

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-519476

(P2019-519476A)

(43) 公表日 令和1年7月11日 (2019.7.11)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 417/14 (2006.01)	C07D 417/14	4C063
A61K 47/66 (2017.01)	A61K 47/66	4C076
A61K 47/54 (2017.01)	A61K 47/54	4C084
A61K 47/60 (2017.01)	A61K 47/60	4C086
A61P 43/00 (2006.01)	A61P 43/00 111	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 192 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2018-554702 (P2018-554702)
 (86) (22) 出願日 平成29年4月21日 (2017.4.21)
 (85) 翻訳文提出日 平成30年12月14日 (2018.12.14)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2017/028950
 (87) 国際公開番号 W02017/185036
 (87) 国際公開日 平成29年10月26日 (2017.10.26)
 (31) 優先権主張番号 62/326,574
 (32) 優先日 平成28年4月22日 (2016.4.22)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 507183952
 ダナーファーバー キャンサー インステ
 イテュート, インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02
 215-5450, ボストン ブルックラ
 イン アヴェニュー 450
 (74) 代理人 110000796
 特許業務法人三枝国際特許事務所
 (72) 発明者 グレイ ナサニエル
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02
 215, ボストン ブルックライン アベ
 ニュー 450 シー/オー ダナーファ
 ーバー キャンサー インステイテュート
 , インコーポレイテッド

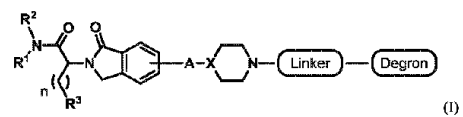
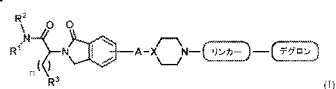
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 EGF Rの分解のための二官能性分子、及び使用方法

(57) 【要約】

本出願は、式 (I) の二官能性化合物：EGF R及び／又はその突然変異体のためのタンパク質分解誘導部として働く標的指向性リガンドを提供する。また本出願は、EGF R又はその突然変異体により調節される障害の治療において利用することができる、ユビキチンリガーゼ結合部とEGF R及び／又はその突然変異体に結合することが可能であるリガンドとを連結している二官能性化合物の使用によるEGF R及び／又はその突然変異体の標的指向化された分解のための方法を記載している。

【化1】



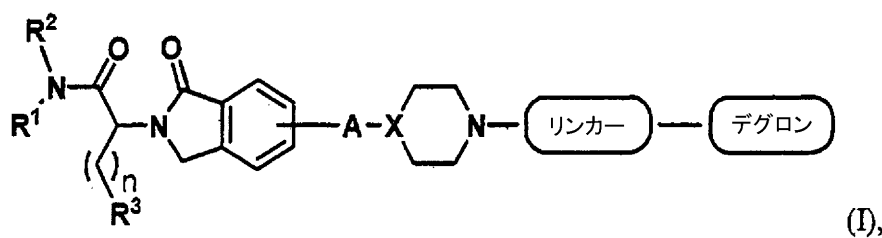
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

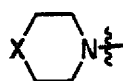
式：

【化 1】



10

(式中、
前記リンカーは、
【化 2】

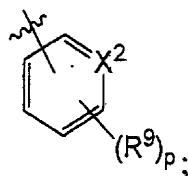


20

及び前記デグロンに共有結合する基であり、
前記デグロンは、ユビキチンリガーゼに結合することが可能であり、
A は、フェニル、又はピリジニルであり、
X は、CH、C ($C_1 \sim C_3$) アルキル、又は N であり、
 R^1 は、H、又は ($C_1 \sim C_3$) アルキルであり、
 R^2 は、($C_6 \sim C_{10}$) アリール、又は 1 個若しくは 2 個の 5 員環～7 員環と N、O 及び S から選択される 1 個～4 個のヘテロ原子とを含むヘテロアリールであり、該アリール及び該ヘテロアリールは、それぞれ 1 個以上の R^4 で任意に置換されており、
それぞれの R^4 は、独立して、($C_1 \sim C_4$) アルキル、($C_1 \sim C_4$) ハロアルキル、($C_1 \sim C_4$) アルコキシ、($C_1 \sim C_4$) ハロアルコキシ、ハロゲン、 NO_2 、OH、CN、C(O) R^6 、C(O)OR ^{6} 、C(O)NR ^{6} R ^{7} 、NR ^{6} R ^{7} 、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル、5 員環～7 員環と N、O 及び S から選択される 1 個～3 個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリル、($C_6 \sim C_{10}$) アリール、並びに 1 個又は 2 個の 5 員環～7 員環と N、O 及び S から選択される 1 個～4 個のヘテロ原子とを含むヘテロアリールから選択され、該アルキル、該シクロアルキル、該ヘテロシクリル、該アリール、及び該ヘテロアリールは、それぞれ 1 個以上の R^5 で任意に置換されており、
それぞれの R^5 は、独立して、($C_1 \sim C_4$) アルキル、($C_1 \sim C_4$) ハロアルキル、($C_1 \sim C_4$) アルコキシ、($C_1 \sim C_4$) ハロアルコキシ、ハロゲン、 NO_2 、OH、及び CN から選択され、
それぞれの R^6 は、独立して、H、又は ($C_1 \sim C_3$) アルキルであり、
それぞれの R^7 は、独立して、H、又は ($C_1 \sim C_3$) アルキルであり、
 R^3 は、($C_1 \sim C_3$) アルキル、又は、
【化 3】

30

40



であり、
 X^2 は、N、又は CR ^{8} であり、
 R^8 は、H、($C_1 \sim C_4$) アルキル、($C_1 \sim C_4$) ハロアルキル、($C_1 \sim C_4$) アルコキシ、($C_1 \sim C_4$) ハロアルコキシ、ハロゲン、 NO_2 、 NH_2 、OH、又は CN であり、

50

それぞれの R^9 は、独立して、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルコキシ、ハロゲン、 NO_2 、 NH_2 、 OH 、及び CN から選択され、
 n は、0、又は1であり、かつ、
 p は、0、1、2、又は3である) の二官能性化合物、若しくはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、立体異性体、又は薬学的に許容可能な塩。

【請求項3】

X は、 N である、請求項1に記載の二官能性化合物。

【請求項4】

A は、フェニルである、請求項1又は2に記載の二官能性化合物。

10

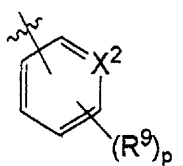
【請求項5】

n は、0である、請求項1～4のいずれか一項に記載の二官能性化合物。

【請求項6】

R^3 は、

【化4】



20

である、請求項1～5のいずれか一項に記載の二官能性化合物。

【請求項7】

X^2 は、 CH である、請求項1～6のいずれか一項に記載の二官能性化合物。

【請求項8】

R^1 は、 H である、請求項1～7のいずれか一項に記載の二官能性化合物。

【請求項9】

R^2 は、1個又は2個の5員環～7員環と N 、 O 、及び S から選択される1個～4個のヘテロ原子とを含むヘテロアリールであり、該ヘテロアリールは、1個以上の R^4 で任意に置換されている、請求項1～8のいずれか一項に記載の二官能性化合物。

【請求項10】

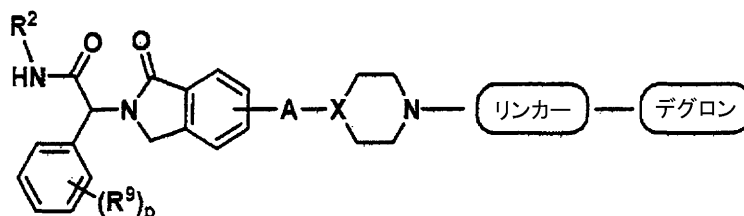
30

R^2 は、チアゾールである、請求項1～9のいずれか一項に記載の二官能性化合物。

【請求項11】

前記化合物は、式：

【化5】



40

(式中、前記リンカー、前記デグロン、 R^2 、 R^9 、 p 、 X 、及び A は、請求項1に記載されるとおりである) の化合物、若しくはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、立体異性体、又は薬学的に許容可能な塩である、請求項1に記載の二官能性化合物。

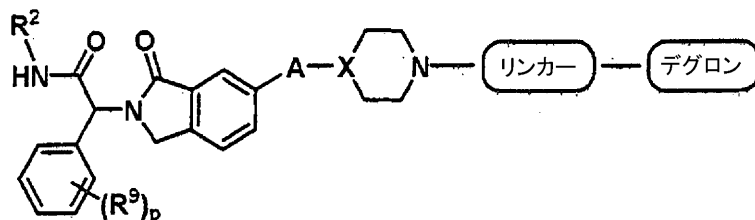
【請求項12】

X は、 N である、請求項11に記載の二官能性化合物。

【請求項13】

前記化合物は、式：

【化 6】



(式中、前記リンカー、前記デグロン、 R^2 、 R^9 、 p 、 X 、及び A は、請求項 1 に記載されたとおりである) の化合物、若しくはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、立体異性体、又は薬学的に許容可能な塩である、請求項 1 に記載の二官能性化合物。

10

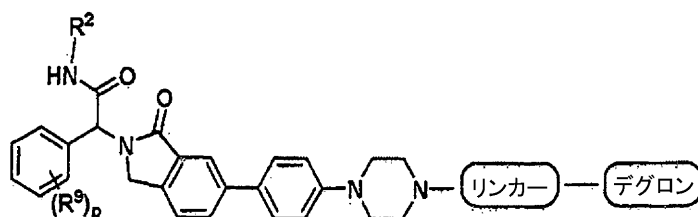
【請求項 1 4】

X は、 N である、請求項 1 3 に記載の二官能性化合物。

【請求項 1 5】

前記化合物は、式：

【化 7】



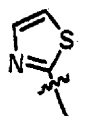
20

(式中、前記リンカー、前記デグロン、 R^2 、 R^9 、及び p は、請求項 1 に記載されたとおりである) の化合物、若しくはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、立体異性体、又は薬学的に許容可能な塩である、請求項 1 に記載の二官能性化合物。

【請求項 1 6】

R^2 は、

【化 8】



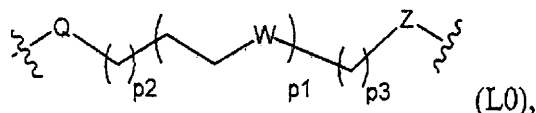
30

である、請求項 1 に記載の二官能性化合物。

【請求項 1 7】

前記リンカーは、式 L 0：

【化 9】



40

(式中、

p_1 は、0 ~ 12 から選択される整数であり、

p_2 は、0 ~ 12 から選択される整数であり、

p_3 は、0 ~ 6 から選択される整数であり、

それぞれの W は、独立して、存在しない、 CH_2 、 O 、 S 、 NH 、又は NR^{10} であり、

Z は、存在しない、 CH_2 、 O 、 NH 、 NR^{10} 、 $C(O)(CH_2)_{0 \sim 3}$ 、又は $NH C(O)(CH_2)_{0 \sim 3}$ であり、

それぞれの R^{10} は、独立して、 H 、又は $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、かつ、

50

Qは、存在しない、又は $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ である）のリンカー、又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、若しくは立体異性体であり、
前記リンカーは、Qの隣の

【化10】



を介してデグロンに共有結合されており、かつZの隣の
【化11】



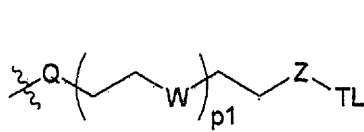
10

を介して標的指向性リガンドに共有結合されている、請求項1～16のいずれか一項に記載の二官能性化合物。

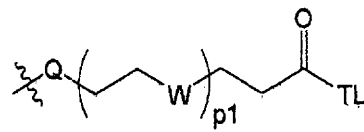
【請求項18】

前記リンカーは、

【化12】

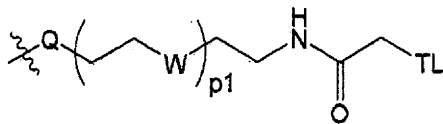


L1

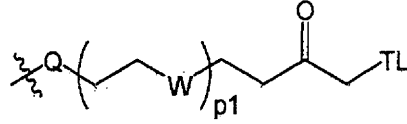


L2

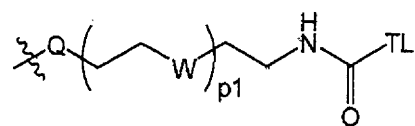
20



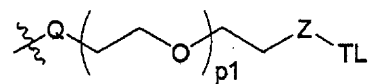
L3



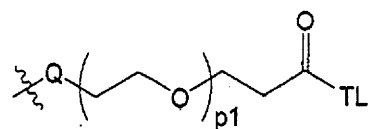
L4



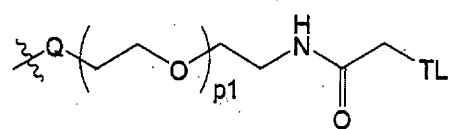
L5



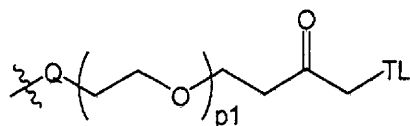
L6



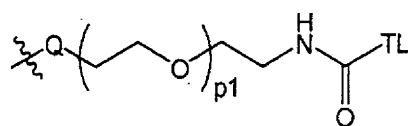
L7



L8

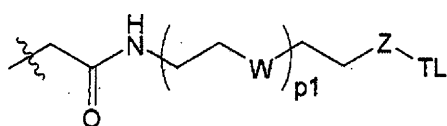


L9

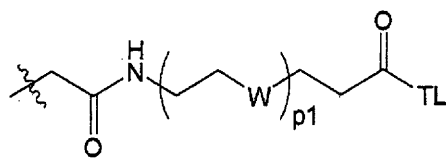


L10

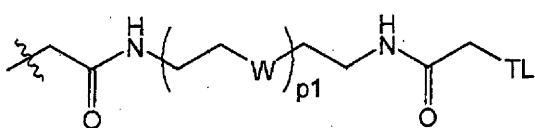
10



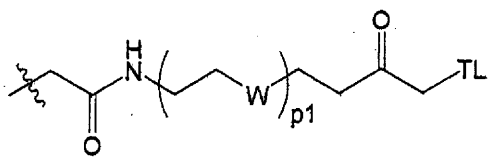
L11



L12

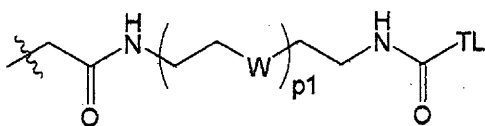


L13

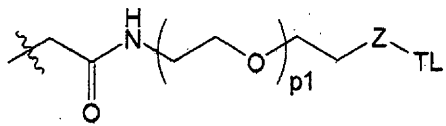


L14

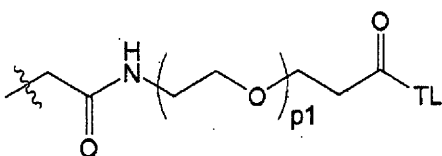
20



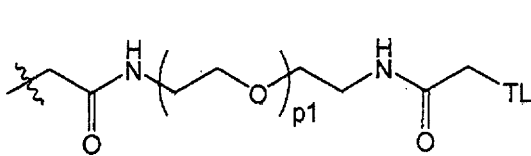
L15



L16

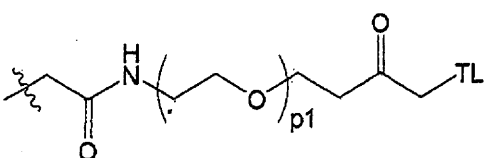


L17

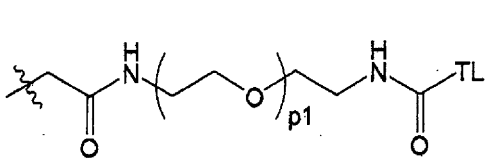


L18

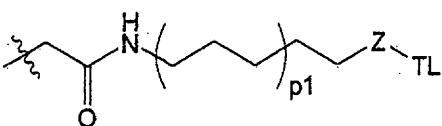
30



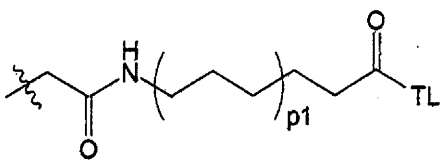
L19



L20

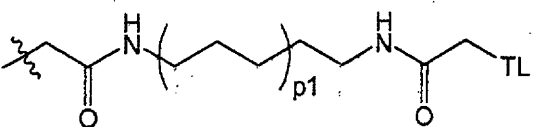


L21

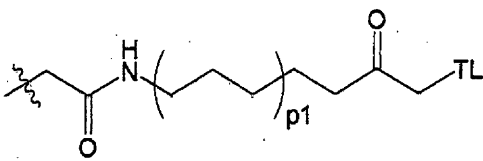


L22

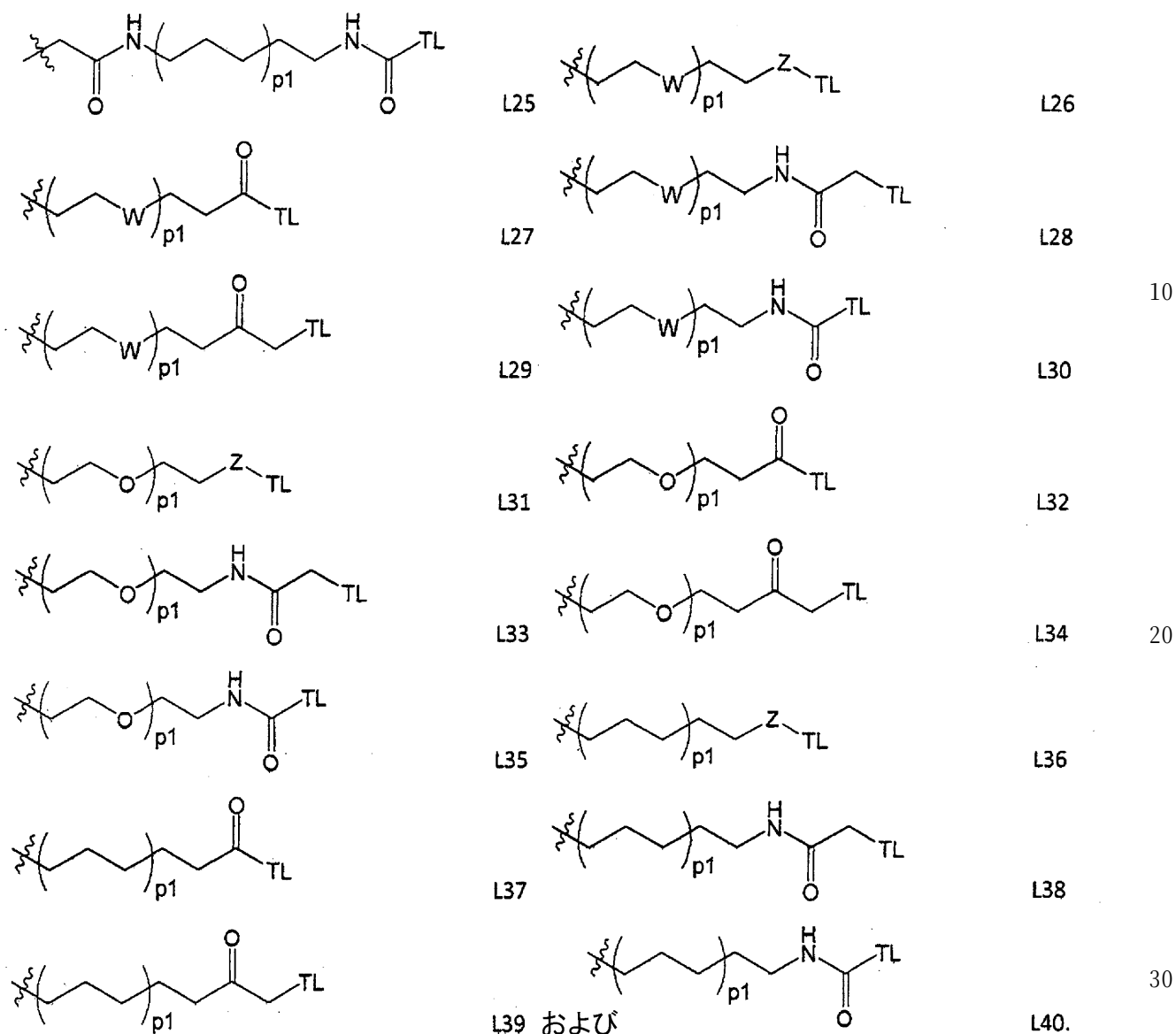
40



L23



L24

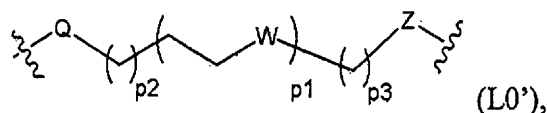


から選択される、請求項 17 に記載の二官能性化合物。

【請求項 19】

前記リンカーは、式 L0' :

【化 13】



40

(式中、

p1 は、0 ~ 12 から選択される整数であり、

p2 は、0 ~ 12 から選択される整数であり、

p3 は、0 ~ 6 から選択される整数であり、

それぞれの W は、独立して、存在しない、CH₂、O、S、NH、又は NR¹⁰ であり、

Z は、存在しない、CH₂、O、NH、NR¹⁰、C(O)(CH₂)_{0~3}、又は NH

C(O)(CH₂)_{0~3} であり、

それぞれの R¹⁰ は、独立して、H、又は C₁ ~ C₃ アルキルであり、かつ、

50

Q は、複素環である) のリンカー、又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、若しくは立体異性体であり、前記リンカーは、Q の隣の

【化 1 4】



を介してデグロンに共有結合されており、かつ Z の隣の

【化 1 5】



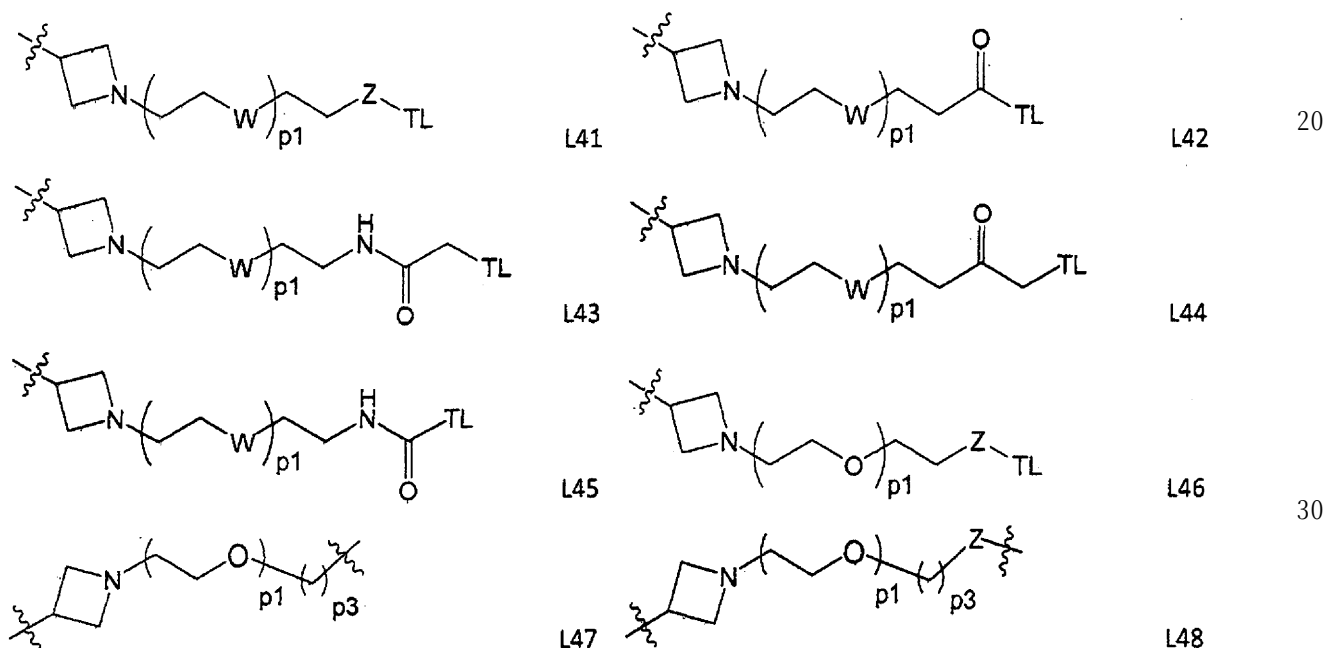
10

を介して標的指向性リガンドに共有結合されている、請求項 1 ～ 1 6 のいずれか一項に記載の二官能性化合物。

【請求項 2 0】

前記リンカーは、

【化 1 6】



20

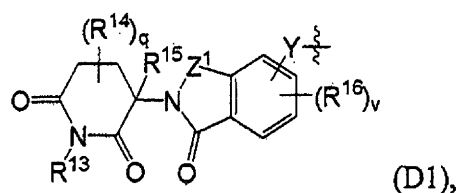
30

から選択される、請求項 1 9 に記載の二官能性化合物。

【請求項 2 1】

前記デグロンは、式 D 1 :

【化 1 7】



40

(式中、

Y は、結合、 $(CH_2)_{1 \sim 6}$ 、 $(CH_2)_{0 \sim 6}-O$ 、 $(CH_2)_{0 \sim 6}-C(O)N$
 R^{11} 、 $(CH_2)_{0 \sim 6}-NR^{11}C(O)$ 、 $(CH_2)_{0 \sim 6}-NH$ 、又は $(CH_2)_{0 \sim 6}-NR^{12}$ であり、

Z¹ は、 $C(O)$ 、又は $C(R^{13})_2$ であり、

R^{11} は、H、又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

50

R^{12} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は $C(O) - C_1 \sim C_6$ アルキルであり、
 それぞれの R^{13} は、独立して、H、又は $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、
 それぞれの R^{14} は、独立して、 $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、
 R^{15} は、H、重水素、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、F、又は Cl であり、
 それぞれの R^{16} は、独立して、ハロゲン、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシであり、
 q は、0、1、又は 2 であり、かつ、
 v は、0、1、2、又は 3 である) のデグロン、又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、若しくは立体異性体であり、
 前記デグロンは、

10



を介してリンカーに共有結合されている、請求項 1 に記載の二官能性化合物。

【請求項 22】

Z^1 は、 $C(O)$ である、請求項 21 に記載の二官能性化合物。

【請求項 23】

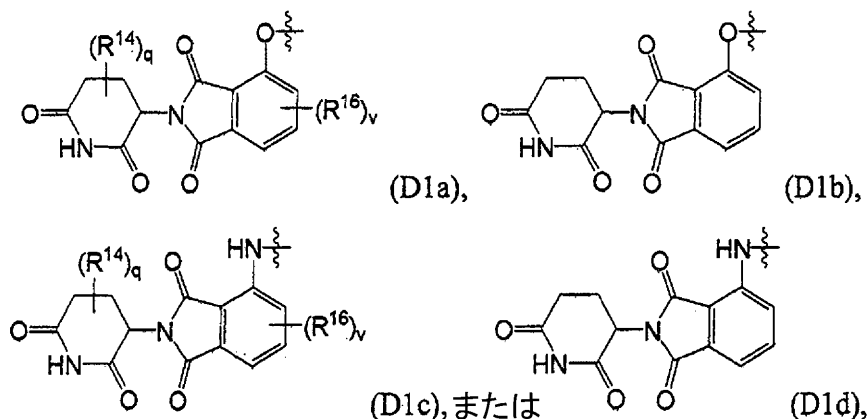
Y は、結合である、請求項 21 又は 22 に記載の二官能性化合物。

【請求項 24】

20

前記デグロンは、式 D1a、式 D1b、式 D1c、又は式 D1d：

【化 19】



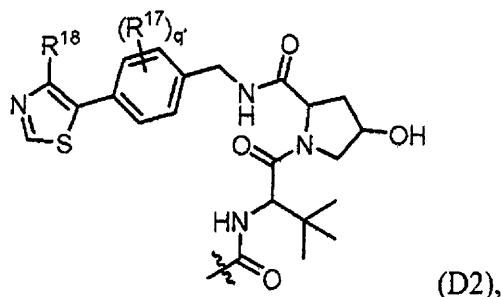
30

のデグロンである、請求項 21 ~ 23 のいずれか一項に記載の二官能性化合物。

【請求項 25】

前記デグロンは、式 D2：

【化 20】



40

(式中、
 それぞれの R^{17} は、独立して、 $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、

50

q' は、0、1、2、3、又は4であり、かつ、
 R^{18} は、H、又は $C_1 \sim C_3$ アルキルである) のデグロン、又はそのエナンチオマー、
 ジアステレオマー、若しくは立体異性体であり、
 前記デグロンは、
 【化21】



を介してリンカーに共有結合されている、請求項1に記載の二官能性化合物。

【請求項26】

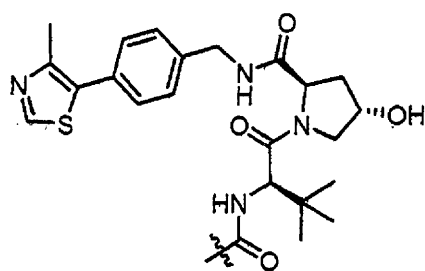
10

R^{18} は、メチルである、請求項25に記載の二官能性化合物。

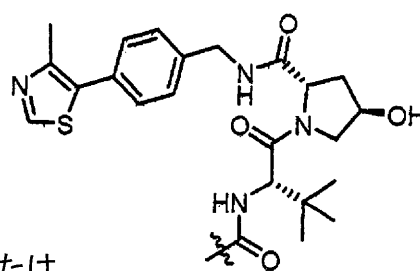
【請求項27】

前記デグロンは、式D2a又は式D2b：

【化22】



(D2a)または



(D2b).

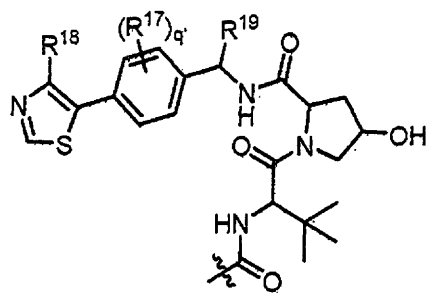
20

のデグロンである、請求項25に記載の二官能性化合物。

【請求項28】

前記デグロンは、式D3：

【化23】



(D3),

30

(式中、
 それぞれの R^{17} は、独立して、 $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、
 q' は、0、1、2、3、又は4であり、
 R^{18} は、H、又は $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、かつ、
 R^{19} は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである) のデグロン、又はそのエナンチオマー、ジアステ
 レオマー、若しくは立体異性体であり、
 前記デグロンは、
 【化24】



を介して別の部分（例えば、化合物、又はリンカー）に共有結合されている、請求項1に
 記載の二官能性化合物。

【請求項29】

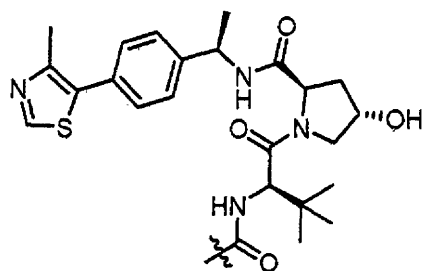
R^{19} は、メチルである、請求項28に記載の二官能性化合物。

50

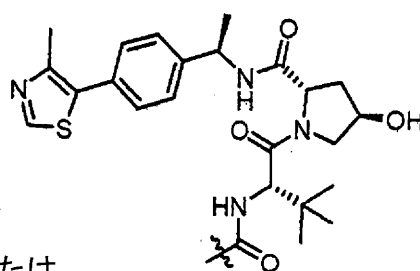
【請求項 30】

前記デグロンは、式 D 3 a 又は式 D 3 b :

【化 25】



(D3a)または



(D3b).

10

のデグロンである、請求項 28 に記載の二官能性化合物。

【請求項 31】

治療的有効量の請求項 1～30 のいずれか一項に記載の二官能性化合物、又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、立体異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩と薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物。

【請求項 32】

キナーゼの量を調節する方法であって、それを必要とする被験体に、有効量の請求項 1～30 のいずれか一項に記載の二官能性化合物を投与することを含む、方法。

20

【請求項 33】

上皮成長因子受容体 (EGFR) 及び／又はその突然変異体の量を調節する方法であって、それを必要とする被験体に、有効量の請求項 1～30 のいずれか一項に記載の二官能性化合物を投与することを含む、方法。

【請求項 34】

キナーゼを阻害する方法であって、それを必要とする被験体に、有効量の請求項 1～30 のいずれか一項に記載の二官能性化合物を投与することを含む、方法。

【請求項 35】

上皮成長因子受容体 (EGFR) を阻害する方法であって、それを必要とする被験体に、有効量の請求項 1～30 のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

30

【請求項 36】

前記二官能性化合物は、EGFR 二量体形成を抑制する、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 37】

疾患を治療又は予防する方法であって、それを必要とする被験体に、有効量の請求項 1～30 のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

【請求項 38】

前記疾患は、癌又は増殖性疾患である、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 39】

前記癌は、肺癌、結腸癌、乳癌、前立腺癌、肝臓癌、膵癌、脳癌、腎癌、卵巣癌、胃癌、皮膚癌、骨癌、胃部癌、乳癌、膵臓癌、神経膠腫、神経膠芽腫、肝細胞癌、乳頭状腎癌、頭頸部扁平上皮癌、白血病、リンパ腫、骨髄腫、又は固形腫瘍である、請求項 38 に記載の方法。

40

【請求項 40】

前記疾患は、炎症、関節炎、関節リウマチ、脊椎関節症、痛風関節炎、骨関節炎、若年性関節炎、及び他の関節炎状態、全身性エリテマトーデス (SLE)、皮膚関連の状態、乾癬、湿疹、熱傷、皮膚炎、神経炎症、アレルギー、疼痛、神経障害性疼痛、発熱、肺障害、肺炎症、成人呼吸促迫症候群、肺サルコイドーシス、喘息、珪肺症、慢性肺炎症性疾患、及び慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、心血管疾患、動脈硬化症、心筋梗塞 (心筋梗塞後適応症を含む)、血栓症、鬱血性心不全、心臓再灌流傷害、並びに高血圧及び／又は心不全に関連する合併症、例えば脈管器管障害、再狭窄、心筋症、虚血性脳卒中及び出血性

50

脳卒中を含む脳卒中、再灌流傷害、腎臓再灌流傷害、脳卒中及び脳虚血を含む虚血、並びに心臓／冠動脈バイパス術により生ずる虚血、神経変性障害、肝疾患及び腎炎、胃腸状態、炎症性腸疾患、クローン病、胃炎、過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、潰瘍性疾患、胃潰瘍、ウイルス感染症及び細菌感染症、敗血症、敗血症性ショック、グラム陰性敗血症、マラリア、髄膜炎、H I V感染症、日和見感染症、感染症若しくは悪性腫瘍に続発する悪液質、後天性免疫不全症候群（A I D S）に続発する悪液質、A I D S、A R C（A I D S関連症候群）、肺炎、ヘルペスウイルス、感染症による筋肉痛、インフルエンザ、自己免疫疾患、移植片対宿主反応及び同種移植片拒絶、骨吸収疾患の処置、骨粗鬆症、多発性硬化症、癌、白血病、リンパ腫、結腸直腸癌、脳癌、骨癌、上皮細胞由来新生物（上皮癌）、基底細胞癌、腺癌、胃腸癌、口唇癌、口腔癌、食道癌、小腸癌、胃癌、結腸癌、肝臓癌、膀胱癌、膵癌、卵巣癌、子宮頸癌、肺癌、乳癌、皮膚癌、扁平上皮癌及び／又は基底細胞癌、前立腺癌、腎細胞癌、並びに全身の上皮細胞を冒すその他の既知の癌、慢性骨髓性白血病（C M L）、急性骨髓白血病（A M L）及び急性前骨髓球性白血病（A P L）、新生物を含む血管新生、転移、中枢神経系障害、炎症性要素若しくはアポトーシス性要素を有する中枢神経系障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、脊髄損傷、並びに末梢神経障害、又はB細胞リンパ腫である、請求項37に記載の方法。

10

【請求項41】

E G F Rが関与する疾患を治療又は予防するための医薬の製造において使用するための、請求項1～30のいずれか一項に記載の二官能性化合物。

20

【請求項42】

E G F Rが関与する疾患の治療又は予防において使用するための、請求項1～30のいずれか一項に記載の二官能性化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

政府支援

本発明は、米国国立衛生研究所によって授与された助成金番号P 0 1 C A 1 5 4 3 0 3による政府の支援を受けてなされたものである。合衆国政府は本発明における一定の権利を有し得る。

30

【0002】

関連発明の記載

本出願は、2016年4月22日付で出願された米国仮特許出願第62／326, 574号の利益を主張する。この出願の全体は、あらゆる目的で引用することにより本明細書の一部をなす。

【背景技術】

【0003】

ユビキチン-プロテアソーム経路（U P P）は、タンパク質を制御するとともに、ミスフォールドしたタンパク質又は異常なタンパク質を分解する重要な経路である。U P Pは、多様な細胞プロセスの中核を成し、それに欠陥があるか又はそのバランスが崩れると、様々な疾患の発病が起こる。ユビキチンの特異的なタンパク質基質への共有結合は、E 3ユビキチンリガーゼの作用により達成される。これらのリガーゼは、500種を超える種々のタンパク質を含み、それらのE 3機能的活性の構造要素により定義される多くのクラスに分類される。例えば、セレブロン（C R B N）は、損傷を受けたD N A結合タンパク質1と相互作用し、キュリン4と共にE 3ユビキチンリガーゼ複合体を形成し、その中でC R B Nにより認識されるタンパク質がユビキチン化され、プロテアソームにより分解される。様々な免疫調節薬（I M i D）、例えばサリドマイド及びレナリドマイドはC R B Nに結合し、正常な細胞機能の維持に関与するタンパク質因子のユビキチン化及び分解におけるC R B Nの役割を調節する。

40

【0004】

50

治療的介入のためにユビキチン-プロテアソーム経路を利用することは、科学界から大きな関心を集めている。Gosinkらによる表題「Redirecting the Specificity of Ubiquitination by Modifying Ubiquitin-Conjugating Enzymes」の出版物（非特許文献1）により、操作されたペプチドが、細胞内タンパク質へのユビキチン化を選択的に指令することができるということの *in vitro* での概念実証が示された。Nawazらによる表題「Proteasome-Dependent Degradation of the Human Estrogen Receptor」の出版物（非特許文献2）は、ユビキチン-プロテアソーム経路のための標的としてのER分解を記載している。Zhouらによる表題「Harnessing the Ubiquitination Machinery to Target the Degradation of Specific Cellular Proteins」の出版物（非特許文献3）により、哺乳動物細胞及び酵母細胞におけるユビキチン化の指令を可能にする操作された受容体の実証された。

10

【0005】

1999年に出版され、Proteinex, Inc.社に譲渡された発明の名称「Controlling Protein Levels in Eucaryotic Organisms」の特許文献1は、ユビキチン化認識エレメント及び標的タンパク質認識エレメントを包含する分子のユビキチン化を初めて開示した特許であると思われる。

【0006】

発明の名称「Proteolysis Targeting Chimeric Pharmaceutical」の特許文献2は、2000年9月にDeshalesらにより出版され、2006年5月に特許が付与された。Sakamotoらによる表題「Protacs: Chimeric Molecules That Target Proteins to the Skp1-Cullin-F Box Complex for Ubiquitination and Degradation」の出版物（非特許文献4）は、F-ボックスタンパク質β-TRCPに結合可能なペプチドに連結されたMAP-AP-2の小分子バインダーからなる「PROTAC」を記載しており、その開示は、対応の特許文献2でも提供されている。Sakamotoらによる表題「Development of Protacs to Target Cancer-Promoting Proteins for Ubiquitination and Degradation」の出版物（非特許文献5）は、MAP-AP-2を分解する代わりにエストロゲン受容体及びアンドロゲン受容体を分解する類似のPROTAC（PROTAC2）を記載している。Schneeklothらによる表題「Chemical Genetic Control of Protein Levels: Selective *in vivo* Targeted Degradation」の出版物（非特許文献6）は、FK506結合タンパク質（FKBP12）を標的とする類似の分解作用物質（PROTAC3）を記載し、PROTAC2及びPROTAC3の両方がそれらのそれぞれの標的に作用することを、緑色蛍光タンパク質（GFP）イメージングを使用して示している。Schneeklothらによる表題「Chemical Approaches to Controlling Intracellular Protein Degradation」の出版物（非特許文献7）により、当時のその分野の状況が記載された。Schneeklothらによる表題「Targeted Intracellular Protein Degradation Induced by a Small Molecule: En Route to Chemical Proteomics」の出版物（非特許文献8）は、アンドロゲン受容体及びユビキチンE3リガーゼと同時に結合することにより *in vivo* でアンドロゲン受容体を分解するPEGにより連結された2つの小分子からなる分解作用物質を記載している。Crewsらによる発明の名称「Compounds Useful for Promoting Protein Degradation and Methods Using Same」の特許文献3は、リンカーに共有結合されたタンパク質分解部分を含む化合物であって、その化合物のClogPが1.5以上である化合物を記載している。Buckleyらによる表題「Small-Molecule Control of Intracellular Protein Levels through Modulation of the Ubiquitin Proteasome System」のレビュー（非特許文献9）は、様々な出版物を記載している。Arvinas Inc.社に譲渡された発明の名称「Imide Based Modulators of Proteolysis and Associated methods of Use」の特許文献4は、セレブロンをE3リガーゼタンパク質として利用するためのサリドマイドを含む分解化合物の使用を記載している。Luらによる表題「Hijacking the E3 Ubiquitin Ligase Cereblon to Efficiently Target Brd4」の出版物（非特許文献10）は、BRD4の分解のために有用なサリドマイド系分解化合物を記載している。更なる出版物は、表題「Catalytic *in vivo* Protein Knockdown by Small-Molecule Protacs」のBondeson et al.（非特許文献11

20

30

40

50

）、表題「Small-Molecule-Mediated Degradation of the Androgen Receptor through Hydrophobic Tagging」のGustafson et al.（非特許文献12）、表題「Targeting the Von Hippel-Lindau E3 Ubiquitin Ligase Using Small Molecules to Disrupt the Vhl/Hif-1 α Interaction」のBuckley et al.（非特許文献13）、Arvinas Inc.社に譲渡された発明の名称「Imide Based Modulators of Proteolysis and Associated Methods of Use」の特許文献5、Arvinas Inc.社に譲渡された発明の名称「Estrogen-related Receptor Alpha Based PROTAC Compounds and Associated Methods of Use」の特許文献6、イェール大学、GlaxoSmithKline社、及びケンブリッジ大学のケンブリッジエンタープライズリミテッドに譲渡された発明の名称「Compounds and Methods for the Enhanced Degradation of Targeted Proteins & Other Polypeptides by an E3 Ubiquitin Ligase」の特許文献7、表題「Modular Protac Design for the Degradation of Oncogenic Bcr-Abl」のLai et al.（非特許文献14）、並びに表題「Small-Molecule Protacs: New Approaches to Protein Degradation」のTouret et al.（非特許文献15）を含む。特許文献8、特許文献9、特許文献10、特許文献11、特許文献12、特許文献13、特許文献12、特許文献14、特許文献15、及び特許文献16も参照。

【0007】

サリドマイドがセレブロンに結合することは、2010年に発見され、報告された（表題「Identification of a Primary Target of Thalidomide Teratogenicity」のIto et al.（非特許文献16）、及び表題「Structure of the Ddb1-Crbn E3 Ubiquitin Ligase in Complex with Thalidomide」のFischer et al.（非特許文献17）を参照）。またItoらにより、レチノイン酸結合タンパク質を分解するためにE3ユビキチンリガーゼを利用するペプチドに連結された小分子が記載された（表題「Protein Knockdown Using Methyl Bestatin-Ligand Hybrid Molecules: Design and Synthesis of Inducers of Ubiquitination-Mediated Degradation of Cellular Retinoic Acid-Binding Proteins」の非特許文献18を参照）。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【特許文献1】米国特許第6,306,663号

【特許文献2】米国特許第7,041,298号

【特許文献3】国際公開第2013/170147号

【特許文献4】国際公開第2015/160845号

【特許文献5】米国特許出願公開第2016/0058872号

【特許文献6】米国特許出願公開第2016/0045607号

【特許文献7】米国特許出願公開第2014/0356322号

【特許文献8】米国特許出願公開第2016/0176916号

【特許文献9】米国特許出願公開第2016/0235730号

【特許文献10】米国特許出願公開第2016/0235731号

【特許文献11】米国特許出願公開第2016/0243247号

【特許文献12】国際公開第2016/105518号

【特許文献13】国際公開第2016/077380号

【特許文献14】国際公開第2016/077375号

【特許文献15】国際公開第2017/007612号

【特許文献16】国際公開第2017/024317号

【非特許文献】

【0009】

【非特許文献1】Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1995, 92, 9117-9121

【非特許文献2】Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 1999, 96, 1858-1862

【非特許文献3】Mol. Cell 2000, 6, 751-756

【非特許文献4】Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2001, 98, 8554-8559

- 【非特許文献 5】Mol. Cell. Proteomics 2003, 2, 1350-1358
 【非特許文献 6】J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 3748-3754
 【非特許文献 7】ChemBioChem 2005, 6, 40-46
 【非特許文献 8】Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008, 18, 5904-5908
 【非特許文献 9】Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2014, 53, 2312-2330
 【非特許文献 10】Chem. Biol. 2015, 22, 755-763
 【非特許文献 11】Nat. Chem. Biol. 2015, 11, 611-617
 【非特許文献 12】Angewandte Chemie, International Edition in English 2015, 54, 9659-9662
 【非特許文献 13】J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 4465-4468
 【非特許文献 14】Angewandte Chemie, International Edition in English 2016, 55, 807-810
 【非特許文献 15】Angew. Chem. Int. Ed. 2016, 55, 1966-1973
 【非特許文献 16】Science 2010, 327, 1345-1350
 【非特許文献 17】Nature 2014, 512, 49-53
 【非特許文献 18】J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 5820-5826

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

本発明の課題は、キナーゼ媒介障害を含む重篤な疾患の治療のための二官能性 (bifunctional: 二機能性) 化合物及び組成物を提供することである。

20

【課題を解決するための手段】

【0011】

本出願は、分解のために標的タンパク質を E3 ユビキチンリガーゼに動員する機能を有する新規の二官能性化合物、並びにその製造方法及び使用を提供する。上記二官能性化合物は、式 X:

【化 1】



30

(式中、

上記標的指向性リガンドは、標的タンパク質、例えば EGF R 及び／又は突然変異 EGF R に結合することが可能であり、

上記リンカーは、上記標的指向性リガンド及び上記デグロンに共有結合する基であり、かつ、

上記デグロンは、ユビキチンリガーゼ、例えば E3 ユビキチンリガーゼに結合することが可能である) の化合物である。

【0012】

1つの実施の形態においては、上記 E3 ユビキチンリガーゼは、セレブロンである。

【0013】

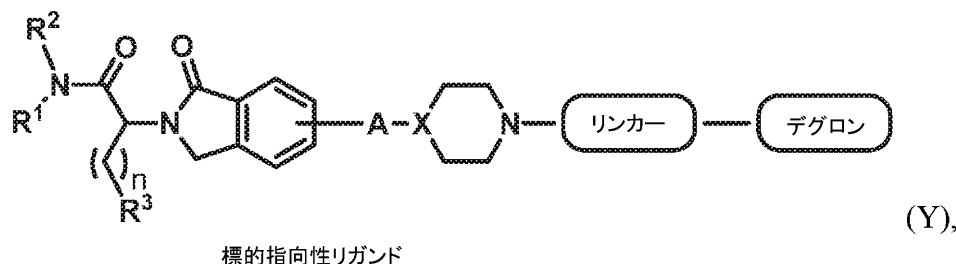
また本出願は、E3 ユビキチンリガーゼ結合部と標的タンパク質に結合するリガンドとを連結している二官能性化合物を含む二官能性化合物の使用によるタンパク質の標的指向化された分解を提供する。

40

【0014】

また本出願は、任意に薬学的に許容可能な担体中の、式 Y:

【化 2】



(式中、

10

A は、フェニル、又はピリジニルであり、

X は、CH、C (C₁ ~ C₃) アルキル、又は N であり、

R¹ は、H、又は (C₁ ~ C₃) アルキルであり、

R² は、(C₆ ~ C₁₀) アリール、又は 1 個若しくは 2 個の 5 員環 ~ 7 員環と N、O 及び S から選択される 1 個 ~ 4 個のヘテロ原子とを含むヘテロアリールであり、該アリール及び該ヘテロアリールは、それぞれ 1 個以上の R⁴ で任意に置換されており、

それぞれの R⁴ は、独立して、(C₁ ~ C₄) アルキル、(C₁ ~ C₄) ハロアルキル、

(C₁ ~ C₄) アルコキシ、(C₁ ~ C₄) ハロアルコキシ、ハロゲン、NO₂、OH、

CN、C(O)R⁶、C(O)OR⁶、C(O)NR⁶R⁷、NR⁶R⁷、(C₃ ~ C₇)

シクロアルキル、5 員環 ~ 7 員環と N、O 及び S から選択される 1 個 ~ 3 個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリル、(C₆ ~ C₁₀) アリール、並びに 1 個若しくは 2 個の 5 員環 ~ 7 員環と N、O 及び S から選択される 1 個 ~ 4 個のヘテロ原子とを含むヘテロアリールから選択され、該アルキル、該シクロアルキル、該ヘテロシクリル、該アリール、及び

該ヘテロアリールは、それぞれ 1 個以上の R⁵ で任意に置換されており、

それぞれの R⁵ は、独立して、(C₁ ~ C₄) アルキル、(C₁ ~ C₄) ハロアルキル、

(C₁ ~ C₄) アルコキシ、(C₁ ~ C₄) ハロアルコキシ、ハロゲン、NO₂、OH、

及び CN から選択され、

それぞれの R⁶ は、独立して、H、又は (C₁ ~ C₃) アルキルであり、

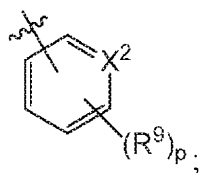
それぞれの R⁷ は、独立して、H、又は (C₁ ~ C₃) アルキルであり、

R³ は、(C₁ ~ C₃) アルキル、又は、

20

30

【化 3】



であり、

X² は、N、又は CR⁸ であり、

R⁸ は、H、(C₁ ~ C₄) アルキル、(C₁ ~ C₄) ハロアルキル、(C₁ ~ C₄) アルコキシ、(C₁ ~ C₄) ハロアルコキシ、ハロゲン、NO₂、NH₂、OH、又は CN であり、

それぞれの R⁹ は、独立して、(C₁ ~ C₄) アルキル、(C₁ ~ C₄) ハロアルキル、

(C₁ ~ C₄) アルコキシ、(C₁ ~ C₄) ハロアルコキシ、ハロゲン、NO₂、NH₂

、OH、及び CN から選択され、

n は、0、又は 1 であり、かつ、

p は、0、1、2、又は 3 であり、

上記リンカーは、

40

【化 4】



及び上記デグロンに共有結合する基であり、
 上記デグロンは、ユビキチンリガーゼに結合することが可能であり、かつ、
 上記標的指向性リガンドは、E G F R又は突然変異E G F Rに結合することが可能である
)の二官能性化合物、又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、立体異性体、若しくは
 薬学的に許容可能な塩を記載している。

【0015】

10

1つの実施の形態においては、上記E3ユビキチンリガーゼは、セレブロンである。

【0016】

1つの実施の形態においては、上記標的指向性リガンドは、E G F Rに結合することが
 可能である。

【0017】

1つの実施の形態においては、上記標的指向性リガンドは、突然変異E G F Rに結合す
 ることが可能である。

【0018】

更なる実施の形態においては、上記標的指向性リガンドは、T790M/L858Rの
 E G F R突然変異体に結合することが可能である。

20

【0019】

更なる実施の形態においては、上記標的指向性リガンドは、T790M/L858R/
 C797SのE G F R突然変異体に結合することが可能である。

【0020】

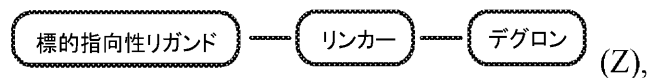
本出願は、分解のために標的タンパク質をE3ユビキチンリガーゼに動員する機能を有
 する新規の二官能性化合物、並びにその製造方法及び使用を記載している。

【0021】

1つの実施の形態においては、上記二官能性化合物は、任意に薬学的に許容可能な担体
 中の、式Z：

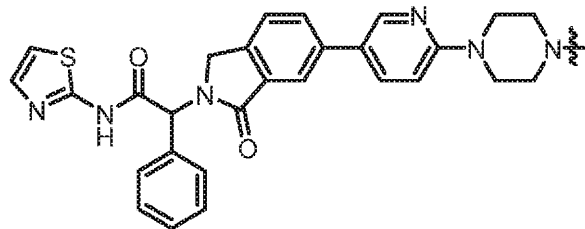
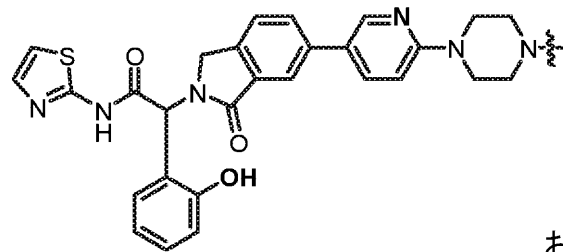
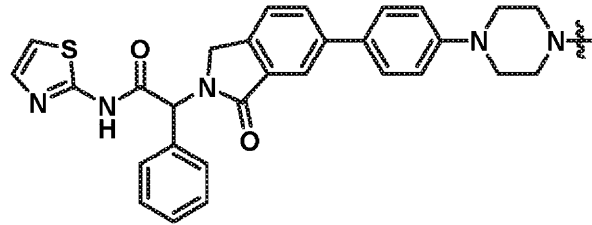
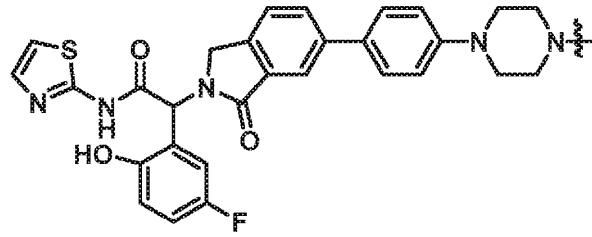
【化 5】

30



(式中、
 上記標的指向性リガンドは、

【化 6】



および

から選択され、

上記リンカーは、上記標的指向性リガンド及び上記デグロンに共有結合する基であり、かつ、

上記デグロンは、ユビキチンリガーゼに結合することが可能である）の化合物、又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、立体異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩である。

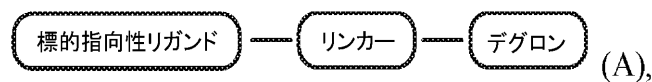
【0022】

1つの実施の形態においては、上記E3ユビキチンリガーゼは、セレブロンである。

【0023】

1つの実施の形態においては、上記二官能性化合物は、任意に薬学的に許容可能な担体中の、式A：

【化 7】



(式中、

上記標的指向性リガンドは、

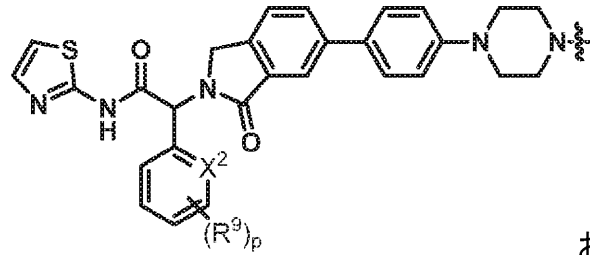
10

20

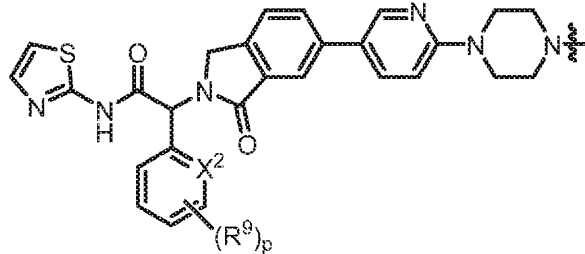
30

40

【化 8】



および



10

から選択され、

上記リンカーは、上記標的指向性リガンド及び上記デグロンに共有結合する基であり、かつ、

上記デグロンは、ユビキチンリガーゼに結合することが可能である）の化合物、又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、立体異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩である。

20

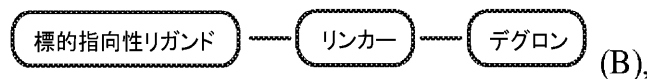
【0024】

1つの実施の形態においては、上記E3ユビキチンリガーゼは、セレブロンである。

【0025】

1つの実施の形態においては、上記二官能性化合物は、任意に薬学的に許容可能な担体中の、式B：

【化 9】



30

（式中、
上記標的指向性リガンドーリンカーは、

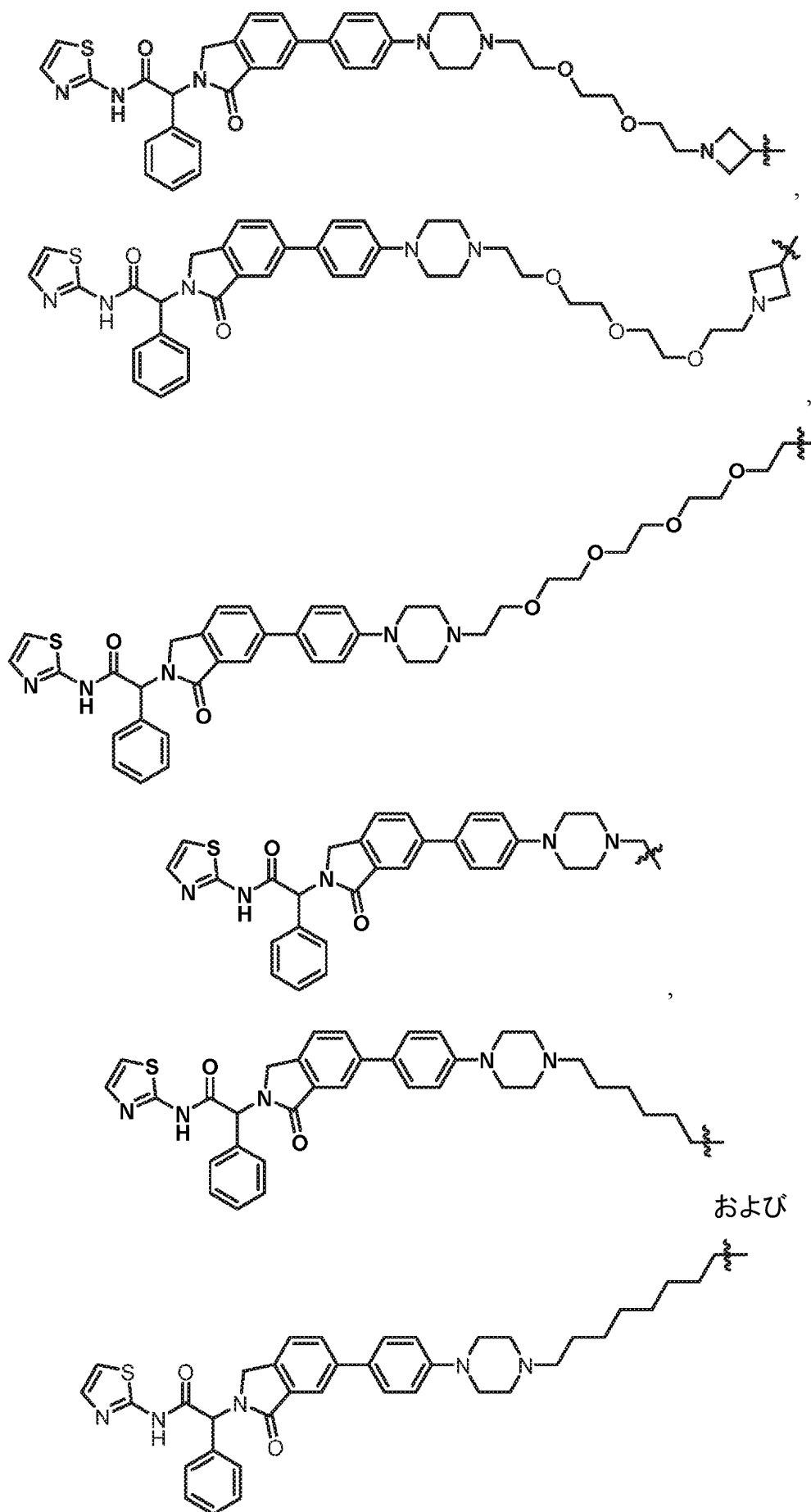
The image displays three chemical structures, labeled 1, 2, and 3, representing poly(ether amine)s. Each structure is a repeating unit of a polymer, indicated by the subscript n and the wavy line at the end of the chain.

- Structure 1:** This polymer is derived from 2-mercaptothiazole and 2,2,2-trifluoroethylamine. The repeating unit consists of a thiazole ring (5-membered ring with one sulfur and one nitrogen) connected via its nitrogen to a carbonyl group. This carbonyl is further connected to a benzyl group (a benzene ring attached to a methylene group). The methylene group is connected to a nitrogen atom, which is part of a five-membered imide ring. The imide ring is connected to a benzene ring, which is further connected to a p-phenylene ring. The p-phenylene ring is connected to a nitrogen atom, which is part of a six-membered piperazine ring. The piperazine ring is connected to a carbonyl group, which is further connected to a 2,2,2-trifluoroethyl group (a two-carbon chain with three fluorine atoms on the terminal carbon).
- Structure 2:** This polymer is derived from 2-mercaptothiazole and 2,2,2-trifluoroethylamine. The repeating unit consists of a thiazole ring (5-membered ring with one sulfur and one nitrogen) connected via its nitrogen to a carbonyl group. This carbonyl is further connected to a benzyl group (a benzene ring attached to a methylene group). The methylene group is connected to a nitrogen atom, which is part of a five-membered imide ring. The imide ring is connected to a benzene ring, which is further connected to a p-phenylene ring. The p-phenylene ring is connected to a nitrogen atom, which is part of a six-membered piperazine ring. The piperazine ring is connected to a carbonyl group, which is further connected to a 2,2,2-trifluoroethyl group (a two-carbon chain with three fluorine atoms on the terminal carbon).
- Structure 3:** This polymer is derived from 2-mercaptothiazole and 2,2,2-trifluoroethylamine. The repeating unit consists of a thiazole ring (5-membered ring with one sulfur and one nitrogen) connected via its nitrogen to a carbonyl group. This carbonyl is further connected to a benzyl group (a benzene ring attached to a methylene group). The methylene group is connected to a nitrogen atom, which is part of a five-membered imide ring. The imide ring is connected to a benzene ring, which is further connected to a p-phenylene ring. The p-phenylene ring is connected to a nitrogen atom, which is part of a six-membered piperazine ring. The piperazine ring is connected to a carbonyl group, which is further connected to a 2,2,2-trifluoroethyl group (a two-carbon chain with three fluorine atoms on the terminal carbon).

20

30





10

20

30

40

および

から選択され、

上記デグロンは、ユビキチンリガーゼに結合することが可能である)の化合物、又はその

50

エナンチオマー、ジアステレオマー、立体異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩である。

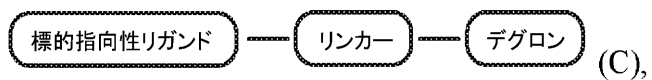
【0026】

1つの実施の形態においては、上記E3ユビキチンリガーゼは、セレブロンである。

【0027】

1つの実施の形態においては、上記二官能性化合物は、任意に薬学的に許容可能な担体中の、式C：

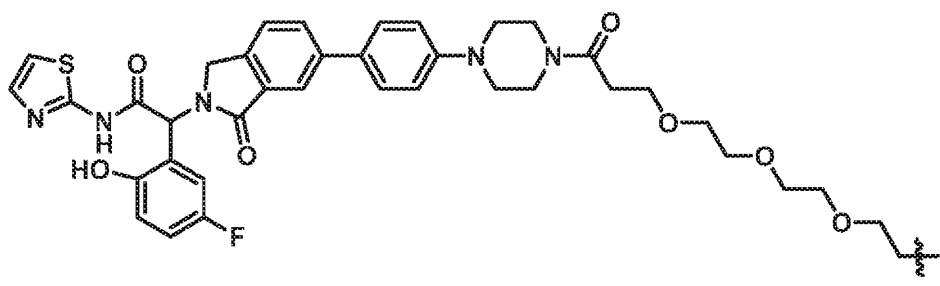
【化11】



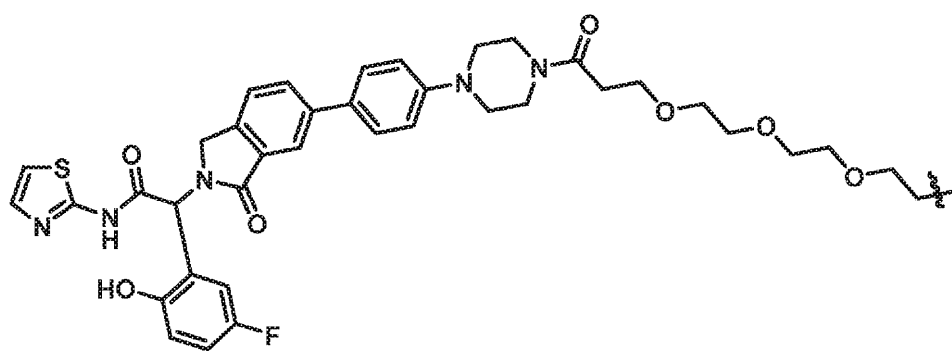
10

(式中、
上記標的指向性リガンドーリンカーは、

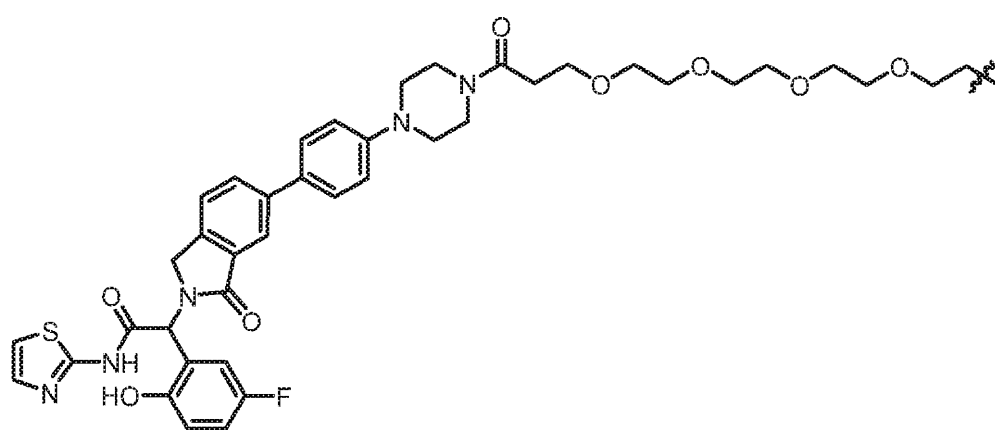
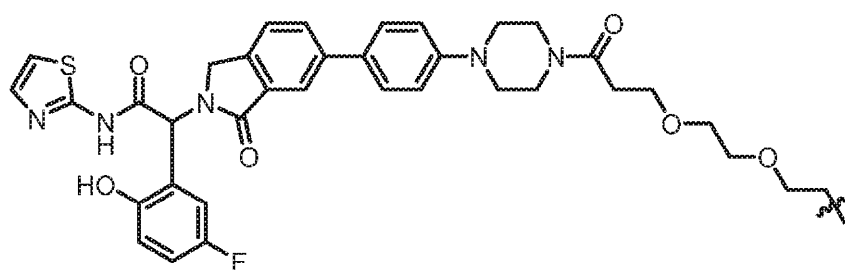
【化12】



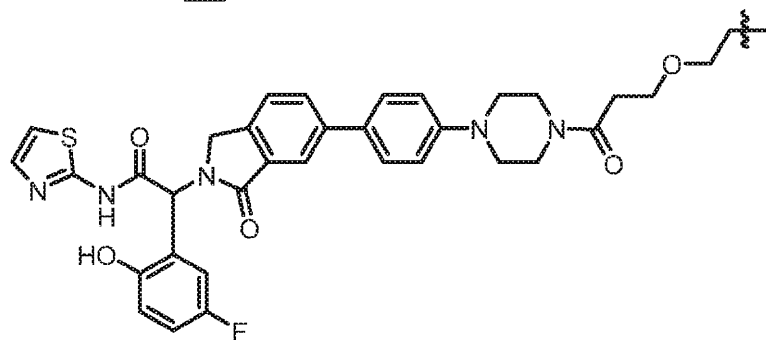
20



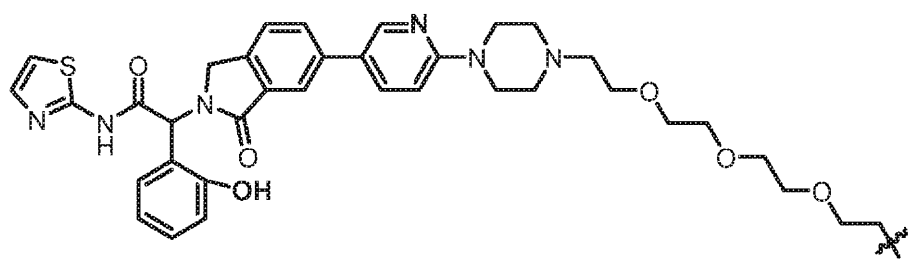
10



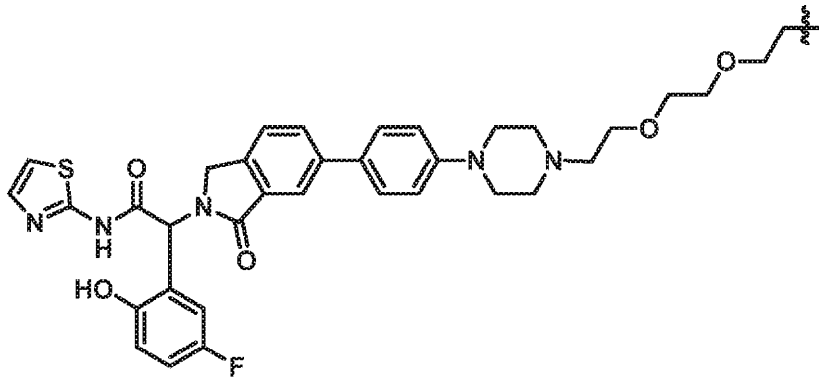
20



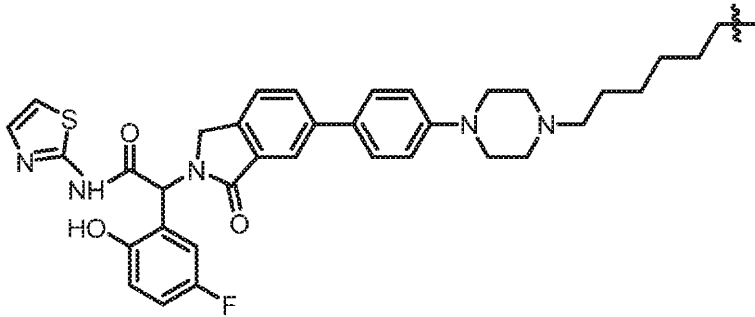
30



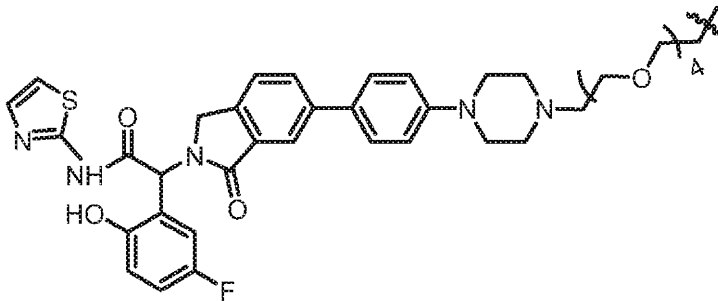
40



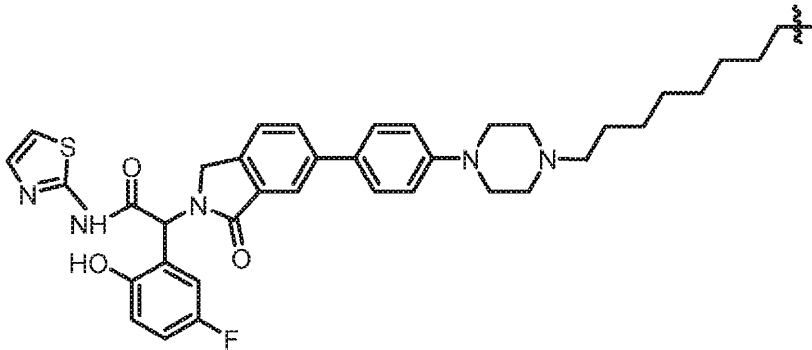
10



20



および



30

から選択され、

上記デグロンは、ユビキチンリガーゼに結合することが可能である）の化合物、又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、立体異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩である。

【0028】

1つの実施の形態においては、上記E3ユビキチンリガーゼは、セレブロンである。

【0029】

また本出願は、E3ユビキチンリガーゼ結合部と標的タンパク質に結合するリガンドとを連結している二官能性化合物を含む二官能性化合物の使用によるタンパク質の標的指向化された分解を記載している。

【0030】

40

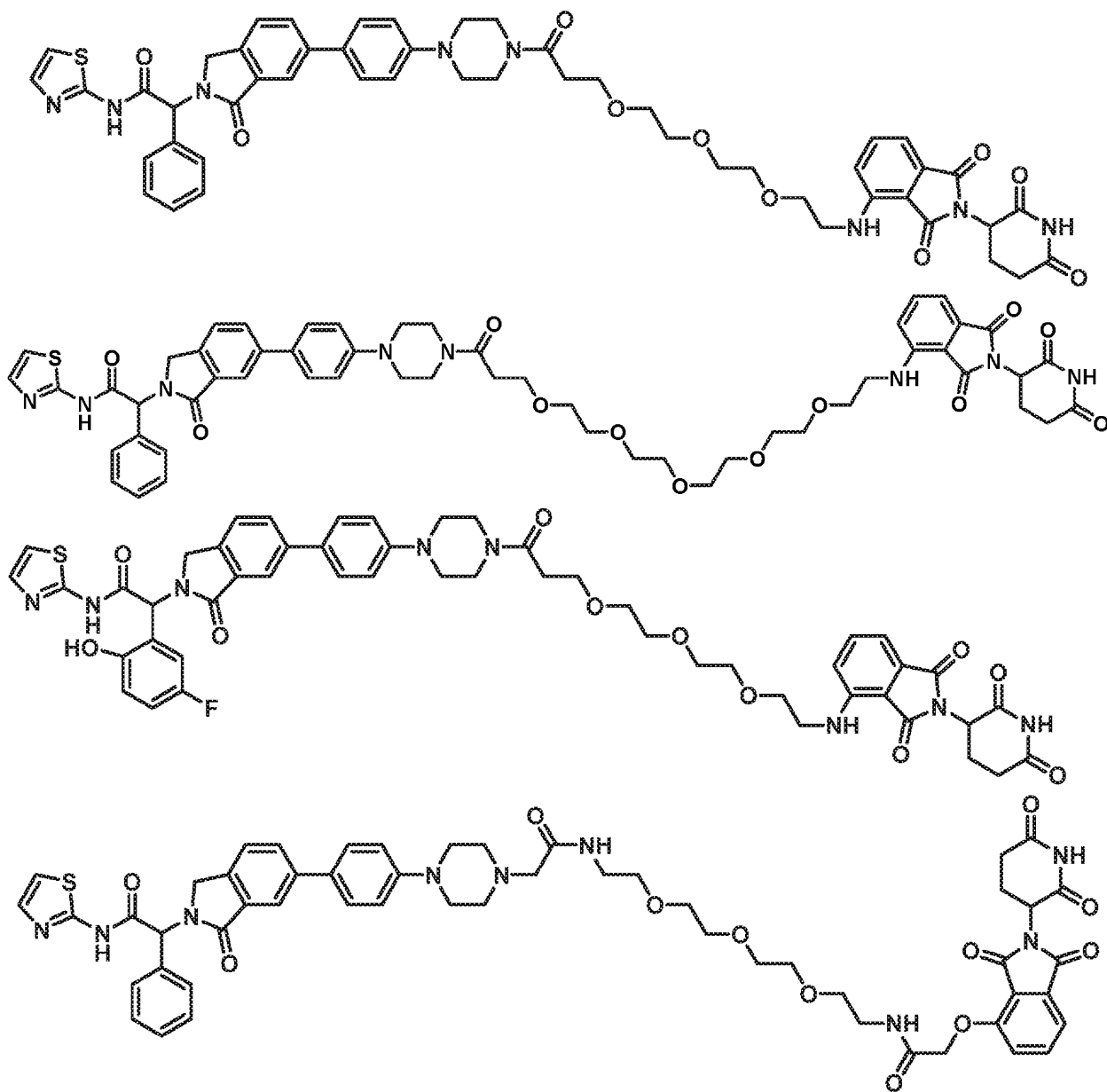
50

また本出願は、式 D の二官能性化合物を提供する。

【 0 0 3 1 】

式 D は、任意に薬学的に許容可能な担体中の、

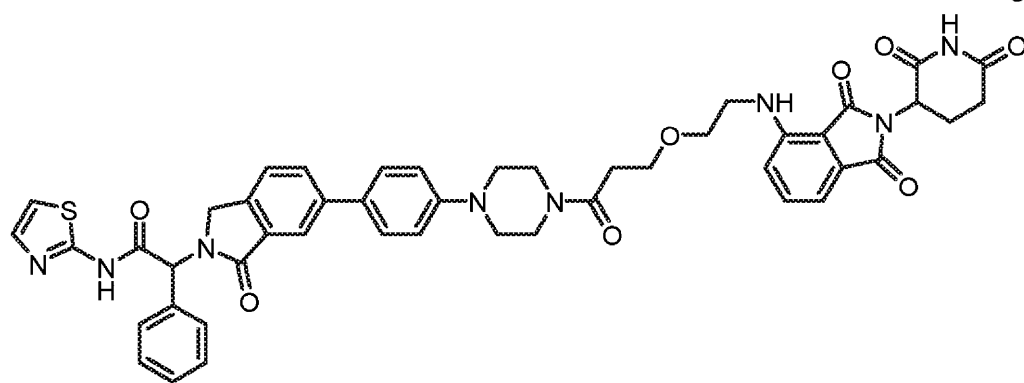
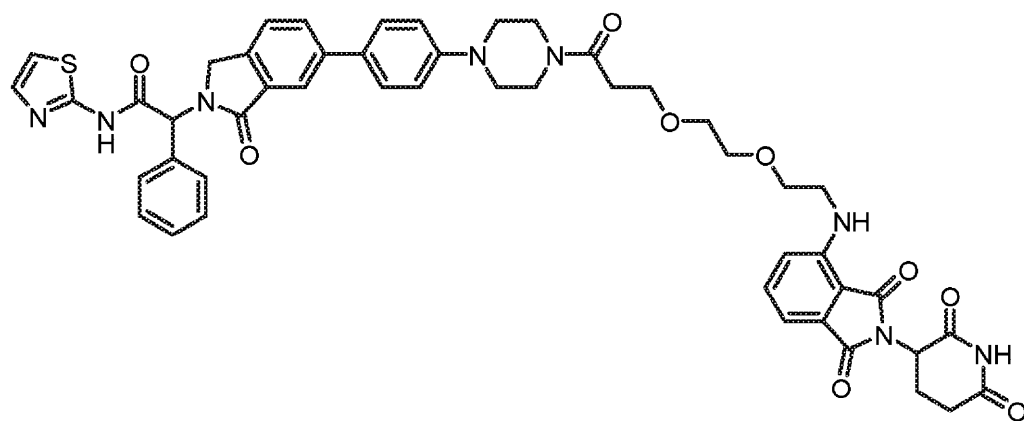
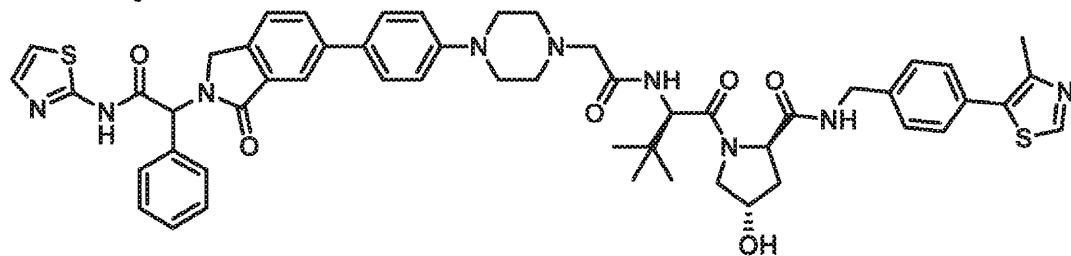
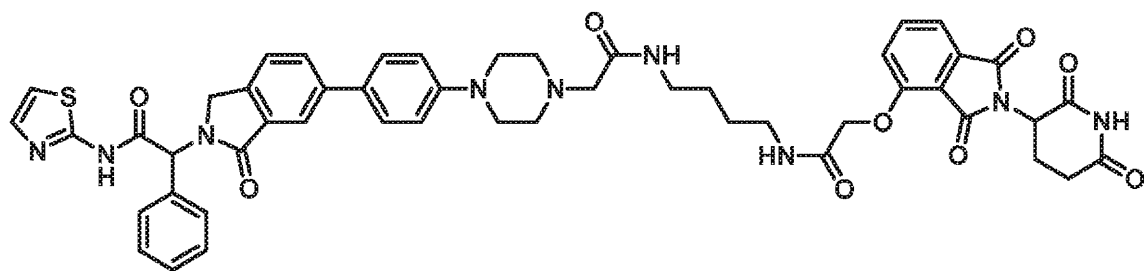
【 化 1 3 】



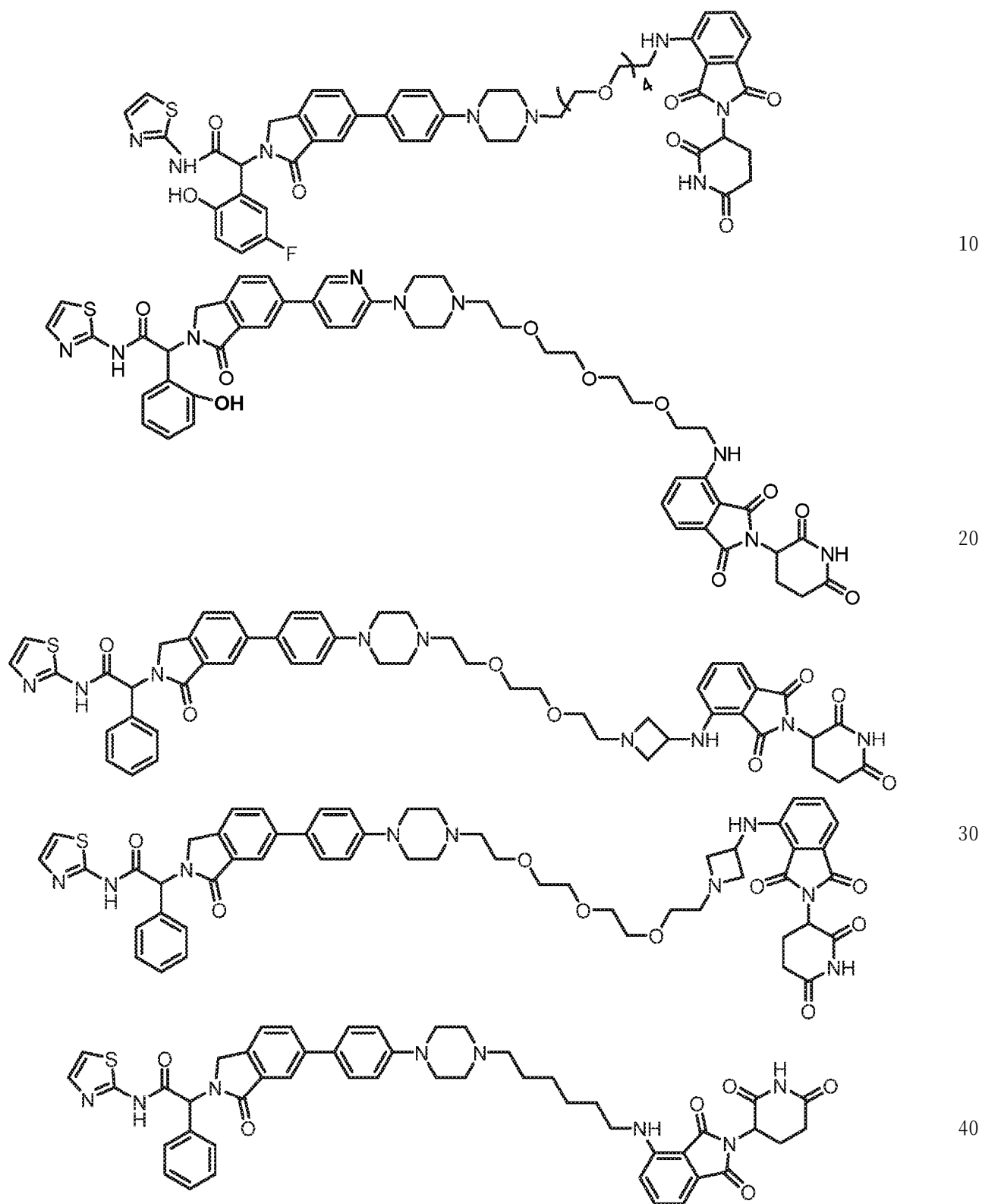
10

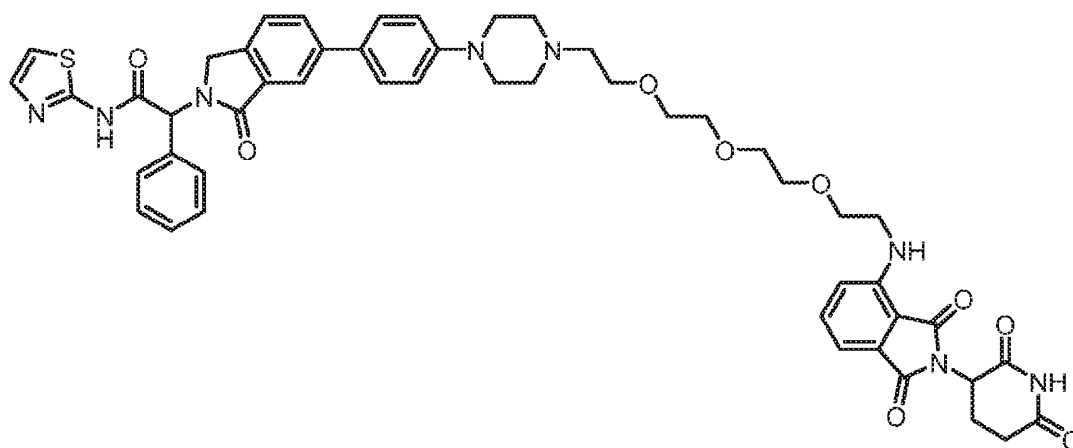
20

30

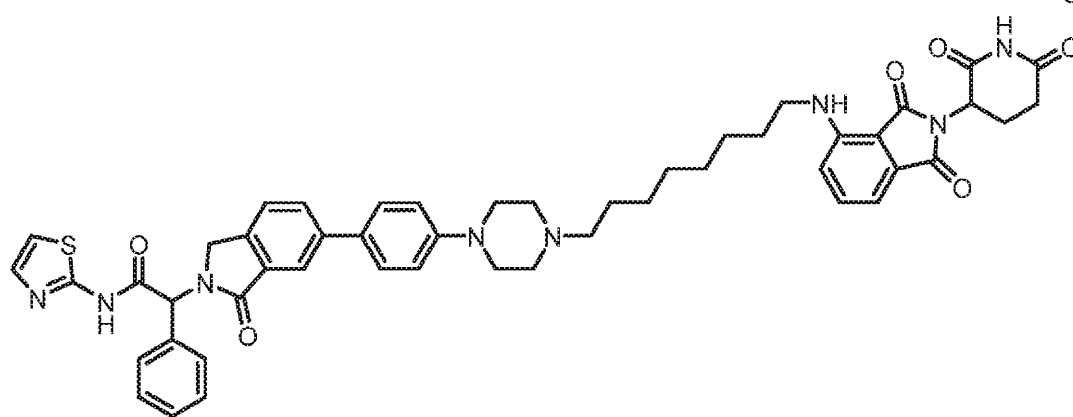




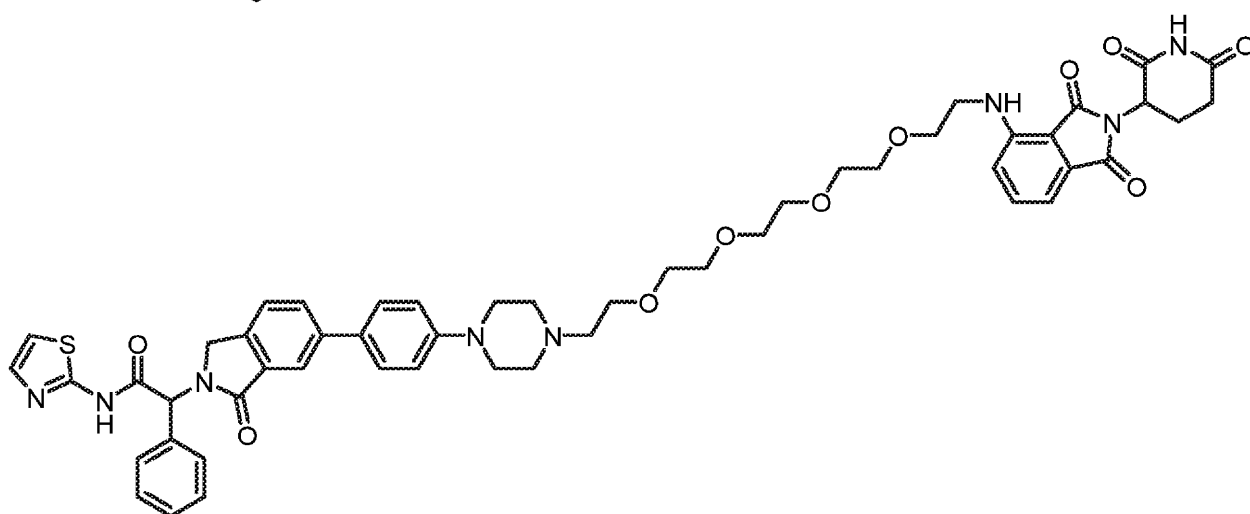




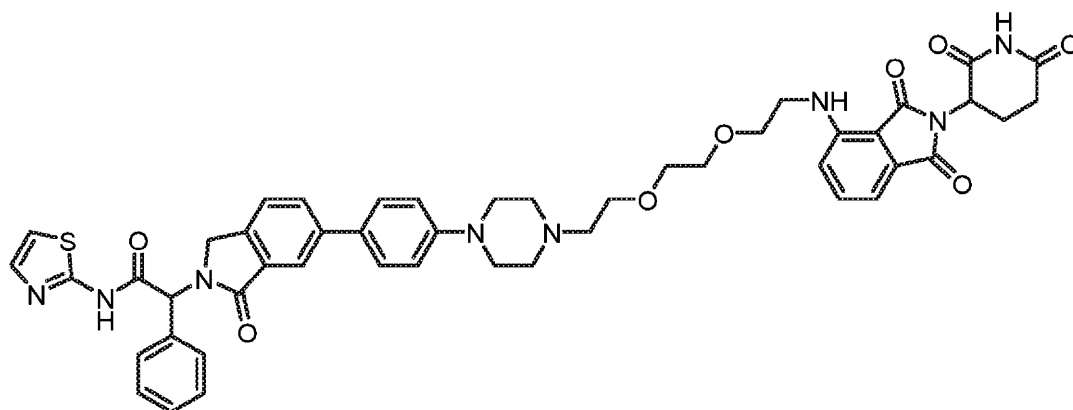
10



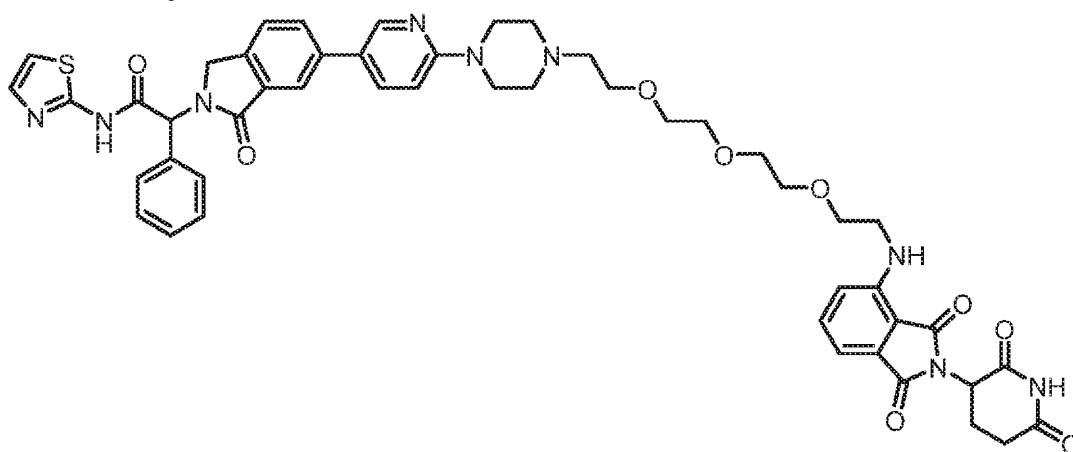
20



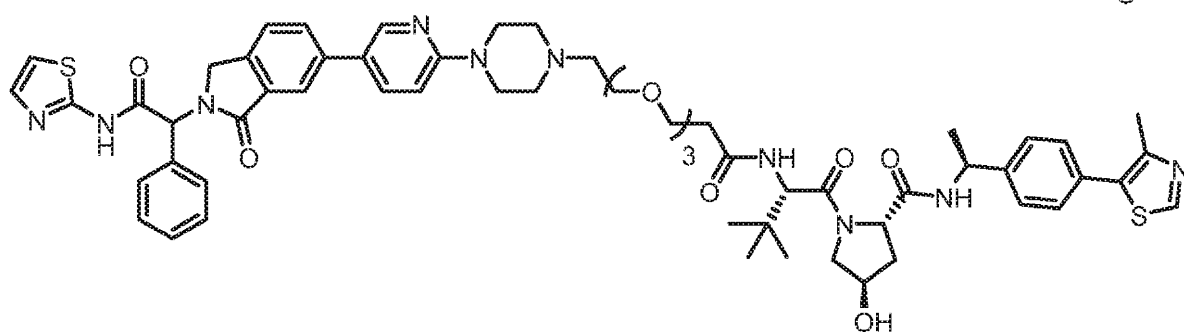
30



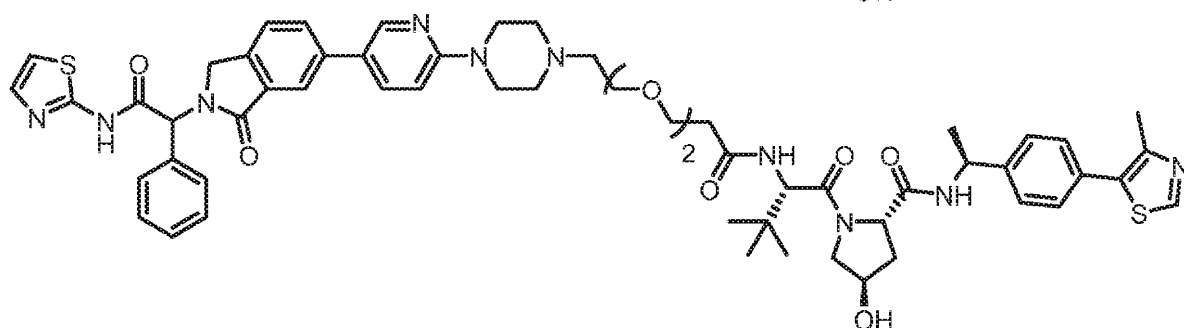
10



20

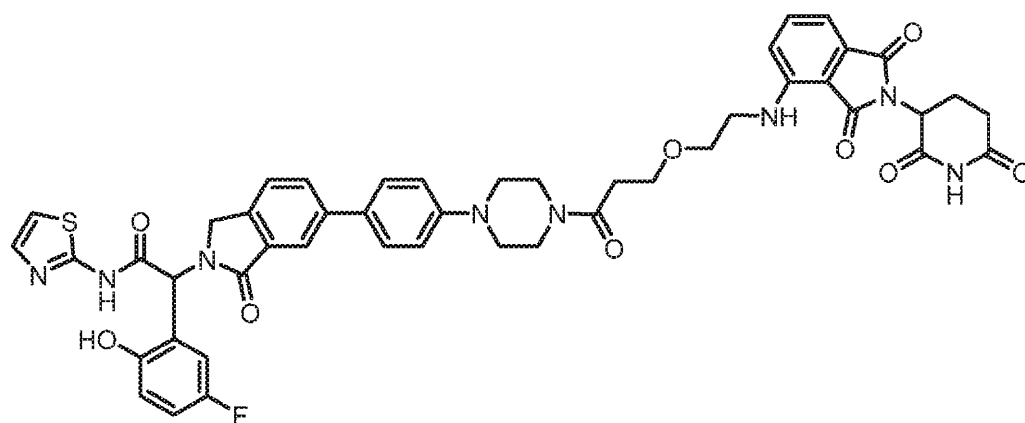


30

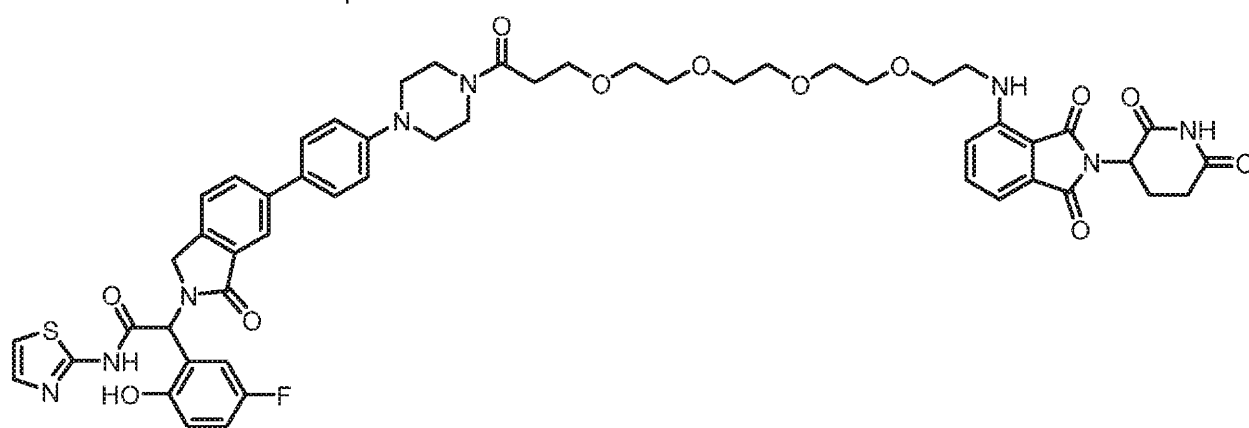


40

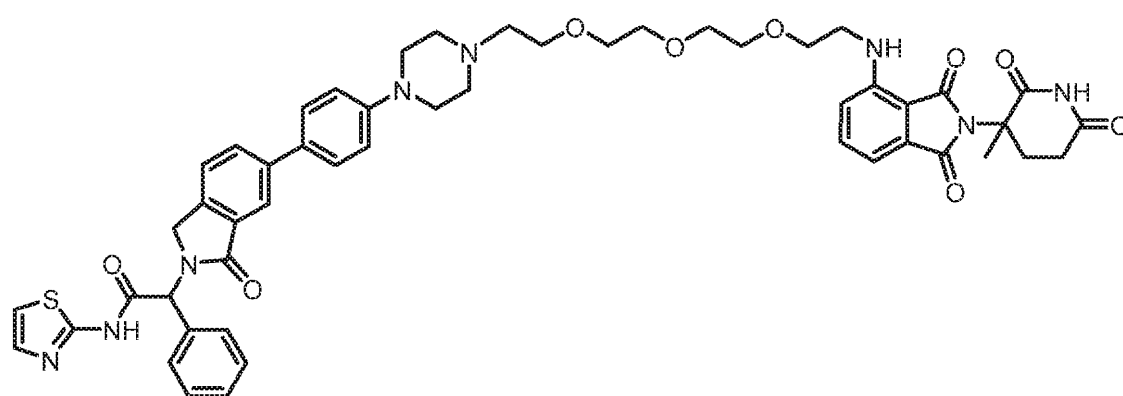




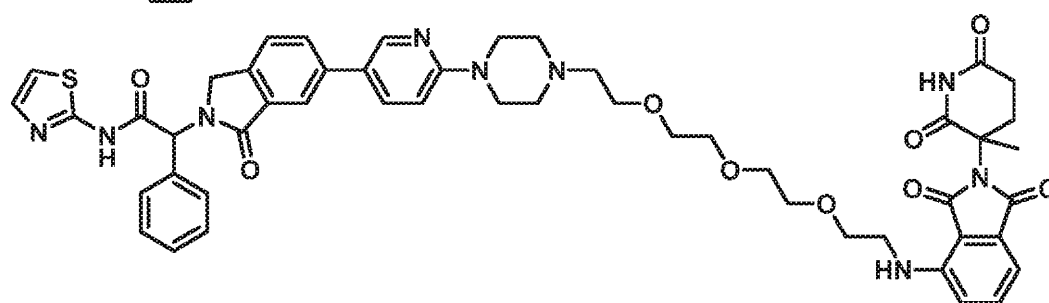
10



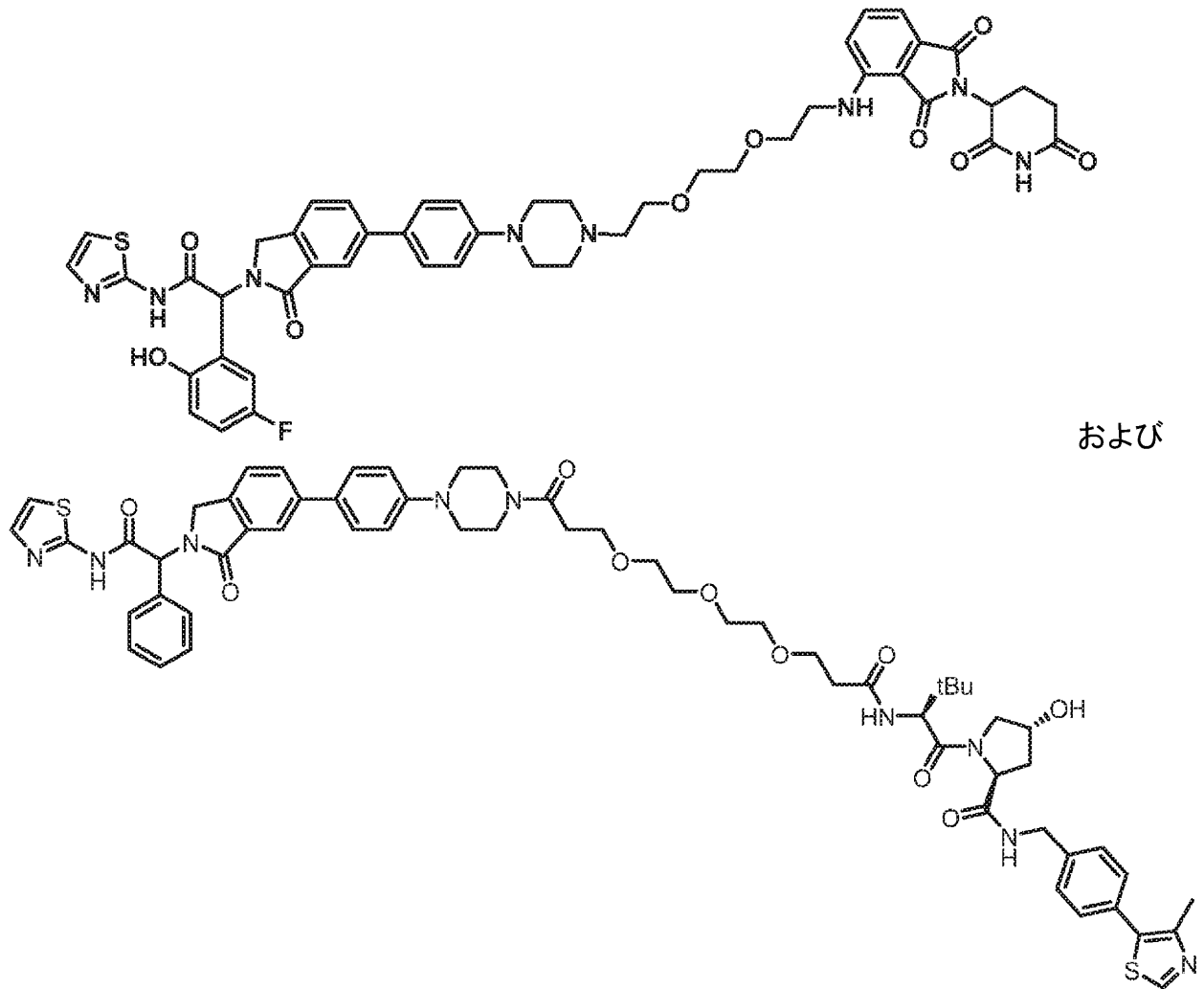
20



30



40

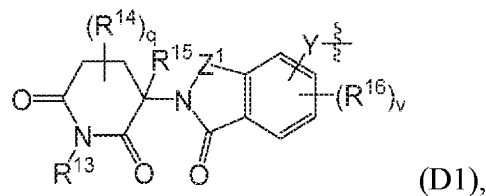


から選択される化合物、又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、立体異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩である。

【0032】

本出願は、式 D 1 :

【化 1 4】

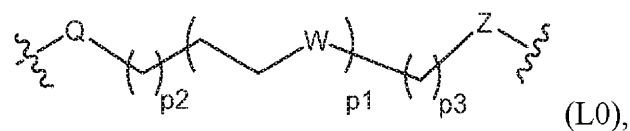


(式中、Y、Z¹、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、v、及び q は、それぞれ本明細書に定義される通りである) のデグロン、又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、若しくは立体異性体を更に含む。

【0033】

本出願は、式 L 0 :

【化 1 5】



(式中、p 1、p 2、p 3、W、Q、及びZは、それぞれ本明細書に定義される通りである)のリンカー、又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、若しくは立体異性体を更に含み、上記リンカーは、Qの隣の

【化 1 6】



によりデグロンに共有結合されており、かつZの隣の

【化 1 7】



により標的指向性リガンドに共有結合されている。

【0034】

また本出願は、治療的有效量の式X、式Y、式Z、式A、式B、式C、若しくは式Dの二官能性化合物、又はそれらのエナンチオマー、ジアステレオマー、立体異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩と、薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物を記載している。

【0035】

本出願は、キナーゼの量を調節する又は減少させる方法であって、それを必要とする被験体に、治療的有效量の式X、式Y、式Z、式A、式B、式C、若しくは式Dの二官能性化合物、又はそれらの薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体、又は本出願の医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。

【0036】

本出願は、上皮成長因子受容体(EGFR)及び／又はその突然変異体の量を調節する又は減少させる方法であって、それを必要とする被験体に、治療的有效量の式X、式Y、式Z、式A、式B、式C、若しくは式Dの二官能性化合物、又はそれらの薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体、又は本出願の医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。

【0037】

本出願は、EGFR若しくはその突然変異体が関与する疾患、又はEGFR標的療法、例えばゲフィチニブ、エルロチニブ、AZD9291、CO-1686、若しくはWZ4002を用いた療法に耐性を示す疾患を治療又は予防する方法であって、それを必要とする被験体に、治療的有效量の式X、式Y、式Z、式A、式B、式C、若しくは式Dの二官能性化合物、又はそれらの薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体、又は本出願の医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。

【0038】

本出願は、癌を治療又は予防する方法であって、それを必要とする被験体に、治療的有效量の式X、式Y、式Z、式A、式B、式C、若しくは式Dの二官能性化合物、又はそれらの薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体、又は本出願の医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。

【0039】

本出願は、癌の治療又は予防を、それを必要とする被験体において行う方法であって、その癌細胞が、活性化されたEGFR若しくはその突然変異体を含むか、又は上記被験体が、癌の治療若しくは予防のためにEGFR若しくはその突然変異体の阻害が必要であると特定されており、上記被験体に、治療的有效量の式X、式Y、式Z、式A、式B、式C、若しくは式Dの二官能性化合物、又はそれらの薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体、又は本出願の医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。

【0040】

10

20

30

40

50

本出願は、癌の治療又は予防を、それを必要とする被験体において行う方法であって、その癌細胞が、活性化された E R B B 2 を含むか、又は上記被験体が、癌の治療若しくは予防のために E R B B 2 の阻害が必要であると特定されており、それを必要とする被験体に、治療的有効量の式 X、式 Y、式 Z、式 A、式 B、式 C、若しくは式 D の二官能性化合物、又はそれらの薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体、又は本出願の医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。

【0041】

本出願は、式 X、式 Y、式 Z、式 A、式 B、式 C、若しくは式 D の二官能性化合物、又はそれらの薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体から選択される、E G F R 又はその突然変異体の量を調節する又は減少させることが可能な化合物を含むキットを提供する。

10

【0042】

本出願は、キナーゼの量の調節又は減少において使用するための、式 X、式 Y、式 Z、式 A、式 B、式 C、若しくは式 D の二官能性化合物、又はそれらの薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体、又は本出願の医薬組成物を提供する。

【0043】

本出願は、E G F R 及び／又はその突然変異体の量の調節又は減少において使用するための、式 X、式 Y、式 Z、式 A、式 B、式 C、若しくは式 D の二官能性化合物、又はそれらの薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体、又は本出願の医薬組成物を提供する。

20

【0044】

本出願は、E G F R 若しくはその突然変異体が関与する疾患、又は E G F R 標的療法、例えばゲフィチニブ、エルロチニブ、A Z D 9 2 9 1、C O - 1 6 8 6、若しくは W Z 4 0 0 2 を用いた療法に耐性を示す疾患の治療又は予防において使用するための、式 X、式 Y、式 Z、式 A、式 B、式 C、若しくは式 D の二官能性化合物、又はそれらの薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体、又は本出願の医薬組成物を提供する。

【0045】

本出願は、癌の治療又は予防において使用するための、式 X、式 Y、式 Z、式 A、式 B、式 C、若しくは式 D の二官能性化合物、又はそれらの薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体、又は本出願の医薬組成物を提供する。

30

【0046】

本出願は、被験体における癌の治療又は予防において使用するための、上記被験体が、癌の治療若しくは予防のために E G F R 若しくはその突然変異体の阻害が必要であると特定されているか、又はその癌細胞が、活性化された E G F R 若しくはその突然変異体を含む、式 X、式 Y、式 Z、式 A、式 B、式 C、若しくは式 D の二官能性化合物、又はそれらの薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体、又は本出願の医薬組成物に関する。

40

【0047】

本出願は、被験体における癌の治療又は予防において使用するための、上記被験体が、癌の治療若しくは予防のために E R B B 2 の阻害が必要であると特定されているか、又はその癌細胞が、活性化された E R B B 2 を含む、式 X、式 Y、式 Z、式 A、式 B、式 C、若しくは式 D の二官能性化合物、又はそれらの薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体、又は本出願の医薬組成物を提供する。

【0048】

本出願は、キナーゼの量を調節する又は減少させるための医薬の製造において使用する

50

ための、式 X、式 Y、式 Z、式 A、式 B、式 C、若しくは式 D の二官能性化合物、又はそれらの薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体、又は本出願の医薬組成物を提供する。

【0049】

本出願は、EGFR 及び／又はその突然変異体の量の調節する又は減少させるための医薬の製造において使用するための、式 X、式 Y、式 Z、式 A、式 B、式 C、若しくは式 D の二官能性化合物、又はそれらの薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体、又は本出願の医薬組成物を提供する。

【0050】

本出願は、EGFR 若しくはその突然変異体が関与する疾患、又は EGFR 標的療法、例えばゲフィチニブ、エルロチニブ、AZD9291、CO-1686、若しくは WZ4002 を用いた療法に耐性を示す疾患を治療又は予防するための医薬の製造において使用するための、式 X、式 Y、式 Z、式 A、式 B、式 C、若しくは式 D の二官能性化合物、又はそれらの薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体、又は本出願の医薬組成物を提供する。

10

【0051】

本出願は、癌を治療又は予防するための医薬の製造において使用するための、式 X、式 Y、式 Z、式 A、式 B、式 C、若しくは式 D の二官能性化合物、又はそれらの薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体、又は本出願の医薬組成物を提供する。

20

【0052】

本出願は、被験体における癌を治療又は予防するための医薬の製造において使用するための、上記被験体が、癌の治療若しくは予防のために EGFR 若しくはその突然変異体の阻害が必要であると特定されているか、又はその癌細胞が、活性化された EGFR 若しくはその突然変異体を含む、式 X、式 Y、式 Z、式 A、式 B、式 C、若しくは式 D の二官能性化合物、又はそれらの薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体、又は本出願の医薬組成物を提供する。

【0053】

本出願は、被験体における癌を治療又は予防するための医薬の製造において使用するための、上記被験体が、癌の治療若しくは予防のために ERBB2 の阻害が必要であると特定されているか、又はその癌細胞が、活性化された ERBB2 を含む、式 X、式 Y、式 Z、式 A、式 B、式 C、若しくは式 D の二官能性化合物、又はそれらの薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体、又は本出願の医薬組成物を提供する。

30

【0054】

本出願は、既知の EGFR インヒビターに比べて改善された効能及び／又は安全性プロファイルを有する化合物及び組成物を更に提供する。また本出願は、癌及び転移を含む様々な種類の疾患の治療における、EGFR キナーゼに対する新規の作用機構を有する作用物質を提供する。

【0055】

本開示の詳細を、以下の付属の詳細な説明に示す。本出願の実施又は試験において本明細書に記載されるのと同様又は同等の方法及び材料を使用することができるが、本明細書においては例示的な方法及び材料が記載される。本開示のその他の特徴、課題及び利点は、詳細な説明及び特許請求の範囲から明らかになるであろう。特に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、当業者に通常知られる意味と一致する。本明細書及び添付の特許請求の範囲において、単数形は、文脈から明らかにそうでないことが示されていなければ、複数のものも含む。特に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本開示の属する技術分野における当業者によって通常理解されるのと同じ意味を有する。本明細書で引用される全ての特許及び出版物は引用することによりその全体が本明細書の一部をなす。

40

50

【図面の簡単な説明】

【0056】

【図1】EGFRのL858R突然変異体を発現するBaF3細胞における、該細胞を様々な濃度のTL化合物1(1)、TL化合物2(2)、化合物I-1(3)、又は化合物I-3(4)で処理した後のEGFR活性を示すグラフである。そのx軸は μM で測定された濃度であり、そのy軸はコントロールの百分率として測定されたEGFR活性である。

【図2】EGFRのL858R/T790M突然変異体を発現するBaF3細胞における、該細胞を様々な濃度のTL化合物1、化合物I-1、又は化合物I-2で処理した後のEGFR活性を示すグラフである。そのx軸は μM で測定された濃度であり、そのy軸はコントロールの百分率として測定されたEGFR活性である。

【図3】EGFRのL858R/T790M突然変異体を発現するBaF3細胞における、セツキシマブ($1\mu\text{g}/\text{mL}$)の不存在下又は存在下に様々な濃度の化合物I-1で8時間処理した後のEGFR及びチューブリンのレベルを示すウェスタンブロットである。

【図4】EGFRのL858R突然変異体を発現するBaF3細胞における、該細胞を様々な濃度のEAI045(L858R/T790MのEGFR突然変異体のインヒビター)、TL化合物1、TL化合物2、化合物I-1、又は化合物I-3で処理した後のEGFR活性を示すグラフである。そのx軸は μM で測定された濃度であり、そのy軸はコントロールの百分率として測定されたEGFR活性である。

【図5A】化合物I-1及び化合物I-18に曝露された場合の、72時間の期間にわたるEGFRのL858R/T790M突然変異体を発現するBaF3細胞におけるリン酸化EGFR(pEGFR)、EGFR、及びチューブリンのレベルを定量するウェスタンブロットである。

【図5B】化合物I-1及び化合物I-18の濃度を増大させて8時間処理した後の、EGFRのL858R/T790M突然変異体を発現するBaF3細胞におけるリン酸化EGFR(pEGFR)、EGFR、及びチューブリンのレベルを定量するウェスタンブロットである。

【図6】中間体2-48A、化合物I-32、化合物I-22、及び化合物I-18の濃度を増大させて24時間処理した後の、EGFRのL858R/T790M突然変異体を有する患者由来の肺癌細胞系統(H1975)におけるリン酸化EGFR(pEGFR)、EGFR、リン酸化Akt、Akt、リン酸化ERK1、ERK2、リン酸化ERK1、リン酸化ERK2、及びチューブリンのレベルを定量するウェスタンブロットである。上記化合物を、 $1\mu\text{M}$ の濃度で試験された既知のEGFRインヒビターAZD9291と比較した。

【図7】EGFRのL858R/T790Mを発現するBaF3細胞において、DMSO、サリドマイド($10\mu\text{M}$)、又はTL化合物1($10\mu\text{M}$)のいずれかで4時間にわたり前処理し、それに続いて $1\mu\text{g}/\text{mL}$ のセツキシマブの存在下又は不存在下で24時間にわたり化合物I-1で処理した後の、EGFRタンパク質及びチューブリンのレベルを定量するウェスタンブロットである。

【図8】様々な濃度のNEDD8-活性化酵素(NAE)インヒビターMLN4924の4時間にわたる前処理後の、化合物I-1の24時間にわたる処理を行った場合又はそれを行わない場合の、EGFRのL858R/T790M突然変異体を発現するBaF3細胞におけるリン酸化EGFR(pEGFR)、EGFR、及びチューブリンのレベルを定量するウェスタンブロットである。

【発明を実施するための形態】

【0057】

EGFRターゲットタンパク質

上皮成長因子受容体(EGFR、Erb-B1)は、正常細胞及び悪性細胞の増殖に関与するタンパク質のファミリーに属する。上皮成長因子受容体(EGFR)の過剰発現は、ヒト癌の少なくとも70%に存在する。上皮成長因子受容体(EGFR)チロシンキナ

10

20

30

40

50

ーゼインヒビター（TKI）は、EGFR突然変異を有する進行期非小細胞肺癌（NSCLC）患者のための有効な療法である。しかしながら、大多数の患者は、EGFR TKIでの効果的な処置の後に疾患進行を生ずることとなる。獲得耐性の1つの機構は、該受容体のエクソン21内に生ずる位置858でのロイシンからアルギニンへの置換（L858R）である。患者の60%で検出される獲得耐性の最もよくある機構は、EGFRの位置T790Mでの第2の突然変異（T790M）である。この突然変異は、ATP親和性の増大をもたらし、可逆的EGFR TKI（例えば、第1世代のインヒビターであるゲフィチニブ及びエルロチニブ、並びに第2世代のインヒビターであるアファチニブ、ネラチニブ、及びダコミチニブ）がEGFR TKIドメインに結合することをより困難にする。

10

【0058】

現在の全てのEGFR TKIはATP部位を標的とし、第3世代の不可逆的インヒビターはT790Mを克服し得るものの、それらは全て、処置された患者において既に生ずるC797S突然変異によって不能にされる。第3世代のインヒビターには、オシメルチニブ（Tagrisso）、ロシレチニブ（C O-1686）、オルムチニブ（O l i t a、B I 1482694、H M 61713）、ナコチニブ（A S P 8273）、ナザルチニブ（E G F 816）、及びP F-06747775が含まれる。受容体二量体化をブロックする抗EGFR抗体であるセツキシマブは、EGFR突然変異を有するNSCLCに有効ではない。それというのも、該キナーゼの突然変異的活性化は、受容体二量体化の効果的に「下流」にあるからである。

20

【0059】

最近では、E A I 045として知られる第4世代のインヒビターが発見されており、それは、野生型EGFRよりも薬物耐性EGFR突然変異体に対して選択的である。E A I 045は、最近では、C797S突然変異のインヒビターとして開発されている（Wang S, et al. Cancer Lett.2017, 385:51-54）。

【0060】

さらに、Dana-Farber Cancer Instituteにより出願された国際公開第2017/004383号に記載されるチアゾール含有インヒビターを含むEGFRの小分子インヒビターが特定されている。EGFRのT790M/L858RのBa/F3細胞系統において試験された場合に、数多くの化合物が、該突然変異体細胞系統の阻害の誘導に効果的であり、0.5 μM未満のIC₅₀値を有する効力が高い化合物が報告された。

30

【0061】

本出願は、標的タンパク質のユビキチン化及びプロテオソーム分解のモジュレーターとしての有用性を有する二官能性化合物、特に本発明の二官能性化合物により分解及び／又はさもなければ阻害されるポリペプチド又はタンパク質に結合することが可能な部分を含む化合物を記載している。特に、本出願は、E3ユビキチンリガーゼ、例えばセレブロンに結合することが可能な小分子部分と、上記ターゲットタンパク質に結合することが可能なリガンドとを有し、こうして上記ターゲットタンパク質が上記ユビキチンリガーゼの近くに置かれ、そのタンパク質の分解（及び／又は阻害）を起こす化合物に関する。1つの実施形態においては、上記小分子部分は、2000ダルトン未満、1000ダルトン未満、500ダルトン未満、又は200ダルトン未満の分子量を有する。1つの実施形態においては、上記小分子部分は、サリドマイド様部分である。1つの実施形態においては、上記E3ユビキチンリガーゼは、セレブロンである。

40

【0062】

本出願の化合物

本出願は、分解のために標的タンパク質をE3ユビキチンリガーゼに動員する機能を有する新規の二官能性化合物、並びにその製造方法及び使用を提供する。上記二官能性化合物は、式X：

【化 1 8】



(式中、

上記標的指向性リガンドは、標的タンパク質、例えば E G F R 及び／又は突然変異 E G F R に結合することが可能であり、

上記リンカーは、上記標的指向性リガンド及び上記デグロンに共有結合する基であり、かつ、

上記デグロンは、ユビキチンリガーゼ、例えば E 3 ユビキチンリガーゼに結合することが可能である) の化合物である。

10

【0063】

1つの実施形態においては、上記 E 3 ユビキチンリガーゼは、セレブロンである。

【0064】

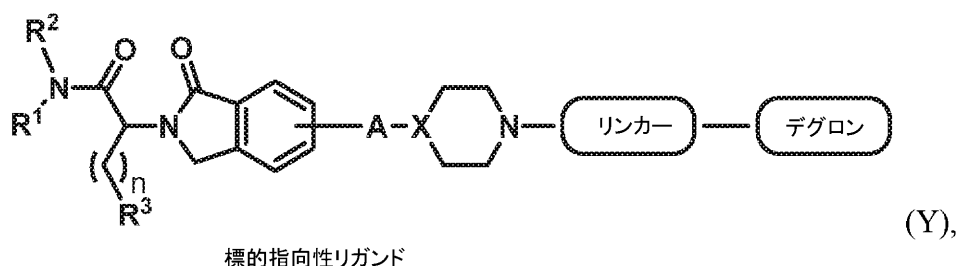
また本出願は、E 3 ユビキチンリガーゼ結合部と標的タンパク質に結合するリガンドとを連結している二官能性化合物を含む二官能性化合物の使用によるタンパク質の標的指向化された分解を提供する。

【0065】

また本出願は、任意に薬学的に許容可能な担体中の、式 Y :

【化 1 9】

20



標的指向性リガンド

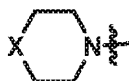
(式中、

R¹、R²、R³、A、X、及び n は、それぞれ本明細書で定義される通りであり、

30

上記リンカーは、

【化 2 0】



及び上記デグロンに共有結合する基であり、

上記デグロンは、ユビキチンリガーゼに結合することが可能であり、かつ、

上記標的指向性リガンドは、E G F R 又は突然変異 E G F R に結合することが可能である) の二官能性化合物、又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、立体異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩を記載している。

40

【0066】

1つの実施形態においては、上記 E 3 ユビキチンリガーゼは、セレブロンである。

【0067】

1つの実施形態においては、上記標的指向性リガンドは、E G F R に結合することが可能である。

【0068】

1つの実施形態においては、上記標的指向性リガンドは、突然変異 E G F R に結合することが可能である。

【0069】

更なる実施形態においては、上記標的指向性リガンドは、T 7 9 0 M / L 8 5 8 R の E

50

G F R 突然変異体に結合することが可能である。

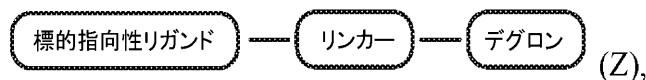
【0070】

更なる実施形態においては、上記標的指向性リガンドは、T 7 9 0 M / L 8 5 8 R / C 7 9 7 S の E G F R 突然変異体に結合することが可能である。

【0071】

1つの実施形態においては、上記二官能性化合物は、任意に薬学的に許容可能な担体中の、式 Z :

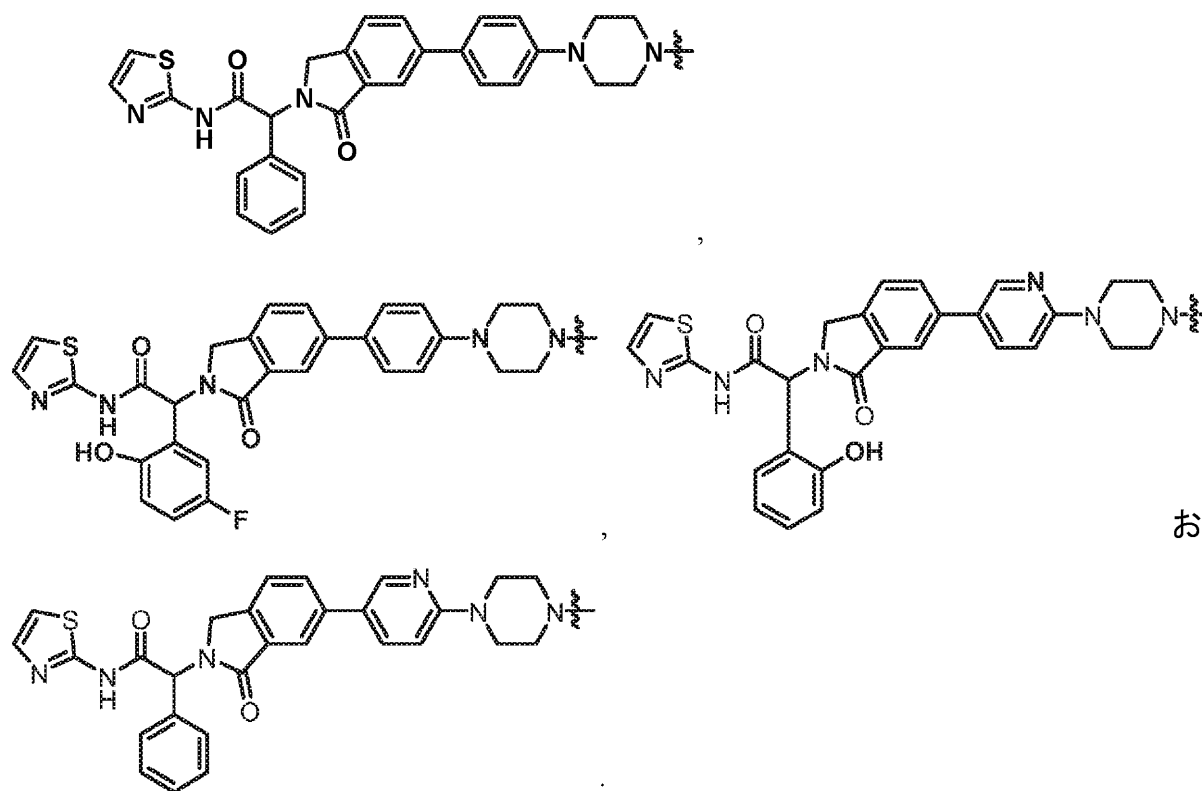
【化21】



10

(式中、
上記標的指向性リガンドは、

【化22】



20

および

30

から選択され、

上記リンカーは、上記標的指向性リガンド及び上記デグロンに共有結合する基であり、かつ、

上記デグロンは、ユビキチンリガーゼに結合することが可能である)の化合物、又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、立体異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩である。

40

【0072】

1つの実施形態においては、上記 E 3 ユビキチンリガーゼは、セレブロンである。

【0073】

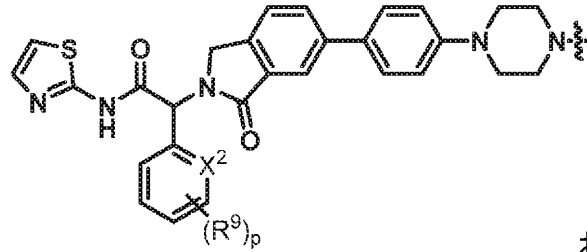
1つの実施形態においては、上記二官能性化合物は、任意に薬学的に許容可能な担体中の、式 A :

【化23】



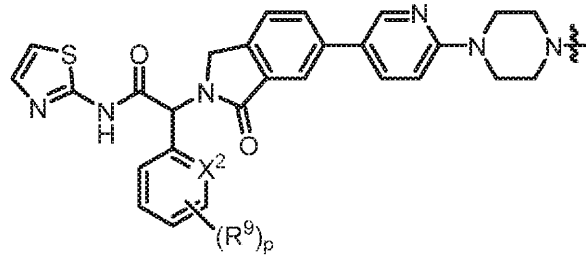
50

(式中、
上記標的指向性リガンドは、
【化 2 4】



および

10



;

から選択され、

上記リンカーは、上記標的指向性リガンド及び上記デグロンに共有結合する基であり、か
つ、

20

上記デグロンは、ユビキチンリガーゼに結合することが可能である)の化合物、又はその
エナンチオマー、ジアステレオマー、立体異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩である
。

【0074】

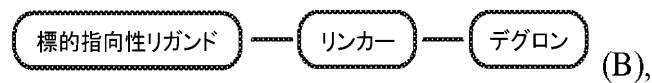
1つの実施形態においては、上記E3ユビキチンリガーゼは、セレブロンである。

【0075】

1つの実施形態においては、上記二官能性化合物は、任意に薬学的に許容可能な担体中
の、式B：

【化 2 5】

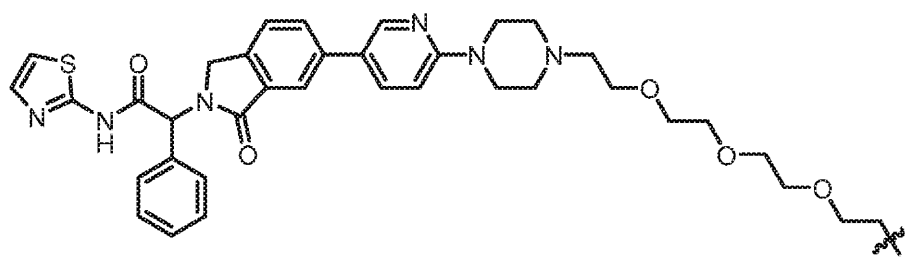
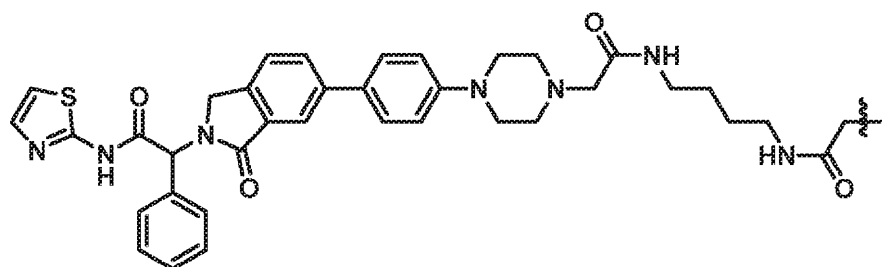
30



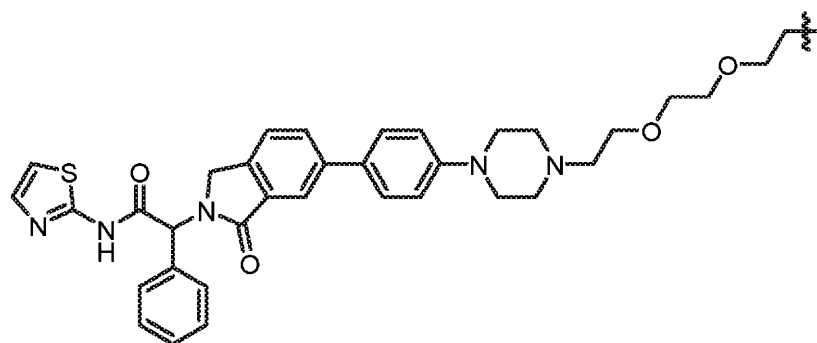
(式中、
上記標的指向性リガンドーリンカーは、

【化 2 6】

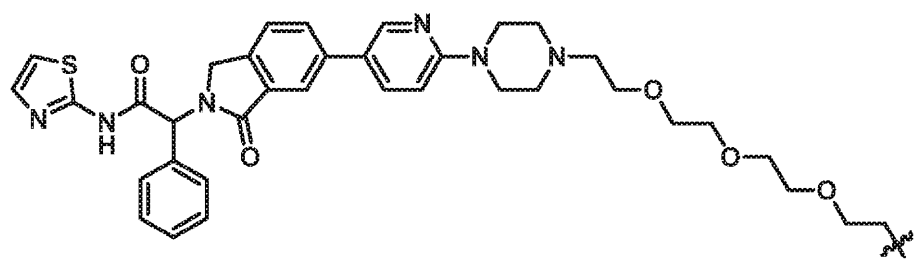




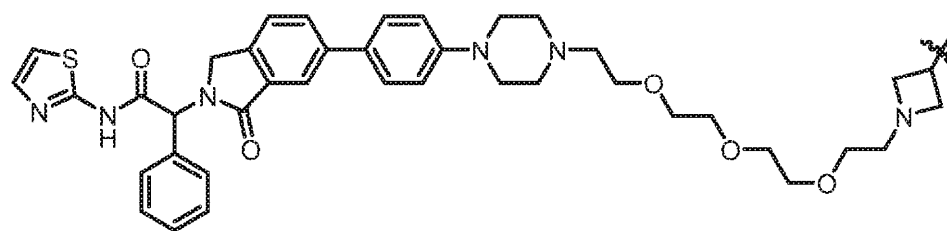
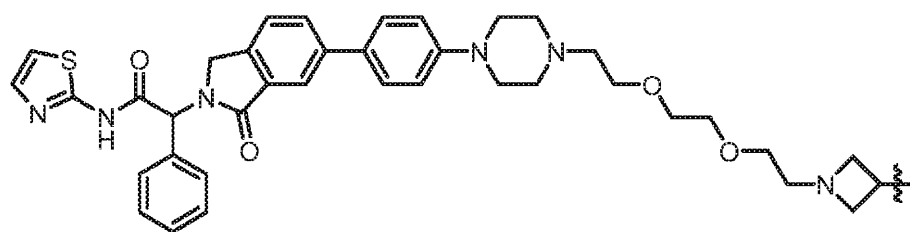
10



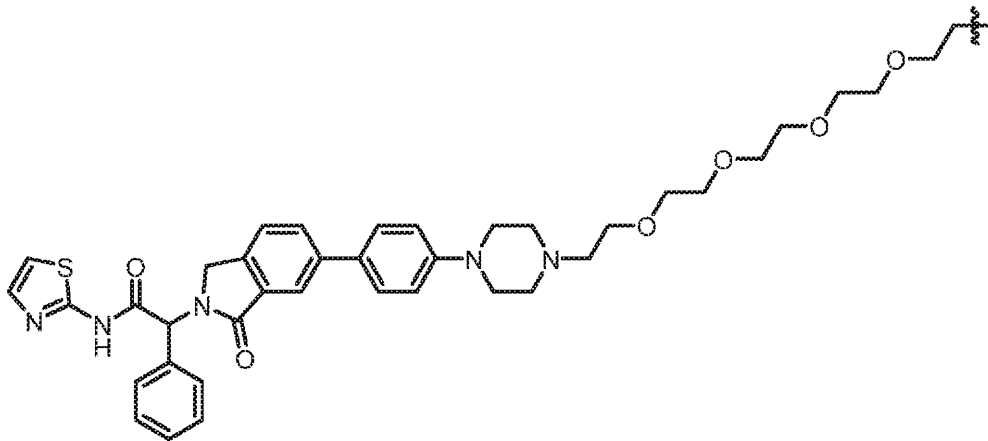
20



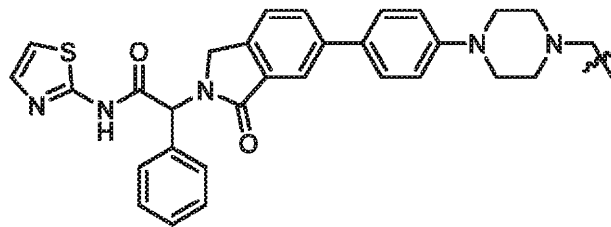
30



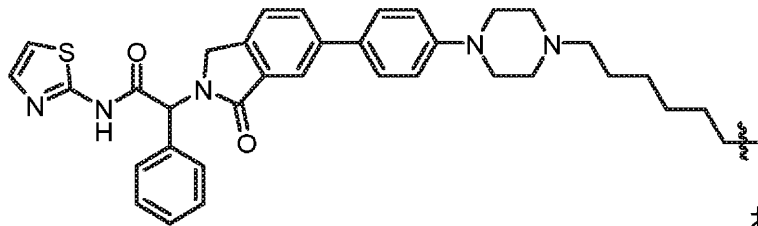
40



10

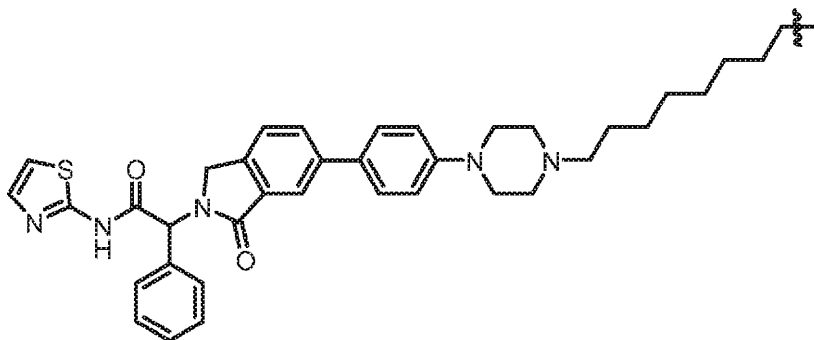


20



30

および



から選択され、

上記デグロンは、ユビキチンリガーゼに結合することが可能である）の化合物、又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、立体異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩である。

【0076】

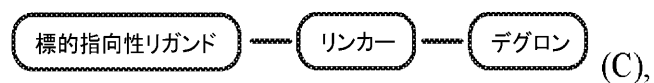
40

1つの実施形態においては、上記E3ユビキチンリガーゼは、セレブロンである。

【0077】

1つの実施形態においては、上記二官能性化合物は、任意に薬学的に許容可能な担体中の、式C：

【化27】

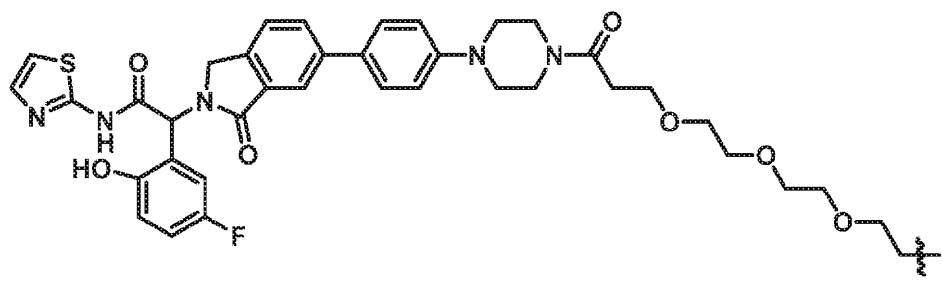


（式中、

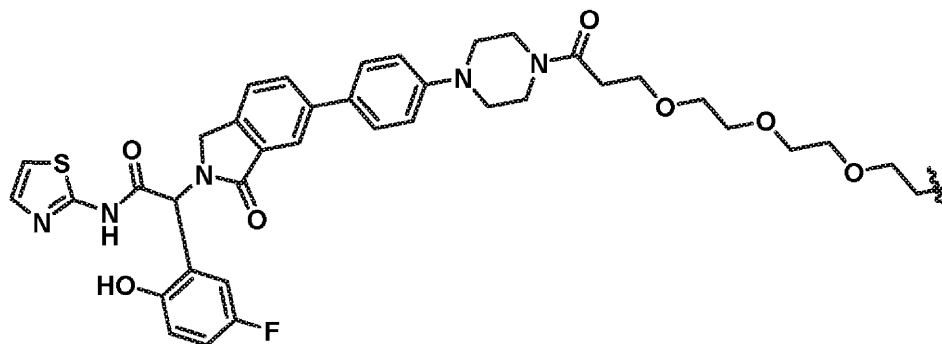
上記標的指向性リガンドーリンカーは、

50

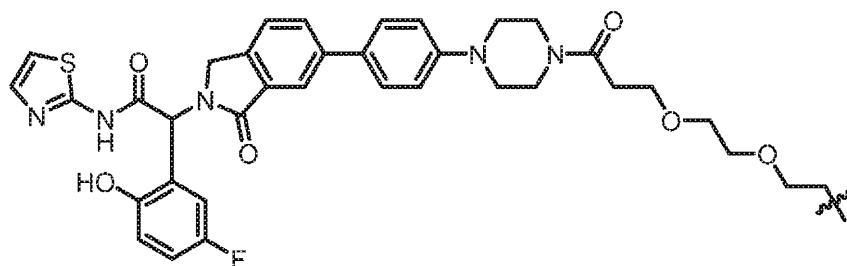
【化 28】



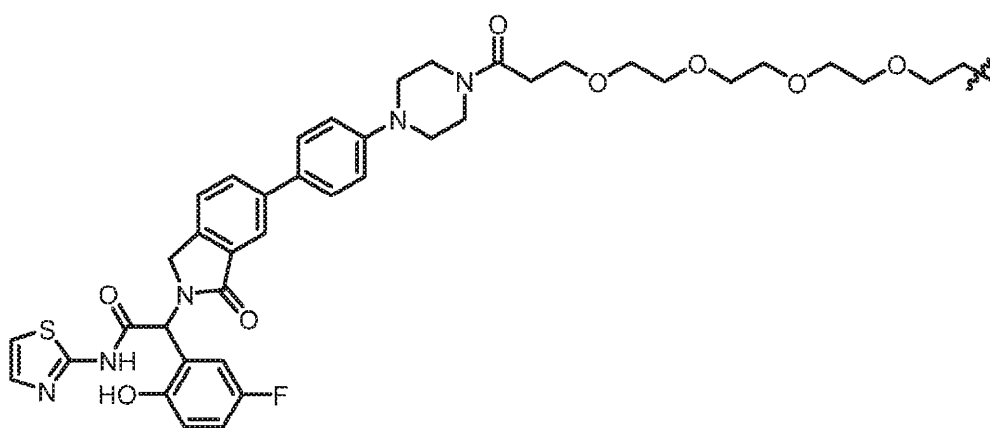
10

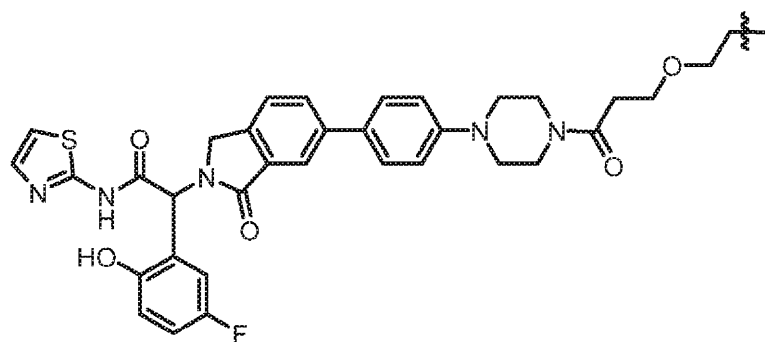


20

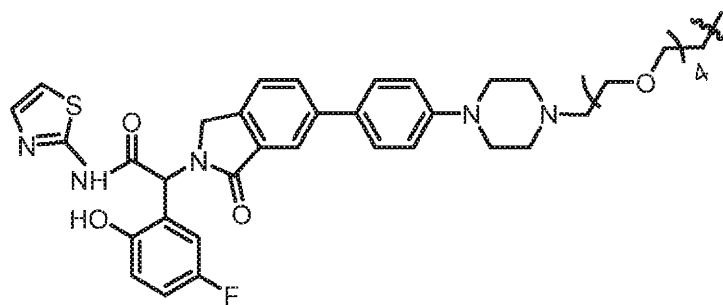


30

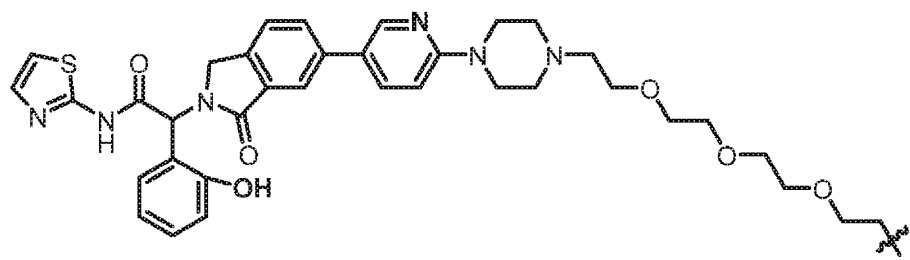




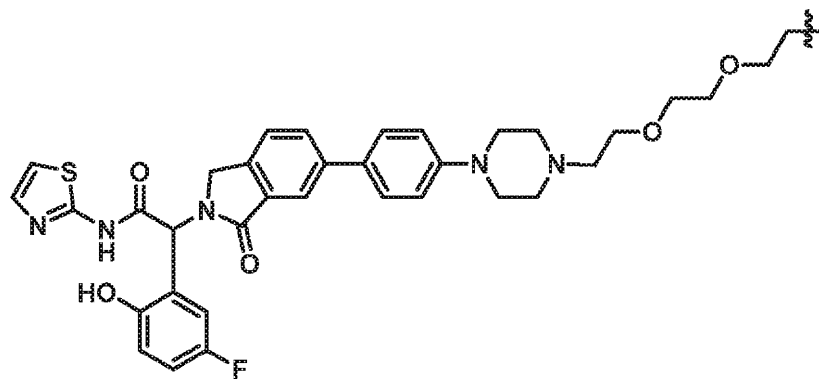
10



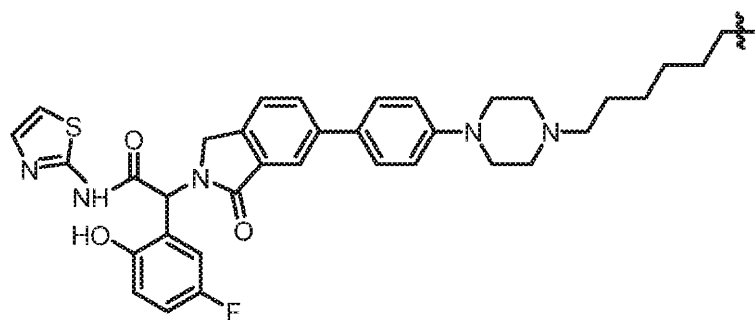
20

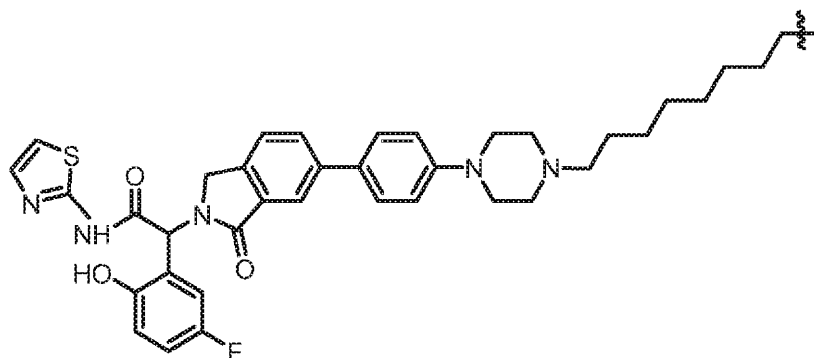


30



40





10

から選択され、

上記デグロンは、ユビキチンリガーゼに結合することが可能である）の化合物、又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、立体異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩である。

【0078】

1つの実施形態においては、上記E3ユビキチンリガーゼは、セレブロンである。

【0079】

また本出願は、E3ユビキチンリガーゼ結合部と標的タンパク質に結合するリガンドとを連結している二官能性化合物を含む二官能性化合物の使用によるタンパク質の標的指向化された分解を記載している。

20

【0080】

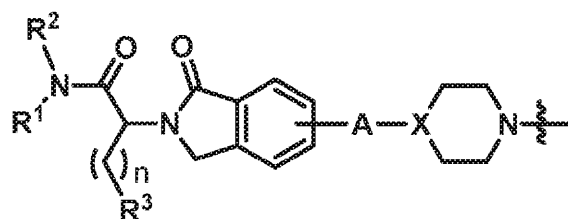
標的指向性リガンド

標的指向性リガンド（TL）（又はターゲットタンパク質部分又はターゲットタンパク質リガンド若しくはリガンド）は、対象となるターゲットタンパク質、例えばEGFR又はその突然変異体に結合することが可能な小分子である。

【0081】

1つの実施形態においては、標的指向性リガンドは、式TL-I：

【化29】



(TL-I),

30

（式中、

Aは、フェニル、又はピリジニルであり、

Xは、CH、C（C₁～C₃）アルキル、又はNであり、

R¹は、H、又は（C₁～C₃）アルキルであり、

R²は、（C₆～C₁₀）アリール、又は1個若しくは2個の5員環～7員環とN、O及びSから選択される1個～4個のヘテロ原子とを含むヘテロアリールであり、該アリール及び該ヘテロアリールは、それぞれ1個以上のR⁴で任意に置換されており、

40

それぞれのR⁴は、独立して、（C₁～C₄）アルキル、（C₁～C₄）ハロアルキル、（C₁～C₄）アルコキシ、（C₁～C₄）ハロアルコキシ、ハロゲン、NO₂、OH、CN、C（O）R⁶、C（O）OR⁶、C（O）NR⁶R⁷、NR⁶R⁷、（C₃～C₇）シクロアルキル、5員環～7員環とN、O及びSから選択される1個～3個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリル、（C₆～C₁₀）アリール、並びに1個若しくは2個の5員環～7員環とN、O及びSから選択される1個～4個のヘテロ原子とを含むヘテロアリールから選択され、該アルキル、該シクロアルキル、該ヘテロシクリル、該アリール、及び該ヘテロアリールは、それぞれ1個以上のR⁵で任意に置換されており、

50

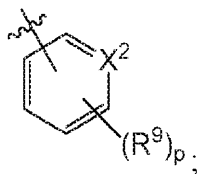
それぞれの R^5 は、独立して、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルコキシ、ハロゲン、 NO_2 、 OH 、及び CN から選択され、

それぞれの R^6 は、独立して、 H 、又は $(C_1 \sim C_3)$ アルキルであり、

それぞれの R^7 は、独立して、 H 、又は $(C_1 \sim C_3)$ アルキルであり、

R^3 は、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル、又は、

【化 3 0】



10

であり、

X^2 は、 N 、又は CR^8 であり、

R^8 は、 H 、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルコキシ、ハロゲン、 NO_2 、 NH_2 、 OH 、又は CN であり、

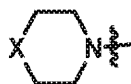
それぞれの R^9 は、独立して、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルコキシ、ハロゲン、 NO_2 、 NH_2 、 OH 、及び CN から選択され、

20

n は、0、又は 1 であり、かつ、

p は、0、1、2、又は 3 である) の化合物、又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、立体異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩であり、その際、上記標的指向性リガンドは、

【化 3 1】



の隣の

【化 3 2】



30

を介してリンカーに結合されている。

【0082】

幾つかの実施形態においては、 X は、 N である。幾つかの実施形態においては、 X は、 CH である。幾つかの実施形態においては、 X は、 $C(CH_3)$ 、 $C(CH_2CH_3)$ 、又は $C(CH_2CH_2CH_3)$ である。

【0083】

幾つかの実施形態においては、 A は、フェニルである。幾つかの実施形態においては、 A は、ピリジニルである。

40

【0084】

幾つかの実施形態においては、 n は、0 である。幾つかの実施形態においては、 n は、1 である。

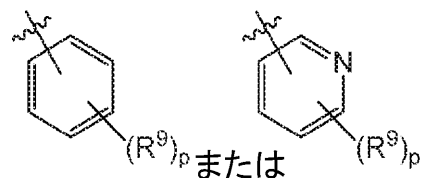
【0085】

幾つかの実施形態においては、 R^3 は、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキルである。幾つかの実施形態においては、 R^3 は、メチル、エチル、プロピル、又は i -プロピルから選択される。1 つの実施形態においては、 R^3 は、メチルである。

【0086】

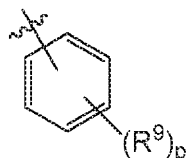
幾つかの実施形態においては、 R^3 は、

【化 3 3】



(例えば、2-ピリジニル、3-ピリジニル、又は4-ピリジニル)である。幾つかの実施形態においては、 R^3 は、

【化 3 4】



である。

【0087】

幾つかの実施形態においては、 X^2 は、Nである。幾つかの実施形態においては、 X^2 は、 CR^8 である。

【0088】

幾つかの実施形態においては、 R^8 は、Hである。幾つかの実施形態においては、 R^8 は、($C_1 \sim C_4$)アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、又はブチル)、($C_1 \sim C_4$)ハロアルキル(例えば、 CH_2F 、 CHF_2 、又は CF_3)、($C_1 \sim C_4$)アルコキシ(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、又はブトキシ)、($C_1 \sim C_4$)ハロアルコキシ(例えば、 OCH_2F 、 $OCHF_2$ 、又は OCF_3)、ハロゲン(例えば、F、Cl、Br、又はI)、 NO_2 、 NH_2 、OH、又はCNである。幾つかの実施形態においては、 R^8 は、H、 NO_2 、 NH_2 、OH、又はFである。幾つかの実施形態においては、 R^8 は、OH、又はFである。

【0089】

幾つかの実施形態においては、 p は、0である。幾つかの実施形態においては、 p は、1である。幾つかの実施形態においては、 p は、2である。幾つかの実施形態においては、 p は、3である。幾つかの実施形態においては、 p は、0、1、又は2である。幾つかの実施形態においては、 p は、0、又は1である。幾つかの実施形態においては、 p は、1、又は1である。幾つかの実施形態においては、 p は、1、2、又は3である。

【0090】

幾つかの実施形態においては、少なくとも1個の R^9 は、($C_1 \sim C_4$)アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、又はブチル)、($C_1 \sim C_4$)ハロアルキル(例えば、 CH_2F 、 CHF_2 、又は CF_3)、($C_1 \sim C_4$)アルコキシ(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、又はブトキシ)、($C_1 \sim C_4$)ハロアルコキシ(例えば、 OCH_2F 、 $OCHF_2$ 、又は OCF_3)、ハロゲン(例えば、F、Cl、Br、又はI)、 NO_2 、 NH_2 、OH、又はCNである。幾つかの実施形態においては、少なくとも1個の R^9 は、 NO_2 、 NH_2 、OH、又はFである。幾つかの実施形態においては、少なくとも1個の R^9 は、OH、又はFである。

【0091】

幾つかの実施形態においては、 R^1 は、Hである。幾つかの実施形態においては、 R^1 は、($C_1 \sim C_3$)アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、又は*i*-プロピル)である。幾つかの実施形態においては、 R^1 は、H、メチル、又はエチルである。幾つかの実施形態においては、 R^1 は、H、又はメチルである。幾つかの実施形態においては、 R^1 は、Hである。

【0092】

10

20

30

40

50

幾つかの実施形態においては、 R^2 は、1 個以上の R^4 で任意に置換された ($C_6 \sim C_{10}$) アリールである。幾つかの実施形態においては、 R^2 は、1 個以上の R^4 で任意に置換されたフェニルである。

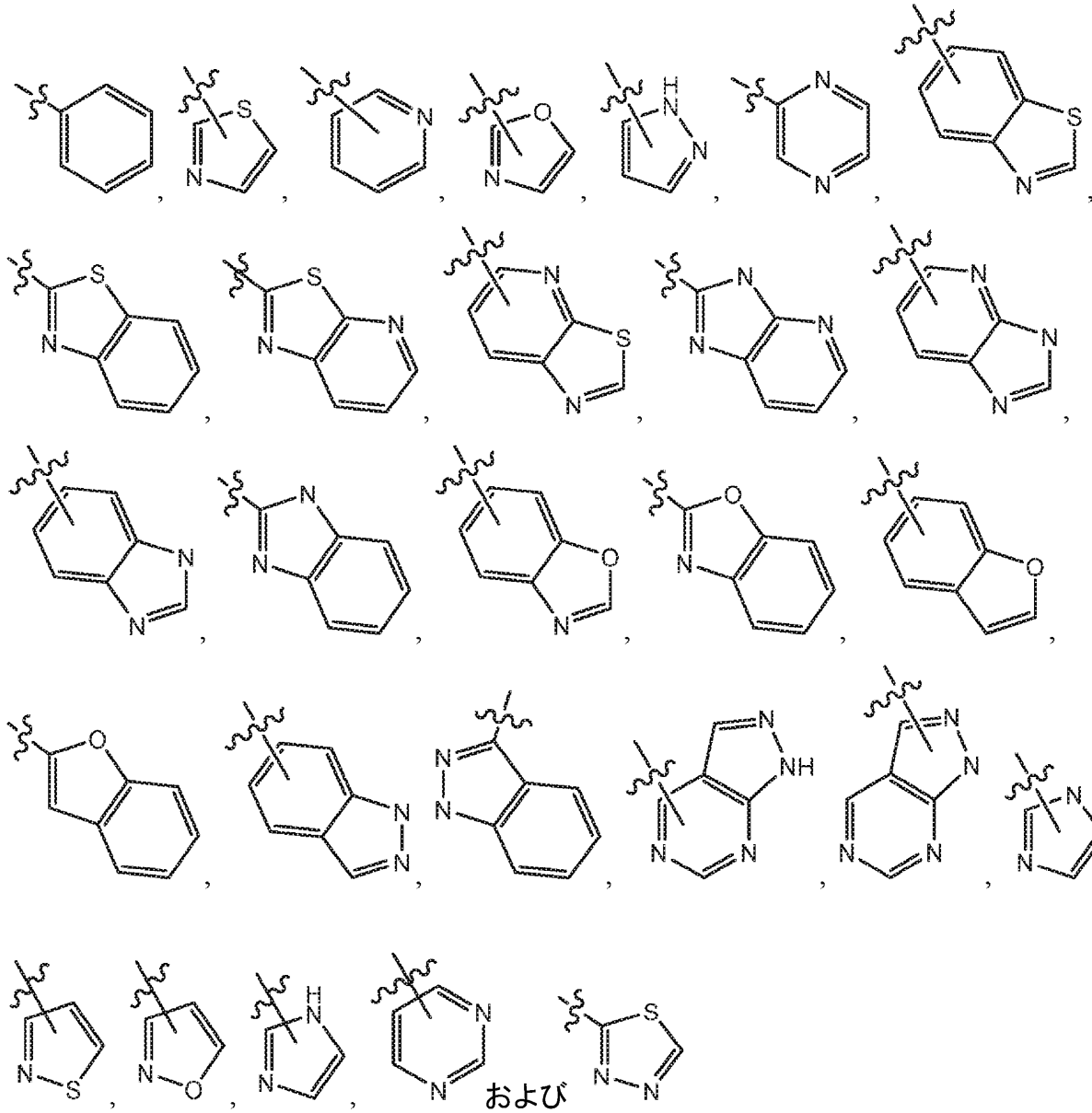
【0093】

幾つかの実施形態においては、 R^2 は、1 個以上の R^4 で任意に置換された、1 個又は 2 個の 5 員環～7 員環と N、O、及び S から選択される 1 個～4 個のヘテロ原子とを含むヘテロアリール（例えば、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、ジオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ジチアゾリル、チオフェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、トリアジニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、キノリニル、チアゾロピリジニル、ピラゾロピリミジニル等）である。幾つかの実施形態においては、 R^2 は、1 個以上の R^4 で任意に置換された、1 個の 5 員環と、N、O、及び S から選択される 1 個～3 個のヘテロ原子とを含むヘテロアリールである。幾つかの実施形態においては、 R^2 は、1 個以上の R^4 で任意に置換された、1 個の 5 員環と、N、O、及び S から選択される 1 個又は 2 個のヘテロ原子とを含むヘテロアリールである。幾つかの実施形態においては、 R^2 は、1 個以上の R^4 で任意に置換された、1 個の 6 員環と、N、O、及び S から選択される 1 個～3 個のヘテロ原子とを含むヘテロアリールである。幾つかの実施形態においては、 R^2 は、1 個以上の R^4 で任意に置換された、1 個の 6 員環と、N、O、及び S から選択される 1 個又は 2 個のヘテロ原子とを含むヘテロアリールである。幾つかの実施形態においては、 R^2 は、1 個以上の R^4 で任意に置換された、1 個の 6 員環と縮合された 1 個の 5 員環と、N、O、及び S から選択される 1 個～4 個のヘテロ原子とを含むヘテロアリールである。幾つかの実施形態においては、 R^2 は、

10

20

【化 3 5】



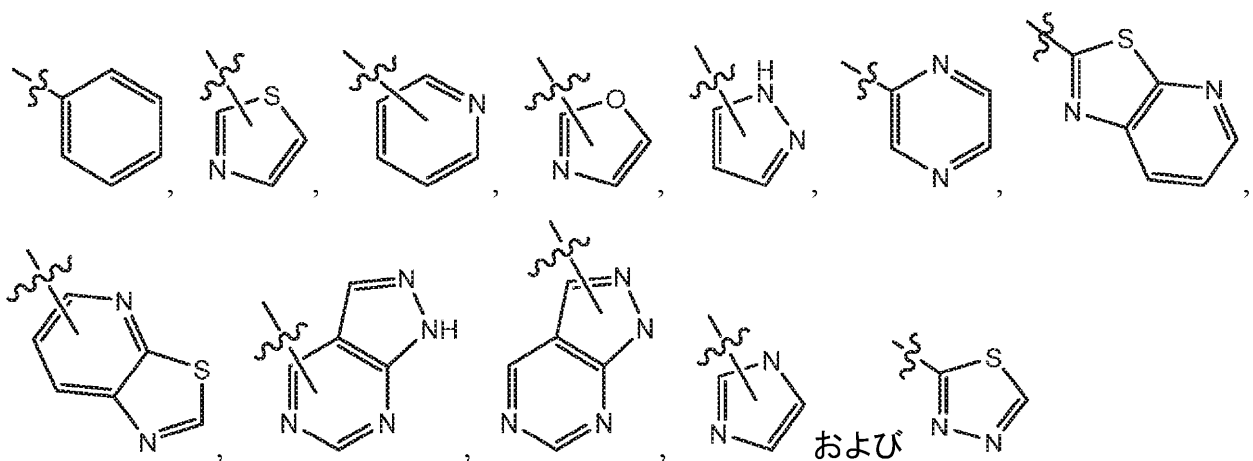
10

20

30

から選択され、その際、それぞれの部分は、1 個以上の R^4 で任意に置換されている。幾つかの実施形態においては、 R^2 は、

【化 3 6】



40

から選択され、その際、それぞれの部分は、1 個以上の R^4 で任意に置換されている。幾

50

つかの実施形態においては、 R^2 は、1 個以上の R^4 で任意に置換された、
【化 37】



である。

【0094】

幾つかの実施形態においては、少なくとも 1 個の R^4 は、($C_1 \sim C_4$) アルキル、($C_1 \sim C_4$) ハロアルキル、($C_1 \sim C_4$) アルコキシ、($C_1 \sim C_4$) ハロアルコキシ、ハロゲン、 NO_2 、OH、又は CN である。

10

【0095】

幾つかの実施形態においては、少なくとも 1 個の R^4 は、1 個以上の R^5 で任意に置換された ($C_1 \sim C_4$) アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、i-プロピル、又はブチル) である。幾つかの実施形態においては、少なくとも 1 個の R^4 は、1 個以上の R^5 で任意に置換されたメチルである。幾つかの実施形態においては、少なくとも 1 個の R^4 は、($C_1 \sim C_4$) ハロアルキル (例えば、 CH_2F 、 CHF_2 、又は CF_3) である。幾つかの実施形態においては、少なくとも 1 個の R^4 は、 CF_3 である。

【0096】

幾つかの実施形態においては、少なくとも 1 個の R^4 は、($C_1 \sim C_4$) アルコキシ (例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、又はブトキシ) である。幾つかの実施形態においては、少なくとも 1 個の R^4 は、($C_1 \sim C_4$) ハロアルコキシ (例えば、 OCH_2F 、 $OCHF_2$ 、又は OCF_3) である。

20

【0097】

幾つかの実施形態においては、少なくとも 1 個の R^4 は、ハロゲン (例えば、F、Cl、Br、又は I) である。

【0098】

幾つかの実施形態においては、少なくとも 1 個の R^4 は、 NO_2 、OH、又は CN である。

30

【0099】

幾つかの実施形態においては、少なくとも 1 個の R^4 は、 $C(O)R^6$ 、又は $C(O)OR^6$ である。

【0100】

幾つかの実施形態においては、少なくとも 1 個の R^4 は、 $C(O)NR^6R^7$ 、又は NR^6R^7 である。

【0101】

幾つかの実施形態においては、少なくとも 1 個の R^4 は、1 個以上の R^5 で任意に置換された ($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、又はシクロヘプチル) である。

40

【0102】

幾つかの実施形態においては、少なくとも 1 個の R^4 は、1 個以上の R^5 で任意に置換された、1 個の 5 員環～7 員環と N、O、及び S から選択される 1 個～3 個のヘテロ原子を含むヘテロシクリル (例えば、ピロリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、トリアゾリジニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、オキサジアゾリジニル、ジオキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、チアジアゾリジニル、ジチアゾリジニル、ピペリジニル、ヘキサヒドロピリダジニル、ヘキサヒドロピリミジニル、モルホリニル、ジオキサニル、アゼピニル、ジアゼピニル等) である。

【0103】

幾つかの実施形態においては、少なくとも 1 個の R^4 は、1 個以上の R^5 で任意に置換

50

された ($C_6 \sim C_{10}$) アリールである。幾つかの実施形態においては、少なくとも 1 個の R^4 は、少なくとも 1 個以上の R^5 で任意に置換されたフェニルである。

【0104】

幾つかの実施形態においては、少なくとも 1 個の R^4 は、1 個以上の R^5 で任意に置換された、1 個又は 2 個の 5 員環～7 員環と N、O、及び S から選択される 1 個～4 個のヘテロ原子とを含むヘテロアリール（例えば、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、ジオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ジチアゾリル、チオフェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、トリアジニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、キノリニル等）である。幾つかの実施形態においては、少なくとも 1 個の R^4 は、1 個以上の R^5 で任意に置換された 1 個の 5 員環を含むヘテロアリール（例えば、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、ジオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ジチアゾリル、チオフェニル等）である。幾つかの実施形態においては、少なくとも 1 個の R^4 は、1 個以上の R^5 で任意に置換された 1 個の 6 員環を含むヘテロアリール（例えば、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、トリアジニル等）である。

10

【0105】

幾つかの実施形態においては、少なくとも 1 個の R^5 は、($C_1 \sim C_4$) アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、又はブチル）である。幾つかの実施形態においては、少なくとも 1 個の R^5 は、($C_1 \sim C_4$) ハロアルキル（例えば、 CH_2F 、 CHF_2 、又は CF_3 ）である。

20

【0106】

幾つかの実施形態においては、少なくとも 1 個の R^5 は、($C_1 \sim C_4$) アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、又はブトキシ）である。幾つかの実施形態においては、少なくとも 1 個の R^5 は、($C_1 \sim C_4$) ハロアルコキシ（例えば、 OCH_2F 、 $OCHF_2$ 、又は OCF_3 ）である。

【0107】

幾つかの実施形態においては、少なくとも 1 個の R^5 は、ハロゲン（例えば、F、Cl、Br、又は I）である。

【0108】

幾つかの実施形態においては、少なくとも 1 個の R^5 は、 NO_2 、OH、又は CN である。

30

【0109】

幾つかの実施形態においては、少なくとも 1 個の R^6 は、H である。幾つかの実施形態においては、少なくとも 1 個の R^6 は、($C_1 \sim C_3$) アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、又は *i*-プロピル）である。

【0110】

幾つかの実施形態においては、少なくとも 1 個の R^7 は、H である。幾つかの実施形態においては、少なくとも 1 個の R^7 は、($C_1 \sim C_3$) アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、又は *i*-プロピル）である。

40

【0111】

A、X、 X^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、n、及び p のいずれかについて本明細書で記載されるどの群も、A、X、 X^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、n、及び p の残りの 1 個以上について本明細書で記載されるどの群と組み合わせることができ、さらに上記リンカーについて本明細書で記載されたどの群と組み合わせることもできる。

【0112】

式 TL-I の標的指向性リガンドに関して、

(1) 1 つの実施形態においては、X は N であり、かつ A はフェニルである。

【0113】

50

(2) 1つの実施形態においては、XはCHであり、かつAはフェニルである。

【0114】

(3) 1つの実施形態においては、XはNであり、Aはフェニルであり、かつnは0である。

【0115】

(4) 1つの実施形態においては、XはNであり、Aはフェニルであり、nは0であり、かつR¹はHである。

【0116】

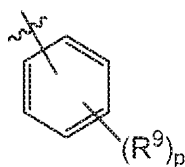
(5) 1つの実施形態においては、XはNであり、Aはフェニルであり、nは1であり、かつR¹はHである。

10

【0117】

(6) 1つの実施形態においては、XはNであり、Aはフェニルであり、nは0であり、R¹はHであり、かつR³は、

【化38】



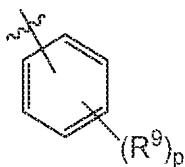
である。

20

【0118】

(7) 1つの実施形態においては、XはNであり、Aはフェニルであり、nは1であり、R¹はHであり、かつR³は、

【化39】



である。

30

【0119】

(8) 1つの実施形態においては、XはNであり、Aはフェニルであり、nは0であり、R¹はHであり、かつR³はフェニルである。

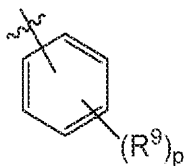
【0120】

(9) 1つの実施形態においては、XはNであり、Aはフェニルであり、nは1であり、R¹はHであり、かつR³はフェニルである。

【0121】

(10) 1つの実施形態においては、XはNであり、Aはフェニルであり、nは0であり、R¹はHであり、R³は、

【化40】



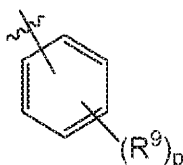
であり、かつpは1又は2である。

40

【0122】

(11) 1つの実施形態においては、XはNであり、Aはフェニルであり、nは1であり、R¹はHであり、R³は、

【化 4 1】



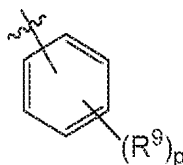
であり、かつ p は 1 又は 2 である。

【0 1 2 3】

(1 2) 1 つの実施形態においては、 X は N であり、 A はフェニルであり、 n は 0 であり、 R^1 は H であり、 R^3 は、

10

【化 4 2】



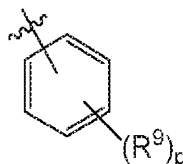
であり、かつ R^2 は、1 個以上の R^4 で任意に置換された、 N 、 O 、及び S から選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を含む 5 員のヘテロアリールである。

【0 1 2 4】

(1 3) 1 つの実施形態においては、 X は N であり、 A はフェニルであり、 n は 1 であり、 R^1 は H であり、 R^3 は、

20

【化 4 3】



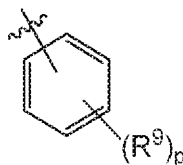
であり、かつ R^2 は、1 個以上の R^4 で任意に置換された、 N 、 O 、及び S から選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を含む 5 員のヘテロアリールである。

【0 1 2 5】

30

(1 4) 1 つの実施形態においては、 X は N であり、 A はフェニルであり、 n は 0 であり、 R^1 は H であり、 R^3 は、

【化 4 4】



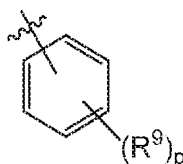
であり、かつ R^2 は、1 個以上の R^4 で任意に置換された、 N 、 O 、及び S から選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を含む 5 員又は 6 員のヘテロアリールである。

40

【0 1 2 6】

(1 5) 1 つの実施形態においては、 X は N であり、 A はフェニルであり、 n は 1 であり、 R^1 は H であり、 R^3 は、

【化 4 5】



であり、かつ R^2 は、1 個以上の R^4 で任意に置換された、 N 、 O 、及び S から選択され

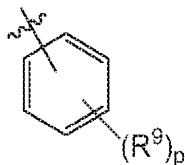
50

る 1 個～4 個のヘテロ原子を含む 5 員又は 6 員のヘテロアリアルである。

【0127】

(16) 1 つの実施形態においては、X は N であり、A はフェニルであり、n は 0 であり、 R^1 は H であり、 R^3 は、

【化 46】



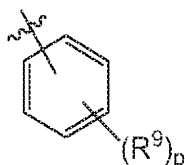
10

であり、かつ R^2 は、N、O、及び S から選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を含む 5 員のヘテロアリアルである。

【0128】

(17) 1 つの実施形態においては、X は N であり、A はフェニルであり、n は 1 であり、 R^1 は H であり、 R^3 は、

【化 47】



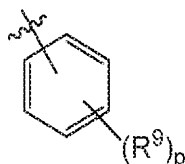
20

であり、かつ R^2 は、N、O、及び S から選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を含む 5 員のヘテロアリアルである。

【0129】

(18) 1 つの実施形態においては、X は N であり、A はフェニルであり、n は 0 であり、 R^1 は H であり、 R^3 は、

【化 48】



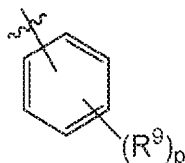
30

であり、かつ R^2 は、N、O、及び S から選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を含む 5 員又は 6 員のヘテロアリアルである。

【0130】

(19) 1 つの実施形態においては、X は N であり、A はフェニルであり、n は 1 であり、 R^1 は H であり、 R^3 は、

【化 49】



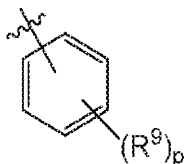
40

であり、かつ R^2 は、N、O、及び S から選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を含む 5 員又は 6 員のヘテロアリアルである。

【0131】

(20) 1 つの実施形態においては、X は N であり、A はフェニルであり、n は 0 であり、 R^1 は H であり、 R^3 は、

【化 5 0】



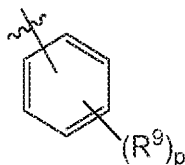
であり、 R^2 は、N、O、及び S から選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を含む 5 員のヘテロアリアルであり、かつ少なくとも 1 個の R^9 は、 NO_2 、 NH_2 、OH、又は F である。

【0 1 3 2】

10

(2 1) 1 つの実施形態においては、X は N であり、A はフェニルであり、n は 1 であり、 R^1 は H であり、 R^3 は、

【化 5 1】



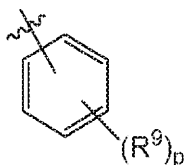
であり、 R^2 は、N、O、及び S から選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を含む 5 員のヘテロアリアルであり、かつ少なくとも 1 個の R^9 は、 NO_2 、 NH_2 、OH、又は F である。

20

【0 1 3 3】

(2 2) 1 つの実施形態においては、X は N であり、A はフェニルであり、n は 0 であり、 R^1 は H であり、 R^3 は、

【化 5 2】



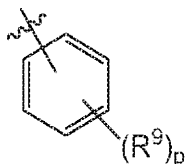
であり、 R^2 は、1 個以上の R^4 で任意に置換された、N、O、及び S から選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を含む 5 員のヘテロアリアルであり、かつ少なくとも 1 個の R^9 は、 NO_2 、 NH_2 、OH、又は F である。

30

【0 1 3 4】

(2 3) 1 つの実施形態においては、X は N であり、A はフェニルであり、n は 1 であり、 R^1 は H であり、 R^3 は、

【化 5 3】



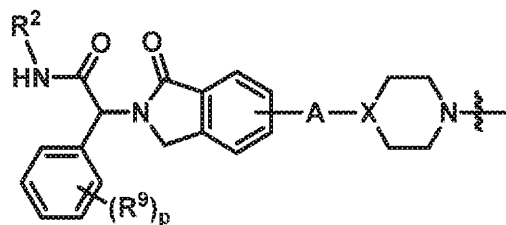
であり、 R^2 は、1 個以上の R^4 で任意に置換された、N、O、及び S から選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を含む 5 員のヘテロアリアルであり、かつ少なくとも 1 個の R^9 は、 NO_2 、 NH_2 、OH、又は F である。

40

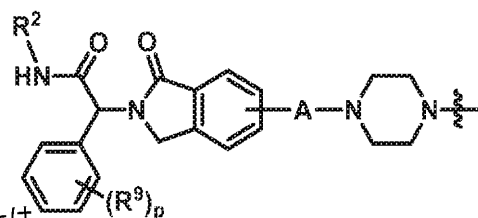
【0 1 3 5】

1 つの実施形態においては、上記式 TL-I の化合物は、式 TL-I a 又は TL-I b :

【化 5 4】



(TL-Ia)または



(TL-Ib),

(式中、A、X、 R^2 、 R^9 、及び p は、それぞれ式 TL-I において先に定義された通りである) の化合物である。

10

【0136】

1つの実施形態においては、A は、フェニルである。

【0137】

1つの実施形態においては、X は、N である。

【0138】

1つの実施形態においては、少なくとも1個の R^9 は、F、又はOHである。

【0139】

1つの実施形態においては、p は、0、1、又は2である。

【0140】

1つの実施形態においては、 R^2 は、1個以上の R^4 で任意に置換された、1個又は2個の5員環～7員環とN、O、及びSから選択される1個～4個のヘテロ原子とを含むヘテロアリールである。もう1つの実施形態においては、 R^2 は、1個以上の R^4 で任意に置換された、1個の5員環～7員環とN、O、及びSから選択される1個～4個のヘテロ原子とを含むヘテロアリールである。もう1つの実施形態においては、 R^2 は、1個以上の R^4 で任意に置換された、N、O、及びSから選択される1個～4個のヘテロ原子を含む5員のヘテロアリールである。もう1つの実施形態においては、 R^2 は、1個以上の R^4 で任意に置換された、N、O、及びSから選択される1個又は2個のヘテロ原子を含む5員のヘテロアリールである。

20

【0141】

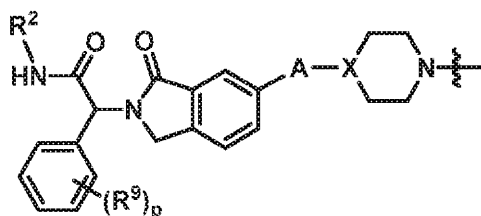
A、X、 R^2 、 R^9 、及び p は、それぞれ式 TL-I において先に記載された任意の基から選択され、それらは組み合わせられ得る。

30

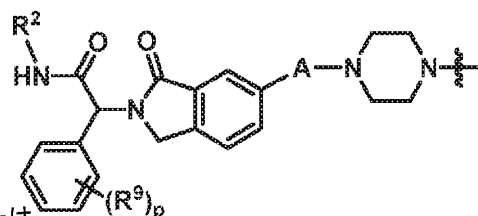
【0142】

別の実施形態においては、上記式 TL-I の化合物は、式 TL-Ic 又は TL-I d :

【化 5 5】



(TL-Ic)または



(TL-Id),

40

(式中、A、X、 R^2 、 R^9 、及び p は、それぞれ式 TL-I において先に定義された通りである) の化合物である。

【0143】

1つの実施形態においては、A は、フェニルである。

【0144】

1つの実施形態においては、X は、N である。

【0145】

1つの実施形態においては、少なくとも1個の R^9 は、F、又はOHである。

【0146】

50

1つの実施形態においては、 p は、0、1、又は2である。

【0147】

1つの実施形態においては、 R^2 は、1個以上の R^4 で任意に置換された、1個又は2個の5員環～7員環とN、O、及びSから選択される1個～4個のヘテロ原子とを含むヘテロアリールである。もう1つの実施形態においては、 R^2 は、1個以上の R^4 で任意に置換された、1個の5員環～7員環とN、O、及びSから選択される1個～4個のヘテロ原子とを含むヘテロアリールである。もう1つの実施形態においては、 R^2 は、1個以上の R^4 で任意に置換された、N、O、及びSから選択される1個～4個のヘテロ原子を含む5員のヘテロアリールである。もう1つの実施形態においては、 R^2 は、1個以上の R^4 で任意に置換された、N、O、及びSから選択される1個又は2個のヘテロ原子を含む5員のヘテロアリールである。

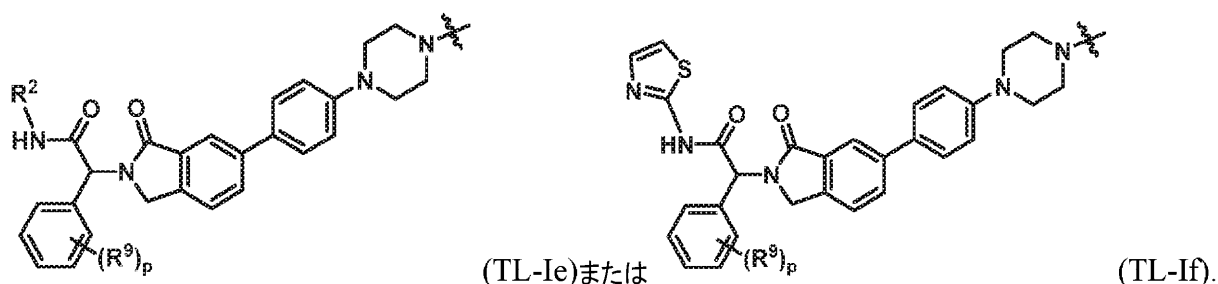
10

【0148】

A、X、 R^2 、 R^9 、及び p は、それぞれ式TL-Iにおいて先に記載された任意の基から選択され、それらは組み合わせられ得る。

【0149】

別の実施形態においては、上記式TL-Iの化合物は、式TL-Ie又はTL-If：
【化56】



20

(式中、 R^2 、 R^9 、及び p は、それぞれ式TL-Iにおいて先に定義された通りである)の化合物である。

【0150】

1つの実施形態においては、少なくとも1個の R^9 は、F、又はOHである。

【0151】

1つの実施形態においては、 p は、0、1、又は2である。

30

【0152】

1つの実施形態においては、 R^2 は、1個以上の R^4 で任意に置換された、1個又は2個の5員環～7員環とN、O、及びSから選択される1個～4個のヘテロ原子とを含むヘテロアリールである。もう1つの実施形態においては、 R^2 は、1個以上の R^4 で任意に置換された、1個の5員環～7員環とN、O、及びSから選択される1個～4個のヘテロ原子とを含むヘテロアリールである。もう1つの実施形態においては、 R^2 は、1個以上の R^4 で任意に置換された、N、O、及びSから選択される1個～4個のヘテロ原子を含む5員のヘテロアリールである。

【0153】

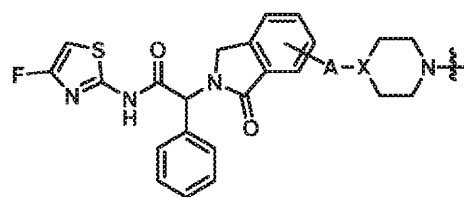
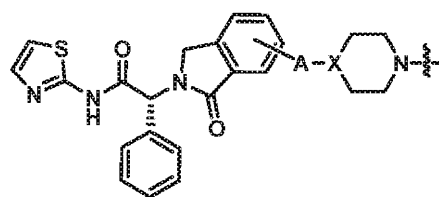
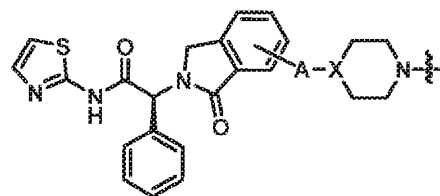
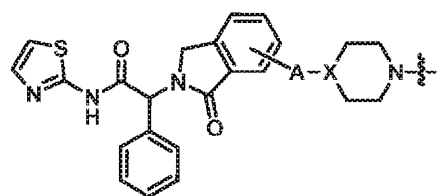
40

R^2 、 R^9 、及び p は、それぞれ式TL-Iにおいて先に記載された任意の基から選択され、それらは組み合わせられ得る。

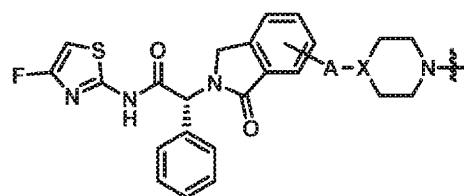
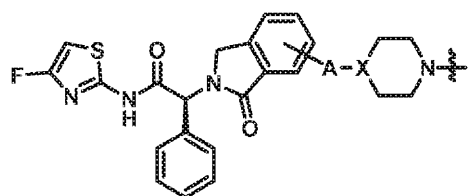
【0154】

1つの実施形態においては、上記式TL-Iの化合物は、

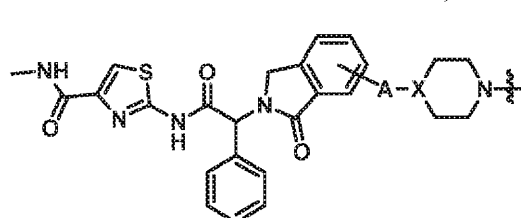
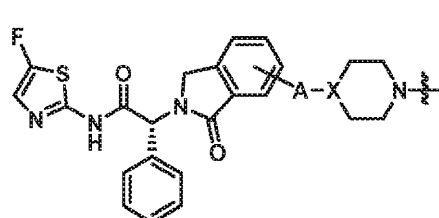
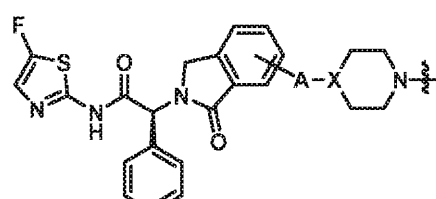
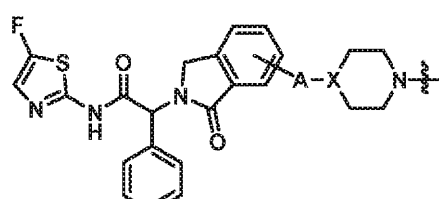
【化 57】



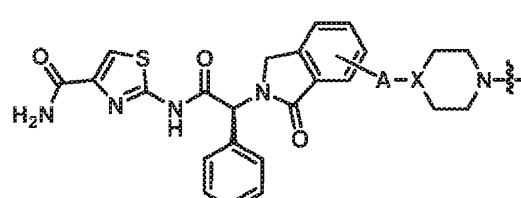
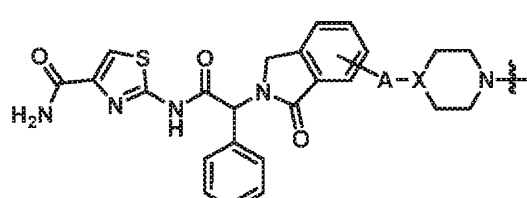
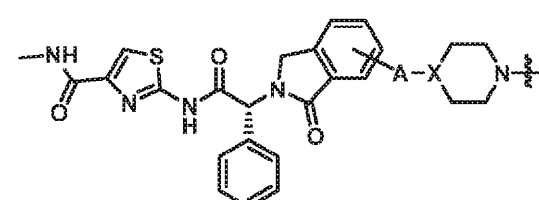
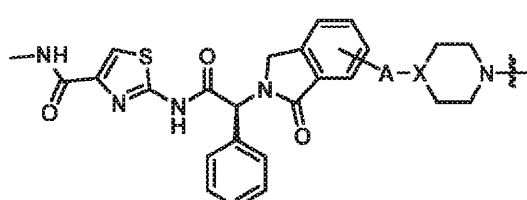
10



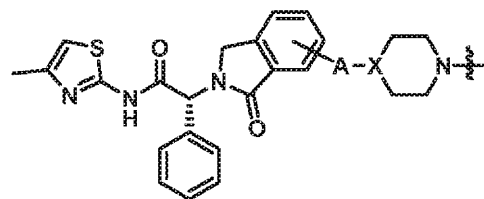
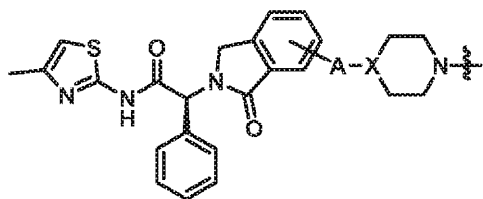
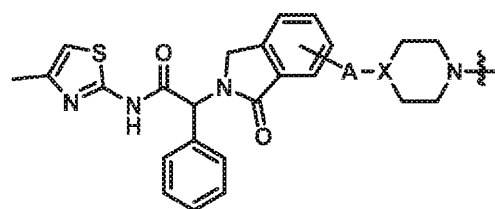
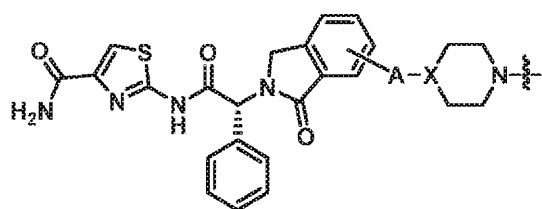
20



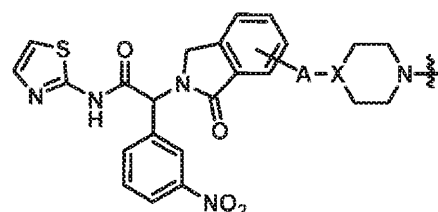
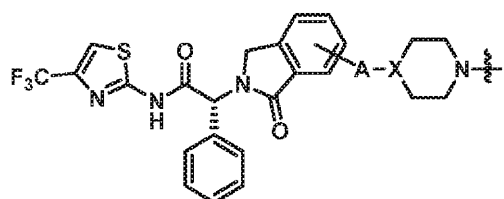
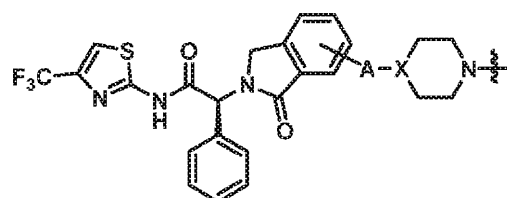
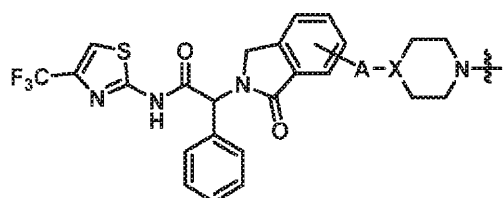
30



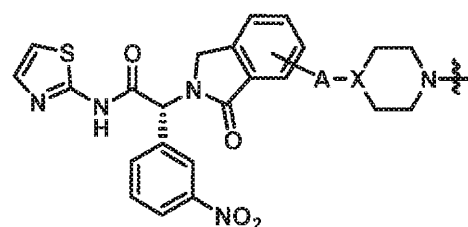
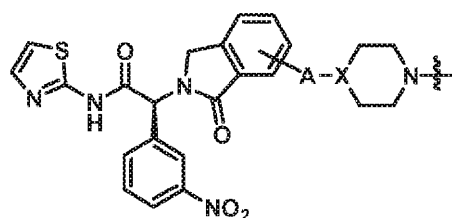
40



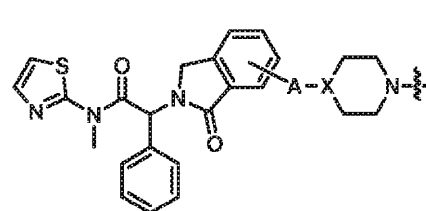
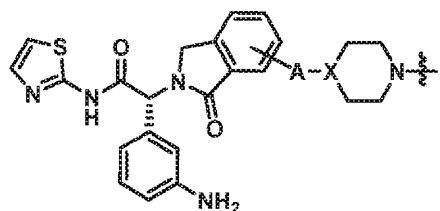
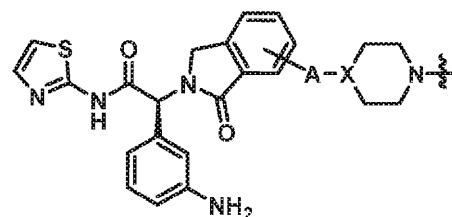
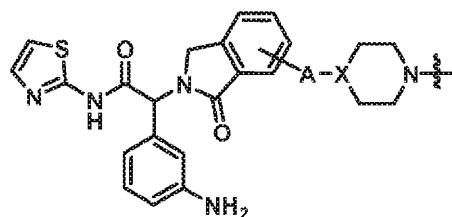
10



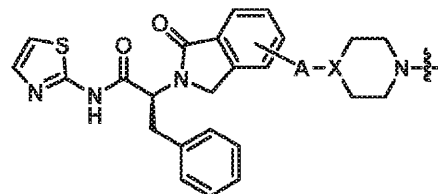
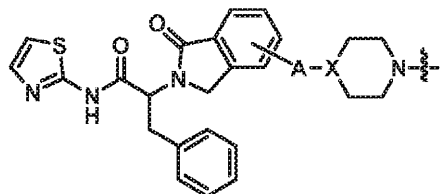
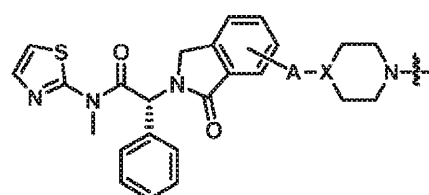
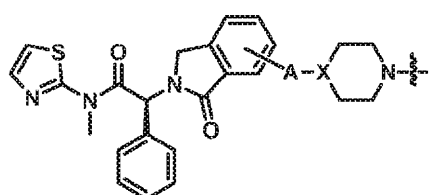
20



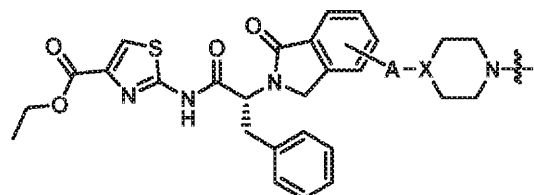
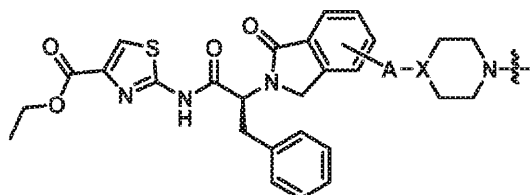
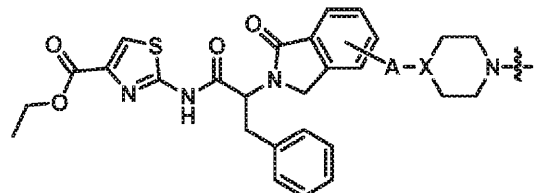
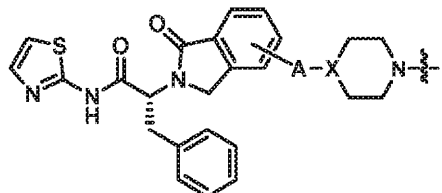
30



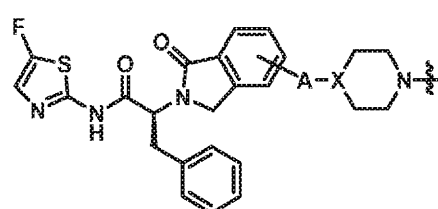
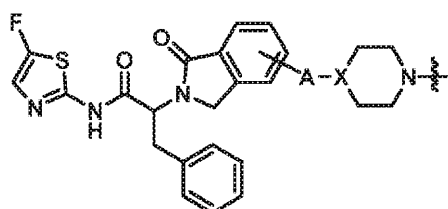
40



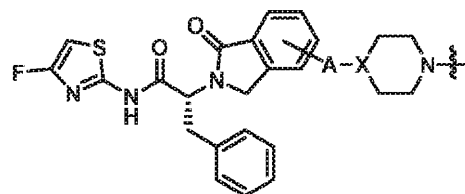
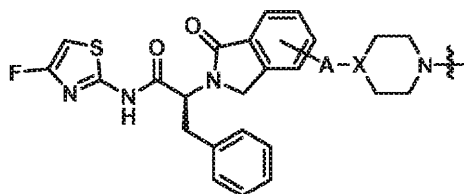
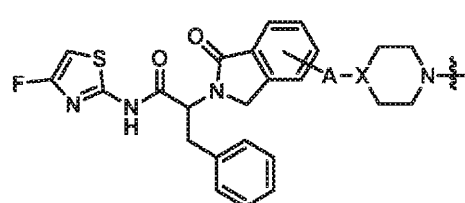
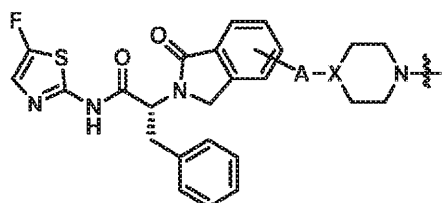
10



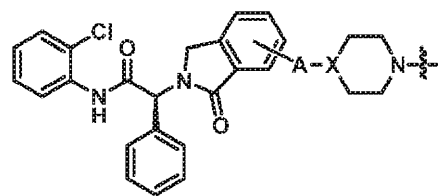
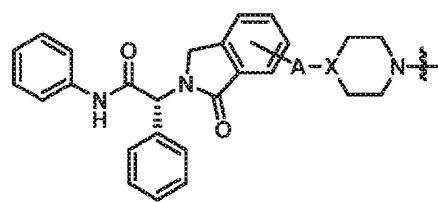
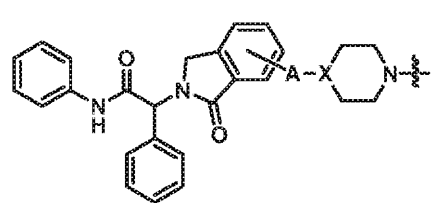
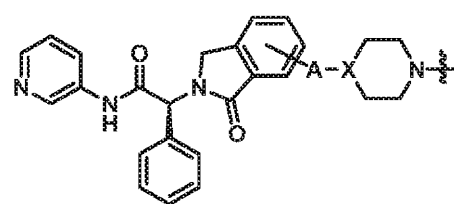
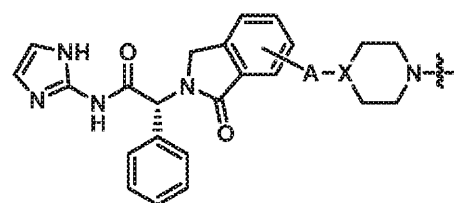
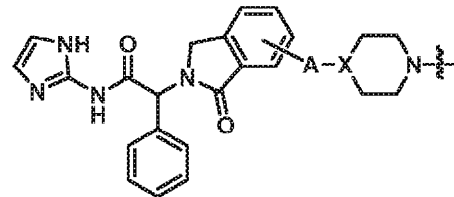
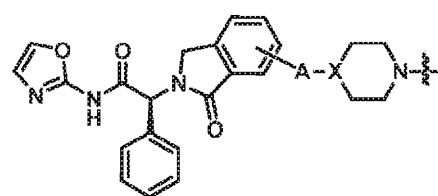
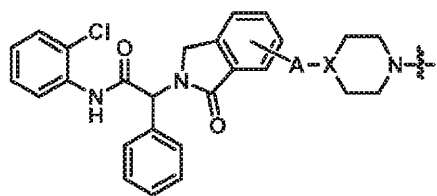
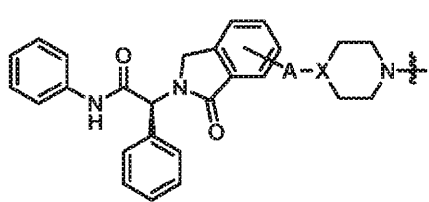
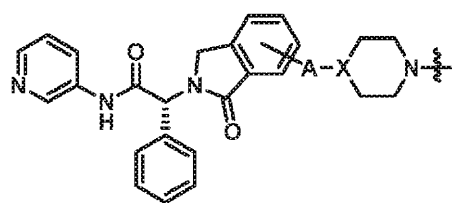
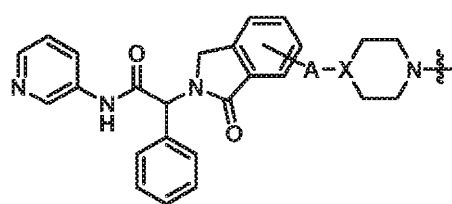
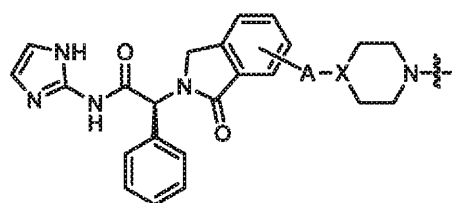
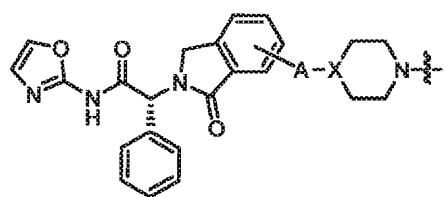
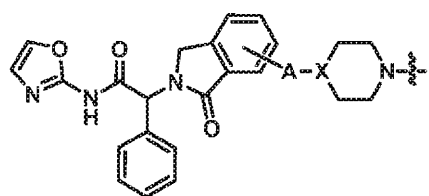
20



30



40

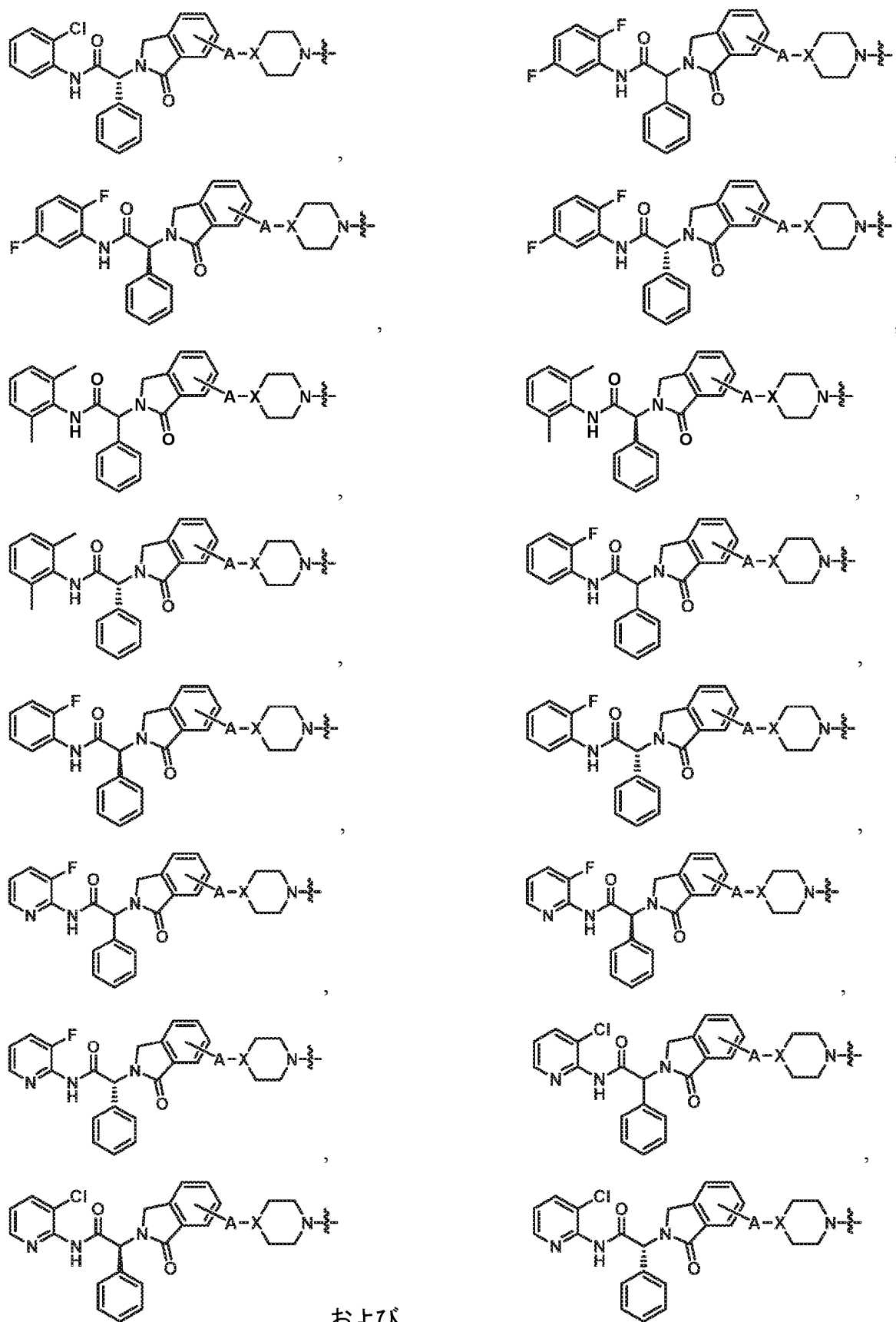


10

20

30

40



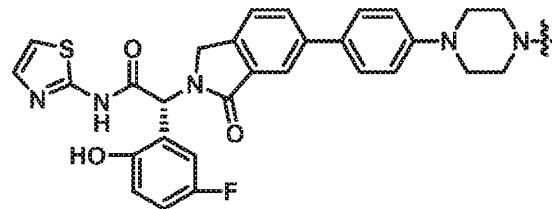
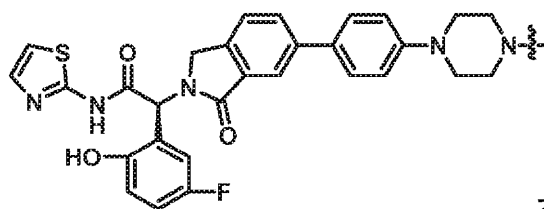
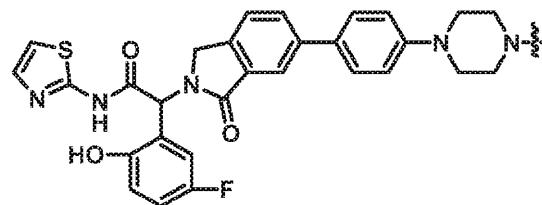
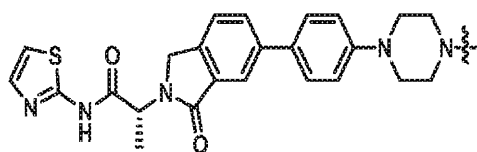
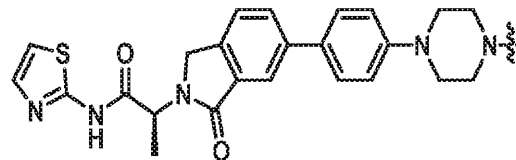
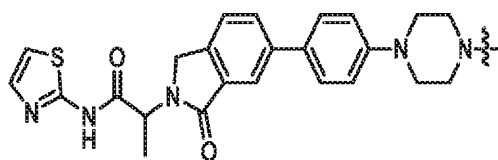
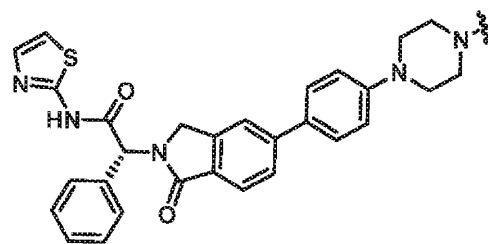
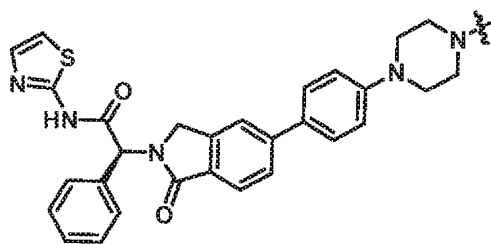
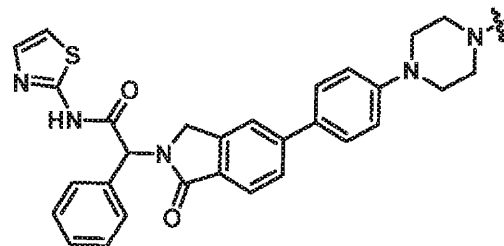
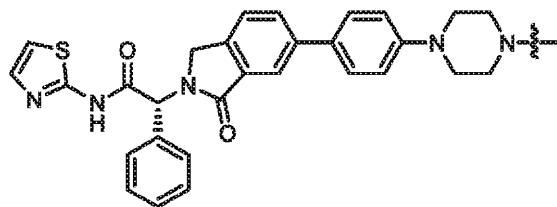
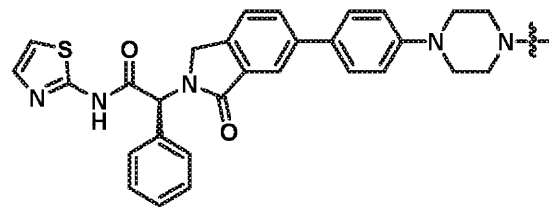
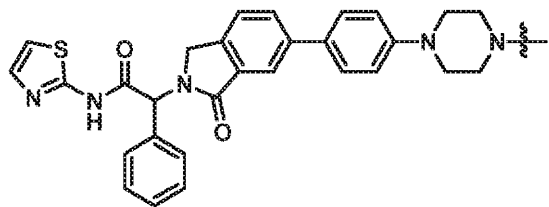
および

からなる群から選択される式の化合物である。

【0155】

1つの実施形態においては、上記式TL-Iの化合物は、

【化 5 8】



および

からなる群から選択される式の化合物である。

【0156】

標的指向性リガンド (TL) (又はターゲットタンパク質部分又はターゲットタンパク質リガンド若しくはリガンド) は、対象となるターゲットタンパク質、例えば EGF R 又はその突然変異体に結合することが可能な小分子である。

【0157】

デグロン

デグロンは、標的タンパク質をリンカー及び標的指向性リガンドを介してプロテオソーム分解のためのユビキチンリガーゼに結合させる役割を果たす。1つの実施形態においては、デグロンは、ユビキチンリガーゼ、例えば E3 ユビキチンリガーゼに結合することが可能である。1つの実施形態においては、デグロンは、セレブロンに結合することが可能である。

10

20

30

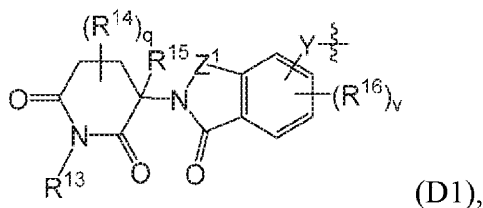
40

50

【0158】

1つの実施形態においては、上記デグロンは、式D1：

【化59】



(式中、

10

Yは、結合、 $(CH_2)_1 \sim 6$ 、 $(CH_2)_0 \sim 6-O$ 、 $(CH_2)_0 \sim 6-C(O)N$
 R^{11} 、 $(CH_2)_0 \sim 6-NR^{11}C(O)$ 、 $(CH_2)_0 \sim 6-NH$ 、又は $(CH_2)_0 \sim 6-NR^{12}$ であり、

Z^1 は、 $C(O)$ 、又は $C(R^{13})_2$ であり、

R^{11} は、H、又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R^{12} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は $C(O)-C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

それぞれの R^{13} は、独立して、H、又は $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、

それぞれの R^{14} は、独立して、 $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、

R^{15} は、H、重水素、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、F、又はClであり、

それぞれの R^{16} は、独立して、ハロゲン、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は $C_1 \sim C_6$
 アルコキシであり、

20

qは、0、1、又は2であり、かつ、

vは、0、1、2、又は3である)のデグロン、又はそのエナンチオマー、ジアステレオ
 マー、若しくは立体異性体であり、その際、上記デグロンは、

【化60】



を介して上記リンカーに共有結合されている。

【0159】

1つの実施形態においては、 Z^1 は、 $C(O)$ である。

30

【0160】

1つの実施形態においては、 Z^1 は、 $C(R^{13})_2$ であり、かつそれぞれの R^{13} は
 Hである。1つの実施形態においては、 Z^1 は、 $C(R^{13})_2$ であり、かつ R^{13} の
 1つは、Hであり、かつもう一方は、メチル、エチル、及びプロピルから選択される C_1
 $\sim C_3$ アルキルである。1つの実施形態においては、 Z^1 は、 $C(R^{13})_2$ であり、か
 つそれぞれの R^{13} は、独立して、メチル、エチル、及びプロピルから選択される。

【0161】

1つの実施形態においては、Yは、結合である。

【0162】

1つの実施形態においては、Yは、 $(CH_2)_1$ 、 $(CH_2)_2$ 、 $(CH_2)_3$ 、 $(C$
 $H_2)_4$ 、 $(CH_2)_5$ 、又は $(CH_2)_6$ である。1つの実施形態においては、Yは、
 $(CH_2)_1$ 、 $(CH_2)_2$ 、又は $(CH_2)_3$ である。1つの実施形態においては、Y
 は、 $(CH_2)_1$ 、又は $(CH_2)_2$ である。

40

【0163】

1つの実施形態においては、Yは、O、 CH_2-O 、 $(CH_2)_2-O$ 、 $(CH_2)_3$
 $-O$ 、 $(CH_2)_4-O$ 、 $(CH_2)_5-O$ 、又は $(CH_2)_6-O$ である。1つの実施
 形態においては、Yは、O、 CH_2-O 、 $(CH_2)_2-O$ 、又は $(CH_2)_3-O$ であ
 る。1つの実施形態においては、Yは、O、又は CH_2-O である。1つの実施形態にお
 いては、Yは、Oである。

【0164】

50

1つの実施形態においては、Yは、 $C(O)NR^{11}$ 、 $CH_2-C(O)NR^{11}$ 、 $(CH_2)_2-C(O)NR^{11}$ 、 $(CH_2)_3-C(O)NR^{11}$ 、 $(CH_2)_4-C(O)NR^{11}$ 、 $(CH_2)_5-C(O)NR^{11}$ 、又は $(CH_2)_6-C(O)NR^{11}$ である。1つの実施形態においては、Yは、 $C(O)NR^{11}$ 、 $CH_2-C(O)NR^{11}$ 、 $(CH_2)_2-C(O)NR^{11}$ 、又は $(CH_2)_3-C(O)NR^{11}$ である。1つの実施形態においては、Yは、 $C(O)NR^{11}$ 、又は $CH_2-C(O)NR^{11}$ である。1つの実施形態においては、Yは、 $C(O)NR^{11}$ である。

【0165】

1つの実施形態においては、Yは、 $NR^{11}C(O)$ 、 $CH_2-NR^{11}C(O)$ 、 $(CH_2)_2-NR^{11}C(O)$ 、 $(CH_2)_3-NR^{11}C(O)$ 、 $(CH_2)_4-NR^{11}C(O)$ 、 $(CH_2)_5-NR^{11}C(O)$ 、又は $(CH_2)_6-NR^{11}C(O)$ である。1つの実施形態においては、Yは、 $NR^{11}C(O)$ 、 $CH_2-NR^{11}C(O)$ 、 $(CH_2)_2-NR^{11}C(O)$ 、又は $(CH_2)_3-NR^{11}C(O)$ である。1つの実施形態においては、Yは、 $NR^{11}C(O)$ 、又は $CH_2-NR^{11}C(O)$ である。1つの実施形態においては、Yは、 $NR^{11}C(O)$ である。

【0166】

1つの実施形態においては、 R^{11} は、Hである。1つの実施形態においては、 R^{11} は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、*i*-ペンチル、及びヘキシルから選択される。1つの実施形態においては、 R^{11} は、メチル、エチル、及びプロピルから選択される $C_1 \sim C_3$ アルキルである。

【0167】

1つの実施形態においては、Yは、NH、 CH_2-NH 、 $(CH_2)_2-NH$ 、 $(CH_2)_3-NH$ 、 $(CH_2)_4-NH$ 、 $(CH_2)_5-NH$ 、又は $(CH_2)_6-NH$ である。1つの実施形態においては、Yは、NH、 CH_2-NH 、 $(CH_2)_2-NH$ 、又は $(CH_2)_3-NH$ である。1つの実施形態においては、Yは、NH、又は CH_2-NH である。1つの実施形態においては、Yは、NHである。

【0168】

1つの実施形態においては、Yは、 NR^{12} 、 CH_2-NR^{12} 、 $(CH_2)_2-NR^{12}$ 、 $(CH_2)_3-NR^{12}$ 、 $(CH_2)_4-NR^{12}$ 、 $(CH_2)_5-NR^{12}$ 、又は $(CH_2)_6-NR^{12}$ である。1つの実施形態においては、Yは、 NR^{12} 、 CH_2-NR^{12} 、 $(CH_2)_2-NR^{12}$ 、又は $(CH_2)_3-NR^{12}$ である。1つの実施形態においては、Yは、 NR^{12} 、又は CH_2-NR^{12} である。1つの実施形態においては、Yは、 NR^{12} である。

【0169】

1つの実施形態においては、 R^{12} は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、*i*-ペンチル、及びヘキシルから選択される。1つの実施形態においては、 R^{12} は、メチル、エチル、及びプロピルから選択される $C_1 \sim C_3$ アルキルである。

【0170】

1つの実施形態においては、 R^{12} は、 $C(O)$ -メチル、 $C(O)$ -エチル、 $C(O)$ -プロピル、 $C(O)$ -ブチル、 $C(O)$ -*i*-ブチル、 $C(O)$ -*t*-ブチル、 $C(O)$ -ペンチル、 $C(O)$ -*i*-ペンチル、及び $C(O)$ -ヘキシルから選択される。1つの実施形態においては、 R^{12} は、 $C(O)$ -メチル、 $C(O)$ -エチル、及び $C(O)$ -プロピルから選択される $C(O)-C_1 \sim C_3$ アルキルである。

【0171】

1つの実施形態においては、 R^{13} は、Hである。

【0172】

1つの実施形態においては、 R^{13} は、メチル、エチル、及びプロピルから選択される $C_1 \sim C_3$ アルキルである。1つの実施形態においては、 R^{13} は、メチルである。

【0173】

10

20

30

40

50

1つの実施形態においては、 q は、0である。

【0174】

1つの実施形態においては、 q は、1である。

【0175】

1つの実施形態においては、 q は、2である。

【0176】

1つの実施形態においては、それぞれの R^{14} は、独立して、メチル、エチル、及びプロピルから選択される $C_1 \sim C_3$ アルキルである。

【0177】

1つの実施形態においては、 v は、0である。

10

【0178】

1つの実施形態においては、 v は、1である。

【0179】

1つの実施形態においては、 v は、2である。

【0180】

1つの実施形態においては、 v は、3である。

【0181】

1つの実施形態においては、それぞれの R^{16} は、独立して、ハロゲン（例えば、F、Cl、Br、及びI）、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、 i -ブチル、 t -ブチル、ペンチル、 i -ペンチル、及びヘキシル）、及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、 i -ブトキシ、 t -ブトキシ、及びペントキシ）から選択される。更なる実施形態においては、それぞれの R^{16} は、独立して、F、Cl、OH、メチル、エチル、プロピル、ブチル、 i -ブチル、 t -ブチル、メトキシ、及びエトキシから選択される。

20

【0182】

1つの実施形態においては、 R^{15} は、H、重水素、又は $C_1 \sim C_3$ アルキルである。もう1つの実施形態においては、 R^{15} は、H、又は $C_1 \sim C_3$ アルキルである。更なる実施形態においては、 R^{15} は、（S）配置、又は（R）配置である。更なる実施形態においては、 R^{15} は、（S）配置である。1つの実施形態においては、上記化合物は、（S）- R^{15} 及び（R）- R^{15} のラセミ混合物を含む。

30

【0183】

1つの実施形態においては、 R^{15} は、Hである。

【0184】

1つの実施形態においては、 R^{15} は、重水素である。

【0185】

1つの実施形態においては、 R^{15} は、メチル、エチル、及びプロピルから選択される $C_1 \sim C_3$ アルキルである。1つの実施形態においては、 R^{15} は、メチルである。

【0186】

1つの実施形態においては、 R^{15} は、F、又はClである。更なる実施形態においては、 R^{15} は、（S）配置、又は（R）配置である。更なる実施形態においては、 R^{15} は、（R）配置である。1つの実施形態においては、上記化合物は、（S）- R^{15} 及び（R）- R^{15} のラセミ混合物を含む。1つの実施形態においては、 R^{15} は、Fである。

40

【0187】

Y、 Z^1 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 q 、及び v のいずれかについて本明細書で記載されるどの基を、Y、 Z^1 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 q 、及び v の残りの1個以上について本明細書で記載されるどの基と組み合わせてもよく、さらに上記リンカーについて本明細書で記載されたどの基と組み合わせてもよい。

【0188】

50

式 D 1 のデグロンに関して、

(1) 1つの実施形態においては、 Z^1 は C (O) であり、かつ Y は結合である。

【0189】

(2) 1つの実施形態においては、 Z^1 は C (O) であり、かつ Y は $(CH_2)_{0 \sim 6} - O$ である。更なる実施形態においては、Y は、O である。

【0190】

(3) 1つの実施形態においては、 Z^1 は C (O) であり、Y は結合であり、かつ q 及び v はそれぞれ 0 である。

【0191】

(4) 1つの実施形態においては、 Z^1 は C (O) であり、Y は結合であり、かつ $R^{1 \ 3}$ は H である。 10

【0192】

(5) 1つの実施形態においては、 Z^1 は C (O) であり、Y は結合であり、かつ $R^{1 \ 5}$ は H である。

【0193】

(6) 1つの実施形態においては、 Z^1 は C (O) であり、Y は結合であり、かつ $R^{1 \ 3}$ は H であり、かつ $R^{1 \ 5}$ は H である。

【0194】

(7) 1つの実施形態においては、 Z^1 は C (O) であり、Y は $(CH_2)_{0 \sim 6} - O$ であり、かつ $R^{1 \ 3}$ は H である。更なる実施形態においては、Y は、O である。 20

【0195】

(8) 1つの実施形態においては、 Z^1 は C (O) であり、Y は $(CH_2)_{0 \sim 6} - O$ であり、かつ $R^{1 \ 5}$ は H である。更なる実施形態においては、Y は、O である。

【0196】

(9) 1つの実施形態においては、 Z^1 は C (O) であり、Y は $(CH_2)_{0 \sim 6} - O$ であり、 $R^{1 \ 3}$ は H であり、かつ $R^{1 \ 5}$ は H である。更なる実施形態においては、Y は、O である。

【0197】

(10) 1つの実施形態においては、 Z^1 は C (O) であり、Y は $(CH_2)_{0 \sim 6} - NH$ であり、かつ $R^{1 \ 3}$ は H である。更なる実施形態においては、Y は、NH である。 30

【0198】

(11) 1つの実施形態においては、 Z^1 は C (O) であり、Y は $(CH_2)_{0 \sim 6} - NH$ であり、かつ $R^{1 \ 5}$ は H である。更なる実施形態においては、Y は、NH である。

【0199】

(12) 1つの実施形態においては、 Z^1 は C (O) であり、Y は $(CH_2)_{0 \sim 6} - NH$ であり、 $R^{1 \ 3}$ は H であり、かつ $R^{1 \ 5}$ は H である。更なる実施形態においては、Y は、NH である。

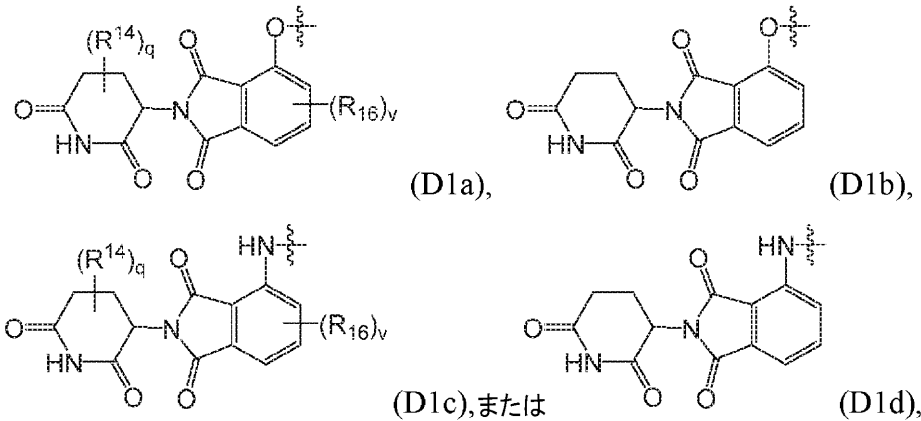
【0200】

(13) 1つの実施形態においては、q 及び v はそれぞれ 0 であり、かつ Y、 Z^1 、 $R^{1 \ 3}$ 、及び $R^{1 \ 5}$ は、それぞれ (1) ~ (12) のいずれかに定義された通りである。 40

【0201】

1つの実施形態においては、上記デグロンは、式 D 1 a ~ 式 D 1 d :

【化 6 1】



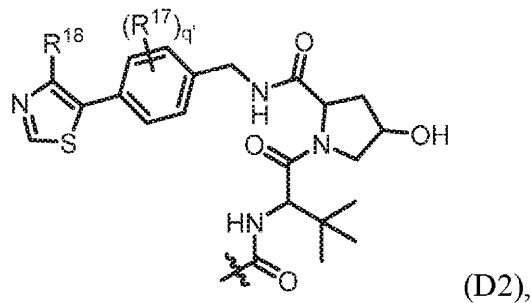
10

(式中、 R^{14} 、 R^{16} 、 q 、及び v は、それぞれ式 D 1 において先に定義された通りであり、かつ上記のいずれかの部分又はそれらの組み合わせから選択され得る) のデグロン、又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、若しくは立体異性体である。

【0202】

1 つの実施形態においては、上記デグロンは、式 D 2 :

【化 6 2】



20

(式中、それぞれの R^{17} は、独立して、 $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、 q' は、0、1、2、3、又は4であり、かつ、 R^{18} は、H、又は $C_1 \sim C_3$ アルキルである) のデグロン、又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、若しくは立体異性体であり、その際、上記デグロンは、

【化 6 3】

30



を介して別の部分に共有結合されている。1 つの実施形態においては、デグロンは、

【化 6 4】

40



を介してリンカーに共有結合されている。1 つの実施形態においては、デグロンは、

【化 6 5】



を介して化合物に共有結合されている。

【0203】

1 つの実施形態においては、 q' は、0 である。

50

【0204】

1つの実施形態においては、 q' は、1である。

【0205】

1つの実施形態においては、 q' は、2である。

【0206】

1つの実施形態においては、 q' は、3である。

【0207】

1つの実施形態においては、それぞれの R^{17} は、独立して、メチル、エチル、及びプロピルから選択される $C_1 \sim C_3$ アルキルである。

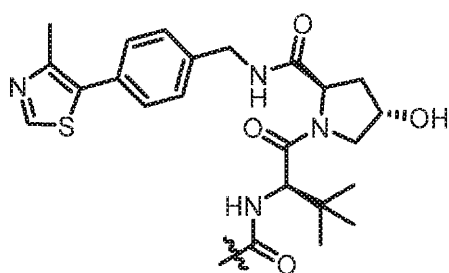
【0208】

1つの実施形態においては、 R^{18} は、メチル、エチル、又はプロピルである。1つの実施形態においては、 R^{18} は、メチルである。

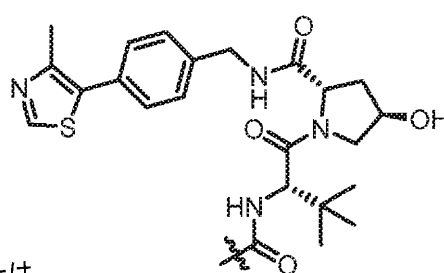
【0209】

1つの実施形態においては、上記デグロンは、式 D 2 a 又は式 D 2 b :

【化66】



(D2a)または



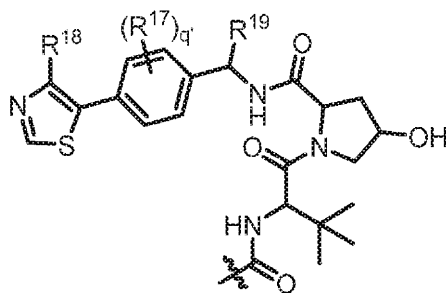
(D2b).

のデグロンである。

【0210】

代替的な実施形態においては、上記デグロンは、式 D 3 :

【化67】



(D3),

(式中、

それぞれの R^{17} は、独立して、 $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、

q' は、0、1、2、3、又は4であり、

R^{18} は、H、又は $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、かつ、

R^{19} は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである) のデグロン、又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、若しくは立体異性体であり、その際、上記デグロンは、

【化68】



を介して別の部分に共有結合されている。1つの実施形態においては、デグロンは、

【化69】



を介してリンカーに共有結合されている。1つの実施形態においては、デグロンは、

【化 7 0】



を介して化合物に共有結合されている。

【0 2 1 1】

1つの実施形態においては、 q' は、0である。

【0 2 1 2】

1つの実施形態においては、 q' は、1である。

【0 2 1 3】

1つの実施形態においては、 q' は、2である。

10

【0 2 1 4】

1つの実施形態においては、 q' は、3である。

【0 2 1 5】

1つの実施形態においては、それぞれの R^{17} は、独立して、メチル、エチル、及びプロピルから選択される $C_1 \sim C_3$ アルキルである。

【0 2 1 6】

1つの実施形態においては、 R^{18} は、メチル、エチル、又はプロピルである。1つの実施形態においては、 R^{18} は、メチルである。

【0 2 1 7】

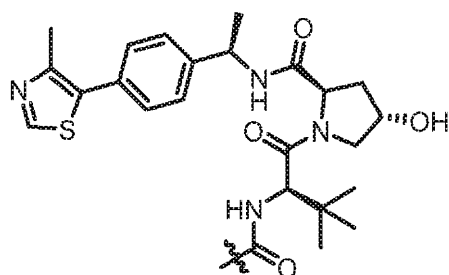
1つの実施形態においては、 R^{19} は、メチル、エチル、又はプロピルである。1つの実施形態においては、 R^{19} は、メチルである。

20

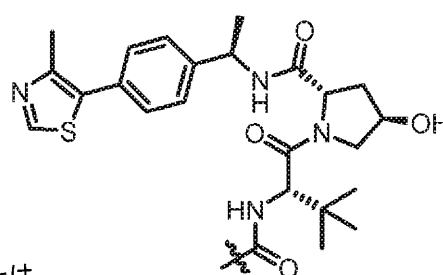
【0 2 1 8】

1つの実施形態においては、上記デグロンは、式 D 3 a 又は式 D 3 b :

【化 7 1】



(D3a)または



(D3b).

30

のデグロンである。

【0 2 1 9】

リンカー

リンカーは、標的指向性リガンドとデグロンとを連結する機能を果たす結合又は炭素鎖である。1つの実施形態においては、上記炭素鎖は、任意に、N、O、及びSから選択される1個、2個、3個、又はそれより多くのヘテロ原子を含む。1つの実施形態においては、上記炭素鎖は、飽和鎖炭素原子のみを有する。1つの実施形態においては、上記炭素鎖は、任意に2個以上の不飽和鎖炭素原子（例えば、 $C=C$ 又は $C \equiv C$ ）を有する。1つの実施形態においては、上記炭素鎖中の1個以上の鎖炭素原子は、任意に1個以上の置換基（例えば、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、OH、ハロゲン、 NH_2 、 $NH(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、 $N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})_2$ 、CN、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニル、及びヘテロアリール）で置換されている。

40

【0 2 2 0】

1つの実施形態においては、上記リンカーは、少なくとも5個の鎖原子（例えば、C、O、N、及びS）を有する。1つの実施形態においては、上記リンカーは、25個未満の鎖原子（例えば、C、O、N、及びS）を有する。1つの実施形態においては、上記リンカーは、20個未満の鎖原子（例えば、C、O、N、及びS）を有する。1つの実施形態

50

においては、上記リンカーは、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個、又は20個の鎖原子（例えば、C、O、N、及びS）を有する。1つの実施形態においては、上記リンカーは、5個、7個、9個、11個、13個、15個、17個、又は19個の鎖原子（例えば、C、O、N、及びS）を有する。1つの実施形態においては、上記リンカーは、5個、7個、9個、又は11個の鎖原子（例えば、C、O、N、及びS）を有する。1つの実施形態においては、上記リンカーは、11個、13個、15個、17個、又は19個の鎖原子（例えば、C、O、N、及びS）を有する。1つの実施形態においては、上記リンカーは、6個、8個、10個、12個、14個、16個、18個、又は20個の鎖原子（例えば、C、O、N、及びS）を有する。1つの実施形態においては、上記リンカーは、6個、8個、10個、又は12個の鎖原子（例えば、C、O、N、及びS）を有する。1つの実施形態においては、上記リンカーは、12個、14個、16個、18個、又は20個の鎖原子（例えば、C、O、N、及びS）を有する。

10

【0221】

1つの実施形態においては、上記リンカーは、9個～19個の鎖原子（例えば、C、O、N、及びS）を有する。

【0222】

1つの実施形態においては、上記リンカーは、嵩高くない置換基（例えば、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、OH、ハロゲン、 NH_2 、 $NH(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、 $N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})_2$ 、及びCN）で任意に置換された炭素鎖である。1つの実施形態においては、上記嵩高くない置換は、デグロンに近位の鎖炭素原子に位置している（すなわち、該炭素原子は、デグロンが結合されている炭素原子からリンカー中の少なくとも3個、4個、又は5個の鎖原子だけ離れている）。1つの実施形態においては、上記嵩高くない置換は、標的指向性リガンドに近位の鎖炭素原子に位置している（すなわち、該炭素原子は、デグロンが結合されている炭素原子からリンカー中の少なくとも3個、4個、又は5個の鎖原子だけ離れている）。

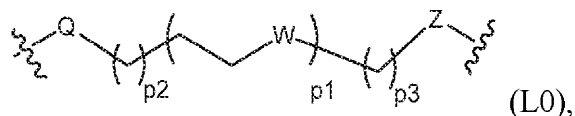
20

【0223】

1つの実施形態においては、上記リンカーは、式L0：

【化72】

30



（式中、

p1は、0～12から選択される整数であり、

p2は、0～12から選択される整数であり、

p3は、0～6から選択される整数であり、

それぞれのWは、独立して、存在しない、 CH_2 、O、S、NH、又は NR^{10} であり、

Zは、存在しない、 CH_2 、O、NH、 NR^{10} 、 $C(O)(CH_2)_{0 \sim 3}$ 、又は NH
 $C(O)(CH_2)_{0 \sim 3}$ であり、

40

それぞれの R^{10} は、独立して、H、又は $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、かつ、

Qは、存在しない、又は $CH_2C(O)NH$ である）のリンカー、又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、若しくは立体異性体であり、その際、上記リンカーは、Qの隣の

【化73】



を介してデグロンに共有結合されており、かつZの隣の

【化 7 4】

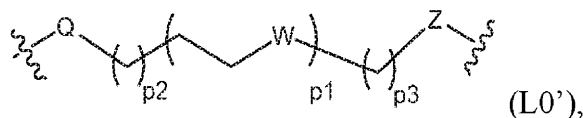


を介して標的指向性リガンドに共有結合されている。

【0 2 2 4】

代替的な実施形態においては、上記リンカーは、式 L 0' :

【化 7 5】



10

(式中、

p 1 は、0 ~ 1 2 から選択される整数であり、

p 2 は、0 ~ 1 2 から選択される整数であり、

p 3 は、0 ~ 6 から選択される整数であり、

それぞれの W は、独立して、存在しない、CH₂、O、S、NH、又は NR^{1 0} であり、

Z は、存在しない、CH₂、O、NH、NR^{1 0}、C(O)(CH₂)_{0 ~ 3}、又は NH
C(O)(CH₂)_{0 ~ 3} であり、

それぞれの R^{1 0} は、独立して、H、又は C₁ ~ C₃ アルキルであり、かつ、

Q は、複素環である) のリンカー、又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、若しくは
は立体異性体であり、その際、上記リンカーは、Q の隣の

20

【化 7 6】



を介してデグロンに共有結合されており、かつ Z の隣の

【化 7 7】



を介して標的指向性リガンドに共有結合されている。

【0 2 2 5】

30

1 つの実施形態においては、上記リンカー中の炭素原子の総数は、3 0 個未満である。

更なる実施形態においては、上記リンカー中の炭素原子の総数は、2 0 個未満である。

【0 2 2 6】

式 L 0 のリンカーに関して、

1 つの実施形態においては、p 1 は、0 ~ 1 0 から選択される整数である。

【0 2 2 7】

1 つの実施形態においては、p 1 は、1 ~ 1 0 から選択される整数である。

【0 2 2 8】

1 つの実施形態においては、p 1 は、1、2、3、4、5、及び 6 から選択される。

【0 2 2 9】

40

1 つの実施形態においては、p 1 は、0、1、3 又は 5 である。

【0 2 3 0】

1 つの実施形態においては、p 1 は、0、1、2 又は 3 である。

【0 2 3 1】

1 つの実施形態においては、p 1 は、1 である。

【0 2 3 2】

1 つの実施形態においては、p 1 は、3 である。

【0 2 3 3】

1 つの実施形態においては、p 1 は、5 である。

【0 2 3 4】

50

1つの実施形態においては、 p_2 は、0～10から選択される整数である。

【0235】

1つの実施形態においては、 p_2 は、0、1、2、3、4、5、及び6から選択される。

【0236】

1つの実施形態においては、 p_2 は、0、1、2又は3である。

【0237】

1つの実施形態においては、 p_2 は、0である。

【0238】

1つの実施形態においては、 p_2 は、1である。

10

【0239】

1つの実施形態においては、 p_3 は、0～5から選択される整数である。

【0240】

1つの実施形態においては、 p_3 は、1、2、3、4又は5である。

【0241】

1つの実施形態においては、 p_3 は、1、2又は3である。

【0242】

1つの実施形態においては、 p_3 は、0である。

【0243】

1つの実施形態においては、 p_3 は、2又は3である。

20

【0244】

1つの実施形態においては、 p_3 は、2である。

【0245】

1つの実施形態においては、少なくとも1個のWは、 CH_2 である。

【0246】

1つの実施形態においては、少なくとも1個のWは、Oである。

【0247】

1つの実施形態においては、少なくとも1個のWは、Sである。

【0248】

1つの実施形態においては、少なくとも1個のWは、NHである。

30

【0249】

1つの実施形態においては、少なくとも1個のWは NR^{10} であり、かつ R^{10} は、メチル、エチル、及びプロピルから選択される $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルである。

【0250】

1つの実施形態においては、それぞれのWは、Oである。

【0251】

1つの実施形態においては、Qは、存在しない。

【0252】

1つの実施形態においては、Qは、 $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ である。

【0253】

1つの実施形態においては、Zは、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)$ 、 $\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2$ 、又は $\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_3$ である。1つの実施形態においては、Zは、 $\text{C}(\text{O})$ である。

40

【0254】

1つの実施形態においては、Zは、 $\text{NHC}(\text{O})$ 、 $\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_2)$ 、 $\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_2)_2$ 、又は $\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_2)_3$ である。1つの実施形態においては、Zは、 $\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_2)$ である。

【0255】

1つの実施形態においては、Zは、存在しない。

【0256】

50

1つの実施形態においては、Zは、 CH_2 である。

【0257】

1つの実施形態においては、Zは、Oである。

【0258】

1つの実施形態においては、Zは、NHである。

【0259】

1つの実施形態においては、Zは NR^{10} であり、かつ R^{10} は、メチル、エチル、及びプロピルから選択される $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルである。

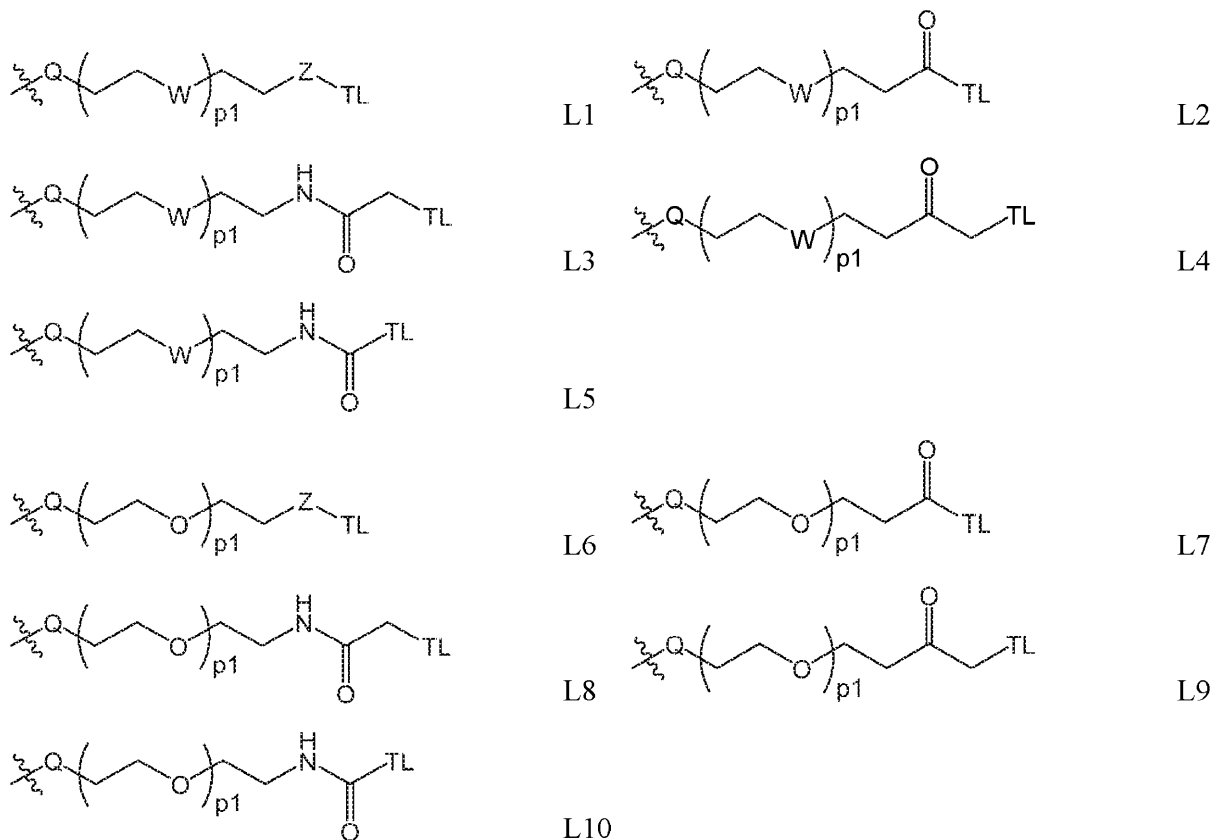
【0260】

1つの実施形態においては、Zは、リンカーに結合されている標的指向性リガンドの一部であり、すなわち、Zは、標的指向性リガンドの官能基とリンカーとの反応から形成される。

【0261】

1つの実施形態においては、上記リンカー-標的指向性リガンド (TL) は、表L1：

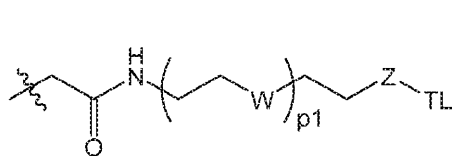
【化78】



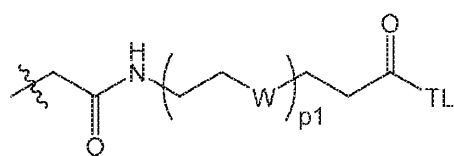
10

20

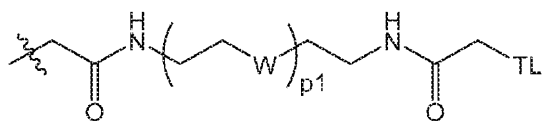
30



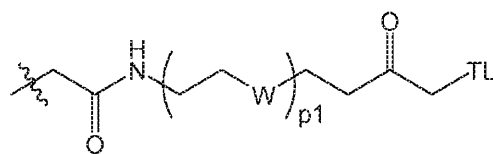
L11



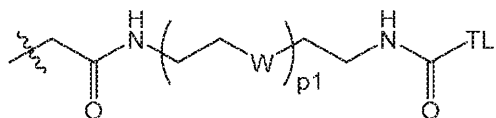
L12



L13

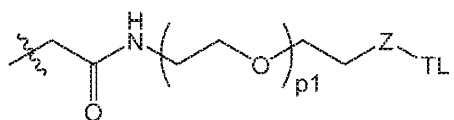


L14

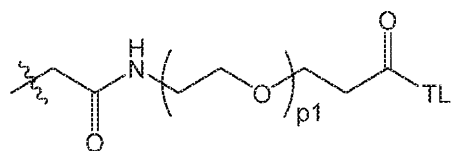


L15

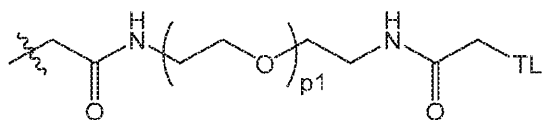
10



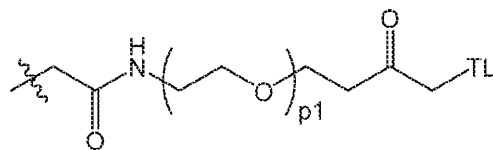
L16



L17

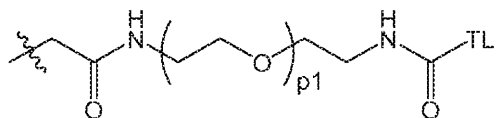


L18

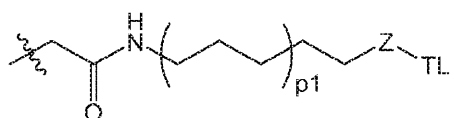


L19

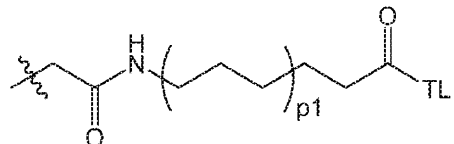
20



L20

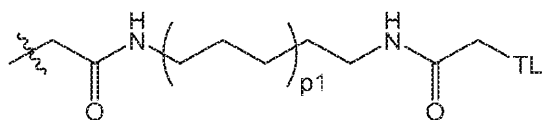


L21

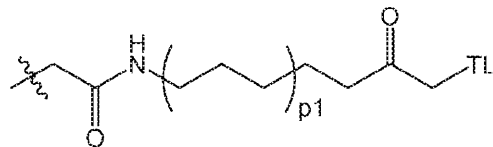


L22

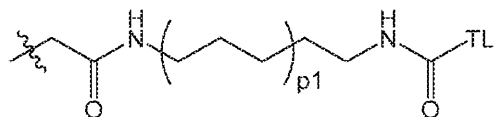
30



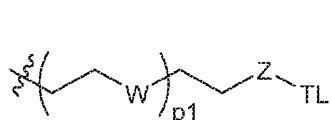
L23



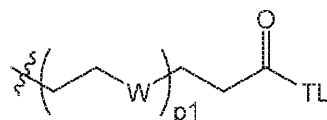
L24



L25

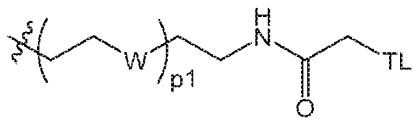


L26

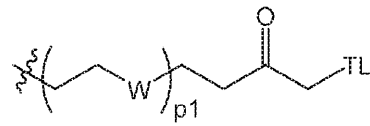


L27

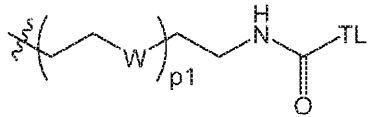
40



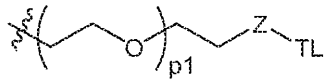
L28



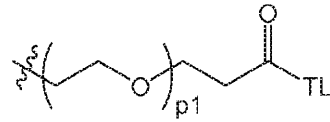
L29



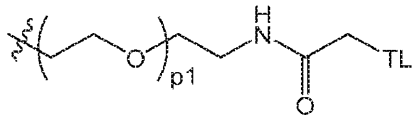
L30



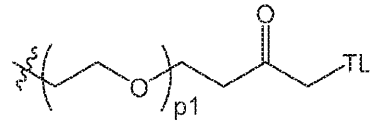
L31



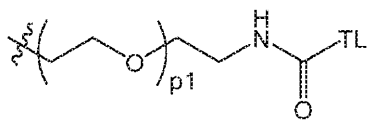
L32



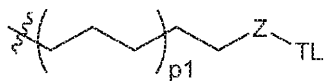
L33



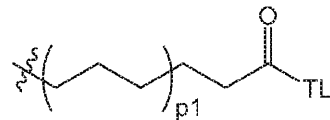
L34



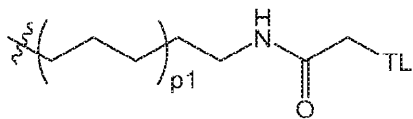
L35



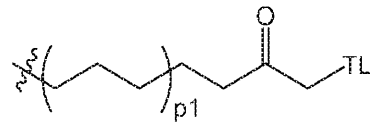
L36



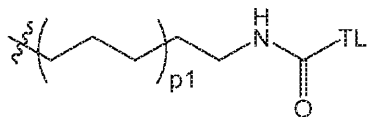
L37



L38



L39



L40

10

20

30

40

50

(式中、Q、Z、及び p 1 は、それぞれ上記の通りであり、かつ T L は標的指向性リガンドである) から選択される構造を有する。

【0262】

1つの実施形態においては、p 1 は、0、1、2、3、4又は5である。1つの実施形態においては、p 1 は、0である。1つの実施形態においては、p 1 は、1、3又は5である。1つの実施形態においては、p 1 は、1である。1つの実施形態においては、p 1 は、3である。1つの実施形態においては、p 1 は、5である。

【0263】

1つの実施形態においては、Q は、CH₂C(O)NHである。

【0264】

1つの実施形態においては、Q は、存在しない。

【0265】

1つの実施形態においては、Z は、C(O)(CH₂)_{0~3}である。1つの実施形態においては、Z は、C(O)である。1つの実施形態においては、Z は、NHC(O)(CH₂)_{0~3}である。1つの実施形態においては、Z は、NHC(O)(CH₂)である。

【0266】

1つの実施形態においては、Q は、CH₂C(O)NHであり、かつ Z は、NHC(O)(CH₂)である。

【0267】

1つの実施形態においては、Qは、 $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ であり、かつZは、 $\text{C}(\text{O})$ である。

【0268】

1つの実施形態においては、Qは、存在せず、かつZは、 $\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_2)$ である。

【0269】

1つの実施形態においては、Qは、存在せず、かつZは、 $\text{C}(\text{O})$ である。

【0270】

式L0'のリンカーに関して、

1つの実施形態においては、p1は、0～10から選択される整数である。

10

【0271】

1つの実施形態においては、p1は、1～10から選択される整数である。

【0272】

1つの実施形態においては、p1は、1、2、3、4、5、及び6から選択される。

【0273】

1つの実施形態においては、p1は、0、1、3又は5である。

【0274】

1つの実施形態においては、p1は、0、1、2又は3である。

【0275】

1つの実施形態においては、p1は、1である。

20

【0276】

1つの実施形態においては、p1は、3である。

【0277】

1つの実施形態においては、p1は、5である。

【0278】

1つの実施形態においては、p2は、0～10から選択される整数である。

【0279】

1つの実施形態においては、p2は、0、1、2、3、4、5、及び6から選択される。

【0280】

30

1つの実施形態においては、p2は、0、1、2又は3である。

【0281】

1つの実施形態においては、p2は、0である。

【0282】

1つの実施形態においては、p2は、1である。

【0283】

1つの実施形態においては、p3は、0～5から選択される整数である。

【0284】

1つの実施形態においては、p3は、1、2、3、4又は5である。

【0285】

40

1つの実施形態においては、p3は、1、2又は3である。

【0286】

1つの実施形態においては、p3は、0である。

【0287】

1つの実施形態においては、p3は、2又は3である。

【0288】

1つの実施形態においては、p3は、2である。

【0289】

1つの実施形態においては、少なくとも1個のWは、 CH_2 である。

【0290】

50

1つの実施形態においては、少なくとも1個のWは、Oである。

【0291】

1つの実施形態においては、少なくとも1個のWは、Sである。

【0292】

1つの実施形態においては、少なくとも1個のWは、NHである。

【0293】

1つの実施形態においては、少なくとも1個のWは NR^{10} であり、かつ R^{10} は、メチル、エチル、及びプロピルから選択される $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルである。

【0294】

1つの実施形態においては、それぞれのWは、Oである。

10

【0295】

1つの実施形態においては、Qは、複素環である。

【0296】

1つの実施形態においては、Qは、アゼチジンである。

【0297】

1つの実施形態においては、Zは、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)$ 、 $\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2$ 、又は $\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_3$ である。1つの実施形態においては、Zは、 $\text{C}(\text{O})$ である。

【0298】

1つの実施形態においては、Zは、 $\text{NHC}(\text{O})$ 、 $\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_2)$ 、 $\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_2)_2$ 、又は $\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_2)_3$ である。1つの実施形態においては、Zは、 $\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_2)$ である。

20

【0299】

1つの実施形態においては、Zは、存在しない。

【0300】

1つの実施形態においては、Zは、 CH_2 である。

【0301】

1つの実施形態においては、Zは、Oである。

【0302】

1つの実施形態においては、Zは、NHである。

30

【0303】

1つの実施形態においては、Zは NR^{10} であり、かつ R^{10} は、メチル、エチル、及びプロピルから選択される $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルである。

【0304】

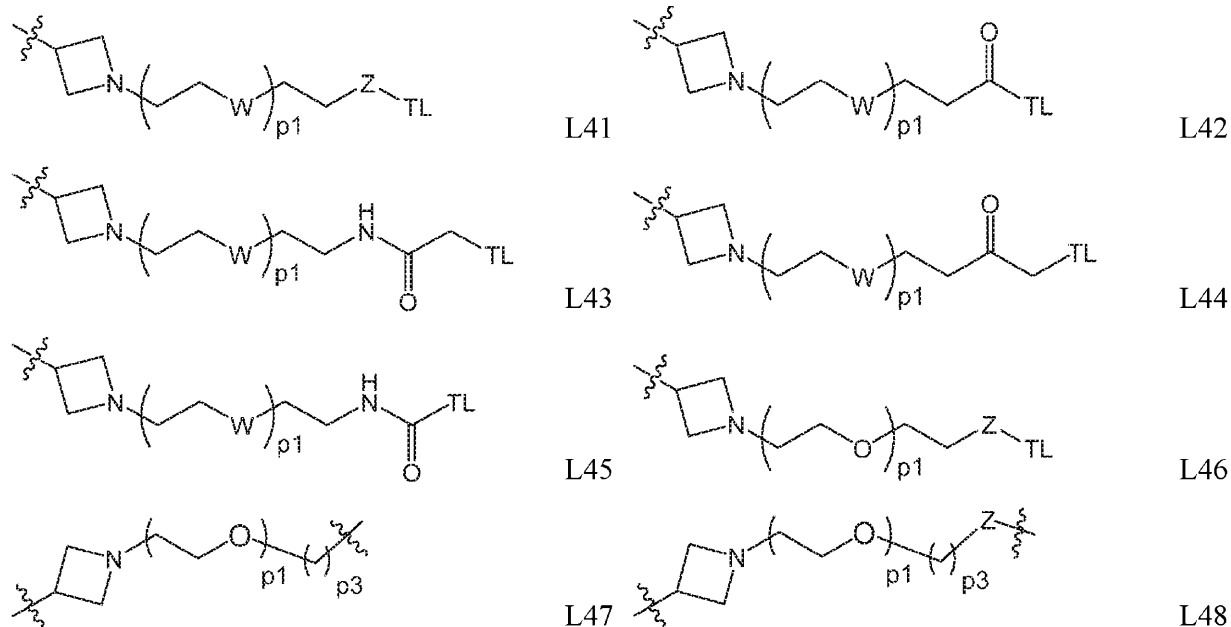
1つの実施形態においては、Zは、リンカーに結合されている標的指向性リガンドの一部であり、すなわち、Zは、標的指向性リガンドの官能基とリンカーとの反応から形成される。

【0305】

代替的な実施形態においては、上記リンカー-標的指向性リガンド(TL)は、表L2：

40

【化 7 9】



10

から選択される構造を有する。

【0306】

20

1つの実施形態においては、 $p1$ は、0、1、2、3、4又は5である。1つの実施形態においては、 $p1$ は、0である。1つの実施形態においては、 $p1$ は、1、3又は5である。1つの実施形態においては、 $p1$ は、1である。1つの実施形態においては、 $p1$ は、3である。1つの実施形態においては、 $p1$ は、5である。

【0307】

1つの実施形態においては、 Q は、複素環である。

【0308】

1つの実施形態においては、 Q は、アゼチジンである。

【0309】

1つの実施形態においては、 Z は、 $C(O)(CH_2)_{0 \sim 3}$ である。1つの実施形態においては、 Z は、 $C(O)$ である。1つの実施形態においては、 Z は、 $NHC(O)(CH_2)_{0 \sim 3}$ である。1つの実施形態においては、 Z は、 $NHC(O)(CH_2)$ である。

30

【0310】

1つの実施形態においては、 Q は、複素環であり、かつ Z は、 $NHC(O)(CH_2)$ である。

【0311】

1つの実施形態においては、 Q は、複素環であり、かつ Z は、 $C(O)$ である。

【0312】

1つの実施形態においては、 Q は、アゼチジンであり、かつ Z は、 $NHC(O)(CH_2)$ である。

40

【0313】

1つの実施形態においては、 Q は、アゼチジンであり、かつ Z は、 $C(O)$ である。

【0314】

1つの実施形態においては、上記リンカー標的指向性リガンドは、L2、L3、L7、L8、L12、L13、L17、L18、L22、L23、L27、L28、L32、L33、L37、L38、及びL47から選択される構造を有する。1つの実施形態においては、上記リンカー標的指向性リガンドは、L18、L23、L32、及びL47から選択される構造を有する。

【0315】

50

本明細書に記載されるデグロンのいずれか1つが、本明細書に記載されるリンカーのいずれか1つに共有結合され得る。本明細書に記載される標的指向性リガンドのいずれか1つが、本明細書に記載されるリンカーのいずれか1つに共有結合され得る。

【0316】

1つの実施形態においては、本出願は、デグロンが式D1のデグロンであり、かつリンカーがL1～L48から選択されるデグロン-リンカー(DL)を含む。1つの実施形態においては、本出願は、デグロンが式D1a～式D1dの1つであり、かつリンカーがL1～L48から選択されるデグロン-リンカー(DL)を含む。1つの実施形態においては、上記デグロンは、式D1a～式D1dの1つであり、かつ上記リンカーは、L18、L23、L32、及びL47から選択される。1つの実施形態においては、上記デグロンは、式D1a又は式D1bのデグロンであり、かつ上記リンカーは、L18又はL23である。1つの実施形態においては、上記デグロンは、式D1c又は式D1dのデグロンであり、かつ上記リンカーは、L32である。

10

【0317】

1つの実施形態においては、上記リンカーは、標的指向性リガンドのSAR（構造活性相関）及びX線結晶学に基づき、該リンカーの結合位置に関して設計及び最適化される。

【0318】

1つの実施形態においては、最適なリンカー長さ及び組成は、標的指向性リガンドにより変動し、その標的に結合された標的指向性リガンドのX線構造に基づき見積もることができる。またリンカー長さ及び組成を変更することで、代謝安定性、並びに薬物動態(PK)パラメーター及び薬力学(PD)パラメーターを調節することもできる。

20

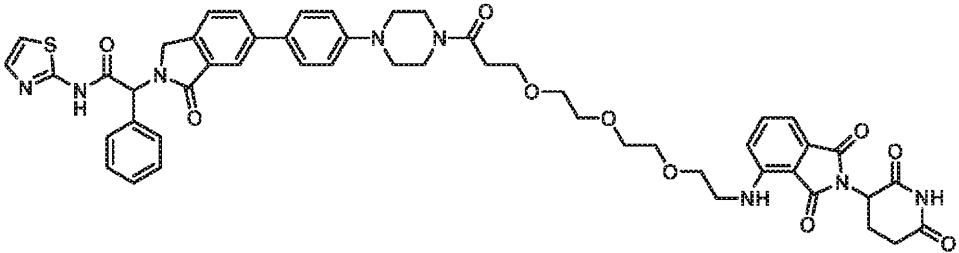
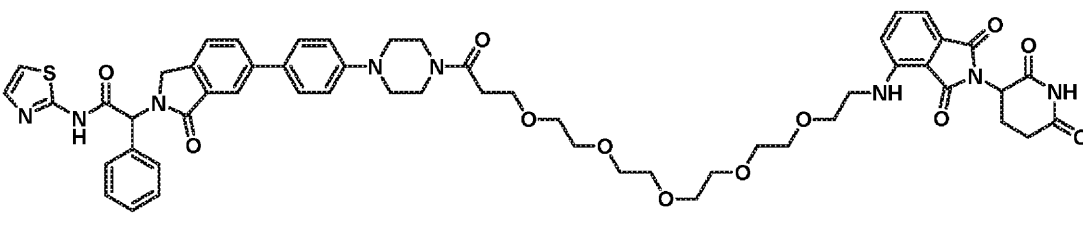
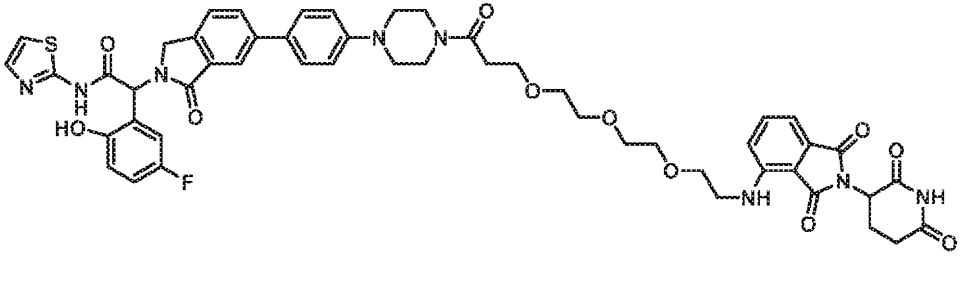
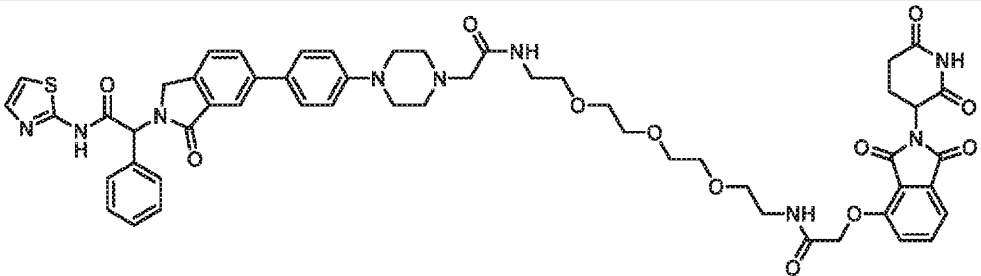
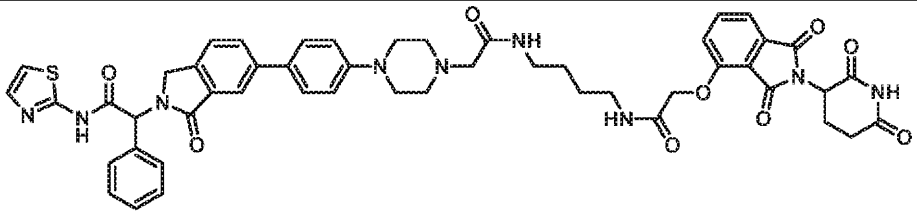
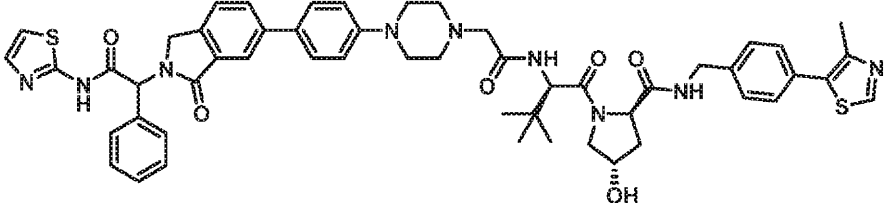
【0319】

本出願の幾つかの実施形態は、表A1及び表A2における以下の構造を有する二官能性化合物に関する。

【0320】

【表 1】

表A1

化合物 番号	構造
I-1	
I-2	
I-3	
I-4	
I-5	
I-6	

10

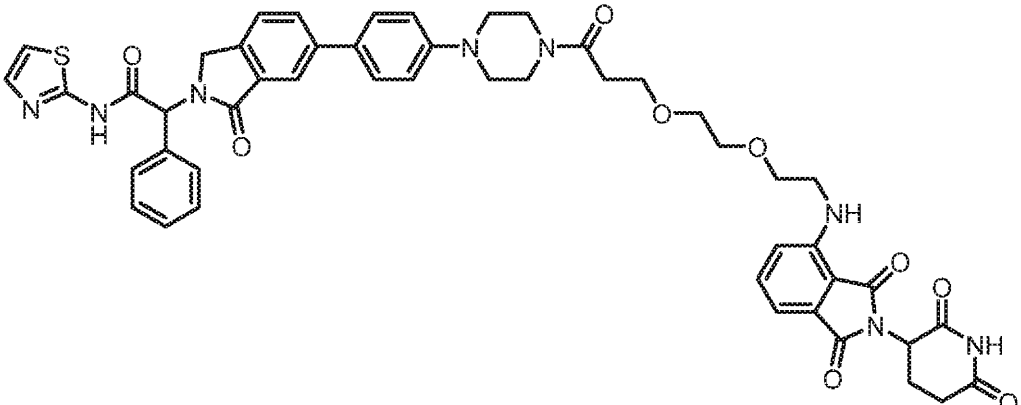
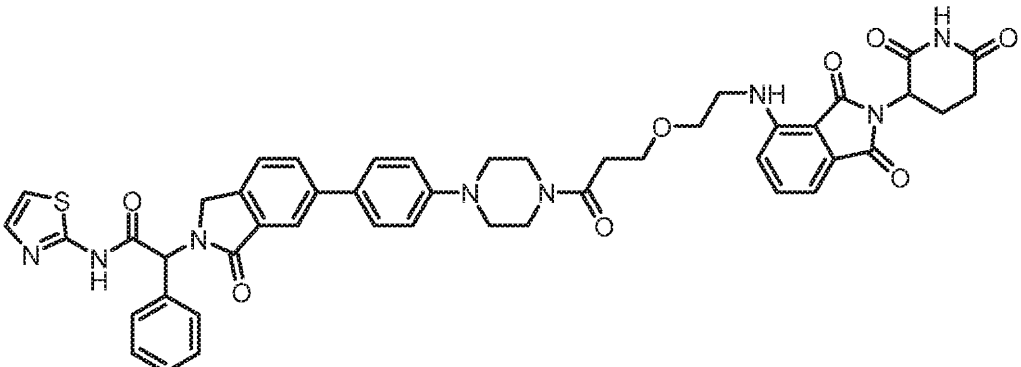
20

30

40

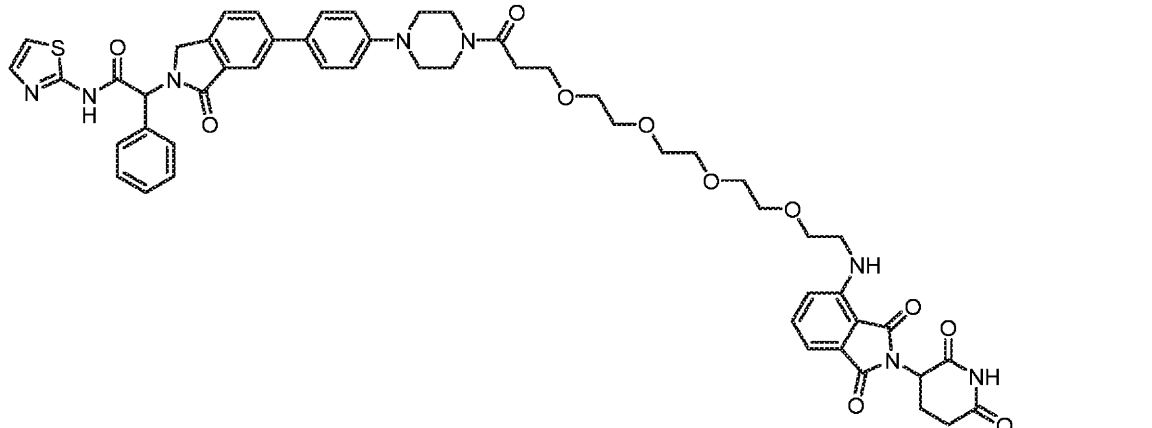
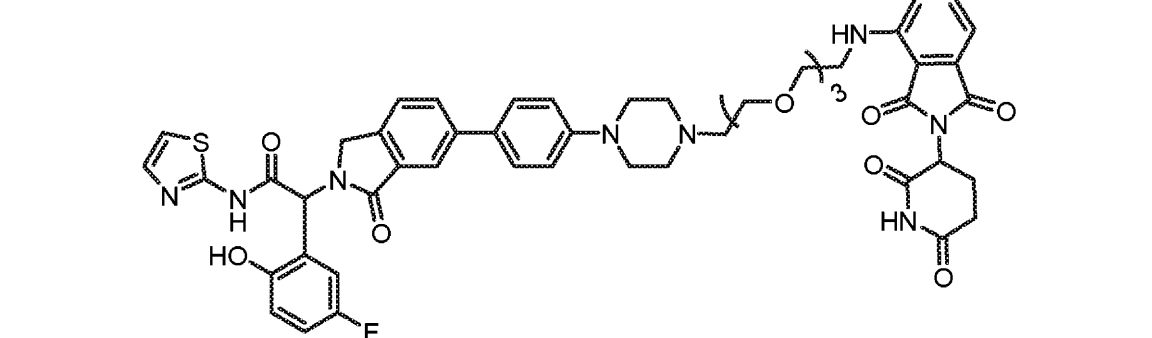
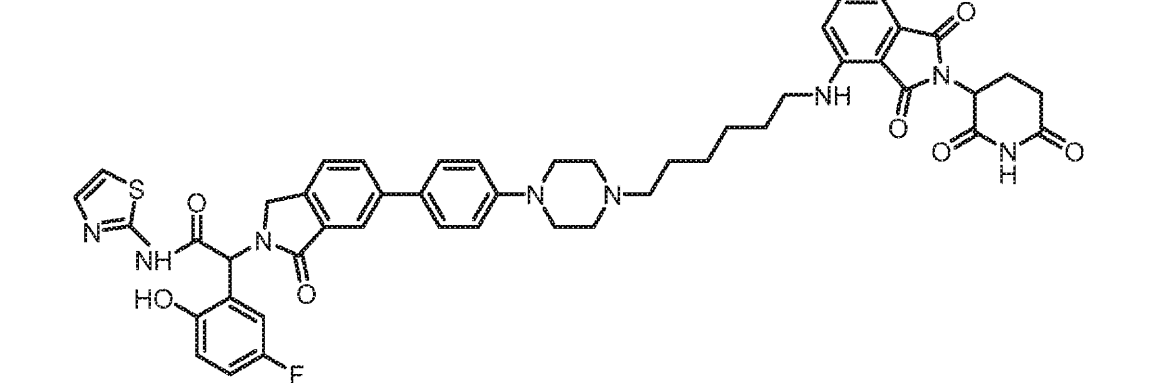
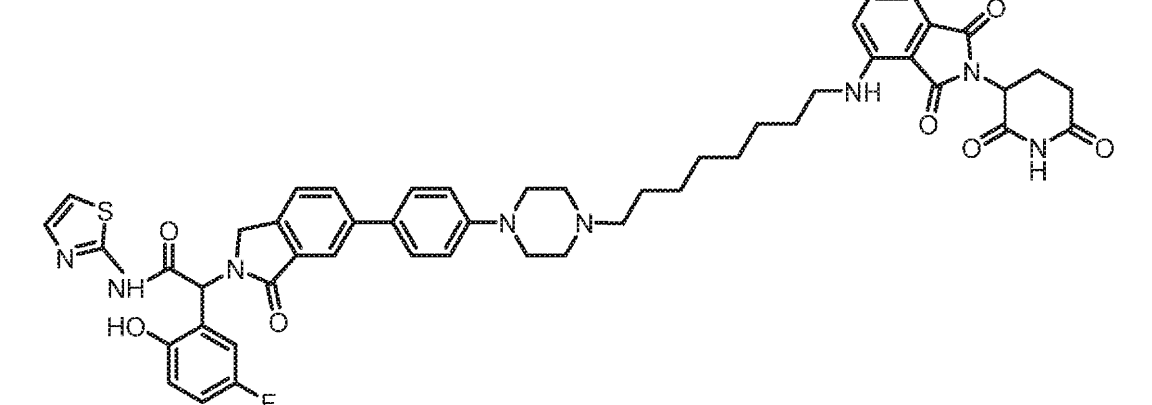
【表 2】

表A2

化合物 番号	構造
I-7	
I-8	

10

20

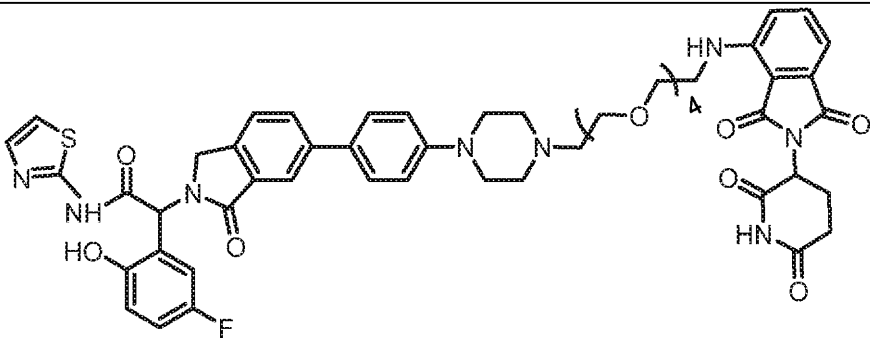
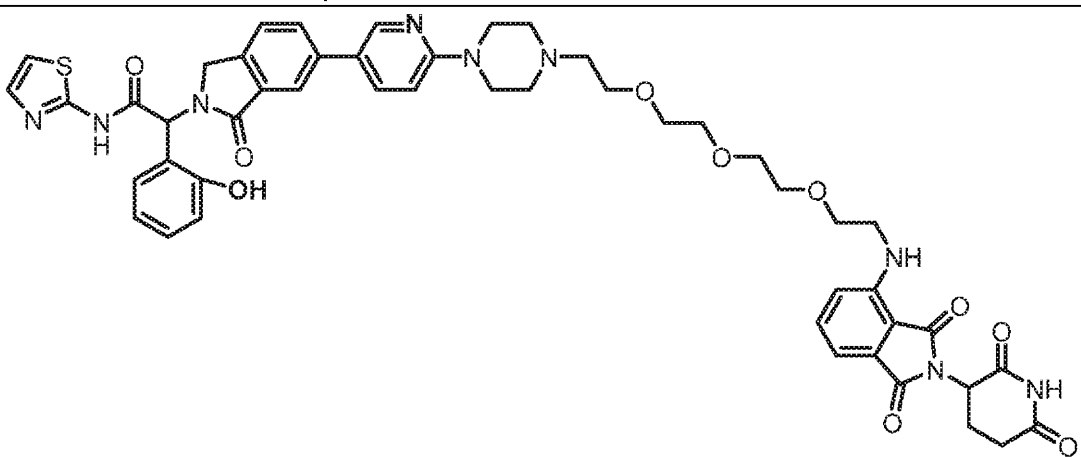
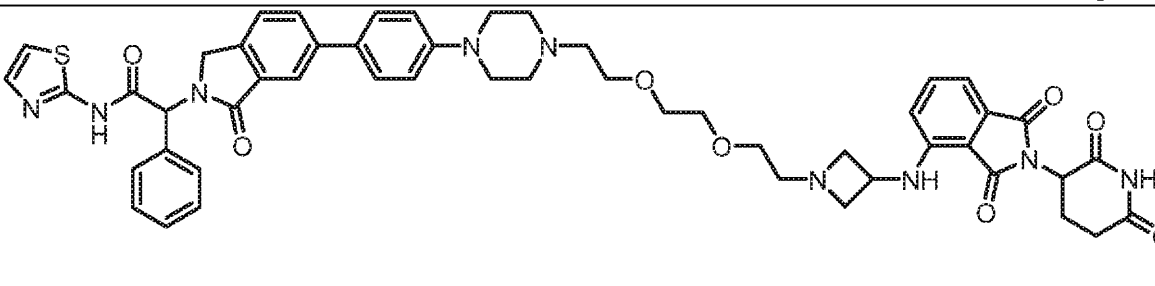
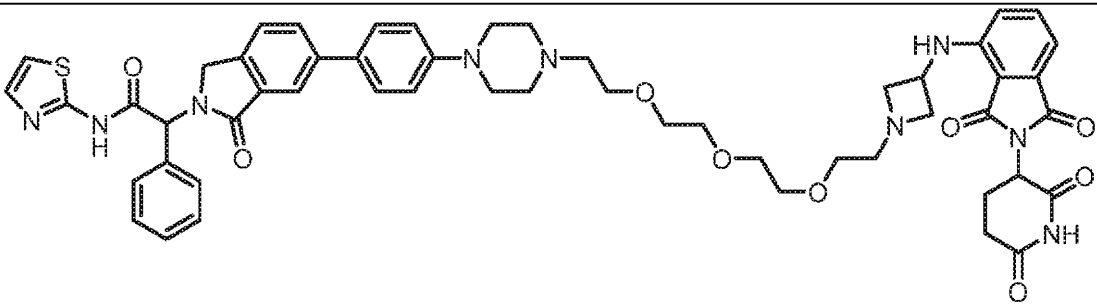
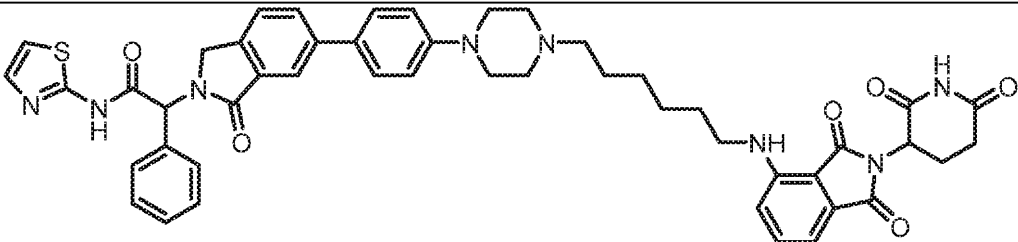
化合物 番号	構造
I-9	
I-10	
I-11	
I-12	

10

20

30

40

化合物 番号	構造
I-13	
I-14	
I-15	
I-16	
I-17	

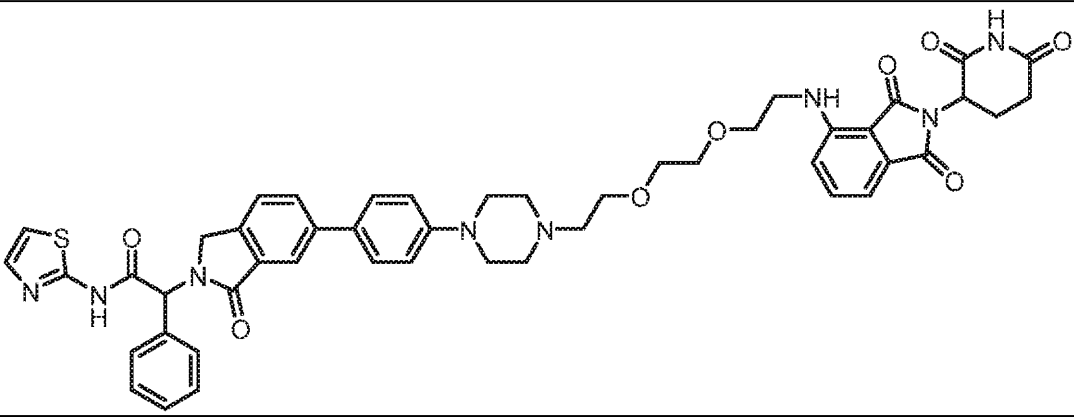
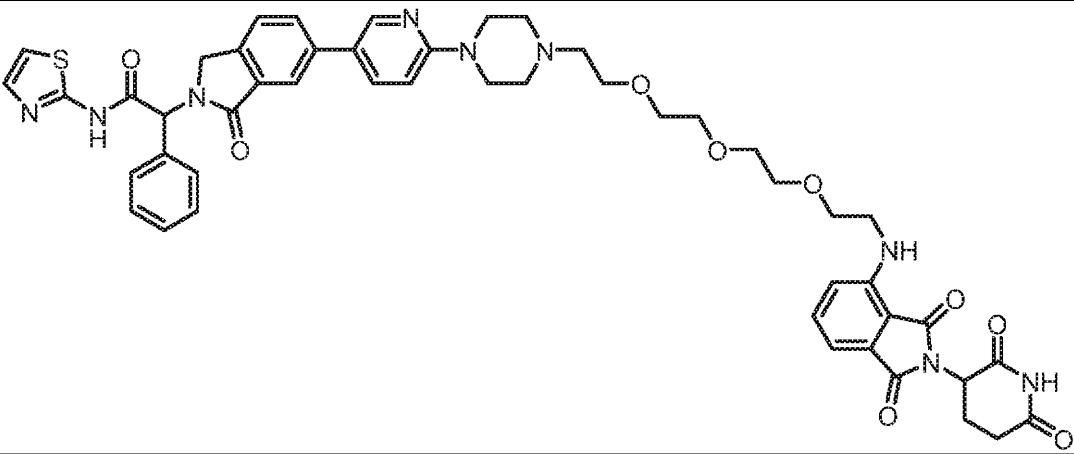
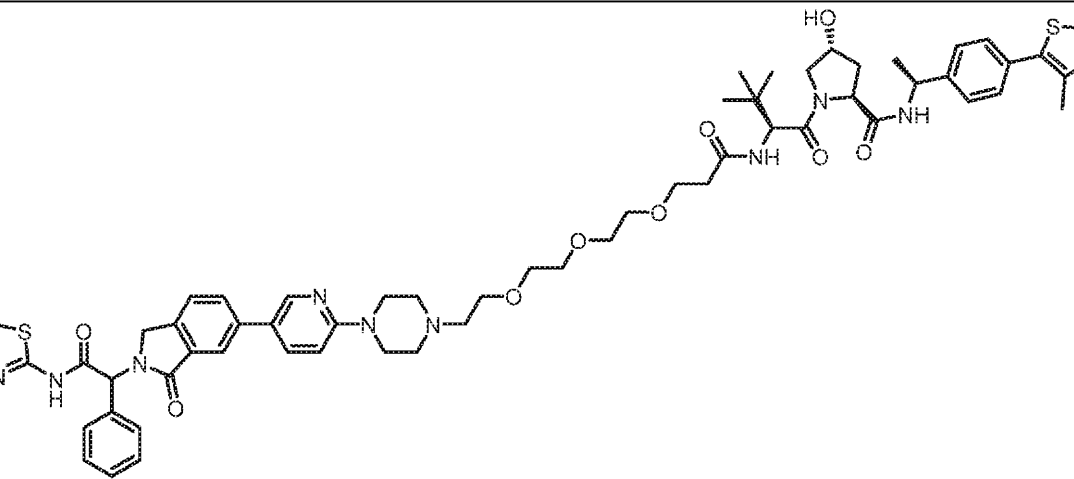
10

20

30

40

化合物 番号	構造
I-18	
I-19	
I-20	

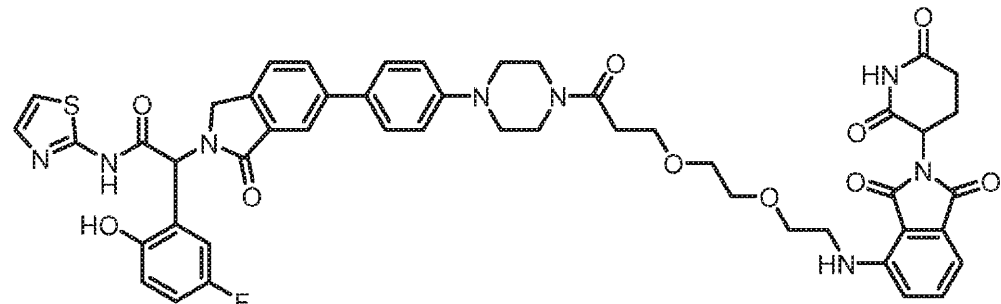
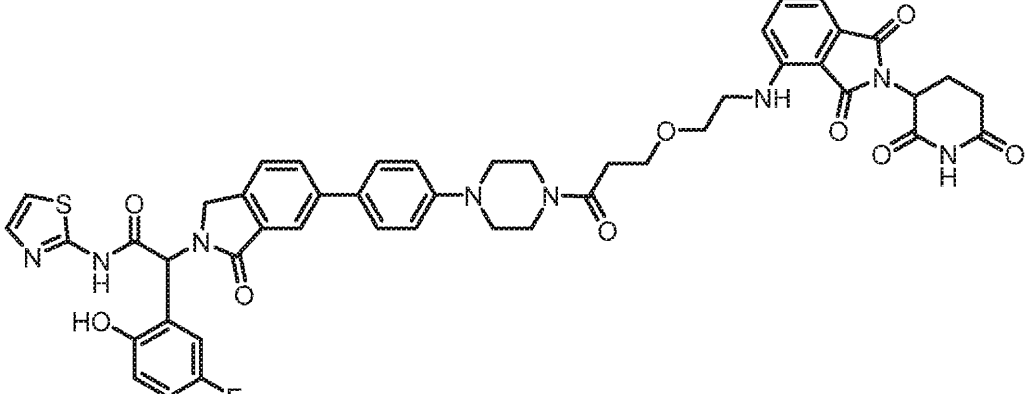
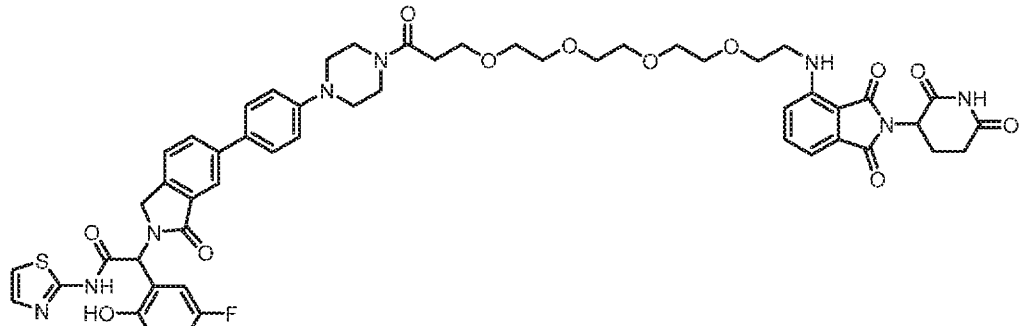
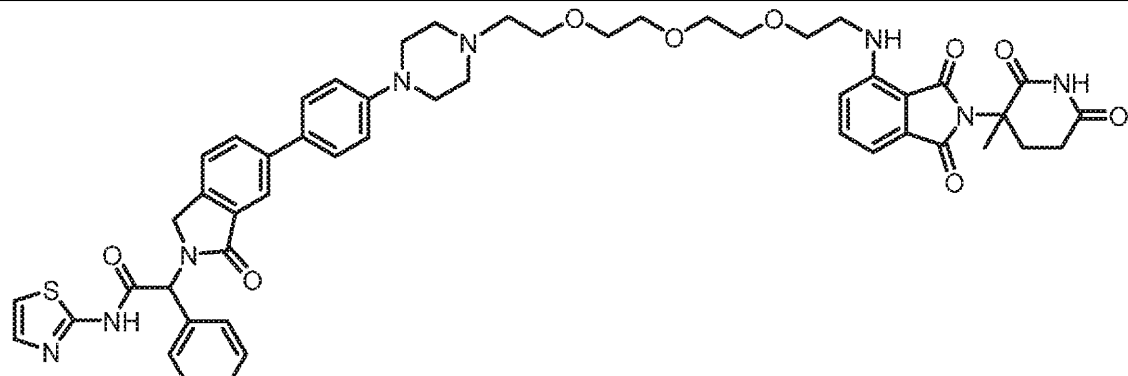
化合物 番号	構造
I-21	
I-22	
I-23	

10

20

30

40

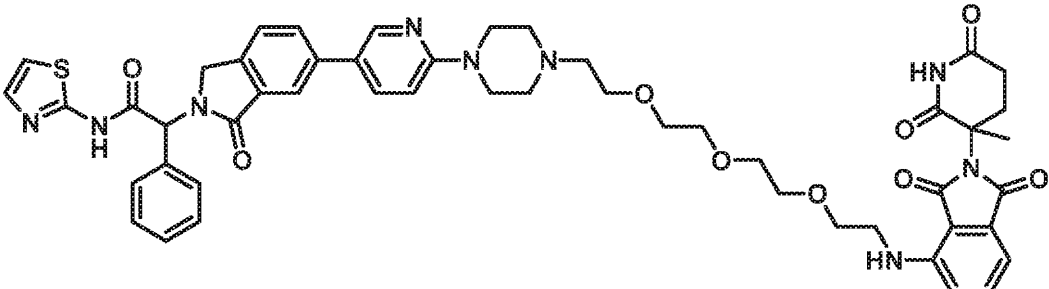
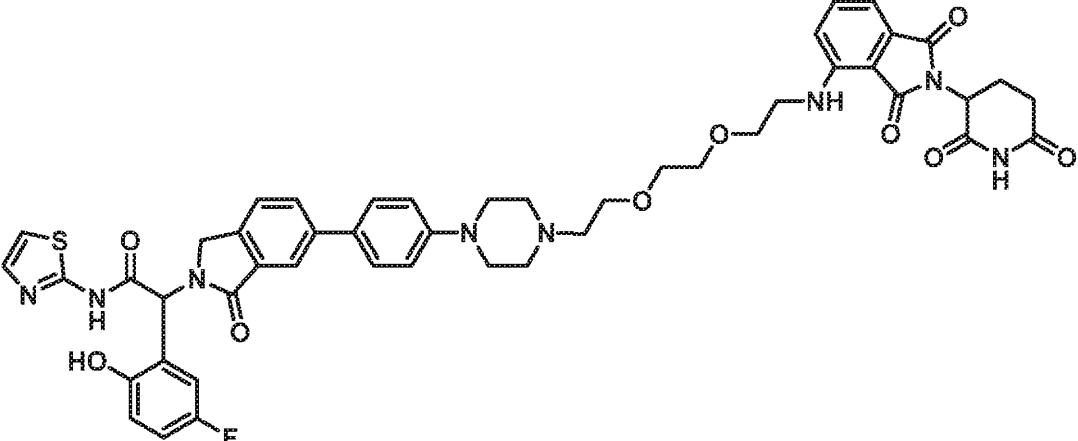
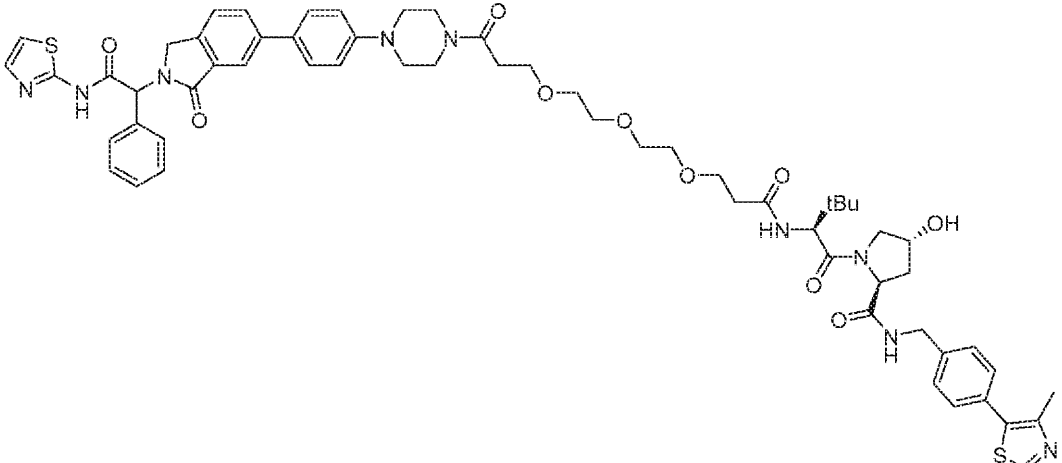
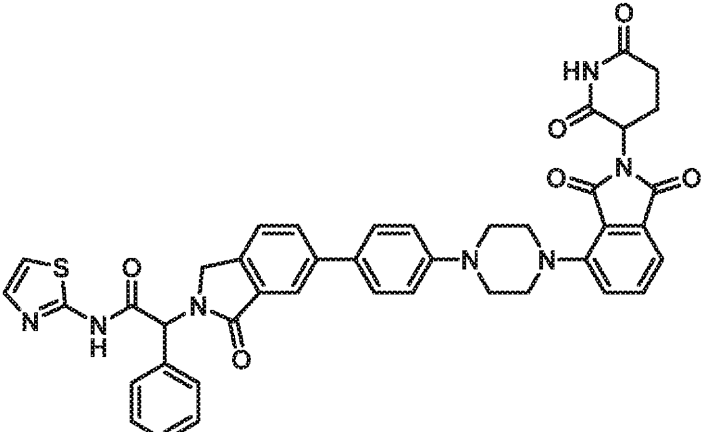
化合物 番号	構造
I-28	
I-29	
I-30	
I-31	

10

20

30

40

化合物 番号	構造
I-32	
I-33	
I-34	
I-35	

10

20

30

40

【0322】

上記化合物の幾つかは、1つ以上の不斉中心を含み得るため、様々な異性体形で存在し得る。1つの実施形態においては、上記化合物は、立体異性体として存在する。1つの実

50

施形態においては、上記化合物は、ジアステレオマーとして存在する。したがって、本出願の化合物は、個々のエナンチオマー、ジアステレオマー、若しくは幾何異性体の形であり得るか、又は立体異性体の混合物の形であり得る。1つの実施形態においては、本出願の化合物は、エナンチオピュアな（enantiopure：エナンチオ純粋な）化合物である。もう1つの実施形態においては、立体異性体又はジアステレオマーの混合物が提供される。

【0323】

さらに、本明細書に記載される或る特定の化合物は、特段の指示がない限り、Z異性体又はE異性体のいずれかとして存在し得る1個以上の二重結合を有し得る。さらに、本出願は、その他のE/Z異性体を本質的に含まない個々のZ/E異性体としての化合物を含み、その一方で様々な異性体の混合物としての化合物を含む。

10

【0324】

1つの実施形態においては、本出願は、EGFR等のタンパク質を分解の標的とする化合物であって、タンパク質機能（例えば、キナーゼ活性）のインヒビターに比べて数多くの利点を有するとともに、a）或る特定の場合に耐性を克服し、b）該タンパク質を破壊することで、該化合物の代謝後であってもそのタンパク質の再合成が必要となることにより薬物効果の動態を延長し、c）特定の触媒活性又は結合事象ではなく、全てのタンパク質の機能を一度に標的とし、d）小分子インヒビター、アンタゴニスト、又はアゴニストにより活性（例えば、キナーゼ活性）が影響され得るタンパク質ではなく、リガンドを開発することができる全てのタンパク質を含めることにより薬物の標的の数を拡張し、かつe）その小分子が触媒作用を有し得るため、インヒビターに比べて高められた効力を有することができる、化合物を提供する。

20

【0325】

本出願の幾つかの実施形態は、ターゲットタンパク質の30%~100%の分解又は低減に関連する。幾つかの実施形態は、ターゲットタンパク質の50%~100%の低減に関連する。その他の実施形態は、標的タンパク質の75%~95%の低減に関連する。

【0326】

式X、式Y、式Z、式A、式B、式C、又は式Dの二官能性化合物は、標的タンパク質（例えば、EGFR）の量を調節する又は減少させることが可能である。また式X、式Y、式Z、式A、式B、式C、又は式Dの二官能性化合物は、標的タンパク質（例えば、EGFR）をUPP経路により分解することが可能である。また式X、式Y、式Z、式A、式B、式C、又は式Dの二官能性化合物は、EGFRの二量体形成を抑制することが可能である。したがって、本出願の二官能性化合物（例えば、本明細書に記載される式のいずれかの二官能性化合物、又は本明細書に記載されるいずれかの二官能性化合物から選択される二官能性化合物）はまた、EGFRが関与する（例えば、EGFR二量体形成による）又はEGFRが脱調節（例えば、過剰発現）される疾患又は障害を治療又は予防することが可能である。

30

【0327】

幾つかの実施形態においては、本出願の二官能性化合物は、EGFR又はその突然変異体に共有結合する。その他の実施形態においては、本出願の二官能性化合物は、EGFR又はその突然変異体に非共有結合する。

40

【0328】

幾つかの実施形態においては、式X、式Y、式Z、式A、式B、式C、又は式Dの二官能性化合物は、1つ以上の突然変異を有するEGFRの活性を阻害又は減少させることが可能である。幾つかの実施形態においては、突然変異EGFRは、T790M、L718Q、L844V、V948R、L858R、I941R、C797S、及び欠失から選択される1つ以上の突然変異を有する。その他の実施形態においては、突然変異EGFRは、突然変異の組み合わせを有し、ここで、該組み合わせは、欠失/L718Q、欠失/L844V、欠失/T790M、欠失/T790M/L718Q、欠失/T790M/L844V、L858R/L718Q、L858R/L844V、L858R/T790M、L858R/T790M/I941R、欠失/T790M、欠失/T790M/C797

50

S、L 8 5 8 R / T 7 9 0 M / C 7 9 7 S、及び L 8 5 8 R / T 7 9 0 M / L 7 1 8 Q から選択される。その他の実施形態においては、突然変異 E G F R は、突然変異の組み合わせを有し、ここで、該組み合わせは、欠失 / L 8 4 4 V、L 8 5 8 R / L 8 4 4 V、L 8 5 8 R / T 7 9 0 M、L 8 5 8 R / T 7 9 0 M / I 9 4 1 R、L 8 5 8 R / T 7 9 0 M / C 7 9 7 S、欠失 / T 7 9 0 M、欠失 / T 7 9 0 M、欠失 / T 7 9 0 M / C 7 9 7 S、及び L 8 5 8 R / T 7 9 0 M から選択される。その他の実施形態においては、突然変異 E G F R は、突然変異の組み合わせを有し、ここで、該組み合わせは、L 8 5 8 R / T 7 9 0 M、L 8 5 8 R / T 7 9 0 M / I 9 4 1 R、L 8 5 8 R / T 7 9 0 M / C 7 9 7 S、欠失 / T 7 9 0 M、欠失 / T 7 9 0 M / C 7 9 7 S、及び L 8 5 8 R / T 7 9 0 M から選択される。

10

【0329】

式 X、式 Y、式 Z、式 A、式 B、式 C、又は式 D の二官能性化合物による U P P を介在した分解による E G F R の調節は、E G F R が関与する疾患又は障害（限定されるものではないが、癌及び転移、炎症、関節炎、全身性エリテマトーデス、皮膚関連障害、肺障害、心血管疾患、虚血、神経変性障害、肝臓疾患、胃腸障害、ウイルス感染症及び細菌感染症、中枢神経系障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、脊髄損傷、及び末梢神経障害を含む）の治療、予防、又は改善のための新規手法を提供する。さらに、本出願の二官能性化合物、例えば本明細書に記載される二官能性化合物による U P P を介在した分解による E G F R の調節はまた、E G F R が脱調節される疾患又は障害を治療、予防、又は改善するための新たなパラダイムをもたらす。

20

【0330】

1 つの実施形態においては、式 X、式 Y、式 Z、式 A、式 B、式 C、又は式 D の二官能性化合物は、標的指向性リガンドが単独で投与される場合（すなわち、リンカー及びデグロンに結合されていない）の標的指向性リガンドよりも疾患若しくは状態（例えば、癌）の治療において有効であるか、又はその標的指向性リガンドが単独で投与される場合の標的指向性リガンドに耐性を示す疾患若しくは状態を治療することが可能である。1 つの実施形態においては、本出願の二官能性化合物（例えば、本明細書に記載される式のいずれかの二官能性化合物、又は本明細書に記載されるいずれかの二官能性化合物から選択される二官能性化合物）は、E G F R の量を調節する（例えば、減少させる）ことが可能であり、したがって E G F R が関与する疾患又は状態（例えば、癌）の治療において有用である。

30

【0331】

1 つの実施形態においては、式 X、式 Y、式 Z、式 A、式 B、式 C、又は式 D の二官能性化合物は、標的指向性リガンドが単独で投与される場合（すなわち、リンカー及びデグロンに結合されていない）の標的指向性リガンドよりも疾患若しくは状態の治療において有効であるか、又はその標的指向性リガンドが単独で投与される場合の標的指向性リガンドに耐性を示す疾患若しくは状態を治療することができ、上記標的指向性リガンドが単独で投与される場合（すなわち、リンカー及びデグロンに結合されていない）の標的指向性リガンドよりも細胞（例えば、癌細胞）の増殖の阻止若しくは細胞（例えば、癌細胞）の生存度の減少において効力が高い。1 つの実施形態においては、上記二官能性化合物は、細胞の増殖の阻止又は細胞の生存度の減少のための標的指向性リガンド（標的指向性リガンドが単独で投与される場合（すなわち、リンカー及びデグロンに結合されていない））の IC_{50} よりも低い IC_{50} で、細胞（例えば、癌細胞）の増殖を阻止するか、又は細胞（例えば、癌細胞）の生存度を減少させる。1 つの実施形態においては、上記二官能性化合物の IC_{50} は、上記標的指向性リガンドの IC_{50} の高くても 90 %、80 %、70 %、60 %、50 %、40 %、30 %、20 %、10 %、8 %、5 %、4 %、3 %、2 %、1 %、0.8 %、0.5 %、0.4 %、0.3 %、0.2 %、又は 0.1 % である。1 つの実施形態においては、上記二官能性化合物の IC_{50} は、上記標的指向性リガンドの IC_{50} の高くても 50 %、40 %、30 %、20 %、10 %、8 %、5 %、4 %、3 %、2 %、1 %、0.8 %、0.5 %、0.4 %、0.3 %、0.2 %、又は 0.1 % で

40

50

ある。1つの実施形態においては、上記二官能性化合物の IC_{50} は、上記標的指向性リガンドの IC_{50} の高くても30%、20%、10%、8%、5%、4%、3%、2%、1%、0.8%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、又は0.1%である。1つの実施形態においては、上記二官能性化合物の IC_{50} は、上記標的指向性リガンドの IC_{50} の高くても10%、8%、5%、4%、3%、2%、1%、0.8%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、又は0.1%である。1つの実施形態においては、上記二官能性化合物の IC_{50} は、上記標的指向性リガンドの IC_{50} の高くても5%、4%、3%、2%、1%、0.8%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、又は0.1%である。1つの実施形態においては、上記二官能性化合物の IC_{50} は、上記標的指向性リガンドの IC_{50} の高くても2%、1%、0.8%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、又は0.1%である。1つの実施形態においては、上記二官能性化合物の IC_{50} は、上記標的指向性リガンドの IC_{50} の高くても1%、0.8%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、又は0.1%である。1つの実施形態においては、上記二官能性化合物は、細胞の増殖の阻止又は細胞の生存度の減少のための標的指向性リガンド（標的指向性リガンドが単独で投与される場合（すなわち、リンカー及びデグロンに結合されていない））の E_{max} よりも低い E_{max} で、細胞（例えば、癌細胞）の増殖を阻止するか、又は細胞（例えば、癌細胞）の生存度を減少させる。1つの実施形態においては、上記二官能性化合物の E_{max} は、上記標的指向性リガンドの E_{max} の高くても90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、10%、8%、5%、4%、3%、2%、又は1%である。1つの実施形態においては、上記二官能性化合物の E_{max} は、上記標的指向性リガンドの E_{max} の高くても50%、40%、30%、20%、10%、8%、5%、4%、3%、2%、又は1%である。1つの実施形態においては、上記二官能性化合物の E_{max} は、上記標的指向性リガンドの E_{max} の高くても90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、又は10%である。

10

20

【0332】

幾つかの実施形態においては、式X、式Y、式Z、式A、式B、式C、又は式Dの二官能性化合物は、1つ以上の突然変異、例えば本明細書に記載される突然変異を有するEGFRを調節し得るが、野生型EGFRを調節し得ない。幾つかの実施形態においては、本出願の化合物は、野生型EGFRと比べてより大きな、本明細書に記載される1つ以上の突然変異を有するEGFRの阻害を示す。或る特定の実施形態においては、本出願の二官能性化合物は、野生型EGFRと比べて少なくとも2倍、3倍、5倍、10倍、25倍、50倍、又は100倍大きな、本明細書に記載される1つ以上の突然変異を有するEGFRの阻害を示す。様々な実施形態においては、本出願の二官能性化合物は、野生型EGFRと比べて1000倍まで大きな、本明細書に記載される1つ以上の突然変異を有するEGFRの阻害を示す。様々な実施形態においては、式X、式Y、式Z、式A、式B、式C、又は式Dの二官能性化合物は、野生型EGFRと比べて10000倍まで大きな、本明細書に記載される突然変異の組み合わせ（例えば、L858R/T790M、L858R/T790M/I941R、L858R/T790M/C797S、欠失/T790M、欠失/T790M/C797S、及びL858R/T790M）を有するEGFRの阻害を示す。

30

40

【0333】

幾つかの実施形態においては、式X、式Y、式Z、式A、式B、式C、又は式Dの二官能性化合物は、野生型EGFRと比べて約2倍～約10倍大きな、本明細書に記載される1つ以上の突然変異を有するEGFRの阻害を示す。様々な実施形態においては、本出願の二官能性化合物は、野生型EGFRと比べて約10倍～約100倍大きな、本明細書に記載される1つ以上の突然変異を有するEGFRの阻害を示す。様々な実施形態においては、本出願の二官能性化合物は、野生型EGFRと比べて約100倍～約1000倍大きな、本明細書に記載される1つ以上の突然変異を有するEGFRの阻害を示す。様々な実施形態においては、本出願の二官能性化合物は、野生型EGFRと比べて約1000倍～

50

約10000倍大きな、本明細書に記載される1つ以上の突然変異を有するEGFRの阻害を示す。

【0334】

或る特定の実施形態においては、式X、式Y、式Z、式A、式B、式C、又は式Dの二官能性化合物は、野生型EGFRと比べて少なくとも2倍大きな、L858R/T790M、L858R/T790M/I941R、L858R/T790M/C797S、欠失/T790M、欠失/T790M/C797S、及びL858R/T790Mから選択される突然変異の組み合わせを有するEGFRの阻害を示す。或る特定の実施形態においては、本出願の二官能性化合物は、野生型EGFRと比べて少なくとも3倍大きな、L858R/T790M、L858R/T790M/I941R、L858R/T790M/C797S、欠失/T790M、欠失/T790M/C797S、及びL858R/T790Mから選択される突然変異の組み合わせを有するEGFRの阻害を示す。或る特定の実施形態においては、本出願の二官能性化合物は、野生型EGFRと比べて少なくとも5倍大きな、L858R/T790M、L858R/T790M/I941R、L858R/T790M/C797S、欠失/T790M、欠失/T790M/C797S、及びL858R/T790Mから選択される突然変異の組み合わせを有するEGFRの阻害を示す。或る特定の実施形態においては、本出願の二官能性化合物は、野生型EGFRと比べて少なくとも10倍大きな、L858R/T790M、L858R/T790M/I941R、L858R/T790M/C797S、欠失/T790M、欠失/T790M/C797S、及びL858R/T790Mから選択される突然変異の組み合わせを有するEGFRの阻害を示す。或る特定の実施形態においては、本出願の二官能性化合物は、野生型EGFRと比べて少なくとも25倍大きな、L858R/T790M、L858R/T790M/I941R、L858R/T790M/C797S、欠失/T790M、欠失/T790M/C797S、及びL858R/T790Mから選択される突然変異の組み合わせを有するEGFRの阻害を示す。或る特定の実施形態においては、本出願の二官能性化合物は、野生型EGFRと比べて少なくとも50倍大きな、L858R/T790M、L858R/T790M/I941R、L858R/T790M/C797S、欠失/T790M、欠失/T790M/C797S、及びL858R/T790Mから選択される突然変異の組み合わせを有するEGFRの阻害を示す。或る特定の実施形態においては、本出願の二官能性化合物は、野生型EGFRと比べて少なくとも100倍大きな、L858R/T790M、L858R/T790M/I941R、L858R/T790M/C797S、欠失/T790M、欠失/T790M/C797S、及びL858R/T790Mから選択される突然変異の組み合わせを有するEGFRの阻害を示す。

10

20

30

【0335】

幾つかの実施形態においては、EGFR活性の阻害は、IC₅₀により測定される。

【0336】

幾つかの実施形態においては、EGFR活性の阻害は、EC₅₀により測定される。

【0337】

幾つかの実施形態においては、式X、式Y、式Z、式A、式B、式C、又は式Dの二官能性化合物は、EGFR中のアロステリック部位に結合する。幾つかの実施形態においては、本出願の二官能性化合物は、Lys745、Leu788、及びAla743から選択される上皮成長因子受容体(EGFR)の少なくとも1個のアミノ酸残基と相互作用する。その他の実施形態においては、本出願の二官能性化合物は、Cys755、Leu777、Phe856、及びAsp855から選択される上皮成長因子受容体(EGFR)の少なくとも1個のアミノ酸残基と相互作用する。その他の実施形態においては、本出願の二官能性化合物は、Met766、Ile759、Glu762、及びAla763から選択される上皮成長因子受容体(EGFR)の少なくとも1個のアミノ酸残基と相互作用する。その他の実施形態においては、本出願の二官能性化合物は、Lys745、Leu788、及びAla743から選択される上皮成長因子受容体(EGFR)の少なくとも1個のアミノ酸残基、Cys755、Leu777、Phe856、及びAsp855

40

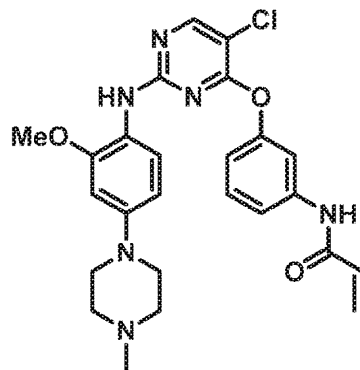
50

から選択される上皮成長因子受容体（EGFR）の少なくとも１個のアミノ酸残基、並びにMet 766、Ile 759、Glu 762、及びAla 763から選択される上皮成長因子受容体（EGFR）の少なくとも１個のアミノ酸残基と相互作用する。その他の実施形態においては、本出願の二官能性化合物は、Met 793、Gly 796、及びCys 797から選択される上皮成長因子受容体（EGFR）のいずれのアミノ酸残基とも相互作用しない。

【0338】

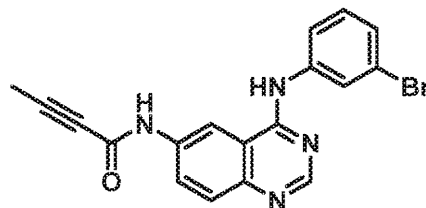
幾つかの実施形態においては、本出願は、アロステリックキナーゼインヒビターを含む二官能性化合物であって、野生型EGFRと比べてより効力が高い薬物耐性EGFR突然変異体のインヒビターである、二官能性化合物を提供する。例えば、上記二官能性化合物は、薬物耐性EGFR突然変異体のキナーゼ活性の阻害について、野生型EGFRと比べて少なくとも約２倍、３倍、５倍、１０倍、２５倍、５０倍、又は約１００倍効力が高い場合がある。幾つかの実施形態においては、上記薬物耐性EGFR突然変異体は、限定されるものではないが、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、WZ 4002：

【化８０】



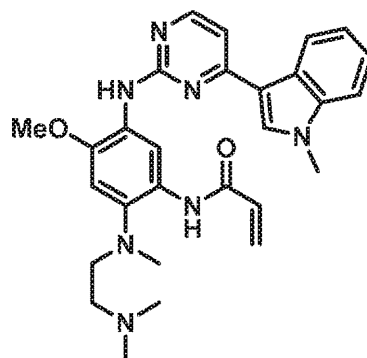
、HKI-272、CL-387785、

【化８１】



、及びAZD9291：

【化８２】



を含む１種以上の既知のEGFRインヒビターに対して耐性を示す。幾つかの実施形態においては、上記薬物耐性EGFR突然変異体は、欠失及びL858R等の感作突然変異（sensitizing mutation）を有する。

【0339】

10

20

30

40

50

幾つかの実施形態においては、本出願は、アロステリックキナーゼインヒビターを含む二官能性化合物であって、感作突然変異（例えば、欠失、及びL 8 5 8 R）及び薬物耐性突然変異（例えば、T 7 9 0 M、L 7 1 8 Q、C 7 9 7 S、及びL 8 4 4 V）を有する薬物耐性E G F R突然変異体のキナーゼ活性を、該感作突然変異を有するが、該薬物耐性突然変異を有さないE G F R突然変異体と比べて10倍未満の効力（例えば、 IC_{50} により測定される）の差をもって阻害する、二官能性化合物を提供する。幾つかの実施形態においては、その効力の差は、約9倍未満、8倍未満、7倍未満、6倍未満、5倍未満、4倍未満、3倍未満、又は2倍未満である。

【0340】

幾つかの実施形態においては、本出願は、アロステリックキナーゼインヒビターを含む二官能性化合物であって、本明細書に記載される1つ以上の突然変異、例えばT 7 9 0 M、L 7 1 8 Q、L 8 4 4 V、L 8 5 8 R、C 7 9 7 S、及び欠失を有するE G F Rの活性の阻害について、限定されるものではないが、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、WZ 4 0 0 2、HK I-2 7 2、CL-3 8 7 7 8 5、及びAZD 9 2 9 1を含む1種以上の既知のE G F Rインヒビターよりも効力が高い、二官能性化合物を提供する。例えば、上記化合物は、本明細書に記載される1個以上の突然変異を有するE G F Rの活性の阻害について、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、WZ 4 0 0 2、HK I-2 7 2、CL-3 8 7 7 8 5、及びAZD 9 2 9 1よりも少なくとも約2倍、3倍、5倍、10倍、25倍、50倍、又は約100倍効力（例えば、 IC_{50} により測定される）が高い場合がある。

【0341】

幾つかの実施形態においては、本出願は、アロステリックキナーゼインヒビターを含む二官能性化合物であって、野生型E G F Rの活性の阻害について、限定されるものではないが、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、WZ 4 0 0 2、HK I-2 7 2、CL-3 8 7 7 8 5、及びAZD 9 2 9 1を含む1種以上の既知のE G F Rインヒビターよりも効力が低い、二官能性化合物を提供する。例えば、上記二官能性化合物は、野生型E G F Rの活性の阻害について、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、WZ 4 0 0 2、HK I-2 7 2、CL-3 8 7 7 8 5、及びAZD 9 2 9 1よりも少なくとも約2倍、3倍、5倍、10倍、25倍、50倍、又は約100倍効力（例えば、 IC_{50} により測定される）が低い場合がある。

【0342】

上記インヒビターの効力は、 EC_{50} 値により測定することができる。ほぼ同様の条件下で測定されてより低い EC_{50} 値を有する化合物は、より高い EC_{50} 値を有する化合物と比べてより効力が高いインヒビターである。幾つかの実施形態においては、上記ほぼ同様の条件は、*in vitro*又は*in vivo*での（例えば、野生型E G F R、突然変異E G F R、又はそのいずれかの断片を発現する3 T 3細胞中での）、E G F R依存性リン酸化レベルの測定、又は細胞増殖若しくは細胞死の測定を含む。

【0343】

上記インヒビターの効力はまた、 IC_{50} 値により測定することができる。ほぼ同様の条件下で測定されてより低い IC_{50} 値を有する化合物は、より高い IC_{50} 値を有する化合物と比べてより効力が高いインヒビターである。幾つかの実施形態においては、上記ほぼ同様の条件は、*in vitro*又は*in vivo*での（例えば、野生型E G F R、突然変異E G F R、又はそのいずれかの断片を発現する3 T 3細胞中での）、E G F R依存性リン酸化レベルの測定、又は細胞増殖若しくは細胞死の測定を含む。

【0344】

E G F R感作突然変異は、限定されるものではないが、L 8 5 8 R、G 7 1 9 S、G 7 1 9 C、G 7 1 9 A、L 8 6 1 Q、エキソン19における欠失、及び／又はエキソン20における挿入を含む。薬物耐性E G F R突然変異体は、限定されるものではないが、T 7 9 0 M、T 8 5 4 A、L 7 1 8 Q、C 7 9 7 S、又はD 7 6 1 Yを含む薬物耐性突然変異を有し得る。

【0345】

野生型EGFRと本明細書に記載される1つ以上の突然変異を有するEGFRとの間の選択性はまた、細胞増殖がキナーゼ活性に依存する細胞増殖アッセイを使用して測定することができる。例えば、野生型EGFRの適切な種類（例えばV I I I、野生型EGFRキナーゼドメインを有する）でトランスフェクションされたマウスBa/F3細胞、又はL858R/T790M、欠失/T790M/L718Q、L858R/T790M/L718Q、L858R/T790M/C797S、欠失/T790M/C797S、L858R/T790M/I941R、又はエキソン19の欠失/T790MでトランスフェクションされたBa/F3細胞を使用することができる。増殖アッセイは、インヒビター濃度の範囲（10 μM、3 μM、1.1 μM、330 nM、110 nM、33 nM、11 nM、3 nM、1 nM）で実施され、EC₅₀が計算される。

10

【0346】

EGFR活性に対する効果を測定するための代替的な方法は、EGFRリン酸化をアッセイすることである。野生型EGFR又は突然変異（L858R/T790M、欠失/T790M、欠失/T790M/L718Q、L858R/T790M/C797S、欠失/T790M/C797S、L858R/T790M/I941R、又はL858R/T790M/L718Q）EGFRをNIH-3T3細胞（通常は内因性EGFRを発現しない）中にトランスフェクションすることができ、インヒビターがEGFRリン酸化を阻害する能力（上記のような濃度を使用する）をアッセイすることができる。細胞は、6時間にわたり増大するインヒビター濃度に曝露され、10分間にわたりEGFで刺激される。EGFRリン酸化に対する効果は、リン酸化特異的（Y1068）EGFR抗体を使用するウェスタンブロッティングによりアッセイされる。

20

【0347】

もう1つの態様においては、本出願は、EGFR中のアロステリック部位に結合する二官能性化合物であって、野生型EGFRと比べて2倍、3倍、5倍、10倍、25倍、50倍、100倍、又は1000倍大きな、本明細書に記載される1つ以上の突然変異（例えば、L858R/T790M、欠失/T790M、欠失/T790M/L718Q、L858R/T790M/C797S、欠失/T790M/C797S、L858R/T790M/I941R、又はL858R/T790M/L718Q）を有するEGFRの阻害を示す、二官能性化合物を提供する。

30

【0348】

1つの実施形態においては、式X、式Y、式Z、式A、式B、式C、又は式Dの二官能性化合物は、抗癌剤として有用であり、したがって腫瘍細胞死をもたらすか、又は腫瘍細胞の増殖を阻止することにより癌の治療において有用であり得る。或る特定の例示的な実施形態においては、開示された抗癌剤は、限定されるものではないが、乳癌、子宮頸癌、結腸及び直腸癌、白血病、肺癌（例えば、非小細胞肺癌）、黒色腫、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、胃部癌、白血病（例えば、骨髄性白血病、リンパ球性白血病、骨髄球性白血病、及びリンパ芽球性白血病）、悪性黒色腫、及びT細胞リンパ腫を含む癌及びその他の増殖性障害の治療において有用である。

40

【0349】

定義

以下に列記されるものは、本出願で使用される様々な用語の定義である。これらの定義は、特段の限定がない限り、本明細書及び特許請求の範囲の全体を通して使用される用語に、個別に、又はより大きな群の部分として適用される。

【0350】

本明細書で使用される用語「アルキル」は、或る特定の実施形態においては、1個から6個の間の炭素原子を有する飽和の直鎖状又は分枝鎖状の炭化水素基を指す。C₁～C₆アルキル基の例としては、限定されるものではないが、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、tert-ブチル基、ネオペンチル基、及びn-ヘキシル基が挙げられる。

50

【0351】

本明細書で使用される用語「アルケニル」は、或る特定の実施形態においては、2個～6個の炭素原子を有し、少なくとも1個の炭素－炭素二重結合を有する炭化水素部から誘導される一価の基を示す。該二重結合は、別の基への結合点であっても、結合点でなくともよい。アルケニル基には、限定されるものではないが、例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、1－メチル－2－ブテン－1－イル等が含まれる。

【0352】

用語「アルコキシ」は、－O－アルキル基を指す。

【0353】

本明細書で使用される用語「hal」、「ハロ」、「及び「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素から選択される原子を指す。

10

【0354】

本明細書で使用される用語「アリール」は、限定されるものではないが、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、インデニル等を含む1個以上の縮合された又は縮合されていない芳香族環を有する単環式又は多環式の炭素環式環系を指す。

【0355】

本明細書で使用される用語「アラルキル」は、アリール環に結合されたアルキル残基を指す。例としては、限定されるものではないが、ベンジル、フェネチル等が挙げられる。

【0356】

本明細書で使用される用語「シクロアルキル」は、単環式又は多環式の飽和又は部分不飽和の炭素環式の環化合物から誘導される一価の基を示す。 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルの例としては、限定されるものではないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、及びシクロオクチルが挙げられ、 $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキルの例としては、限定されるものではないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ビスシクロ[2.2.1]ヘプチル、及びビスシクロ[2.2.2]オクチルが挙げられる。また、少なくとも1個の炭素－炭素二重結合を有する単環式又は多環式の炭素環式の環化合物から単一の水素原子の除去により誘導される一価の基も検討される。そのような基の例としては、限定されるものではないが、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル等が挙げられる。

20

30

【0357】

本明細書で使用される用語「ヘテロアリール」は、5個～10個の環原子を有し、そのうち1個の環原子がS、O及びNから選択され、0個、1個、又は2個の環原子がS、O及びNから独立して選択される追加のヘテロ原子であり、かつ残りの環原子が炭素である少なくとも1個の芳香族環を有する単環式又は多環式（例えば、二環式若しくは三環式又はそれより多環式）の縮合された又は縮合されていない基又は環系を指す。ヘテロアリールには、限定されるものではないが、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、チオフェニル、フラニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、キノキサリニル等が含まれる。

40

【0358】

本明細書で使用される用語「ヘテロアラルキル」は、ヘテロアリール環に結合されたアルキル残基を指す。例としては、限定されるものではないが、ピリジニルメチル、ピリミジニルエチル等が挙げられる。

【0359】

本明細書で使用される用語「ヘテロシクリル」又は「ヘテロシクロアルキル」は、非芳香族の3員環、4員環、5員環、6員環、若しくは7員環、又は非縮合系が縮合された二環式基若しくは三環式基であって、(i)それぞれの環が酸素、硫黄及び窒素から独立して選択される1個から3個の間のヘテロ原子を有し、(ii)それぞれの5員環が0個又は1個の二重結合を有し、かつそれぞれの6員環が0個～2個の二重結合を有し、(iii)

50

12 - アルケニル、 $-O-C_2 \sim C_{12}$ - アルケニル、 $-O-C_3 \sim C_{12}$ - シクロアル
 キル、 $-O$ - アリール、 $-O$ - ヘテロアリール、 $-O$ - ヘテロシクロアルキル、 $-C(O)$
 $-C_1 \sim C_{12}$ - アルキル、 $-C(O)-C_2 \sim C_{12}$ - アルケニル、 $-C(O)-C_2 \sim C_{12}$ - アルケニル、 $-C(O)-C_3 \sim C_{12}$ - シクロアルキル、 $-C(O)$ - ア
 リール、 $-C(O)$ - ヘテロアリール、 $-C(O)$ - ヘテロシクロアルキル、 $-CONH$
 2 、 $-CONH-C_1 \sim C_{12}$ - アルキル、 $-CONH-C_2 \sim C_{12}$ - アルケニル、 $-CONH-C_3 \sim C_{12}$ - シクロアルキル、 $-CONH$ - アリール、 $-CONH$ - ヘテロアリール、 $-CONH$ - ヘテロシクロアルキル
 、 $-OCO_2-C_1 \sim C_{12}$ - アルキル、 $-OCO_2-C_2 \sim C_{12}$ - アルケニル、 $-O$
 $CO_2-C_2 \sim C_{12}$ - アルケニル、 $-OCO_2-C_3 \sim C_{12}$ - シクロアルキル、 $-O$
 CO_2 - アリール、 $-OCO_2$ - ヘテロアリール、 $-OCO_2$ - ヘテロシクロアルキル、
 $-OCONH_2$ 、 $-OCONH-C_1 \sim C_{12}$ - アルキル、 $-OCONH-C_2 \sim C_{12}$
 - アルケニル、 $-OCONH-C_2 \sim C_{12}$ - アルケニル、 $-OCONH-C_3 \sim C_{12}$
 - シクロアルキル、 $-OCONH$ - アリール、 $-OCONH$ - ヘテロアリール、 $-OCO$
 NH - ヘテロシクロアルキル、 $-NHC(O)-C_1 \sim C_{12}$ - アルキル、 $-NHC(O)$
 $-C_2 \sim C_{12}$ - アルケニル、 $-NHC(O)-C_2 \sim C_{12}$ - アルケニル、 $-NHC$
 $(O)-C_3 \sim C_{12}$ - シクロアルキル、 $-NHC(O)$ - アリール、 $-NHC(O)$ -
 ヘテロアリール、 $-NHC(O)$ - ヘテロシクロアルキル、 $-NHCO_2-C_1 \sim C_{12}$
 - アルキル、 $-NHCO_2-C_2 \sim C_{12}$ - アルケニル、 $-NHCO_2-C_2 \sim C_{12}$ -
 アルケニル、 $-NHCO_2-C_3 \sim C_{12}$ - シクロアルキル、 $-NHCO_2$ - アリール、
 $-NHCO_2$ - ヘテロアリール、 $-NHCO_2$ - ヘテロシクロアルキル、 $NHC(O)NH$
 2 、 $-NHC(O)NH-C_1 \sim C_{12}$ - アルキル、 $-NHC(O)NH-C_2 \sim C_{12}$
 - アルケニル、 $-NHC(O)NH-C_2 \sim C_{12}$ - アルケニル、 $-NHC(O)NH$
 $-C_3 \sim C_{12}$ - シクロアルキル、 $-NHC(O)NH$ - アリール、 $-NHC(O)NH$
 - ヘテロアリール、 $NHC(O)NH$ - ヘテロシクロアルキル、 $-NHC(S)NH_2$ 、
 $-NHC(S)NH-C_1 \sim C_{12}$ - アルキル、 $-NHC(S)NH-C_2 \sim C_{12}$ - ア
 ルケニル、 $-NHC(S)NH-C_2 \sim C_{12}$ - アルケニル、 $-NHC(S)NH-C_3$
 $\sim C_{12}$ - シクロアルキル、 $-NHC(S)NH$ - アリール、 $-NHC(S)NH$ - ヘテ
 ロアリール、 $-NHC(S)NH$ - ヘテロシクロアルキル、 $-NHC(NH)NH_2$ 、
 $-NHC(NH)NH-C_1 \sim C_{12}$ - アルキル、 $-NHC(NH)NH-C_2 \sim C_{12}$ -
 アルケニル、 $-NHC(NH)NH-C_2 \sim C_{12}$ - アルケニル、 $-NHC(NH)NH$
 $-C_3 \sim C_{12}$ - シクロアルキル、 $-NHC(NH)NH$ - アリール、 $-NHC(NH)$
 NH - ヘテロアリール、 $-NHC(NH)NH$ - ヘテロシクロアルキル、 $-NHC(NH)$
 $-C_1 \sim C_{12}$ - アルキル、 $-NHC(NH)-C_2 \sim C_{12}$ - アルケニル、 $-NHC$
 $(NH)-C_2 \sim C_{12}$ - アルケニル、 $-NHC(NH)-C_3 \sim C_{12}$ - シクロアルキル
 、 $-NHC(NH)$ - アリール、 $-NHC(NH)$ - ヘテロアリール、 $-NHC(NH)$
 - ヘテロシクロアルキル、 $-C(NH)NH-C_1 \sim C_{12}$ - アルキル、 $-C(NH)N$
 $H-C_2 \sim C_{12}$ - アルケニル、 $-C(NH)NH-C_2 \sim C_{12}$ - アルケニル、 $C(N$
 $H)NH-C_3 \sim C_{12}$ - シクロアルキル、 $-C(NH)NH$ - アリール、 $-C(NH)$
 NH - ヘテロアリール、 $-C(NH)NH$ - ヘテロシクロアルキル、 $-S(O)-C_1 \sim C$
 12 - アルキル、 $-S(O)-C_2 \sim C_{12}$ - アルケニル、 $-S(O)-C_2 \sim C_{12}$ -
 アルケニル、 $-S(O)-C_3 \sim C_{12}$ - シクロアルキル、 $-S(O)$ - アリール、 $-S$
 (O) - ヘテロアリール、 $-S(O)$ - ヘテロシクロアルキル、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2$
 $NH-C_1 \sim C_{12}$ - アルキル、 $-SO_2NH-C_2 \sim C_{12}$ - アルケニル、 $-SO_2N$
 $H-C_2 \sim C_{12}$ - アルケニル、 $-SO_2NH-C_3 \sim C_{12}$ - シクロアルキル、 $-SO$
 $2NH$ - アリール、 $-SO_2NH$ - ヘテロアリール、 $-SO_2NH$ - ヘテロシクロアルキ
 ル、 $-NH SO_2-C_1 \sim C_{12}$ - アルキル、 $-NH SO_2-C_2 \sim C_{12}$ - アルケニル
 、 $-NH SO_2-C_2 \sim C_{12}$ - アルケニル、 $-NH SO_2-C_3 \sim C_{12}$ - シクロアル
 キル、 $-NH SO_2$ - アリール、 $-NH SO_2$ - ヘテロアリール、 $-NH SO_2$ - ヘテロ
 シクロアルキル、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2SO_2CH_3$ 、 $-アリール$ 、 $-アリールアル$

キル、－ヘテロアリール、－ヘテロアリールアルキル、－ヘテロシクロアルキル、－C₃～C₁₂－シクロアルキル、ポリアルコキシアルキル、ポリアルコキシ、－メトキシメトキシ、－メトキシエトキシ、－SH、－S－C₁～C₁₂－アルキル、－S－C₂～C₁₂－アルケニル、－S－C₂～C₁₂－アルケニル、－S－C₃～C₁₂－シクロアルキル、－S－アリール、－S－ヘテロアリール、－S－ヘテロシクロアルキル、又はメチルチオメチルを含む置換基で独立して置き換えられることにより置換された基、又は非置換の基を指す。

【0366】

上記アリール、ヘテロアリール、アルキル等は、置換され得るものと理解される。

【0367】

用語「癌」には、限定されるものではないが、以下の癌、すなわち口腔類上皮：頬側口腔、唇、舌、口、咽頭、心臓：肉腫（血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫）、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫、及び奇形腫、肺：気管支原性癌（扁平上皮細胞又は類上皮細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌）、肺泡（細気管支）癌、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨性過誤腫、中皮腫、胃腸：食道（扁平上皮細胞癌、喉頭癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（癌、リンパ腫、平滑筋肉腫）、膵臓（膵管腺癌、インスリン産生膵島細胞腫、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ビポーマ）、小腸（腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸（腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）、結腸、結腸一直腸、結腸直腸、直腸、尿生殖路：腎臓（腺癌、ウィルムス腫瘍（腎芽細胞腫）、リンパ腫、白血病）、膀胱及び尿道（扁平上皮細胞癌、移行上皮癌、腺癌）、前立腺（腺癌、肉腫）、睾丸（精上皮腫、奇形腫、胎児性癌、奇形癌、絨毛腫、肉腫、間質細胞腫、線維腫、線維腺腫、類腺腫瘍、脂肪腫）、肝臓：肝癌（肝細胞癌）、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫、胆汁道、骨：骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫瘍、脊索腫、骨軟骨腫（osteochondroma）（骨軟骨性外骨腫）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨骨腫及び巨細胞腫瘍、神経系：頭蓋（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳（星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫（松果体腫）、多形性膠芽腫、乏突起膠腫、神経鞘腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍）、脊髄神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）、婦人科系：子宮（子宮内膜癌）、子宮頸部（子宮頸癌、前腫瘍性子宮頸部異形成）、卵巢（卵巢癌（漿液性嚢胞腺癌、ムチン性嚢胞腺癌、未分類癌）、顆粒膜－莢膜細胞腫、セルトリ・ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、外陰部（扁平上皮細胞癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫）、膣（明細胞癌、扁平上皮細胞癌、ブドウ状肉腫（胎児性横紋筋肉腫）、卵管（癌）、乳房、血液学：血液（骨髄白血病（急性及び慢性）、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群）、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫（悪性リンパ腫）ヘアリー細胞、リンパ系障害、皮膚：悪性黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮細胞癌、カポジ肉腫、角化棘細胞腫、形成異常母斑（moles dysplastic nevi）、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬、甲状腺：甲状腺乳頭癌、濾胞性甲状腺癌、甲状腺髄様癌、未分化甲状腺癌、2A型多発性内分泌腺腫、2B型多発性内分泌腺腫、家族性甲状腺髄様癌、褐色細胞腫、傍神経節腫、並びに副腎：神経芽細胞腫が含まれる。したがって、本明細書で示される用語「癌細胞」には、上記状態のいずれか1つに罹患した細胞が含まれる。

【0368】

本明細書の用語「EGFR」は、上皮成長因子受容体キナーゼを指す。

【0369】

本明細書の用語「HER」又は「Her」は、ヒト上皮成長因子受容体キナーゼを指す。

【0370】

本明細書で使用される用語「被験体」は、哺乳動物を指す。したがって、被験体は、例

10

20

30

40

50

【 0 3 7 1 】

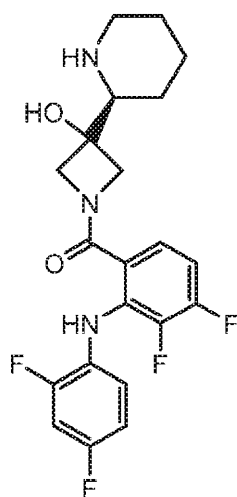
【 0 3 7 2 】

【 0 3 7 3 】

【 0 3 7 4 】

【 0 3 7 5 】

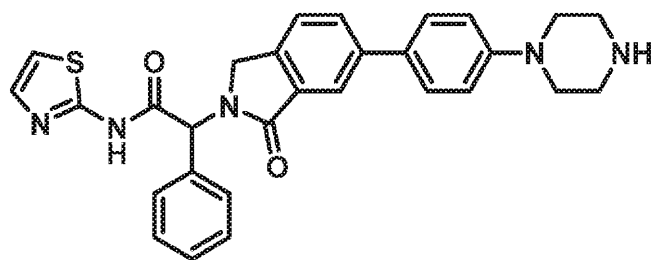
【化 8 3】



【 0 3 7 6 】

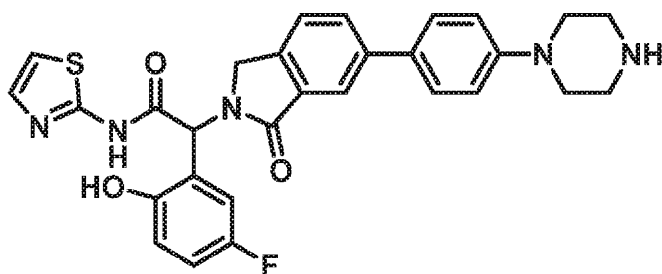
本明細書で 사용되는場合に、「TL化合物1」及び「TL化合物2」は、化学構造：

【化 8 4】



(TL化合物1)、及び、
【化 8 5】

10



(TL化合物2)を有する化合物を指す。

20

【0377】

用語「標的タンパク質」は、文脈から明らかにそうでないことが示されていなければ、「ターゲットタンパク質」と区別なく使用される。1つの実施形態においては、「標的タンパク質」はEGFRである。

【0378】

本明細書で使用される用語「被験体」は、哺乳動物を指す。したがって、被験体は、例えばイヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ブタ、モルモット等を指す。好ましくは、該被験体はヒトである。被験体がヒトである場合に、該被験体は、本明細書においては患者とも呼ばれ得る。

【0379】

30

用語「疾患」、「障害」、及び「状態」は、文脈から明らかにそうでないことが示されていなければ、区別なく使用される。

【0380】

本明細書で使用される、本出願の二官能性化合物又は医薬組成物の「治療的有効量」という用語は、被験体における障害の症状を低減するために十分な量の二官能性化合物又は医薬組成物を意味する。医学技術分野で十分に理解されるように、本出願の二官能性化合物又は医薬組成物の治療的有効量は、あらゆる医療処置に適用可能な妥当なベネフィット／リスク比にあることとなる。しかしながら、本出願の化合物及び組成物の全日用量は、所属医師により健全な医学的判断の範囲内で決定されることとなる。任意の特定の患者のための具体的な障害用量は、治療される障害及び該障害の重症度、使用される具体的な化合物の活性、使用される具体的な組成、患者の年齢、体重、健康全般、性別、及び食生活、使用される具体的な化合物の投与時間、投与経路、及び排泄速度、治療期間、使用される具体的な化合物と組み合わせて又はそれと同時に使用される薬物を含む様々な要因、並びに医学技術分野でよく知られる同様の要因に依存することとなる。

40

【0381】

本明細書で使用される場合に、用語「薬学的に許容可能な塩」は、本出願の方法により形成される化合物の塩であって、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー応答等なくして、ヒト及び下等動物の組織と接触させて使用するために適しており、かつ妥当なベネフィット／リスク比に見合った、塩を指す。薬学的に許容可能な塩は、当該技術分野でよく知られている。例えば、S. M. Bergeらは、J. Pharmaceutical Scien

50

ces, 66: 1-19 (1977)において、薬学的に許容可能な塩を詳細に記載している。上記塩は、本出願の化合物の最終的な単離及び精製の間にその場で調製することができ、又は遊離の塩基官能基若しくは酸官能基と適切な酸若しくは塩基とを反応させることにより別個に調製することができる。

【0382】

薬学的に許容可能な塩の例としては、限定されるものではないが、非毒性の酸付加塩、すなわち無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、及び過塩素酸と形成される塩、又は有機酸、例えば酢酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、若しくはマロン酸と形成される塩が挙げられる。その他の薬学的に許容可能な塩には、限定されるものではないが、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、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、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩等が含まれる。代表的なアルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩には、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等が含まれる。更なる薬学的に許容可能な塩には、必要に応じて、ハロゲン化物イオン、水酸化物イオン、カルボン酸イオン、硫酸イオン、リン酸イオン、硝酸イオン、1個～6個の炭素原子を有するアルキルイオン、スルホン酸イオン、及びアリールスルホン酸イオン等の対イオンを使用して形成される非毒性のアモニウム、第四級アモニウム、及びアミンカチオンが含まれる。

【0383】

本明細書で使用される場合に、用語「薬学的に許容可能なエステル」は、本出願の方法により形成される *in vivo* で加水分解する二官能性化合物のエステルを指し、該エステルには、人体で容易に分解されて、親化合物又はその塩を離脱するエステルが含まれる。適切なエステル基には、例えば薬学的に許容可能な脂肪族カルボン酸、特にアルカン酸、アルケン酸、シクロアルカン酸、及びアルカン二酸から誘導されるエステル基であって、それぞれのアルキル部又はアルケニル部が、有利には6個以下の炭素原子を有する、エステル基が含まれる。特定のエステルの例としては、限定されるものではないが、ギ酸エステル、酢酸エステル、プロピオン酸エステル、酪酸エステル、アクリル酸エステル、及びエチルコハク酸エステルが挙げられる。

【0384】

本明細書で使用される用語「薬学的に許容可能なプロドラッグ」は、本出願の方法により形成される二官能性化合物のプロドラッグであって、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー応答等を伴って、ヒト及び下等動物の組織と接触させて使用するために適しており、かつ妥当なベネフィット／リスク比に見合っており、かつその意図された使用のために有効である、プロドラッグを指すだけでなく、可能であれば、本出願の化合物の双性イオン形も指す。本明細書で使用される「プロドラッグ」は、*in vivo* で代謝的手段（例えば、加水分解）により変換されて、本出願の式により表される任意の化合物を得ることが可能な化合物を意味する。様々な形態のプロドラッグは、当該技術分野において知られており、例えば、Bundgaard, (ed.), Design of Prodrugs, Elsevier (1985)、Widder, et al. (ed.), Methods in Enzymology, vol. 4, Academic Press (1985)、Krogsgaard-Larsen, et al., (ed). "Design and Application of Prodrugs, Textbook of Drug Design and Development, Chapter 5, 113-191 (1991)、Bundgaard, et al., Journal of Drug Deliver Reviews, 8:1-38(1992)、Bundgaard, J. of Pharmaceut

ical Sciences, 77:285 et seq. (1988)、Higuchi and Stella (eds.) Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems, American Chemical Society (1975)、及びBernard Testa & Joachim Mayer, "Hydrolysis In Drug And Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry And Enzymology," John Wiley and Sons, Ltd. (2002)において論じられている。

【0385】

本出願はまた、本出願の二官能性化合物の薬学的に許容可能なプロドラッグを含有する医薬組成物、並びに上記プロドラッグを投与することにより障害を治療する方法も包含する。例えば、遊離のアミノ基、アミド基、ヒドロキシ基、又はカルボン酸基を有する本出願の化合物は、プロドラッグに変換することができる。プロドラッグとしては、1個のアミノ酸残基、又は2個以上（例えば、2個、3個、又は4個）のアミノ酸残基のポリペプチド鎖が、本出願の化合物の遊離のアミノ基、ヒドロキシ基、又はカルボン酸基にアミド結合又はエステル結合を介して共有結合されている化合物が挙げられる。該アミノ酸残基には、限定されるものではないが、通常3文字の記号により表される20種の天然産生アミノ酸が含まれるとともに、4-ヒドロキシプロリン、ヒドロキシリジン、デスモシン、3-メチルヒスチジン、ノルバリン、 β -アラニン、 γ -アミノ酪酸、シトルリン、ホモシステイン、ホモセリン、オルニチン、及びメチオニンスルホンが含まれる。更なる種類のプロドラッグも含まれる。例えば、遊離のカルボキシル基は、アミド又はアルキルエステルとして誘導体化され得る。遊離のヒドロキシ基は、Advanced Drug Delivery Reviews, 1996, 19, 1-15に概説されるように、限定されるものではないがヘミスクシネート、リン酸エステル、ジメチルアミノアセテート、及びホスホリルオキシメチルオキシカルボニルを含む基を使用して誘導体化され得る。ヒドロキシ基及びアミノ基のカルバメート系プロドラッグと同様に、ヒドロキシ基のカーボネート系プロドラッグ、スルホン酸エステル系プロドラッグ、及び硫酸エステル系プロドラッグも含まれる。アシル基が、限定されるものではないがエーテル官能性、アミン官能性、及びカルボン酸官能性を含む基で任意に置換されたアルキルエステルであり得るか、又はアシル基が、上記のアミノ酸エステルである（アシルオキシ）メチルエーテル及び（アシルオキシ）エチルエーテルとしてのヒドロキシ基の誘導体化も包含される。この種類のプロドラッグは、J. Med. Chem. 1996, 39, 10に記載されている。遊離のアミンはまた、アミド、スルホンアミド、又はホスホンアミドとして誘導体化され得る。これらのプロドラッグ部分の全てには、限定されるものではないが、エーテル官能性、アミン官能性、及びカルボン酸官能性を含む基が内在し得る。

【0386】

本出願はまた、本明細書に開示される二官能性化合物、又はその薬学的に許容可能なエステル、塩、若しくはプロドラッグと一緒に、薬学的に許容可能な担体を含む医薬組成物を提供する。

【0387】

もう1つの態様においては、本出願は、本明細書に開示される1種以上の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体から選択されるEGFR活性を阻害することが可能な二官能性化合物を、任意にEGFR二量体形成を抑制する第2の作用物質、及び癌の治療において使用するための指示書と組み合わせるキットを提供する。

【0388】

もう1つの態様においては、本出願は、本明細書に開示される二官能性化合物を合成する方法を提供する。

【0389】

本出願の二官能性化合物の合成は、本明細書において、かつ以下の実施例において見出すことができる。

【0390】

その他の実施形態は、本明細書に表されるいずれか1つの反応又はそれらの組み合わせを使用して、本明細書のいずれかの式の二官能性化合物を製造する方法である。該方法は

、本明細書に表される 1 種以上の中間体又は化学的試薬の使用を含み得る。

【0391】

もう 1 つの態様は、本明細書に表されるいずれかの式の同位体標識された二官能性化合物である。そのような化合物は、該二官能性化合物中に導入された放射性であっても又は放射性でなくてもよい 1 種以上の同位体原子（例えば、 ^3H 、 ^2H 、 ^{14}C 、 ^{13}C 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{32}P 、 ^{125}I 、及び ^{131}I ）を有する。そのような化合物は、薬物代謝研究及び診断のためだけでなく、治療用途のためにも有用である。

【0392】

本出願の二官能性化合物は、上記化合物の遊離塩基形と薬学的に許容可能な無機酸又は有機酸との反応により薬学的に許容可能な酸付加塩として製造され得る。あるいは本出願の二官能性化合物の薬学的に許容可能な塩基付加塩は、上記二官能性化合物の遊離酸形と薬学的に許容可能な無機塩基又は有機塩基との反応により製造され得る。

10

【0393】

その一方で、本出願の二官能性化合物の塩形は、上記出発材料又は中間体の塩を使用して製造され得る。

【0394】

本出願の二官能性化合物の遊離酸形又は遊離塩基形は、それぞれ相応の塩基付加塩又は酸付加塩から製造され得る。例えば、酸付加塩形における本出願の二官能性化合物は、適切な塩基（例えば、水酸化アンモニウム溶液、水酸化ナトリウム等）での処理により相応の遊離塩基に変換され得る。塩基付加塩形における本出願の二官能性化合物は、適切な酸（例えば、塩酸等）での処理により相応の遊離酸に変換され得る。

20

【0395】

本出願の二官能性化合物のプロドラッグは、当業者に既知の方法により製造され得る（例えば、更なる詳細については、Saulnier et al., (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985を参照）。例えば、適切なプロドラッグは、本出願の誘導体化されていない二官能性化合物を適切なカルバミル化剤（例えば、1, 1-アシルオキシアルキルカルバノクロリデート、パラ-ニトロフェニルカーボネート等）と反応させることにより製造され得る。

【0396】

本出願の二官能性化合物の保護された誘導体は、当業者に既知の手段により製造され得る。保護基の作製及びその除去に適用可能な技術の詳細な説明は、T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3rd edition, John Wiley and Sons, Inc., 1999に見出すことができる。

30

【0397】

本出願の化合物は、本出願の方法の間に、溶媒和物（例えば、水和物）として、簡便に製造又は形成され得る。本出願の二官能性化合物の水和物は、有機溶剤、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン又はメタノールを使用した水性／有機溶剤混合物からの再結晶化により、簡便に製造され得る。

【0398】

本明細書の方法において有用な酸及び塩基は、当該技術分野で知られている。酸触媒は、無機性（例えば、塩酸、硫酸、硝酸、三塩化アルミニウム）又は有機性（例えば、カンファースルホン酸、p-トルエンスルホン酸、酢酸、イッテルビウムトリフラート）であり得る任意の酸性化学物質である。酸は、触媒量又は化学量論的量のいずれかにいて、化学反応を促進するために有用である。塩基は、無機性（例えば、重炭酸ナトリウム、水酸化カリウム）又は有機性（例えば、トリエチルアミン、ピリジン）であり得る任意の塩基性化学物質である。塩基は、触媒量又は化学量論的量のいずれかにいて、化学反応を促進するために有用である。

40

【0399】

本出願により想定される置換基及び変項の組み合わせは、安定な化合物の形成をもたらす組み合わせのみである。本明細書で使用される用語「安定な」は、製造を可能にするの

50

に十分な安定性を有するとともに、本明細書で詳説された目的（例えば、治療又は予防のための被験体への投与）に有益となるのに十分な時間にわたり上記化合物の完全性を維持する化合物に適用する。

【0400】

任意の変項（例えば、 R_{1-4} ）が化合物のための任意の構成要素又は式中に2回以上存在する場合に、その定義は、各存在にあたり他の全ての存在での定義とは独立している。このように、例えば、1個の基が1個以上の R_{1-4} 部で置換されていることが示されている場合に、 R_{1-4} は、各存在にあたり、独立して R_{1-4} の定義から選択される。また、置換基及び／又は変項の組み合わせは、そのような組み合わせが指定された正常原子価の範囲内で安定な化合物をもたらす場合にのみ許容される。

10

【0401】

さらに、本出願の化合物の幾つかは、1個以上の二重結合、又は1個以上の不斉中心を有する。そのような化合物は、ラセミ体、ラセミ混合物、単一のエナンチオマー、個々のジアステレオマー、ジアステレオマー混合物、及びシス異性形若しくはトランス異性形、又はE-若しくはZ-二重結合異性形、並びに絶対立体化学の観点からアミノ酸について（R）-若しくは（S）-として、又は（D）-若しくは（L）-として定義され得るその他の立体異性形として存在し得る。本明細書に記載される化合物がオレフィン性二重結合又はその他の幾何異性中心を有する場合に、特段の特定がない限りは、該化合物はE及びZの両方の幾何異性体を含むと解釈される。本明細書中に存在する任意の炭素-炭素二重結合の配置は便宜的にのみ選択されるにすぎず、文面にそのように述べられない限りは特定の配置を表すとは解釈されない。したがって、本明細書で理由なくトランスのように描かれた炭素-炭素二重結合は、シス、トランス、又はそれら2つの任意の割合での混合物であり得る。そのような化合物のそのような異性形の全ては、本出願に明白に含まれている。

20

【0402】

光学異性体は、そのそれぞれの光学活性前駆体から、本明細書に記載される手順によって、又はラセミ混合物の分割によって製造され得る。その分割は、分割剤の存在下で、クロマトグラフィーによって、又は繰り返しの結晶化によって、又は当業者に既知のこれらの技術の幾つかの組み合わせによって行うことができる。分割に関する更なる詳細は、Jacques, et al., *Enantiomers, Racemates, and Resolutions* (John Wiley & Sons, 1981)に見出すことができる。

30

【0403】

「異性」は、同一の分子式を有するが、それらの原子の結合の順序、又は空間内でのそれらの原子の配列が異なる化合物を意味する。空間内でのそれらの原子の配列が異なる異性体は、「立体異性体」と呼ばれる。互いの鏡像ではない立体異性体は、「ジアステレオ異性体」と呼ばれ、互いの重ね合わせることができない鏡像である立体異性体は、「エナンチオマー」又は時に光学異性体と呼ばれる。反対のキラリティーの個々のエナンチオマー形を同量含む混合物は、「ラセミ混合物」と呼ばれる。

【0404】

同一でない4個の置換基に結合された炭素原子は、「キラル中心」と呼ばれる。

40

【0405】

「キラル異性体」は、少なくとも1個のキラル中心を有する化合物を意味する。2個以上のキラル中心を有する化合物は、個々のジアステレオマーとして、又はジアステレオマーの混合物（「ジアステレオマー混合物」と呼ばれる）としてのいずれかで存在し得る。1個のキラル中心が存在する場合に、立体異性体は、そのキラル中心の絶対配置（R又はS）により特徴付けられ得る。絶対配置は、キラル中心に結合された置換基の空間内での配列を指す。検討されるキラル中心に結合された置換基は、カーン、インゴールド、及びプレローグの順位則（Cahn et al., *Angew. Chem. Inter. Edit.* 1966, 5, 385; errata 511, Cahn et al., *Angew. Chem.* 1966, 78, 413, Cahn and Ingold, *J. Chem. Soc.* 1951 (London), 612, Cahn et al., *Experientia* 1956, 12, 81, Cahn, *J. Chem. Educ.* 1964,

50

41, 116) に従って順位付けされる。

【0406】

「幾何異性体」は、二重結合の周りの回転が妨げられるため存在するジアステレオマーを意味する。これらの配置は、それらの名前において、基がカーン-インゴルド-プレログ則に従って分子中の二重結合の同じ側又は反対側にあることを示すシス及びトランス、又はZ及びEという接頭語により区別される。

【0407】

さらに、本出願において論じられる構造及びその他の化合物は、その全てのアトロプ異性体を含む。「アトロプ異性体」は、2種の異性体の原子が空間内で異なって配置される立体異性体の1つの種類である。アトロプ異性体は、中心の結合の周りの大きな基の回転の妨害により引き起こされる回転の制約のため存在する。そのようなアトロプ異性体は、一般的に混合物として存在するが、クロマトグラフィー技術の近年の進歩の結果として、2種のアトロプ異性体の混合物を選択的に分離することが可能となった。

10

【0408】

「互変異性体」は、平衡して存在する2種以上の構造異性体のうちの1つであり、一方の異性体形からもう一方の異性体形へと容易に変換される。この変換は、隣接する共役二重結合の切り替わりを伴って水素原子の形式上の移動をもたらす。互変異性体は、一式の互変異性体の混合物として溶液において存在する。固体形においては、通常は1種の互変異性体が優勢である。互変異性化が可能な溶液においては、互変異性体の化学的平衡に達することとなる。互変異性体の正確な比率は、温度、溶剤、及びpHを含む幾つかの要因に依存する。互変異性化により相互変換可能な互変異性体の概念は、互変異性と呼ばれる。

20

【0409】

可能である様々な種類の互変異性のうち、通常は2種が観察される。ケト-エノール互変異性においては、電子及び水素原子の同時の移動が生ずる。環鎖互変異性は、糖鎖分子中のアルデヒド基(-CHO)が同じ分子中のヒドロキシ基(-OH)の1つと反応して、グルコースにより表されるような環式(環状)形が得られる結果として生ずる。一般的な互変異性体の対は、ケト-エノール互変異性、アミド-ニトリル互変異性、ラクタム-ラクチム互変異性、複素環式環中(例えば、グアニン、チミン、及びシトシン等の核酸塩基中)のアミド-イミド酸互変異性、アミン-エナミン互変異性、及びエナミン-エナミン互変異性である。本出願の化合物はまた、複数の互変異性形で表すこともでき、そのような事例においては、本出願は、本明細書に記載される化合物の全ての互変異性形を明白に含む(例えば、環系のアルキル化は、複数の部位でのアルキル化を生ずる場合があり、本出願は、全てのそのような反応生成物を明白に含む)。

30

【0410】

本出願においては、上記二官能性化合物の構造式は、幾つかの場合には、便宜上或る特定の異性体を表すが、本出願は、幾何異性体、不斉炭素を基礎とする光学異性体、立体異性体、互変異性体等のような全ての異性体を含む。本明細書においては、上記化合物の構造式は、幾つかの場合には便宜上或る特定の異性体を表すが、本出願は、幾何異性体、不斉炭素を基礎とする光学異性体、立体異性体、互変異性体等のような全ての異性体を含む。

40

【0411】

さらに、本出願の化合物、例えば二官能性化合物の塩は、水和形若しくは非水和(無水)形のいずれかで、又はその他の溶媒分子との溶媒和物として存在し得る。水和物の限定されない例としては、一水和物、二水和物等が挙げられる。溶媒和物の限定されない例としては、エタノール溶媒和物、アセトン溶媒和物等が挙げられる。

【0412】

「溶媒和物」は、化学量論的量又は非化学量論の量のいずれかの溶媒を含む溶媒付加形を意味する。幾つかの化合物は、固定されたモル比の溶媒分子を結晶性固体状態で捉える傾向を有し、こうして溶媒和物が形成される。上記溶媒が水である場合に、形成される溶

50

媒和物は水和物であり、かつ溶媒がアルコールである場合に、形成される溶媒和物は、アルコールである。水和物は、1個以上の水分子と1個の物質分子との組み合わせにより形成され、そこで水はその分子状態を H_2O として維持する。

【0413】

合成された二官能性化合物は、反応混合物から分離され、さらにカラムクロマトグラフィー、高圧液体クロマトグラフィー、又は再結晶化等の方法により精製され得る。当業者によって理解され得るように、本明細書の式の二官能性化合物を合成する更なる方法は、当業者には明らかであろう。さらに、様々な合成工程を交互の順序又は順番で実施することで、所望の化合物を得ることができる。さらに、本明細書に表される溶媒、温度、反応時間等は、例示を目的とするものにすぎず、当業者であれば、様々な反応条件により、本出願の所望の架橋された大環状生成物が製造され得ることを認識するであろう。本明細書に記載される化合物の合成において有用な合成の化学変換及び保護基の方法論（保護及び脱保護）は当該技術分野で知られており、上記方法論には、例えばR. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989)、T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed., John Wiley and Sons (1991)、L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994)、及びL. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995)、並びにそれらの後続版に記載されるものが含まれる。

10

【0414】

本出願の化合物は、選択的な生物学的特性を増強するために、本明細書に表される任意の合成手段を介して様々な官能性を付加することにより修飾され得る。そのような修飾は、当該技術分野で知られており、それには、所与の生体系（例えば、血液、リンパ系、中枢神経系）中への生物学的浸透を高め、経口利用能を高め、可溶性を高めることで、注射による投与を可能にし、代謝を変更し、かつ排泄速度を変更する修飾が含まれる。

20

【0415】

本出願の化合物は、本明細書においてその化学構造及び／又は化学名により定義される。化合物が化学構造及び化学名の両方により参照され、その化学構造と化学名とが矛盾する場合に、化学構造が化合物の素性を決定するものである。

【0416】

本明細書の変項の任意の定義における化学基の列記の詳述は、その変項の任意の単一の基としての、又は列記された基の組み合わせとしての定義を含む。本明細書の変項の実施形態の詳述は、任意の単一の実施形態として、又は任意のその他の実施形態若しくはその部分との組み合わせにおいて上記実施形態を含む。

30

【0417】

上記化合物を合成する方法

本出願の化合物は、多岐にわたる様式で、市販の出発材料、文献において既知の化合物を使用して、又は容易に製造される中間体から、当業者に知られる標準的な合成方法及び手順、又は本明細書の教示に鑑みて当業者に明らかであろう標準的な合成方法及び手順のいずれかによって製造することができる。有機分子の製造のための標準的な合成方法及び手順、並びに官能基の変換及び操作は、関連する科学文献又は当該分野の標準的な教科書から取得することができる。いずれか1つ又は幾つかの出典に限定されるものではないが、Smith, M. B., March, J., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5th edition, John Wiley & Sons: New York, 2001、及びGreene, T.W., Wuts, P.G.M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999（引用することにより本出願の一部をなす）等の代表的なテキストが役に立ち、当業者に知られる有機合成の参考書と認識される。以下の合成方法の説明は、本出願の化合物の製造のための一般的な手順を説明することを目的とするものであって、それを限定することを目的とするものではない。該方法は一般的に、全過程の終わりに又は終わり付近で所望の最終化合物を提供するが、或る特定の場合には、該化合

40

50

物をその薬学的に許容可能な塩、エステル又はプロドラッグへと更に変換することが望ましい場合がある。適切な合成経路は、以下のスキームに示される。

【0418】

当業者は、本明細書に開示された化合物に立体中心が存在するかどうかを認識するであろう。したがって、本出願は、両方の可能な立体異性体を含み（合成において特定されない限り）、ラセミ化合物だけでなく、個々のエナンチオマー及び／又はジアステレオマーも同様に含む。化合物が単一のエナンチオマー又はジアステレオマーとして望まれる場合に、その化合物は、立体特異的な合成によって、又は最終生成物若しくは何らかの手頃な中間体の分割によって得ることができる。最終生成物、中間体、又は出発材料の分割は、当該技術分野において知られるあらゆる適切な方法により行うことができる。例えば、E. L. Eliel、S. H. Wilen、及びL. N. Manderによる「Stereochemistry of Organic Compounds」（Wiley-Interscience, 1994）を参照のこと。

【0419】

本出願の化合物は、有機合成の技術分野における当業者によく知られた数多くの様式で製造することができる。例としては、本出願の化合物は、以下に記載される方法と共に、合成有機化学の技術分野で知られる合成方法、又は当業者により認められるその変形形態を用いて合成され得る。好ましい方法としては、限定されるものではないが、以下に記載の方法が挙げられる。

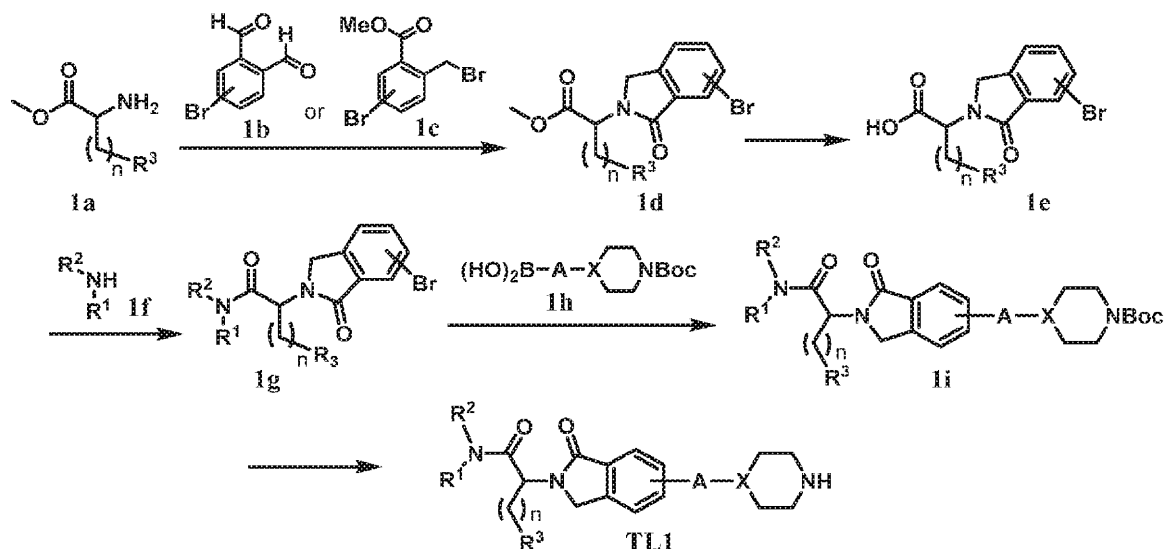
【0420】

本出願の化合物は、種々の順序の集成用中間体 1 a、1 b、1 c、1 d、1 e、1 f、1 g、1 h、1 i、1 j、1 k、1 m、1 n、1 p、1 q、及び 1 r を含む一般的スキーム 1～4 に概説される工程に従って合成することができる。出発材料は、市販されているか、又は報告された文献において知られる手順により、若しくは図解されるようにして製造される。

【0421】

【化 86】

一般的スキーム 1



【0422】

上記式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、A、X、及びnは、本明細書で定義される通りである。

【0423】

式 TL 1 の目標のリガンド化合物は、一般的スキーム 1 に概説される中間体 1 a、1 b、1 c、1 d、1 e、1 f、及び 1 g を使用して合成することができる。1 a 及び 1 b を酸、例えば酢酸を使用して溶剤、例えば $CHCl_3$ 中で高められた温度で環化させることで、中間体 1 d が得られる。あるいは中間体 1 d は、1 a 及び 1 c を塩基、例えば N, N-ジイソプロピルエチルアミン (DIEA) を使用して溶剤、例えばジメチルホルムアミ

ド (DMF) 中で高められた温度で環化させることにより得ることができる。中間体 1 d を塩基、例えば水酸化リチウム (LiOH) を使用して溶剤、例えばテトラヒドロフラン (THF)、メタノール (MeOH) 及び／又は水 (H₂O) 中で加水分解することで、1 e が得られる。酸 1 e 及びアミン 1 f を標準的なカップリング条件下でカップリング試薬、例えば [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] -1 H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-b] ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロ-ホスフェート (HATU)、又は O-ベンゾトリアゾール-N, N, N', N'-テトラメチル-ウロニウム-ヘキサフルオロ-ホスフェート (HBTU)、及び塩基、例えばトリエチルアミン又は N, N-ジイソプロピルエチルアミン (DIEA) を使用して溶剤、例えばジクロロメタン又は DMF 中でカップリングさせることで、1 g が得られる。1 g 及び 1 h を金属触媒、すなわち [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (PdCl₂(dppf)₂)、ホスフィンリガンド、すなわち 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル (Xphos)、及び塩基、すなわち炭酸ナトリウム (Na₂CO₃) 又は炭酸カリウム (K₂CO₃) の存在下で溶剤、すなわちジオキサン中で鈴木カップリングさせることで、1 i が得られる。1 i を強酸、すなわちトリフルオロ酢酸 (TFA) 又は塩酸 (HCl) を使用して溶剤、すなわちジクロロメタン (DCM) 又はジオキサン中で脱保護することで、所望の式 TL1 の化合物が得られる。

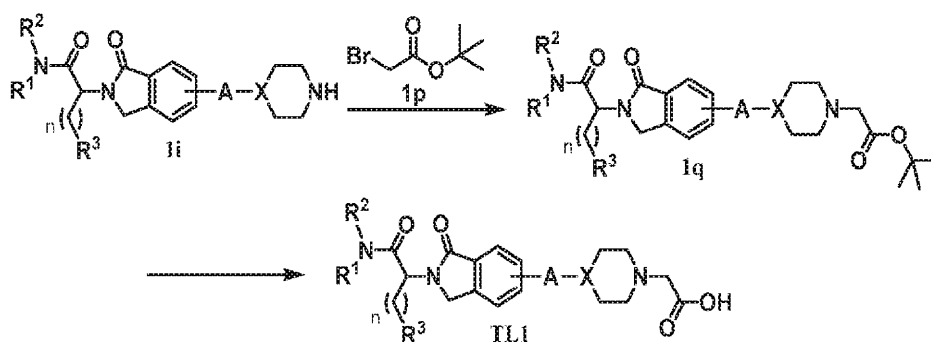
10

【0424】

【化87】

20

一般的スキーム2



30

【0425】

上記式中、R¹、R²、R³、A、X、及び n は、本明細書で定義される通りである。

【0426】

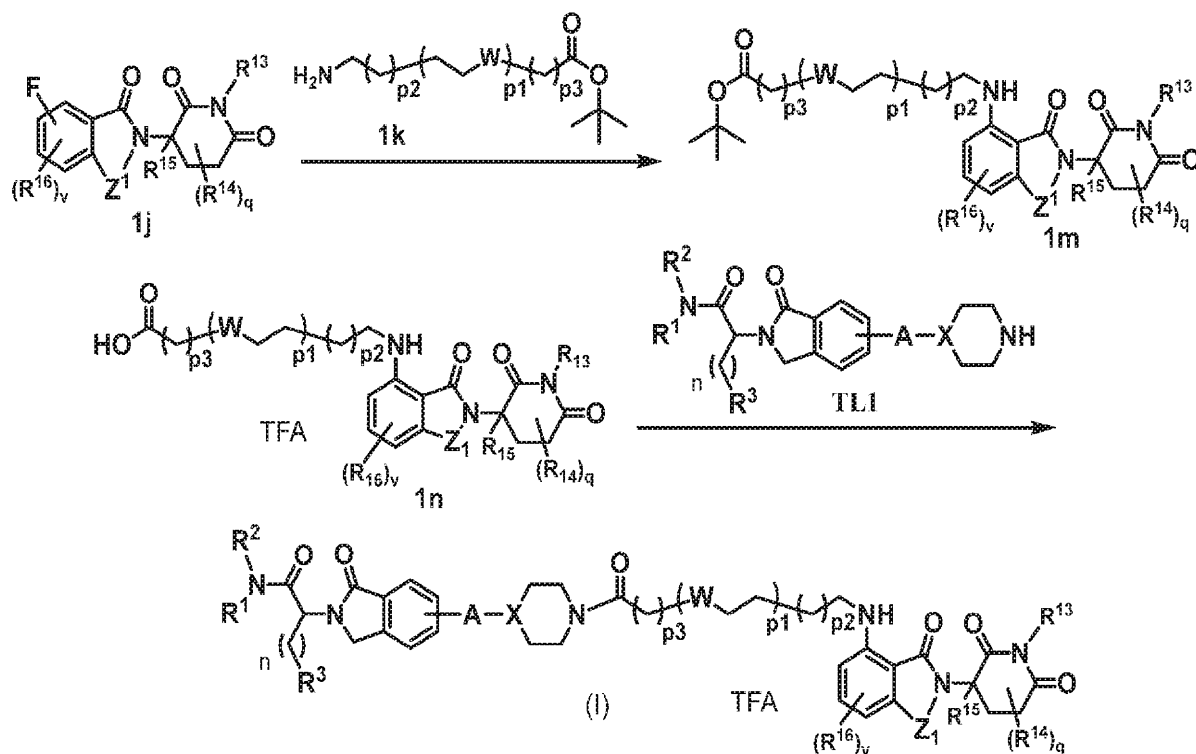
式 TL1 の目標のリガンド化合物は、一般的スキーム 1 に概説される中間体 1 i、1 p、及び 1 q を使用して合成することができる。1 i を 1 p により塩基、すなわち K₂CO₃ の存在下で、かつ溶剤、すなわちジメチルホルムアミド (DMF) 中でアルキル化することにより、中間体 1 q が得られる。1 q を強酸、すなわちトリフルオロ酢酸 (TFA) 又は塩酸 (HCl) を使用して溶剤、すなわちジクロロメタン (DCM) 又はジオキサン中で脱保護することで、所望の式 TL1 の化合物が得られる。

40

【0427】

【化 8 8】

一般的スキーム3



10

20

【0428】

上記式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、A、X、W、 Z_1 、 p_1 、 p_2 、 p_3 、 n 、 q 、及び v は、本明細書で定義される通りである。

【0429】

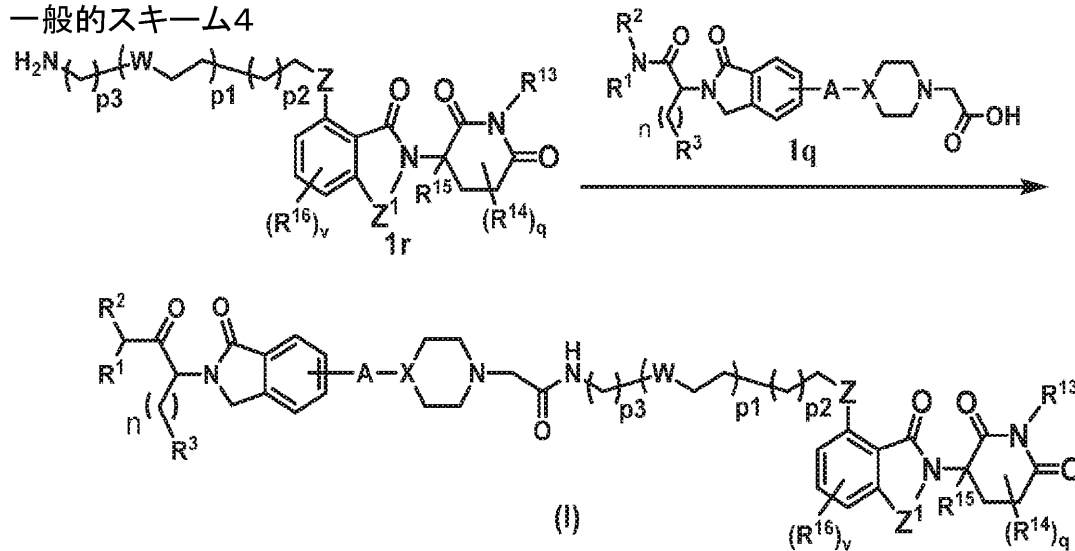
本出願の代表的な化合物（すなわち、先に示された式（I）の化合物）を中間体 **1i**、**1j**、**1k**、**1m**、及び **1n** を使用して製造する一般的様式は、一般的スキーム3に概説される。**1j** を **1k** により塩基、すなわち N，N-ジイソプロピルエチルアミン（DIEA）の存在下で溶剤、すなわち DMF 中で高められた温度でアミノ化することで、中間体 **1m** が得られる。**1m** を強酸、すなわちトリフルオロ酢酸（TFA）又は塩酸（HCl）を使用して溶剤、すなわちジクロロメタン（DCM）又はジオキサン中で脱保護することで、カルボン酸 **1n** が得られる。酸 **1n** 及びアミン **TL1** を標準的カップリング条件下でカップリング試薬、例えば 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド（EDCI）及び塩基、例えば DIEA を使用して溶剤、例えば DCM 又は DMF 中でカップリングさせることで、式（I）の化合物が得られる。

30

【0430】

【化 8 9】

一般的スキーム4



10

【0 4 3 1】

上記式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 A 、 X 、 W 、 Z 、 Z_1 、 p_1 、 p_2 、 p_3 、 n 、 q 、及び v は、本明細書で定義される通りである。

【0 4 3 2】

20

その一方で、本出願の化合物（すなわち、先に示された式（I）の化合物）は、一般的スキーム4に概説される中間体1r及び1aを使用して製造することができる。酸1q及びアミン1rを、標準的なカップリング条件下でカップリング試薬、例えば〔ビス（ジメチルアミノ）メチレン〕-1H-1, 2, 3-トリアゾロ〔4, 5-b〕ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロ-ホスフェート（HATU）、又はO-ベンゾトリアゾール-N, N, N', N'-テトラメチル-ウロニウム-ヘキサフルオロ-ホスフェート（HBTU）、及び塩基、例えばトリエチルアミン又はDIEAを使用して溶剤、例えばジクロロメタン又はDMF中でカップリングさせることで、所望の式（I）の化合物が得られる。

【0 4 3 3】

30

生物学的アッセイ

生化学的アッセイ

EGFR生化学的アッセイは、均一時間分解蛍光（HTRF）アッセイを使用して実施する。反応混合物は、ビオチン-Lck-ペプチド基質、野生型又は突然変異EGFR酵素を反応バッファー中に含有する。酵素濃度は、様々なキナーゼ活性及びATP濃度に対応するように調節される。本出願の化合物を、アッセイ混合物中で希釈し、 IC_{50} 値を、12点の阻害曲線を使用して測定する。

【0 4 3 4】

リン酸化EGFRの標的調節アッセイ及びELISA

細胞をプロテアーゼ及びホスファターゼインヒビターを含有する溶解バッファーで溶解し、プレートを振盪させる。次いで、各ウェルからのアリコートを、分析のために準備されたELISAプレートに移す。採取してプレーティングしたら、該細胞を、EGFを有する媒体又は有さない媒体で前処理する。次いで、本出願の化合物を添加し、そして IC_{50} 値を、上記のEGFRの生化学的アッセイを使用して測定する。

40

【0 4 3 5】

一体型高結合ELISAプレートを、ヤギ抗EGFR捕捉抗体でコーティングする。次いでプレートをバッファー中のBSAでブロックし、次いで洗浄する。溶解された細胞のアリコートをELISAプレートの各ウェルに加え、そのプレートをインキュベートする。次いで抗リン酸化EGFRを加え、それに続いて更にインキュベートする。洗浄後に、抗ウサギHRPを添加し、該プレートを再びインキュベートする。化学発光検出を、

50

SuperSignal ELISA Pico基質を用いて実施する。シグナルは、EnVisionプレートリーダーにおいて内蔵されたUltraLUM装備を用いて読み取られる。

【0436】

ウェスタンブロッティング

細胞溶解物を、タンパク質含量について等しくし、泳動バッファーを有するゲルへとロードする。メンブレンを一次抗体でプロービングし、次いで洗浄する。HRP結合二次抗体を加え、洗浄した後に、HRPをHRP基質の試薬を使用して検出し、イメージで記録する。

【0437】

EGFRタンパク質分解を、細胞系統を本出願の化合物により用量依存的に又はセツキシマブと組み合わせて処理した後にウェスタンブロッティングにより評価する。

【0438】

細胞増殖アッセイ

細胞系統を培地中にプレーティングする。次いで、本出願の化合物を連続希釈し、上記細胞へと移す。細胞生存度は、発光読取り値を介して測定される。データは、非線形回帰曲線の当てはめにより解析される。

【0439】

本出願の方法

もう1つの態様においては、本出願は、キナーゼの量を調節する（例えば、減少させる）方法であって、該キナーゼを、本明細書に開示される二官能性化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体と接触させることを含む、方法を提供する。幾つかの実施形態においては、上記キナーゼは、突然変異されたシステイン残基を有する。更なる実施形態においては、上記突然変異されたシステイン残基は、EGFR中のCys 797に相当する位置（Jak3、B1k、Bmx、Btk、HER2（ErbB2）、HER4（ErbB4）、Itk、Tec、及びTxk中のそのような位置を含む）に又はその位置の近くに位置している。

【0440】

もう1つの態様においては、本出願は、キナーゼの量を調節する（例えば、減少させる）方法であって、それを必要とする被験体に、有効量の本明細書に開示される二官能性化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む、方法を提供する。幾つかの実施形態においては、該キナーゼは、EGFR又はその突然変異体である。その他の実施形態においては、該キナーゼは、Herキナーゼである。

【0441】

更にもう1つの態様においては、本出願は、上皮成長因子受容体（EGFR）を阻害する方法であって、それを必要とする被験体に、有効量の本明細書に開示される二官能性化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む、方法を提供する。

【0442】

本出願のもう1つの態様は、疾患を治療又は予防する方法であって、それを必要とする被験体に、有効量の本明細書に開示される二官能性化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む、方法を提供する。幾つかの実施形態においては、該疾患は、キナーゼにより媒介される。更なる実施形態においては、該キナーゼは、突然変異されたシステイン残基を有する。更なる実施形態においては、上記突然変異されたシステイン残基は、EGFR中のCys 797に相当する位置（Jak3、B1k、Bmx、Btk、HER2（ErbB2）、HER4（ErbB4）、Itk、Tec、及びTxk中のそのような位置を含む）に又はその位置の近くに位置している。

【0443】

幾つかの実施形態においては、上記疾患は、E G F Rにより媒介される（例えば、E G F Rは、その疾患の発生又は発病に関与する）。更なる実施形態においては、E G F Rは、H e r－キナーゼである。更なる実施形態においては、該H e r－キナーゼは、H E R 1、H E R 2、又はH E R 4である。

【0444】

或る特定の実施形態においては、上記疾患又は障害は、癌又は増殖疾患である。

【0445】

更なる実施形態においては、上記疾患又は障害は、肺癌、結腸癌、乳癌、前立腺癌、肝臓癌、膵癌、脳癌、腎癌、卵巣癌、胃癌、皮膚癌、骨癌、胃部癌、乳癌、膵臓癌、神経膠腫、神経膠芽腫、肝細胞癌、乳頭状腎癌、頭頸部扁平上皮癌、白血病、リンパ腫、骨髄腫、又は固形腫瘍である。

10

【0446】

その他の実施形態においては、上記疾患又は障害は、炎症、関節炎、関節リウマチ、脊椎関節症、痛風関節炎、骨関節炎、若年性関節炎、及び他の関節炎状態、全身性エリテマトーデス（S L E）、皮膚関連の状態、乾癬、湿疹、熱傷、皮膚炎、神経炎症、アレルギー、疼痛、神経障害性疼痛、発熱、肺障害、肺炎症、成人呼吸促迫症候群、肺サルコイドーシス、喘息、珪肺症、慢性肺炎症性疾患、及び慢性閉塞性肺疾患（C O P D）、心血管疾患、動脈硬化症、心筋梗塞（心筋梗塞後適応症を含む）、血栓症、鬱血性心不全、心臓再灌流傷害、並びに高血圧及び／又は心不全に関連する合併症、例えば脈管器管障害、再狭窄、心筋症、虚血性脳卒中及び出血性脳卒中を含む脳卒中、再灌流傷害、腎臓再灌流傷害、脳卒中及び脳虚血を含む虚血、並びに心臓／冠動脈バイパス術により生ずる虚血、神経変性障害、肝疾患及び腎炎、胃腸状態、炎症性腸疾患、クローン病、胃炎、過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、潰瘍性疾患、胃潰瘍、ウイルス感染症及び細菌感染症、敗血症、敗血症性ショック、グラム陰性敗血症、マラリア、髄膜炎、H I V感染症、日和見感染症、感染症若しくは悪性腫瘍に続発する悪液質、後天性免疫不全症候群（A I D S）に続発する悪液質、A I D S、A R C（A I D S関連症候群）、肺炎、ヘルペスウイルス、感染症による筋肉痛、インフルエンザ、自己免疫疾患、移植片対宿主反応及び同種移植片拒絶、骨吸収疾患の処置、骨粗鬆症、多発性硬化症、癌、白血病、リンパ腫、結腸直腸癌、脳癌、骨癌、上皮細胞由来新生物（上皮癌）、基底細胞癌、腺癌、胃腸癌、口唇癌、口腔癌、食道癌、小腸癌、胃癌、結腸癌、肝臓癌、膀胱癌、膵癌、卵巣癌、子宮頸癌、肺癌、乳癌、皮膚癌、扁平上皮癌及び／又は基底細胞癌、前立腺癌、腎細胞癌、並びに全身の上皮細胞を冒すその他の既知の癌、慢性骨髄性白血病（C M L）、急性骨髄白血病（A M L）及び急性前骨髄球性白血病（A P L）、新生物を含む血管新生、転移、中枢神経系障害、炎症性要素若しくはアポトーシス性要素を有する中枢神経系障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、脊髄損傷、並びに末梢神経障害、又はB細胞リンパ腫である。

20

30

【0447】

更なる実施形態においては、上記疾患又は障害は、炎症、関節炎、関節リウマチ、脊椎関節症、痛風関節炎、骨関節炎、若年性関節炎、及びその他の関節炎状態、全身性エリテマトーデス（S L E）、皮膚関連の状態、乾癬、湿疹、皮膚炎、疼痛、肺障害、肺炎症、成人呼吸促迫症候群、肺サルコイドーシス、喘息、慢性肺炎症性疾患、及び慢性閉塞性肺疾患（C O P D）、心血管疾患、動脈硬化症、心筋梗塞（心筋梗塞後適応症を含む）、鬱血性心不全、心臓再灌流傷害、炎症性腸疾患、クローン病、胃炎、過敏性腸症候群、白血病、又はリンパ腫である。

40

【0448】

本出願のもう1つの態様は、キナーゼ媒介障害を治療する方法であって、それを必要とする被験体に、有効量の本明細書に開示される二官能性化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む、方法を提供する。幾つかの実施形態においては、上記二官能性化合物は、E G F Rの量を調節する（例えば、減少させる）ことが可能である。その他の実施形態にお

50

いては、上記二官能性化合物は、H E R 1、H E R 2、又はH E R 4の量を調節する（例えば、減少させる）ことが可能である。その他の実施形態においては、上記被験体には、追加の治療剤が投与される。その他の実施形態においては、上記二官能性化合物及び上記追加の治療剤は、同時に又は逐次に投与される。

【0449】

その他の実施形態においては、上記疾患又は障害は癌である。更なる実施形態においては、上記癌は、肺癌、結腸癌、乳癌、前立腺癌、肝臓癌、膵癌、脳癌、腎癌、卵巣癌、胃癌、皮膚癌、骨癌、胃部癌、乳癌、膵臓癌、神経膠腫、神経膠芽腫、肝細胞癌、乳頭状腎癌、頭頸部扁平上皮癌、白血病、リンパ腫、骨髄腫、又は固形腫瘍である。

【0450】

本出願のもう1つの態様は、上皮成長因子受容体（E G F R）の量を調節する（例えば、減少させる）方法を含む。該方法は、それを必要とする被験体に、有効量の本出願の二官能性化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体、又は本出願の医薬組成物を投与することを含む。幾つかの実施形態においては、上記二官能性化合物は、E G F R二量体形成を抑制する。

【0451】

本出願のもう1つの態様は、疾患を治療又は予防する方法であって、上記疾患が、E G F R標的療法、例えばゲフィチニブ、エルロチニブ、A Z D 9 2 9 1、C O - 1 6 8 6、又はW Z 4 0 0 2を用いた療法に耐性を示す、方法を記載する。該方法は、それを必要とする被験体に、有効量の本出願の二官能性化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む。

【0452】

もう1つの態様においては、本出願は、癌細胞が活性化E G F Rを有する癌を治療又は予防する方法であって、それを必要とする被験体に、有効量の本明細書に開示される二官能性化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む、方法を提供する。

【0453】

或る特定の実施形態においては、上記E G F R活性化は、E G F Rの突然変異、E G F Rの増幅、E G F Rの発現、及びE G F Rのリガンド媒介活性化から選択される。

【0454】

更なる実施形態においては、E G F Rの突然変異は、G 7 1 9 S、G 7 1 9 C、G 7 1 9 A、L 8 5 8 R、L 8 6 1 Q、エキソン19の欠失突然変異、又はエキソン20の挿入突然変異に位置している。

【0455】

本出願のもう1つの態様は、癌の治療のためにE G F R阻害が必要であると特定されている被験体において癌を治療又は予防する方法であって、該被験体に、有効量の本明細書に開示される二官能性化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む、方法を提供する。

【0456】

或る特定の実施形態においては、E G F R阻害が必要であると特定されている被験体は、限定されるものではないが、ゲフィチニブ又はエルロチニブを含む既知のE G F Rインヒビターに対して耐性を示す。或る特定の実施形態においては、被験体がE G F Rにおいて活性化突然変異を有するかどうかを調べるために診断的試験が実施される。或る特定の実施形態においては、被験体が活性化突然変異及び薬物耐性突然変異を有するE G F Rを有するかどうかを調べるために診断的試験が実施される。活性化突然変異は、限定されるものではないが、L 8 5 8 R、G 7 1 9 S、G 7 1 9 C、G 7 1 9 A、L 7 1 8 Q、L 8 6 1 Q、エキソン19における欠失、及び／又はエキソン20における挿入を含む。薬物耐性E G F R突然変異体は、限定されるものではないが、T 7 9 0 M、T 8 5 4 A、L 7 1 8 Q、C 7 9 7 S、又はD 7 6 1 Yを含む薬物耐性突然変異を有し得る。上記診断的試験は、シーケンシング、パイロシーケンシング、P C R、R T - P C R、又はヌクレオチ

10

20

30

40

50

ド配列を検出することができる当業者に既知の同様の分析技術を含み得る。

【0457】

もう1つの態様においては、本出願は、癌細胞が活性化E R B B 2を有する癌を治療又は予防する方法であって、それを必要とする被験体に、有効量の本明細書に開示される二官能性化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む、方法を提供する。或る特定の実施形態においては、上記E R B B 2活性化は、E R B B 2の突然変異、E R B B 2の発現、及びE R B B 2の増幅から選択される。更なる実施形態においては、該突然変異は、E R B B 2のエキソン20における突然変異である。

【0458】

もう1つの態様においては、本出願は、癌の治療のためにE R B B 2阻害が必要であると特定されている被験体において癌を治療する方法であって、それを必要とする被験体に、有効量の本明細書に開示される二官能性化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む、方法を提供する。

【0459】

本出願のもう1つの態様は、疾患における、限定されるものではないがゲフィチニブ又はエルロチニブを含む既知のE G F Rインヒビターに対する耐性を抑制する方法であって、それを必要とする被験体に、有効量の本明細書に開示される二官能性化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む、方法を提供する。

【0460】

或る特定の実施形態においては、本出願は、本明細書に記載される障害のいずれかを治療する方法であって、被験体がヒトである、方法を提供する。或る特定の実施形態においては、本出願は、本明細書に記載される障害のいずれかを予防する方法であって、被験体がヒトである、方法を提供する。

【0461】

もう1つの態様においては、本出願は、E G F Rが関与する疾患を治療又は予防するための医薬の製造において使用するための、本明細書に開示される二官能性化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を提供する。

【0462】

更にもう1つの態様においては、本出願は、E G F Rが関与する疾患の治療又は予防における使用のための、本出願の二官能性化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体、又は本出願の医薬組成物を提供する。

【0463】

本出願の二官能性化合物及び組成物は、プロテインキナーゼが関係している疾患、状態、又は障害を治療する又はその重症度を下げるために特に有用である。1つの態様においては、本出願は、プロテインキナーゼが疾患状態に関係している疾患、状態、又は障害を治療する又はその重症度を下げるための方法を提供する。もう1つの態様においては、本出願は、酵素活性の阻害が疾患の治療に関係しているキナーゼ疾患、状態、又は障害を治療する又はその重症度を下げるための方法を提供する。もう1つの態様においては、本出願は、プロテインキナーゼに結合することにより酵素活性を阻害する二官能性化合物により疾患、状態、又は障害を治療する又はその重症度を下げるための方法を提供する。もう1つの態様は、キナーゼの酵素活性をプロテインキナーゼインヒビターにより阻害することにより、キナーゼ疾患、状態、又は障害を治療する又はその重症度を下げるための方法を提供する。

【0464】

幾つかの実施形態においては、上記方法は、自己免疫疾患、炎症性疾患、増殖性疾患及

10

20

30

40

50

び過剰増殖性疾患、免疫介在性疾患、骨疾患、代謝疾患、神経疾患及び神経変性疾患、心臓血管疾患、ホルモン関連疾患、アレルギー、喘息、並びにアルツハイマー病から選択される状態を治療又は予防するために使用される。その他の実施形態においては、上記状態は、増殖性障害及び神経変性障害から選択される。

【0465】

本出願の1つの態様は、過剰又は異常な細胞増殖を特徴とする疾患、障害、及び状態の治療のために有用である二官能性化合物を提供する。そのような疾患には、限定されるものではないが、増殖性疾患又は過剰増殖性疾患、及び神経変性疾患が含まれる。増殖性疾患及び過剰増殖性疾患の例としては、限定されるものではないが癌が挙げられる。用語「癌」には、限定されるものではないが、以下の癌、すなわち乳癌、卵巣癌、子宮頸癌、前立腺癌、精巣癌、尿生殖路癌、食道癌、咽頭癌、膠芽細胞腫、神経芽腫、胃癌、皮膚癌、角化棘細胞腫、肺癌、類上皮癌、大細胞癌、小細胞癌、肺腺癌、骨癌、結腸癌、結腸直腸癌、腺腫、膀胱癌、膵癌、膵癌、甲状腺癌、濾胞状癌、未分化癌、乳頭状癌、精上皮腫、黒色腫、肉腫、膀胱癌、肝臓癌及び胆道癌、腎臓癌、骨髄障害、リンパ障害、ホジキン病、ヘアリー細胞癌、頬側口腔癌及び咽頭癌（口腔癌）、口唇癌、舌癌、口腔癌、咽頭癌、小腸癌、結腸直腸癌、大腸癌、直腸癌、脳癌及び中枢神経系癌、慢性骨髄白血病（CML）、並びに白血病が含まれる。用語「癌」には、限定されるものではないが、以下の癌、すなわち骨髄腫、リンパ腫、若しくは胃部癌、腎臓癌から選択される癌、及び／又は以下の癌、すなわち頭頸部癌、口腔咽頭癌、非小細胞肺癌（NSCLC）、子宮内膜癌、肝癌、非ホジキンリンパ腫、及び肺癌が含まれる。

【0466】

用語「癌」は、悪性新生細胞の増殖により引き起こされる任意の癌、例えば腫瘍、新生物、癌腫、肉腫、白血病、リンパ腫等を指す。例えば、癌には、限定されるものではないが、中皮腫、白血病、及びリンパ腫、例えば皮膚T細胞性リンパ腫（CTCL）、非皮膚末梢T細胞リンパ腫、ヒトT細胞リンパ向性ウイルス（HTLV）に関連するリンパ腫、例えば、成人T細胞白血病／リンパ腫（ATLL）、B細胞リンパ腫、急性非リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、急性骨髄性白血病、リンパ腫、及び多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、急性リンパ性白血病（ALL）、慢性リンパ性白血病（CLL）、ホジキンリンパ腫、バーキットリンパ腫、成人T細胞白血病リンパ腫、急性骨髄白血病（AML）、慢性骨髄白血病（CML）、又は肝細胞癌が含まれる。更なる例としては、骨髄異形成症候群、小児固形腫瘍、例えば脳腫瘍、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、ウィルムス腫瘍、骨腫瘍、及び軟部組織肉腫、成人の一般的な固形腫瘍、例えば頭頸部癌（例えば、口腔癌、喉頭癌、鼻咽頭癌、及び食道癌）、尿生殖路癌（例えば、前立腺癌、膀胱癌、腎臓癌、子宮癌、卵巣癌、精巣癌）、肺癌（例えば、小細胞肺癌及び非小細胞肺癌）、乳癌、膵臓癌、黒色腫及びその他の皮膚癌、胃癌、脳腫瘍、ゴーリン症候群に関連した腫瘍（例えば、髄芽細胞腫、髄膜腫等）、並びに肝臓癌が挙げられる。主題である二官能性化合物により治療することができる癌の更なる例示的な形態には、限定されるものではないが、骨格筋又は平滑筋の癌、胃癌、小腸の癌、直腸癌、唾液腺の癌、子宮内膜癌、副腎癌、肛門癌、直腸癌、副甲状腺癌、及び下垂体癌が含まれる。

【0467】

本明細書に記載される二官能性化合物が予防、治療、及び研究に有用であり得る更なる癌は、例えば結腸癌、家族性大腸腺腫症、及び遺伝性非ポリポーシス大腸癌、又は黒色腫である。さらに、癌には、限定されるものではないが、口唇癌、喉頭癌、下咽頭癌、舌癌、唾液腺癌、胃部癌、膵癌、甲状腺癌（髄様癌及び甲状腺乳頭癌）、腎臓癌、腎実質癌、子宮頸癌、子宮体癌、子宮内膜癌、絨毛膜癌、精巣癌、尿路癌、黒色腫、脳腫瘍、例えば膠芽細胞腫、星状細胞腫、髄膜腫、髄芽細胞腫、及び末梢神経外胚葉性腫瘍、胆嚢癌、気管支癌、多発性骨髄腫、基底細胞腫、奇形腫、網膜芽細胞腫、脈絡膜黒色腫、精上皮腫、横紋筋肉腫、頭蓋咽頭腫、骨肉腫、軟骨肉腫、筋肉腫、脂肪肉腫、線維肉腫、ユーイング肉腫、並びに形質細胞腫が含まれる。本出願の1つの態様においては、本出願は、限定されるものではないが本明細書に開示される様々な種類の癌を含む癌の治療のための医薬の

製造における、本出願の1種以上の二官能性化合物の使用を提供する。

【0468】

幾つかの実施形態においては、本出願の二官能性化合物は、癌、例えば結腸直腸癌、甲状腺癌、乳癌、及び肺癌、並びに骨髓増殖性障害、例えば真性赤血球増加症、血小板減少症、骨髓線維症を伴う骨髓様化生、慢性骨髓性白血病、慢性骨髓性単球性白血病、過好酸性症候群、若年性骨髓単球性白血病、及び全身性マスト細胞症を治療するために有用である。幾つかの実施形態においては、本出願の二官能性化合物は、造血障害、特に急性骨髓性白血病（AML）、慢性骨髓性白血病（CML）、急性前骨髓球性白血病、及び急性リンパ性白血病（ALL）を治療するために有用である。

【0469】

本出願はさらに、細胞増殖性障害、例えば過形成、異形成、及び前癌病変の治療又は予防を包含する。異形成は、生検材料中で病理医により認識可能な前癌病変の最も早期の形態である。主題である二官能性化合物は、上記過形成、異形成、又は前癌病変を、拡大し続けることか、又は癌化することから妨げる目的のために投与され得る。前癌病変の例は、皮膚、食道組織、乳房、及び子宮頸部上皮内組織に生じ得る。

【0470】

神経変性疾患の例としては、限定されるものではないが、副腎白質ジストロフィー（ALD）、アレキサンダー病、アルパース病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症（ルー・ゲーリッグ病）、毛細血管拡張性運動失調症、バッテン病（シュピールマイヤーフォークトシュエグレンーバッテン病としても知られる）、ウシ海綿状脳症（BSE）、カナバン病、コケイン症候群、大脳皮質基底核変性症、クロイツフェルト・ヤコブ病、致死性家族性不眠症、前頭側頭葉変性症、ハンチントン病、HIV関連認知症、ケネディ病、クラッペ病、レヴィ小体型認知症、神経ボレリア症、マシャド・ジョゼフ病（脊髄小脳失調症3型）、多系統萎縮症、多発性硬化症、睡眠発作、ニーマン・ピック病、パーキンソン病、ペリツェウス・メルツバッヘル病、ピック病、原発性側索硬化症、プリオン病、進行性核上性麻痺、レフサム病、サンドホフ病、シルダー病、悪性貧血に続発する亜急性連合性脊髄変性症、シュピールマイヤーフォークトシュエグレンーバッテン病（バッテン病としても知られる）、脊髄小脳失調症（様々な特徴を有する多様な型）、脊髄性筋萎縮症、スティールーリチャードソンーオルゼウスキー症候群、脊髄癆、及び中毒性脳症が挙げられる。

【0471】

本出願のもう1つの態様は、増殖性疾患若しくは過剰増殖性疾患、又は神経変性疾患から選択される疾患を治療する又はその重症度を下げる方法であって、それを必要とする被験体に、有効量の二官能性化合物、又は二官能性化合物を含む薬学的に許容可能な組成物を投与することを含む、方法を提供する。その他の実施形態においては、該方法は、EGFR二量体形成を抑制する第2の作用物質を投与することを更に含む。幾つかの実施形態においては、EGFR二量体形成を抑制する上記第2の作用物質は、抗体である。更なる実施形態においては、EGFR二量体形成を抑制する上記第2の作用物質は、セツキシマブ、トラスツズマブ、又はパニツムマブである。更なる実施形態においては、EGFR二量体形成を抑制する上記第2の作用物質は、セツキシマブである。

【0472】

本出願の二官能性化合物及び組成物は、生物学的試料においても有用である。本出願の1つの態様は、生物学的試料におけるプロテインキナーゼ活性を阻害する方法であって、上記生物学的試料と、本出願の二官能性化合物又はその二官能性化合物を含む組成物とを接触させることを含む、方法である。本明細書で使用される用語「生物学的試料」は、限定されるものではないが、細胞培養物又はその抽出物、哺乳動物から得られる生検材料又はその抽出物、及び血液、唾液、尿、糞便、精液、涙液、若しくはその他の体液、又はそれらの抽出物を含む *in vitro* 試料又は *ex vivo* 試料を意味する。生物学的試料におけるプロテインキナーゼ活性の阻害は、当業者に知られる様々な目的のために有用である。そのような目的の例としては、限定されるものではないが、輸血、臓器移植、

10

20

30

40

50

及び生体試料貯蔵が挙げられる。

【0473】

本出願のもう1つの態様には、生物学的現象及び病理学的現象におけるH e rキナーゼの研究、そのようなプロテインキナーゼにより媒介される細胞内シグナル伝達経路の研究、並びに新規のプロテインキナーゼインヒビターの比較評価が含まれる。そのような使用の例としては、限定されるものではないが、生物学的アッセイ、例えば酵素アッセイ及び細胞ベースアッセイが挙げられる。

【0474】

本出願の二官能性化合物及び組成物のH e rキナーゼモジュレーター（例えば、H e rキナーゼの量を調節する又は減少させることが可能である）としての活性は、i n v i t r oで、i n v i v oで、又は細胞系統中でアッセイされ得る。i n v i t r oアッセイは、キナーゼ活性、又は活性化されたキナーゼのA T Pアーゼ活性のいずれかの阻害を測定するアッセイを含む。代替的なi n v i t r oアッセイは、インヒビターがプロテインキナーゼに結合する能力を定量し、結合前に該インヒビターを放射性標識し、インヒビター／キナーゼ複合体を単離し、そして結合された放射性標識の量を測定すること、又は新規のインヒビターを既知の放射性リガンドに結合されたキナーゼと一緒にインキュベートする競合実験を実行することのいずれかによって測定され得る。本出願において様々なキナーゼのインヒビターとして利用される化合物をアッセイするための詳細な条件は、以下の実施例に示されている。

【0475】

上述のことにより、本出願は更に、治療を必要とする被験体において上記疾患又は障害のいずれかを予防又は治療するための方法であって、上記被験体に、治療の有効量の本出願の二官能性化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体と、任意にE G F R二量体形成を抑制する第2の作用物質とを投与することを含む、方法を提供する。上記使用のいずれについても、必要とされる投与量は、投与方式、治療対象の特定の状態、及び所望の効果に依存して変動することとなる。

【0476】

医薬組成物

もう1つの態様においては、本出願は、治療の有効量の本出願の二官能性化合物、又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、立体異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩と、薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物を提供する。

【0477】

本出願の二官能性化合物は、医薬組成物として、あらゆる慣例的な経路で、特に腸内で、例えば経口で、例えば錠剤若しくはカプセル剤の形で、又は非経口で、例えば注射可能な液剤若しくは懸濁液剤の形で、又は局所的に、例えばローション剤、ゲル剤、軟膏剤、若しくはクリーム剤の形で、又は経鼻形若しくは坐剤形において投与され得る。本出願の化合物の遊離形又は薬学的に許容可能な塩形を、少なくとも1種の薬学的に許容可能な担体又は希釈剤と一緒に含む医薬組成物は、慣例的な様式で混合法、造粒法、又は被覆法によって製造され得る。例えば、経口用組成物は、上記有効成分と共に、a) 希釈剤、例えばラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロース、及び／又はグリシン、b) 滑沢剤、例えばシリカ、タルク、ステアリン酸、そのマグネシウム塩若しくはカルシウム塩、及び／又はポリエチレングリコール、錠剤のためにはまた、c) バインダー、例えばケイ酸マグネシウムアルミニウム、デンプンペースト、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、及び／又はポリビニルピロリドン、所望であればd) 崩壊剤、例えばデンプン、アガー、アルギン酸若しくはそのナトリウム塩、又は発泡性混合物、及び／又はe) 吸収剤、着色剤、フレーバー、及び甘味料を含む錠剤又はゼラチンカプセル剤であり得る。注射可能な組成物は、水性の等張性溶液又は懸濁液とすることができ、そして坐剤は、脂肪エマルジョン又は懸濁液から製造され得る。上記組成物は、滅菌されていてもよく、及び／又は補助剤

、例えば保存剤、安定化剤、湿潤剤若しくは乳化剤、溶解促進剤、浸透圧の調節のための塩、及び／又は緩衝剤を含有し得る。さらに、上記組成物はまた、その他の治療的に有益な物質を含有し得る。経皮適用に適した製剤は、有効量の本出願の化合物と共に担体を含む。担体は、受容者の皮膚を通過することを支援するために吸収可能な薬理的に許容可能な溶剤を含み得る。例えば、経皮デバイスは、裏当て部材と、上記化合物と共に任意に担体を収容するリザーバと、任意に、該化合物を受容者の皮膚へと制御された所定の速度で延長された時間にわたって送達するための速度制御バリアと、該デバイスを皮膚に固定するための手段とを備える包帯の形である。マトリックス型経皮製剤を使用することもできる。局所適用、例えば皮膚及び眼への局所適用のために適した製剤は、好ましくは当該技術分野でよく知られた水溶液剤、軟膏剤、クリーム剤、又はゲル剤である。そのような製剤は、可溶化剤、安定化剤、張度増強剤、緩衝剤、及び保存剤を含有し得る。

10

【0478】

本出願の医薬組成物は、1種以上の薬学的に許容可能な担体と一緒に製剤化された治療的有效量の本出願の化合物を含む。本明細書で使用される場合に、用語「薬学的に許容可能な担体」は、非毒性で不活性な固体、半固体、又は液体の充填剤、希釈剤、カプセル化材料、又はあらゆる種類の製剤助剤を意味する。薬学的に許容可能な担体として働き得る材料の幾つかの例としては、限定されるものではないが、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質、例えばヒト血清アルブミン、緩衝物質、例えばリン酸塩、グリシン、ソルビン酸若しくはソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩、若しくは電解質、例えば硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイダルシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレンポリオキシプロピレンブロックポリマー、羊毛脂、糖類、例えばラクトース、グルコース、及びスクロース、デンプン、例えばトウモロコシデンプン及びバレイショデンプン、セルロース及びその誘導体、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース及び酢酸セルロース、トラガカント末、麦芽、ゼラチン、タルク、賦形剤、例えばカカオ脂及び坐剤用ワックス、油、例えば落花生油、綿実油、ペニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油及び大豆油、グリコール、例えばプロピレングリコール若しくはポリエチレングリコール、エステル、例えばオレイン酸エチル及びラウリン酸エチル、アガー、緩衝剤、例えば水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム、アルギン酸、発熱性物質除去水、等張食塩水、リンガー液、エチルアルコール及びリン酸緩衝液、並びにその他の非毒性の適合性の滑沢剤、例えばラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウム、並びに着色剤、離型剤、被覆剤、甘味料、フレーバリング、及び芳香剤が挙げられ、調剤者の判断により、保存剤及び酸化防止剤が組成物中に存在してもよい。

20

30

【0479】

本出願の医薬組成物は、ヒト及びその他の動物に、経口で、直腸内で、非経口で、嚢内で、腔内で、腹腔内で、局所的に（粉末剤、軟膏剤、又は滴剤により）、頬側口腔内で、又は口腔用スプレー若しくは鼻内用スプレーとして投与され得る。

【0480】

経口投与のための液体剤形には、薬学的に許容可能なエマルジョン剤、マイクロエマルジョン剤、液剤、懸濁液剤、シロップ剤、及びエリキシル剤が含まれる。活性化化合物の他に、該液体剤形は、当該技術分野で通常使用される不活性希釈剤、例えば水又はその他の溶剤、可溶化剤及び乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、及びソルビタンの脂肪酸エステル、並びにそれらの混合物を含有し得る。不活性希釈剤の他に、該経口用組成物はまた、助剤、例えば湿潤剤、乳化剤及び懸濁剤、甘味料、フレーバリング、及び芳香剤を含み得る。

40

【0481】

50

注射可能な調剤、例えば滅菌の注射可能な水性又は油質懸濁液は、既知の技術に従って適切な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤を使用して製剤化され得る。上記滅菌の注射可能な調剤は、非毒性の非経口的に許容可能な希釈剤又は溶剤中の滅菌の注射可能な溶液、懸濁液、又はエマルジョン、例えば 1, 3-ブタンジオール中の溶液であってもよい。なかでも使用することができる許容可能なビヒクル及び溶剤は、水、リンガー液、U. S. P.、及び等張性塩化ナトリウム溶液である。さらに、滅菌の不揮発性油は、慣例的に溶剤又は懸濁媒体として使用される。この目的のために、合成モノグリセリド又はジグリセリドを含むあらゆる無刺激の不揮発性油を使用することができる。さらに、オレイン酸等の脂肪酸が注射剤の製造において使用される。

【0482】

薬物の効果を延長するためには、しばしば皮下注射又は筋内注射からの薬物の吸収を遅らせることが望ましい。このことは、乏しい水溶性を有する結晶質材料又は非晶質材料の液体懸濁液の使用により達成され得る。その際、薬物の吸収速度は、その溶解速度に依存し、溶解速度はまた、結晶サイズ及び結晶形態に依存し得る。その一方で、非経口投与される薬物形の遅延吸収は、該薬物を油性ビヒクル中に溶解又は懸濁させることによって達成される。

【0483】

直腸内投与又は腔内投与のための組成物は、好ましくは、本出願の化合物と、周囲温度で固体であるが、体温で液体であり、したがって直腸又は腔腔中で溶融し、活性化化合物を放出する適切な非刺激性賦形剤又は担体、例えばカカオ脂、ポリエチレングリコール、又は坐剤用ワックスとを混合することにより製造され得る坐剤である。

【0484】

同様の種類の固体組成物はまた、ラクトース又は乳糖及び高分子量ポリエチレングリコール等のような賦形剤を使用して軟質充填ゼラチンカプセル及び硬質充填ゼラチンカプセル中で充填剤として使用することもできる。

【0485】

上記活性化化合物はまた、上述の 1 種以上の賦形剤と一緒にマイクロカプセル化された形態であってもよい。錠剤、糖剤、カプセル剤、丸剤及び顆粒剤の固体剤形は、コーティング及びシェル、例えば腸溶性コーティング、放出制御コーティング、及び医薬品製剤化技術においてよく知られるその他のコーティングを用いて製造され得る。そのような固体剤形において、上記活性化化合物は、少なくとも 1 種の不活性希釈剤、例えばスクロース、ラクトース、又はデンプンと混合され得る。そのような剤形はまた、通常の実施のように、不活性希釈剤以外の追加の物質、例えばステアリン酸マグネシウム及び微結晶性セルロースのような打錠用滑沢剤及びその他の打錠用助剤を含み得る。カプセル剤、錠剤、及び丸剤の場合に、該剤形はまた緩衝剤も含み得る。

【0486】

本出願の化合物の局所的投与又は経皮投与のための剤形には、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、粉剤、液剤、スプレー剤、吸入剤、又は貼付剤が含まれる。有効成分は、滅菌条件下で、薬学的に許容可能な担体及びあらゆる必要な保存剤又は緩衝剤と必要に応じて混合される。眼科用製剤、点耳液、眼軟膏、粉剤、及び液剤も、本出願の範囲内であると考えられる。

【0487】

軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、及びゲル剤は、本出願の活性化化合物の他に、賦形剤、例えば動物性脂肪及び植物性脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト、ケイ酸、タルク、及び酸化亜鉛、又はそれらの混合物を含有し得る。

【0488】

粉剤及びスプレー剤は、本出願の化合物の他に、賦形剤、例えばラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウム、及びポリアミド粉末、又はこれらの物質の混合物を含有し得る。スプレー剤は、クロロフルオロ炭化水素等の通常の噴射剤を更

10

20

30

40

50

に含有し得る。

【0489】

経皮貼付剤は、身体への化合物の制御された送達をもたらすという追加の利点を有する。そのような剤形は、該化合物を適切な媒体中に溶解又は分散させることにより製造され得る。吸収促進剤は、皮膚にわたる該化合物の流れを増大させるために使用することもできる。その速度は、速度制御膜を設けるか、又はポリマーマトリックス若しくはゲル中に該化合物を分散させることのいずれかにより制御され得る。

【0490】

本出願の化合物及び組成物は、治療的有効量において、1種以上の治療剤（医薬品組合せ物）又はモダリティ、例えば1種以上のその他のEGFRを調節（例えば、阻害）する第2の作用物質及び／又はその他の抗増殖性物質、抗癌物質、免疫調節物質、若しくは抗炎症性物質との併用療法において投与され得る。本出願の化合物がその他の療法と共に投与される場合に、同時投与される化合物の投与量は当然ながら、使用される併用薬物の種類、使用される具体的な薬物、治療される状態等に応じて変動することとなる。本出願の化合物及び組成物は、治療的有効量において、1種以上の治療剤（医薬品組合せ物）又はモダリティ、例えばEGFR二量体形成を抑制する第2の作用物質、非薬物療法等との併用療法において投与され得る。例えば、EGFR二量体形成を抑制する作用物質、その他の抗増殖性物質、抗癌物質、免疫調節物質、又は抗炎症性物質と共に相乗効果が生じ得る。本出願の化合物がその他の療法と共に投与される場合に、同時投与される化合物の投与量は当然ながら、使用される併用薬物の種類、使用される具体的な薬物、治療される状態等に応じて変動することとなる。

【0491】

組み合わせ療法は、1種以上のその他の生物学的有効成分（例えば、限定されるものではないが、EGFR二量体形成を抑制する第2の作用物質、第2の異なる抗腫瘍薬、第2のEGFRインヒビター）及び非薬物療法（例えば、限定されるものではないが、外科手術又は放射線治療）との更なる組み合わせにおける主題の化合物の投与を含む。例えば、本出願の化合物は、その他の薬学的活性物質、好ましくは本出願の化合物の効果を増強することができる化合物と組み合わせで使用することができる。本出願の化合物は、その他の薬物療法若しくは治療モダリティと同時に（単一の調剤又は個別の調剤として）又はそれに続けて投与され得る。一般的に、組み合わせ療法は、単独の治療サイクル又は治療過程の間に2種以上の薬物を投与することを想定している。

【0492】

本出願の1つの態様においては、上記化合物は、EGFR二量体形成を抑制する1種以上の作用物質と組み合わせで投与され得る。幾つかの実施形態においては、EGFR二量体形成を抑制する上記第2の作用物質は、抗体である。更なる実施形態においては、EGFR二量体形成を抑制する上記第2の作用物質は、セツキシマブ、トラスツズマブ、又はパニツムマブである。更なる実施形態においては、EGFR二量体形成を抑制する上記第2の作用物質は、セツキシマブである。

【0493】

本出願のもう1つの態様においては、上記化合物は、1種以上の別個の医薬品作用物質、例えば化学療法薬、免疫療法薬、又は補助治療剤と組み合わせで投与され得る。1つの実施形態においては、該化学療法薬（例えば、ゲフィチニブ、エルロチニブ、AZD9291、CO-1686、又はWZ4002）は、ATPとEGFRとの結合を弱める又は阻害する。

【実施例】

【0494】

分析法、材料、及び機器装備

全ての反応は、Waters Acquity UPLC/MSシステム（Waters PDA λ 検出器、QDa検出器、サンプルマネージャーFL、バイナリーソルベントマネージャ）によりAcquity UPLC（商標）BEH C18カラム（2.

10

20

30

40

50

1 × 50 mm、1.7 μmの粒子サイズ)を使用して監視した：溶剤グラジエント＝0分で90%のA、1.8分で1%のA；溶剤A＝水中0.1%のギ酸、溶剤B＝アセトニトリル中0.1%のギ酸、流速：0.6 mL／分。反応生成物は、CombiFlash (商標) RfによってTeledyne Isco RediSep (商標) Rf High Performance Gold又はSilicycle SiliaSep (商標) 高性能カラム(4 g、12 g、24 g、40 g、又は80 g)を使用して、Waters HPLCシステムによりSunFire (商標) Prep C18カラム(19 × 100 mm、5 μmの粒子サイズ)：溶剤グラジエント＝0分で80%のA、25分で5%のA；溶剤A＝水中0.035%のTFA、溶剤B＝MeOH中0.035%のTFA、流速：25 mL／分(方法A)を使用して、及びWaters Acquity UPLC/MSシステム(Waters PDA eλ検出器、QDa検出器、サンプルマネージャーFL、バイナリーソルベントマネージャ)によりAcquity UPLC (商標) BEH C18カラム(2.1 × 50 mm、1.7 μmの粒子サイズ)：溶剤グラジエント＝0分で80%のA、2分で5%のA；溶剤A＝水中0.1%のギ酸、溶剤B＝アセトニトリル中0.1%のギ酸、流速：0.6 mL／分(方法B)を使用して、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。全ての化合物の純度は95%を上回り、Waters LC/MSシステムで分析された。¹H NMRは、500 MHz Bruker Avance IIIを使用して得られた。化学シフトは、¹H NMRについてはジメチルスルホキシド(δ = 2.50)と相対的に報告される。データは(b r = 幅広線、s = 一重線、d = 二重線、t = 三重線、q = 四重線、m = 多重線)として報告される。

10

20

【0495】

以下の実施例及び本明細書のその他で使用される略語は、以下の通りである。

a t m 大気

b r 幅広線

D C M ジクロロメタン

D I E A N, N-ジイソプロピルエチルアミン

D M A N, N-ジメチルアセトアミド

D M F N, N-ジメチルホルムアミド

D M S O ジメチルスルホキシド

E D C I 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド

E S I エレクトロスプレーイオン化

E t O A c 酢酸エチル

H C l 塩酸

h 時間

H A T U ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート

H P L C 高速液体クロマトグラフィー

L C M S 液体クロマトグラフィー-質量分析

m 多重線

M e O H メタノール

M H z メガヘルツ

m i n 分

M S 質量分析

N M R 核磁気共鳴

P d₂ (d b a)₃ トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)

p p m 百万分率

T B A F テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド

T H F テトラヒドロフラン

T L C 薄層クロマトグラフィー

30

40

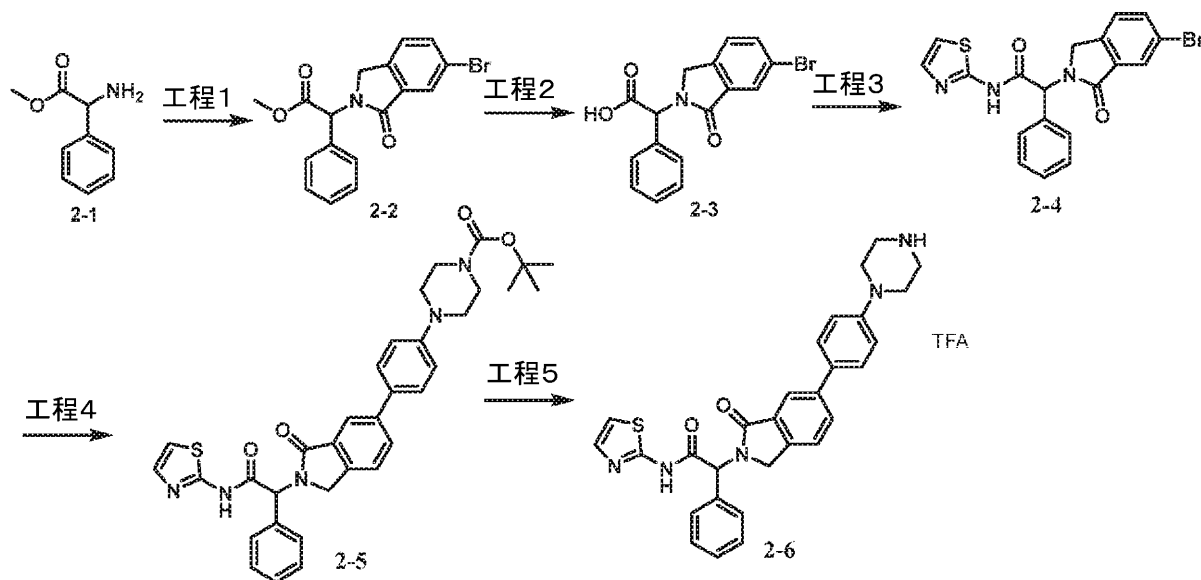
50

X p h o s 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル。

【0496】

実施例1： 2-(1-オキソ-5-フェニルイソインドリン-2-イル)-2-フェニル-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド 2-(1-オキソ-6-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)イソインドリン-2-イル)-2-フェニル-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド (2-6) の合成

【化90】



【0497】

工程1. メチル 2-(6-ブロモ-1-オキソイソインドリン-2-イル)-2-フェニルアセテート (2-2)

N, N-ジメチルホルムアミド (120 mL) 中のメチル 2-アミノ-2-フェニルアセテート (2-1、2.8 g、13.9 mmol) 及びメチル 5-ブロモ-2-(プロモメチル)ベンゾエート (3.9 g、12.7 mmol) の溶液に、DIEA (6.6 mL、38.0 mmol) を添加し、得られた混合物を 80℃ に加熱した。一晩攪拌した後に、反応混合物を室温に冷却し、水 (700 mL) で希釈した。沈殿物を濾別し、窒素ガス流を使用して乾燥させることで、メチル 2-(6-ブロモ-1-オキソイソインドリン-2-イル)-2-フェニルアセテート (2-2) (3.2 g、70%) がオフホワイト色の固体として得られた。

【0498】

工程2. 2-(6-ブロモ-1-オキソイソインドリン-2-イル)-2-フェニル酢酸 (2-3)

THF/MeOH/水 (150 mL、1:1:1) 中のメチル 2-(6-ブロモ-1-オキソイソインドリン-2-イル)-2-フェニルアセテート (2-2、3.2 g、8.89 mmol) の溶液に、水酸化リチウム水和物 (2.65 g、63.3 mmol) を添加した。1時間にわたり攪拌した後に、溶剤を減圧下で除去し、得られた残留物を氷水で希釈した。その水性混合物を濃 HCl で酸性化させ、得られた懸濁液を、濾過を介して単離した。その固体を、窒素ガス流を使用して乾燥させることで、2-(6-ブロモ-1-オキソイソインドリン-2-イル)-2-フェニル酢酸 (2-3) (2.8 g、92%) がオフホワイト色の固体として得られた。

【0499】

工程3. 2-(6-ブロモ-1-オキソイソインドリン-2-イル)-2-フェニル-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド (2-4)

N, N-ジメチルホルムアミド (30 mL) 中のメチル 2-(6-ブロモ-1-オキシ

イソインドリン-2-イル)-2-フェニル酢酸(2-3、2.0 g、5.78 mmol)、チアゾール-2-アミン(1.1 g、11.6 mmol)、及びHATU(4.4 g、11.6 mmol)の溶液に、DIEA(4.0 mL、23.1 mmol)を添加した。6時間にわたり攪拌した後に、反応混合物をEtOAcで希釈し、水で5回洗浄した。その有機層を、硫酸ナトリウムを通じて乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(DCM:EtOAc=9:1→4:6)により精製することで、2-(6-ブロモ-1-オキシイソインドリン-2-イル)-2-フェニル-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド(2-4、1.8 g、73%)がオフホワイト色の固体として得られた。

【0500】

工程4. tert-ブチル4-(4-(3-オキソ-2-(2-オキソ-1-フェニル-2-(チアゾール-2-イルアミノ)エチル)イソインドリン-5-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(2-5)

ジオキサン(1 mL)中の2-(6-ブロモ-1-オキシイソインドリン-2-イル)-2-フェニル-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド(50 mg、0.117 mmol)、(4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)ボロン酸(21 mg、0.175 mmol)、及び2Nの炭酸ナトリウム(0.18 mL、0.351 mmol)の混合物を脱ガスし、100℃に加熱した。次いでPdCl₂(dppf)₂(5 mg、0.007 mmol)及びXphos(4.5 mg、0.011 mmol)を添加し、得られた反応混合物を2時間にわたり攪拌した。次いで該反応混合物を室温に冷却し、ジクロロメタンで希釈した。得られた混合物を、水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムを通じて乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。得られた残留物を、分取高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により精製することで、tert-ブチル4-(4-(3-オキソ-2-(2-オキソ-1-フェニル-2-(チアゾール-2-イルアミノ)エチル)イソインドリン-5-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(2-5、25 mg、50%)が白色の固体として得られた。

【0501】

工程5. 2-(1-オキソ-5-フェニルイソインドリン-2-イル)-2-フェニル-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミドのトリフルオロ酢酸塩(2-6)

DCM(1.0 mL)中のtert-ブチル4-(4-(3-オキソ-2-(2-オキソ-1-フェニル-2-(チアゾール-2-イルアミノ)エチル)イソインドリン-5-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(2-5、25 mg、0.058 mmol)の溶液に、トリフルオロ酢酸(0.2 mL)を添加した。得られた溶液を1時間にわたり攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。得られた残留物を分取高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により精製することで、2-6が得られた。

【数1】

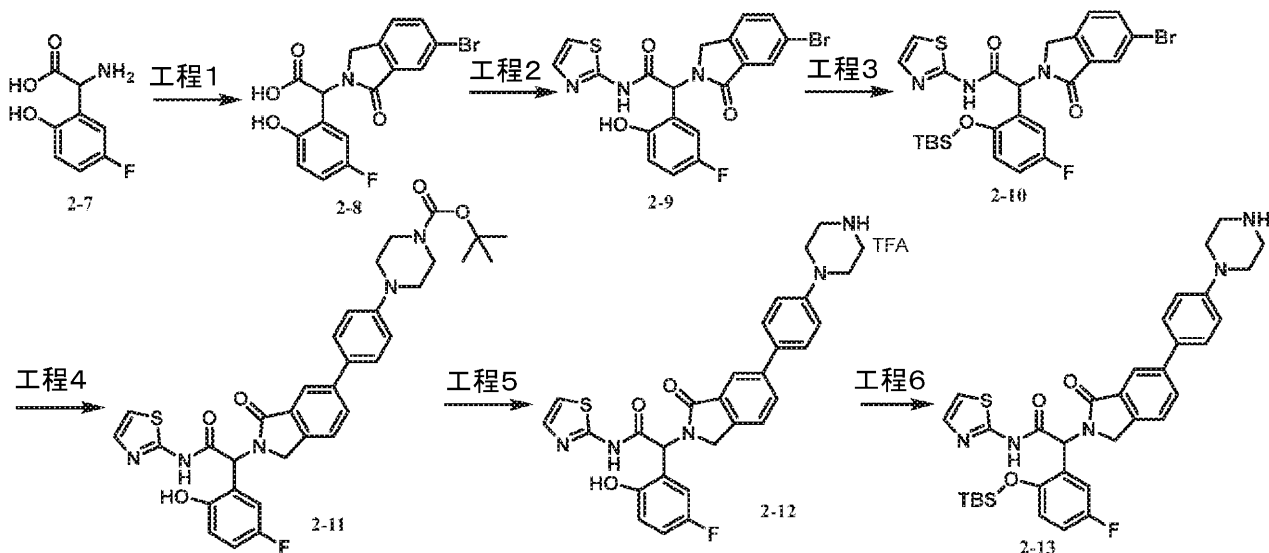
¹H NMR 600 MHz (DMSO-d₆) δ

12.69 (bs, NH), 7.89 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49–7.45 (m, 3H), 7.44–7.40 (m, 1H), 7.39–7.36 (m, 2H), 7.27 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.76 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 3.42–3.39 (m, 4H), 3.25 (s, 4H). MS m/z: 510.28 [M+1].

【0502】

実施例2: 2-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-5-フルオロフェニル)-2-(1-オキソ-6-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)イソインドリン-2-イル)-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド(2-13)の合成

10



20

30

40

50

CH₂Cl₂ (5 mL) 中の 2-(6-ブロモ-1-オキソイソインドリン-2-イル)-2-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-N-(チアゾール-2-イル)ア

セトアミド (2-9) (250 mg、0.54 mmol) の溶液に、TBSCl (98 mg、0.65 mmol) 及びイミダゾール (55 mg、0.81 mmol) を添加した。6 時間にわたり攪拌した後に、反応混合物を CH₂Cl₂ で希釈し、水及びブラインで洗浄した。その有機層を、硫酸ナトリウムを通じて乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (DCM: MeOH = 10:0 → 8:2) により精製することで、2-(6-ブロモ-1-オキソイソインドリン-2-イル)-2-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-5-フルオロフェニル-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド (2-10) (296 mg、95%) が得られた。

【0506】

工程 4. tert-ブチル 4-(4-(2-(1-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-2-オキソ-2-(チアゾール-2-イルアミノ)エチル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート (2-11)

ジオキサン (7 mL) 中の 2-(6-ブロモ-1-オキソイソインドリン-2-イル)-2-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-5-フルオロフェニル-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド (2-10) (380 mg、0.66 mmol)、tert-ブチル 4-(4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート (333 mg、0.857 mmol)、及び 2 M の炭酸ナトリウム (1.32 mL、2.64 mmol) の混合物を脱ガスし、100 °C に加熱した。次いで PdCl₂(dppf)₂ (48 mg、0.066 mmol) 及び Xphos (47 mg、0.099 mmol) を添加し、得られた反応混合物を 2 時間にわたり攪拌した。次いで該反応混合物を室温に冷却し、ジクロロメタンで希釈した。その有機層を、水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムを通じて乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。得られた残留物を、分取高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により精製することで、tert-ブチル 4-(4-(2-(1-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-2-オキソ-2-(チアゾール-2-イルアミノ)エチル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート (2-11) (42 mg、10%) が得られた。

【0507】

工程 5. 2-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-2-(1-オキソ-6-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)イソインドリン-2-イル)-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミドのトリフルオロ酢酸塩 (2-12)

DCM (0.8 mL) 中の tert-ブチル 4-(4-(2-(1-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-2-オキソ-2-(チアゾール-2-イルアミノ)エチル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート (2-11) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.2 mL) を添加した。得られた溶液を 2 時間にわたり攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。得られた残留物を減圧下で濃縮することで、2-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-2-(1-オキソ-6-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)イソインドリン-2-イル)-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミドのトリフルオロ酢酸塩 (2-12) が得られ、それを更なる精製を行わずに使用した。

【0508】

工程 6. 2-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-5-フルオロフェニル)-2-(1-オキソ-6-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)イソインドリン-2-イル)-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド (2-13)

2-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-5-フルオロフェニル)-2-(1-オキソ-6-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)イソインドリン-2-イル)-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミドを、先の実施例 2 の工程 3 の類似の手順に従って合成した (145 mg、80%)。

【0509】

実施例 3: 2-(6-(4-(4-(3-(2-(2-(2-(2-(2-(2, 6-ジ

10

20

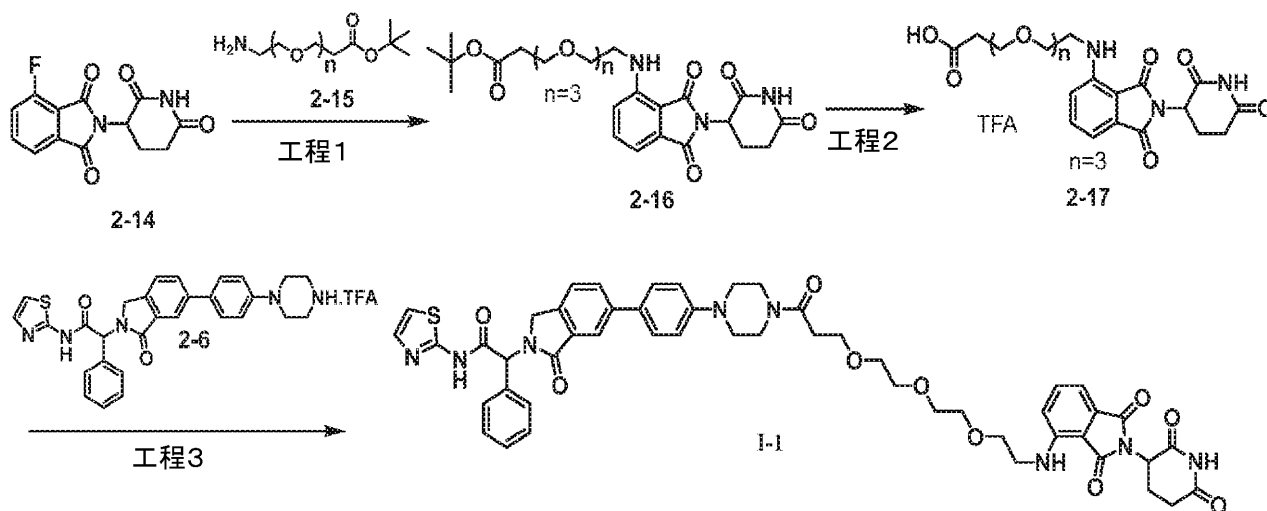
30

40

50

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) プロパノイル) ピペラジン-1-イル) フェニル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-2-フェニル-N-(チアゾール-2-イル) アセトアミド (I-1) の合成

【化92】



10

【0510】

20

工程1: tert-ブチル 3-(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) プロパノエート (2-16)

DMF (5 mL) 中の 2-14 (280 mg、1.01 mmol)、tert-ブチル 3-(2-(2-(2-アミノエトキシ) エトキシ) エトキシ) プロパノエート (2-15、式中の $n=3$ 、337 mg、1.22 mmol)、及び DIEA (0.7 mL、4.04 mmol) の溶液を、80℃で一晩撹拌した。得られた混合物を EtOAc で希釈し、水で5回洗浄した。その有機層を、 Na_2SO_4 を通じて乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM/EtOAc = 90:10 → 50:50) により精製することで、2-16 (式中の $n=3$) が得られた。

30

【0511】

工程2: 3-(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) プロパン酸のトリフルオロ酢酸塩 (2-17)

DCM (1.6 mL) 中の 2-16 ($n=3$ 、100 mg、0.19 mmol) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.4 mL) を添加した。得られた溶液を1時間にわたり撹拌し、次いで減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 100:0 → 80:20) により精製することで、2-17 (式中の $n=3$) が得られた。

40

【0512】

工程3: 2-(6-(4-(4-(3-(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) プロパノイル) ピペラジン-1-イル) フェニル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-2-フェニル-N-(チアゾール-2-イル) アセトアミド (I-1)

DMF (1 mL) 中の 2-17 ($n=3$ 、50 mg、0.08 mmol) 及び 2-6 (56 mg、0.11 mmol) の溶液に、EDCI (49 mg、0.25 mmol) 及び DIEA (59 μL 、0.34 mmol) を添加し、得られた混合物を8時間にわたり撹拌した。次いで、反応混合物を DMSO で希釈し、分取 HPLC (方法A) により精製す

50

ることで、所望の生成物 I-1 (28 mg、32%) が黄色の固体として得られた。

【数 2】

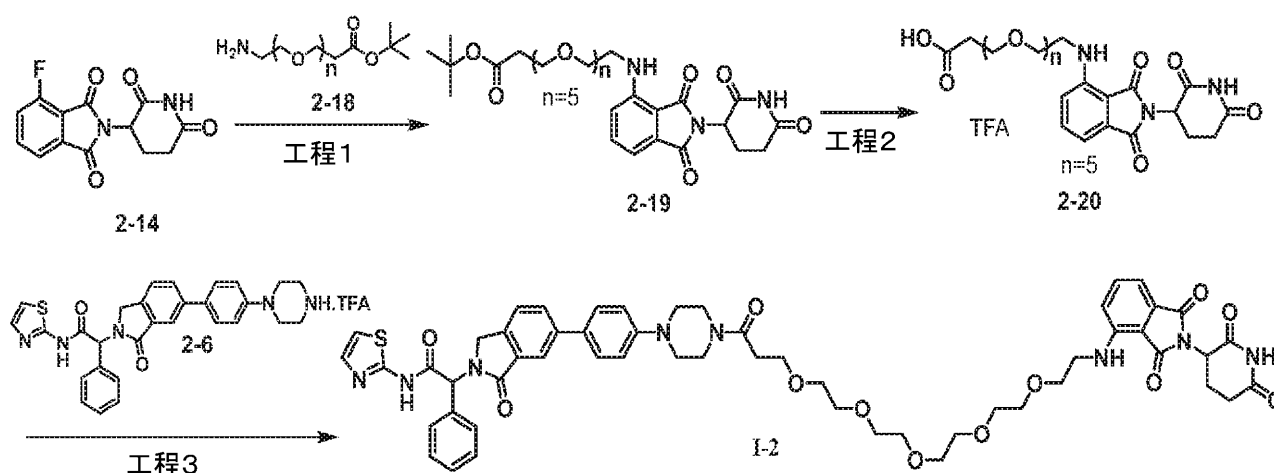
^1H NMR 500 MHz (DMSO- d_6) δ 12.71 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.86 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.65–7.54 (m, 4H), 7.52–7.36 (m, 6H), 7.29 (d, $J=3.4$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.08–6.99 (m, 3H), 6.61–6.56 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.06 (dd, $J=5.8, 12.8$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J=17.4$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J=17.4$ Hz, 1H), 3.70–3.35 (m, 18H), 3.27–3.13 (m, 4H), 2.93–2.82 (m, 1H), 2.66–2.52 (m, 4H), 2.07–1.96 (m, 1H). MS m/z : 969.03 $[\text{M}+1]^+$.

10

【0513】

実施例 4: 2-(6-(4-(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)-3, 6, 9, 12, 15-ペンタオキサオクタデカン-18-オイル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-2-フェニル-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド (I-2) の合成

【化 93】



20

30

【0514】

工程 1: tert-ブチル 1-((2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)-3, 6, 9, 12, 15-ペンタオキサオクタデカン-18-オエート (2-19)

DMF (5 mL) 中の 2-14 (280 mg、1.01 mmol)、tert-ブチル 1-アミノ-3, 6, 9, 12, 15-ペンタオキサオクタデカン-18-オエート (2-18、式中の $n=5$ 、337 mg、1.22 mmol)、及び DIEA (0.7 mL、4.04 mmol) の溶液を、80 °C で一晩攪拌した。得られた混合物を EtOAc で希釈し、水で 5 回洗浄した。その有機層を、 Na_2SO_4 を通じて乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM/EtOAc = 90:10 → 50:50) により精製することで、2-19 (式中の $n=5$) が得られた。

40

【0515】

工程 2: 1-((2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)-3, 6, 9, 12, 15-ペンタオキサオクタデカン-18-酸 (pentaooxaoctadecan-18-oic acid) のトリフルオロ酢酸塩 (2-20)

DCM (1.6 mL) 中の 2-19 ($n=5$ 、100 mg、0.19 mmol) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.4 mL) を添加した。得られた溶液を 1 時間にわたり攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (D

50

CM/MeOH=100:0→80:20)により精製することで、2-20(式中のn=5)が得られた。

【0516】

工程3: 2-(6-(4-(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)-3,6,9,12,15-ペンタオキサオクタデカン-18-オイル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-2-フェニル-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド(I-2)

DMF(1mL)中の2-20(50mg、0.08mmol)及び2-6(56mg、0.11mmol)の溶液に、EDCI(49mg、0.25mmol)及びDIEA(59μL、0.34mmol)を添加し、得られた混合物を8時間にわたり攪拌した。次いで、反応混合物をDMSOで希釈し、分取HPLC(方法A)により精製することで、所望の生成物I-2(12mg、28%)が得られた。

【数3】

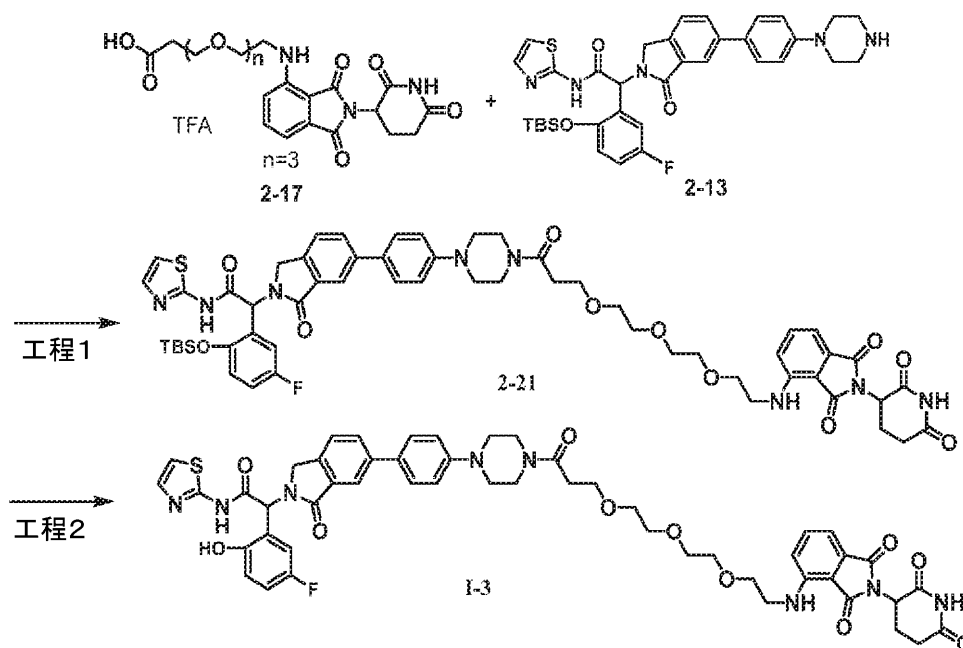
¹H NMR 500 MHz

(DMSO-d₆) δ 12.70 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.85 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.69–7.53 (m, 4H), 7.52–7.34 (m, 6H), 7.28 (s, 1H), 7.13 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.08–7.00 (m, 3H), 6.62–6.56 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.09–5.02 (m, 1H), 4.77 (d, J=17.7 Hz, 1H), 3.99 (d, J=17.4 Hz, 1H), 3.74–3.27 (m, 26H), 3.25–3.11 (m, 4H), 2.93–2.81 (m, 1H), 2.67–2.50 (m, 4H), 2.07–1.96 (m, 1H). MS m/z: 1057.05 [M+1]⁺.

【0517】

実施例5: 2-(6-(4-(4-(3-(2-(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)プロパノイル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-2-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド(I-3)の合成

【化94】



【0518】

工程1: 2-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-5-フルオロ

10

20

30

40

50

フェニル) - 2 - (6 - (4 - (4 - (3 - (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) プロパノイル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) アセトアミド (2 - 21)

DMF (2 mL) 中の 2 - 17 ($n = 3$, 158 mg, 0.33 mmol) 及び 2 - 13 (180 mg, 0.28 mmol) の溶液に、HATU (160 mg, 0.414 mmol) 及び DIEA (0.19 mL, 1.10 mmol) を 0 °C で添加した。得られた混合物を、室温で 6 時間にわたり攪拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、水及びブラインで洗浄した。その有機層を、 Na_2SO_4 を通じて乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。粗生成物 2 - 21 を、更なる精製を行わずに後続工程に使用した。

10

【0519】

工程 2: 2 - (6 - (4 - (4 - (3 - (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) プロパノイル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) - 2 - (5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - N - (チアゾール - 2 - イル) アセトアミド (I - 3)

THF (1 mL) 中の粗製 2 - 21 の溶液に、THF (1 mL) 中 1 M の TBAPF を添加した。1 時間にわたり攪拌した後に、得られた混合物を DMSO で希釈し、分取 HPLC (方法 A) により精製することで、所望の生成物 I - 3 (28 mg, 2 工程として 10 %) が黄色の固体として得られた。

20

【数 4】

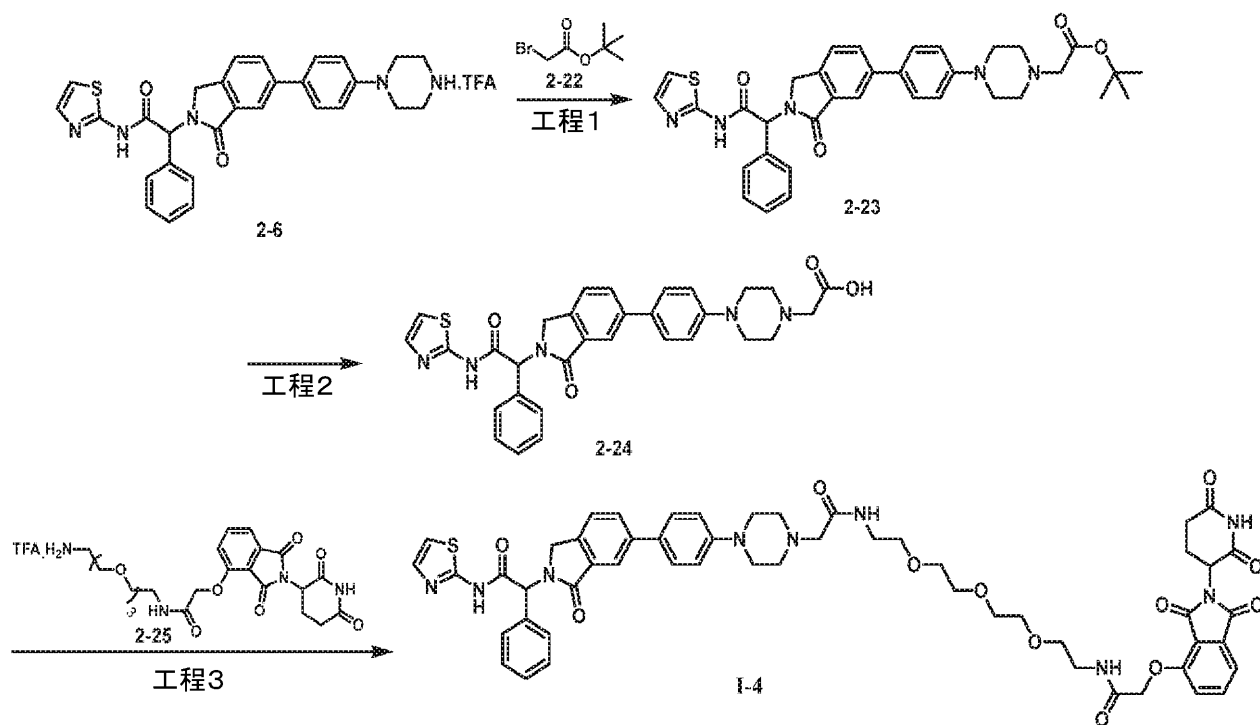
^1H NMR 500 MHz (DMSO- d_6) δ 12.6 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.65 - 7.52 (m, 4H), 7.49 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.14 - 7.09 (m, 2H), 7.07 - 7.00 (m, 3H), 6.91 (dd, $J = 4.9, 8.9$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 3.1, 9.2$ Hz, 1H), 6.58 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.05 (dd, $J = 5.5, 12.8$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 3.67 - 3.40 (m, 18H), 3.25 - 3.12 (m, 4H), 2.93 - 2.83 (m, 1H), 2.66 - 2.50 (m, 4H), 2.07 - 1.95 (m, 1H). MS m/z : 1002.96 $[\text{M}+1]^+$.

30

【0520】

実施例 6: 2 - (6 - (4 - (4 - (17 - ((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, 16 - ジオキソ - 6, 9, 12 - トリオキサ - 3, 15 - ジアザヘプタデシル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) - 2 - フェニル - N - (チアゾール - 2 - イル) アセトアミド (I - 4) の合成

【化 9 5】



10

20

【0521】

工程 1： *tert*-ブチル 2-（4-（4-（3-オキソ-2-（2-オキソ-1-フェニル-2-（チアゾール-2-イルアミノ）エチル）イソインドリン-5-イル）フェニル）ピペラジン-1-イル）アセテート（2-23）

DMF（2.5 mL）中の 2-6（300 mg、0.59 mmol）、*tert*-ブチルプロモアセテート（2-22、103 μ L、0.71 mmol）、及び K_2CO_3 （244 mg、1.77 mmol）の溶液を、80℃で8時間にわたり攪拌した。次いで、得られた混合物を EtOAc で希釈し、水で4回洗浄した。その有機層を、 Na_2SO_4 を通じて乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（MeOH 中 DCM / 1 M NH_3 = 100 : 0 $\rightarrow$ 80 : 20）により精製することで、生成物 2-23 が得られた。

30

【0522】

工程 2： 2-（4-（4-（3-オキソ-2-（2-オキソ-1-フェニル-2-（チアゾール-2-イルアミノ）エチル）イソインドリン-5-イル）フェニル）ピペラジン-1-イル）酢酸（2-24）

DCM（4 mL）中の 2-23 の溶液に、TFA（1 mL）を添加し、得られた混合物を室温で攪拌した。反応が完了したら、反応混合物を濃縮し、その粗製 2-24 を更なる精製を行わずに後続工程に使用した。

【0523】

工程 3： 2-（6-（4-（4-（17-（（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）-2,16-ジオキソ-6,9,12-トリオキサ-3,15-ジアザヘプタデシル）ピペラジン-1-イル）フェニル）-1-オキソイソインドリン-2-イル）-2-フェニル-N-（チアゾール-2-イル）アセトアミド（I-4）

40

DMF（1 mL）中の 2-24（57 mg、0.10 mmol）及び 2-25（50 mg、0.10 mmol）の溶液に、HATU（76 mg、0.20 mmol）、DIEA（122 μ L、0.70 mmol）を添加し、そして得られた混合物を3時間にわたり攪拌した。次いで、反応混合物を DMSO で希釈し、分取 HPLC により精製することで、所望の生成物 I-4（34 mg、32%）がオフホワイト色の固体として得られた。

【数 5】

¹H NMR 500

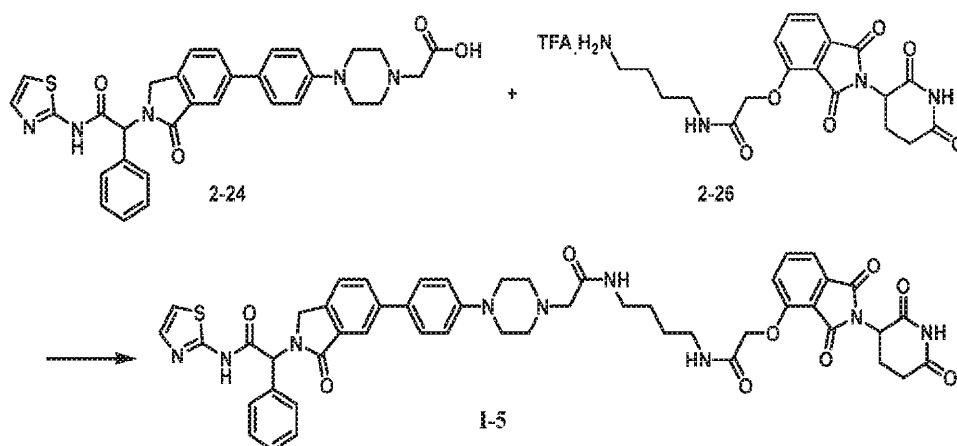
MHz (DMSO-*d*₆) δ 12.70 (*s*, 1H), 11.12 (*s*, 1H), 10.33 – 9.95 (*br*, 1H), 8.77 – 8.43 (*br*, 1H), 8.04 – 7.97 (*m*, 1H), 7.90 (*s*, 1H), 7.86 (*d*, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.81 (*t*, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (*d*, *J* = 5.8 Hz, 2H), 7.53 – 7.36 (*m*, 8H), 7.28 (*d*, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.08 (*d*, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.32 (*s*, 1H), 5.11 (*dd*, *J* = 5.2, 12.5 Hz, 1H), 4.81 – 4.74 (*m*, 3H), 4.00 (*d*, *J* = 17.4 Hz, 1H), 3.52 (*s*, 8H), 3.48 – 3.44 (*m*, 4H), 3.44 – 3.29 (*m*, 14H), 2.95 – 2.84 (*m*, 1H), 2.65 – 2.50 (*m*, 2H), 2.08 – 2.00 (*m*, 1H). MS *m/z*: 1055.97 [M+1]⁺

10

【0524】

実施例 7: 2-(6-(4-(4-(2-(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)アミノ)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-2-フェニル-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド (I-5)

【化 96】



20

30

【0525】

DMF (1 mL) 中の 2-24 (57 mg、0.10 mmol) 及び 2-26 (50 mg、0.10 mmol) の溶液に、HATU (76 mg、0.20 mmol)、DIEA (122 μ L、0.70 mmol) を添加し、そして得られた混合物を 3 時間にわたり攪拌した。次いで、反応混合物を DMSO で希釈し、分取 HPLC により精製することで、所望の生成物 I-5 (14 mg、28%) がオフホワイト色の固体として得られた。

【数 6】

¹H NMR 500

MHz (DMSO-*d*₆) δ 12.71 (*s*, 1H), 11.12 (*s*, 1H), 10.39 – 10.12 (*br*, 1H), 8.69 – 8.48 (*br*, 1H), 8.06 – 8.01 (*m*, 1H), 7.91 (*s*, 1H), 7.88 (*d*, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.83 (*t*, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.66 (*d*, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.62 (*d*, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.54 – 7.37 (*m*, 7H), 7.29 (*d*, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.09 (*d*, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.33 (*s*, 1H), 5.13 (*dd*, *J* = 5.5, 13.1 Hz, 1H), 4.82 – 4.75 (*m*, 3H), 4.01 (*d*, *J* = 17.7 Hz, 1H), 3.42 – 3.29 (*s*, 10H), 3.21 – 3.12 (*m*, 4H), 2.95 – 2.85 (*m*, 1H), 2.66 – 2.50 (*m*, 2H), 2.08 – 2.00 (*m*, 1H), 1.47 (*br*, 4H). MS *m/z*: 951.96 [M+1]⁺.

40

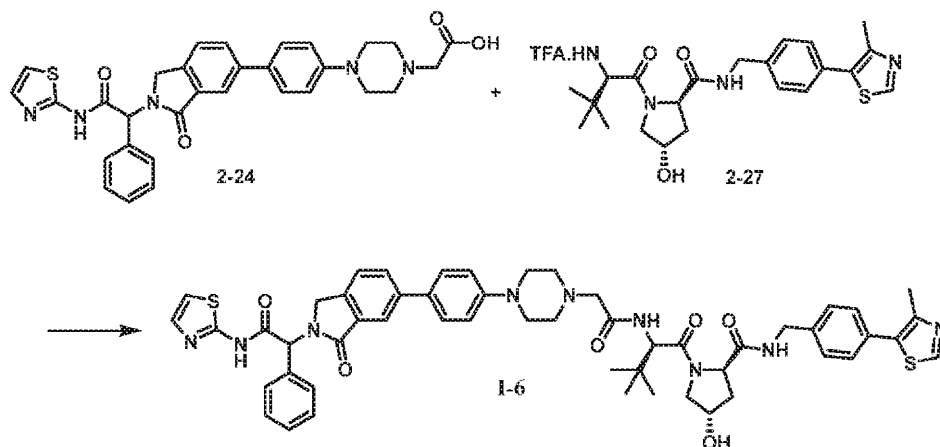
【0526】

実施例 8: (2S, 4R)-1-(2S)-3,3-ジメチル-2-(2-(4-(4-(3-オキソ-2-(2-オキソ-1-フェニル-2-(チアゾール-2-イル)ア

50

ミノ) エチル) イソインドリン-5-イル) フェニル) ピペラジン-1-イル) アセトアミド) プタノイル) -4-ヒドロキシ-N-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル) ベンジル) ピロリジン-2-カルボキサミド (I-6)

【化97】



10

【0527】

CH₂Cl₂ (1 mL) 中の 2-24 (tert-ブチルエステルに対して1当量) 及び 2-27 (24 mg、0.055 mmol) の溶液に、EDCI (21 mg、0.11 mmol)、DIEA (38 µL、0.22 mmol) を添加し、そして得られた混合物を6時間にわたり攪拌した。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮し、次いでDMSOで希釈し、分取HPLCにより精製することで、所望の生成物 I-6 (21 mg、40%) がオフホワイト色の固体として得られた。

20

【数7】

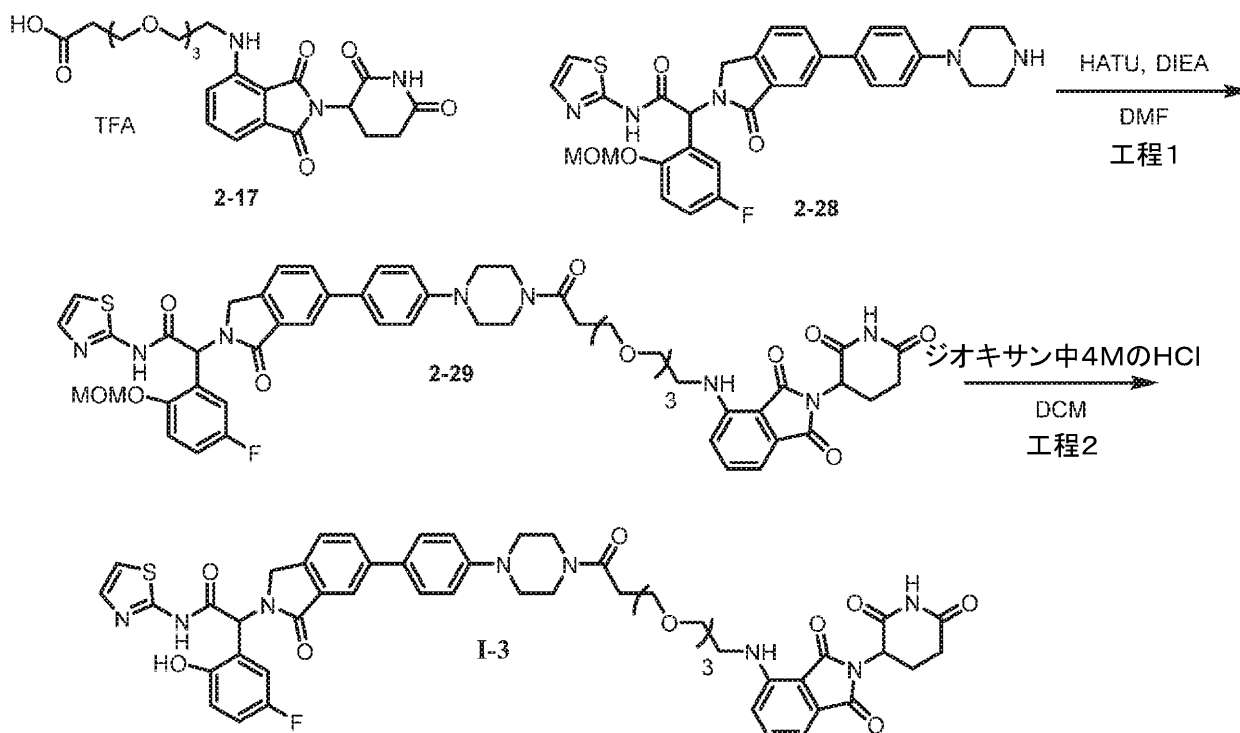
MS *m/z*: 980.64 [M+1]⁺.

【0528】

実施例9: 2-(6-(4-(4-(3-(2-(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)プロパノイル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-2-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド (I-3) の代替的合成

30

【化 9 8】



10

20

【0529】

工程1： 2-（6-（4-（4-（3-（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）プロパノイル）ピペラジン-1-イル）フェニル）-1-オキソイソインドリン-2-イル）-2-（5-フルオロ-2-（メトキシメトキシ）フェニル）-N-（チアゾール-2-イル）アセトアミド（2-29）

DMF（2 mL）中の2-17（158 mg、0.33 mmol）及び2-28（180 mg、0.28 mmol）の溶液に、HATU（160 mg、0.414 mmol）及びDIEA（0.19 mL、1.10 mmol）を0℃で添加し、そして得られた混合物を室温で6時間にわたり攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、水及びブラインで洗浄した。その有機層を、Na₂SO₄を通じて乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その残留物を、更なる精製を行わずに後続工程に持ち越した。

30

【0530】

工程2： 2-（6-（4-（4-（3-（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）プロパノイル）ピペラジン-1-イル）フェニル）-1-オキソイソインドリン-2-イル）-2-（5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル）-N-（チアゾール-2-イル）アセトアミド（I-3）

THF（1 mL）中の粗製2-29溶液に、THF（1 mL）中の1 MのTBAPFを添加した。1時間にわたり攪拌した後に、得られた混合物をDMSOで希釈し、分取HPLCにより精製することで、所望の生成物（28 mg、2工程として10%）が黄色の固体として得られた。

40

【数 8】

MS m/z : 1002.96

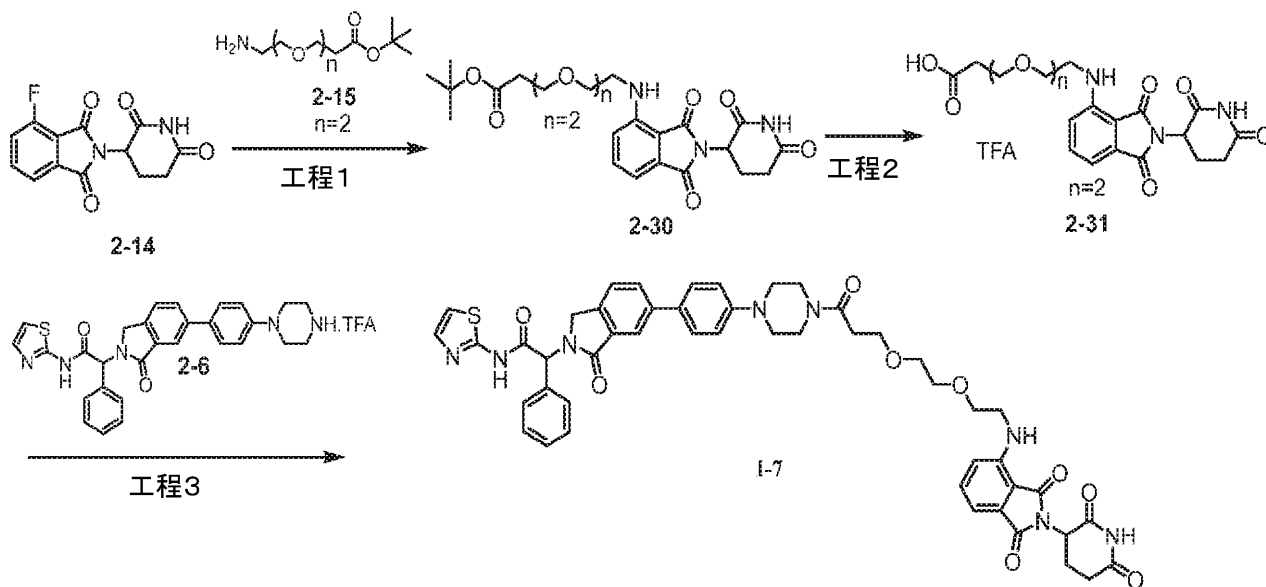
$[M+1]^+$; ^1H NMR 500 MHz (DMSO- d_6) δ 12.6 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.65 – 7.52 (m, 4H), 7.49 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.14 – 7.09 (m, 2H), 7.07 – 7.00 (m, 3H), 6.91 (dd, $J = 4.9, 8.9$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 3.1, 9.2$ Hz, 1H), 6.58 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.05 (dd, $J = 5.5, 12.8$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 3.67 – 3.40 (m, 18H), 3.25 – 3.12 (m, 4H), 2.93 – 2.83 (m, 1H), 2.66 – 2.50 (m, 4H), 2.07 – 1.95 (m, 1H).

10

【0 5 3 1】

実施例 10 : 2-(6-(4-(4-(3-(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)プロパノイル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-2-フェニル-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド (I-7) の合成

【化 9 9】



20

30

【0 5 3 2】

化合物 I-7 は、実施例 3 に示される化合物 I-1 の合成に従って製造した。

【数 9】

MS m/z : 925.78 $[M+1]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.70 (br s, 1H), 11.09 (br s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.66 - 7.54 (m, 4H), 7.52 - 7.36 (m, 6H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 7.13 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 6.64 - 6.55 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.05 (dd, $J = 5.3, 13.0$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 3.71 - 3.48 (m, 12H), 3.48 - 3.40 (m, 2H), 3.25 - 3.09 (m, 4H), 2.92 - 2.81 (m, 1H), 2.63 - 2.51 (m, 4H), 2.07 - 1.96 (m, 1H).

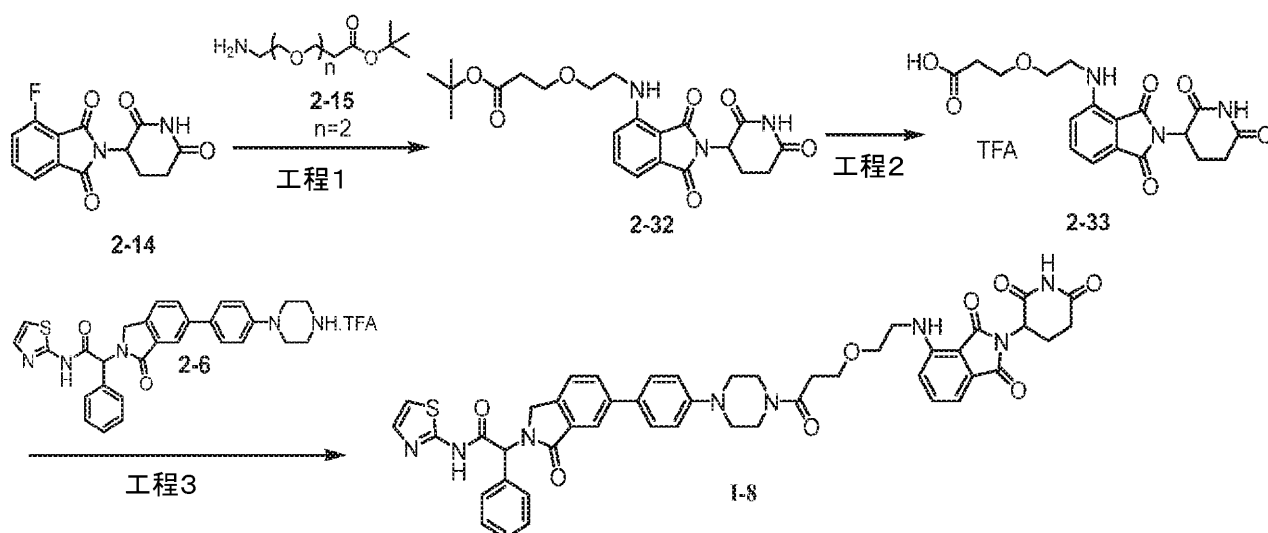
40

【0 5 3 3】

実施例 11 : 2-(6-(4-(4-(3-(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)プロパノイル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-1-オキソイソインドリン-2-イ

50

ル) - 2 - フェニル - N - (チアゾール - 2 - イル) アセトアミド (I - 8) の合成
【化 100】



10

【0534】

化合物 I - 8 は、実施例 3 に示される化合物 I - 1 の合成に従って製造した。

【数 10】

MS m/z : 881.89 $[M+1]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.70 (br s, 1H), 11.10 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.87 - 7.83 (m, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 4H), 7.52 - 7.35 (m, 6H), 7.28 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 8.1 Hz, 3H), 6.58 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.05 (dd, J = 5.5, 12.8 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 3.71 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.64 - 3.59 (m, 6H), 3.48 - 3.44 (m, 2H), 3.20 - 3.13 (m, 4H), 2.90 - 2.82 (m, 1H), 2.64 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.59 - 2.52 (m, 2H), 2.03 - 1.97 (m, 1H).

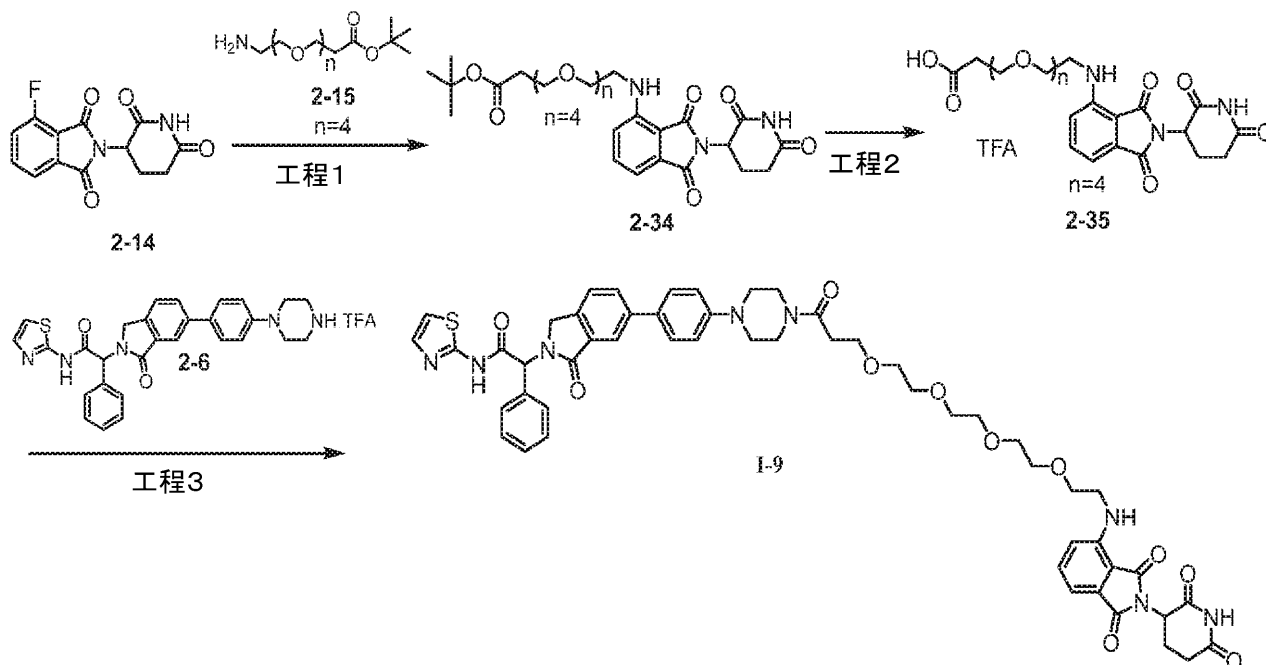
20

【0535】

実施例 12 : 2 - (6 - (4 - (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) - 3, 6, 9, 12 - テトラオキサペンタデカン - 15 - オイル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) - 2 - フェニル - N - (チアゾール - 2 - イル) アセトアミド (I - 9) の合成

30

【化 1 0 1】



10

【 0 5 3 6】

20

化合物 I - 9 は、実施例 3 に示される化合物 I - 1 の合成に従って製造した。

【数 1 1】

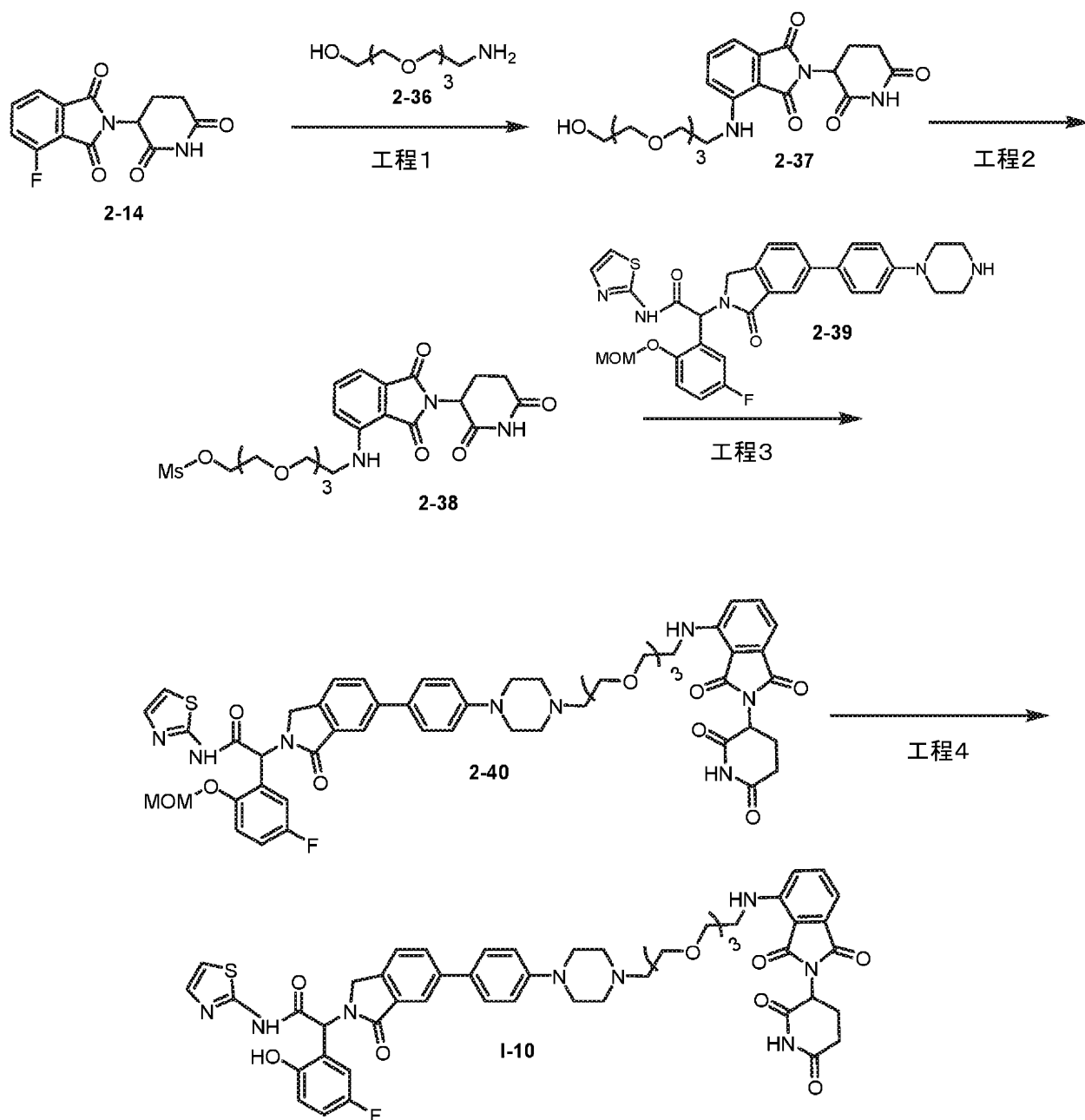
MS m/z : 1013.91 $[M+1]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.70 (br s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 1.5, 7.9 Hz, 1H), 7.63 - 7.54 (m, 4H), 7.50 - 7.37 (m, 6H), 7.28 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.06 - 7.01 (m, 3H), 6.59 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.05 (dd, J = 5.5, 12.8 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 3.65 - 3.59 (m, 8H), 3.56 - 3.53 (m, 2H), 3.52 - 3.43 (m, 12H), 3.24 - 3.14 (m, 4H), 2.88 (ddd, J = 5.5, 13.8, 17.0 Hz, 1H), 2.64 - 2.52 (m, 4H), 2.04 - 1.99 (m, 1H).

30

【 0 5 3 7】

実施例 1 3 : 2 - (6 - (4 - (4 - (2 - (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) エチル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) - 2 - (5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - N - (チアゾール - 2 - イル) アセトアミド (I - 1 0) の合成

【化 102】



10

20

30

【0538】

工程1： 2-（2，6-ジオキソピペリジン-3-イル）-4-（（2-（2-（2-（2-（2-ヒドロキシエトキシ）エトキシ）エトキシ）エチル）アミノ）イソインドリン-1，3-ジオン（2-37）

40

DMF（5 mL）中の2-（2-（2-（2-（2-アミノエトキシ）エトキシ）エトキシ）エタン-1-オール（244 mg、1.64 mmol）の溶液に、DIEA（0.28 mL、2.18 mmol）を添加した。80℃で一晩攪拌した後に、反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。その残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（DCM：MeOH＝100：0→80：20）により精製することで、2-37（284 mg、58%）が暗緑色の液体として得られた。

【0539】

工程2： 2-（2-（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）エチルメタンスルホネート（2-38）

無水DCM中の2-37（225 mg、0.50 mmol）の溶液に、DIEA（13

50

1 μ L、0.75 mmol) 及び MeCl (46 μ L、0.60 mmol) を 0 °C で添加した。その混合物を 1 時間にわたって室温にまで徐々に温めた。完了後に、反応混合物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc = 50 : 50 $\rightarrow$ DCM : EtOAc 50 : 50) により精製することで、2-38 (169 mg、64%) が黄色の粘着性の油状物として得られた。

【0540】

工程 3 : 2-(6-(4-(4-(2-(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) エチル) ピペラジン-1-イル) フェニル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-2-(5-フルオロ-2-(メトキシメトキシ) フェニル)-N-(チアゾール-2-イル) アセトアミド (2-40)

DMF (2 mL) 中の 2-38 (54 mg、0.102 mmol) 及び 2-39 (60 mg、0.102 mmol) の溶液に、DIEA (53 μ L、0.307 mmol) を添加した。80 °C で 4 時間にわたり攪拌した後に、反応混合物を DMSO で希釈し、分取 HPLC により精製することで、2-40 (88 mg、85%) が得られた。

【0541】

工程 4 : 2-(6-(4-(4-(2-(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) エチル) ピペラジン-1-イル) フェニル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-2-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-N-(チアゾール-2-イル) アセトアミド (I-10)

無水 DCM (4 mL) 中の 2-40 (88 mg、0.086 mmol) の溶液に、TFA (1 mL) を 0 °C で添加した。5 時間にわたり攪拌した後に、反応混合物を減圧下で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH 中 1 N の NH₃ = 100 : 0 $\rightarrow$ 80 : 20) により精製することで、I-10 (27 mg、32%) が帯黄色の固体として得られた。

【数 12】

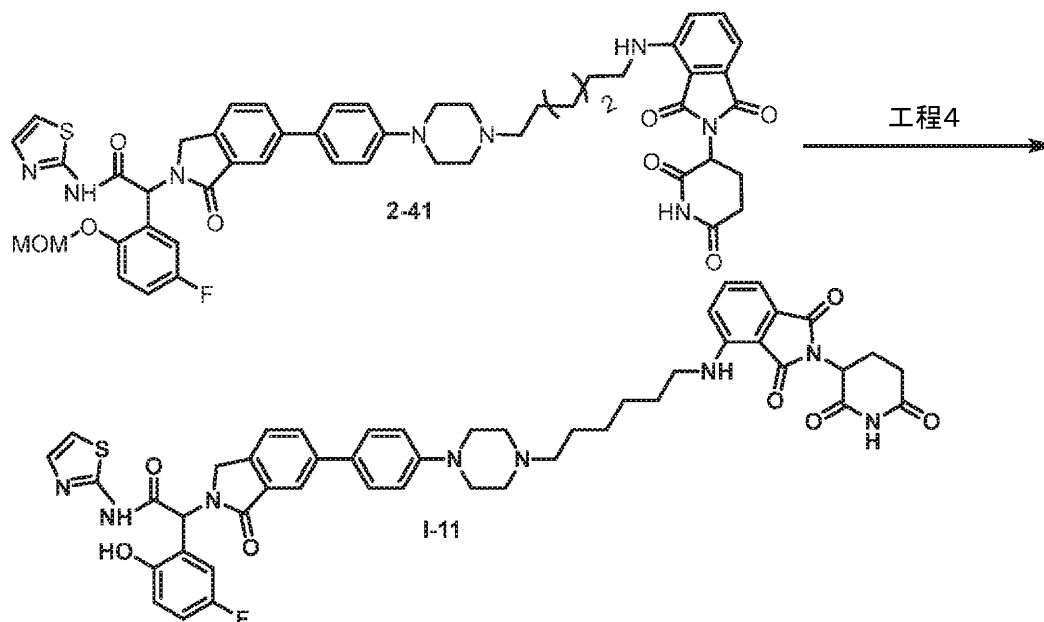
MS m/z : 975.41 [M+1]⁺; ¹H NMR 500 MHz

(DMSO-d₆) δ 12.62 (bs, 1H), 11.10 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 7.86 (s, 1H) 7.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 4H), 7.49 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.17 - 7.09 (m, 2H), 7.06 - 6.99 (m, 3H), 6.94 - 6.89 (m, 1H), 6.89 - 6.85 (m, 1H), 6.62 (br t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.05 (dd, *J* = 12.5, 5.3 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 3.63 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.60 - 3.40 (m, 16H), 3.17 (br, 4H), 2.92 - 2.82 (m, 1H), 2.66 - 2.50 (m, 4H), 2.05 - 1.96 (m, 1H).

【0542】

実施例 14 : 2-(6-(4-(4-(6-(2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル) アミノ) ヘキシル) ピペラジン-1-イル) フェニル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-2-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-N-(チアゾール-2-イル) アセトアミド (I-11) の合成

【化 1 0 3】



10

【 0 5 4 3】

化合物 I-11 は、実施例 13 に示される化合物 I-10 の合成と同様にして製造した。化合物 I-11 の合成の工程 4 は、先に実施例 14 で示されている。

20

【数 1 3】

MS

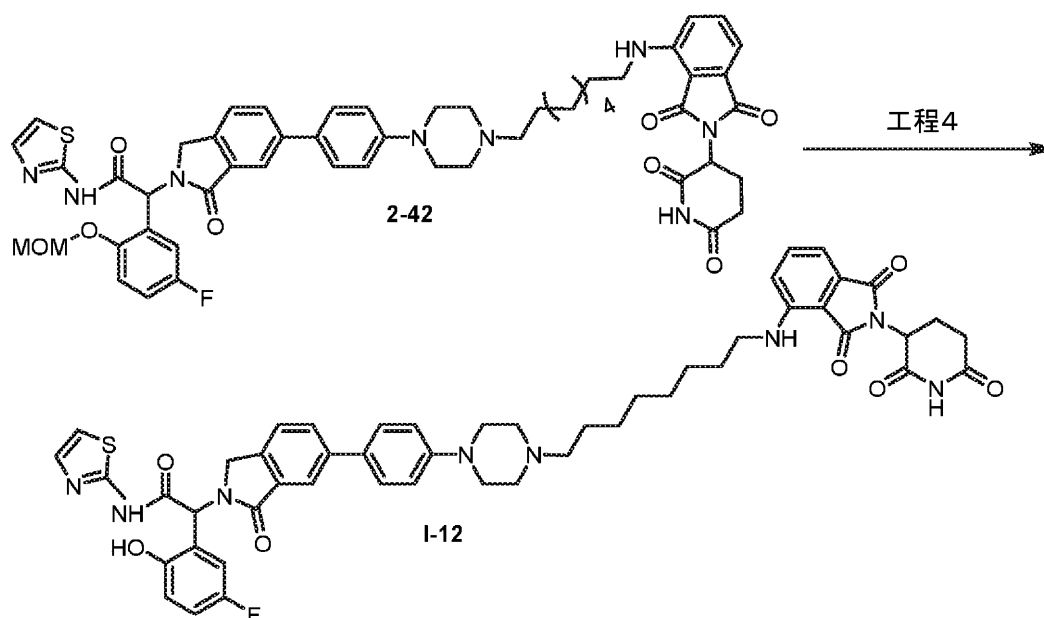
m/z : 899.70 $[M+1]^+$; ^1H NMR 500 MHz (DMSO- d_6) δ 12.58 (bs, 1H), 11.09 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 7.88 - 7.82 (m, 2H), 7.62 - 7.55 (m, 4H), 7.50 - 7.47 (m, 1H), 7.27 - 7.24 (m, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 2H), 7.04 - 6.99 (m, 3H), 6.93 - 6.88 (m, 1H), 6.88 - 6.84 (m, 1H), 6.53 (br t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.05 (dd, $J = 12.6, 5.4$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 3.39 - 3.25 (m, 4H), 3.22 - 3.13 (m, 4H), 2.93 - 2.83 (m, 1H), 2.64 - 2.50 (m, 4H), 2.34 - 2.27 (m, 2H), 2.06 - 1.98 (m, 1H), 1.63 - 1.55 (m, 2H), 1.52 - 1.43 (m, 2H), 1.42 - 1.28 (m, 4H).

30

【 0 5 4 4】

実施例 15 : 2 - (6 - (4 - (4 - (8 - ((2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アミノ) オクチル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) - 2 - (5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - N - (チアゾール - 2 - イル) アセトアミド (I - 12) の合成

【化 1 0 4】



10

【 0 5 4 5】

化合物 I - 1 2 は、実施例 1 3 に示される化合物 I - 1 0 の合成と同様にして製造した。化合物 I - 1 2 の合成の工程 4 は、先に実施例 1 5 で示されている。

20

【数 1 4】

MS

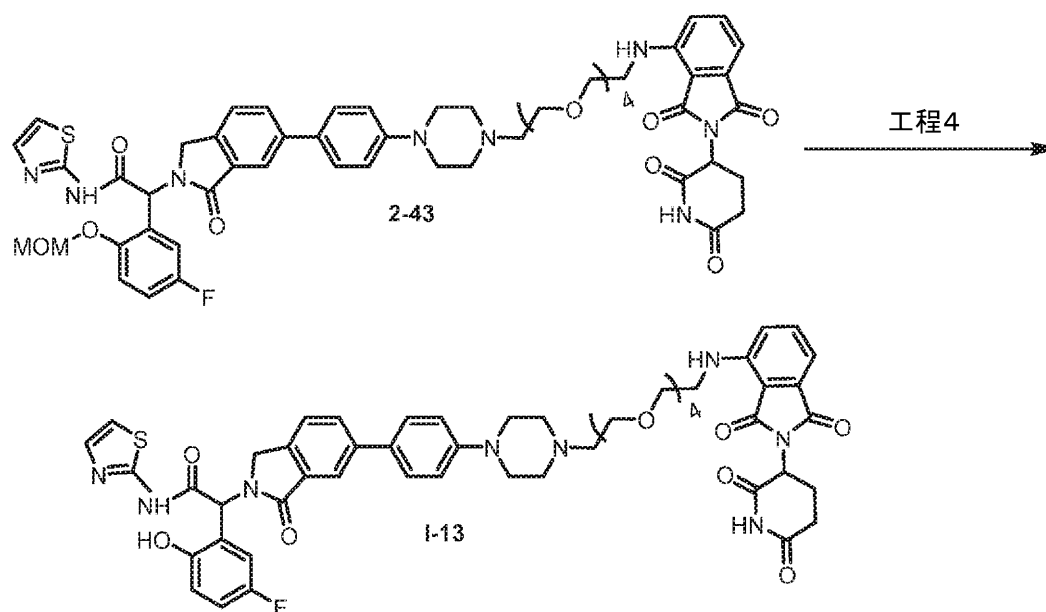
m/z : 899.70 $[M+1]^+$; ^1H NMR 500 MHz (DMSO- d_6) δ 12.58 (bs, 1H), 11.09 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 7.88 - 7.82 (m, 2H), 7.62 - 7.55 (m, 4H), 7.50 - 7.47 (m, 1H), 7.27 - 7.24 (m, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 2H), 7.04 - 6.99 (m, 3H), 6.93 - 6.88 (m, 1H), 6.88 - 6.84 (m, 1H), 6.53 (br t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.05 (dd, $J = 12.6, 5.4$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 3.39 - 3.25 (m, 4H), 3.22 - 3.13 (m, 4H), 2.93 - 2.83 (m, 1H), 2.64 - 2.50 (m, 4H), 2.34 - 2.27 (m, 2H), 2.06 - 1.98 (m, 1H), 1.63 - 1.55 (m, 2H), 1.52 - 1.43 (m, 2H), 1.42 - 1.28 (m, 4H).

30

【 0 5 4 6】

実施例 1 6 : 2 - (6 - (4 - (4 - (8 - ((2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アミノ) オクチル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) - 2 - (5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - N - (チアゾール - 2 - イル) アセトアミド (I - 1 3) の合成

【化 105】



10

【0547】

化合物 I-13 は、実施例 13 に示される化合物 I-10 の合成と同様にして製造した。化合物 I-13 の合成の工程 4 は、実施例 16 で示されている。

20

【数 15】

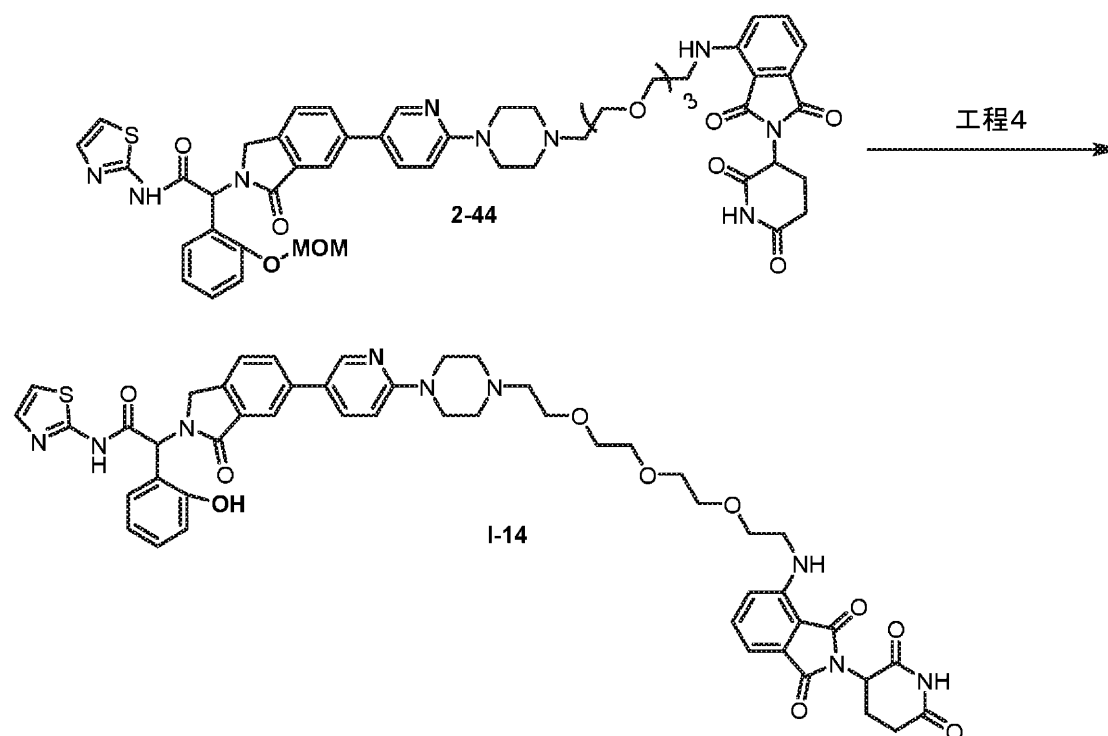
MS m/z : 1019.50 [M+1]⁺.

【0548】

実施例 17 : 2- (6- (6- (4- (2- (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) エチル) ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル) -1-オキソイソインドリン-2-イル) -2- (2-ヒドロキシフェニル) -N- (チアゾール-2-イル) アセトアミド (I-14) の合成

30

【化 1 0 6】



10

20

【 0 5 4 9】

化合物 I-14 は、実施例 13 に示される化合物 I-10 の合成と同様にして製造した。化合物 I-14 の合成の工程 4 は、実施例 17 で示されている。

【数 1 6】

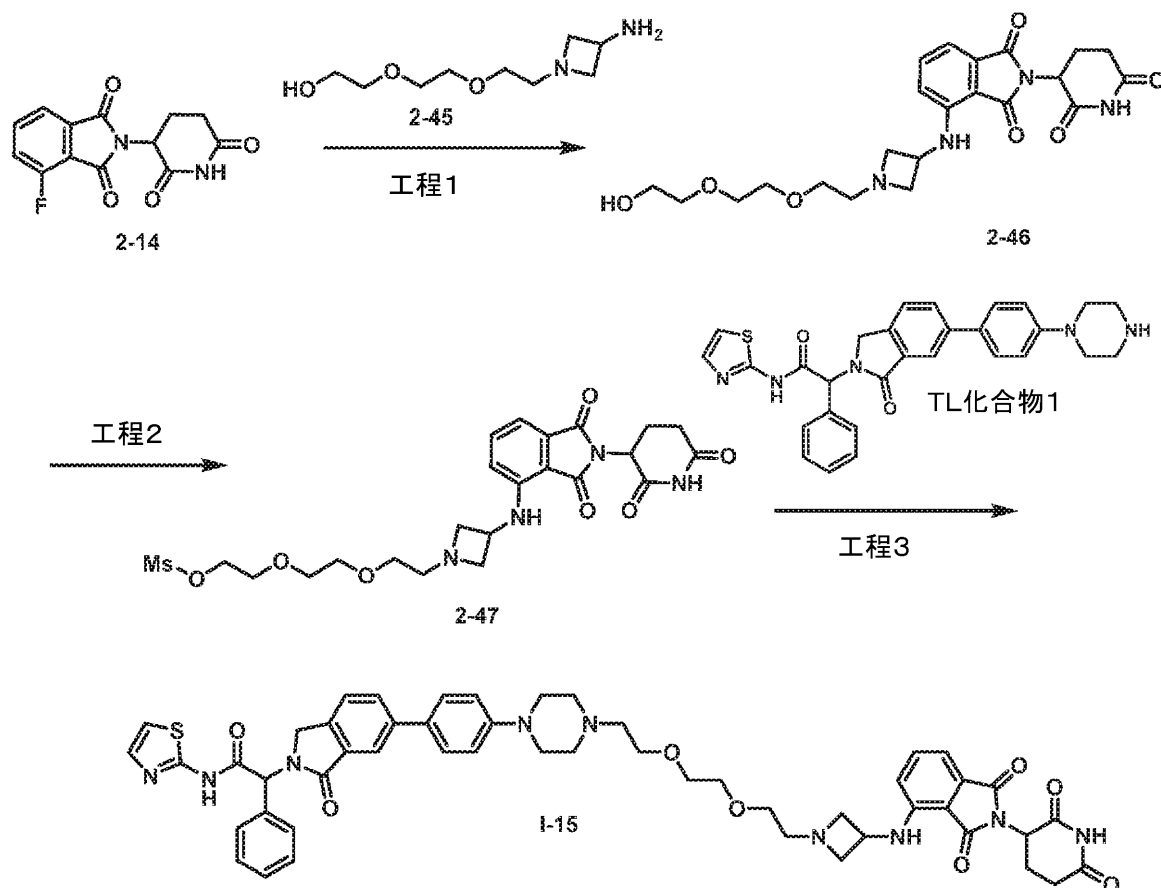
MS m/z : 959.09 $[M+1]^+$.

【 0 5 5 0】

実施例 18 : 2- (6- (4- (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) アミノ) アゼチジン-1-イル) エトキシ) エトキシ) エチル) ピペラジン-1-イル) フェニル) -1-オキソイソインドリン-2-イル) -2-フェニル-N- (チアゾール-2-イル) アセトアミド (I-15) の合成

30

【化 1 0 7】



10

20

【0 5 5 1】

化合物 I - 1 5 は、実施例 1 3 に示される化合物 I - 1 0 の合成と同様にして製造した。

【数 1 7】

30

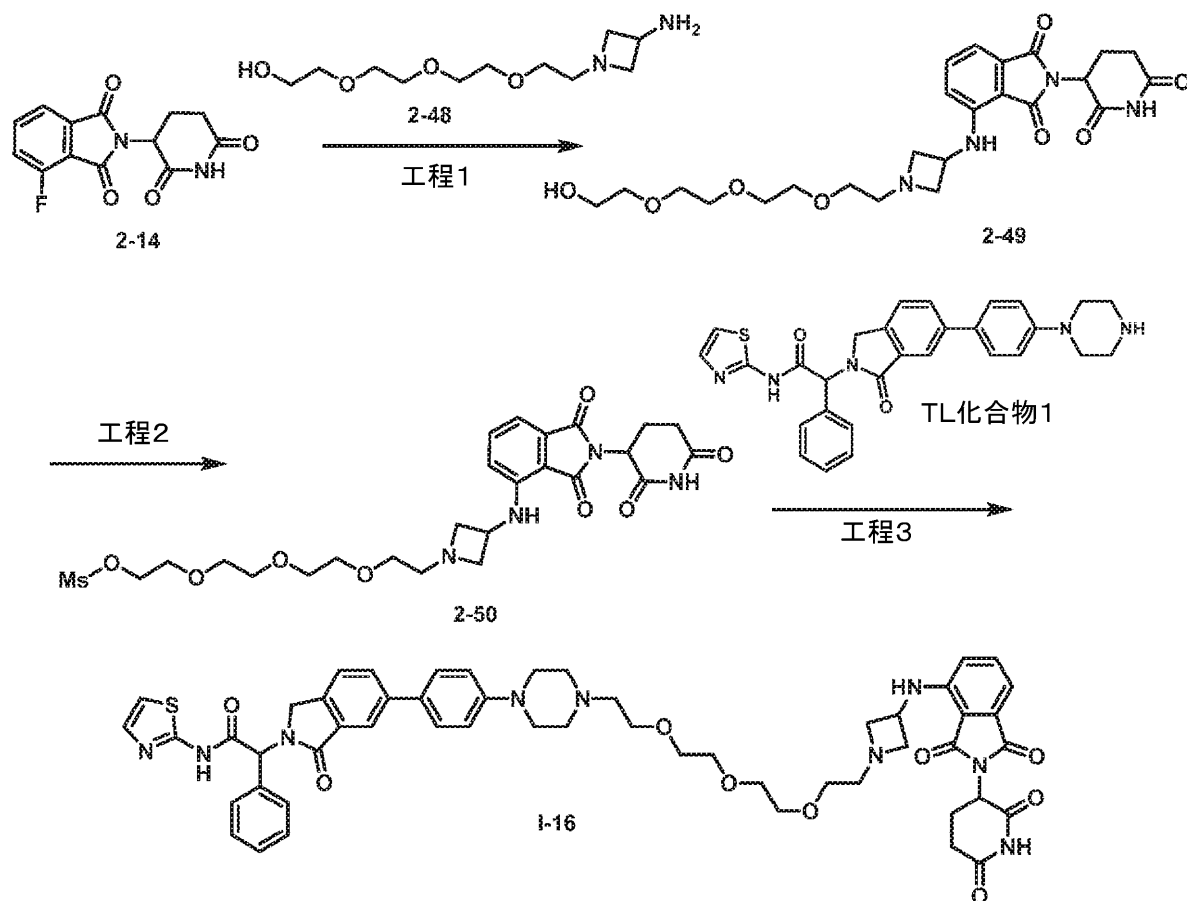
MS m/z : 952.54 $[M+1]^+$; ^1H NMR 500 MHz (DMSO- d_6) δ 12.31 (bs s, 1H), 11.10 (s, 1H), 7.87 - 7.85 (m, 1H) 7.83 (dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 4H), 7.51 - 7.37 (m, 6H), 7.28 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.04 - 7.00 (m, 1H), 6.99 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.59 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.05 (dd, $J = 12.8, 5.5$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.27 - 4.20 (m, 1H), 3.99 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H), 3.69 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.55 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.53 - 3.42 (m, 4H), 3.40 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.22 - 3.15 (m, 4H), 2.97 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.93 - 2.83 (m, 1H), 2.65 - 2.47 (m, 10H), 2.04 - 1.96 (m, 1H).

【0 5 5 2】

40

実施例 1 9 : 2 - (6 - (4 - (4 - (2 - (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) アミノ) アゼチジン - 1 - イル) エトキシ) エトキシ) エトキシ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) - 2 - フェニル - N - (チアゾール - 2 - イル) アセトアミド (I - 1 6) の合成

【化 108】



【0553】

化合物 I-16 は、実施例 13 に示される化合物 I-10 の合成に従って製造した。

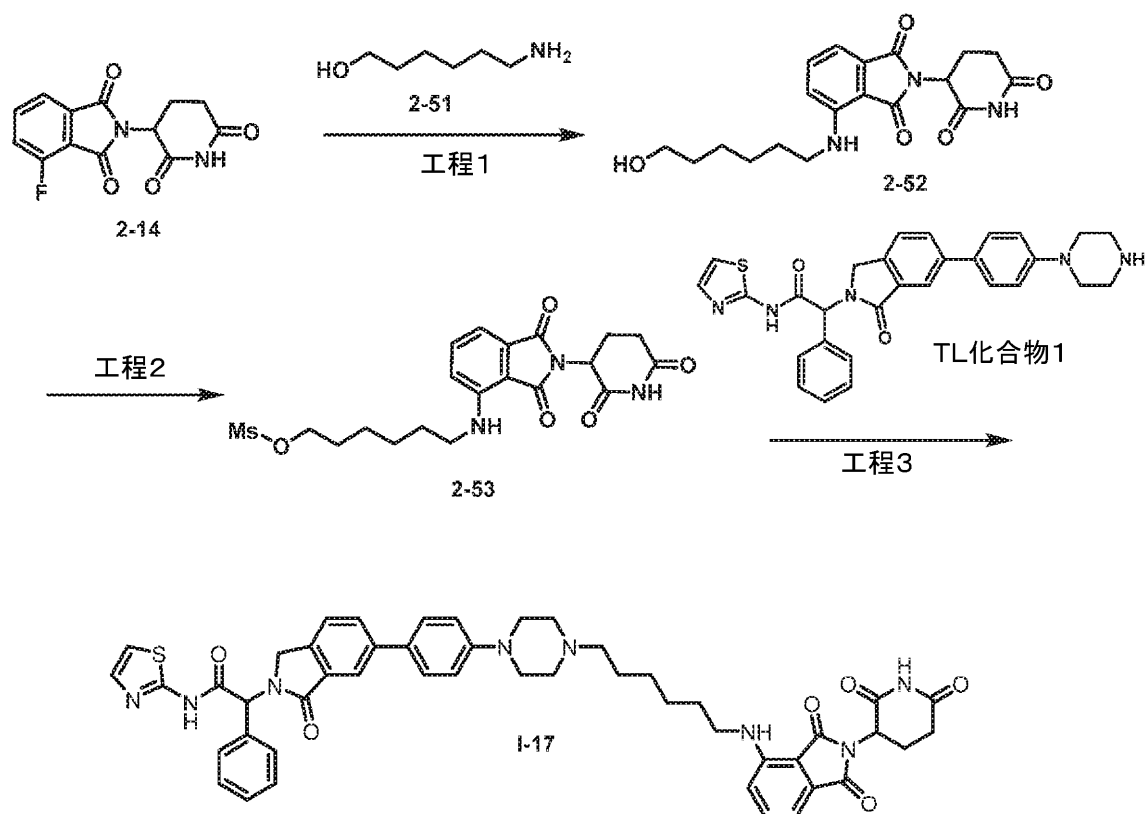
【数 18】

MS m/z : 996.80 $[M+1]^+$; ^1H NMR 500 MHz (DMSO- d_6) δ 12.50 (bs s, 1H), 11.10 (s, 1H), 7.86 (s, 1H) 7.83 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 4H), 7.52 - 7.36 (m, 6H), 7.27 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.04 - 6.93 (m, 3H), 6.58 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.05 (dd, $J = 12.8, 5.5$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.27 - 4.16 (m, 1H), 3.98 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H), 3.67 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.58 - 3.43 (m, 10H), 3.38 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.21 - 3.10 (m, 4H), 2.97 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.92 - 2.80 (m, 1H), 2.73 - 2.45 (m, 10H), 2.07 - 1.95 (m, 1H).

【0554】

実施例 20 : 2 - (6 - (4 - (4 - (6 - ((2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アミノ) ヘキシル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) - 2 - フェニル - N - (チアゾール - 2 - イル) アセトアミド (I - 17) の合成

【化 109】



10

20

【0555】

化合物 I-17 は、実施例 13 に示される化合物 I-10 の合成と同様にして製造した。

【数 19】

MS m/z : 865.92 $[M+1]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.70 (br s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.85 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.66 - 7.54 (m, 4H), 7.50 - 7.37 (m, 6H), 7.28 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 6.56 - 6.51 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.05 (dd, J = 5.5, 12.8 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.31 - 3.28 (m, 3H), 3.26 - 3.10 (m, 4H), 2.92 - 2.84 (m, 1H), 2.65 - 2.52 (m, 4H), 2.42 - 2.16 (m, 3H), 2.05 - 1.99 (m, 1H), 1.63 - 1.56 (m, 2H), 1.53 - 1.45 (m, 2H), 1.41 - 1.32 (m, 4H).

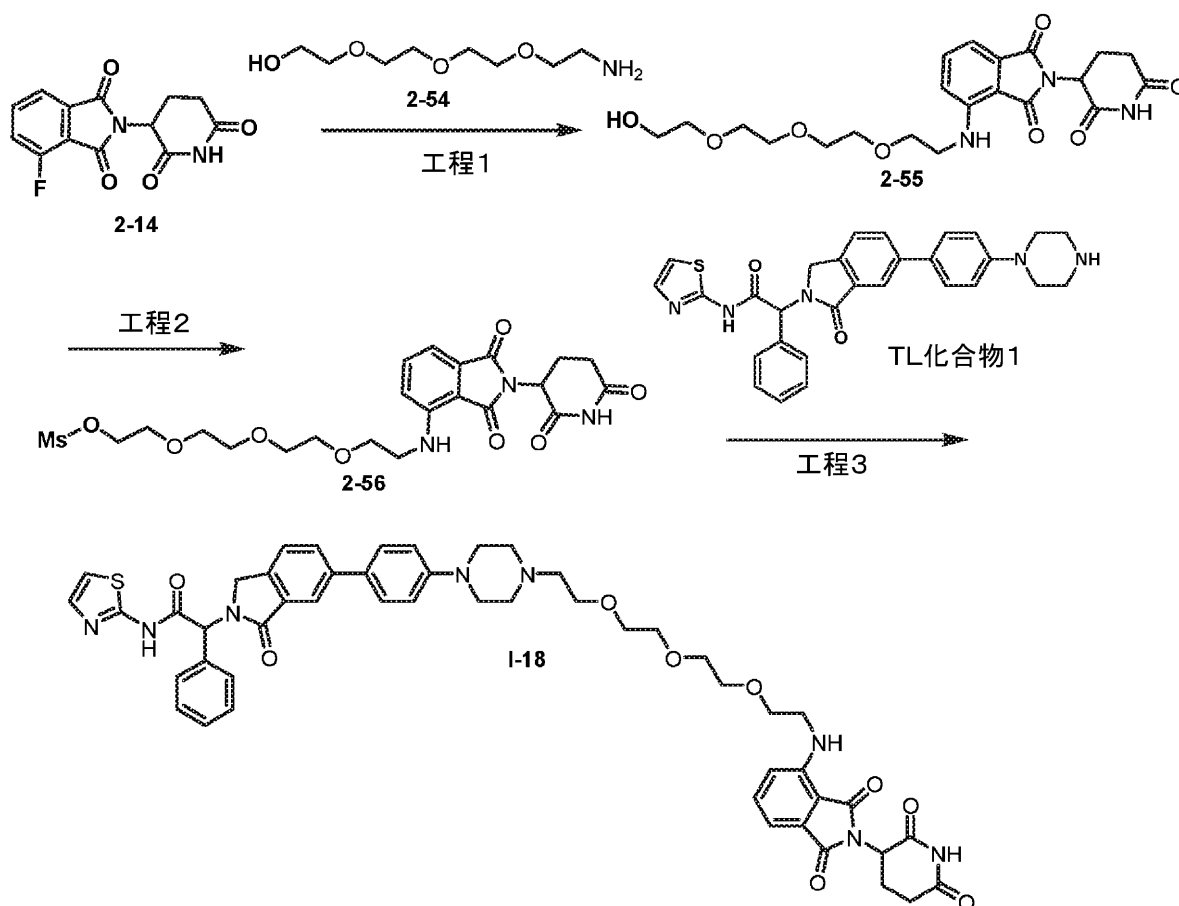
30

【0556】

実施例 21 : 2 - (6 - (4 - (4 - (2 - (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) エチル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) - 2 - フェニル - N - (チアゾール - 2 - イル) アセトアミド (I - 18) の合成

40

【化 1 1 0】



10

20

【 0 5 5 7】

化合物 I - 1 8 は、実施例 1 3 に示される化合物 I - 1 0 の合成と同様にして製造した。

【数 2 0】

MS m/z : 941.90 $[M+1]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.67 (br s, 1H), 11.10 (br s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.63 - 7.54 (m, 4H), 7.50 - 7.36 (m, 6H), 7.26 (br s, 1H), 7.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 7.9, 15.9 Hz, 3H), 6.61 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.05 (dd, J = 5.3, 12.7 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.65 - 3.61 (m, 2H), 3.58 - 3.45 (m, 12H), 3.21 - 3.12 (m, 4H), 2.92 - 2.83 (m, 1H), 2.65 - 2.51 (m, 8H), 2.04 - 1.99 (m, 1H).

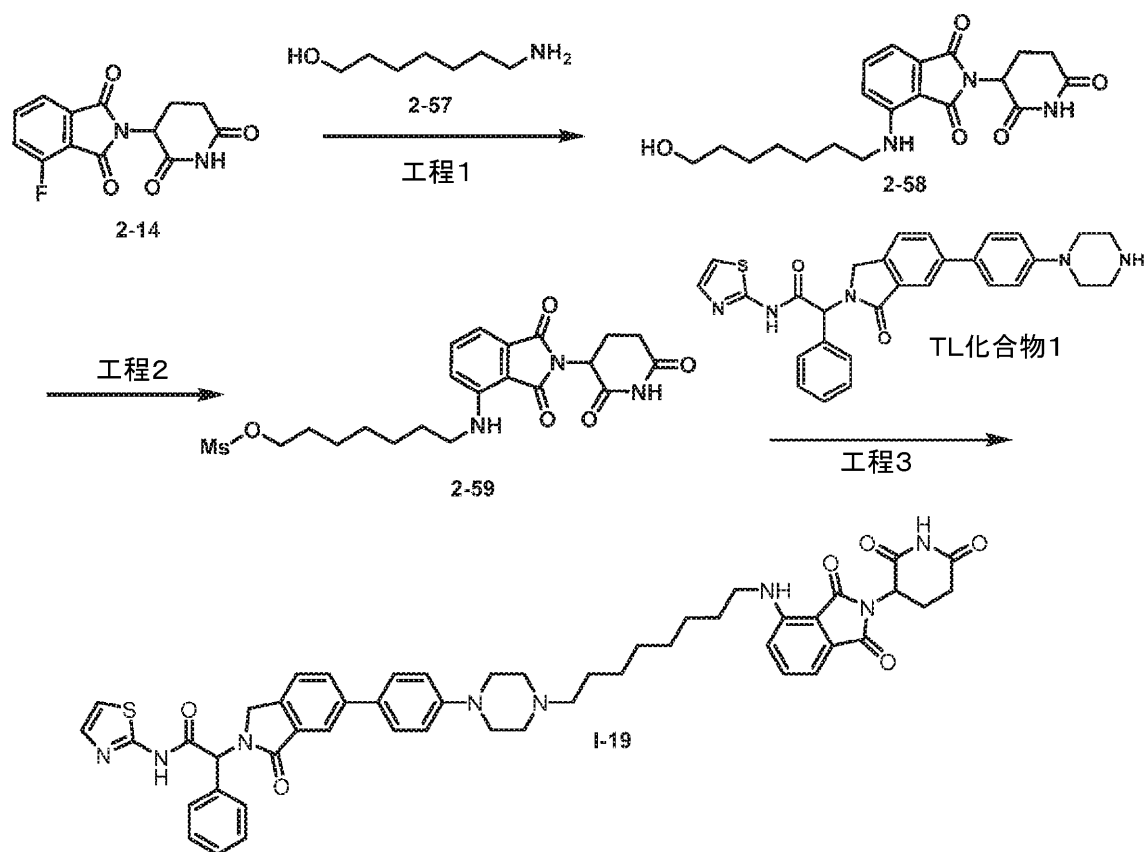
30

【 0 5 5 8】

実施例 2 2 : 2 - (6 - (4 - (4 - (8 - ((2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アミノ) オクチル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) - 2 - フェニル - N - (チアゾール - 2 - イル) アセトアミド (I - 1 9) の合成

40

【化 1 1 1】



10

20

【0 5 5 9】

化合物 I - 1 9 は、実施例 1 3 に示される化合物 I - 1 0 の合成と同様にして製造した。

【数 2 1】

MS m/z : 893.72 $[M+1]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.70 (br s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.85 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 4H), 7.50 - 7.37 (m, 6H), 7.28 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.04 - 7.00 (m, 3H), 6.52 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.05 (dd, J = 5.3, 12.7 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.31 - 3.27 (m, 3H), 3.24 - 3.11 (m, 4H), 2.92 - 2.84 (m, 1H), 2.64 - 2.52 (m, 4H), 2.43 - 2.21 (m, 3H), 2.05 - 1.99 (m, 1H), 1.61 - 1.55 (m, 2H), 1.51 - 1.43 (m, 2H), 1.38 - 1.28 (m, 8H).

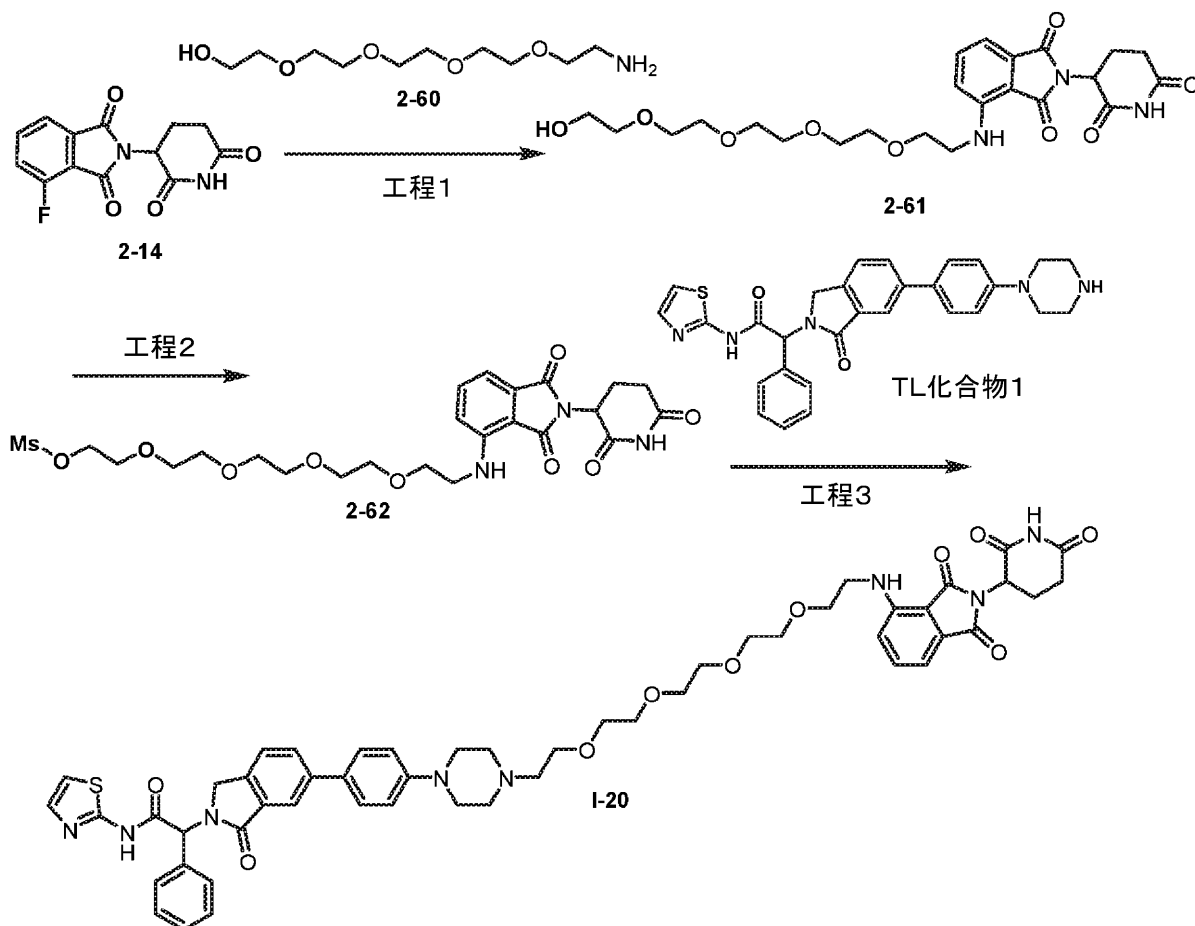
30

【0 5 6 0】

実施例 2 3 : 2 - (6 - (4 - (4 - (1 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) - 3 , 6 , 9 , 1 2 - テトラオキサテトラデシル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) - 2 - フェニル - N - (チアゾール - 2 - イル) アセトアミド (I - 2 0) の合成

40

【化 1 1 2】



10

20

【0 5 6 1】

化合物 I - 20 は、実施例 13 に示される化合物 I - 10 の合成と同様にして製造した。

【数 2 2】

30

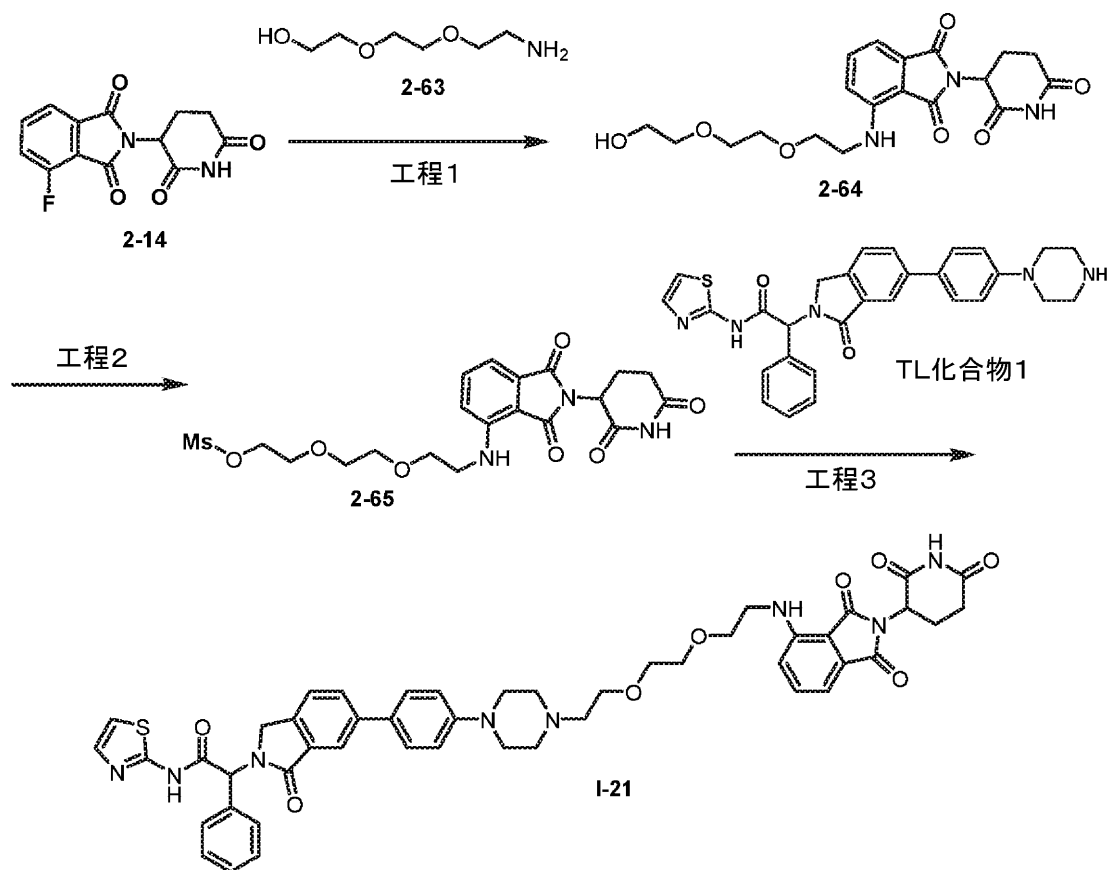
MS m/z : 985.93 $[M+1]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.70 (br s, 1H), 11.10 (s, 1H), 7.87 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 1.7, 8.1 Hz, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 4H), 7.50 - 7.37 (m, 6H), 7.28 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.04 - 6.99 (m, 3H), 6.59 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.05 (dd, J = 5.5, 12.8 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 3.63 - 3.59 (m, 2H), 3.58 - 3.49 (m, 14H), 3.46 (q, J = 5.7 Hz, 2H), 3.21 - 3.14 (m, 4H), 2.92 - 2.84 (m, 1H), 2.65 - 2.51 (m, 8H), 2.04 - 1.98 (m, 1H).

【0 5 6 2】

40

実施例 24 : 2 - (6 - (4 - (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) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) - 2 - フェニル - N - (チアゾール - 2 - イル) アセトアミド (I - 21) の合成

【化 1 1 3】



10

20

【0 5 6 3】

化合物 I - 2 1 は、実施例 1 3 に示される化合物 I - 1 0 の合成と同様にして製造した。

【数 2 3】

MS m/z : 897.95 $[M+1]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.70 (br s, 1H), 11.10 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.88 - 7.84 (m, 1H), 7.66 - 7.55 (m, 4H), 7.51 - 7.36 (m, 6H), 7.28 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 6.60 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.05 (dd, J = 5.3, 12.7 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 3.80 - 3.76 (m, 2H), 3.68 - 3.57 (m, 8H), 3.51 - 3.47 (m, 4H), 3.21 - 3.06 (m, 4H), 2.90 - 2.80 (m, 1H), 2.61 - 2.50 (m, 4H), 2.04 - 1.97 (m, 1H).

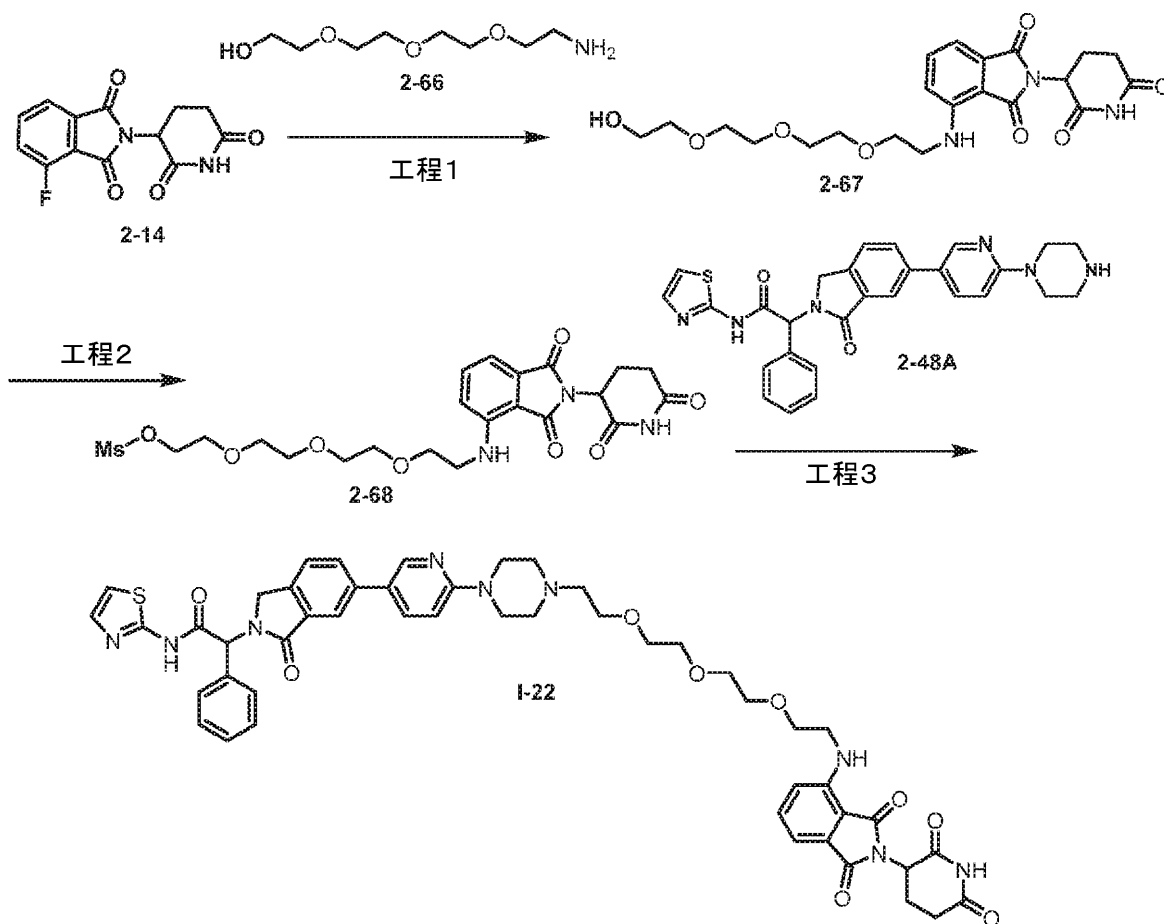
30

【0 5 6 4】

実施例 2 5 : 2 - (6 - (6 - (4 - (2 - (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) エチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) - 2 - フェニル - N - (チアゾール - 2 - イル) アセトアミド (I - 2 2) の合成

40

【化 1 1 4】



10

20

【 0 5 6 5】

化合物 I - 2 2 は、実施例 1 3 に示される化合物 I - 1 0 の合成と同様にして製造した。

【数 2 4】

30

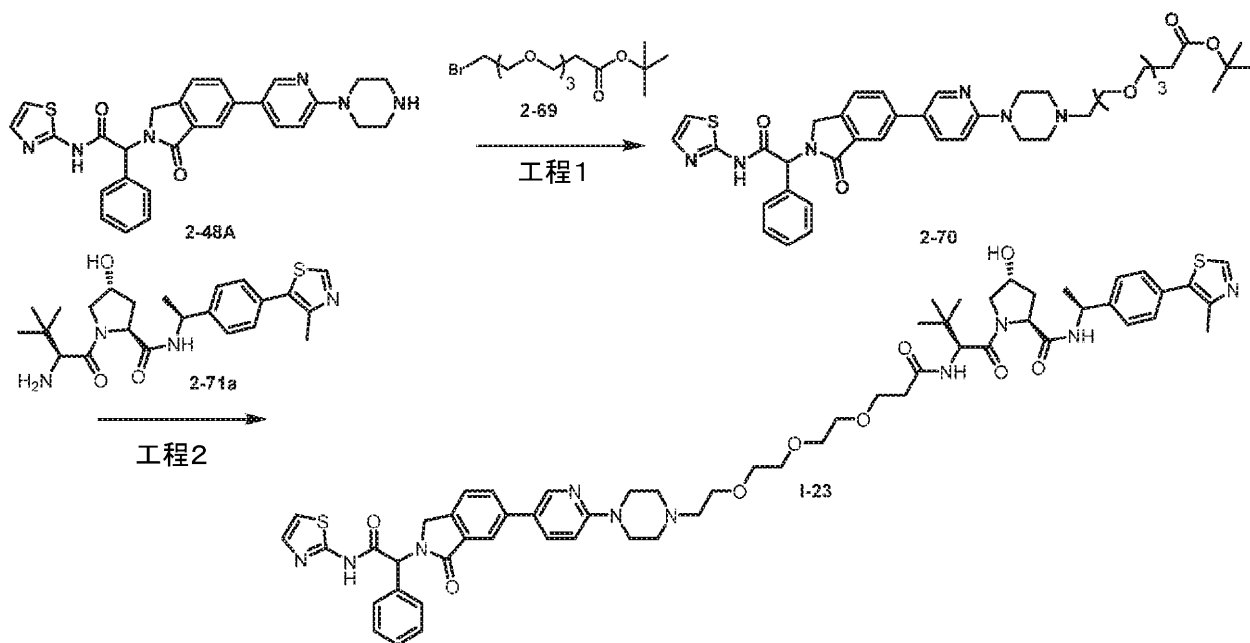
MS m/z : 942.95 $[M+1]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.70 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 8.49 (br s, 1H), 7.99 - 7.91 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 1.7, 8.1 Hz, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 2H), 7.50 - 7.37 (m, 6H), 7.28 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.92 (br s, 1H), 6.60 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.05 (dd, J = 5.3, 12.7 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 3.69 - 3.40 (m, 18H), 2.88 (ddd, J = 5.3, 13.9, 17.1 Hz, 1H), 2.66 - 2.50 (m, 8H), 2.05 - 1.98 (m, 1H).

【 0 5 6 6】

40

実施例 2 6 : (2S, 4R) - 1 - ((14S) - 14 - (tert-ブチル) - 12-オキソ-1 - (4 - (5 - (3-オキソ-2 - (2-オキソ-1-フェニル-2 - (チアゾール-2-イルアミノ) エチル) イソインドリン-5-イル) ピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) - 3, 6, 9-トリオキサ-13-アザペンタデカン-15-オイル) - 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 (I - 23) の合成

【化 1 1 5】



10

【0 5 6 7】

工程 1 : tert-ブチル 3- (2- (4- (5- (3-オキソ-2- (2-オキソ-1-フェニル-2- (チアゾール-2-イルアミノ) エチル) イソインドリン-5-イル) ピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) エトキシ) プロパノエート (2-70) :

20

DMF (1.5 mL) 中の 2-48A (204 mg、0.40 mmol) の溶液に、tert-ブチル 3- (2- (2- (2-プロモエトキシ) エトキシ) エトキシ) プロパノエート (2-69、136 mg、0.40 mmol) 及び DIEA (0.14 mL、0.80 mmol) を添加した。得られた混合物を、80℃で8時間にわたり攪拌した。室温に冷却した後に、反応混合物を EtOAc で希釈し、水で5回洗浄した。その有機層を、Na₂SO₄ を通じて乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc = 100 : 0 → 0 : 100) の後に、DCM : MeOH = 100 : 0 → 80 : 20) により精製することで、2-70 (191 mg、62%) がオフホワイト色の固体として得られた。

30

【0 5 6 8】

工程 2 : (2S, 4R) -1- ((14S) -14- (tert-ブチル) -12-オキソ-1- (4- (5- (3-オキソ-2- (2-オキソ-1-フェニル-2- (チアゾール-2-イルアミノ) エチル) イソインドリン-5-イル) ピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) -3, 6, 9-トリオキサ-13-アザペンタデカン-15-オイル) -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 (1-23)

DCM (3.5 mL) 中の 2-70 (150 mg、0.19 mmol) の溶液に、TFA (1.5 mL) を添加した。1時間にわたり攪拌した後に、反応混合物を減圧下で濃縮し、その残留物を分取 HPLC により精製することで、3- (2- (2- (2- (4- (5- (3-オキソ-2- (2-オキソ-1-フェニル-2- (チアゾール-2-イルアミノ) エチル) イソインドリン-5-イル) ピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) エトキシ) エトキシ) エトキシ) プロパン酸 (114 mg、82%) がオフホワイト色の固体として得られた。次いで、DMF (1.0 mL) 中の 2-71 (31 mg、0.07 mmol) 及び 3- (2- (2- (2- (4- (5- (3-オキソ-2- (2-オキソ-1-フェニル-2- (チアゾール-2-イルアミノ) エチル) イソインドリン-5-イル) ピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) エトキシ) エトキシ) エトキシ) プロパン酸 (63 mg、0.088 mmol) の溶液に、EDCI (20 mg、0.11 mmol)

40

50

1)、HOBt (9 mg、0.07 mmol)、及びDIEA (0.05 mL、0.28 mmol)を添加した。一晩攪拌した後に、反応混合物をDMSOで希釈し、分取HPLCにより精製することで、I-23 (34 mg、43%)がオフホワイト色の固体として得られた。

【数25】

MS m/z : 1141.74 $[M+1]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.69 (br s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.94 - 7.90 (m, 2H), 7.86 (dd, J = 1.7, 8.1 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.52 - 7.31 (m, 10H), 7.28 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.10 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.95 - 4.87 (m, 1H), 4.78 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.27 (br s, 1H), 4.00 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 3.65 - 3.42 (m, 18H), 2.58 - 2.51 (m, 7H), 2.45 (s, 3H), 2.35 (dt, J = 6.1, 14.6 Hz, 1H), 2.04 - 1.97 (m, 1H), 1.79 (ddd, J = 4.7, 8.4, 12.8 Hz, 1H), 1.37 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H).

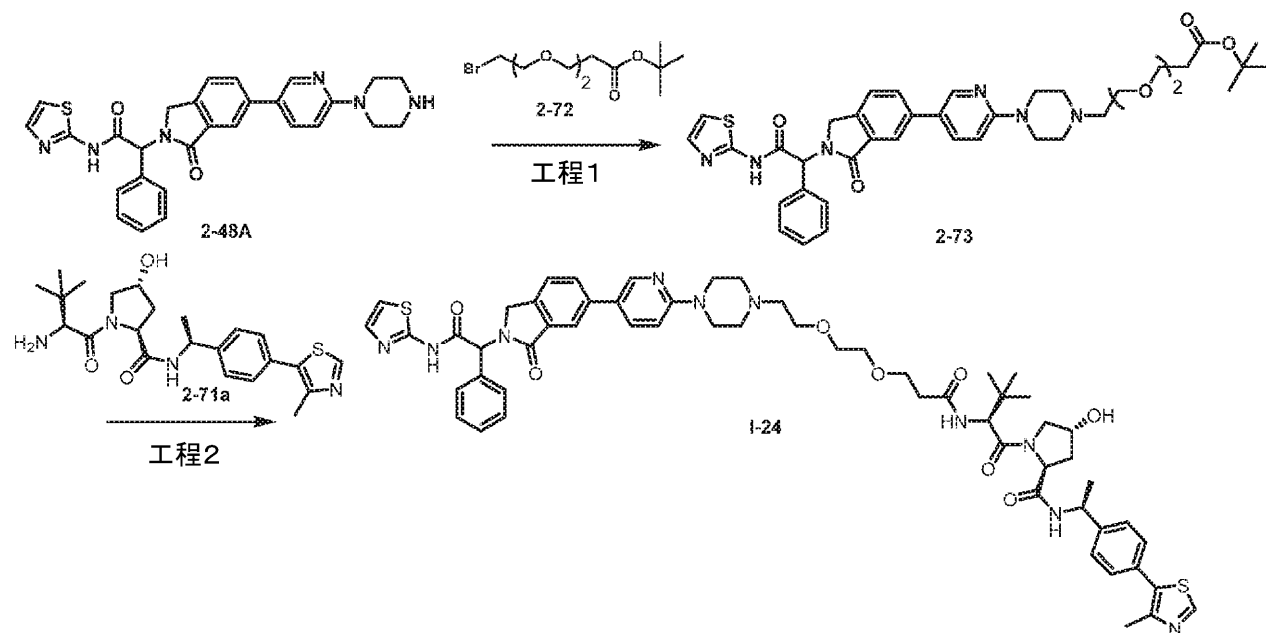
10

【0569】

実施例27: (2S, 4R)-1-((2S)-3,3-ジメチル-2-(3-(2-(2-(4-(5-(3-オキソ-2-(2-オキソ-1-フェニル-2-(チアゾール-2-イルアミノ)エチル)イソインドリン-5-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)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 (I-24) の合成

20

【化116】



30

40

【0570】

化合物I-24は、実施例26に示される化合物I-23の合成と同様にして製造した。

。

【数 2 6】

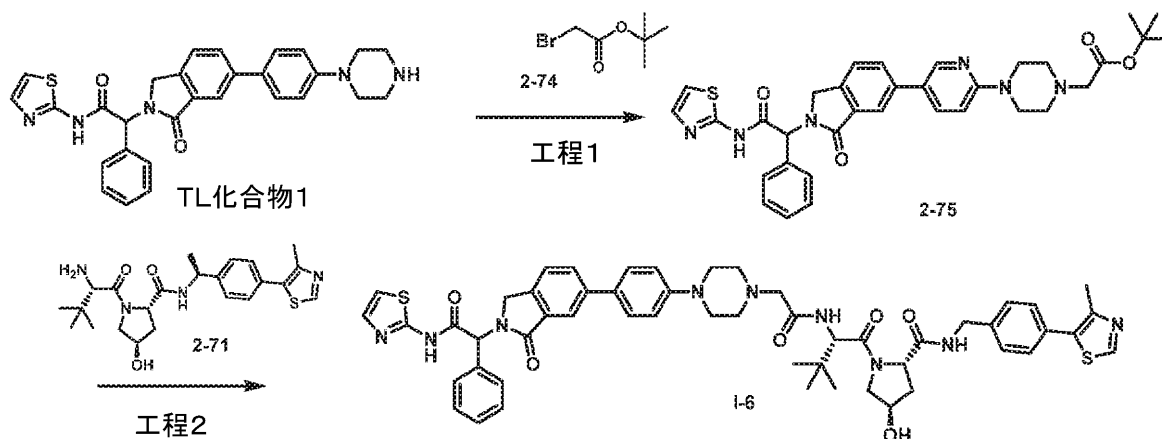
MS m/z : 1097.92 $[M+1]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.70 (br s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.94 - 7.90 (m, 2H), 7.88 - 7.84 (m, 2H), 7.61 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.51 - 7.35 (m, 10H), 7.28 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.10 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.96 - 4.88 (m, 1H), 4.78 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.28 (br s, 1H), 4.00 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 3.67 - 3.45 (m, 15H), 2.58 - 2.51 (m, 6H), 2.45 (s, 3H), 2.38 - 2.32 (m, 1H), 2.04 - 1.98 (m, 1H), 1.79 (ddd, J = 4.6, 8.2, 12.8 Hz, 1H), 1.37 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H).

10

【0 5 7 1】

実施例 28 : (2S, 4R) - 1 - ((2S) - 3, 3 - ジメチル - 2 - ((4 - ((4 - (3 - オキソ - 2 - (2 - オキソ - 1 - フェニル - 2 - (チアゾール - 2 - イルアミノ) エチル) イソインドリン - 5 - イル) フェニル) ピペラジン - 1 - イル) アセトアミド) ブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (I - 6) の代替的合成

【化 1 1 7】



20

30

【0 5 7 2】

化合物 I - 6 は、実施例 26 に示される化合物 I - 23 の合成と同様にして製造した。

【数 2 7】

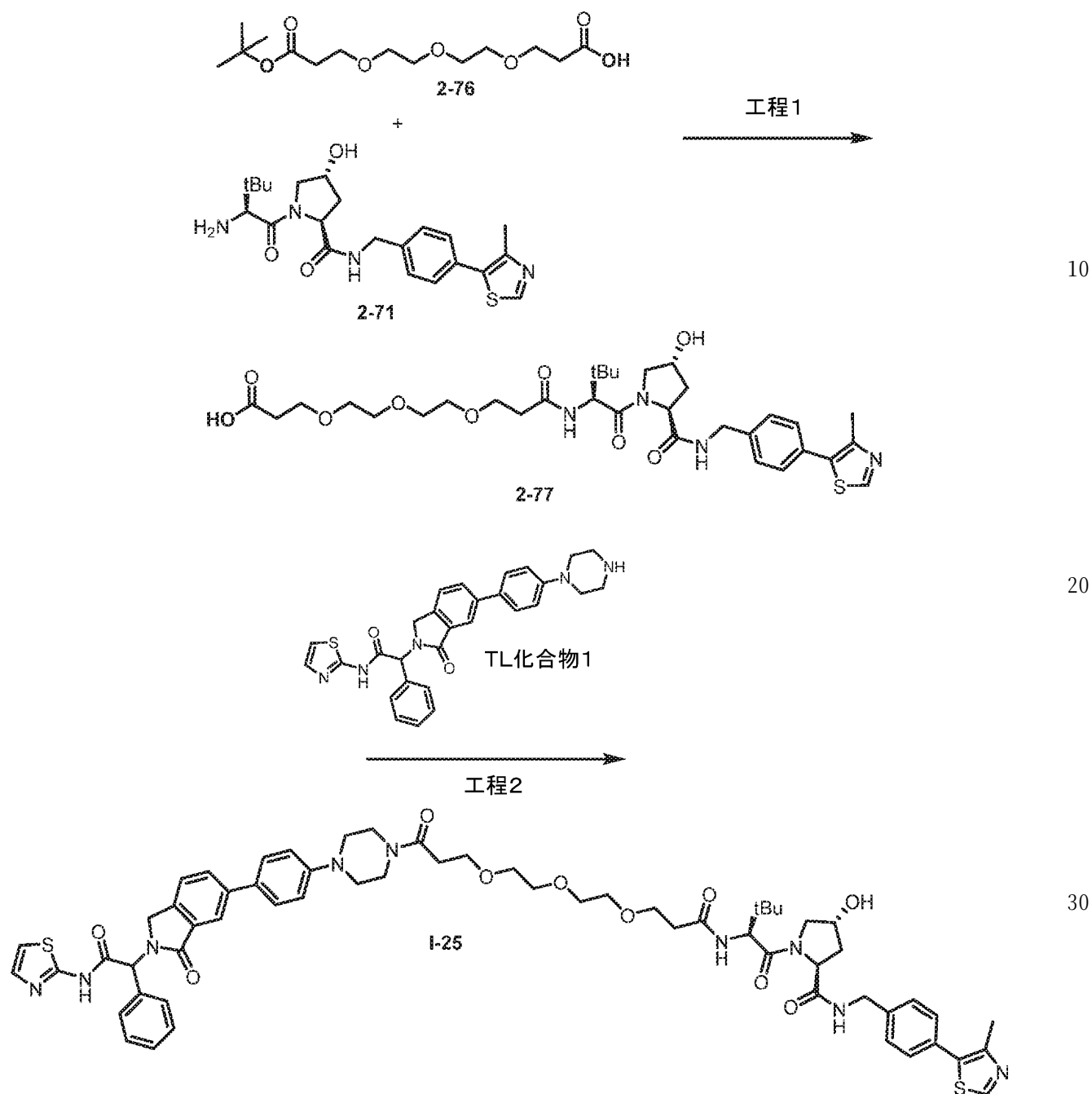
MS m/z : 980.55 $[M+1]^+$.

【0 5 7 3】

実施例 29 : (2S, 4R) - 1 - ((2S) - 2 - (tert - ブチル) - 4, 16 - ジオキソ - 16 - ((4 - (4 - (3 - オキソ - 2 - (2 - オキソ - 1 - フェニル - 2 - (チアゾール - 2 - イルアミノ) エチル) イソインドリン - 5 - イル) フェニル) ピペラジン - 1 - イル) - 7, 10, 13 - トリオキサ - 3 - アザヘキサデカノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (I - 25) の合成

40

【化 1 1 8】



【0574】

工程1： (S)-15-((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)-16, 16-ジメチル-13-オキソ-4, 7, 10-トリオキサ-14-アザヘプタデカン酸 (2-77) :

2, 2-ジメチル-4-オキソ-3, 7, 10, 13-テトラオキサヘキサデカン-16-酸 (107 mg、0.35 mmol)、2-71 (100 mg、0.23 mmol)、及び HATU (175 mg、0.46 mmol) を DMF (2.5 mL) 中に溶解させ、その混合物に DIEA (160 μ L、0.92 mmol) を添加した。30 分間にわたり攪拌した後に、反応混合物を EtOAc で希釈し、水で 5 回洗浄した。その有機層を、Na₂SO₄ を通じて乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残留物を分取 HPLC により精製することで、tert-ブチル (S)-15-((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)-16, 16-ジメチル-13-オキソ-4, 7, 10-トリオキサ

ー 1 4 - アザヘプタデカノエートがオフホワイト色の固体として得られた。

【 0 5 7 5 】

D C M (7 m L) 中の t e r t - ブチル (S) - 1 5 - ((2 S , 4 R) - 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) - 1 6 , 1 6 - ジメチル - 1 3 - オキソ - 4 , 7 , 1 0 - トリオキサ - 1 4 - アザヘプタデカノエートの溶液に、T F A (3 m L) を添加した。1 . 5 時間にわたり攪拌した後に、反応混合物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (D C M : M e O H 中 1 . 7 5 N の $NH_3 = 100 : 0 \rightarrow 80 : 20$) により精製することで、2 - 7 7 (1 0 8 m g , 7 0 %) が白色の固体として得られた。

【 0 5 7 6 】

10

工程 2 : (2 S , 4 R) - 1 - ((2 S) - 2 - (t e r t - ブチル) - 4 , 1 6 - ジオキソ - 1 6 - (4 - (4 - (3 - オキソ - 2 - (2 - オキソ - 1 - フェニル - 2 - (チアゾール - 2 - イルアミノ) エチル) イソインドリン - 5 - イル) フェニル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 , 1 0 , 1 3 - トリオキサ - 3 - アザヘキサデカノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (I - 2 5) :

D M F (1 m L) 中の T L 化合物 1 (6 1 m g , 0 . 1 2 m m o l) 及び 2 - 7 7 (5 3 m g , 0 . 0 8 m m o l) の溶液に、H A T U (6 1 m g , 0 . 1 6 m m o l) 及び D I E A (5 6 μ L , 0 . 3 2 m m o l) を添加した。一晚攪拌した後に、反応混合物を分取 H P L C により精製することで、I - 2 5 (5 0 m g , 5 2 %) が白色の固体として得られた。

20

【 数 2 8 】

MS m/z : 1154.84 [M+1]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.70 (br s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.56 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.95 - 7.81 (m, 3H), 7.65 - 7.55 (m, 3H), 7.54 - 7.31 (m, 10H), 7.28 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.33 (s, 1H), 5.12 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.46 - 4.39 (m, 2H), 4.37 - 4.32 (m, 1H), 4.21 (dd, J = 5.5, 15.6 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 3.69 - 3.53 (m, 10H), 3.51 - 3.43 (m, 8H), 3.25 - 3.20 (m, 2H), 3.19 - 3.14 (m, 2H), 2.62 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.57 - 2.53 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.39 - 2.32 (m, 1H), 2.07 - 2.00 (m, 1H), 1.90 (ddd, J = 4.3, 8.5, 12.9 Hz, 1H), 0.92 (s, 9H).

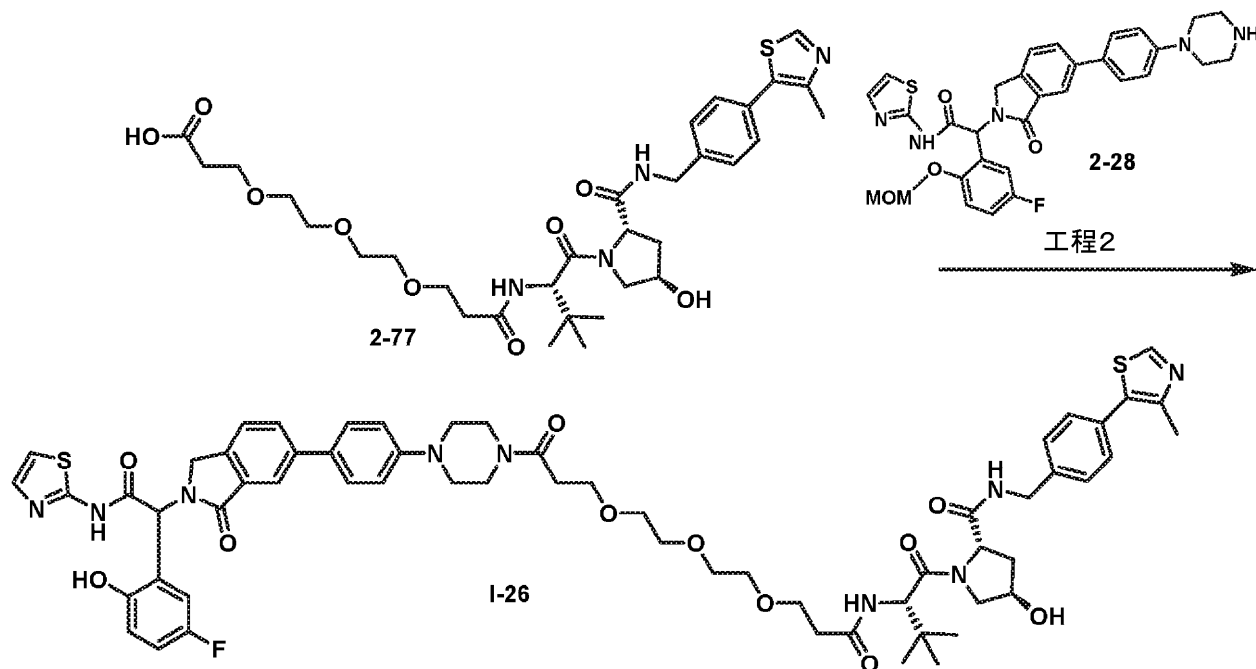
30

【 0 5 7 7 】

実施例 3 0 : (2 S , 4 R) - 1 - ((2 S) - 2 - (t e r t - ブチル) - 1 6 - (4 - (4 - (2 - (1 - (5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 2 - オキソ - 2 - (チアゾール - 2 - イルアミノ) エチル) - 3 - オキソイソインドリン - 5 - イル) フェニル) ピペラジン - 1 - イル) - 4 , 1 6 - ジオキソ - 7 , 1 0 , 1 3 - トリオキサ - 3 - アザヘキサデカノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (I - 2 6) の合成

40

【化 1 1 9】



10

【 0 5 7 8 】

20

化合物 I - 2 6 は、実施例 2 9 に示される化合物 I - 2 5 の合成と同様にして製造した。化合物 I - 2 6 の合成の工程 2 は、先に実施例 3 0 で示されている。

【数 2 9】

MS

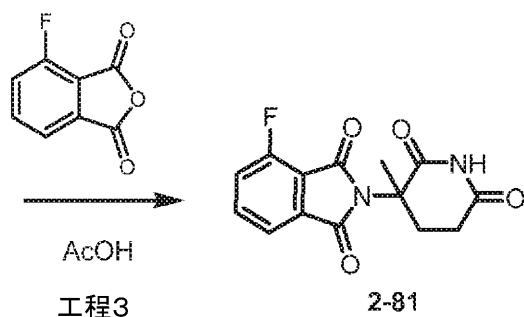
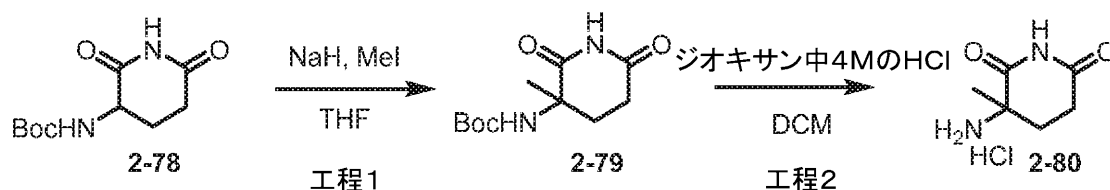
m/z : 1189.12 $[M+1]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ = 9.96 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.56 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.93 - 7.83 (m, 3H), 7.65 - 7.57 (m, 3H), 7.49 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 4H), 7.27 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 1H), 7.05 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.91 (dd, J = 8.7, 4.7 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.12 (br s, 1H), 4.63 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.47 - 4.39 (m, 2H), 4.35 (br s, 1H), 4.21 (dd, J = 15.7, 5.3 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.73 - 3.53 (m, 10H), 3.53 - 3.40 (m, 8H), 3.23 (br s, 2H), 3.17 (br s, 2H), 2.62 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.57 - 2.53 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.39 - 2.29 (m, 1H), 2.08 - 1.98 (m, 1H), 1.96 - 1.83 (m, 1H), 0.93 (s, 9H).

30

【 0 5 7 9 】

実施例 3 1 . 4 - フルオロ - 2 - (3 - メチル - 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 (2 - 8 1) の合成

【化 1 2 0】



10

【0 5 8 0】

工程 1 : tert-ブチル (3-メチル-2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) カルバメート (2-79) :

20

THF (15 mL) 中の tert-ブチル (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) カルバメート (2-78、1.0 g、4.38 mmol) の溶液に、NaH (263 mg、6.57 mmol) を 0℃ で添加した。室温で 20 分間にわたり攪拌した後に、その反応混合物にヨードメタン (327 μL、5.26 mmol) を添加した。2 時間にわたり攪拌した後に、該混合物を EtOAc で希釈し、水でクエンチした。有機層を回収し、水層を EtOAc で洗浄した。合わせた有機層を、Na₂SO₄ を通じて乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗製化合物 2-79 を、更なる精製を行わずに後続工程に持ち越した。

【0 5 8 1】

工程 2 : 3-アミノ-3-メチルピペリジン-2, 6-ジオン HCl 塩 (2-80) :

30

化合物 2-79 をジオキサン中に溶解させ、得られた溶液にジオキサン中 4 M の HCl を添加した。2 時間にわたり攪拌した後に、反応混合物を減圧下で濃縮することで、粗生成物が得られ、その粗生成物を、更なる精製を行わずに後続工程に持ち越した。

【0 5 8 2】

工程 3 : 4-フルオロ-2-(3-メチル-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 (2-81) :

化合物 2-80 及び 4-フルオロイソベンゾフラン-1, 3-ジオンを酢酸中に溶解させた。得られた混合物を 100℃ で一晩にわたり攪拌し、その反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を DCM 中に再溶解させ、飽和 NaHCO₃ で塩基性化した。水層を DCM で 3 回洗浄した。合わせた有機層を、Na₂SO₄ を通じて乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製することで、化合物 2-81 (432 mg、34%、3 工程) が白色の固体として得られた。

40

【数 3 0】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ = 10.97 (s, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 1H), 7.69 - 7.59 (m, 1H), 2.69 - 2.45 (m, 3H), 2.04 - 1.95 (m, 1H).

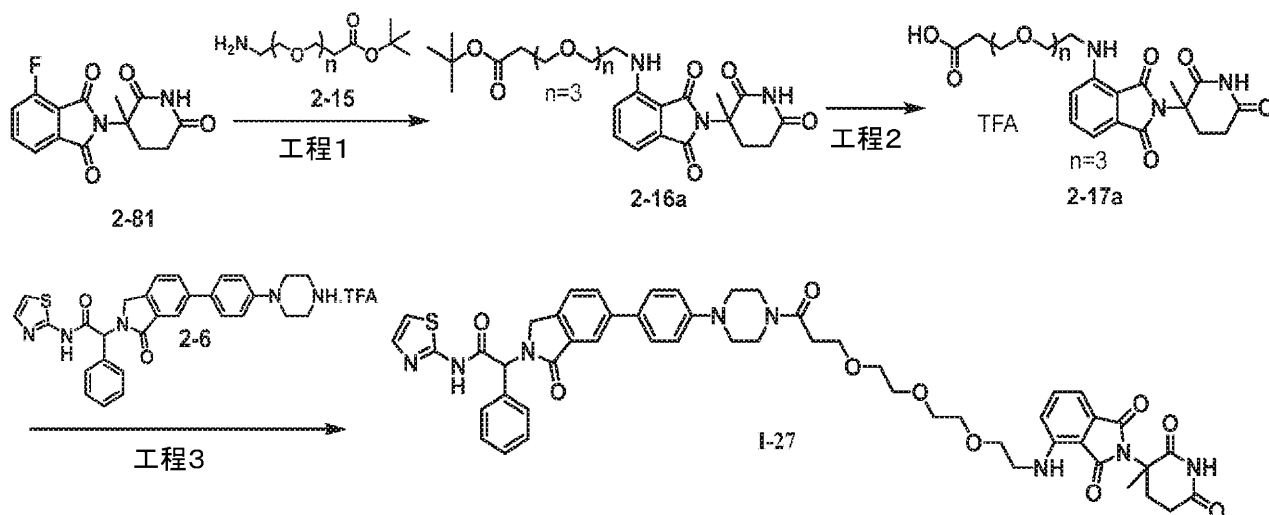
【0 5 8 3】

実施例 32. 2-(6-(4-(4-(3-(2-(2-(2-(2-(3-メチル-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-

50

イル) アミノ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) プロパノイル) ピペラジン-1-イル)
フェニル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-2-フェニル-N-(チアゾール
-2-イル) アセトアミド (I-27) の合成

【化 1 2 1】



10

【 0 5 8 4 】

化合物 I - 27 は、実施例 3 に示される化合物 I - 1 の合成に従って製造した。

【数 3 1】

MS m/z : 983.48 [M+1]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.70 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 7.91 - 7.82 (m, 2H), 7.67 - 7.57 (m, 3H), 7.55 - 7.41 (m, 5H), 7.39 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.60 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.77 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 3.69 - 3.55 (m, 8H), 3.55 - 3.47 (m, 6H), 3.44 - 3.39 (m, 2H), 3.22 (br s, 2H), 3.16 (br s, 2H), 2.74 - 2.45 (m, 7H), 2.06 - 1.95 (m, 1H), 1.87 (s, 3H).

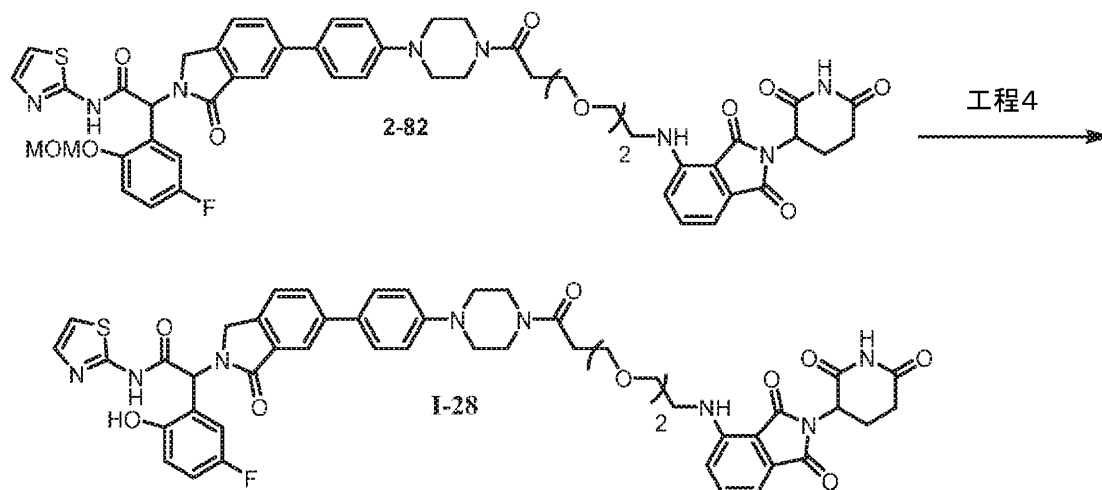
30

【 0 5 8 5 】

実施例 33. 2-(6-(4-(4-(3-(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)プロパノイル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-2-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド (I-28) の合成

40

【化 1 2 2】



10

【 0 5 8 6】

化合物 I - 2 8 は、実施例 9 に示される化合物 I - 3 の合成と同様にして製造した。化合物 I - 2 8 の合成の工程 4 は、先に実施例 3 3 で示されている。

【数 3 2】

MS m/z :

20

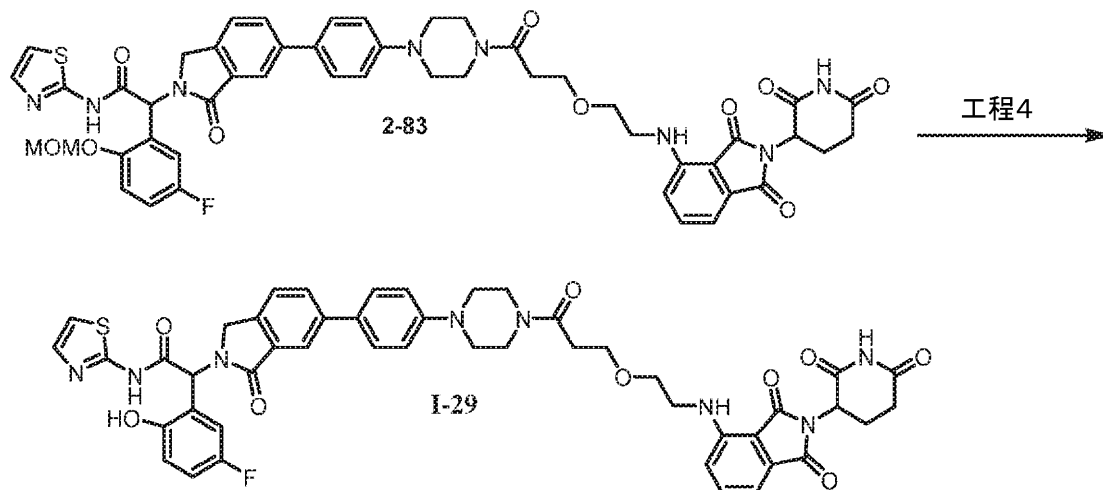
959.43 [M+1]⁺; ¹H NMR 500 MHz (DMSO-d₆) δ 11.10 (s, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 2H), 7.63 - 7.54 (m, 4H), 7.38 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 4H), 6.89 - 6.82 (m, 2H), 6.60 (br t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.05 (dd, *J* = 12.6, 5.2 Hz, 1H), 4.80 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 3.68 - 3.40 (m, 10H), 3.22 - 3.12 (m, 4H), 2.92 - 2.82 (m, 1H), 2.65 - 2.50 (m, 4H), 2.06 - 1.97 (m, 1H).

30

【 0 5 8 7】

実施例 3 4 . 2 - (6 - (4 - (4 - (3 - (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) プロパノイル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) - 2 - (5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - N - (チアゾール - 2 - イル) アセトアミド (I - 2 9) の合成

【化 1 2 3】



10

【 0 5 8 8】

化合物 I - 29 は、実施例 9 に示される化合物 I - 3 の合成に従って製造した。化合物 I - 29 の合成の工程 4 は、先に実施例 3 4 で示されている。

【数 3 3】

MS m/z : 915.45

20

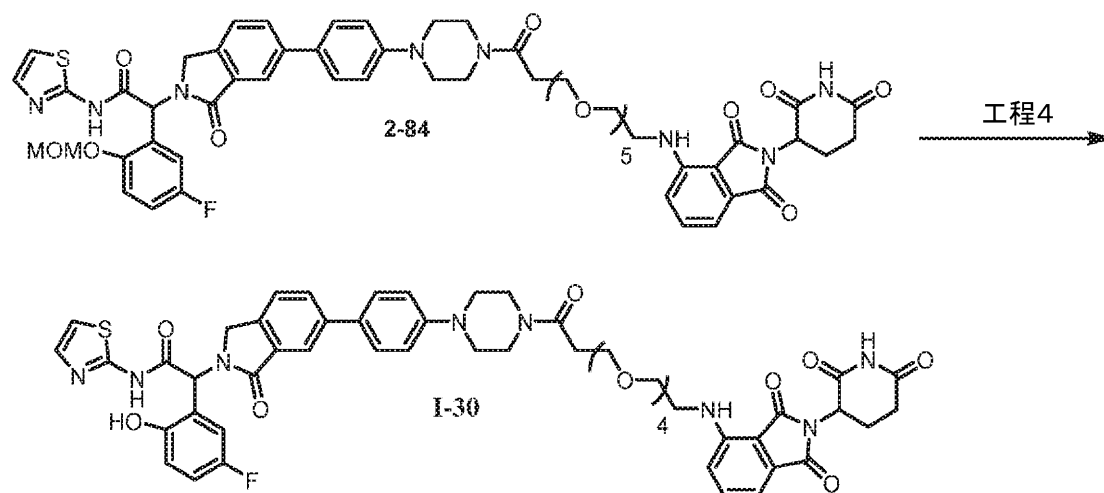
$[M+1]^+$; ^1H NMR 500 MHz (DMSO- d_6) δ 11.10 (bs, 1H), 7.83 (bs, 2H) 7.64 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.69 - 7.53 (m, 3H), 7.23 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.05 - 6.97 (m, 3H), 6.94 - 6.88 (m, 1H), 6.85 - 6.80 (m, 1H), 6.79 - 6.72 (m, 2H), 6.58 (br t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.12 - 5.00 (m, 2H), 4.54 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 3.71 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.65 - 3.57 (m, 6H), 3.49 - 3.43 (m, 4H), 2.92 - 2.82 (m, 1H), 2.64 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.60 - 2.50 (m, 2H), 2.05 - 1.96 (m, 1H).

30

【 0 5 8 9】

実施例 3 5. 2 - (6 - (4 - (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) - 3, 6, 9, 12 - テトラオキサペンタデカン - 15 - オイル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) - 2 - (5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - N - (チアゾール - 2 - イル) アセトアミド (I - 30) の合成

【化 1 2 4】



10

【 0 5 9 0】

化合物 I-30 は、実施例 9 に示される化合物 I-3 の合成に従って製造した。化合物 I-30 の合成の工程 4 は、先に実施例 35 で示されている。

【数 3 4】

MS m/z : 1047.45

20

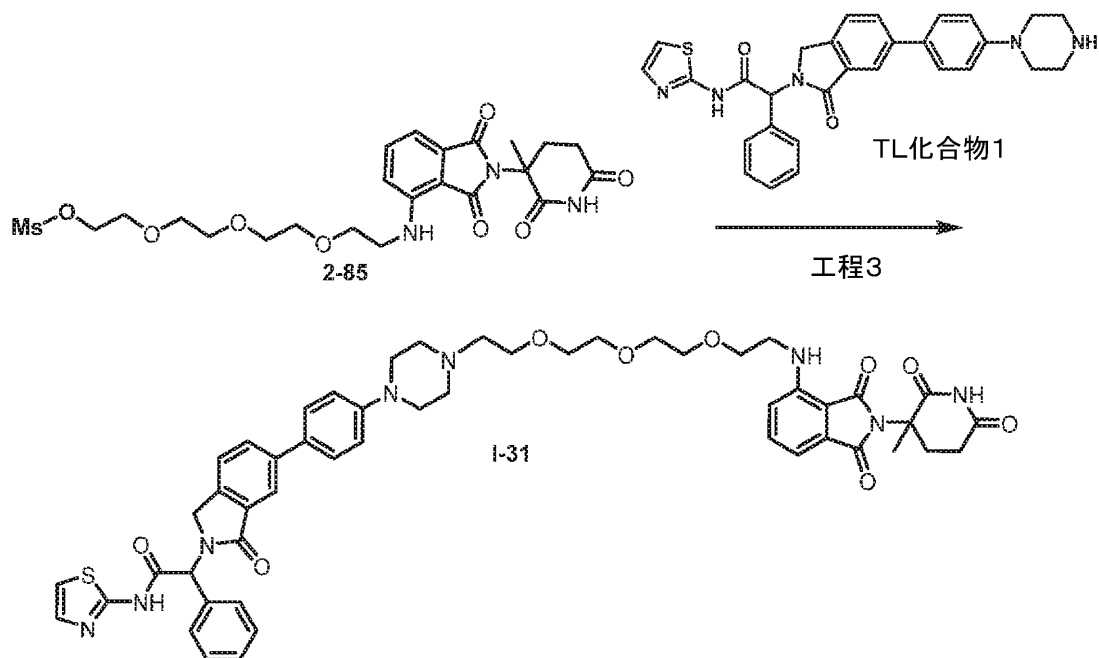
$[M+1]^+$; ^1H NMR 500 MHz (DMSO- d_6) δ 12.61 (bs, 1H), 11.09 (s, 1H), 10.02 (bs, 1H), 7.88 - 7.87 (m, 1H), 7.86 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.62 - 7.54 (m, 2H), 7.49 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.17 - 7.08 (m, 4H), 7.03 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 9.2, 4.9$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J = 9.2, 3.7$ Hz, 1H), 6.59 (br, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.05 (dd, $J = 12.8, 5.5$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 3.68 - 3.42 (m, 22H), 3.28 - 3.17 (m, 4H), 2.92 - 2.83 (m, 1H), 2.65 - 2.50 (m, 4H), 2.34 - 2.27 (m, 2H), 2.05 - 1.98 (m, 1H).

30

【 0 5 9 1】

実施例 36. 2-(6-(4-(4-(2-(2-(2-(2-(2-(3-メチル-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)ピペラジン-1-イル)フェニル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-2-フェニル-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド (I-31) の合成

【化 1 2 5】



10

【0 5 9 2】

20

化合物 I-31 は、実施例 21 に示される化合物 I-18 の合成に従って製造した。化合物 I-31 の合成の工程 3 は、先に実施例 36 で示されている。

【数 3 5】

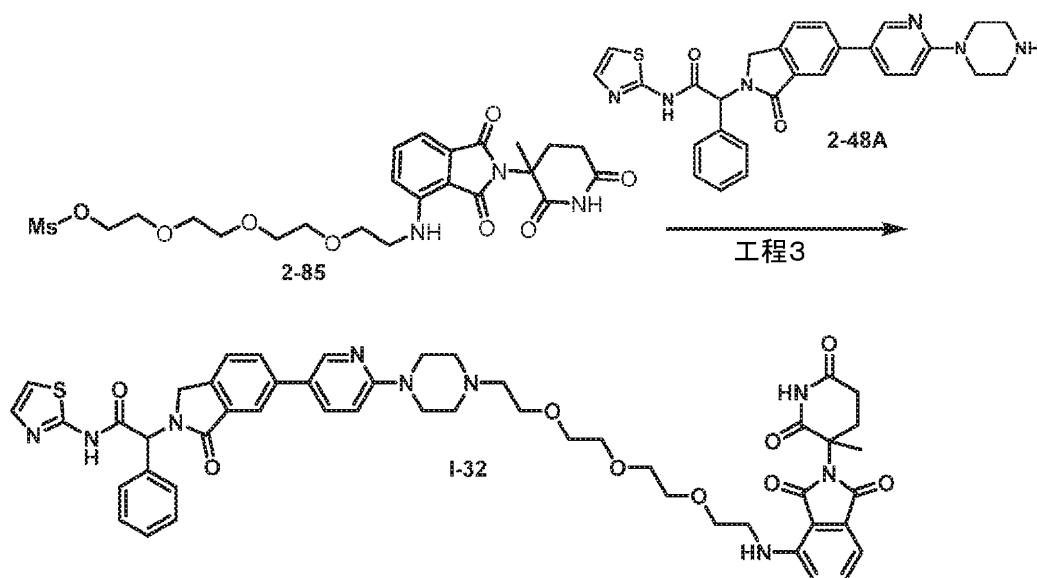
MS m/z : 955.59 $[M+1]^+$.

【0 5 9 3】

実施例 37. 2-(6-(6-(4-(2-(2-(2-(2-(2-(3-メチル-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)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-2-フェニル-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド (I-32) の合成

30

【化 1 2 6】



40

【0 5 9 4】

化合物 I-32 は、実施例 25 に示される化合物 I-22 の合成に従って製造した。化合物 I-32 の合成の工程 3 は、先に実施例 37 で示されている。

50

【数 3 6】

MS m/z :

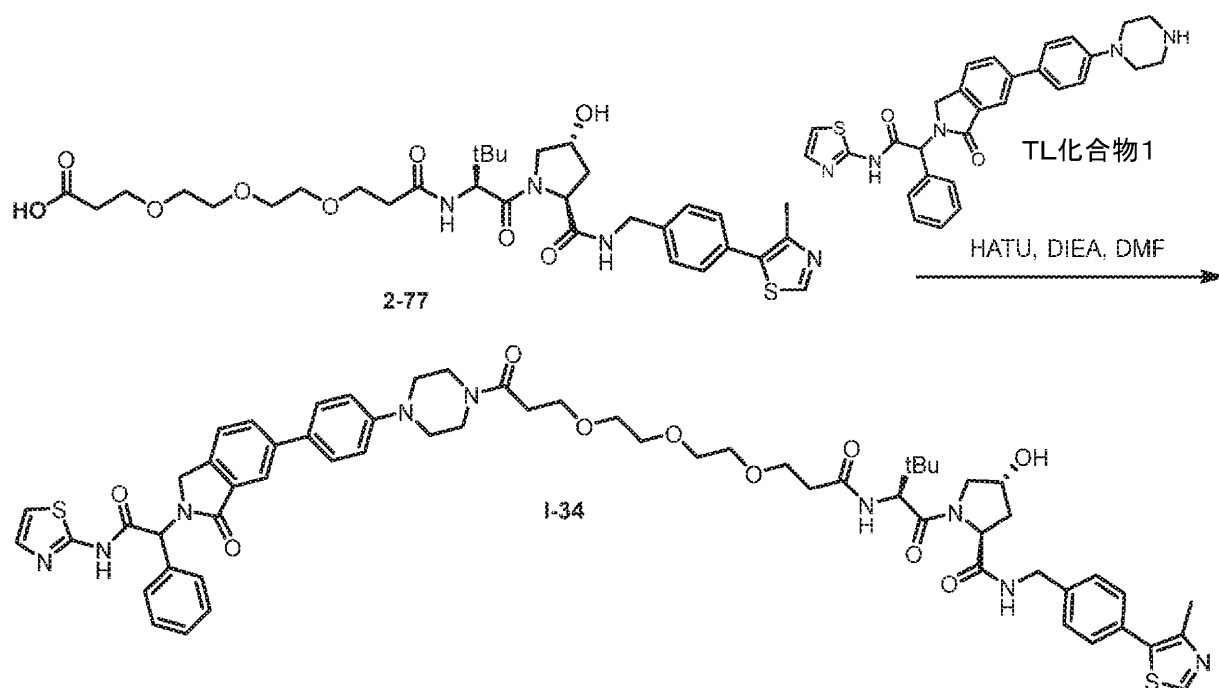
956.61 [M+1]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.70 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.97 - 7.88 (m, 2H), 7.86 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.4, 7.2 Hz, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 4H), 7.41 - 7.36 (m, 2H), 7.28 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.93 - 6.88 (m, 1H), 6.62 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.78 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 3.62 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.60 - 3.47 (m, 16H), 3.47 - 3.40 (m, 2H), 2.75 - 2.43 (m, 7H), 2.04 - 1.96 (m, 1H), 1.87 (s, 3H).

10

【 0 5 9 5】

実施例 38. (2S, 4R) - 1 - ((2S) - 2 - (tert-ブチル) - 4, 16-ジオキソ-16 - (4 - (4 - (3-オキソ-2 - (2-オキソ-1-フェニル-2 - (チアゾール-2-イルアミノ) エチル) イソインドリン-5-イル) フェニル) ピペラジン-1-イル) - 7, 10, 13-トリオキサ-3-アザヘキサデカノイル) - 4-ヒドロキシ-N - (4 - (4-メチルチアゾール-5-イル) ベンジル) ピロリジン-2-カルボキサミド (I-34) の合成

【化 1 2 7】



20

30

【 0 5 9 6】

DMF (1 mL) 中の TL 化合物 1 (61 mg、0.12 mmol) 及び 2-77 (53 mg、0.08 mmol) の溶液に、HATU (61 mg、0.16 mmol) 及び DIEA (56 μL、0.32 mmol) を添加した。一晩攪拌した後、反応混合物を分取 HPLC により精製することで、I-34 (50 mg、52%) が白色の固体として得られた。

40

【数 3 7】

MS m/z : 1154.84 $[M+1]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.70 (br s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.56 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.95 - 7.81 (m, 3H), 7.65 - 7.55 (m, 3H), 7.54 - 7.31 (m, 10H), 7.28 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.33 (s, 1H), 5.12 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.46 - 4.39 (m, 2H), 4.37 - 4.32 (m, 1H), 4.21 (dd, J = 5.5, 15.6 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 3.69 - 3.53 (m, 10H), 3.51 - 3.43 (m, 8H), 3.25 - 3.20 (m, 2H), 3.19 - 3.14 (m, 2H), 2.62 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.57 - 2.53 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.39 - 2.32 (m, 1H), 2.07 - 2.00 (m, 1H), 1.90 (ddd, J = 4.3, 8.5, 12.9 Hz, 1H), 0.92 (s, 9H).

10

【0 5 9 7】

実施例 3 9. E G F R タンパク質の発現及び精製

ヒト E G F R の残基 6 9 6 から残基 1 0 2 2 にまたがる構築物（野生型の配列、並びに L 8 5 8 R、L 8 5 8 R / T 7 9 0 M、T 7 9 0 M、及び T 7 9 0 M / V 9 4 8 R 突然変異体の配列を含む）を、G S T 融合の方式において、S f 9 昆虫細胞における発現のために p T r i E X システム（Novagen 社）を使用して、実質的に記載されるように製造した（Yun, C. H. et al. The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP. Proc Natl Acad Sci U S A 105, 2070-2075 (2008)、Yun, C. H. et al. Structures of lung cancer-derived EGFR mutants and inhibitor complexes: mechanism of activation and insights into differential inhibitor sensitivity. Cancer Cell 11, 217-227 (2007)）。E G F R キナーゼタンパク質を、確立された手順に従って、グルタチオン親和性クロマトグラフィーに続いて、T E V 又はトロンビンによる開裂後にサイズ排除クロマトグラフィーを行うことで、G S T の融合相手を除去することにより精製した（Yun, C. H. et al. Proc Natl Acad Sci U S A 105, 2070-2075 (2008)、Yun, C. H. et al. Cancer Cell 11, 217-227 (2007)）。

20

【0 5 9 8】

実施例 4 0. H 1 9 7 5、H 3 2 5 5、及び H a C a T の標的調節アッセイ
組織培養

30

1 0 0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のペニシリン／ストレプトマイシンを補った 1 0 % の F B S / R P M I （Hyclone 社の番号 S H 3 0 2 3 6 . 0 1）中で細胞を維持した。該細胞を、0 . 2 5 % のトリプシン／E D T A （Hyclone 社の番号 S H 3 0 0 4 2 . 1）を用いて回収し、5 % の F B S / R P M I （ペニシリン／ストレプトマイシン）中に再懸濁し、透明底を有する 3 8 4 ウェルの黒色のプレート（Greiner 社の番号 7 8 9 0 6 8 G）において各ウェル当たり 5 0 μL の培地中で 7 5 0 0 個の細胞でプレーティングした。該細胞を、3 7 $^{\circ}\text{C}$ で 5 % CO_2 の加湿組織培養インキュベーター中で一晩インキュベートした。1 2 点連続希釈された試験化合物を、5 0 n L のピンヘッド装置（Perkin Elmer 社）の使用により上記の細胞を収容するプレートに移し、該細胞を上記インキュベーター中に戻して 3 時間置いた。

40

【0 5 9 9】

リン酸化 E G F R （Y 1 1 7 3）の標的調節アッセイ

H a C a T 細胞を、1 0 n g / m L の E G F （Peprotech 社の番号 A F - 1 0 0 - 1 5）により室温で 5 分間にわたり刺激した。構成的に活性化される E G F R 突然変異細胞系統（H 1 9 7 5 及び H 3 2 5 5）は、E G F で刺激しなかった。B i o - T e k E L x 4 0 5 S e l e c t （商標）プレートウォッシャーを使用して、培地を 2 0 μL にまで減らした。プロテアーゼ及びホスファターゼインヒビターを含有する 2 0 μL の 2 $\times$ 溶解バッファー（2 % の T r i t o n X - 1 0 0、4 0 m M の T r i s (p H 7 . 5)、2 m M の E D T A、2 m M の E G T A、3 0 0 m M の N a C l、2 $\times$ c O m p l e t e i

50

ンヒビターカクテル (Roche社の番号 11 697 498 001)、2×ホスファターゼインヒビターカクテルセット I I 及びセット I I I (Sigma社の番号 P5726 及び番号 P0044)) で細胞を溶解させた。該プレートを、20分間にわたり振盪させた。各ウェルからの 25 μ L のアリコート、分析のために準備された ELISA プレートに移した。

【0600】

化合物 (例えば、本出願の化合物) の標的調節に対する EGF 前処理の効果を研究する実験のために、H1975細胞を回収し、0.5%の FBS/RPMI (ペニシリン/ストレプトマイシン) 中にプレーティングした。翌日に、細胞を 1mL 当たり 10ng の EGF を有する又は有さない 0.5%の FBS/RPMI 培地で5分間にわたり前処理した。化合物 (すなわち、本出願の化合物) を添加し、上記のようにアッセイを実施した。

10

【0601】

リン酸化 EGF R (Y1173) の ELISA

一体型の白色 384 ウェル高結合 ELISA プレート (Greiner社の番号 781074) を、50mM の炭酸/重炭酸 (pH 9.5) バッファー中で 5 μ g/mL のヤギ抗 EGF R 捕捉抗体により一晩コーティングした。プレートを PBS 中 1% の BSA (Sigma社の番号 A7030) にて室温で1時間にわたりブロッキングし、Bio-Tek ELx405 Select (商標) を用いて4サイクルの1ウェル当たり 100 μ L の TBS-T (20mM の Tris、137mM の NaCl、0.05% の Tween-20) を使用して洗浄を実施した。溶解された細胞の 25 μ L のアリコートを ELISA プレートの各ウェルに加え、軽く振盪させながら 4°C で一晩インキュベートした。1000:1 での、0.2% の BSA/TBS-T 中の抗リン酸化 EGF R を添加し、室温で2時間にわたりインキュベートした。洗浄後に、2000:1 での、0.2% の BSA/TBS-T 中の抗ウサギ HRP を添加し、室温で1時間にわたりインキュベートした。化学発光検出を、SuperSignal ELISA Pico 基質を用いて実施した。シグナルは、EnVision プレートリーダーにおいて内蔵された UltraLUM 装置を用いて読み取った。

20

【0602】

実施例 41. ウェスタンブロッティング

細胞溶解物を、Coomassie Plus (商標) タンパク質アッセイ試薬 (ThermoScientific社の番号 1856210) により測定してタンパク質含量について等しくし、それらを、MOPS 泳動バッファーを有する 4%~12% の NuPAGE Bis-T Tris ゲルへと DTT を補った LDS サンプルバッファーを用いてロードした。ゲルのタンパク質を、iBlot (商標) ゲルトランスファー装置を用いて PVDF メンブレンへとトランスファーした。1×カゼインでブロッキングされたメンブレンを、転倒型回転器において一次抗体を用いて 4°C で一晩プロービングした。メンブレンを TBS-T で洗浄し、HRP 結合二次抗体を室温で1時間にわたり加えた。洗浄後に、HRP を Luminata (商標) Forte Western HRP 基質試薬を使用して検出し、Bio-Rad VersaDoc イメージャで記録した。

30

【0603】

EGFR タンパク質分解は、T790M/L858R 突然変異体 Ba/F3 細胞系統を本出願の化合物により用量依存的に8時間にわたり、又は 1 μ g/mL のセツキシマブと組み合わせて処理した後にウェスタンブロッティングにより評価した。それらの結果は、図3に示されている。

40

【0604】

実施例 42. 増殖アッセイ

H1975細胞系統、H3255細胞系統、及び HaCaT 細胞系統を、一体型の白色 384 ウェルプレート (Greiner社) において 10% の FBS/RPMI P/S 培地中で1ウェル当たり 500 個の細胞でプレーティングした。ピンツールを使用して、50 nL の本出願の化合物の連続希釈物をそれらの細胞に移した。3日後に、細胞生存度を、

50

C e l l T i t e r - G l o (Promega社) により製造元の使用説明書に従って測定した。発光読取り値を、0.1%のDMSOで処理された細胞及び空のウェルに対して正規化した。データを、非線形回帰曲線の当てはめにより解析し、EC₅₀値を報告した。EGFRのT790M/L858R細胞系統の、本出願の例示的化合物とセツキシマブとの組み合わせ(%セツキシマブ、1.0 μMの薬物濃度とともに1.0 μg/mLのセツキシマブ)についての阻害データは、以下の表2に見出すことができる。

【0605】

Ba/F3細胞増殖モデル

EGFR突然変異体L858R、欠失E746_A750、L858R/T790M、欠失E746_A750/T790M、L858R/T790M/C797S、及び欠失/T790M/C797SのBa/F3細胞は以前に記載されている(Zhou, W., Ercan, D., Chen, L., Yun, C.H., Li, D., Capelletti, M., Cortot, A.B., Chirieac, L., Iacob, R.E., Padera, R., et al. "Novel mutant-selective EGFR kinase inhibitors against EGFR T790M," Nature 462, (2009), 1070-1074)。全ての細胞系統を、10%のFBS、100単位/mLのペニシリン、100単位/mLのストレプトマイシン、及び2 mMのグルタミンを補ったRPMI 1640 (Cellgro; Mediatech Inc.社、カリフォルニア州、ハーダン) 中で維持した。L858R細胞を、5%のFBS、100単位/mLのペニシリン、100単位/mLのストレプトマイシン、及び2 mMのグルタミンを補ったACL-4培地 (Invitrogen社、カリフォルニア州、カールスバッド) 中で維持した。EGFRのI941R突然変異を、部位特異的突然変異誘発を介してQuick Change 部位特異的突然変異誘発キット (Stratagene社; カリフォルニア州、ラホヤ) を使用して製造元の使用説明書に従って導入した。全ての構築物を、DNAシーケンシングにより確認した。

【0606】

構築物を、レトロウイルスベクターJP1540中にBD Creator (商標) システム (BD Biosciences社) を使用してシャトルした。Ba/F3細胞を、レトロウイルスを用いて以前に記載された標準的プロトコルに従って感染させた(Zhou et al, Nature 2009)。安定的なクローンは、ピューロマイシン (2 μg/mL) 中での選択により得られた。

【0607】

増殖及び増殖の阻止は、MTSアッセイにより評価し、以前に確立された方法に従って実施した(Zhou et al., Nature 2009)。MTSアッセイは、MTSが細胞により、細胞培養培地中に可溶性であるとともに分光測光的に検出することができるホルマザン産物へと生体内還元させることに基づく、生細胞の数を測定するための比色法である。種々のEGFR遺伝子型のBa/F3細胞を72時間にわたり処理し、実験につき使用された細胞の数は、実験的に以前に確立されたように測定した(Zhou et al., Nature 2009)。全ての実験点を6個のウェル中で準備し、全ての実験は少なくとも3回繰り返した。そのデータを、Windows用のGraphPad Prismバージョン5.0 (GraphPad Software社; www.graphpad.com) を使用してグラフィック表示した。曲線をシグモイド用量反応による非線形回帰モデルを使用して当てはめた。

【0608】

実施例43. マウス効能研究

EGFR-TL (T790M/L858R) マウス及びEGFR-TD (エキソン19欠失-T790M) マウスを、以前に記載されるように作製した(Li, D., Shimamura, T., Ji, H., Chen, L., Haringsma, H.J., McNamara, K., Liang, M.C., Perera, S.A., Zaghlul, S., Borgman, C.L., et al., "Bronchial and peripheral murine lung carcinomas induced by T790M-L858R mutant EGFR respond to HKI-272 and rapamycin combination therapy," Cancer Cell 12, (2007), 81-93, Zhou et al., Nature 2009)。EGFR-L858R; T790M; C797S (「TLCS」) 突然変異体マウスのコホートを、以下のように簡単に樹立した: 全長のHuTLCsのcDNAを、QuickCha

n g e 部位特異的突然変異誘発キット (Agilent Technologies社) を使用する部位特異的突然変異誘発により作製し、更にDNAシーケンシングにより確かめた。配列が確かめられたターゲティングベクターを、FLPeレコンビナーゼプラスミドと一緒にv6.5 C57BL/6J (雌) × 129/sv (雄) の胚性幹細胞 (Open Biosystems社) 中に、他の文献の記述に従い同時エレクトロポレーションした (Beard, C., Hochedlinger, K., Plath, K., Wutz, A., and Jaenisch, R., "Efficient method to generate single-copy transgenic mice by site-specific integration in embryonic stem cells," *Genesis* 44, (2006), 23-28)。得られたハイグロマイシン耐性の胚性幹細胞クローンを、導入遺伝子組み込みについてPCRにより評価した。次いで、導入遺伝子陽性の胚性幹細胞クローンをC57BL/6胚盤胞中に注入し、得られたキメラをBALB/c野生型マウスと交配することで、TLC S導入遺伝子の生殖細胞系伝達を調べた。TLマウス、TDマウス、及びTLC Sマウスの子孫を、テイルDNAのPCRにより遺伝子型判定した。

10

【0609】

TLマウス及びTDマウスに6週齢の時点でドキシサイクリン食餌を与えることで、それぞれEGFRのTL又はTDの発現を誘導した。TLC Sマウスには6週齢の時点でAd-Cre (アイオワ大学のviral vector core) を鼻内に点鼻して、loxP部位を切り出すことで、EGFRのTLC S発現を活性化した。

【0610】

実験動物の全てのケアは、ハーバード大学医学大学院/ダナ・ファーマー癌研究所 (DFCI) の動物実験委員会 (IACUC) のガイドラインに従った。全てのマウスは、DFCIの動物施設において無菌環境で飼育し、実験動物福祉部門により規定されたGood Animal Practiceに厳格に従って取り扱った。

20

【0611】

実施例44. in vivo処置及びMRI腫瘍容積定量

TLマウス、TDマウス、及びTLC Sマウスを、MRIにより監視することで肺腫瘍量を定量してから、様々な処置研究コホートに割り当てた。全ての処置マウスは、等しい量の初期腫瘍量を有していた。本出願の化合物を10%のNMP (10%の1-メチル-2-ピロリドン: 90%のPEG-300) 中に溶解させ、強制経口投与により毎日60 mg/kgで投与した。セツキシマブを、腹腔内注射により1 mg/マウスで3日毎に投与した。MRI評価は、処置の間に2週間毎に繰り返した。上記動物を、緩和促進を伴う高速取得のシーケンス (TR = 2000 ms、TE効果 = 25 ms) により冠状面及び軸平面にて1 mmスライス厚で呼吸数とゲーティングして撮像した。MRIスキニングのための詳細な手順は、以前に記載されている (Li et al., 2007)。腫瘍量容積は、三次元スライサーソフトウェアを使用して定量した。

30

【0612】

実施例45. 二官能性化合物は、T790M/L858Rで形質転換されたBa/F3細胞に対して有効である

表1の化合物を、T790M/L858Rで形質転換されたBa/F3細胞に対して1 μ Mの濃度で試験した。実施例42に記載されるアッセイにより、コントロールの阻止活性の百分率として増殖の阻止が測定された。表1において、Aは0 < コントロールの百分率 < 25であり、Bは25 < コントロールの百分率 < 50であり、Cは50 < コントロールの百分率 < 75であり、かつDは75 < コントロールの百分率である。

40

【0613】

【表 3】

表1. T790M/L858Rで形質転換されたBa/F3細胞に対する抗増殖活性

化合物	コントロールの 百分率
I-28	A
I-26	D
I-10	B
I-11	B
I-12	B
I-33	A
I-29	A
I-27	D
I-25	D
I-7	B
I-17	C
I-18	A
I-19	D
I-20	A
I-35	D
I-8	D
I-21	C
I-1	A
I-23	D
I-22	A
I-15	C
I-16	C
I-14	D
TL Compd 1	B
TL Compd 2	D

10

20

30

40

【0614】

実施例46. 二官能性化合物は、T790M/L858Rで形質転換されたBa/F3細胞に対して効能がある

表2の化合物を、T790M/L858Rで形質転換されたBa/F3細胞系統において実施例42に記載されるように試験し、EC₅₀値を計算した。表2において、AはEC₅₀<500nMであり、Bは500nM<EC₅₀<1000nMであり、Cは1000nM<EC₅₀<5000nMであり、かつDは5000nM<EC₅₀である。

【0615】

【表 4】

表2. T790M/L858Rで形質転換されたBa/F3細胞に対する抗増殖活性

化合物	T790M/L858R (EC ₅₀)
I-29	B
I-28	B
I-33	A
I-1	A
I-10	C
I-18	A
I-20	A
I-11	C
I-12	C
I-15	C
I-16	C
I-22	A
I-14	C
I-23	D
I-24	D

10

20

【0616】

実施例47. 二官能性化合物は、T790M/L858R/C797Sで形質転換されたBa/F3細胞に対して効能がある

30

表3の化合物を、T790M/L858Rで形質転換されたBa/F3細胞系統において実施例42に記載されるように試験し、EC₅₀値を計算した。表3において、AはEC₅₀<500nMであり、Bは500nM<EC₅₀<1000nMであり、Cは1000nM<EC₅₀<5000nMであり、かつDは5000nM<EC₅₀である。

【0617】

【表 5】

表3. T790M/L858R/C797Sで形質転換されたBa/F3細胞に対する抗増殖活性

化合物	T790M/L858R/C797S (EC ₅₀)
I-29	D
I-28	D
I-33	C
I-1	B
I-10	D
I-18	A
I-20	A
I-11	D
I-12	D
I-15	D
I-16	D
I-22	B
I-14	D
I-23	D
I-24	D

10

20

【0618】

本明細書は本発明の実施形態を参照して記載されている。しかしながら、添付の特許請求の範囲に記載されるような本発明の範囲を逸脱することなく、様々な修正及び変更を行うことができることが当業者には理解される。したがって、本明細書は限定的意味ではなく例示的意味で考えられ、全てのかかる修正が本発明の範囲に含まれることが意図される。

30

【図 1】

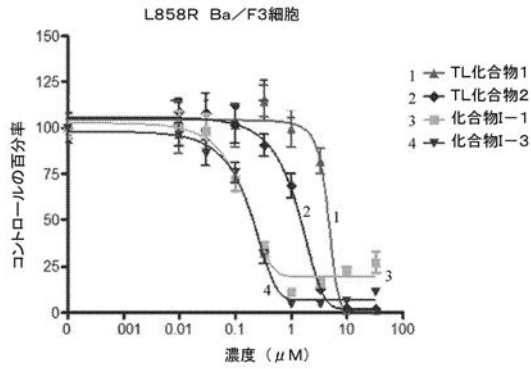


FIG. 1

【図 2】

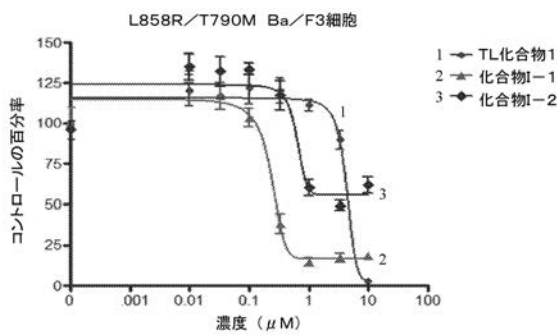


FIG. 2

【図 5 A】

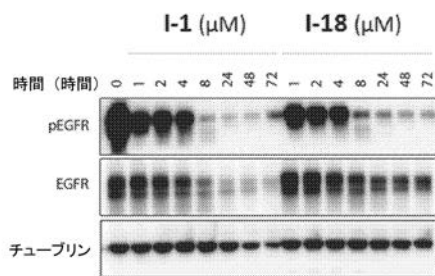


FIG. 5A

【図 5 B】

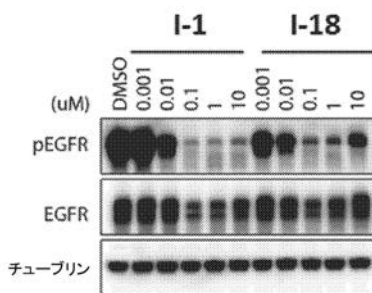


FIG. 5B

【図 3】

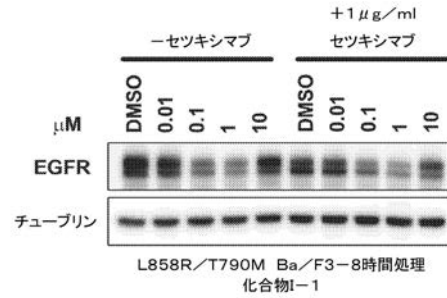


FIG. 3

【図 4】

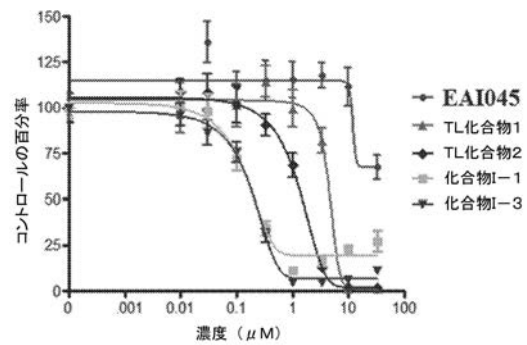


FIG. 4

【図 6】

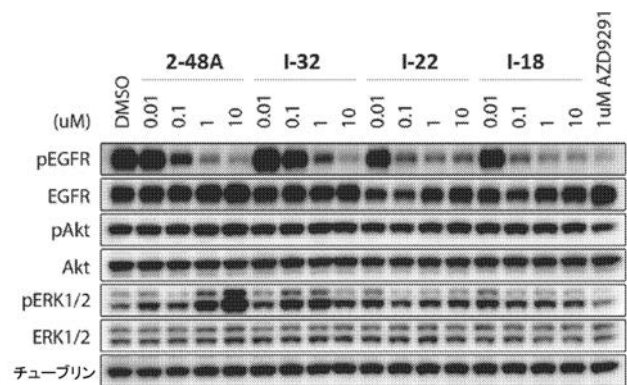


FIG. 6

【図 7】

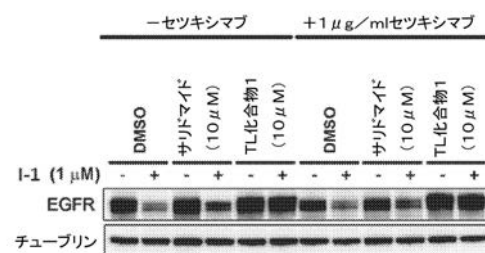


FIG. 7

【図 8】

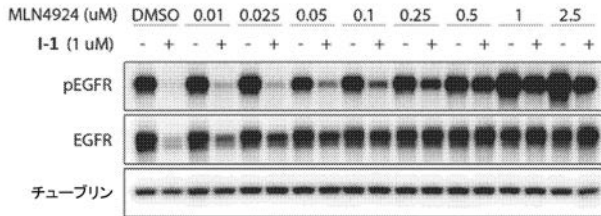


FIG. 8

【手続補正書】

【提出日】平成29年10月10日(2017.10.10)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

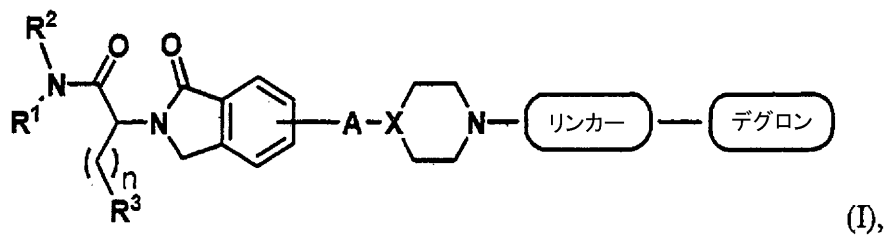
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

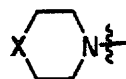
式：

【化 1】



(式中、
前記リンカーは、

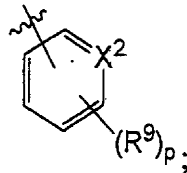
【化 2】



及び前記デグロンに共有結合する基であり、

前記デグロンは、ユビキチンリガーゼに結合することが可能であり、
 Aは、フェニル、又はピリジニルであり、
 Xは、CH、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル、又はNであり、
 R^1 は、H、又は $(C_1 \sim C_3)$ アルキルであり、
 R^2 は、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、又は1個若しくは2個の5員環～7員環とN、O及びSから選択される1個～4個のヘテロ原子とを含むヘテロアリールであり、該アリール及び該ヘテロアリールは、それぞれ1個以上の R^4 で任意に置換されており、
 それぞれの R^4 は、独立して、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルコキシ、ハロゲン、 NO_2 、OH、CN、 $C(O)R^6$ 、 $C(O)OR^6$ 、 $C(O)NR^6R^7$ 、 NR^6R^7 、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、5員環～7員環とN、O及びSから選択される1個～3個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、並びに1個又は2個の5員環～7員環とN、O及びSから選択される1個～4個のヘテロ原子とを含むヘテロアリールから選択され、該アルキル、該シクロアルキル、該ヘテロシクリル、該アリール、及び該ヘテロアリールは、それぞれ1個以上の R^5 で任意に置換されており、
 それぞれの R^5 は、独立して、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルコキシ、ハロゲン、 NO_2 、OH、及びCNから選択され、
 それぞれの R^6 は、独立して、H、又は $(C_1 \sim C_3)$ アルキルであり、
 それぞれの R^7 は、独立して、H、又は $(C_1 \sim C_3)$ アルキルであり、
 R^3 は、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル、又は、

【化3】



であり、
 X^2 は、N、又は CR^8 であり、
 R^8 は、H、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルコキシ、ハロゲン、 NO_2 、 NH_2 、OH、又はCNであり、
 それぞれの R^9 は、独立して、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルコキシ、ハロゲン、 NO_2 、 NH_2 、OH、及びCNから選択され、
 nは、0、又は1であり、かつ、
 pは、0、1、2、又は3である）の二官能性化合物、若しくはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、立体異性体、又は薬学的に許容可能な塩。

【請求項2】

Xは、CHである、請求項1に記載の二官能性化合物。

【請求項3】

Xは、Nである、請求項1に記載の二官能性化合物。

【請求項4】

Aは、フェニルである、請求項1～3のいずれかに記載の二官能性化合物。

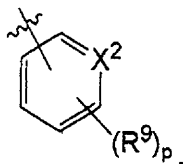
【請求項5】

nは、0である、請求項1～4のいずれか一項に記載の二官能性化合物。

【請求項6】

R^3 は、

【化 4】



である、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の二官能性化合物。

【請求項 7】

X^2 は、CH である、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の二官能性化合物。

【請求項 8】

R^1 は、H である、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の二官能性化合物。

【請求項 9】

R^2 は、1 個又は 2 個の 5 員環～7 員環と N、O、及び S から選択される 1 個～4 個のヘテロ原子とを含むヘテロアリールであり、該ヘテロアリールは、1 個以上の R^4 で任意に置換されている、請求項 1～8 のいずれか一項に記載の二官能性化合物。

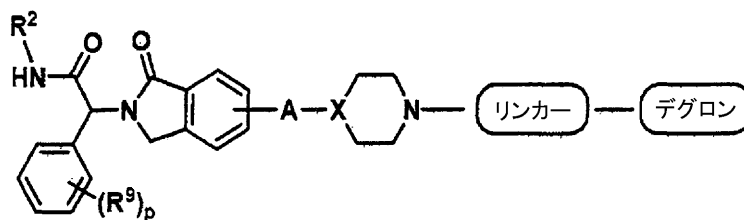
【請求項 10】

R^2 は、チアゾールである、請求項 1～9 のいずれか一項に記載の二官能性化合物。

【請求項 11】

前記化合物は、式：

【化 5】



(式中、前記リンカー、前記デグロン、 R^2 、 R^9 、 p 、 X 、及び A は、請求項 1 に記載されるとおりである) の化合物、若しくはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、立体異性体、又は薬学的に許容可能な塩である、請求項 1 に記載の二官能性化合物。

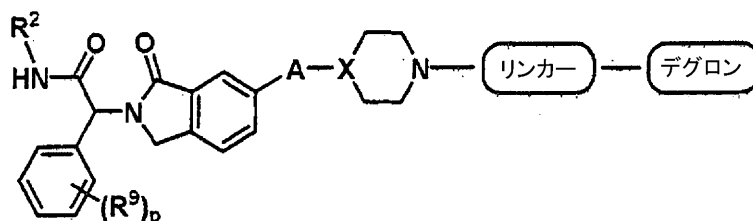
【請求項 12】

X は、N である、請求項 11 に記載の二官能性化合物。

【請求項 13】

前記化合物は、式：

【化 6】



(式中、前記リンカー、前記デグロン、 R^2 、 R^9 、 p 、 X 、及び A は、請求項 1 に記載されるとおりである) の化合物、若しくはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、立体異性体、又は薬学的に許容可能な塩である、請求項 1 に記載の二官能性化合物。

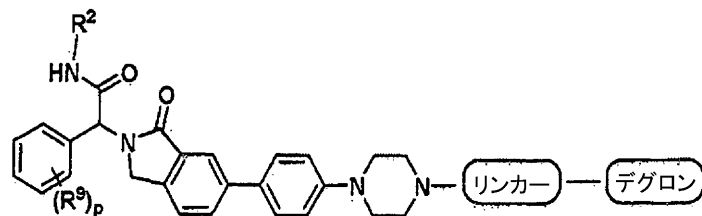
【請求項 14】

X は、N である、請求項 13 に記載の二官能性化合物。

【請求項 15】

前記化合物は、式：

【化 7】

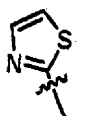


(式中、前記リンカー、前記デグロン、 R^2 、 R^9 、及び p は、請求項 1 に記載されるとおりである) の化合物、若しくはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、立体異性体、又は薬学的に許容可能な塩である、請求項 1 に記載の二官能性化合物。

【請求項 16】

R^2 は、

【化 8】

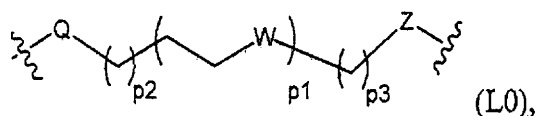


である、請求項 1 に記載の二官能性化合物。

【請求項 17】

前記リンカーは、式 L0 :

【化 9】



(式中、

$p1$ は、0 ~ 12 から選択される整数であり、

$p2$ は、0 ~ 12 から選択される整数であり、

$p3$ は、0 ~ 6 から選択される整数であり、

それぞれの W は、独立して、存在しない、 CH_2 、 O 、 S 、 NH 、又は NR^{10} であり、

Z は、存在しない、 CH_2 、 O 、 NH 、 NR^{10} 、 $C(O)(CH_2)_{0 \sim 3}$ 、又は $NH C(O)(CH_2)_{0 \sim 3}$ であり、

それぞれの R^{10} は、独立して、 H 、又は $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、かつ、

Q は、存在しない、又は $CH_2 C(O)NH$ である) のリンカー、又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、若しくは立体異性体であり、

前記リンカーは、 Q の隣の

【化 10】



を介してデグロンに共有結合されており、かつ Z の隣の

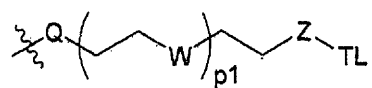
【化 11】



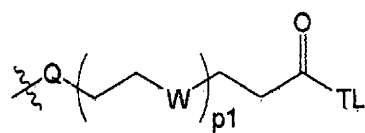
を介して標的指向性リガンドに共有結合されている、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の二官能性化合物。

【請求項 18】

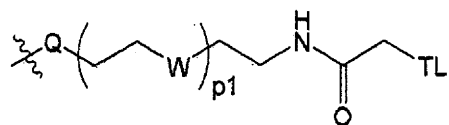
前記リンカーは、
【化 1 2】



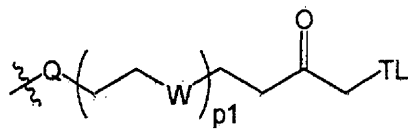
L1



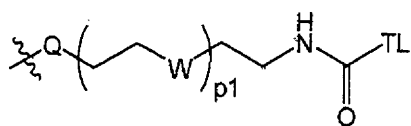
L2



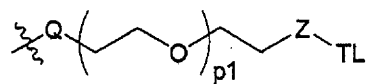
L3



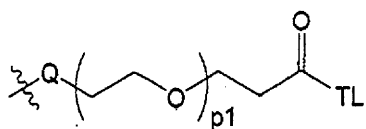
L4



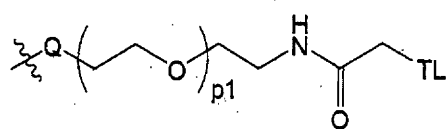
L5



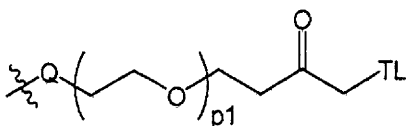
L6



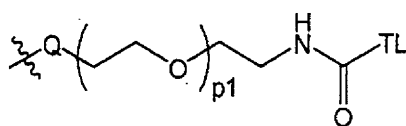
L7



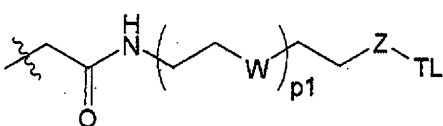
L8



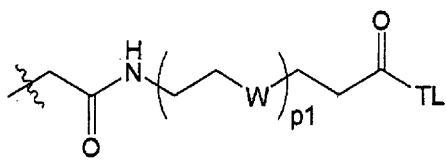
L9



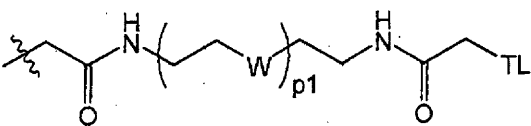
L10



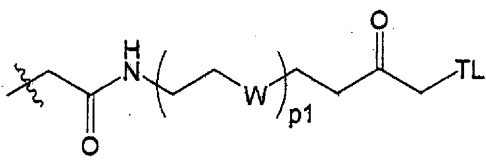
L11



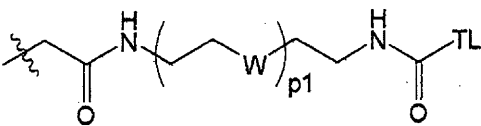
L12



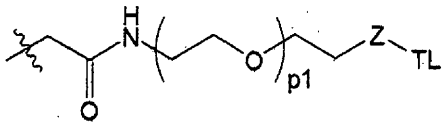
L13



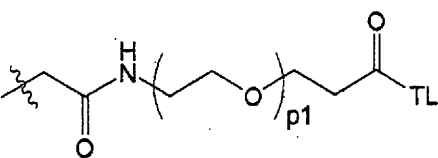
L14



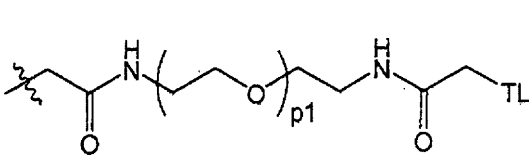
L15



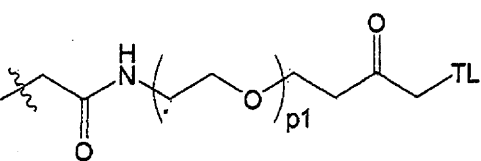
L16



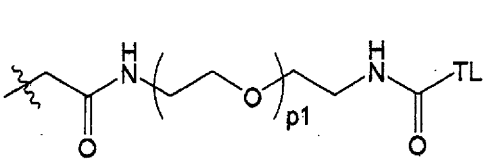
L17



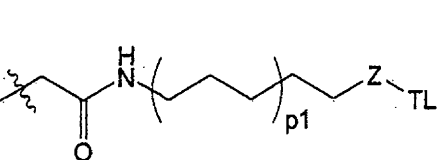
L18



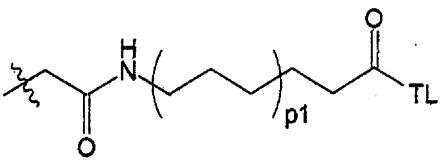
L19



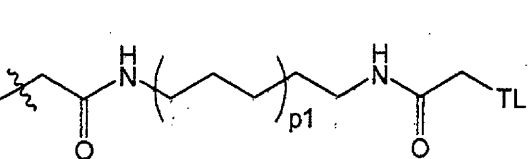
L20



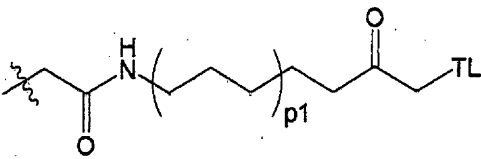
L21



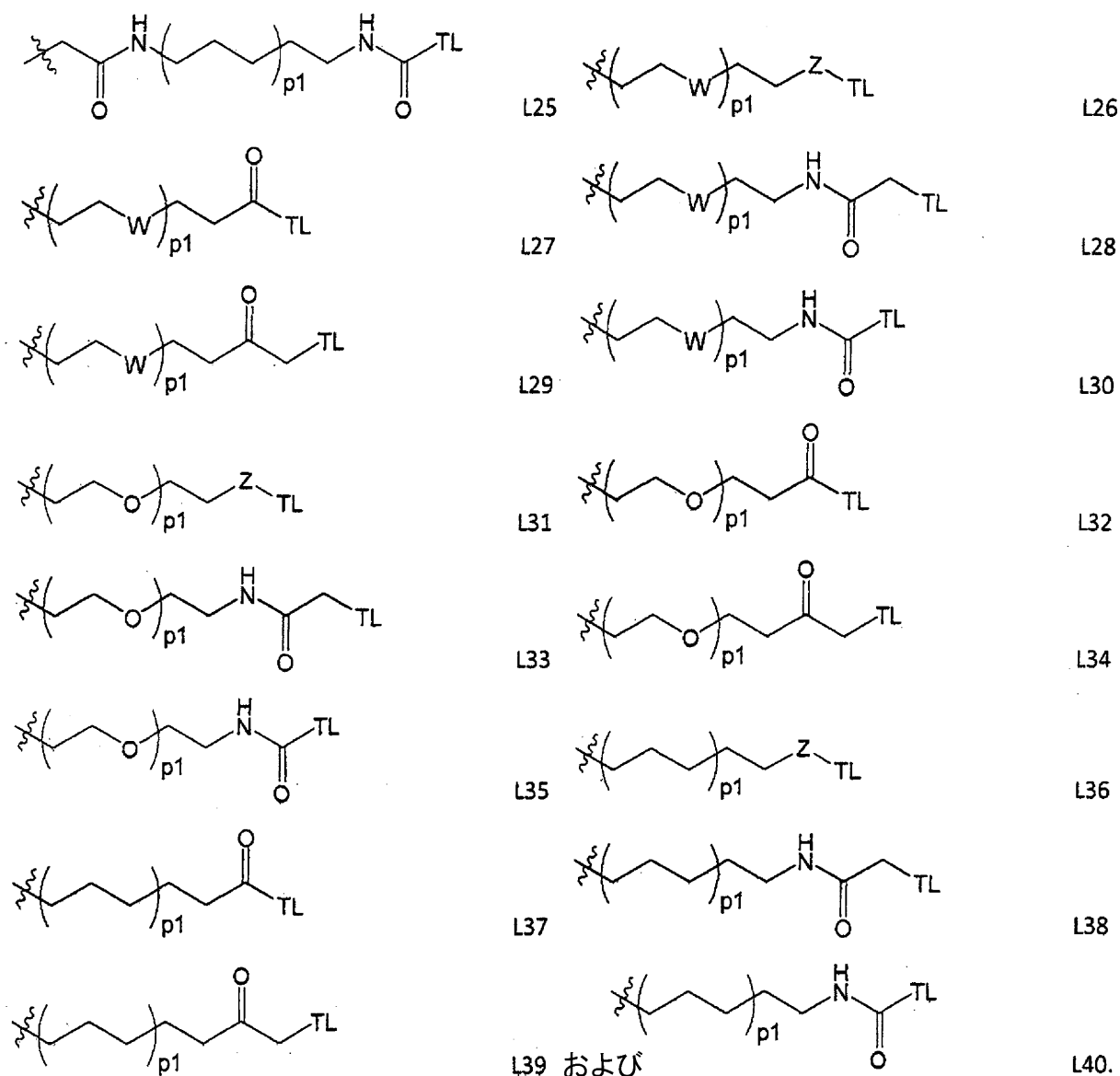
L22



L23



L24

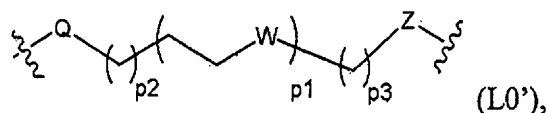


から選択される、請求項 17 に記載の二官能性化合物。

【請求項 19】

前記リンカーは、式 L0' :

【化 13】



(式中、

p1 は、0 ~ 12 から選択される整数であり、

p2 は、0 ~ 12 から選択される整数であり、

p3 は、0 ~ 6 から選択される整数であり、

それぞれの W は、独立して、存在しない、CH₂、O、S、NH、又は NR¹⁰ であり、

Z は、存在しない、CH₂、O、NH、NR¹⁰、C(O)(CH₂)_{0~3}、又は NH

C(O)(CH₂)_{0~3} であり、

それぞれの R¹⁰ は、独立して、H、又は C₁ ~ C₃ アルキルであり、かつ、

Q は、複素環である) のリンカー、又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、若しくは立体異性体であり、前記リンカーは、Q の隣の

【化 1 4】



を介してデグロンに共有結合されており、かつ Z の隣の

【化 1 5】

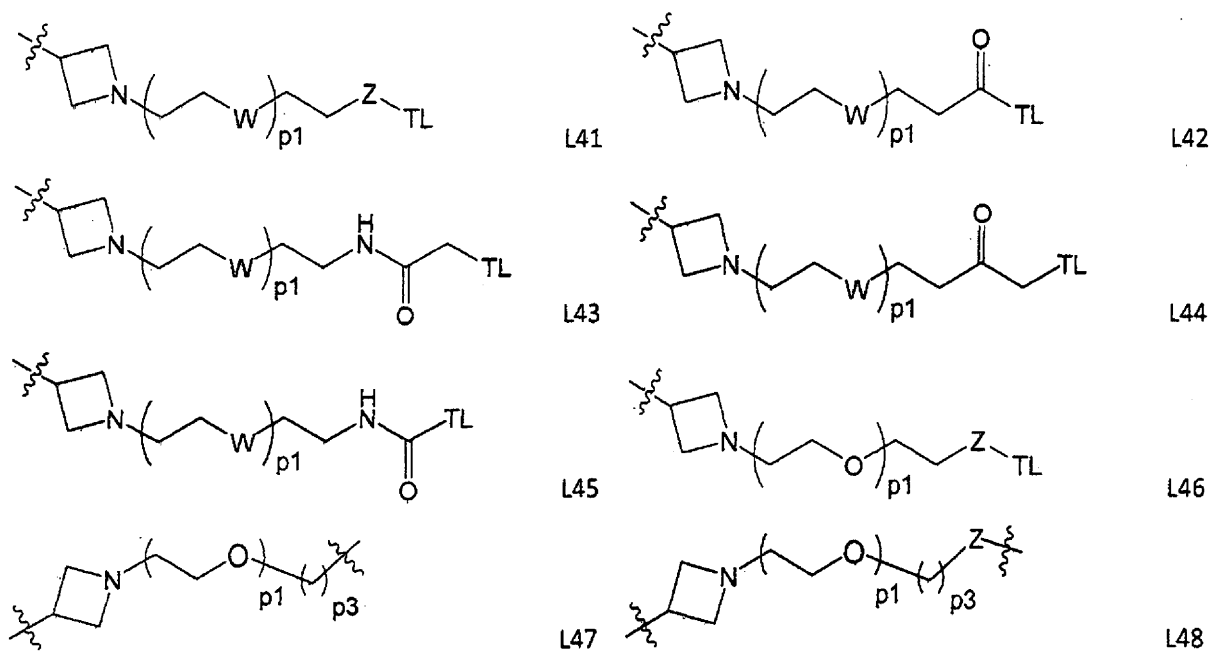


を介して標的指向性リガンドに共有結合されている、請求項 1 ～ 1 6 のいずれか一項に記載の二官能性化合物。

【請求項 2 0】

前記リンカーは、

【化 1 6】

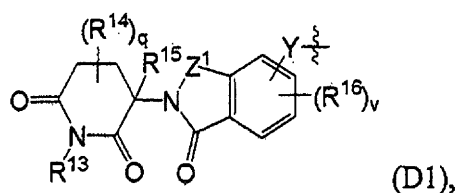


から選択される、請求項 1 9 に記載の二官能性化合物。

【請求項 2 1】

前記デグロンは、式 D 1 :

【化 1 7】



(式中、

Y は、結合、 $(CH_2)_{1 \sim 6}$ 、 $(CH_2)_{0 \sim 6} - O$ 、 $(CH_2)_{0 \sim 6} - C(O)N$
 R^{11} 、 $(CH_2)_{0 \sim 6} - NR^{11}C(O)$ 、 $(CH_2)_{0 \sim 6} - NH$ 、又は $(CH_2)_{0 \sim 6} - NR^{12}$ であり、

Z¹ は、 $C(O)$ 、又は $C(R^{13})_2$ であり、

R¹¹ は、H、又は C₁ ~ C₆ アルキルであり、

R^{12} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は $C(O) - C_1 \sim C_6$ アルキルであり、
 それぞれの R^{13} は、独立して、H、又は $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、
 それぞれの R^{14} は、独立して、 $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、
 R^{15} は、H、重水素、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、F、又は Cl であり、
 それぞれの R^{16} は、独立して、ハロゲン、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシであり、
 q は、0、1、又は 2 であり、かつ、
 v は、0、1、2、又は 3 である) のデグロン、又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、若しくは立体異性体であり、
 前記デグロンは、
 【化 18】



を介してリンカーに共有結合されている、請求項 1 に記載の二官能性化合物。

【請求項 22】

Z^1 は、 $C(O)$ である、請求項 21 に記載の二官能性化合物。

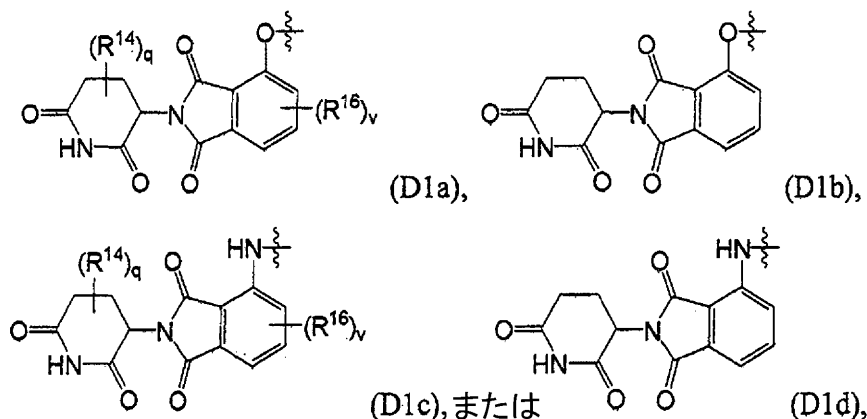
【請求項 23】

Y は、結合である、請求項 21 又は 22 に記載の二官能性化合物。

【請求項 24】

前記デグロンは、式 D1a、式 D1b、式 D1c、又は式 D1d：

【化 19】

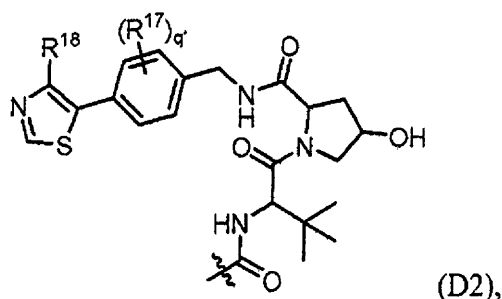


のデグロンである、請求項 21 ～ 23 のいずれか一項に記載の二官能性化合物。

【請求項 25】

前記デグロンは、式 D2：

【化 20】



(式中、
 それぞれの R^{17} は、独立して、 $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、

q' は、0、1、2、3、又は4であり、かつ、
 R^{18} は、H、又は $C_1 \sim C_3$ アルキルである) のデグロン、又はそのエナンチオマー、
 ジアステレオマー、若しくは立体異性体であり、
 前記デグロンは、
 【化21】



を介してリンカーに共有結合されている、請求項1に記載の二官能性化合物。

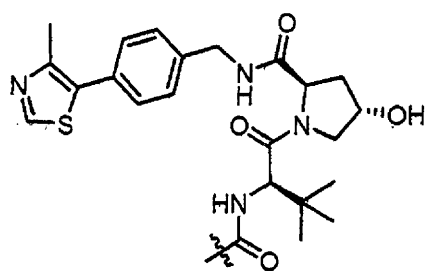
【請求項26】

R^{18} は、メチルである、請求項25に記載の二官能性化合物。

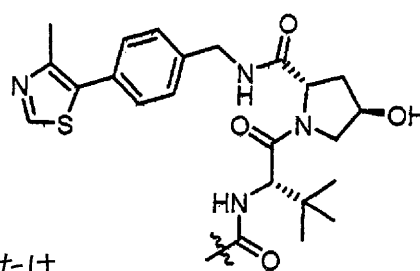
【請求項27】

前記デグロンは、式D2a又は式D2b：

【化22】



(D2a)または



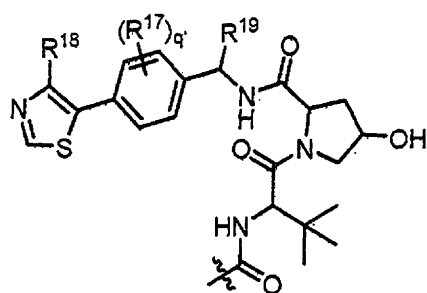
(D2b).

のデグロンである、請求項25に記載の二官能性化合物。

【請求項28】

前記デグロンは、式D3：

【化23】



(D3),

(式中、
 それぞれの R^{17} は、独立して、 $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、
 q' は、0、1、2、3、又は4であり、
 R^{18} は、H、又は $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、かつ、
 R^{19} は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである) のデグロン、又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、若しくは立体異性体であり、
 前記デグロンは、
 【化24】



を介して別の部分（例えば、化合物、又はリンカー）に共有結合されている、請求項1に記載の二官能性化合物。

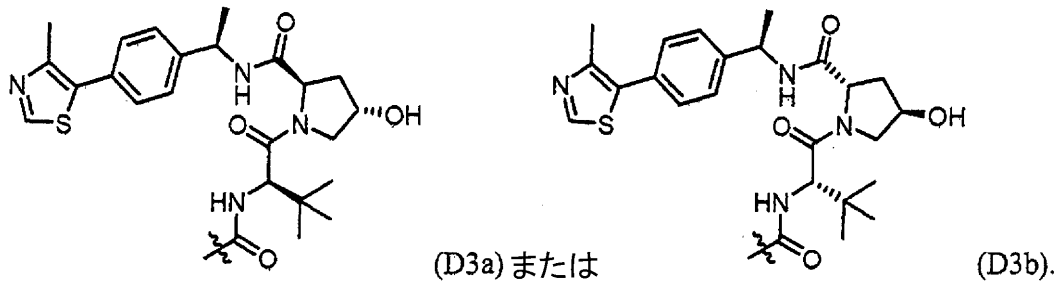
【請求項29】

R^{19} は、メチルである、請求項28に記載の二官能性化合物。

【請求項 30】

前記デグロンは、式 D 3 a 又は式 D 3 b :

【化 25】



のデグロンである、請求項 28 に記載の二官能性化合物。

【請求項 31】

治療的有効量の請求項 1～30 のいずれか一項に記載の二官能性化合物、又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、立体異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩と薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物。

【請求項 32】

キナーゼの量を調節する方法であって、それを必要とする被験体に、有効量の請求項 1～30 のいずれか一項に記載の二官能性化合物を投与することを含む、方法。

【請求項 33】

上皮成長因子受容体 (EGFR) 及び／又はその突然変異体の量を調節する方法であって、それを必要とする被験体に、有効量の請求項 1～30 のいずれか一項に記載の二官能性化合物を投与することを含む、方法。

【請求項 34】

キナーゼを阻害する方法であって、それを必要とする被験体に、有効量の請求項 1～30 のいずれか一項に記載の二官能性化合物を投与することを含む、方法。

【請求項 35】

上皮成長因子受容体 (EGFR) を阻害する方法であって、それを必要とする被験体に、有効量の請求項 1～30 のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

【請求項 36】

前記二官能性化合物は、EGFR 二量体形成を抑制する、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 37】

疾患を治療又は予防する方法であって、それを必要とする被験体に、有効量の請求項 1～30 のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

【請求項 38】

前記疾患は、癌又は増殖性疾患である、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 39】

前記癌は、肺癌、結腸癌、乳癌、前立腺癌、肝臓癌、膵癌、脳癌、腎癌、卵巣癌、胃癌、皮膚癌、骨癌、胃部癌、乳癌、膵臓癌、神経膠腫、神経膠芽腫、肝細胞癌、乳頭状腎癌、頭頸部扁平上皮癌、白血病、リンパ腫、骨髄腫、又は固形腫瘍である、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 40】

前記疾患は、炎症、関節炎、関節リウマチ、脊椎関節症、痛風関節炎、骨関節炎、若年性関節炎、及び他の関節炎状態、全身性エリテマトーデス (SLE)、皮膚関連の状態、乾癬、湿疹、熱傷、皮膚炎、神経炎症、アレルギー、疼痛、神経障害性疼痛、発熱、肺障害、肺炎症、成人呼吸促迫症候群、肺サルコイドーシス、喘息、珪肺症、慢性肺炎症性疾患、及び慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、心血管疾患、動脈硬化症、心筋梗塞 (心筋梗塞後適応症を含む)、血栓症、鬱血性心不全、心臓再灌流傷害、並びに高血圧及び／又は心不全に関連する合併症、例えば脈管器管障害、再狭窄、心筋症、虚血性脳卒中及び出血性

脳卒中を含む脳卒中、再灌流傷害、腎臓再灌流傷害、脳卒中及び脳虚血を含む虚血、並びに心臓／冠動脈バイパス術により生ずる虚血、神経変性障害、肝疾患及び腎炎、胃腸状態、炎症性腸疾患、クローン病、胃炎、過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、潰瘍性疾患、胃潰瘍、ウイルス感染症及び細菌感染症、敗血症、敗血症性ショック、グラム陰性敗血症、マラリア、髄膜炎、H I V感染症、日和見感染症、感染症若しくは悪性腫瘍に続発する悪液質、後天性免疫不全症候群（A I D S）に続発する悪液質、A I D S、A R C（A I D S関連症候群）、肺炎、ヘルペスウイルス、感染症による筋肉痛、インフルエンザ、自己免疫疾患、移植片対宿主反応及び同種移植片拒絶、骨吸収疾患の処置、骨粗鬆症、多発性硬化症、癌、白血病、リンパ腫、結腸直腸癌、脳癌、骨癌、上皮細胞由来新生物（上皮癌）、基底細胞癌、腺癌、胃腸癌、口唇癌、口腔癌、食道癌、小腸癌、胃癌、結腸癌、肝臓癌、膀胱癌、膵癌、卵巣癌、子宮頸癌、肺癌、乳癌、皮膚癌、扁平上皮癌及び／又は基底細胞癌、前立腺癌、腎細胞癌、並びに全身の上皮細胞を冒すその他の既知の癌、慢性骨髓性白血病（C M L）、急性骨髓白血病（A M L）及び急性前骨髓球性白血病（A P L）、新生物を含む血管新生、転移、中枢神経系障害、炎症性要素若しくはアポトーシス性要素を有する中枢神経系障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、脊髄損傷、並びに末梢神経障害、又はB細胞リンパ腫である、請求項37に記載の方法。

【請求項41】

E G F Rが関与する疾患を治療又は予防するための医薬の製造において使用するための、請求項1～30のいずれか一項に記載の二官能性化合物。

【請求項42】

E G F Rが関与する疾患の治療又は予防において使用するための、請求項1～30のいずれか一項に記載の二官能性化合物。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 17/28950

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - A61K 31/4035; C07D 403/10; C07D 417/14 (2017.01)
CPC - C07D209/46; A61K31/4035; C07D403/10; C07D417/14

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

See Search History Document

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

See Search History Document

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

See Search History Document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2015/160845 A2 (ARVINAS, INC.) 22 October 2015 (22.10.2015) para [0014];[0042]; [0051];[0073];[0081];[0084];Claim 2; pg 25	1;3-5;11-16;21-23;25-30
A	PubChem Substance summary for CID 29021159 Deposit date 28 May 2009 (28.05.2009); pp 1-12. pg 3	1;3-5;11-16;21-23;25-30
A	WO 2013/106646 A2 (YALE UNIVERSITY) 18 July 2013 (18.07.2013) pg 4, para 1-2; pg 56; pg 100, Figure 17; pg 171, Table; pg 220	1;3-5;11-16;21-23;25-30
A	WINTER et al. Phthalimide conjugation as a Strategy for in vivo target protein degradation In Science, 2015, Vol 348, pp. 1376-1381. abstract; pg 1378, Figure 2c	1;3-5;11-16;21-23;25-30
A	LU et al. Hijacking the E3 Ubiquitin Ligase Cereblon to Efficiently Target BRD4 in Chemistry and Biology, 2015, Vol. 22, pp. 755-763. abstract; pg 758, Figure 2A	1;3-5;11-16;21-23;25-30

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

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

06 JULY 2017

Date of mailing of the international search report

07 AUG 2017

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300

PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 17/28950

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 6-10, 17-20, 24 and 31-42
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/04 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/04	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 19/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 19/06 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/00	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 19/06	
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 17/04 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 17/04	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 11/16 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 11/16	
A 6 1 P 7/02 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 33/06 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 31/18 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 37/04 (2006.01)	A 6 1 P 33/06	
A 6 1 P 31/22 (2006.01)	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/04	
A 6 1 P 31/16 (2006.01)	A 6 1 P 31/22	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 31/16	
A 6 1 P 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 5/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 1/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 13/10 (2006.01)	A 6 1 P 5/00	
A 6 1 P 1/18 (2006.01)	A 6 1 P 1/02	
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 13/10	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/18	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 21/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	

A 6 1 P 31/00 (2006.01) A 6 1 P 21/04
 A 6 1 K 31/496 (2006.01) A 6 1 P 25/02
 A 6 1 K 38/05 (2006.01) A 6 1 P 31/00
 A 6 1 K 31/496
 A 6 1 K 38/05

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. TWEEN
2. TRITON

(72)発明者 ジャン ジェボン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 5, ボストン ブルックライン アベニュー 4 5
 0 シー／オー ダナーファーバー キャンサー インスティテュート, インコーポレイテッド

(72)発明者 デ クラーク ドリス

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 5, ボストン ブルックライン アベニュー 4 5
 0 シー／オー ダナーファーバー キャンサー インスティテュート, インコーポレイテッド

(72)発明者 エック マイケル

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 5, ボストン ブルックライン アベニュー 4 5
 0 シー／オー ダナーファーバー キャンサー インスティテュート, インコーポレイテッド

(72)発明者 ヤンネ パシ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 5, ボストン ブルックライン アベニュー 4 5
 0 シー／オー ダナーファーバー キャンサー インスティテュート, インコーポレイテッド

Fターム(参考) 4C063 AA05 BB09 CC62 DD07 EE01

4C076 AA99 CC01 CC03 CC04 CC07 CC09 CC11 CC14 CC15 CC16
 CC17 CC18 CC19 CC20 CC27 CC31 CC32 CC34 CC35 CC50
 DD60 DD61 EE23 EE41 EE60 FF70

4C084 AA02 AA03 AA07 BA01 BA09 BA14 BA23 BA32 MA05 MA13
 MA16 MA17 MA23 MA27 MA28 MA31 MA32 MA34 MA35 MA37
 MA38 MA41 MA43 MA52 MA55 MA56 MA57 MA58 MA59 MA60
 MA63 MA65 MA66 MA70 NA05 NA14 ZA011 ZA021 ZA071 ZA081
 ZA151 ZA161 ZA201 ZA361 ZA401 ZA421 ZA451 ZA541 ZA591 ZA661
 ZA671 ZA681 ZA751 ZA811 ZA891 ZA941 ZA961 ZA971 ZB071 ZB081
 ZB091 ZB111 ZB131 ZB151 ZB261 ZB271 ZB311 ZB331 ZB351 ZB381
 ZC201 ZC411 ZC551

4C086 AA01 AA02 AA03 BC82 GA07 GA08 GA10 GA12 MA03 MA06
 NA05 NA14 ZA01 ZA02 ZA07 ZA08 ZA15 ZA16 ZA20 ZA36
 ZA40 ZA42 ZA45 ZA54 ZA59 ZA66 ZA67 ZA68 ZA75 ZA81
 ZA89 ZA94 ZA96 ZA97 ZB07 ZB08 ZB09 ZB11 ZB13 ZB15
 ZB26 ZB27 ZB31 ZB33 ZB35 ZB38 ZC20 ZC41 ZC55