

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7001614号

(P7001614)

(45)発行日 令和4年2月3日(2022.2.3)

(24)登録日 令和3年12月28日(2021.12.28)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 401/04 (2006.01)

C 0 7 D 401/04

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

C 0 7 D 401/14

A 6 1 K 31/454 (2006.01)

A 6 1 K 31/454

A 6 1 K 31/5517(2006.01)

A 6 1 K 31/5517

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

A 6 1 K 31/519

請求項の数 19 (全230頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2018-552788(P2018-552788)

(86)(22)出願日 平成29年4月6日(2017.4.6)

(65)公表番号 特表2019-513746(P2019-513746
A)

(43)公表日 令和1年5月30日(2019.5.30)

(86)国際出願番号 PCT/US2017/026275

(87)国際公開番号 WO2017/176958

(87)国際公開日 平成29年10月12日(2017.10.12)

審査請求日 令和2年4月3日(2020.4.3)

(31)優先権主張番号 62/409,571

(32)優先日 平成28年10月18日(2016.10.18)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/393,888

(32)優先日 平成28年9月13日(2016.9.13)

最終頁に続く

(73)特許権者 509009692

ザ リージェンツ オブ ザ ユニヴァシテ
ィ オブ ミシガン

アメリカ合衆国 4 8 1 0 9 ミシガン州

アナーバー ヒューロン パークウェイ

1 6 0 0 ビルディング 5 2 0 セカンド

フロア

(74)代理人 100102978

弁理士 清水 初志

(74)代理人 100102118

弁理士 春名 雅夫

(74)代理人 100160923

弁理士 山口 裕孝

(74)代理人 100119507

弁理士 刑部 俊

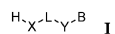
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 リガンド依存性の標的タンパク質分解のための単官能性中間体

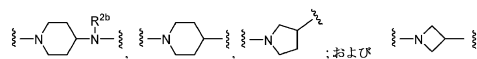
(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iを有する化合物、またはその塩：

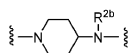


式中、

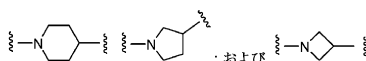
Xは、 $-N(R^{2a})-$ 、

からなる群より選択され；

ここで、

の $-N(R^{2b})-$ はLへ結合されており、

かつ、



の炭素原子はLへ結合されており；

Lは、アルキレニル、ヘテロアルキレニル、 $-A-(CH_2)_m-W-(CH_2)_n-$ 、および $-(CH_2)_r-W-(CH_2)_u-O-(CH_2)_v-$ からなる群より選択され、ここで、アルキレニルは、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2(CH_2)_2CH_2-$ 、 $-CH_2(CH_2)_3CH_2-$ 、 $-CH_2(CH_2)_4CH_2-$ 、 $-CH_2(CH_2)_5CH_2-$ 、および $-CH_2(CH_2)_6CH_2-$ からなる群より選択され；

Aは存在せず；または

Aはヘテロアリーレニルであり；

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

mは、0、1、2、3、4、5、6、または7であり；

10

nは、0、1、2、3、4、5、6、7、または8であり；

rは0、1、2または3であり；

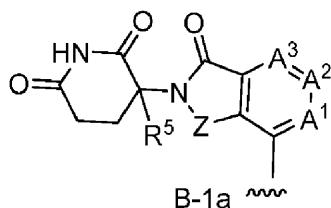
uは0、1、2、または3であり；

vは1、2、3、または4であり；

Yは、 $-C-C-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、および $-N(R^{2c})-$ からなる群より選択され；

R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} は、各々独立して、水素および $C_1 \sim 4$ アルキルからなる群より選択され；

Bは、



20

であり；

A1は、 $-C(R^{16a})=$ および $-N=$ からなる群より選択され；

A2は、 $-C(R^{16b})=$ および $-N=$ からなる群より選択され；

A3は、 $-C(R^{16c})=$ および $-N=$ からなる群より選択され；

30

Zは、 $-CH_2$ および $-C(=O)-$ からなる群より選択され；

R^5 は、水素、メチル、およびフルオロからなる群より選択され；

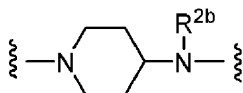
R^{16a} は、水素、ハロ、および $C_1 \sim 4$ アルキルからなる群より選択され；

R^{16b} は、水素、ハロ、および $C_1 \sim 4$ アルキルからなる群より選択され；かつ

R^{16c} は、水素、ハロ、および $C_1 \sim 4$ アルキルからなる群より選択される。

【請求項2】

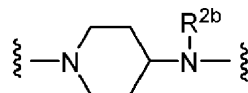
Xが、 $-N(R^{2a})-$ 、および



40

からなる群より選択され、

式中、



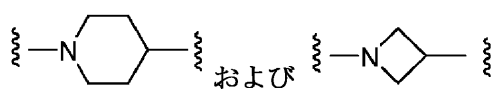
の $-N(R^{2b})-$ はLへ結合されている、

請求項1記載の化合物、またはその塩。

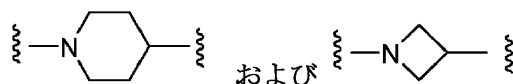
50

【請求項 3】

Xが、



からなる群より選択され、
式中、



10

の炭素原子はLへ結合されている、
請求項1記載の化合物、またはその塩。

【請求項 4】

Lが、

- CH₂OCH₂CH₂-、
- CH₂CH₂OCH₂CH₂-、
- CH₂O(CH₂CH₂O)CH₂CH₂-、
- CH₂O(CH₂CH₂O)₂CH₂CH₂-、
- CH₂O(CH₂CH₂O)₃CH₂CH₂-、
- CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)₆CH₂CH₂-、
- CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)₆CH₂CH₂-、
- CH₂CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂CH₂-、
- CH₂CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)₂CH₂CH₂CH₂-、 および
- CH₂CH₂CH₂O(CH₂)₄OCH₂CH₂CH₂-

からなる群より選択される、請求項1～3のいずれか一項記載の化合物、またはその塩。

【請求項 5】

Yが、-C C-、-CH₂-、-O-、および-N(R^{2c})-からなる群より選択される、請求項1～4の
いずれか一項記載の化合物、またはその塩。

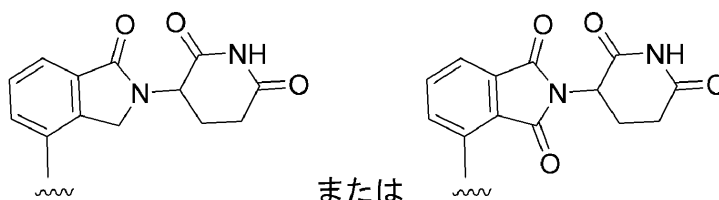
30

【請求項 6】

Yが-C C-である、請求項5記載の化合物、またはその塩。

【請求項 7】

Bが



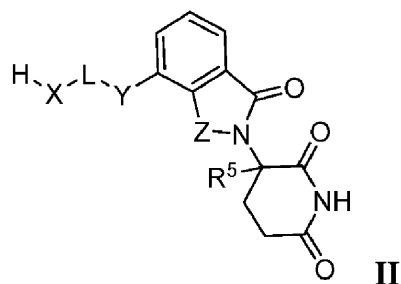
40

である、請求項1～6のいずれか一項記載の化合物、またはその塩。

【請求項 8】

式II：

50



10

を有する、請求項1記載の化合物、またはその塩。

【請求項9】

R⁵が水素である、請求項8記載の化合物、またはその塩。

【請求項10】

Zが-CH₂-である、請求項8または9記載の化合物、またはその塩。

【請求項11】

Zが-C(=O)-である、請求項8または9記載の化合物、またはその塩。

【請求項12】

Yが、-C C-、-O-、および-N(H)-からなる群より選択されるか、またはYは存在しない、請求項8～11のいずれか一項記載の化合物、またはその塩。

20

【請求項13】

Lが、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂(CH₂)₂CH₂-、-CH₂(CH₂)₃CH₂-、-CH₂(CH₂)₄CH₂-、-CH₂(CH₂)₅CH₂-、および-CH₂(CH₂)₆CH₂-からなる群より選択される、請求項8～12のいずれか一項記載の化合物、またはその塩。

【請求項14】

Lが、

-CH₂CH₂OCH₂CH₂-、

-CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)₂CH₂CH₂-、

-CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)₃CH₂CH₂-、

-CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)₄CH₂CH₂-、

-CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)₆CH₂CH₂-、

-CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)₆CH₂CH₂-、

-CH₂CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂CH₂-、

-CH₂CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)₂CH₂CH₂CH₂-、および

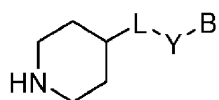
-CH₂CH₂CH₂O(CH₂)₄OCH₂CH₂CH₂-

からなる群より選択される、請求項8～12のいずれか一項記載の化合物、またはその塩。

30

【請求項15】

式VIaを有する、請求項1記載の化合物、またはその塩：



VIa

40

式中、

Lは、アルキレニル、およびヘテロアルキレニルからなる群より選択され；

Yは、-C C-であり

Zは、-CH₂および-C(=O)-からなる群より選択され；

R⁵は、水素であり；

A1は、-C(R^{16a})=であり；

A2は、-C(R^{16b})=であり；

50

A³は、-C(R^{16c})=であり；
 R^{16a}は、水素であり；
 R^{16b}は、水素であり；かつ
 R^{16c}は、水素である。

【請求項 16】

Lが、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂(CH₂)₂CH₂-、-CH₂(CH₂)₃CH₂-、-CH₂(CH₂)₄CH₂-、-CH₂(CH₂)₅CH₂-、および-CH₂(CH₂)₆CH₂-からなる群より選択される、請求項15記載の化合物、またはその塩。

【請求項 17】

Lが、

-CH₂CH₂OCH₂CH₂-、
 -CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)₂CH₂CH₂-、
 -CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)₃CH₂CH₂-、
 -CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)₄CH₂CH₂-、
 -CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)₆CH₂CH₂-、
 -CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)₆CH₂CH₂-、
 -CH₂CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂CH₂-、
 -CH₂CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)₂CH₂CH₂CH₂-、および
 -CH₂CH₂CH₂O(CH₂)₄OCH₂CH₂CH₂-

からなる群より選択される、請求項15記載の化合物、またはその塩。

【請求項 18】

以下：

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((3-(2-(2-(3-(ピペリジン-4-イルアミノ)プロポキシ)エトキシ)エトキシ)プロピル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン、
 4-((2-(2-(2-(2-(4-アミノフェノキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン、
 4-((7-アミノヘプチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン、
 5-アミノ-N-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ペンタンアミド、
 N-(3-(2-(2-(3-アミノプロポキシ)エトキシ)エトキシ)プロピル)-2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)オキシ)アセトアミド、
 N-(3-(2-(2-(3-アミノプロポキシ)エトキシ)エトキシ)プロピル)-2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)アセトアミド、
 4-((3-(2-(2-(3-アミノプロポキシ)エトキシ)エトキシ)プロピル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン、
 4-(2-(2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン、
 3-(4-(5-アミノペンチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
 4-((3-アミノプロピル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン、
 4-((4-アミノブチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン、
 4-((5-アミノペンチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン、
 4-((6-アミノヘキシル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン、
 4-((2-(2-アミノエトキシ)エチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン、
 4-((2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イ

10

20

30

40

50

- ル)イソインドリン-1,3-ジオン、
- 4-((2-(2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン、
- 4-((3-(4-(3-アミノプロポキシ)ブトキシ)プロピル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン、
- 4-((23-アミノ-3,6,9,12,15,18,21-ヘプタオキサトリコシル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン、
- 3-(4-((2-(2-アミノエトキシ)エチル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
- 3-(4-((2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
- 3-(4-((2-(2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
- 3-(4-((14-アミノ-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
- 3-(4-((3-(2-(2-(3-アミノプロポキシ)エトキシ)エトキシ)プロピル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
- 4-((3-(2-(2-(3-アミノプロポキシ)エトキシ)エトキシ)プロピル)アミノ)-2-(3-フルオロ-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、
- 3-(4-(3-(2-アミノエトキシ)プロピル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
- 3-(4-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロピル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
- 3-(4-(3-(2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エトキシ)プロピル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
- 4-((4-(2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エトキシ)ブチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン、
- 3-(4-((4-(2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エトキシ)ブチル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
- 3-(4-((3-(4-アミノ-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
- 3-(4-(4-(4-アミノ-1H-イミダゾール-1-イル)ブチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
- 3-(4-((2-(4-(アミノメチル)-1H-イミダゾール-1-イル)エチル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
- 3-(4-(3-(4-(アミノメチル)-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
- 3-(4-((3-(1-(2-アミノエチル)-1H-イミダゾール-4-イル)プロピル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
- 3-(4-((3-(1-(3-アミノプロピル)-1H-イミダゾール-4-イル)プロピル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
- 3-(4-((3-(4-(3-アミノプロピル)-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
- 3-(4-(4-(4-(3-アミノプロピル)-1H-イミダゾール-1-イル)ブチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
- 3-(4-((3-(5-(2-アミノエチル)-1H-イミダゾール-2-イル)プロピル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
- 3-(4-(4-(5-(2-アミノエチル)-1H-イミダゾール-2-イル)ブチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
- 3-(4-(4-(4-(アミノメチル)-1H-イミダゾール-1-イル)ブチル)-1-オキソイソインドリン-2

- イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
- 4-(4-(4-(アミノメチル)-1H-イミダゾール-1-イル)ブチル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン、
- 3-(4-((3-(4-(2-アミノエチル)-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
- 3-(4-((3-(4-(アミノメチル)-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
- 3-(4-(4-(4-(2-アミノエチル)-1H-イミダゾール-1-イル)ブチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
- 4-(4-(4-(2-アミノエチル)-1H-イミダゾール-1-イル)ブチル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン、
- 3-(4-(((1-(3-アミノプロピル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
- 3-(4-((2-(4-(3-アミノプロピル)-1H-イミダゾール-2-イル)エチル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
- 3-(4-(2-(1-(3-アミノプロピル)-1H-イミダゾール-4-イル)エチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
- 4-(2-(1-(3-アミノプロピル)-1H-イミダゾール-4-イル)エチル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン、
- 3-(4-(3-((1-(3-アミノプロピル)-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ)プロピル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
- 4-(3-((1-(3-アミノプロピル)-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ)プロピル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン、
- 3-(4-(3-(4-(3-アミノプロピル)-1H-イミダゾール-2-イル)プロピル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
- 4-(3-(4-(3-アミノプロピル)-1H-イミダゾール-2-イル)プロピル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン、
- 4-(5-アミノペンチル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン、
- 4-(3-(2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エトキシ)プロピル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン、
- 4-(3-(2-アミノエトキシ)プロピル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン、
- 3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)-N-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)プロパンアミド、
- 3-(2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エトキシ)-N-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)プロパンアミド、
- 4-((2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン、
- 3-(4-((4-アミノブチル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
- 3-(4-((3-(2-(2-(3-アミノプロボキシ)エトキシ)エトキシ)プロピル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
- 3-(4-((2-(2-(2-(3-アミノプロボキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
- 3-(4-((2-(2-(3-アミノプロボキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
- 3-(4-(1-アミノ-3,6,9,12-テトラオキサペンタデカン-15-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
- 3-(4-(3-(2-(2-(3-アミノプロボキシ)エトキシ)エトキシ)プロピル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

- 3-(4-(3-(2-(2-(3-アミノプロボキシ)エトキシ)エトキシ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
- 4-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロピル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン、
- 4-(((1-(3-アミノプロピル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン、
- (2S,4R)-1-((S)-2-(5-アミノペンタンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-(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、
- (2S,4R)-1-((S)-2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-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、
- N-(2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エチル)-2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)オキシ)アセトアミド、
- 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((2-(プロパ-2-イン-1-イルオキシ)エチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン、
- 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(2-(2-(プロパ-2-イン-1-イルオキシ)エトキシ)エトキシ)イソインドリン-1,3-ジオン、
- 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((2-(2-(プロパ-2-イン-1-イルオキシ)エトキシ)エチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン、
- 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((2-(2-(2-(プロパ-2-イン-1-イルオキシ)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、
- 4-((3,6,9,12-テトラオキサペンタデカ-14-イン-1-イル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン、
- 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((2-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン、
- 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((4-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)ブチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン、
- 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((5-エチニルピリジン-2-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン、
- 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((2-(2-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)エトキシ)エチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン、
- 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((3-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)プロピル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン、
- 3-(4-((4-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)ブチル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
- 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(5-(5-エチニル-1H-イミダゾール-2-イル)ペンタ-1-イン-1-イル)イソインドリン-1,3-ジオン、
- 3-(4-((4-(4-エチニル-1H-イミダゾール-1-イル)ブチル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
- 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(5-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)ペンタ-1-イン-1-イル)イソインドリン-1,3-ジオン、
- 3-(4-(5-(5-エチニル-1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ペンタ-1-イン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
- 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((4-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)ブチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン、
- 3-(4-((4-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)ブチル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
- 3-(4-(5-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)ペンタ-1-イン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
- 3-(4-(5-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)ペンチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)

<p> ピペリジン-2,6-ジオン、 3-(4-(5-(4-エチニル-1H-イミダゾール-1-イル)ペンタ-1-イン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(5-(4-エチニル-1H-イミダゾール-1-イル)ペンタ-1-イン-1-イル)イソインドリン-1,3-ジオン、 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(5-(4-エチニル-1H-イミダゾール-1-イル)ペンタ-1-イン-1-イル)イソインドリン-1,3-ジオン、 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(4-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)ブトキシ)イソインドリン-1,3-ジオン、 3-(4-(5-(4-エチニル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ペンタ-1-イン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、 3-(4-(5-(4-エチニル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ペンチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、 3-(4-((4-(4-エチニル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ブチル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、 3-(4-((4-(6-エチニルピリジン-3-イル)ブチル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(4-(6-エチニルピリジン-3-イル)ブトキシ)イソインドリン-1,3-ジオン、 3-(4-(4-((6-エチニルピリジン-3-イル)オキシ)ブチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、 3-(4-(5-(6-エチニルピリジン-3-イル)ペンタ-1-イン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、 3-(4-(4-((6-エチニルピリジン-3-イル)オキシ)ブタ-1-イン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、 3-(4-((4-(5-エチニルピリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、 3-(4-(5-(5-エチニルピリジン-2-イル)ペンタ-1-イン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、 3-(4-(5-(5-エチニル-1H-イミダゾール-1-イル)ペンタ-1-イン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、 3-(4-(4-(3-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)プロピル)ピペラジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(4-(3-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)プロピル)ピペラジン-1-イル)イソインドリン-1,3-ジオン、 3-(4-(4-(3-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)プロピル)ピペラジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(4-(3-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)プロピル)ピペラジン-1-イル)イソインドリン-1,3-ジオン、 3-(4-((1-((6-エチニルピリジン-3-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、 3-(4-(((1-((6-エチニルピリジン-3-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)メチル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、 3-(4-(2-(1-((6-エチニルピリジン-3-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)エチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((1-((6-エチニルピリジン-3-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)イソインドリン-1,3-ジオン、 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-((6-エチニルピリジン-3-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン、 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(2-(1-((6-エチニルピリジン-3-イル)メチル)アゼ </p>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p> <p>40</p> <p>50</p>
---	---

[illegible]

ル)-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ)イソインドリン-1,3-ジオン、
2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(2-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)エチ
ル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン、
3-(4-((4-((4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ベンジル)オキシ)-1-オキソイソイ
ンドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
3-(4-((4-((4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ベンジル)アミノ)-1-オキソイソイ
ンドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((4-((4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)
ベンジル)オキシ)イソインドリン-1,3-ジオン、
2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((4-((4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)
ベンジル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン、
3-(4-(4-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)ブトキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)
ピペリジン-2,6-ジオン、
3-(5-((4-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)ブチル)アミノ)-2-メチル-4-オキソキナゾ
リン-3(4H)-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(3-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)プロ
ピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン、
2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(2-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)エチ
ル)ピペリジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン、
2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(4-(2-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル
)ピペラジン-1-イル)イソインドリン-1,3-ジオン、
3-(4-(((1-(2-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メ
チル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(4-(3-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)プロピ
ル)ピペラジン-1-イル)イソインドリン-1,3-ジオン、
3-(4-((4-((4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ベンジル)アミノ)-1-オキソイソイ
ンドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
3-(4-(((1-(2-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-1H-イミダゾール-5-イル)メ
チル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(4-(4-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)ブチル
)ピペラジン-1-イル)イソインドリン-1,3-ジオン、
3-(4-(((1-(3-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)プロピル)-1H-イミダゾール-4-イル)
メチル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
3-(4-(((1-((5-エチニルピリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)アミノ)-1-オ
キソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
3-(4-(((1-((6-エチニルピリジン-3-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)メチル)アミノ)-1-オ
キソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(2-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)エチ
ル)ピペリジン-4-イル)オキシ)イソインドリン-1,3-ジオン、
3-(4-(((1-(2-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メト
キシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
3-(4-(((1-(3-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)プロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1
-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(3-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)プロ
ピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)イソインドリン-1,3-ジオン、
3-(4-(((1-(3-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)プロピル)-1H-イミダゾール-4-イル)メ
トキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
3-(4-(((1-(4-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)ブチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1-
オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(4-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)ブチ

- ル)ピペリジン-4-イル)オキシ)イソインドリン-1,3-ジオン、
- 3-(4-(((1-(2-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
- 3-(4-(((1-(3-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)プロピル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
- 3-(4-(((1-(4-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)ブチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
- 3-(4-((4-((4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)シクロヘキシル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
- 3-(4-((3-((4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)シクロブチル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
- 3-(4-(((1-(2-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)ピペリジン-4-イル)メチル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
- 3-(4-(((1-(2-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)アゼチジン-3-イル)メチル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
- 3-(4-(((1-(2-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)アゼチジン-3-イル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
- 3-(4-((1-(3-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)プロピル)アゼチジン-3-イル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
- 3-(4-(4-(3-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)プロピル)ピペラジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
- 3-(4-(3-アミノプロパ-1-イン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
- 3-(4-(5-アミノペンタ-1-イン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
- 3-(4-(3-アミノプロピル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
- 3-(4-(4-アミノブタ-1-イン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
- 3-(4-(4-アミノブチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
- 3-(1-オキソ-4-(ピペリジン-4-イルアミノ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
- 3-(4-(アゼチジン-3-イルアミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
- 3-(1-オキソ-4-((ピペリジン-4-イルメチル)アミノ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
- 3-(4-((アゼチジン-3-イルメチル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
- 3-(4-(((1-(2-アミノエチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
- 3-(4-(((1-(2-アミノエチル)アゼチジン-3-イル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
- 3-(4-(((1-(2-アミノエチル)アゼチジン-3-イル)メチル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
- 3-(4-((2-(4-アミノシクロヘキシル)エチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
- 3-(1-オキソ-4-(ピペリジン-4-イルエチニル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
- 3-(1-オキソ-4-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-

ジオン、

4-(4-(2-アミノエチル)ピペラジン-1-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン、

(2S,4R)-1-((S)-2-(5-アミノペンタンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、
(2S,4R)-1-((S)-2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、

(2S,4R)-1-((S)-1-アミノ-14-(tert-ブチル)-12-オキソ-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、

3-(5-(5-アミノペンタ-1-イン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(6-(5-アミノペンタ-1-イン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-(5-アミノペンチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(6-(5-アミノペンチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(4-(((1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル)エチニル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(4-(5-アミノペンタ-1-イン-1-イル)-7-フルオロ-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(4-((Z)-2-((1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル)ビニル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(4-(2-((1r,4s)-4-アミノシクロヘキシル)エチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(4-(6-(4-アミノピペリジン-1-イル)-6-オキソヘキサ-1-イン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(4-(5-(4-アミノピペリジン-1-イル)-5-オキソペンタ-1-イン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

N-((1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル)-6-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ヘキサ-5-インアミド、

N-((1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル)-5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ペンタ-4-インアミド、

3-(4-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(4-(3-(2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エトキシ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(4-(4-アミノブトキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(4-((1-(3-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(4-(2-(1-(3-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)エチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(4-((1-(3-アミノプロピル)-1H-イミダゾール-5-イル)エチニル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(4-(2-(1-(3-アミノプロピル)-1H-イミダゾール-5-イル)エチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

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

3-(4-(7-(4-アミノピペリジン-1-イル)ヘプタ-1-イン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

10

20

30

40

50

3-(4-((17-アミノ-3,6,9,12,15-ペンタオキサヘプタデシル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
 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)-3,6,9,12,15,18,21,24-オクタオキサヘプタコサン-27-酸、
 14-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)アミノ)-3,6,9,12-テトラオキサテトラデカン酸、
 2-(2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エトキシ)-N-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド、
 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-酸、
 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、
 (2S,4R)-1-((S)-1-アミノ-17-(tert-ブチル)-15-オキソ-3,6,9,12-テトラオキサ-16-アザオクタデカン-18-オイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-2-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、および
 1-アミノ-N-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)-3,6,9,12-テトラオキサペンタデカン-15-アミド
 からなる群より選択される、化合物、またはその塩。

【請求項 19】

以下：

3-(4-(3-アミノプロパ-1-イン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
 3-(4-(5-アミノペンタ-1-イン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
 3-(4-(4-アミノブタ-1-イン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、
 3-(1-オキソ-4-(ピペリジン-4-イルエチニル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、および
 3-(4-(5-アミノペンタ-1-イン-1-イル)-7-フルオロ-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

からなる群より選択される、請求項18記載の化合物、またはその塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本開示は、例えばがんの処置のための免疫調節剤として、医学的に有用であり、かつ/または、小分子薬物コンジュゲートの調製のための単官能性中間体として合成において有用である、化合物を提供する。本開示の単官能性合成中間体と、関心対象の標的タンパク質の阻害剤、例えば、発がんタンパク質阻害剤、例えば、BETプロモドメイン阻害剤もしくはMDM2阻害剤とのカップリングは、標的タンパク質およびユビキチンリガーゼに同時に結合し、標的タンパク質のユビキチン化および分解を可能にする、ヘテロ二官能性小分子を提供する。

【背景技術】

【0002】

背景

フタルイミド系薬物、例えば、サリドマイドまたはレナリドミドは、タンパク質分解機構、例えば、セレブロン (CRBN; ユビキチンE3リガーゼ複合体の一部) へ結合する。これは、疾患の進行に必須である2つの転写因子 (IKZF1およびIKZF3) の動員を促進し、薬剤誘発性ユビキチン化およびプロテアソームによる分解を生じさせ得る。例えば、Ito et al., Science 327:1345-1350 (2010) (非特許文献1) およびWinter et al., Science

348:1376-1381 (2015) (非特許文献2)を参照のこと。

【0003】

高親和性VHLリガンド (Bondeson et al., Nat. Chem. Biol. 11:611-617 (2015) (非特許文献3)を参照のこと) は、標的タンパク質をE3ユビキチンリガーゼへ動員し、薬剤誘発性ユビキチン化および分解を生じさせ得る。例えば、van Hagen et al., Nucleic Acids Research 38: 1922-1931 (2010) (非特許文献4); Buckley et al., J. Am. Chem. Soc. 134:4465-4468 (2012) (非特許文献5); Buckley et al., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 51:11463-11467 (2012) (非特許文献6); Lipkowitz and Weissman, Nat Rev Cancer 11:629-643 (2011) (非特許文献7); およびZengerle et al., ACS Chem. Biol. 10:1770-1777 (2015) (非特許文献8)を参照のこと。

10

【0004】

免疫調節薬に対する継続的な必要性がある。さらに、ヘテロ二官能性タンパク質分解剤の調製において使用するための、E3ユビキチンリガーゼタンパク質に対するリガンドを含む単官能性合成中間体 (例えばサリドマイド) に対する継続的な必要性がある。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

【文献】Ito et al., Science 327:1345-1350 (2010)

Winter et al., Science 348:1376-1381 (2015)

Bondeson et al., Nat. Chem. Biol. 11:611-617 (2015)

20

van Hagen et al., Nucleic Acids Research 38: 1922-1931 (2010)

Buckley et al., J. Am. Chem. Soc. 134:4465-4468 (2012)

Buckley et al., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 51:11463-11467 (2012)

Lipkowitz and Weissman, Nat Rev Cancer 11:629-643 (2011)

Zengerle et al., ACS Chem. Biol. 10:1770-1777 (2015)

【発明の概要】

【0006】

一局面において、本開示は、「本開示の化合物」と総称される、下記の式I~VI、VIa、またはVIbのいずれか1つを有する化合物、およびその塩または溶媒和物を提供する。本開示の化合物は、E3ユビキチンリガーゼタンパク質に対するリガンドを含み、従って、がん、例えば、多発性骨髄腫、ならびに、免疫反応の誘導、増強または抑制に応答する他の疾患、例えば、クローン病、サルコイドーシス、移植片対宿主病、および関節リウマチを、その必要がある対象において処置するための免疫調節薬として使用することができる。

30

【0007】

別の局面において、本開示は、ヘテロ二官能性タンパク質分解剤を調製するために使用することができる単官能性合成中間体として、本開示の化合物を提供する。

【0008】

別の局面において、本開示は、下記の式VII~IXまたはXI~XXXIIのいずれか1つを有するヘテロ二官能性タンパク質分解剤、およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物を調製する方法を提供する。ヘテロ二官能性タンパク質分解剤は、標的タンパク質阻害剤、リンカー、およびE3ユビキチンリガーゼタンパク質に対するリガンドを含む。

40

【0009】

本開示の追加の態様および利点は、一部分、下記の説明に記載されるか、説明から導かれるか、または本開示の実施によって学ぶことができる。本開示の態様および利点は、添付の特許請求の範囲に具体的に記載されている要素および組み合わせによって実現および達成される。

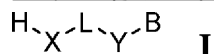
【0010】

前述の概要および下記の詳細な説明は両方とも、例示的かつ説明的であるにすぎず、特許請求される本発明を限定しないことが理解される。

[本発明1001]

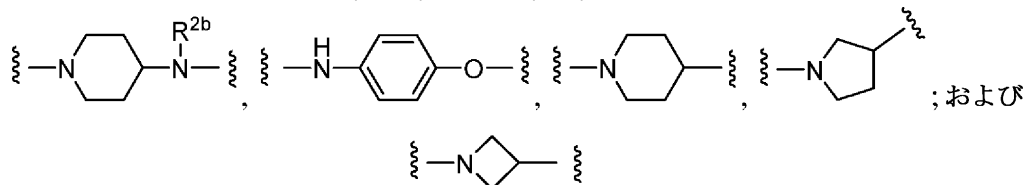
50

式Iを有する化合物、およびその塩または溶媒和物：



式中、

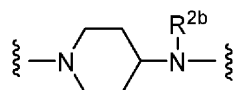
Xは、 $-\text{C}-$ 、 $-\text{C}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{2a})-$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})-$ 、



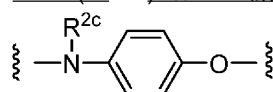
10

からなる群より選択され；

ここで、



の $-\text{N}(\text{R}^{2b})-$ はLへ結合されており；

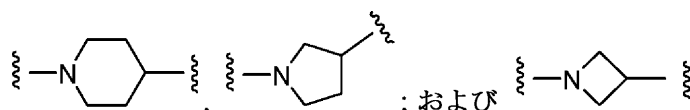


20

の $-\text{O}-$ はLへ結合されており；

$-\text{OC}(=\text{O})-$ の $-\text{C}(=\text{O})-$ は、Lへ結合されており；

かつ、



30

の炭素原子はLへ結合されており；

Lは、アルキレニル、ヘテロアルキレニル、 $-\text{A}-(\text{CH}_2)_m-\text{W}-(\text{CH}_2)_n-$ 、および $-(\text{CH}_2)_r-\text{W}-(\text{CH}_2)_u-\text{O}-(\text{CH}_2)_v-$ からなる群より選択され；

Aは存在せず；または

Aはヘテロアリーレニルであり；

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

mは、0、1、2、3、4、5、6、または7であり；

nは、0、1、2、3、4、5、6、7、または8であり；

rは0、1、2または3であり；

uは0、1、2、または3であり；

vは1、2、3、または4であり；

Yは、 $-\text{C}-$ 、 $-\text{C}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{2c})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{2d})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{2e})\text{C}(=\text{O})\text{C}$ 、 $\text{H}_2\text{O}-$ 、および $-\text{N}(\text{R}^{2e})\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{2f})-$ からなる群より選択され；または

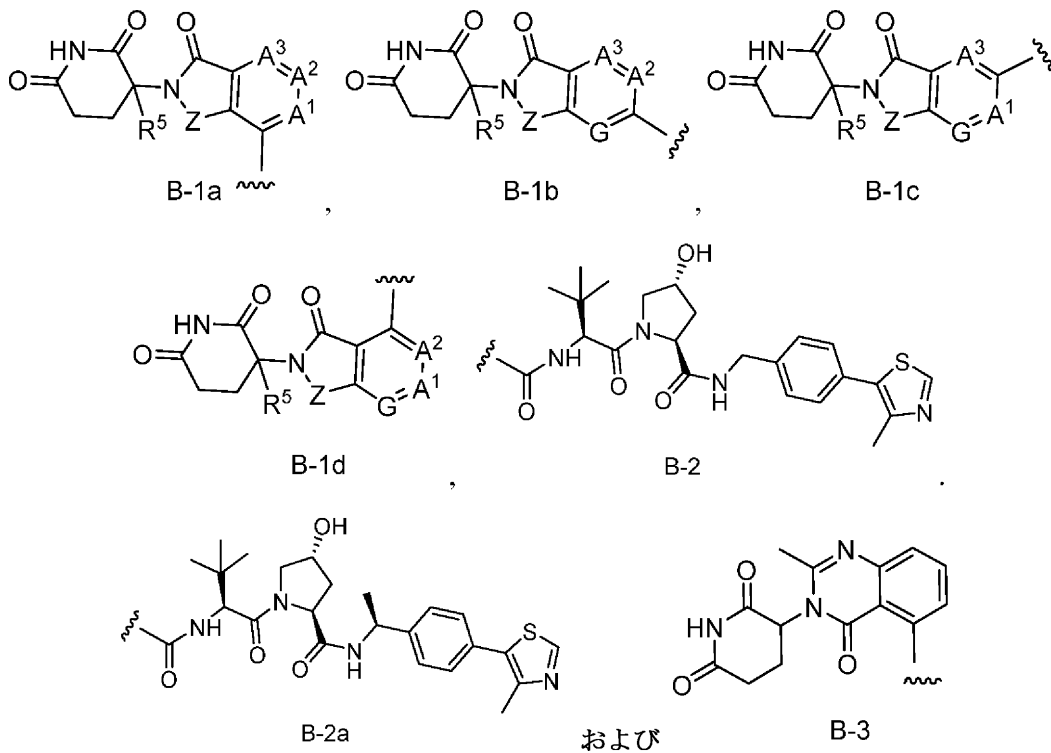
Yは存在せず；

ここで、 $-\text{N}(\text{R}^{2e})\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{O}-$ および $-\text{N}(\text{R}^{2e})\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{2f})-$ のカルボキサミド窒素原子、ならびに $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{2d})-$ の炭素原子は、Lへ結合されており；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、および R^{2f} は、各々独立して、水素および $\text{C}_1 \sim 4$ アルキルからなる群より選択され；

Bは、

50



からなる群より選択され；

A¹は、-C(R^{16a})=および-N=からなる群より選択され；

A²は、-C(R^{16b})=および-N=からなる群より選択され；

A³は、-C(R^{16c})=および-N=からなる群より選択され；

Gは、-C(R^{16d})=および-N=からなる群より選択され；

Zは、-CH₂および-C(=O)-からなる群より選択され；

R⁵は、水素、メチル、およびフルオロからなる群より選択され；

R^{16a}は、水素、ハロ、およびC₁~4アルキルからなる群より選択され；

R^{16b}は、水素、ハロ、およびC₁~4アルキルからなる群より選択され；

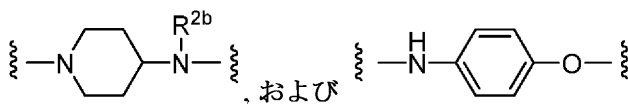
R^{16c}は、水素、ハロ、およびC₁~4アルキルからなる群より選択され；かつ

R^{16d}は、水素、ハロ、およびC₁~4アルキルからなる群より選択され、

但し、前記化合物は表6の化合物のいずれでもない。

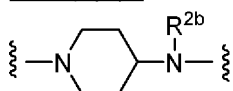
[本発明1002]

Xが、-C C-, -O-, -N(R^{2a})-、

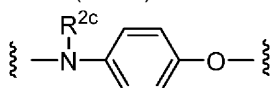


からなる群より選択され、

式中、



の-N(R^{2b})-はLへ結合されており；



10

20

30

40

50

の-O-はLへ結合されており；かつ

Bが、B-1a、B-2、およびB-3からなる群より選択される、
本発明1001の化合物、およびその塩または溶媒和物。

[本発明1003]

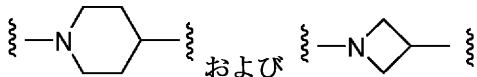
Xが-C C-である、本発明1001または1002の化合物。

[本発明1004]

Xが-N(H)-である、本発明1001または1002の化合物。

[本発明1005]

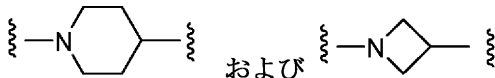
Xが、



10

からなる群より選択され、

式中、



の炭素原子はLへ結合されている、

本発明1001の化合物。

[本発明1006]

LがC₁～12アルキレニルである、本発明1001～1005のいずれかの化合物。

[本発明1007]

Lが、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂(CH₂)₂CH₂-、-CH₂(CH₂)₃CH₂-、
-CH₂(CH₂)₄CH₂-、-CH₂(CH₂)₅CH₂-、および-CH₂(CH₂)₆CH₂-からなる群より選
択される、本発明1006の化合物。

[本発明1008]

Lが、3～12員ヘテロアルキレニルである、本発明1001～1005のいずれかの化合物。

[本発明1009]

Lが-(CH₂)_oO-(CH₂CH₂O)_p-(CH₂)_q-であり；

oが1、2、または3であり；

pが0、1、2、3、4、または5であり；かつ

qが1、2、または3である、

本発明1008の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1010]

Lが、

-CH₂OCH₂CH₂-、

-CH₂CH₂OCH₂CH₂-、

-CH₂O(CH₂CH₂O)CH₂CH₂-、

-CH₂O(CH₂CH₂O)₂CH₂CH₂-、

-CH₂O(CH₂CH₂O)₃CH₂CH₂-、

-CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)₆CH₂CH₂-、

-CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)₆CH₂CH₂-、

-CH₂CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂CH₂-、

-CH₂CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)₂CH₂CH₂CH₂-、および

-CH₂CH₂CH₂O(CH₂)₄OCH₂CH₂CH₂-

からなる群より選択される、

本発明1009の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1011]

Lが-A-(CH₂)_m-W-(CH₂)_n-であり；かつ

Aが存在しない、

20

30

40

50

10

20

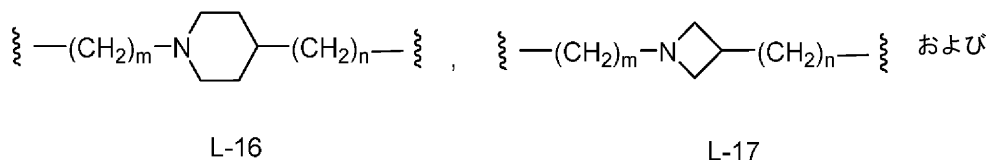
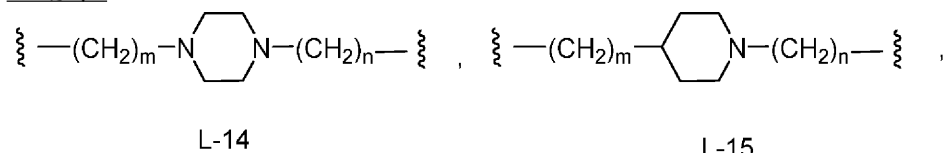
40

50

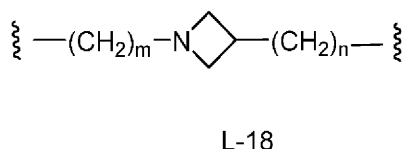
Wがヘテロシクレニルである、本発明1011の化合物。

[本発明1019]

Lが、



10



からなる群より選択される、

20

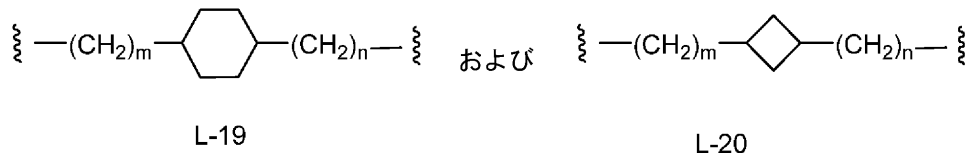
本発明1018の化合物。

[本発明1020]

Wがシクロアルキレニルである、本発明1011の化合物。

[本発明1021]

Lが、



30

からなる群より選択される、

本発明1020の化合物。

[本発明1022]

Lが-A-(CH₂)_m-W-(CH₂)_n-であり；かつ

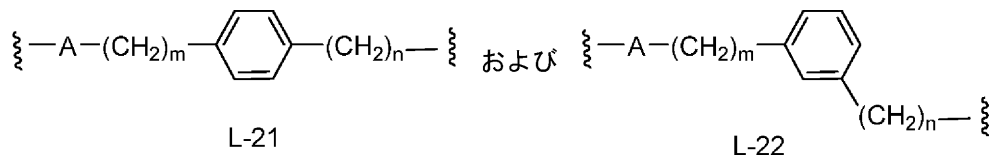
Aが、5員ヘテロアリーレニルおよび6員ヘテロアリーレニルからなる群より選択される、本発明1001~1005のいずれかの化合物。

[本発明1023]

Wがフェニレニルである、本発明1022の化合物。

[本発明1024]

Lが、



40

からなる群より選択される、

本発明1023の化合物。

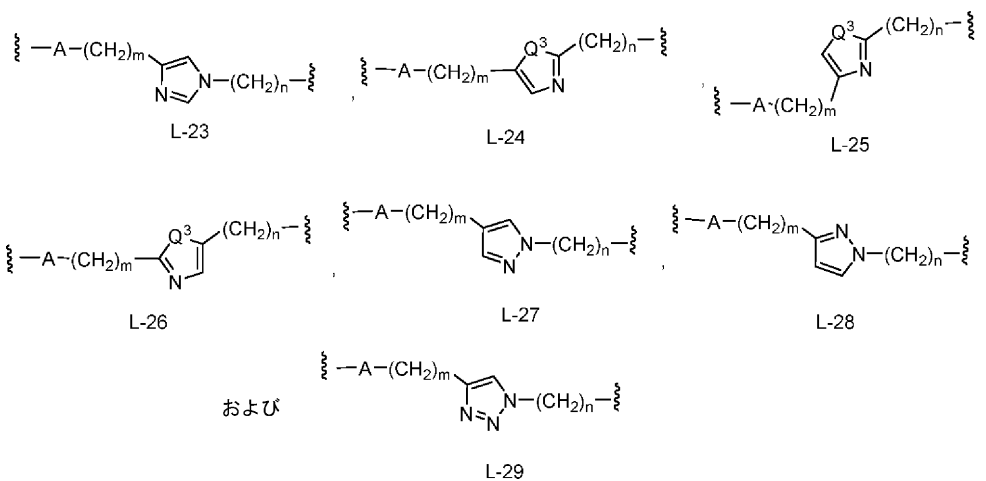
[本発明1025]

Wが5員ヘテロアリーレニルである、本発明1022の化合物。

[本発明1026]

50

Lが、



10

からなる群より選択され；

Q³が、-O-、-S-、および-N(R⁶)-からなる群より選択され；かつ

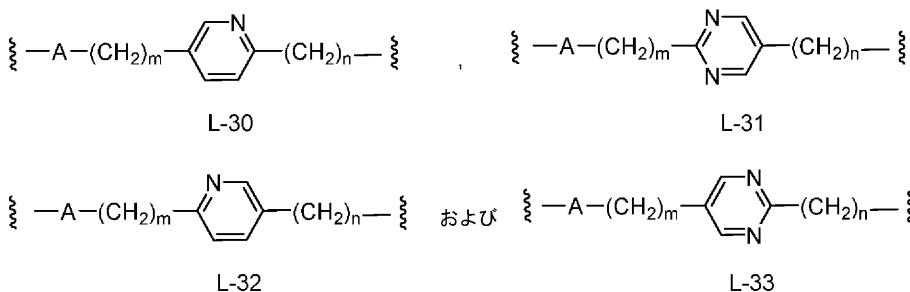
R⁶が、水素およびC₁~4アルキルからなる群より選択される、
本発明1025の化合物。

[本発明1027]

Wが6員ヘテロアリーレニルである、本発明1022の化合物。

[本発明1028]

Lが、



30

からなる群より選択される、

本発明1027の化合物。

[本発明1029]

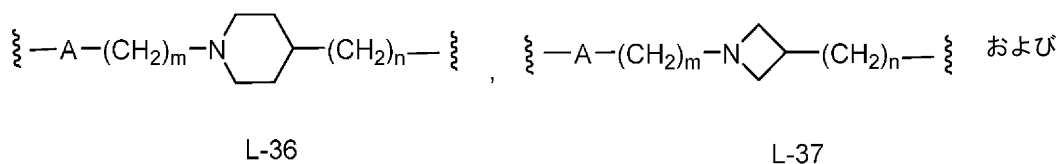
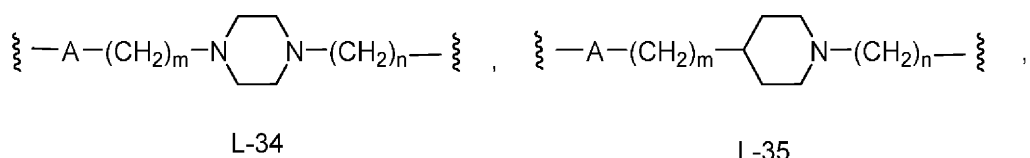
Wがヘテロシクレニルである、本発明1022の化合物。

[本発明1030]

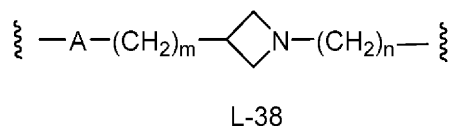
Lが、

40

50



10



からなる群より選択される、
本発明1029の化合物。

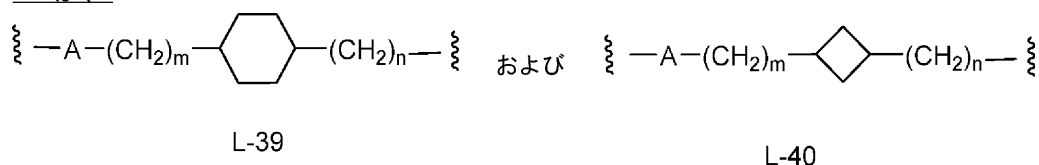
[本発明1031]

Wがシクロアルキレニルである、本発明1022の化合物。

[本発明1032]

20

Lが、



からなる群より選択される、
本発明1029の化合物。

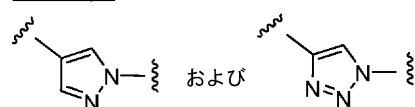
[本発明1033]

Aが5員ヘテロアリーレニルである、本発明1022～1032のいずれかの化合物。

30

[本発明1034]

Aが、



からなる群より選択される5員ヘテロアリーレニルである、
本発明1033の化合物。

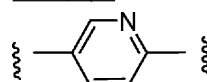
[本発明1035]

Aが6員ヘテロアリーレニルである、本発明1022～1032のいずれかの化合物。

40

[本発明1036]

Aが、



である、

本発明1035の化合物。

[本発明1037]

Lが $\text{---(CH}_2\text{)}_r\text{---W---(CH}_2\text{)}_u\text{---O---(CH}_2\text{)}_v\text{---}$ であり；

rが0、1、または2であり；

50

uが1、2、または3であり；かつ

vが1、2、または3である、

本発明1001～1005のいずれかの化合物。

[本発明1038]

Wが、フェニレニルおよびヘテロアリーレニルからなる群より選択される、本発明1037の化合物。

[本発明1039]

Wが5員ヘテロアリーレニルである、本発明1038の化合物。

[本発明1040]

Wが6員ヘテロアリーレニルである、本発明1038の化合物。

10

[本発明1041]

Yが、-C C-、-CH₂-、-O-、および-N(R^{2c})-からなる群より選択される、本発明1001～1040のいずれかの化合物。

[本発明1042]

Yが-C C-である、本発明1041の化合物。

[本発明1043]

Yが-CH₂-である、本発明1041の化合物。

[本発明1044]

Yが-O-である、本発明1041の化合物。

[本発明1045]

20

Yが-N(H)-である、本発明1041の化合物。

[本発明1046]

BがB-1aである、本発明1001～1045のいずれかの化合物。

[本発明1047]

A¹が、-C(R^{16a})=および-N=からなる群より選択され；かつ

R^{16a}が、水素およびハロからなる群より選択される、
本発明1046の化合物。

[本発明1048]

A²が、-C(R^{16b})=および-N=からなる群より選択され；かつ

R^{16b}が、水素およびハロからなる群より選択される、
本発明1046または1047の化合物。

30

[本発明1049]

A³が、-C(R^{16c})=および-N=からなる群より選択され；かつ

R^{16c}が、水素およびハロからなる群より選択される、
本発明1046～1048のいずれかの化合物。

[本発明1050]

Zが-CH₂-である、本発明1001～1049のいずれかの化合物。

[本発明1051]

Zが-C(=O)-である、本発明1001～1049のいずれかの化合物。

[本発明1052]

40

R⁵が水素である、本発明1001～1051のいずれかの化合物。

[本発明1053]

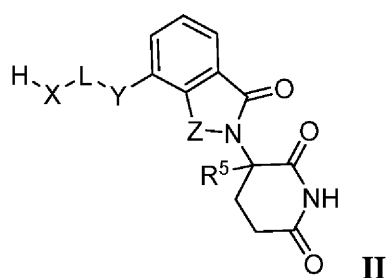
BがB-2またはB2aである、本発明1001～1045のいずれかの化合物。

[本発明1054]

BがB-3である、本発明1001～1045のいずれかの化合物。

[本発明1055]

式II：



を有する、

本発明1001の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

10

[本発明1056]

R⁵が水素である、本発明1055の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1057]

Zが-CH₂-である、本発明1055または1056の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1058]

Zが-C(=O)-である、本発明1055または1056の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1059]

20

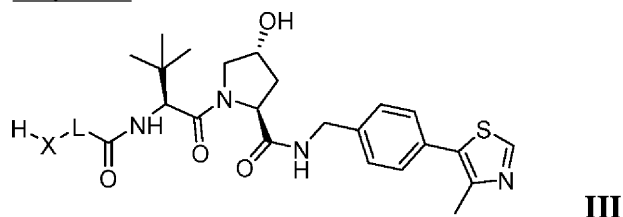
Yが、-C C-, -O-, -N(H)-, -C(=O)N(H)-, -N(H)C(=O)CH₂O-, および-N(H)C(=O)CH₂N(H)-からなる群より選択される、本発明1055～1058のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1060]

Yが存在しない、本発明1055～1058のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1061]

式III:



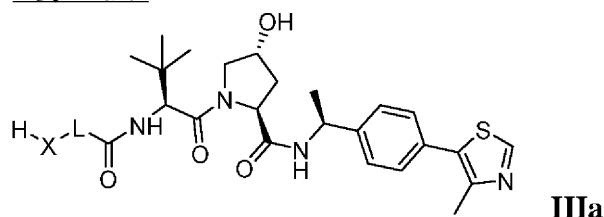
30

を有する、

本発明1001の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1062]

式IIIa:



40

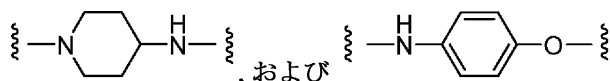
を有する、

本発明1001の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1063]

Xが、-N(H)-、

50



からなる群より選択される、

本発明1055～1062のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1064]

LがC₁～12アルキレニルである、本発明1055～1063のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1065]

Lが、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂(CH₂)₂CH₂-、-CH₂(CH₂)₃CH₂-、-CH₂(CH₂)₄CH₂-、-CH₂(CH₂)₅CH₂-、および-CH₂(CH₂)₆CH₂-からなる群より選択される、本発明1064の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1066]

Lが3～20員ヘテロアルキレニルである、本発明1055～1063のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1067]

Lが、-(CH₂)_oO-(CH₂CH₂O)_p-(CH₂)_q-および-(CH₂)_rO-(CH₂)_s-O(CH₂)_t-からなる群より選択され、

oは2または3であり、

pは0、1、2、3、4、5、6、または7であり、

qは2または3であり、

rは2、3、または4であり、

sは3、4、または5であり、かつ

tは2または3である、

本発明1066の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1068]

Lが、

-CH₂CH₂OCH₂CH₂-、

-CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)₂CH₂CH₂-、

-CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)₃CH₂CH₂-、

-CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)₄CH₂CH₂-、

-CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)₆CH₂CH₂-、

-CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)₆CH₂CH₂-、

-CH₂CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂CH₂-、

-CH₂CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)₂CH₂CH₂CH₂-、および

-CH₂CH₂CH₂O(CH₂)₄OCH₂CH₂CH₂-

からなる群より選択される、

本発明1067の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1069]

Lが-(CH₂)_m-W-(CH₂)_n-である、本発明1055～1063のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1070]

Wがフェニレニルである、本発明1069の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1071]

Wが5員ヘテロアリーレニルである、本発明1069の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1072]

Wが6員ヘテロアリーレニルである、本発明1069の化合物、またはその薬学的に許容さ

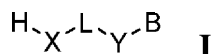
10

20

30

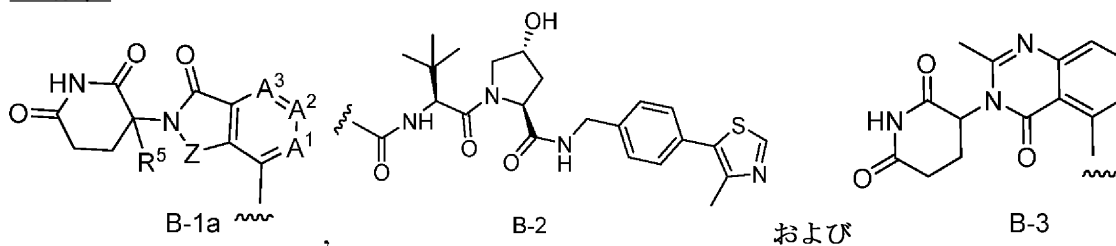
40

50



(式中、

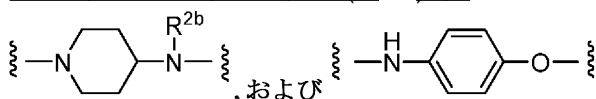
Bは、



10

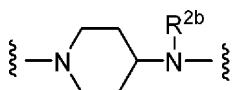
からなる群より選択され；

Xは、 $-C$ 、 $-C-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^{2a})-$ 、



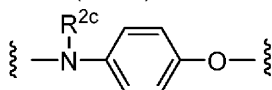
からなる群より選択され；

ここで、



20

の $-N(R^{2b})-$ はLへ結合されており、かつ、



30

の $-O-$ はLへ結合されており、

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

Aは存在せず；または

Aはヘテロアリーレニルであり；

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

mは、0、1、2、3、4、5、6、または7であり；

nは、0、1、2、3、4、5、6、7、または8であり；

rは0、1、2または3であり；

uは0、1、2、または3であり；

vは1、2、3、または4であり；

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

Yは存在せず；

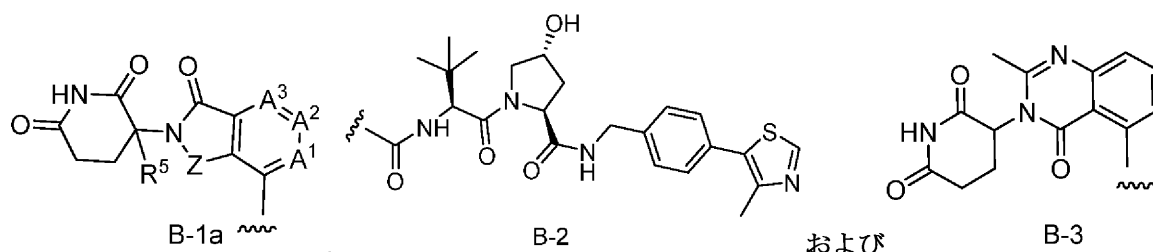
ここで、 $-N(R^{2e})C(=O)CH_2O-$ および $-N(R^{2e})C(=O)CH_2N(R^{2f})-$ のカルボキサミド窒素原子、ならびに $-C(=O)N(R^{2d})-$ の炭素原子は、Lへ結合されており；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、および R^{2f} は、各々独立して、水素および $C_1 \sim 4$ アルキルからなる群より選択され；

Bは、

40

50



からなる群より選択され；

A¹は、-C(R^{16a})=および-N=からなる群より選択され；

A²は、-C(R^{16b})=および-N=からなる群より選択され；

A³は、-C(R^{16c})=および-N=からなる群より選択され；

Zは、-CH₂および-C(=O)-からなる群より選択され；

R⁵は、水素、メチル、およびフルオロからなる群より選択され；

R^{16a}は、水素、ハロ、およびC₁~4アルキルからなる群より選択され；

R^{16b}は、水素、ハロ、およびC₁~4アルキルからなる群より選択され；かつ

R^{16c}は、水素、ハロ、およびC₁~4アルキルからなる群より選択され、

但し、式Iを有する化合物は、表6の化合物のいずれでもない)と、

式Xを有する化合物；

T-X³_____X

(式中、

Tは、標的タンパク質阻害剤の一価の基であり；

X³は、-C(=O)OHおよび-LGからなる群より選択され；かつ

LGは脱離基である)と

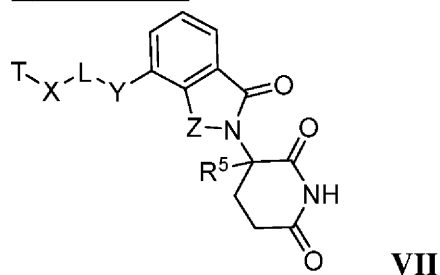
を縮合させる工程、

(2)式IXを有する化合物を単離する工程

を含む、方法。

[本発明1079]

式VIIを有する化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を製造する方法であって；



(式中、

Tは、

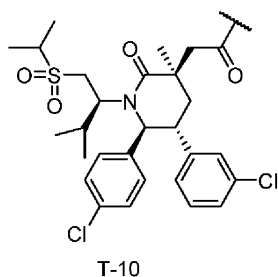
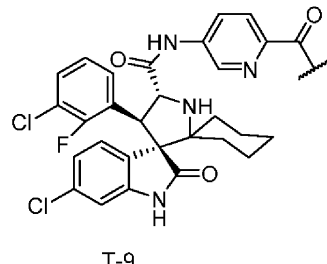
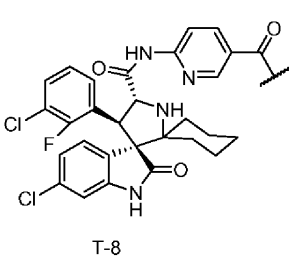
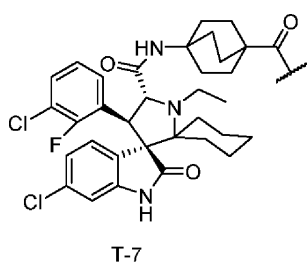
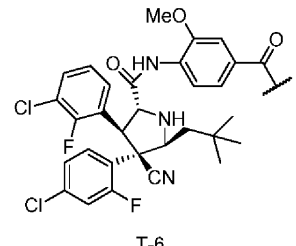
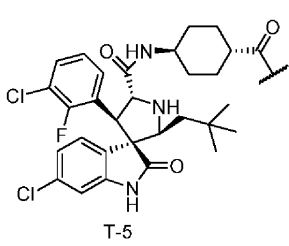
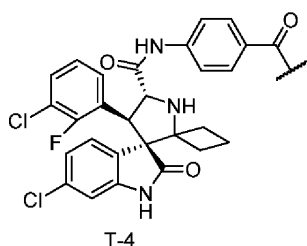
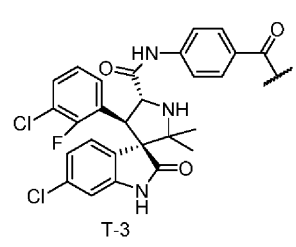
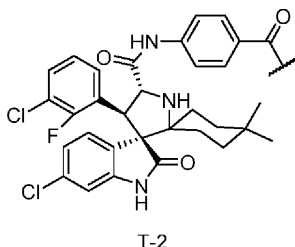
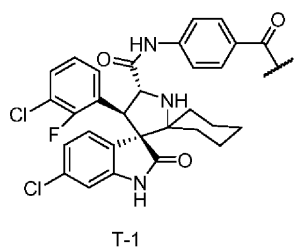
10

20

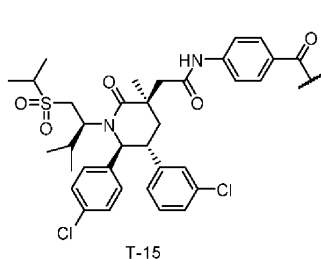
30

40

50

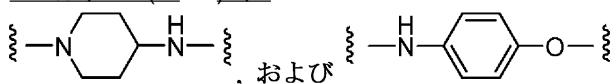


および



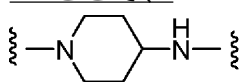
からなる群より選択され；

Xは、 $-N(R^{2a})-$ 、

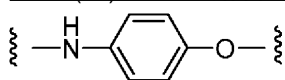


からなる群より選択され；

ここで、



の-N(H)-はLへ結合されており、かつ、



の-O-はLへ結合されており；

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

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

mは、0、1、2、3、4、5、6、または7であり；

10

20

30

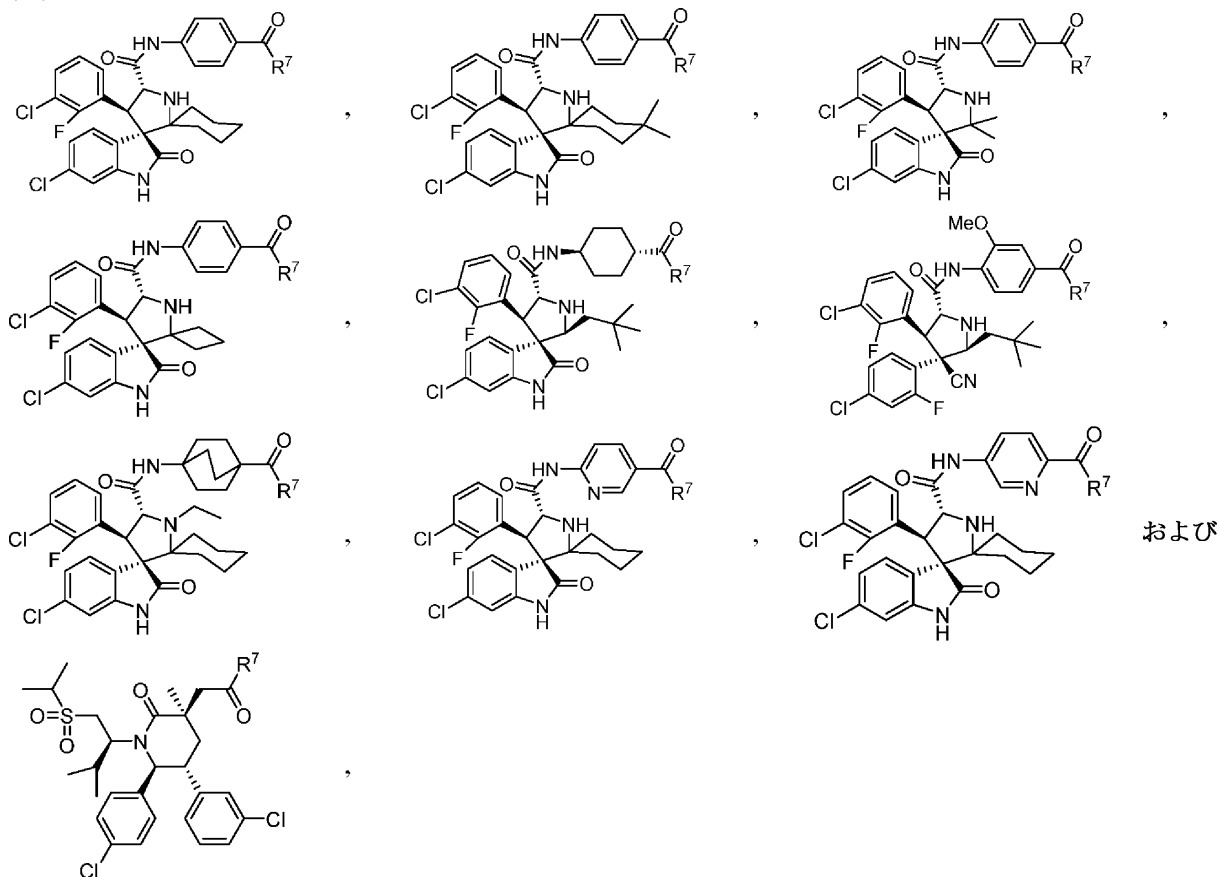
40

50

nは、0、1、2、3、4、5、6、7、または8であり；
Yは、-C C-、-O-、-N(R^{2c})-、-C(=O)N(R^{2d})-、-N(R^{2e})C(=O)CH₂O-、および-N(R^{2e})C(=O)CH₂N(R^{2f})-からなる群より選択され；または
Yは存在せず；
ここで、-N(R^{2e})C(=O)CH₂O-および-N(R^{2e})C(=O)CH₂N(R^{2f})-のカルボキサミド窒素原子、ならびに-C(=O)N(R^{2d})-の炭素原子は、Lへ結合されており；
R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}、およびR^{2f}は、各々独立して、水素およびC₁~4アルキルからなる群より選択され；
Zは、-CH₂および-C(=O)-からなる群より選択され；かつ
R⁵は、水素およびフルオロからなる群より選択される)

10

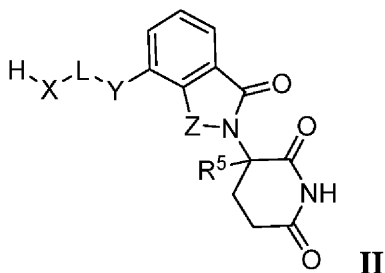
(1)以下からなる群より選択される化合物：



20

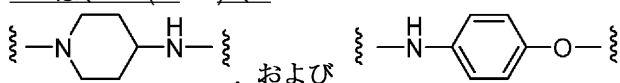
30

(式中、
R⁷は、-Clおよび-OHからなる群より選択される)と、
式IIを有する化合物：



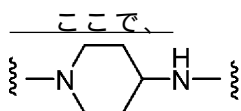
40

(式中、
Xは、-N(R^{2a})-、

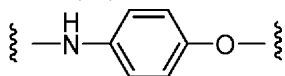


50

からなる群より選択され；



の-N(H)-はLへ結合されており、かつ、



の-O-はLへ結合されており；

Lは、アルキレニル、ヘテロアルキレニル、および-(CH₂)_m-W-(CH₂)_n-からなる群より選択され；

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

mは、0、1、2、3、4、5、6、または7であり；

nは、0、1、2、3、4、5、6、7、または8であり；

Yは、-C C-, -O-, -N(R^{2c})-, -C(=O)N(R^{2d})-, -N(R^{2e})C(=O)CH₂O-, および-N(R^{2e})C(=O)CH₂N(R^{2f})-からなる群より選択され；または

Yは存在せず；

ここで、-N(R^{2e})C(=O)CH₂O-および-N(R^{2e})C(=O)CH₂N(R^{2f})-のカルボキサミド窒素原子、ならびに-C(=O)N(R^{2d})-の炭素原子は、Lへ結合されており；

R^{2a}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}、およびR^{2f}は、各々独立して、水素およびC₁~4アルキルからなる群より選択され；

Zは、-CH₂-および-C(=O)-からなる群より選択され；かつ

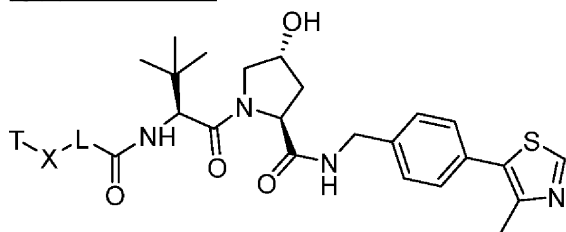
R⁵は、水素およびフルオロからなる群より選択される）とを反応させる工程、ならびに

(2)式VIIを有する化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を単離する工程

を含む、方法。

[本発明1080]

式VIIIを有する化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を製造する方法であって；



VIII

(式中、

Tは、

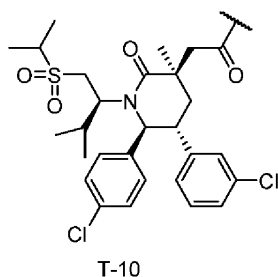
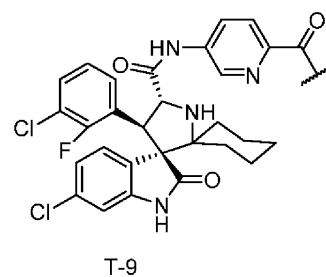
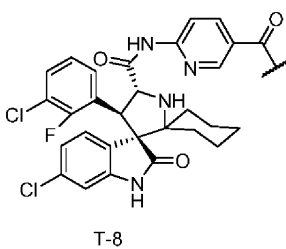
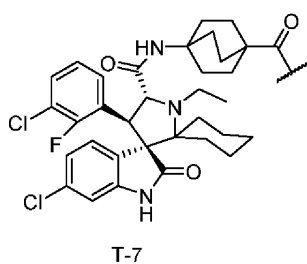
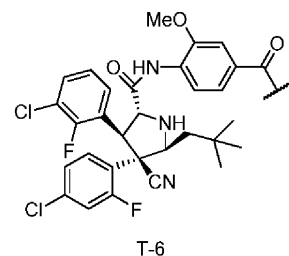
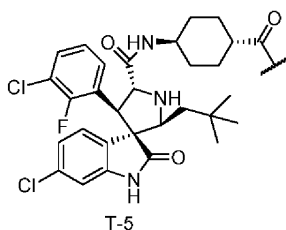
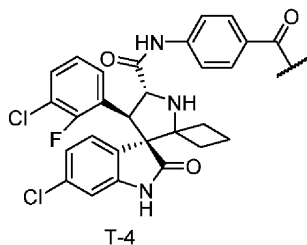
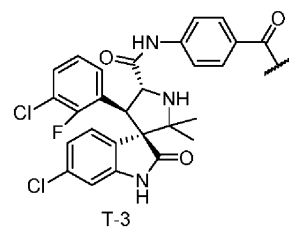
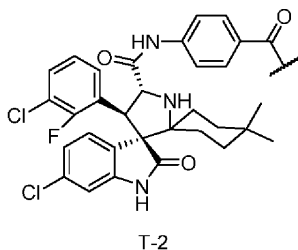
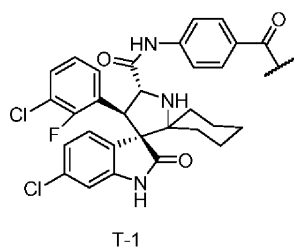
10

20

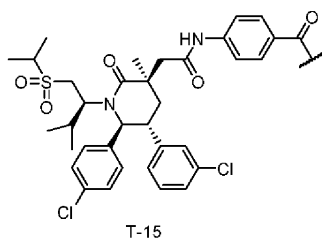
30

40

50

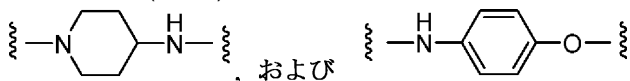


および



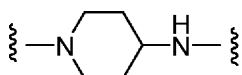
からなる群より選択され；

Xは、 $-N(R^{2a})-$ 、

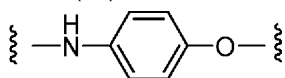


からなる群より選択され；

ここで、



の-N(H)-はLへ結合されており、かつ、



の-O-はLへ結合されており；

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

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

mは、0、1、2、3、4、5、6、または7であり；かつ

10

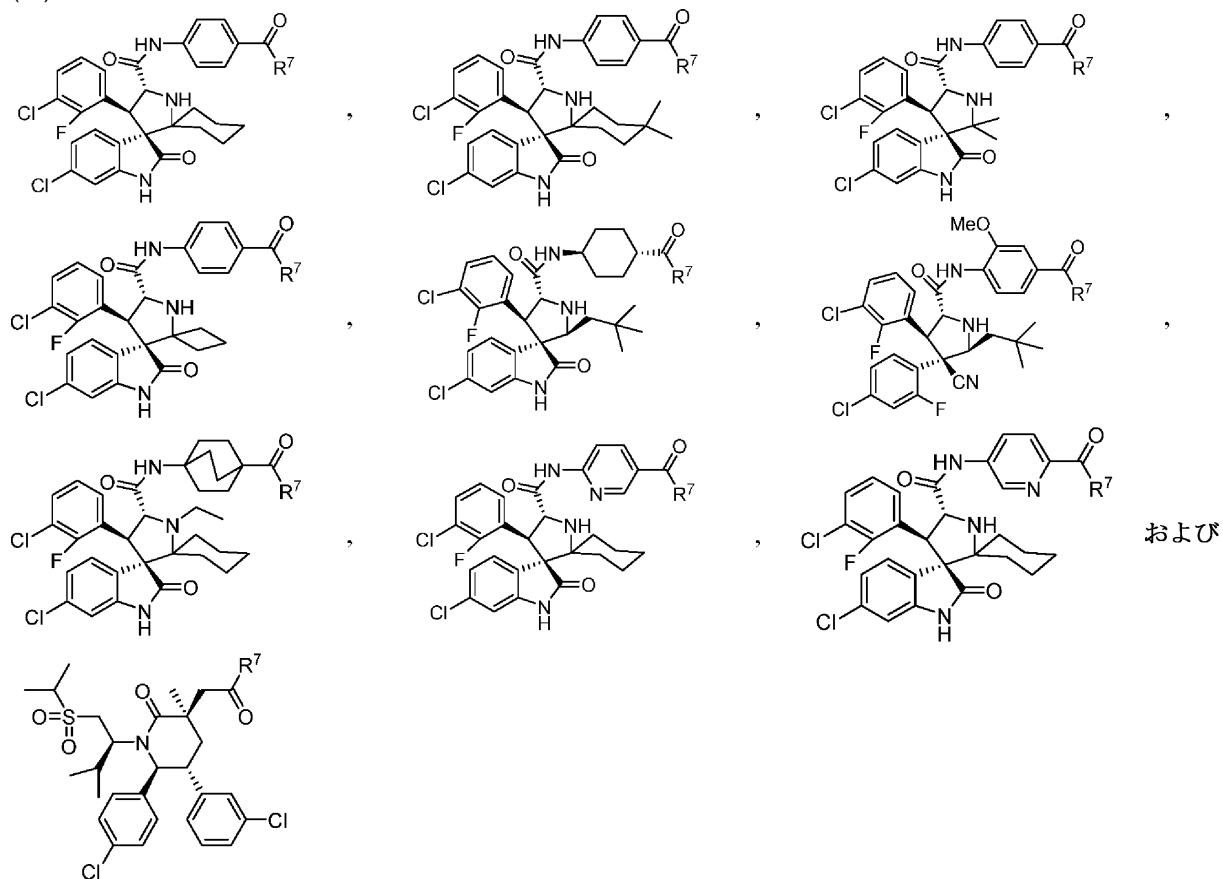
20

30

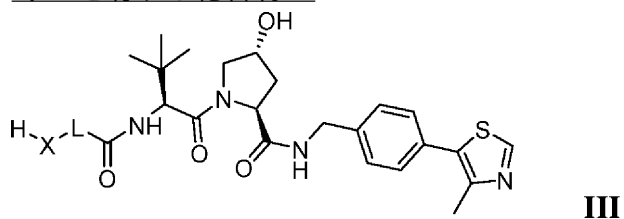
40

50

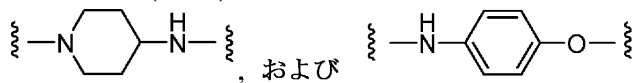
nは、0、1、2、3、4、5、6、7、または8である）
(1) 以下からなる群より選択される化合物：



(式中、
R⁷は、-Clおよび-OHからなる群より選択される)と、
式IIIを有する化合物：

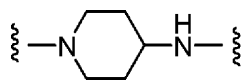


(式中、
Xは、-N(R^{2a})-、

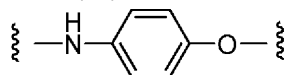


からなる群より選択され；

ここで、



の-N(H)-はLへ結合されており、かつ、



10

20

30

40

50

の-O-はLへ結合されており；

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

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

mは、0、1、2、3、4、5、6、または7であり；かつ

nは、0、1、2、3、4、5、6、7、または8である）と

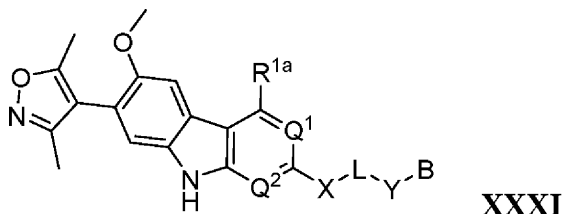
を反応させる工程、ならびに

(2)式VIIIを有する化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を単離する工程

を含む、方法。

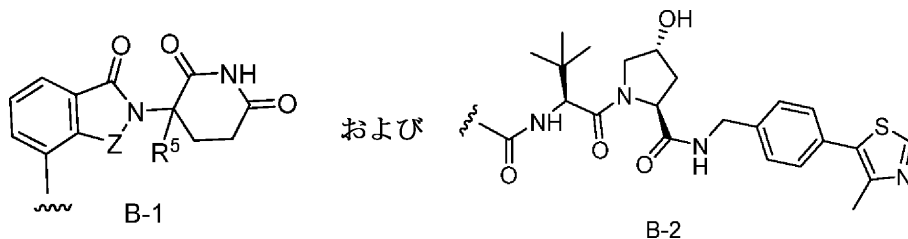
[本発明1081]

式XXXIを有する化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を製造する方法であって；



(式中、

Bは、



からなる群より選択され；

R^{1a}は、置換されてもよいアリール、置換されてもよいヘテロアリール、および-N(H)R^{3c}からなる群より選択され；

Q¹は=CH-であり、かつ、Q²は-N=であり；または

Q¹は=N-であり、かつ、Q²は-CH=であり；または

Q¹は=N-であり、かつ、Q²は=N=であり；

R^{3c}は、置換されてもよいアリールおよび置換されてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；

Xは-C(=O)N(H)-であり；

ここで、-C(=O)N(H)-の窒素原子はLへ結合されており、

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

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

mは、0、1、2、3、4、5、6、または7であり；

nは、0、1、2、3、4、5、6、7、または8であり；

Yは、-C(C)-、-CH₂-、-O-、-N(R^{2c})-、-C(=O)N(R^{2d})-、-N(R^{2e})C(=O)CH₂O-、および-N(R^{2e})C(=O)CH₂N(R^{2f})-からなる群より選択され；または

Yは存在せず；

ここで、-N(R^{2e})C(=O)CH₂O-および-N(R^{2e})C(=O)CH₂N(R^{2f})-のカルボキサミド窒

10

20

30

40

50

素原子、ならびに $-C(=O)N(R^{2d})-$ の炭素原子は、Lへ結合されており；

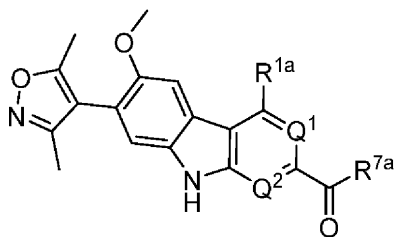
R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、および R^{2f} は、各々独立して、水素および $C_1 \sim 4$ アルキルからなる群より選択され；

Zは、 $-CH_2$ および $-C(=O)-$ からなる群より選択され；かつ

R^5 は、水素およびフルオロからなる群より選択され、

但し、BがB-2である場合、Yは存在しない）

(1) 式XXXIIを有する化合物：



XXXII

10

(式中、

R^{1a} は、置換されてもよいアリール、置換されてもよいヘテロアリール、および $-N(H)R^3$ からなる群より選択され；

Q^1 は $=CH-$ であり、かつ、 Q^2 は $-N=$ であり；または

Q^1 は $=N-$ であり、かつ、 Q^2 は $-CH=$ であり；または

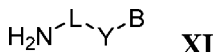
Q^1 は $=N-$ であり、かつ、 Q^2 は $-N=$ であり；

R^{3c} は、置換されてもよいアリールおよび置換されてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；

R^{7a} は、クロロおよび $-OR^{7b}$ からなる群より選択され；かつ

R^{7b} は水素である）と、

式XIを有する化合物：

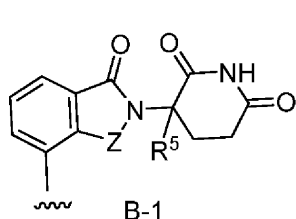


XI

20

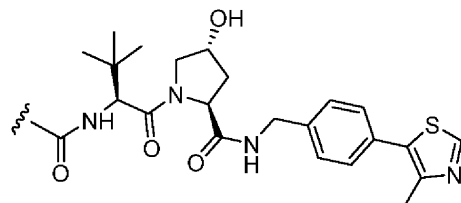
(式中、

Bは、



B-1

および



B-2

30

からなる群より選択され；

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

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

mは、0、1、2、3、4、5、6、または7であり；

nは、0、1、2、3、4、5、6、7、または8であり；

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

Yは存在せず；

ここで、 $-N(R^{2e})C(=O)CH_2O-$ および $-N(R^{2e})C(=O)CH_2N(R^{2f})-$ のカルボキサミド窒素原子、ならびに $-C(=O)N(R^{2d})-$ の炭素原子は、Lへ結合されており；

40

50

R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、および R^{2f} は、各々独立して、水素および $C_1 \sim 4$ アルキルからなる群より選択され；

Zは、 $-CH_2-$ および $-C(=O)-$ からなる群より選択され；かつ

R^5 は、水素およびフルオロからなる群より選択され、

但し、BがB-2である場合、Yは存在しない)とを反応させる、例えば、縮合させる工程、ならびに(2)式XXXIを有する化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を単離する工程を含む、方法。

【発明を実施するための形態】

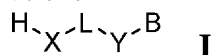
【0011】

発明の詳細な説明

本開示の化合物は、免疫調節剤、および/または、ヘテロ二官能性タンパク質分解剤を調製するために使用することができる単官能性合成中間体である。

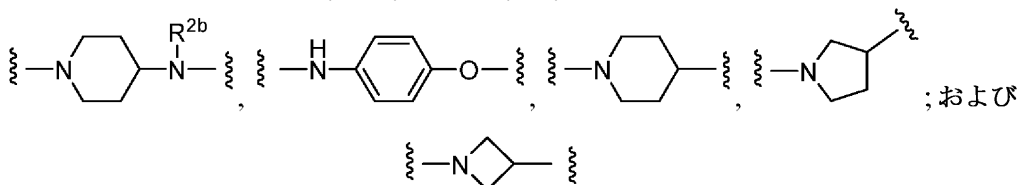
【0012】

一態様において、本開示の化合物は、式Iによって表される化合物、およびその塩または溶媒和物であり：



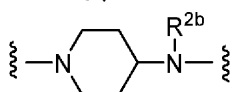
式中、

Xは、 $-C$ 、 $C-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^{2a})-$ 、 $-OC(=O)-$ 、

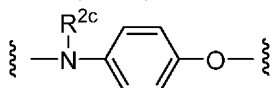


からなる群より選択され；

ここで、



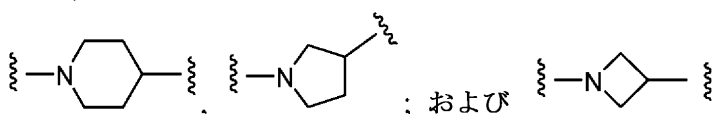
の $-N(R^{2b})-$ はLへ結合されており；



の $-O-$ はLへ結合されており；

$-OC(=O)-$ の $-C(=O)-$ は、Lへ結合されており；

かつ、



の炭素原子はLへ結合されており；

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

Aは存在せず；または

10

20

30

40

50

Aはヘテロアリーレニルであり；

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

mは、0、1、2、3、4、5、6、または7であり；

nは、0、1、2、3、4、5、6、7、または8であり；

rは0、1、2または3であり；

uは0、1、2、または3であり；

vは1、2、3、または4であり；

Yは、 $-\text{C}(\text{C})-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{2\text{c}})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{2\text{d}})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{2\text{e}})\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{O}-$ 、および $-\text{N}(\text{R}^{2\text{e}})\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{2\text{f}})-$ からなる群より選択され；またはYは存在せず；

10

ここで、 $-\text{N}(\text{R}^{2\text{e}})\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{O}-$ および $-\text{N}(\text{R}^{2\text{e}})\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{2\text{f}})-$ のカルボキサミド窒素原子、ならびに $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{2\text{d}})-$ の炭素原子は、Lへ結合されており；

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

Bは、E3ユビキチンリガーゼタンパク質に対するリガンドの一価の基である。

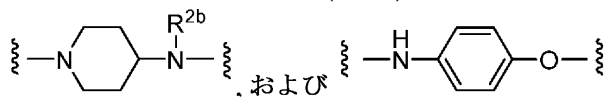
【0013】

別の態様において、本開示の化合物は、式Iによって表される化合物、およびその塩または溶媒和物であり、

式中、

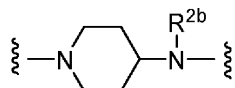
20

Xは、 $-\text{C}(\text{C})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{2\text{a}})-$ 、



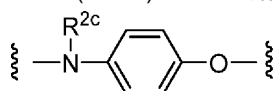
からなる群より選択され；

ここで、



30

の $-\text{N}(\text{R}^{2\text{b}})-$ はLへ結合されており、かつ、

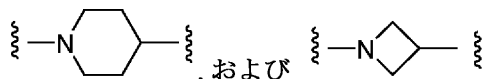


の $-\text{O}-$ はLへ結合されている。

【0014】

一態様において、本開示の化合物は、式Iによって表される化合物、およびその塩または溶媒和物であり、式中、Xは、 $-\text{C}(\text{C})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{2\text{a}})-$ 、

40



からなる群より選択される。

【0015】

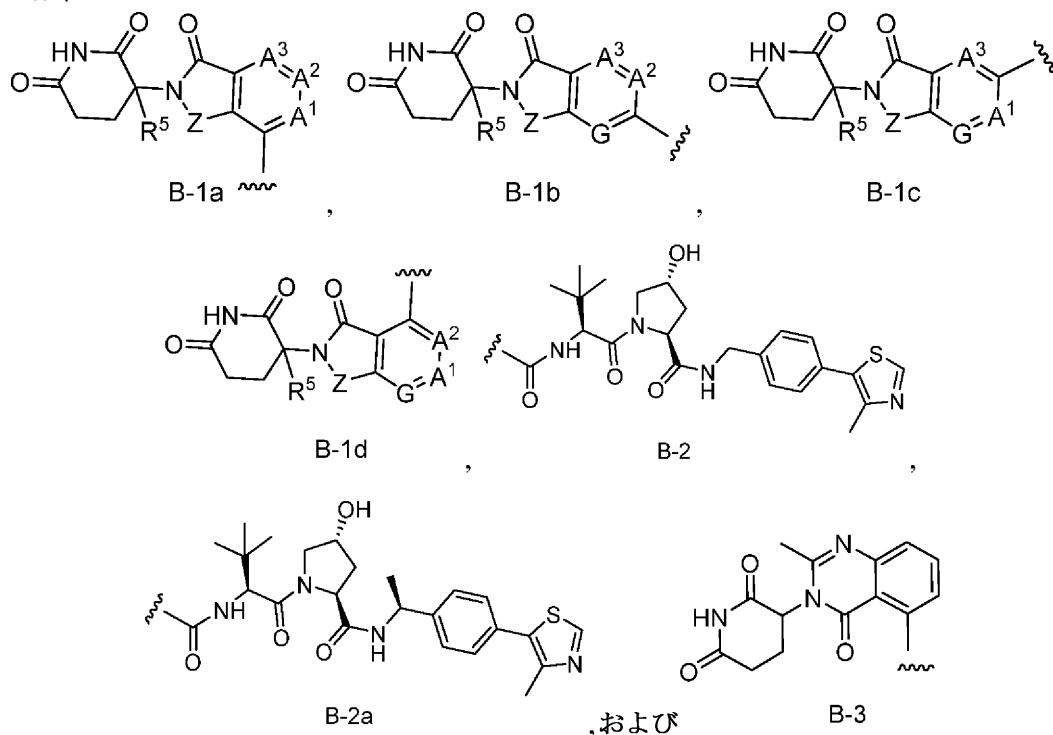
一態様において、本開示の化合物は、式Iによって表される化合物、およびその塩または溶媒和物であり、式中、Xは $-\text{OC}(=\text{O})-$ であり、ここで、 $-\text{OC}(=\text{O})-$ の $-\text{C}(=\text{O})-$ は、Lへ結合されている。

【0016】

別の態様において、本開示の化合物は、式Iを有する化合物、およびその塩または溶媒和物

50

であり、
式中、
Bは、



からなる群より選択され；

A¹は、-C(R^{16a})=および-N=からなる群より選択され；

A²は、-C(R^{16b})=および-N=からなる群より選択され；

A³は、-C(R^{16c})=および-N=からなる群より選択され；

Gは、-C(R^{16d})=および-N=からなる群より選択され；

Zは、-CH₂および-C(=O)-からなる群より選択され；

R⁵は、水素、メチル、およびフルオロからなる群より選択され；

R^{16a}は、水素、ハロ、およびC₁~4アルキルからなる群より選択され；

R^{16b}は、水素、ハロ、およびC₁~4アルキルからなる群より選択され；かつ

R^{16c}は、水素、ハロ、およびC₁~4アルキルからなる群より選択され；かつ

R^{16d}は、水素、ハロ、およびC₁~4アルキルからなる群より選択される。

【0017】

別の態様において、本開示の化合物は、式Iを有する化合物、およびその塩または溶媒和物であり、式中、Bは、B-1a、B-1b、B-1c、またはB-1dであり、かつ、R⁵は、水素の同位体で部分的にまたは完全に富化されており、例えば、R⁵は、約1%、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または約100%重水素である。

【0018】

別の態様において、本開示の化合物は、式Iを有する化合物、およびその塩または溶媒和物であり、
式中、
Bは、

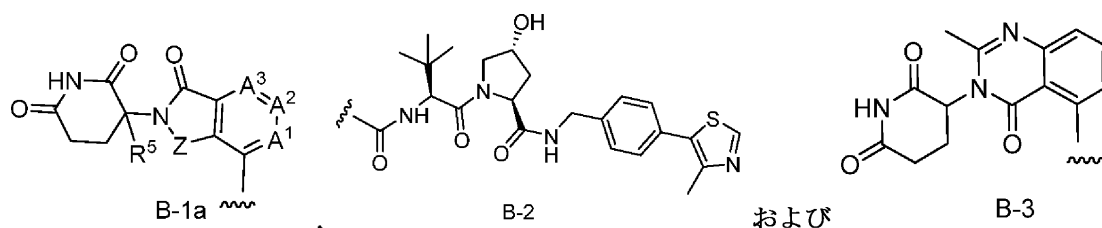
10

20

30

40

50



からなる群より選択され；

A¹は、-C(R^{16a})=および-N=からなる群より選択され；

A²は、-C(R^{16b})=および-N=からなる群より選択され；

10

A³は、-C(R^{16c})=および-N=からなる群より選択され；

Zは、-CH₂および-C(=O)-からなる群より選択され；

R⁵は、水素、メチル、およびフルオロからなる群より選択され；

R^{16a}は、水素、ハロ、およびC₁～4アルキルからなる群より選択され；

R^{16b}は、水素、ハロ、およびC₁～4アルキルからなる群より選択され；かつ

R^{16c}は、水素、ハロ、およびC₁～4アルキルからなる群より選択される。

【 0 0 1 9 】

別の態様において、本開示の化合物は、表6の化合物、またはその任意の立体異性体のいずれでもない、式Iを有する化合物である。

【 0 0 2 0 】

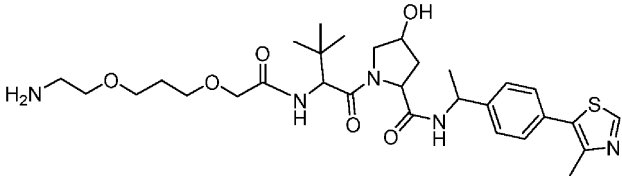
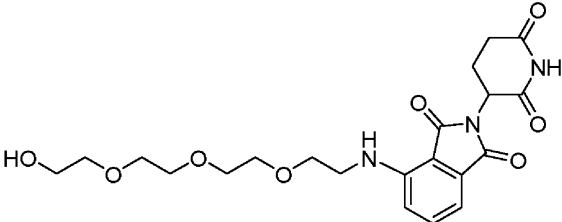
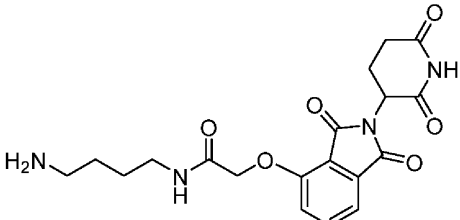
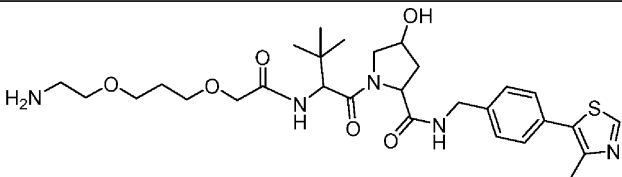
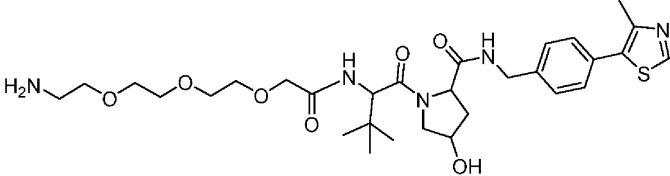
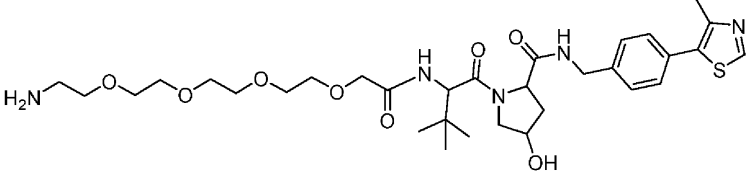
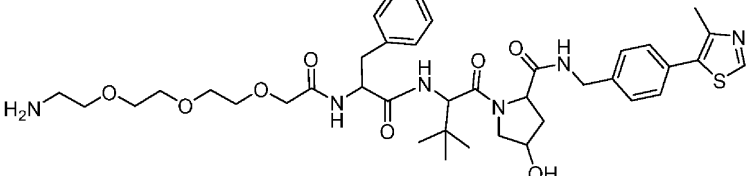
20

30

40

50

【表 6】

	
	10
	20
	30
	40
	
	

【 0 0 2 1 】

別の態様において、本開示の化合物は、式Iを有する化合物、およびその塩または溶媒和物であり、式中、Xは-C C-である。

【 0 0 2 2 】

別の態様において、本開示の化合物は、式Iを有する化合物、およびその塩または溶媒和物であり、式中、Xは-N(H)-である。

【 0 0 2 3 】

別の態様において、本開示の化合物は、式Iを有する化合物、およびその塩または溶媒和物であり、式中、Xは-OC(=O)-である。

10

20

30

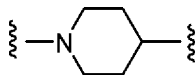
40

50

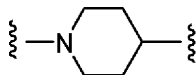
【 0 0 2 4 】

別の態様において、本開示の化合物は、式Iを有する化合物、およびその塩または溶媒和物であり、

式中、Xは



であり、かつ、



10

の炭素原子はLへ結合されている。

【 0 0 2 5 】

別の態様において、本開示の化合物は、式Iを有する化合物、およびその塩または溶媒和物であり、式中、LはC₁ ~ 12アルキレニルである。

【 0 0 2 6 】

別の態様において、本開示の化合物は、式Iを有する化合物、およびその塩または溶媒和物であり、式中、Lは、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂(CH₂)₂CH₂-、-CH₂(CH₂)₃CH₂-、-CH₂(CH₂)₄CH₂-、-CH₂(CH₂)₅CH₂-、および-CH₂(CH₂)₆CH₂-からなる群より選択される。

20

【 0 0 2 7 】

別の態様において、本開示の化合物は、式Iを有する化合物、およびその塩または溶媒和物であり、式中、Lは3 ~ 12員ヘテロアルキレニルである。

【 0 0 2 8 】

別の態様において、本開示の化合物は、式Iを有する化合物、およびその塩または溶媒和物であり、

式中、

Lは-(CH₂)_oO-(CH₂CH₂O)_p-(CH₂)_q-であり；

oは1、2、または3であり；

pは0、1、2、3、4、または5であり；かつ

qは1、2、または3である。

30

【 0 0 2 9 】

別の態様において、本開示の化合物は、式Iを有する化合物、およびその塩または溶媒和物であり、

式中、Lは、

-CH₂OCH₂CH₂-、

-CH₂CH₂OCH₂CH₂-、

-CH₂O(CH₂CH₂O)CH₂CH₂-、

-CH₂O(CH₂CH₂O)₂CH₂CH₂-、

-CH₂O(CH₂CH₂O)₃CH₂CH₂-、

-CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)₆CH₂CH₂-、

-CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)₆CH₂CH₂-、

-CH₂CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂CH₂-、

-CH₂CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)₂CH₂CH₂CH₂-、および

-CH₂CH₂CH₂O(CH₂)₄OCH₂CH₂CH₂-

からなる群より選択される。

40

【 0 0 3 0 】

別の態様において、本開示の化合物は、式Iを有する化合物、およびその塩または溶媒和物であり、式中、Lは-A-(CH₂)_m-W-(CH₂)_n-であり、かつ、Aは存在しない。

【 0 0 3 1 】

50

【 0 0 3 2 】

$\sim(\text{CH}_2)_m\text{-}\langle \bigcirc \rangle\text{-(CH}_2)_n\sim$ および $\sim(\text{CH}_2)_m\text{-}\langle \bigcirc \rangle\text{-(CH}_2)_n\sim$
 L-1 L-2

10

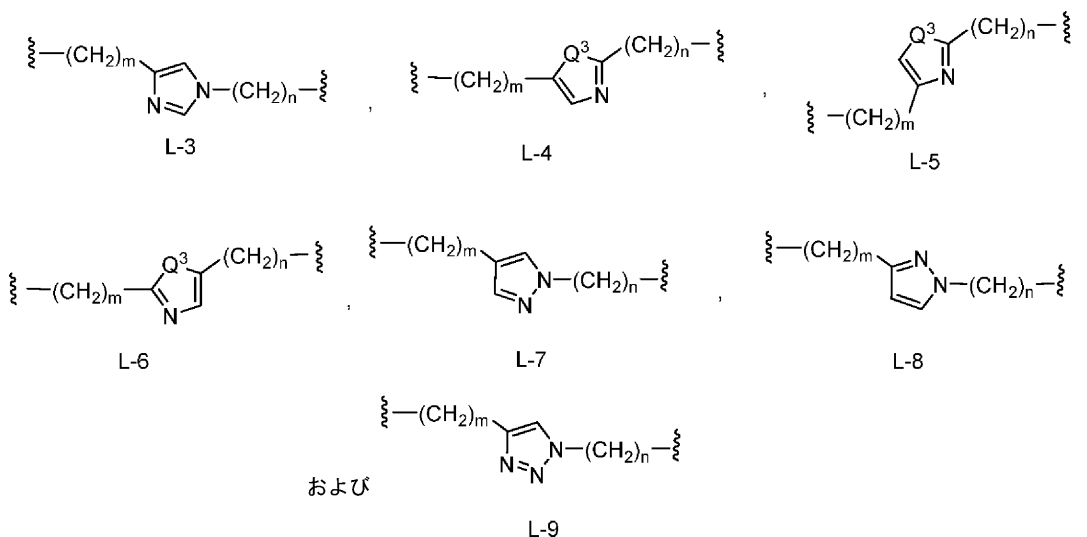
○

【 0 0 3 3 】

【 0 0 3 4 】

式中、 L は、

20



30

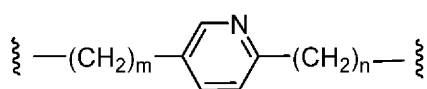
R⁶は、水素およびC₁~₄アルキルからなる群より選択される。

【 0 0 3 5 】

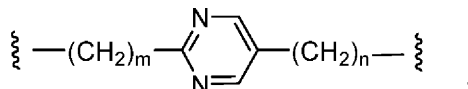
40

【 0 0 3 6 】

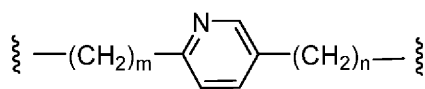
別の態様において、本開示の化合物は、式Iを有する化合物、およびその塩または溶媒和物であり、式中、Lは、以下からなる群より選択される：



L-10

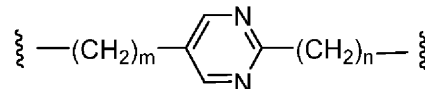


L-11



L-12

および



L-13

10

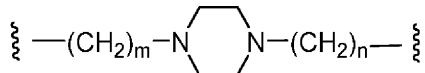
。

【 0 0 3 7 】

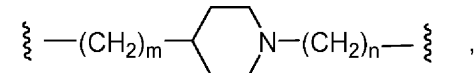
別の態様において、本開示の化合物は、式Iを有する化合物、およびその塩または溶媒和物であり、式中、Lは-A-(CH₂)_m-W-(CH₂)_n-であり、Aは存在せず、かつ、Wはヘテロシクレニルである。別の態様において、mは0である。

【 0 0 3 8 】

別の態様において、本開示の化合物は、式Iを有する化合物、およびその塩または溶媒和物であり、式中、Lは、以下からなる群より選択される：

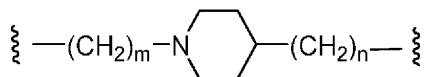


L-14

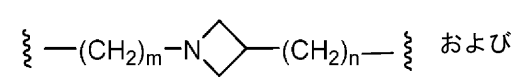


L-15

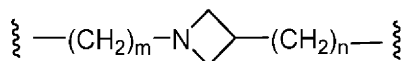
20



L-16



L-17



L-18

30

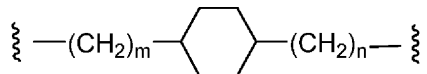
。

【 0 0 3 9 】

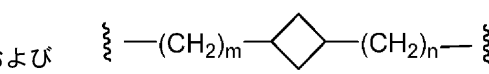
別の態様において、本開示の化合物は、式Iを有する化合物、およびその塩または溶媒和物であり、式中、Lは-A-(CH₂)_m-W-(CH₂)_n-であり、Aは存在せず、かつ、Wはシクロアルキレニルである。別の態様において、mは0である。

【 0 0 4 0 】

別の態様において、本開示の化合物は、式Iを有する化合物、およびその塩または溶媒和物であり、式中、Lは、以下からなる群より選択される：



L-19



L-20

40

。

【 0 0 4 1 】

別の態様において、本開示の化合物は、式Iを有する化合物、およびその塩または溶媒和物

50

であり、

式中、

Lは-A-(CH₂)_m-W-(CH₂)_n-であり；かつ

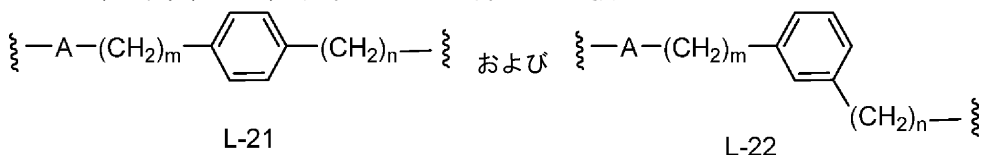
Aは、5員ヘテロアリーレニルおよび6員ヘテロアリーレニルからなる群より選択される。

【0042】

別の態様において、本開示の化合物は、式Iを有する化合物、およびその塩または溶媒和物であり、式中、Lは-A-(CH₂)_m-W-(CH₂)_n-であり、かつ、Wはフェニレニルである。

【0043】

別の態様において、本開示の化合物は、式Iを有する化合物、およびその塩または溶媒和物であり、式中、Lは、以下からなる群より選択される：



。

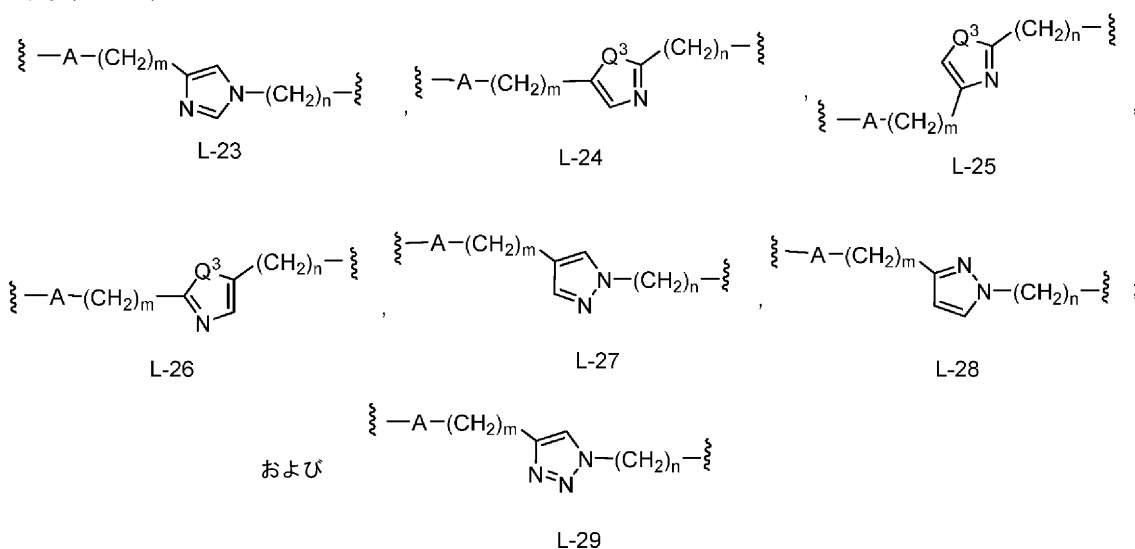
【0044】

別の態様において、本開示の化合物は、式Iを有する化合物、およびその塩または溶媒和物であり、式中、Lは-A-(CH₂)_m-W-(CH₂)_n-であり、かつ、Wは5員ヘテロアリーレニルである。

【0045】

別の態様において、本開示の化合物は、式Iを有する化合物、およびその塩または溶媒和物であり、

式中、Lは、



からなる群より選択され；

Q³は、-O-、-S-、および-N(R⁶)-からなる群より選択され；かつ

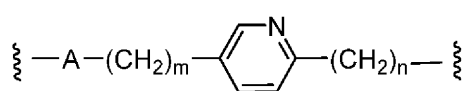
R⁶は、水素およびC₁~4アルキルからなる群より選択される。

【0046】

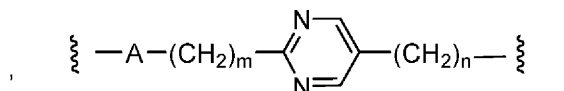
別の態様において、本開示の化合物は、式Iを有する化合物、およびその塩または溶媒和物であり、式中、Lは-A-(CH₂)_m-W-(CH₂)_n-であり、かつ、Wは6員ヘテロアリーレニルである。

【0047】

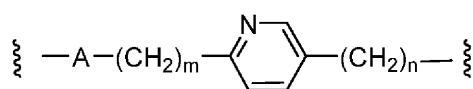
別の態様において、本開示の化合物は、式Iを有する化合物、およびその塩または溶媒和物であり、式中、Lは、以下からなる群より選択される：



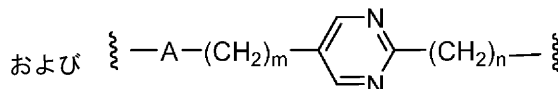
L-30



L-31



L-32



L-33

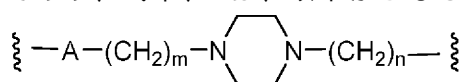
10

【 0 0 4 8 】

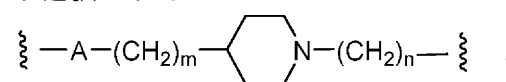
別の態様において、本開示の化合物は、式Iを有する化合物、およびその塩または溶媒和物であり、式中、Lは-A-(CH₂)_m-W-(CH₂)_n-であり、かつ、Wはヘテロシクレニルである。

【 0 0 4 9 】

別の態様において、本開示の化合物は、式Iを有する化合物、およびその塩または溶媒和物であり、式中、Lは、以下からなる群より選択される：

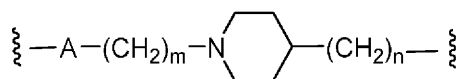


L-34

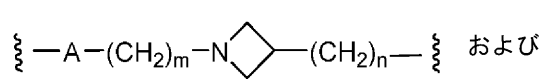


L-35

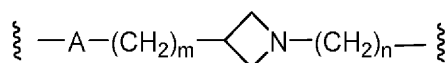
20



L-36



L-37



L-38

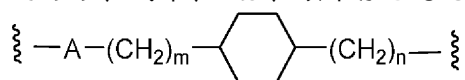
30

【 0 0 5 0 】

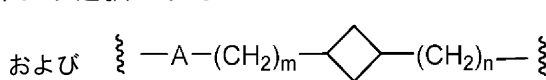
別の態様において、本開示の化合物は、式Iを有する化合物、およびその塩または溶媒和物であり、式中、Lは-A-(CH₂)_m-W-(CH₂)_n-であり、かつ、Wはシクロアルキレニルである。

【 0 0 5 1 】

別の態様において、本開示の化合物は、式Iを有する化合物、およびその塩または溶媒和物であり、式中、Lは、以下からなる群より選択される：



L-39



L-40

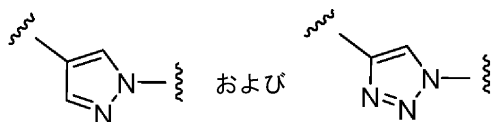
40

【 0 0 5 2 】

別の態様において、本開示の化合物は、式Iを有する化合物、およびその塩または溶媒和物であり、式中、Lは-A-(CH₂)_m-W-(CH₂)_n-であり、かつ、Aは5員ヘテロアリーレニルである。別の態様において、Aは、以下からなる群より選択される5員ヘテロアリーレニルで

50

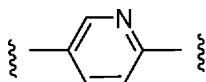
ある：



。

【 0 0 5 3 】

別の態様において、本開示の化合物は、式Iを有する化合物、およびその塩または溶媒和物であり、式中、Lは-A-(CH₂)_m-W-(CH₂)_n-であり、かつ、Aは6員ヘテロアリーレニルである。別の態様において、Aは以下である：



。

【 0 0 5 4 】

別の態様において、本開示の化合物は、式Iを有する化合物、およびその塩または溶媒和物であり、

式中、

Lは-(CH₂)_r-W-(CH₂)_u-O-(CH₂)_v-であり；

rは0、1、または2であり；

uは1、2、または3であり；かつ

vは1、2、または3である。

【 0 0 5 5 】

別の態様において、本開示の化合物は、式Iを有する化合物、およびその塩または溶媒和物であり、式中、Lは-(CH₂)_r-W-(CH₂)_u-O-(CH₂)_v-であり、かつ、Wは、フェニレニルおよびヘテロアリーレニルからなる群より選択される。別の態様において、Wは5員ヘテロアリーレニルである。別の態様において、Wは6員ヘテロアリーレニルである。

【 0 0 5 6 】

別の態様において、本開示の化合物は、式Iを有する化合物、およびその塩または溶媒和物であり、式中、Yは、-C(C)-、-CH=CH-、-CH₂-、-O-、および-N(R^{2c})-からなる群より選択される。別の態様において、Yは-C(C)-である。別の態様において、Yは-CH₂-である。別の態様において、Yは-O-である。別の態様において、Yは-N(H)-である。別の態様において、Yは-CH=CH-である。

【 0 0 5 7 】

別の態様において、本開示の化合物は、式Iを有する化合物、およびその塩または溶媒和物であり、式中、BはB-1aである。

【 0 0 5 8 】

別の態様において、本開示の化合物は、式Iを有する化合物、およびその塩または溶媒和物であり、

式中、

BはB-1aであり；

A¹は、-C(R^{16a})-および-N=からなる群より選択され；かつ

R^{16a}は、水素およびハロゲンからなる群より選択される。

【 0 0 5 9 】

別の態様において、本開示の化合物は、式Iを有する化合物、およびその塩または溶媒和物であり、

式中、

BはB-1aであり；

A²は、-C(R^{16b})-および-N=からなる群より選択され；かつ

R^{16b}は、水素およびハロゲンからなる群より選択される。

【 0 0 6 0 】

別の態様において、本開示の化合物は、式Iを有する化合物、およびその塩または溶媒和物であり、

式中、

BはB-1aであり；

A³は、-C(R^{16c})=および-N=からなる群より選択され；かつ

R^{16c}は、水素およびハロゲンからなる群より選択される。

【 0 0 6 1 】

別の態様において、本開示の化合物は、式Iを有する化合物、およびその塩または溶媒和物であり、式中、BはB-1aであり、かつ、Zは-CH₂-である。

10

【 0 0 6 2 】

別の態様において、本開示の化合物は、式Iを有する化合物、およびその塩または溶媒和物であり、式中、BはB-1aであり、かつ、Zは-C(=O)-である。

【 0 0 6 3 】

別の態様において、本開示の化合物は、式Iを有する化合物、およびその塩または溶媒和物であり、式中、BはB-1aであり、かつ、R⁵は水素である。

【 0 0 6 4 】

別の態様において、本開示の化合物は、式Iを有する化合物、およびその塩または溶媒和物であり、式中、BはB-2である。

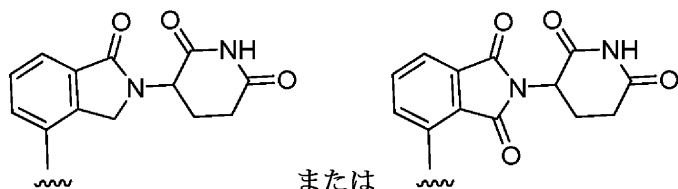
【 0 0 6 5 】

別の態様において、本開示の化合物は、式Iを有する化合物、およびその塩または溶媒和物であり、式中、B-3。

20

【 0 0 6 6 】

別の態様において、本開示の化合物は、式Iを有する化合物、およびその塩または溶媒和物であり、式中、Bは以下である：

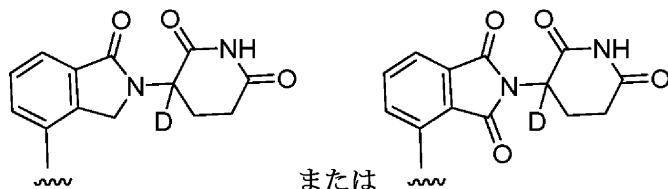


30

。

【 0 0 6 7 】

別の態様において、本開示の化合物は、式Iを有する化合物、およびその塩または溶媒和物であり、式中、態様、Bは以下である：



40

。

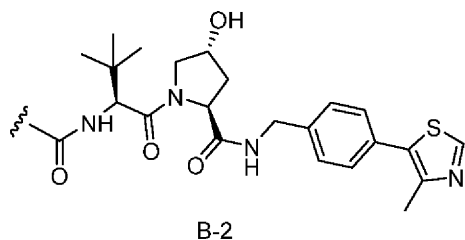
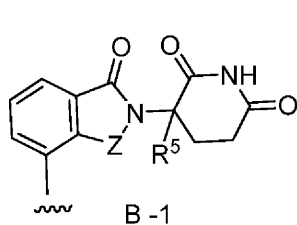
【 0 0 6 8 】

別の態様において、本開示の化合物は、式Iによって表される化合物、およびその塩または溶媒和物であり、

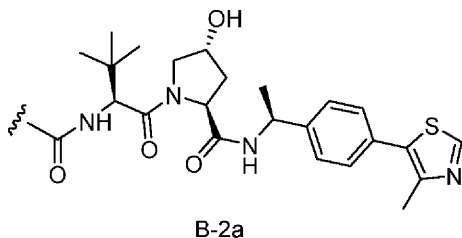
式中、

Bは、

50



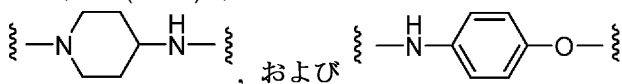
, および;



10

からなる群より選択され;

Xは、 $-N(R^{2a})-$ 、

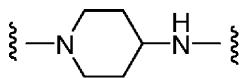


20

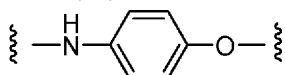
からなる群より選択され; または

Xは存在せず;

ここで、



の $-N(H)-$ はLへ結合されており、かつ、



30

の $-O-$ はLへ結合されており;

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

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

mは、0、1、2、3、4、5、6、または7であり;

nは、0、1、2、3、4、5、6、7、または8であり;

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

Yは存在せず;

40

ここで、 $-N(R^{2e})C(=O)CH_2O-$ および $-N(R^{2e})C(=O)CH_2N(R^{2f})-$ のカルボキサミド窒素原子、ならびに $-C(=O)N(R^{2d})-$ の炭素原子は、Lへ結合されており;

R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、および R^{2f} は、各々独立して、水素および $C_1 \sim 4$ アルキルからなる群より選択され;

Zは、 $-CH_2$ および $-C(=O)-$ からなる群より選択され; かつ

R^5 は、水素、メチル、およびフルオロからなる群より選択され、

但し、BがB-2である場合、Yは存在しない。

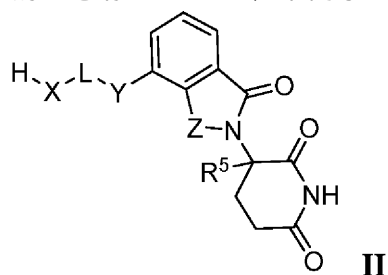
【0069】

別の態様において、本開示の化合物は、式Iによって表される化合物、およびその塩または溶媒和物であり、式中、BはB-2aである。

50

【 0 0 7 0 】

別の態様において、本開示の化合物は、式IIによって表される化合物：

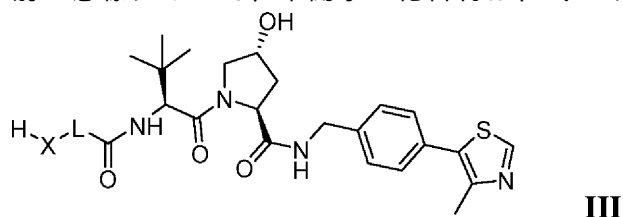


10

およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中、X、L、Y、Z、およびR⁵は、式Iに関して定義される通りである。別の態様において、R⁵は水素である。別の態様において、Zは-CH₂-である。別の態様において、Zは-C(=O)-である。別の態様において、Yは、-C C-、-O-、-N(H)-、-C(=O)N(H)-、-N(H)C(=O)CH₂O-、および-N(H)C(=O)CH₂N(H)-からなる群より選択される。別の態様において、Yは、-C C-、-CH=CH-、-O-、および-N(H)-からなる群より選択される。別の態様において、Yは存在しない。別の態様において、Yは-C C-である。

【 0 0 7 1 】

別の態様において、本開示の化合物は、式IIIによって表される化合物：

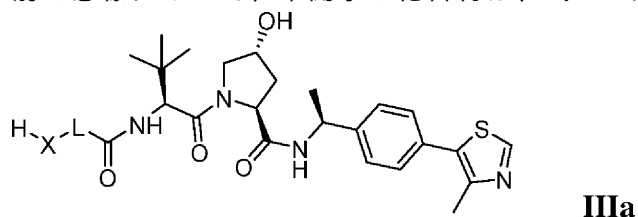


20

およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中、XおよびLは、式Iに関して定義される通りである。

【 0 0 7 2 】

別の態様において、本開示の化合物は、式IIIaによって表される化合物：

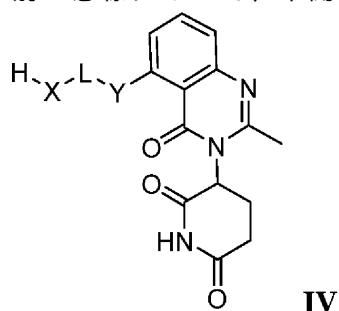


30

およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中、XおよびLは、式Iに関して定義される通りである。

【 0 0 7 3 】

別の態様において、本開示の化合物は、式IVによって表される化合物：



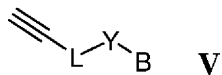
40

50

およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中、X、L、およびYは、式Iに関して定義される通りである。別の態様において、Yは、-C-C-、-CH=CH-、-O-、-N(H)-、-C(=O)N(H)-、-N(H)C(=O)CH₂O-、および-N(H)C(=O)CH₂N(H)-からなる群より選択される。別の態様において、Yは、-C-C-、-O-、および-N(H)-からなる群より選択される。別の態様において、Yは存在しない。別の態様において、Yは-C-C-である。

【0074】

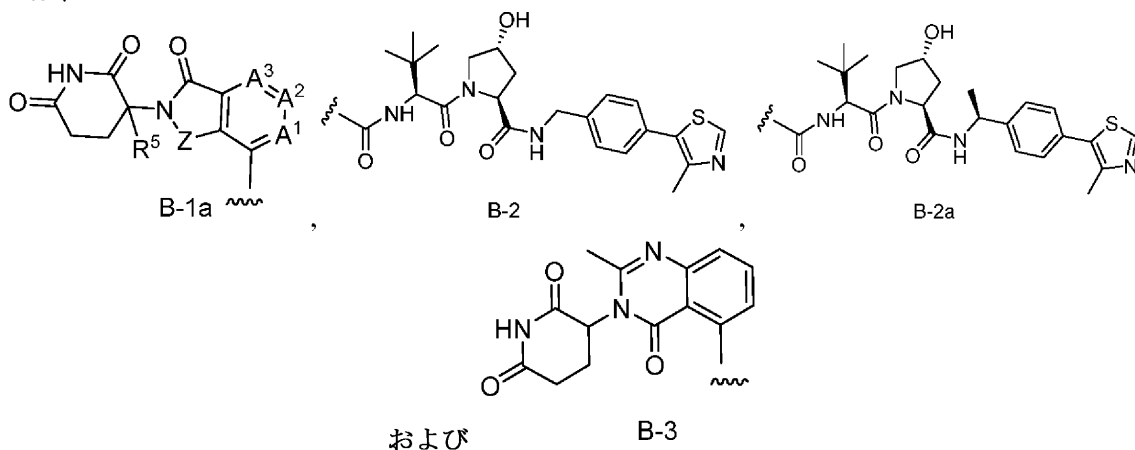
別の態様において、本開示の化合物は、式Vによって表される化合物、およびその塩または溶媒和物であり：



10

式中、

Bは、



20

からなる群より選択され；

Lは、アルキレニル、ヘテロアルキレニル、-A-(CH₂)_m-W-(CH₂)_n-および-(CH₂)_m-W-(CH₂)_u-O-(CH₂)_v-からなる群より選択され；

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

30

Aは存在せず；

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

mは、0、1、2、3、4、5、6、または7であり；

nは、0、1、2、3、4、5、6、7、または8であり；

uは0、1、2、または3であり；

vは1、2、3、または4であり；

Yは、-C-C-、-CH=CH-、-CH₂-、-O-、-N(R^{2c})-、-C(=O)N(R^{2d})-、-N(R^{2e})C(=O)CH₂O-、および-N(R^{2e})C(=O)CH₂N(R^{2f})-からなる群より選択され；または

40

Yは存在せず；

ここで、-N(R^{2e})C(=O)CH₂O-および-N(R^{2e})C(=O)CH₂N(R^{2f})-のカルボキサミド窒素原子、ならびに-C(=O)N(R^{2d})-の炭素原子は、Lへ結合されており；

R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}、およびR^{2f}は、各々独立して、水素およびC₁~4アルキルからなる群より選択され；

Zは、-CH₂および-C(=O)-からなる群より選択され；

R⁵は、水素、メチル、およびフルオロからなる群より選択され；

A¹は、-C(R^{16a})=および-N=からなる群より選択され；

A²は、-C(R^{16b})=および-N=からなる群より選択され；

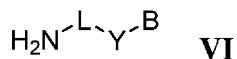
A³は、-C(R^{16c})=および-N=からなる群より選択され；

50

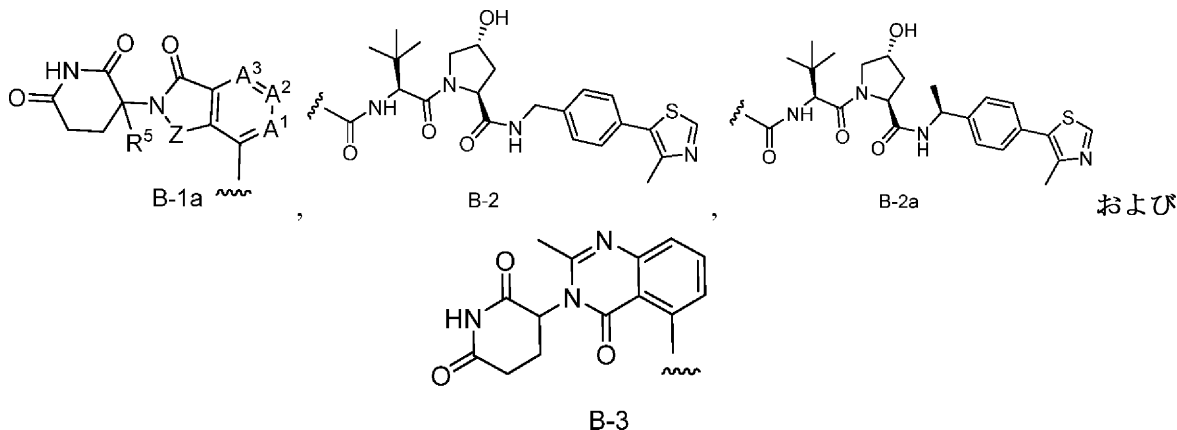
R16aは、水素、ハロ、およびC₁～4アルキルからなる群より選択され；
 R16bは、水素、ハロ、およびC₁～4アルキルからなる群より選択され；かつ
 R16cは、水素、ハロ、およびC₁～4アルキルからなる群より選択される。

【0075】

別の態様において、本開示の化合物は、式VIによって表される化合物、およびその塩または溶媒和物であり：



式中、
 Bは、



からなる群より選択され；

Lは、アルキレニル、ヘテロアルキレニル、-A-(CH₂)_m-W-(CH₂)_n-および-(CH₂)_m-W-(CH₂)_u-O-(CH₂)_v-からなる群より選択され；

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

Aは存在せず；

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

mは、0、1、2、3、4、5、6、または7であり；

nは、0、1、2、3、4、5、6、7、または8であり；

uは0、1、2、または3であり；

vは1、2、3、または4であり；

Yは、-C-C-、-CH=CH-、-CH₂-、-O-、-N(R^{2c})-、-C(=O)N(R^{2d})-、-N(R^{2e})C(=O)CH₂O-、および-N(R^{2e})C(=O)CH₂N(R^{2f})-からなる群より選択され；または

Yは存在せず；

ここで、-N(R^{2e})C(=O)CH₂O-および-N(R^{2e})C(=O)CH₂N(R^{2f})-のカルボキサミド窒素原子、ならびに-C(=O)N(R^{2d})-の炭素原子は、Lへ結合されており；

R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}、およびR^{2f}は、各々独立して、水素およびC₁～4アルキルからなる群より選択され；

Zは、-CH₂および-C(=O)-からなる群より選択され；

R⁵は、水素、メチル、およびフルオロからなる群より選択され；

A¹は、-C(R^{16a})=および-N=からなる群より選択され；

A²は、-C(R^{16b})=および-N=からなる群より選択され；

A³は、-C(R^{16c})=および-N=からなる群より選択され；

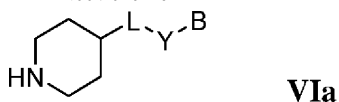
R^{16a}は、水素、ハロ、およびC₁～4アルキルからなる群より選択され；

R^{16b}は、水素、ハロ、およびC₁～4アルキルからなる群より選択され；かつ

R^{16c}は、水素、ハロ、およびC₁~4アルキルからなる群より選択される。

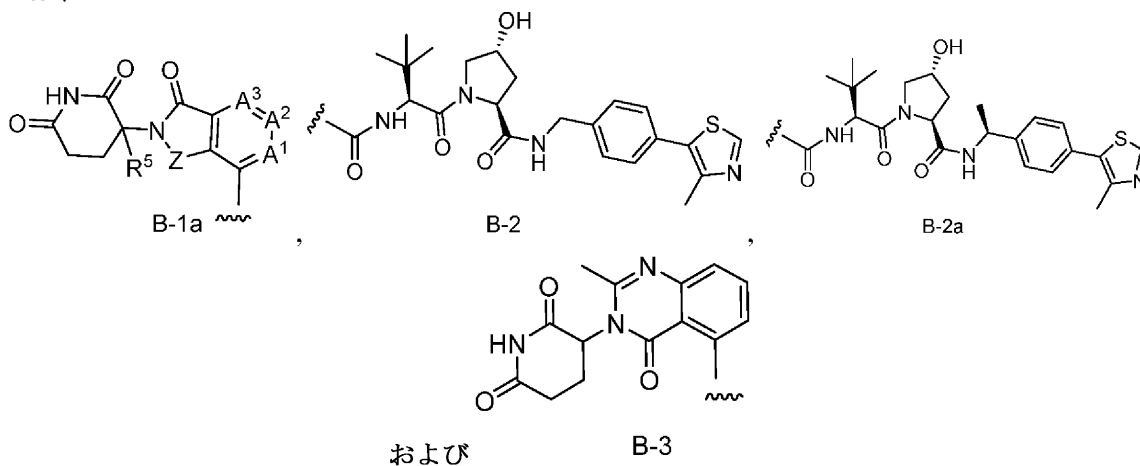
【0076】

別の態様において、本開示の化合物は、式VIaによって表される化合物、およびその塩または溶媒和物であり：



式中、

Bは、



からなる群より選択され；

Lは、アルキレニル、ヘテロアルキレニル、-A-(CH₂)_m-W-(CH₂)_n-および-(CH₂)_m-W-(CH₂)_u-O-(CH₂)_v-からなる群より選択され；または

Lは存在せず；

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

Aは存在せず；

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

mは、0、1、2、3、4、5、6、または7であり；

nは、0、1、2、3、4、5、6、7、または8であり；

uは0、1、2、または3であり；

vは1、2、3、または4であり；

Yは、-C-C-、-CH=CH-、-CH₂-、-O-、-N(R^{2c})-、-C(=O)N(R^{2d})-、-N(R^{2e})C(=O)CH₂O-、および-N(R^{2e})C(=O)CH₂N(R^{2f})-からなる群より選択され；または

ここで、-N(R^{2e})C(=O)CH₂O-および-N(R^{2e})C(=O)CH₂N(R^{2f})-のカルボキサミド窒素原子、ならびに-C(=O)N(R^{2d})-の炭素原子は、Lへ結合されており；

R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}、およびR^{2f}は、各々独立して、水素およびC₁~4アルキルからなる群より選択され；

Zは、-CH₂および-C(=O)-からなる群より選択され；

R⁵は、水素、メチル、およびフルオロからなる群より選択され；

A¹は、-C(R^{16a})=および-N=からなる群より選択され；

A²は、-C(R^{16b})=および-N=からなる群より選択され；

A³は、-C(R^{16c})=および-N=からなる群より選択され；

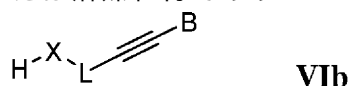
R^{16a}は、水素、ハロ、およびC₁~4アルキルからなる群より選択され；

R^{16b}は、水素、ハロ、およびC₁~4アルキルからなる群より選択され；かつ

R^{16c}は、水素、ハロ、およびC₁~4アルキルからなる群より選択される。

【 0 0 7 7 】

別の態様において、本開示の化合物は、式VIbによって表される化合物、およびその塩または溶媒和物であり：

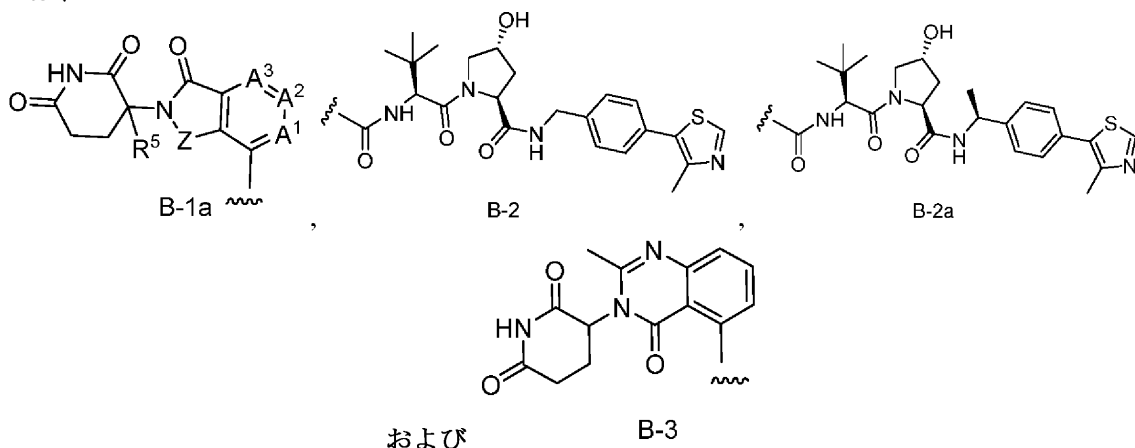


式中、

Xは、-C、C-、-O-、および-N(R^{2a})-からなる群より選択され；

R^{2a}は、水素およびC₁～4アルキルからなる群より選択され；

Bは、



からなる群より選択され；

Lは、アルキレニル、ヘテロアルキレニル、-A-(CH₂)_m-W-(CH₂)_n-および-(CH₂)_m-W-(CH₂)_u-O-(CH₂)_v-からなる群より選択され；

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

Aは存在せず；

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

mは、0、1、2、3、4、5、6、または7であり；

nは、0、1、2、3、4、5、6、7、または8であり；

uは0、1、2、または3であり；

vは1、2、3、または4であり；

Zは、-CH₂および-C(=O)-からなる群より選択され；

R⁵は、水素、メチル、およびフルオロからなる群より選択され；

A¹は、-C(R^{16a})=および-N=からなる群より選択され；

A²は、-C(R^{16b})=および-N=からなる群より選択され；

A³は、-C(R^{16c})=および-N=からなる群より選択され；

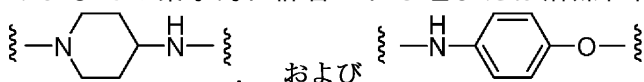
R^{16a}は、水素、ハロ、およびC₁～4アルキルからなる群より選択され；

R^{16b}は、水素、ハロ、およびC₁～4アルキルからなる群より選択され；かつ

R^{16c}は、水素、ハロ、およびC₁～4アルキルからなる群より選択される。

【 0 0 7 8 】

別の態様において、本開示の化合物は、式I～IVのいずれか1つによって表される化合物、およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中、Xは、-N(H)-、



からなる群より選択される。

【 0 0 7 9 】

別の態様において、本開示の化合物は、式I~VI、VIa、またはVIbのいずれか1つによって表される化合物、およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中、LはC₁~12アルキレニルである。別の態様において、Lは、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂(CH₂)₂CH₂-、-CH₂(CH₂)₃CH₂-、-CH₂(CH₂)₄CH₂-、-CH₂(CH₂)₅CH₂-、および-CH₂(CH₂)₆CH₂-からなる群より選択される。

【 0 0 8 0 】

別の態様において、本開示の化合物は、式I~VI、VIa、またはVIbのいずれか1つによって表される化合物、およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中、Lは3~20員ヘテロアルキレニルである。別の態様において、Lは、 $-(CH_2)_oO-(CH_2CH_2O)_p-(CH_2)_q$ -および $-(CH_2)_rO-(CH_2)_sO(CH_2)_t$ -からなる群より選択され；ここで、oは2または3であり；pは0、1、2、3、4、5、6、または7であり；qは2または3であり；rは2、3、または4であり；sは3、4、または5であり；かつ、tは2または3である。別の態様において、Lは、

- CH₂CH₂OCH₂CH₂-、
- CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)₂CH₂CH₂-、
- CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)₃CH₂CH₂-、
- CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)₄CH₂CH₂-、
- CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)₆CH₂CH₂-、
- CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)₆CH₂CH₂-、
- CH₂CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂CH₂-、
- CH₂CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)₂CH₂CH₂CH₂-、および
- CH₂CH₂CH₂O(CH₂)₄OCH₂CH₂CH₂-

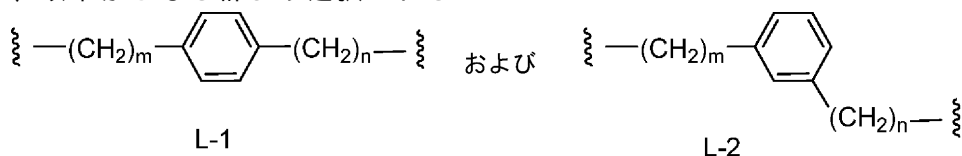
からなる群より選択される。

【 0 0 8 1 】

別の態様において、本開示の化合物は、式I~VI、VIa、またはVIbのいずれか1つによって表される化合物、およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中、Lは-(CH₂)_m-W-(CH₂)_n-である。別の態様において、Wはフェニルである。別の態様において、Wは5員ヘテロアリーニルである。別の態様において、Wは6員ヘテロアリーニルである。

【 0 0 8 2 】

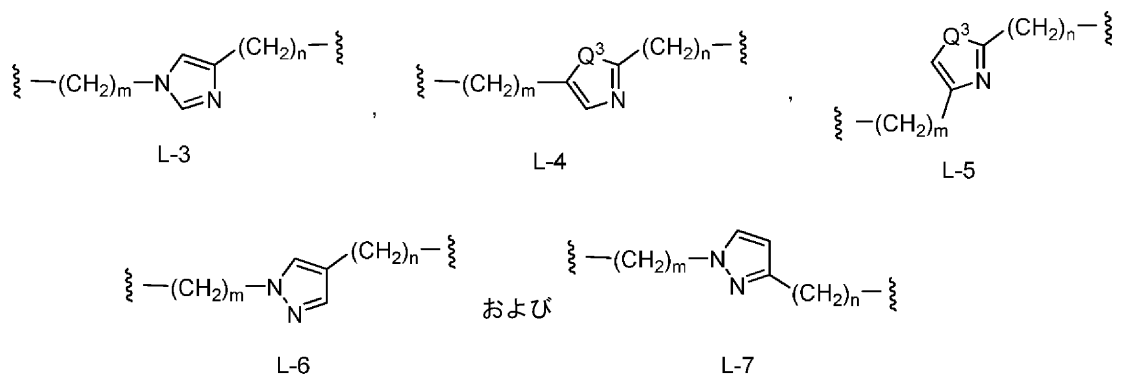
別の態様において、本開示の化合物は、式I~VI、VIa、またはVIbのいずれか1つによって表される化合物、およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中、Lは、以下からなる群より選択される：



○

【 0 0 8 3 】

別の態様において、本開示の化合物は、式I~VI、VIa、またはVIbのいずれか1つによって表される化合物、およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中、
Lは、



10

からなる群より選択され；かつ

Q³は、-O-、-S-、および-N(R⁶)-からなる群より選択され；かつ

R⁶は、水素およびC₁~4アルキルからなる群より選択される。

【 0 0 8 4 】

別の態様において、本開示の化合物は、式I~VI、VIa、またはVIbのいずれか1つによって表される化合物、およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物であり、式中、Lは、以下からなる群より選択される：



20

。

【 0 0 8 5 】

別の態様において、本開示の化合物は、表1の化合物、ならびにその塩および溶媒和物のいずれか1つまたは複数である。

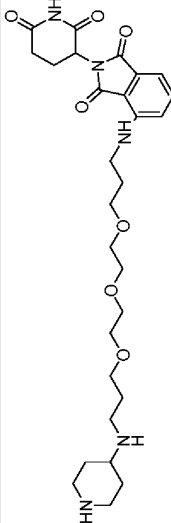
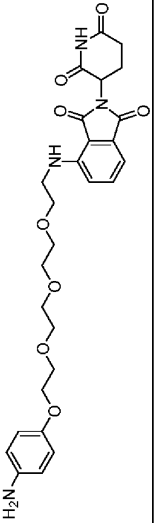
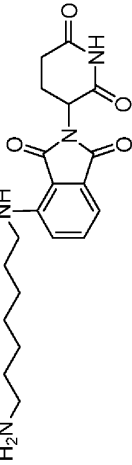
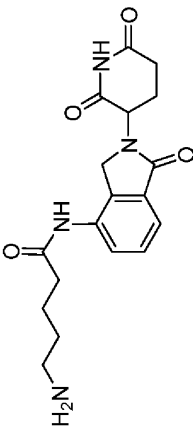
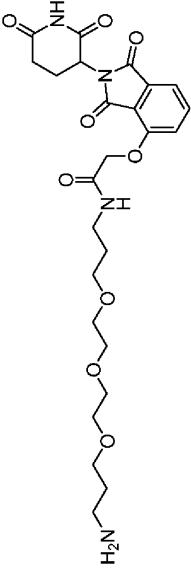
【 0 0 8 6 】

30

40

50

【表 1】

化合物 番号 (Cpd. No.)	構造	名称
1		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((3-(2-(2-(3- (ピペリジン-4- イルアミノ)プロボキシ)エトキシ)エトキシ) プロピル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン
2		4-((2-(2-(2-(4-アミノフェノキシ)エトキシ)エトキシ) エトキシ)エチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン -3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
3		4-((7-アミノヘプチル)アミノ)-2-(2,6- ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
4		5-アミノ-N-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1- オキソイソインドリン-4-イル)ペンタンアミド
5		N-(3-(2-(2-(3-アミノプロボキシ)エトキシ) エトキシ)プロピル)-2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン -3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)オキシ アセトアミド

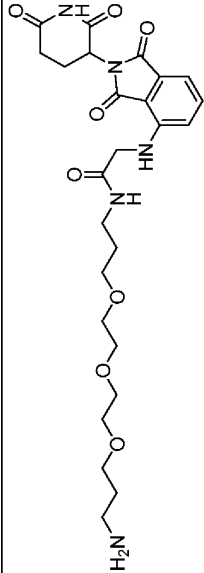
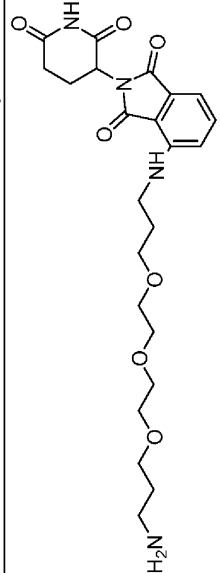
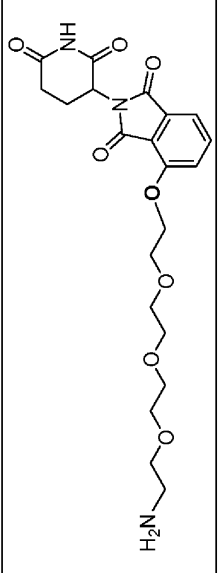
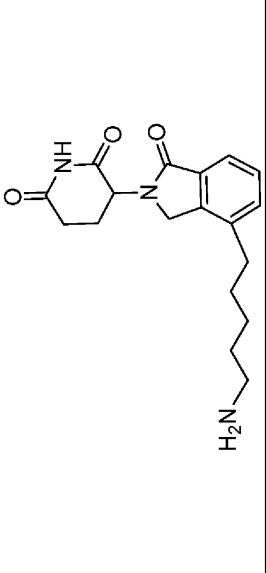
10

20

30

40

50

6		N-(3-(2-(2-(3-アミノプロポキシ)エトキシ)エトキシ)プロピル)-2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)アセトアミド
7		4-(3-(2-(2-(3-アミノプロポキシ)エトキシ)エトキシ)プロピル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
8		4-(2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
9		3-(4-(5-アミノペンチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

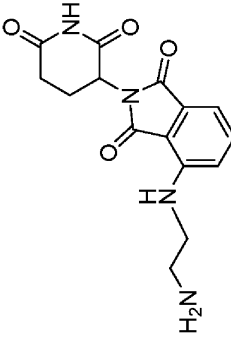
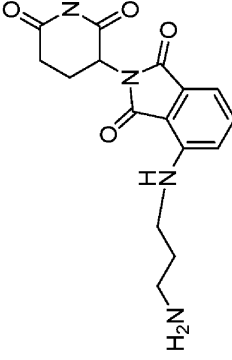
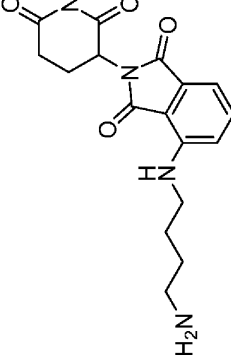
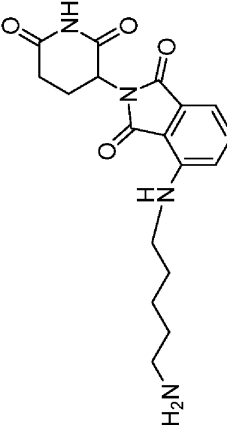
10

20

30

40

50

10		3-(4-(5-アミノペンチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
11		4-((3-アミノプロピル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
12		4-((4-アミノブチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
13		4-((5-アミノペンチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン

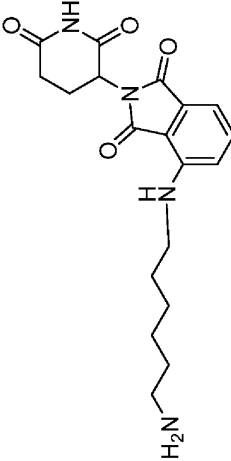
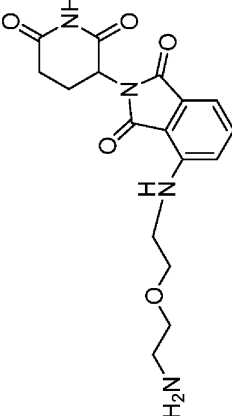
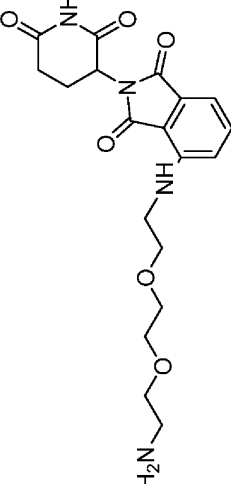
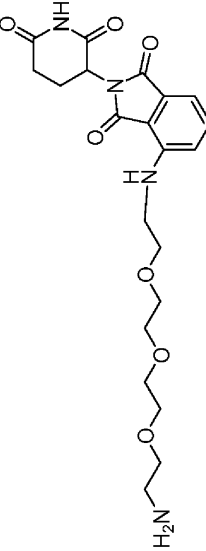
10

20

30

40

50

14		4-((6-アミノヘキシル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
15		4-((2-(2-アミノエトキシ)エチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
16		4-((2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
17		4-((2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン

10

20

30

40

50

18		4-((3-(4-(3-アミノプロポキシ)プロキシ)プロピル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
19		4-((23-アミノ-3,6,9,12,15,18,21-ヘプタオキサトリコシル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
20		3-(4-((2-(2-アミノエチル)エチル)アミノ)-1-オキソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
21		3-(4-((2-(2-アミノエチル)エトキシ)エチル)アミノ)-1-オキソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
22		3-(4-((2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-1-オキソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

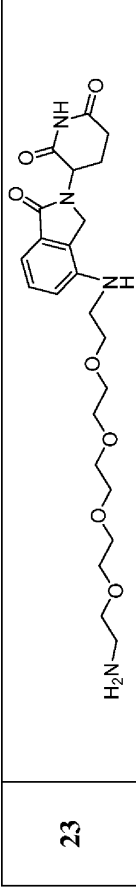
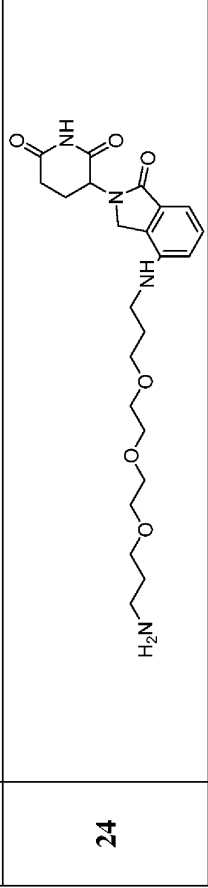
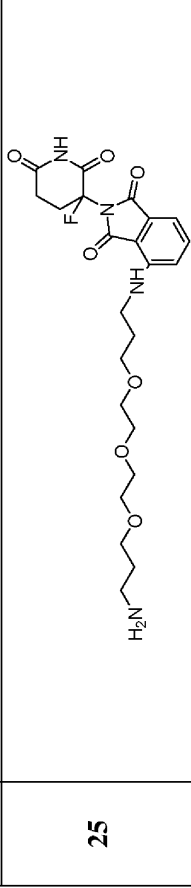
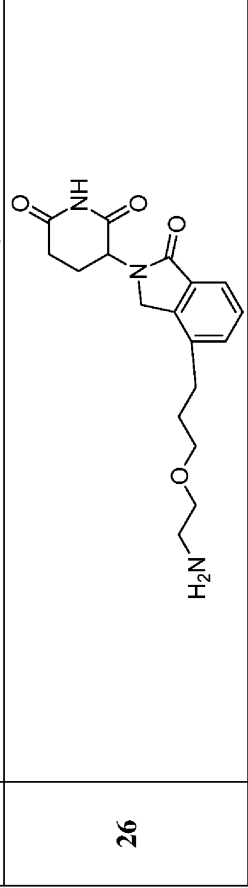
10

20

30

40

50

23		3-(4-((14-アミノ-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
24		3-(4-((3-(2-(3-アミノプロポキシ)エトキシ)エトキシ)プロピル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
25		4-((3-(2-(3-アミノプロポキシ)エトキシ)エトキシ)プロピル)アミノ)-2-(3-フルオロ-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
26		3-(4-(3-(2-アミノエトキシ)プロピル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

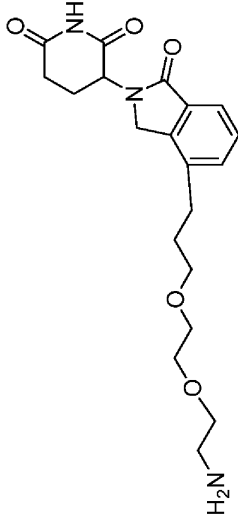
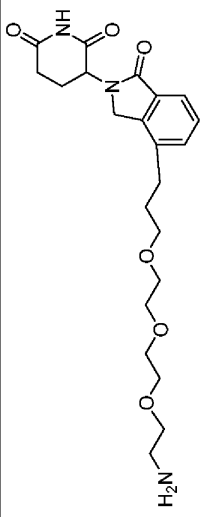
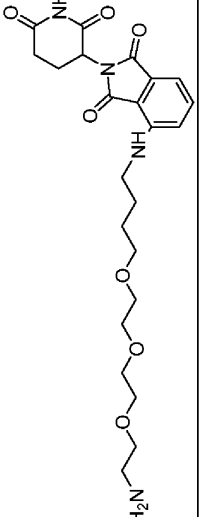
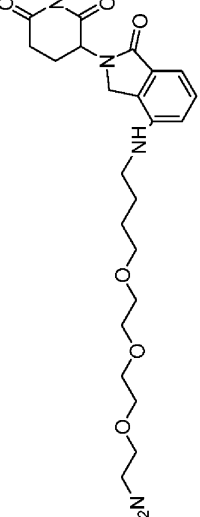
10

20

30

40

50

27		3-(4-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロピル)-1-オキシソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
28		3-(4-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロピル)-1-オキシソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
29		4-((4-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エトキシ)ブチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキシプロピル)インドリン-1,3-ジオン
30		3-(4-((4-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エトキシ)ブチル)アミノ)-1-オキシソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

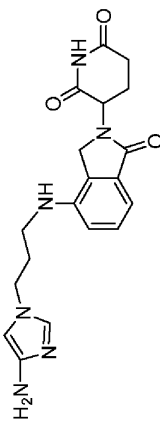
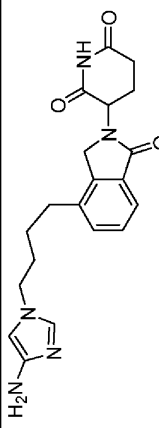
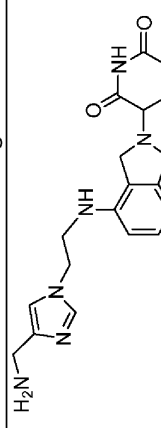
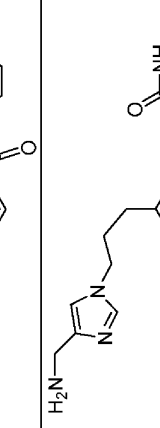
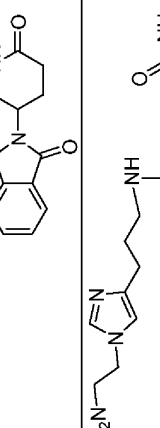
10

20

30

40

50

31		3-(4-((3-(4-アミノ-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)アミノ)-1-オキシインドリン-2-イル)tペリジン-2,6-ジオン
32		3-(4-(4-アミノ-1H-イミダゾール-1-イル)ブチル)-1-オキシインドリン-2-イル)ペリジン-2,6-ジオン
33		3-(4-((2-(4-アミノメチル)-1H-イミダゾール-1-イル)エチル)アミノ)-1-オキシインドリン-2-イル)ペリジン-2,6-ジオン
34		3-(4-(3-(4-アミノメチル)-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)-1-オキシインドリン-2-イル)ペリジン-2,6-ジオン
35		3-(4-((3-(1-(2-アミノエチル)-1H-イミダゾール-4-イル)プロピル)アミノ)-1-オキシインドリン-2-イル)ペリジン-2,6-ジオン

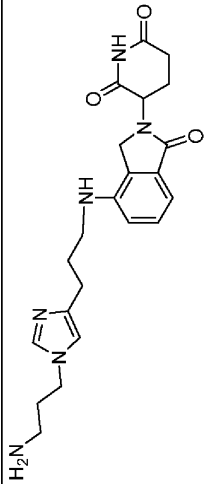
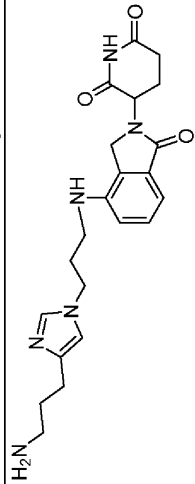
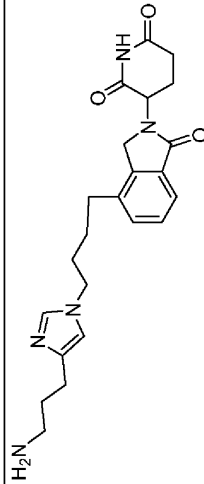
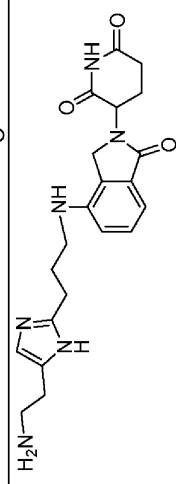
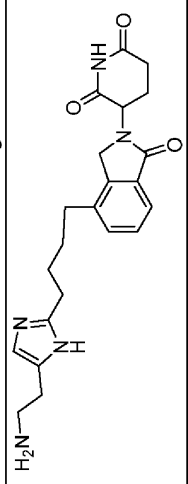
10

20

30

40

50

36		3-(4-((3-(1-(3-アミノプロピル)-1H-イミダゾール-4-イル)プロピル)アミノ)-1-オキシソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
37		3-(4-((3-(4-(3-アミノプロピル)-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)アミノ)-1-オキシソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
38		3-(4-(4-(4-(3-アミノプロピル)-1H-イミダゾール-1-イル)ブチル)-1-オキシソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
39		3-(4-((3-(5-(2-アミノエチル)-1H-イミダゾール-2-イル)プロピル)アミノ)-1-オキシソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
40		3-(4-(4-(5-(2-アミノエチル)-1H-イミダゾール-2-イル)ブチル)-1-オキシソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

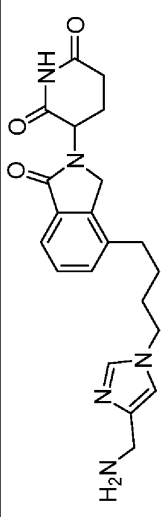
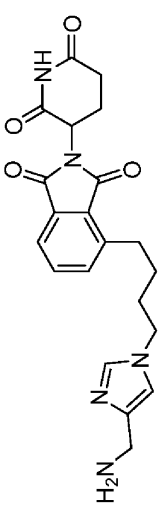
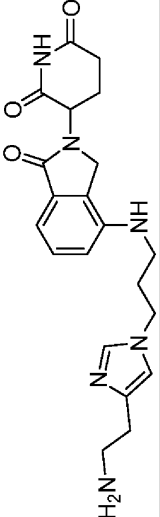
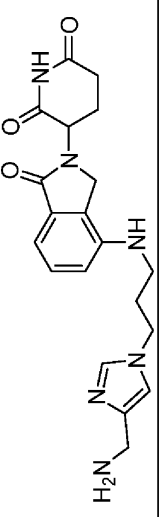
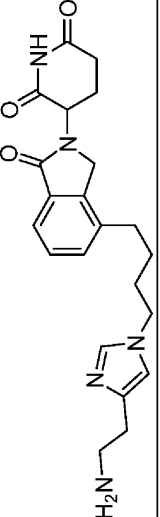
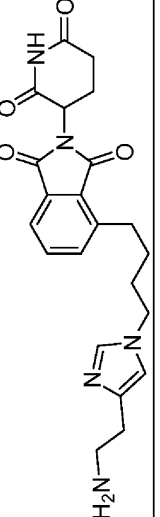
10

20

30

40

50

41		3-(4-(4-(アミノメチル)-1H-イミダゾール-1-イル)ブチル)-1-オキシソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
42		4-(4-(4-(アミノメチル)-1H-イミダゾール-1-イル)ブチル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
43		3-(4-((3-(4-(2-アミノエチル)-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)アミノ)-1-オキシソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
44		3-(4-((3-(4-(アミノメチル)-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)アミノ)-1-オキシソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
45		3-(4-(4-(2-アミノエチル)-1H-イミダゾール-1-イル)ブチル)-1-オキシソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
46		4-(4-(4-(2-アミノエチル)-1H-イミダゾール-1-イル)ブチル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン

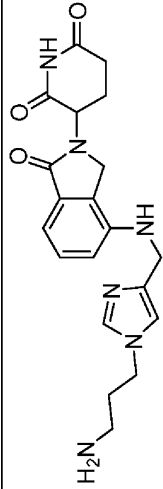
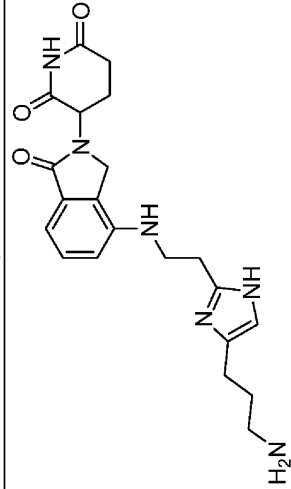
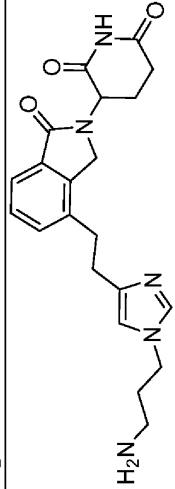
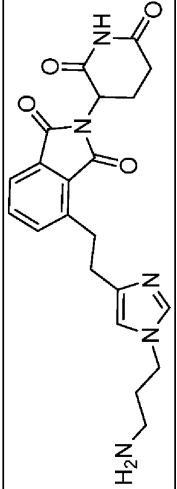
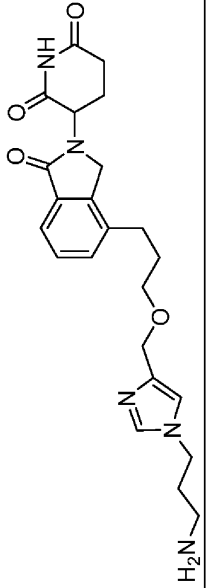
10

20

30

40

50

47		3-(4-((1-(3-アミノプロピル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)アミノ)-1-オキシソインドリン-2,6-ジオン
48		3-(4-((2-(4-(3-アミノプロピル)-1H-イミダゾール-2-イル)エチル)アミノ)-1-オキシソインドリン-2,6-ジオン
49		3-(4-(2-(1-(3-アミノプロピル)-1H-イミダゾール-4-イル)エチル)-1-オキシソインドリン-2,6-ジオン
50		4-(2-(1-(3-アミノプロピル)-1H-イミダゾール-4-イル)エチル)-2-(2,6-ジオキソソルペリジン-3-イル)ソインドリン-1,3-ジオン
51		3-(4-(3-((1-(3-アミノプロピル)-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ)プロピル)-1-オキシソインドリン-2,6-ジオン

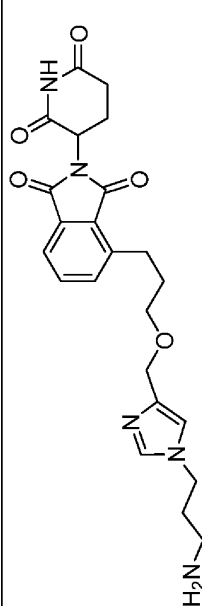
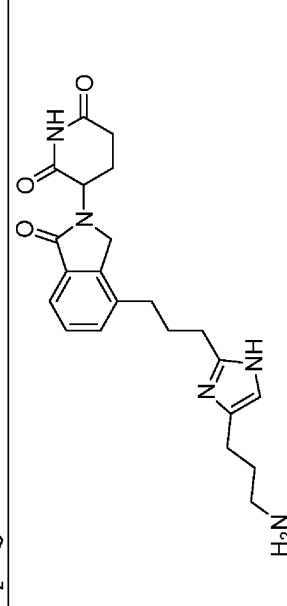
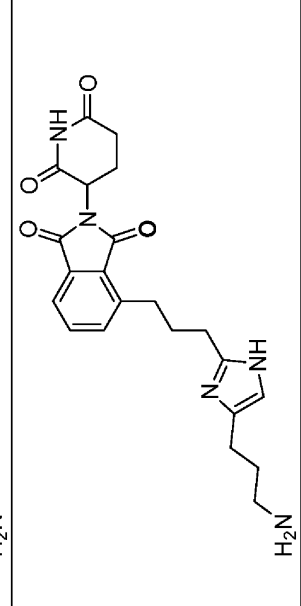
10

20

30

40

50

52		4-(3-((1-(3-aminopropyl)-1H-imidazol-2-yl)methyl)oxy)propyl)-2-(2,6-dioxo-1,3-dioxin-3-yl)pyrrolidin-1-one
53		3-(4-(3-((1-(3-aminopropyl)-1H-imidazol-2-yl)methyl)oxy)propyl)-2-(2,6-dioxo-1,3-dioxin-3-yl)pyrrolidin-1-one
54		4-(3-((1-(3-aminopropyl)-1H-imidazol-2-yl)methyl)oxy)propyl)-2-(2,6-dioxo-1,3-dioxin-3-yl)pyrrolidin-1-one

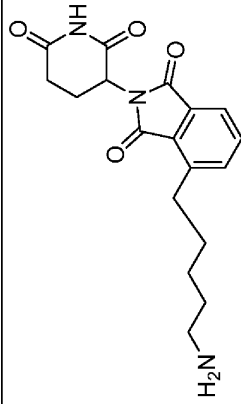
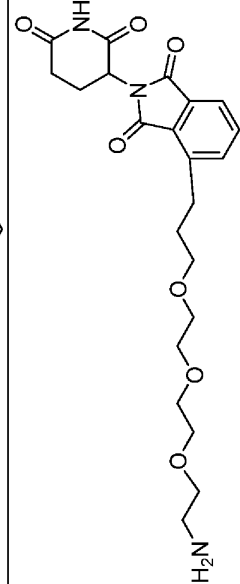
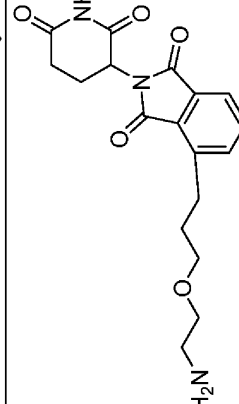
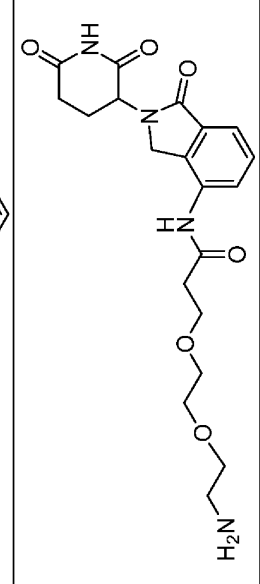
10

20

30

40

50

55		4-(5-アミノペンチル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
56		4-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エトキシ)プロピル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
57		4-(3-(2-アミノエトキシ)プロピル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
58		3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)-N-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキシイソインドリン-4-イル)プロパンアミド

10

20

30

40

50

59		3-(2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エトキシ)-N-(2-(2,6-ジオキソソペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)プロパンアミド
60		4-((2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソソペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
61		3-(4-((4-アミノブチル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ペリジン-2,6-ジオン
62		3-(4-((3-(2-アミノプロポキシ)エトキシ)エトキシ)プロピル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ペリジン-2,6-ジオン

10

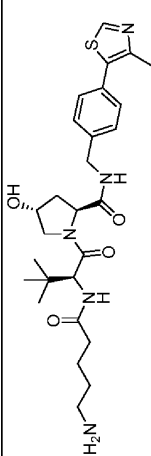
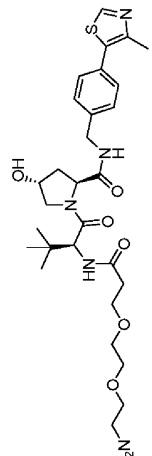
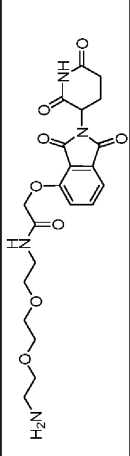
20

30

40

50

63		3-(4-((2-(2-(3-アミノプロポキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-1-オキシイソインドリン-2,6-ジオン
64		3-(4-((2-(2-(3-アミノプロポキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-1-オキシイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
65		3-(4-(1-アミノ-3,6,9,12-テトラオキサベンタデカン-15-イル)-1-オキシイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
66		3-(4-(3-(2-(2-(3-アミノプロポキシ)エトキシ)エトキシ)プロピル)-1-オキシイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
67		3-(4-(3-(2-(2-(3-アミノプロポキシ)エトキシ)エトキシ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
68		4-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロピル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
69		4-(((1-(3-アミノプロピル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン

70		(2S, 4R)-1-((S)-2-(5-アミノペンタンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-(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
71		(2S, 4R)-1-((S)-2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-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
73		N-(2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エチル)-2-((2-(2,6-ジオキソソピペリジン-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

【 0 0 8 7 】

別の態様において、本開示の化合物は、表2の化合物、ならびにその塩および溶媒和物のいずれか1つまたは複数である。

【 0 0 8 8 】

10

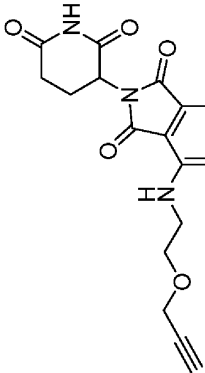
20

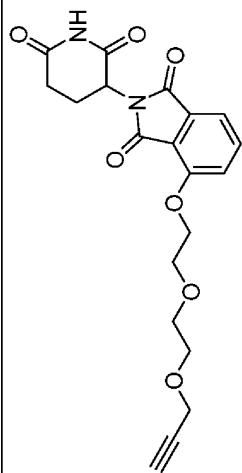
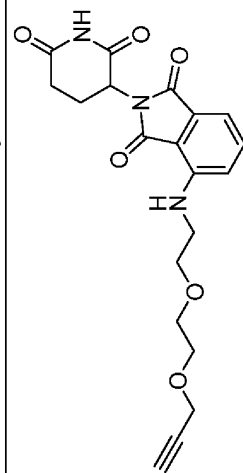
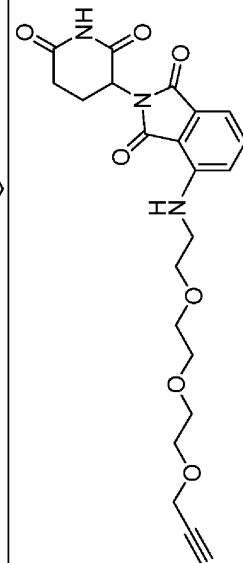
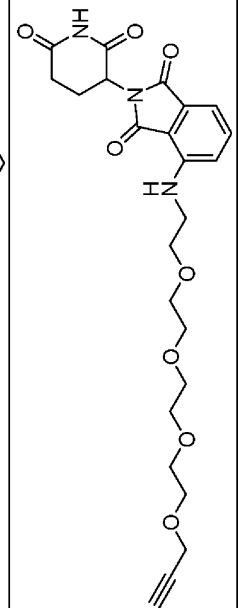
30

40

50

【表 2】

化合物 番号 (Cpd. No.)	75
構造	 <p>2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((2-(プロパ-2-イン-1-イルオキシ)エチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン</p>
名称	

76		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(2-(2-(プロパ-2-イン-1-イルオキシ)エトキシ)イソインドリン-1,3-ジオン
77		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((2-(2-(プロパ-2-イン-1-イルオキシ)エトキシ)エチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン
78		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((2-(2-(プロパ-2-イン-1-イルオキシ)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
79		4-((3,6,9,12-テトラオキサベンタデカ-14-イン-1-イル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン

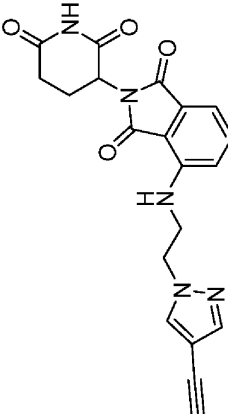
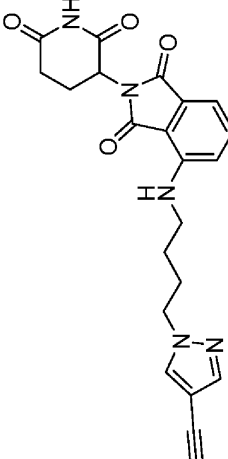
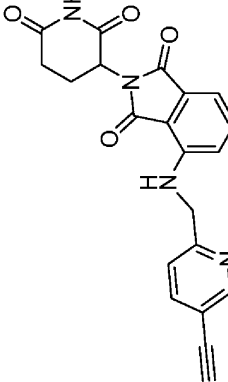
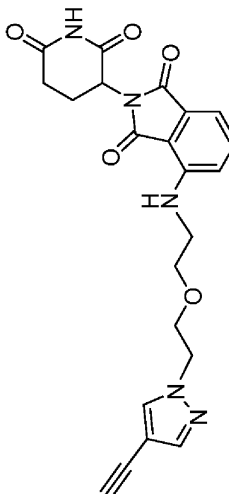
10

20

30

40

50

80		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((2-(4-エチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン
81		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((4-(4-エチル-1H-ピラゾール-1-イル)ブチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン
82		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((5-エチルピリジン-2-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン
83		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((2-(2-(4-エチル-1H-ピラゾール-1-イル)エトキシ)エチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン

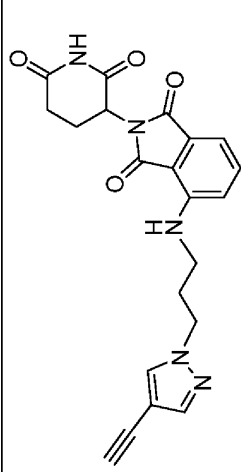
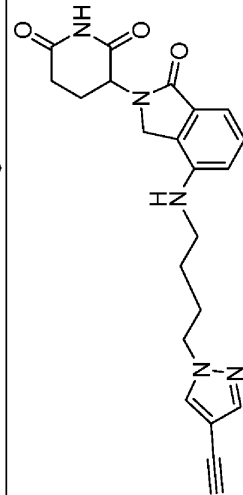
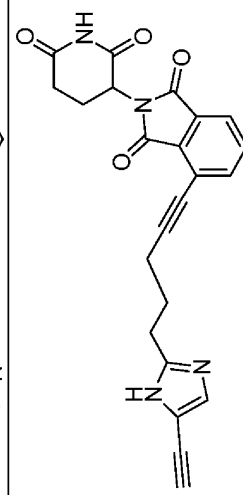
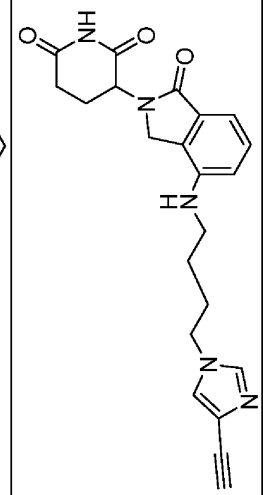
10

20

30

40

50

84		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((3-(4-エチル-1H-ピラゾール-1-イル)プロピル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン
85		3-(4-((4-(4-エチル-1H-ピラゾール-1-イル)ブチル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
86		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(5-(5-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)ペンタ-1-イン-1-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
87		3-(4-((4-(4-エチル-1H-イミダゾール-1-イル)ブチル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

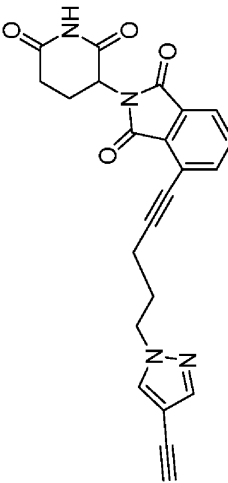
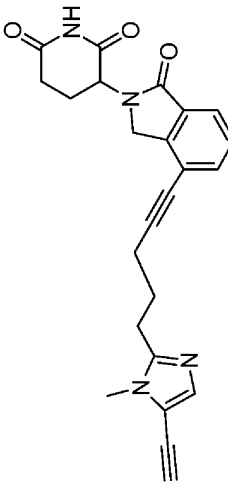
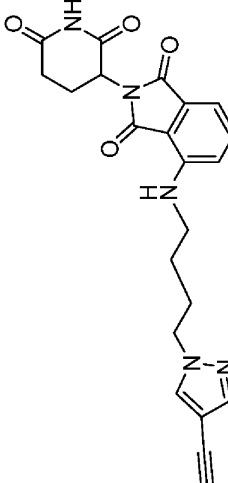
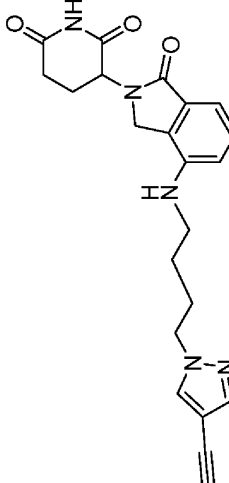
10

20

30

40

50

88		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(5-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)ペンタ-1-イン-1-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
89		3-(4-(5-(5-エチニル-1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ペンタ-1-イン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
90		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((4-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)ブチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン
91		3-(4-((4-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)ブチル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

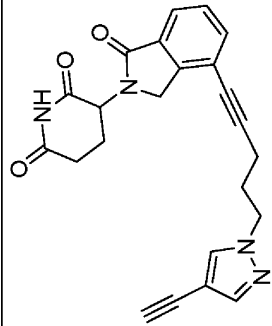
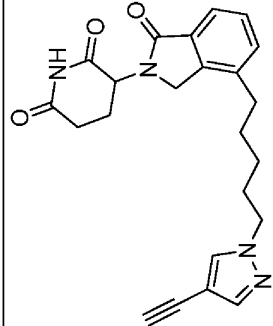
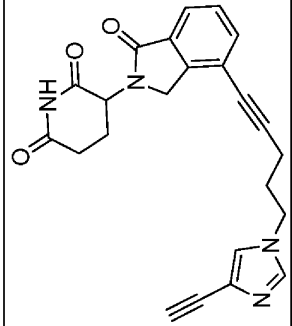
10

20

30

40

50

92		3-(4-(5-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)ペンタ-1-イン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
93		3-(4-(5-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)ペンチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
94		3-(4-(5-(4-エチニル-1H-イミダゾール-1-イル)ペンタ-1-イン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

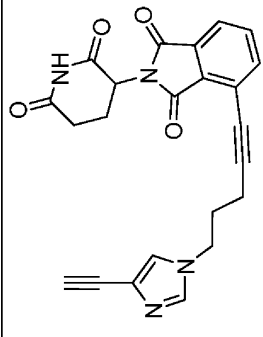
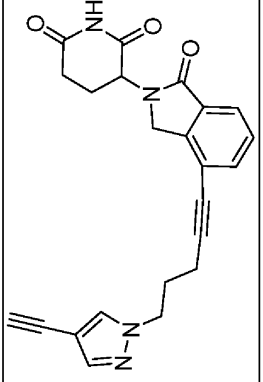
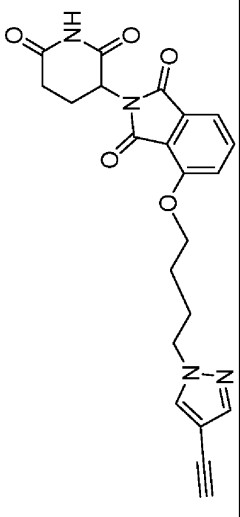
10

20

30

40

50

95		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(5-(4-エチニル-1H-イミダゾール-1-イル)ペンタ-1-イン-1-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
96		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(5-(4-エチニル-1H-イミダゾール-1-イル)ペンタ-1-イン-1-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
97		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(4-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)ブトキシ)イソインドリン-1,3-ジオン

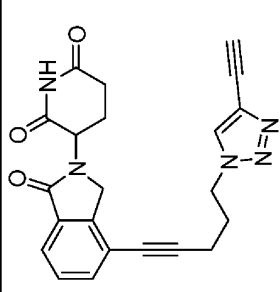
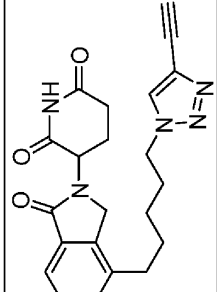
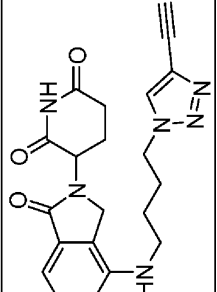
10

20

30

40

50

98		3-(4-(5-(4-エチニル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ペンタ-1-イン-1-イル)-1-オキシソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
99		3-(4-(5-(4-エチニル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ペンチル)-1-オキシソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
100		3-(4-((4-(4-エチニル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ブチル)アミノ)-1-オキシソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

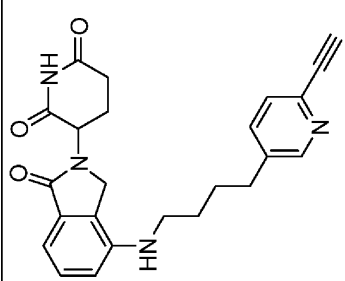
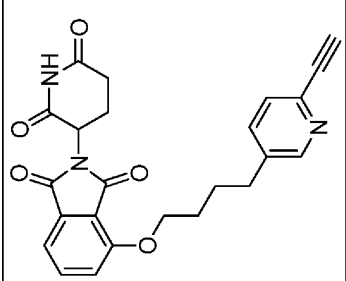
10

20

30

40

50

101		3-(4-((4-(6-エチルピペリジン-3-イル)ブチル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
102		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(4-(6-エチルピペリジン-3-イル)ブトキシ)イソインドリン-1,3-ジオン

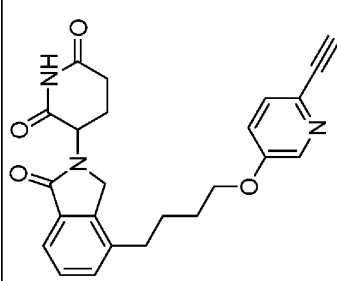
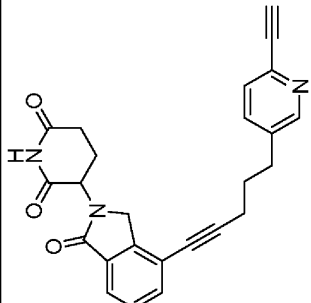
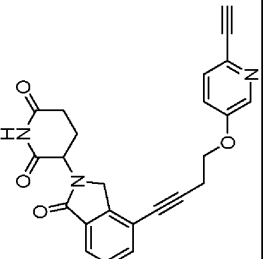
10

20

30

40

50

103		3-(4-(4-((6-エチルピリジン-3-イル)オキシ)ブチル)-1-オキソソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
104		3-(4-(5-(6-エチルピリジン-3-イル)ペンタ-1-イン-1-イル)-1-オキソソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
105		3-(4-(4-((6-エチルピリジン-3-イル)オキシ)ブタ-1-イン-1-イル)-1-オキソソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

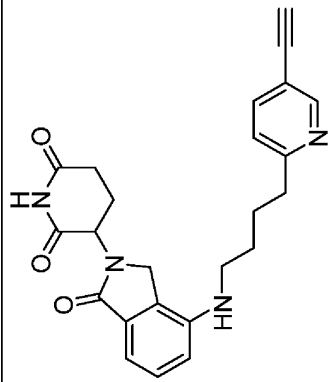
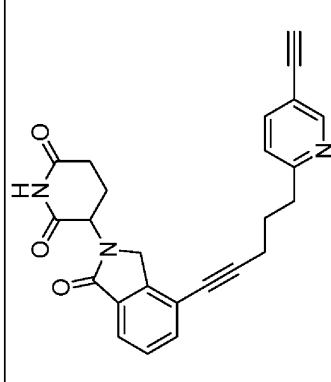
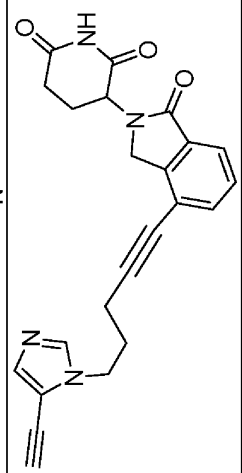
10

20

30

40

50

106		3-(4-((4-(5-エチニルピリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-1-オキシソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
107		3-(4-(5-(5-エチニルピリジン-2-イル)ペンタ-1-イン-1-イル)-1-オキシソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
108		3-(4-(5-(5-エチニル-1H-イミダゾール-1-イル)ペンタ-1-イン-1-イル)-1-オキシソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

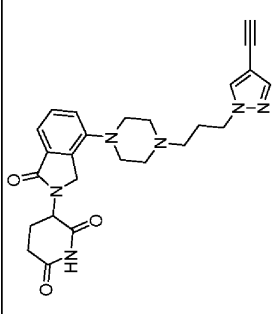
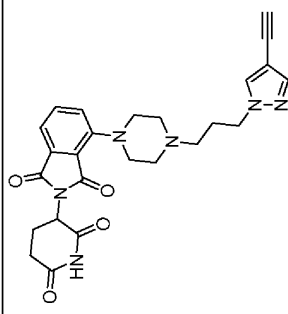
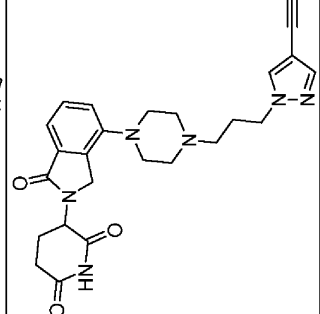
10

20

30

40

50

109		3-(4-(3-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)プロピル)ピペラジン-1-イル)-1-オキソインドリン-2,6-ジオン
110		2-(2,6-ジオキソピペラジン-3-イル)-4-(4-(3-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)プロピル)ピペラジン-1-イル)-1-オキソインドリン-1,3-ジオン
111		3-(4-(3-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)プロピル)ピペラジン-1-イル)-1-オキソインドリン-2,6-ジオン

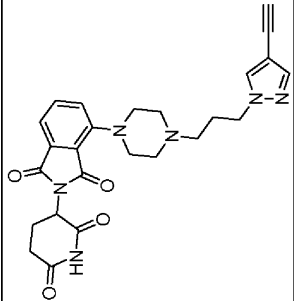
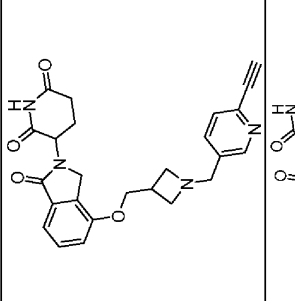
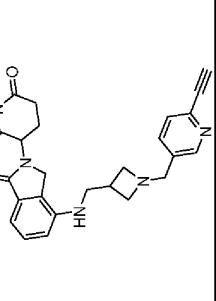
10

20

30

40

50

112		2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(4-(3-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)プロピル)ピペラジン-1-イル)イソインドリン-1, 3-ジオン
113		3-(4-((1-((6-エチニルピリジン-3-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン
114		3-(4-(((1-((6-エチニルピリジン-3-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)メチル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン

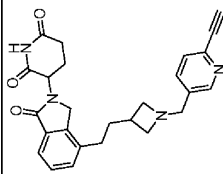
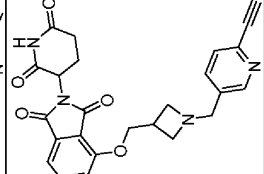
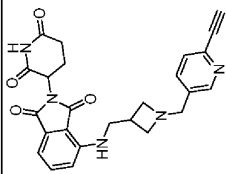
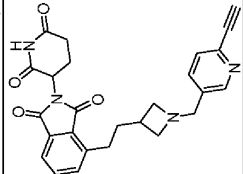
10

20

30

40

50

115		3-(4-(2-(1-((6-ethylperiperydin-3-yl)methyl)azepin-2-yl)periperydin-2,6-dione)oxy)phenyl
116		2-(2,6-dioxo-3-periperydin-3-yl)-4-((1-((6-ethylperiperydin-3-yl)methyl)azepin-3-yl)methyl)isoindolin-1,3-dione
117		2-(2,6-dioxo-3-periperydin-3-yl)-4-(((1-((6-ethylperiperydin-3-yl)methyl)azepin-3-yl)methyl)amino)isoindolin-1,3-dione
117		2-(2,6-dioxo-3-periperydin-3-yl)-4-(2-(1-((6-ethylperiperydin-3-yl)methyl)azepin-3-yl)methyl)isoindolin-1,3-dione

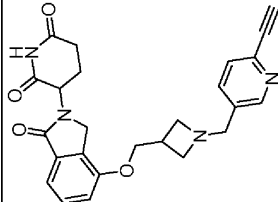
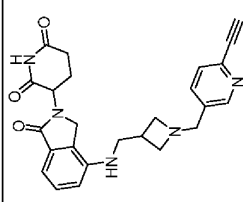
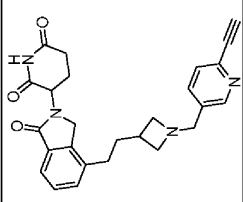
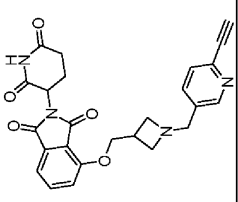
10

20

30

40

50

119		3-(4-((1-((6-エチニルピリジン-3-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
120		3-(4-(((1-((6-エチニルピリジン-3-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)メチル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
121		3-(4-(2-(1-((6-エチニルピリジン-3-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)エチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
122		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((1-((6-エチニルピリジン-3-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)イソインドリン-1,3-ジオン

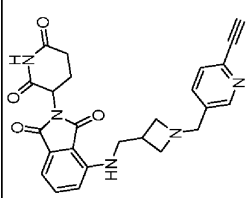
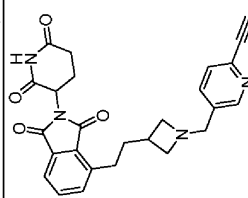
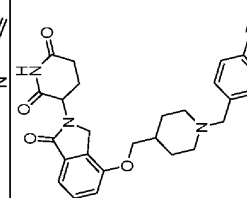
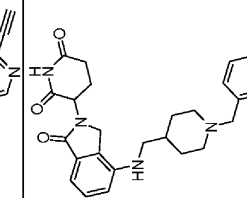
10

20

30

40

50

123		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(6-エチニルピリジン-3-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン
124		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(2-(1-(6-エチニルピリジン-3-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン
125		3-(4-(((1-(6-エチニルピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メトキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
126		3-(4-(((1-(6-エチニルピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

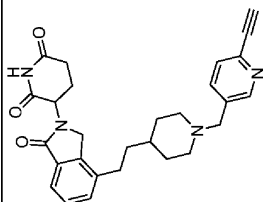
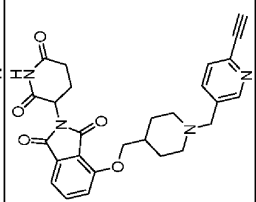
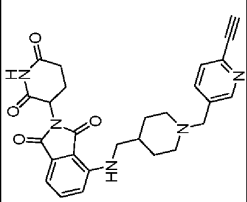
10

20

30

40

50

127		3-(4-(2-(1-((6-エチニルピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)エチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
128		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((1-((6-エチニルピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メトキシ)イソインドリン-1,3-ジオン
129		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-((6-エチニルピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン

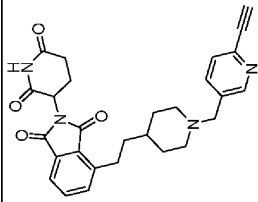
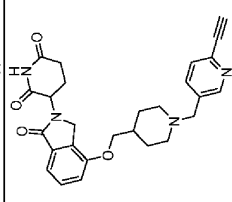
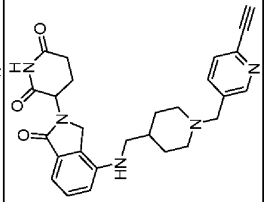
10

20

30

40

50

130		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(2-((6-エチルピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン
131		3-(4-((1-((6-エチルピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メトキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
132		3-(4-(((1-((6-エチルピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

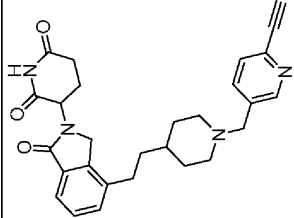
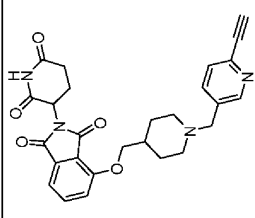
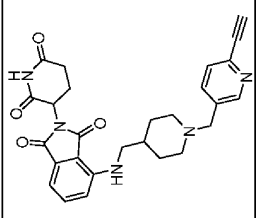
10

20

30

40

50

133		3-(4-(2-(1-((6-ethylperidin-3-yl)methyl)peridin-4-yl)ethyl)-1-oxoisoindolin-2-yl)peridin-2,6-dione
134		2-(2,6-dioxo-1,3-dioxoisoindolin-1-yl)-4-((1-((6-ethylperidin-3-yl)methyl)peridin-4-yl)methyl)pyridin-3-yl
135		2-(2,6-dioxo-1,3-dioxoisoindolin-1-yl)-4-(((1-((6-ethylperidin-3-yl)methyl)peridin-4-yl)methyl)amino)isoindolin-1,3-dione

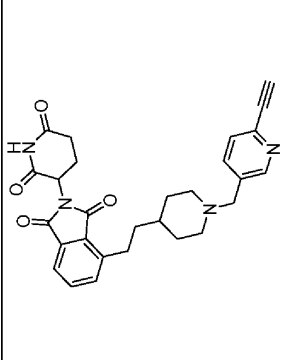
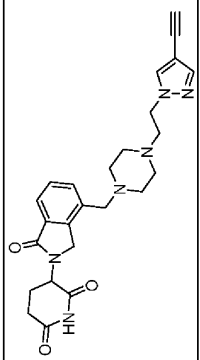
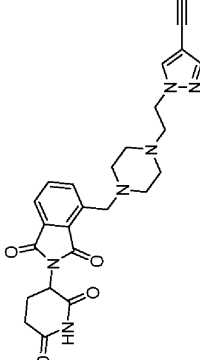
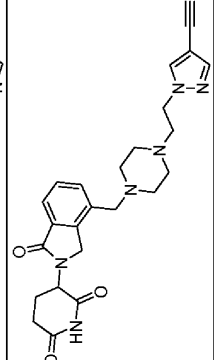
10

20

30

40

50

136		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(2-(1-(6-エチルピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)エチルイソインドリン-1,3-ジオン
137		3-(4-((4-(2-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
138		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((4-(2-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)メチル)イソインドリン-1,3-ジオン
139		3-(4-((4-(2-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

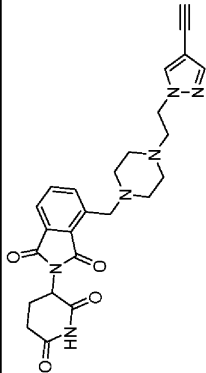
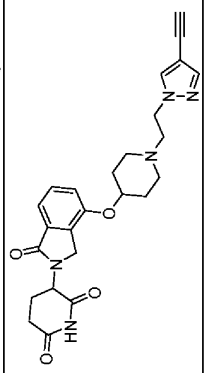
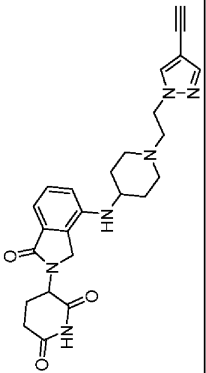
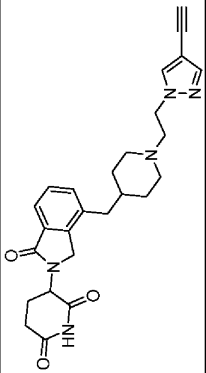
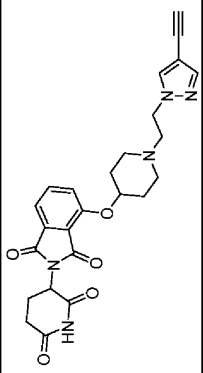
10

20

30

40

50

140		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((4- (2-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル) ピペラジン-1-イル)メチル)イソインドリン-1,3-ジオン
141		3-(4-((1-(2-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1- イル)エチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-1- オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
142		3-(4-((1-(2-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1- イル)エチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1- オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
143		3-(4-((1-(2-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1- イル)エチル)ピペリジン-4-イル)メチル)-1- オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
144		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((1-(2-(4- エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)ピペリジン -4-イル)オキシ)イソインドリン-1,3-ジオン

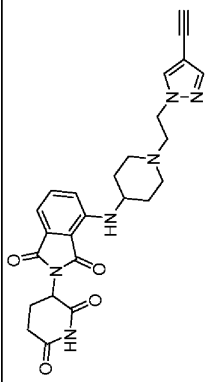
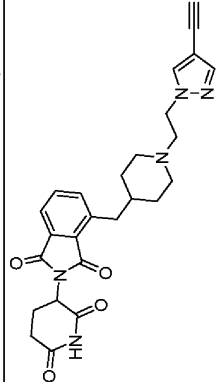
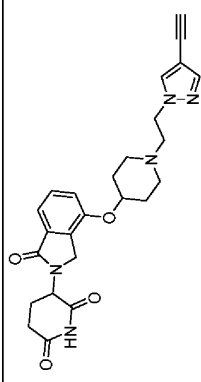
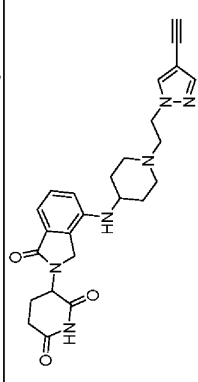
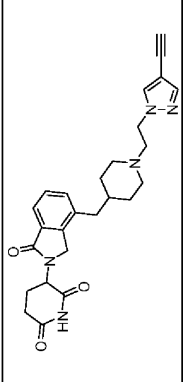
10

20

30

40

50

145		2-(2,6-ジオキソソピペリジン-3-イル)-4-((1-(2-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン
146		2-(2,6-ジオキソソピペリジン-3-イル)-4-((1-(2-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)ピペリジン-4-イル)メチル)イソインドリン-1,3-ジオン
147		3-(4-((1-(2-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
148		3-(4-((1-(2-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
149		3-(4-((1-(2-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)ピペリジン-4-イル)メチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

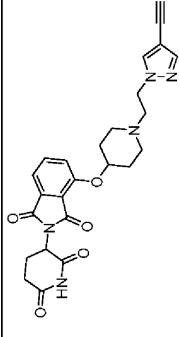
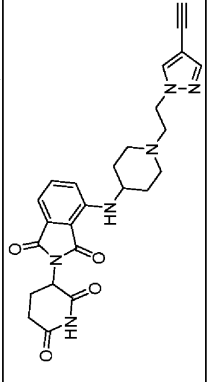
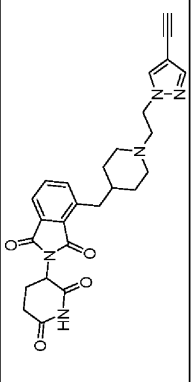
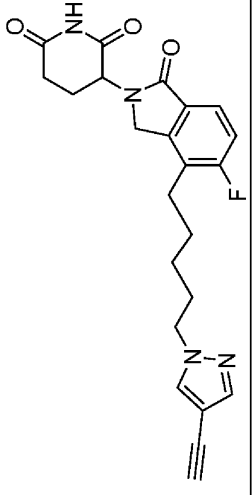
10

20

30

40

50

150		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((1-(2-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)イソインドリン-1,3-ジオン
151		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((1-(2-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン
152		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((1-(2-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)ピペリジン-4-イル)メチル)イソインドリン-1,3-ジオン
153		3-(4-(5-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)ペンチル)-5-フルオロ-1-オキシイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

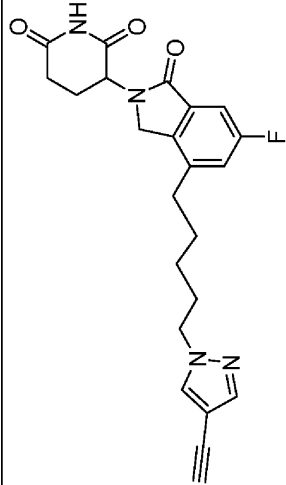
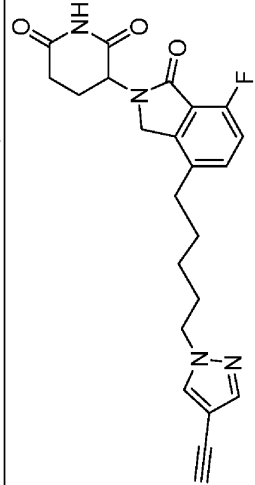
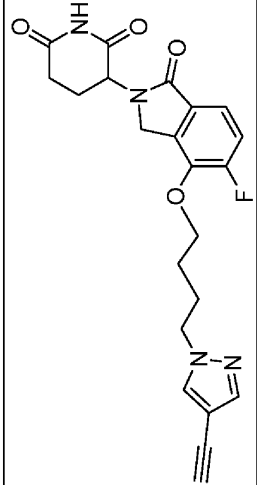
10

20

30

40

50

154		3-(4-(5-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンチル)-6-フルオロ-1-オキシソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
155		3-(4-(5-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンチル)-7-フルオロ-1-オキシソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
156		3-(4-(4-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)プトキシ)-5-フルオロ-1-オキシソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

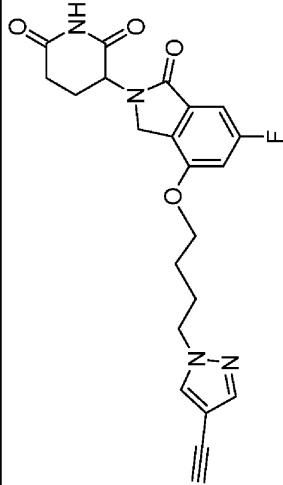
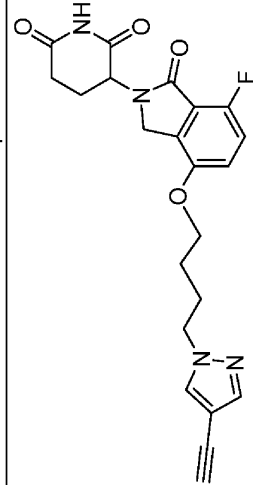
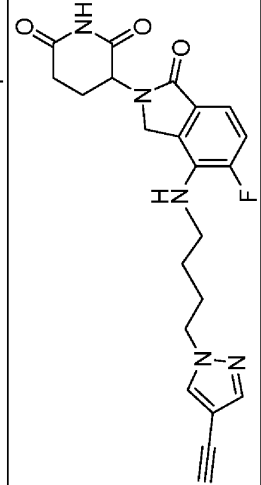
10

20

30

40

50

157		3-(4-(4-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)プトキシ)-6-フルオロ-1-オキシソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
158		3-(4-(4-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)プトキシ)-7-フルオロ-1-オキシソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
159		3-(4-((4-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)プチル)アミノ)-5-フルオロ-1-オキシソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

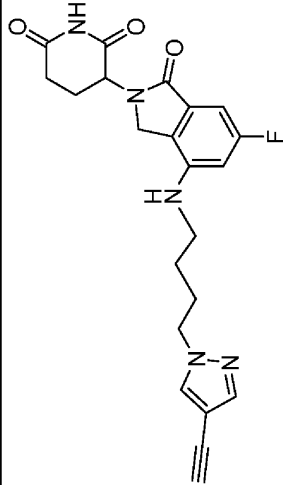
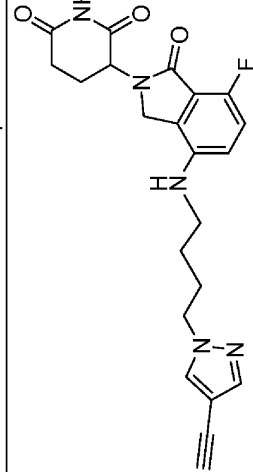
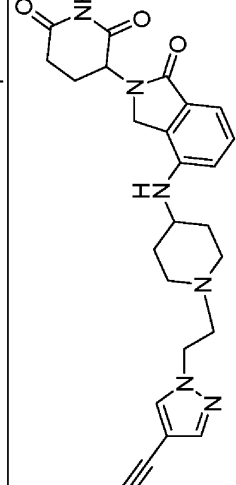
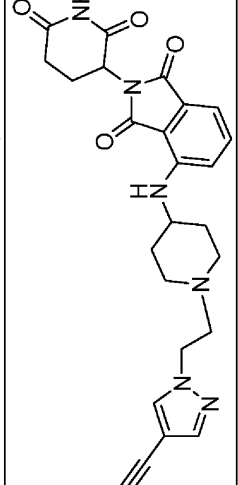
10

20

30

40

50

160		3-(4-((4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)アミノ)-6-フルオロ-1-オキシソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
161		3-(4-((4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)アミノ)-7-フルオロ-1-オキシソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
162		3-(4-((1-(2-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
163		2-(2,6-ジオキシソピペリジン-3-イル)-4-((1-(2-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン

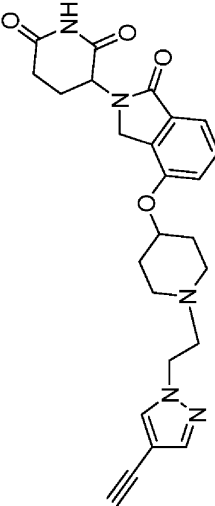
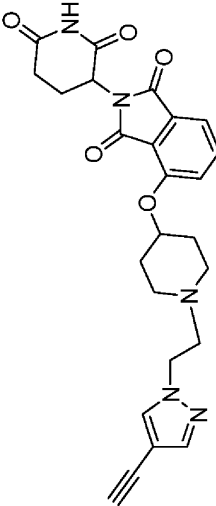
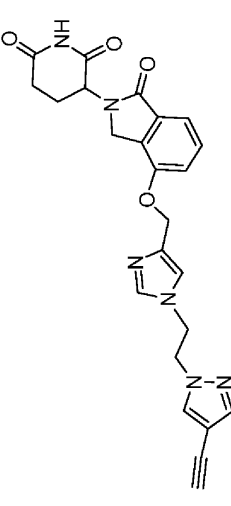
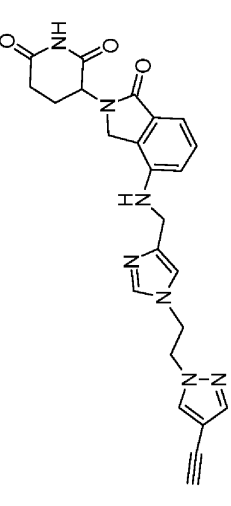
10

20

30

40

50

164		3-(4-((1-(2-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
165		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((1-(2-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)イソインドリン-1,3-ジオン
166		3-(4-((1-(2-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
167		3-(4-(((1-(2-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

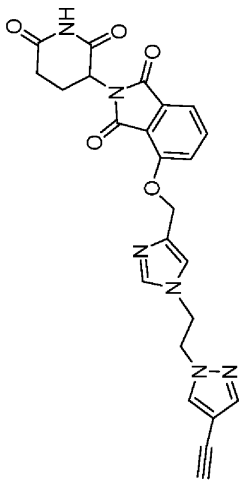
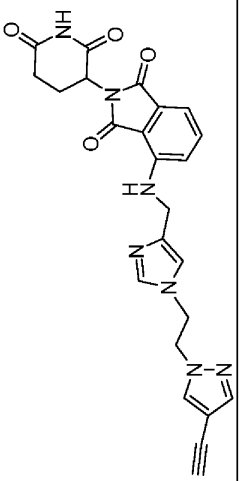
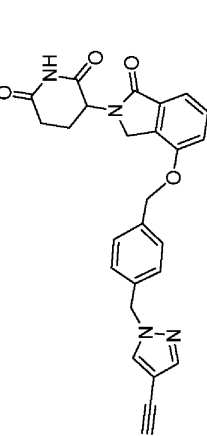
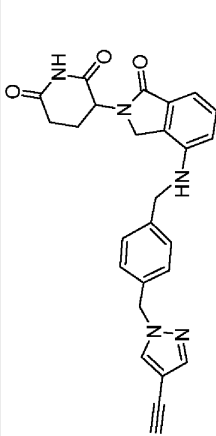
10

20

30

40

50

168		2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((1-(2-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)イソインドリン-1, 3-ジオン
169		2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(2-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1, 3-ジオン
170		3-(4-((4-((4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ベンジル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン
171		3-(4-((4-((4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ベンジル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン

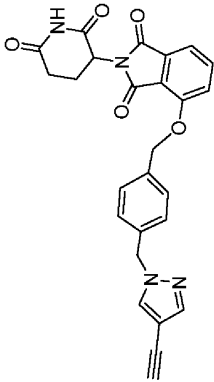
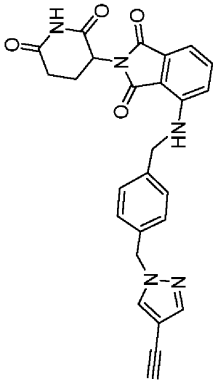
10

20

30

40

50

172		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((4-((4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ベンジル)オキシ)イソインドリン-1,3-ジオン
173		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((4-((4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ベンジル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン

【 0 0 8 9 】

別の態様において、本開示の化合物は、表3の化合物、ならびにその塩および溶媒和物のいずれか1つまたは複数である。

【 0 0 9 0 】

10

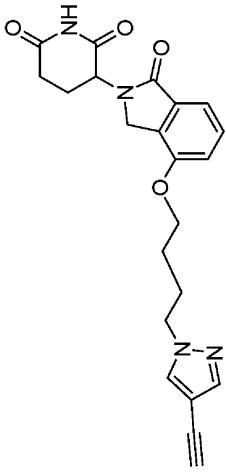
20

30

40

50

【表 3】

化合物 番号 (Cpd. No.)	構造	名称
174		3-(4-(4-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)ブトキシ)-1- オキシソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

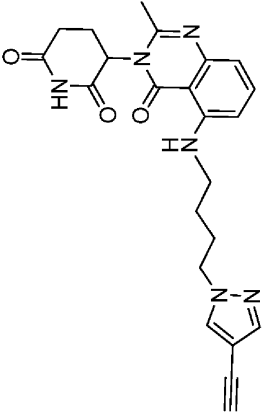
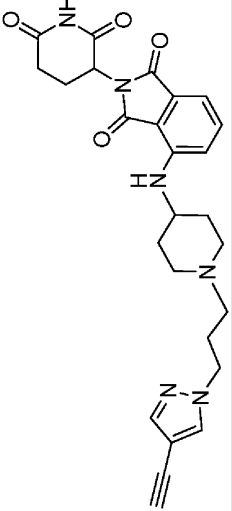
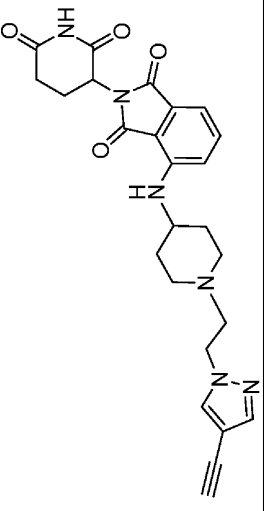
10

20

30

40

50

175		3-(5-((4-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)ブチル)アミノ)-2-メチル-4-オキソキノリン-3(4H)-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
176		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((1-(3-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)プロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン
177		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((1-(2-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン

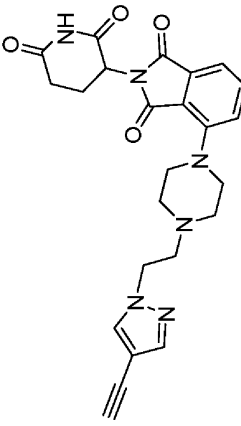
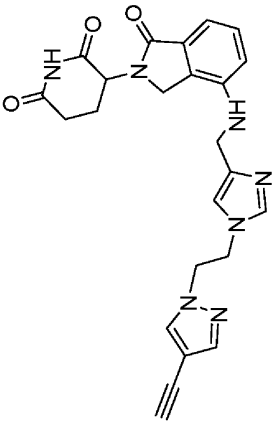
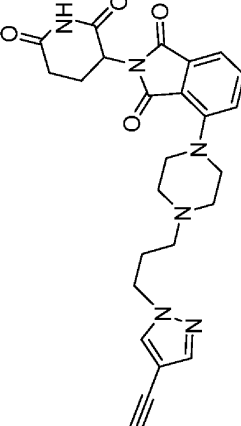
10

20

30

40

50

178		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(4-(2-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
179		3-(4-((1-(2-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
180		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(4-(3-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)プロピル)ピペラジン-1-イル)イソインドリン-1,3-ジオン

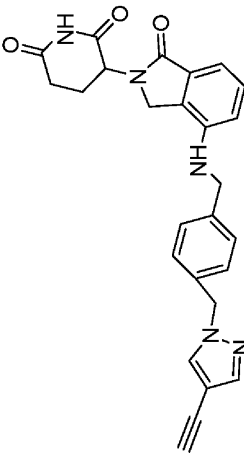
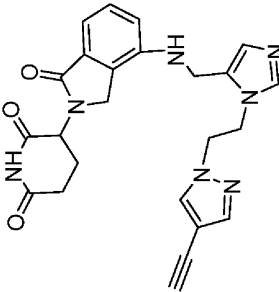
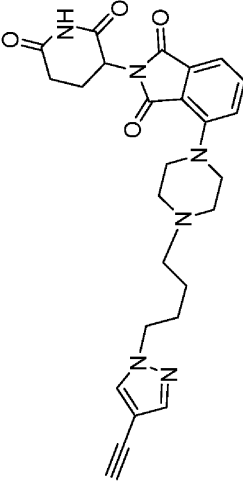
10

20

30

40

50

181		<p>3-(4-((4-((4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ベンジル)アミノ)-1-オキシソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン</p>
182		<p>3-(4-(((1-(2-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-1H-イミダゾール-5-イル)メチル)アミノ)-1-オキシソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン</p>
183		<p>2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(4-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)ブチル)ピペラジン-1-イル)イソインドリン-1,3-ジオン</p>

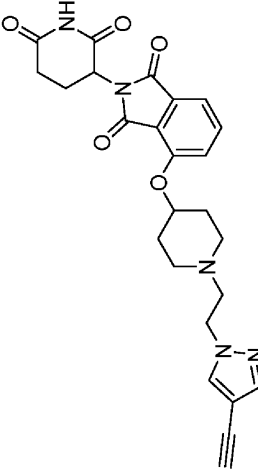
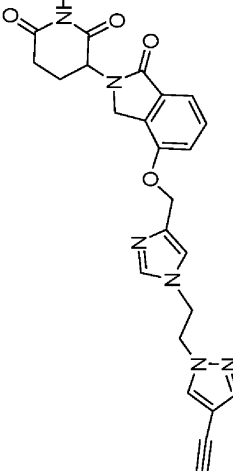
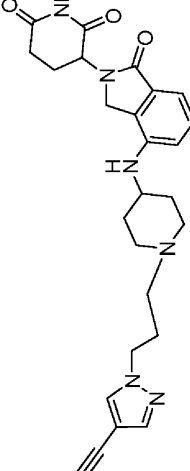
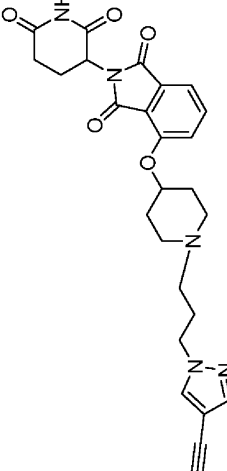
10

20

30

40

50

187		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((1-(2-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)イソインドリン-1,3-ジオン
188		3-(4-((1-(2-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-1-イミダゾール-4-イル)メトキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
189		3-(4-((1-(3-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)プロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
190		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((1-(3-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)イソインドリン-1,3-ジオン

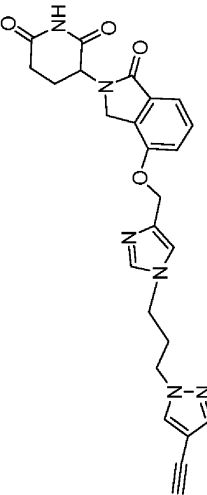
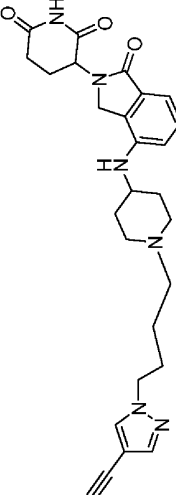
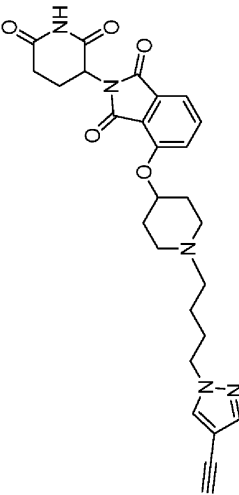
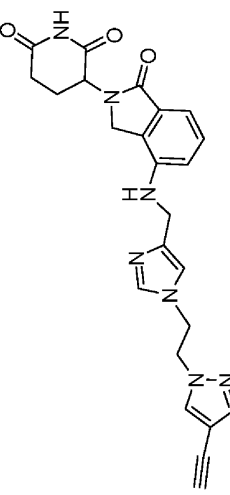
10

20

30

40

50

191		3-(4-((1-(3-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)プロピル)-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ)-1-オキシイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
192		3-(4-((1-(4-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
193		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((1-(4-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-4-イル)オキシ)イソインドリン-1,3-ジオン
194		3-(4-((1-(2-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-1-イミダゾール-4-イル)メチル)アミノ)-1-オキシイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

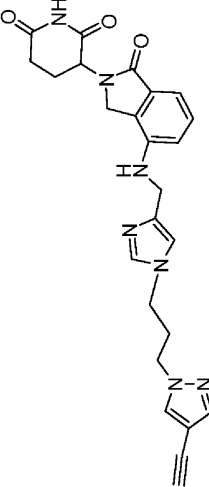
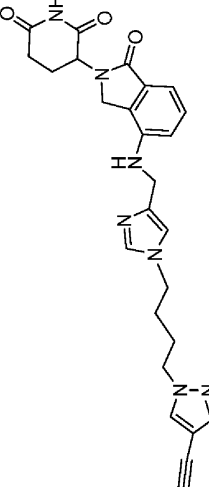
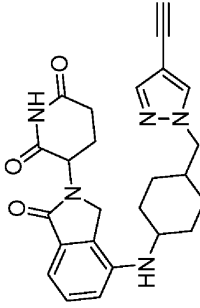
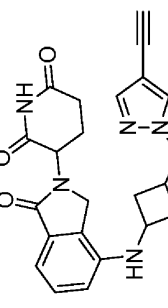
10

20

30

40

50

195		<p>3-(4-(((1-(3-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)プロピル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)アミノ)-1-オキシソニンドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン</p>
196		<p>3-(4-(((1-(4-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)ブチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)アミノ)-1-オキシソニンドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン</p>
197		<p>3-(4-((4-((4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)シクロヘキシル)アミノ)-1-オキシソニンドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン</p>
198		<p>3-(4-((3-((4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)シクロブチル)アミノ)-1-オキシソニンドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン</p>

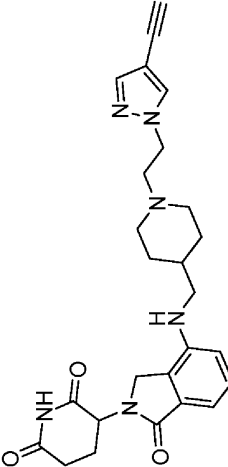
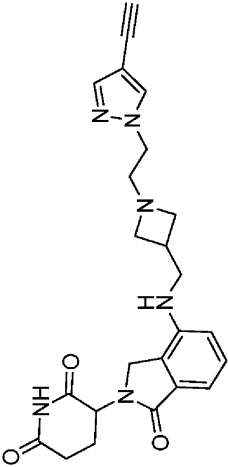
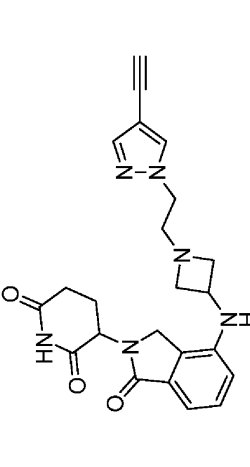
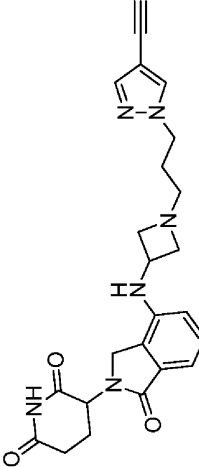
10

20

30

40

50

199		<p>3-(4-((1-(2-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)アゼチジン-4-イル)メチル)アミノ)-1-オキシソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン</p>
200		<p>3-(4-((1-(2-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)アゼチジン-3-イル)メチル)アミノ)-1-オキシソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン</p>
201		<p>3-(4-((1-(2-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)アゼチジン-3-イル)アミノ)-1-オキシソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン</p>
202		<p>3-(4-((1-(3-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)プロピル)アゼチジン-3-イル)アミノ)-1-オキシソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン</p>

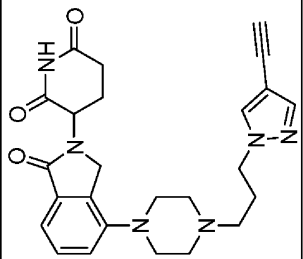
10

20

30

40

50

<p>3-(4-(4-(3-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)プロピル)ピペラジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン</p>		<p>203</p>

10

20

30

40

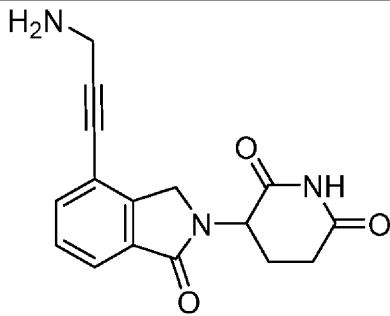
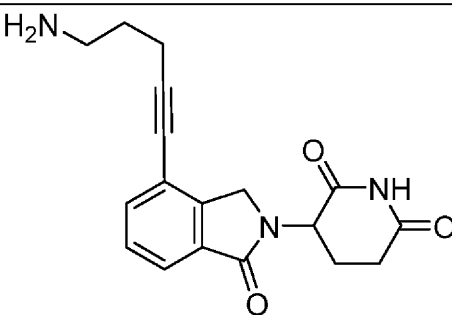
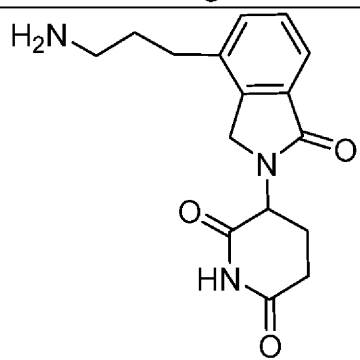
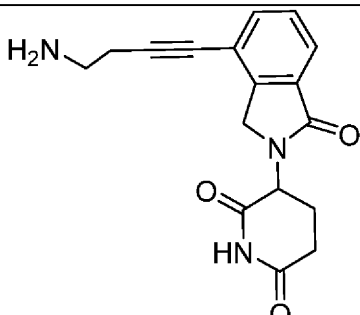
【 0 0 9 1 】

別の態様において、本開示の化合物は、表4の化合物、ならびにその塩および溶媒和物のいずれか1つまたは複数である。

【 0 0 9 2 】

50

【表 4】

化合物 番号 (Cpd. No.)	構造	名称
204		3-(4-(3-アミノプロパ-1-イン-1- イル)-1-オキソイソインドリン -2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン
205		3-(4-(5-アミノペンタ-1-イン -1-イル)-1-オキソイソインドリン -2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン
206		3-(4-(3-アミノプロピル)-1- オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン
207		3-(4-(4-アミノブタ-1-イン-1-イル) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン

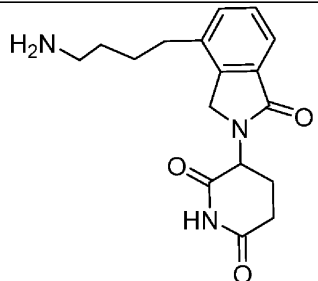
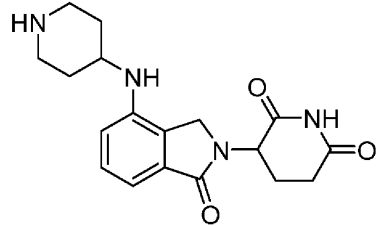
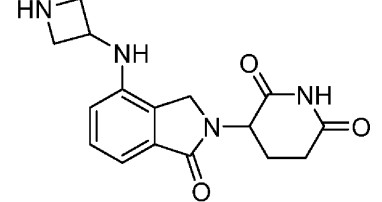
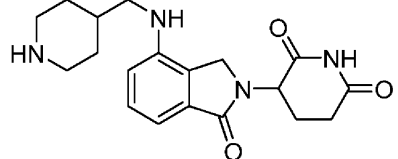
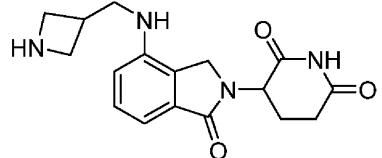
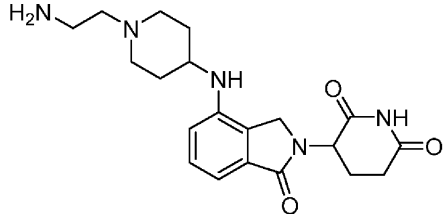
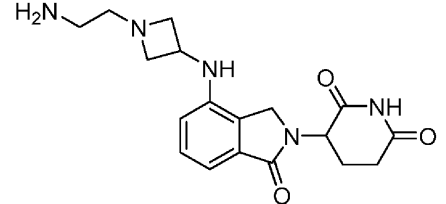
10

20

30

40

50

208		3-(4-(4-アミノブチル)-1- オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2,6-ジオン
209		3-(1-オキソ-4-(ピペリジン-4- イルアミノ)イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2,6-ジオン
210		3-(4-(アゼチジン-3イルアミノ)-1- オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2,6-ジオン
211		3-(1-オキソ-4-((ピペリジン-4- イルメチル)アミノ)イソインドリン-2- イル)ピペリジン-2,6-ジオン
212		3-(4-((アゼチジン-3-イルメチル) アミノ)-1-オキソイソインドリン -2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
213		3-(4-((1-(2-アミノエチル)ピペリジン -4-イル)アミノ)-1-オキソイソインドリン -2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
214		3-(4-((1-(2-アミノエチル)アゼチジン -3-イル)アミノ)-1-オキソイソインドリン -2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

10

20

30

40

50

215		3-(4-(((1-(2-アミノエチル)ピペリジン-4-イル)メチル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
216		3-(4-(((1-(2-アミノエチル)アゼチジン-3-イル)メチル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
217		3-(4-(2-(4-アミノシクロヘキシル)エチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
218		3-(1-オキソ-4-(ピペリジン-4-イルエチニル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
219		3-(1-オキソ-4-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
220		4-(4-(2-アミノエチル)ピペラジン-1-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン

10

20

30

【 0 0 9 3 】

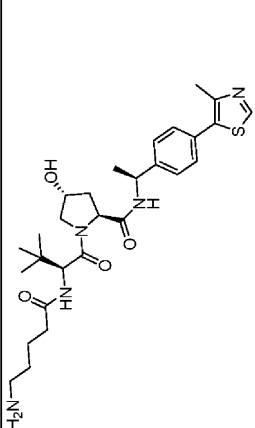
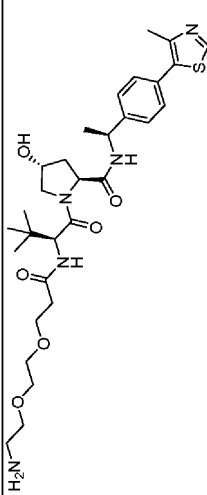
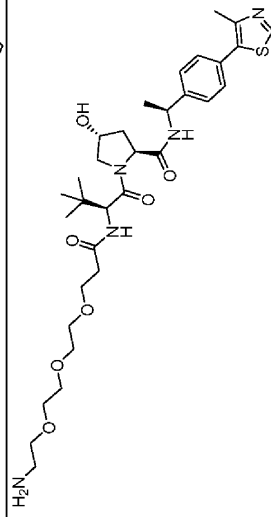
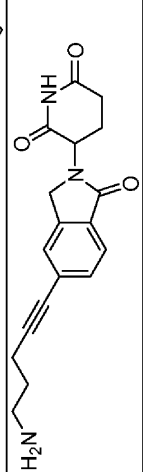
別の態様において、本開示の化合物は、表5の化合物、ならびにその塩および溶媒和物のいずれか1つまたは複数である。

【 0 0 9 4 】

40

50

【表 5】

化合物 番号 (Cpd. No.)	構造	名称
221		(2S,4R)-1-((S)-2-(5-アミノペンタン-3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド
222		(2S,4R)-1-((S)-2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパン-3-イル)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド
223		(2S,4R)-1-((S)-1-アミノ-14-(tert-ブチル)-12-オキソ-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
224		3-(5-(5-アミノペンタ-1-イン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

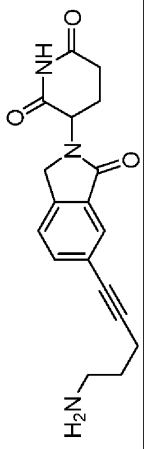
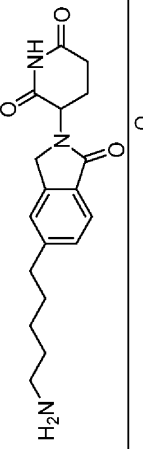
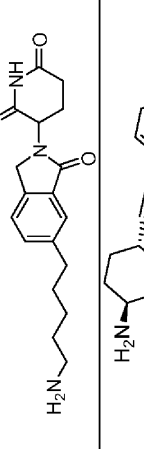
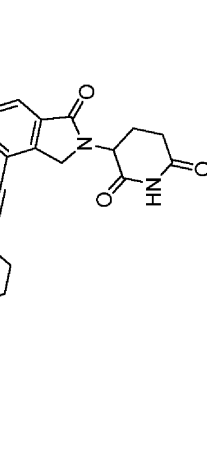
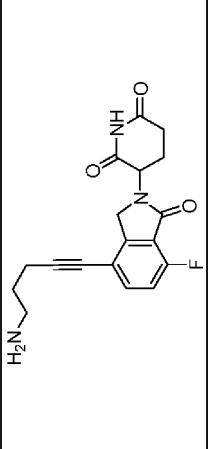
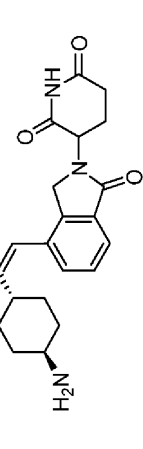
10

20

30

40

50

225		3-(6-(5-アミノペンタ-1-イン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
226		3-(5-(5-アミノペンチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
227		3-(6-(5-アミノペンチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
228		3-(4-(((1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル)エチニル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
229		3-(4-(5-アミノペンタ-1-イン-1-イル)-7-フルオロ-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
230		3-(4-((2-((1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル)ビニル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

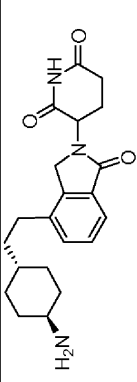
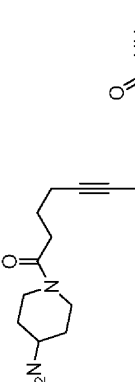
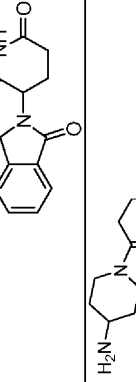
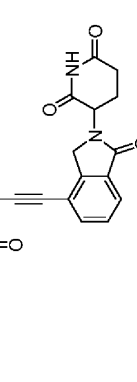
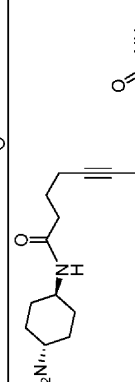
10

20

30

40

50

231		3-(4-(2-((1r,4s)-4-アミノシクロヘキシル)エチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
232		3-(4-(6-(4-アミノピペリジン-1-イル)-6-オキソヘキサ-1-イン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
233		3-(4-(5-(4-アミノピペリジン-1-イル)-5-オキソペンタ-1-イン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
234		N-((1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル)-6-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ヘキサ-5-インアミド
235		N-((1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル)-5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ペンタ-4-インアミド

10

20

30

40

50

236		3-(4-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
237		3-(4-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
238		3-(4-(4-アミノプロトキシ)-1-オキシソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
239		3-(4-((1-(3-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)エチル)-1-オキシソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
240		3-(4-(2-(1-(3-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)エチル)-1-オキシソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

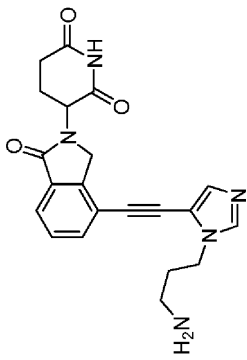
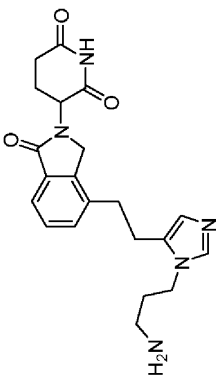
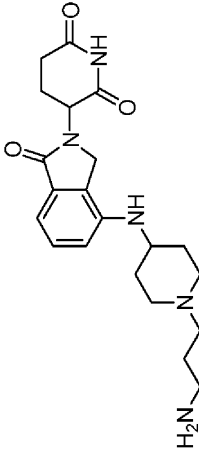
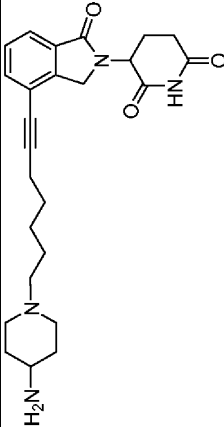
10

20

30

40

50

241		3-(4-((1-(3-アミノプロピル)-1H-イミダゾール-5-イル)エチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
242		3-(4-(2-(1-(3-アミノプロピル)-1H-イミダゾール-5-イル)エチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
243		3-(4-((1-(3-アミノプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
244		3-(4-(7-(4-アミノピペリジン-1-イル)ヘプタ-1-イン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

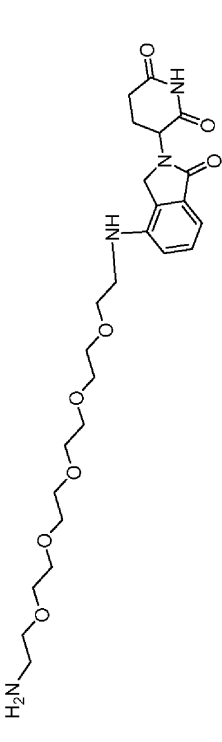
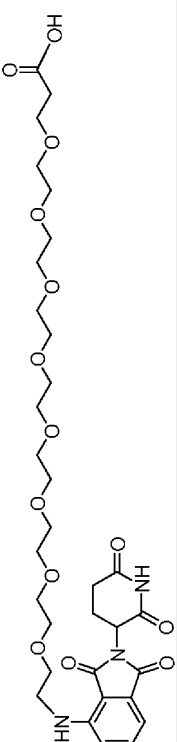
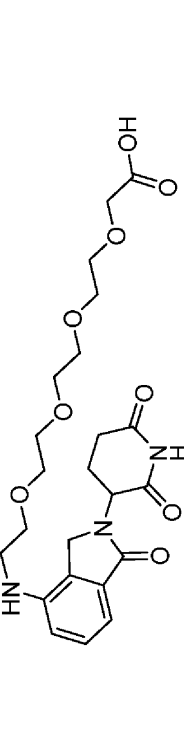
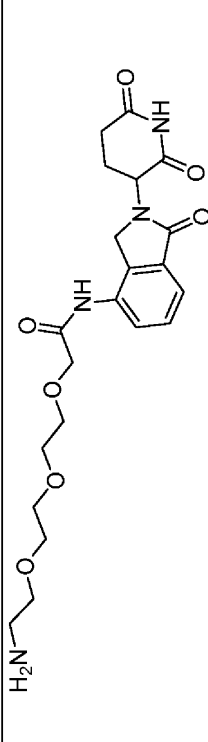
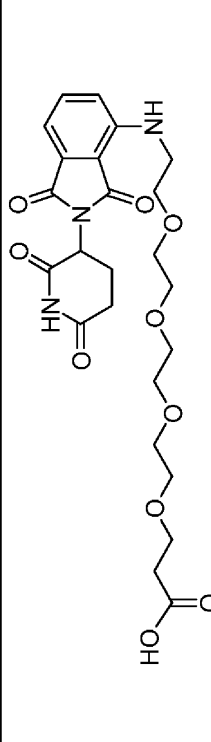
10

20

30

40

50

245		3-(4-((17-アミノ-3,6,9,12,15-ペンタオキサヘプタデシル)アミノ)-1-オキソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
246		1-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソインドリン-4-イル)アミノ)-3,6,9,12,15,18,21,24-オクタオキサヘプタコサン-27-酸
247		14-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソインドリン-4-イル)アミノ)-3,6,9,12-テトラオキサテトラデカン酸
248		2-(2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エトキシ)-N-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソインドリン-4-イル)アセトアミド
249		1-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソインドリン-4-イル)アミノ)-3,6,9,12-テトラオキサペンタデカン-15-酸

10

20

30

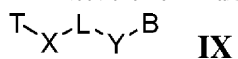
40

50

250		3-(2-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソインソリン-4-イル)アミノ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)プロパン酸
251		(2S,4R)-1-((S)-1-アミノ-17-(tert-ブチル)-15-オキソ-3,6,9,12-テトラオキサ-16-アザオクタデカン-18-イル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-2-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド
252		1-アミノ-N-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソインソリン-4-イル)-3,6,9,12-テトラオキサペンタデカン-15-アミド

【 0 0 9 5 】

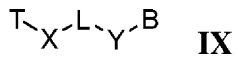
別の態様において、本開示は、式IXを有する化合物、およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物を調製する方法を提供し：



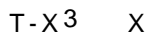
式中、Tは標的タンパク質阻害剤の一価の基であり、かつ、X、L、Y、およびBは、式Iに関して定義される通りである。

【 0 0 9 6 】

別の態様において、本開示は、式IXを有する化合物、およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物を調製する方法を提供し：



式中、Tは標的タンパク質阻害剤の一価の基であり、かつ、X、L、Y、およびBは、式Iに関して定義される通りであり、方法は、式Iを有する化合物と、式Xを有する化合物：



(式中、

Tは、標的タンパク質阻害剤の一価の基であり；

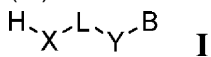
X³は、-C(=O)OHおよび-LGからなる群より選択され；かつ

LGは、脱離基、例えば、-Cl、-Br、-I、-OTs、-OMsである)とを縮合させる工程を含む。

【0097】

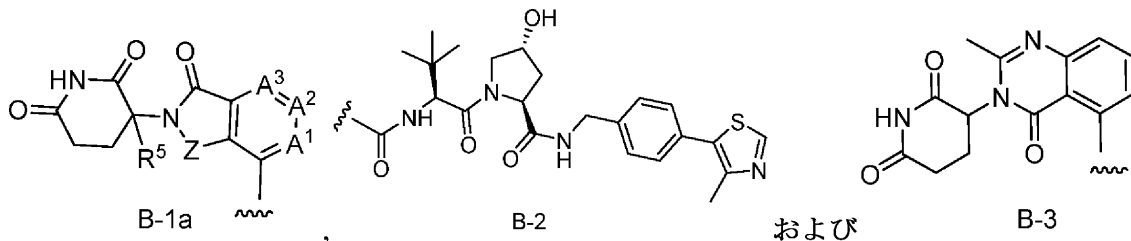
別の態様において、本開示は、以下を含む、式IXを有する化合物、およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物を調製する方法を提供する：

(1)式Iを有する化合物：



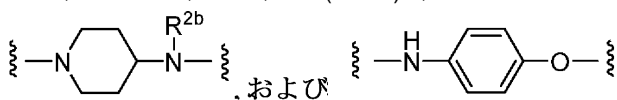
(式中、

Bは、



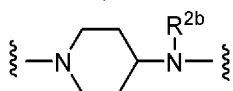
からなる群より選択され；

Xは、-C-C-, -O-, -N(R^{2a})-、

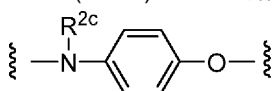


からなる群より選択され；

ここで、



の-N(R^{2b})-はLへ結合されており、かつ、



の-O-はLへ結合されており、

Lは、アルキレニル、ヘテロアルキレニル、-A-(CH₂)_m-W-(CH₂)_n-、および-(CH₂)_r-W-(CH₂)_u-O-(CH₂)_v-からなる群より選択され；

Aは存在せず；または

Aはヘテロアリーレニルであり；

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

mは、0、1、2、3、4、5、6、または7であり；

nは、0、1、2、3、4、5、6、7、または8であり；

rは0、1、2または3であり；

uは0、1、2、または3であり；

vは1、2、3、または4であり；

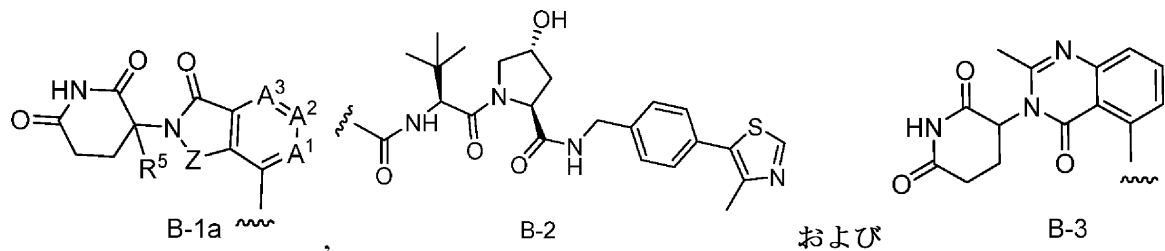
Yは、 $-C-C-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^{2c})-$ 、 $-C(=O)N(R^{2d})-$ 、 $-N(R^{2e})C(=O)CH_2O-$ 、および $-N(R^{2e})C(=O)CH_2N(R^{2f})-$ からなる群より選択され；または

Yは存在せず；

ここで、 $-N(R^{2e})C(=O)CH_2O-$ および $-N(R^{2e})C(=O)CH_2N(R^{2f})-$ のカルボキサミド窒素原子、ならびに $-C(=O)N(R^{2d})-$ の炭素原子は、Lへ結合されており；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、および R^{2f} は、各々独立して、水素および $C_1 \sim 4$ アルキルからなる群より選択され；

Bは、



からなる群より選択され；

A^1 は、 $-C(R^{16a})-$ および $-N=$ からなる群より選択され；

A^2 は、 $-C(R^{16b})-$ および $-N=$ からなる群より選択され；

A^3 は、 $-C(R^{16c})-$ および $-N=$ からなる群より選択され；

Zは、 $-CH_2$ および $-C(=O)-$ からなる群より選択され；

R^5 は、水素、メチル、およびフルオロからなる群より選択され；

R^{16a} は、水素、ハロ、および $C_1 \sim 4$ アルキルからなる群より選択され；

R^{16b} は、水素、ハロ、および $C_1 \sim 4$ アルキルからなる群より選択され；かつ

R^{16c} は、水素、ハロ、および $C_1 \sim 4$ アルキルからなる群より選択される）と、

式Xを有する化合物：

T-X³ X

(式中、

Tは、標的タンパク質阻害剤の一価の基であり；

X³は、 $-C(=O)OH$ および $-LG$ からなる群より選択され；かつ

LGは、脱離基、例えば、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OTs$ 、 $-OMs$ である）と

を縮合させる工程、

(2)式IXを有する化合物を単離する工程。

【0098】

別の態様において、本開示は、式IXを有する化合物、およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物を調製する方法を提供し、ここで、式Iを有する化合物は、表6の化合物、またはその任意の立体異性体のいずれでもない。

【0099】

別の態様において、本開示は、式IXを有する化合物、およびその塩または溶媒和物を調製する方法を提供し、式中、Xは $-C-C-$ である。

【0100】

10

20

30

40

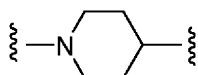
50

別の態様において、本開示は、式IXを有する化合物、およびその塩または溶媒和物を調製する方法を提供し、式中、Xは-N(H)-である。

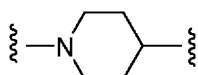
【0101】

別の態様において、本開示は、式IXを有する化合物、およびその塩または溶媒和物を調製する方法を提供し、

式中、Xは



であり、かつ、



10

の炭素原子はLへ結合されている。

【0102】

別の態様において、本開示は、式IXを有する化合物、およびその塩または溶媒和物を調製する方法を提供し、式中、LはC₁~12アルキレニルである。

【0103】

別の態様において、本開示は、式IXを有する化合物、およびその塩または溶媒和物を調製する方法を提供し、式中、Lは、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂(CH₂)₂CH₂-、-CH₂(CH₂)₃CH₂-、-CH₂(CH₂)₄CH₂-、-CH₂(CH₂)₅CH₂-、および-CH₂(CH₂)₆CH₂-からなる群より選択される。

20

【0104】

別の態様において、本開示は、式IXを有する化合物、およびその塩または溶媒和物を調製する方法を提供し、式中、Lは3~12員ヘテロアルキレニルである。

【0105】

別の態様において、本開示は、式IXを有する化合物、およびその塩または溶媒和物を調製する方法を提供し、

式中、

Lは-(CH₂)_oO-(CH₂CH₂O)_p-(CH₂)_q-であり；

oは1、2、または3であり；

pは0、1、2、3、4、または5であり；かつ

qは1、2、または3である。

30

【0106】

別の態様において、本開示は、式IXを有する化合物、およびその塩または溶媒和物を調製する方法を提供し、

式中、Lは、

-CH₂OCH₂CH₂-、

-CH₂CH₂OCH₂CH₂-、

-CH₂O(CH₂CH₂O)CH₂CH₂-、

-CH₂O(CH₂CH₂O)₂CH₂CH₂-、

-CH₂O(CH₂CH₂O)₃CH₂CH₂-、

-CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)₆CH₂CH₂-、

-CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)₆CH₂CH₂-、

-CH₂CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂CH₂-、

-CH₂CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)₂CH₂CH₂CH₂-、および

-CH₂CH₂CH₂O(CH₂)₄OCH₂CH₂CH₂-

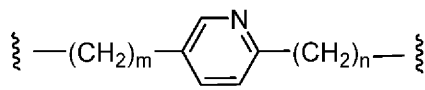
からなる群より選択される。

40

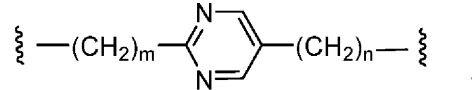
【0107】

別の態様において、本開示は、式IXを有する化合物、およびその塩または溶媒和物を調製

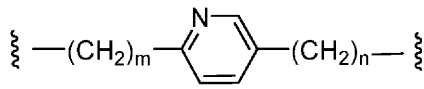
50



L-10

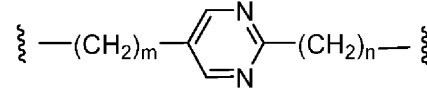


L-11



L-12

および



L-13

10

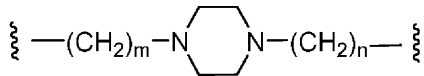
。

【 0 1 1 4 】

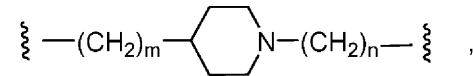
別の態様において、本開示は、式IXを有する化合物、およびその塩または溶媒和物を調製する方法を提供し、式中、Lは-A-(CH₂)_m-W-(CH₂)_n-であり、Aは存在せず、かつ、Wはヘテロシクレニルである。

【 0 1 1 5 】

別の態様において、本開示は、式IXを有する化合物、およびその塩または溶媒和物を調製する方法を提供し、式中、Lは、以下からなる群より選択される：

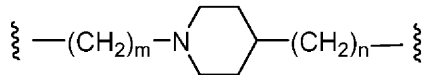


L-14

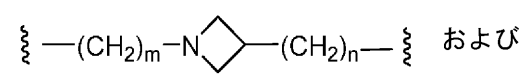


L-15

20



L-16



L-17



L-18

30

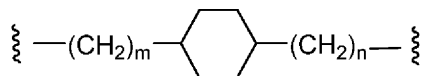
。

【 0 1 1 6 】

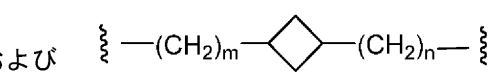
別の態様において、本開示は、式IXを有する化合物、およびその塩または溶媒和物を調製する方法を提供し、式中、Lは-A-(CH₂)_m-W-(CH₂)_n-であり、Aは存在せず、かつ、Wはシクロアルキレニルである。

【 0 1 1 7 】

別の態様において、本開示は、式IXを有する化合物、およびその塩または溶媒和物を調製する方法を提供し、式中、Lは、以下からなる群より選択される：



L-19



L-20

40

。

【 0 1 1 8 】

別の態様において、本開示は、式IXを有する化合物、およびその塩または溶媒和物を調製

50

する方法を提供し、

式中、

Lは-A-(CH₂)_m-W-(CH₂)_n-であり；かつ

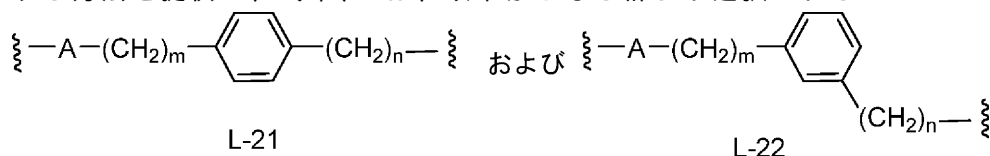
Aは、5員ヘテロアリーレニルおよび6員ヘテロアリーレニルからなる群より選択される。

【 0 1 1 9 】

別の態様において、本開示は、式IXを有する化合物、およびその塩または溶媒和物を調製する方法を提供し、式中、Lは-A-(CH₂)_m-W-(CH₂)_n-であり、かつ、Wはフェニレニルである。

【 0 1 2 0 】

別の態様において、本開示は、式XXを有する化合物、およびその塩または溶媒和物を調製する方法を提供し、式中、Lは、以下からなる群より選択される：



○

【 0 1 2 1 】

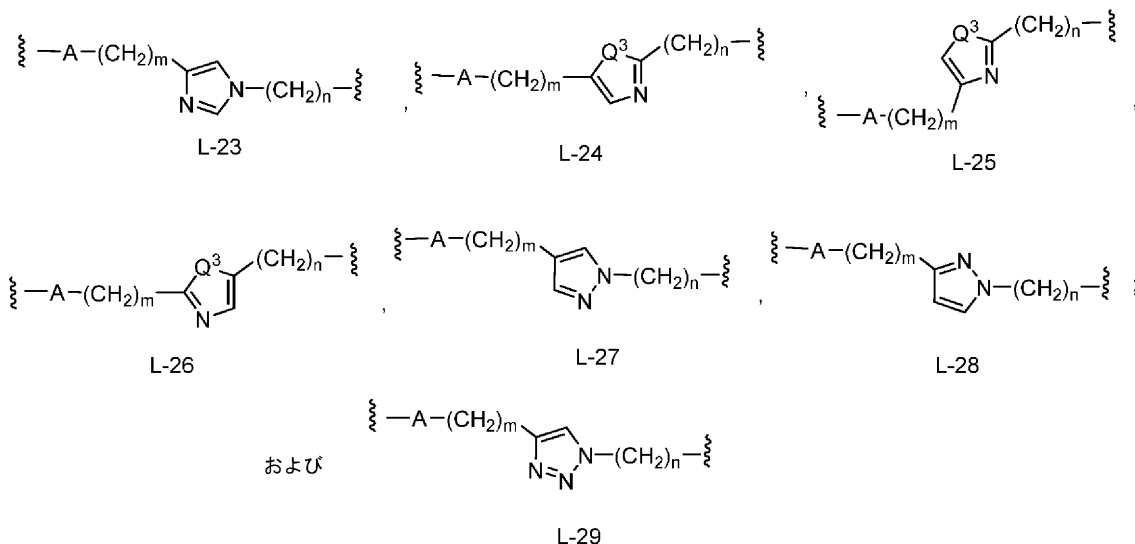
別の態様において、本開示は、式IXを有する化合物、およびその塩または溶媒和物を調製する方法を提供し、式中、Lは-A-(CH₂)_m-W-(CH₂)_n-であり、かつ、Wは5員ヘテロアリーレニルである。

【 0 1 2 2 】

別の態様において、本開示は、式IXを有する化合物、およびその塩または溶媒和物を調製する方法を提供し、

式中、

Lは、



からなる群より選択され；

Q³は、-O-、-S-、および-N(R⁶)-からなる群より選択され；かつ

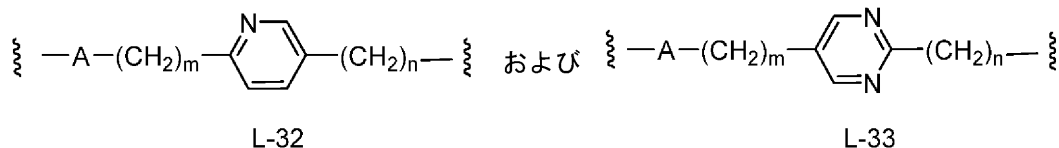
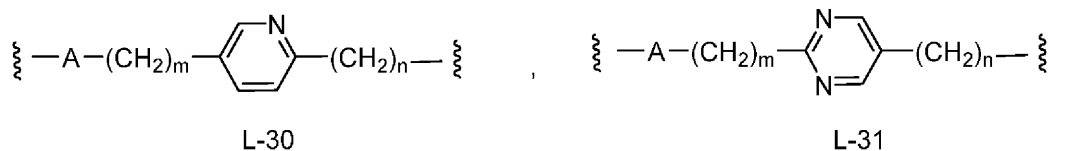
R⁶は、水素およびC₁~₄アルキルからなる群より選択される。

【 0 1 2 3 】

別の態様において、本開示は、式IXを有する化合物、およびその塩または溶媒和物を調製する方法を提供し、式中、Lは-A-(CH₂)_m-W-(CH₂)_n-であり、かつ、Wは6員ヘテロアリーレニルである。

【 0 1 2 4 】

別の態様において、本開示は、式IXを有する化合物、およびその塩または溶媒和物を調製する方法を提供し、式中、Lは、以下からなる群より選択される：



10

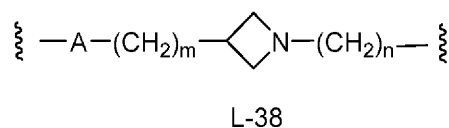
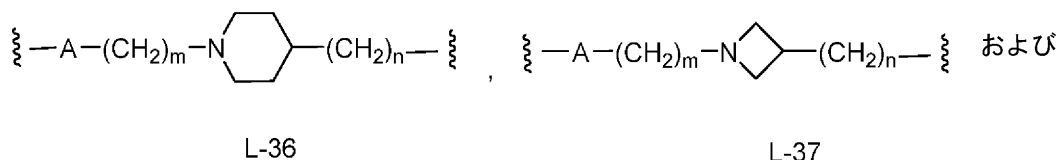
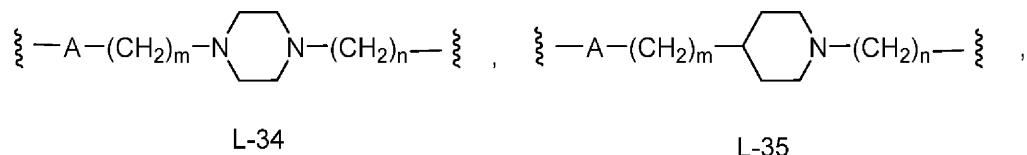
○

【 0 1 2 5 】

別の態様において、本開示は、式IXを有する化合物、およびその塩または溶媒和物を調製する方法を提供し、式中、Lは-A-(CH₂)_m-W-(CH₂)_n-であり、かつ、Wはヘテロシクレニルである。

【 0 1 2 6 】

別の態様において、本開示は、式IXを有する化合物、およびその塩または溶媒和物を調製する方法を提供し、式中、Lは、以下からなる群より選択される：



30

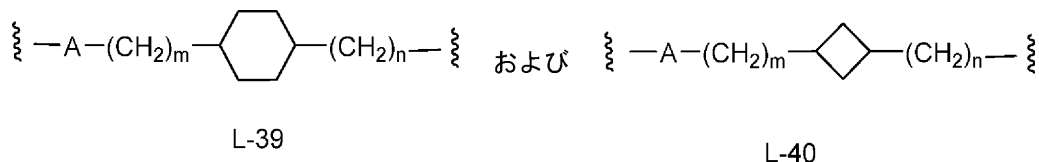
○

【 0 1 2 7 】

別の態様において、本開示は、式IXを有する化合物、およびその塩または溶媒和物を調製する方法を提供し、式中、Lは-A-(CH₂)_m-W-(CH₂)_n-であり、かつ、Wはシクロアルキレニルである。

【 0 1 2 8 】

別の態様において、本開示は、式IXを有する化合物、およびその塩または溶媒和物を調製する方法を提供し、式中、Lは、以下からなる群より選択される：

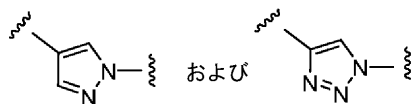


○

【 0 1 2 9 】

50

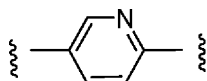
別の態様において、本開示は、式IXを有する化合物、およびその塩または溶媒和物を調製する方法を提供し、式中、Lは-A-(CH₂)_m-W-(CH₂)_n-であり、かつ、Aは5員ヘテロアリーレニルである。別の態様において、Aは、以下からなる群より選択される5員ヘテロアリーレニルである：



。

【0130】

別の態様において、本開示は、式IXを有する化合物、およびその塩または溶媒和物を調製する方法を提供し、式中、Lは-A-(CH₂)_m-W-(CH₂)_n-であり、かつ、Aは6員ヘテロアリーレニルである。別の態様において、Aは以下である：



。

【0131】

別の態様において、本開示は、式IXを有する化合物、およびその塩または溶媒和物を調製する方法を提供し、

式中、

Lは-(CH₂)_r-W-(CH₂)_u-O-(CH₂)_v-であり；

rは0、1、または2であり；

uは1、2、または3であり；かつ

vは1、2、または3である。

【0132】

別の態様において、本開示は、式IXを有する化合物、およびその塩または溶媒和物を調製する方法を提供し、式中、Lは-(CH₂)_r-W-(CH₂)_u-O-(CH₂)_v-であり、かつ、Wは、フェニレニルおよびヘテロアリーレニルからなる群より選択される。別の態様において、Wは5員ヘテロアリーレニルである。別の態様において、Wは6員ヘテロアリーレニルである。

【0133】

別の態様において、本開示は、式IXを有する化合物、およびその塩または溶媒和物を調製する方法を提供し、式中、Yは、-C(C)-、-CH₂-、-O-、および-N(R^{2c})-からなる群より選択される。別の態様において、Yは-C(C)-である。別の態様において、Yは-CH₂-である。別の態様において、Yは-O-である。別の態様において、Yは-N(H)-である。

【0134】

別の態様において、本開示は、式IXを有する化合物、およびその塩または溶媒和物を調製する方法を提供し、式中、BはB-1aである。

【0135】

別の態様において、本開示は、式IXを有する化合物、およびその塩または溶媒和物を調製する方法を提供し、

式中、

BはB-1aであり；

A¹は、-C(R^{16a})=および-N=からなる群より選択され；かつ

R^{16a}は、水素およびハロゲンからなる群より選択される。

【0136】

別の態様において、本開示は、式IXを有する化合物、およびその塩または溶媒和物を調製する方法を提供し、

式中、

BはB-1aであり；

A²は、-C(R^{16b})=および-N=からなる群より選択され；かつ
R^{16b}は、水素およびハロゲンからなる群より選択される。

【0137】

別の態様において、本開示は、式IXを有する化合物、およびその塩または溶媒和物を調製する方法を提供し、

式中、

BはB-1aであり；

A³は、-C(R^{16c})=および-N=からなる群より選択され；かつ

R^{16c}は、水素およびハロゲンからなる群より選択される。

【0138】

別の態様において、本開示は、式IXを有する化合物、およびその塩または溶媒和物を調製する方法を提供し、式中、BはB-1aであり、かつ、Zは-CH₂-である。

【0139】

別の態様において、本開示は、式IXを有する化合物、およびその塩または溶媒和物を調製する方法を提供し、式中、BはB-1aであり、かつ、Zは-C(=O)-である。

【0140】

別の態様において、本開示は、式IXを有する化合物、およびその塩または溶媒和物を調製する方法を提供し、式中、BはB-1aであり、かつ、R⁵は水素である。

【0141】

別の態様において、本開示は、式IXを有する化合物、およびその塩または溶媒和物を調製する方法を提供し、式中、BはB-2である。

【0142】

別の態様において、本開示は、式IXを有する化合物、およびその塩または溶媒和物を調製する方法を提供し、式中、B-3。

【0143】

別の態様において、本開示は、式IXを有する化合物、およびその塩または溶媒和物を調製する方法を提供し、式中、Tは、発がんタンパク質阻害剤の一価の基である。

【0144】

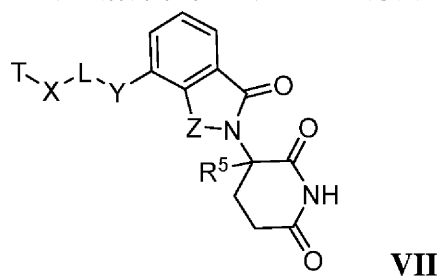
別の態様において、本開示は、式IXを有する化合物、およびその塩または溶媒和物を調製する方法を提供し、式中、Tは、MDM2タンパク質阻害剤の一価の基である。

【0145】

別の態様において、本開示は、式IXを有する化合物、およびその塩または溶媒和物を調製する方法を提供し、式中、Tは、BETプロモドメインタンパク質阻害剤の一価の基である。

【0146】

別の態様において、本開示は、式VIIを有する化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を製造する方法を提供し：



(式中、

Tは、

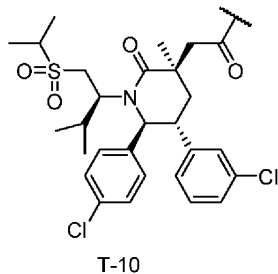
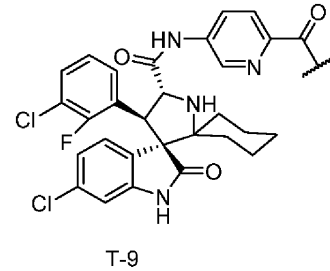
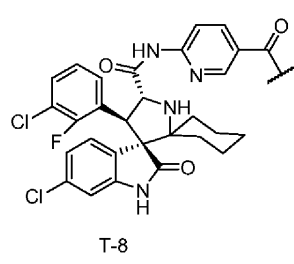
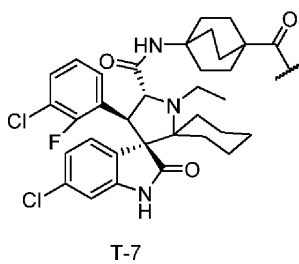
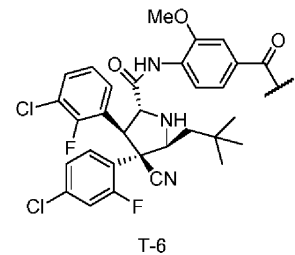
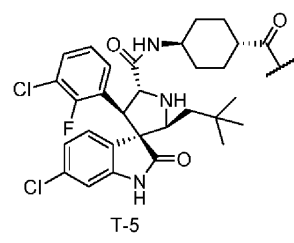
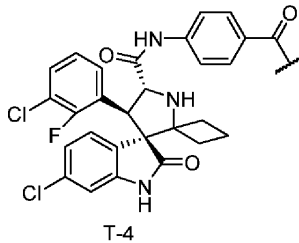
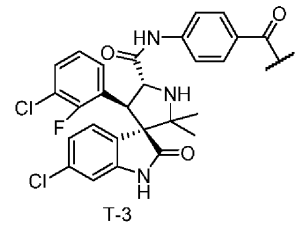
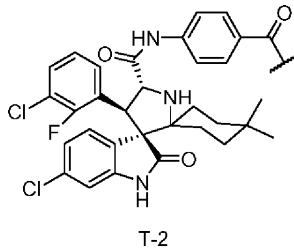
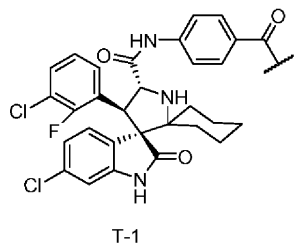
10

20

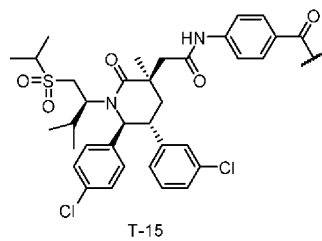
30

40

50

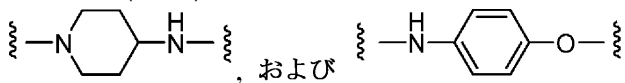


および



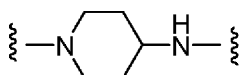
からなる群より選択され；

Xは、 $-N(R^{2a})-$ 、

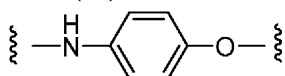


からなる群より選択され；

ここで、



の $-N(H)-$ はLへ結合されており、かつ、



の $-O-$ はLへ結合されており；

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

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

mは、0、1、2、3、4、5、6、または7であり；

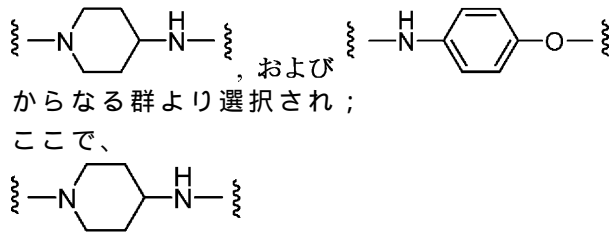
10

20

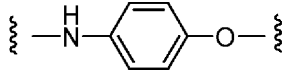
30

40

50



の-N(H)-はLへ結合されており、かつ、



10

の-O-はLへ結合されており；

Lは、アルキレニル、ヘテロアルキレニル、および $-(\text{CH}_2)_m\text{-W-(CH}_2)_n\text{-}$ からなる群より選択され；

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

mは、0、1、2、3、4、5、6、または7であり；

nは、0、1、2、3、4、5、6、7、または8であり；

Yは、 $-\text{C}-$ 、 $-\text{C}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{2c})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{2d})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{2e})\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{O}-$ 、および $-\text{N}(\text{R}^{2e})\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{2f})-$ からなる群より選択され；または

20

Yは存在せず；

ここで、 $-\text{N}(\text{R}^{2e})\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{O}-$ および $-\text{N}(\text{R}^{2e})\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{2f})-$ のカルボキサミド窒素原子、ならびに $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{2d})-$ の炭素原子は、Lへ結合されており；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、および R^{2f} は、各々独立して、水素および $\text{C}_1\sim 4$ アルキルからなる群より選択され；

Zは、 $-\text{CH}_2-$ および $-\text{C}(=\text{O})-$ からなる群より選択され；かつ

R^5 は、水素およびフルオロからなる群より選択される）と

を反応させる工程、ならびに

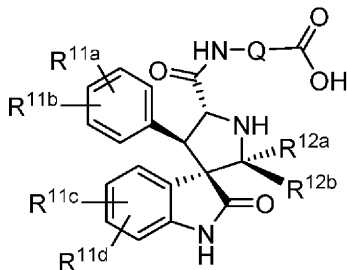
(2)式VIIを有する化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を単離する工程。

30

【0147】

別の態様において、本開示は、式VIIを有する化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を製造する方法を提供し、方法は以下を含む：

(1)以下の構造を有する化合物：



T-16

40

(式中、

R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 、および R^{11d} は、独立して、水素、クロロ、およびフルオロからなる群より選択され；

R^{12a} および R^{12b} は、独立して、水素および $\text{C}_1\sim 6$ アルキルからなる群より選択され；または

50

R^{12a}およびR^{12b}は、それらが結合されている炭素原子と一緒に、置換されてもよい4～8員シクロアルキルを形成し；かつ

Qは、置換フェニレニル、置換されてもよいヘテロアリーレニル、および置換されてもよいシクロアルキレニルからなる群より選択される）と、

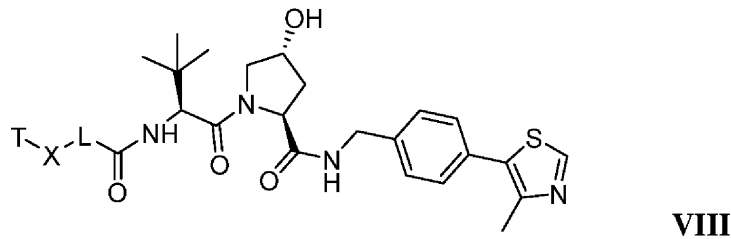
式IIを有する化合物と

を反応させる工程、ならびに

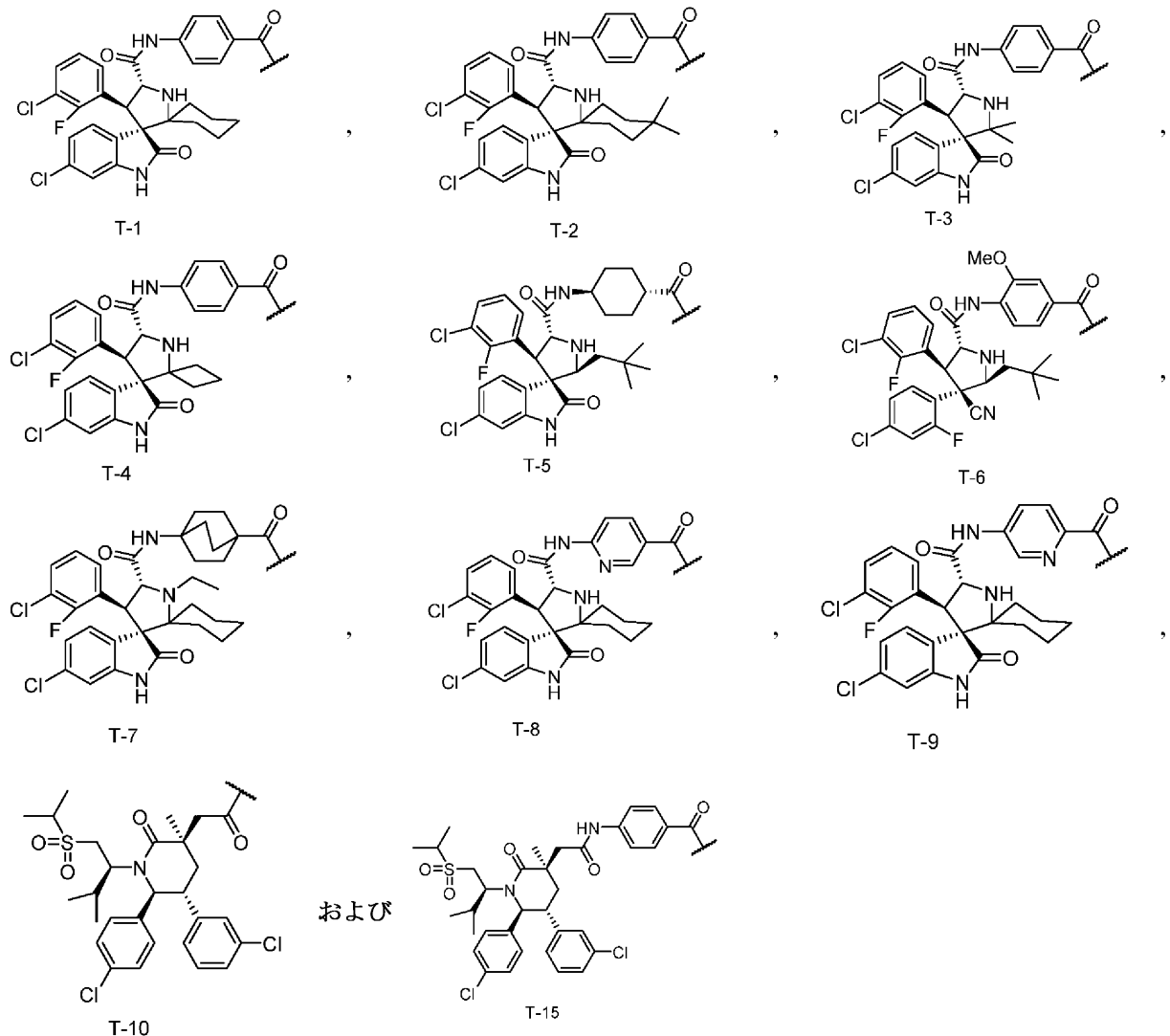
(2)式VIIを有する化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を単離する工程。

【0148】

別の態様において、本開示は、式VIIIを有する化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を製造する方法を提供し：



(式中、
Tは、



10

20

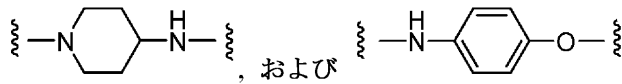
30

40

50

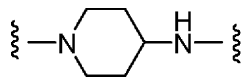
からなる群より選択され；

Xは、 $-N(R^{2a})-$ 、

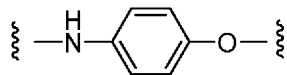


からなる群より選択され；

ここで、



の-N(H)-はLへ結合されており、かつ、



の-O-はLへ結合されており；

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

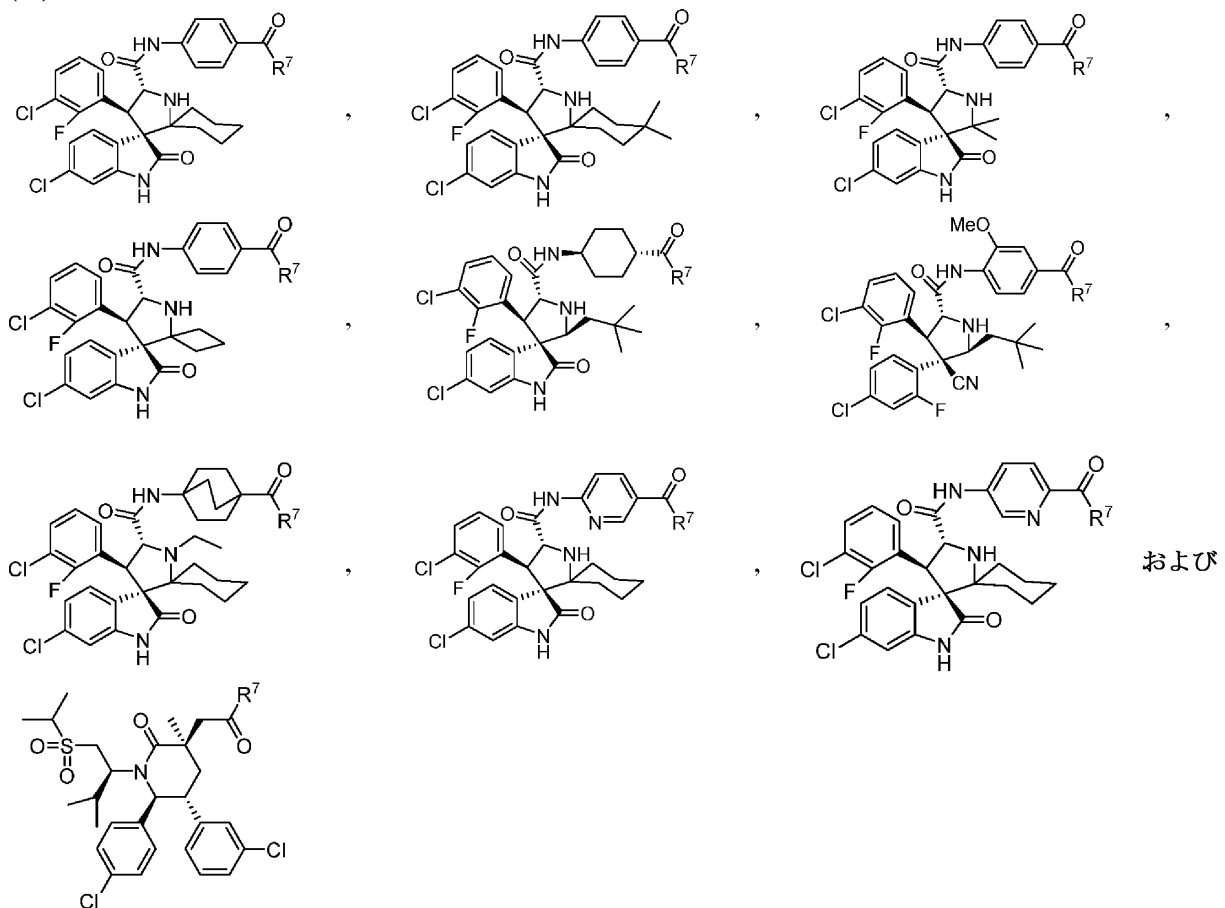
Wは、置換されてもよいフェニル、置換されてもよい5員ヘテロアリール、および置換されてもよい6員ヘテロアリールからなる群より選択され；

mは、0、1、2、3、4、5、6、または7であり；かつ

nは、0、1、2、3、4、5、6、7、または8である）

方法は以下を含む：

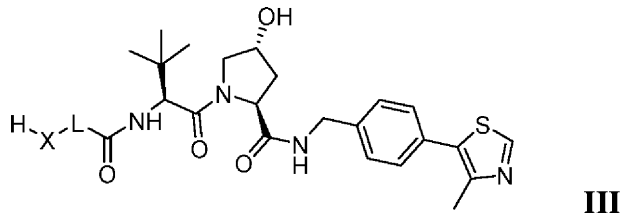
(1)以下からなる群より選択される化合物：



(式中、

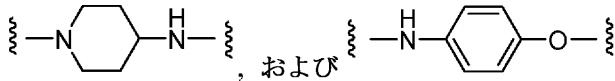
R⁷は脱離基であり、例えば、R⁷は、 $-Cl$ および $-OH$ からなる群より選択される）と、

式IIIを有する化合物：



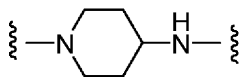
(式中、

Xは、 $-N(R^{2a})-$ 、

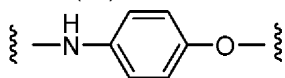


からなる群より選択され；

ここで、



の-N(H)-はLへ結合されており、かつ、



の-O-はLへ結合されており；

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

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

mは、0、1、2、3、4、5、6、または7であり；かつ

nは、0、1、2、3、4、5、6、7、または8である）と

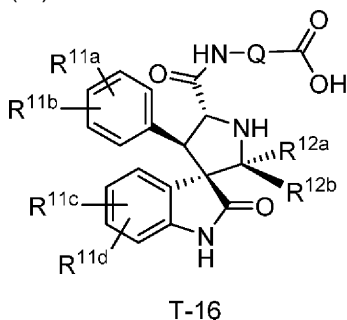
を反応させる工程、ならびに

(2)式VIIIを有する化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を単離する工程。

【0149】

別の態様において、本開示は、式VIIIを有する化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を製造する方法を提供し、方法は以下を含む：

(1)以下の構造を有する化合物：



(式中、

R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 、および R^{11d} は、独立して、水素、クロロ、およびフルオロからなる群より選択され；

R^{12a} および R^{12b} は、独立して、水素および $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群より選択され；ま

たは

R^{12a}およびR^{12b}は、それらが結合されている炭素原子と一緒に、置換されてもよい4～8員シクロアルキルを形成し；かつ

Qは、置換フェニレニル、置換されてもよいヘテロアリーレニル、および置換されてもよいシクロアルキレニルからなる群より選択される）と、

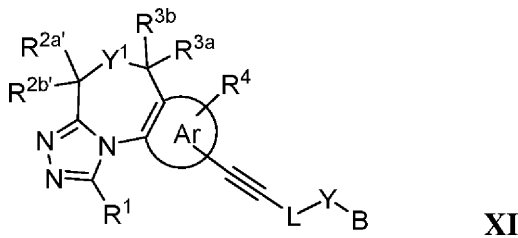
式IIIを有する化合物と

を反応させる工程、ならびに

(2)式VIIIを有する化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を単離する工程。

【0150】

別の態様において、本開示は、式XIを有する化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物を製造する方法を提供し：



(式中、

R¹は、水素および置換されてもよいC₁～4アルキルからなる群より選択され；

R^{2a'}およびR^{2b'}は、各々独立して、水素、置換されてもよいC₁～4アルキル、および(アルコキシカルボニル)アルキルからなる群より選択され、または

R^{2a'}およびR^{2b'}は、それらが結合されている炭素原子と一緒に、3～6員シクロアルキルを形成し；

R^{3a}およびR^{3b}は、各々独立して、水素および置換されてもよいC₁～4アルキルからなる群より選択され；または

R^{3a}およびR^{3b}は、それらが結合されている炭素原子と一緒に、置換されてもよい3～6員シクロアルキルを形成し；

R⁴は、水素、ハロゲン、置換されてもよいC₁～4アルキル、置換されてもよいC₂～4アルケニル、置換されてもよいC₂～4アルキニル、アラルキル、置換されてもよいC₆～14アリール、置換されてもよいC₃～12シクロアルキル、置換されてもよい3～14員ヘテロシクロ、置換されてもよい5～14員ヘテロアリール、-NR^{6a}R^{6b}、-OR^{7d}、-SR^{8a}、-S(=O)R^{8b}、-S(=O)₂R^{8c}、-C(=O)R⁹、(ヘテロアリール)アルキル、およびアルコシアルキルからなる群より選択され；

R^{6a}およびR^{6b}は、各々独立して、水素、置換されてもよいC₁～6アルキル、アラルキル、置換されてもよいC₆～14アリール、置換されてもよいC₃～12シクロアルキル、置換されてもよい3～14員ヘテロシクロ、置換されてもよい5～14員ヘテロアリール、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、およびカルボキサミドからなる群より選択され；または

R^{6a}およびR^{6b}は、それらが結合されている窒素原子と一緒に、置換されてもよい4～8員ヘテロシクロを形成し；

R^{7d}は、水素、置換されてもよいC₁～4アルキル、アラルキル、置換されてもよいC₆～14アリール、置換されてもよいC₃～12シクロアルキル、置換されてもよい3～14員ヘテロシクロ、置換されてもよい5～14員ヘテロアリール、アルキルカルボニル、およびカルボキサミドからなる群より選択され；

R^{8a}は、置換されてもよいC₁～4アルキル、アラルキル、置換されてもよいC₆～14アリール、置換されてもよいC₃～12シクロアルキル、置換されてもよい3～14員ヘテロシクロ、および置換されてもよい5～14員ヘテロアリールからなる群より選択され；

R^{8b}は、置換されてもよいC₁～4アルキル、アラルキル、置換されてもよいC₆～14アリ

ール、置換されてもよい $C_3 \sim 12$ シクロアルキル、置換されてもよい $3 \sim 14$ 員ヘテロシクロ、および置換されてもよい $5 \sim 14$ 員ヘテロアリールからなる群より選択され；

R^{8c} は、置換されてもよい $C_1 \sim 4$ アルキル、アラルキル、置換されてもよい $C_6 \sim 14$ アリール、置換されてもよい $C_3 \sim 12$ シクロアルキル、置換されてもよい $3 \sim 14$ 員ヘテロシクロ、置換されてもよい $5 \sim 14$ 員ヘテロアリール、およびアミノからなる群より選択され；

R^9 は、水素、置換されてもよい $C_1 \sim 4$ アルキル、アラルキル、置換されてもよい $C_6 \sim 14$ アリール、置換されてもよい $C_3 \sim 12$ シクロアルキル、置換されてもよい $3 \sim 14$ 員ヘテロシクロ、置換されてもよい $5 \sim 14$ 員ヘテロアリール、アルコキシ、およびアミノからなる群より選択され；

Y^1 は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、および $-NR^{10}-$ からなる群より選択され；

10

R^{10} は、水素、置換されてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル、置換されてもよい $C_6 \sim 14$ アリール、置換されてもよい $C_3 \sim 12$ シクロアルキル、置換されてもよい $3 \sim 14$ 員ヘテロシクロ、置換されてもよい $5 \sim 14$ 員ヘテロアリール、 $(C_3 \sim 6$ シクロアルキル) $C_1 \sim 4$ アルキル、アラルキル、 (アルコキシカルボニル) アルキル、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-C(=O)-OR^{13}$ 、および $-C(=O)-NR^{14a}R^{14b}$ からなる群より選択され；

R^{11} は、置換されてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル、置換されてもよい $C_6 \sim 14$ アリール、置換されてもよい $C_3 \sim 12$ シクロアルキル、置換されてもよい $3 \sim 14$ 員ヘテロシクロ、置換されてもよい $5 \sim 14$ 員ヘテロアリール、およびアラルキルからなる群より選択され；

R^{12} は、置換されてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル、置換されてもよい $C_6 \sim 14$ アリール、置換されてもよい $C_3 \sim 12$ シクロアルキル、置換されてもよい $3 \sim 14$ 員ヘテロシクロ、置換されてもよい $5 \sim 14$ 員ヘテロアリール、およびアラルキルからなる群より選択され；

20

R^{13} は、置換されてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル、置換されてもよい $C_6 \sim 14$ アリール、置換されてもよい $C_3 \sim 12$ シクロアルキル、置換されてもよい $3 \sim 14$ 員ヘテロシクロ、置換されてもよい $5 \sim 14$ 員ヘテロアリール、およびアラルキルからなる群より選択され；

R^{14a} および R^{14b} は、各々独立して、水素、置換されてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル、置換されてもよい $C_6 \sim 14$ アリール、置換されてもよい $C_3 \sim 12$ シクロアルキル、 $3 \sim 14$ 員ヘテロシクロ、置換されてもよい $5 \sim 14$ 員ヘテロアリール、およびアラルキルからなる群より選択され；または

R^{14a} および R^{14b} は、それらが結合されている窒素原子と一緒にあって、置換されてもよい $4 \sim 8$ 員ヘテロシクロを形成し；

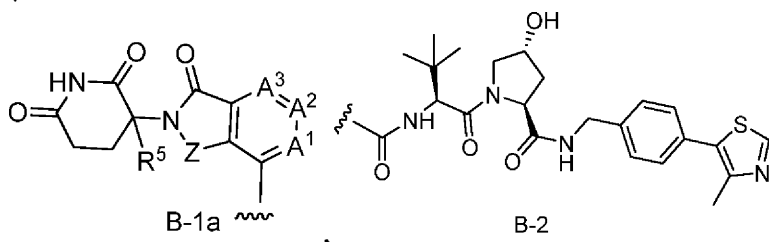
30



は縮合チエニルまたは縮合フェニル基であり、ここで、縮合フェニル基はさらに R^{15} で置換されており；

R^{15} は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、およびアルコキシからなる群より選択され；

Bは、E3コピキチンリガーゼタンパク質に対するリガンドの一価の基であり、例えば、Bは、



40

であり；

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

Aは、 5 員ヘテロアリーレニルおよび 6 員ヘテロアリーレニルからなる群より選択され；ま

50

たは

Aは存在せず；

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

mは、0、1、2、3、4、5、6、または7であり；

nは、0、1、2、3、4、5、6、7、または8であり；

uは0、1、2、または3であり；

vは1、2、3、または4であり；

Y¹は、-C-C-、-CH₂-、-O-、-N(R^{2c})-、-C(=O)N(R^{2d})-、-N(R^{2e})C(=O)CH₂O-、および-N(R^{2e})C(=O)CH₂N(R^{2f})-からなる群より選択され；または

Y¹は存在せず；

ここで、-N(R^{2e})C(=O)CH₂O-および-N(R^{2e})C(=O)CH₂N(R^{2f})-のカルボキサミド窒素原子、ならびに-C(=O)N(R^{2d})-の炭素原子は、Lへ結合されており；

R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}、およびR^{2f}は、各々独立して、水素およびC₁~4アルキルからなる群より選択され；

Zは、-CH₂および-C(=O)-からなる群より選択され；

R⁵は、水素、メチル、およびフルオロからなる群より選択され；

A¹は、-C(R^{16a})=および-N=からなる群より選択され；

A²は、-C(R^{16b})=および-N=からなる群より選択され；

A³は、-C(R^{16c})=および-N=からなる群より選択され；

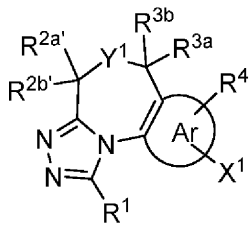
R^{16a}は、水素、ハロ、およびC₁~4アルキルからなる群より選択され；

R^{16b}は、水素、ハロ、およびC₁~4アルキルからなる群より選択され；かつ

R^{16c}は、水素、ハロ、およびC₁~4アルキルからなる群より選択される)

方法は以下を含む；

(1)式XIIを有する化合物；



XII

(式中、

X¹は、BrおよびIからなる群より選択され；

R¹は、水素および置換されてもよいC₁~4アルキルからなる群より選択され；

R^{2a'}およびR^{2b'}は、各々独立して、水素、置換されてもよいC₁~4アルキル、および(アルコキシカルボニル)アルキルからなる群より選択され、または

R^{2a'}およびR^{2b'}は、それらが結合されている炭素原子と一緒に、3~6員シクロアルキルを形成し；

R^{3a}およびR^{3b}は、各々独立して、水素および置換されてもよいC₁~4アルキルからなる群より選択され；または

R^{3a}およびR^{3b}は、それらが結合されている炭素原子と一緒に、置換されてもよい3~6員シクロアルキルを形成し；

R⁴は、水素、ハロゲン、置換されてもよいC₁~4アルキル、置換されてもよいC₂~4アルケニル、置換されてもよいC₂~4アルキニル、アラルキル、置換されてもよいC₆~14アリール、置換されてもよいC₃~12シクロアルキル、置換されてもよい3~14員ヘテロシクロ、置換されてもよい5~14員ヘテロアリール、-NR^{6a}R^{6b}、-OR⁷、-SR^{8a}、-S(=O)R^{8b}、-S(=O)₂R^{8c}、-C(=O)R⁹、(ヘテロアリール)アルキル、およびアルコキシアルキルからなる群より選択され；

R^{6a}およびR^{6b}は、各々独立して、水素、置換されてもよいC₁~6アルキル、アラルキル

、置換されてもよい $C_6 \sim 14$ アリール、置換されてもよい $C_3 \sim 12$ シクロアルキル、置換されてもよい $3 \sim 14$ 員ヘテロシクロ、置換されてもよい $5 \sim 14$ 員ヘテロアリール、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、およびカルボキサミドからなる群より選択され；または

R6aおよびR6bは、それらが結合されている窒素原子と一緒にあって、置換されてもよい $4 \sim 8$ 員ヘテロシクロを形成し；

R7は、水素、置換されてもよい $C_1 \sim 4$ アルキル、アラルキル、置換されてもよい $C_6 \sim 14$ アリール、置換されてもよい $C_3 \sim 12$ シクロアルキル、置換されてもよい $3 \sim 14$ 員ヘテロシクロ、置換されてもよい $5 \sim 14$ 員ヘテロアリール、アルキルカルボニル、およびカルボキサミドからなる群より選択され；

R8aは、置換されてもよい $C_1 \sim 4$ アルキル、アラルキル、置換されてもよい $C_6 \sim 14$ アリール、置換されてもよい $C_3 \sim 12$ シクロアルキル、置換されてもよい $3 \sim 14$ 員ヘテロシクロ、および置換されてもよい $5 \sim 14$ 員ヘテロアリールからなる群より選択され；

R8bは、置換されてもよい $C_1 \sim 4$ アルキル、アラルキル、置換されてもよい $C_6 \sim 14$ アリール、置換されてもよい $C_3 \sim 12$ シクロアルキル、置換されてもよい $3 \sim 14$ 員ヘテロシクロ、および置換されてもよい $5 \sim 14$ 員ヘテロアリールからなる群より選択され；

R8cは、置換されてもよい $C_1 \sim 4$ アルキル、アラルキル、置換されてもよい $C_6 \sim 14$ アリール、置換されてもよい $C_3 \sim 12$ シクロアルキル、置換されてもよい $3 \sim 14$ 員ヘテロシクロ、置換されてもよい $5 \sim 14$ 員ヘテロアリール、およびアミノからなる群より選択され；

R9は、水素、置換されてもよい $C_1 \sim 4$ アルキル、アラルキル、置換されてもよい $C_6 \sim 14$ アリール、置換されてもよい $C_3 \sim 12$ シクロアルキル、置換されてもよい $3 \sim 14$ 員ヘテロシクロ、置換されてもよい $5 \sim 14$ 員ヘテロアリール、アルコキシ、およびアミノからなる群より選択され；

Y1は、-O-、-S-、および-NR¹⁰-からなる群より選択され；

R10は、水素、置換されてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル、置換されてもよい $C_6 \sim 14$ アリール、置換されてもよい $C_3 \sim 12$ シクロアルキル、置換されてもよい $3 \sim 14$ 員ヘテロシクロ、置換されてもよい $5 \sim 14$ 員ヘテロアリール、($C_3 \sim 6$ シクロアルキル) $C_1 \sim 4$ アルキル、アラルキル、(アルコキシカルボニル)アルキル、-C(=O)R¹¹、-SO₂R¹²、-C(=O)-OR¹³、および-C(=O)-NR^{14a}R^{14b}からなる群より選択され；

R11は、置換されてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル、置換されてもよい $C_6 \sim 14$ アリール、置換されてもよい $C_3 \sim 12$ シクロアルキル、置換されてもよい $3 \sim 14$ 員ヘテロシクロ、置換されてもよい $5 \sim 14$ 員ヘテロアリール、およびアラルキルからなる群より選択され；

R12は、置換されてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル、置換されてもよい $C_6 \sim 14$ アリール、置換されてもよい $C_3 \sim 12$ シクロアルキル、置換されてもよい $3 \sim 14$ 員ヘテロシクロ、置換されてもよい $5 \sim 14$ 員ヘテロアリール、およびアラルキルからなる群より選択され；

R13は、置換されてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル、置換されてもよい $C_6 \sim 14$ アリール、置換されてもよい $C_3 \sim 12$ シクロアルキル、置換されてもよい $3 \sim 14$ 員ヘテロシクロ、置換されてもよい $5 \sim 14$ 員ヘテロアリール、およびアラルキルからなる群より選択され；

R14aおよびR14bは、各々独立して、水素、置換されてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル、置換されてもよい $C_6 \sim 14$ アリール、置換されてもよい $C_3 \sim 12$ シクロアルキル、 $3 \sim 14$ 員ヘテロシクロ、置換されてもよい $5 \sim 14$ 員ヘテロアリール、およびアラルキルからなる群より選択され；または

R14aおよびR14bは、それらが結合されている窒素原子と一緒にあって、置換されてもよい $4 \sim 8$ 員ヘテロシクロを形成し；



は縮合チエニルまたは縮合フェニル基であり、ここで、縮合フェニル基はさらにR¹⁵で置換されており；かつ

R¹⁵は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、およびアルコキシからなる群より選択される

10

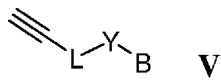
20

30

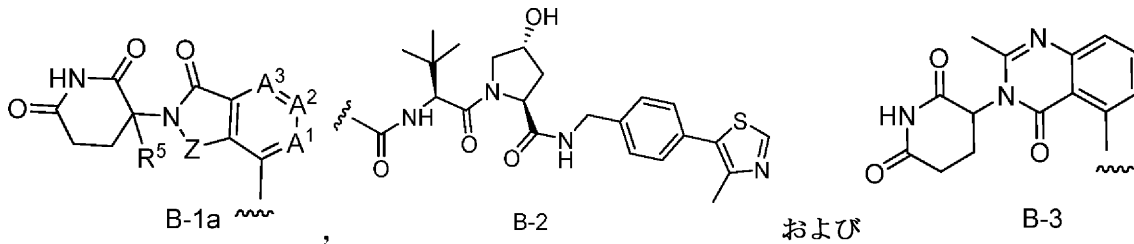
40

50

)と、
式Vを有する化合物：



(式中、
Bは、



10

からなる群より選択され；

Lは、アルキレニル、ヘテロアルキレニル、 $-\text{A}-(\text{CH}_2)_m-\text{W}-(\text{CH}_2)_n-$ および $-(\text{CH}_2)_m-\text{W}-(\text{CH}_2)_u-\text{O}-(\text{CH}_2)_v-$ からなる群より選択され；

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

20

Aは存在せず；

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

mは、0、1、2、3、4、5、6、または7であり；

nは、0、1、2、3、4、5、6、7、または8であり；

uは0、1、2、または3であり；

vは1、2、3、または4であり；

Yは、 $-\text{C}(\text{R}^{2c})-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{2d})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{2d})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{2e})\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{O}-$ 、および $-\text{N}(\text{R}^{2e})\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{2f})-$ からなる群より選択され；または

Yは存在せず；

30

ここで、 $-\text{N}(\text{R}^{2e})\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{O}-$ および $-\text{N}(\text{R}^{2e})\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{2f})-$ のカルボキサミド窒素原子、ならびに $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{2d})-$ の炭素原子は、Lへ結合されており；

R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、および R^{2f} は、各々独立して、水素および $\text{C}_1\sim 4$ アルキルからなる群より選択され；

Zは、 $-\text{CH}_2$ および $-\text{C}(=\text{O})-$ からなる群より選択され；

R^5 は、水素、メチル、およびフルオロからなる群より選択され；

A1は、 $-\text{C}(\text{R}^{16a})=$ および $-\text{N}=$ からなる群より選択され；

A2は、 $-\text{C}(\text{R}^{16b})=$ および $-\text{N}=$ からなる群より選択され；

A3は、 $-\text{C}(\text{R}^{16c})=$ および $-\text{N}=$ からなる群より選択され；

R^{16a} は、水素、ハロ、および $\text{C}_1\sim 4$ アルキルからなる群より選択され；

40

R^{16b} は、水素、ハロ、および $\text{C}_1\sim 4$ アルキルからなる群より選択され；かつ

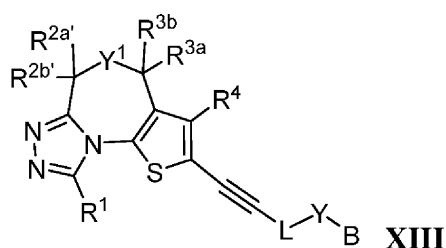
R^{16c} は、水素、ハロ、および $\text{C}_1\sim 4$ アルキルからなる群より選択される)と

を反応させる、例えば、カップリングさせる工程、ならびに

(2)式XIを有する化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を単離する工程。

【0151】

別の態様において、本開示は、式XIについて上述されるような、式XIIIによって表される化合物、およびその薬学的に許容される塩または水和物を製造するための方法を提供し；



式中、R¹、R^{2a'}、R^{2b'}、R^{3a}、R^{3b}、R⁴、L、Y、Y¹、およびBは、式XIに関して定義される通りである。

【0152】

別の態様において、本開示は、式XIまたは式XIIIによって表される化合物、およびその薬学的に許容される塩または水和物を製造するための方法を提供し、式中、R^{3a}およびR^{3b}は水素である。

【0153】

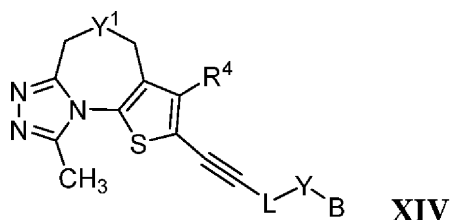
別の態様において、本開示は、式XIまたは式XIIIによって表される化合物、およびその薬学的に許容される塩または水和物を製造するための方法を提供し、式中、R¹はC₁~4アルキルである。別の態様において、R¹はメチルである；またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物。

【0154】

別の態様において、本開示は、式XIまたは式XIIIによって表される化合物、およびその薬学的に許容される塩または水和物を製造するための方法を提供し、式中、R^{2a'}およびR^{2b'}は、各々独立して、水素およびC₁~4アルキルからなる群より選択される。

【0155】

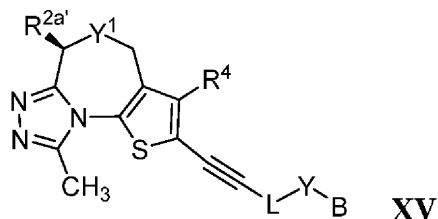
別の態様において、本開示は、式XIについて上述されるような、式XIVによって表される化合物、およびその薬学的に許容される塩または水和物を製造するための方法を提供し：



式中、R⁴、L、Y、Y¹、およびBは、式XIに関して定義される通りである。

【0156】

別の態様において、本開示は、式XIについて上述されるような、式XVによって表される化合物、およびその薬学的に許容される塩または水和物を製造するための方法を提供し：



式中、R^{2a'}はC₁~4アルキルであり、かつ、R⁴、L、Y、Y¹、およびBは、式XIに関して定義される通りである。

【0157】

別の態様において、本開示は、式XIについて上述されるような、式XVIによって表される化合物、およびその薬学的に許容される塩または水和物を製造するための方法を提供し：

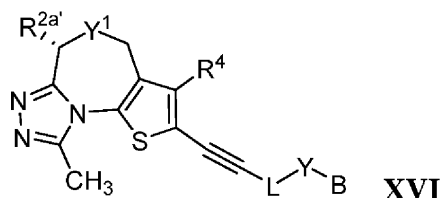
10

20

30

40

50



式XVI
式中、 $R^{2a'}$ は $C_1 \sim 4$ アルキルであり、かつ、 R^4 、L、Y、 Y^1 、およびBは、式XIに関して定義される通りである。

【0158】

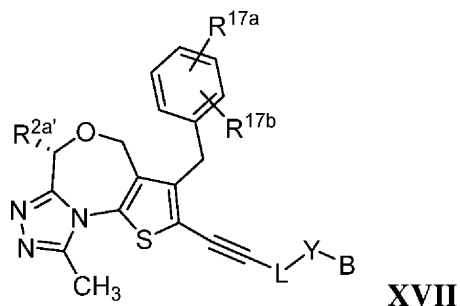
別の態様において、本開示は、式XIまたはXIII～XVIのいずれか1つによって表される化合物、およびその薬学的に許容される塩または水和物を製造するための方法を提供し、式中、 R^4 は、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、置換されてもよい (optionally) $C_2 \sim 4$ アルケニル、置換されてもよい $C_2 \sim 4$ アルキニル、アラルキル、置換されてもよい $C_6 \sim 14$ アリール、置換されてもよい $C_3 \sim 12$ シクロアルキル、3～14員ヘテロシクロ、置換されてもよい5～14員ヘテロアリールからなる群より選択される。別の態様において、 R^4 はアラルキルである。

【0159】

別の態様において、本開示は、式XIまたはXIII～XVIのいずれか1つによって表される化合物、およびその薬学的に許容される塩または水和物を製造するための方法を提供し、 Y^1 は-O-である。別の態様において、 Y^1 は-N(H)-である。

【0160】

別の態様において、本開示は、式XIについて上述されるような、式XVIIによって表される化合物、ならびにその薬学的に許容される塩および水和物を製造するための方法を提供し：



式XVII
式中、 $R^{2a'}$ は、水素および $C_1 \sim 3$ アルキルからなる群より選択され； R^{17a} および R^{17b} は、各々独立して、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、およびハロからなる群より選択され；かつ、L、Y、およびBは、式XIに関して定義される通りである。

【0161】

別の態様において、本開示は、式XIまたはXIII～XVIIのいずれか1つによって表される化合物を製造するための方法を提供し、式中、Lは $C_1 \sim 12$ アルキレニルである。別の態様において、Lは、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_5\text{CH}_2-$ 、および $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2-$ からなる群より選択される。

【0162】

別の態様において、本開示は、式XIまたはXIII～XVIIのいずれか1つによって表される化合物を製造するための方法を提供し、式中、Lは3～12員ヘテロアルキレニルである。別の態様において、Lは $-(\text{CH}_2)_o\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p-(\text{CH}_2)_q-$ であり；oは1、2、または3であり；pは0、1、2、3、4、または5であり；かつ、qは1、2、または3である。

【0163】

別の態様において、本開示は、式XIまたはXIII～XVIIのいずれか1つによって表される化合物を製造するための方法を提供し、式中、Lは、以下からなる群より選択される： $-\text{CH}_2$

【 0 1 6 4 】

10

別の態様において、本開示は、式XIまたはXIII~XVIIのいずれか1つによって表される化合物を製造するための方法を提供し、式中、Lは $-(CH_2)_m-W-(CH_2)_u-O-(CH_2)_v-$ である。別の態様において、Wはフェニレニルである。別の態様において、Wは5員ヘテロアリーレニルである。別の態様において、Wは6員ヘテロアリーレニルである。

別の態様において、本開示は、式XIまたはXIII～XVIIのいずれか1つによって表される化合物を製造するための方法を提供し、式中、Lは、以下からなる群より選択される：



【 0 1 6 7 】

30

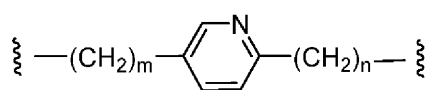


50

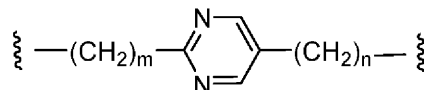
の態様において、LはL-8である。別の態様において、LはL-9である。

【0168】

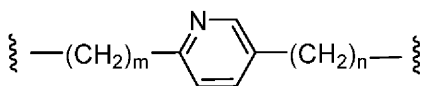
別の態様において、本開示は、式XIまたはXIII～XVIIのいずれか1つによって表される化合物を製造するための方法を提供し、式中、Lは、以下からなる群より選択される：



L-10

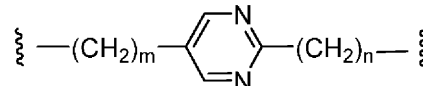


L-11



L-12

および



L-13

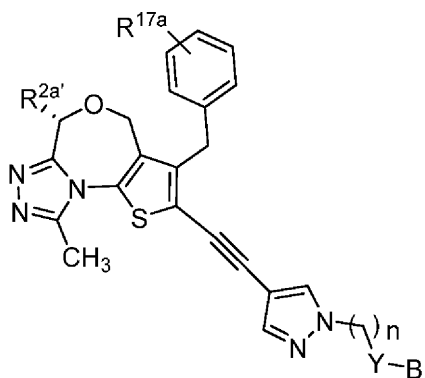
10

別の態様において、ここで、mは0である。別の態様において、ここで、nは1、2、3、4、または5である。別の態様において、LはL-10である。別の態様において、LはL-11である。別の態様において、LはL-12である。別の態様において、LはL-13である。

【0169】

別の態様において、本開示は、式XIについて上述されるような、式XVIIIによって表される化合物、およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物を製造するための方法を提供し：

20



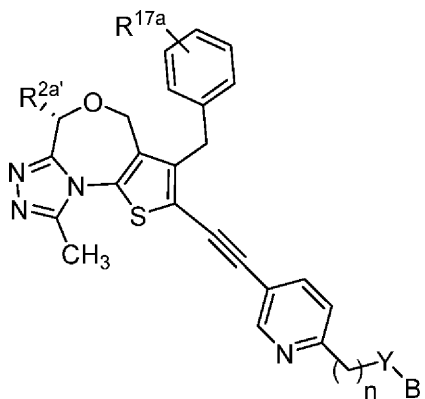
XVIII

30

式中、nは2、3、4、または5であり、かつ、R^{2a'}、R^{17a}、Y、およびBは、式XVIIに関して定義される通りである。

【0170】

別の態様において、本開示は、式XIについて上述されるような、式XIXによって表される化合物、およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物を製造するための方法を提供し：



XIX

40

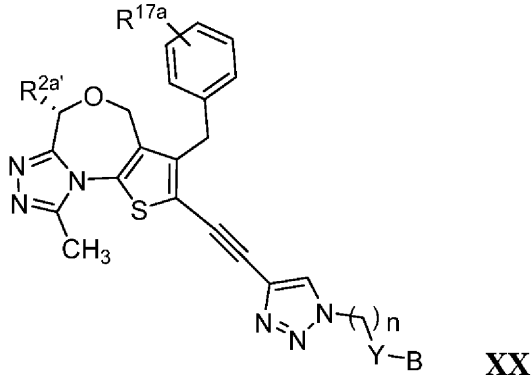
式中、nは2、3、4、または5であり、かつ、R^{2a'}、R^{17a}、Y、およびBは、式XVIIに関して

50

して定義される通りである。

【0171】

別の態様において、本開示は、式XIについて上述されるような、式XXによって表される化合物、およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物を製造するための方法を提供し：



10

式中、nは2、3、4、または5であり、かつ、R^{2a'}、R^{17a}、Y、およびBは、式XVIIに関して定義される通りである。

【0172】

別の態様において、本開示は、式XVIII～XXによって表される化合物、およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物を製造するための方法を提供し、式中、R^{2a'}は水素である。別の態様において、R^{2a'}はメチルである。

20

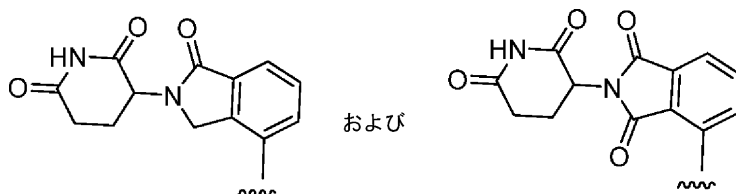
【0173】

別の態様において、本開示は、式XVIII～XXによって表される化合物、およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物を製造するための方法を提供し、式中、Yは、-C-C-、-CH₂-、-O-、および-N(H)-からなる群より選択される。別の態様において、Yは-C-C-である。別の態様において、Yは-CH₂-である。別の態様において、Yは-O-である。別の態様において、Yは-N(H)-である。

【0174】

別の態様において、本開示は、式XIまたはXIII～XXのいずれか1つによって表される化合物を製造するための方法を提供し、式中、BはB-1aである。別の態様において、A¹は-C(R^{16a})=であり、かつ、R^{16a}は、水素およびハロからなる群より選択される。別の態様において、A²は-C(R^{16b})=であり、かつ、R^{16b}は、水素およびハロからなる群より選択される。別の態様において、A³は-C(R^{16c})=であり、かつ、R^{16c}は、水素およびハロからなる群より選択される。別の態様において、A¹は-N=であり、A²は-C(R^{16b})=であり、かつ、A³は-C(R^{16c})=である。別の態様において、A¹は-C(R^{16a})=であり、A²は-N=であり、かつ、A³は-C(R^{16c})=である。別の態様において、A¹は-C(R^{16a})=であり、A²は-C(R^{16b})=であり、かつ、A³は-N=である。別の態様において、Zは-CH₂-である。別の態様において、Zは-C(=O)-である。別の態様において、R⁵は水素である。別の態様において、B-1aは、以下からなる群より選択される：

30



40

。

【0175】

別の態様において、本開示は、式XIまたはXIII～XXのいずれか1つによって表される化合物、およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物を製造するための方法を提供し、式中、BはB-2である。

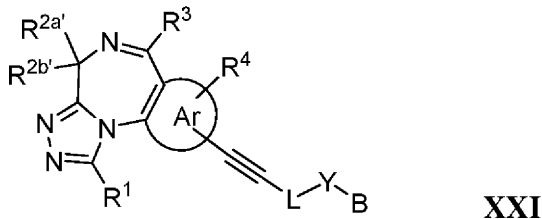
50

【 0 1 7 6 】

別の態様において、本開示は、式XIまたはXIII～XXのいずれか1つによって表される化合物、およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物を製造するための方法を提供し、式中、BはB-3である。

【 0 1 7 7 】

別の態様において、本開示は、式XXIを有する化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物を製造する方法を提供し：



(式中、

R¹は、水素および置換されてもよいC₁～4アルキルからなる群より選択され；

R^{2a'}およびR^{2b'}は、各々独立して、水素、置換されてもよいC₁～4アルキル、および(アルコキシカルボニル)アルキルからなる群より選択され、または

R^{2a'}およびR^{2b'}は、それらが結合されている炭素原子と一緒に、3～6員シクロアルキルを形成し；

R³は、置換されてもよいC₆～14アリールおよび置換されてもよい5～14員ヘテロアリールからなる群より選択され；

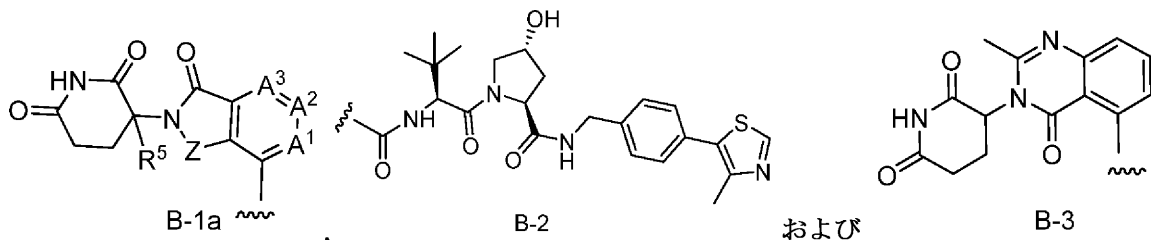
R⁴は、水素、ハロゲン、置換されてもよいC₁～4アルキル、置換されてもよいC₂～4アルケニル、置換されてもよいC₂～4アルキニル、アラルキル、置換されてもよいC₆～14アリール、置換されてもよいC₃～12シクロアルキル、置換されてもよい3～14員ヘテロシクロ、および置換されてもよい5～14員ヘテロアリールからなる群より選択され；



は縮合チエニルまたは縮合フェニル基であり、ここで、縮合フェニル基はさらにR¹⁵で置換されており；

R¹⁵は、水素、ハロゲン、C₁～4アルキル、およびアルコキシからなる群より選択され；

Bは、E3ユビキチンリガーゼタンパク質に対するリガンドの一価の基であり、例えば、Bは、



であり；

Lは、アルキレニル、ヘテロアルキレニル、-A-(CH₂)_m-W-(CH₂)_n-および-(CH₂)_m-W-(CH₂)_u-O-(CH₂)_v-からなる群より選択され；

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

Aは存在せず；

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

mは、0、1、2、3、4、5、6、または7であり；

nは、0、1、2、3、4、5、6、7、または8であり；

uは0、1、2、または3であり；

vは1、2、3、または4であり；

Yは、-C C-、-CH₂-、-O-、-N(R^{2c})-、-C(=O)N(R^{2d})-、-N(R^{2e})C(=O)CH₂O-、および-N(R^{2e})C(=O)CH₂N(R^{2f})-からなる群より選択され；または

Yは存在せず；

ここで、-N(R^{2e})C(=O)CH₂O-および-N(R^{2e})C(=O)CH₂N(R^{2f})-のカルボキサミド窒素原子、ならびに-C(=O)N(R^{2d})-の炭素原子は、Lへ結合されており；

R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}、およびR^{2f}は、各々独立して、水素およびC₁~4アルキルからなる群より選択され；

Zは、-CH₂および-C(=O)-からなる群より選択され；

R⁵は、水素、メチル、およびフルオロからなる群より選択され；

A¹は、-C(R^{16a})=および-N=からなる群より選択され；

A²は、-C(R^{16b})=および-N=からなる群より選択され；

A³は、-C(R^{16c})=および-N=からなる群より選択され；

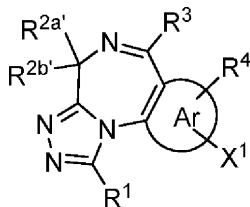
R^{16a}は、水素、ハロ、およびC₁~4アルキルからなる群より選択され；

R^{16b}は、水素、ハロ、およびC₁~4アルキルからなる群より選択され；かつ

R^{16c}は、水素、ハロ、およびC₁~4アルキルからなる群より選択される)

方法は以下を含む；

(1)式XXIIを有する化合物；



(式中、

X¹は、-Brおよび-Iからなる群より選択され；

R¹は、水素および置換されてもよいC₁~4アルキルからなる群より選択され；

R^{2a'}およびR^{2b'}は、各々独立して、水素、置換されてもよいC₁~4アルキル、および(アルコキシカルボニル)アルキルからなる群より選択され、または

R^{2a'}およびR^{2b'}は、それらが結合されている炭素原子と一緒に、3~6員シクロアルキルを形成し；

R³は、置換されてもよいC₆~14アリールおよび置換されてもよい5~14員ヘテロアリールからなる群より選択され；

R⁴は、水素、ハロゲン、置換されてもよいC₁~4アルキル、置換されてもよいC₂~4アルケニル、置換されてもよいC₂~4アルキニル、アラルキル、置換されてもよいC₆~14アリール、置換されてもよいC₃~12シクロアルキル、置換されてもよい3~14員ヘテロシクロ、および置換されてもよい5~14員ヘテロアリールからなる群より選択され；



は縮合チエニルまたは縮合フェニル基であり、ここで、縮合フェニル基はさらにR¹⁵で置換されており；かつ

R¹⁵は、水素、ハロゲン、C₁~4アルキル、およびアルコキシからなる群より選択される)と、

式Vを有する化合物；

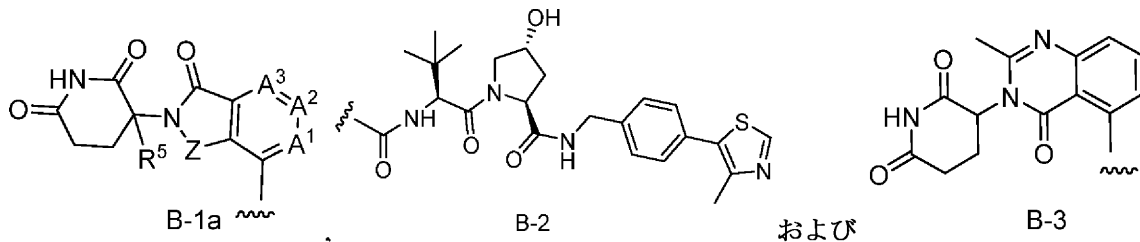
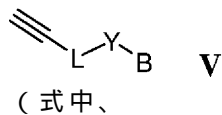
10

20

30

40

50



10

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

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

Aは存在せず；

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

mは、0、1、2、3、4、5、6、または7であり；

20

nは、0、1、2、3、4、5、6、7、または8であり；

uは0、1、2、または3であり；

vは1、2、3、または4であり；

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

Yは存在せず；

ここで、 $-N(R^{2e})C(=O)CH_2O-$ および $-N(R^{2e})C(=O)CH_2N(R^{2f})-$ のカルボキサミド窒素原子、ならびに $-C(=O)N(R^{2d})-$ の炭素原子は、Lへ結合されており；

R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、および R^{2f} は、各々独立して、水素および $C_1 \sim 4$ アルキルからなる群より選択され；

30

Zは、 $-CH_2$ および $-C(=O)-$ からなる群より選択され；

R^5 は、水素、メチル、およびフルオロからなる群より選択され；

A^1 は、 $-C(R^{16a})=$ および $-N=$ からなる群より選択され；

A^2 は、 $-C(R^{16b})=$ および $-N=$ からなる群より選択され；

A^3 は、 $-C(R^{16c})=$ および $-N=$ からなる群より選択され；

R^{16a} は、水素、ハロ、および $C_1 \sim 4$ アルキルからなる群より選択され；

R^{16b} は、水素、ハロ、および $C_1 \sim 4$ アルキルからなる群より選択され；かつ

R^{16c} は、水素、ハロ、および $C_1 \sim 4$ アルキルからなる群より選択される)と

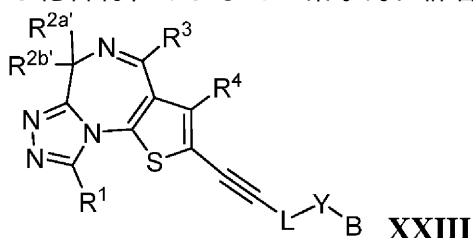
を反応させる工程、ならびに

(2)式XXIを有する化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を単離する工程。

40

【 0 1 7 8 】

別の態様において、本開示は、式XXIについて上述されるような、式XXIIIによって表される化合物、およびその薬学的に許容される塩または水和物を製造するための方法を提供し：



50

式中、 R^1 、 $R^{2a'}$ 、 $R^{2b'}$ 、 R^3 、 R^4 、 L 、 Y 、および B は、式XXIに関して定義される通りである。

【0179】

別の態様において、本開示は、式XXIまたは式XXIIIによって表される化合物、およびその薬学的に許容される塩または水和物を製造するための方法を提供し、式中、 R^3 は置換されてもよいフェニルである。

【0180】

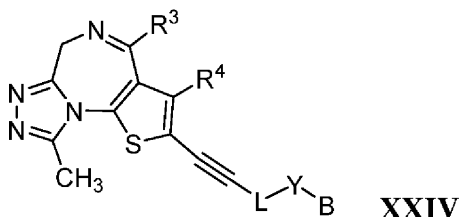
別の態様において、本開示は、式XXIまたは式XXIIIによって表される化合物、およびその薬学的に許容される塩または水和物を製造するための方法を提供し、式中、 R^1 は $C_1 \sim 4$ アルキルである。別の態様において、 R^1 はメチルである。

【0181】

別の態様において、本開示は、式XXIまたは式XXIIIによって表される化合物、およびその薬学的に許容される塩または水和物を製造するための方法を提供し、式中、 $R^{2a'}$ および $R^{2b'}$ は、各々独立して、水素および $C_1 \sim 4$ アルキルからなる群より選択される。

【0182】

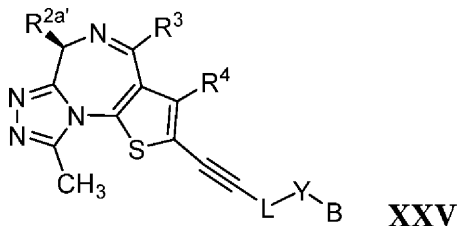
別の態様において、本開示は、式XXIについて上述されるような、式XXIVによって表される化合物、およびその薬学的に許容される塩または水和物を製造するための方法を提供し：



式中、 R^3 、 R^4 、 L 、 Y 、および B は、式XXIに関して定義される通りである。

【0183】

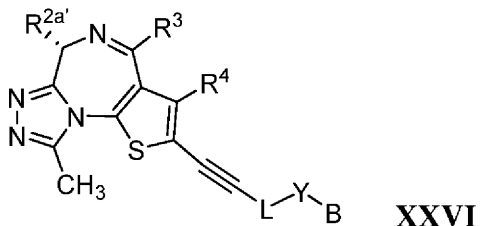
別の態様において、本開示は、式XXIについて上述されるような、式XXVによって表される化合物、およびその薬学的に許容される塩または水和物を製造するための方法を提供し：



式中、 $R^{2a'}$ は $C_1 \sim 4$ アルキルであり、かつ、 R^3 、 R^4 、 L 、 Y 、および B は、式XXIに関して定義される通りである。

【0184】

別の態様において、本開示は、式XXIについて上述されるような、式XXVIによって表される化合物、およびその薬学的に許容される塩または水和物を製造するための方法を提供し：



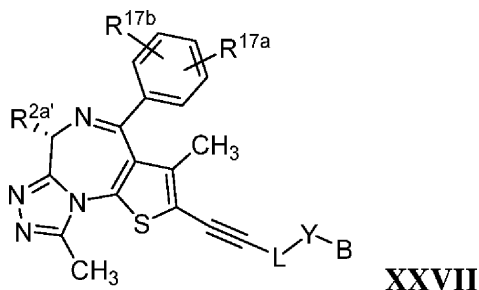
式中、 $R^{2a'}$ は $C_1 \sim 4$ アルキルであり、かつ、 R^3 、 R^4 、 L 、 Y 、および B は、式XXIに関して定義される通りである。

【0185】

別の態様において、本開示は、式XXIまたはXXIII~XXVIのいずれか1つによって表される化合物、およびその薬学的に許容される塩または水和物を製造するための方法を提供し、式中、R⁴はC₁~4アルキルである。別の態様において、R⁴はメチルである。別の態様において、R⁴は水素である。

【0186】

別の態様において、本開示は、式XXIについて上述されるような、式XXVIIによって表される化合物、ならびにその薬学的に許容される塩および水和物を製造するための方法を提供し：



式中、R^{2a'}は、水素およびC₁~3アルキルからなる群より選択され；R^{17a}およびR^{17b}は、各々独立して、水素、C₁~4アルキル、ハロアルキル、C₁~4アルコキシ、およびハロからなる群より選択され；かつ、L、Y、およびBは、式XXIに関して定義される通りである。別の態様において、R^{17a}およびR^{17b}は、各々独立して、水素およびハロからなる群より選択される。

【0187】

別の態様において、本開示は、式XXIまたはXXIII~XXVIIのいずれか1つによって表される化合物、およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物を製造するための方法を提供し、式中、LはC₁~12アルキレニルである。別の態様において、Lは、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂(CH₂)₂CH₂-、-CH₂(CH₂)₃CH₂-、-CH₂(CH₂)₄CH₂-、-CH₂(CH₂)₅CH₂-、および-CH₂(CH₂)₆CH₂-からなる群より選択される。

【0188】

別の態様において、本開示は、式XXIまたはXXIII~XXVIIのいずれか1つによって表される化合物、およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物を製造するための方法を提供し、式中、Lは3~12員ヘテロアルキレニルである。別の態様において、Lは-(CH₂)_oO-(CH₂CH₂O)_p-(CH₂)_q-であり；oは1、2、または3であり；pは0、1、2、3、4、または5であり；かつ、qは1、2、または3である。

【0189】



別の態様において、本開示は、式XXIまたはXXIII~XXVIIのいずれか1つによって表される化合物、およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物を製造するための方法を提供し、式中、Lは、以下からなる群より選択される：-CH₂OCH₂CH₂-、-CH₂CH₂OCH₂CH₂-、-CH₂O(CH₂CH₂O)CH₂CH₂-、-CH₂O(CH₂CH₂O)₂CH₂CH₂-、-CH₂O(CH₂CH₂O)₃CH₂CH₂-、-CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)₆CH₂CH₂-、-CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)₆CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)₂CH₂CH₂CH₂-、および-CH₂CH₂CH₂O(CH₂)₄OCH₂CH₂CH₂-。

【0190】

別の態様において、本開示は、式XXIまたはXXIII~XXVIIのいずれか1つによって表される化合物、およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物を製造するための方法を提供し、式中、Lは-(CH₂)_m-W-(CH₂)_n-である。別の態様において、Wはフェニレニルである。別の態様において、Wは5員ヘテロアリーレニルである。別の態様において、Wは6員ヘテロアリーレニルである。別の態様において、ここで、mは0である。別の態様において、ここで、nは1、2、3、4、または5である。

【0191】

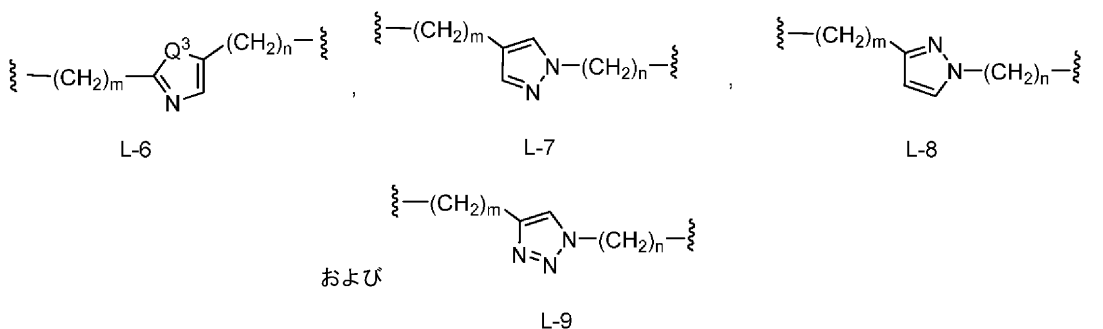
【 0 1 9 2 】


 および
 

L-1
 L-2

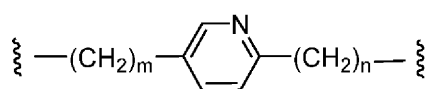
【 0 1 9 3 】

L-3
 L-4
 L-5

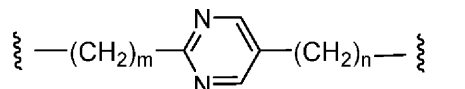


【 0 1 9 4 】

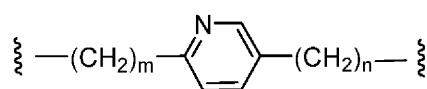
50



L-10

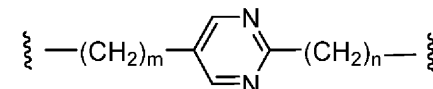


L-11



L-12

および



L-13

10

。別の態様において、mは0である。別の態様において、nは1、2、3、4、または5である。別の態様において、nは2、3、または4である。別の態様において、LはL-10である。別の態様において、LはL-11である。別の態様において、LはL-12である。別の態様において、LはL-13である。

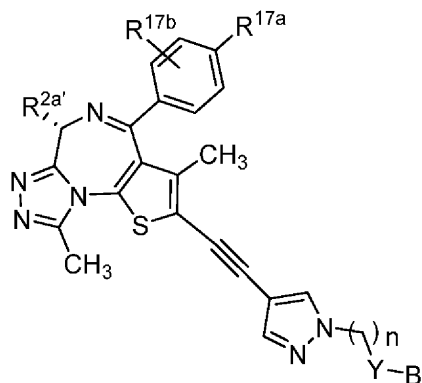
【0195】

別の態様において、本開示は、式XXIまたはXXIII~XXVIIのいずれか1つによって表される化合物、およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物を製造するための方法を提供し、式中、Lは $-(\text{CH}_2)_m\text{---}W\text{---}(\text{CH}_2)_u\text{---}O\text{---}(\text{CH}_2)_v\text{---}$ であり；Wは、5員ヘテロアリーレニルおよび置換されてもよい6員ヘテロアリーレニルからなる群より選択され；mは、0、1、2、3、4、5、6、または7であり；uは0であり；かつ、vは1、2、3、または4である。別の態様において、mは0である。

20

【0196】

別の態様において、本開示は、式XXIについて上述されるような、式XXVIIIによって表される化合物、およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物を製造するための方法を提供し：



XXVIII

30

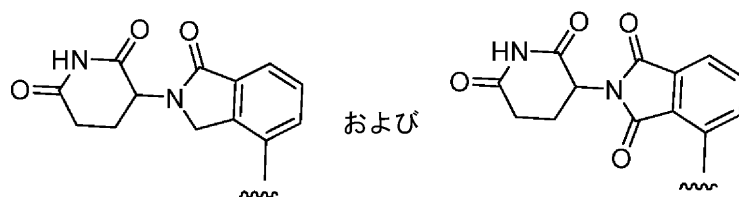
式中、nは2、3、4、または5であり、かつ、R^{2a'}、R^{17a}、R^{17b}、Y、B、およびnは、式XXVIIに関して定義される通りである。

【0197】

別の態様において、本開示は、式XXIについて上述されるような、式XXIXによって表される化合物、およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物を製造するための方法を提供し：

40

。別の態様において、A¹は-C(R^{16a})=であり、A²は-C(R^{16b})=であり、かつ、A³は-N=である。別の態様において、Zは-CH₂-である。別の態様において、Zは-C(=O)-である。別の態様において、R⁵は水素である。別の態様において、B-1aは、以下からなる群より選択される：



10

【0202】

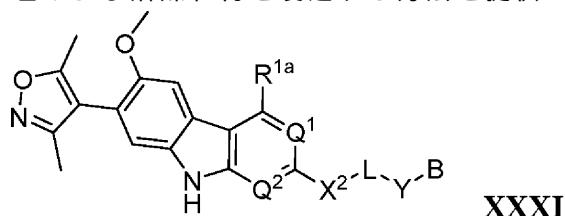
別の態様において、本開示は、式XXIまたはXXIII~XXXのいずれか1つによって表される化合物、およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物を製造するための方法を提供し、式中、BはB-2である。

【0203】

別の態様において、本開示は、式XXIまたはXXIII~XXXのいずれか1つによって表される化合物、およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物を製造するための方法を提供し、式中、BはB-3である。

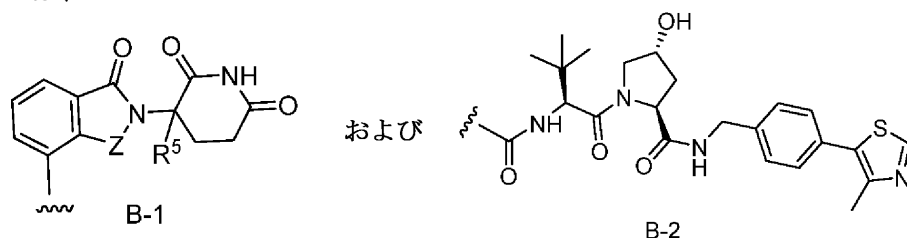
【0204】

別の態様において、本開示は、式XXXIを有する化合物、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物を製造する方法を提供し：



20

(式中、
Bは、



30

からなる群より選択され；

R^{1a}は、置換されてもよいアリール、置換されてもよいヘテロアリール、および-N(H)R^{3c}からなる群より選択され；

Q¹は=CH-であり、かつ、Q²は-N=であり；または

Q¹は=N-であり、かつ、Q²は-CH=であり；または

Q¹は=N-であり、かつ、Q²は-N=であり；

R^{3c}は、置換されてもよいアリールおよび置換されてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；

X²は-C(=O)N(H)-であり、ここで、-C(=O)N(H)-の窒素原子はLへ結合されており、

Lは、アルキレニル、ヘテロアルキレニル、および-(CH₂)_m-W-(CH₂)_n-からなる群より選択され；

Wは、置換されてもよいフェニレニル、置換されてもよい5員ヘテロアリーレニル、およ

40

50

び置換されてもよい6員ヘテロアリーレニルからなる群より選択され；

mは、0、1、2、3、4、5、6、または7であり；

nは、0、1、2、3、4、5、6、7、または8であり；

Yは、-C(C)-、-CH₂-、-O-、-N(R^{2c})-、-C(=O)N(R^{2d})-、-N(R^{2e})C(=O)CH₂O-、および-N(R^{2e})C(=O)CH₂N(R^{2f})-からなる群より選択され；または

Yは存在せず；

ここで、-N(R^{2e})C(=O)CH₂O-および-N(R^{2e})C(=O)CH₂N(R^{2f})-のカルボキサミド窒素原子、ならびに-C(=O)N(R^{2d})-の炭素原子は、Lへ結合されており；

R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}、およびR^{2f}は、各々独立して、水素およびC₁~4アルキルからなる群より選択され；

10

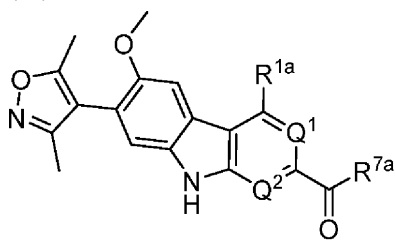
Zは、-CH₂および-C(=O)-からなる群より選択され；かつ

R⁵は、水素およびフルオロからなる群より選択され、

但し、BがB-2である場合、Yは存在しない）

方法は以下を含む：

(1)好適な有機溶媒、例えば、DMF、THFなど中において、式XXXIIを有する化合物：



XXXII

20

(式中、

R^{1a}は、置換されてもよいアリール、置換されてもよいヘテロアリール、および-N(H)R³からなる群より選択され；

Q¹は=CH-であり、かつ、Q²は-N=であり；または

Q¹は=N-であり、かつ、Q²は-CH=であり；または

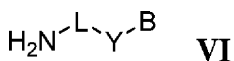
Q¹は=N-であり、かつ、Q²は-N=であり；

R^{3c}は、置換されてもよいアリールおよび置換されてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；

30

R^{7a}は脱離基であり、例えば、R^{7a}は、クロロおよび-OR^{7b}からなる群より選択され；かつR^{7b}は水素である）と、

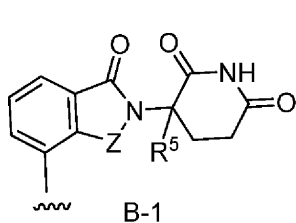
式VIを有する化合物：



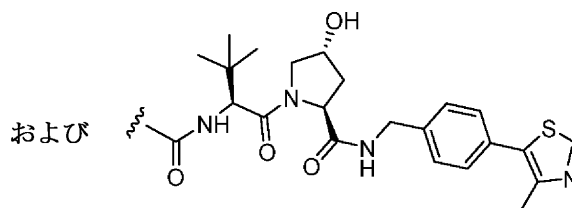
VI

(式中、

Bは、



B-1



B-2

40

からなる群より選択され；

Lは、アルキレニル、ヘテロアルキレニル、および-(CH₂)_m-W-(CH₂)_n-からなる群より選択され；

Wは、置換されてもよいフェニレニル、置換されてもよい5員ヘテロアリーレニル、およ

50

び置換されてもよい6員ヘテロアリーレニルからなる群より選択され；

mは、0、1、2、3、4、5、6、または7であり；

nは、0、1、2、3、4、5、6、7、または8であり；

Yは、-C C-、-CH₂-、-O-、-N(R^{2c})-、-C(=O)N(R^{2d})-、-N(R^{2e})C(=O)CH₂O-、および-N(R^{2e})C(=O)CH₂N(R^{2f})-からなる群より選択され；または

Yは存在せず；

ここで、-N(R^{2e})C(=O)CH₂O-および-N(R^{2e})C(=O)CH₂N(R^{2f})-のカルボキサミド窒素原子、ならびに-C(=O)N(R^{2d})-の炭素原子は、Lへ結合されており；

R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}、およびR^{2f}は、各々独立して、水素およびC₁～4アルキルからなる群より選択され；

Zは、-CH₂および-C(=O)-からなる群より選択され；かつ

R⁵は、水素およびフルオロからなる群より選択され、

但し、BがB-2である場合、Yは存在しない）と

を反応させる、例えば、縮合させる工程、ならびに

(2)式XXXIを有する化合物、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物を単離する工程。

【0205】

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

【0206】

本開示は、本開示の化合物の塩の調製および使用、ならびに、薬学的に許容される塩を含む本開示の化合物から調製されるヘテロ二官能性標的タンパク質分解剤の調製および使用を包含する。本明細書において使用される「薬学的に許容される塩」という用語は、本開示の化合物の塩または双性イオン形態、および本開示の化合物から調製されるヘテロ二官能性標的タンパク質分解剤を意味する。本開示の化合物の塩、および本開示の化合物から調製されるヘテロ二官能性標的タンパク質分解剤は、本化合物の最終単離および精製中に調製してもよく、本化合物と好適なカチオンを有する酸とを反応させることで別途調製してもよい。本開示の化合物の薬学的に許容される塩、および本開示の化合物から調製されるヘテロ二官能性標的タンパク質分解剤は、薬学的に許容される酸と形成される酸付加塩であり得る。薬学的に許容される塩を形成するために使用可能な酸の例としては硝酸、ホウ酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸、およびリン酸などの無機酸、ならびにシュウ酸、マレイン酸、コハク酸、およびクエン酸などの有機酸が挙げられる。本開示の化合物の塩の非限定的な例としては塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、リン酸塩、リン酸水素塩、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、硫酸水素塩、酪酸塩、カンファー酸塩、カンファースルホン酸塩、ジグルコン酸塩、グリセリンリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ギ酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、アスコルビン酸塩、イセチオン酸塩、サリチル酸塩、メタンスルホン酸塩、メシチレンスルホン酸塩、ナフチレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフトレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、トリクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、リン酸塩、グルタミン酸塩、炭酸水素塩、パラトルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、グル

10

20

30

40

50

コン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンジスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、および p-トルエンスルホン酸塩が挙げられるがそれに限定されない。さらに、本開示の化合物中に存在する利用可能なアミノ基を、塩化、臭化、およびヨウ化メチル、エチル、プロピル、およびブチル；硫酸ジメチル、ジエチル、ジブチル、およびジアミル；塩化、臭化、およびヨウ化デシル、ラウリル、ミリスチル、およびステリル；ならびに臭化ベンジルおよびフェネチルによって四級化することができる。上記に照らせば、本明細書に現れる本開示の化合物への任意の言及は、本開示の化合物、および薬学的に許容されるその塩、水和物、または溶媒和物を含むように意図されている。

【0207】

本開示は、本開示の化合物の溶媒和物の調製および使用、ならびに、本開示の化合物から調製されるヘテロ二官能性標的タンパク質分解剤の調製および使用を包含する。溶媒和物は、通常は本化合物の生理活性または毒性を著しく改変することではなく、従って薬理的等価物として機能し得る。本明細書において使用される「溶媒和物」という用語は、本開示の化合物と溶媒分子との組み合わせ、物理的会合、および/または溶媒和、例えば、溶媒分子对本開示の化合物の比がそれぞれ約2:1、約1:1、または約1:2である、二溶媒和物、一溶媒和物、または半溶媒和物のことである。この物理的会合は、水素結合を含む様々な程度のイオン結合および共有結合を包含する。特定の場合では、例えば1個または複数の溶媒分子が結晶性固体の結晶格子に組み込まれる場合では、溶媒和物を単離することができる。従って、「溶媒和物」は溶液相の溶媒和物および単離可能な溶媒和物の両方を包含する。本開示の化合物、および本開示の化合物から調製されるヘテロ二官能性標的タンパク質分解剤は、水、メタノール、およびエタノールなどの薬学的に許容される溶媒との溶媒和形態として存在し得るものであり、本開示は、本開示の化合物の溶媒和形態および非溶媒和形態の両方を含むように意図されている。溶媒和物の一種は水和物である。「水和物」は、溶媒分子が水である溶媒和物の特定の部分群に関する。通常、溶媒和物は薬理的等価物として機能し得る。溶媒和物の調製は当技術分野において公知である。例えば、フルコナゾールと酢酸エチルとの溶媒和物およびフルコナゾールと水との溶媒和物の調製が記載されているM. Cairra et al, J. Pharmaceut. Sci., 93(3):601-611 (2004)を参照。溶媒和物、半溶媒和物、水和物などの同様の調製はE.C. van Tonder et al., AAPS Pharm. Sci. Tech., 5(1):Article 12 (2004)およびA.L. Bingham et al., Chem. Commun. 603-604 (2001)に記載されている。溶媒和物を調製する通常の方法は、本開示の化合物を所望の溶媒(有機溶媒、水、またはその混合物)を20 超～約25 の温度で溶解させること、次に結晶を形成するために十分な速度で溶液を冷却すること、および公知の方法、例えば濾過によって結晶を単離することを包含するであろう。溶媒和物の結晶中の溶媒の存在を確認するために、赤外分光法などの分析技術を使用することができる。

【0208】

本開示は、標的タンパク質の分解が有利な効果を有する、様々な疾患および状態の処置のためのヘテロ二官能性標的タンパク質分解剤を提供する。ヘテロ二官能性標的タンパク質分解剤は、典型的に、100 μ M未満、例えば、50 μ M未満、25 μ M未満、5 μ M未満、約1 μ M未満、約0.5 μ M未満、または約0.1 μ M未満の、関心対象の標的タンパク質に対する結合親和性(IC₅₀)を有する。一態様において、本開示は、標的タンパク質の分解が恩恵を提供する疾患および状態に苦しむ個体を処置する方法であって、その必要がある個体へ治療有効量のヘテロ二官能性標的タンパク質分解剤を投与する工程を含む方法に関する。

【0209】

「標的タンパク質阻害剤の一価の基」は、親タンパク質阻害剤、例えば、発がんタンパク質阻害剤、例えば、BETプロモドメイン阻害剤もしくはMDM2阻害剤からの水素原子または他の好適な原子、例えば、Br、I、もしくは例えば-OHなどの基の除去に由来する。水素原子または他の好適な原子もしくは基の除去は、E3ユビキチンリガーゼタンパク質リガンドへの標的タンパク質阻害剤の連結を促進し、上記に定義されるような、式IXを有するヘテロ二官能性化合物を与える。一態様において、水素原子が、標的タンパク質阻害剤の任

10

20

30

40

50

意の好適な-NH₂基から除去される。別の態様において、水素原子が、標的タンパク質阻害剤の任意の好適な-OH基から除去される。別の態様において、水素原子が、標的タンパク質阻害剤の任意の好適な-N(H)-基から除去される。別の態様において、水素原子が、標的タンパク質阻害剤の任意の好適な-CH₃、-CH₂-、-CH=、または-C-CH基から除去される。別の態様において、水素原子が、標的タンパク質阻害剤の任意の好適な-OH基から除去される。別の態様において、BrまたはI原子が、標的タンパク質阻害剤の任意の好適なアリールまたはヘテロアリール基から除去される。

【0210】

用語「標的タンパク質阻害剤」または「親標的タンパク質阻害剤」などは、タンパク質活性を破壊する、これに干渉する、またはこれを阻害する化合物を指す。

【0211】

用語「発がんタンパク質阻害剤」または「親発がんタンパク質阻害剤」などは、発がんタンパク質活性を破壊する、これに干渉する、またはこれを阻害する化合物を指す。

【0212】

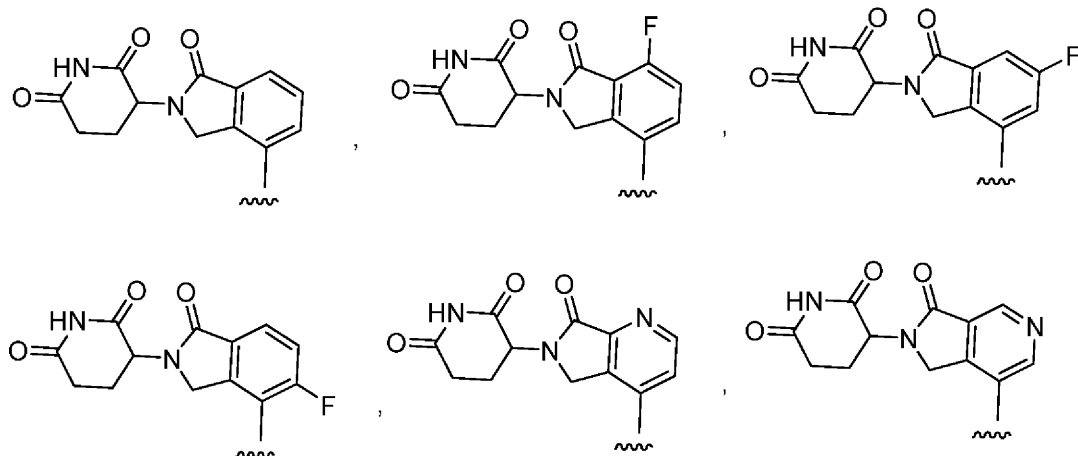
「発がんタンパク質」は、がん遺伝子（調節不全または活性化遺伝子）によってコードされるタンパク質である。

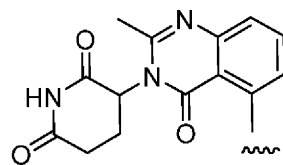
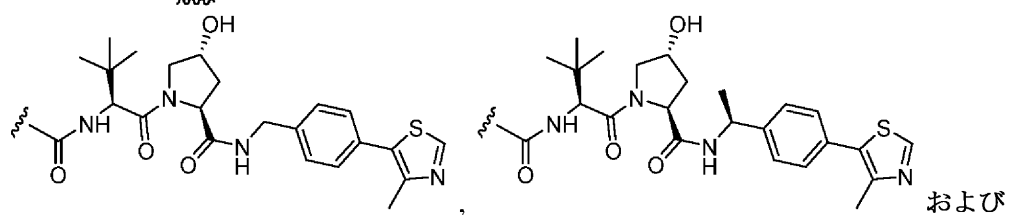
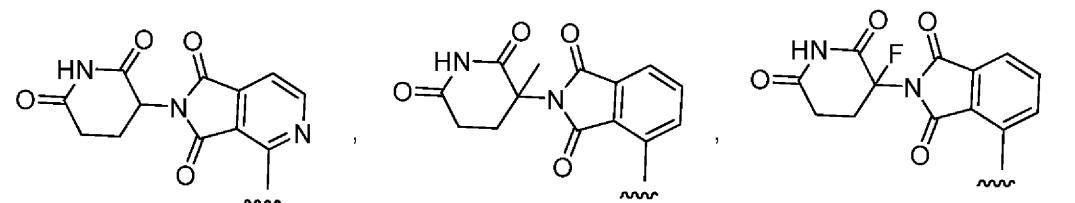
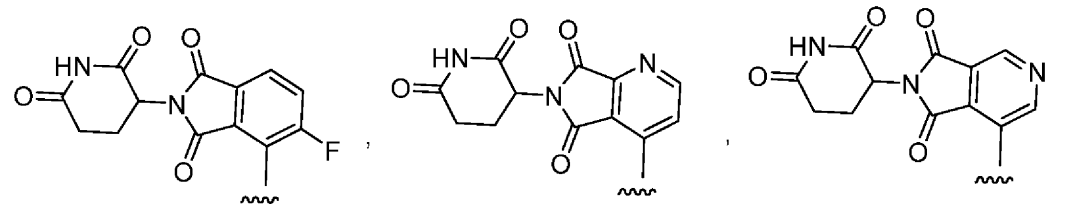
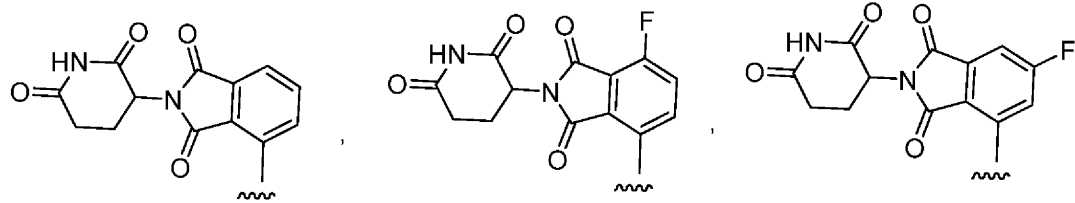
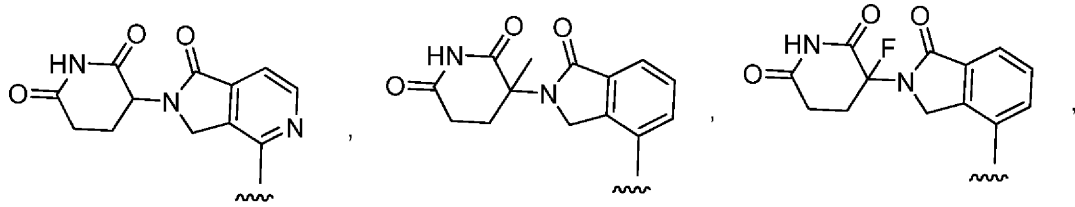
【0213】

「がん遺伝子」は、がん性増殖の開始における原因因子である任意の遺伝子、例えば、がんを引き起こす可能性を有する遺伝子である。例えば、転写因子、キナーゼ、および成長因子は発がんタンパク質であり、何故ならば、それらは概して、細胞増殖、生存、分化、およびプログラム細胞死（アポトーシス）をもたらすシグナル伝達系に参与するためである。他の発がんタンパク質としては、MDM2およびBETプロモドメインタンパク質が挙げられる。

【0214】

「E3ユビキチンリガーゼタンパク質に対するリガンドの一価の基」は親E3ユビキチンリガーゼタンパク質リガンドからの、水素もしくは他の好適な原子、例えばBr、I、または基、例えば-OHの除去から誘導される。水素原子もしくは他の好適な原子または基の除去は、標的タンパク質阻害剤への親E3ユビキチンリガーゼタンパク質リガンドの連結を促進して、上に規定した式IXを有するヘテロ二官能性化合物が得られる。1つの態様では、水素原子は親E3ユビキチンリガーゼタンパク質リガンドの任意の好適な-NH₂基から除去される。別の態様では、水素原子は親E3ユビキチンリガーゼタンパク質リガンドの任意の好適な-OH基から除去される。別の態様では、水素原子は親E3ユビキチンリガーゼタンパク質リガンドの任意の好適な-N(H)-基から除去される。別の態様では、水素原子は親E3ユビキチンリガーゼタンパク質リガンドの任意の好適な-CH₃、-CH₂-、-CH=基から除去される。別の態様では、水素原子は親E3ユビキチンリガーゼタンパク質リガンドの任意の好適な-OH基から除去される。別の態様では、BrまたはI原子は親E3ユビキチンリガーゼタンパク質リガンドの任意の好適なアリールまたはヘテロアリール基から除去される。E3ユビキチンリガーゼタンパク質リガンドの例示的で非限定的な一価の基は





を含む。

【 0 2 1 5 】

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

【 0 2 1 6 】

「MDM2阻害剤の一価の基」は、親MDM2阻害剤からの、水素もしくは他の好適な原子、例えばBr、I、または基、例えばOHの除去から誘導される。水素原子もしくは他の好適な

10

20

30

40

50

原子または基の除去は、E3ユビキチンリガーゼタンパク質リガンドへのMDM2阻害剤の連結を促進して、上に規定した式IXを有するヘテロ二官能性化合物が得られる。1つの態様では、水素原子は親MDM2阻害剤の任意の好適な-NH₂基から除去される。別の態様では、水素原子は親MDM2阻害剤の任意の好適な-OH基から除去される。別の態様では、水素原子は親MDM2阻害剤の任意の好適な-N(H)-基から除去される。別の態様では、水素原子は親MDM2阻害剤の任意の好適な-CH₃、-CH₂-、-CH=、または-C(CH₃)₂-基から除去される。別の態様では、水素原子は親MDM2阻害剤の任意の好適な-OH基から除去される。別の態様では、-OH基は親MDM2阻害剤の任意の好適な-C(=O)OH基から除去される。別の態様では、BrまたはI原子は親MDM2阻害剤の任意の好適なアリールまたはヘテロアリール基から除去される。

10

【0217】

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

【0218】

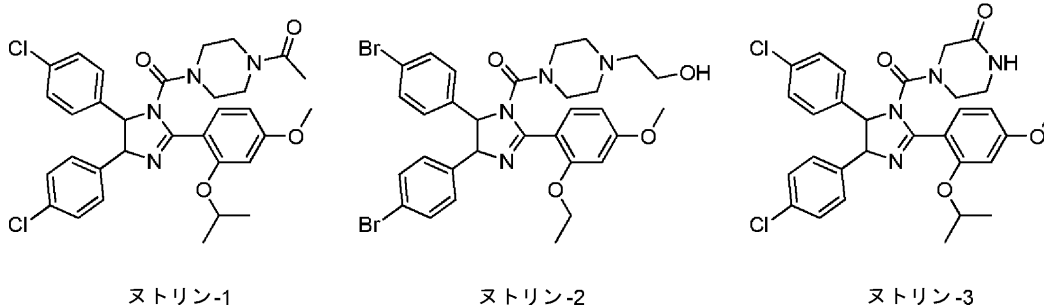
1つの態様では、MDM2阻害剤はスピロオキシインドール化合物である。本明細書において用いるように「スピロオキシインドールMDM2阻害剤」という用語は、例えば、米国特許第7,759,383号; 7,737,174号; 8,518,984号; 8,680,132号; または8,629,141号に開示されかつ/またはクレームされた化合物を指す。

20

【0219】

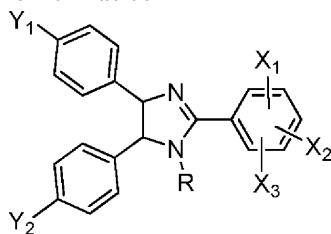
別の態様では、MDM2阻害剤はシスイミダゾリン化合物である。本明細書において用いるように「シスイミダゾリン化合物」という用語は、例えば、米国特許第6,617,346号; 6,734,302号; 7,132,421号; 7,425,638号; もしくは7,579,368号; または米国特許出願公開第2005/0288287号もしくはU.S. 2009/0143364に開示されかつ/またはクレームされた化合物を指す。シスイミダゾリンMDM2阻害剤は一般に「ヌトリン」と呼ばれる。特定の態様では、シスイミダゾリンはヌトリン-1、ヌトリン-2、またはヌトリン-3である(チャート3; Vassilev, L.T.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

30



【0220】

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



40

50

式中、

Rは-C=OR¹であり；

ここで、R¹はC₁～C₄アルキルと、-C=CHCOOHと、-NHCH₂CH₂R²と、-N(CH₂CH₂OH)CH₂CH₂OHと、-N(CH₃)CH₂CH₂NHCH₃と、-N(CH₃)CH₂CH₂N(CH₃)CH₃と、飽和4、5および6員環と、S、NおよびOより選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有し、低級アルキル、-C=O-R⁵、-OH、ヒドロキシで置換された低級アルキル、-NH₂で置換された低級アルキル、N-低級アルキル、-SO₂CH₃、=O、-CH₂C=OCH₃、ならびにS、NおよびOより選択されるヘテロ原子を少なくとも1つ含有する5および6員飽和環より選択される基で任意で置換された飽和および不飽和5および6員環とより選択され；

ここで、R⁵はH、低級アルキル、-NH₂、-N-低級アルキル、ヒドロキシで置換された低級アルキル、およびNH₂で置換された低級アルキルより選択され；

ここで、R²は-N(CH₃)CH₃、-NHCH₂CH₂NH₂、-NH₂、モルホリニルおよびピペラジニルより選択され；

X₁、X₂およびX₃は独立して-OH、C₁～C₂アルキル、C₁～C₅アルコキシ、-Cl、-Br、-F、-CH₂OCH₃、および-CH₂OCH₂CH₃より選択されるか；

またはX₁、X₂もしくはX₃の1つはHであり、かつ他の2つは独立してヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、-Cl、-Br、-F、-CF₃、-CH₂OCH₃、-CH₂OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂R³、-OCH₂CF₃、および-OR⁴より選択されるか；

またはX₁、X₂もしくはX₃の1つはHであり、かつ他の2つはそれらが置換するベンゼン環からの2つの炭素原子およびそれらの間の結合と一緒にあって、S、N、およびOより選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有する5または6員飽和環を形成し、ここでR³は-F、-OCH₃、-N(CH₃)CH₃、ならびにS、NおよびOより選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有する不飽和5および6員環より選択され；

ここで、R⁴は3～5員飽和環であり；かつ

Y₁およびY₂はそれぞれ独立して-Cl、-Br、-NO₂、-C N、および-C CHより選択される。

【0221】

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

【0222】

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

【0223】

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

【0224】

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

【0225】

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

【0226】

別の態様では、MDM2阻害剤はデアザフラビン化合物である。本明細書において用いるよ

10

20

30

40

50

うに「デアザフラビンMDM2阻害剤」という用語は、例えば、米国特許出願公開第2006/0211718号または2010/0048593号に開示されかつ/またはクレームされた化合物を指す。

【0227】

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

【0228】

別の態様では、MDM2阻害剤はイソインドリン-1-オン化合物である。本明細書において用いるように「イソインドリン-1-オンMDM2阻害剤」という用語は、例えば、U.S. 2008/0261917に開示されかつ/またはクレームされた化合物を指す。

10

【0229】

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

【0230】

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

20

【0231】

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

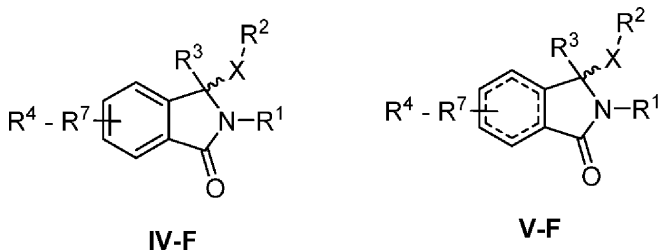
【0232】

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

30

【0233】

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



40

ここで、式IV-FおよびV-Fの両方において

XはO、NまたはSより選択され；

R¹は水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換ヒドロキシアリル、置換または非置換アルキルアミン、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール

50

、置換または非置換アラルキル、および置換または非置換ヘテロアラルキルより選択され；
R²は水素、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換分枝鎖ヒドロキシアラルキル、6個以上の環炭素原子を有する置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルケニル、ヒドロキシアラルキルアラルキル、ヒドロキシアラルキルヘテロアラルキル、およびカルボン酸含有基より選択され；

R³は水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換ヒドロキシアラルキル、置換または非置換アルキルアミン、置換または非置換アルコキシ、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換アラルキル、および置換または非置換ヘテロアラルキルより選択され；かつ

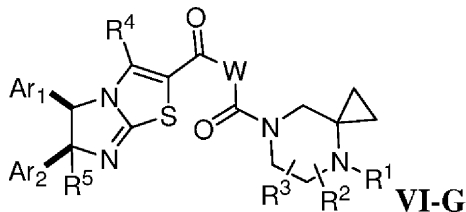
R⁴～R⁷は、独立して水素、ハロ、ヒドロキシ、置換または非置換アルキル、置換または非置換ヒドロキシアラルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換ヘテロアラルキル、置換または非置換アルキルアミン、置換または非置換アルコキシ、トリフルオロメチル、アミノ、ニトロ、カルボキシル、カルボニルメチルスルホン、トリフルオロメチルスルホン、シアノおよび置換または非置換スルホンアミドより選択される基R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷を表し；

R²が置換または非置換分枝鎖ヒドロキシアラルキルである場合は、XはOまたはSであり；かつ

R²が水素である場合は、R⁴～R⁷の少なくとも1つは水素ではなく、R³はベンゾイミダゾール誘導体またはベンゾイミダゾリン誘導体ではなく；かつ式Vでは、6員環は0、1、または2個のC=C二重結合を有してもよい。

【0234】

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



。

【0235】

置換基の可能な例は以下を含む：

Ar¹およびAr²はそれぞれ独立して、置換されもよいアリールおよび置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；

R¹は水素、置換されていてもよいアルキル、および-COR^{1a}からなる群より選択され；

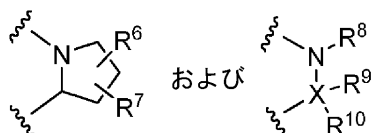
R^{1a}は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、および置換されていてもよいアリールからなる群より選択され；

R²およびR³はそれぞれ独立して水素および置換されていてもよいアルキルからなる群より選択されるか；または

R²およびR³は一緒になって3～6員の置換されていてもよいシクロアルキルまたはヘテロ環を形成し；

R⁴およびR⁵はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、および置換されていてもよいアリールからなる群より選択され；

Wは



10

20

30

40

50

からなる群より選択され、

ここで、

R⁶およびR⁷はそれぞれ独立して水素、ヒドロキシおよび置換されていてもよいアルキルからなる群より選択されるか；または

R⁶およびR⁷は一緒になって3～6員の置換されていてもよいシクロアルキルまたはオキソ、すなわちC=Oを形成し；

R⁸は水素または置換されていてもよいアルキルからなる群より選択され；

R⁹およびR¹⁰はそれぞれ独立して水素または置換されていてもよいアルキルからなる群より選択されるか；または

R⁹およびR¹⁰は一緒になって3～6員の置換されていてもよいシクロアルキルまたはヘテロ環を形成し；かつ

Xは炭素原子である。

【0236】

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

Ar₁およびAr₂はそれぞれ独立して、置換されもよいフェニルおよび置換されていてもよいピリジルからなる群より選択され；

R¹は水素、置換されていてもよいC₁～C₆アルキル、および-COR^{1a}からなる群より選択され；

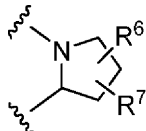
R^{1a}は水素および置換されていてもよいC₁～C₆アルキルからなる群より選択され；

R²およびR³はそれぞれ独立して水素および置換されていてもよいC₁～C₆アルキルからなる群より選択されるか；または

R²およびR³は一緒になって3～6員の置換されていてもよいシクロアルキルを形成し；

R⁴およびR⁵はそれぞれ独立して水素および置換されていてもよいC₁～C₆アルキルからなる群より選択され；

Wは



であり、

ここで、

R⁶およびR⁷はそれぞれ独立して水素および置換されていてもよいC₁～C₆アルキルからなる群より選択されるか；または

R⁶およびR⁷は一緒になって3～6員の置換されていてもよいシクロアルキルまたはオキソを形成する。

【0237】

「BETプロモドメインタンパク質阻害剤の一価の基」は、親BETプロモドメイン阻害剤からの、水素原子または他の好適な原子、例えば、Br、I、もしくは例えば-OHなどの基の除去に由来する。水素原子または他の好適な原子もしくは基の除去は、E3ユビキチンリガーゼタンパク質リガンドへのBETプロモドメイン阻害剤の連結を促進し、上記に定義されるような、式IXを有するヘテロ二官能性化合物を与える。一態様において、親BETプロモドメイン阻害剤の任意の好適な-NH₂基から水素原子が除去される。別の態様において、親BETプロモドメイン阻害剤の任意の好適な-OH基から水素原子が除去される。別の態様において、親BETプロモドメイン阻害剤の任意の好適な-N(H)-基から水素原子が除去される。別の態様において、親BETプロモドメイン阻害剤の任意の好適な-CH₃、-CH₂-、-CH=、または-C-CH基から水素原子が除去される。別の態様において、親BETプロモドメイン阻害剤の任意の好適な-OH基から水素原子が除去される。別の態様において、親BETプロモドメイン阻害剤の任意の好適な-C(=O)OH基から-OH基が除去される。別の態様において

10

20

30

40

50

、親BETプロモドメイン阻害剤の任意の好適なアリールまたはヘテロアリール基からBrまたはI原子が除去される。

【0238】

「BETプロモドメイン阻害剤」または「親BETプロモドメイン阻害剤」は、BETプロモドメイン活性に干渉する、例えば、これを阻害する、化合物を指す。BETプロモドメイン阻害剤は当業者に公知である。例えば、BETプロモドメインタンパク質阻害剤は、以下の米国特許：US 8044042、US 8476260、US 8114995、US 8557984、およびUS 8580957；以下の米国特許出願公開：US 20120059002、US 20120208800、US 2012202799、US 2012252781、US 20130252331、US 20140011862、US 20130184264、US 2013079335、US 20140011862、US 20140005169、US 20130331382、US 20130281450、US 20130281399、US 20120157428、US 20100286127、US 20140256706、およびUS 2015/0246923；ならびに以下の国際出願：WO 1998011111、WO 2006129623、WO 2008092231、WO 2009084693、WO 2009158404、WO 2010123975、WO 2011054843、WO 2011054844、WO 2011054845、WO 2011054846、WO 2011054848、WO 2011143651、WO 2011143660、WO 2011143669、WO 2011161031、WO 2012075383、WO 2012116170、WO 2012151512、WO 2012174487、WO 2013024104、WO 2013027168、WO 2013030150、WO 2013033268、WO 2013097601、およびWO 2014164596に開示されている。BETプロモドメイン阻害剤はまた、Delmore et al., Cell 146:904-917 (2011)およびSeal et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 22:2968-2972 (2012)に開示されている。

10

20

【0239】

用語「脱離基」または「LG」は、指定の反応において分子の残存部分または主要部分と考えられるものの中の原子または原子団から分離される原子または原子団を指す。非限定的で例示的な脱離基としては、-Cl、-I、-Br、-OTf、-OMs、および-OTsが挙げられる。

【0240】

用語「縮合させる」または「反応させる」などは、記載および/または所望の生成物を生成するために適切な条件下で2つ以上の試薬を添加または混合すること指す。記載および/または所望の生成物を生成する反応は、必ずしも、最初に添加された2つの試薬の組み合わせから直接生じなくてもよく、すなわち、記載および/または所望の生成物の形成を最終的にもたらず、混合物中において生成される1つまたは複数の中間体が存在してもよいことが、認識されるべきである。反応は溶媒の存在下または非存在下で行われ得る。

30

【0241】

本明細書において使用される「約」という用語は、列挙された数 $\pm 10\%$ を含む。従って、「約10」とは9~11を意味する。

【0242】

本開示では、単独でまたは別の基の一部として用いられる「ハロ」という用語は-Cl、-F、-Br、または-Iを指す。

【0243】

本開示では、単独でまたは別の基の一部として用いられる「ニトロ」という用語は-NO₂を指す。

40

【0244】

本開示では、単独でまたは別の基の一部として用いられる「シアノ」という用語は-CNを指す。

【0245】

本開示では、単独でまたは別の基の一部として用いられる「ヒドロキシ」という用語は-OHを指す。

【0246】

本開示では、単独でまたは別の基の一部として用いられる「アルキル」という用語は、1~12個の炭素原子を含有する非置換直鎖または分枝鎖脂肪族炭化水素、すなわちC₁~C₂₀

50

アルキル、または指定した炭素原子数、例えばC₁アルキル例えばメチル、C₂アルキル例えばエチル、C₃アルキル例えばプロピルまたはイソプロピル、C₁～3アルキル例えばメチル、エチル、プロピルまたはイソプロピルなどを指す。1つの態様では、アルキルはC₁～10アルキルである。別の態様では、アルキルはC₁～6アルキルである。別の態様では、アルキルはC₁～4アルキルである。別の態様では、アルキルは直鎖C₁～10アルキルである。別の態様では、アルキルは分岐鎖C₃～10アルキルである。別の態様では、アルキルは直鎖C₁～6アルキルである。別の態様では、アルキルは分岐鎖C₃～6アルキルである。別の態様では、アルキルは直鎖C₁～4アルキルである。別の態様では、アルキルは分岐鎖C₃～4アルキルである。別の態様では、アルキルは直鎖または分岐鎖C₃～4アルキルである。非限定的で例示的なC₁～10アルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、イソブチル、3-ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、およびデシルを含む。非限定的で例示的なC₁～4アルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、およびイソブチルを含む。

【0247】

本開示では、単独でまたは別の基の一部として用いられる「ヘテロアルキル」という用語は、少なくとも1つの-CH₂-が少なくとも1つの-O-、-N(H)-、または-S-で置換された、3～30個の鎖原子を含有する非置換直鎖または分岐鎖脂肪族炭化水素、すなわち3～30員ヘテロアルキル、または指定した鎖原子数のものを指す。-O-、-N(H)-、または-S-は独立して、各-O-、-N(H)-、または-S-基が少なくとも2個の-CH₂-基により離間している限り、脂肪族炭化水素鎖の任意の内部位置に配置され得る。1つの態様では、1個の-CH₂-基が1個の-O-基で置き換えられる。別の態様では、2個の-CH₂-基が2個の-O-基で置き換えられる。別の態様では、3個の-CH₂-基が3個の-O-基で置き換えられる。別の態様では、4個の-CH₂-基が4個の-O-基で置き換えられる。非限定的で例示的なヘテロアルキル基は、

-CH₂OCH₃ ;
 -CH₂OCH₂CH₂CH₃ ;
 -CH₂CH₂CH₂OCH₃ ;
 -CH₂OCH₂CH₂OCH₃ ; および
 -CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃
 を含む。

【0248】

本開示では、単独でまたは別の基の一部として本明細書において用いられる「アルキレニル」という用語はアルキル基の二価形態を指す。1つの態様では、アルキレニルはC₁～12アルキルの二価形態である。1つの態様では、アルキレニルはC₁～10アルキルの二価形態である。1つの態様では、アルキレニルはC₁～8アルキルの二価形態である。1つの態様では、アルキレニルはC₁～6アルキルの二価形態である。別の態様では、アルキレニルはC₁～4アルキルの二価形態である。非限定的で例示的なアルキレニル基は、

-CH₂-、
 -CH₂CH₂-、
 -CH₂CH₂CH₂-、
 -CH₂(CH₂)₂CH₂-、
 -CH(CH₂)₃CH₂-、
 -CH₂(CH₂)₄CH₂-、
 -CH₂(CH₂)₅CH₂-、
 -CH₂CH(CH₃)CH₂-、 および
 -CH₂C(CH₃)₂CH₂-
 を含む。

【0249】

本開示では、単独でまたは別の基の一部として本明細書において用いられる「ヘテロアルキレニル」という用語はヘテロアルキル基の二価形態を指す。1つの態様では、ヘテロア

ルキレニルは3～12員ヘテロアルキルの二価形態である。別の態様では、ヘテロアルキレニルは3～10員ヘテロアルキルの二価形態である。別の態様では、ヘテロアルキレニルは3～8員ヘテロアルキルの二価形態である。別の態様では、ヘテロアルキレニルは3～6員ヘテロアルキルの二価形態である。別の態様では、ヘテロアルキレニルは3～4員ヘテロアルキルの二価形態である。別の態様では、ヘテロアルキレニルは式-(CH₂)_oO-(CH₂CH₂O)_p-(CH₂)_q-の基であり、ここでoは2または3であり；pは0、1、2、3、4、5、6、または7であり；かつqは2または3である。別の態様では、ヘテロアルキレニルは式-(CH₂)_rO-(CH₂)_s-O(CH₂)_t-の基であり、ここでrは2、3、または4であり；sは3、4、または5であり；かつtは2または3である。非限定的で例示的なヘテロアルキレニル基は、

-CH₂OCH₂-；

-CH₂CH₂OCH₂CH₂-；

-CH₂OCH₂CH₂CH₂-；

-CH₂CH₂OCH₂CH₂CH₂-；

-CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂-；および

-CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂O-

を含む。

【0250】

本開示において、単独でまたは別の基の一部として使用される「置換されていてもよいアルキル」という用語は、上記定義のアルキルが非置換であるか、または独立してニトロ、ハロアルコキシ、アリールオキシ、アラルキルオキシ、アルキルチオ、スルホンアミド、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、シクロアルキルなどより選択される1個、2個、もしくは3個の置換基で置換されていることを意味する。一態様では、置換されていてもよいアルキルは2個の置換基で置換されている。別の態様では、置換されていてもよいアルキルは1個の置換基で置換されている。非限定的で例示的な置換されていてもよいアルキル基としては-CH₂CH₂NO₂、-CH₂SO₂CH₃、CH₂CH₂CO₂H、-CH₂CH₂SO₂CH₃、-CH₂CH₂CO₂Ph、および-CH₂C₆H₁₁が挙げられる。

【0251】

本開示において、単独でまたは別の基の一部として使用される「シクロアルキル」という用語は、3～12個の炭素原子を有する1～3個の環を含む飽和および部分不飽和(1個もしくは2個の二重結合を含む)の脂肪族環状炭化水素(すなわちC₃～₁₂シクロアルキル)、または指定された数の炭素を有するそのような脂肪族環状炭化水素を意味する。一態様では、シクロアルキル基は2個の環を有する。一態様では、シクロアルキル基は1個の環を有する。別の態様では、シクロアルキル基はC₃～₈シクロアルキル基より選択される。別の態様では、シクロアルキル基はC₃～₆シクロアルキル基より選択される。非限定的で例示的なシクロアルキル基としてはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ノルボルニル、デカリン、アダマンチル、シクロヘキセニル、シクロペンテニル、およびシクロヘキセニルが挙げられる。

【0252】

本開示において、単独でまたは別の基の一部として使用される「置換されていてもよいシクロアルキル」という用語は、上記定義のシクロアルキルが非置換であるか、または独立してハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリールオキシ、アラルキルオキシ、アルキルチオ、カルボキサミド、スルホンアミド、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロシクロ、アルコキシアルキル、(アミノ)アルキル、(カルボキサミド)アルキル、メルカプトアルキル、および(ヘテロシクロ)アルキルより選択される1個、2個、もしくは3個の置換基で置換されていることを意味する。一態様では、置換されていてもよいシクロアルキルは2個の置換基で置

10

20

30

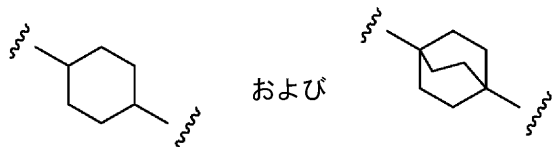
40

50

換されている。別の態様では、置換されていてもよいシクロアルキルは1個の置換基で置換されている。

【0253】

本開示において、単独でまたは別の基の一部として使用される「シクロアルキレニル」という用語は、置換されていてもよいシクロアルキル基の二価の形態を意味する。非限定的なシクロアルキレニルの例としては以下：



10

が挙げられる。

【0254】

本開示において、単独でまたは別の基の一部として使用される「アルケニル」という用語は、1個、2個、または3個の炭素-炭素二重結合を含む上記定義のアルキル基を意味する。一態様では、アルケニル基は $C_2 \sim 6$ アルケニル基より選択される。別の態様では、アルケニル基は $C_2 \sim 4$ アルケニル基より選択される。非限定的で例示的なアルケニル基としてはエテニル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、sec-ブテニル、ペンテニル、およびヘキセニルが挙げられる。

【0255】

本開示において、単独でまたは別の基の一部として本明細書において使用される「置換されていてもよいアルケニル」という用語は、上記定義のアルケニルが非置換であるか、または独立してハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリーロキシ、アラールキルオキシ、アルキルチオ、カルボキサミド、スルホンアミド、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクロより選択される1個、2個、もしくは3個の置換基で置換されていることを意味する。

20

【0256】

本開示において、単独でまたは別の基の一部として使用される「アルキニル」という用語は、1～3個の炭素-炭素三重結合を含む上記定義のアルキル基を意味する。一態様では、アルキニルは1個の炭素-炭素三重結合を有する。一態様では、アルキニル基は $C_2 \sim 6$ アルキニル基より選択される。別の態様では、アルキニル基は $C_2 \sim 4$ アルキニル基より選択される。非限定的で例示的なアルキニル基としてはエチニル基、プロピニル基、ブチニル基、2-ブチニル基、ペンチニル基、およびヘキシニル基が挙げられる。

30

【0257】

本開示において、単独でまたは別の基の一部として本明細書において使用される「置換されていてもよいアルキニル」という用語は、上記定義のアルキニルが非置換であるか、または独立してハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリーロキシ、アラールキルオキシ、アルキルチオ、カルボキサミド、スルホンアミド、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクロより選択される1個、2個、もしくは3個の置換基で置換されていることを意味する。

40

【0258】

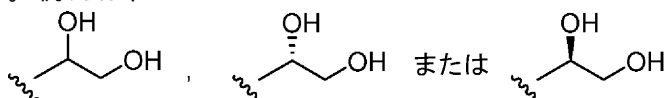
本開示において、単独でまたは別の基の一部として使用される「ハロアルキル」という用語は、1個または複数のフッ素原子、塩素原子、臭素原子、および/またはヨウ素原子で置換されたアルキル基を意味する。一態様では、アルキル基が1個、2個、または3個のフッ

50

素原子および/または塩素原子で置換されている。別の態様では、ハロアルキル基はC₁～4ハロアルキル基より選択される。非限定的で例示的なハロアルキル基としてはフルオロメチル基、2-フルオロエチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基、1,1-ジフルオロエチル基、2,2-ジフルオロエチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、3,3,3-トリフルオロプロピル基、4,4,4-トリフルオロブチル基、およびトリクロロメチル基が挙げられる。

【0259】

本開示において、単独または別の基の一部として使用される「ヒドロキシアシル基」という用語は、1個または複数、例えば1個、2個、または3個のヒドロキシ基で置換されたアルキル基を意味する。一態様では、ヒドロキシアシル基はモノヒドロキシアシル基であり、すなわち1個のヒドロキシ基で置換されている。別の態様では、ヒドロキシアシル基はジヒドロキシアシル基であり、すなわち2個のヒドロキシ基で置換されている。例えば、



。

【0260】

別の態様では、ヒドロキシアシル基はC₁～4ヒドロキシアシル基より選択される。非限定的で例示的なヒドロキシアシル基としては、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、およびヒドロキシブチル基、例えば1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、1,2-ジヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシブチル、4-ヒドロキシブチル、2-ヒドロキシ-1-メチルプロピル、および1,3-ジヒドロキシプロパ-2-イルが挙げられる。

【0261】

本開示において、単独または別の基の一部として使用される「アルコキシ」という用語は、末端酸素原子に結合した、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアルケニル、または置換されていてもよいアルキニルを意味する。一態様では、アルコキシ基はC₁～4アルコキシ基より選択される。別の態様では、アルコキシ基は、末端酸素原子に結合したC₁～4アルキル、例えばメトキシ、エトキシ、およびtert-ブトキシより選択される。

【0262】

本開示において、単独または別の基の一部として使用される「アルキルチオ」という用語は、置換されていてもよいアルキル基で置換された硫黄原子を意味する。一態様では、アルキルチオ基はC₁～4アルキルチオ基より選択される。非限定的で例示的なアルキルチオ基としては-SCH₃および-SCH₂CH₃が挙げられる。

【0263】

本開示において、単独または別の基の一部として使用される「アルコキシアシル基」という用語は、アルコキシ基で置換されたアルキル基を意味する。非限定的で例示的なアルコキシアシル基としてはメトキシメチル、メトキシエチル、メトキシプロピル、メトキシブチル、エトキシメチル、エトキシエチル、エトキシプロピル、エトキシブチル、プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、プロポキシエチル、プロポキシプロピル、ブトキシメチル、tert-ブトキシメチル、イソブトキシメチル、sec-ブトキシメチル、およびペンチルオキシメチルが挙げられる。

【0264】

本開示において、単独または別の基の一部として使用される「ハロアルコキシ」という用語は、末端酸素原子に結合したハロアルキルを意味する。非限定的で例示的なハロアルコキシ基としてはフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、および2,2,2-トリフルオロエトキシが挙げられる。

【0265】

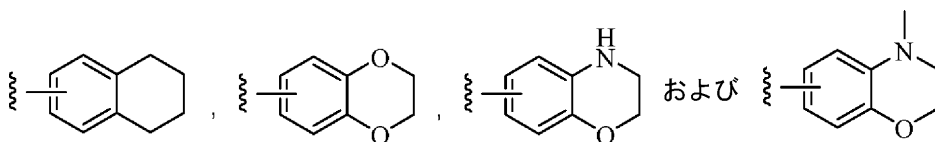
本開示において、単独でまたは別の基の一部として使用される「アリール」という用語は、6～14個の炭素原子を有する単環式または二環式芳香環系(すなわちC₆～C₁₄アリール)を意味する。非限定的で例示的なアリール基としてはフェニル基(「Ph」と略す)、ナフチル基、フェナントリル基、アントラシル基、インデニル基、アズレニル基、ピフェニル基、ピフェニレニル基、およびフルオレニル基が挙げられる。一態様では、アリール基はフェニルまたはナフチルより選択される。

【0266】

本開示において、単独でまたは別の基の一部として本明細書において使用される「置換されていてもよいアリール」という用語は、上記定義のアリールが非置換であるか、または独立してハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリールオキシ、アラルキルオキシ、アルキルチオ、カルボキサミド、スルホンアミド、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロシクロ、アルコキシアルキル、(アミノ)アルキル、(カルボキサミド)アルキル、メルカプトアルキル、もしくは(ヘテロシクロ)アルキルより選択される1～5個の置換基で置換されていることを意味する。

【0267】

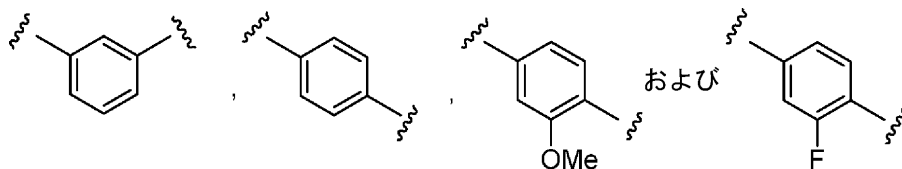
一態様では、置換されていてもよいアリールは置換されていてもよいフェニルである。一態様では、置換されていてもよいフェニルは4個の置換基を有する。別の態様では、置換されていてもよいフェニルは3個の置換基を有する。別の態様では、置換されていてもよいフェニルは2個の置換基を有する。別の態様では、置換されていてもよいフェニルは1個の置換基を有する。非限定的で限定的な置換アリール基としては2-メチルフェニル、2-メトキシフェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブromoフェニル、3-メチルフェニル、3-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、4-メチルフェニル、4-エチルフェニル、4-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、2,6-ジ-フルオロフェニル、2,6-ジ-クロロフェニル、2-メチル、3-メトキシフェニル、2-エチル、3-メトキシフェニル、3,4-ジ-メトキシフェニル、3,5-ジ-フルオロフェニル、3,5-ジ-メチルフェニル、3,5-ジメトキシ、4-メチルフェニル、2-フルオロ-3-クロロフェニル、および3-クロロ-4-フルオロフェニルが挙げられる。置換されていてもよいアリールという用語は、置換されていてもよい縮合シクロアルキル環を有する基、および置換されていてもよい縮合ヘテロシクロ環を有する基を含むように意図されている。非限定的な例としては以下：



が挙げられる。

【0268】

本開示において、単独でまたは別の基の一部として使用される「フェニレニル」という用語は、置換されていてもよいフェニル基の二価の形態を意味する。非限定的な例としては以下：



10

20

30

40

50

が挙げられる。

【0269】

本開示において、単独でまたは別の基の一部として使用される「アリールオキシ」という用語は、末端酸素原子に結合した置換されていてもよいアリールを意味する。非限定的で例示的なアリールオキシ基としてはPhO-がある。

【0270】

本開示において、単独でまたは別の基の一部として使用される「アラルキルオキシ」という用語は、末端酸素原子に結合したアラルキル基を意味する。非限定的で例示的なアラルキルオキシ基としてはPhCH₂O-がある。

【0271】

本開示において、「ヘテロアリール」または「ヘテロ芳香族」という用語は、1個の環の少なくとも1個の炭素原子が、独立して酸素、窒素、および硫黄からなる群より選択されるヘテロ原子で置き換えられた、5～14個の環原子を有する単環式および二環式芳香環系(すなわちC₅～C₁₄ヘテロアリール)を意味する。一態様では、ヘテロアリールは、独立して酸素、窒素、および硫黄からなる群より選択される1個、2個、3個、または4個のヘテロ原子を含む。一態様では、ヘテロアリールは3個のヘテロ原子を有する。別の態様では、ヘテロアリールは2個のヘテロ原子を有する。別の態様では、ヘテロアリールは1個のヘテロ原子を有する。非限定的で例示的なヘテロアリール基としてはチエニル、ベンゾ[b]チエニル、ナフト[2,3-b]チエニル、チアントレニル、フリル、ベンゾフリル、ピラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾオキサゾニル、クロメニル、キサンテニル、2H-ピロリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、イソインドリル、3H-インドリル、インドリル、インダゾリル、プリニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、シンノリニル、キナゾリニル、プテリジニル、4aH-カルバゾリル、カルバゾリル、 β -カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、ピリミジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、チアゾリル、イソチアゾリル、フェノチアゾリル、イソオキサゾリル、フラザニル、およびフェノキサジニルが挙げられる。一態様では、ヘテロアリールはチエニル(例えばチエン-2-イルおよびチエン-3-イル)、フリル(例えば2-フリルおよび3-フリル)、ピロリル(例えば1H-ピロール-2-イルおよび1H-ピロール-3-イル)、イミダゾリル(例えば2H-イミダゾール-2-イルおよび2H-イミダゾール-4-イル)、ピラゾリル(例えば1H-ピラゾール-3-イル、1H-ピラゾール-4-イル、および1H-ピラゾール-5-イル)、ピリジル(例えばピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、およびピリジン-4-イル)、ピリミジニル(例えばピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、およびピリミジン-5-イル)、チアゾリル(例えばチアゾール-2-イル、チアゾール-4-イル、およびチアゾール-5-イル)、イソチアゾリル(例えばイソチアゾール-3-イル、イソチアゾール-4-イル、およびイソチアゾール-5-イル)、オキサゾリル(例えばオキサゾール-2-イル、オキサゾール-4-イル、およびオキサゾール-5-イル)、イソオキサゾリル(例えばイソオキサゾール-3-イル、イソオキサゾール-4-イル、およびイソオキサゾール-5-イル)、ならびにインダゾリル(例えば1H-インダゾール-3-イル)より選択される。また、「ヘテロアリール」という用語は、あり得るN-オキシドを含むように意図されている。非限定的で例示的なN-オキシドとしてはピリジルN-オキシドがある。

【0272】

一態様では、ヘテロアリールは5員または6員ヘテロアリールである。一態様では、ヘテロアリールは5員ヘテロアリールであり、すなわち、ヘテロアリールは、環の少なくとも1個の炭素原子が、独立して窒素、酸素、および硫黄より選択されるヘテロ原子で置き換えられた、5個の環原子を有する単環式芳香環系である。非限定的で例示的な5員ヘテロアリール基としてはチエニル、フリル、ピロリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、およびイソオキサゾリルが挙げられる。

【0273】

別の態様では、ヘテロアリールは6員ヘテロアリールであり、例えば、ヘテロアリールは、環の少なくとも1個の炭素原子が窒素原子で置き換えられた、6個の環原子を有する単環

10

20

30

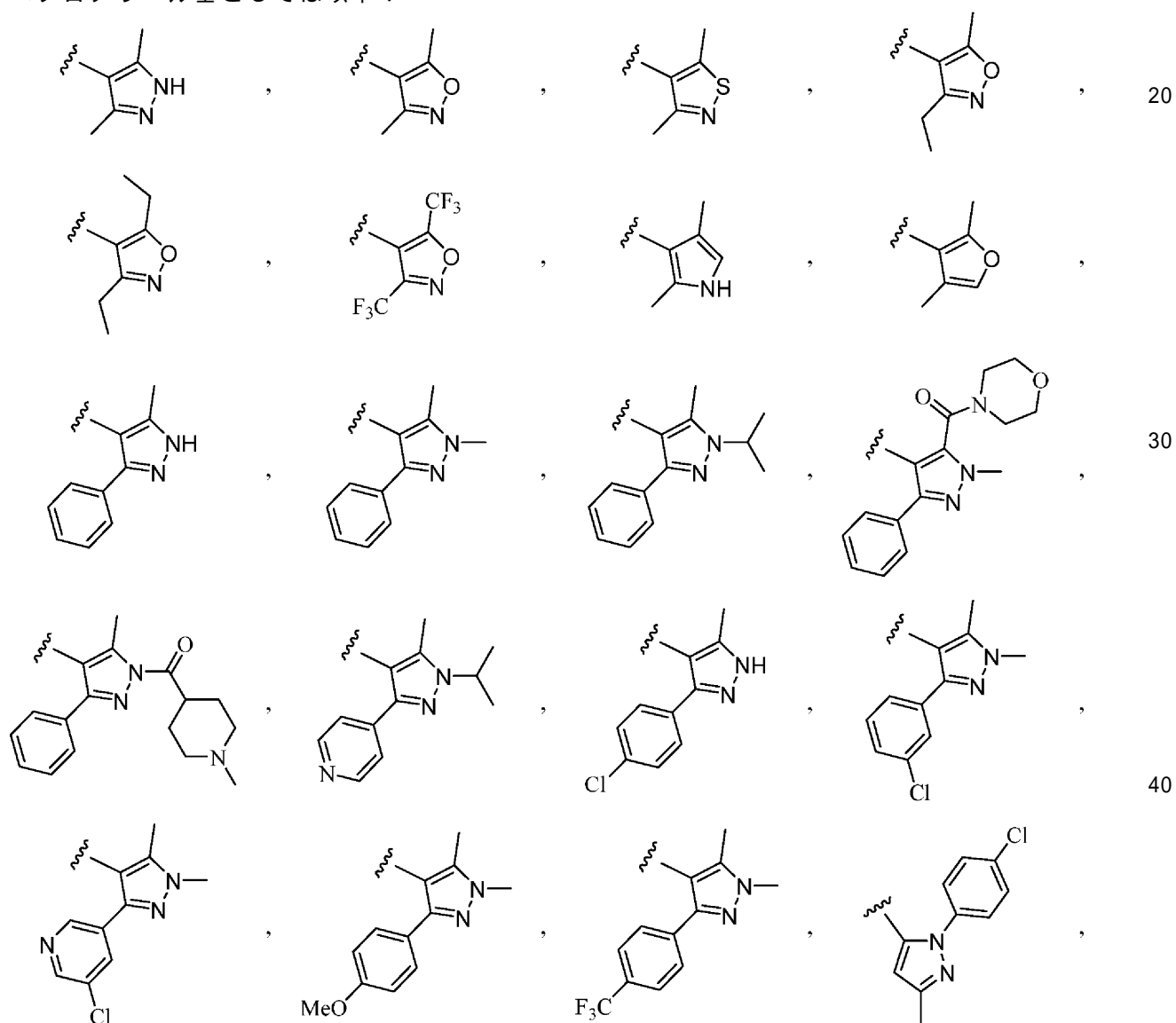
40

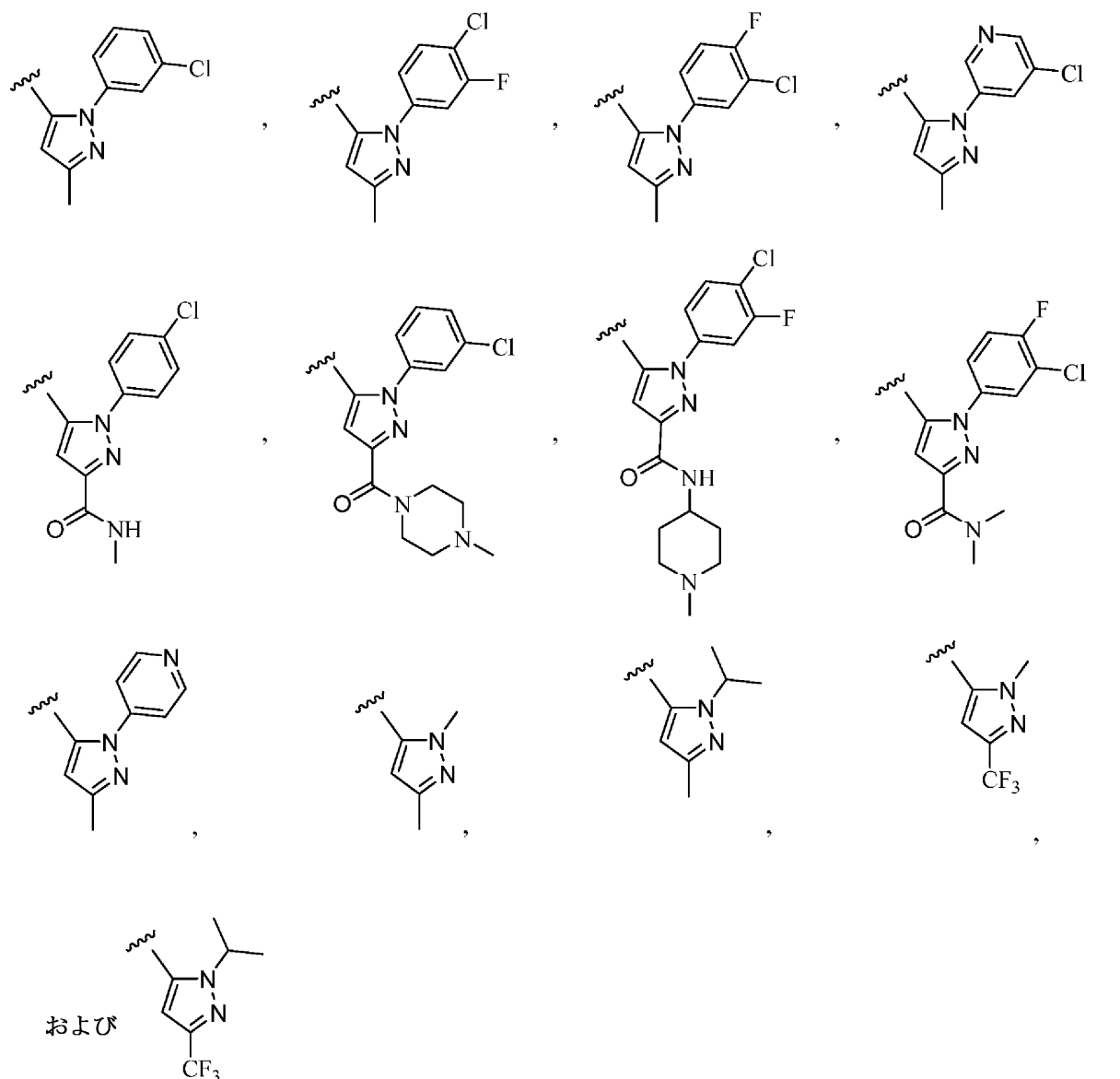
50

式芳香環系である。非限定的で例示的な6員ヘテロアリール基としてはピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、およびピリダジニルが挙げられる。

【0274】

本開示において、単独でまたは別の基の一部として使用される「置換されていてもよいヘテロアリール」という用語は、上記定義のヘテロアリールが非置換であるか、または独立してハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリールオキシ、アラールキルオキシ、アルキルチオ、カルボキサミド、スルホンアミド、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロシクロ、アルコキシアルキル、(アミノ)アルキル、(カルボキサミド)アルキル、メルカプトアルキル、もしくは(ヘテロシクロ)アルキルより選択される1~4個の置換基、例えば1個または2個の置換基で置換されていることを意味する。一態様では、置換されていてもよいヘテロアリールは1個の置換基を有する。任意の利用可能な炭素原子または窒素原子は置換されていてもよい。非限定的で例示的な置換されていてもよい5員ヘテロアリール基としては以下：

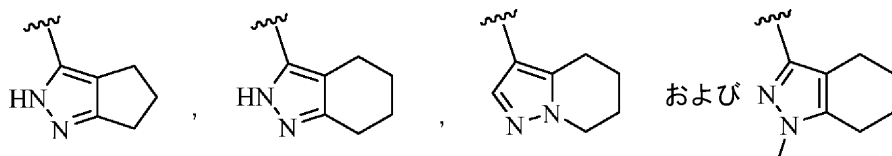




が挙げられるがそれに限定されない。

【0275】

置換されていてもよいヘテロアリールという用語もやはり、置換されていてもよい縮合シクロアルキル環を有する基、および置換されていてもよい縮合ヘテロシクロ環を有する基を含むように意図されている。非限定的な例としては以下：



が挙げられる。

【0276】

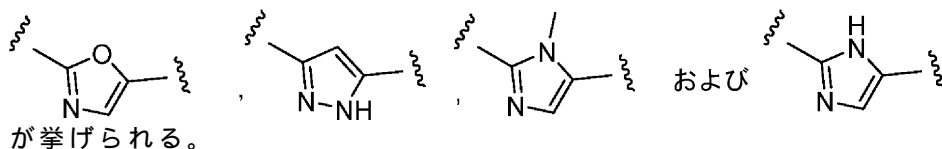
本開示において、単独でまたは別の基の一部として使用される「ヘテロアリーレニル」という用語は、置換されていてもよいヘテロアリール基の二価の形態を意味する。一態様では、ヘテロアリーレニルは、5員のヘテロアリーレニルである。5員のヘテロアリーレニルの非限定的な例としては以下：

10

20

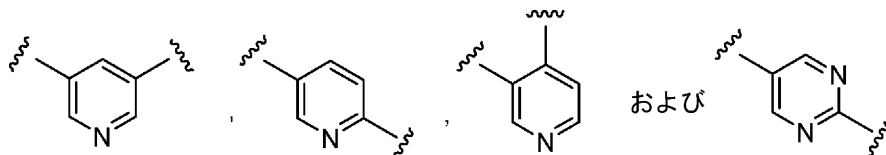
30

40



【 0 2 7 7 】

一態様では、ヘテロアリーレニルは、6員のヘテロアリーレニルである。6員のヘテロアリーレニルの非限定的な例としては以下：



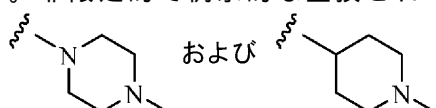
が挙げられる。

【 0 2 7 8 】

本開示において、単独でまたは別の基の一部として使用される「複素環」または「ヘテロシクロ」という用語は、1個の環の少なくとも1個の炭素原子がヘテロ原子で置き換えられた、3～14の環員を有する1個、2個、または3個の環を含む、飽和および部分不飽和(例えば1個または2個の二重結合を含む)環状基(すなわち3～14員ヘテロシクロ)を意味する。各ヘテロ原子は独立して、酸素原子、スルホキシドおよびスルホンを含む硫黄原子、ならびに/または窒素原子からなる群より選択され、これらは酸化または四級化されていてもよい。「ヘテロシクロ」という用語は、 $-CH_2-$ 環が $-C(=O)-$ で置き換えられた基、例えば、2-イミダゾリジノンなどの環状ウレイド基、ならびに $-$ ラクタム、 $-$ ラクタム、 $-$ ラクタム、 $-$ ラクタム、およびピペラジン-2-オンなどの環状アミド基を含むように意図されている。また、「ヘテロシクロ」という用語は、置換されていてもよい縮合アリール基を有する基、例えばインドリニル、クロマン-4-イルを含むように意図されている。一態様では、ヘテロシクロ基は、1個の環と1個または2個の酸素原子および/または窒素原子とを含む5員または6員環状基より選択される。ヘテロシクロは、任意の利用可能な炭素原子または窒素原子を通じて分子の残りに結合していてもよい。非限定的で例示的なヘテロシクロ基としてはジオキサニル、テトラヒドロピラニル、2-オキソピロリジン-3-イル、ピペラジン-2-オン、ピペラジン-2,6-ジオン、2-イミダゾリジノン、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピロリジニル、およびインドリニルが挙げられる。

【 0 2 7 9 】

本開示において、単独でまたは別の基の一部として本明細書において使用される「置換されていてもよいヘテロシクロ」という用語は、上記定義のヘテロシクロが非置換であるか、または独立してハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリーロキシ、アラールキシ、アルキルチオ、カルボキサミド、スルホンアミド、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、 $CF_3C(=O)-$ 、アリールカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロシクロ、アルコキシアルキル、(アミノ)アルキル、(カルボキサミド)アルキル、メルカプトアルキル、もしくは(ヘテロシクロ)アルキルより選択される1～4個の置換基で置換されていることを意味する。置換は、任意の利用可能な炭素原子もしくは窒素原子またはその両方の上で生じ得る。非限定的で例示的な置換されていてもよいヘテロシクロ基としては以下：



10

20

30

40

50

が挙げられる。

【0280】

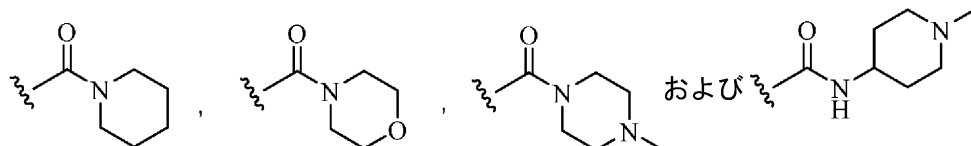
本開示において、単独または別の基の一部として使用される「アミノ」という用語は、 $-NR^{10a}R^{10b}$ を意味し、式中、 R^{10a} および R^{10b} はそれぞれ独立して水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクロ、または置換されていてもよいヘテロアリールであり、あるいは、 R^{10a} および R^{10b} は一緒になって、置換されていてもよい3～8員ヘテロシクロを形成する。非限定的で例示的なアミノ基としては $-NH_2$ および $-N(H)(CH_3)$ が挙げられる。

【0281】

本開示において、単独または別の基の一部として使用される「(アミノ)アルキル」という用語は、アミノ基で置換されたアルキル基を意味する。非限定的で例示的なアミノアルキル基としては $-CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2N(H)CH_3$ 、 $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、および $-CH_2N(H)$ シクロプロピルが挙げられる。

【0282】

本開示において、単独または別の基の一部として使用される「カルボキサミド」という用語は、式 $-C(=O)NR^{9a}R^{9b}$ の基を意味し、式中、 R^{9a} および R^{9b} はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、ヒドロキシアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクロ、または置換されていてもよいヘテロアリールであり、あるいは、 R^{9a} および R^{9b} は、それらが結合している窒素と一緒に、置換されていてもよい3～8員ヘテロシクロ基を形成する。一態様では、 R^{9a} および R^{9b} はそれぞれ独立して水素または置換されていてもよいアルキルである。一態様では、 R^{9a} および R^{9b} は、それらが結合している窒素と一緒に、置換されていてもよい3～8員ヘテロシクロ基を形成する。非限定的で例示的なカルボキサミド基としては $-CONH_2$ 、 $-CON(H)CH_3$ 、 $-CON(CH_3)_2$ 、 $-CON(H)Ph$ 、



が挙げられるがそれに限定されない。

【0283】

本開示において、単独または別の基の一部として使用される「スルホンアミド」という用語は、式 $-SO_2NR^{8a}R^{8b}$ の基を意味し、式中、 R^{8a} および R^{8b} はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、または置換されていてもよいアリールであり、あるいは、 R^{8a} および R^{8b} は、それらが結合している窒素と一緒に、置換されていてもよい3～8員ヘテロシクロ基を形成する。非限定的で例示的なスルホンアミド基としては $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2N(H)CH_3$ 、および $-SO_2N(H)Ph$ が挙げられる。

【0284】

本開示において、単独または別の基の一部として使用される「アルキルカルボニル」という用語は、アルキル基で置換されたカルボニル基、すなわち $-C(=O)-$ を意味する。非限定的で例示的なアルキルカルボニル基としては $-COCH_3$ がある。

【0285】

本開示において、単独または別の基の一部として使用される「アリールカルボニル」という用語は、置換されていてもよいアリール基で置換されたカルボニル基、すなわち $-C(=O)-$ を意味する。非限定的で例示的なアリールカルボニル基としては $-COPh$ がある。

【0286】

本開示において、単独または別の基の一部として使用される「アルコキシカルボニル」という用語は、アルコキシ基で置換されたカルボニル基、すなわち $-C(=O)-$ を意味する。非限定的で例示的なアルコキシカルボニル基としては $-C(=O)OMe$ 、 $-C(=O)OEt$ 、および-

C(=O)OtBuが挙げられる。

【0287】

本開示において、単独または別の基の一部として使用される「アルキルスルホニル」という用語は、上記の置換されていてもよいアルキル基のいずれかで置換されたスルホニル基、すなわち-SO₂-を意味する。非限定的で例示的なアルキルスルホニル基としては-SO₂CH₃がある。

【0288】

本開示において、単独または別の基の一部として使用される「アリールスルホニル」という用語は、上記の置換されていてもよいアリール基のいずれかで置換されたスルホニル基、すなわち-SO₂-を意味する。非限定的で例示的なアリールスルホニル基としては-SO₂Phがある。

10

【0289】

本開示において、単独または別の基の一部として使用される「メルカプトアルキル」という用語は、-SH基で置換された上記アルキル基のいずれかを意味する。

【0290】

本開示において、単独または別の基の一部として使用される「カルボキシ」という用語は式-COOHの基を意味する。

【0291】

本開示において、単独または別の基の一部として使用される「カルボキシアルキル」という用語は、-COOHで置換された上記アルキル基のいずれかを意味する。非限定的で例示的なカルボキシアルキル基としては-CH₂CO₂Hがある。

20

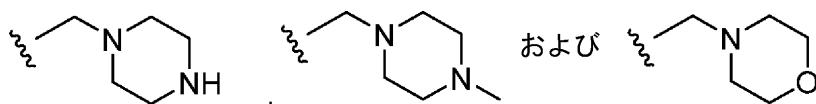
【0292】

本開示において、単独または別の基の一部として使用される「アラルキル」または「アリールアルキル」という用語は、1個、2個、または3個の置換されていてもよいアリール基で置換されたアルキル基を意味する。一態様では、置換されていてもよいアラルキル基は、1個の置換されていてもよいアリール基で置換されたC₁~4アルキルである。一態様では、置換されていてもよいアラルキル基は、1個の置換されていてもよいアリール基で置換されたC₁またはC₂アルキルである。一態様では、置換されていてもよいアラルキル基は、1個の置換されていてもよいフェニル基で置換されたC₁またはC₂アルキルである。非限定的で例示的な置換されていてもよいアラルキル基としてはベンジル、フェネチル、-CHPh₂、-CH₂(4-F-Ph)、-CH₂(4-Me-Ph)、-CH₂(4-CF₃-Ph)、および-CH(4-F-Ph)₂が挙げられる。

30

【0293】

本開示において、単独または別の基の一部として使用される「(ヘテロシクロ)アルキル」という用語は、置換されていてもよいヘテロシクロ基で置換されたアルキル基を意味する。一態様では、(ヘテロシクロ)アルキルは、1個の置換されていてもよいヘテロシクロ基で置換されたC₁~4アルキルである。非限定的で例示的な(ヘテロシクロ)アルキル基としては以下：



40

が挙げられる。

【0294】

本開示は、異なる原子質量または質量数を有する原子で置き換えられた1つまたは複数の原子を有することによって同位体標識された、すなわち放射性標識されたあらゆる開示の化合物を包含する。開示の化合物に組み込まれ得る同位体の例は、水素、炭素、窒素、硫黄、酸素、フッ素、および塩素の同位体、例えば²H(すなわち重水素(D))、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³⁵S、¹⁸F、および³⁶Cl、例えば²H、³H、および¹³Cを含む。1つの態様では、開示の化合物内のある位置における原子の一部が置き換えられる

50

、すなわち開示の化合物はある位置においては異なる原子質量または質量数を有する原子で置換されている。1つの態様では、原子の少なくとも約1%が異なる原子質量または質量数を有する原子で置き換えられる。別の態様では、原子の少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、または少なくとも約100%が異なる原子質量または質量数を有する原子で置き換えられる。例えば、式IのBがB-1a、B-1b、B-1c、またはB-1dであり、かつR⁵が水素である場合、R⁵における水素は重水素で完全にまたは部分的に置き換えられてもよく、例えばR⁵での水素原子の少なくとも約1%、少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、または少なくとも約95%が重水素原子である。同位体で標識された開示の化合物は当技術分野において公知の方法によって調製し得る。

【0295】

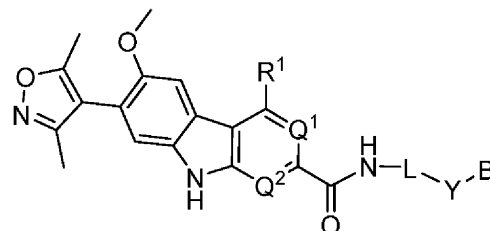
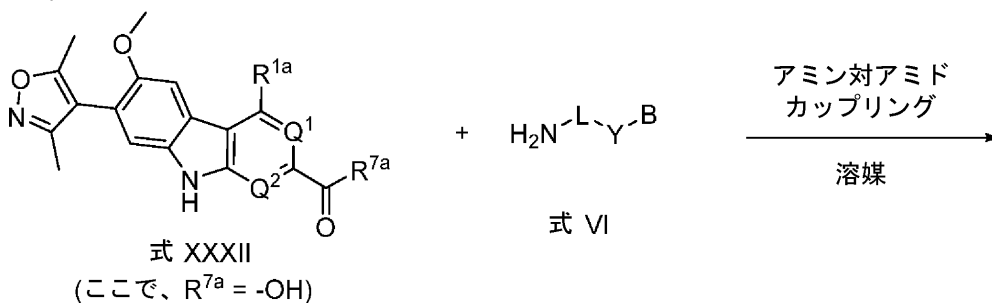
化合物の基本合成

開示の化合物は、本開示を鑑みて当業者に公知の方法を用いるか、または下の基本スキーム1に示す例示的方法によって調製される。必要であれば合成において好適な保護を採用し得る。Wuts, P. G. M.; Greene, T. W., "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 4th Ed., J. Wiley & Sons, NY, 2007を参照されたい。

【0296】

本開示のヘテロ二官能性タンパク質分解剤は、本開示を鑑みて当業者に公知の方法を用いるか、または下の基本スキーム1に示す例示的方法によって調製される。

基本スキーム1



式 XXXI
(ここで、X = -C(=O)N(H)-)

【0297】

基本スキーム1では、を、Xが-C(=O)N(H)-である式XXXIを有する化合物を得るために、R^{7a}が-OHである式XXXIIを有する化合物を、式VIを有する化合物と有機溶媒中で反応させる。式XXXIIを有する化合物は、US 2014/0256706およびUS 2015/0246923に記載のように調製してもよい。式VIを有する化合物は、当技術分野において公知の方法を用い

かつ/または下の実施例に示すように調製してもよい。好適なアミン対アミドカップリング試薬および条件、例えばHATU/塩基、HBTU/塩基、またはEDCI/HOBt/塩基は当技術分野において周知である。Montalbetti and Falque, Tetrahedron 61:10827-10852 (2005)を参照されたい。

【実施例】

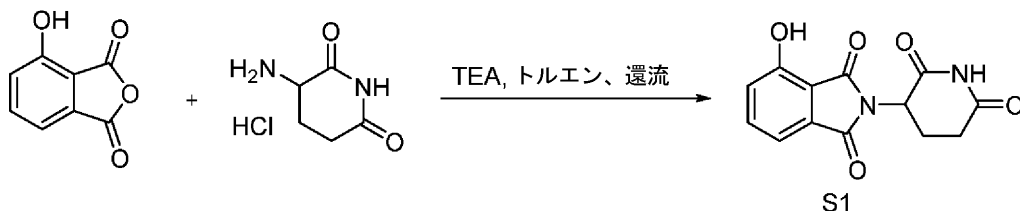
【0298】

実施例1

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

【0299】

工程1：S1の合成



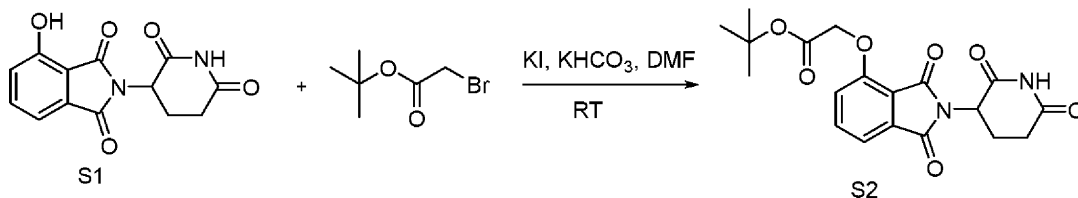
丸底フラスコにおいて3-ヒドロキシフタル酸無水物(1g、6.09mmol)および3-アミノペリジン-2,6-ジオン塩酸塩(1.0g、6.09mmol)を50mLのトルエン中で混合した。トリエチルアミン(0.93mL、6.7mmol)を加えた。得られた反応混合物をディーン・スターク・トラップ装置で12時間加熱還流した。周囲温度まで冷却した後、溶媒をほとんど蒸発させて粗生成物を得、これをDCM：EAでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して所望の生成物を淡黄色の固形物S1(1.5g、収率90%)として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d^6) δ (ppm)

11.16 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.65 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.07 (dd, $J = 12.8$ Hz, $J = 5.2$ Hz, 1H), 2.93-2.84 (m, 1H), 2.61-2.46 (m, 1H), 2.05-2.01 (m, 1H)

【0300】

工程1：S2の合成



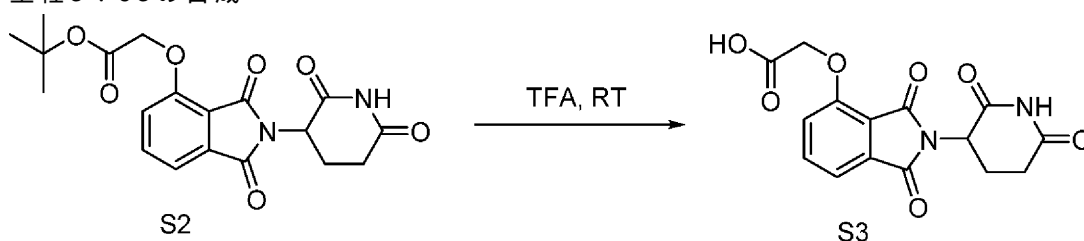
丸底フラスコにおいてS1(1.5g、5.5mmol)を10mLのDMFに溶解した。攪拌した溶液にKI(91mg、0.55mmol)およびKHCO₃(826mg、8.25mmol)を加えた。次いで、ブromo酢酸tert-ブチル(0.98mL、6.6mmol)を滴下した。得られた混合物を室温で12時間攪拌した。EtOAcおよび飽和ブラインとの通常の後処理後、合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させた。濾過および蒸発後、残渣をDCM：EAでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して所望の生成物S2を白色の固形物(1.7g、収率80%)として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d^6) δ (ppm) 11.13 (s, 1H), 7.80 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 12.8$ Hz, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 2.97-2.85 (m, 1H), 2.65-2.52 (m, 2H), 2.14-2.03 (m, 1H), 1.43 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d^6) δ (ppm) 173.2, 170.3, 167.5, 167.2, 165.6, 155.5, 137.2, 133.7, 120.4, 116.9, 116.3, 66.0, 60.2, 49.3, 31.4, 28.1, 22.5

10

【 0 3 0 1 】

工程3 : S3の合成



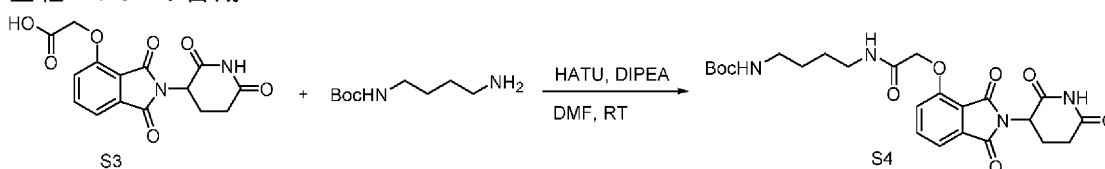
丸底フラスコにおいてS2(1.7g、4.4mmol)を8.0mLのTFAに溶解した。反応混合物を室温で2時間撹拌した。溶媒の蒸発後、さらなる精製をせずに残渣を以下の工程で用いた。ESI-MS $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ の計算値 = 333.07、測定値 : 333.17。

20

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d^6) δ (ppm) 13.16 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 7.80 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J = 12.8$ Hz, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.63-2.48 (m, 2H), 2.08-2.03 (m, 1H)

【 0 3 0 2 】

工程4 : S4の合成



30

丸底フラスコにおいてS3(99.7mg、0.3mmol)を2mLの無水DMFに溶解した。N-Boc-1,4-ブタンジアミン(68mg、0.36mmol)、HATU(137mg、0.36mmol)およびDIPEA(157 μL 、0.9mmol)を順次加えた。反応混合物を室温で2時間撹拌し、次いでHPLCによって精製して所望の化合物S4を淡黄色の固形物(128mg、収率85%)として得た。

40

【 0 3 0 3 】

工程5 : S5の合成



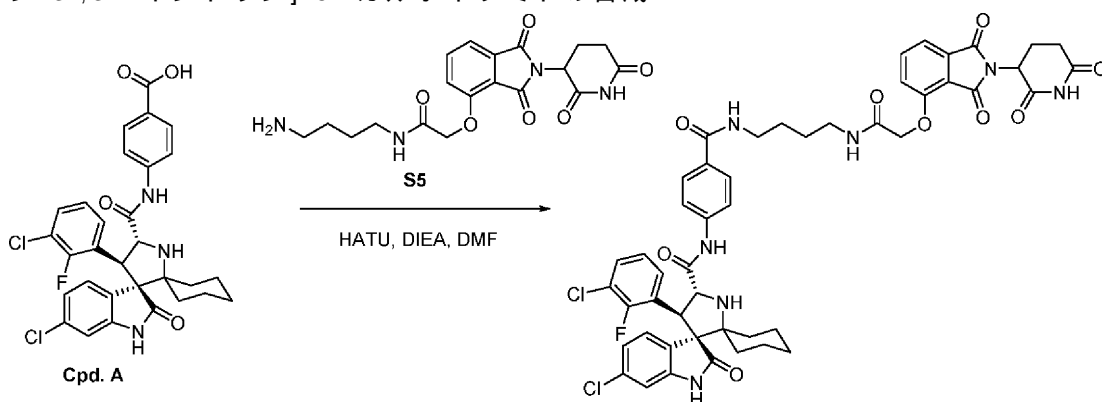
丸底フラスコにおいてS4(15.1mg、0.03mmol)をDCMおよびTFA(2 : 1)3mLに溶解し

50

た。1時間撹拌した後、溶媒を蒸発させて、粗生成物S5を得、これをさらなる精製をせず
に次の工程で用いた。ESI-MS $C_{19}H_{23}N_4O_6$ $[M+H]^+$ の計算値 = 403.16、測定値：40
3.17。

【0304】

工程6：(3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((4-(2-((2-
2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)オキシ)アセトア
ミド)ブチル)カルバモイル)フェニル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジ
ン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミドの合成



HATU(13.3mg、0.035mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.026mL、0.1
5mmol)を0.5mLのDMF中の化合物A(20mg、0.029mmol)の溶液に加え撹拌した。10
分後、S5(0.35mL、DMSO中0.1M)を反応物に加えた。30分後、溶媒を除去し、粗物質
を3：1のメタノール/水に溶解し、トリフルオロ酢酸で酸性化し、逆相分取HPLCによって
精製した。精製した画分を合わせ、真空中で濃縮し、H₂Oに再溶解し、凍らせかつ凍結乾
燥して化合物A(TFA塩)を白色の粉末として得た。

LC-MS(ESI) m/z $(M+H)^+$ ：966.28、5.13分；計算値：966.28；純度98%超。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.80 – 7.68 (m, 4H), 7.62 – 7.56 (m, 2H), 7.54 (dd, J = 8.3,
2.5 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.43 – 7.32 (m, 2H), 7.18 (t, J = 8.1 Hz, 1H),
7.11 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.08
(dd, J = 12.6, 5.2 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.36 (dd, J = 4.6, 3.0
Hz, 4H), 2.92 – 2.64 (m, 4H), 2.25 – 2.13 (m, 1H), 2.13 – 2.04 (m, 1H), 2.04 – 1.84 (m,
3H), 1.78 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 1.72 – 1.48 (m, 5H), 1.31 – 1.16 (m, 2H)

【0305】

実施例2

N-(3-(2-(2-(3-アミノプロポキシ)エトキシ)エトキシ)プロピル)-2-((2-(2,6-ジオキソピ
ペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)オキシ)アセトアミドの合成

【0306】

工程1：S7の合成

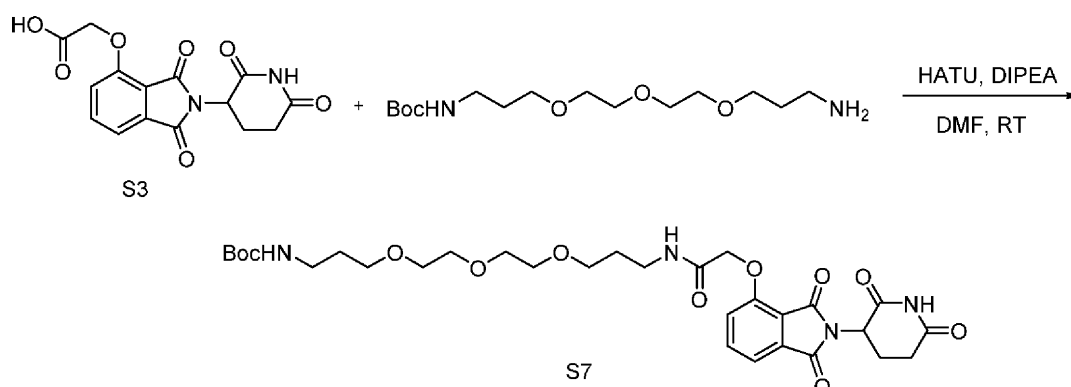
10

20

30

40

50



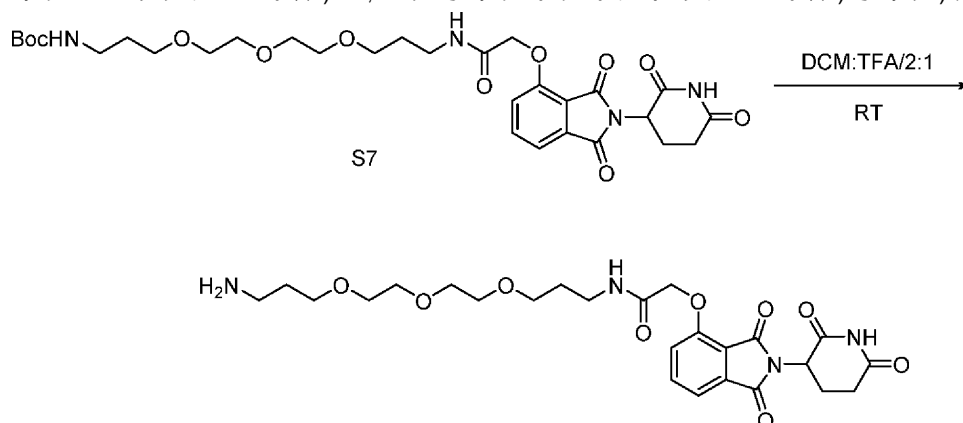
10

丸底フラスコにおいてS3(99.7mg、0.3mmol)を2mLの無水DMFに溶解した。(3-(2-(2-(3-アミノプロポキシ)エトキシ)エトキシ)プロピル)カルバミン酸tert-ブチル(68mg、0.36mmol)、HATU(137mg、0.36mmol)およびDIPEA(157 μ L、0.9mmol)を順次加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、次いでHPLCによって精製して所望の化合物S7を淡黄色の固形物(128mg、収率85%)として得た。

【0307】

工程2：N-(3-(2-(2-(3-アミノプロポキシ)エトキシ)エトキシ)プロピル)-2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)オキシ)アセトアミドの合成

20



30

丸底フラスコにおいてS7(15mg)をDCMおよびTFA(2:1)3mLに溶解した。1時間攪拌した後、溶媒を蒸発させて、粗生成物N-(3-(2-(2-(3-アミノプロポキシ)エトキシ)エトキシ)プロピル)-2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)オキシ)アセトアミドを得た。ESI-MS $C_{25}H_{35}N_4O_9$ $[M+H]^+$ の計算値 = 535.24、測定値：535.14。

【0308】

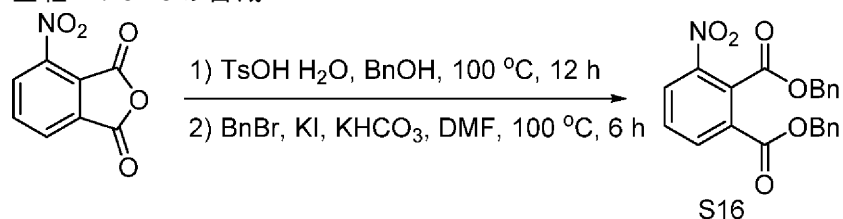
実施例3

N-(3-(2-(2-(3-アミノプロポキシ)エトキシ)エトキシ)プロピル)-2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)アセトアミドの合成

40

【0309】

工程1：S16の合成



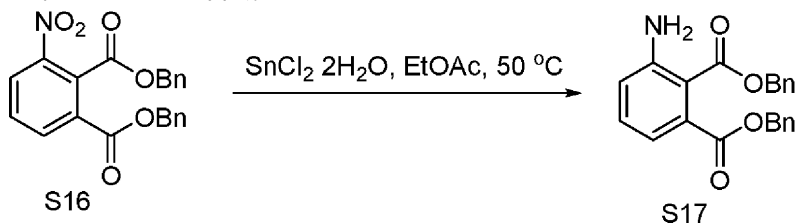
丸底フラスコにおいて3-ニトロフタル酸無水物(5.79g、30mmol)およびp-トルエンスル

50

ホン酸一水和物(571mg、3mmol)を20mLのベンジルアルコール中で混合した。混合物を100℃まで加熱し一晩撹拌した。室温まで冷却した後、臭化ベンジル(7.1mL、45mmol)、KI(498mg、3mmol)、KHCO₃(9.0g、90mmol)およびDMF(25mL)を加えた。混合物を100℃まで6時間加熱した。反応物を室温まで冷却した後、溶媒をできるだけ多く蒸発させ、多量の水に注いだ。溶液を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。濾過および蒸発後、粗残渣をヘキサン/酢酸エチルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製してS16を淡黄色の固形物(9.4g、収率80%)として得た。

【0310】

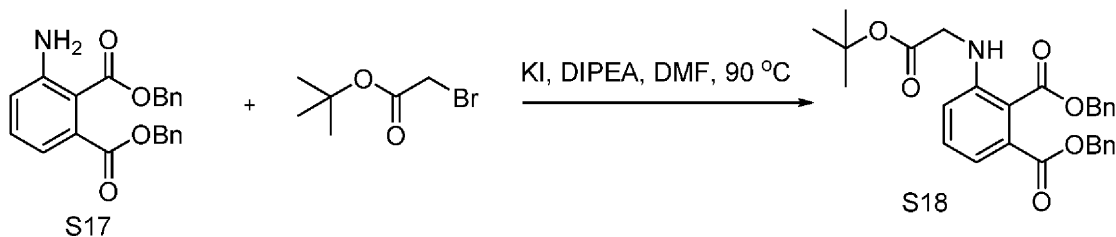
工程2：S17の合成



丸底フラスコにおいて化合物S16(9.4g、24mmol)を100mLの酢酸エチルに溶解した。次いで塩化錫(II)無水物(11.3g、50mmol)を反応混合物に少しずつ加えた。得られた反応混合物を50℃まで加熱し一晩撹拌した。NaOHとNaHCO₃との水溶液を反応混合物に加えて反応を停止した。反応混合物をセライトに通して濾過し酢酸エチルで洗浄した。濾液を酢酸エチルおよびブラインで抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させた。濾過および蒸発後、粗残渣をヘキサン/酢酸エチルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して化合物S17を淡黄色の固形物(7.8g、収率90%)として得た。

【0311】

工程3：S18の合成



丸底フラスコにおいて化合物S17(2.0g、5.54mmol)およびKI(100mg、0.56mmol)を10mLの無水DMFに加えた。プロモ酢酸tert-ブチル(2.4mL、16.6mmol)およびDIPEA(4.8mL、27.7mmol)を反応混合物に加えた。反応混合物を90℃まで加熱し一晩撹拌した。室温まで冷却した後、溶媒をほとんど蒸発させ、残渣をヘキサン/酢酸エチルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して化合物S18を淡黄色の固形物(1.05g、収率40%)として得た。

【0312】

工程4：S19の合成

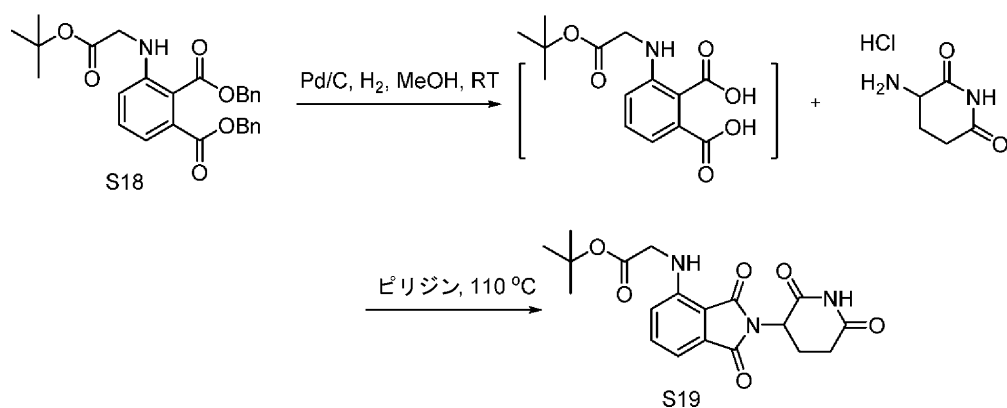
10

20

30

40

50



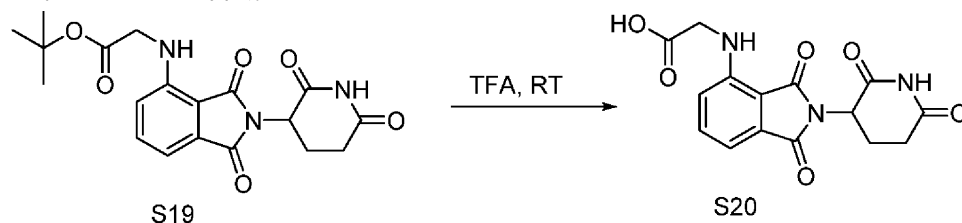
10

丸底フラスコにおいて化合物S18(1.0g、2.1mmol)を20mLのメタノールに溶解した。100mgのPd/C(10wt%)を加えた。反応混合物を室温にて1atmのH₂雰囲気下で撹拌した。出発物質がTLCで見えなくなったら、混合物をセライトに通して濾過しメタノールで洗浄した。溶媒の蒸発後、3-アミノピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩(380mg、2.31mmol)および20mLのピリジンを加えた。反応混合物を110 °Cまで加熱し一晩撹拌した。室温まで冷却した後、溶媒をできるだけ多く蒸発させ、残渣を水に注いだ。酢酸エチルで3回抽出後、合わせた有機層をブラインで洗浄し無水Na₂SO₄で乾燥させた。濾過および蒸発後、粗残渣をDCM/酢酸エチルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して化合物S19を黄色の固形物(325mg、収率40%)として得た。

20

【 0 3 1 3 】

工程5：S20の合成



30

丸底フラスコにおいてS19(1.7g)を8.0mLのTFAに溶解した。反応混合物を室温で2時間撹拌した。溶媒の蒸発後、さらなる精製をせずに残渣を以下の工程で用いた。

¹H NMR

(400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ (ppm) 12.91 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 7.59 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 6.80 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.86 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J* = 13.2 Hz, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.12 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.94-2.85 (m, 1H), 2.63-2.49 (m, 2H), 2.09-2.07 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*⁶) δ (ppm) 173.3, 171.9, 170.5, 169.3, 167.8, 146.3, 136.6, 132.5, 118.2, 111.5, 110.1, 60.2, 49.1, 31.5, 22.6

40

【 0 3 1 4 】

工程6：S21の合成

50

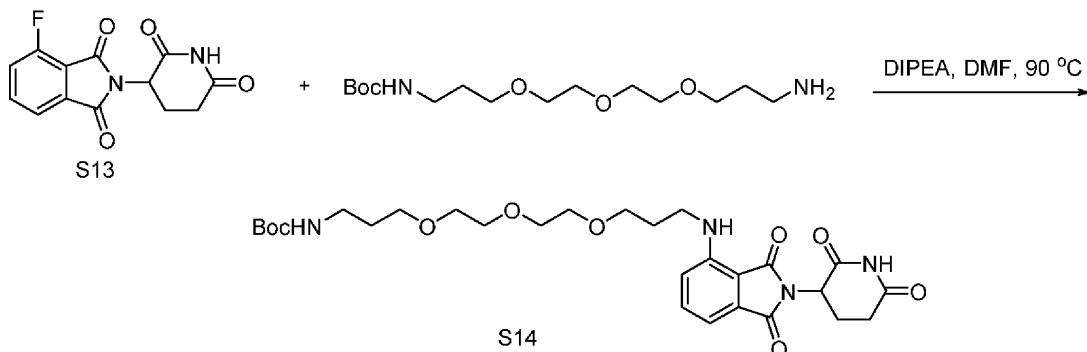
ESI-MS $C_{13}H_{10}FN_2O_4$ $[M+H]^+$ の計算値 = 277.06、測定値 : 277.02。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d^6) δ

(ppm) 11.15 (s, 1H), 7.98-7.93 (m, 1H), 7.80-7.72 (m, 2H), 5.17 (dd, $J = 13.2$ Hz, $J = 5.2$ Hz, 1H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.64-2.47 (m, 2H), 2.10-2.06 (m, 1H)

【 0 3 1 8 】

工程2 : S14の合成

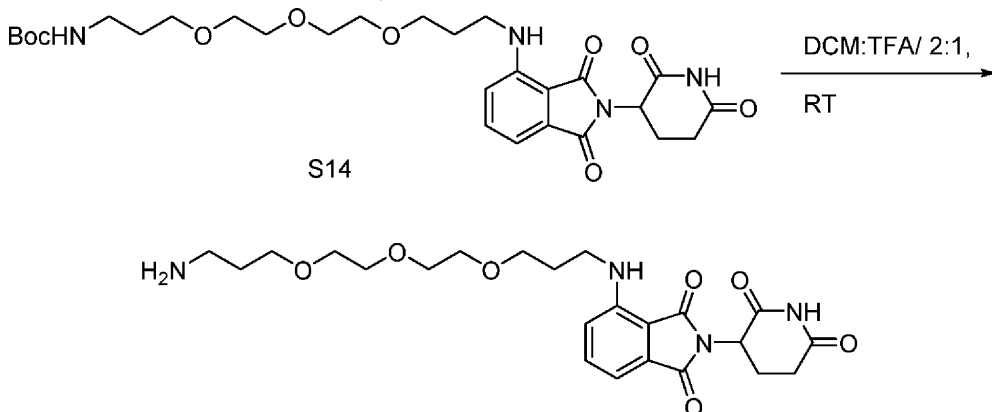


丸底フラスコにおいてS13(276mg、1.0mmol)を3.0mLの無水DMFに溶解した。アミン(320mg、1.0mmol)およびDIPEA(259mg、2.0mmol)を加えた。反応混合物を90 で12時間撹拌した。混合物を室温まで冷却し、水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。濾過および蒸発後、粗残渣を $H_2O/MeCN$ でのHPLCによって精製して化合物S14を無色の油状物(172mg、収率30%)として得た。ESI-MS $C_{28}H_{41}N_4O_9$ $[M+H]^+$ の計算値 = 577.2 ; 測定値 : 577.3。

20

【 0 3 1 9 】

工程3 : 4-((3-(2-(2-(3-アミノプロポキシ)エトキシ)エトキシ)プロピル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオンの合成



丸底フラスコにおいてS14(15mg)をDCMおよびTFA(2 : 1)3mLに溶解した。1時間撹拌した後、溶媒を蒸発させて、粗生成物4-((3-(2-(2-(3-アミノプロポキシ)エトキシ)エトキシ)プロピル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオンを得た。

40

【 0 3 2 0 】

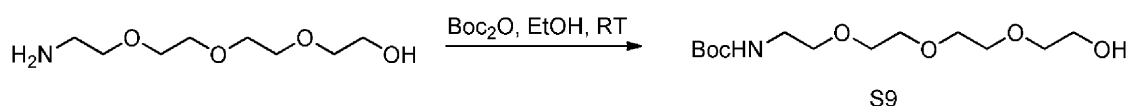
実施例5

4-(2-(2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオンの合成

【 0 3 2 1 】

工程1 : S9の合成

50



丸底フラスコにおいて2-(2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エトキシ)エタノール(2.9g、15mmol)を10mLのエタノールに希釈した。二炭酸ジ-tert-ブチル(3.6g、16.5mmol)を10mLのエタノールに溶解し、溶液を10分以内に滴下した。得られた反応混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒の蒸発後、残渣をDCM/MeOHでのカラムクロマトグラフィーによって精製してS9を無色の油状物(3.69g、収率80%)として得た。

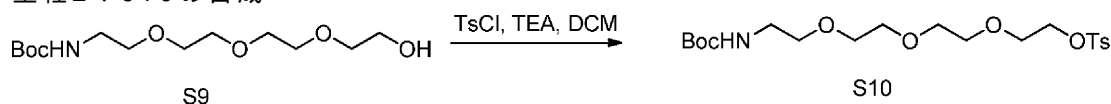
^1H NMR (400 MHz,

CDCl_3) δ (ppm) 5.49 (s, 1H), 3.46-3.25 (m, 14H), 3.02 (s, 2H), 1.18 (s, 9H);

ESI-MS $\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{NNaO}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ の計算値 = 316.17、測定値 : 316.18。

【 0 3 2 2 】

工程2 : S10の合成



丸底フラスコにおいてS9(3.69g、12mmol)を100mLのDCMに溶解した。0℃まで冷却した後、塩化4-トルエンスルホニル(2.75g、14.4mmol)およびトリエチルアミン(2.51mL、18mmol)を順次加えた。得られた反応混合物を0℃で30分間、次いで室温で2時間攪拌した。DCMおよび飽和 NaHCO_3 との後処理後、合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。濾過および蒸発後、粗残渣をヘキサン：酢酸エチルでのカラムクロマトグラフィーによって精製してS10を無色の油状物(4.98g、収率90%)として得た。

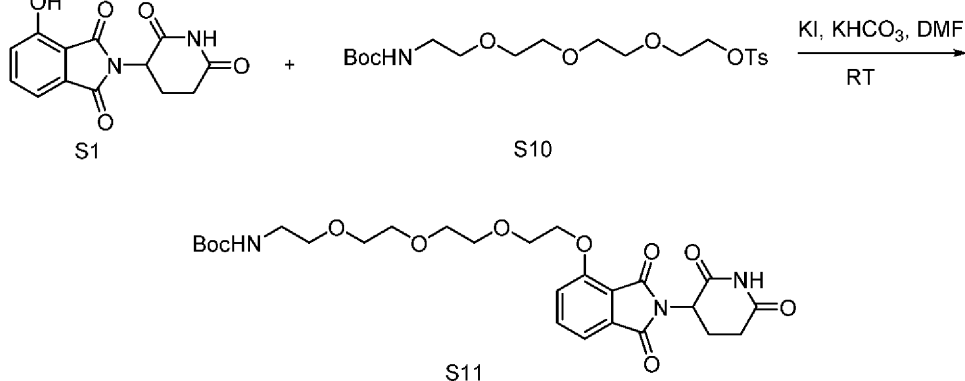
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.4$ Hz,

2H), 4.12 (m, 2H), 3.67-3.47 (m, 12H), 3.25-3.23 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.39 (s, 9H);

ESI-MS $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{NNaO}_8\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ の計算値 = 470.18、測定値 : 470.20。

【 0 3 2 3 】

工程3 : S11の合成

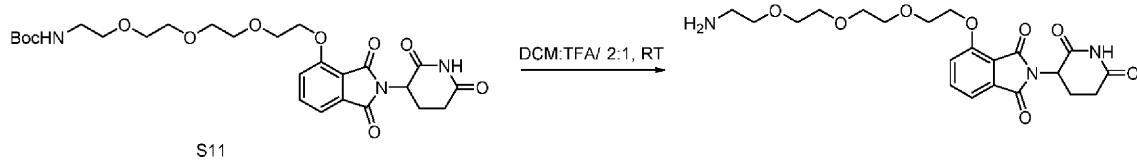


丸底フラスコにおいてS1(274mg、1.0mmol)およびS10(492mg、1.1mmol)を5.0mLの無水DMF中で混合した。KI(17mg、0.1mmol)および KHCO_3 (150mg、1.5mmol)を順次加えた。反応混合物を室温で12時間攪拌した。ほとんどの溶媒の蒸発後、DCM/MeOHでのカラムクロマトグラフィーによって残渣を精製してS11を無色の油状物(453mg、収率82%)として得た。ESI-MS $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ の計算値 = 572.22、測定値

: 572.13。

【 0 3 2 4 】

工程4：4-(2-(2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオンの合成



丸底フラスコにおいてS11(15mg)をDCMおよびTFA(2：1)3mLに溶解した。1時間攪拌した後、溶媒を蒸発させて、粗生成物4-(2-(2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオンを得た。ESI-MS $C_{21}H_{28}N_3O_8$ $[M+Na]^+$ の計算値 = 450.19、測定値：450.20。

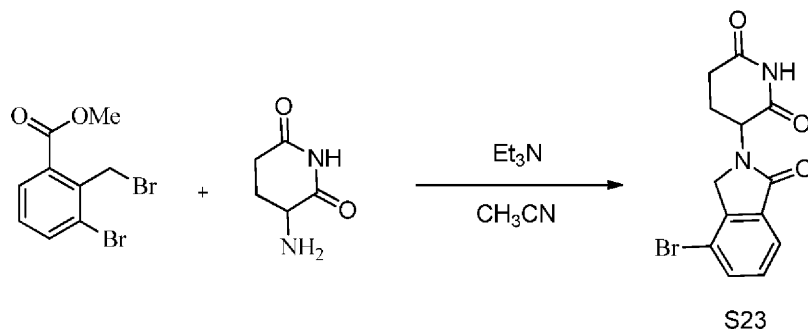
【 0 3 2 5 】

実施例6

3-(4-(5-アミノペンチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンの合成

【 0 3 2 6 】

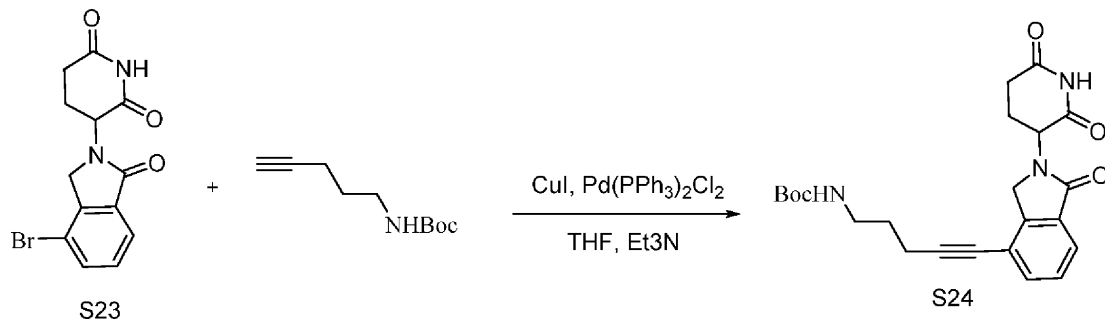
工程1：S23の合成



丸底フラスコにおいて3-ブromo-2-(ブromoメチル)安息香酸メチル(50mg)および Et_3N (60mg)を CH_3CN (5mL)中の3-アミノピペリジン-2,6-ジオン(30mg)の溶液に加えた。混合物を10時間60℃で攪拌し、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製してS23を30mg得た。ESI-MS $C_{13}H_{12}BrN_2O_3$ $[M+H]^+$ の計算値 = 323.0；測定値：323.2。

【 0 3 2 7 】

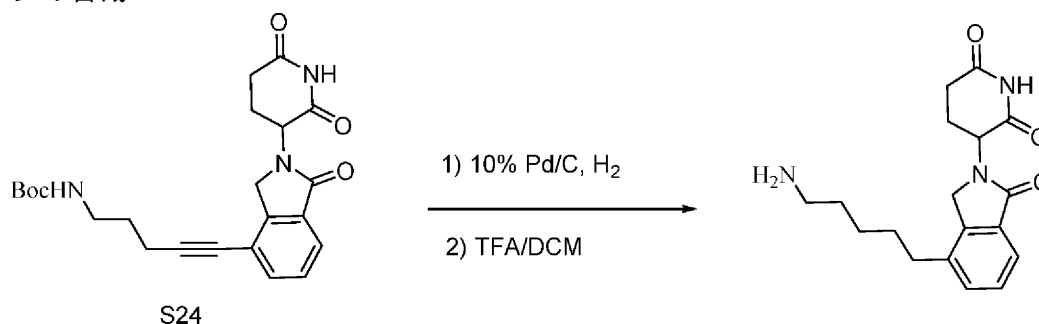
工程2：S24の合成



丸底フラスコにおいてS23(50mg)およびペンタ-4-イン-1-イルカルバミン酸tert-ブチル(50mg)をTHF(5mL)および Et_3N (2mL)中のCuI(6.3mg)と $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (11mg)との溶液に加えた。混合物を10時間70℃にてAr下で攪拌し、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって直接精製してS24を20mg得た。ESI-MS $C_{23}H_{28}N_3O_5$ $[M+H]^+$ の計算値 = 426.2；測定値：426.4。

【 0 3 2 8 】

工程3：3-(4-(5-アミノペンチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンの合成



10

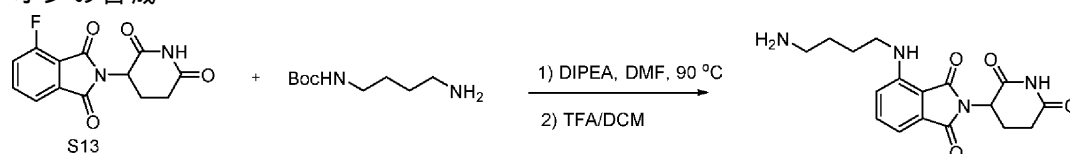
S24(30mg)をMeOH(10mL)に溶解した。5mgの10%Pd/Cを加えた。反応混合物を2回脱気し、各回とも真空を水素と置き換え、次いで室温にてH₂下で一晩撹拌した。混合物を濾過しロータリーエバポレーターで濃縮して粗物質を得、これをDCMおよびTFA(2:1)3mLに溶解した。1時間撹拌した後、溶媒を蒸発させて、粗生成物3-(4-(5-アミノペンチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンを得た。ESI-MS C₁₈H₂₄N₃O₃ [M+H]⁺の計算値=330.1;測定値:330.4。

【0329】

実施例7

20

4-((4-アミノブチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオンの合成



【0330】

丸底フラスコにおいてS13(276mg、1.0mmol)を3.0mLの無水DMFに溶解した。(4-アミノブチル)カルバミン酸tert-ブチル(320mg)およびDIPEA(259mg、2.0mmol)を加えた。反応混合物を90℃で12時間撹拌した。混合物を室温まで冷却し、水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。濾過および蒸発後、粗残渣をDCMおよびTFA(2:1)3mLに溶解した。1時間撹拌した後、溶媒を蒸発させて粗物質を得、H₂O/MeCNでのHPLCによってこれを精製して4-((4-アミノブチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオンを無色の油状物(100mg)として得た。ESI-MS C₁₇H₂₁N₄O₄ [M+H]⁺の計算値=345.1;測定値:345.4。

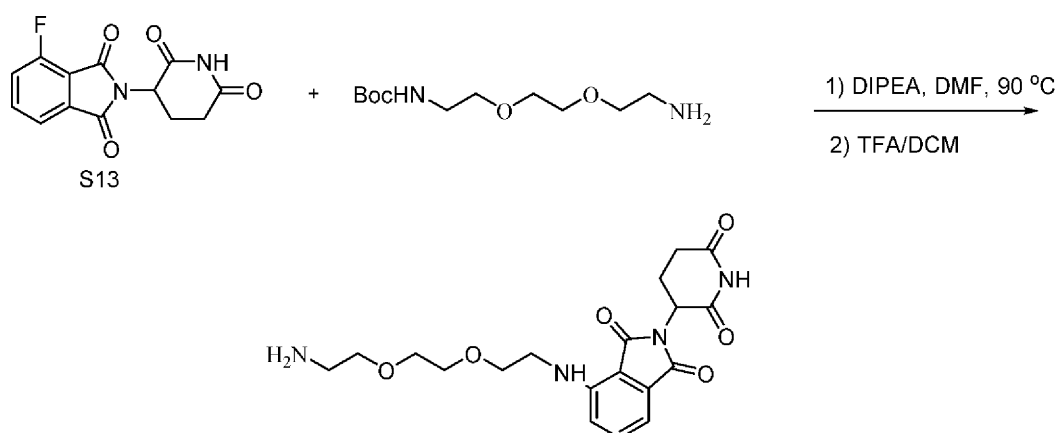
30

【0331】

実施例8

40

4-((2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオンの合成



10

丸底フラスコにおいてS13(276mg、1.0mmol)を3.0mLの無水DMFに溶解した。(2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エチル)カルバミン酸tert-ブチル(320mg)およびDIPEA(259mg、2.0mmol)を加えた。反応混合物を90 で12時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。濾過および蒸発後、粗残渣をDCMおよびTFA(2 : 1)3mLに溶解した。1時間攪拌した後、溶媒を蒸発させて粗物質を得、H₂O/MeCNでのHPLCによってこれを精製して4-((2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオンを無色の油状物(130mg)として得た。ESI-MS C₁₉H₂₅N₄O₆[M+H]⁺の計算値 = 405.1 ; 測定値 : 405.4。

20

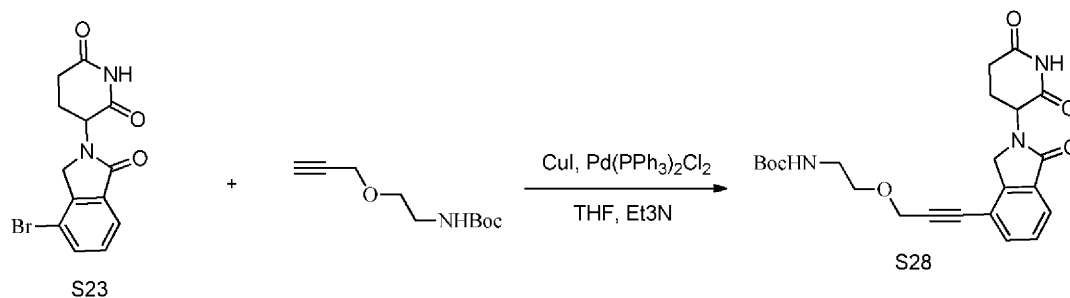
【 0 3 3 2 】

実施例9

3-(4-(3-(2-アミノエトキシ)プロピル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンの合成

【 0 3 3 3 】

工程1 : S28の合成



30

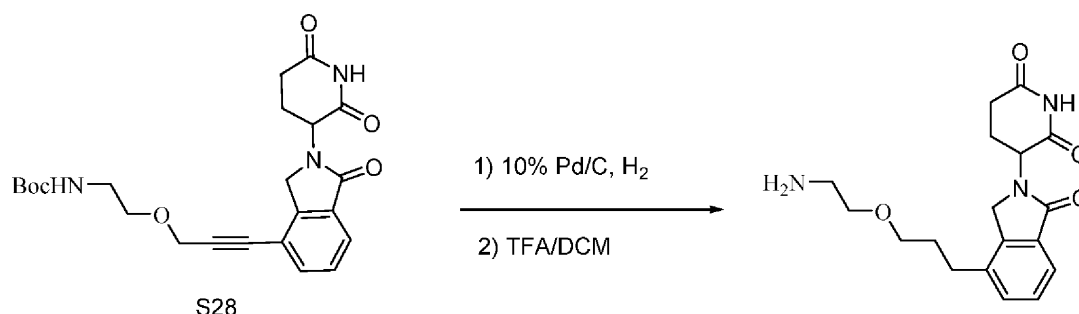
丸底フラスコにおいてS23(50mg)および(2-(プロパ-2-イン-1-イルオキシ)エチル)カルバミン酸tert-ブチル(60mg)をTHF(5mL)およびEt₃N(2mL)中のCuI(6.3mg)とPd(PPh₃)₂Cl₂(11mg)との溶液に加えた。混合物を10時間70 にてAr下で攪拌し、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって直接精製して22mgのS28を得た。ESI-MS C₂₃H₂₈N₃O₆[M+H]⁺の計算値 = 442.1 ; 測定値 : 442.3。

40

【 0 3 3 4 】

工程2 : 3-(4-(3-(2-アミノエトキシ)プロピル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンの合成

50



S28(30mg)をMeOH(10mL)に溶解した。5mgの10%Pd/Cを加えた。反応混合物を2回脱気し、各回とも真空を水素と置き換え、次いで室温にてH₂下で一晩撹拌した。混合物を濾過し、ロータリーエバポレーターで濃縮して粗物質を得、これをDCMおよびTFA(2:1)3mLに溶解した。1時間撹拌した後、溶媒を蒸発させて3-(4-(3-(2-アミノエトキシ)プロピル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンを得た。ESI-MS C₁₈H₂₄N₃O₄ [M+H]⁺の計算値 = 346.1; 測定値: 346.3。

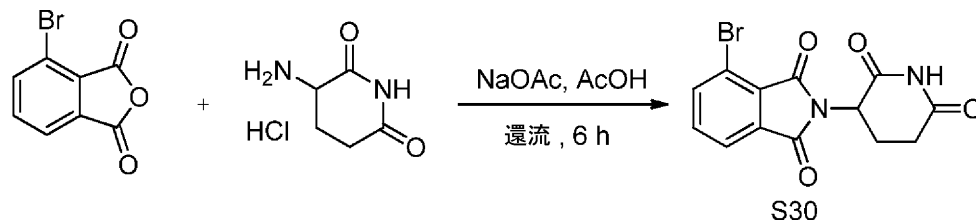
【0335】

実施例10

4-(5-アミノペンチル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオンの合成

【0336】

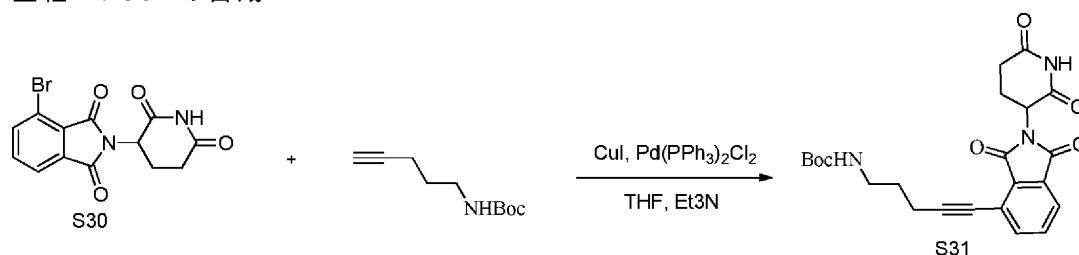
工程1: S30の合成



丸底フラスコにおいて3-ブロモフタル酸無水物(6.64g)、3-アミノピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩(6.58g、40mmol)および酢酸ナトリウム(3.94g、48mmol)を120mLの酢酸中で混合した。得られた反応混合物を140℃で12時間加熱還流させた。室温まで冷却した後、酢酸のほとんどを蒸発させ、残渣をDCM/MeOHでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製してS130を固形物(7g)として得た。ESI-MS C₁₃H₁₀BrN₂O₄ [M+H]⁺の計算値 = 336.9、測定値: 336.9。

【0337】

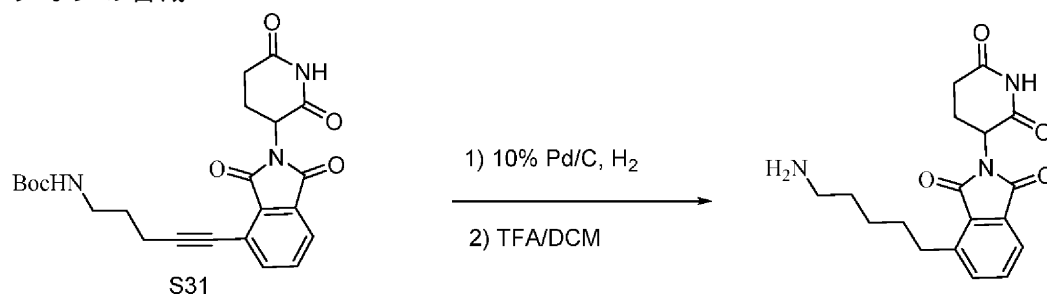
工程2: S31の合成



丸底フラスコにおいてS30(50mg)およびペンタ-4-イン-1-イルカルバミン酸tert-ブチル(50mg)をTHF(5mL)およびEt₃N(2mL)中のCuI(6.3mg)とPd(PPh₃)₂Cl₂(11mg)との溶液に加えた。混合物を10時間70℃にてAr下で撹拌し、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって直接精製して14mgのS31を得た。ESI-MS C₂₃H₂₆N₃O₆ [M+H]⁺の計算値 = 440.1; 測定値: 440.3。

【0338】

工程3：4-(5-アミノペンチル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオンの合成



10

S31(30mg)をMeOH(10mL)に溶解した。5mgの10%Pd/Cを加えた。反応混合物を2回脱気し、各回とも真空を水素と置き換え、次いで室温にてH₂下で一晩攪拌した。混合物を濾過し、ロータリーエバポレーターで濃縮して粗物質を得、これをDCMおよびTFA(2:1)3mLに溶解した。1時間攪拌した後、溶媒を蒸発させて4-(5-アミノペンチル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオンを得た。ESI-MS C₁₈H₂₂N₃O₄ [M+H]⁺の計算値 = 344.1;測定値:344.4。

【0339】

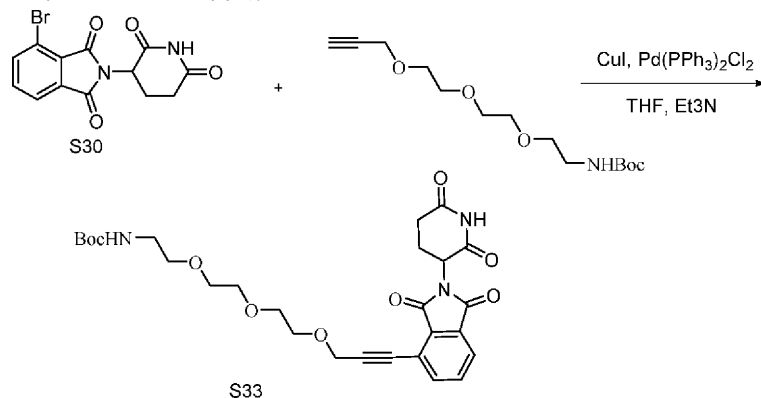
実施例11

4-(3-(2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エトキシ)プロピル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオンの合成

20

【0340】

工程1：S33の合成



30

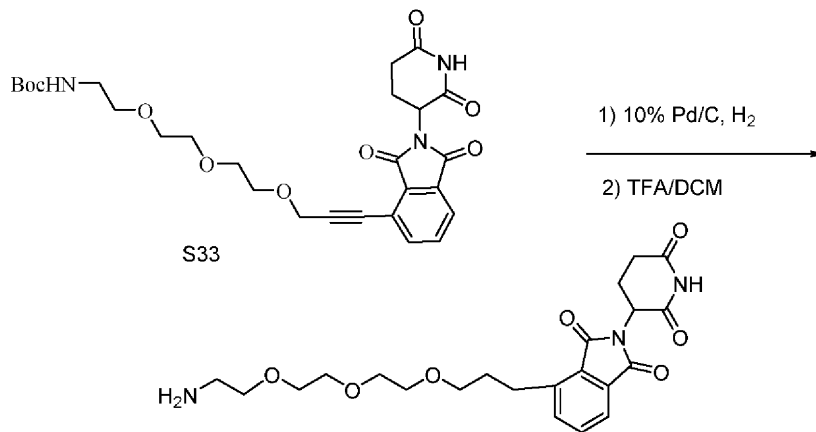
丸底フラスコにおいてS30(50mg)および(2-(2-(2-(プロパ-2-イン-1-イルオキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)カルバミン酸tert-ブチル(60mg)をTHF(5mL)およびEt₃N(2mL)中のCuI(6.3mg)とPd(PPh₃)₂Cl₂(11mg)との溶液に加えた。混合物を10時間70℃にてAr下で攪拌し、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって直接精製してS33を18mg得た。ESI-MS C₂₇H₃₄N₃O₉ [M+H]⁺の計算値 = 544.2;測定値:544.4。

40

【0341】

工程2：4-(3-(2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エトキシ)プロピル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオンの合成

50



10

S33(30mg)をMeOH(10mL)に溶解し、5mgの10%Pd/Cを加えた。反応混合物を2回脱気し、各回とも真空を水素と置き換え、次いで室温にてH₂下で一晩撹拌した。混合物を濾過し、ロータリーエバポレーターで濃縮して粗物質を得、これをDCMおよびTFA(2:1)3mLに溶解した。1時間撹拌した後、溶媒を蒸発させて粗生成物4-(3-(2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エトキシ)プロピル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオンを得た。ESI-MS C₂₂H₃₀N₃O₇ [M+H]⁺の計算値=448.2;測定値:448.3。

【0342】

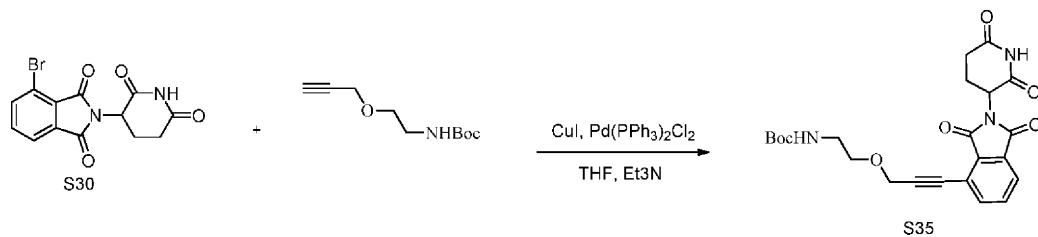
20

実施例12

4-(3-(2-アミノエトキシ)プロピル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオンの合成

【0343】

工程1: S35の合成



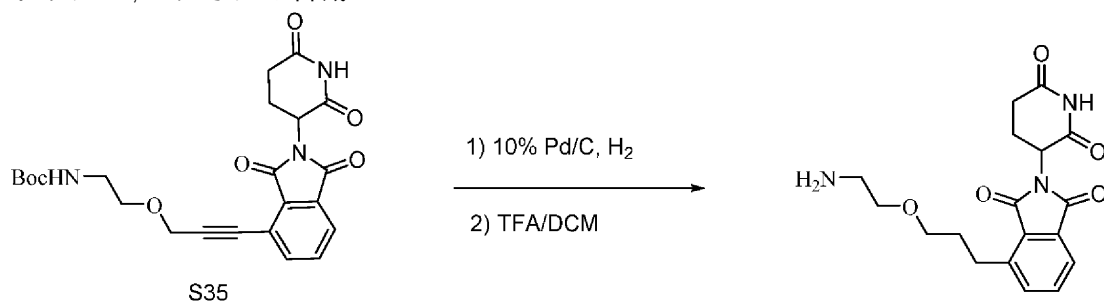
30

丸底フラスコにおいてS30(50mg)および(2-(プロパ-2-イン-1-イルオキシ)エチル)カルバミン酸tert-ブチル(60mg)をTHF(5mL)およびEt₃N(2mL)中のCuI(6.3mg)とPd(PPh₃)₂Cl₂(11mg)との溶液に加えた。混合物を10時間70℃にてAr下で撹拌し、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって直接精製して19mgのS35を得た。ESI-MS C₂₃H₂₆N₃O₇ [M+H]⁺の計算値=456.1;測定値:456.3。

【0344】

工程2: 4-(3-(2-アミノエトキシ)プロピル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオンの合成

40



S35(30mg)をMeOH(10mL)に溶解した。5mgの10%Pd/Cを加えた。反応混合物を2回

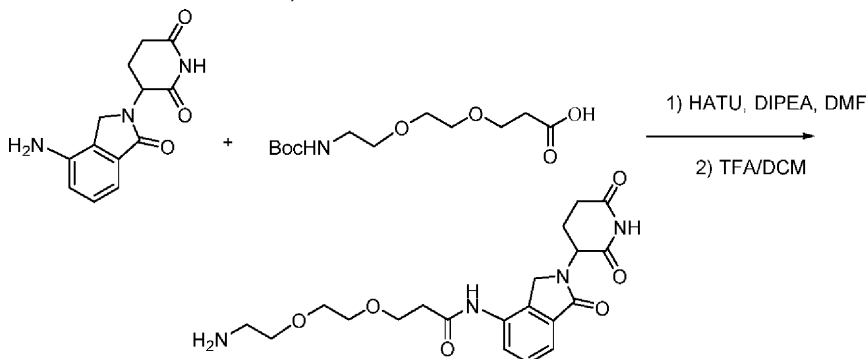
50

脱気し、各回とも真空を水素と置き換え、次いで室温にてH₂下で一晩撹拌した。混合物を濾過し、ロータリーエバポレーターで濃縮して粗物質を得、これをDCMおよびTFA(2:1) 3mLに溶解した。1時間撹拌した後、溶媒を蒸発させて粗生成物4-(3-(2-アミノエトキシ)プロピル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオンを得た。ESI-MS C₁₈H₂₂N₃O₅ [M+H]⁺の計算値 = 360.1; 測定値: 360.2。

【 0 3 4 5 】

実施例 13

3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)-N-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)プロパンアミドの合成



10

20

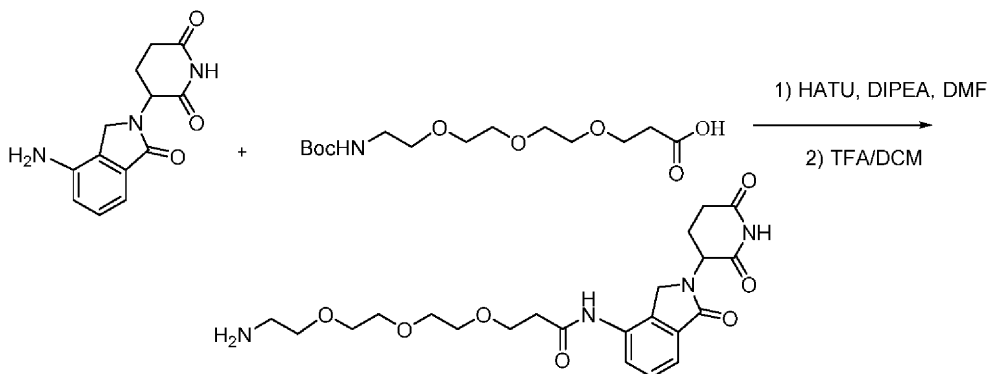
丸底フラスコにおいてN,N-ジイソプロピルエチルアミン(50mg)をDMF(1mL)中の3-(4-アミノ-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(20mg)とHATU(30mg)と2,2-ジメチル-4-オキソ-3,8,11-トリオキサ-5-アザテトラデカン-14-酸(50mg)との溶液に室温に加えた。混合物を30分間撹拌し、溶媒をできるだけ多く蒸発させ、残渣を水に注いだ。酢酸エチルで3回抽出後、合わせた有機層をブラインで洗浄し無水Na₂SO₄で乾燥させた。濾過および蒸発後、粗残渣をDCMおよびTFA(2:1)3mLに溶解した。1時間撹拌した後、溶媒を蒸発させて粗生成物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)-N-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)プロパンアミドを得た。ESI-MS C₂₀H₂₇N₄O₆ [M+H]⁺の計算値 = 419.1; 測定値: 419.2。

30

【 0 3 4 6 】

実施例 14

3-(2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エトキシ)-N-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)プロパンアミドの合成



40

丸底フラスコにおいてN,N-ジイソプロピルエチルアミン(50mg)をDMF(1mL)中の3-(4-アミノ-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(20mg)とHATU(30mg)と2,2-ジメチル-4-オキソ-3,8,11,14-テトラオキサ-5-アザヘプタデカン-17-酸(50mg)との溶液に室温に加えた。混合物を30分間撹拌し、溶媒をできるだけ多く蒸発させ、残渣を水に注いだ。酢酸エチルで3回抽出後、合わせた有機層をブラインで洗浄し無水Na₂SO₄

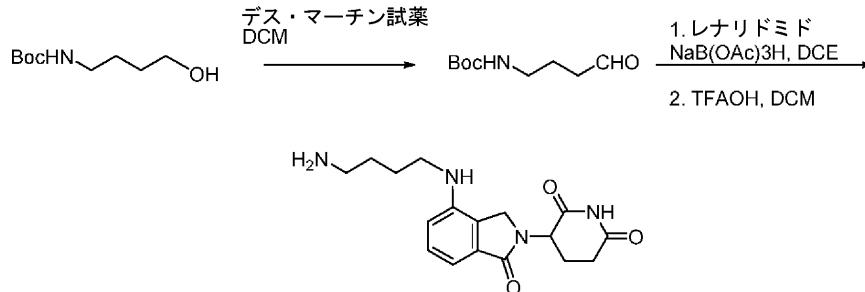
50

で乾燥させた。濾過および蒸発後、粗残渣をDCMおよびTFA(2:1)3mLに溶解した。1時間攪拌した後、溶媒を蒸発させて粗生成物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して3-(2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エトキシ)-N-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)プロパンアミドを得た。ESI-MS $C_{22}H_{31}N_4O_7$ $[M+H]^+$ の計算値 = 463.2;測定値:463.4。

【0347】

実施例15

3-(4-((4-アミノブチル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンの合成



10

【0348】

工程1: (4-オキソブチル)カルバミン酸tert-ブチルの合成

20

15mlのDCM中の4-ヒドロキシブチル)カルバミン酸tert-ブチル(380mg、2mmol)の溶液にデス・マーチン・ペルヨージナン試薬(1.7g、4mmol)を加えた。室温で1時間攪拌した後、反応混合物をセライトで濾過した。次いで濾液をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィーによって精製して(4-オキソブチル)カルバミン酸tert-ブチルを無色の油状物として得た。

【0349】

工程2: 3-(4-((4-アミノブチル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンの合成

1,2-ジクロロエタン(15mL)中の(4-オキソブチル)カルバミン酸tert-ブチル(190mg、1mmol)にレナリドミド(285mg、1.1mmol)を加え、得られた溶液を室温で30分間攪拌した。溶液を $Na(OAc)_3BH$ (0.42g、2mmol)で処理し、得られた懸濁液を一晩攪拌した。溶媒をDCMで希釈し、飽和 $NaHCO_3$ 、ブライン、無水(Na_2SO_4)で洗浄し、濾過し、濃縮した。次いで残渣を10mLのDCMで希釈し、次いで2mLのトリフルオロ酢酸を反応物に加え30分間攪拌した。溶媒を真空除去し、残渣をC18カラム上の逆相クロマトグラフィーによって精製して3-(4-((4-アミノブチル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンを無色の油状物として得た。

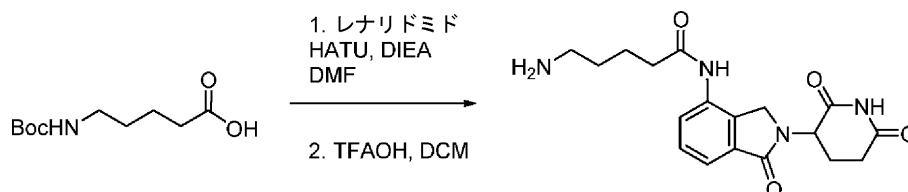
30

【0350】

実施例16

5-アミノ-N-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ペンタンアミドの合成

40



【0351】

HATU(380mg、1mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.44mL、2.5mmol)を3mLのDMF中のBoc-5-アミノペンタン酸(110mg、0.5mmol)の溶液に加え攪拌した。10分後、レナリドミド(200mg、0.75mmol)を反応物に加えた。30分後、溶媒を除去し

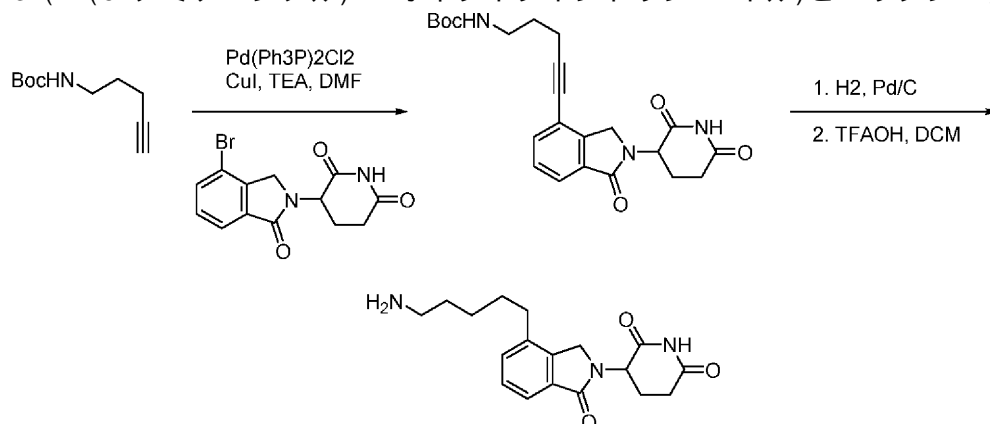
50

、粗物質を10mLのDCMおよび2mLのトリフルオロ酢酸に溶解した。反応物を30分間攪拌し、次いで溶媒を真空除去した。残渣をC18カラム上の逆相クロマトグラフィーによって精製し、5-アミノ-N-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ペンタンアミドを無色の油状物として得た。

【0352】

実施例17

3-(4-(5-アミノペンチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンの合成



10

【0353】

工程1：tert-ブチル (5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ペンタ-4-イン-1-イル)カルバメートの合成

トリエチルアミン(3mL)およびDMF(3 mL)中のtert-ブチル ペンタ-4-イン-1-イルカルバメート(236 mg, 1.29 mmol)および3-(4-ブromo-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(400mg, 1.29 mmol)の溶液へ、CuI (50 mg, 0.25 mmol)およびPd(Ph₃P)₂Cl₂ (90 mg, 0.13 mmol)を添加した。混合物を80℃にてN₂雰囲気下で一晩攪拌した。反応混合物をNH₄Clの飽和水溶液中へ注ぎ、有機層の分離後、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を鹼水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、tert-ブチル (5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ペンタ-4-イン-1-イル)カルバメートが白色固体として得られた。

30

【0354】

工程2：3-(4-(5-アミノペンチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンの合成

EtOH (5 mL)中のtert-ブチル (5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ペンタ-4-イン-1-イル)カルバメート(210 mg, 0.5 mmol)の溶液へ、Pd/C (20 mg)を添加した。反応物をH₂雰囲気下で2時間攪拌した。次いで、混合物をセライトによって濾過し、溶媒を真空によって除去した。残渣を10 mL DCMおよび2 mLトリフルオロ酢酸中に溶解した。反応物を30分間攪拌し、次いで、溶媒を真空によって除去した。残渣をC18カラムでの逆相クロマトグラフィーによって精製し、3-(4-(5-アミノペンチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンが無色オイルとして得られた。

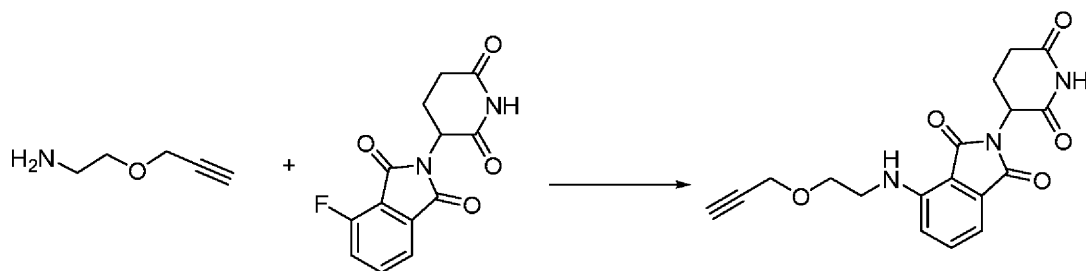
40

【0355】

実施例18

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((2-(プロパ-2-イン-1-イルオキシ)エチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオンの合成

50



【 0 3 5 6 】

工程1：DMF (1 mL)中の2-(プロパ-2-イン-1-イルオキシ)エタン-1-アミン(99 mg, 1 mmol)および2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン(276 mg, 1 mmol)の溶液へ、DIPEA (0.35 mL, 2 mmol)を添加した。反応混合物を90℃で12時間加熱した。反応混合物を冷却し、EtOAcおよび鹼水で処理した。有機層を分離し、乾燥させ、蒸発させた。残渣をHPLC精製へ供し、2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((2-(プロパ-2-イン-1-イルオキシ)エチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン(25 mg, 収率7%)が得られた。

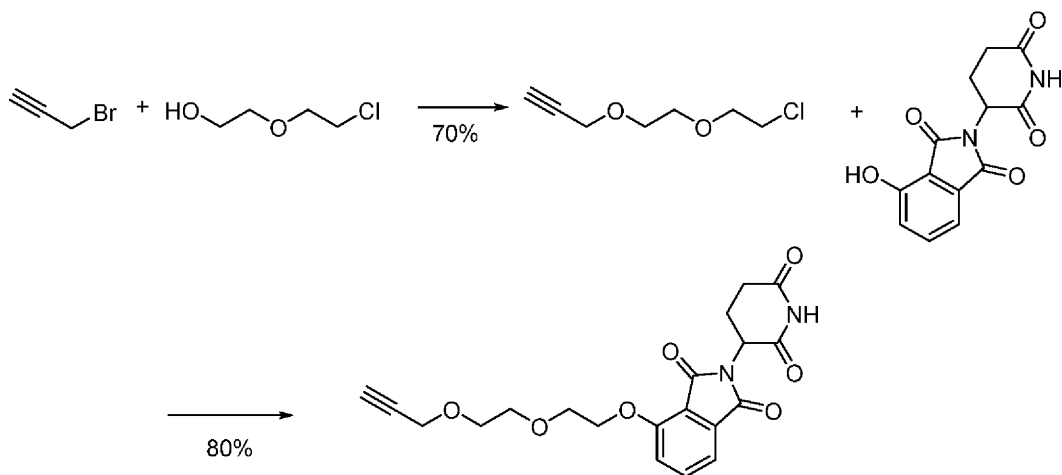
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01

(s, 1H), 7.53 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.94 (dd, $J = 11.2, 5.3$ Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.80 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 3.53 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 2.88 (dd, $J = 25.7, 11.5$ Hz, 1H), 2.77 (ddd, $J = 16.3, 13.2, 3.6$ Hz, 2H), 2.49 (s, 1H), 2.23 – 2.05 (m, 1H).ESI-MS: (M+H) 356.07

【 0 3 5 7 】

実施例 19

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(2-(2-(プロパ-2-イン-1-イルオキシ)エトキシ)エトキシ)イソインドリン-1,3-ジオンの合成



【 0 3 5 8 】

工程1：クロロポリ(エトキシ)エタノール (chloropoly(ethoxy)ethanol) (2.49 g, 20 mmol)を、 N_2 下で -20°C にて、THF (50 mL)中のNaH (鉱油中60%, 1.6 g, 40 mmol)の懸濁液へ滴下した。 -78°C へ冷却後、臭化プロパルギル溶液(3.6 mL, 20 mmol)を滴下し、混合物を2時間還流した。THF溶媒を蒸発させ、残渣をDCMに溶かし、水で洗浄した。有機層を分離し、乾燥させ、蒸発させた。残渣をクロマトグラフィーによって精製し(ジクロロメタン (dichloromethane))、3-(2-(2-クロロエトキシ)エトキシ)プロパ-1-インが収率70%で得られた。

【 0 3 5 9 】

工程2：DMF (2 mL)中の3-(2-(2-クロロエトキシ)エトキシ)プロパ-1-イン(81 mg, 0.5 mmol)、2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-ヒドロキシイソインドリン-1,3-ジオン(70 mg, 0.25 mmol)の溶液へ、KHCO₃ (50 mg)およびKI (10 mg)を添加した。反応混合物を70 °Cで12時間攪拌し、その後、酢酸エチルおよび水に溶かした。有機層を分離し、乾燥させ、蒸発させた。残渣をクロマトグラフィーによって精製し(DCM:EtOAc 2:1)、2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(2-(2-(プロパ-2-イン-1-イルオキシ)エトキシ)エトキシ)イソインドリン-1,3-ジオン(80 mg, 80%)が得られた。

¹H NMR (400

MHz, CDCl₃) δ 7.69 (dd, *J* = 8.4, 7.4, Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.32 – 7.27 (m, 1H), 5.00-4.96 (m, 1H), 4.43 – 4.32 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.99 – 3.90 (m, 2H), 3.85-3.80 (m, 2H), 3.74 – 3.70 (m, 2H), 2.99-2.71 (m, 3H), 2.52 (s, 1H), 2.14-2.10 (m, 1H).ESI-MS: 401.10

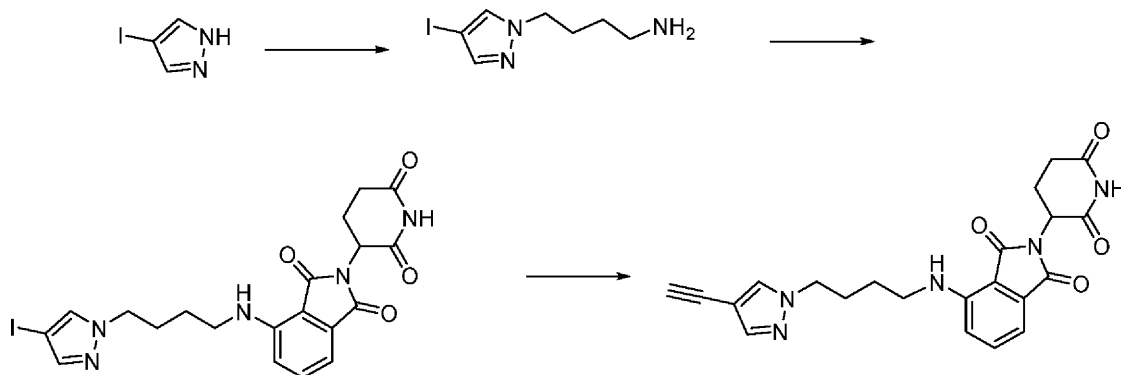
10

【 0 3 6 0 】

実施例20

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((4-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)ブチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオンの合成

20



30

【 0 3 6 1 】

工程1：0 の、DCM (20 mL)中の4-ヨード-1H-ピラゾール(2.4 g, 12 mmol)およびトリエチルアミン(1.85 mL, 13mmol)の溶液へ、MsCl (1 mL, 12.6 mmol)を添加した。反応混合物を室温へ温め、さらに1時間攪拌した。反応混合物を飽和NH₄Cl溶液でクエンチし、DCMで抽出した。有機層を分離し、鹼水で洗浄し、乾燥させ、蒸発させた。残渣をCH₃CN (70 mL)中に溶解し、tert-ブチル (4-ヒドロキシブチル)カルバメート(1.89 g, 10 mmol)およびCs₂CO₃ (3.9 g, 12 mmol)を添加した。反応混合物を12時間加熱還流した。反応物を冷却した後、混合物を濾過し、濾液を蒸発させた。残渣をEtOAcおよび水に溶かした。有機層を分離し、鹼水で洗浄し、乾燥させ、蒸発させた。残渣をクロマトグラフィーによって精製し(EtOAc/ヘキサン: 1:2)、粗製tert-ブチル (4-(4-ヨード-1H-ピラゾール-1-イル)ブチル)カルバメート(2.3 g, 53%)が得られ、これをDCM (5 mL)およびTFA (5 mL)で処理した。反応混合物を12時間攪拌した。全ての揮発性物質を真空中で除去し、残渣をHPLC精製へ供し、4-(4-ヨード-1H-ピラゾール-1-イル)ブタン-1-アミンが得られた。

40

【 0 3 6 2 】

工程2：DMF (1 mL)中の4-(4-ヨード-1H-ピラゾール-1-イル)ブタン-1-アミンのTFA塩(378 mg, 1 mmol)および2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン(276 mg, 1 mmol)の溶液へ、DIPEA(0.52 mL, 3 mmol)を添加した。反応混合物を90 °Cで12時間加熱した。反応混合物を冷却し、EtOAcおよび鹼水で処理した

50

。有機層を分離し、乾燥させ、蒸発させた。残渣をHPLC精製へ供し、2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((4-(4-ヨード-1H-ピラゾール-1-イル)ブチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン(122 mg, 収率23%)が得られた。

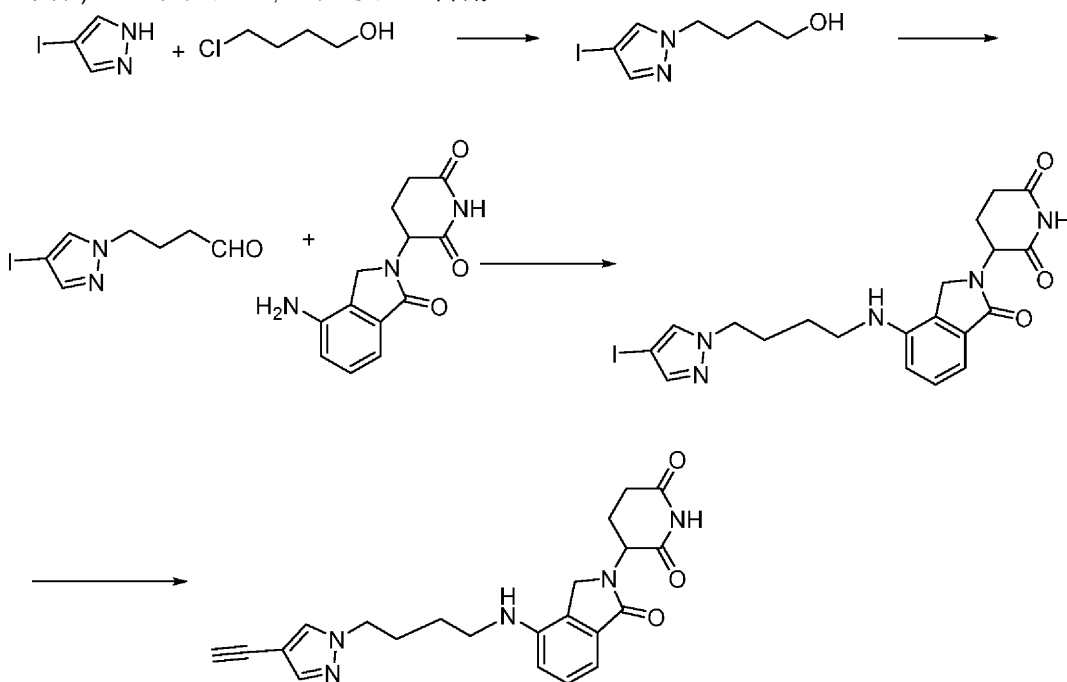
【0363】

工程3：シュレンク管へ、CuI (5.3 mg)、Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (20 mg)、2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((4-(4-ヨード-1H-ピラゾール-1-イル)ブチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン(100 mg, 0.2 mmol)、およびエチニルトリメチルシラン(39.2 mg, 0.4 mmol)、THF (4 mL)およびEt₃N (1 mL)を添加した。反応混合物を40℃で12時間加熱した。反応混合物を冷却し、EtOAcおよび鹹水で処理した。有機層を分離し、乾燥させ、蒸発させた。残渣をクロマトグラフィーによって精製し(EtOAc)、粗生成物が得られ、これをTHF中に溶解し、THF中のTBAFの溶液(1M, 0.2 mL)を添加した。5分後、反応混合物を蒸発させ、残渣をHPLC精製へ供し、2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((4-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)ブチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン(50 mg, 収率60%)が得られた。ESI-MS: 420.13。

【0364】

実施例21

3-(4-((4-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)ブチル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンの合成



【0365】

工程1：CH₃CN (140 mL)中の4-ヨード-1H-ピラゾール(3.88 g, 20 mmol)の溶液へ、4-クロロブタン-1-オール(3.3 g, 1.3eq)、Cs₂CO₃ (16.4 g, 60 mmol)、およびNaI (600 mg)を添加した。反応混合物を50℃で12時間加熱した。反応混合物を濾過し、濾液を蒸発させた。残渣をクロマトグラフィーによって精製し(EtOAc/ヘキサン: 1:1 EtOAc)、4-(4-ヨード-1H-ピラゾール-1-イル)ブタン-1-オール(4 g, 75%)が得られた。

【0366】

工程2：DMSO (24 mL)およびEt₃N (16 mL)中の4-(4-ヨード-1H-ピラゾール-1-イル)ブタン-1-オール(4 g, 15 mmol)の溶液へ、SO₃・ピリジン複合体(7.1 g, 45 mmol)を添加した。反応混合物を3時間攪拌し、その後、水でクエンチした。反応混合物をEtOAcで抽出した。有機層を分離し、鹹水で洗浄し、乾燥させ、蒸発させた。残渣をクロマトグラフィーによって精製し(EtOAc/ヘキサン: 1:2 EtOAc)、4-(4-ヨード-1H-ピラゾール-1-イル)ブタナール(2.8 g, 73%)が得られた。

¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ 9.76 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.20 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.48 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.18-2.10 (m, 2H)

【 0 3 6 7 】

工程3：DCE (20 mL)中の4-(4-ヨード-1H-ピラゾール-1-イル)ブタナール(526 mg, 2 mmol)およびレナリドミド(520 mg, 2 mmol)の溶液へ、酢酸(0.06 mL)を添加した。反応物を20分間攪拌し、その後、NaHB(OAc)₃ (848 mg)を添加した。反応混合物を12時間攪拌し、その後、水でクエンチした。反応混合物をDCMで抽出した。有機層を分離し、鹹水で洗浄し、乾燥させ、蒸発させた。残渣をHPLCによって精製し、3-(4-((4-(4-ヨード-1H-ピラゾール-1-イル)ブチル)アミノ)-1-オキシイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(420 mg, 38%)が得られた。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.73-7.70 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.32-7.25 (m, 1H), 7.10-7.05 (m, 1H), 6.80-6.75 (m, 1H), 5.16-5.06 (m, 1H), 4.28-4.20 (m, 2H), 4.22-4.12 (m, 2H), 3.24-3.20 (m, 2H), 2.84-2.80 (m, 2H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.20-2.15 (m, 1H), 1.99-1.89 (m, 2H), 1.63-1.58 (m, 2H). ESI-MS: 508.95

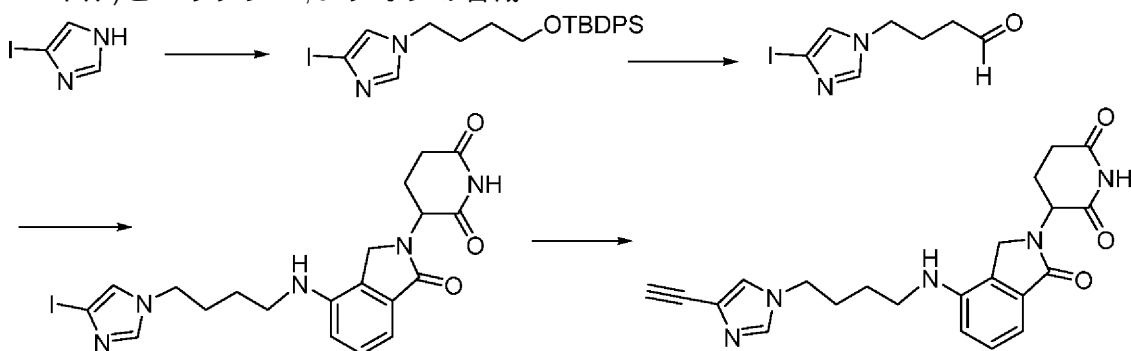
【 0 3 6 8 】

工程4：シュレンク管へ、CuI (9.5 mg)、Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (35 mg)、3-(4-((4-(4-ヨード-1H-ピラゾール-1-イル)ブチル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(267 mg, 0.5 mmol)、およびエチニルトリメチルシラン(98 mg, 1 mmol)、THF (4 mL)およびEt₃N (1 mL)を添加した。反応混合物を40 °Cで12時間加熱した。反応混合物を冷却し、EtOAcおよび鹹水で処理した。有機層を分離し、乾燥させ、蒸発させた。残渣をクロマトグラフィーによって精製し(EtOAc)、粗生成物(215 mg, 90%)が得られ、これをTHF中に溶解し、THF中のTBAFの溶液(1M, 0.45 mL)を添加した。5分後、反応混合物を蒸発させ、残渣をクロマトグラフィーによって精製し(EtOAc)、粗生成物が得られ、これをHPLCによってさらに精製し、3-(4-((4-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)ブチル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(100 mg, 収率55%)が得られた。ESI-MS: 406.24。

【 0 3 6 9 】

实施例 22

3-(4-((4-(4-エチニル-1H-イミダゾール-1-イル)ブチル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンの合成



【 0 3 7 0 】

工程1：THF (140 mL)中の4-ヨード-1H-イミダゾール(3.88 g, 20 mmol)の懸濁液へ、N₂下で0℃にて、NaH (960 mg, 24 mmol, 1.2 eq)を少量ずつ添加した。混合物を20分間0℃で攪拌し、その後、(4-ブロモブトキシ)(tert-ブチル)ジフェニルシラン(3.5 g, 9

mmol)を添加した。反応混合物を室温へ温め、1時間撹拌した。反応混合物を4時間加熱還流した。反応混合物を水でクエンチし、EtOAcで抽出した。残渣をクロマトグラフィーによって精製し(EtOAc/ヘキサン: 1:1 EtOAc)、1-(4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ブチル)-4-ヨード-1H-イミダゾール(1 g, 22%)が得られた。

^1H NMR (400 MHz,

CDCl_3) δ 7.70 – 7.62 (m, 4H), 7.51 – 7.38 (m, 6H), 7.33 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.92 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.70 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 1.94 – 1.83 (m, 2H), 1.57 – 1.50 (m, 2H), 1.07 (s, 9H)

10

【 0 3 7 1 】

工程2: THF (8 mL)中の1-(4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ブチル)-4-ヨード-1H-イミダゾール(1 g, 2 mmol)の溶液へ、THF中のTBAFの溶液(1M, 2 mL)を添加した。1時間後、反応混合物を蒸発させ、残渣をクロマトグラフィーによって精製し(EtOAc)、4-(4-ヨード-1H-イミダゾール-1-イル)ブタン-1-オール(80 mg)が得られ、これをDMSO (2 mL)および Et_3N (1 mL)中に溶解した。 $\text{SO}_3 \cdot \text{ピリジン}$ 複合体(96 mg, 0.6 mmol)を次いで添加した。反応混合物を1時間撹拌し、その後、水でクエンチした。反応混合物をEtOAcで抽出した。有機層を分離し、鹼水で洗浄し、乾燥させ、蒸発させた。残渣をクロマトグラフィーによって精製し(EtOAc/ヘキサン: 1:2 EtOAc)、4-(4-ヨード-1H-イミダゾール-1-イル)ブタナールが得られた。

20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.80 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.01 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.50 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.25 – 2.01 (m, 2H)

【 0 3 7 2 】

工程3: DCE (10 mL)中の4-(4-ヨード-1H-イミダゾール-1-イル)ブタナール(240 mg, 0.9 mmol)およびレナリドミド(235 mg, 0.9 mmol)の溶液へ、酢酸(0.06 mL)を添加した。反応物を20分間撹拌し、その後、 $\text{NaHB}(\text{OAc})_3$ (381 mg)を添加した。反応混合物を12時間撹拌し、その後、水でクエンチした。反応混合物をDCMで抽出した。有機層を分離し、鹼水で洗浄し、乾燥させ、蒸発させた。残渣をHPLCによって精製し、3-(4-((4-(4-ヨード-1H-イミダゾール-1-イル)ブチル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(320 mg, 70%)が得られた。

30

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.85 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.35 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.18 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.28-4.20 (m, 4H), 3.39-3.30 (m, 2H), 2.99 – 2.87 (m, 1H), 2.81-2.71 (m, 1H), 2.57 – 2.40 (m, 1H), 2.21-2.15 (m, 1H), 2.09 – 1.93 (m, 3H), 1.75 – 1.62 (m, 2H). ESI-MS: 508.03

40

【 0 3 7 3 】

工程4: シュレンク管へ、CuI (5.7 mg)、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ (21 mg)、3-(4-((4-(4-ヨード-1H-イミダゾール-1-イル)ブチル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(150 mg, 0.3 mmol)、およびエチニルトリイソプロピルシラン(109 mg, 0.6 mmol)、THF(4 mL)および Et_3N (1 mL)を添加した。反応混合物を60 °Cで12時間加熱した。反応混合物を冷却し、EtOAcおよび鹼水で処理した。有機層を分離し、乾燥させ、蒸発させた。残渣をクロマトグラフィーによって精製し(DCM:MeOH 9:1)、粗生成物(100 mg, 0.18 mmol)が得られ、これをTHF中に溶解し、THF中のTBAFの溶液(1M, 0.2 mL)を添加した。5分後、反応混合物を蒸発させ、残渣をHPLCによって精製し、3-(4-((4-(4-エチニル-1H-イミダゾール-1-イル)ブチル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)

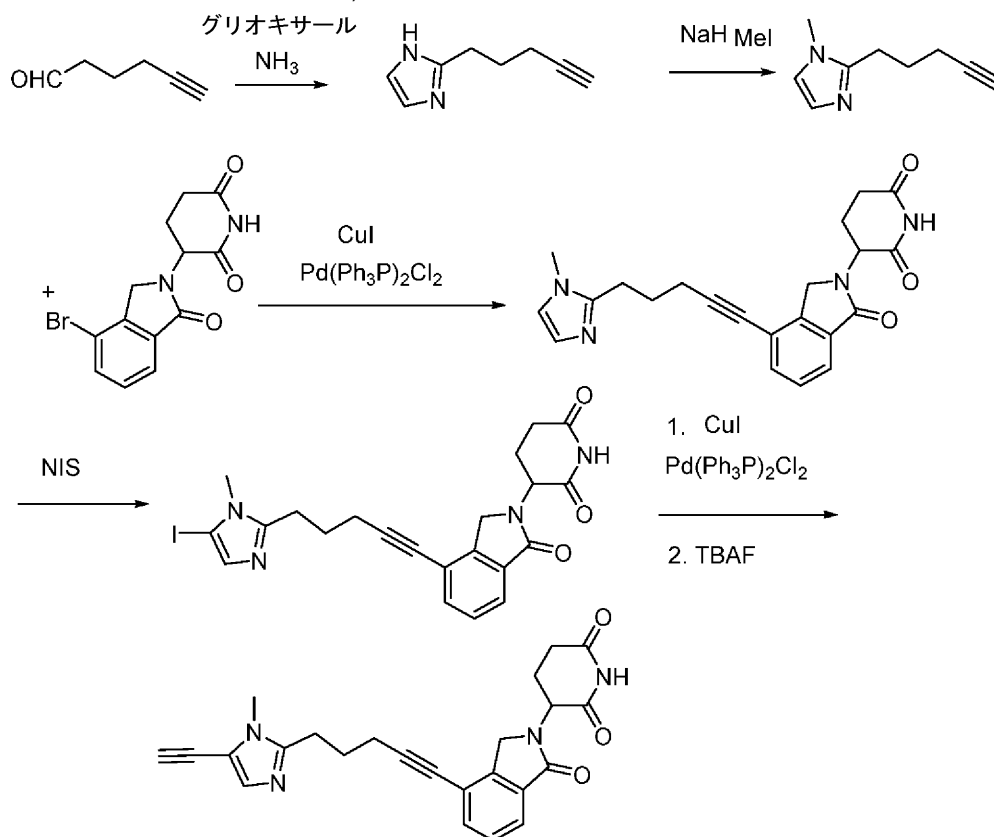
50

ピペリジン-2,6-ジオン(55 mg)が得られた。ESI-MS: 406.12。

【 0 3 7 4 】

実施例23

3-(4-(5-(5-エチニル-1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ペンタ-1-イン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンの合成



10

20

【 0 3 7 5 】

工程1: ヘキサ-5-イナール(2 g, 15 mmol)を、0 のメタノール中のアンモニアの溶液(7 M, 21.4 mL)中に注意深く溶解した。この混合物へグリオキサール(10.87 g, 水中40% wt溶液)を滴下した。反応混合物を室温へ温め、12時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、EtOAcで抽出した。有機層を濾過し、不溶性物質を除去した。残渣をクロマトグラフィーによって精製し(DCM/MeOH: 9:1)、2-(ペンタ-4-イン-1-イル)-1H-イミダゾール(1 g, 50%)が得られた。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.10 (s, 1H), 6.99 (s, 2H), 2.91-2.85 (m, 2H), 2.28-2.20 (m, 2H), 2.04-2.00 (m, *J* = 10.8 Hz, 4H)

【 0 3 7 6 】

40

工程2: THF (100 mL)中の2-(ペンタ-4-イン-1-イル)-1H-イミダゾール(1.4 g, 10 mmol)の溶液へ、N₂下で0 にて、NaH (600 mg, 15 mmol)を少量ずつ添加した。混合物を20分間0 で撹拌し、その後、MeI (0.62 mL, 10 mmol)を添加した。反応混合物を室温へ温め、12時間撹拌した。反応混合物を水でクエンチし、EtOAcで抽出した。残渣をクロマトグラフィーによって精製し(EtOAc/ヘキサン: 1:1 EtOAc)、1-メチル-2-(ペンタ-4-イン-1-イル)-1H-イミダゾール(1.4 g, 95%)が得られた。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.92 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.88 – 2.71 (m, 2H), 2.31-2.11 (m, 2H), 2.14 – 1.91 (m, 3H)

50

【 0 3 7 7 】

工程3：シュレンク管へ、CuI (5 mg)、Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (17 mg)、1-メチル-2-(ペンタ-4-イン-1-イル)-1H-イミダゾール(71 mg, 0.5 mmol)、および3-(4-ブromo-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(80 mg, 0.25 mmol)、DMF (1 mL)およびEt₃N (0.5 mL)を添加した。反応混合物を60~70 °Cで12時間加熱した。反応混合物を冷却し、EtOAcおよび鹹水で処理した。有機層を分離し、乾燥させ、蒸発させた。残渣をHPLCによって精製し、3-(4-(5-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ペンタ-1-イン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(70 mg, 収率32%)が得られた。ESI-MS: 724.13。

【 0 3 7 8 】

工程4：酢酸(2 mL)中の3-(4-(5-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ペンタ-1-イン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(96 mg, 0.25 mmol)の溶液へ、NIS(56 mg)を添加した。反応物を1時間攪拌し、その後、濃縮した。残渣をHPLCによって精製し、3-(4-(5-(5-ヨード-1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ペンタ-1-イン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(36 mg, 27%)が得られた。ESI-MS: 517.12。

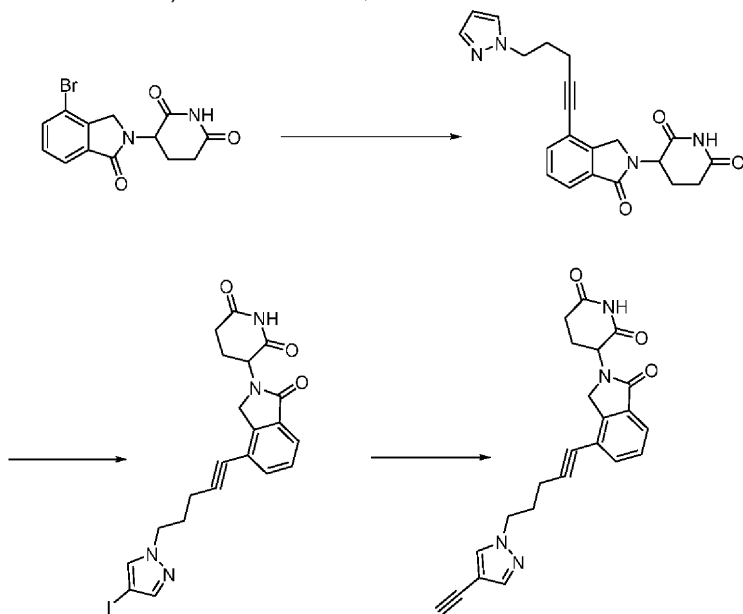
【 0 3 7 9 】

工程5：シュレンク管へ、CuI (1 mg)、Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (3.5 mg)、3-(4-(5-(5-ヨード-1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ペンタ-1-イン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(36 mg, 0.069 mmol)、およびエチニルトリメチルシラン(20 mg)、THF (2 mL)およびEt₃N (0.5 mL)を添加した。反応混合物を50 °Cで12時間加熱した。反応混合物を冷却し、EtOAcおよび鹹水で処理した。有機層を分離し、乾燥させ、蒸発させた。残渣をクロマトグラフィーによって精製し(DCM:MeOH 9:1)、粗生成物が得られ、これをTHF中に溶解し、THF中のTBAFの溶液(1M, 0.1 mL)を添加した。5分後、反応混合物を蒸発させ、残渣をHPLCによって精製し、3-(4-(5-(5-エチニル-1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ペンタ-1-イン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(20 mg, 70%)が得られた。ESI-MS: 406.12。

【 0 3 8 0 】

実施例24

3-(4-(5-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)ペンタ-1-イン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンの合成



【 0 3 8 1 】

工程1：シュレンク管へ、CuI (5.3 mg)、Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (20 mg)、3-(4-ブromo-1-オ

キソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(100 mg, 0.31 mmol)、および1-(ペンタ-4-イン-1-イル)-1H-ピラゾール(50 mg, 0.37 mmol)、DMF (4 mL)およびEt₃N (1 mL)を添加した。反応混合物を80 °Cで12時間加熱した。反応混合物を冷却し、EtOAcおよび鹹水で処理した。有機層を分離し、乾燥させ、蒸発させた。残渣をクロマトグラフィーによって精製し(MeOH/DCM)、所望の生成物(82 mg, 収率70%)が得られた。ESI-MS: 377.15。

【0382】

工程2：酢酸(2 mL)中の3-(4-(5-(1H-ピラゾール-1-イル)ペンタ-1-イン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(94 mg, 0.25 mmol)に、NIS (56 mg)を添加した。反応物を6時間攪拌し、その後、濃縮した。残渣をHPLCによって精製し、3-(4-(5-(4-ヨード-1H-ピラゾール-1-イル)ペンタ-1-イン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(113 mg, 90%)が得られた。ESI-MS: 503.19。

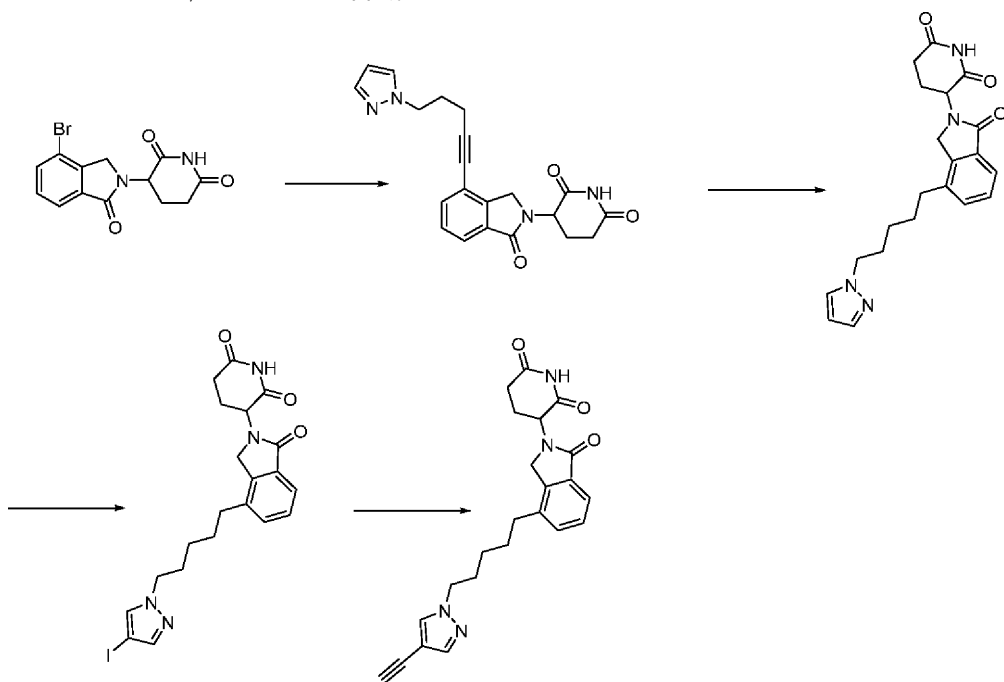
【0383】

工程3：シュレンク管へ、CuI (5.3 mg)、Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (20 mg)、3-(4-(5-(4-ヨード-1H-ピラゾール-1-イル)ペンタ-1-イン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(100 mg, 0.2 mmol)、およびエチニルトリメチルシラン(39.2 mg, 0.4 mmol)、THF (4 mL)およびEt₃N (1 mL)を添加した。反応混合物を40 °Cで12時間加熱した。反応混合物を冷却し、EtOAcおよび鹹水で処理した。有機層を分離し、乾燥させ、蒸発させた。残渣をクロマトグラフィーによって精製し(EtOAc)、粗生成物が得られ、これをTHF中に溶解し、THF中のTBAFの溶液(1M, 0.2 mL)を添加した。5分後、反応混合物を蒸発させ、残渣をHPLC精製へ供し、3-(4-(5-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)ペンタ-1-イン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(40 mg, 収率50%)が得られた。ESI-MS: 401.11。

【0384】

実施例25

3-(4-(5-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)ペンチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンの合成



【0385】

工程1：シュレンク管へ、CuI (5.3 mg)、Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (20 mg)、3-(4-ブromo-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(100 mg, 0.31 mmol)、および1-(ペンタ-4-イン-1-イル)-1H-ピラゾール(50 mg, 0.37 mmol)、DMF (4 mL)およびEt₃N

(1 mL)を添加した。反応混合物を80 °Cで12時間加熱した。反応混合物を冷却し、EtOAcおよび鹹水で処理した。有機層を分離し、乾燥させ、蒸発させた。残渣をクロマトグラフィーによって精製し(MeOH/DCM)、所望の生成物(82 mg, 収率70%)が得られた。ESI-MS: 377.15。

【0386】

工程2: MeOH (2 mL)中の工程1からの生成物(100 mg, 0.266 mmol)の溶液へ、10% Pd/Cを添加した。反応物をH₂バルーン下で4時間攪拌し、その後、濾過した。有機溶媒を除去し、3-(4-(5-(1H-ピラゾール-1-イル)ペンチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(97 mg, 95%)が得られた。

【0387】

工程3: 酢酸(2 mL)中の3-(4-(5-(1H-ピラゾール-1-イル)ペンチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(100 mg, 0.26 mmol)に、NIS (56 mg)を添加した。反応物を6時間攪拌し、その後、濃縮した。残渣をHPLCによって精製し、3-(4-(5-(4-ヨード-1H-ピラゾール-1-イル)ペンチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(118 mg, 90%)が得られた。ESI-MS: 507.19。

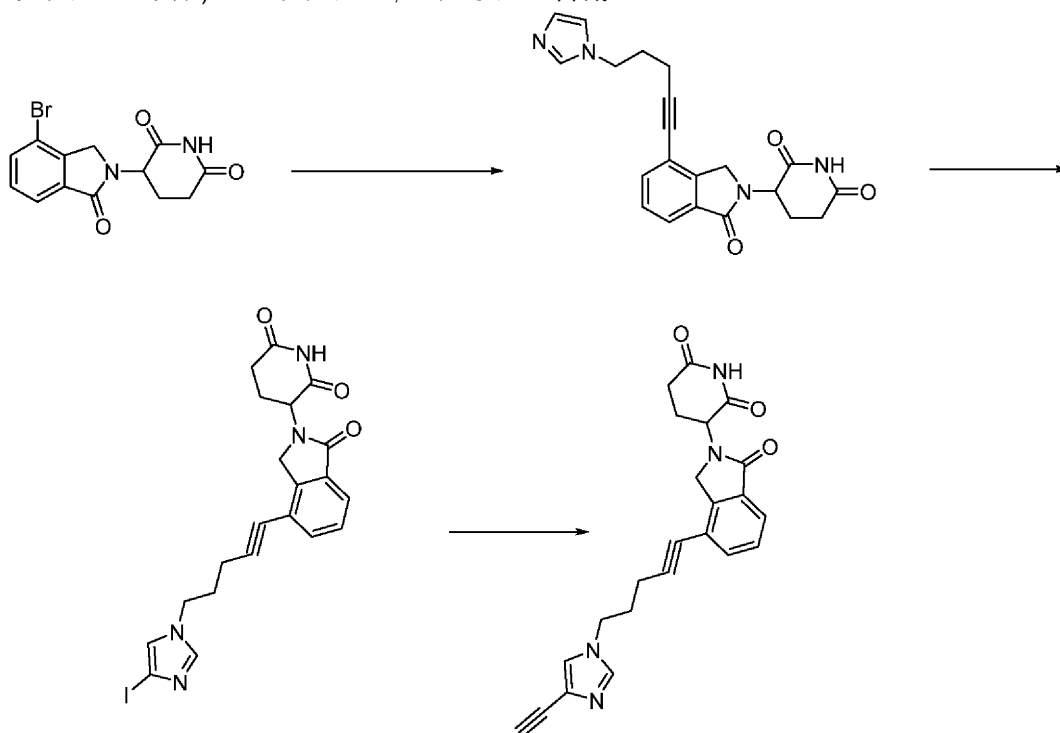
【0388】

工程4: シュレンク管へ、CuI (5.3 mg)、Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (20 mg)、3-(4-(5-(4-ヨード-1H-ピラゾール-1-イル)ペンチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(101 mg, 0.2 mmol)、およびエチニルトリメチルシラン(39.2 mg, 0.4 mmol)、THF (4 mL)およびEt₃N (1 mL)を添加した。反応混合物を40 °Cで12時間加熱した。反応混合物を冷却し、EtOAcおよび鹹水で処理した。有機層を分離し、乾燥させ、蒸発させた。残渣をクロマトグラフィーによって精製し(EtOAc)、粗生成物が得られ、これをTHF中に溶解し、THF中のTBAFの溶液(1M, 0.2 mL)を添加した。5分後、反応混合物を蒸発させ、残渣をHPLC精製へ供し、3-(4-(5-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)ペンチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(44 mg, 収率55%)が得られた。ESI-MS: 405.19。

【0389】

実施例26

3-(4-(5-(4-エチニル-1H-イミダゾール-1-イル)ペンタ-1-イン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンの合成



10

20

30

40

50

【 0 3 9 0 】

工程1：シュレンク管へ、CuI (5.3 mg)、Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (20 mg)、3-(4-ブromo-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(100 mg, 0.31 mmol)、および1-(ペンタ-4-イン-1-イル)-1H-イミダゾール(50 mg, 0.37 mmol)、DMF (4 mL)およびEt₃N (1 mL)を添加した。反応混合物を80 °Cで12時間加熱した。反応混合物を冷却し、EtOAcおよび鹹水で処理した。有機層を分離し、乾燥させ、蒸発させた。残渣をクロマトグラフィーによって精製し(MeOH/DCM)、3-(4-(5-(1H-イミダゾール-1-イル)ペンタ-1-イン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(42 mg, 収率36%)が得られた。ESI-MS: 377.22。

【 0 3 9 1 】

工程2：酢酸(2 mL)中の3-(4-(5-(1H-イミダゾール-1-イル)ペンタ-1-イン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(100 mg, 0.26 mmol)に、NIS (56 mg)を添加した。反応物を1時間撹拌し、その後、濃縮した。残渣をHPLCによって精製し、3-(4-(5-(4-ヨード-1H-イミダゾール-1-イル)ペンタ-1-イン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(39 mg, 30%)が得られた。ESI-MS: 503.11。

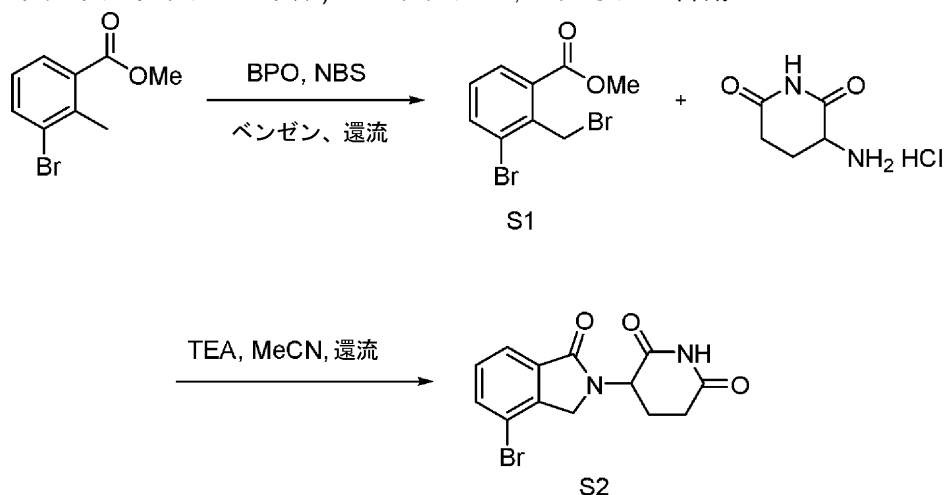
【 0 3 9 2 】

工程3：シュレンク管へ、CuI (5.3 mg)、Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (20 mg)、3-(4-(5-(4-ヨード-1H-イミダゾール-1-イル)ペンタ-1-イン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(101 mg, 0.2 mmol)、およびエチルトリメチルシラン(39.2 mg, 0.4 mmol)、THF (4 mL)およびEt₃N (1 mL)を添加した。反応混合物を40 °Cで12時間加熱した。反応混合物を冷却し、EtOAcおよび鹹水で処理した。有機層を分離し、乾燥させ、蒸発させた。残渣をクロマトグラフィーによって精製し(EtOAc)、粗生成物が得られ、これをTHF中に溶解し、THF中のTBAFの溶液(1M, 0.2 mL)を添加した。5分後、反応混合物を蒸発させ、残渣をHPLC精製へ供し、3-(4-(5-(4-エチル-1H-イミダゾール-1-イル)ペンタ-1-イン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(50 mg, 収率63%)が得られた。ESI-MS: 401.17。

【 0 3 9 3 】

実施例27

3-(4-(5-(4-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ペンタ-1-イン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンの合成



【 0 3 9 4 】

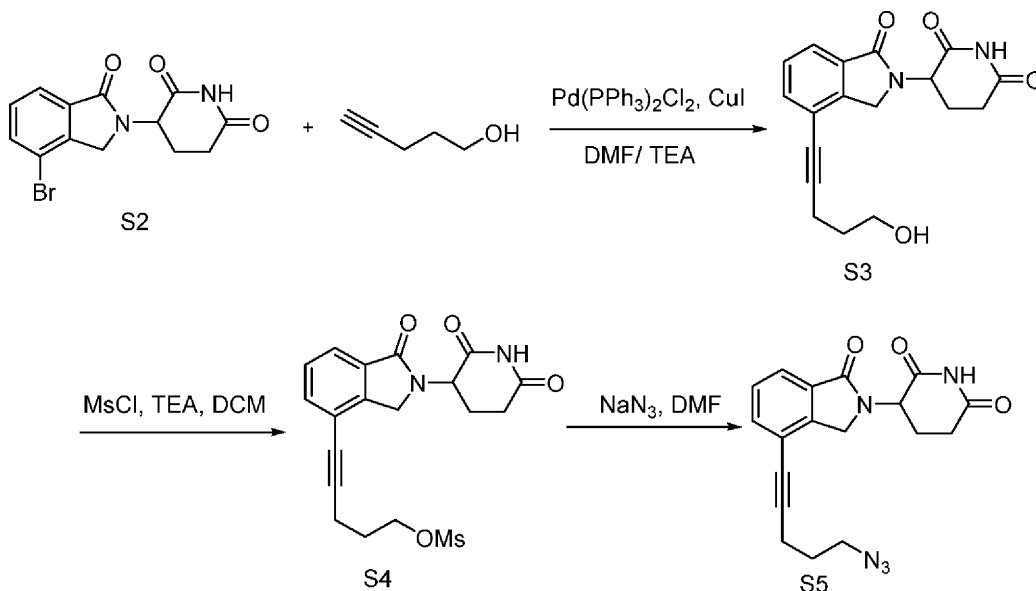
丸底フラスコへ、3-ブromo-2-メチル安息香酸メチル(18.3 g, 80 mmol, 1.0 eq)、N-ブromoスクシンイミド(17.1 g, 96 mmol, 1.2 eq)および過酸化ベンゾイル(1.9 g, 8.0 mmol, 0.1 eq)を、150 mLのベンゼン中において混合した。反応混合物を80 °Cで12時間撹拌した。室温へ冷却後、反応混合物を蒸発させ、溶媒の大部分を除去した。その結果生じた残渣をヘキサン/酢酸エチルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し

、所望の生成物S1が無色オイル(23.4 g, 収率95%)として得られた。

【0395】

丸底フラスコへ、化合物S1 (23.4 g, 76 mmol, 1.0 eq)および3-アミノピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩(13.8 g, 83.6 mmol, 1.1 eq)を、150 mLのアセトニトリル中において混合した。その結果生じた反応混合物を85℃で12時間撹拌した。室温へ冷却後、反応混合物を200 mLの冷水中へ注いだ。その結果生じた混合物を濾過し、固体を水および酢酸エチルで連続的に洗浄した。乾燥後、淡紫色固体が得られ、これをさらに精製することなく以下の反応において直接使用した(19.6 g, 収率80%)。C₁₃H₁₂BrN₂O₃ [M+1]⁺についてのUPLC-MS計算値：323.00、実測値322.96。

【0396】



【0397】

丸底フラスコへ、化合物S2 (2.59 g, 8.0 mmol, 1.0 eq)、4-ペンチン-1-オール(1.01 g, 12.0 mmol, 1.5 eq)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (421 mg, 0.6 mmol, 0.075 eq)およびCuI (228 mg, 1.2 mmol, 0.15 eq)を、24 mLのDMF中において混合した。反応混合物を密封し、窒素で充填した。10 mLのトリエチルアミンを添加し、反応混合物を80℃へ加熱し、8時間撹拌した。室温へ冷却後、反応混合物を蒸発させ、溶媒の大部分を除去し、褐色残渣が得られ、これをDCM/ MeOHでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、最終化合物S3が白色固体(2.08 g, 収率80%)として得られた。C₁₈H₁₉N₂O₄ [M+1]⁺についてのUPLC-MS計算値：327.13、実測値327.15。

【0398】

丸底フラスコへ、化合物S3 (1.04 g, 3.2 mmol, 1.0 eq)を100 mLのジクロロメタン中に懸濁した。塩化メシル(495 μL, 6.4 mmol, 2.0 eq)を、0℃で、上部の溶液へ滴下した。次いで、トリエチルアミン(1.33 mL, 9.6 mmol, 3.0 eq)を添加した。懸濁溶液は1分以内に透明になった。反応混合物を室温で1時間撹拌した。次いで、溶媒を蒸発させ、粗生成物S4が得られ、これをさらに精製することなく次の工程反応において使用した。C₁₉H₂₁N₂O₆S [M+1]⁺についてのUPLC-MS計算値：405.11、実測値405.14。

【0399】

粗製S4を15 mLのDMF中に溶解した。次いで、アジ化ナトリウム(416 mg, 6.4 mmol, 2.0 eq)を添加し、溶液を60℃で1時間撹拌した。室温へ冷却後、反応混合物を水で希釈し、溶離剤としてMeCN/H₂O (0.1% TFA)を用いるHPLCによって精製し、所望の化合物S5が白色固体(690 mg, 収率61%)として得られた。C₁₈H₁₈N₅O₃ [M+1]⁺についてのUPLC-MS計算値：352.14、実測値352.15。

【0400】

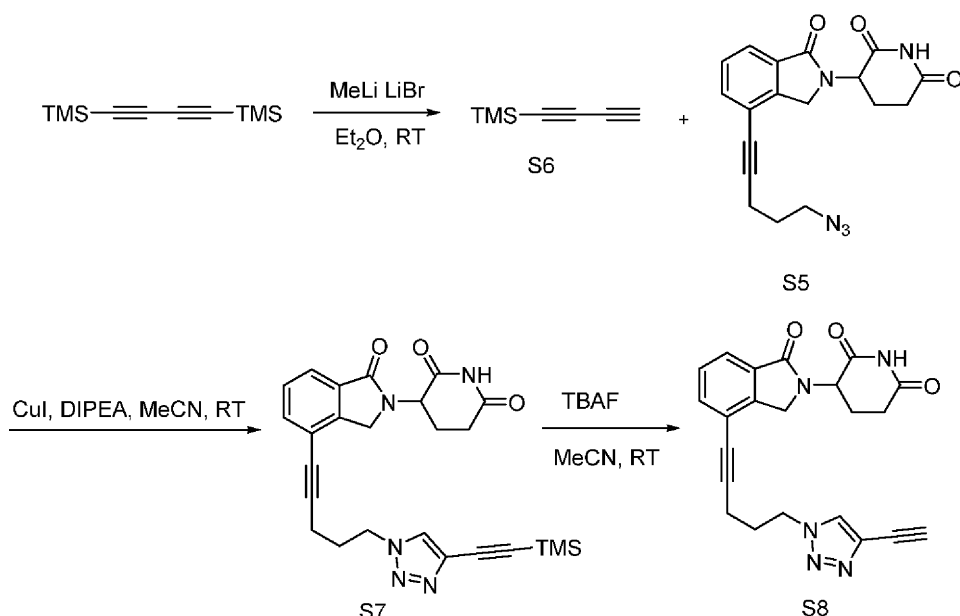
10

20

30

40

50



10

【 0 4 0 1 】

15 mLの乾燥エチルエーテル中の1,4-ビス(トリメチルシリル (silyl))-ブタ-1,3-ジイン(1.0 g, 5.14 mmol)の溶液へ、MeLi LiBr (エーテル中1.5 M, 6.68 mmol, 4.45 mL)を添加し、反応混合物を室温で12時間撹拌した。反応物を0 にて飽和NH₄Cl (aq)でクエンチし、生成物をエチルエーテルで抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させた。濾過後、溶液を真空中において注意深く蒸発させ、粗製S6が淡褐色オイルとして得られ、これを5 mLのt-BuOH中に希釈し、0 未満で保管した。

20

【 0 4 0 2 】

30 mLのアセトニトリル中のアジドS5 (690 mg, 1.97 mmol, 1.0 eq)、S6 (t-BuOH中0.5 M, 4.7 mL, 2.36 mmol, 1.2 eq)の溶液へ、CuI (74 mg, 0.39 mmol, 0.2 eq)およびDIPEA (1.7 mL, 9.83 mmol, 5.0 eq)を添加した。反応混合物を室温で12時間撹拌した。溶媒を蒸発させて除去した後、粗製残渣をMeCN/ H₂O (0.1% TFA)でのリバースフラッシュカラムによって精製し、生成物S7が白色固体(338 mg, 収率36%)として得られた。C₂₅H₂₈N₅O₃Si [M+1]⁺についてのUPLC-MS計算値：474.20、実測値474.23。

30

【 0 4 0 3 】

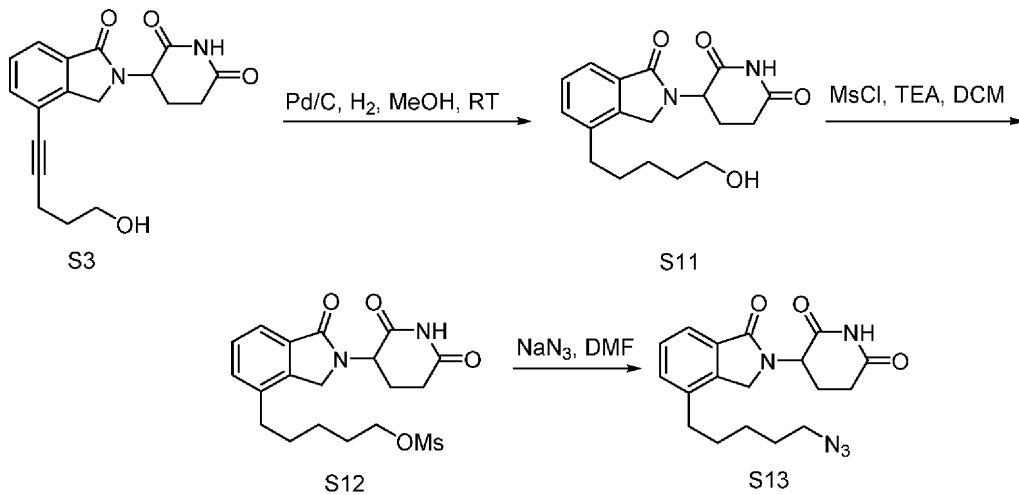
10 mLのアセトニトリル中のS7 (338 mg, 0.71 mmol, 1.0 eq)の懸濁溶液へ、TBAF (THF中1.0 M, 1.42 mL, 1.42 mmol, 2.0 eq)を添加した。溶液は1分以内に透明になった。1時間後、反応混合物を水で希釈し、MeCN/ H₂O (0.1% TFA)でのHPLCによって精製し、所望の生成物S8が白色固体(270 mg, 収率95 %)として得られた。C₂₂H₂₀N₅O₃ [M+1]⁺についてのUPLC-MS計算値：402.16、実測値402.21。

【 0 4 0 4 】

実施例28

3-(4-(5-(4-エチニル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ペンチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンの合成

40



10

【 0 4 0 5 】

窒素雰囲気下での100 mLのMeOH中のS3 (684 mg)の懸濁溶液へ、70 mgのPd/C (10 wt%)を添加した。フラスコ中へ水素を3回充填 / 排出した。溶液を室温にて1 atm水素雰囲気下で12時間撹拌した。出発物質の消費後、溶媒を蒸発させ、残渣をDCM/ MeOHでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物S11が白色固体(693 mg, 収率90%)として得られた。C₁₈H₂₃N₂O₄ [M+1]⁺についてのUPLC-MS計算値：331.17、実測値331.13。

20

【 0 4 0 6 】

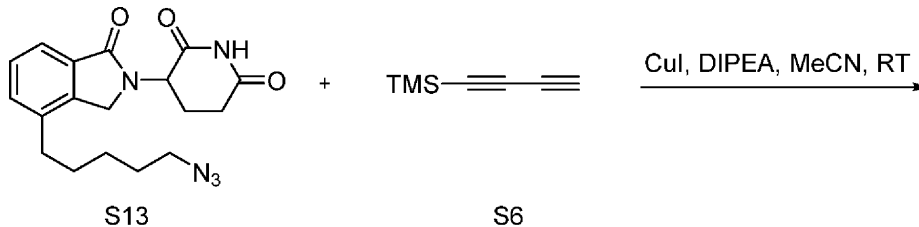
30 mLのDCM中のS11 (693 mg, 2.1 mmol, 1.0 eq)の懸濁溶液へ、0 で、塩化メシル(325 μ L, 4.2 mmol, 2.0 eq)を添加した。次いで、トリメチルアミン(0.88 mL, 6.3 mmol, 3.0 eq)を滴下した。溶液は1分以内に透明になった。1時間後、溶媒を蒸発させ、粗製化合物S12が得られ、これをさらに精製することなく次の工程反応において使用した。

【 0 4 0 7 】

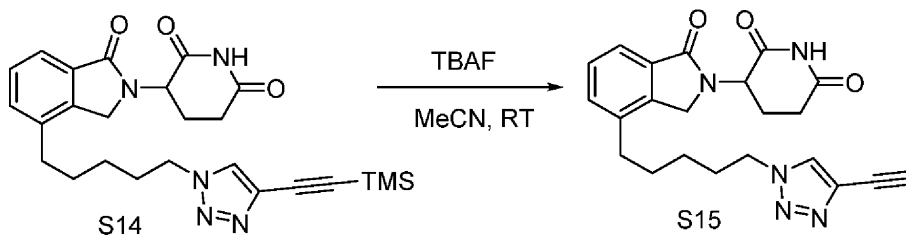
上記で得られた粗製化合物S12を10 mLのDMF中に溶解し、アジ化ナトリウム(275 mg, 4.2 mmol, 2.0 eq)を添加した。次いで、反応混合物を60 で5時間撹拌した。室温へ冷却後、反応物を水中に希釈し、MeCN/ H₂O (0.1% TFA)でのHPLCによって精製し、化合物S13が白色固体(682 mg, 収率91%)として得られた。C₁₈H₂₂N₅O₃ [M+1]⁺についてのUPLC-MS計算値：356.17、実測値356.29。

30

【 0 4 0 8 】



40



【 0 4 0 9 】

S7の合成のための手順に従って、S13 (682 mg, 1.92 mmol, 1.0 eq)を反応に使用した。最終的に、化合物S14が白色固体(704 mg, 収率76%)として得られた。C₂₅H₃₂N₅O₃

50

Si[M+1]⁺についてのUPLC-MS計算値：478.23、実測値478.24。

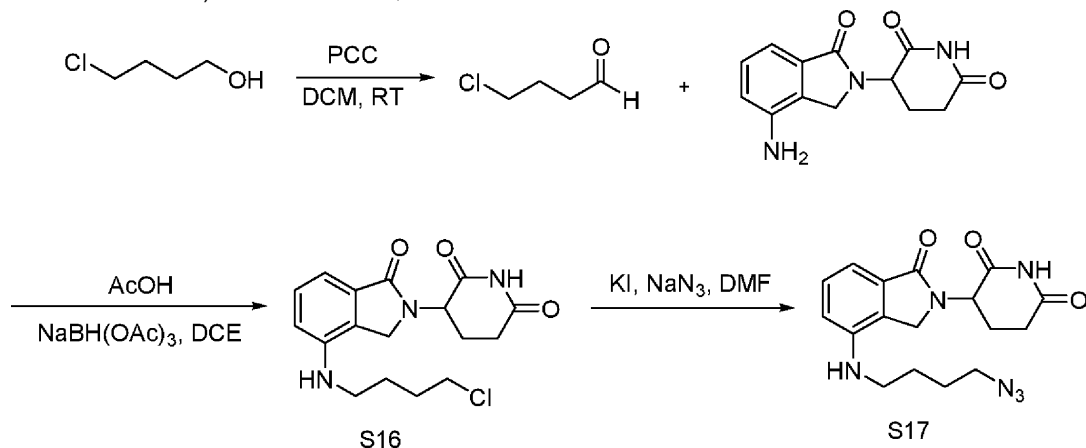
【0410】

S8の合成のための手順に従って、化合物S14 (704 mg, 1.47 mmol, 1.0 eq)を反応に使用した。最終的に、化合物S15が白色固体(565 mg, 収率95%)として得られた。C₂₂H₂₄N₅O₃ [M+1]⁺についてのUPLC-MS計算値：406.19、実測値406.26。

【0411】

実施例29

3-(4-((4-(4-エチニル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ブチル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンの合成



【0412】

30 mLのDCM中のPCC (7.29 g, 33.8 mmol, 1.2 eq)の溶液へ、10 mLのDCM中の4-クロロ-1-ブタノール(3.06 g, 28.2 mmol, 1.0 eq)の溶液を滴下した。溶液を室温で1時間攪拌した。次いで、溶液をセライトによって濾過し、エチルエーテルで洗浄した。合わせた有機層を蒸発させ、濃縮された残渣をDCMでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物が無色オイルとして得られた。

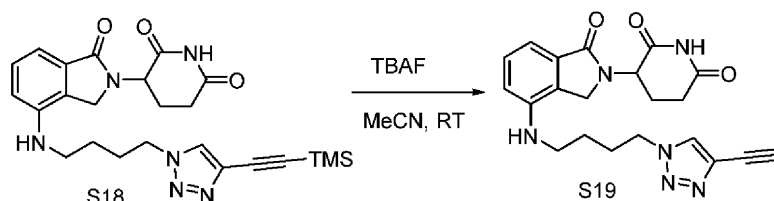
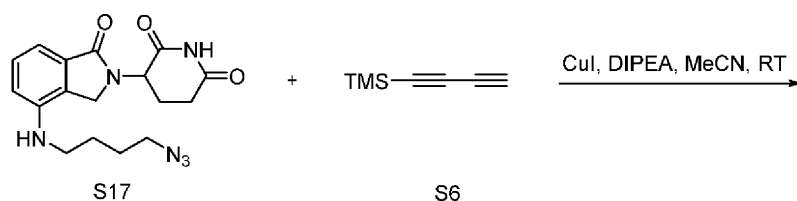
【0413】

30 mLのDCE中のレナリドミド(950 mg, 3.66 mmol, 1.0 eq)および4-クロロ-1-ブタノール(429 mg, 4.03 mmol, 1.1 eq)の溶液へ、酢酸(0.2 mL, 3.66 mmol, 1.0 eq)およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(1.55 g, 7.32 mmol, 2.0 eq)を添加した。懸濁溶液を室温で12時間攪拌した。反応混合物を鹼水でクエンチし、生成物をDCMで抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、溶媒を蒸発させ、粗生成物が得られ、これをDCM/MeOHでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物S16が白色固体(128 mg, 収率10%)として得られた。C₁₇H₂₁ClN₃O₃ [M+1]⁺についてのUPLC-MS計算値：350.13、実測値350.11。

【0414】

3 mLのDMF中のS16 (128 mg, 0.366 mmol, 1.0 eq)の溶液へ、ヨウ化カリウム(6.1 mg, 0.037 mmol, 0.1 eq)およびアジ化ナトリウム(47.6 mg, 0.732 mmol, 2.0 eq)を添加した。溶液を60℃へ加熱し、2時間攪拌した。室温へ冷却後、溶液を水中に希釈し、MeCN/H₂O (0.1% TFA)でのHPLCによって精製し、化合物S17が白色固体(117 mg, 収率90%)として得られた。C₁₇H₂₁N₆O₃ [M+1]⁺についてのUPLC-MS計算値：357.17、実測値350.20。

【0415】



10

【 0 4 1 6 】

S7の合成のための手順に従って、反応をS17 (117mg, 0.33 mmol, 1.0 eq)で行った。化合物S18が白色固体(71 mg, 収率45%)として得られた。 $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M}+1]^+$ についてのUPLC-MS計算値: 479.22、実測値478.97。

【 0 4 1 7 】

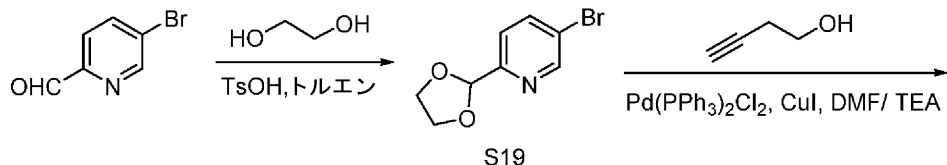
S8の合成のための手順に従って、反応をS18 (71 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq)で行った。化合物S19が白色固体(57 mg, 収率95%)として得られた。 $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_6\text{O}_3$ $[\text{M}+1]^+$ についてのUPLC-MS計算値: 407.18、実測値406.93。

20

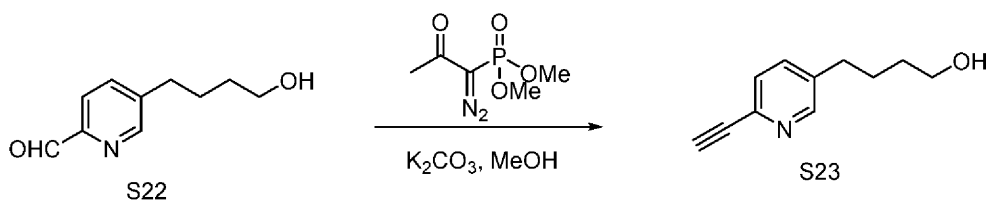
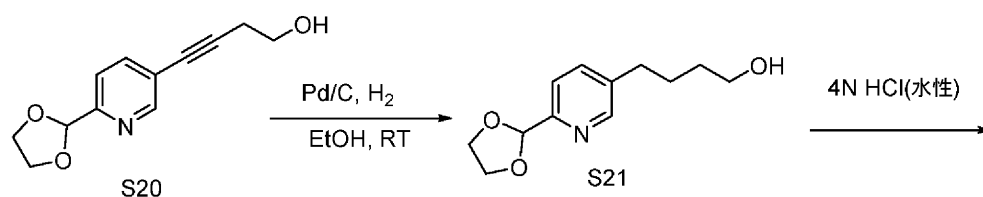
【 0 4 1 8 】

実施例30

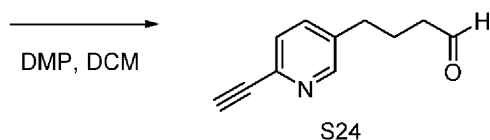
3-(4-((4-(6-エチニルピリジン-3-イル)ブチル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンの合成



30



40



【 0 4 1 9 】

200 mlのトルエン中の5-ブロモピリジン-2-アルデヒド(13.24 g, 71.2 mmol, 1.0 eq)

50

の溶液へ、TsOH-水和物(677 mg, 3.56 mmol, 0.05 eq)およびエチレングリコール(8.0 mL, 142.4 mmol, 2.0 eq)を添加した。溶液を12時間ディーン・スタークトラップで加熱還流した。室温へ冷却後、溶媒を蒸発させ、残渣をDCM/ MeOHでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、化合物S19が無色オイル(14.74 g, 収率90%)として得られた。

【0420】

丸底フラスコへ、化合物S19 (5.95 g, 25.9 mmol, 1.0 eq)、4-ブチン-1-オール(2.36 g, 33.6 mmol, 1.3 eq)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (909 mg, 1.295 mmol, 0.05 eq)およびCuI (494 mg, 2.59 mmol, 0.1 eq)を、24 mLのDMF中において混合した。反応混合物を密封し、窒素で充填した。24 mLのトリエチルアミンを添加し、反応混合物を80 °Cへ加熱し、5時間撹拌した。室温へ冷却後、溶媒の大部分を蒸発させ、残渣をDCMおよび鹼水中に希釈した。合わせた有機層を乾燥させ、DCM/ MeOHでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、最終化合物S20が無色オイル(4.54 g, 収率80%)として得られた。C₁₂H₁₄NO₃ [M+1]⁺についてのUPLC-MS計算値：220.10、実測値220.09。

10

【0421】

窒素雰囲気下での100 mLのEtOH中のS20 (4.54 g)の溶液へ、500 mgのPd/C (10wt%)を添加した。フラスコ中へ水素を3回充填した。溶液を室温にて1 atm水素雰囲気下で12時間撹拌した。出発物質の消費後、溶媒を蒸発させ、残渣をDCM/ MeOHでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物S21が無色オイル(3.93 g, 収率85%)として得られた。C₁₂H₁₈NO₃ [M+1]⁺についてのUPLC-MS計算値：224.13、実測値224.14。

20

【0422】

30 mLのTHF中のS21 (1.84 g, 8.25 mmol, 1.0 eq)溶液へ、30 mLの4N HCl (aq)を添加した。溶液を6時間加熱還流した。室温へ冷却後、溶媒を蒸発させ、酢酸エチルおよび飽和NaHCO₃水溶液中に希釈した。数回抽出した後、合わせた有機層を乾燥させ、濃縮された残渣をDCM/MeOHでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、化合物S22が無色オイル(3.0 g, 収率95%)として得られた。C₁₀H₁₄NO₂ [M+1]⁺についてのUPLC-MS計算値：180.10、実測値180.05。

【0423】

80 mLのメタノール中の(1-ジアゾ-2-オキソプロピル)ホスホン酸ジメチル(25.14 mmol, 1.5 eq)およびK₂CO₃ (2.0 eq)の溶液へ、20 mLのメタノール中のS22 (3.0 g, 16.76 mmol, 1.0 eq)の溶液を滴下した。その結果生じた溶液を室温で2時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチルおよび鹼水中に希釈した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させた。濾過および蒸発後、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、所望の化合物S23が無色オイル(2.1 g, 収率72%)として得られた。C₁₀H₁₄NO [M+1]⁺についてのUPLC-MS計算値：176.11、実測値176.01。

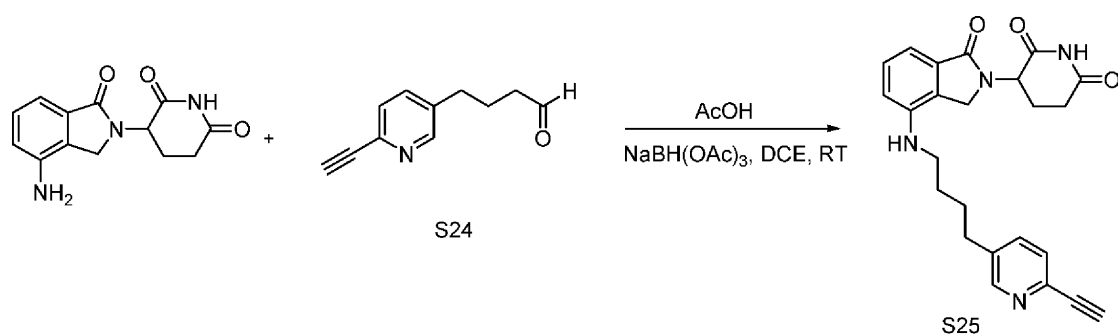
30

【0424】

100 mLのDCM中のS23 (1.1 g, 6 mmol, 1.0 eq)の溶液へ、デス・マーチンペルヨージナン(4.6 g, 10.8 mmol, 1.8 eq)を添加した。反応物を室温で2時間撹拌した。10 mLの水および20 mLの飽和Na₂S₂O₈水溶液を添加した。10分間撹拌した後、反応溶液をセライトによって濾過し、DCMで洗浄した。3回抽出した後、合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させた。濾過および蒸発後、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、所望の化合物S24が無色オイル(680 mg, 収率65%)として得られた。C₁₁H₁₂NO [M+1]⁺についてのUPLC-MS計算値：174.09、実測値174.08。

40

【0425】



10

【 0 4 2 6 】

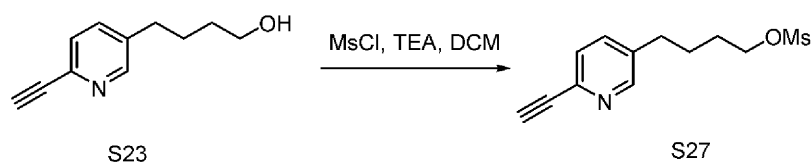
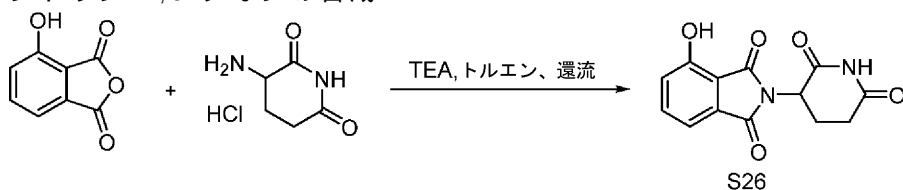
50 mLのDCE中のレナリドミド(1.01 g, 3.9 mmol, 1.0 eq)および化合物S24 (680 mg, 3.9 mmol, 1.0 eq)の溶液へ、酢酸(0.23 mL, 3.9 mmol, 1.0 eq)およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(1.66 g, 3.9 mmol, 2.0 eq)を添加した。懸濁溶液を室温で12時間撹拌した。DCMおよび飽和NaHCO₃水溶液を添加した。抽出後、合わせた有機層を乾燥させた(974 mg, 収率60%)。C₂₄H₂₅N₄O₃ [M+1]⁺についてのUPLC-MS計算値：417.19、実測値416.98。

【 0 4 2 7 】

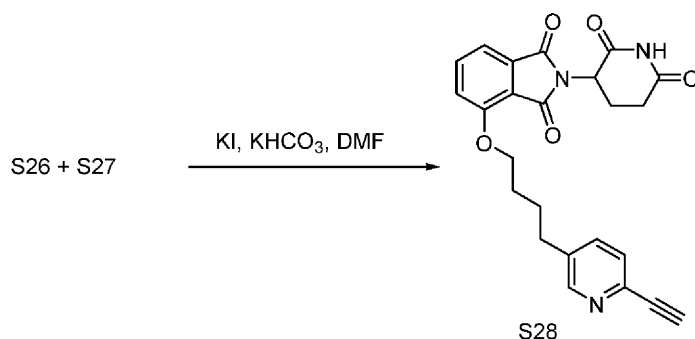
実施例31

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(4-(6-エチニルピリジン-3-イル)ブトキシ)イソインドリン-1,3-ジオンの合成

20



30



40

【 0 4 2 8 】

丸底フラスコへ、3-ヒドロキシフタル酸無水物(1 g, 6.09 mmol)および3-アミノペリジン(peridine)-2,6-ジオン塩酸塩(1.0 g, 6.09 mmol)を、50 mLのトルエン中において混合した。トリエチルアミン(0.93 mL, 6.7 mmol)を添加した。その結果生じた反応混合物を12時間ディーン・スタークトラップ装置で加熱還流した。周囲温度へ冷却後、溶媒の大部分を蒸発させ、粗生成物が得られ、これをDCM：酢酸エチルでのフラッシュカラム

50

クロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物が淡黄色固体S26 (1.5g, 収率90%)として得られた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d^6)

δ (ppm) 11.16 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.65 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.07 (dd, $J = 12.8$ Hz, $J = 5.2$ Hz, 1H), 2.93-2.84 (m, 1H), 2.61-2.46 (m, 1H), 2.05-2.01 (m, 1H)

【0429】

0 で、10 mLのDCM中の化合物S23(210 mg, 1.2 mmol, 1.0 eq)の溶液へ、塩化メシル(0.14 mL, 1.8 mmol, 1.5 eq)およびトリエチルアミン(0.34 mL, 2.4 mmol, 2.0 eq)を連続的に添加した。その結果生じた溶液を室温で1時間攪拌した。溶媒を蒸発させた後、残渣をDCM/ MeOHでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、化合物S27が無色オイル(224 mg, 収率74%)として得られた。 $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}+1]^+$ についてのUPLC-MS計算値：254.09、実測値253.92。

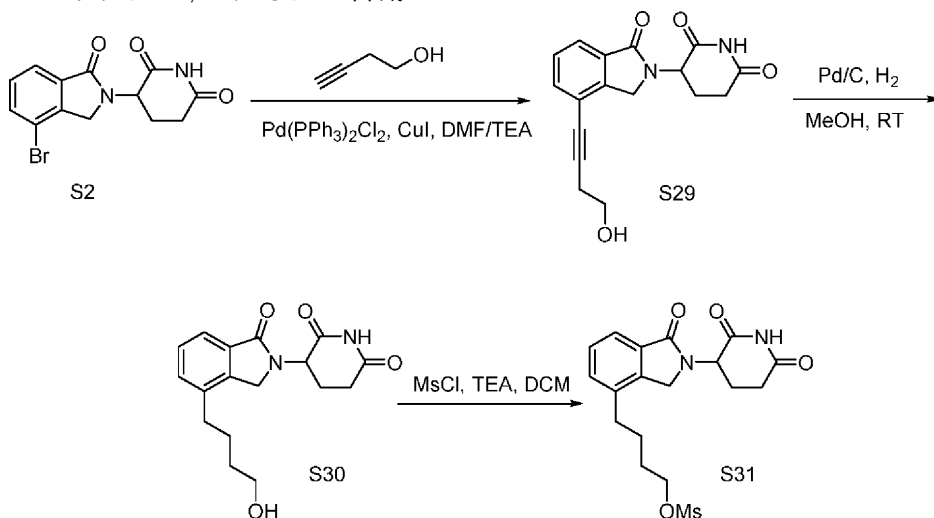
【0430】

4 mLのDMF中の化合物S27 (224 mg, 0.89 mmol, 1.0 eq)およびS26 (243 mg, 0.89 mmol, 1.0 eq)の溶液へ、KI (15 mg, 0.09 mmol, 0.1 eq)および KHCO_3 (178 mg, 1.78 mmol, 2.0 eq)を添加した。その結果生じた溶液を室温で5時間攪拌した。室温へ冷却後、溶液を水中に希釈し、MeCN/ H_2O (0.1% TFA)でのHPLCによって精製し、化合物S28が白色固体(290 mg, 収率75%)として得られた。 $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_5$ $[\text{M}+1]^+$ についてのUPLC-MS計算値：432.16、実測値431.92。

【0431】

実施例32

3-(4-(4-((6-エチルピリジン-3-イル)オキシ)ブチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンの合成



【0432】

化合物S3の合成のための手順に従って、反応をS2 (1.29 g, 4.0 mmol, 1.0 eq)で行った。最終的に、化合物S29が淡黄色固体(1.12 g, 収率90%)として得られた。 $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+1]^+$ についてのUPLC-MS計算値：313.12、実測値313.13。

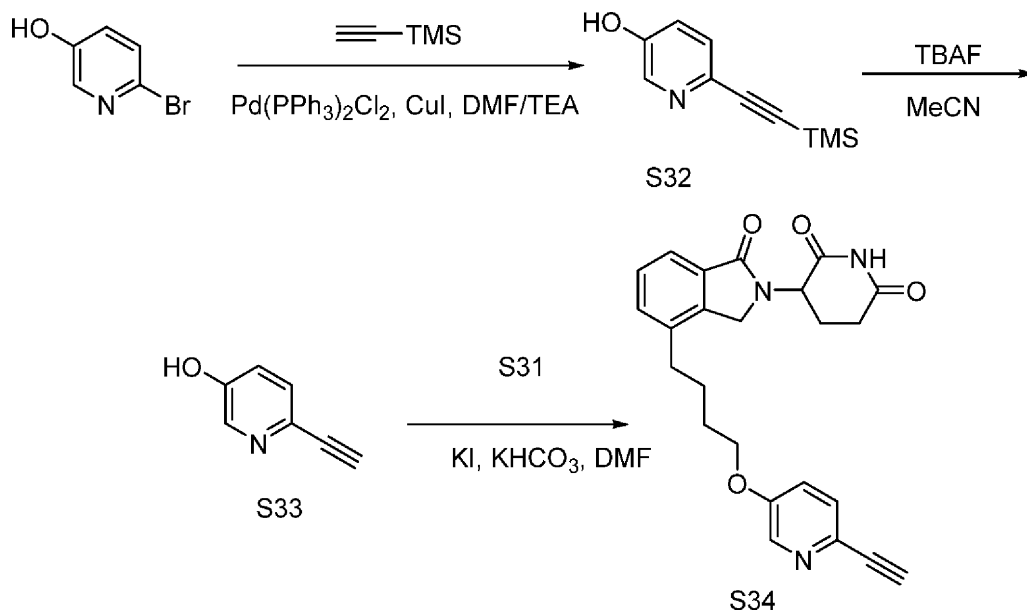
【0433】

化合物S11の合成のための手順に従って、反応をS29 (157 mg, 0.50 mmol, 1.0 eq)で行った。最終的に、化合物S30が白色固体(148 mg, 収率94%)として得られた。 $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+1]^+$ についてのUPLC-MS計算値：317.15、実測値317.15。

【 0 4 3 4 】

化合物S4の合成のための手順に従って、反応をS30 (148 mg, 0.468 mmol, 1.0 eq)で行った。最終的に、化合物S31が白色固体(175 mg, 収率95%)として得られた。 $C_{18}H_{23}N_2O_6S$ [M+1]⁺についてのUPLC-MS計算値：395.13、実測値395.17。

【 0 4 3 5 】



10

20

【 0 4 3 6 】

30 mLの無水THF中の2-ブロモ-5-ヒドロキシピリジン(1.04 g, 6.0 mmol, 1.0 eq)およびトリメチルシリルアセチレン(1.7 mL, 12.0 mmol, 2.0 eq)の溶液へ、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (420 mg, 0.6 mmol, 0.1 eq)およびCuI (228 mg, 1.2 mmol, 0.2 eq)を窒素雰囲気下で添加した。次いで、8 mLのトリエチルアミンを注入した。反応フラスコを密封し、反応溶液を60 °Cで5時間撹拌した。室温へ冷却後、溶媒を蒸発させ、残渣をDCM/ MeOHでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、化合物S32が無色オイル(803 mg, 収率70%)として得られた。 $C_{10}H_{14}NOSi$ [M+1]⁺についてのUPLC-MS計算値：192.08、実測値191.98。

30

【 0 4 3 7 】

化合物S8の合成のための手順に従って、反応をS32 (803 mg, 4.2 mmol, 1.0 eq)で行った。最終的に、化合物S33が白色固体(400 mg, 収率80%)として得られた。 C_7H_6NO [M+1]⁺についてのUPLC-MS計算値：120.04、実測値119.93。

【 0 4 3 8 】

5.0 mLのDMF中の化合物S31 (175 mg, 0.44 mmol, 1.0 eq)およびS33 (79 mg, 0.66 mmol, 1.5 eq)の溶液へ、KI (7.3 mg, 0.044 mmol, 0.1 eq)およびKHCO₃ (88 mg, 0.88 mmol, 2.0 eq)を連続的に添加した。生じた溶液を70 °Cで6時間撹拌した。室温へ冷却後、反応混合物を水および酢酸エチル中に希釈した。3回抽出した後、合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させた。濃縮された残渣をMeCN/ H₂O (0.1% TFA)でのリバースフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、化合物S34が白色固体(156 mg, 収率85%)として得られた。 $C_{24}H_{24}N_3O_4$ [M+1]⁺についてのUPLC-MS計算値：418.18、実測値418.20。

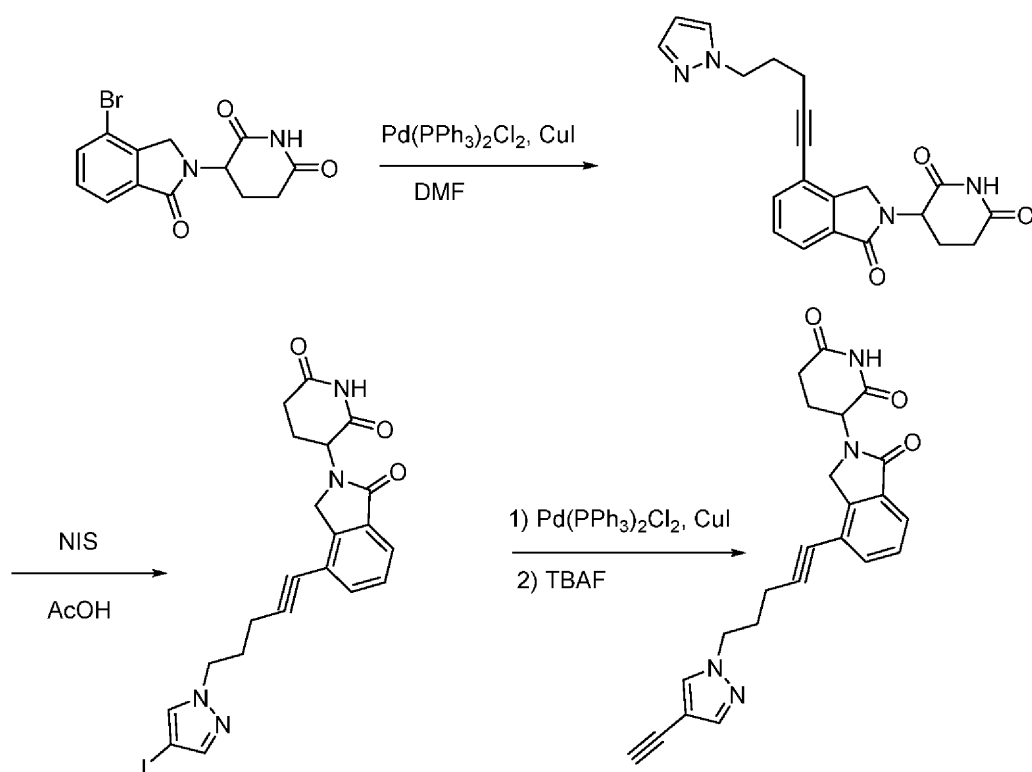
40

【 0 4 3 9 】

実施例33

3-(4-(5-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)ペンタ-1-イン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンの合成

50



10

20

【 0 4 4 0 】

工程1：シュレンク管へ、 CuI (5.3 mg)、 $\text{Pd(Ph}_3\text{P)}_2\text{Cl}_2$ (20 mg)、3-(4-ブロモ-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(100 mg, 0.31 mmol)、および1-(ペンタ-4-イン-1-イル)-1H-イミダゾール(50 mg, 0.37 mmol)、 DMF (4 mL)および Et_3N (1 mL)を添加した。反応混合物を80 で12時間加熱した。反応混合物を冷却し、 EtOAc および鹹水で処理した。有機層を分離し、乾燥させ、蒸発させた。残渣をクロマトグラフィーによって精製し(MeOH/DCM)、3-(4-(5-(1H-イミダゾール-1-イル)ペンタ-1-イン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(42 mg, 収率36%)が得られた。ESI-MS: 377.22。

30

【 0 4 4 1 】

工程2：酢酸(2 mL)中の3-(4-(5-(1H-イミダゾール-1-イル)ペンタ-1-イン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(100 mg, 0.26 mmol)に、 NIS (56 mg)を添加した。反応物を1時間攪拌し、その後、濃縮した。残渣をHPLCによって精製し、3-(4-(5-(4-ヨード-1H-イミダゾール-1-イル)ペンタ-1-イン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(39 mg, 30%)が得られた。ESI-MS: 503.11。

【 0 4 4 2 】

工程3：シュレンク管へ、 CuI (5.3 mg)、 $\text{Pd(Ph}_3\text{P)}_2\text{Cl}_2$ (20 mg)、3-(4-(5-(4-ヨード-1H-イミダゾール-1-イル)ペンタ-1-イン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(101 mg, 0.2 mmol)、およびエチニルトリメチルシラン(39.2 mg, 0.4 mmol)、 THF (4 mL)および Et_3N (1 mL)を添加した。反応混合物を40 で12時間加熱した。反応混合物を冷却し、 EtOAc および鹹水で処理した。有機層を分離し、乾燥させ、蒸発させた。残渣をクロマトグラフィーによって精製し(EtOAc)、粗生成物が得られ、これを THF 中に溶解し、 THF 中の TBAF の溶液(1M, 0.2 mL)を添加した。5分後、反応混合物を蒸発させ、残渣をHPLC精製へ供し、3-(4-(5-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)ペンタ-1-イン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(50 mg, 収率63%)が得られた。ESI-MS: 401.17。

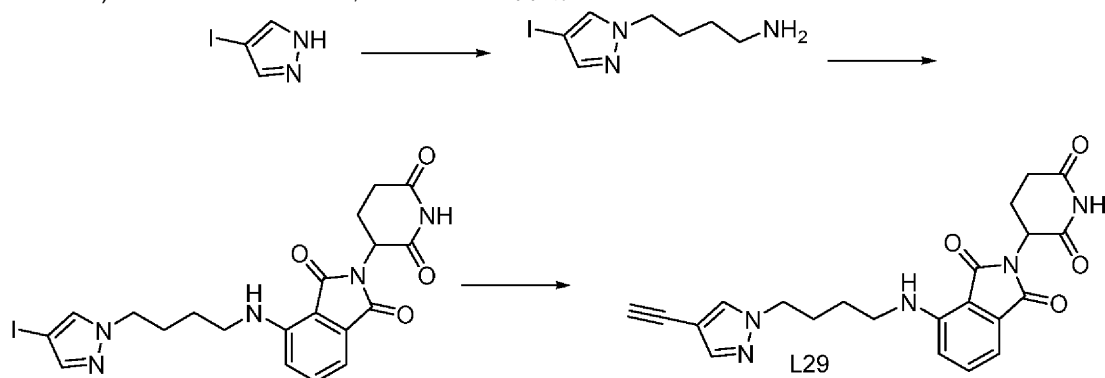
40

【 0 4 4 3 】

実施例34

50

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((4-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)ブチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオンの合成



10

【0444】

工程1: 0 の、DCM (20 mL)中の4-ヨード-1H-ピラゾール(2.4 g, 12 mmol)およびトリエチルアミン(1.85 mL, 13 mmol)の溶液へ、MsCl(1 mL, 12.6 mmol)を添加した。反応混合物を室温へ温め、さらに1時間撹拌した。反応混合物を飽和NH₄Cl溶液でクエンチし、DCMで抽出した。有機層を分離し、鹼水で洗浄し、乾燥させ、蒸発させた。残渣をCH₃CN (70 mL)中に溶解し、tert-ブチル (4-ヒドロキシブチル)カルバメート(1.89 g, 10 mmol)およびCs₂CO₃ (3.9 g, 12 mmol)を添加した。反応混合物を12時間加熱還流した。反応物を冷却した後、混合物を濾過し、濾液を蒸発させた。残渣をEtOAcおよび水に溶かした。有機層を分離し、鹼水で洗浄し、乾燥させ、蒸発させた。残渣をクロマトグラフィーによって精製し(EtOAc/ヘキサン:1:2)、粗製tert-ブチル (4-(4-ヨード-1H-ピラゾール-1-イル)ブチル)カルバメート(2.3 g, 53%)が得られ、これをDCM (5 mL)およびTFA (5 mL)で処理した。反応混合物を12時間撹拌した。全ての揮発性物質を真空下で除去し、残渣をHPLC精製へ供し、4-(4-ヨード-1H-ピラゾール-1-イル)ブタン-1-アミンが得られた。

20

【0445】

工程2: DMF (1 mL)中の4-(4-ヨード-1H-ピラゾール-1-イル)ブタン-1-アミン(378 mg, 1 mmol)のTFA塩および2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン(276 mg, 1 mmol)の溶液へ、DIPEA (0.52 mL, 3 mmol)を添加した。反応混合物を90 °Cで12時間加熱した。反応混合物を冷却し、EtOAcおよび鹼水で処理した。有機層を分離し、乾燥させ、蒸発させた。残渣をHPLC精製へ供し、2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((4-(4-ヨード-1H-ピラゾール-1-イル)ブチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン(122 mg, 収率23%)が得られた。

30

【0446】

工程3: シュレンク管へ、CuI (5.3 mg)、Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (20 mg)、2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((4-(4-ヨード-1H-ピラゾール-1-イル)ブチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン(100 mg, 0.2 mmol)、およびエチニルトリメチルシラン(39.2 mg, 0.4 mmol)、THF (4 mL)およびEt₃N (1 mL)を添加した。反応混合物を40 °Cで12時間加熱した。反応混合物を冷却し、EtOAcおよび鹼水で処理した。有機層を分離し、乾燥させ、蒸発させた。残渣をクロマトグラフィーによって精製し(EtOAc)、粗生成物が得られ、これをTHF中に溶解し、THF中のTBAFの溶液(1M, 0.2 mL)を添加した。5分後、反応混合物を蒸発させ、残渣をHPLC精製へ供し、化合物L29(50 mg, 収率60%)が得られた。ESI-MS: 420.13。

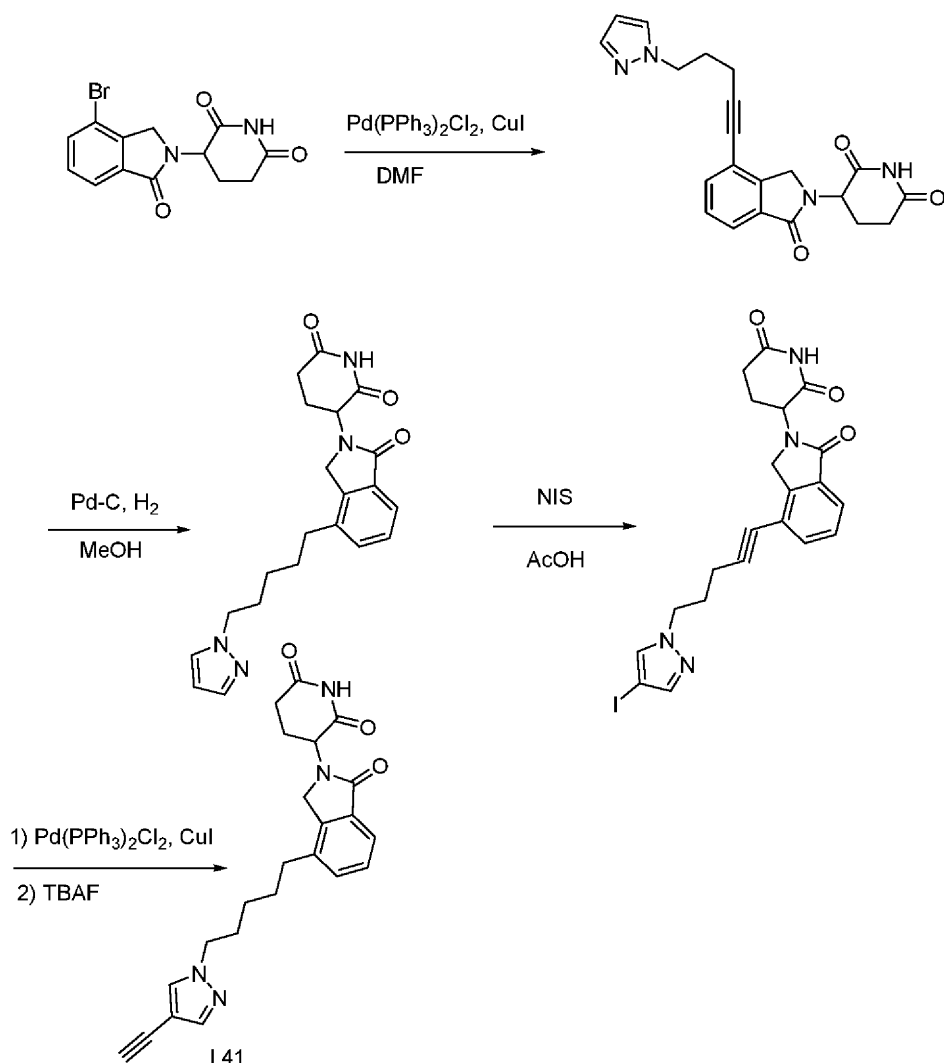
40

【0447】

実施例35

3-(4-(5-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)ペンチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンの合成

50



【 0 4 4 8 】

工程1：シュレンク管へ、 CuI (5.3 mg)、 $\text{Pd(Ph}_3\text{P)}_2\text{Cl}_2$ (20 mg)、3-(4-ブロモ-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(100 mg, 0.31 mmol)、および1-(ペンタ-4-イン-1-イル)-1H-ピラゾール(50 mg, 0.37 mmol)、 DMF (4 mL)および Et_3N (1 mL)を添加した。反応混合物を80 で12時間加熱した。反応混合物を冷却し、 EtOAc および鹹水で処理した。有機層を分離し、乾燥させ、蒸発させた。残渣をクロマトグラフィーによって精製し(MeOH/DCM)、所望の生成物(82 mg, 収率70%)が得られた。ESI-MS: 377.15。

【 0 4 4 9 】

工程2： MeOH (2 mL)中の工程1からの生成物(100 mg, 0.266 mmol)の溶液へ、10% Pd/C を添加した。反応物を H_2 バルーン下で4時間攪拌し、その後、濾過した。有機溶媒を除去し、3-(4-(5-(1H-ピラゾール-1-イル)ペンチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(97 mg, 95%)が得られた。

【 0 4 5 0 】

工程3：酢酸(2 mL)中の3-(4-(5-(1H-ピラゾール-1-イル)ペンチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(100 mg, 0.26 mmol)に、 NIS (56 mg)を添加した。反応物を6時間攪拌し、その後、濃縮した。残渣をHPLCによって精製し、3-(4-(5-(4-ヨード-1H-ピラゾール-1-イル)ペンチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(118 mg, 90%)が得られた。ESI-MS: 507.19。

【 0 4 5 1 】

工程4：シュレンク管へ、 CuI (5.3 mg)、 $\text{Pd(Ph}_3\text{P)}_2\text{Cl}_2$ (20 mg)、3-(4-(5-(4-ヨード

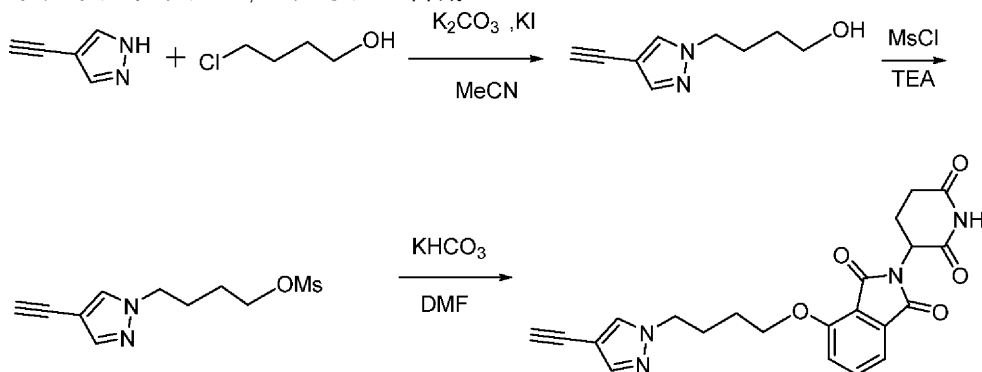
-1H-ピラゾール-1-イル)ペンチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(101 mg, 0.2 mmol)、およびエチニルトリメチルシラン(39.2 mg, 0.4 mmol)、THF(4 mL)およびEt₃N(1 mL)を添加した。反応混合物を40℃で12時間加熱した。反応混合物を冷却し、EtOAcおよび鹹水で処理した。有機層を分離し、乾燥させ、蒸発させた。残渣をクロマトグラフィーによって精製し(EtOAc)、粗生成物が得られ、これをTHF中に溶解し、THF中のTBAFの溶液(1M, 0.2 mL)を添加した。5分後、反応混合物を蒸発させ、残渣をHPLC精製へ供し、化合物L41(44 mg, 収率55%)が得られた。ESI-MS: 405.19。

【0452】

実施例36

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(4-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)ブトキシ)イソインドリン-1,3-ジオンの合成

10



20

【0453】

工程1: アセトニトリル(25 mL)中の4-エチニル-1H-ピラゾール(920 mg, 10 mmol)および4-クロロブタン-1-オール(216 mg, 20 mmol)の懸濁液へ、K₂CO₃(4.1 g, 30 mmol, 3 eq)およびKI(166 mg, 1 mmol, 0.1 eq)を添加した。混合物を6時間85℃にてN₂保護下で撹拌した。反応混合物を水でクエンチし、EtOAcで抽出した。残渣をクロマトグラフィーによって精製し(DCM:MeOH 10:1)、1.3 gの4-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)ブタン-1-オールが収率80%で得られた。ESI-MS m/z 165.02 [M+H]⁺。

【0454】

30

工程2: 30 mLのDCM中の4-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)ブタン-1-オール(328 mg, 2 mmol, 1.0 eq)の懸濁液へ、0℃で、塩化メシル(310 μL, 4 mmol, 2.0 eq)を添加した。次いで、トリメチルアミン(0.77 mL, 6 mmol, 3.0 eq)を滴下した。溶液は1分以内に透明になった。1時間後、溶媒を蒸発させ、粗製4-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)ブチルメタンスルホネートが得られ、これをさらに精製することなく次の工程反応において使用した。

【0455】

工程3: DMF(2 mL)中の2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-ヒドロキシイソインドリン-1,3-ジオン(137 mg, 0.5 mmol)、4-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)ブチルメタンスルホネート(61 mg, 0.25 mmol)の溶液へ、KHCO₃(50 mg)およびKI(10 mg)を添加した。反応混合物を70℃で12時間撹拌し、その後、酢酸エチルおよび水に溶かした。有機層を分離し、乾燥させ、蒸発させた。残渣をHPLCによって精製し、2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(4-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)ブトキシ)イソインドリン-1,3-ジオン(80 mg, 60%)が得られた。

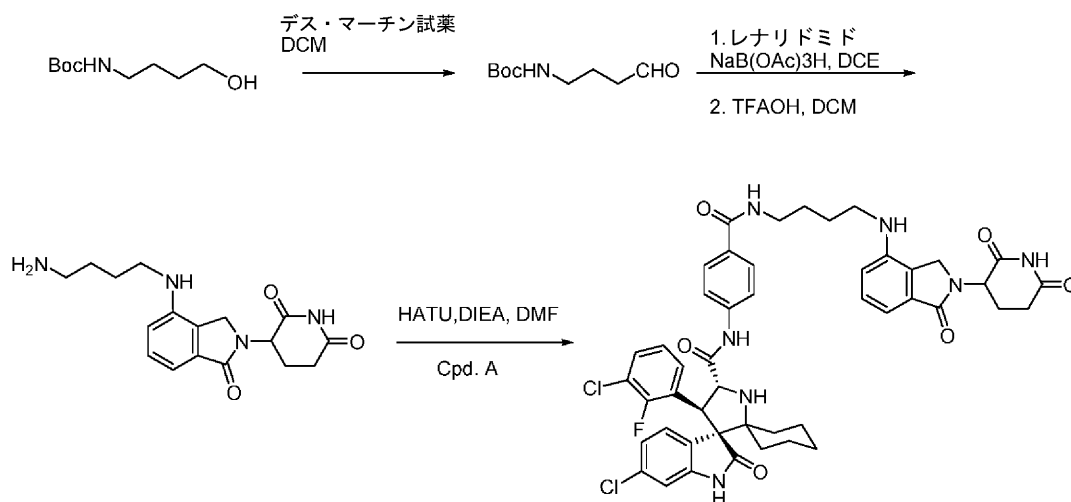
40

【0456】

実施例37

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

50



10

【 0 4 5 7 】

工程1：tert-ブチル (4-オキソブチル)カルバメートの合成

15 mlのDCM中のtert-ブチル 4-ヒドロキシブチル)カルバメート(380 mg, 2 mmol)の溶液へ、デス・マーチンペルヨージナン試薬(1.7 g, 4 mmol)を添加した。室温で1時間攪拌後、反応混合物をセライトによって濾過した。次いで、濾液を鹼水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製し、tert-ブチル (4-オキソブチル)カルバメートが無色オイルとして得られた。

20

【 0 4 5 8 】

工程2：3-(4-((4-アミノブチル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンの合成

1,2-ジクロロエタン(15 mL)中のtert-ブチル (4-オキソブチル)カルバメート(190 mg, 1 mmol)へレナリドミド(285 mg, 1.1 mmol)を添加し、その結果生じた溶液を室温で30分間攪拌した。溶液をNa(OAc)₃BH(0.42 g, 2 mmol)で処理し、その結果生じた懸濁液を一晩攪拌した。溶媒をDCMで希釈し、sat. NaHCO₃、鹼水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。次いで、残渣を10 mL DCM中に希釈し、次いで、2 mLトリフルオロ酢酸を反応物へ添加し、30分間攪拌した。溶媒を真空によって除去し、残渣をC18カラムでの逆相クロマトグラフィーによって精製し、3-(4-((4-アミノブチル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンが無色オイルとして得られた。

30

【 0 4 5 9 】

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

HATU(13.3 mg, 1.2 eq.)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.026 mL, 0.15 mmol)を、0.5 mL DMF中の化合物A(20 mg, 0.029 mmol)の溶液へ添加し、攪拌した。10分後、3-(4-((4-アミノブチル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(0.35 mL, DMSO中0.1 M)を反応物へ添加した。30分後、溶媒を除去し、粗製物を3:1 メタノール/水中に溶解し、トリフルオロ酢酸で酸性化し、逆相分取HPLCによって精製した。精製されたフラクションを合わせ、真空中で濃縮し、H₂O中に再溶解し、凍結および凍結乾燥し、標題化合物(TFA塩)が白色粉末として得られた。LC-MS(ESI) m/z (M + H)⁺: 894.25, 4.96 min; 測定値: 894.29; 98%純度。

40

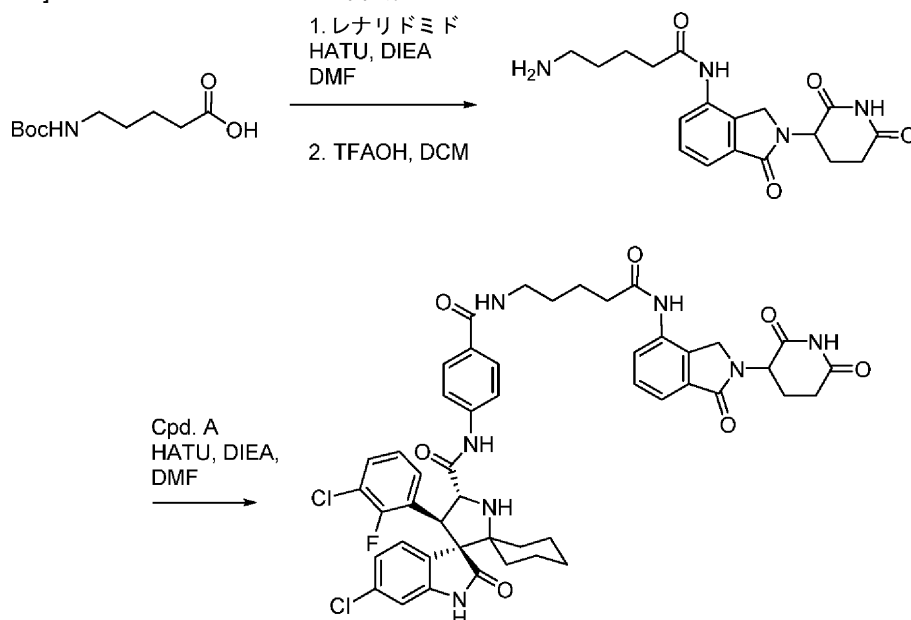
【 0 4 6 0 】

実施例38

(3'R,4'S,5'R)-6''-クロロ-4'-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-((5-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)アミノ)-5-オキソペンチル)カルバ

50

モイル)フェニル)-2''-オキソジスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピロリジン-3',3''-インドリン]-5'-カルボキサミドの合成



10

20

【0461】

工程1：5-アミノ-N-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ペンタンアミドの合成

HATU (380 mg, 1 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.44 mL, 2.5 mmol)を、3 mL DMF中のBoc-5-アミノペンタン酸(110 mg, 0.5 mmol)の溶液へ添加し、撹拌した。10分後、レナリドミド(200 mg, 0.75 mmol)を反応物へ添加した。30分後、溶媒を除去し、粗製物を10 mL DCMおよび2 mLトリフルオロ酢酸中に溶解した。反応物を30分間撹拌し、次いで、溶媒を真空によって除去した。残渣をC18カラムでの逆相クロマトグラフィーによって精製し、5-アミノ-N-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ペンタンアミドが無色オイルとして得られた。

30

【0462】

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

HATU (13.3 mg, 1.2 eq.)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.026 mL, 0.15 mmol)を、0.5 mL DMF中の化合物A(20 mg, 0.029 mmol)の溶液へ添加し、撹拌した。10分後、5-アミノ-N-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ペンタンアミド(0.35 mL, DMSO中0.1 M)を反応物へ添加した。30分後、溶媒を除去し、粗製物を3:1 メタノール/水中に溶解し、トリフルオロ酢酸で酸性化し、逆相分取HPLCによって精製した。精製されたフラクションを合わせ、真空中で濃縮し、H₂O中に再溶解し、凍結および凍結乾燥し、標題化合物(TFA塩)が白色粉末として得られた。

40

【0463】

LC-MS(ESI) m/z (M+H)⁺:922.26, 5.39 min; 測定値: 922.29; 98%純度。

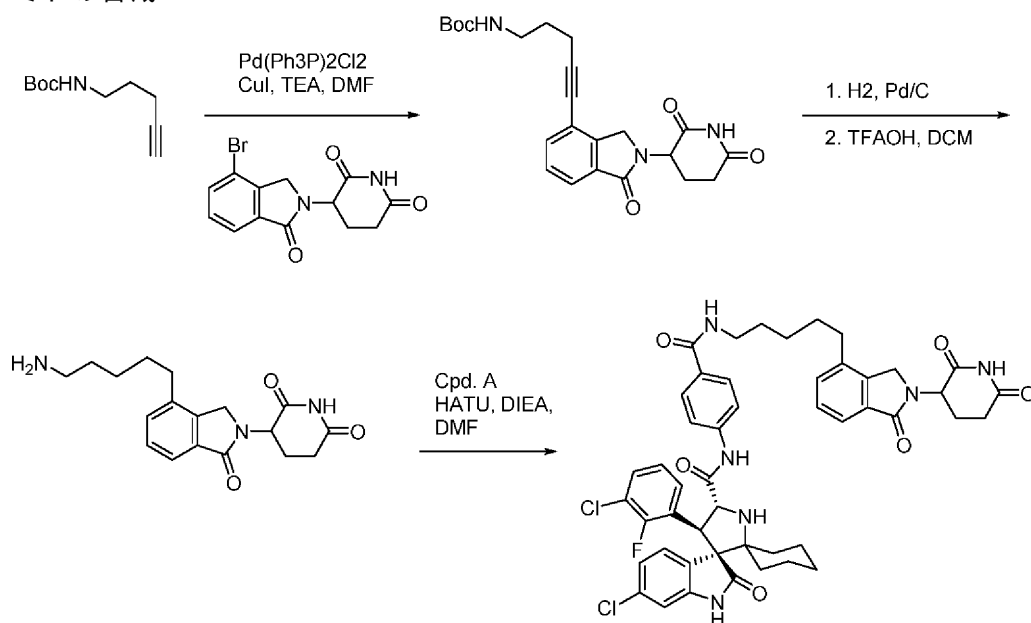
50

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.74 – 7.67 (m, 2H), 7.63 – 7.57 (m, 3H), 7.54 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.39 – 7.31 (m, 1H), 7.17 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.02 – 2.79 (m, 2H), 2.78 – 2.66 (m, 1H), 2.57 – 2.30 (m, 3H), 2.21 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.17 – 2.07 (m, 1H), 2.06 – 1.88 (m, 3H), 1.81 – 1.63 (m, 6H), 1.60 – 1.46 (m, 1H), 1.24 (td, J = 13.8, 3.9 Hz, 2H)

【 0 4 6 4 】

実施例 38

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



【 0 4 6 5 】

工程1: tert-ブチル (5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ペンタ-4-イン-1-イル)カルバメートの合成

トリエチルアミン(3mL)およびDMF (3 mL)中のtert-ブチル ペンタ-4-イン-1-イルカルバメート(236 mg, 1.29 mmol)および3-(4-ブromo-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(400mg, 1.29 mmol)の溶液へ、CuI (50 mg, 0.25 mmol)およびPd(Ph₃P)₂Cl₂ (90 mg, 0.13 mmol)を添加した。混合物を80 °CにてN₂雰囲気下で一晩撹拌した。反応混合物をNH₄Clの飽和水溶液中へ注ぎ、有機層の分離後、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を鹼水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、tert-ブチル (5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ペンタ-4-イン-1-イル)カルバメートが白色固体として得られた。

【 0 4 6 6 】

工程2: 3-(4-(5-アミノペンチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンの合成

EtOH (5 mL)中のtert-ブチル (5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ペンタ-4-イン-1-イル)カルバメート(210 mg, 0.5 mmol)の溶液へ、Pd/C (20 mg)を添加した。反応物をH₂雰囲気下で2時間撹拌した。次いで、混合物をセライトによって濾過し、溶媒を真空によって除去した。残渣を10 mL DCMおよび2 mLトリフルオロ酢酸中に溶解した。反応物を30分間撹拌し、次いで、溶媒を真空によって除去した。残渣をC18カラムでの逆相クロマトグラフィーによって精製し、3-(4-(5-アミノペンチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンが無色オイルとして得られた。

【0467】

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

HATU (13.3 mg, 1.2 eq.)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.026 mL, 0.15 mmol)を、0.5 mL DMF中の化合物A(20 mg, 0.029 mmol)の溶液へ添加し、撹拌した。10分後、3-(4-(5-アミノペンチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(0.35 mL, DMSO中0.1 M)を反応物へ添加した。30分後、溶媒を除去し、粗製物を3:1 メタノール/水中に溶解し、トリフルオロ酢酸で酸性化し、逆相分取HPLCによって精製した。精製されたフラクションを合わせ、真空中で濃縮し、H₂O中に再溶解し、凍結および凍結乾燥し、標題化合物(TFA塩)が白色粉末として得られた。

【0468】

LC-MS(ESI) m/z (M+H)⁺: 893.19, 6.12 min; 測定値 (M+H)⁺: 893.30; 98%純度。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.78 – 7.66 (m, 3H), 7.66 – 7.56 (m, 3H), 7.53

(dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.47 – 7.38 (m, 2H), 7.38 – 7.32 (m, 1H), 7.17 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 5.7, 2.5 Hz, 2H), 3.41 – 3.33 (m, 2H), 2.96 – 2.64 (m, 5H), 2.50 (qdd, J = 13.3, 4.6, 2.5 Hz, 1H), 2.22 – 2.09 (m, 2H), 2.02 – 1.84 (m, 3H), 1.79 – 1.48 (m, 7H), 1.48 – 1.35 (m, 2H), 1.22 (td, J = 13.7, 4.0 Hz, 2H)

【0469】

実施例40

3-(4-(5-(4-(((S)-4-(4-クロロフェニル)-3,6,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-2-イル)エチニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ペンタ-1-イン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンの合成

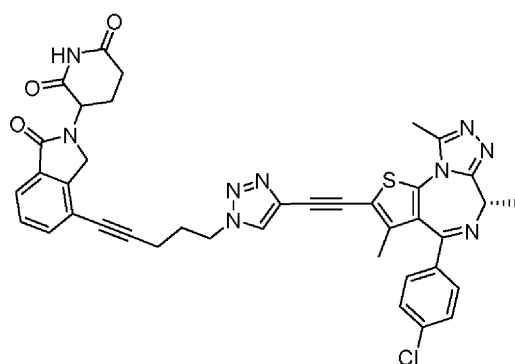
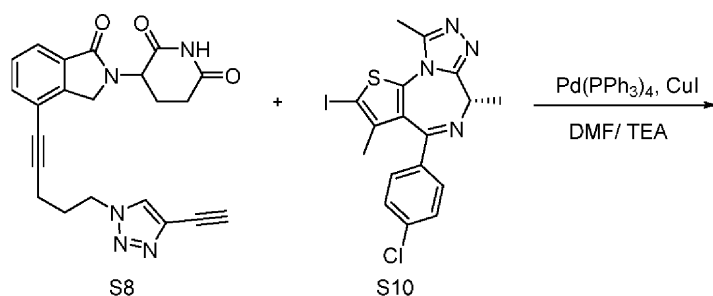
10

20

30

40

50



【 0 4 7 0 】

窒素下で、2 mLのDMF中のS10 (14.1 mg, 0.03 mmol, 1.0 eq)、S8 (18.1 mg, 0.045 mmol, 1.5 eq)、Pd(PPh₃)₄ (3.5 mg, 0.003 mmol, 0.1 eq)およびCuI (1.2 mg, 0.006 mmol, 0.2 eq)の溶液へ、1.0 mLのトリメチルアミンを添加した。その結果生じた反応混合物を60℃で5時間撹拌した。室温へ冷却後、混合物をHPLCによって精製し、3-(4-(5-(4-((S)-4-(4-クロロフェニル)-3,6,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-2-イル)エチニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ペンタ-1-イン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンが白色固体(16 mg, 収率70%)として得られた。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 8.35 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.52-7.44 (m, 5H), 5.15 (dd, *J* = 13.2 Hz, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.65 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.53 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.39 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.81-2.75 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.58 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.57-2.50 (m, 1H), 2.30-2.21 (m, 2H), 2.20-2.17 (m, 1H), 2.01 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.86 (s, 3H);

C₃₉H₃₃ClN₉O₃S [M+1]⁺ についての UPLC-MS 計算値: 742.21, 測定値: 742.17

【 0 4 7 1 】

実施例 41

3-(4-(5-(4-((4-(4-クロロフェニル)-3,9-ジメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-2-イル)エチニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ペンチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンの合成

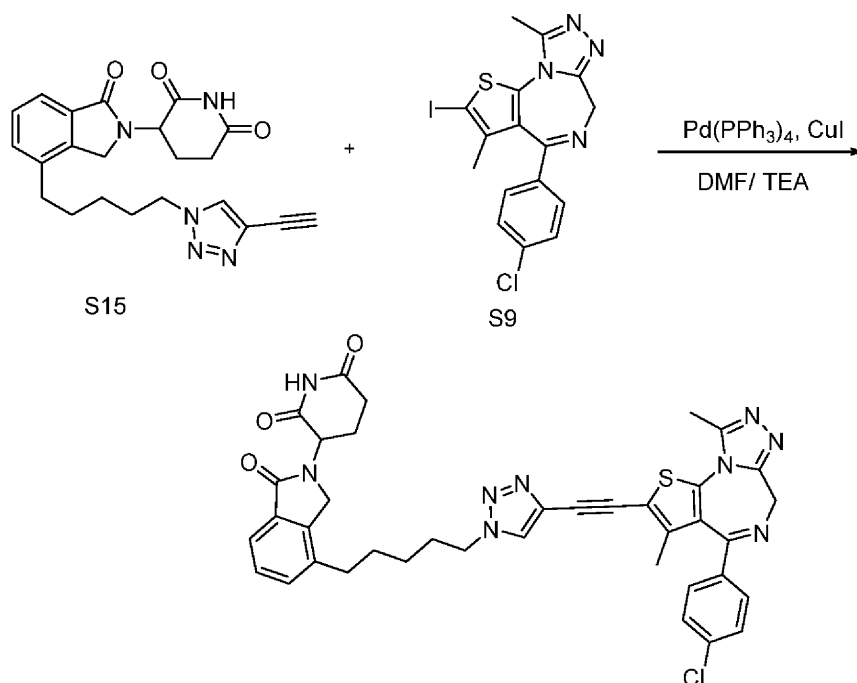
10

20

30

40

50



10

【 0 4 7 2 】

20

窒素下で、2 mLのDMF中のS9 (14.1 mg, 0.03 mmol, 1.0 eq)、S15 (18.2 mg, 0.045 mmol, 1.5 eq)、Pd(PPh₃)₄ (3.5 mg, 0.003 mmol, 0.1 eq)およびCuI (1.2 mg, 0.006 mmol, 0.2 eq)の溶液へ、1.0 mLのトリメチルアミンを添加した。その結果生じた反応混合物を60 °Cで5時間撹拌した。室温へ冷却後、混合物をHPLCによって精製し、3-(4-(5-(4-((4-(4-クロロフェニル)-3,9-ジメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-2-イル)エチニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ペンチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンが白色固体(14 mg, 収率63%)として得られた。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 8.26 (s, 1H), 7.65-7.63 (m, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.48-7.44 (m, 4H), 5.36 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 5.16 (dd, *J* = 13.6 Hz, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.52-4.42 (m, 4H), 4.35 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.82-2.80 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.71 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.59-2.48 (m, 1H), 2.23-2.17 (m, 1H), 1.99-1.96 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.76-1.68 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 2H);

30

C₃₈H₃₅ClN₉O₃S [M+1]⁺についてのUPLC-MS 計算値 : 732.23, 測定値: 732.17

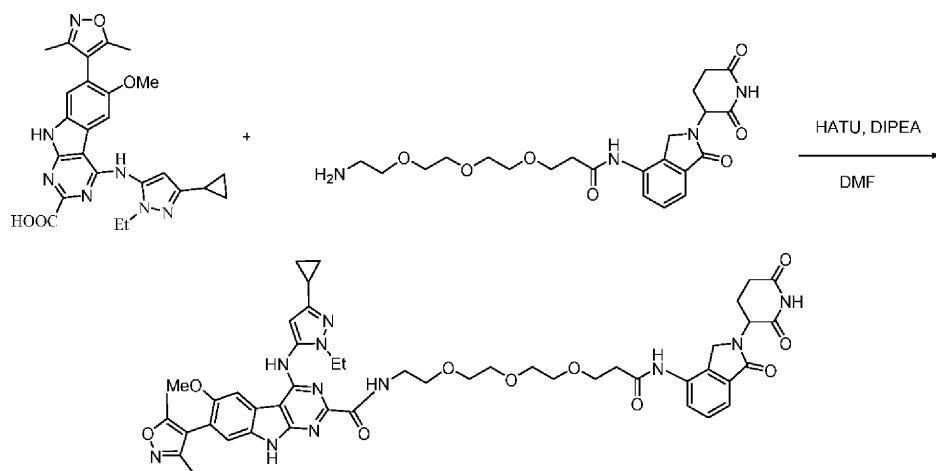
【 0 4 7 3 】

実施例42

40

4-((3-シクロプロピル-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(2-(2-(2-(3-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)アミノ)-3-オキソプロボキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)-6-メトキシ-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-2-カルボキサミドの合成

50



10

【 0 4 7 4 】

丸底フラスコへ、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(50 mg)を、室温で、DMF (1 mL)中の4-((3-シクロプロピル-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-2-カルボン酸(20 mg)、HATU (20 mg)、および3-(2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エトキシ)-N-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)プロパンアミド(50 mg)の溶液へ添加した。混合物を30分間攪拌し、HPLCによって精製し、17 mgの4-((3-シクロプロピル-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(2-(2-(2-(3-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)アミノ)-3-オキソプロボキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)-6-メトキシ-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-2-カルボキサミドがTFA塩として得られた。C₄₇H₅₄N₁₁O₁₀ [M+H]⁺についてのESI-MS計算値 = 932.4; 実測値: 932.5。

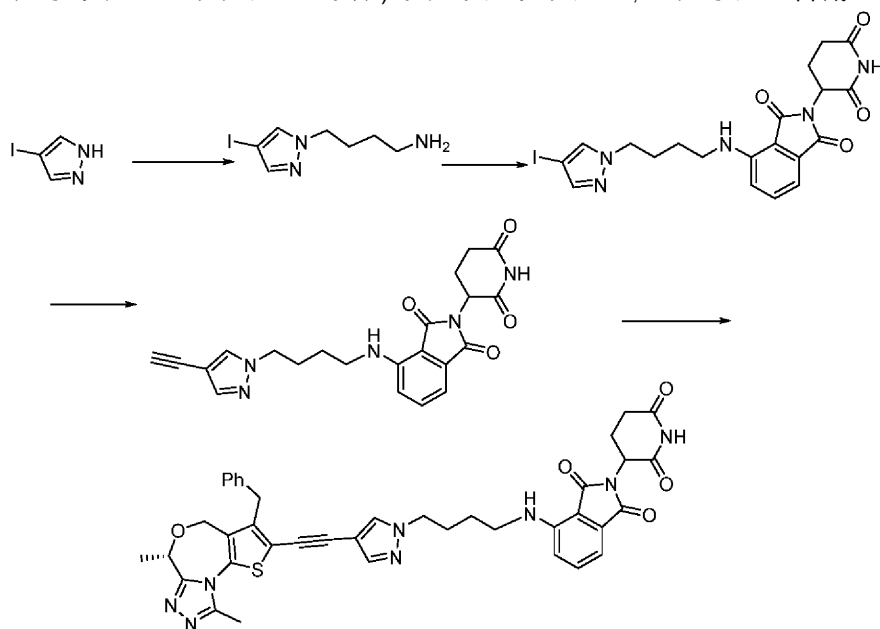
20

【 0 4 7 5 】

実施例43

4-((2-(4-(((S)-3-ベンジル-6,9-ジメチル-4H,6H-チエノ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサゼピン-2-イル)エチニル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオンの合成

30



40

【 0 4 7 6 】

50

工程1: 0 の、DCM (20 mL)中の4-ヨード-1H-ピラゾール(2.4 g, 12 mmol)およびトリエチルアミン(1.85 mL, 13mmol)の溶液へ、MsCl (1 mL, 12.6 mmol)を添加した。反応混合物を室温へ温め、さらに1時間撹拌した。反応混合物を飽和NH₄Cl溶液でクエンチし、DCMで抽出した。有機層を分離し、鹼水で洗浄し、乾燥させ、蒸発させた。残渣をCH₃CN (70 mL)中に溶解し、tert-ブチル (4-ヒドロキシブチル)カルバメート(1.89 g, 10 mmol)およびCs₂CO₃ (3.9 g, 12 mmol)を添加した。反応混合物を12時間加熱還流した。反応物を冷却した後、混合物を濾過し、濾液を蒸発させた。残渣をEtOAcおよび水に溶かした。有機層を分離し、鹼水で洗浄し、乾燥させ、蒸発させた。残渣をクロマトグラフィーによって精製し(EtOAc/ヘキサン:1:2)、粗製tert-ブチル (4-(4-ヨード-1H-ピラゾール-1-イル)ブチル)カルバメート(2.3 g, 53%)が得られ、これをDCM (5 mL)およびTFA (5 mL)で処理した。反応混合物を12時間撹拌した。全ての揮発性物質を真空下で除去し、残渣をHPLC精製へ供し、4-(4-ヨード-1H-ピラゾール-1-イル)ブタン-1-アミンが得られた。

10

【0477】

工程2: DMF (1 mL)中の4-(4-ヨード-1H-ピラゾール-1-イル)ブタン-1-アミンのTFA塩(378 mg, 1 mmol)および2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン(276 mg, 1 mmol)の溶液へ、DIPEA (0.52 mL, 3 mmol)を添加した。反応混合物を90 で12時間加熱した。反応混合物を冷却し、EtOAcおよび鹼水で処理した。有機層を分離し、乾燥させ、蒸発させた。残渣をHPLC精製へ供し、2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((4-(4-ヨード-1H-ピラゾール-1-イル)ブチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン(122 mg, 収率23%)が得られた。

20

【0478】

工程3: シュレンク管へ、CuI (5.3 mg)、Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (20 mg)、2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((4-(4-ヨード-1H-ピラゾール-1-イル)ブチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン(100 mg, 0.2 mmol)、およびエチニルトリメチルシラン(39.2 mg, 0.4 mmol)、THF (4 mL)およびEt₃N (1 mL)を添加した。反応混合物を40 で12時間加熱した。反応混合物を冷却し、EtOAcおよび鹼水で処理した。有機層を分離し、乾燥させ、蒸発させた。残渣をクロマトグラフィーによって精製し(EtOAc)、粗生成物が得られ、これをTHF中に溶解し、THF中のTBAFの溶液(1M, 0.2 mL)を添加した。5分後、反応混合物を蒸発させ、残渣をHPLC精製へ供し、2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((4-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)ブチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン(50mg, 収率60%)が得られた。ESI-MS: 420.13。

30

【0479】

工程4: シュレンク管へ、CuI (3.8 mg)、Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (7 mg)、(S)-3-ベンジル-2-ブロモ-6,9-ジメチル-4H,6H-チエノ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサゼピン(20 mg, 0.05 mmol)、および2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((4-(4-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)ブチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン(42 mg, 0.1 mmol)、THF (2 mL)およびEt₃N (0.5 mL)を添加した。反応混合物を70 で12時間加熱した。反応混合物を冷却し、EtOAcおよび鹼水で処理した。有機層を分離し、乾燥させ、蒸発させた。残渣をHPLC精製へ供し、標題化合物(14 mg, 収率38%)が得られた。

40

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.95 (s, 1H), 7.67 (s, 1H),

7.53 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.23-7.18 (m, 3H), 7.02-6.98 (m, 2H), 5.05 (dd, *J* = 12.3, 5.2 Hz, 1H), 4.82 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.66-4.61 (m, 1H), 4.60 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.23 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 4.14 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.04 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 3.38-3.33 (m, 2H), 2.93 – 2.60 (m, 6H), 2.14-2.09 (m, 1H), 2.06 – 1.91 (m, 2H), 1.64-1.59 (m, 5H). ESI-MS: 729.20

50

【 0 4 8 0 】

前述の態様および例示は、本開示の範囲に関して限定的であるようには意図されず、本明細書において提示される特許請求の範囲は、本明細書に明示的に提示されているか否かに関わらず、全ての態様および例示を包含するように意図されることが理解されるべきである。

【 0 4 8 1 】

本明細書において引用された全ての特許および刊行物は、参照によりそれらの全体が完全に組み入れられる。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/553 (2006.01)	A 6 1 K	31/553	
A 6 1 K	47/54 (2017.01)	A 6 1 K	47/54	
A 6 1 K	47/55 (2017.01)	A 6 1 K	47/55	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	37/02	
C 0 7 B	61/00 (2006.01)	C 0 7 B	61/00	3 0 0

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/318,974

(32)優先日 平成28年4月6日(2016.4.6)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/409,592

(32)優先日 平成28年10月18日(2016.10.18)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/321,499

(32)優先日 平成28年4月12日(2016.4.12)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/393,935

(32)優先日 平成28年9月13日(2016.9.13)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/393,874

(32)優先日 平成28年9月13日(2016.9.13)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(74)代理人 100142929

弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100205707

弁理士 小寺 秀紀

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72)発明者 ワン シャオメン

アメリカ合衆国 4 9 1 9 8 ミシガン州 スーペリア タウンシップ スターリング コート 3 3 3 6

(72)発明者 リー ヤンビン

アメリカ合衆国 4 8 1 0 9 ミシガン州 アナーバー ヒューロン パークウェー 1 6 0 0 エヌシー
ーアールシーノビルディング 5 2 0 ルーム 1 2 4 5

(72)発明者 アギラール アンジェロ

アメリカ合衆国 4 8 1 0 5 ミシガン州 アナーバー ストーン ロード 2 3 6 4

- (72)発明者 チョウ ビン
中華人民共和国 201203 シャンハイ ズ チョン ジ ロード 555 シャンハイ インスティ
チュート オブ マテリア メディカ ルーム 3508
- (72)発明者 フー ジャンタオ
アメリカ合衆国 48105 ミシガン州 アナーバー ウィスパークウッド ドライブ 3005 アパ
ートメント 280
- (72)発明者 スー フーミン
アメリカ合衆国 48197 ミシガン州 イプシランティ インターナショナル ドライブ 3111
アパートメント 2203エー
- (72)発明者 チン チョン
アメリカ合衆国 48105 ミシガン州 アナーバー グリーンブライアー ブールバード 3544
454シー
- (72)発明者 フー ヤン
アメリカ合衆国 48105 ミシガン州 アナーバー バーバンク ドライブ 3451
- (72)発明者 シャン ウェイグォ
アメリカ合衆国 48197 ミシガン州 イプシランティ クレーン ロード 5100
- (72)発明者 レイ ローハン
アメリカ合衆国 48105 ミシガン州 アナーバー グリーンブライアー ブールバード 3655
アパートメント 139ビー
- (72)発明者 ヤン ジウリン
アメリカ合衆国 48105 ミシガン州 アナーバー レズリー サークル 2424
- (72)発明者 ハン シン
アメリカ合衆国 48105 ミシガン州 アナーバー アロウウッド トレイル 2327
- (72)発明者 バイ ロンチュアン
アメリカ合衆国 48104 ミシガン州 アナーバー ウッドクリーク ブールバード 1530
- (72)発明者 ヤン チャオ - イエ
アメリカ合衆国 48105 ミシガン州 アナーバー ヒルウェイ コート 4826
- 審査官 池上 佳菜子
- (56)参考文献 特表2004 - 525889 (JP, A)
特表2009 - 506117 (JP, A)
特表2010 - 502627 (JP, A)
特表2010 - 503688 (JP, A)
特表2013 - 519675 (JP, A)
国際公開第2015 / 077058 (WO, A2)
特表2018 - 502097 (JP, A)
特表2017 - 533955 (JP, A)
米国特許出願公開第2015 / 0291562 (US, A1)
特表2015 - 512953 (JP, A)
米国特許出願公開第2016 / 0058872 (US, A1)
Turk, Benjamin E.; Jiang, Hongsi; Liu, Jun O. , Binding of thalidomide to 1-acid glycoprotein may be involved in its inhibition of tumor necrosis factor production , Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America , 1996年 , 93 (15) , 7552-7556
- (58)調査した分野 (Int.Cl. , DB名)
A61K 31 / 33 - 33 / 44
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)