240 : (3R,4'R,5'R)-6-クロロ-N-(4-((2-(2-(2-(2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)カルバモイル)フェニル)-2',2'-ジメチル-2-オキソ-4'-フェニルスピロ[インドリン-3,3'-ピロリジン]-5'-カルボキサミド ; ESI-MS  $m/z$  906.31 (M+H)+。

20

【 0 5 6 1 】

化合物番号241 : (3R,4'R,5'R)-N-(4-((2-(2-(2-(2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)カルバモイル)フェニル)-2',2'-ジメチル-2-オキソ-4'-フェニルスピロ[インドリン-3,3'-ピロリジン]-5'-カルボキサミド ; ESI-MS  $m/z$  872.36 (M+H)+。

【 0 5 6 2 】

化合物番号242 : (3'R,4'R,5'R)-6''-クロロ-N-((1R,4R)-4-((2-(2-(2-(2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)カルバモイル)シクロヘキシル)-4'-(3-フルオロフェニル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミド ; ESI-MS  $m/z$  970.45 (M+H)+。

30

【 0 5 6 3 】

化合物番号243 : (3R,4'R,5'R)-6-クロロ-N-((1R,4R)-4-((2-(2-(2-(2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)カルバモイル)シクロヘキシル)-2',2'-ジメチル-2-オキソ-4'-フェニルスピロ[インドリン-3,3'-ピロリジン]-5'-カルボキサミド ; ESI-MS  $m/z$  912.35 (M+H)+。

【 0 5 6 4 】

化合物番号244 : (3R,4'R,5'R)-N-((1R,4R)-4-((2-(2-(2-(2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)カルバモイル)シクロヘキシル)-2',2'-ジメチル-2-オキソ-4'-フェニルスピロ[インドリン-3,3'-ピロリジン]-5'-カルボキサミド ; ESI-MS  $m/z$  878.42 (M+H)+。

40

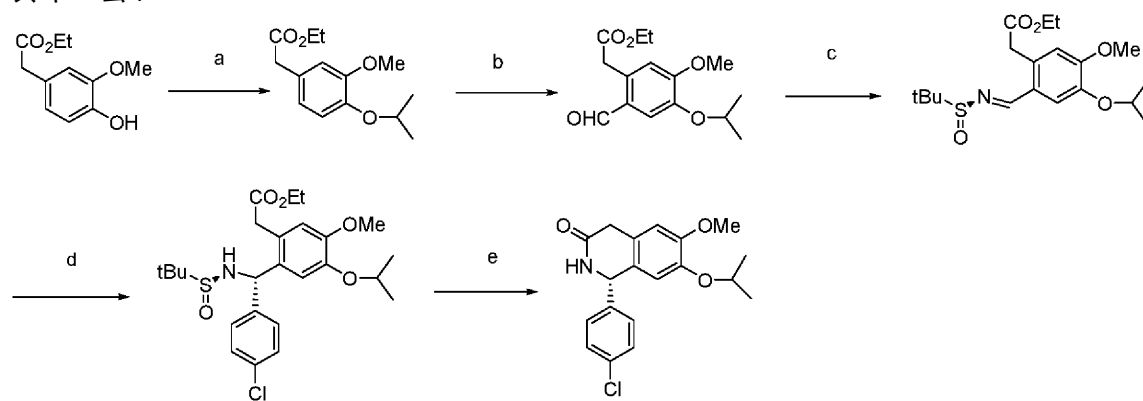
【 0 5 6 5 】

実施例19

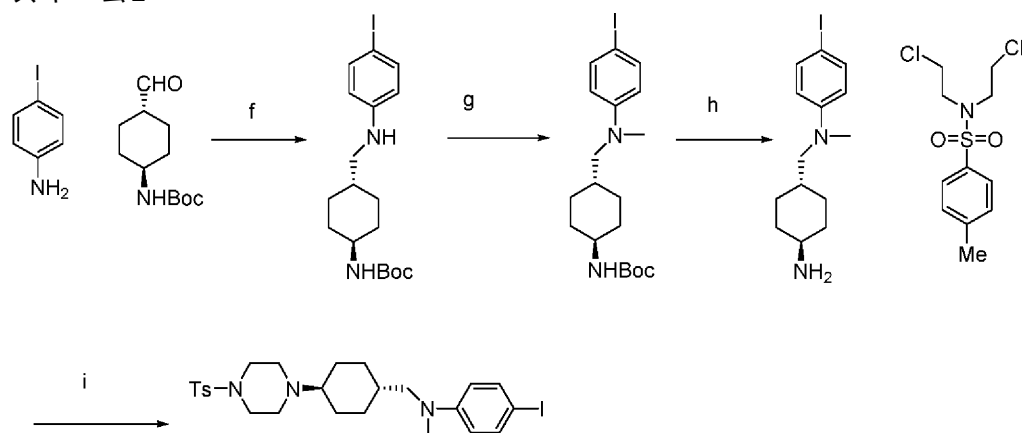
3-(4-((17-(4-((1S,4r)-4-(((4-((S)-1-(4-クロロフェニル)-7-イソプロボキシ-6-メトキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)フェニル)(メチル)アミノ)メチル)シクロヘキシル)ピペラジン-1-イル)-3,6,9,12,15-ペンタオキサヘプタデシル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(化合物番号229)の合成

50

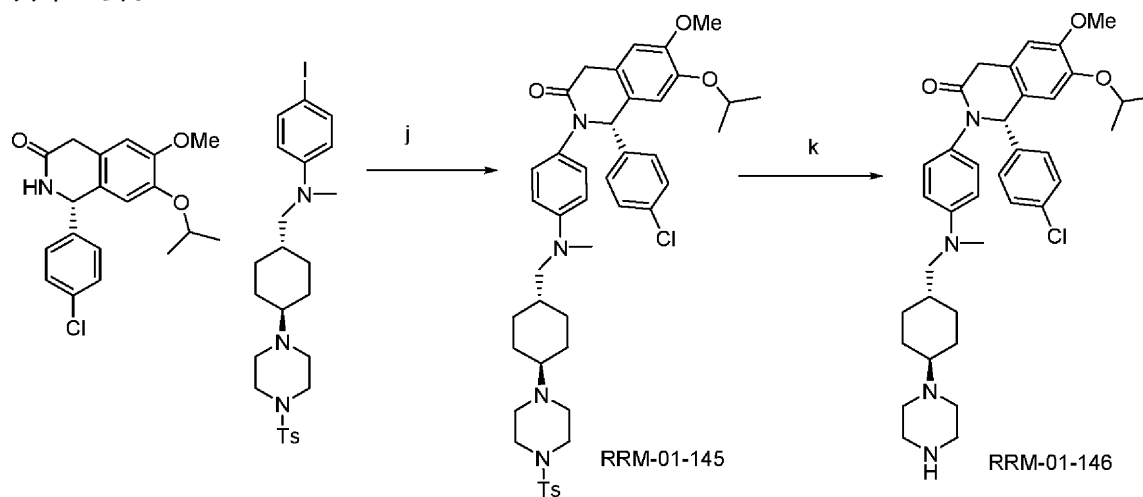
## スキーム 1



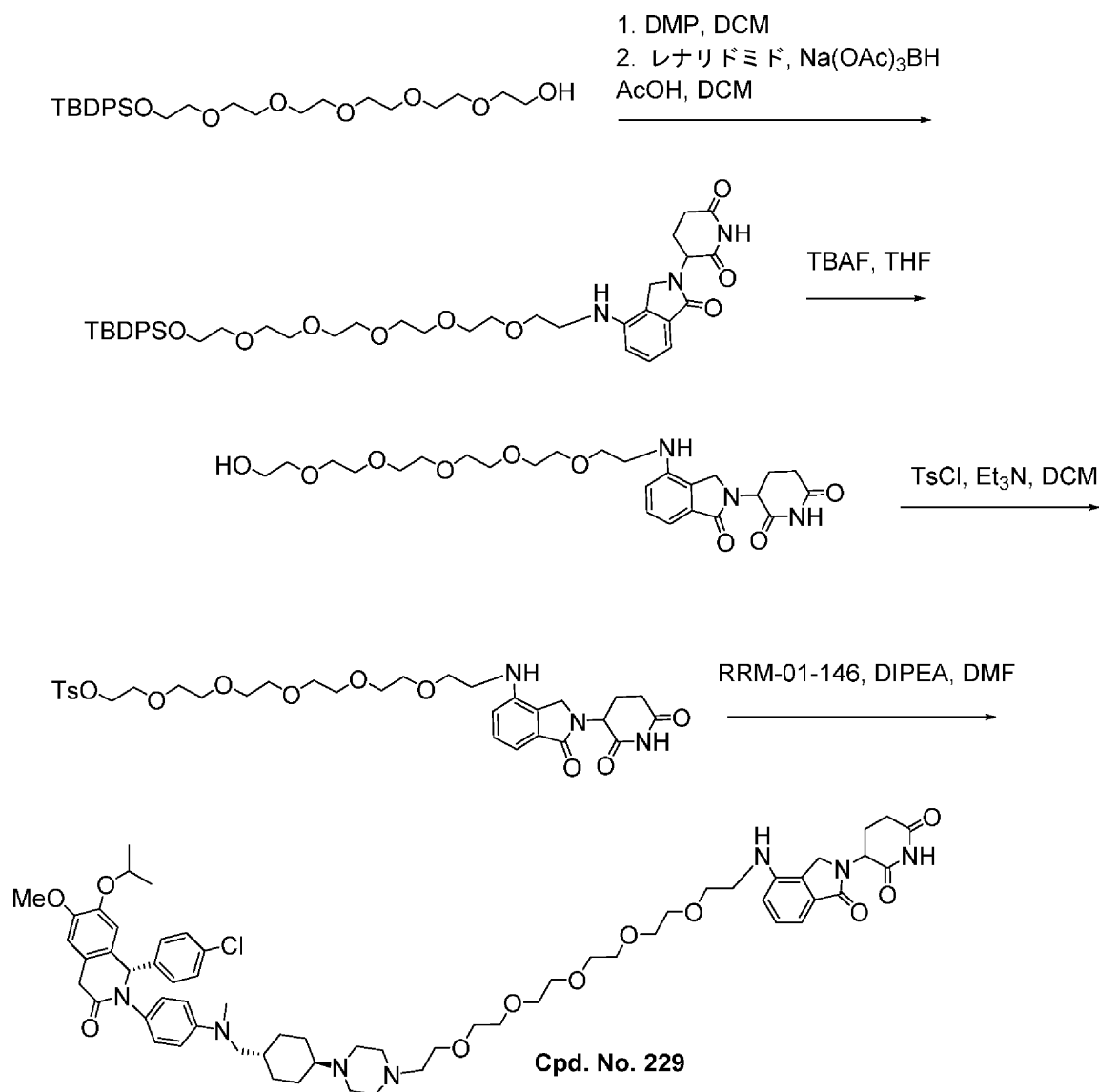
## スキーム 2



## スキーム 3



## スキーム 4



## 【 0 5 6 6 】

スキーム1～3の試薬および条件：(a)2-ヨードプロパン、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、DMF、60℃、12時間、95%；(b) $\text{MeOCHCl}_2$ 、 $\text{SnCl}_4$ 、DCM、0℃、2時間、84%；(c)(S)-(-)-2-メチル-2-プロパンスルフィンアミド、 $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ 、DCM、還流、5時間、89%；(d) $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{MeCN})_2]\text{BF}_4$ 、THF、60℃、6時間、35%；(e) $\text{HCl}$ 、 $\text{MeOH}$ 、室温、1時間、次いで $\text{Et}_3\text{N}$ 、室温、6時間、90%；(f) $\text{AcOH}$ 、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 、DCM、室温、1時間、79%；(g) $\text{AcOH}$ 、 $\text{HCHO}$ 水溶液、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 、DCM、室温、2時間、76%；(h) $\text{TFA}$ 、DCM、室温、30分、97%；(i) $N,N$ -ビス(2-クロロエチル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド、DIPEA、120℃、24時間、50%、(j) $\text{K}_3\text{PO}_4$ 、 $\text{CuI}$ 、(±)-トランス-1,2-ジアミノシクロヘキサン、ジオキサン、95℃、22.5時間、24%、(k) $\text{Mg}$ 、 $\text{MeOH}$ 、超音波処理、一晚、40%。

## 【 0 5 6 7 】

(S)-1-(4-クロロフェニル)-7-イソプロポキシ-6-メトキシ-2-(4-(メチル(((1R,4S)-4-(4-トシルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)メチル)アミノ)フェニル)-1,2-ジヒドロイソキノリン-3(4H)-オン(RRM-01-145)：

10

20

30

40

50

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.72-7.65 (m, 2H), 7.55-7.48 (m, 2H), 7.36 (s, 4H), 7.04 (s, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.63-6.53 (m, 2H), 5.94 (s, 1H), 4.45 (p, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 19.8 Hz, 1H), 3.78-3.75 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.58-3.55 (m, 1H), 3.49-3.46 (m, 2H), 3.18-3.15 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.13-3.10 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.97 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 1.77 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H), 1.60-1.55 (m, 2H), 1.34-1.30 (m, 2H), 1.24 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.19 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.01 (q, *J* = 12.3 Hz, 2H)

10

## 【 0 5 6 8 】

(S)-1-(4-クロロフェニル)-7-イソプロポキシ-6-メトキシ-2-(4-(メチル(((1*R*,4*S*)-4-(ピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)メチル)アミノ)フェニル)-1,2-ジヒドロイソキノリン-3(4*H*)-オン(RRM-01-146) :

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.24 (s, 1H), 7.36 (s, 4H), 7.04 (s, 1H), 6.91 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.61 (s, 2H), 5.95 (s, 1H), 4.46 (p, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 19.9 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.58 (d, *J* = 19.9 Hz, 2H), 3.55-3.48 (m, 6H), 3.15 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.02 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 1.82 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.43 (q, *J* = 11.9 Hz, 3H), 1.24 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.19 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.07-1.05 (m, 2H)

20

## 【 0 5 6 9 】

3-(4-((17-(4-((1*S*,4*r*)-4-(((4-((S)-1-(4-クロロフェニル)-7-イソプロポキシ-6-メトキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1*H*)-イル)フェニル)(メチル)アミノ)メチル)シクロヘキシル)ピペラジン-1-イル)-3,6,9,12,15-ペンタオキサヘプタデシル)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(化合物番号229) :

30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.01 (s, 1H), 9.07 (brs, 1H), 7.36 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 7.30 (dd, *J* = 9.0, 6.4 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.96 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.86-6.78 (m, 2H), 6.67-6.46 (m, 2H), 5.94 (s, 1H), 5.12 (dd, *J* = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.45 (p, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.24 (d, *J* = 17.1 Hz, 2H), 4.13 (d, *J* = 17.1 Hz, 2H), 3.91 (d, *J* = 19.9 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.58-3.44 (m, 15H), 3.38-3.24 (m, 7H), 3.19-3.02 (m, 9H), 2.89 (d, *J* = 2.5 Hz, 4H), 2.62 (d, *J* = 17.1 Hz, 2H), 2.37-2.24 (m, 2H), 2.03 (d, *J* = 17.8 Hz, 3H), 1.79 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 1.24 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.24 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.19 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.05 (q, *J* = 12.3 Hz, 2H)

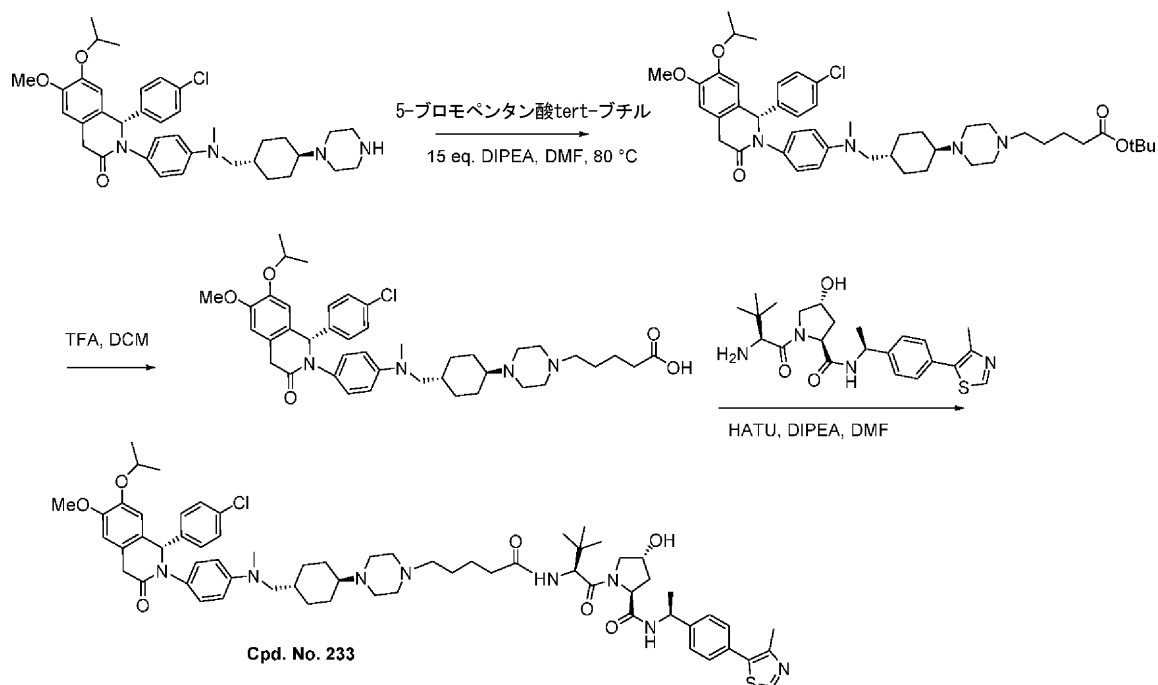
40

## 【 0 5 7 0 】

## 実施例20

(2*S*,4*R*)-1-((S)-2-(5-(4-((1*S*,4*S*)-4-(((4-((S)-1-(4-クロロフェニル)-7-イソプロポキシ-6-メトキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1*H*)-イル)フェニル)(メチル)アミノ)メチル)シクロヘキシル)ピペラジン-1-イル)ペンタンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド(化合物番号233)の合成

50



10

## 【 0 5 7 1 】

20

DMF(1ml)中のRRM-01-146(30mg、0.047mmol)とDIPEA(0.12ml、0.70mmol)との溶液に5-ブロモペンタン酸tert-ブチル(23mg、0.95mmol)を加え、得られた溶液を一晩80 で撹拌した。溶媒を蒸発させ、シリカゲルDCM/MeOH(95 : 5)によって精製して27mg(75%)の所望の生成物を得た。

## 【 0 5 7 2 】

DCM : TFA(2 : 1、3mL)中の5-(4-((1S,4r)-4-(((4-((S)-1-(4-クロロフェニル)-7-イソプロポキシ-6-メトキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)フェニル)(メチル)アミノ)メチル)シクロヘキシル)ピペラジン-1-イル)ペンタン酸tert-ブチル(27mg)の溶液を室温で2時間撹拌した。溶媒を蒸発させて所望の生成物を得、これをさらなる精製をせずに次の工程に付した。

30

## 【 0 5 7 3 】

5-(4-((1S,4r)-4-(((4-((S)-1-(4-クロロフェニル)-7-イソプロポキシ-6-メトキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)フェニル)(メチル)アミノ)メチル)シクロヘキシル)ピペラジン-1-イル)ペンタン酸を(2S,4R)-1-((S)-2-アミノ-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミドとカップリングさせて化合物番号233を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.00 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 7.8 Hz,

1H), 7.96 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 16.1 Hz, 6H), 7.03 (s, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.59 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.94 (s, 1H), 5.10-5.10 (m, 1H), 4.59-4.56 (m, 1H), 4.38-4.35 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.69-3.52 (m, 6H), 3.11-2.96 (m, 6H), 2.95-2.90 (m, 4H), 2.77 (m, 2H), 2.74 (d, *J* = 0.6 Hz, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.26-2.14 (m, 2H), 2.01 (d, *J* = 9.9 Hz, 3H), 2.10-1.90 (m, 6H), 1.81 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 1.65-1.61 (m, 1H), 1.39 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.24 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.19 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.05 (q, *J* = 12.3 Hz, 2H), 1.03 (s, 9H)

40

## 【 0 5 7 4 】

50

以下の化合物を実施例19および20に記載の方法を用いて調製した。

【 0 5 7 5 】

化合物番号230 : 4-((27-(4-((1S,4R)-4-(((4-((S)-1-(4-クロロフェニル)-7-イソプロポキシ-6-メトキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)フェニル)(メチル)アミノ)メチル)シクロヘキシル)ピペラジン-1-イル)-27-オキソ-3,6,9,12,15,18,21,24-オクタオキサヘプタコシル)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 ;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.09 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.6, 7.1 Hz, 1H), 7.36 (s, 4H), 7.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.09-7.01 (m, 2H), 6.91 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.59 (d, *J* = 9.1 Hz, 3H), 5.95 (s, 1H), 5.06 (dd, *J* = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.46 (dq, *J* = 12.1, 6.2 Hz, 2H), 4.11 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.98-3.85 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.65-3.60 (m, 5H), 3.60-3.40 (m, 34H), 3.14 (d, *J* = 6.9 Hz, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.71-2.54 (m, 4H), 2.13-1.95 (m, 3H), 1.83-1.79 (m, 2H), 1.64-1.62 (m, 1H), 1.49-1.29 (m, 2H), 1.24 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.19 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.05 (q, *J* = 12.3 Hz, 2H)

10

【 0 5 7 6 】

化合物番号231 : 3-(4-((14-(4-((1S,4R)-4-(((4-((S)-1-(4-クロロフェニル)-7-イソプロポキシ-6-メトキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)フェニル)(メチル)アミノ)メチル)シクロヘキシル)ピペラジン-1-イル)-14-オキソ-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)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 ;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.01 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 7.36 (s, 4H), 7.29-7.27 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.94-6.92 (m, 4H), 6.87-6.78 (m, 3H), 6.66-6.56 (m, 2H), 5.95 (s, 1H), 5.12 (dd, *J* = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.48-4.44 (m, 2H), 4.29-4.18 (m, 2H), 4.18-4.09 (m, 2H), 3.91 (d, *J* = 19.8 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.65-3.47 (m, 16H), 3.33 (m, 3H), 3.21-3.02 (m, 4H), 2.89-2.83 (m, 6H), 2.67-2.57 (m, 1H), 2.40-2.21 (m, 2H), 2.10-1.95 (m, 3H), 1.81 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 1.65-1.61 (m, 1H), 1.24 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.19 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.05 (q, *J* = 12.3 Hz, 2H)

20

30

【 0 5 7 7 】

化合物番号232 : 2-(2-(2-(2-(4-((1S,4R)-4-(((4-((S)-1-(4-クロロフェニル)-7-イソプロポキシ-6-メトキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)フェニル)(メチル)アミノ)メチル)シクロヘキシル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)エトキシ)エトキシ)-N-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド ;

40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.02 (s, 1H), 9.78 (brs, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.56-7.36 (m, 2H), 7.36 (s, 4H), 7.04 (s, 1H), 6.95-6.86 (m, 3H), 6.84 (s, 2H), 6.65-6.48 (m, 3H), 5.95 (s, 1H), 5.12 (dd, *J* = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.51-4.27 (m, 2H), 4.17 (s, 1H), 3.97-3.90 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.70-3.50 (m, 16H), 3.30-3.20 (m, 3H), 3.15 (m, 7H), 2.89 (d, *J* = 6.5 Hz, 4H), 2.56 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 2.10-1.95 (m, 3H), 1.81 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 1.65-1.61 (m, 1H), 1.24 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.19 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.05 (q, *J* = 12.3 Hz, 2H)

10

【 0 5 7 8 】

化合物番号234 : 4-((15-(4-((1S,4R)-4-(((4-((S)-1-(4-クロロフェニル)-7-イソプロポキシ-6-メトキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)フェニル)(メチル)アミノ)メチル)シクロヘキシル)ピペラジン-1-イル)-15-オキソ-3,6,9,12-テトラオキサペンタデシル)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 ;

<sup>1</sup>H NMR

(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.09 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.6, 7.1 Hz, 1H), 7.36 (s, 4H), 7.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.09 – 6.98 (m, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.68 – 6.51 (m, 3H), 5.94 (s, 1H), 5.06 (dd, *J* = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.46 (dq, *J* = 12.2, 5.8 Hz, 2H), 4.10 (d, *J* = 14.1 Hz, 2H), 3.91 (d, *J* = 19.8 Hz, 2H), 3.62 (td, *J* = 6.0, 3.8 Hz, 4H), 3.59 – 3.52 (m, 4H), 3.59- 3.40 (m, 15H), 3.13 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.05-3.00 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.95– 2.82 (m, 2H), 2.55-2.50 (m, 3H), 2.10-1.90 (m, 3H), 1.80 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 1.64-1.60 (m, 2H), 1.43-1.36 (m, 2H), 1.24 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.19 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.04 (q, *J* = 12.2 Hz, 2H)

20

30

【 0 5 7 9 】

化合物番号235 : 4-((2-(2-(2-(3-(4-((1S,4R)-4-(((4-((S)-1-(4-クロロフェニル)-7-イソプロポキシ-6-メトキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)フェニル)(メチル)アミノ)メチル)シクロヘキシル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロポキシ)エトキシ)エチル)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 ;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.09 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.6, 7.1 Hz, 1H), 7.36 (s, 4H), 7.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.09-6.98 (m, 2H), 6.95-6.88 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.59 (m, 3H), 5.94 (s, 1H), 5.06 (dd, *J* = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.45 (p, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.16-4.03 (m, 1H), 3.91-3.85 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.65-3.60 (m, 4H), 3.59– 3.25 (m, 14H), 3.13 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.05-3.00 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.95-2.82 (m, 2H), 2.55-2.50 (m, 3H), 2.10-1.90 (m, 3H), 1.80 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 1.64-1.60 (m, 2H), 1.43-1.36 (m, 2H), 1.24 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.19 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.04 (q, *J* = 12.2 Hz, 2H)

40

【 0 5 8 0 】

50



化合物番号236 : (2S,4R)-1-((S)-17-(tert-ブチル)-1-(4-((1S,4R)-4-(((4-((S)-1-(4-クロロフェニル)-7-イソプロポキシ-6-メトキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)フェニル)(メチル)アミノ)メチル)シクロヘキシル)ピペラジン-1-イル)-15-オキソ-3,6,9,12-テトラオキサ-16-アザオクタデカン-18-オイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-2-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド ;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.00 (s,

1H), 8.37 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.51-7.42 (m, 2H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.36 (s, 4H), 7.03 (s, 1H), 6.98-6.88 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.59 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.94 (s, 1H), 4.92 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.50-4.38 (m, 2H), 4.29 (brs, 1H), 3.91 (d, *J* = 19.8 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.69-3.54 (m, 15H), 3.53-3.44 (m, 11H), 3.30-3.22 (m, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.15 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.39-2.31 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 3H), 1.87-1.74 (m, 3H), 1.65-1.61 (m, 2H), 1.38 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.24 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.19 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.07 (q, *J* = 12.3 Hz, 2H), 0.94 (s, 9H)

10

#### 【 0 5 8 1 】

20

化合物番号237 : 1-(4-((1S,4R)-4-(((4-((S)-1-(4-クロロフェニル)-7-イソプロポキシ-6-メトキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)フェニル)(メチル)アミノ)メチル)シクロヘキシル)ピペラジン-1-イル)-N-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)-3,6,9,12-テトラオキサペンタデカン-15-アミド ;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.03 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 7.83 (dd, *J* = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.59-7.46 (m, 2H), 7.36 (s, 4H), 7.03 (s, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.71-6.50 (m, 2H), 5.94 (s, 2H), 5.16 (dd, *J* = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.45 (dt, *J* = 12.3, 6.2 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 19.8 Hz, 2H), 3.74 (s, 5H), 3.64-3.43 (m, 17H), 3.20-3.10 (m, 9H), 2.90 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 2.65-2.60 (m, 2H), 2.48-2.42 (m, 2H), 2.39-2.24 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 3H), 1.86-1.76 (m, 2H), 1.65-1.60 (m, 2H), 1.47-1.33 (m, 2H), 1.24 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.19 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.12-0.97 (m, 2H)

30

#### 【 0 5 8 2 】

##### 実施例21

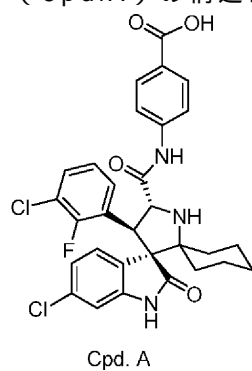
##### インビトロ活性

40

代表的なMDM2タンパク質分解剤の細胞増殖阻害活性はCellTiter-Glo(登録商標)Luminescent Cell Viability Assayを用いて決定した。連続的に希釈した化合物と共に細胞を384ウェルの白色不透明細胞培養プレートに細胞2000個/ウェルの密度で播種し、95%が空気および5%がCO<sub>2</sub>の雰囲気中、37℃で4日間培養した。細胞生存率はCellTiter-Glo(登録商標)Luminescent Cell Viability Assay Kit(Promega, Madison, WI)を用いて製造業者の指示書に従って決定した。簡潔に説明すると、細胞培地の体積に等しい体積のCellTiter-Glo(登録商標)Reagentを各ウェルに加え、次いでプレートを室温で10~20分間培養した。発光シグナルはTecan Infinite M1000マルチモードマイクロプレートリーダー(Tecan, Morrisville, NC)を用いて測定した。半数阻害濃度(IC<sub>50</sub>)は、GraphPad Prism 5ソフトウェア(GraphPad Software, La Jolla, CA)を用いて算出した。化合物A(M

50

DM2阻害剤：US 8,629,141の化合物例番号22を参照されたい)はRS4;11細胞株において0.086  $\mu$ MのIC<sub>50</sub>およびMV4-11細胞株において0.100  $\mu$ MのIC<sub>50</sub>を有する。化合物A (Cpd.A)の構造は次のとおりである。



【 0 5 8 3 】

(表 3)

10

20

30

40

50

化合物番号 (Cpd. No.)	細胞増殖阻害 IC <sub>50</sub> (μM)	
	RS4;11	MV4-11
1	0.233	0.416
2	0.085	0.157
3	0.022	0.0056
4	0.014	0.006
5	0.0022	0.015
6	0.038	0.037
7	0.015	0.020
9	0.010	0.163
10	0.012	
11	0.030	0.042
12	0.10	
13	0.0074	0.0052
14	0.0085	0.0076
15	0.0044	0.002
16	0.0047	0.0027
17	0.019	0.021
18	0.0074	0.0052
20	0.0085	0.0076
21	0.0044	0.002
22	0.0047	0.0027
23	0.019	0.021
24	0.007	0.005
25	0.0074	
26	0.008	
27	0.0046	
28	0.007	
29	0.015	
30	0.013	
31	0.0018	
32	0.023	
33	0.0029	
34	0.0178	
35	0.0057	
36	0.0374	

10

20

30

40

50

37	0.0038	
38	0.046	
39	0.0015	
41	0.991	
42	0.677	
43	0.445	
45	0.035	
46	0.02	0.02
47	0.26	0.16
48	0.19	0.13
52	0.0015	
53	0.0052	
57	0.013	
58	0.014	
60	0.404	
61	0.098	

10

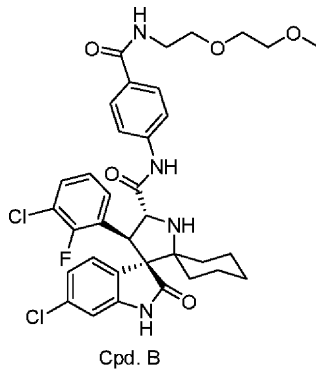
## 【 0 5 8 4 】

## 実施例22

20

RS4;11細胞株におけるMDM2の分解およびp53の活性化

RS4;11細胞を化合物A、化合物B、化合物番号15、および化合物番号22で2時間処理し、次いで採取し溶解した。細胞溶解物をウエスタンブロット分析に供した。図1を参照されたい。MDM2のタンパク質レベルは、化合物Aと比較して化合物番号15および化合物番号22との処理後に有意に低下し、MDM2の分解を示した。化合物B (Cpd.B) の構造は次のとおりである。



30

## 【 0 5 8 5 】

## 実施例23

40

MV-4-11細胞株におけるMDM2の分解およびp53の活性化

MV-4-11細胞を化合物A、化合物B、化合物番号15、および化合物番号22で2時間処理し、次いで採取し溶解した。細胞溶解物をウエスタンブロット分析に供した。図2を参照されたい。MDM2のタンパク質レベルは、化合物Aと比較して化合物番号15および化合物番号22との処理後に有意に低下し、MDM2の分解を示した。

## 【 0 5 8 6 】

## 実施例24

MDM2分解剤によるp53下流標的遺伝子の活性化

RS4;11細胞を化合物A(0.3  $\mu$ M)、化合物番号15(10nM)、および化合物番号22(10nM)で3、6、または12時間処理し、次いで採取し洗浄した。細胞のmRNAサンプルを細胞から抽出し、次いで3つの代表的なp53標的遺伝子である細胞周期の停止を誘導するp21な

50

らびにアポトーシスを引き起こすPUMAおよびBAXのmRNAレベルの分析のために逆転写および定量リアルタイムPCRに供した。これらのp53下流標的遺伝子の有意な活性化が化合物A、化合物番号15、および化合物番号22で検出された。図3、図4、および図5を参照されたい。

【0587】

#### 実施例25

開示の化合物によるMDM2の分解

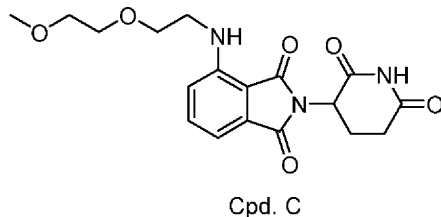
RS4;11細胞を2時間プロテアソーム阻害剤MG-132(20  $\mu$ M)と前培養したかまたは何ら前培養しなかった。次に細胞を化合物A(0.3  $\mu$ M)、化合物番号14(0.03  $\mu$ M)、化合物番号15(0.01  $\mu$ M)、および化合物番号22(0.01  $\mu$ M)で2時間処理し、次いで採取し溶解した。細胞溶解物をウエスタンブロット分析に供した。図6を参照されたい。MG-132と前培養しない場合、MDM2のタンパク質レベルは化合物Aと比較して開示の化合物との処理後では有意に低下していた。しかしながら、MG-132の存在下では、開示の化合物ではMDM2の有意な分解は検出されず、開示の化合物によるMDM2の分解はプロテアソーム依存的であることが示された。

【0588】

#### 実施例26

開示の化合物によるMDM2の分解はセレブロン(CRBN)依存的である

化合物A、化合物番号14、化合物番号15、および化合物番号22を加える前に、RS4;11細胞をCRBNに対するフタルイミドの結合と競合させるための異なる濃度の化合物CまたはDMSOと2時間前培養した。次いで細胞を10、20、または30  $\mu$ Mの化合物Cと、濃度を高めた化合物A、化合物番号14、化合物番号15、化合物番号22とで4日間、開始細胞濃度約15,000個/ウェルで共処理した。細胞増殖の阻害はWSTアッセイによって決定した。表4、5、および6を参照されたい。化合物Cと共処理した化合物番号14、化合物番号15、および化合物番号22では用量反応曲線の有意な右側へのシフトが観察された。化合物C (Cpd. C) の構造は次のとおりである。



【0589】

(表4)

	LogIC <sub>50</sub>	ヒルスロープ	IC <sub>50</sub>
化合物A	-1.030	-1.496	0.09329
化合物A + 10 $\mu$ M 化合物C	-1.317	-1.569	0.04814
化合物A + 20 $\mu$ M 化合物C	-1.409	-1.406	0.03898
化合物A + 30 $\mu$ M 化合物C	-1.438	-1.411	0.03650
化合物番号14	-2.147	-1.996	0.007133
化合物14 + 10 $\mu$ M 化合物C	-1.244	-1.705	0.05697
化合物14 + 20 $\mu$ M 化合物C	-1.091	-1.667	0.08110
化合物14 + 30 $\mu$ M 化合物C	-1.111	-1.600	0.07738

【0590】

(表5)

10

20

30

40

50

	LogIC50	ヒルスロープ	IC50
化合物 A	-1.030	-1.496	0.09329
化合物 A + 10 uM 化合物 C	-1.317	-1.569	0.04814
化合物 A + 20 uM 化合物 C	-1.409	-1.406	0.03898
化合物 A + 30 uM 化合物 C	-1.438	-1.411	0.03650
化合物番号 15	-2.312	-1.839	0.004871
化合物 15 + 10 uM 化合物 C	-1.356	-1.654	0.04401
化合物 15 + 20 uM 化合物 C	-1.167	-1.540	0.06815
化合物 15 + 30 uM 化合物 C	-1.205	-1.416	0.06236

10

【 0 5 9 1 】

( 表 6 )

	LogIC50	ヒルスロープ	IC50
化合物 A	-1.030	-1.496	0.09329
化合物 A + 10 uM 化合物 C	-1.317	-1.569	0.04814
化合物 A + 20 uM 化合物 C	-1.409	-1.406	0.03898
化合物 A + 30 uM 化合物 C	-1.438	-1.411	0.03650
化合物番号 22	-2.242	-1.803	0.005727
化合物 22 + 10uM 化合物 C	-1.209	-1.701	0.06174
化合物 22 + 20 uM 化合物 C	-1.048	-1.530	0.08960
化合物 22 + 30 uM 化合物 C	-1.080	-1.341	0.08324

20

【 0 5 9 2 】

## 実施例 27

開示の化合物によるMDM2の分解はセレブロン(CRBN)依存的である

化合物A、化合物番号14、化合物番号15、および化合物番号22を加える前に、RS4;11細胞をCRBNに対するフタルイミドの結合と競合させるための30 μMの化合物C、またはDM SOと2時間前培養した。次いでウエスタンブロットにおいてRS4;11細胞を前培養後に表示の濃度で表示の化合物と共処理した。図7を参照されたい。これらのデータは化合物番号14、化合物番号15、および化合物番号22によるMDM2の分解およびp53の活性化の両方が化合物Cと有意に競合し、それらがCRBN結合依存的であることを示している。

30

【 0 5 9 3 】

## 実施例 28

開示の化合物の細胞増殖阻害活性はp53依存的である

p53を安定的にshRNAノックダウンしたRS4;11細胞またはshRNAコントロールベクターをトランスフェクトしたものを、化合物A、化合物B、化合物番号14、化合物番号21、化合物番号15、化合物番号22で4日間、開始細胞濃度約15,000個/ウェルで処理した。細胞増殖の阻害はWSTアッセイによって決定した。表7(p53)および表8(コントロール)を参照されたい。p53ノックダウンRS4;11細胞における開示の化合物のIC50の有意な増加がshコントロール細胞におけるものと比較して観察された。これらの結果は開示の化合物の活性は大部分がp53依存的であることを示している。化合物A(1 μM)で2時間処理するかまたは処理せずにp53タンパク質レベルについてウエスタンブロットによってp53ノックダウン効率を決定した。図8を参照されたい。

40

【 0 5 9 4 】

( 表 7 ) RS4;11 sh p53

50

	化合物 A	化合物 B	化合物 14	化合物 21	化合物 15	化合物 22
LogIC50	0.9926	0.7537	-0.3000	0.6196	-0.9565	-0.8628
ヒルスロープ	-0.4240	-0.7973	-0.4731	-0.4410	-0.8905	-0.8833
IC50	9.832	5.671	0.5012	4.165	0.1105	0.1371

## 【 0 5 9 5 】

( 表 8 ) RS4;11 shコントロール

	化合物 A	化合物 B	化合物 14	化合物 21	化合物 15	化合物 22
LogIC50	-1.011	-1.069	-2.014	-1.882	-2.127	-2.025
ヒルスロープ	-1.155	-0.9620	-1.475	-1.448	-1.626	-1.567
IC50	0.09748	0.08528	0.009674	0.01311	0.007469	0.009445

10

## 【 0 5 9 6 】

前述の態様および例示は開示の範囲に対して何ら限定することを意図していないこと、および本明細書において示される請求項は本明細書において明示的に示されているかどうかにかかわらずあらゆる態様および例示を包含することを意図していることを理解されたい。

## 【 0 5 9 7 】

本明細書において引用した特許および出版物はすべてそれらの全体において参照により全て組み入れられる。

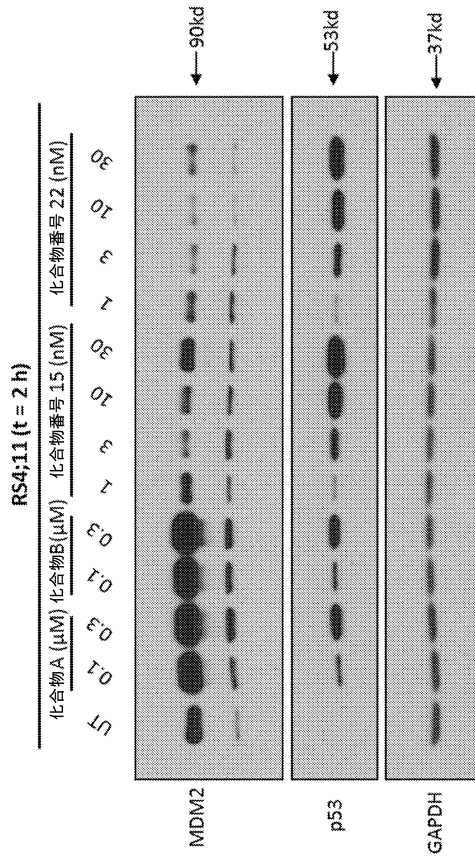
20

30

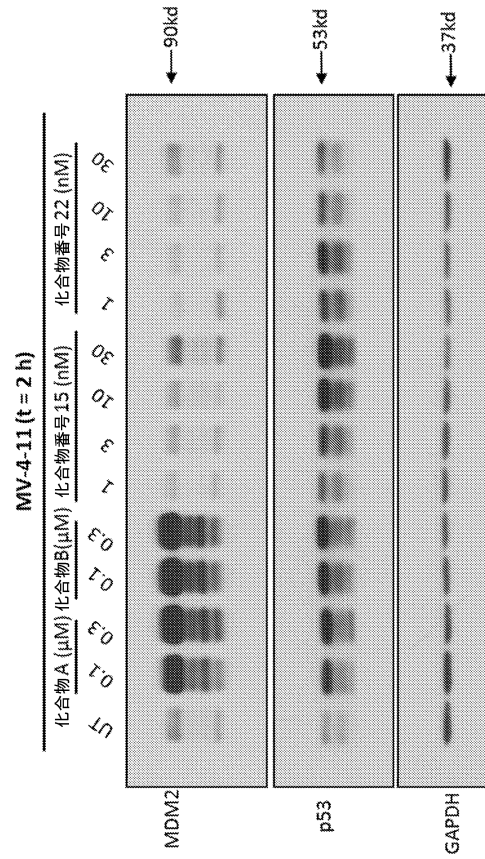
40

50

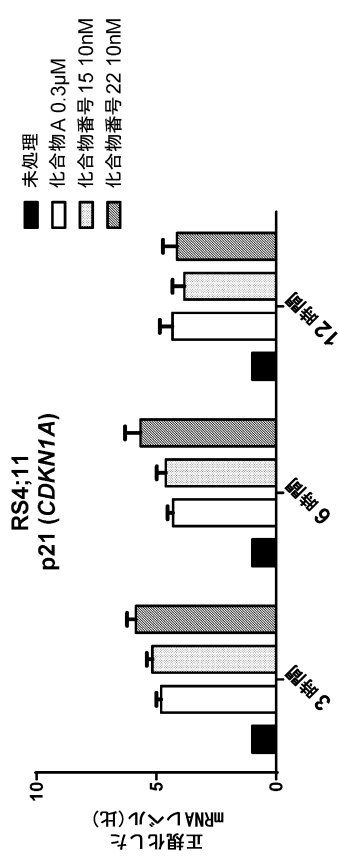
【図面】  
【図 1】



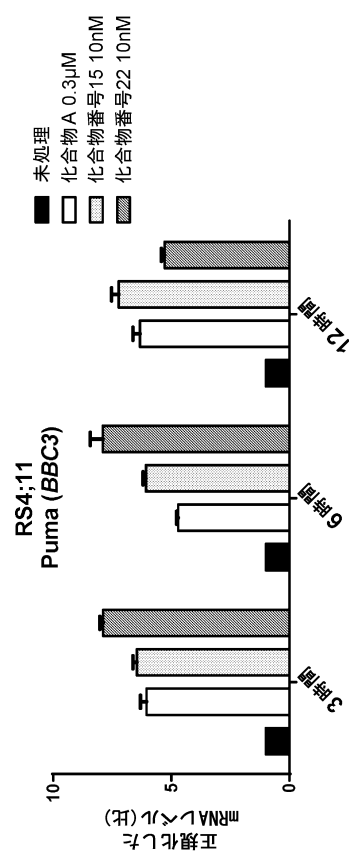
【図 2】



【図 3】



【図 4】



10

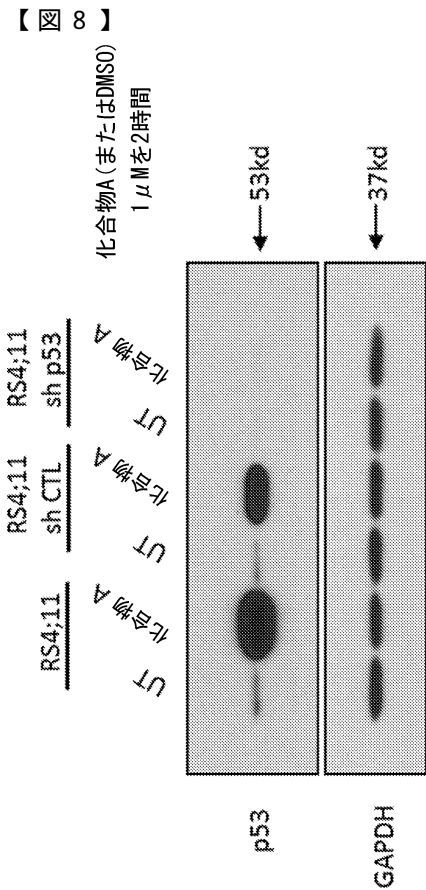
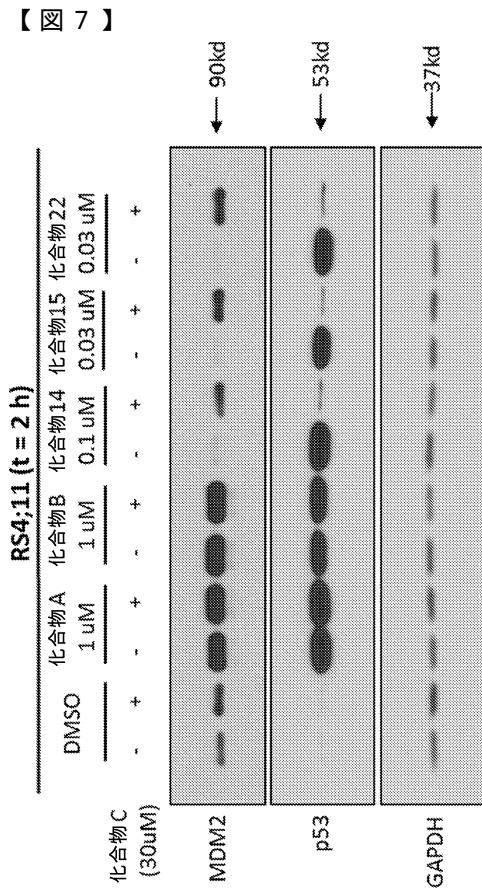
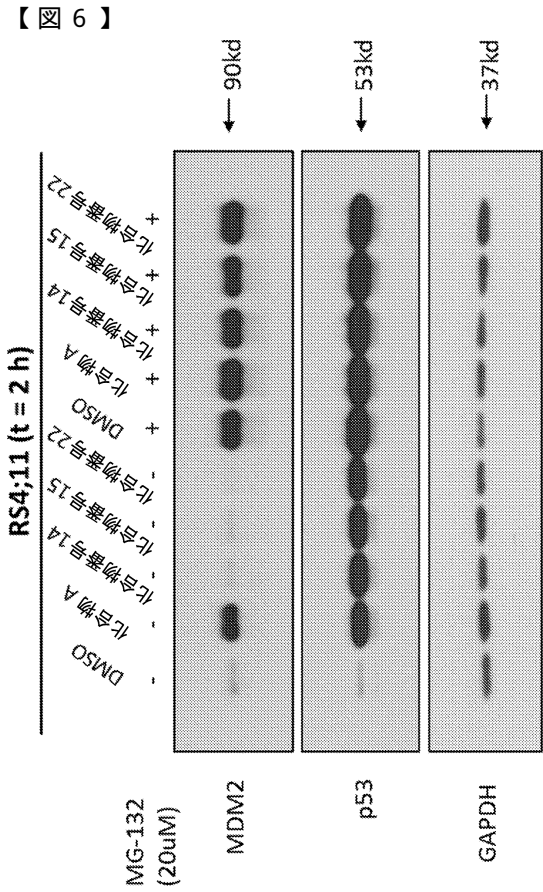
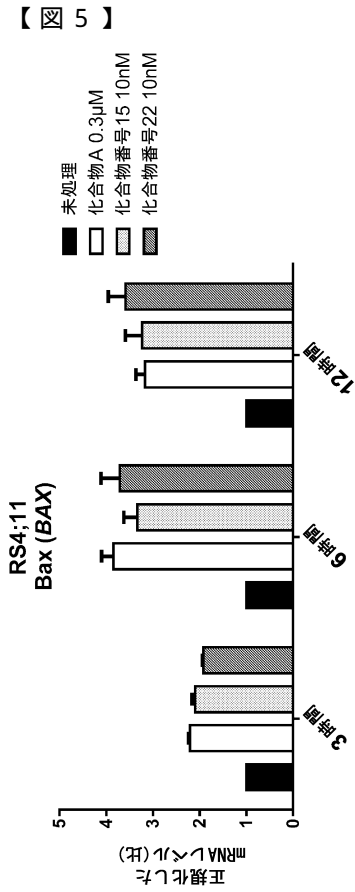
20

30

40

50





10

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

## F I

A 6 1 P	31/12	(2006.01)	A 6 1 P	31/12
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P	31/04
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/02
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00

## (33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

## (31)優先権主張番号 62/409,571

## (32)優先日 平成28年10月18日(2016.10.18)

## (33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

## (74)代理人 100142929

弁理士 井上 隆一

## (74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

## (74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

## (74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

## (74)代理人 100205707

弁理士 小寺 秀紀

## (74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

## (74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

## (72)発明者 ワン シャオメン

アメリカ合衆国 4 9 1 9 8 ミシガン州 スーペリア タウンシップ スターリング コート 3 3 3 6

## (72)発明者 リー ヤンビン

アメリカ合衆国 4 8 1 0 9 ミシガン州 アナーバー ヒューロン パークウェー 1 6 0 0 エヌシー  
ーアールシー/ビルディング 5 2 0 ルーム 1 2 4 5

## (72)発明者 ヤン ジウリン

アメリカ合衆国 4 8 1 0 5 ミシガン州 アナーバー レズリー サークル 2 4 2 4

## (72)発明者 アギラル アンジェロ

アメリカ合衆国 4 8 1 0 5 ミシガン州 アナーバー ストーン ロード 2 3 6 4

## (72)発明者 チョウ ビン

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ ズ チョン ジ ロード 5 5 5 シャンハイ インスティ  
チュート オブ マテリア メディカ ルーム 3 5 0 8

## (72)発明者 フー ジャンタオ

アメリカ合衆国 4 8 1 0 5 ミシガン州 アナーバー ウィスパーウッド ドライブ 3 0 0 5 アパ  
ートメント 2 8 0

## (72)発明者 スー フーミン

アメリカ合衆国 4 8 1 9 7 ミシガン州 イプシランティ インターナショナル ドライブ 3 1 1 1  
アパートメント 2 2 0 3 エー

## (72)発明者 レイ ローハン

アメリカ合衆国 4 8 1 0 5 ミシガン州 アナーバー グリーンブライヤー ブールバード 3 6 5 5  
アパートメント 1 3 9 ビー

## (72)発明者 ハン シン

アメリカ合衆国 4 8 1 0 5 ミシガン州 アナーバー アロウウッド トレイル 2 3 2 7

審査官 早川 裕之

---

特表 2014-513699 (JP, A)  
特表 2013-510828 (JP, A)  
特表 2015-510906 (JP, A)  
米国特許出願公開第 2016/0058872 (US, A1)  
米国特許出願公開第 2015/0291562 (US, A1)  
米国特許出願公開第 2015/0291611 (US, A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB 名)

C07D 401/14  
C07D 487/10  
C07D 417/14  
A61P 35/00  
A61P 37/06  
A61P 31/12  
A61P 31/04  
A61P 35/02  
A61K 45/00  
A61P 29/00  
Caplus/REGISTRY (STN)