

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-537349

(P2022-537349A)

(43)公表日 令和4年8月25日(2022.8.25)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D	401/14 (2006.01)	C 0 7 D	401/14	C S P	4 C 0 6 3
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00		4 C 0 7 6
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00		4 C 0 8 6
A 6 1 K	47/55 (2017.01)	A 6 1 K	47/55		
C 0 7 D	417/14 (2006.01)	C 0 7 D	417/14		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全98頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2021-575326(P2021-575326)	(71)出願人	520223354		
(86)(22)出願日	令和2年6月18日(2020.6.18)		ライボン・セラピューティクス・インコ		
(85)翻訳文提出日	令和4年2月16日(2022.2.16)		ーポレイテッド		
(86)国際出願番号	PCT/US2020/038377		Ribon Therapeutics,		
(87)国際公開番号	WO2020/257416		Inc.		
(87)国際公開日	令和2年12月24日(2020.12.24)		アメリカ合衆国02140マサチューセ		
(31)優先権主張番号	62/863,357		ッツ州ケンブリッジ、ケンブリッジパー		
(32)優先日	令和1年6月19日(2019.6.19)		ク・ドライブ35番、スウィート300		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100145403		
			弁理士 山尾 憲人		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA	(74)代理人	100156144		
	,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(		弁理士 落合 康		
	AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A	(74)代理人	100221578		
	T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR		弁理士 林 康次郎		
	,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,	(72)発明者	シェンケル, ローリー ビー		
	最終頁に続く		最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 療法に使用するためのP A R P 1 4の標的タンパク質分解

(57)【要約】

本発明は、P A R P 1 4を分解し、例えばがん及び炎症性疾患の治療において有用である、キナゾリノン及び関連化合物に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

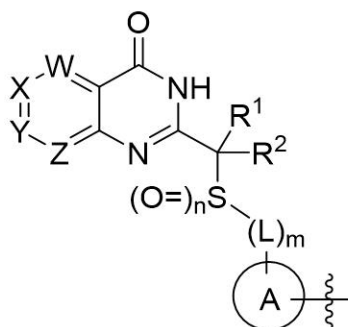
式 (A 1) :

 $Q-L^1-E \quad (A 1)$

の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

Qは、式 I :

【化 1】



10

I

【式中、

Wは、 CR^W またはNであり、

20

Xは、 CR^X またはNであり、Yは、 CR^Y またはNであり、Zは、 CR^Z またはNであり、

ここで、W、X、Y、及びZのうちの3つ以上が同時にNであることはなく、

環Aは、単環式もしくは多環式の C_3-14 シクロアルキルであるか、または、環Aは、単環式もしくは多環式の $4-18$ 員ヘテロシクロアルキルであり、環Aは、1、2、3、または4個の R^A で場合により置換されており、環Aが多環式であるとき、環Aは、非芳香族環を介して式Iの $-(L)_m-$ 部分に結合しており、

Lは、 $-(CR^5R^6)_t-$ 、 $-(CR^5R^6)_p-O-(CR^5R^6)_q-$ 、 $-(CR^5R^6)_p-S-(CR^5R^6)_q-$ 、 $-(CR^5R^6)_p-NR^3-(CR^5R^6)_q-$ 、 $-(CR^5R^6)_p-CO-(CR^5R^6)_q-$ 、 $-(CR^5R^6)_r-C(O)O-(CR^5R^6)_s-$ 、 $-(CR^5R^6)_r-CONR^3-(CR^5R^6)_s-$ 、 $-(CR^5R^6)_p-SO-(CR^5R^6)_q-$ 、 $-(CR^5R^6)_p-SO_2-(CR^5R^6)_q-$ 、 $-(CR^5R^6)_r-SONR^3-(CR^5R^6)_s-$ 、または $-NR^3CO-NR^4-$ であり、

30

 R^1 及び R^2 はそれぞれ、H及びメチルから独立的选择され、 R^3 及び R^4 はそれぞれ、H及び C_1-4 アルキルから独立的选择され、

R^5 及び R^6 はそれぞれ、H、ハロ、 C_1-4 アルキル、 C_1-4 アルコキシ、 C_1-4 ハロアルキル、アミノ、 C_1-4 アルキルアミノ、及び C_2-8 ジアルキルアミノから独立的选择され、

40

各 R^A は、ハロ、 C_1-6 アルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_6-10 アリール、 C_3-7 シクロアルキル、 $5-10$ 員ヘテロアリール、 $4-10$ 員ヘテロシクロアルキル、 C_6-10 アリール- C_1-4 アルキル、 C_3-7 シクロアルキル- C_1-4 アルキル、 $5-10$ 員ヘテロアリール- C_1-4 アルキル、 $4-10$ 員ヘテロシクロアルキル- C_1-4 アルキル、CN、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(=NRe^1)R^{b1}$ 、 $C(=NRe^1)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NRe^1)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}S(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^b$

50

1、S(O)NRc1Rd1、S(O)2Rb1、及びS(O)2NRc1Rd1から独立的选择され(ここで、RAの前記C1-6アルキル、C2-6アルケニル、C2-6アルキニル、C1-6ハロアルキル、C6-10アリール、C3-7シクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、C6-10アリール-C1-4アルキル、C3-7シクロアルキル-C1-4アルキル、5~10員ヘテロアリール-C1-4アルキル、及び4~10員ヘテロシクロアルキル-C1-4アルキルは、それぞれ、Cy1、Cy1-C1-4アルキル、ハロ、C1-6アルキル、C2-6アルケニル、C2-6アルキニル、C1-6ハロアルキル、CN、NO2、ORa1、SRa1、C(O)Rb1、C(O)NRc1Rd1、C(O)ORa1、OC(O)Rb1、OC(O)NRc1Rd1、C(=NRe1)NRc1Rd1、NRc1C(=NRe1)NRc1Rd1、NRc1Rd1、NRc1C(O)Rb1、NRc1C(O)ORa1、NRc1C(O)NRc1Rd1、NRc1S(O)Rb1、NRc1S(O)2Rb1、NRc1S(O)2NRc1Rd1、S(O)Rb1、S(O)NRc1Rd1、S(O)2Rb1、及びS(O)2NRc1Rd1から独立的选择される1、2、3、4、または5個の置換基で場合により置換されている)、

RW、RX、RY、及びRZはそれぞれ、H、ハロ、C1-6アルキル、C2-6アルケニル、C2-6アルキニル、C1-6ハロアルキル、C6-10アリール、C3-7シクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、C6-10アリール-C1-4アルキル、C3-7シクロアルキル-C1-4アルキル、5~10員ヘテロアリール-C1-4アルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル-C1-4アルキル、CN、NO2、ORa2、SRa2、C(O)Rb2、C(O)NRc2Rd2、C(O)ORa2、OC(O)Rb2、OC(O)NRc2Rd2、NRc2Rd2、NRc2C(O)Rb2、NRc2C(O)ORa2、NRc2C(O)NRc2Rd2、C(=NRe2)Rb2、C(=NRe2)NRc2Rd2、NRc2C(=NRe2)NRc2Rd2、NRc2S(O)Rb2、NRc2S(O)2Rb2、NRc2S(O)2NRc2Rd2、S(O)Rb2、S(O)NRc2Rd2、S(O)2Rb2、及びS(O)2NRc2Rd2から独立的选择され(ここで、RW、RX、RY、またはRZの前記C1-6アルキル、C2-6アルケニル、C2-6アルキニル、C1-6ハロアルキル、C6-10アリール、C3-7シクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、C6-10アリール-C1-4アルキル、C3-7シクロアルキル-C1-4アルキル、5~10員ヘテロアリール-C1-4アルキル、及び4~10員ヘテロシクロアルキル-C1-4アルキルは、それぞれ、Cy2、Cy2-C1-4アルキル、ハロ、C1-6アルキル、C2-6アルケニル、C2-6アルキニル、C1-6ハロアルキル、CN、NO2、ORa2、SRa2、C(O)Rb2、C(O)NRc2Rd2、C(O)ORa2、OC(O)Rb2、OC(O)NRc2Rd2、C(=NRe2)NRc2Rd2、NRc2C(=NRe2)NRc2Rd2、NRc2Rd2、NRc2C(O)Rb2、NRc2C(O)ORa2、NRc2C(O)NRc2Rd2、NRc2S(O)Rb2、NRc2S(O)2Rb2、NRc2S(O)2NRc2Rd2、S(O)Rb2、S(O)NRc2Rd2、S(O)2Rb2、及びS(O)2NRc2Rd2から独立的选择される1、2、3、4、または5個の置換基で場合により选择されている)、

ここで、WがCRWであり、XがCRXであり、YがCRYであり、ZがCRZであるとき、RW、RX、RY、及びRZのうちの少なくとも1つはH以外であり、

各Cy1は、ハロ、C1-6アルキル、C2-6アルケニル、C2-6アルキニル、C1-6ハロアルキル、C6-10アリール-C1-4アルキル、C3-7シクロアルキル-C1-4アルキル、5~10員ヘテロアリール-C1-4アルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル-C1-4アルキル、CN、NO2、ORa1、SRa1、C(O)Rb1、C(O)NRc1Rd1、C(O)ORa1、OC(O)Rb1、OC(O)NRc1Rd1、C(=NRe1)NRc1Rd1、NRc1C(=NRe1)NRc1Rd1、NRc1Rd1、NRc1C(O)Rb1、NRc1C(O)ORa1、NRc1C(

10

20

30

40

50

O) NRc1Rd1 、 NRc1S(O)Rb1 、 $\text{NRc1S(O)}_2\text{Rb1}$ 、 $\text{NRc1S(O)}_2\text{NRc1Rd1}$ 、 S(O)Rb1 、 S(O)NRc1Rd1 、 $\text{S(O)}_2\text{Rb1}$ 、及び $\text{S(O)}_2\text{NRc1Rd1}$ から独立的に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ場合により置換されている、 C6-10 アリール、 C3-7 シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、及び4～10員ヘテロシクロアルキルから独立的に選択され、

各 Cy2 は、ハロ、 C1-6 アルキル、 C2-6 アルケニル、 C2-6 アルキニル、 C1-6 ハロアルキル、 C6-10 アリール- C1-4 アルキル、 C3-7 シクロアルキル- C1-4 アルキル、5～10員ヘテロアリール- C1-4 アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C1-4 アルキル、 CN 、 NO_2 、 ORa2 、 SRa2 、 C(O)Rb2 、 C(O)NRc2Rd2 、 C(O)ORa2 、 OC(O)Rb2 、 OC(O)NRc2Rd2 、 C(=NRe2)NRc2Rd2 、 $\text{NRc2C(=NRe2)NRc2Rd2}$ 、 NRc2Rd2 、 NRc2C(O)Rb2 、 NRc2C(O)ORa2 、 NRc2C(O)NRc2Rd2 、 NRc2S(O)Rb2 、 $\text{NRc2S(O)}_2\text{Rb2}$ 、 $\text{NRc2S(O)}_2\text{NRc2Rd2}$ 、 S(O)Rb2 、 S(O)NRc2Rd2 、 $\text{S(O)}_2\text{Rb2}$ 、及び $\text{S(O)}_2\text{NRc2Rd2}$ から独立的に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ場合により置換されている、 C6-10 アリール、 C3-7 シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、及び4～10員ヘテロシクロアルキルから独立的に選択され、

各 Ra1 、 Rb1 、 Rc1 、 Rd1 、 Ra2 、 Rb2 、 Rc2 、及び Rd2 は、 H 、 C1-6 アルキル、 C1-6 ハロアルキル、 C2-6 アルケニル、 C2-6 アルキニル、 C6-10 アリール、 C3-7 シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、 C6-10 アリール- C1-4 アルキル、 C3-7 シクロアルキル- C1-4 アルキル、5～10員ヘテロアリール- C1-4 アルキル、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- C1-4 アルキルから独立的に選択され（ここで、 Ra1 、 Rb1 、 Rc1 、 Rd1 、 Ra2 、 Rb2 、 Rc2 、または Rd2 の前記 C1-6 アルキル、 C2-6 アルケニル、 C2-6 アルキニル、 C6-10 アリール、 C3-7 シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、 C6-10 アリール- C1-4 アルキル、 C3-7 シクロアルキル- C1-4 アルキル、5～10員ヘテロアリール- C1-4 アルキル、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- C1-4 アルキルは、 Cy3 、 Cy3-C1-4 アルキル、ハロ、 C1-4 アルキル、 C1-4 ハロアルキル、 C1-6 ハロアルキル、 C2-6 アルケニル、 C2-6 アルキニル、 CN 、 ORa3 、 SRa3 、 C(O)Rb3 、 C(O)NRc3Rd3 、 C(O)ORa3 、 OC(O)Rb3 、 OC(O)NRc3Rd3 、 NRc3Rd3 、 NRc3C(O)Rb3 、 NRc3C(O)NRc3Rd3 、 NRc3C(O)ORa3 、 C(=NRe3)NRc3Rd3 、 $\text{NRc3C(=NRe3)NRc3Rd3}$ 、 S(O)Rb3 、 S(O)NRc3Rd3 、 $\text{S(O)}_2\text{Rb3}$ 、 $\text{NRc3S(O)}_2\text{Rb3}$ 、 $\text{NRc3S(O)}_2\text{NRc3Rd3}$ 、及び $\text{S(O)}_2\text{NRc3Rd3}$ から独立的に選択される1、2、3、4、または5個の置換基で場合により置換されている）、

各 Cy3 は、ハロ、 C1-4 アルキル、 C1-4 ハロアルキル、 C1-6 ハロアルキル、 C2-6 アルケニル、 C2-6 アルキニル、 CN 、 ORa3 、 SRa3 、 C(O)Rb3 、 C(O)NRc3Rd3 、 C(O)ORa3 、 OC(O)Rb3 、 OC(O)NRc3Rd3 、 NRc3Rd3 、 NRc3C(O)Rb3 、 NRc3C(O)NRc3Rd3 、 NRc3C(O)ORa3 、 C(=NRe3)NRc3Rd3 、 $\text{NRc3C(=NRe3)NRc3Rd3}$ 、 S(O)Rb3 、 S(O)NRc3Rd3 、 $\text{S(O)}_2\text{Rb3}$ 、 $\text{NRc3S(O)}_2\text{Rb3}$ 、 $\text{NRc3S(O)}_2\text{NRc3Rd3}$ 、及び $\text{S(O)}_2\text{NRc3Rd3}$ から独立的に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ場合により置換されている、 C6-10 アリール、 C3-7 シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、または4～10員ヘテロシクロアルキルであり、

Ra3 、 Rb3 、 Rc3 、及び Rd3 は、 H 、 C1-6 アルキル、 C1-6 ハロアルキ

ル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₆ - 10 アリール、C₃ - 7 シクロアルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリール、4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、C₆ - 10 アリール - C₁ - 4 アルキル、C₃ - 7 シクロアルキル - C₁ - 4 アルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリール - C₁ - 4 アルキル、及び 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル - C₁ - 4 アルキルから独立的に選択され（ここで、前記 C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₆ - 10 アリール、C₃ - 7 シクロアルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリール、4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、C₆ - 10 アリール - C₁ - 4 アルキル、C₃ - 7 シクロアルキル - C₁ - 4 アルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリール - C₁ - 4 アルキル、及び 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル - C₁ - 4 アルキルはそれぞれ、OH、CN、アミノ、ハロ、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルコキシ、C₁ - 6 ハロアルキル、及び C₁ - 6 ハロアルコキシから独立的に選択される 1、2、または 3 個の置換基で場合により置換されている）、

あるいは、R^c1 及び R^d1 は、それらが結合している N 原子と一緒に、ハロ、C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 ハロアルキル、CN、OR^a3、SR^a3、C(O)R^b3、C(O)NR^c3R^d3、C(O)OR^a3、OC(O)R^b3、OC(O)NR^c3R^d3、NR^c3R^d3、NR^c3C(O)R^b3、NR^c3C(O)NR^c3R^d3、NR^c3C(O)OR^a3、C(=NRe³)NR^c3R^d3、NR^c3C(=NRe³)NR^c3R^d3、S(O)R^b3、S(O)NR^c3R^d3、S(O)₂R^b3、NR^c3S(O)₂R^b3、NR^c3S(O)₂NR^c3R^d3、及び S(O)₂NR^c3R^d3 から独立的に選択される 1、2、または 3 個の置換基で場合により置換されている 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル基を形成するか、

あるいは、R^c2 及び R^d2 は、それらが結合している N 原子と一緒に、ハロ、C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 ハロアルキル、CN、OR^a3、SR^a3、C(O)R^b3、C(O)NR^c3R^d3、C(O)OR^a3、OC(O)R^b3、OC(O)NR^c3R^d3、NR^c3R^d3、NR^c3C(O)R^b3、NR^c3C(O)NR^c3R^d3、NR^c3C(O)OR^a3、C(=NRe³)NR^c3R^d3、NR^c3C(=NRe³)NR^c3R^d3、S(O)R^b3、S(O)NR^c3R^d3、S(O)₂R^b3、NR^c3S(O)₂R^b3、NR^c3S(O)₂NR^c3R^d3、及び S(O)₂NR^c3R^d3 から独立的に選択される 1、2、または 3 個の置換基で場合により置換されている 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 Re¹、Re²、及び Re³ は、H、C₁ - 4 アルキル、及び CN から独立的に選択され、

m は、0 または 1 であり、

n は、0、1、または 2 であり、

p は、0、1、または 2 であり、

q は、0、1、または 2 であり、p + q は、0、1、または 2 であり、

r は、0 または 1 であり、

s は、0 または 1 であり、r + s は、0 または 1 であり、

t は、1、2、または 3 である]

によって表される部分であり、

L¹ は、部分 Q 及び部分 E に共有結合したリンカーであり、

E は、E₃ ユビキチンリガーゼに結合する E₃ ユビキチンリガーゼ結合部分であり、

波線は、L¹ 基への結合点を表し、

任意の前記ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル基は、O、N、及び S から独立的に選択される 1、2、3、または 4 個の環形成ヘテロ原子を含み、

任意の前記ヘテロシクロアルキル基の 1 つ以上の環形成 C または N 原子は、オキソ (= O) 基で場合により置換されており、

任意の前記ヘテロシクロアルキル基の 1 つ以上の環形成 S 原子は、1 つまたは 2 つのオキソ (= O) 基で場合により置換されている、前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

リンカー L¹ は、1～3 個の R^q 置換基で場合により置換されている、1～40、1～30、1～25、1～20、1～15、1～10、または 1～5 個の鎖原子の鎖であり、L¹ の 1 つ以上の鎖炭素原子は、カルボニル (C=O) を形成するように酸化していてもよく、1 つ以上の N 及び S 鎖原子はそれぞれ、アミノキシド、スルホキシド、またはスルホニル基を形成するように場合により酸化していてもよく、

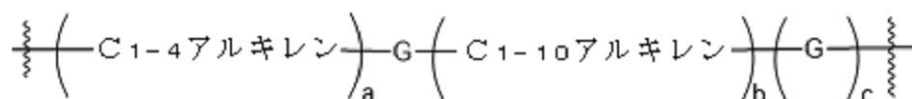
各 R^q は、OH、CN、-COOH、NH₂、ハロ、C₁-6 ハロアルキル、C₁-6 アルキル、C₁-6 アルコキシ、C₁-6 ハロアルコキシ、C₁-6 アルキルチオ、フェニル、5～6 員ヘテロアリール、4～6 員ヘテロシクロアルキル、C₃-6 シクロアルキル、NH (C₁-6 アルキル) 及び N (C₁-6 アルキル)₂ から独立的に選択され、R^q の前記 C₁-6 アルキル、フェニル、C₃-6 シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリールはそれぞれ、ハロ、OH、CN、-COOH、NH₂、C₁-4 アルキル、C₁-4 アルコキシ、C₁-4 ハロアルキル、C₁-4 ハロアルコキシ、フェニル、C₃-10 シクロアルキル、5 員もしくは 6 員ヘテロアリール、または 4～6 員ヘテロシクロアルキルで場合により置換されている、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 3】

リンカー L¹ は、次の構造を有し、

【化 2】



20

式中、各 G は、-C(O)-、-NR^GC(O)-、-NR^G-、-O-、-S-、-C(O)O-、-OC(O)NR^G-、-NR^GC(O)NR^G-、-S(O₂)-、または -S(O)NR^G- から独立的に選択され、

各 R^G は、H、メチル、及びエチルから独立的に選択され、

a は、0 または 1 であり、

b は、0 または 1 であり、

c は、0 または 1 であり、波線は、部分 Q 及び E への結合点を表す、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 4】

a は 1 であり、b は 1 であり、c は 1 である、請求項 3 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

a は 0 であり、b は 1 であり、c は 0 である、請求項 3 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

a は 1 であり、b は 1 であり、c は 0 である、請求項 3 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 7】

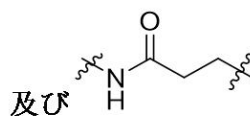
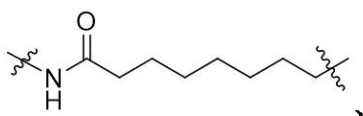
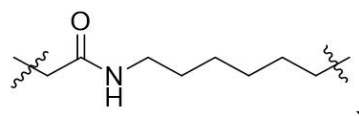
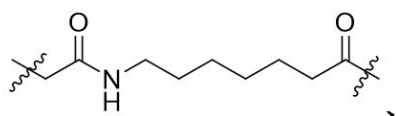
各 G は、-C(O)- 及び -NR^GC(O)- から独立的に選択される、請求項 3～6 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

リンカー L¹ は、

50

【化 3】



及び

10

から選択され、波線は、部分 Q 及び E への結合点を表す、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

E は、フォンヒッペルリンダウ（VHL）E3 ユビキチンリガーゼ結合部分である、請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

E は、

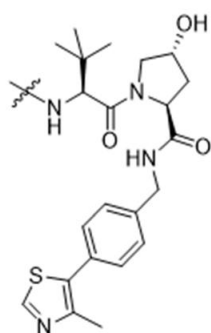
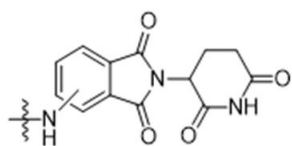
20

30

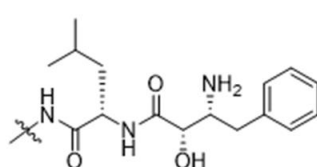
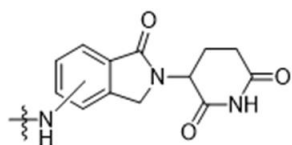
40

50

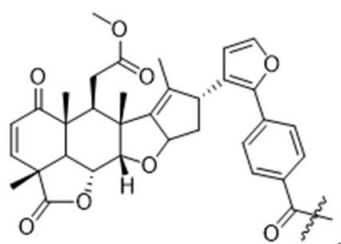
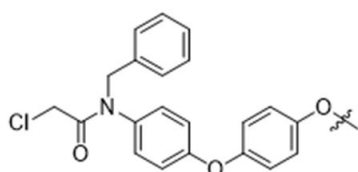
【化 4】



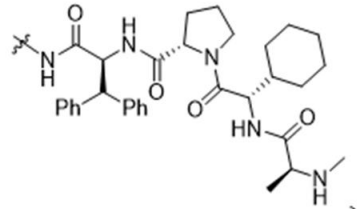
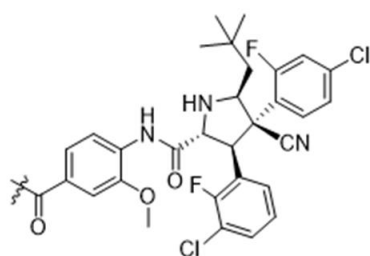
10



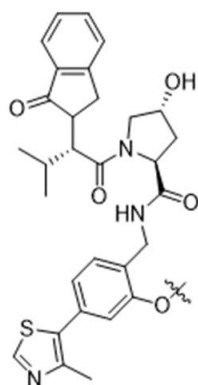
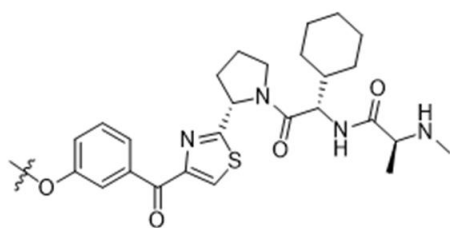
20



30

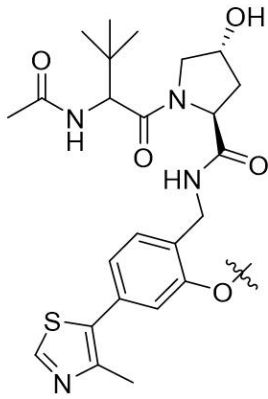


40

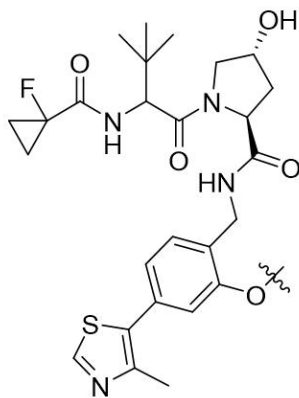


50

【化 5】



10



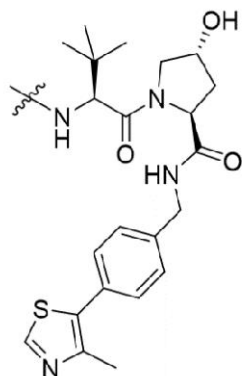
20

から選択される構造を有する部分であり、波線は、L 1 基への結合点を表すものである、請求項 1～9 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 1】

E は、以下の構造：

【化 6】



30

40

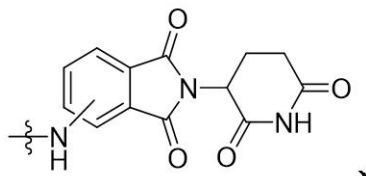
を有し、波線は、L 1 への結合点を表すものである、請求項 1～9 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 2】

E は、以下の構造：

50

【化 7】

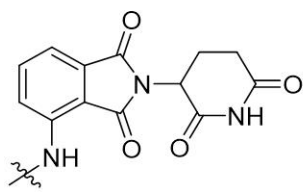


を有し、波線は、L 1 への結合点を表すものである、請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 3】

E は、以下の構造：

【化 8】



を有し、波線は、L 1 への結合点を表すものである、請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 4】

W は C R W であり、X は C R X であり、Y は C R Y であり、Z は C R Z である、請求項 1 ～ 1 3 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 5】

W は N であり、X は C R X であり、Y は C R Y であり、Z は C R Z である、請求項 1 ～ 1 3 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 6】

W は C R W であり、X は N であり、Y は C R Y であり、Z は C R Z である、請求項 1 ～ 1 3 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 7】

W は C R W であり、X は C R X であり、Y は N であり、Z は C R Z である、請求項 1 ～ 1 3 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 8】

W は C R W であり、X は C R X であり、Y は C R Y であり、Z は N である、請求項 1 ～ 1 3 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 9】

環 A は、1、2、3、または 4 個の R A で場合により置換されている単環式もしくは多環式の C₃ - 14 シクロアルキルであり、環 A が多環式であるとき、環 A は、非芳香族環を介して式 I の - (L)_m - 部分に結合している、請求項 1 ～ 1 8 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 0】

環 A は、1、2、3、または 4 個の R A で場合により置換されているシクロヘキシルである、請求項 1 ～ 1 8 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 1】

環 A は、1、2、3、または 4 個の R A で場合により置換されている単環式もしくは多環式の 4 ～ 18 員ヘテロシクロアルキルであり、環 A が多環式であるとき、環 A は、非芳香族環を介して式 I の - (L)_m - 部分に結合している、請求項 1 ～ 1 8 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 2】

環 A は、1、2、3、または4個の R^A で場合により置換されているピペリジニルである、請求項 1～18 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 23】

環 A は、1、2、3、または4個の R^A で場合により置換されているピペリジン-4-イルである、請求項 1～18 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 24】

L は -CH₂- である、請求項 1～23 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 25】

m は 0 である、請求項 1～23 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 26】

m は 1 である、請求項 1～23 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 27】

n は 0 である、請求項 1～23 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 28】

R¹ と R² の両方が H である、請求項 1～27 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 29】

各 R^A は、C₁ - 6 アルキル、OR^{a1}、C(O)R^{b1}、NR^{c1}R^{d1}、及び S(O)₂R^{b1} から独立的に選択され、前記 C₁ - 6 アルキルは、Cy¹、Cy¹ - C₁ - 4 アルキル、ハロ、C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₁ - 6 ハロアルキル、CN、NO₂、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1}R^{d1}、C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}S(O)R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}、S(O)R^{b1}、S(O)NR^{c1}R^{d1}、S(O)₂R^{b1}、及び S(O)₂NR^{c1}R^{d1} から独立的に選択される 1、2、3、4、または5個の置換基で場合により置換されている、請求項 1～28 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 30】

各 R^A は、ハロ、C₁ - 6 ハロアルキル、OR^{a1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、及び C(O)OR^{a1} から独立的に選択される、請求項 1～28 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 31】

各 R^W、R^X、R^Y、及び R^Z は、H、ハロ、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、C₆ - 10 アリール - C₁ - 4 アルキル、CN、OR^{a2}、C(O)NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}R^{d2}、及び NR^{c2}C(O)R^{b2} から独立的に選択され、R^W、R^X、R^Y、及び R^Z の前記 C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、及び C₆ - 10 アリール - C₁ - 4 アルキルはそれぞれ、Cy²、Cy² - C₁ - 4 アルキル、ハロ、C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₁ - 6 ハロアルキル、CN、NO₂、OR^{a2}、SR^{a2}、C(O)R^{b2}、C(O)NR^{c2}R^{d2}、C(O)OR^{a2}、OC(O)R^{b2}、OC(O)NR^{c2}R^{d2}、C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(O)R^{b2}、NR^{c2}C(O)OR^{a2}、NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}S(O)R^{b2}、NR^{c2}S(O)₂R^{b2}、NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}、S(O)R^{b2}、S(O)NR^{c2}R^{d2}、S(O)₂R^{b2}、及び S(O)₂NR^{c2}R^{d2} から独立的に選択される 1、2、3、4、または5個の置換基で場合により置換されている、請求項 1～30 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

10

20

30

40

50

$c2Rd2$ 、 $NRc2S(O)Rb2$ 、 $NRc2S(O)_2Rb2$ 、 $NRc2S(O)_2NRc2Rd2$ 、 $S(O)Rb2$ 、 $S(O)NRc2Rd2$ 、 $S(O)_2Rb2$ 、及び $S(O)_2NRc2Rd2$ から独立的に選択される1、2、3、4、または5個の置換基で場合により置換されている、請求項1～30のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項32】

WはCRWであり、RWはH以外である、請求項1～30のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項33】

RWはハロである、請求項1～30のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項34】

RWはFである、請求項1～30のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項35】

XはCRXであり、RXはHである、請求項1～34のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項36】

YはCRYであり、RYはH以外である、請求項1～35のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項37】

YはCRYであり、RYは、 C_{1-6} アルキル、 $ORa2$ 、 $NRc2Rd2$ 、 $NRc2C(O)Rb2$ 、 $NRc2C(O)ORa2$ 、 $NRc2C(O)NRc2Rd2$ 、 $C(=NRe2)Rb2$ 、 $C(=NRe2)NRc2Rd2$ 、 $NRc2C(=NRe2)NRc2Rd2$ 、 $NRc2S(O)Rb2$ 、 $NRc2S(O)_2Rb2$ 、及び $NRc2S(O)_2NRc2Rd2$ から独立的に選択される、請求項1～35のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項38】

YはCRYであり、RYは、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、ハロ、CN、 $ORa2$ 、 $SRa2$ 、 $C(O)NRc2Rd2$ 、 $NRc2Rd2$ 、 $NRc2C(O)Rb2$ 、 $NRc2C(O)ORa2$ 、 $NRc2C(O)NRc2Rd2$ 、 $C(=NRe2)Rb2$ 、 $C(=NRe2)NRc2Rd2$ 、 $NRc2C(=NRe2)NRc2Rd2$ 、 $NRc2S(O)Rb2$ 、 $NRc2S(O)_2Rb2$ 、及び $NRc2S(O)_2NRc2Rd2$ から独立的に選択され、RYの前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～10員ヘテロアリール、及び4～10員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、CN、 NO_2 、 $ORa2$ 、 $NRc2Rd2$ 、及び $S(O)_2Rb2$ から独立的に選択される1、2、3、4、または5個の置換基で場合により置換されている、請求項1～35のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項39】

YはCRYであり、RYは、 $NRc2Rd2$ 、 $NRc2C(O)Rb2$ 、 $NRc2C(O)ORa2$ 、 $NRc2C(O)NRc2Rd2$ 、 $C(=NRe2)Rb2$ 、 $C(=NRe2)NRc2Rd2$ 、 $NRc2C(=NRe2)NRc2Rd2$ 、 $NRc2S(O)Rb2$ 、 $NRc2S(O)_2Rb2$ 、及び $NRc2S(O)_2NRc2Rd2$ から独立的に選択される、請求項1～35のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項40】

YはCRYであり、RYは、 C_{1-6} アルキル及び $ORa2$ から独立的に選択される、請求項1～35のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

50

【請求項 4 1】

R a 2 は、H、C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 ハロアルキル、C 6 - 1 0 アリール、C 3 - 7 シクロアルキル、4 ~ 1 0 員ヘテロシクロアルキル、C 6 - 1 0 アリール - C 1 - 4 アルキル、C 3 - 7 シクロアルキル - C 1 - 4 アルキル、及び 4 ~ 1 0 員ヘテロシクロアルキル - C 1 - 4 アルキルから選択され、前記 C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 ハロアルキル、C 6 - 1 0 アリール、C 3 - 7 シクロアルキル、4 ~ 1 0 員ヘテロシクロアルキル、C 6 - 1 0 アリール - C 1 - 4 アルキル、C 3 - 7 シクロアルキル - C 1 - 4 アルキル、及び 4 ~ 1 0 員ヘテロシクロアルキル - C 1 - 4 アルキルはそれぞれ、C 1 - 4 アルキル、C 1 - 4 ハロアルキル、ハロ、CN、OR a 3、C (O) R b 3、C (O) OR a 3 及び S (O) 2 R b 3 から独立的に選択される 1、2、3、4、または 5 個の置換基で場合により置換されている、請求項 1 ~ 4 0 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 4 2】

Y は C R Y であり、R Y は、N R c 2 R d 2 及び N R c 2 C (O) R b 2 から独立的に選択される、請求項 1 ~ 3 5 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 3】

R c 2 及び R d 2 はそれぞれ、H、C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 ハロアルキル、C 6 - 1 0 アリール、C 3 - 7 シクロアルキル、4 ~ 1 0 員ヘテロシクロアルキル、C 6 - 1 0 アリール - C 1 - 4 アルキル、C 3 - 7 シクロアルキル - C 1 - 4 アルキル、及び 4 ~ 1 0 員ヘテロシクロアルキル - C 1 - 4 アルキルから独立的に選択され、前記 C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 ハロアルキル、C 6 - 1 0 アリール、C 3 - 7 シクロアルキル、4 ~ 1 0 員ヘテロシクロアルキル、C 6 - 1 0 アリール - C 1 - 4 アルキル、C 3 - 7 シクロアルキル - C 1 - 4 アルキル、及び 4 ~ 1 0 員ヘテロシクロアルキル - C 1 - 4 アルキルはそれぞれ、C 1 - 4 アルキル、C 1 - 4 ハロアルキル、ハロ、CN、OR a 3、C (O) R b 3、C (O) OR a 3 及び S (O) 2 R b 3 から独立的に選択される 1、2、3、4、または 5 個の置換基で場合により置換されている、請求項 1 ~ 4 2 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 4 4】

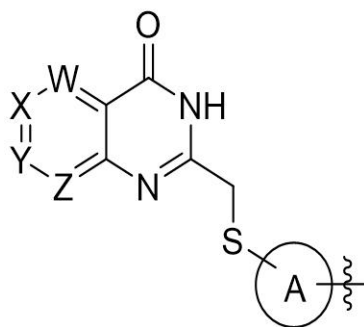
Z は C R Z であり、R Z は H である、請求項 1 ~ 4 3 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 4 5】

Q は、式 I I :

【化 9】



40

I I

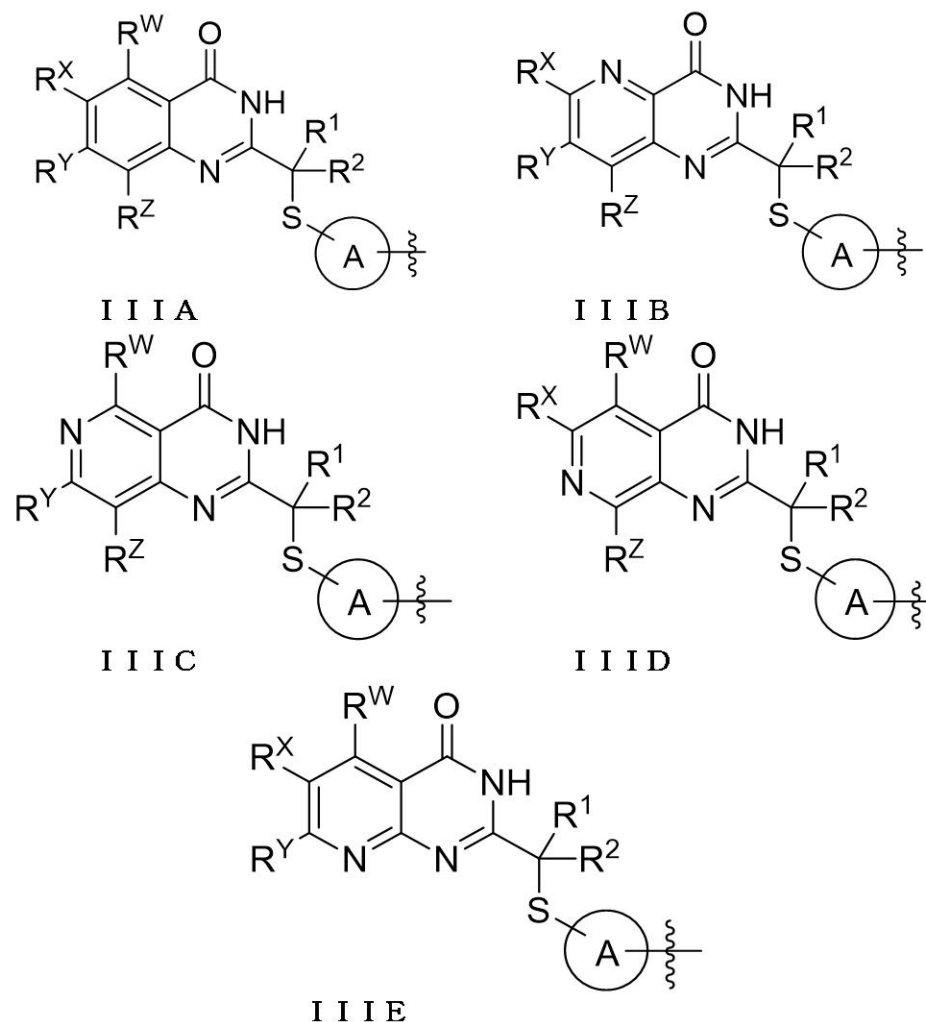
を有する部分であり、波線は、L 1 基への結合点を表すものである、請求項 1 ~ 4 4 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 6】

Q は、式 I I I A、I I I B、I I I C、I I I D、または I I I E :

50

【化 1 0】



10

20

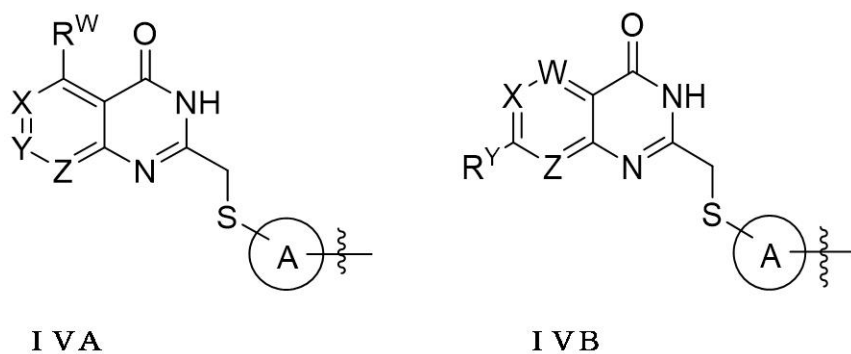
を有する部分であり、波線は、L 1 基への結合点を表すものである、請求項 1 ～ 4 4 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 4 7】

Q は、式 I V A または I V B :

【化 1 1】



40

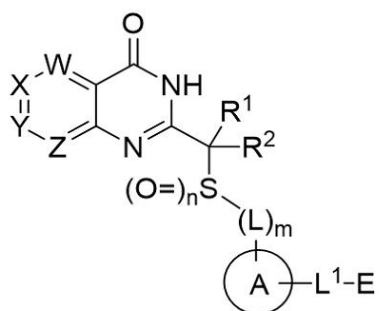
を有する部分であり、波線は、L 1 基への結合点を表すものである、請求項 1 ～ 4 4 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 8】

式 (A 2) :

50

【化 1 2】



(A 2)

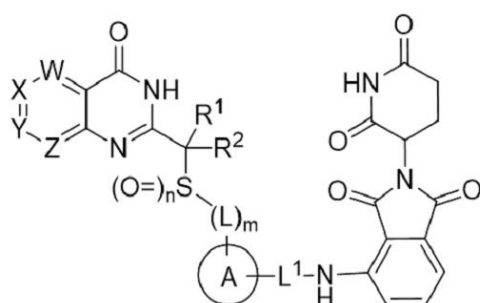
10

を有する請求項 1 ～ 4 4 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 9】

式 (A 3) :

【化 1 3】



(A 3)

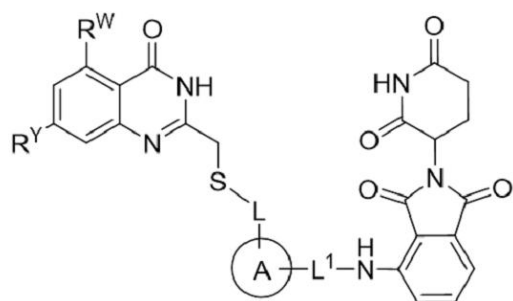
20

を有する請求項 1 ～ 4 4 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 0】

式 (A 4) :

【化 1 4】



(A 4)

40

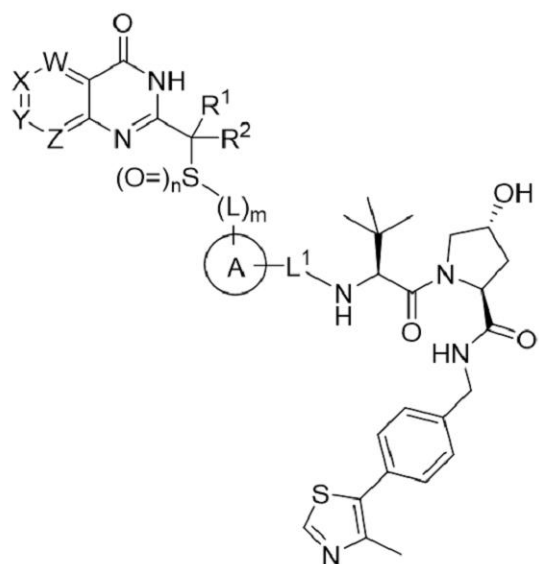
を有する請求項 1 ～ 4 4 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 1】

式 (A 5) :

50

【化 1 5】



10

(A 5)

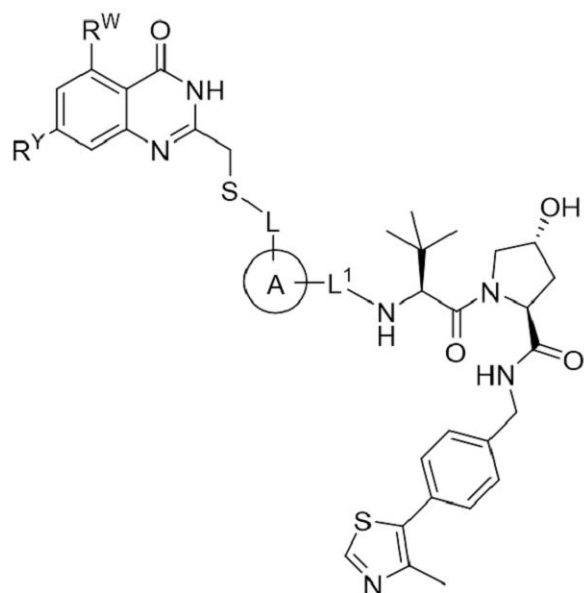
を有する請求項 1 ～ 4 4 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 5 2】

式 (A 6) :

【化 1 6】



30

(A 6)

を有する請求項 1 ～ 4 4 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

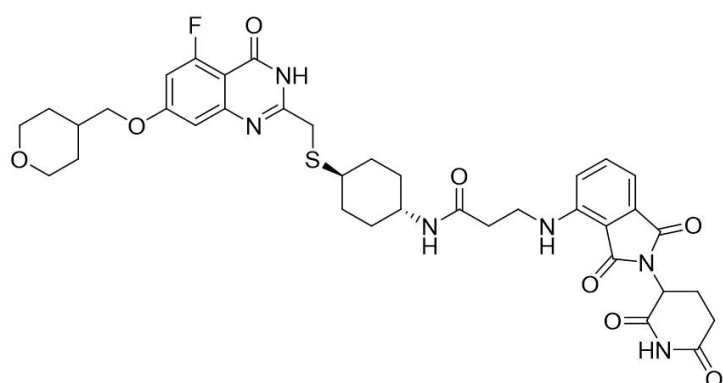
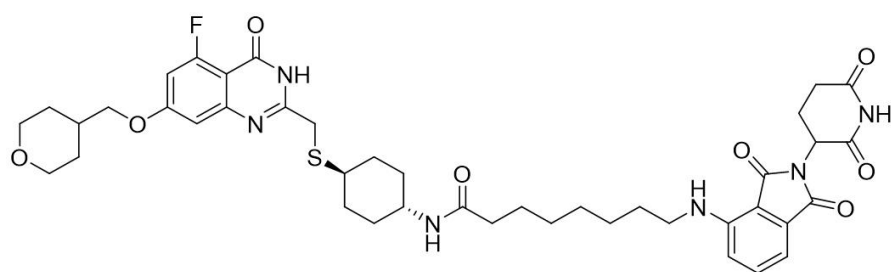
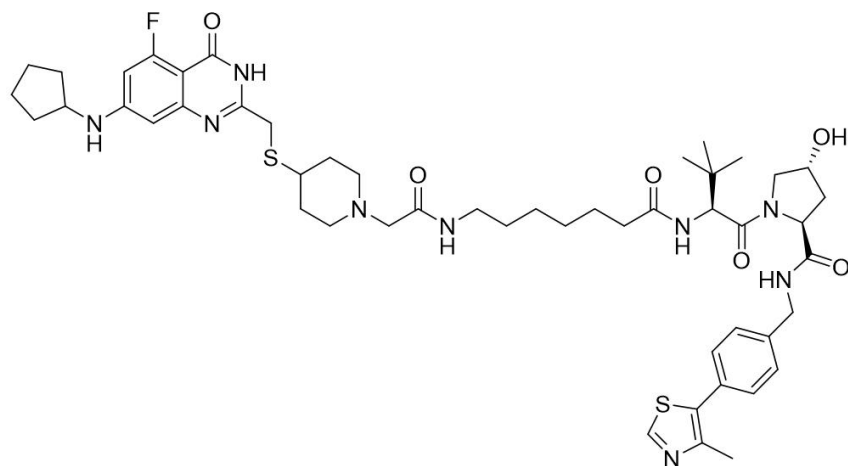
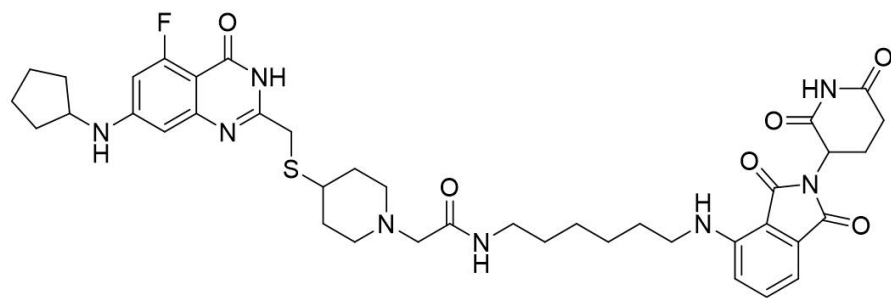
40

【請求項 5 3】

以下：

50

10



30

40

50

50

50

【請求項 56】

治療を必要とする患者のがんを治療する方法であって、請求項1～53のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を治療有効量で前記患者に投与することを含む前記方法。

【請求項57】

前記がんは、多発性骨髄腫、DLBCL、肝細胞癌、膀胱癌、食道癌、頭頸部癌、腎癌、前立腺癌、直腸癌、胃癌、甲状腺癌、子宮癌、乳癌、グリオーマ、濾胞性リンパ腫、脾癌、肺癌、大腸癌、または黒色腫である、請求項56に記載の方法。

【請求項58】

治療を必要とする患者の炎症性疾患を治療する方法であって、請求項1～53のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を治療有効量で前記患者に投与することを含む前記方法。

【請求項59】

細胞におけるIL-10を減少させる方法であって、請求項1～53のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を前記細胞と接触させることを含む前記方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、PARP14の細胞内タンパク分解を引き起こし、がん及び炎症性疾患の治療において有用である、キナゾリノン及び関連化合物に関する。

【背景技術】

【0002】

ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)は、遺伝子発現、タンパク質分解、及び複数の細胞ストレス応答を含め、基礎的な細胞プロセスを調節する17種の酵素のファミリーのメンバーである(Vyas S, et al. Nat Rev Cancer. 2014 Jun 5; 14(7): 502-509)。ストレス下で生存するがん細胞の能力は、基礎的ながんのメカニズムであり、新規治療薬のための新進のアプローチである。PARPファミリーメンバーの1つであるPARP1は、遺伝子突然変異または細胞傷害性化学療法 of どれかによって誘導される、DNA損傷によって誘導される細胞ストレスとの関連で効果的ながん標的であることが既に示されており、3種の薬物が臨床で承認されており、他の数種が後期開発段階にある(Ohmoto A, et al. Oncotargets and Therapy. 2017; Volume 10: 5195)。

【0003】

PARPファミリーの17種のメンバーは、ヒトゲノムにおけるそれらの触媒ドメイン内の相同性に基づいて同定された(Vyas S, et al. Nat Commun. 2013 Aug 7; 4: 2240)。しかし、それらの触媒活性は3つの異なるカテゴリーに分けられる。PARPファミリーメンバーの大多数は、モノADP-リボース単位がそれらの基質に転移することを触媒する(モノPARP)が、その他(PARP1、PARP2、TNKS、TNKS2)は、ポリADP-リボース単位が基質に転移することを触媒する(ポリPARP)。最後に、PARP13は、触媒活性がこれまでにin vitroでもin vivoでも示されていない唯一のPARPである。

【0004】

PARP14は、細胞質にも核にもみられるモノPARPである。PARP14は最初、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)の予後不良に関連する遺伝子であるBAL2(B Aggressive Lymphoma 2)として、他の2つのモノPARP(PARP9またはBAL1及びPARP15またはBAL3)と共に同定された(Aguiar RC, et al. Blood. 2000 Dec 9; 96(13): 4328-4334及びJuszczyński P, et al. Mol Cell Biol. 2006 Jul 1; 26(14): 5348-5359)。PARP14

、PARP9、及びPARP15は、それらのN末端にマクロドメインが存在することからマクロPARPとも呼ばれる。これら3つのマクロPARPの遺伝子は同じゲノム座位内に位置しており、同時制御が示唆される。実際、PARP14及びPARP9の遺伝子発現は、正常な組織及びがんのタイプで高度に相関している。PARP14は、正常組織と比較して腫瘍において、例えば正常な対象物と比較して樹立がん細胞株において過剰発現する。PARP14が高発現するがんの文献による例は、DLBCL (Aguiar RCT, et al. J Biol Chem. 2005 Aug 1; 280 (40) : 33756-33765)、多発性骨髄腫 (MM) (Barbarulo A, et al. Oncogene. 2012 Oct 8; 32 (36) : 4231-4242)、及び肝細胞癌 (HCC) (Iansante V, et al. Nat Commun. 2015 Aug 10; 6 : 7882) である。MM及びHCC細胞株では、RNA干渉 (RNAi) によるPARP14ノックダウンが細胞の増殖及び生存を阻害する。他の研究が示すところによれば、PARP14の酵素活性は、in vitroで前立腺癌細胞株の生存に必要とされる (Bachmann SB, et al. Mol Cancer. 2014 May 27; 13 : 125)。

10

20

30

40

50

【0005】

PARP14は、STAT1 (IFN- γ の場合) (Iwata H, et al. Nat Commun. 2016 Oct 31; 7 : 12849) またはSTAT6 (IL-4の場合) の下流の転写に影響を与える、IFN- γ 及びIL-4シグナリングの下流調節因子として同定されている (Goenka S, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2006 Mar 6; 103 (11) : 4210-4215、Goenka S, et al. J Biol Chem. 2007 May 3; 282 (26) : 18732-18739、及びMehrotra P, et al. J Biol Chem. 2010 Nov 16; 286 (3) : 1767-1776)。Parp14-/-ノックアウト (KO) マウスは低減した辺縁帯B細胞を有し、Parp14 KOの設定では、in vitroでB細胞を生存させるIL-4の能力も低減していた (Cho SH, et al. Blood. 2009 Jan 15; 113 (11) : 2416-2425)。この減少した生存シグナリングは、機構的には、代謝適応性を維持するParp14 KO B細胞の能力低下及びMcl-1の発現増加に関係付けられた。Parp14 KOは、E μ -Mycリンパ腫モデルで生存期間を延長させることができ、Mycが駆動するリンパ腫形成におけるPARP14の関与を示唆している (Cho SH, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2011 Sep 12; 108 (38) : 15972-15977)。遺伝子発現データは、ヒトB細胞リンパ腫におけるPARP14の関与も示している。PARP14を含めたBALタンパク質は、T細胞及び樹状細胞の活発な炎症性浸潤ならびにIFN- γ 遺伝子シグネチャーの存在を特徴とするゲノム的に定義されるB細胞リンパ腫サブタイプである、宿主応答 (HR) DLBCLにおいて高発現する (Molecular profiling of diffuse large B-cell lymphoma identifies robust subtypes including one characterized by host inflammatory response. Monti S, et al. Blood. 2005; 105 (5) : 1851)。実際、PARP14は、あらゆるタイプのインターフェロン (I、II及びIII; www.interferome.org) による様々な細胞系の刺激によってそのmRNAが増加する、インターフェロン刺激性遺伝子であると考えられている。

【0006】

PARP14は、IL-4及びIFN- γ シグナリング経路の下流でその役割を果たすため、ヘルパーT細胞及びマクロファージの分化に関係するとされてきた。マクロファージにおけるPARP14遺伝子の不活性化は、腫瘍促進性M2表現型を低減させるとともに、抗腫瘍免疫に関連する炎症促進性M1表現型に偏る。ヒト及びマウスのマクロファージモデルでPARP14をノックアウトまたはノックダウンした場合、IL-4下流での

M2 遺伝子の発現は減少した一方で、IFN- γ 下流での M1 遺伝子の発現は増加したことが見出された。同様に、PARP14 遺伝子のノックアウトは、皮膚及び気道の炎症という設定で Th2 ヘルパー T 細胞表現型を低減させることが示されており、これもやはり、IL-4 シグナル伝達における PARP14 の調節的役割に関係している (Mehrotra P, et al. J Allergy Clin Immunol. 2012 Jul 25; 131 (2) : 521 及び Krishnamurthy P, et al. Immunology. 2017 Jul 27; 152 (3) : 451-461)。

【0007】

PARP14 は、STAT6 (転写活性化因子 6) の転写を調節することが示されており、かつ、アレルギー性気道疾患 (喘息状態) を促進することが知られている T 細胞及び B 細胞における TH2 応答を促進する。アレルギー性気道疾患モデルにおける PARP14 及びその酵素活性の遺伝的喪失は、このモデルの喘息プロセスにおける重要な読み出し情報である肺炎症及び IgE レベルの低下をもたらした。さらに、PARP14 の酵素活性は、STAT6 依存的に TH2 表現型分化を促進した (Mehrotra P, et al. J Allergy Clin Immunol. 2012 Jul 25; 131 (2) : 521)。したがって、PARP14 触媒活性の阻害は、アレルギー性気道疾患の新規療法になり得る可能性がある。

【0008】

臨床で使用される医薬品のほとんどは、タンパク質機能の低分子による阻害に基づいている。しかし、タンパク質の阻害ではなく分解をもたらす代替的アプローチにも、臨床的有効性をもたらす可能性がある。したがって、タンパク質標的のユビキチン化を介した標的タンパク質分解が、創薬の効果的戦略として浮上している。標的タンパク質に結合すると同時にユビキチンリガーゼ (例えばユビキチン E3 リガーゼ) を動員するヘテロ二官能性低分子は、標的タンパク質のユビキチン化及び分解をもたらすことが示されている (Bondeson, D. P., et al. Nat Chem Biol. 2015 11 (8) : 611-617)。

【0009】

PARP14 とユビキチン E3 リガーゼの両方に結合して PARP14 の分解を引き起こすことができ、がん及び炎症性疾患を含む様々な疾患の治療において有用である低分子などの新薬の開発が必要とされている。

【発明の概要】

【0010】

本発明は、式 (A1) :

Q-L1-E (A1)

の化合物またはその薬学的に許容される塩に関するものであり、式中の構成は以下に定義される。

【0011】

本発明はさらに、式 (A1) の化合物またはその薬学的に許容される塩と、少なくとも 1 つの薬学的に許容されるキャリアとを含む、医薬組成物に関する。

【0012】

本発明はさらに、PARP14 を分解する方法であって、式 (A1) の化合物またはその薬学的に許容される塩を PARP14 と接触させることを含む方法に関する。

【0013】

本発明はさらに、細胞における IL-10 を減少させる方法であって、式 (A1) の化合物またはその薬学的に許容される塩を細胞と接触させることを含む方法に関する。

【0014】

本発明はさらに、式 (A1) の化合物またはその薬学的に許容される塩を治療有効量で患者に投与することを含む、治療を必要とする患者の疾患または障害を治療する方法であって、疾患または障害が PARP14 の過剰発現または活性上昇を特徴とする方法に関する。

【0015】

本発明はさらに、がんの治療をそれを必要とする患者において行う方法であって、式（A1）の化合物またはその薬学的に許容される塩を治療有効量で前記患者に投与することを含む方法に関する。

【0016】

本発明はさらに、治療を必要とする患者の炎症性疾患を治療する方法であって、式（A1）の化合物またはその薬学的に許容される塩を治療有効量で前記患者に投与することを含む方法に関する。

【0017】

本発明は、療法に使用するための医薬の製造における本明細書に記載の化合物の使用も提供する。本開示は、療法に使用するための本明細書に記載の化合物も提供する。

【図面の簡単な説明】

【0018】

【図1】実施例1の化合物に関するPARP14分解アッセイのウェスタンブロットを示す。

【図2】実施例2の化合物に関するPARP14分解アッセイのウェスタンブロットを示す。

【図3】実施例3の化合物に関するPARP14分解アッセイのウェスタンブロットを示す。

【図4】実施例4の化合物に関するPARP14分解アッセイのウェスタンブロットを示す。

【図5】対応する正常組織と比較した様々ながんタイプにおけるPARP14のmRNA発現レベルを示す。

【図6A】細胞におけるIL-10の生成の低減に関する、実施例Dに記載する手順の実験レイアウトを示す。

【図6B】実施例Dに記載のように処理した細胞の組織培養上清中の、ELISAによって測定したIL-10レベルを示す。

【発明を実施するための形態】

【0019】

本開示は、とりわけ、式（A1）：



の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、

Qは、PARP14に結合する低分子PARP14標的化部分であり、

L1は、部分Q及び部分Eに共有結合したリンカーであり、

Eは、E3ユビキチンリガーゼに結合するE3ユビキチンリガーゼ結合部分である。

【0020】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供するものは、式（A1）：



の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

Qは、式I：

10

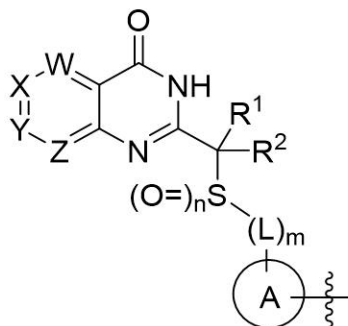
20

30

40

50

【化 1】



10

I

〔式中、

Wは、 CR^W またはNであり、Xは、 CR^X またはNであり、Yは、 CR^Y またはNであり、Zは、 CR^Z またはNであり、

ここで、W、X、Y、及びZのうちの3つ以上が同時にNであることはなく、

環Aは、単環式もしくは多環式の C_3-14 シクロアルキルであるか、または、環Aは、単環式もしくは多環式の4～18員ヘテロシクロアルキルであり、環Aは、1、2、3、または4個の R^A で場合により置換されており、環Aが多環式であるとき、環Aは、非芳香族環を介して式Iの $-(\text{L})_m-$ 部分に結合しており、

20

Lは、 $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_t-$ 、 $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_p-\text{O}-(\text{CR}^5\text{R}^6)_q-$ 、 $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_p-\text{S}-(\text{CR}^5\text{R}^6)_q-$ 、 $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_p-\text{NR}^3-(\text{CR}^5\text{R}^6)_q-$ 、 $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_p-\text{CO}-(\text{CR}^5\text{R}^6)_q-$ 、 $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_r-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{CR}^5\text{R}^6)_s-$ 、 $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_r-\text{CONR}^3-(\text{CR}^5\text{R}^6)_s-$ 、 $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_p-\text{SO}-(\text{CR}^5\text{R}^6)_q-$ 、 $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_p-\text{SO}_2-(\text{CR}^5\text{R}^6)_q-$ 、 $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_r-\text{SONR}^3-(\text{CR}^5\text{R}^6)_s-$ 、または $-\text{NR}^3\text{CONR}^4-$ であり、

 R^1 及び R^2 はそれぞれ、H及びメチルから独立的に選択され、

30

 R^3 及び R^4 はそれぞれ、H及び C_1-4 アルキルから独立的に選択され、

R^5 及び R^6 はそれぞれ、H、ハロ、 C_1-4 アルキル、 C_1-4 アルコキシ、 C_1-4 ハロアルキル、アミノ、 C_1-4 アルキルアミノ、及び C_2-8 ジアルキルアミノから独立的に選択され、

各 R^A は、ハロ、 C_1-6 アルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_6-10 アリール、 C_3-7 シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、 C_6-10 アリール- C_1-4 アルキル、 C_3-7 シクロアルキル- C_1-4 アルキル、5～10員ヘテロアリール- C_1-4 アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_1-4 アルキル、 CN 、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c$ 、 NR^c 、 $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^e)\text{R}^b$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^e)\text{NR}^c$ 、 $\text{NR}^c\text{C}(=\text{NR}^e)\text{NR}^c$ 、 $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ 、 $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ 、及び $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c$ から独立的に選択され（ここで、 R^A の前記 C_1-6 アルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_6-10 アリール、 C_3-7 シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、 C_6-10 アリール- C_1-4 アルキル、 C_3-7 シクロアルキル- C_1-4 アルキル、5～10員ヘテロアリール- C_1-4 アルキル、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- C_1-4 アルキルは、それ

40

50

それ、 Cy^1 、 Cy^1-C_1-4 アルキル、ハロ、 C_1-6 アルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 C_1-6 ハロアルキル、 CN 、 NO_2 、 ORa^1 、 SRa^1 、 $C(O)Rb^1$ 、 $C(O)NRc^1Rd^1$ 、 $C(O)ORa^1$ 、 $OC(O)Rb^1$ 、 $OC(O)NRc^1Rd^1$ 、 $C(=NRe^1)NRc^1Rd^1$ 、 $NRc^1C(=NRe^1)NRc^1Rd^1$ 、 NRc^1Rd^1 、 $NRc^1C(O)Rb^1$ 、 $NRc^1C(O)ORa^1$ 、 $NRc^1C(O)NRc^1Rd^1$ 、 $NRc^1S(O)Rb^1$ 、 $NRc^1S(O)_2Rb^1$ 、 $NRc^1S(O)_2NRc^1Rd^1$ 、 $S(O)Rb^1$ 、 $S(O)NRc^1Rd^1$ 、 $S(O)_2Rb^1$ 、及び $S(O)_2NRc^1Rd^1$ から独立的に選択される1、2、3、4、または5個の置換基で場合により置換されている)、

RW 、 RX 、 RY 、及び RZ はそれぞれ、 H 、ハロ、 C_1-6 アルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_6-10 アリール、 C_3-7 シクロアルキル、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 C_6-10 アリール- C_1-4 アルキル、 C_3-7 シクロアルキル- C_1-4 アルキル、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール- C_1-4 アルキル、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- C_1-4 アルキル、 CN 、 NO_2 、 ORa^2 、 SRa^2 、 $C(O)Rb^2$ 、 $C(O)NRc^2Rd^2$ 、 $C(O)ORa^2$ 、 $OC(O)Rb^2$ 、 $OC(O)NRc^2Rd^2$ 、 NRc^2Rd^2 、 $NRc^2C(O)Rb^2$ 、 $NRc^2C(O)ORa^2$ 、 $NRc^2C(O)NRc^2Rd^2$ 、 $C(=NRe^2)Rb^2$ 、 $C(=NRe^2)NRc^2Rd^2$ 、 $NRc^2C(=NRe^2)NRc^2Rd^2$ 、 $NRc^2S(O)Rb^2$ 、 $NRc^2S(O)_2Rb^2$ 、 $NRc^2S(O)_2NRc^2Rd^2$ 、 $S(O)Rb^2$ 、 $S(O)NRc^2Rd^2$ 、 $S(O)_2Rb^2$ 、及び $S(O)_2NRc^2Rd^2$ から独立的に選択され(ここで、 RW 、 RX 、 RY 、または RZ の前記 C_1-6 アルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_6-10 アリール、 C_3-7 シクロアルキル、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 C_6-10 アリール- C_1-4 アルキル、 C_3-7 シクロアルキル- C_1-4 アルキル、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール- C_1-4 アルキル、及び $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- C_1-4 アルキルは、それぞれ、 Cy^2 、 Cy^2-C_1-4 アルキル、ハロ、 C_1-6 アルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 C_1-6 ハロアルキル、 CN 、 NO_2 、 ORa^2 、 SRa^2 、 $C(O)Rb^2$ 、 $C(O)NRc^2Rd^2$ 、 $C(O)ORa^2$ 、 $OC(O)Rb^2$ 、 $OC(O)NRc^2Rd^2$ 、 $C(=NRe^2)NRc^2Rd^2$ 、 $NRc^2C(=NRe^2)NRc^2Rd^2$ 、 NRc^2Rd^2 、 $NRc^2C(O)Rb^2$ 、 $NRc^2C(O)ORa^2$ 、 $NRc^2C(O)NRc^2Rd^2$ 、 $NRc^2S(O)Rb^2$ 、 $NRc^2S(O)_2Rb^2$ 、 $NRc^2S(O)_2NRc^2Rd^2$ 、 $S(O)Rb^2$ 、 $S(O)NRc^2Rd^2$ 、 $S(O)_2Rb^2$ 、及び $S(O)_2NRc^2Rd^2$ から独立的に選択される1、2、3、4、または5個の置換基で場合により選択されている)、

ここで、 W が CR^W であり、 X が CR^X であり、 Y が CR^Y であり、 Z が CR^Z であるとき、 RW 、 RX 、 RY 、及び RZ のうちの少なくとも1つは H 以外であり、

各 Cy^1 は、ハロ、 C_1-6 アルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_6-10 アリール- C_1-4 アルキル、 C_3-7 シクロアルキル- C_1-4 アルキル、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール- C_1-4 アルキル、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- C_1-4 アルキル、 CN 、 NO_2 、 ORa^1 、 SRa^1 、 $C(O)Rb^1$ 、 $C(O)NRc^1Rd^1$ 、 $C(O)ORa^1$ 、 $OC(O)Rb^1$ 、 $OC(O)NRc^1Rd^1$ 、 $C(=NRe^1)NRc^1Rd^1$ 、 $NRc^1C(=NRe^1)NRc^1Rd^1$ 、 NRc^1Rd^1 、 $NRc^1C(O)Rb^1$ 、 $NRc^1C(O)ORa^1$ 、 $NRc^1C(O)NRc^1Rd^1$ 、 $NRc^1S(O)Rb^1$ 、 $NRc^1S(O)_2Rb^1$ 、 $NRc^1S(O)_2NRc^1Rd^1$ 、 $S(O)Rb^1$ 、 $S(O)NRc^1Rd^1$ 、 $S(O)_2Rb^1$ 、及び $S(O)_2NRc^1Rd^1$ から独立的に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ場合により置換されている、 C_6-10 アリール、 C_3-7 シクロアルキル、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、及び $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキルから独立的に選択され、

10

20

30

40

50

各 Cy^2 は、ハロ、 C_1-6 アルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_6-10 アリール- C_1-4 アルキル、 C_3-7 シクロアルキル- C_1-4 アルキル、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール- C_1-4 アルキル、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- C_1-4 アルキル、 CN 、 NO_2 、 ORa^2 、 SRa^2 、 $C(O)Rb^2$ 、 $C(O)NRc^2Rd^2$ 、 $C(O)ORa^2$ 、 $OC(O)Rb^2$ 、 $OC(O)NRc^2Rd^2$ 、 $C(=NRe^2)NRc^2Rd^2$ 、 $NRc^2C(=NRe^2)NRc^2Rd^2$ 、 NRc^2Rd^2 、 $NRc^2C(O)Rb^2$ 、 $NRc^2C(O)ORa^2$ 、 $NRc^2C(O)NRc^2Rd^2$ 、 $NRc^2S(O)Rb^2$ 、 $NRc^2S(O)_2Rb^2$ 、 $NRc^2S(O)_2NRc^2Rd^2$ 、 $S(O)Rb^2$ 、 $S(O)NRc^2Rd^2$ 、 $S(O)_2Rb^2$ 、及び $S(O)_2NRc^2Rd^2$ から独立的に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ場合により置換されている、 C_6-10 アリール、 C_3-7 シクロアルキル、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、及び $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキルから独立的に選択され、

各 Ra^1 、 Rb^1 、 Rc^1 、 Rd^1 、 Ra^2 、 Rb^2 、 Rc^2 、及び Rd^2 は、 H 、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 C_6-10 アリール、 C_3-7 シクロアルキル、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 C_6-10 アリール- C_1-4 アルキル、 C_3-7 シクロアルキル- C_1-4 アルキル、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール- C_1-4 アルキル、及び $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- C_1-4 アルキルから独立的に選択され（ここで、 Ra^1 、 Rb^1 、 Rc^1 、 Rd^1 、 Ra^2 、 Rb^2 、 Rc^2 、または Rd^2 の前記 C_1-6 アルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 C_6-10 アリール、 C_3-7 シクロアルキル、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 C_6-10 アリール- C_1-4 アルキル、 C_3-7 シクロアルキル- C_1-4 アルキル、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール- C_1-4 アルキル、及び $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- C_1-4 アルキルは、 Cy^3 、 Cy^3-C_1-4 アルキル、ハロ、 C_1-4 アルキル、 C_1-4 ハロアルキル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 CN 、 ORa^3 、 SRa^3 、 $C(O)Rb^3$ 、 $C(O)NRc^3Rd^3$ 、 $C(O)ORa^3$ 、 $OC(O)Rb^3$ 、 $OC(O)NRc^3Rd^3$ 、 NRc^3Rd^3 、 $NRc^3C(O)Rb^3$ 、 $NRc^3C(O)NRc^3Rd^3$ 、 $NRc^3C(O)ORa^3$ 、 $C(=NRe^3)NRc^3Rd^3$ 、 $NRc^3C(=NRe^3)NRc^3Rd^3$ 、 $S(O)Rb^3$ 、 $S(O)NRc^3Rd^3$ 、 $S(O)_2Rb^3$ 、 $NRc^3S(O)_2Rb^3$ 、 $NRc^3S(O)_2NRc^3Rd^3$ 、及び $S(O)_2NRc^3Rd^3$ から独立的に選択される1、2、3、4、または5個の置換基で場合により置換されている）、

各 Cy^3 は、ハロ、 C_1-4 アルキル、 C_1-4 ハロアルキル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 CN 、 ORa^3 、 SRa^3 、 $C(O)Rb^3$ 、 $C(O)NRc^3Rd^3$ 、 $C(O)ORa^3$ 、 $OC(O)Rb^3$ 、 $OC(O)NRc^3Rd^3$ 、 NRc^3Rd^3 、 $NRc^3C(O)Rb^3$ 、 $NRc^3C(O)NRc^3Rd^3$ 、 $NRc^3C(O)ORa^3$ 、 $C(=NRe^3)NRc^3Rd^3$ 、 $NRc^3C(=NRe^3)NRc^3Rd^3$ 、 $S(O)Rb^3$ 、 $S(O)NRc^3Rd^3$ 、 $S(O)_2Rb^3$ 、 $NRc^3S(O)_2Rb^3$ 、 $NRc^3S(O)_2NRc^3Rd^3$ 、及び $S(O)_2NRc^3Rd^3$ から独立的に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ場合により置換されている、 C_6-10 アリール、 C_3-7 シクロアルキル、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、または $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキルであり、

Ra^3 、 Rb^3 、 Rc^3 、及び Rd^3 は、 H 、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 C_6-10 アリール、 C_3-7 シクロアルキル、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 C_6-10 アリール- C_1-4 アルキル、 C_3-7 シクロアルキル- C_1-4 アルキル、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール- C_1-4 アルキル、及び $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- C_1-4 アルキルから独立的に選択され（ここで、前記 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 C_6-10 アリール、 C_3-7 シクロアルキル、

5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、 C_6-10 アリール- C_1-4 アルキル、 C_3-7 シクロアルキル- C_1-4 アルキル、5～10員ヘテロアリール- C_1-4 アルキル、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- C_1-4 アルキルはそれぞれ、OH、CN、アミノ、ハロ、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 アルコキシ、 C_1-6 ハロアルキル、及び C_1-6 ハロアルコキシから独立的に選択される1、2、または3個の置換基で場合により置換されている)、

あるいは、 Rc_1 及び Rd_1 は、それらが結合しているN原子と一緒に、ハロ、 C_1-4 アルキル、 C_1-4 ハロアルキル、CN、 ORa_3 、 $S Ra_3$ 、 $C(O)Rb_3$ 、 $C(O)NRc_3Rd_3$ 、 $C(O)ORa_3$ 、 $OC(O)Rb_3$ 、 $OC(O)NRc_3Rd_3$ 、 NRc_3Rd_3 、 $NRc_3C(O)Rb_3$ 、 $NRc_3C(O)NRc_3Rd_3$ 、 $NRc_3C(O)ORa_3$ 、 $C(=NRe_3)NRc_3Rd_3$ 、 $NRc_3C(=NRe_3)NRc_3Rd_3$ 、 $S(O)Rb_3$ 、 $S(O)NRc_3Rd_3$ 、 $S(O)_2Rb_3$ 、 $NRc_3S(O)_2Rb_3$ 、 $NRc_3S(O)_2NRc_3Rd_3$ 、及び $S(O)_2NRc_3Rd_3$ から独立的に選択される1、2、または3個の置換基で場合により置換されている4～7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

あるいは、 Rc_2 及び Rd_2 は、それらが結合しているN原子と一緒に、ハロ、 C_1-4 アルキル、 C_1-4 ハロアルキル、CN、 ORa_3 、 $S Ra_3$ 、 $C(O)Rb_3$ 、 $C(O)NRc_3Rd_3$ 、 $C(O)ORa_3$ 、 $OC(O)Rb_3$ 、 $OC(O)NRc_3Rd_3$ 、 NRc_3Rd_3 、 $NRc_3C(O)Rb_3$ 、 $NRc_3C(O)NRc_3Rd_3$ 、 $NRc_3C(O)ORa_3$ 、 $C(=NRe_3)NRc_3Rd_3$ 、 $NRc_3C(=NRe_3)NRc_3Rd_3$ 、 $S(O)Rb_3$ 、 $S(O)NRc_3Rd_3$ 、 $S(O)_2Rb_3$ 、 $NRc_3S(O)_2Rb_3$ 、 $NRc_3S(O)_2NRc_3Rd_3$ 、及び $S(O)_2NRc_3Rd_3$ から独立的に選択される1、2、または3個の置換基で場合により置換されている4～7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 Re_1 、 Re_2 、及び Re_3 は、H、 C_1-4 アルキル、及びCNから独立的に選択され、

m は、0または1であり、

n は、0、1、または2であり、

p は、0、1、または2であり、

q は、0、1、または2であり、 $p+q$ は、0、1、または2であり、

r は、0または1であり、

s は、0または1であり、 $r+s$ は、0または1であり、

t は、1、2、または3である]

によって表される部分であり、

L_1 は、部分Q及び部分Eに共有結合したリンカーであり、

Eは、E3ユビキチンリガーゼに結合するE3ユビキチンリガーゼ結合部分であり、

波線は、 L_1 基への結合点を表し、

任意の前記ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル基は、O、N、及びSから独立的に選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を含み、

任意の前記ヘテロシクロアルキル基の1つ以上の環形成CまたはN原子は、オキソ(=O)基で場合により置換されており、

任意の前記ヘテロシクロアルキル基の1つ以上の環形成S原子は、1つまたは2つのオキソ(=O)基で場合により置換されている、化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【0021】

いくつかの実施形態において、Wが CR^W であり、Xが CR^X であり、Yが CR^Y であり、Zが CR^Z であり、かつmが1であるとき、 R^X と R^Y の両方がメトキシであることはない。

【0022】

いくつかの実施形態において、Qは、

10

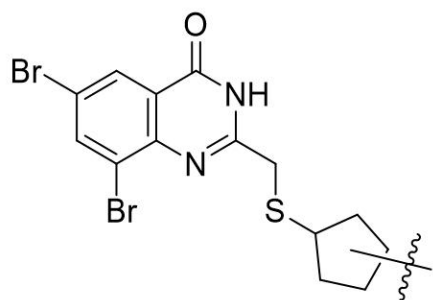
20

30

40

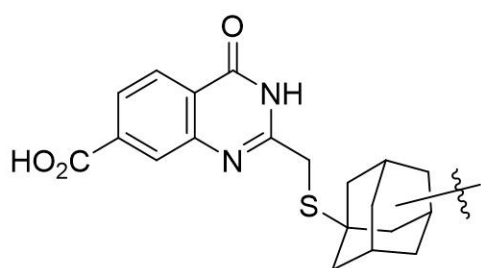
50

【化 2】

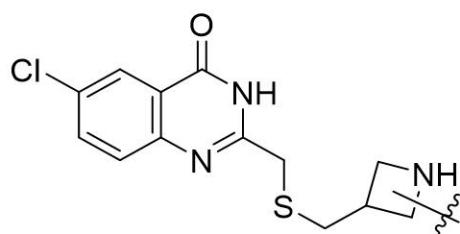


10

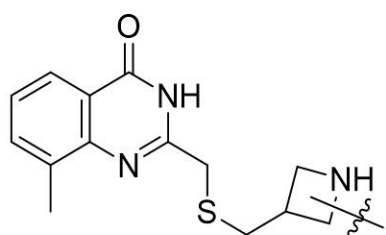
【化 3】



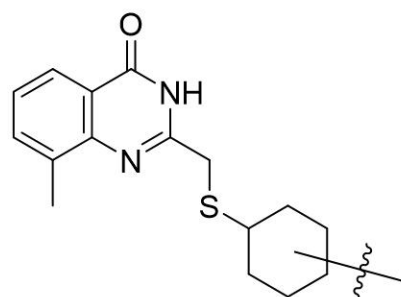
20



30



40



(波線は、L 1 基への結合点を表す)

以外の部分である。

【0023】

いくつかの実施形態において、Wは CR^W であり、Xは CR^X であり、Yは CR^Y であり、Zは CR^Z である。

【0024】

いくつかの実施形態において、WはNであり、Xは CR^X であり、Yは CR^Y であり、Zは CR^Z である。

50

【0025】

いくつかの実施形態において、WはCR^Wであり、XはNであり、YはCR^Yであり、ZはCR^Zである。

【0026】

いくつかの実施形態において、WはCR^Wであり、XはCR^Xであり、YはNであり、ZはCR^Zである。

【0027】

いくつかの実施形態において、WはCR^Wであり、XはCR^Xであり、YはCR^Yであり、ZはNである。

【0028】

いくつかの実施形態において、環Aは、1、2、3、または4個のR^Aで場合により置換されている単環式もしくは多環式のC₃₋₁₄シクロアルキルであり、環Aが多環式であるとき、環Aは、非芳香族環を介して式Iの-(L)_m部分に結合している。

【0029】

いくつかの実施形態において、環Aは、1、2、3、または4個のR^Aで場合により置換されている単環式C₃₋₇シクロアルキルである。

【0030】

いくつかの実施形態において、環Aは、1、2、3、または4個のR^Aで場合により置換されているシクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはシクロヘプチルである。

【0031】

いくつかの実施形態において、環Aは、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはシクロヘプチルである。

【0032】

いくつかの実施形態において、環Aは、1、2、3、または4個のR^Aで場合により置換されているシクロヘキシルまたはシクロヘプチルである。

【0033】

いくつかの実施形態において、環Aは、シクロヘキシルまたはシクロヘプチルである。

【0034】

いくつかの実施形態において、環Aは、1、2、3、または4個のR^Aで場合により置換されているシクロヘキシルである。

【0035】

いくつかの実施形態において、環Aは、シクロヘキシルである。

【0036】

いくつかの実施形態において、環Aは、1、2、3、または4個のR^Aで場合により置換されている単環式もしくは多環式の4~18員ヘテロシクロアルキルであり、環Aが多環式であるとき、環Aは、非芳香族環を介して式Iの-(L)_m部分に結合している。

【0037】

いくつかの実施形態において、環Aは、1、2、3、または4個のR^Aで場合により置換されている単環式4~7員ヘテロシクロアルキルである。

【0038】

いくつかの実施形態において、環Aは、単環式4~7員ヘテロシクロアルキルである。

【0039】

いくつかの実施形態において、環Aは、1、2、3、または4個のR^Aで場合により置換されている、オキセタニル、テトラヒドロピラニル、オキセパニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、またはアゼパニルである。

【0040】

いくつかの実施形態において、環Aは、オキセタニル、テトラヒドロピラニル、オキセパニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、またはアゼパニルである。

【0041】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、環 A は、1、2、3、または4個の R^A で場合により置換されているオキセタニル、テトラヒドロピラニル、オキセパニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼパニル、またはテトラヒドロチオピラニルである。

【0042】

いくつかの実施形態において、環 A は、オキセタニル、テトラヒドロピラニル、オキセパニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼパニル、またはテトラヒドロチオピラニルである。

【0043】

いくつかの実施形態において、環 A は、1、2、3、または4個の R^A で場合により置換されているピペリジニルである。

10

【0044】

いくつかの実施形態において、環 A は、ピペリジニルである。

【0045】

いくつかの実施形態において、環 A は、1、2、3、または4個の R^A で場合により置換されているピペリジン-4-イルである。

【0046】

いくつかの実施形態において、環 A は、ピペリジン-4-イルである。

【0047】

いくつかの実施形態において、環 A は、1、2、3、または4個の R^A で場合により置換されているテトラヒドロピラニルである。

20

【0048】

いくつかの実施形態において、環 A は、テトラヒドロピラニルである。

【0049】

いくつかの実施形態において、環 A は、1、2、3、または4個の R^A で場合により置換されているテトラヒドロピラン-4-イルである。

【0050】

いくつかの実施形態において、環 A は、テトラヒドロピラン-4-イルである。

【0051】

いくつかの実施形態において、L は $-(CR^5R^6)_t-$ である。

【0052】

いくつかの実施形態において、L は $-(CR^5R^6)_t-$ であり、t は 1 である。

30

【0053】

いくつかの実施形態において、L は $-(CR^5R^6)_t-$ であり、t は 2 である。

【0054】

いくつかの実施形態において、L は $-(CR^5R^6)_t-$ であり、t は 3 である。

【0055】

いくつかの実施形態において、L は $-CH_2-$ である。

【0056】

いくつかの実施形態において、m は 0 である。

【0057】

いくつかの実施形態において、m は 1 である。

40

【0058】

いくつかの実施形態において、n は 0 である。

【0059】

いくつかの実施形態において、n は 1 である。

【0060】

いくつかの実施形態において、n は 2 である。

【0061】

いくつかの実施形態において、R¹ と R² の両方が H である。

【0062】

50

いくつかの実施形態において、 R^1 及び R^2 の一方は H であり、他方はメチルである。
 【0063】

いくつかの実施形態において、各 RA は、 C_{1-6} アルキル、 ORa^1 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、及び $S(O)_2R^{b1}$ から独立的に選択され、前記 C_{1-6} アルキルは、 Cy^1 、 Cy^1-C_{1-4} アルキル、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 CN 、 NO_2 、 ORa^1 、 SRa^1 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)ORa^1$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(=NRe^1)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NRe^1)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)ORa^1$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}S(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、及び $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から独立的に選択される 1、2、3、4、または 5 個の置換基で場合により置換されている。

10

20

30

【0064】

いくつかの実施形態において、各 RA は、 C_{1-6} アルキル、ハロ、 C_{1-6} ハロアルキル、 ORa^1 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)ORa^1$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから独立的に選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルはそれぞれ、 Cy^1 、 Cy^1-C_{1-4} アルキル、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 CN 、 NO_2 、 ORa^1 、 SRa^1 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)ORa^1$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(=NRe^1)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NRe^1)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)ORa^1$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}S(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、及び $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から独立的に選択される 1、2、3、4、または 5 個の置換基で場合により置換されている。

【0065】

いくつかの実施形態において、各 RA は、ハロ、 C_{1-6} ハロアルキル、 ORa^1 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、及び $C(O)ORa^1$ から独立的に選択される。

【0066】

いくつかの実施形態において、 RA は ORa^1 である。

【0067】

いくつかの実施形態において、各 RA は、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 CN 、 ORa^1 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)ORa^1$ 、及び $S(O)_2R^{b1}$ から独立的に選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルはそれぞれ、ハロ、 CN 、 ORa^1 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)R^{b1}$ 、及び $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ から独立的に選択される 1、2、3、4、または 5 個の置換基で場合により置換されている。

40

【0068】

いくつかの実施形態において、各 R^W 、 R^X 、 R^Y 、及び R^Z は、H、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、 CN 、 ORa^2 、 $C(O)NR^{c2}$

50

Rd2、NRc2Rd2、NRc2C(O)Rb2、NRc2C(O)ORa2、NRc2C(O)NRc2Rd2、C(=NRe2)Rb2、C(=NRe2)NRc2Rd2、NRc2C(=NRe2)NRc2Rd2、NRc2S(O)Rb2、NRc2S(O)2Rb2、及びNRc2S(O)2NRc2Rd2から独立的に選択され、RW、RX、RY、及びRZの前記C1-6アルキル、C1-6ハロアルキル、5~10員ヘテロアリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、及びC6-10アリール-C1-4アルキルはそれぞれ、Cy2、Cy2-C1-4アルキル、ハロ、C1-6アルキル、C2-6アルケニル、C2-6アルキニル、C1-6ハロアルキル、CN、NO2、ORa2、SRa2、C(O)Rb2、C(O)NRc2Rd2、C(O)ORa2、OC(O)Rb2、OC(O)NRc2Rd2、C(=NRe2)NRc2Rd2、NRc2C(=NRe2)NRc2Rd2、NRc2Rd2、NRc2C(O)Rb2、NRc2C(O)ORa2、NRc2C(O)NRc2Rd2、NRc2S(O)Rb2、NRc2S(O)2Rb2、NRc2S(O)2NRc2Rd2、S(O)Rb2、S(O)NRc2Rd2、S(O)2Rb2、及びS(O)2NRc2Rd2から独立的に選択される1、2、3、4、または5個の置換基で場合により置換されている。

10

【0069】

いくつかの実施形態において、各RW、RX、RY、及びRZは、H、ハロ、C1-6アルキル、C1-6ハロアルキル、5~10員ヘテロアリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、C6-10アリール-C1-4アルキル、CN、ORa2、C(O)NRc2Rd2、NRc2Rd2、及びNRc2C(O)Rb2から独立的に選択され、RW、RX、RY、及びRZの前記C1-6アルキル、C1-6ハロアルキル、5~10員ヘテロアリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、及びC6-10アリール-C1-4アルキルはそれぞれ、Cy2、Cy2-C1-4アルキル、ハロ、C1-6アルキル、C2-6アルケニル、C2-6アルキニル、C1-6ハロアルキル、CN、NO2、ORa2、SRa2、C(O)Rb2、C(O)NRc2Rd2、C(O)ORa2、OC(O)Rb2、OC(O)NRc2Rd2、C(=NRe2)NRc2Rd2、NRc2C(=NRe2)NRc2Rd2、NRc2Rd2、NRc2C(O)Rb2、NRc2C(O)ORa2、NRc2C(O)NRc2Rd2、NRc2S(O)Rb2、NRc2S(O)2Rb2、NRc2S(O)2NRc2Rd2、S(O)Rb2、S(O)NRc2Rd2、S(O)2Rb2、及びS(O)2NRc2Rd2から独立的に選択される1、2、3、4、または5個の置換基で場合により置換されている。

20

30

【0070】

いくつかの実施形態において、WはCRWであり、RWはH以外である。

【0071】

いくつかの実施形態において、WはCRWであり、RWはHである。

【0072】

いくつかの実施形態において、RWはハロである。

【0073】

いくつかの実施形態において、RWはFである。

【0074】

いくつかの実施形態において、RWは、C1-6アルキル、C1-6ハロアルキル、ハロ、及びORa2から選択され、前記C1-6アルキル及びC1-6ハロアルキルはそれぞれ、ORa2で場合により置換されている。

40

【0075】

いくつかの実施形態において、RWは、C1-6アルキル、C1-6ハロアルキル、CN、ハロ、及びORa2から選択され、前記C1-6アルキル及びC1-6ハロアルキルはそれぞれ、ORa2で場合により置換されている。

【0076】

いくつかの実施形態において、RXとRZの両方がハロゲンであることはない。

【0077】

50

いくつかの実施形態において、R Z はHである。

【0078】

いくつかの実施形態において、WがC R Wであり、XがC R Xであり、YがC R Yであり、ZがC R Zであり、かつmが1または2であるとき、R XとR Yの両方がC 1 - 6 アルコキシであることはない。

【0079】

いくつかの実施形態において、WがC R Wであり、XがC R Xであり、YがC R Yであり、ZがC R Zであり、かつmが1または2であるとき、R XとR Yの両方が同じであることはない。

【0080】

いくつかの実施形態において、XはC R Xであり、R XはH以外である。

【0081】

いくつかの実施形態において、XはC R Xであり、R XはHである。

【0082】

いくつかの実施形態において、R Xは、C 1 - 6 アルキル、ハロ、及びO R a 2 から選択される。

【0083】

いくつかの実施形態において、YはC R Yであり、R YはH以外である。

【0084】

いくつかの実施形態において、YはC R Yであり、R YはHである。

【0085】

いくつかの実施形態において、YはC R Yであり、R Yは、N R c 2 R d 2、N R c 2 C (O) R b 2、N R c 2 C (O) O R a 2、N R c 2 C (O) N R c 2 R d 2、C (=N R e 2) R b 2、C (=N R e 2) N R c 2 R d 2、N R c 2 C (=N R e 2) N R c 2 R d 2、N R c 2 S (O) R b 2、N R c 2 S (O) 2 R b 2、及びN R c 2 S (O) 2 N R c 2 R d 2 から独立的に選択される。

【0086】

いくつかの実施形態において、YはC R Yであり、R Yは、C 1 - 6 アルキル、O R a 2、N R c 2 R d 2、N R c 2 C (O) R b 2、N R c 2 C (O) O R a 2、N R c 2 C (O) N R c 2 R d 2、C (=N R e 2) R b 2、C (=N R e 2) N R c 2 R d 2、N R c 2 C (=N R e 2) N R c 2 R d 2、N R c 2 S (O) R b 2、N R c 2 S (O) 2 R b 2、及びN R c 2 S (O) 2 N R c 2 R d 2 から独立的に選択される。

【0087】

いくつかの実施形態において、YはC R Yであり、R Yは、N R c 2 R d 2 及びN R c 2 C (O) R b 2 から独立的に選択される。

【0088】

いくつかの実施形態において、R Yは、C 1 - 6 アルキル、C 3 - 7 シクロアルキル - C 1 - 4 アルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリール、4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、ハロ、CN、O R a 2、S R a 2、C (O) N R c 2 R d 2、N R c 2 R d 2、N R c 2 C (O) R b 2、N R c 2 C (O) O R a 2、N R c 2 C (O) N R c 2 R d 2、C (=N R e 2) R b 2、C (=N R e 2) N R c 2 R d 2、N R c 2 C (=N R e 2) N R c 2 R d 2、N R c 2 S (O) R b 2、N R c 2 S (O) 2 R b 2、及びN R c 2 S (O) 2 N R c 2 R d 2 から独立的に選択され、R Yの前記C 1 - 6 アルキル、C 3 - 7 シクロアルキル - C 1 - 4 アルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリール、及び4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ、ハロ、C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 ハロアルキル、CN、NO 2、O R a 2、N R c 2 R d 2、及びS (O) 2 R b 2 から独立的に選択される1、2、3、4、または5個の置換基で場合により置換されている。

【0089】

いくつかの実施形態において、YはC R Yであり、R Yは、C 1 - 6 アルキル及びO R a 2 から独立的に選択される。

10

20

30

40

50

【0090】

いくつかの実施形態において、YはCRYであり、RYはORa2である。

【0091】

いくつかの実施形態において、ZはCRZであり、RZはH以外である。

【0092】

いくつかの実施形態において、ZはCRZであり、RZはHである。

【0093】

いくつかの実施形態において、ZはCRZであり、RZはC1-6アルキルである。

【0094】

いくつかの実施形態において、ZはCRZであり、RZはC1-6アルキル、ハロ、またはCNである。

10

【0095】

いくつかの実施形態において、各Ra1、Rb1、Rc1、Rd1、Ra2、Rb2、Rc2、及びRd2は、H、C1-6アルキル、及びC1-6ハロアルキルから独立的に選択され、C1-6アルキルは、Cy3、Cy3-C1-4アルキル、ハロ、C1-4アルキル、C1-4ハロアルキル、C1-6ハロアルキル、C2-6アルケニル、C2-6アルキニル、CN、ORa3、SRa3、C(O)Rb3、C(O)NRC3Rd3、C(O)ORa3、OC(O)Rb3、OC(O)NRC3Rd3、NRC3Rd3、NRC3C(O)Rb3、NRC3C(O)NRC3Rd3、NRC3C(O)ORa3、C(=NRe3)NRC3Rd3、NRC3C(=NRe3)NRC3Rd3、S(O)Rb3、S(O)NRC3Rd3、S(O)2Rb3、NRC3S(O)2Rb3、NRC3S(O)2NRC3Rd3、及びS(O)2NRC3Rd3から独立的に選択される1、2、3、4、または5個の置換基で場合により置換されている。

20

【0096】

いくつかの実施形態において、各Ra1、Rb1、Rc1、Rd1、Ra2、Rb2、Rc2、及びRd2は、H、C1-6アルキル、及びC1-6ハロアルキルから独立的に選択される。

【0097】

いくつかの実施形態において、各Ra1、Rb1、Rc1、Rd1、Ra2、Rb2、Rc2、及びRd2は、H、C1-6アルキル、C1-6ハロアルキル、C6-10アリーール、C3-7シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、C6-10アリーール-C1-4アルキル、C3-7シクロアルキル-C1-4アルキル、及び4~10員ヘテロシクロアルキル-C1-4アルキルから独立的に選択され、前記C1-6アルキル、C1-6ハロアルキル、C6-10アリーール、C3-7シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、C6-10アリーール-C1-4アルキル、C3-7シクロアルキル-C1-4アルキル、及び4~10員ヘテロシクロアルキル-C1-4アルキルはそれぞれ、C1-4アルキル、C1-4ハロアルキル、ハロ、CN、ORa3、C(O)Rb3、C(O)ORa3及びS(O)2Rb3から独立的に選択される1、2、3、4、または5個の置換基で場合により置換されている。

30

【0098】

いくつかの実施形態において、Ra2は、H、C1-6アルキル、C1-6ハロアルキル、C6-10アリーール、C3-7シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、C6-10アリーール-C1-4アルキル、C3-7シクロアルキル-C1-4アルキル、及び4~10員ヘテロシクロアルキル-C1-4アルキルから選択され、前記C1-6アルキル、C1-6ハロアルキル、C6-10アリーール、C3-7シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、C6-10アリーール-C1-4アルキル、C3-7シクロアルキル-C1-4アルキル、及び4~10員ヘテロシクロアルキル-C1-4アルキルはそれぞれ、C1-4アルキル、C1-4ハロアルキル、ハロ、CN、ORa3、C(O)Rb3、C(O)ORa3及びS(O)2Rb3から独立的に選択される1、2、3、4、または5個の置換基で場合により置換されている。

40

50

【0099】

いくつかの実施形態において、 R^{c2} 及び R^{d2} はそれぞれ、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{3-7} シクロアルキル、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルから独立的に選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{3-7} シクロアルキル、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルはそれぞれ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、ハロ、 CN 、 OR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 及び $S(O)_2R^{b3}$ から独立的に選択される1、2、3、4、または5個の置換基で場合により置換されている。

10

【0100】

いくつかの実施形態において、 Cy^3 は、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、ハロ、 CN 、 OR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 及び $S(O)_2R^{b3}$ から独立的に選択される1、2、3、4、または5個の置換基で場合により置換されている $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキルである。

【0101】

いくつかの実施形態において、 Cy^3 は、 $C(O)R^{b3}$ から独立的に選択される1、2、3、4、または5個の置換基で場合により置換されている $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキルである。

20

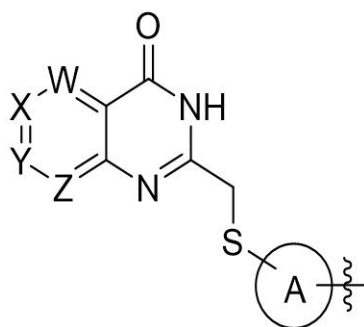
【0102】

いくつかの実施形態において、 Cy^3 は、ハロ及び $C(O)CH_3$ から独立的に選択される1、2、3、4、または5個の置換基で場合により置換されているピペリジニルである。

【0103】

いくつかの実施形態において、 Q は、式 II :

【化4】



30

II

によって表される部分であり、波線は、 L^1 基への結合点を表す。

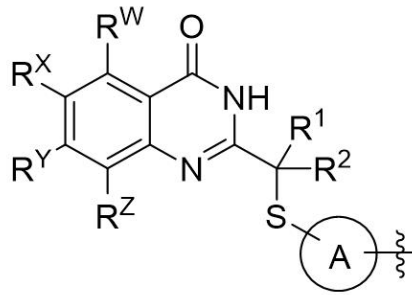
【0104】

いくつかの実施形態において、 Q は、式 $IIIA$ 、 $IIIB$ 、 $IIIC$ 、 $IIID$ 、または $IIIE$:

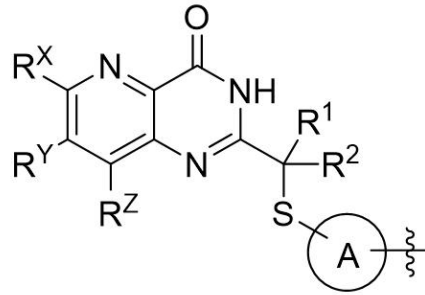
40

50

【化 5】

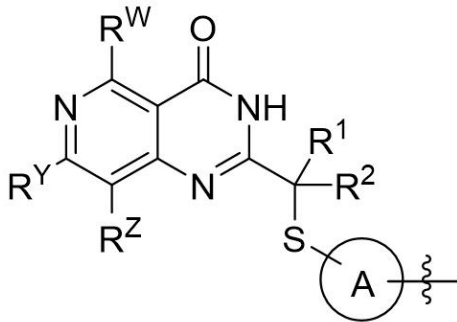


III A

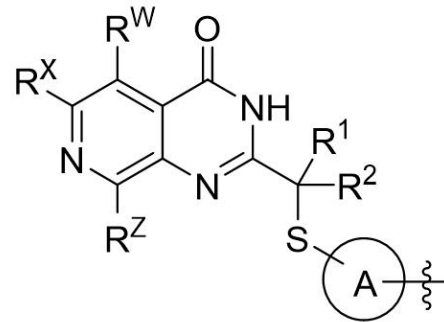


II B

10

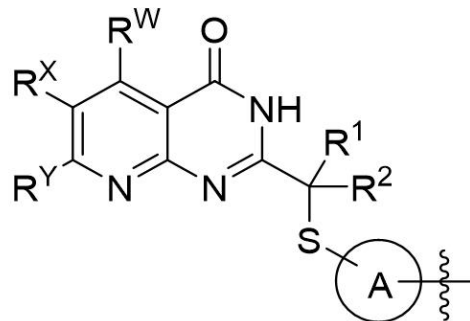


II C



II D

20



II E

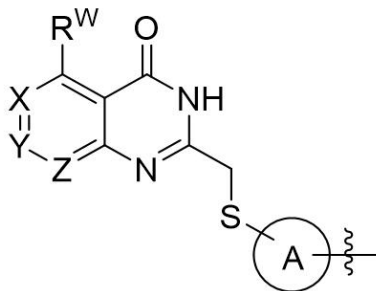
30

によって表される部分であり、波線は、L 1 基への結合点を表す。

【0105】

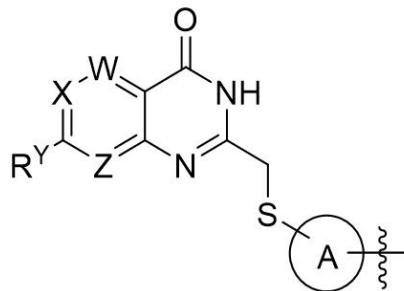
いくつかの実施形態において、Q は、式 IVA または IVB :

【化 6】



IV A

IV B



40

によって表される部分であり、波線は、L 1 基への結合点を表す。

【0106】

いくつかの実施形態において、Q は、以下から選択される化合物のラジカルである：

4-オキソ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオ)メチル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボニトリル、

50

8-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオ)メチル)キナ
 ザリン-4(3H)-オン、
 6-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオ)メチル)キナ
 ザリン-4(3H)-オン、
 6-メトキシ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオ)メチル)キ
 ナザリン-4(3H)-オン、
 8-クロロ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオ)メチル)キナ
 ザリン-4(3H)-オン、
 8-メトキシ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオ)メチル)キ
 ナザリン-4(3H)-オン、
 8-メチル-2-(1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオ)エチル)
 キナザリン-4(3H)-オン、
 5-フルオロ-8-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオ
)メチル)キナザリン-4(3H)-オン、
 5-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオ)メチル)キナ
 ザリン-4(3H)-オン、
 8-ベンジル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオ)メチル)キ
 ナザリン-4(3H)-オン、
 7-ベンジル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオ)メチル)キ
 ナザリン-4(3H)-オン、
 8-メチル-2-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)チオ)メ
 チル)キナザリン-4(3H)-オン、
 8-メチル-2-((ピペリジン-4-イルチオ)メチル)キナザリン-4(3H)-
 オントリフルオロアセテート、
 8-メチル-2-((1-メチルピペリジン-4-イル)チオ)メチル)キナザリン
 -4(3H)-オン、
 8-メチル-2-((ピロリジン-3-イルチオ)メチル)キナザリン-4(3H)-
 オン、
 8-メチル-2-((1-メチルピロリジン-3-イル)チオ)メチル)キナザリン
 -4(3H)-オン、
 2-((1-アセチルピペリジン-4-イル)チオ)メチル)-8-メチルキナザリ
 ン-4(3H)-オン、
 8-メチル-2-((1-(ピリジン-2-イルメチル)ピペリジン-4-イル)チ
 オ)メチル)キナザリン-4(3H)-オン、
 8-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニル)メチル
)キナザリン-4(3H)-オン、
 2-((アゼパン-4-イルチオ)メチル)-8-メチルキナザリン-4(3H)-オ
 ン、
 2-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)チオ)メチル)-8-メチルキナ
 ザリン-4(3H)-オン、
 2-((4-ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)-8-メチルキナザリン-
 4(3H)-オン、
 2-(((トランス)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)-8-メチ
 ルキナザリン-4(3H)-オン、
 2-(((シス)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)-8-メチルキ
 ナザリン-4(3H)-オン、
 2-((アゼチジン-3-イルチオ)メチル)-8-メチルキナザリン-4(3H)-
 オン、
 2-(((トランス)-4-メトキシシクロヘキシル)チオ)メチル)-8-メチル
 キナザリン-4(3H)-オン、

10

20

30

40

50

2 - ((((シス) - 4 - メトキシシクロヘキシル) チオ) メチル) - 8 - メチルキナ
 ゾリン - 4 (3 H) - オン、
 4 - オキソ - 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) - 3
 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 8 - カルボニトリル、
 7 - フェノキシ - 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル)
 キナゾリン - 4 (3 H) - オン、
 7 - フルオロ - 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) キ
 ナゾリン - 4 (3 H) - オン、
 7 - メトキシ - 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) キ
 ナゾリン - 4 (3 H) - オン、
 8 - メチル - 2 - (((1 - メチルピペリジン - 3 - イル) チオ) メチル) キナゾリン
 - 4 (3 H) - オン、
 7 - フルオロ - 8 - メチル - 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ
) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、
 5 - クロロ - 8 - メチル - 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ)
 メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、
 8 - メチル - 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) - 5
 - (トリフルオロメチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、
 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) ピリド [3 , 2 -
 d] ピリミジン - 4 (3 H) - オン、
 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) ピリド [3 , 4 -
 d] ピリミジン - 4 (3 H) - オン、
 2 - (((トランス) - 3 - (ベンジルオキシ) シクロブチル) チオ) メチル) - 8
 - メチルキナゾリン - 4 (3 H) - オン、
 8 - メチル - 2 - ((オキセタン - 3 - イルチオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) -
 オン、
 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) ピリド [4 , 3 -
 d] ピリミジン - 4 (3 H) - オン、
 8 - メチル - 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) ピリ
 ド [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オン、
 8 - メチル - 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) ピリ
 ド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オン、
 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) ピリド [2 , 3 -
 d] ピリミジン - 4 (3 H) - オン、
 6 - クロロ - 8 - メチル - 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ)
 メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、
 7 , 8 - ジフルオロ - 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチ
 ル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、
 7 - フルオロ - 2 - (((トランス) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) チオ) メチ
 ル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、
 2 - (((トランス - 3 - ヒドロキシシクロブチル) チオ) メチル) - 8 - メチルキナ
 ゾリン - 4 (3 H) - オン、
 8 - メチル - 2 - ((ピペリジン - 3 - イルチオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) -
 オン、
 2 - (((トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) チオ) メチル) - 8 - メチルキナゾ
 リン - 4 (3 H) - オン、
 2 - (((シス - 4 - アミノシクロヘキシル) チオ) メチル) - 8 - メチルキナゾリン
 - 4 (3 H) - オン、
 5 - フルオロ - 8 - メチル - 2 - ((ピペリジン - 4 - イルチオ) メチル) キナゾリン
 - 4 (3 H) - オン、

10

20

30

40

50

2 - (((トランス-3-アミノシクロブチル) チオ) メチル) - 8 - メチルキナゾリン-4 (3H) - オン、

2 - (((4-アミノシクロヘブチル) チオ) メチル) - 8 - メチルキナゾリン-4 (3H) - オン、

2 - (((トランス-4-アミノシクロヘブチル) チオ) メチル) - 8 - メチルキナゾリン-4 (3H) - オン、

2 - (((シス-4-アミノシクロヘブチル) チオ) メチル) - 8 - メチルキナゾリン-4 (3H) - オン、

5-フルオロ-2 - (((4-ヒドロキシシクロヘキシル) チオ) メチル) - 8 - メチルキナゾリン-4 (3H) - オン、

5-フルオロ-2 - (((トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル) チオ) メチル) - 8 - メチルキナゾリン-4 (3H) - オン、

5-フルオロ-2 - (((シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル) チオ) メチル) - 8 - メチルキナゾリン-4 (3H) - オン、

2 - (((4-ヒドロキシシクロヘキシル) チオ) メチル) - 8 - メチル-5 - (トリフルオロメチル) キナゾリン-4 (3H) - オン、

2 - (((トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル) チオ) メチル) - 8 - メチル-5 - (トリフルオロメチル) キナゾリン-4 (3H) - オン、

2 - (((シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル) チオ) メチル) - 8 - メチル-5 - (トリフルオロメチル) キナゾリン-4 (3H) - オン、

2 - (((トランス-4- (ヒドロキシメチル) シクロヘキシル) チオ) メチル) - 8 - メチルキナゾリン-4 (3H) - オン、

2 - (((シス-4- (ヒドロキシメチル) シクロヘキシル) チオ) メチル) - 8 - メチルキナゾリン-4 (3H) - オン、

2 - (((4- (アミノメチル) シクロヘキシル) チオ) メチル) - 8 - メチルキナゾリン-4 (3H) - オン、

2 - (((シス-4- (アミノメチル) シクロヘキシル) チオ) メチル) - 8 - メチルキナゾリン-4 (3H) - オン、

2 - (((トランス-4- (アミノメチル) シクロヘキシル) チオ) メチル) - 8 - メチルキナゾリン-4 (3H) - オン、

2 - (((4- (ジメチルアミノ) メチル) シクロヘキシル) チオ) メチル) - 8 - メチルキナゾリン-4 (3H) - オン、

2 - (((シス-4- (ジメチルアミノ) メチル) シクロヘキシル) チオ) メチル) - 8 - メチルキナゾリン-4 (3H) - オン、

2 - (((トランス-4- (ジメチルアミノ) メチル) シクロヘキシル) チオ) メチル) - 8 - メチルキナゾリン-4 (3H) - オン、

2 - (((トランス-3- (ヒドロキシメチル) シクロヘキシル) チオ) メチル) - 8 - メチルキナゾリン-4 (3H) - オン、

2 - (((シス-3- (ヒドロキシメチル) シクロヘキシル) チオ) メチル) - 8 - メチルキナゾリン-4 (3H) - オン、

2 - ((((シス) - 3 - (ジメチルアミノ) メチル) シクロヘキシル) チオ) メチル) - 8 - メチルキナゾリン-4 (3H) - オン、

8-メチル-2 - (((トランス-4- (メチルアミノ) メチル) シクロヘキシル) チオ) メチル) キナゾリン-4 (3H) - オン、

7-アミノ-2 - (((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) チオ) メチル) キナゾリン-4 (3H) - オン、

N - (4-オキソ-2 - (((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) チオ) メチル) - 3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-イル) アセトアミド、

N - (4-オキソ-2 - (((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) チオ) メチル) - 3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-イル) ベンズアミド、

10

20

30

40

50

N-メチル-4-オキソ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオ)
 メチル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド、
 4-オキソ-N-フェニル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオ)
)メチル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド、
 7-(フェニルアミノ)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオ)
 メチル)キナゾリン-4(3H)-オン、
 7-(ピリジン-3-イルアミノ)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)
)チオ)メチル)キナゾリン-4(3H)-オン、
 7-(ピリジン-2-イルアミノ)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)
)チオ)メチル)キナゾリン-4(3H)-オン、
 7-((4-メトキシフェニル)アミノ)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-
 4-イル)チオ)メチル)キナゾリン-4(3H)-オン、
 7-((3-メトキシフェニル)アミノ)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-
 4-イル)チオ)メチル)キナゾリン-4(3H)-オン、
 7-((2-メトキシフェニル)アミノ)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-
 4-イル)チオ)メチル)キナゾリン-4(3H)-オン、
 7-(ピラジン-2-イルアミノ)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)
)チオ)メチル)キナゾリン-4(3H)-オン、
 7-(ピリジン-4-イルアミノ)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)
)チオ)メチル)キナゾリン-4(3H)-オン、
 7-(ピリミジン-5-イルアミノ)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-
 イル)チオ)メチル)キナゾリン-4(3H)-オン、
 7-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)アミノ)-2-((テトラヒ
 ドロ-2H-ピラン-4-イル)チオ)メチル)キナゾリン-4(3H)-オン、
 2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオ)メチル)-7-(チアゾー
 ル-2-イルアミノ)キナゾリン-4(3H)-オン、
 7-((2-メチルピリジン-3-イル)アミノ)-2-((テトラヒドロ-2H-
 ピラン-4-イル)チオ)メチル)キナゾリン-4(3H)-オン、
 7-((4-メチルピリジン-3-イル)アミノ)-2-((テトラヒドロ-2H-
 ピラン-4-イル)チオ)メチル)キナゾリン-4(3H)-オン、
 7-((5-メチルピリジン-3-イル)アミノ)-2-((テトラヒドロ-2H-
 ピラン-4-イル)チオ)メチル)キナゾリン-4(3H)-オン、
 7-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-((テトラヒドロ-2H-
 ピラン-4-イル)チオ)メチル)キナゾリン-4(3H)-オン、
 7-(イソオキサゾール-3-イルアミノ)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン
 -4-イル)チオ)メチル)キナゾリン-4(3H)-オン、
 8-メチル-7-(フェニルアミノ)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-
 イル)チオ)メチル)キナゾリン-4(3H)-オン、
 7-(ベンジルオキシ)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオ)
 メチル)キナゾリン-4(3H)-オン、
 2-((4-ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)-7-(フェニルアミノ)
 キナゾリン-4(3H)-オン、
 2-((トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)-7-(フェニ
 ルアミノ)キナゾリン-4(3H)-オン、
 2-((シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)-7-(フェニルア
 ミノ)キナゾリン-4(3H)-オン、
 2-((シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)-7-(ピリジン-
 3-イルアミノ)キナゾリン-4(3H)-オン、
 2-((トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)-7-(ピリジ
 ン-3-イルアミノ)キナゾリン-4(3H)-オン、

10

20

30

40

50

7- (シクロペンチルアミノ) - 2- (((トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル) チオ) メチル) キナゾリン-4 (3H) - オン、

7- (シクロペンチルアミノ) - 2- (((シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル) チオ) メチル) キナゾリン-4 (3H) - オン、

2- (((トランス-4- (ヒドロキシメチル) シクロヘキシル) チオ) メチル) - 7- (フェニルアミノ) キナゾリン-4 (3H) - オン、

2- (((シス-4- (ヒドロキシメチル) シクロヘキシル) チオ) メチル) - 7- (フェニルアミノ) キナゾリン-4 (3H) - オン、

2- (((シス-4- (ヒドロキシメチル) シクロヘキシル) チオ) メチル) - 7- (ピリジン-3-イルアミノ) キナゾリン-4 (3H) - オン、

2- (((トランス-4- (ヒドロキシメチル) シクロヘキシル) チオ) メチル) - 7- (ピリジン-3-イルアミノ) キナゾリン-4 (3H) - オン、

7- (シクロヘキシルアミノ) - 2- (((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) チオ) メチル) キナゾリン-4 (3H) - オン、

7- (ジメチルアミノ) - 2- (((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) チオ) メチル) キナゾリン-4 (3H) - オン、

7- (メチルアミノ) - 2- (((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) チオ) メチル) キナゾリン-4 (3H) - オン、

7- モルホリノ-2- (((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) チオ) メチル) キナゾリン-4 (3H) - オン、

7- (4-メチルピペラジン-1-イル) - 2- (((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) チオ) メチル) キナゾリン-4 (3H) - オン、

7- ((1-メチルピペリジン-4-イル) アミノ) - 2- (((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) チオ) メチル) キナゾリン-4 (3H) - オン、

7- ((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) - 2- (((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) チオ) メチル) キナゾリン-4 (3H) - オン、

7- (シクロペンチルアミノ) - 2- (((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) チオ) メチル) キナゾリン-4 (3H) - オン、

7- (イソプロピルアミノ) - 2- (((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) チオ) メチル) キナゾリン-4 (3H) - オン、

7- ((ピリジン-4-イルメチル) アミノ) - 2- (((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) チオ) メチル) キナゾリン-4 (3H) - オン、

7- ((ピリジン-2-イルメチル) アミノ) - 2- (((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) チオ) メチル) キナゾリン-4 (3H) - オン、

7- (ベンジルアミノ) - 2- (((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) チオ) メチル) キナゾリン-4 (3H) - オン、

7- ((1-フェニルエチル) アミノ) - 2- (((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) チオ) メチル) キナゾリン-4 (3H) - オン、

2- (((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) チオ) メチル) - 7- ((テトラヒドロフラン-3-イル) アミノ) キナゾリン-4 (3H) - オン、

7- (シクロブチルアミノ) - 2- (((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) チオ) メチル) キナゾリン-4 (3H) - オン、

7- ((ピリジン-3-イルメチル) アミノ) - 2- (((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) チオ) メチル) キナゾリン-4 (3H) - オン、

7- (シクロプロピルアミノ) - 2- (((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) チオ) メチル) キナゾリン-4 (3H) - オン、

7- (シクロヘキシル (メチル) アミノ) - 2- (((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) チオ) メチル) キナゾリン-4 (3H) - オン、

7- [(1-ベンジル-3-ピペリジル) アミノ] - 2- (テトラヒドロピラン-4-イルスルファニルメチル) - 3H-キナゾリン-4-オン、

10

20

30

40

50

7 - (3 - ピペリジルアミノ) - 2 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルスルファニルメチル) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン、

7 - ((1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

7 - (ピペリジン - 4 - イルアミノ) - 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

7 - (ピロリジン - 3 - イルアミノ) - 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

7 - ((1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

7 - ((1 - アセチルピペリジン - 3 - イル) アミノ) - 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

7 - ((1 - メチルピペリジン - 3 - イル) アミノ) - 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン

7 - ((1 - アセチルピロリジン - 3 - イル) アミノ) - 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

8 - メチル - 7 - フェノキシ - 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

7 - (シクロヘキシルアミノ) - 2 - (((トランス - 4 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキシル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

7 - (シクロヘキシルアミノ) - 2 - (((シス - 4 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキシル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

8 - メチル - 2 - (((1 - ((1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

N - (4 - ((4 - (((8 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) メチル) チオ) ピペリジン - 1 - イル) メチル) フェニル) アセトアミド、

2 - (((1 - (4 - (ジメチルアミノ) ベンジル) ピペリジン - 4 - イル) チオ) メチル) - 8 - メチルキナゾリン - 4 (3 H) - オン、

4 - ((4 - (((8 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) メチル) チオ) ピペリジン - 1 - イル) メチル) ベンゾニトリル、

2 - (((1 - ((1 H - ピラゾール - 3 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) チオ) メチル) - 8 - メチルキナゾリン - 4 (3 H) - オン、

8 - メチル - 2 - (((1 - ((1 - メチル - 1 H - インダゾール - 3 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) チオ) メチル) - キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

2 - (((1 - ((1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) チオ) メチル) - 8 - メチルキナゾリン - 4 (3 H) - オン、

8 - メチル - 2 - (((1 - ((6 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

8 - メチル - 2 - (((1 - ((3 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

8 - メチル - 2 - (((1 - フェネチルピペリジン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

8 - メチル - 2 - (((1 - ((1 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

8 - メチル - 2 - (((1 - ((3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

N - (3 - ((4 - (((8 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) メチル) チオ) ピペリジン - 1 - イル) メチル) フェニル) アセトアミド、

2 - (((1 - ((1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 3 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) チオ) メチル) - 8 - メチルキナゾリン - 4 (3 H) - オン、

10

20

30

40

50

2 - (((1 - (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イルメチル) ピペリジン-4-イル) チオ) メチル) - 8 - メチルキナゾリン-4 (3H) - オン、

2 - (((1 - ((1 - ベンジル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル) ピペリジン-4-イル) チオ) メチル) - 8 - メチルキナゾリン-4 (3H) - オン、

2 - (((1 - ((1 - ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル) ピペリジン-4-イル) チオ) メチル) - 8 - メチルキナゾリン-4 (3H) - オン、

2 - (2 - ((4 - ((8 - メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) メチル) チオ) ピペリジン-1-イル) メチル) フェノキシ) アセトニトリル、

8 - メチル-2 - (((1 - ((2 - オキソインドリン-6-イル) メチル) ピペリジン-4-イル) チオ) メチル) キナゾリン-4 (3H) - オン、

2 - (((1 - ((5 - メトキシピリジン-2-イル) メチル) ピペリジン-4-イル) チオ) メチル) - 8 - メチルキナゾリン-4 (3H) - オン、

8 - メチル-2 - (((1 - ((4 - メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-7-イル) メチル) ピペリジン-4-イル) チオ) メチル) キナゾリン-4 (3H) - オン、

(S) - 2 - (((1 - (2, 3-ジヒドロキシプロピル) ピペリジン-4-イル) チオ) メチル) - 8 - メチルキナゾリン-4 (3H) - オン、

(R) - 2 - (((1 - (2, 3-ジヒドロキシプロピル) ピペリジン-4-イル) チオ) メチル) - 8 - メチルキナゾリン-4 (3H) - オン、

(S) - 8 - メチル-2 - (((1 - (ピロリジン-2-イルメチル) ピペリジン-4-イル) チオ) メチル) キナゾリン-4 (3H) - オン、

2 - (((1 - (2-ヒドロキシエチル) ピペリジン-4-イル) チオ) メチル) - 8 - メチルキナゾリン-4 (3H) - オン、

2 - (((1 - (2-アミノエチル) ピペリジン-4-イル) チオ) メチル) - 8 - メチルキナゾリン-4 (3H) - オン、

N - (2 - (4 - ((8 - メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) メチル) チオ) ピペリジン-1-イル) エチル) ピコリンアミド、

2 - (((1 - (3-アミノプロピル) ピペリジン-4-イル) チオ) メチル) - 8 - メチルキナゾリン-4 (3H) - オン、

2 - (((1 - グリシルピペリジン-4-イル) チオ) メチル) - 8 - メチルキナゾリン-4 (3H) - オン、

2 - (((1 - (3-アミノプロパノイル) ピペリジン-4-イル) チオ) メチル) - 8 - メチルキナゾリン-4 (3H) - オン、

2 - (((1 - (3- (ジメチルアミノ) プロパノイル) ピペリジン-4-イル) チオ) メチル) - 8 - メチルキナゾリン-4 (3H) - オン、

(R) - 1 - (4-アミノ-5- (4 - ((8 - メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) メチル) チオ) ピペリジン-1-イル) - 5-オキソペンチル) グアニジン、

(S) - 1 - (4-アミノ-5- (4 - ((8 - メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) メチル) チオ) ピペリジン-1-イル) - 5-オキソペンチル) グアニジン、

2 - (((1 - (L-リシル) ピペリジン-4-イル) チオ) メチル) - 8 - メチルキナゾリン-4 (3H) - オン、

2 - (((1 - (D-リシル) ピペリジン-4-イル) チオ) メチル) - 8 - メチルキナゾリン-4 (3H) - オン、

8 - メチル-2 - (((1 - (3- (ピリジン-2-イル) プロパノイル) ピペリジン-4-イル) チオ) メチル) キナゾリン-4 (3H) - オン、

8 - メチル-2 - (((1 - (メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル) チオ) メチル) キナゾリン-4 (3H) - オン、

8 - メチル-2 - (((1 - (ピリジン-2-イルスルホニル) ピペリジン-4-イル

10

20

30

40

50

-) チオ) メチル) キナゾリン-4 (3H) -オン、
 7 - (シクロペンチルアミノ) -5 -フルオロ-2 - ((ピペリジン-4 -イルチオ) メチル) キナゾリン-4 (3H) -オン、及び
 7 - (シクロブチルアミノ) -5 -フルオロ-2 - ((ピペリジン-4 -イルチオ) メチル) キナゾリン-4 (3H) -オン、
 N - (((トランス) -4 - ((8 -メチル-4 -オキソ-3 , 4 -ジヒドロキナゾリン-2 -イル) メチル) チオ) シクロヘキシル) メチル) アセトアミド、
 7 - (シクロペンチルアミノ) -2 - ((ピペリジン-4 -イルチオ) メチル) キナゾリン-4 (3H) -オン、
 7 - (シクロペンチルアミノ) -2 - (((1R , 4R) -4 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキシル) チオ) -メチル) キナゾリン-4 (3H) -オン、
 2 - ((((トランス) -4 - (2 -アミノエチル) シクロヘキシル) チオ) メチル) -8 -メチルキナゾリン-4 (3H) -オン、
 2 - (((3 - (アミノメチル) シクロブチル) チオ) メチル) -8 -メチルキナゾリン-4 (3H) -オン、
 2 - ((((トランス) -3 - (2 -アミノエチル) シクロペンチル) チオ) メチル) -8 -メチルキナゾリン-4 (3H) -オン
 7 - (シクロペンチルアミノ) -5 -フルオロ-2 - (((テトラヒドロ-2H -ピラン-4 -イル) チオ) メチル) キナゾリン-4 (3H) -オン、
 7 - (シクロペンチルアミノ) -5 -フルオロ-2 - ((((1R , 4R) -4 -ヒドロキシシクロヘキシル) チオ) メチル) -キナゾリン-4 (3H) -オン、
 7 - (シクロペンチルアミノ) -2 - (((テトラヒドロ-2H -ピラン-4 -イル) チオ) メチル) ピリド [2 , 3 -d] ピリミジン-4 (3H) -オン、
 (S) -7 - ((テトラヒドロ-2H -ピラン-3 -イル) アミノ) -2 - (((テトラヒドロ-2H -ピラン-4 -イル) チオ) メチル) キナゾリン-4 (3H) -オン、
 7 - (シクロペンチルアミノ) -2 - (((テトラヒドロ-2H -ピラン-4 -イル) チオ) メチル) ピリド [3 , 2 -d] ピリミジン-4 (3H) -オン、
 7 - (シクロペンチルアミノ) -2 - (((テトラヒドロ-2H -ピラン-4 -イル) チオ) メチル) ピリド [4 , 3 -d] ピリミジン-4 (3H) -オン、
 2 - ((アゼパン-4 -イルチオ) メチル) -7 - (シクロペンチルアミノ) キナゾリン-4 (3H) -オン、
 2 - (((3 - (アミノメチル) シクロペンチル) チオ) メチル) -8 -メチルキナゾリン-4 (3H) -オン、
 7 - ((3 -メチルイソオキサゾール-5 -イル) アミノ) -2 - (((テトラヒドロ-2H -ピラン-4 -イル) チオ) メチル) キナゾリン-4 (3H) -オン、
 (R) -7 - ((1 - (メチルスルホニル) ピペリジン-3 -イル) アミノ) -2 - (((テトラヒドロ-2H -ピラン-4 -イル) チオ) メチル) キナゾリン-4 (3H) -オン、
 7 - (シクロブチルアミノ) -2 - ((((1R , 4R) -4 -ヒドロキシシクロヘキシル) チオ) メチル) キナゾリン-4 (3H) -オン、
 7 - ((1 - (メチルスルホニル) アゼチジン-3 -イル) アミノ) -2 - (((テトラヒドロ-2H -ピラン-4 -イル) チオ) メチル) キナゾリン-4 (3H) -オン、
 (R) -7 - ((1 - (メチルスルホニル) ピペリジン-3 -イル) アミノ) -2 - ((ピペリジン-4 -イルチオ) メチル) キナゾリン-4 (3H) -オン、
 7 - (シクロペンチルオキシ) -2 - (((テトラヒドロ-2H -ピラン-4 -イル) チオ) メチル) キナゾリン-4 (3H) -オン、
 8 -メチル-2 - ((オキセパン-4 -イルチオ) メチル) キナゾリン-4 (3H) -オン、
 7 - (シクロペンチルアミノ) -2 - ((((1R , 4R) -4 -ヒドロキシシクロヘキシル) チオ) メチル) -5 - (トリフルオロメチル) キナゾリン-4 (3H) -オン、

7-（シクロブチルアミノ）-2-（（ピペリジン-4-イルチオ）メチル）キナゾリン-4（3H）-オン、

（R）-7-（（1-（メチルスルホニル）ピペリジン-3-イル）アミノ）-2-（（（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）チオ）メチル）ピリド[2,3-d]ピリミジン-4（3H）-オン、

7-イソブチル-2-（（（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）チオ）メチル）キナゾリン-4（3H）-オン、

7-（シクロペンチルアミノ）-5-メチル-2-（（（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）チオ）メチル）キナゾリン-4（3H）-オン、

シス-4-（（（8-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル）メチル）チオ）シクロヘキサン-1-カルボキサミド、

トランス-4-（（（8-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル）メチル）チオ）シクロヘキサン-1-カルボキサミド、

5-クロロ-7-（シクロペンチルアミノ）-2-（（ピペリジン-4-イルチオ）メチル）キナゾリン-4（3H）-オン、

7-（シクロペンチルアミノ）-5-メトキシ-2-（（（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）チオ）メチル）キナゾリン-4（3H）-オン、

4-（（（7-（シクロペンチルアミノ）-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル）メチル）チオ）ピペリジン-1-カルボン酸メチル、

2-（（トランス）-4-（（（8-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル）メチル）チオ）シクロヘキシル）アセトアミド、

7-（シクロペンチルアミノ）-5-フルオロ-2-（（（トランス-3-フルオロピペリジン-4-イル）チオ）メチル）キナゾリン-4（3H）-オン、

7-（シクロペンチルアミノ）-5-フルオロ-2-（（（（3S,4S）-3-フルオロピペリジン-4-イル）チオ）メチル）キナゾリン-4（3H）-オン、

7-（シクロペンチルアミノ）-5-フルオロ-2-（（（（3R,4R）-3-フルオロピペリジン-4-イル）チオ）メチル）キナゾリン-4（3H）-オン、

7-（シクロペンチルアミノ）-5-フルオロ-2-（（（（シス）-3-フルオロピペリジン-4-イル）チオ）メチル）キナゾリン-4（3H）-オン、

7-（シクロペンチルアミノ）-5-フルオロ-2-（（（（3R,4S）-3-フルオロピペリジン-4-イル）チオ）メチル）キナゾリン-4（3H）-オン、

7-（シクロペンチルアミノ）-5-フルオロ-2-（（（（3S,4R）-3-フルオロピペリジン-4-イル）チオ）メチル）キナゾリン-4（3H）-オン、

7-（シクロペンチルアミノ）-5-フルオロ-2-（（（1-（2-ヒドロキシアセチル）ピペリジン-4-イル）チオ）メチル）キナゾリン-4（3H）-オン、

2-（（シクロヘキシルチオ）メチル）-7-（シクロペンチルアミノ）-5-フルオロキナゾリン-4（3H）-オン、

シス-4-（（（7-（シクロペンチルアミノ）-5-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル）メチル）チオ）シクロヘキサン-1-カルボン酸、

トランス-4-（（（7-（シクロペンチルアミノ）-5-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル）メチル）チオ）シクロヘキサン-1-カルボン酸、

トランス-4-（（（7-（シクロペンチルアミノ）-5-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル）メチル）チオ）シクロヘキサン-1-カルボキサミド、

7-（シクロプロピルメトキシ）-2-（（（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）チオ）メチル）キナゾリン-4（3H）-オン、

4-（（（7-（シクロペンチルアミノ）-5-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル）メチル）チオ）-N,N-ジメチルピペリジン-1-カルボキサミド、

10

20

30

40

50

2 - (((シス - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) チオ) メチル) - 8 - メチルキナゾリン - 4 (3 H) - オン、

7 - (シクロペンチルアミノ) - 5 - フルオロ - 2 - (((トランス - 3 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

7 - (シクロペンチルアミノ) - 5 - フルオロ - 2 - (((シス - 4 - フルオロピロリジン - 3 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

7 - (シクロペンチルアミノ) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

7 - (シクロペンチルアミノ) - 5 - (フルオロメチル) - 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

7 - (シクロペンチルアミノ) - 6 - フルオロ - 2 - ((ピペリジン - 4 - イルチオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

7 - (シクロペンチルアミノ) - 5 - フルオロ - 2 - (((トランス - 2 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

7 - (シクロペンチルアミノ) - 5 - フルオロ - 2 - (((シス - 2 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

7 - (シクロプロピルメトキシ) - 2 - ((ピペリジン - 4 - イルチオ) メチル) ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オン、

7 - ((シクロブチルメチル) アミノ) - 6 - メトキシ - 2 - ((ピペリジン - 4 - イルチオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

7 - ((2, 2 - ジフルオロシクロペンチル) アミノ) - 5 - フルオロ - 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

7 - (シクロペンチルアミノ) - 5, 6 - ジフルオロ - 2 - ((ピペリジン - 4 - イルチオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

5 - フルオロ - 7 - ((トランス - 4 - モルホリノシクロヘキシル) アミノ) - 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

5 - フルオロ - 7 - ((シス - 4 - モルホリノシクロヘキシル) アミノ) - 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

7 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - フルオロ - 2 - (((トランス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

5 - フルオロ - 7 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メトキシ) - 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

7 - (シクロブチルメトキシ) - 5 - メチル - 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

5 - フルオロ - 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) - 7 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) メトキシ) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

(R) - 5 - フルオロ - 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) - 7 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) メトキシ) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

(S) - 5 - フルオロ - 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) - 7 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) メトキシ) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

7 - (シクロペンチルアミノ) - 5 - フルオロ - 2 - (((トランス - 6 - フルオロアゼパン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

7 - (シクロペンチルアミノ) - 5 - フルオロ - 2 - (((シス - 6 - フルオロアゼパン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

2 - ((((シス) - 6 - (アミノメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル)

10

20

30

40

50

チオ) メチル) - 7 - (シクロペンチルアミノ) - 5 - フルオロキナゾリン - 4 (3 H) - オン、

2 - (((トランス - 4 - (アミノメチル) - 4 - フルオロシクロヘキシル) チオ) メチル) - 7 - (シクロペンチルアミノ) - 5 - フルオロキナゾリン - 4 (3 H) - オン、

2 - (((シス - 4 - (アミノメチル) - 4 - フルオロシクロヘキシル) チオ) メチル) - 7 - (シクロペンチルアミノ) - 5 - フルオロキナゾリン - 4 (3 H) - オン、

6 - フルオロ - 7 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

7 - (シクロペンチルアミノ) - 5 - フルオロ - 2 - (((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

7 - (シクロヘキシルアミノ) - 5 - フルオロ - 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

7 - (シクロヘキシルアミノ) - 5 - フルオロ - 2 - (((ピペリジン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

7 - (シクロヘキシルアミノ) - 5 - フルオロ - 2 - (((1 r, 4 r) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

(R) - 5 - フルオロ - 7 - ((1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 3 - イル) アミノ) - 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

7 - (シクロブチルアミノ) - 5 - フルオロ - 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

7 - ((2 - シクロペンチルエチル) アミノ) - 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

5 - クロロ - 7 - (シクロペンチルアミノ) - 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

7 - (シクロペンチルアミノ) - 2 - (((1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピペリジン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

7 - (シクロペンチルアミノ) - 5 - フルオロ - 2 - (((1 - (オキセタン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

7 - ((2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) エチル) アミノ) - 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

7 - (シクロペンチルアミノ) - 5 - メチル - 2 - (((ピペリジン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

7 - (シクロペンチルアミノ) - 2 - (((1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) ピペリジン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

7 - (シクロペンチルアミノ) - 2 - (((1 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) ピペリジン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

2 - (((シス - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) チオ) メチル) - 8 - メチルキナゾリン - 4 (3 H) - オン、

7 - ((シクロブチルメチル) アミノ) - 5 - フルオロ - 2 - (((ピペリジン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

7 - (((2, 2 - ジフルオロシクロプロピル) メチル) アミノ) - 5 - フルオロ - 2 - (((ピペリジン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

7 - (シクロペンチルアミノ) - 5 - フルオロ - 2 - (((1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピペリジン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

7 - (シクロペンチルアミノ) - 2 - (((1 - (2, 2 - ジフルオロプロピル) ピペリジン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

7 - ((シクロプロピルメチル) アミノ) - 5 - フルオロ - 2 - (((ピペリジン - 4 -

10

20

30

40

50

イルチオ) メチル) キナゾリン-4 (3H) -オン、

7 - ((3, 3-ジフルオロシクロペンチル) アミノ) -5-フルオロ-2 - ((ピペリジン-4-イルチオ) メチル) キナゾリン-4 (3H) -オン、

2 - (((トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル) チオ) メチル) -7 - (((R) -1 - (メチルスルホニル) ピペリジン-3-イル) アミノ) キナゾリン-4 (3H) -オン、

(R) -2 - (((1-アセチルピペリジン-4-イル) チオ) メチル) -7 - ((1 - (メチルスルホニル) ピペリジン-3-イル) アミノ) キナゾリン-4 (3H) -オン、

5-フルオロ-2 - (((トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル) チオ) メチル) -7 - (((R) -1 - (メチルスルホニル) ピペリジン-3-イル) アミノ) キナゾリン-4 (3H) -オン、

7 - (シクロペンチルアミノ) -2 - (((1, 1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル) チオ) メチル) -5-フルオロキナゾリン-4 (3H) -オン、

7 - ((シクロプロピルメチル) アミノ) -5-フルオロ-2 - (((トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル) チオ) メチル) キナゾリン-4 (3H) -オン、

5-フルオロ-2 - ((ピペリジン-4-イルチオ) メチル) -7 - (((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メチル) アミノ) キナゾリン-4 (3H) -オン、

7 - (シクロペンチルアミノ) -2 - (((1 - (1, 1-ジオキシドチエタン-3-イル) ピペリジン-4-イル) チオ) メチル) -5-フルオロキナゾリン-4 (3H) -オン、

7 - ((シクロプロピルメチル) アミノ) -5-フルオロ-2 - (((1 - (オキセタン-3-イル) ピペリジン-4-イル) チオ) メチル) キナゾリン-4 (3H) -オン、

7 - (シクロプロピルメトキシ) -2 - ((ピペリジン-4-イルチオ) メチル) キナゾリン-4 (3H) -オン、

7 - (シクロペンチルアミノ) -5-フルオロ-2 - (((1 - (2 - (メチルスルホニル) エチル) ピペリジン-4-イル) チオ) メチル) キナゾリン-4 (3H) -オン、

5-フルオロ-7 - ((2-モルホリノエチル) アミノ) -2 - ((ピペリジン-4-イルチオ) メチル) キナゾリン-4 (3H) -オン、

7 - (シクロプロピルメトキシ) -5-フルオロ-2 - ((ピペリジン-4-イルチオ) メチル) キナゾリン-4 (3H) -オン、

7 - (シクロペンチルアミノ) -5-フルオロ-2 - (((1 - (2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイル) ピペリジン-4-イル) チオ) メチル) キナゾリン-4 (3H) -オン、

7 - (シクロブチルメトキシ) -5-フルオロ-2 - ((ピペリジン-4-イルチオ) メチル) キナゾリン-4 (3H) -オン、

7 - (シクロペンチルアミノ) -5-フルオロ-2 - (((1 - (ピリジン-2-イルメチル) ピペリジン-4-イル) チオ) メチル) キナゾリン-4 (3H) -オン、

7 - (シクロペンチルメトキシ) -5-フルオロ-2 - ((ピペリジン-4-イルチオ) メチル) キナゾリン-4 (3H) -オン、

2 - (4 - (((7 - (シクロペンチルアミノ) -5-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) メチル) チオ) ピペリジン-1-イル) -N-メチルアセトアミド、

7 - (((2, 2-ジフルオロシクロプロピル) メチル) アミノ) -5-メチル-2 - ((ピペリジン-4-イルチオ) メチル) キナゾリン-4 (3H) -オン、

2 - (4 - (((7 - (シクロペンチルアミノ) -5-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) メチル) チオ) ピペリジン-1-イル) アセトニトリル、

2 - (トランス-4 - (((7 - (シクロペンチルアミノ) -5-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) メチル) チオ) シクロヘキシル) アセトア

10

20

30

40

50

ミド、

5-フルオロ-7-((2-モルホリノエチル)アミノ)-2-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオ)メチル)キナゾリン-4(3H)-オン、

5-フルオロ-2-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオ)メチル)-7-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)キナゾリン-4(3H)-オン、

7-((シクロブチルメチル)アミノ)-6-フルオロ-2-((ピペリジン-4-イルチオ)メチル)キナゾリン-4(3H)-オン、

7-((シクロヘキシルアミノ)-6-フルオロ-2-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオ)メチル)キナゾリン-4(3H)-オン、

7-((シクロプロピルメトキシ)-5-フルオロ-2-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオ)メチル)キナゾリン-4(3H)-オン、

7-((シクロプロピルメチル)アミノ)-6-フルオロ-2-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオ)メチル)キナゾリン-4(3H)-オン、

7-((シクロペンチルアミノ)-6-フルオロ-2-((トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)キナゾリン-4(3H)-オン、

7-((シクロペンチルアミノ)-5,6-ジフルオロ-2-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオ)メチル)キナゾリン-4(3H)-オン、

7-((シクロプロピルメトキシ)-5-フルオロ-2-((シス-3-フルオロピペリジン-4-イル)チオ)メチル)キナゾリン-4(3H)-オン、

7-((シクロブチルメチル)アミノ)-2-(((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)チオ)メチル)-6-フルオロキナゾリン-4(3H)-オン、

7-((シクロプロピルメトキシ)-5-フルオロ-2-((トランス-3-フルオロピペリジン-4-イル)チオ)メチル)キナゾリン-4(3H)-オン、

5-フルオロ-2-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオ)メチル)-7-((1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル)メトキシ)キナゾリン-4(3H)-オン、

7-((1-(2,2-ジフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル)メトキシ)-5-フルオロ-2-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオ)メチル)キナゾリン-4(3H)-オン、

7-((1-(2,2-ジフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)メトキシ)-5-フルオロ-2-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオ)メチル)キナゾリン-4(3H)-オン、

5-フルオロ-7-((1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メトキシ)-2-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオ)メチル)キナゾリン-4(3H)-オン、

5-フルオロ-7-((1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオ)メチル)キナゾリン-4(3H)-オン、

7-((シクロブチルメチル)アミノ)-6-フルオロ-2-((シス-3-フルオロピペリジン-4-イル)チオ)メチル)キナゾリン-4(3H)-オン、

7-((シクロブチルメトキシ)-2-(((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)チオ)メチル)-5-フルオロキナゾリン-4(3H)-オン、

5-フルオロ-7-((トランス-2-フルオロシクロペンチル)アミノ)-2-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオ)メチル)キナゾリン-4(3H)-オン、

5-フルオロ-7-イソブトキシ-2-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオ)メチル)キナゾリン-4(3H)-オン、

7-((シクロブチルメトキシ)-5-フルオロ-2-(((1-(2-ヒドロキシアセ

10

20

30

40

50

チル) ピペリジン-4-イル) チオ) メチル) キナゾリン-4 (3H) -オン、
 7- (シクロブチルメトキシ) -2- (((2, 2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピ
 ラン-4-イル) チオ) メチル) -5-フルオロキナゾリン-4 (3H) -オン、
 7- (シクロブチルメトキシ) -2- ((シクロヘキシルチオ) メチル) -5-フルオ
 ロキナゾリン-4 (3H) -オン、
 2- ((シクロヘキシルチオ) メチル) -7- (シクロペンチルアミノ) -5, 6-ジ
 フルオロキナゾリン-4 (3H) -オン、
 トランス-4- (((7- (シクロブチルメトキシ) -5-フルオロ-4-オキソ-3
 , 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) メチル) チオ) シクロヘキサン-1-カルボキサ
 ミド、
 7- ((1- (2, 2-ジフルオロエチル) ピペリジン-3-イル) メトキシ) -5-
 フルオロ-2- (((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) チオ) メチル) キナゾリ
 ン-4 (3H) -オン、
 7- (シクロペンチルアミノ) -5, 6-ジフルオロ-2- (((トランス-4-ヒド
 ロキシシクロヘキシル) チオ) メチル) キナゾリン-4 (3H) -オン、
 7- (シクロペンチルメトキシ) -5-フルオロ-2- (((トランス-4-ヒドロキ
 シシクロヘキシル) チオ) メチル) キナゾリン-4 (3H) -オン、
 7- ((2, 2-ジフルオロシクロプロピル) メトキシ) -5-フルオロ-2- (((テ
 トラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) チオ) メチル) キナゾリン-4 (3H) -オン
 、
 7- (シクロペンチルアミノ) -2- (((1, 1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-
 チオピラン-4-イル) チオ) メチル) -5, 6-ジフルオロキナゾリン-4 (3H) -
 オン、
 7- ((3, 3-ジフルオロシクロブチル) メトキシ) -5-フルオロ-2- (((テ
 トラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) チオ) メチル) キナゾリン-4 (3H) -オン、
 5-フルオロ-2- (((トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル) チオ) メチル)
 -7- ((テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル) メトキシ) キナゾリン-4 (3H)
 -オン、
 5-フルオロ-7- ((テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル) メトキシ) -2- (((テ
 トラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) チオ) メチル) キナゾリン-4 (3H) -
 オン
 5-フルオロ-2- (((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) チオ) メチル) -
 7- ((テトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) キナゾリン-4 (3H) -オン
 (R) -5-フルオロ-2- (((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) チオ) メ
 チル) -7- ((テトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) キナゾリン-4 (3H) -
 オン、
 (S) -5-フルオロ-2- (((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) チオ) メ
 チル) -7- ((テトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) キナゾリン-4 (3H) -
 オン、
 5, 6-ジフルオロ-2- (((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) チオ) メチ
 ル) -7- (((テトラヒドロフラン-3-イル) メチル) アミノ) キナゾリン-4 (3
 H) -オン、
 (S) -5, 6-ジフルオロ-2- (((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) チ
 オ) メチル) -7- (((テトラヒドロフラン-3-イル) メチル) アミノ) キナゾリ
 ン-4 (3H) -オン、
 (R) -5, 6-ジフルオロ-2- (((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) チ
 オ) メチル) -7- (((テトラヒドロフラン-3-イル) メチル) アミノ) キナゾリ
 ン-4 (3H) -オン、
 5-フルオロ-2- ((((トランス) -4-ヒドロキシシクロヘキシル) チオ) メチ
 ル) -7- ((テトラヒドロフラン-3-イル) メトキシ) キナゾリン-4 (3H) -オ

10

20

30

40

50

ン、

5-フルオロ-2-(((トランス)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)-7-(((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ)キナゾリン-4 (3H)-オン、

5-フルオロ-2-(((トランス)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)-7-(((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ)キナゾリン-4 (3H)-オン、

5-フルオロ-7-(((トランス)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ)-2-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオ)メチル)キナゾリン-4 (3H)-オン、

5-フルオロ-7-(((3S, 4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ)-2-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオ)メチル)キナゾリン-4 (3H)-オン、

5-フルオロ-7-(((3R, 4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ)-2-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオ)メチル)キナゾリン-4 (3H)-オン、

5, 6-ジフルオロ-7-(((シス)-3-メトキシシクロブチル)アミノ)-2-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオ)メチル)キナゾリン-4 (3H)-オン、

N-(((シス)-4-(((7-(シクロプロピルメトキシ)-5-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)メチル)チオ)シクロヘキシル)アセトアミド、

N-(((トランス)-4-(((7-(シクロプロピルメトキシ)-5-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)メチル)チオ)シクロヘキシル)アセトアミド、

7-(((シス)-3-エトキシシクロブチル)アミノ)-5, 6-ジフルオロ-2-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオ)メチル)キナゾリン-4 (3H)-オン、

5-フルオロ-2-(((シス)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)チオ)メチル)-7-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メトキシ)キナゾリン-4 (3H)-オン、

7-(((1-アセチルピペリジン-4-イル)メトキシ)-5-フルオロ-2-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオ)メチル)キナゾリン-4 (3H)-オン、

2-(((トランス)-4-(アミノメチル)-4-フルオロシクロヘキシル)チオ)メチル)-7-(シクロブチルメトキシ)-5-フルオロキナゾリン-4 (3H)-オン、

5-フルオロ-7-(((3S, 4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ)-2-(((トランス)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)キナゾリン-4 (3H)-オン、

5-フルオロ-7-(((3R, 4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ)-2-(((トランス)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)キナゾリン-4 (3H)-オン

7-(((シクロプロピルメチル)アミノ)-5, 6-ジフルオロ-2-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオ)メチル)キナゾリン-4 (3H)-オン、

5, 6-ジフルオロ-7-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-2-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオ)メチル)キナゾリン-4 (3H)-オン、

7-(((シクロブチルメチル)アミノ)-2-(((1, 1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)チオ)メチル)-5, 6-ジフルオロキナゾリン-4 (

10

20

30

40

50

3 H) - オン、

5 - フルオロ - 7 - (((トランス) - 2 - フルオロシクロペンチル) アミノ) - 2 - (((トランス) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

5 - フルオロ - 7 - (((シス) - 2 - フルオロシクロペンチル) アミノ) - 2 - (((トランス) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

5 - フルオロ - 2 - (((トランス) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) チオ) メチル) - 7 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メトキシ) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

5 - フルオロ - 7 - (オキセタン - 3 - イルメトキシ) - 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

7 - ((1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) メトキシ) - 5 - フルオロ - 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

7 - ((2, 2 - ジフルオロシクロヘキシル) アミノ) - 5 - フルオロ - 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

5, 6 - ジフルオロ - 7 - (((トランス) - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) シクロヘキシル) アミノ) - 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

5, 6 - ジフルオロ - 7 - (((シス) - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) シクロヘキシル) アミノ) - 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

(R) - 5, 6 - ジフルオロ - 7 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) アミノ) - 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

7 - (((R) - 1 - アセチルピロリジン - 3 - イル) アミノ) - 5, 6 - ジフルオロ - 2 - (((トランス) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

7 - ((2, 2 - ジフルオロシクロペンチル) アミノ) - 5 - フルオロ - 2 - (((トランス) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

7 - ((1, 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) メトキシ) - 5 - フルオロ - 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

5 - フルオロ - 7 - (((トランス) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イル) メトキシ) - 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

5 - クロロ - 7 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メトキシ) - 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

5, 6 - ジフルオロ - 2 - (((トランス) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) チオ) メチル) - 7 - ((1 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) ピペリジン - 4 - イル) アミノ) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

7 - ((5, 5 - ジメチルテトラヒドロフラン - 3 - イル) メトキシ) - 5 - フルオロ - 2 - (((トランス) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

5 - フルオロ - 2 - (((トランス) - 4 - メトキシシクロヘキシル) チオ) メチル) - 7 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メトキシ) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

5 - フルオロ - 2 - (((シス) - 4 - メトキシシクロヘキシル) チオ) メチル) -

10

20

30

40

50

7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メトキシ)キナゾリン-4(3H)-オン、

5-フルオロ-2-(((4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオ)メチル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メトキシ)キナゾリン-4(3H)-オン、

5-フルオロ-7-(((シス)-2-ヒドロキシシクロペンチル)メトキシ)-2-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオ)メチル)キナゾリン-4(3H)-オン、

(トランス)-4-((5,6-ジフルオロ-4-オキソ-2-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオ)メチル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボニトリル、

(シス)-4-((5,6-ジフルオロ-4-オキソ-2-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオ)メチル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボニトリル、

5,6-ジフルオロ-7-(((トランス)-3-メトキシシクロブチル)アミノ)-2-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオ)メチル)キナゾリン-4(3H)-オン、

5,6-ジフルオロ-2-(((トランス)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)-7-(((シス)-3-メトキシシクロブチル)アミノ)キナゾリン-4(3H)-オン、

5-メチル-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メトキシ)-2-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオ)メチル)キナゾリン-4(3H)-オン、

5-フルオロ-2-(((シス)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メトキシ)キナゾリン-4(3H)-オン、

2-(((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)チオ)メチル)-5-フルオロ-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メトキシ)キナゾリン-4(3H)-オン、

7-((1-アセチルピロリジン-3-イル)メトキシ)-5-フルオロ-2-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオ)メチル)キナゾリン-4(3H)-オン、

7-(2-シクロヘキシルエチル)-5-フルオロ-2-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオ)メチル)キナゾリン-4(3H)-オン、

7-(((1-アセチルピペリジン-4-イル)メチル)アミノ)-5,6-ジフルオロ-2-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオ)メチル)キナゾリン-4(3H)-オン、

5-フルオロ-7-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)チオ)-2-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオ)メチル)キナゾリン-4(3H)-オン、

5-フルオロ-7-(((シス)-4-フルオロピロリジン-3-イル)メトキシ)-2-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオ)メチル)キナゾリン-4(3H)-オン、

5-フルオロ-7-(((シス)-4-フルオロ-1-メチルピロリジン-3-イル)メトキシ)-2-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオ)メチル)キナゾリン-4(3H)-オン、

5-フルオロ-2-(((シス)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)チオ)メチル)-7-((テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ)キナゾリン-4(3H)-オン、

5,6-ジフルオロ-2-(((シス)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル

10

20

30

40

50

ル) チオ) メチル) - 7 - (((シス) - 3 - メトキシシクロブチル) アミノ) キナゾリン - 4 (3H) - オン、

5 - フルオロ - 7 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メトキシ) - 2 - (((トランス) - 4 - (トリフルオロメトキシ) シクロヘキシル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3H) - オン、

5 - ブロモ - 2 - (((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) - 7 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) メトキシ) キナゾリン - 4 (3H) - オン、

5, 6 - ジフルオロ - 2 - ((((トランス) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) チオ) メチル) - 7 - (((トランス) - 4 - メトキシシクロヘキシル) アミノ) キナゾリン - 4 (3H) - オン、

N - ((トランス) - 4 - (((7 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - フルオロ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) メチル) チオ) シクロヘキシル) プロピオンアミド、

5, 6 - ジフルオロ - 2 - ((((トランス) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) チオ) メチル) - 7 - (((シス) - 4 - メトキシシクロヘキシル) アミノ) キナゾリン - 4 (3H) - オン、

N - (4 - (((7 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - フルオロ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) メチル) チオ) - 1 - メチルシクロヘキシル) アセトアミド、

5, 6 - ジフルオロ - 2 - ((((トランス) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) チオ) メチル) - 7 - (((R) - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イル) アミノ) キナゾリン - 4 (3H) - オン、

5 - フルオロ - 2 - ((((トランス) - 3 - ヒドロキシシクロブチル) チオ) メチル) - 7 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メトキシ) キナゾリン - 4 (3H) - オン、

4 - オキソ - 2 - (((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) - 7 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) メトキシ) - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 5 - カルボニトリル、

5, 6 - ジフルオロ - 7 - (ネオペンチルアミノ) - 2 - (((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3H) - オン、

5 - フルオロ - 7 - (((シス) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルシクロブチル) メトキシ) - 2 - (((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3H) - オン、

5 - フルオロ - 7 - (((トランス) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルシクロブチル) メトキシ) - 2 - (((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3H) - オン、

N - ((シス) - 3 - (((5 - フルオロ - 4 - オキソ - 7 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メトキシ) - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) メチル) チオ) シクロブチル) アセトアミド、

5 - フルオロ - 7 - (((シス) - 3 - フルオロ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メトキシ) - 2 - (((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3H) - オン、

N - ((トランス) - 4 - (((5, 6 - ジフルオロ - 7 - (((シス) - 3 - メトキシシクロブチル) アミノ) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) メチル) チオ) シクロヘキシル) アセトアミド、

7 - ((1 - (シクロプロパンカルボニル) ピペリジン - 4 - イル) メトキシ) - 5 - フルオロ - 2 - (((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3H) - オン、

N - ((トランス) - 4 - (((5 - フルオロ - 4 - オキソ - 7 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) メトキシ) - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) メチル) チオ)

10

20

30

40

50

シクロヘキシル) アセトアミド、

N - ((トランス) - 4 - (((7 - (シクロブチルアミノ) - 5 , 6 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) メチル) チオ) シクロヘキシル) アセトアミド、

N - ((トランス) - 3 - (((5 - フルオロ - 4 - オキソ - 7 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) メチル) チオ) シクロブチル) アセトアミド、

7 - (1 - シクロペンチルエトキシ) - 5 - フルオロ - 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキナゾリン - 4 (3 H) - オン、

N - ((トランス) - 4 - (((7 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - フルオロ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) メチル) チオ) シクロヘキシル) シクロプロパンカルボキサミド、

7 - ((1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) メトキシ) - 5 - フルオロ - 2 - (((トランス) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

5 - フルオロ - 7 - ((1 - イソブチリルピペリジン - 4 - イル) メトキシ) - 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

5 - フルオロ - 7 - ((1 - プロピオニルピペリジン - 4 - イル) メトキシ) - 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

5 - フルオロ - 7 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

5 , 6 - ジフルオロ - 7 - ((1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) エチル) アミノ) - 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

7 - ((1 - アセチルピペリジン - 3 - イル) メトキシ) - 5 - フルオロ - 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

5 , 6 - ジフルオロ - 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) - 7 - (((シス) - 3 - (トリフルオロメトキシ) シクロブチル) アミノ) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

7 - アミノ - 5 , 6 - ジフルオロ - 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

7 - (シクロプロピルメトキシ) - 2 - (((トランス) - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) チオ) メチル) - 5 - フルオロ - 7 , 8 - ジヒドロキナゾリン - 4 (3 H) - オン、

5 - フルオロ - 2 - ((((シス) - 3 - ヒドロキシシクロブチル) チオ) メチル) - 7 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メトキシ) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

5 , 6 - ジフルオロ - 7 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メトキシ) - 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

5 , 6 - ジフルオロ - 7 - ((2 - メトキシ - 2 - メチルプロピル) アミノ) - 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

5 , 6 - ジフルオロ - 7 - ((((シス) - 3 - フルオロ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メチル) アミノ) - 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

10

20

30

40

50

7 - ((1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) メトキシ) - 5 - フルオロ - 2 - (((シス) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

4 - (((5 - フルオロ - 4 - オキソ - 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - イル) オキシ) メチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸メチル、

5 - フルオロ - 2 - ((((トランス) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) チオ) メチル) - 7 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メトキシ) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

7 - (シクロペンチルアミノ) - 5 - フルオロ - 2 - ((((トランス) - 3 - フルオロ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

7 - (シクロペンチルアミノ) - 5 - フルオロ - 2 - ((((シス) - 3 - フルオロ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

5 - フルオロ - 7 - ((4 - メチルモルホリン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

5 - フルオロ - 7 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メトキシ) - 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

5 - フルオロ - 7 - (ネオペンチルオキシ) - 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

7 - ((1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) メトキシ) - 5 - フルオロ - 2 - ((((トランス) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

5 - フルオロ - 7 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メトキシ) - 2 - ((((シス) - 4 - (トリフルオロメトキシ) シクロヘキシル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

7 - (((1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) メチル) アミノ) - 5 , 6 - ジフルオロ - 2 - ((((トランス) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

5 , 6 - ジフルオロ - 7 - (メチルアミノ) - 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

5 - フルオロ - 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) - 7 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロポキシ) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

7 - ((1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) メトキシ) - 5 - フルオロ - 2 - ((((シス) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

7 - ((1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) メトキシ) - 5 - クロロ - 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

5 - フルオロ - 7 - ((1 - (2 - メトキシアセチル) ピペリジン - 4 - イル) メトキシ) - 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

5 , 6 - ジフルオロ - 7 - ((((トランス) - 3 - フルオロ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メチル) アミノ) - 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

N - ((トランス) - 4 - (((5 - フルオロ - 4 - オキソ - 7 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) メチル) チオ) シクロヘキシル) アセトアミド、及び

7 - ((3 , 3 - ジフルオロ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メトキシ) - 5 - フルオロ - 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン。

10

20

30

40

50

【0107】

前記化合物は、実施例Aに記載のアッセイにより、PARP14阻害活性を有することが見出された。

【0108】

いくつかの実施形態において、L1は、環Aへの共有結合によって部分Qに連結している。

【0109】

ユビキチンリガーゼ結合部分及びリンカーについては、当技術分野で公知であり、例えば、Bondeson, D. P., et al. Nat Chem Biol. 2015 11 (8): 611-617、An S, et al. EBioMedicine 2018 36: 553-562、Paiva S-L, et al, Curr. Op. in Chem. Bio. 2010, 50: 111-119、及び国際特許出願公開第WO2017/197056号において十分に説明されており、これらはそれぞれ、全体として参照により本明細書に援用される。

【0110】

いくつかの実施形態において、Eは、フォンヒッペルリндаウ (VHL) E3ユビキチンリガーゼ結合部分、MDM2 E3ユビキチンリガーゼ結合部分、セレブロンE3ユビキチンリガーゼ結合部分、またはアポトシス阻害タンパク質 (IAP) E3ユビキチンリガーゼ結合部分であり、これらはそれぞれ、結合アッセイで決定した場合に約10 μM未満のIC50を有する。例えば、Eは、セレブロンE3ユビキチンリガーゼ結合部分である。Eは、フォンヒッペルリндаウ (VHL) E3ユビキチンリガーゼ結合部分であってもよい。Eは、MDM2 E3ユビキチンリガーゼ結合部分であってもよい。Eは、IAP E3ユビキチンリガーゼ結合部分であってもよい。

【0111】

いくつかの実施形態において、Eは、イミド、チオイミド、アミド、またはチオアミドに由来する化学基を含む。

【0112】

いくつかの実施形態において、Eは、サリドマイド、レナリドミド、ポマリドミド、それらの類似体、それらの同配体、またはそれらの誘導体である。

【0113】

いくつかの実施形態において、Eは、

10

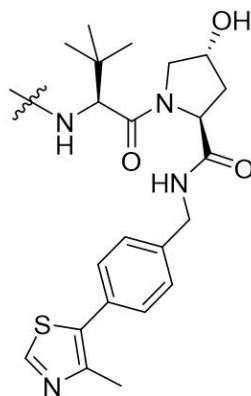
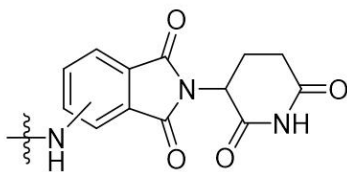
20

30

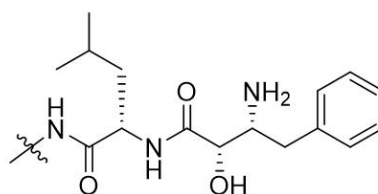
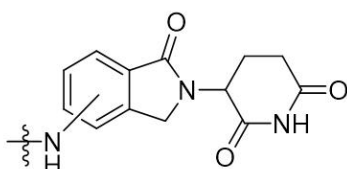
40

50

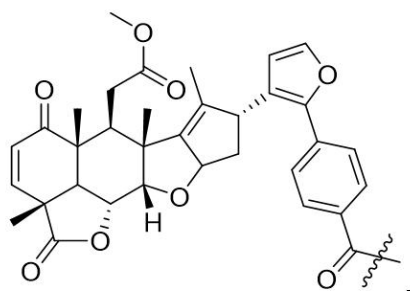
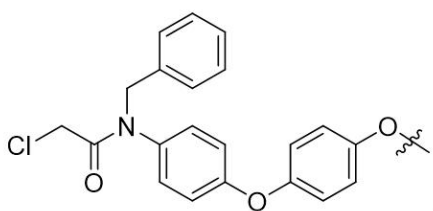
【化 7】



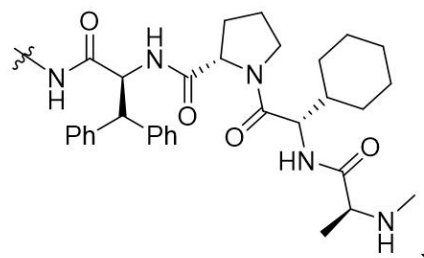
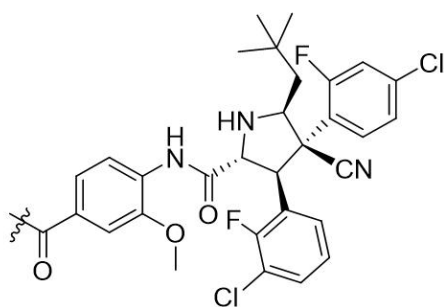
10



20



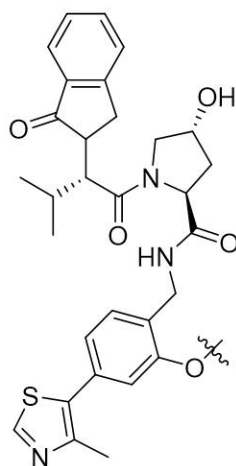
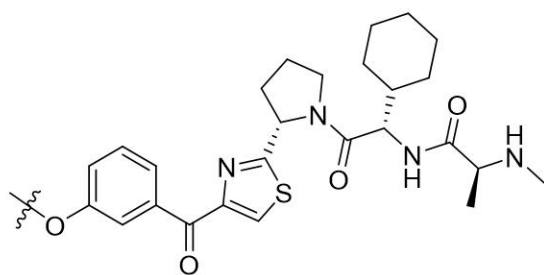
30



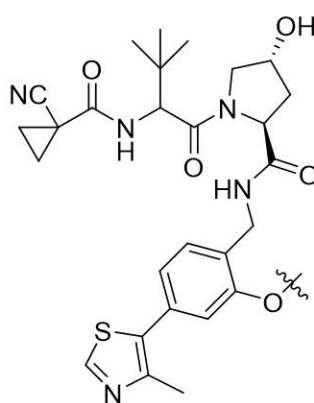
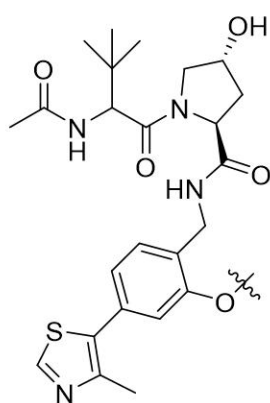
40

50

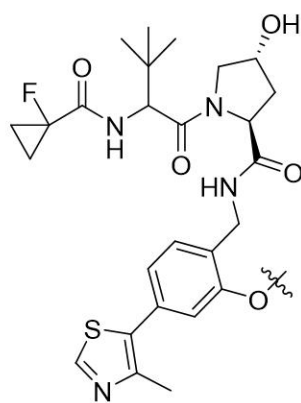
【化 8】



10



20



30

から選択される構造を有する部分であり、波線は、L 1 基への結合点を表す。

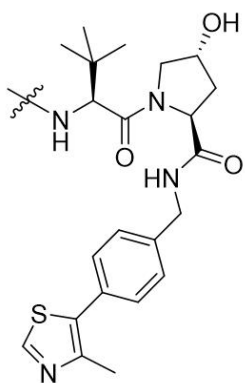
【0114】

40

いくつかの実施形態において、E は、以下の構造：

50

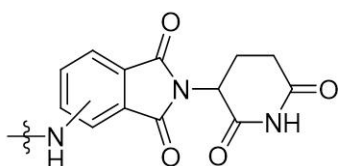
10



20

いくつかの実施形態において、Eは、以下の構造：

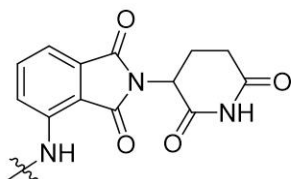
30



【 0 1 1 6 】

いくつかの実施形態において、Eは、以下の構造：

40



【 0 1 1 7 】

50

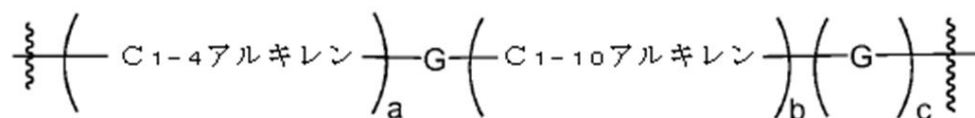
各R^qは、OH、CN、-COOH、NH₂、ハロ、C₁-6ハロアルキル、C₁-6アルキル、C₁-6アルコキシ、C₁-6ハロアルコキシ、C₁-6アルキルチオ、フェニル、5~6員ヘテロアリール、4~6員ヘテロシクロアルキル、C₃-6シクロアルキル、NH(C₁-6アルキル)及びN(C₁-6アルキル)₂から独立的に選択され、R^qのC₁-6アルキル、フェニル、C₃-6シクロアルキル、4~6員ヘテロシクロアルキル、及び5~6員ヘテロアリールはそれぞれ、ハロ、OH、CN、-COOH、NH₂、C₁-4アルキル、C₁-4アルコキシ、C₁-4ハロアルキル、C₁-4ハロアルコキシ、フェニル、C₃-10シクロアルキル、5員もしくは6員ヘテロアリール、または

4～6員ヘテロシクロアルキルで場合により置換されている。いくつかの実施形態において、R^qは、OH、CN、-COOH、NH₂、ハロ、C₁-6ハロアルキル、C₁-6アルキル、C₁-6アルコキシ、C₁-6ハロアルコキシ、NH(C₁-6アルキル)及びN(C₁-6アルキル)₂から独立的选择される。

【0118】

いくつかの実施形態において、L¹は、次の構造を有し、

【化12】



10

式中、各Gは、-C(O)-、-NR^GC(O)-、-NR^G-、-O-、-S-、-C(O)O-、-OC(O)NR^G-、-NR^GC(O)NR^G-、-S(O₂)-、または-S(O)NR^G-から独立的选择され、

各R^Gは、H、メチル、及びエチルから独立的选择され、

aは、0または1であり、

bは、0または1であり、

cは、0または1であり、波線は、部分Q及びEへの結合点を表す。

【0119】

いくつかの実施形態において、aは0である。

【0120】

いくつかの実施形態において、aは1である。

【0121】

いくつかの実施形態において、bは0である。

【0122】

いくつかの実施形態において、bは1である。

【0123】

いくつかの実施形態において、cは0である。

【0124】

いくつかの実施形態において、cは1である。

【0125】

いくつかの実施形態において、aは1であり、bは1であり、cは1である。

【0126】

いくつかの実施形態において、aは0であり、bは1であり、cは0である。

【0127】

いくつかの実施形態において、aは1であり、bは1であり、cは0である。

【0128】

いくつかの実施形態において、各Gは、-C(O)-及び-NR^GC(O)-から独立的选择される。いくつかの実施形態において、Gは-NR^GC(O)-である。

【0129】

いくつかの実施形態において、R^GはHである。

【0130】

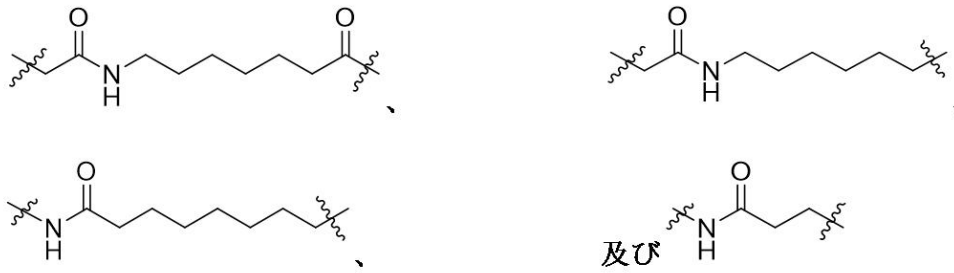
いくつかの実施形態において、リンカーL¹は、

20

30

40

【化 1 3】



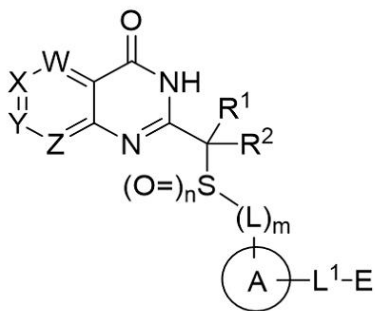
10

から選択され、波線は、部分 Q 及び E への結合点を表す。

【 0 1 3 1】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物は、式 (A 2) :

【化 1 4】



20

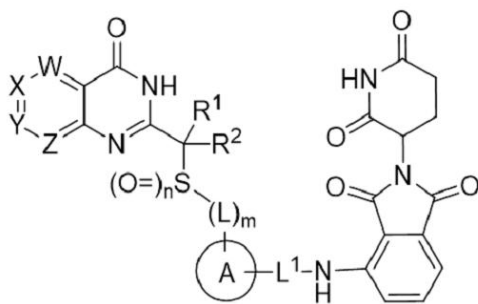
(A 2)

の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 1 3 2】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物は、式 (A 3) :

【化 1 5】



30

(A 3)

の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

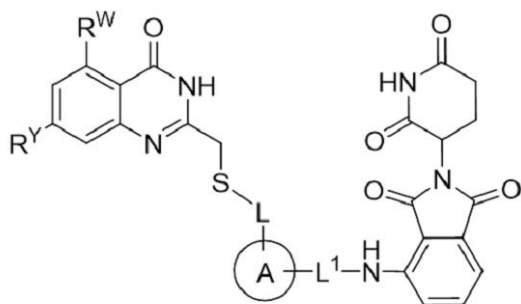
【 0 1 3 3】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物は、式 (A 4) :

40

50

【化 1 6】



(A 4)

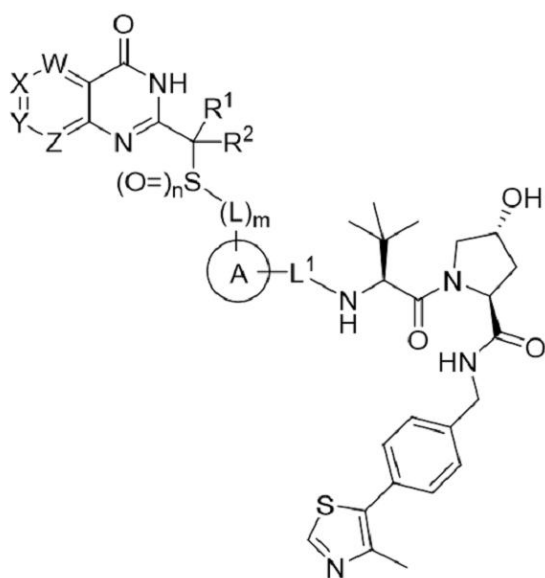
10

の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 1 3 4】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物は、式 (A 5) :

【化 1 7】



(A 5)

20

30

の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

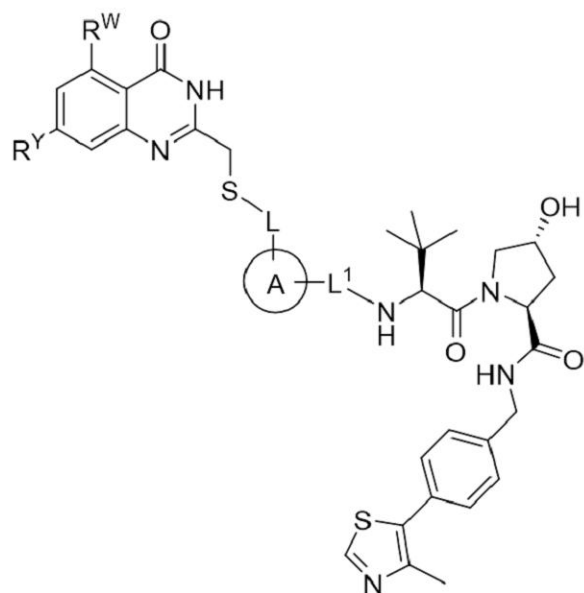
【 0 1 3 5】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物は、式 (A 6) :

40

50

【化 18】



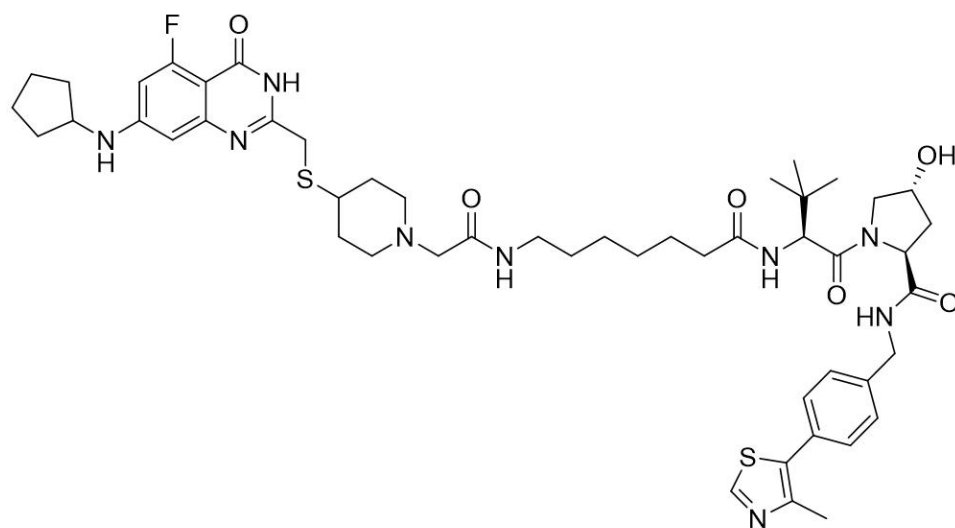
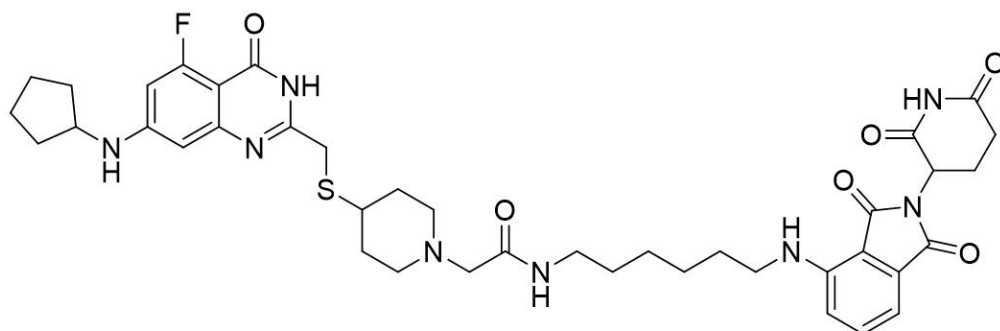
(A 6)

の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【0136】

いくつかの実施形態において、式 (A 1) の化合物は、以下：

【化 19】



10

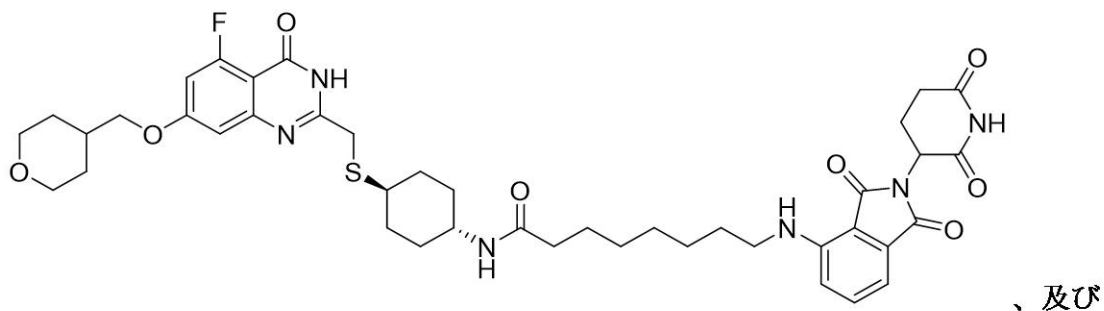
20

30

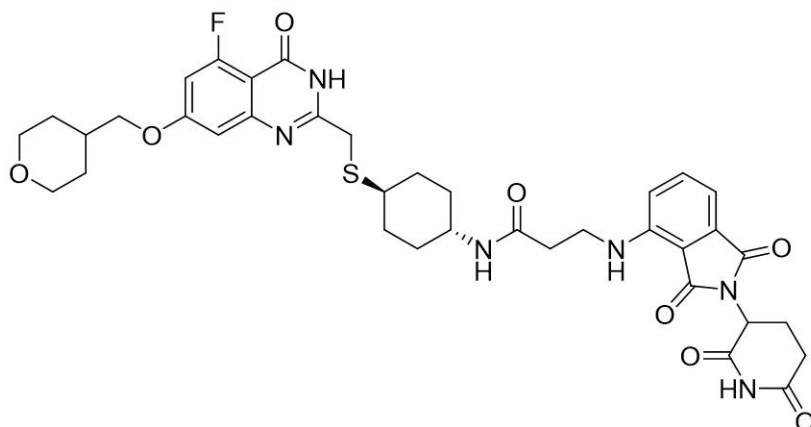
40

50

【化 20】



10



20

から選択されるか、または前記化合物のいずれかの薬学的に許容される塩である。

【0137】

さらに、理解されるであろうが、明確にするために別個の実施形態で説明している本発明の特定の特徴を、単一の実施形態で組み合わせて提供することもできる。逆に、簡潔にするために単一の実施形態で説明している本発明の様々な特徴を、別々に、または任意の好適な部分的組み合わせで提供することもできる。

【0138】

本明細書の様々な箇所において、本発明の化合物の置換基が群または範囲で開示される。このような群及び範囲のメンバーのあらゆる個々の部分的組み合わせのそれぞれが本発明に含まれることが具体的に意図される。例えば、「C₁ - 6 アルキル」という用語は、メチル、エチル、C₃ アルキル、C₄ アルキル、C₅ アルキル、及び C₆ アルキルを個々に開示することが具体的に意図される。

30

【0139】

本明細書の様々な箇所において、様々なアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキル環が記載される。別段指定しない限り、これらの環は、原子価が許す限り任意の環員で分子の残部に結合してよい。例えば、「ピリジニル」、「ピリジル」、または「ピリジン環」という用語は、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、またはピリジン-4-イル環を指し得る。

40

【0140】

「n 員」（ここで「n」は整数である）という用語は、典型的には、ある部分における環形成原子の数を表し、環形成原子の数が「n」である。例えば、ピペリジニルは 6 員ヘテロシクロアルキル環の例であり、ピラゾリルは 5 員ヘテロアリール環の例であり、ピリジルは 6 員ヘテロアリール環の例であり、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ナフタレンは 10 員シクロアルキル基の例である。

【0141】

本明細書の様々な箇所において、二価連結基を定義する可変要素が記載される場合がある。各連結置換基には、その連結置換基の順方向と逆方向の両形態が含まれることが具体

50

的に意図される。例えば、 $-C(O)NRG-$ は、 $-C(O)NRG-$ と $-NRGC(O)-$ の両方を含み、各形態を個々に開示することが意図される。構造が連結基を必要とする場合、その基について挙げられるMarkushの可変要素が連結基であると理解される。例えば、構造が連結基を必要とし、その可変要素に関するMarkush群の定義が「アルキル」または「アリール」を挙げる場合、この「アルキル」または「アリール」は、それぞれ連結するアルキレン基またはアリーレン基を表すものと理解される。

【0142】

本発明の化合物で可変要素が2回以上出現する場合、各可変要素は、その可変要素を定義する群から独立的に選択される異なる部分であり得る。例えば、ある構造が、同じ化合物に同時に存在する2つのR基を有すると説明される場合、2つのR基は、Rについて定義された群から独立的に選択される異なる部分を表し得る。

10

【0143】

本明細書で使用する場合、「場合により置換されている」という語句は、非置換または置換を意味する。

【0144】

本明細書で使用する場合、「置換される」という用語は、水素原子が非水素基に置き換えられることを意味する。所与の原子における置換は原子価に制限されることを理解されたい。

【0145】

本明細書で使用する場合、化学基との組み合わせで用いられる「 C_{i-j} 」（ここで*i*及び*j*は整数である）という用語は、化学基内の炭素原子数の範囲を指定するものであり、 $i-j$ が範囲を定義する。例えば、 C_{1-6} アルキルは、1、2、3、4、5、または6個の炭素原子を有するアルキル基を指す。

20

【0146】

本明細書で使用する場合、単独または他の用語との組み合わせで用いられる「アルキル」という用語は、直鎖であっても分枝状であってもよい飽和炭化水素基を指す。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1～7個、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を含有する。アルキル部分の例としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、2-メチル-1-ブチル、3-ペンチル、*n*-ヘキシル、1, 2, 2-トリメチルプロピル、*n*-ヘブチルなどのような化学基が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、アルキル基は、メチル、エチル、またはプロピルである。「アルキレン」という用語は、連結アルキル基を指す。

30

【0147】

本明細書で使用する場合、単独または他の用語との組み合わせで用いられる「アルケニル」は、1つ以上の炭素-炭素二重結合を有するアルキル基を指す。いくつかの実施形態において、アルケニル部分は、2～6個または2～4個の炭素原子を含有する。アルケニル基の例としては、エテニル、*n*-プロペニル、イソプロペニル、*n*-ブテニル、*sec*-ブテニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0148】

本明細書で使用する場合、単独または他の用語との組み合わせで用いられる「アルキニル」は、1つ以上の炭素-炭素三重結合を有するアルキル基を指す。アルキニル基の例としては、エチニル、プロピン-1-イル、プロピン-2-イルなどが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、アルキニル部分は、2～6個または2～4個の炭素原子を含有する。

40

【0149】

本明細書で使用する場合、単独または他の用語との組み合わせで用いられる「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、プロモ、及びヨードを含む。いくつかの実施形態において、ハロはFまたはClである。

【0150】

50

本明細書で使用する場合、単独または他の用語との組み合わせで用いられる「ハロアルキル」という用語は、同じであっても異なってもよい、最大原子価までのハロゲン原子置換基を有するアルキル基を指す。いくつかの実施形態において、ハロゲン原子はフルオロ原子である。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1～6個または1～4個の炭素原子を有する。ハロアルキル基の例としては、 CF_3 、 C_2F_5 、 CHF_2 、 CCl_3 、 CHCl_2 、 C_2Cl_5 などが挙げられる。

【0151】

本明細書で使用する場合、単独または他の用語との組み合わせで用いられる「アルコキシ」という用語は、式 $-\text{O}-$ アルキルの基を指す。アルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ（例えば、 n -プロポキシ及びイソプロポキシ）、 t -ブトキシなどが挙げられる。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1～6個または1～4個の炭素原子を有する。

10

【0152】

本明細書で使用する場合、単独または他の用語との組み合わせで用いられる「ハロアルコキシ」は、式 $-\text{O}-$ （ハロアルキル）の基を指す。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1～6個または1～4個の炭素原子を有する。ハロアルコキシ基の例は、 $-\text{OCF}_3$ である。

【0153】

本明細書で使用する場合、単独または他の用語との組み合わせで用いられる「アミノ」は、 NH_2 を指す。

20

【0154】

本明細書で使用する場合、単独または他の用語との組み合わせで用いられる「アルキルアミノ」という用語は、式 $-\text{NH}$ （アルキル）の基を指す。いくつかの実施形態において、アルキルアミノ基は、1～6個または1～4個の炭素原子を有する。アルキルアミノ基の例としては、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ（例えば、 n -プロピルアミノ及びイソプロピルアミノ）などが挙げられる。

【0155】

本明細書で使用する場合、単独または他の用語との組み合わせで用いられる「ジアルキルアミノ」という用語は、式 $-\text{N}$ （アルキル）₂の基を指す。ジアルキルアミノ基の例としては、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ（例えば、ジ（ n -プロピル）アミノ及びジ（イソプロピル）アミノ）などが挙げられる。いくつかの実施形態において、各アルキル基は、独立的に、1～6個または1～4個の炭素原子を有する。

30

【0156】

本明細書で使用する場合、単独または他の用語との組み合わせで用いられる「シクロアルキル」という用語は、環化アルキル及びアルケニル基を含む非芳香族環式炭化水素を指す。シクロアルキル基は、単環式または多環式の（例えば、2、3、または4つの縮合環、架橋環、またはスピロ環を有する）環系を含み得る。シクロアルキルの定義には、シクロアルキル環に縮合した（すなわち、共通の結合を有する）1つ以上の芳香族環（例えば、アリール環またはヘテロアリール環）を有する部分、例えば、シクロペンタン、シクロヘキセン、シクロヘキサンなどのベンゾ誘導体、またはシクロペンタンもしくはシクロヘキサンのピリド誘導体も含まれる。シクロアルキル基の環形成炭素原子は、オキソで場合により置換されていてもよい。シクロアルキル基はシクロアルキリデンも含む。「シクロアルキル」という用語には、橋頭シクロアルキル基（例えば、アダマンタン-1-イルのような、少なくとも1つの橋頭炭素を含有する非芳香族環式炭化水素部分）及びスピロシクロアルキル基（例えば、スピロ[2.5]オクタンのような、単一の炭素原子で縮合した少なくとも2つの環を含有する非芳香族炭化水素部分）も含まれる。いくつかの実施形態において、シクロアルキル基は、3～10個の環員または3～7個の環員を有する。いくつかの実施形態において、シクロアルキル基は単環式または二環式である。いくつかの実施形態において、シクロアルキル基は単環式である。いくつかの実施形態において、シクロアルキル基は C_3-7 単環式シクロアルキル基である。シクロアルキル基の例と

40

50

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、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプタトリエニル、ノルボルニル、ノルビニル、ノルカルニル、テトラヒドロナフタレニル、オクタヒドロナフタレニル、インダニルなどが挙げられる。いくつかの実施形態において、シクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである。

【0157】

本明細書で使用する場合、単独または他の用語との組み合わせで用いられる「シクロアルキルアルキル」という用語は、式シクロアルキル-アルキル-の基を指す。いくつかの実施形態において、アルキル部分は、1～4個、1～3個、1～2個、または1個の炭素原子（複数可）を有する。いくつかの実施形態において、アルキル部分はメチレンである。いくつかの実施形態において、シクロアルキル部分は、3～10個の環員または3～7個の環員を有する。いくつかの実施形態において、シクロアルキル基は単環式または二環式である。いくつかの実施形態において、シクロアルキル部分は単環式である。いくつかの実施形態において、シクロアルキル部分はC₃～7単環式シクロアルキル基である。

10

【0158】

本明細書で使用する場合、単独または他の用語との組み合わせで用いられる「ヘテロシクロアルキル」という用語は、窒素、硫黄、酸素、及びリンから独立的に選択される少なくとも1つのヘテロ原子環員を有する、環構造の一部として1つ以上のアルケニレンまたはアルキニレン基を場合により含有し得る、非芳香族環または環系を指す。ヘテロシクロアルキル基は、単環式または多環式の（例えば、2、3、または4つの縮合環、架橋環、またはスピロ環を有する）環系を含み得る。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキル基は、窒素、硫黄、及び酸素から独立的に選択される1、2、3、または4個のヘテロ原子を有する単環式または二環式の基である。ヘテロシクロアルキルの定義には、例えば、1、2、3、4-テトラヒドロキノリンなど、非芳香族ヘテロシクロアルキル環に縮合した（すなわち、共通の結合を有する）1つ以上の芳香族環（例えば、アリール環またはヘテロアリール環）を有する部分も含まれる。ヘテロシクロアルキル基は、橋頭ヘテロシクロアルキル基（例えば、アザアダマンタン-1-イルなどのような、少なくとも1つの橋頭原子を含有するヘテロシクロアルキル部分）及びスピロヘテロシクロアルキル基（例えば、[1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-N-イル]などのような、単一の原子で縮合した少なくとも2つの環を含有するヘテロシクロアルキル部分）も含み得る。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキル基は、3～10個の環形成原子、4～10個の環形成原子、または約3～8個の環形成原子を有する。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキル基は、2～20個の炭素原子、2～15個の炭素原子、2～10個の炭素原子、または約2～8個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキル基は、1～5個のヘテロ原子、1～4個のヘテロ原子、1～3個のヘテロ原子、または1～2個のヘテロ原子を有する。ヘテロシクロアルキル基の環（複数可）における炭素原子もしくはヘテロ原子が、カルボニル、N-オキシド、もしくはスルホニル基（または他の酸化結合）を形成するように酸化していてもよく、または窒素原子が四級化していてもよい。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキル部分はC₂～7単環式ヘテロシクロアルキル基である。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキル基は、モルホリン環、ピロリジン環、ピペラジン環、ピペリジン環、テトラヒドロピラン環、テトラヒドロピリジン、アゼチジン環、またはテトラヒドロフラン環である。

20

30

40

【0159】

本明細書で使用する場合、単独または他の用語との組み合わせで用いられる「ヘテロシクロアルキルアルキル」という用語は、式ヘテロシクロアルキル-アルキル-の基を指す。いくつかの実施形態において、アルキル部分は、1～4個、1～3個、1～2個、または1個の炭素原子（複数可）を有する。いくつかの実施形態において、アルキル部分はメチレンである。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキル部分は、3～10個

50

の環員、4～10個の環員、または3～7個の環員を有する。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキル基は単環式または二環式である。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキル部分は単環式である。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキル部分はC₂～7単環式ヘテロシクロアルキル基である。

【0160】

本明細書で使用する場合、単独または他の用語との組み合わせで用いられる「アリール」という用語は、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなどだがこれらに限定されない、単環式もしくは多環式（例えば、縮合環系）の芳香族炭化水素部分を指す。いくつかの実施形態において、アリール基は、6～10個の炭素原子または6個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態において、アリール基は単環式または二環式基である。いくつかの実施形態において、アリール基はフェニルまたはナフチルである。

10

【0161】

本明細書で使用する場合、単独または他の用語との組み合わせで用いられる「アリールアルキル」という用語は、式アリール-アルキル-の基を指す。いくつかの実施形態において、アルキル部分は、1～4個、1～3個、1～2個、または1個の炭素原子（複数可）を有する。いくつかの実施形態において、アルキル部分はメチレンである。いくつかの実施形態において、アリール部分はフェニルである。いくつかの実施形態において、アリール基は単環式または二環式基である。いくつかの実施形態において、アリールアルキル基はベンジルである。

【0162】

本明細書で使用する場合、単独または他の用語との組み合わせで用いられる「ヘテロアリール」という用語は、窒素、硫黄、及び酸素から独立的に選択される1つ以上のヘテロ原子環員を有する、単環式もしくは多環式（例えば、縮合環系）の芳香族炭化水素部分を指す。いくつかの実施形態において、ヘテロアリール基は、窒素、硫黄、及び酸素から独立的に選択される1、2、3、または4個のヘテロ原子を有する単環式または二環式の基である。ヘテロアリール基の例としては、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、フリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、インドリル、ピリル、オキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンズチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インダゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、イソチアゾリル、プリニル、カルバゾリル、ベンズイミダゾリル、インドリニル、ピロリル、アゾリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンズイソオキサゾリル、イミダゾ[1, 2-b]チアゾリルなどが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロアリール基の環（複数可）における炭素原子もしくはヘテロ原子が、カルボニル、N-オキシド、もしくはスルホニル基（または他の酸化結合）を形成するように酸化していてもよく、または窒素原子が四級化していてもよいが、環の芳香族の性質が保存されることを条件とする。いくつかの実施形態において、ヘテロアリール基は、3～10個の炭素原子、3～8個の炭素原子、3～5個の炭素原子、1～5個の炭素原子、または5～10個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態において、ヘテロアリール基は、3～14個、4～12個、4～8個、9～10個、または5～6個の環形成原子を含有する。いくつかの実施形態において、ヘテロアリール基は、1～4個、1～3個、または1～2個のヘテロ原子を有する。

20

30

40

【0163】

本明細書で使用する場合、単独または他の用語との組み合わせで用いられる「ヘテロアリールアルキル」という用語は、式ヘテロアリール-アルキル-の基を指す。いくつかの実施形態において、アルキル部分は、1～4個、1～3個、1～2個、または1個の炭素原子（複数可）を有する。いくつかの実施形態において、アルキル部分はメチレンである。いくつかの実施形態において、ヘテロアリール部分は、窒素、硫黄、及び酸素から独立的に選択される1、2、3、または4個のヘテロ原子を有する単環式または二環式の基である。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール部分は、5～10個の炭素原子を有する。

50

【0164】

本明細書に記載の化合物は、不斉である（例えば、1つ以上の立体中心を有する）ことが可能である。別段の記載がない限り、エナンチオマー及びジアステレオマーなどのあらゆる立体異性体が意図される。不斉に置換された炭素原子を含有する本発明の化合物は、光学活性形態またはラセミ形態で単離され得る。光学的に不活性な出発物質から光学活性形態を調製する方法は、ラセミ混合物の分割によるもの、または立体選択的合成によるものなど、当技術分野で公知である。オレフィン、C=N二重結合などの幾何異性体も本明細書に記載の化合物中に存在することができ、そのような安定異性体のすべてが本発明において企図される。本発明の化合物のシス及びトランスの幾何異性体は、異性体の混合物として、または分離した異性体形態として単離され得る。

10

【0165】

本発明の化合物は互変異性体形態も含む。互変異性体形態は、共役プロトン移動を伴う隣接する二重結合との単結合の交換から生じる。互変異性体形態には、同じ実験式及び全電荷を有する異性体プロトン化状態であるプロトトロピック互変異性体が含まれる。プロトトロピック互変異性体の例としては、ケトン-エノールペア、アミド-イミド酸ペア、ラクタム-ラクチムペア、エナミン-イミンペア、及びヘテロ環式系の2つ以上の位置をプロトンが占有し得る環状形態、例えば、1H-及び3H-イミダゾール、1H-、2H-及び4H-1, 2, 4-トリアゾール、1H-及び2H-イソインドール、ならびに1H-及び2H-ピラゾールが挙げられる。互変異性体形態は、平衡状態にある場合もあれば、適切な置換によって1つの形態へと立体的にロックされている場合もある。

20

【0166】

本発明の化合物には、中間体または最終化合物中に生じる原子のあらゆる同位体も含まれる。同位体は、同じ原子番号であるが、異なる質量数を有する原子を含む。例えば、水素の同位体は、トリチウム及び重水素を含む。いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、少なくとも1つの重水素原子を含む。

【0167】

本明細書で使用する「化合物」という用語は、別段指定しない限り、示される構造の立体異性体、幾何異性体、互変異性体、及び同位体のすべてを含むことが意図される。

【0168】

すべての化合物及びそれらの薬学的に許容される塩は、水及び溶媒のような他の物質と一緒に（例えば、水和物及び溶媒和物の形態で）見出されてもよく、または単離されていてもよい。

30

【0169】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物またはその塩は、実質的に単離されている。「実質的に単離されている」とは、化合物が形成または検出された環境から化合物が少なくとも部分的にまたは実質的に分離していることを意味する。部分的な分離は、例えば、本発明の化合物が濃縮された組成物を含み得る。実質的な分離は、本発明の化合物またはその塩を少なくとも約50重量%、少なくとも約60重量%、少なくとも約70重量%、少なくとも約80重量%、少なくとも約90重量%、少なくとも約95重量%、少なくとも約97重量%、または少なくとも約99重量%含有する組成物を含み得る。化合物及びそれらの塩を単離する方法は当技術分野で常法である。

40

【0170】

「低分子PARP14標的化部分」という用語は、PARP14に結合する化学基を指す。低分子PARP14標的化部分は、PARP14の活性を阻害する化合物に由来する基であり得る。いくつかの実施形態において、低分子PARP14標的化部分は、酵素アッセイ（例えば実施例A参照）において1 μ M未満のIC₅₀でPARP14の活性を阻害する。

【0171】

「ユビキチンリガーゼ」という用語は、特定の基質タンパク質へのユビキチンの転移を容易にし、基質タンパク質を分解の標的にするタンパク質のファミリーを指す。

50

【0172】

「薬学的に許容される」という用語は、本明細書では、安全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症を伴わず、ヒト及び動物の組織と接触させて使用するのに好適な、妥当な利益／リスク比に見合った化合物、材料、組成物、及び／または剤形を指すために用いられる。

【0173】

本発明は、本明細書に記載される化合物の薬学的に許容される塩も含む。本明細書で使用する場合、「薬学的に許容される塩」とは、開示される化合物の誘導体で、既存の酸または塩基部分をその塩形態に変換することによって親化合物が修飾されたものを指す。薬学的に許容される塩の例としては、アミンなどの塩基性残基の鉱酸塩または有機酸塩、カルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩または有機塩などが挙げられるが、これらに限定されない。本発明の薬学的に許容される塩は、例えば、無毒の無機酸または有機酸から形成された親化合物の無毒の塩を含む。本発明の薬学的に許容される塩は、塩基性または酸性の部分を含む親化合物から従来の化学的方法によって合成され得る。一般に、かかる塩は、これらの化合物の遊離酸または塩基形態を、化学量論量の適切な塩基または酸と、水中もしくは有機溶媒中で、または2つの混合物中で反応させることによって調製される。好適な塩のリストは、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418及びJournal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977)に記載されており、これらはそれぞれ、全体として参照により本明細書に援用される。

10

20

【0174】

合成

本発明の化合物は、それらの塩を含め、既知の有機合成技術を使用して調製することができ、考えられる多数の合成経路のいずれかに従って合成することができる。

【0175】

本発明の化合物を調製するための反応は、有機合成分野の当業者によって容易に選択され得る好適な溶媒中で行うことができる。好適な溶媒は、反応が行われる温度、例えば、溶媒の凍結温度から溶媒の沸騰温度までの範囲に及び得る温度において、出発物質（反応物質）、中間体、または生成物と実質的に非反応性であり得る。所与の反応は、1つの溶媒または2つ以上の溶媒の混合物において行うことができる。特定の反応ステップに応じて、特定の反応ステップに好適な溶媒が当業者によって選択され得る。

30

【0176】

本発明の化合物の調製は、様々な化学基の保護及び脱保護を伴い得る。保護及び脱保護の必要性、ならびに適切な保護基の選択については、当業者によって容易に決定され得る。保護基の化学的性質は、例えば、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd. Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999)に見出すことができ、これは全体として参照により本明細書に援用される。

【0177】

反応は、当技術分野で知られる任意の好適な方法に従ってモニタリングすることができる。例えば、生成物の形成は、核磁気共鳴分光法（例えば、 ^1H または ^{13}C ）、赤外分光法、分光光度法（例えば、UV-可視光）、もしくは質量分析などの分光学的手段によって、または高速液体クロマトグラフィー（HPLC）もしくは薄層クロマトグラフィーなどのクロマトグラフィーによってモニタリングすることができる。

40

【0178】

本明細書で使用する「周囲温度」、「室温」、及び「r. t.」という表現は、当技術分野で理解されており、一般に、反応が行われる室内の温度付近の温度、例えば反応温度、例えば約20℃～約30℃の温度を指す。

【0179】

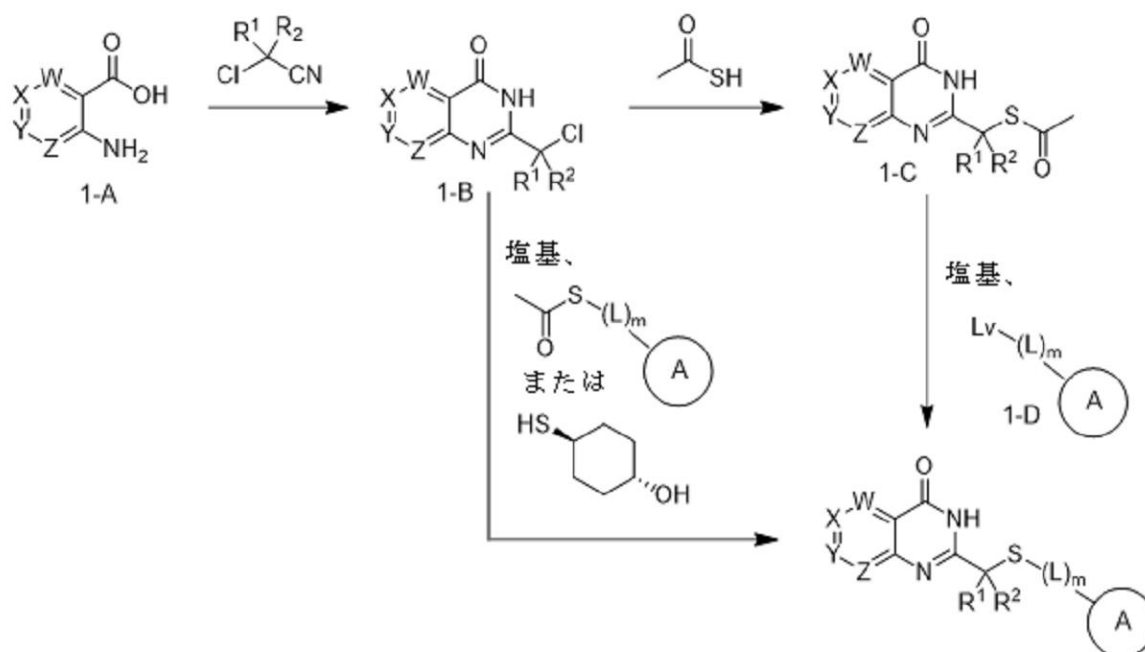
50

本発明の化合物は、文献において知られている多数の調製経路に従って調製することができる。本発明の化合物を調製する合成方法の例を以下のスキームに提示する。

【0180】

スキーム 1

【化21】



スキーム 1 は、上記で定義した Q 基に対応する本開示のキナゾリノン化合物の一般的な合成を示す。置換アミノ安息香酸 (1-A) は、多くが市販されているか、または当業者に知られる経路によって作製することができるが、室温で、ナトリウムなどの金属をメタノールなどのプロトン性溶媒に含む予め調製した溶液の存在下にて、クロロアセトニトリルで処理することにより、クロロメチルキナゾリノン (1-B) に変換することができる。1-B のクロロ基は、室温で DMF などの極性溶媒中のチオ酢酸で処理することにより、チオアセテート (1-C) に変換され得る。複素環 (環 A) の導入は、90℃などの高温で、DMF などの極性溶媒中の水酸化ナトリウム水溶液などの塩基の存在下で、適切な求電子 (1-D) (式中、Lv は、Br、I、メタンスルホネート、またはパラートルエンスルホネートなどの適切な脱離基である) で処理することによって行うことができる。あるいは、本発明のキナゾリノンは、室温で、DMF などの極性溶媒中の水酸化ナトリウム水溶液などの塩基の存在下で、チオアセテート置換複素環またはトランス-4-メルカプトシクロヘキサノールで処理することによって、クロロメチルキナゾリノン (1-B) から調製してもよい。

【0181】

スキーム 2

10

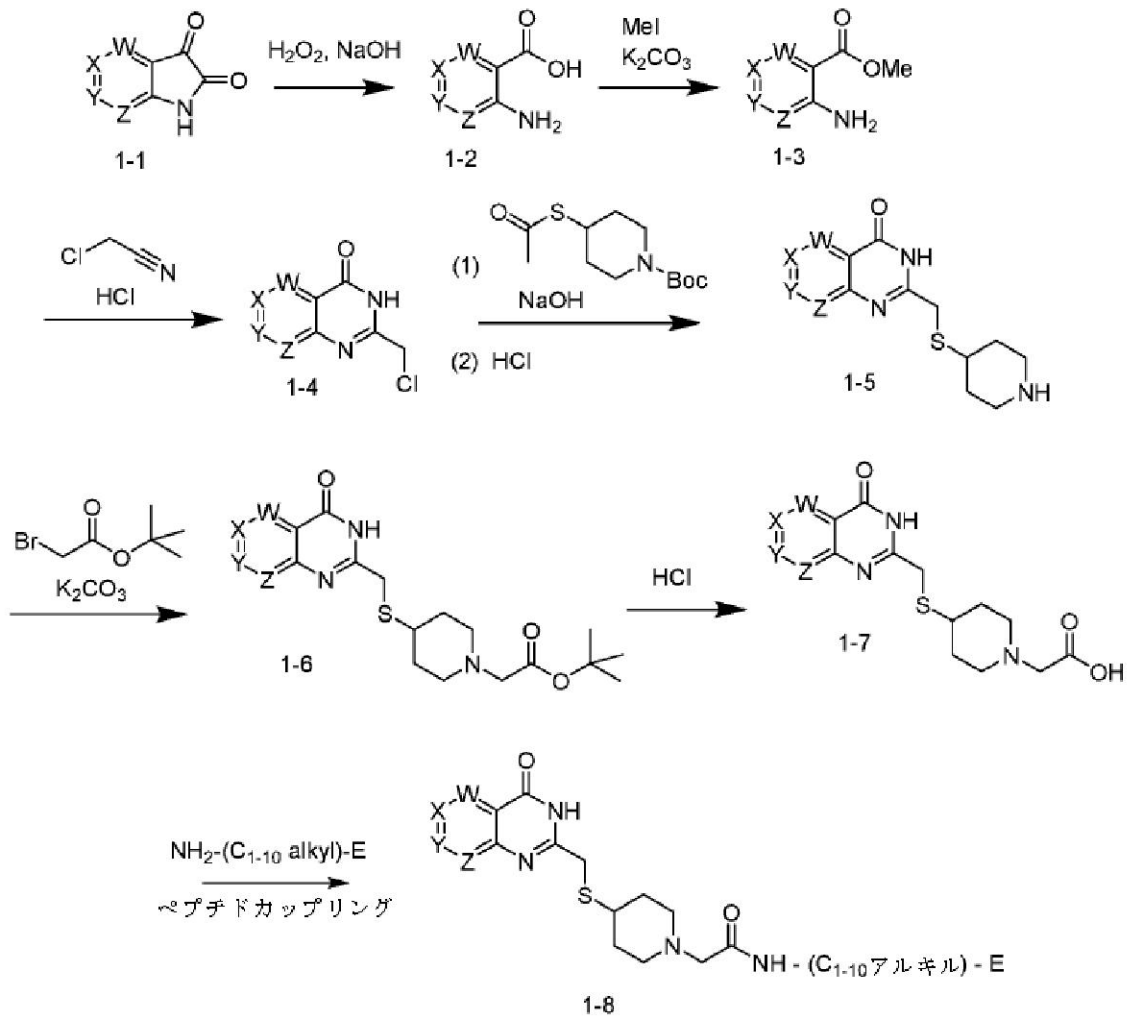
20

30

40

50

【化 2 2】



スキーム 2 は、本発明の化合物の一般的な合成を示す。置換インドリン-2, 3-ジオン (1-1) は、多くが市販されているか、または当業者に知られる経路によって作製することができるが、過酸化水素及び塩基 (例えば、 NaOH) で処理することにより、カルボン酸 (1-2) に変換することができる。塩基 (例えば、 K_2CO_3) の存在下でヨウ化メチルによって処理すると、メチルエステル (1-3) がもたらされ得る。酸 (例えば、 HCl) の存在下で 2-クロロアセトニトリルによって処理すると、対応するキナゾリノン (1-4) がもたらされ得る。塩基 (例えば、 NaOH) の存在下でチオアセテート置換複素環によって処理し、続いて酸で処理すると、チオエーテル (1-5) がもたらされ得る。塩基 (例えば、 K_2CO_3) の存在下のメチルブromoエステルでのアルキル化により、化合物 (1-6) がもたらされ得、これを酸 (例えば、 HCl) での処理によって酸 1-7 に変換することができる。酸 1-7 をペプチドカップリング条件下 (例えば、 EDCI 、 HOBt 、及び DIPEA ; または HATU 、 DIPEA) で部分 E と連結すると、化合物 1-8 がもたらされ得る。

【0182】

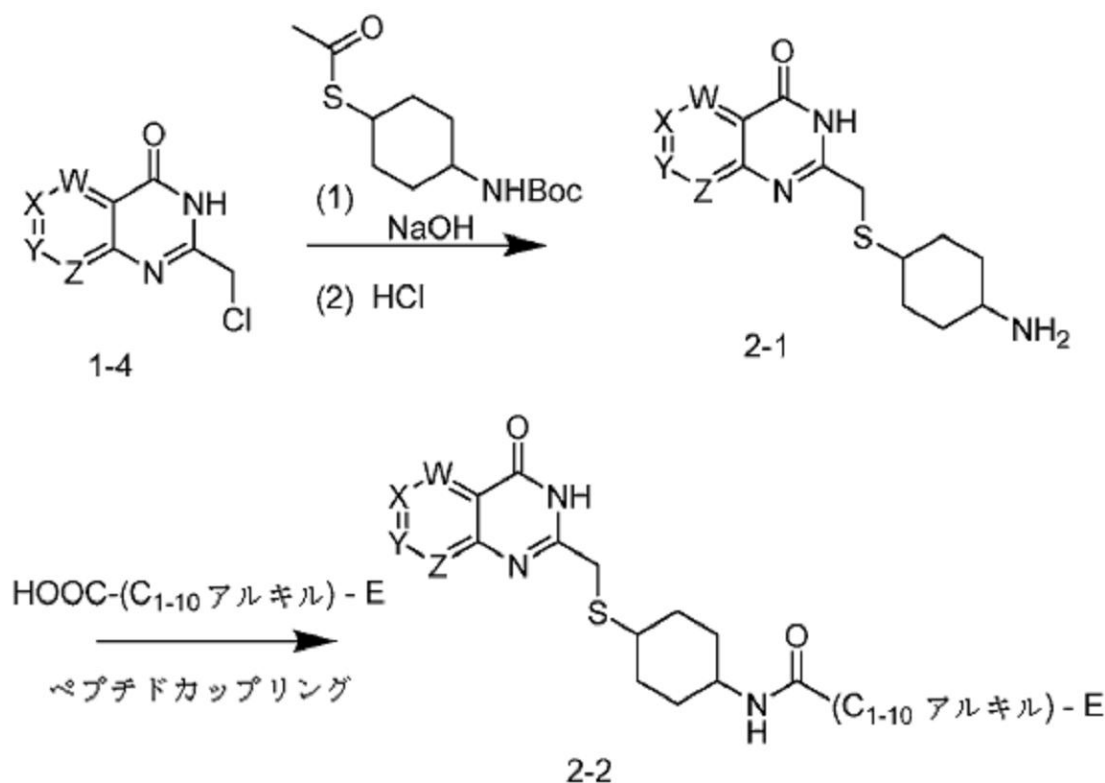
スキーム 3

30

40

50

【化 2 3】



10

20

スキーム 3 は、化合物 2-2 の合成を示す。化合物 1-4 を塩基（例えば、NaOH）の存在下でチオアセテート置換シクロアルキルによって処理すると、化合物 2-1 がもたらされ得る。化合物 2-1 をペプチドカップリング条件下（例えば、EDCI、HOBt、及び DIPEA；または HATU、DIPEA）で部分 E と連結すると、化合物 2-2 がもたらされ得る。

30

【0183】

使用方法

本開示の化合物は、PARP14 とユビキチン E3 リガーゼの両方に結合して PARP14 を分解させることができ、これはがんを含む様々な疾患の治療において有用である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供される化合物は、細胞内の PARP14 を分解することができる。これは化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体と細胞を接触させることを含む。いくつかの実施形態において、本明細書で提供するのは、患者の PARP14 を分解する方法であって、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を有効量で患者に投与することを含む方法である。「PARP14 を分解する」とは、例えば、その構造を変化させること、または PARP14 を破壊して複数のペプチドもしくはアミノ酸断片にすることにより、PARP14 を不活性にすることを意味する。

40

【0184】

本発明の化合物はさらに、細胞における IL-10 の生成を阻害することができる。例えば、本発明は、本発明の化合物と細胞を接触させることにより、細胞における IL-10 の生成を阻害または減少させる方法に関する。

【0185】

本発明の化合物は、PARP14 の異常な発現または活性に関連する様々な疾患の治療において有用である。例えば、本発明の化合物は、がんの治療において有用である。いくつかの実施形態において、本発明により治療可能ながんは、白血病及びリンパ腫などの造

50

血器腫瘍を含む。リンパ腫の例としては、ホジキンリンパ腫または非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、B細胞リンパ腫（例えば、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL））、慢性リンパ球性リンパ腫（CLL）、T細胞リンパ腫、ヘアリーセルリンパ腫、及びバーケットリンパ腫が挙げられる。白血病の例としては、急性リンパ球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ球性白血病（CLL）、及び慢性骨髄性白血病（CML）が挙げられる。

【0186】

本発明の化合物の投与によって治療可能な他のがんとしては、肝癌（例えば、肝細胞癌）、膀胱癌、骨癌、グリオーマ、乳癌、子宮頸癌、大腸癌、子宮体癌、上皮癌、食道癌、ユーイング肉腫、脾癌、胆嚢癌、胃の癌、胃腸腫瘍、頭頸部癌、腸癌、カポジ肉腫、腎癌、喉頭癌、肝癌（例えば、肝細胞癌）、肺癌、前立腺癌、直腸癌、皮膚癌、胃癌、精巣癌、甲状腺癌、及び子宮癌が挙げられる。

10

【0187】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物の投与によって治療可能ながんは、多発性骨髄腫、DLBCL、肝細胞癌、膀胱癌、食道癌、頭頸部癌、腎癌、前立腺癌、直腸癌、胃癌、甲状腺癌、子宮癌、乳癌、グリオーマ、濾胞性リンパ腫、脾癌、肺癌、大腸癌、または黒色腫である。

【0188】

本発明の化合物はまた、心臓病学、ウイルス学、神経変性、炎症、及び疼痛などの疾患分野でのPARP14関連障害において、特に疾患がPARP14の過剰発現または活性上昇を特徴とする場合に治療的有用性を有し得る。

20

【0189】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、炎症性疾患の治療において有用である。いくつかの実施形態において、本発明により治療可能な炎症性疾患としては、炎症性腸疾患（例えば、クローン病または潰瘍性大腸炎）、炎症性関節炎、炎症性脱髄性疾患、乾癬、アレルギー及び喘息敗血症、アレルギー性気道疾患（例えば、喘息）、ならびにループスが挙げられる。

【0190】

本明細書で使用する場合、「細胞」という用語は、*in vitro*、*ex vivo*または*in vivo*である細胞を指すことを意図する。いくつかの実施形態において、*ex vivo*細胞は、哺乳動物などの生物から切除された組織サンプルの一部であり得る。いくつかの実施形態において、*in vitro*細胞は、細胞培養物中の細胞であり得る。いくつかの実施形態において、*in vivo*細胞は、哺乳動物などの生物において生きている細胞である。

30

【0191】

本明細書で使用する場合、「接触させること」という用語は、示された部分を*in vitro*系または*in vivo*系において一緒にすることを指す。例えば、PARP14を「接触させること」または本発明の化合物と細胞を「接触させること」には、PARP14を有するヒトなどの個体または患者に本発明の化合物を投与することのみならず、例えば、PARP14を含有する細胞調製物または精製調製物を含有するサンプル中に本発明の化合物を導入することにも含まれる。

40

【0192】

本明細書で使用する場合、「個体」または「患者」という用語は、同義に使用され、哺乳動物、特にヒトを指す。

【0193】

本明細書で使用する場合、「治療有効量」という語句は、組織、系、動物、個体またはヒトにおいて、研究者、獣医師、医師、または他の臨床医の求める生物学的または医薬的な応答を誘起する、活性化合物または医薬品の量を指す。

【0194】

本明細書で使用する場合、「治療すること」または「治療」という用語は、1) 疾患の

50

病状もしくは総体症状を経験もしくは提示している個体における疾患を阻害すること（すなわち、病状及び／または総体症状のさらなる発達を抑止すること）、または２）疾患の病状もしくは総体症状を経験もしくは提示している個体における疾患を改善すること（すなわち、病状及び／または総体症状を逆転させること）を指す。

【０１９５】

本明細書で使用する場合、「防止すること」または「防止」という用語は、疾患の素因を有し得るが疾患の病状または総体症状を未だ経験または提示していない個体における疾患を防止することを指す。

【０１９６】

併用療法

１つ以上の追加の医薬品または治療方法、例えば、化学療法薬もしくは他の抗がん剤、免疫増強剤、免疫抑制剤、免疫療法、放射線、抗腫瘍ワクチン及び抗ウイルスワクチン、サイトカイン療法（例えば、ＩＬ２、ＧＭ－ＣＳＦなど）、及び／またはキナーゼ（チロシンまたはセリン／スレオニン）、エピジェネティック阻害薬またはシグナル伝達阻害薬などを、本発明の化合物と組み合わせて使用してもよい。薬剤を本発明の化合物と単一剤形で組み合わせてもよいし、または薬剤を別々の剤形として同時にもしくは連続的に投与してもよい。

【０１９７】

がんを治療するために本発明の化合物と組み合わせて使用するのに好適な薬剤としては、化学療法剤、標的がん療法、免疫療法、または放射線療法が挙げられる。本発明の化合物は、抗ホルモン剤との組み合わせにおいて、乳癌及び他の腫瘍の治療に有効であり得る。好適な例は、タモキシフェン及びトレミフェンを含むがこれらに限定されない抗エストロゲン剤、レトロゾール、アナストロゾール、及びエキセメスタンを含むがこれらに限定されないアロマターゼ阻害薬、副腎皮質ステロイド（例えばプレドニソン）、プロゲステロン（例えば酢酸メゲストロール）、ならびにエストロゲン受容体拮抗薬（例えばフルベストラント）である。前立腺癌及び他のがんの治療に使用される好適な抗ホルモン剤を本発明の化合物と組み合わせてもよい。これらには、フルタミド、ビカルタミド、及びニルタミドを含むがこれらに限定されない抗アンドロゲン薬、リュープロリド、ゴセレリン、トリプトレリン、及びヒストレリンを含む黄体化ホルモン放出ホルモン（ＬＨＲＨ）類似体、ＬＨＲＨ拮抗薬（例えばデガレリクス）、アンドロゲン受容体遮断薬（例えばエンザルタミド）ならびにアンドロゲンの生成を阻害する薬剤（例えばアピラテロン）が含まれる。

【０１９８】

血管新生阻害薬は、ＦＧＦＲ阻害薬と組み合わせると、いくつかの腫瘍に効果的であり得る。これらには、ＶＥＧＦもしくはＶＥＧＦＲに対する抗体、またはＶＥＧＦＲのキナーゼ阻害薬が含まれる。ＶＥＧＦに対する抗体または他の治療的タンパク質には、ベバシズマブ及びアフリベルセプトが含まれる。ＶＥＧＦＲキナーゼの阻害薬及び他の抗血管新生阻害薬としては、スニチニブ、ソラフェニブ、アキシチニブ、セジラニブ、パゾパニブ、レゴラフェニブ、プリバニブ、及びバンデタニブが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１９９】

好適な化学療法剤または他の抗がん剤としては、例えば、アルキル化剤（限定するものではないが、例えば、ナイトロジェンマスタード、エチレンイミン誘導体、スルホン酸アルキル、ニトロソ尿素及びトリアゼン）、例えばウラシルマスタード、クロルメチン、シクロホスファミド（Ｃｙｔｏｘａｎ（商標））、イホスファミド、メルファラン、クロラムブシル、ピボプロマン、トリエチレン－メラミン、トリエチレンチオホスホラミン、ブスルファン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ダカルバジン、及びテモゾロミドが挙げられる。

【０２００】

他の抗がん剤（複数可）としては、ＣＴＬＡ－４、４－１ＢＢ、ＰＤ－１、及びＰＤ－

10

20

30

40

50

L1などの共刺激分子に対する抗体治療薬、またはサイトカイン（IL-10、TGF- β など）に対する抗体が挙げられる。例示的ながん免疫療法抗体としては、アレムツマブ、イピリムマブ、ニボルマブ、オファツムマブ及びリツキシマブが挙げられる。

【0201】

これら化学療法剤のほとんどを安全かつ有効に投与するための方法が当業者に知られている。さらに、それらの投与については標準的文献に記載されている。例えば、「Physicians' Desk Reference」（PDR、例えば1996年版、Medical Economics Company, Montvale, NJ）には、多くの化学療法剤の投与について記載されており、その開示内容は、全体が明記されているかのように参照により本明細書に援用される。

10

【0202】

医薬製剤及び剤形

本発明の化合物は、医薬として用いる場合、医薬組成物の形態で投与することができる。医薬組成物とは、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩と、少なくとも1つの薬学的に許容されるキャリアとの組み合わせを指す。これらの組成物は、薬学的分野において周知の方法で調製することができ、局所治療と全身治療のどちらが所望されるかに応じて、また治療される領域に応じて、様々な経路によって投与することができる。投与は、経口、局所（眼、ならびに鼻腔内、膣、及び直腸送達などの粘膜投与を含む）、肺（例えば、粉末またはエアロゾルの吸入または吹送（ネブライザーによるものを含む）；気管内、鼻腔内、上皮及び経皮）、接眼、または非経口であり得る。

20

【0203】

本発明には、活性成分として、上記の本発明の化合物のうちの1つ以上を、1つ以上の薬学的に許容されるキャリアと組み合わせて含有する医薬組成物も含まれる。本発明の組成物を作製する際に、活性成分は、典型的に賦形剤と混合され、賦形剤によって希釈されるか、または例えば、カプセル、小袋、紙、もしくは他の容器の形態でかかるキャリアに封入される。賦形剤は、希釈剤として機能する場合、活性成分のためのビヒクル、キャリア、または媒質として作用する固体、半固体、または液体材料であり得る。したがって、組成物は、錠剤、丸剤、粉末、舐剤、小袋、カシェ、エリキシル剤、懸濁液、乳剤、溶液、シロップ、エアロゾル（固体としてまたは液体媒質中）、例えば最大10重量%の活性化合物を含有する軟膏、軟ゼラチンカプセル及び硬ゼラチンカプセル、坐薬、滅菌注射液、ならびに滅菌包装粉末の形態であり得る。

30

【0204】

組成物は単位剤形で製剤されてもよい。「単位剤形」という用語は、ヒト対象及び他の哺乳動物のための単位投薬量として好適な物理的に個別の単位を指し、各単位は、好適な薬学的賦形剤との関連で所望の治療効果をもたらすように計算された既定量の活性物質を含有する。

【0205】

活性化合物は、広い投薬量範囲にわたって有効であり得、一般に薬学的有効量で投与される。しかし、理解されるであろうが、実際に投与される化合物の量は、通常、治療しようとする状態、選択された投与経路、投与される実際の化合物、個々の患者の年齢、体重、及び応答、患者の症状の重篤度などを含む関連状況に従い、医師によって決定される。

40

【0206】

錠剤などの固体組成物を調製する場合、主要活性成分を薬学的賦形剤と混合して、本発明の化合物の均質混合物を含有する固体予備処方組成物を形成する。これらの予備処方組成物を均質というとき、活性成分は典型的に、組成物全体に均一に分散しているため、組成物は、錠剤、丸剤、及びカプセルなどの等しく有効な単位剤形に容易に細分され得る。この固体予備処方物は次いで、本発明の活性成分を例えば0.1～約500mg含有する上述のタイプの単位剤形に細分される。

【0207】

本発明の錠剤または丸剤をコーティングまたは別様に調合して、長期作用の利点をもた

50

らす剤形を用意することができる。例えば、錠剤または丸剤は、内側投与成分及び外側投与成分を含んでもよく、後者は前者を覆う外被の形態である。2つの成分は、胃での分解に耐え、内側成分が無傷で十二指腸に入るか、または遅延放出されることを可能にするのに役立つ、腸溶層によって分離されていてもよい。かかる腸溶層またはコーティングには様々な材料を使用することができ、かかる材料には、いくつかのポリマー酸ならびにポリマー酸とシェラック、セチルアルコール、及び酢酸セルロースなどの材料との混合物が含まれる。

【0208】

本発明の化合物及び組成物が経口または注射による投与のために組み込まれ得る液体形態としては、水溶液、好適に風味付けされたシロップ、水性または油性の懸濁液、及び綿実油、ゴマ油、ココナッツ油、またはピーナッツ油などの食用油で風味付けされた乳剤、ならびにエリキシル剤及び同様の薬学的ビヒクルが挙げられる。

【0209】

吸入または吹送のための組成物は、薬学的に許容される水性溶媒もしくは有機溶媒またはそれらの混合物中の溶液及び懸濁液、ならびに粉末を含む。液体または固体の組成物は、上記のような好適な薬学的に許容される賦形剤を含有し得る。いくつかの実施形態では、組成物は、局所的または全身的な効果のために口または鼻呼吸経路により投与される。組成物は、不活性ガスの使用により噴霧されてもよい。噴霧された溶液が噴霧デバイスから直接的に吸入されてもよいし、または噴霧デバイスが顔面マスク Tent もしくは断続的陽圧呼吸機に取り付けられてもよい。溶液、懸濁液、または粉末の組成物は、適切な様式で製剤を送達するデバイスから経口的または経鼻的に投与され得る。

【0210】

患者に投与される化合物または組成物の量は、投与されるもの、予防または治療といった投与の目的、患者の状態、投与の様式などに応じて異なる。治療用途の場合、組成物は、疾患及びその合併症の症状を治癒するか、または少なくとも部分的に抑止するのに十分な量で、既にその疾患に罹患している患者に投与され得る。有効な用量は、治療される病態、ならびに疾患の重篤度、患者の年齢、体重、及び全身状態などの因子に基づく担当医師の判断に依存する。

【0211】

患者に投与される組成物は、上述の医薬組成物の形態であり得る。これらの組成物は、従来の滅菌技術によって滅菌してもよいし、または滅菌濾過してもよい。水溶液は、そのままで使用するために包装しても、または凍結乾燥してもよく、凍結乾燥調製物は、投与の前に無菌水性キャリアと組み合わせられる。

【0212】

本発明の化合物の治療投与量は、治療が施される特定の用途、化合物の投与様式、患者の健康及び状態、ならびに処方医師の判断に従って様々であり得る。医薬組成物中の本発明の化合物の割合または濃度は、投薬量、化学的特性（例えば疎水性）、及び投与経路を含むいくつかの要因に応じて異なり得る。例えば、本発明の化合物は、非経口投与の場合、約 0.1 ～ 約 10 % w / v の化合物を含有する生理的緩衝水溶液で用意され得る。いくつかの典型的な用量範囲は、1 日当たり約 1 μ g / kg 体重 ～ 約 1 g / kg 体重である。いくつかの実施形態において、用量範囲は、1 日当たり約 0.01 mg / kg 体重 ～ 約 100 mg / kg 体重である。投薬量は、疾患もしくは障害のタイプ及び進行の程度、特定の患者の全体的健康状態、選択された化合物の相対的な生体有効性、賦形剤の処方、及びその投与経路などの可変要素に依存する可能性が高い。有効用量は、*in vitro* または動物モデル試験系から導出された用量応答曲線から外挿することができる。

【0213】

本発明の化合物は、1 つ以上の追加の活性成分と組み合わせて製剤することもでき、追加の活性成分は、抗ウイルス剤、抗がん剤、ワクチン、抗体、免疫増強剤、免疫抑制剤、抗炎症剤などのような任意の医薬品を含み得る。

【実施例】

【0214】

機器： ^1H NMRスペクトルは、Bruker AVANCE 400MHz分光計を使用して400MHzで記録した。MestReCまたはMestReNovaソフトウェアを使用して化学シフト及び多重度を割り当てることでNMRの解析を行った。等しいまたは不等な高さの2つの隣接するピークが観察された場合には、それら2つのピークは多重線または二重線のいずれかとして表示され得る。二重線の場合、このソフトウェアを使用して結合定数が割り当てられ得る。いずれの実施例においても、1つ以上のプロトンが水及び／または溶媒ピークにより不明瞭になったため観察されなかった場合がある。LCMS機器及び条件は次のとおりである。

【0215】

LC: Agilent Technologies 1290シリーズ、バイナリーポンプ、ダイオードアレイ検出器。Agilent Poroshell 120 EC-C18、 $2.7\mu\text{m}$ 、 $4.6\times 50\text{mm}$ カラム。移動相：A：0.05%ギ酸水溶液（v/v）、B：0.05%ギ酸ACN溶液（v/v）。流速：25℃で1mL/分。検出器：214nm、254nm。グラジエント停止時間、10分。タイムテーブル：

【表1】

T (分)	A(%)	B(%)
0.0	90	10
0.5	90	10
8.0	10	90
10.0	0	100

【0216】

MS: G6120A、四重極LC/MS、イオン源：ESI、TIC：70～1000m/z、フラグメンター：60、乾燥ガス流：10L/分、ネブライザー圧力：35psi、乾燥ガス温度：350℃、Vcap：3000V。

【0217】

サンプル調製：サンプルをACNまたはメタノールに1～10mg/mLで溶解させ、次いで0.22 μm のフィルター膜で濾過した。注入体積：1～10 μL 。

【0218】

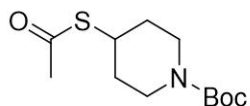
定義：ACN（アセトニトリル）；Boc（tert-ブトキシカルボニル）；Boc₂O（二炭酸ジ-tert-ブチル）；CDCl₃（重水素化クロロホルム）；CD₃OD（重水素化メタノール）；conc.（濃縮）；DCM（ジクロロメタン）；DIPEA（N,N-ジイソプロピルエチルアミン）；DMF（N,N-ジメチルホルムアミド）；DMSO（ジメチルスルホキシド）；DMSO-d₆（重水素化ジメチルスルホキシド）；EDCI（1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド）；ESI（エレクトロスプレー大気圧イオン化）；EtOAc（酢酸エチル）；g（グラム）；h（時間）；HATU（1-[ビス（ジメチルアミノ）メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート）；HOBt（ヒドロキシベンゾトリアゾール）； ^1H NMR（プロトン核磁気共鳴）；HPLC（高速液体クロマトグラフィー）；Hz（ヘルツ）；KSAc（チオ酢酸カリウム）；L（リットル）；LCMS（液体クロマトグラフィー・質量分析）；M（モル）；MeOH（メタノール）；mg（ミリグラム）；MHz（メガヘルツ）；min（分）；mL（ミリリットル）、mmol（ミリモル）；MsCl（メタンスルホニルクロリド）；NMP（N-メチル-2-ピロリドン）；ppm（百万分率）；RT（室温）；TFA（トリフルオロ酢酸）；THF（テトラヒドロフラン）；TIC（全イオンクロマトグラム）；TLC（薄層クロマトグラフィー）；v/v（体積/体積）。

【0219】

中間体の合成

中間体 1：4-（アセチルチオ）ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル

【化 2 4】



4-ブロモピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (50 g、189.3 mmol) の DMF 溶液 (200 mL) に、KSAc (25.9 g、227.1 mmol) を加えた。この混合物を 25℃ で 24 時間、N₂ 雰囲気下で攪拌した。反応混合物を水 (300 mL) に注ぎ入れ、EtOAc (300 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を水 (500 mL × 3) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して標題化合物 (47.2 g、96.1%) を褐色の油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.87–3.84 (m, 2H), 3.64–3.57 (m, 1H), 3.08–3.02 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.92–1.87 (m, 2H), 1.58–1.45 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

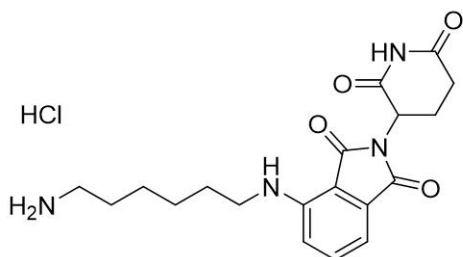
10

【0 2 2 0】

中間体 2：4-（6-アミノヘキシルアミノ）-2-（2,6-ジオキソ-3-ピペリジル）イソインドリン-1,3-ジオン塩酸塩

20

【化 2 5】



ステップ 1：N-〔6-〔〔2-（2,6-ジオキソ-3-ピペリジル）-1,3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル〕アミノ〕ヘキシル〕カルバミン酸 *tert*-ブチル 2-（2,6-ジオキソ-3-ピペリジル）-4-フルオロ-イソインドリン-1,3-ジオン (300 mg、1.1 mmol; Sigma Aldrich から購入) 及び N-（6-アミノヘキシル）カルバミン酸 *tert*-ブチル (258 mg、1.2 mmol) の NMP 溶液 (12 mL) に、DIPEA (280 mg、2.2 mmol) を加え、この混合物を 90℃ で一晩攪拌した。この混合物を水 (5 mL) で希釈し、EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を分取 TLC (DCM: MeOH、30:1、v/v) によって精製して、標題化合物 (200 mg、39%) を緑色の固体として得た。LCMS: [M+Na]⁺ 495.2.

30

40

【0 2 2 1】

ステップ 2：4-（6-アミノヘキシルアミノ）-2-（2,6-ジオキソ-3-ピペリジル）イソインドリン-1,3-ジオン塩酸塩

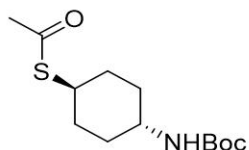
N-〔6-〔〔2-（2,6-ジオキソ-3-ピペリジル）-1,3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル〕アミノ〕ヘキシル〕カルバミン酸 *tert*-ブチル (200 mg、0.42 mmol) の溶液に、HCl/EtOAc (10 mL、18 mmol) を加え、この混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮し、EtOAc で洗浄して、標題化合物 (140 mg、81%) を緑色の固体として得た。LCMS: [M+H]⁺ 373.2.

50

【0222】

中間体3：S-((1*r*, 4*r*)-4-((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシル)エタンチオエート

【化26】



10

ステップ1：(1*s*, 4*s*)-4-((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシルメタンスルホネート

((1*s*, 4*s*)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)カルバミン酸*tert*-ブチル(5 g、23.2 mmol)及びトリエチルアミン(4.7 g、46.5 mmol)のDCM溶液(25 mL)に、室温、N₂雰囲気下でMsCl(4.0 g、34.8 mmol)を加え、この混合物を2時間攪拌した。この混合物を水(20 mL)で希釈し、EtOAc(30 mL×3)で抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH、15:1、v/v)によって精製して、6.4 gの標題化合物を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.90–6.82 (m, 1H), 4.8 (br s, 1H), 3.35–3.32 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 1.94–1.88 (m, 2H), 1.71–1.59 (m, 4H), 1.51–1.46 (m, 2H), 1.39 (s, 9H).

20

【0223】

ステップ2：S-((1*r*, 4*r*)-4-((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシル)エタンチオエート

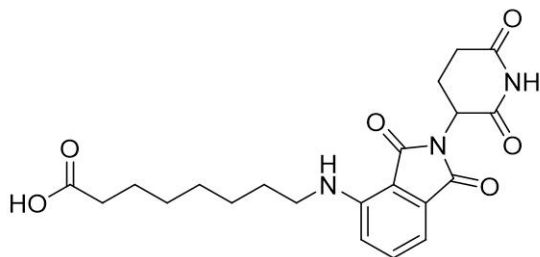
((1*s*, 4*s*)-4-((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシル)メタンスルホネート(3.3 g、11.3 mmol)のDMF溶液(15 mL)に、KSAc(1.9 g、16.9 mmol)を加え、この混合物を70℃で2時間、N₂雰囲気下で攪拌した。残留物を水(20 mL)で希釈し、EtOAc(30 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:EtOAc、15:1、v/v)によって精製して、標題化合物(0.9 g、29%収率)を褐色の固体として得た。LCMS: [M+H]⁺ 274.3.

30

【0224】

中間体4：8-[[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル]アミノ]オクタン酸

【化27】



40

2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-フルオロ-イソインドリン-1,3-ジオン(100 mg、0.36 mmol; Sigma Aldrichから購入)のNMP溶液(2 mL)に、8-アミノオクタン酸(69 mg、0.43 mmol)及びDI

50

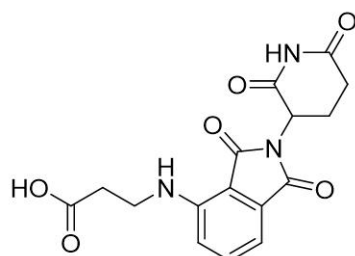
P E A (2 3 4 m g 、 1 . 8 m m o l) を加えた。この混合物を 9 0 ° C で一晩攪拌した。この混合物を 1 0 m L の 1 N H C l で希釈し、E t O A c (2 0 m L × 3) で抽出した。合わせた有機層を N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (D C M : M e O H 、 4 0 : 1 から 2 0 : 1 、 v / v) によって精製して、標題化合物 (5 0 m g 、 3 3 %) を黄色の固体として得た。L C M S : [M + H] ⁺ 4 1 6 . 2 .

【 0 2 2 5 】

中間体 5 : 3 - [[2 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 1 , 3 - ジオキソ - イソインドリン - 4 - イル] アミノ] プロパン酸

【 化 2 8 】

10



2 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 4 - フルオロ - イソインドリン - 1 , 3 - ジオン (2 0 0 m g 、 0 . 7 2 m m o l ; S i g m a A l d r i c h から購入) の N M P 溶液 (4 m L) に、3 - アミノプロパン酸 (9 7 m g 、 1 . 1 m m o l) 及び D I P E A (4 6 7 m g 、 3 . 6 m m o l) を加えた。この混合物を 9 0 ° C で一晩攪拌した。この混合物を 1 N H C l (1 0 m L) で希釈し、E t O A c (1 0 m L × 3) で抽出した。合わせた有機層を N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を分取 T L C (D C M : M e O H = 2 0 : 1 、 v / v) によって精製して、標題化合物 (6 0 m g 、 2 4 %) を黄色の固体として得た。L C M S : [M + H] ⁺ 3 4 6 . 1 .

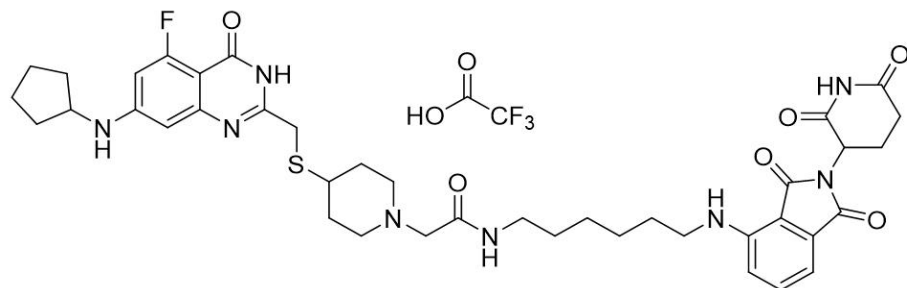
20

【 0 2 2 6 】

実施例 1 : 2 - (4 - (((7 - (シクロペンチルアミノ) - 5 - フルオロ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) メチル) チオ) ピペリジン - 1 - イル) - N - (6 - ((2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アミノ) ヘキシル) アセトアミドトリフルオロアセテート

30

【 化 2 9 】



40

ステップ 1 : 2 - アミノ - 4 , 6 - ジフルオロ - 安息香酸

0 ° C の 4 , 6 - ジフルオロインドリン - 2 , 3 - ジオン (2 5 . 0 g 、 1 3 6 . 5 m m o l) の 1 N N a O H 懸濁液 (1 3 7 m L 、 1 3 7 m m o l) に、H ₂ O ₂ (3 0 % 、 4 5 . 0 m L) を滴加し、この混合物を室温まで自然昇温させ、5 時間攪拌した。この混合物を水 (2 0 0 m L) に注ぎ入れ、1 N H C l で p H 6 ~ 7 に調整した。沈殿物を濾過によって収集し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、標題化合物 (2 1 . 7 g 、 9 2 %) を黄色の固体として得た。L C M S : [M + H] ⁺ 1 7 4 . 1 .

【 0 2 2 7 】

50

ステップ2：2-アミノ-4,6-ジフルオロ-安息香酸メチル

2-アミノ-4,6-ジフルオロ-安息香酸 (94.0 g、543.0 mmol) 及び K_2CO_3 (112.6 g、814.5 mmol) のDMF懸濁液 (1 L) に、ヨードメタン (92.5 g、651.6 mmol) を N_2 雰囲気下で滴加し、この混合物を20℃で2時間攪拌した。この混合物を水 (3.5 L) でクエンチし、20℃で30分攪拌した。この懸濁液を濾過した。ケーキを20：1石油エーテル：EtOAcの溶液1 Lで洗浄し、真空下で乾燥させて、標題化合物 (89 g、88%) を褐色の固体として得た。LCMS：[M+H]⁺ 188.1.

【0228】

ステップ3：2-アミノ-4-(シクロペンチルアミノ)-6-フルオロ安息香酸メチル

2-アミノ-4,6-ジフルオロ安息香酸メチル (3 g、16.0 mmol、1.0当量) のDMSO溶液 (5 mL) に、シクロペンタンアミン (2.73 g、32.0 mmol、2.0当量) を加え、この混合物を80℃で一晩加熱した。この混合物を室温まで冷却し、水 (5 mL) で希釈し、DCM (40 mL×2) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル：DCM、40：1、v/vから石油エーテル：EtOAc、30：1から20：1、v/v) によって精製して、標題化合物 (863 mg、21%) を赤色の固体として得た。LCMS：[M+H]⁺ 253.1.

【0229】

ステップ4：2-(クロロメチル)-7-(シクロペンチルアミノ)-5-フルオロキナゾリン-4(3H)-オン

2-アミノ-4-(シクロペンチルアミノ)-6-フルオロ安息香酸メチル (48.0 g、190.3 mmol) と2-クロロアセトニトリル (60.2 mL、951.3 mmol) の混合物を含む4N HCl/ジオキサン (240.0 mL、960 mmol) を、密封管中100℃で一晩加熱した。この混合物を石油エーテル：EtOAcの10：1溶液770 mLで希釈し、室温で1時間攪拌した。この懸濁液を濾過し、ケーキを真空下で乾燥させて、標題化合物 (56.0 g、99.5%収率) を褐色の固体として得た。LCMS：[M+H]⁺ 296.1.

【0230】

ステップ5：4-(((7-(シクロペンチルアミノ)-5-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)メチル)チオ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

2-(クロロメチル)-7-(シクロペンチルアミノ)-5-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン (1 g、3.4 mmol) 及び4-アセチルスルファニルピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (1.1 g、4.1 mmol) のTHF溶液 (20 mL) に、2M NaOH (6.8 mL、13.5 mmol) を加え、この混合物を室温で一晩、窒素雰囲気下で攪拌した。この混合物を水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (DCM：MeOH、30：1、v/v) によって精製して、標題化合物 (500 mg、31%) を黄色の固体として得た。LCMS：[M+H]⁺ 477.2.

【0231】

ステップ6：7-(シクロペンチルアミノ)-5-フルオロ-2-(((ピペリジン-4-イルチオ)メチル)キナゾリン-4(3H)-オン塩酸塩

4-(((7-(シクロペンチルアミノ)-5-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)メチル)チオ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (450 mg、0.94 mmol) を含む1.5M HCl/EtOAc溶液40 mLを、25℃で一晩攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮して、7-(シクロペンチルアミノ)-5-フルオロ-2-(4-ピペリジルスルファニルメチル)-3H-キナゾリン-

10

20

30

40

50

4-オン (350 mg、98.5% 収率) を黄色の固体として得た。LCMS: $[M+H]^+ 377.2$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.90 (br s, 1H), 8.77 (br s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.51 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.80–3.77 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.25–3.22 (m, 2H), 3.17–3.11 (m, 1H), 2.94–2.86 (m, 2H), 2.16–2.13 (m, 2H), 2.02–1.93 (m, 2H), 1.78–1.66 (m, 4H), 1.63–1.52 (m, 2H), 1.50–1.42 (m, 2H).

【0232】

ステップ7: 2-[4-[7-(シクロペンチルアミノ)-5-フルオロ-4-オキソ-3H-キナゾリン-2-イル]メチルスルファニル]-1-ピペリジル]酢酸tert-ブチル

7-(シクロペンチルアミノ)-5-フルオロ-2-((ピペリジン-4-イルチオ)メチル)キナゾリン-4(3H)-オン塩酸塩 (1.0 g、2.4 mmol) のNMP溶液 (10 mL) に、2-ブromo酢酸tert-ブチル (567 mg、2.91 mmol) 及び K_2CO_3 (1.0 g、7.26 mmol) を加えた。この混合物を40℃で一晩攪拌した。この混合物を室温まで自然降温させ、濾過した。濾液を水 (30 mL) で希釈し、EtOAc (30 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (DCM: MeOH、100:1 から50:1、v/v) によって精製して、標題化合物 (430 mg、36%) を黄色の固体として得た。LCMS: $[M+H]^+ 491.1$.

【0233】

ステップ8: 2-[4-[7-(シクロペンチルアミノ)-5-フルオロ-4-オキソ-3H-キナゾリン-2-イル]メチルスルファニル]-1-ピペリジル]酢酸塩酸塩

2-[4-[7-(シクロペンチルアミノ)-5-フルオロ-4-オキソ-3H-キナゾリン-2-イル]メチルスルファニル]-1-ピペリジル]酢酸tert-ブチル (430 mg、0.88 mmol) の2M HCl/EtOAc溶液 (12 mL、24 mmol) を、25℃で16時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、標題化合物 (390 mg、94.5% 収率) を黄色の固体として得た。LCMS: $[M+Na]^+ 435.2$.

【0234】

ステップ9: 2-[4-[7-(シクロペンチルアミノ)-5-フルオロ-4-オキソ-3H-キナゾリン-2-イル]メチルスルファニル]-1-ピペリジル]-N-[6-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル]アミノ]ヘキシル]アセトアミドトリフルオロアセテート

2-[4-[7-(シクロペンチルアミノ)-5-フルオロ-4-オキソ-3H-キナゾリン-2-イル]メチルスルファニル]-1-ピペリジル]酢酸塩酸塩 (127 mg、0.27 mmol) 及び4-(6-アミノヘキシルアミノ)-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン塩酸塩 (110 mg、0.27 mmol) のDMF溶液 (20 mL) に、 N_2 雰囲気下で、EDCI (258 mg、1.35 mmol)、HOBt (91 mg、0.67 mmol) 及びDIPEA (139 mg、1.08 mmol) を加え、この混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物を水 (30 mL) で希釈し、EtOAc (30 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: EtOAc、1:1、v/v)、逆相カラム (Biotage、45–55% ACN/水、0.1% TFA)、及び分取HPLC (Shimadzu、Sepax BR prep-C18、10 μ m、250 $\times$ 21.2 mmカラム、ACN/0.1% TFA水溶液のグラジエント、流速20 mL/分で溶出) によって精製して、標題化合物 (85 mg、35% 収率) を緑色の固体として得た。LCMS: $[M+H]^+ 789.2$. ^1H NMR (

10

20

30

40

50

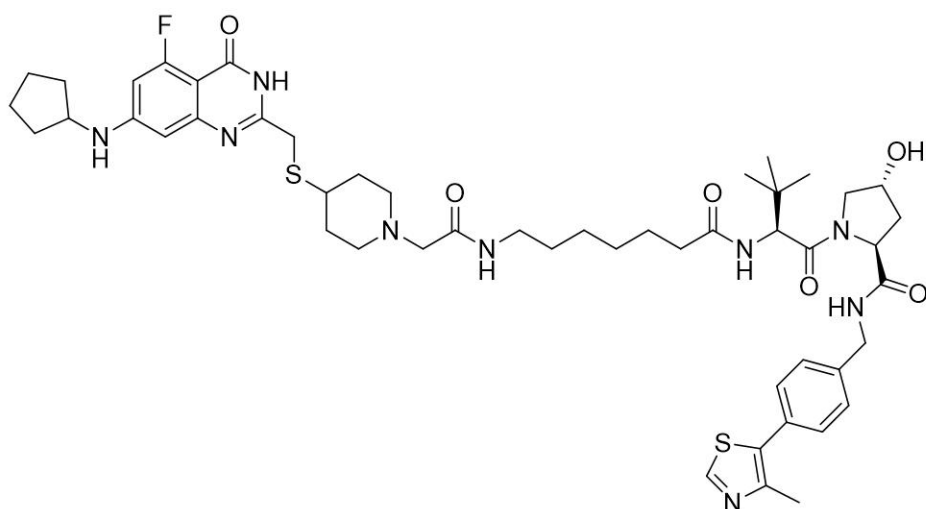
400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.11 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.55–8.44 (m, 1H), 7.60–7.57 (m, 1H), 7.10–7.08 (m, 1H), 7.04–7.02 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.56–6.36 (m, 3H), 5.07–5.03 (m, 1H), 3.96–3.74 (m, 3H), 3.59 (s, 1H), 3.50–3.41 (m, 2H), 3.34–3.25 (m, 2H), 3.20–2.99 (m, 4H), 2.97–2.84 (m, 2H), 2.63–2.54 (m, 2H), 2.22–2.21 (m, 2H), 2.09–1.84 (m, 4H), 1.80–1.63 (m, 4H), 1.61–1.52 (m, 4H), 1.49–1.39 (m, 4H), 1.37–1.27 (m, 4H).

10

【0235】

実施例2：(2S, 4R)–1–((S)–2–(7–(2–(4–((7–(シクロペンチルアミノ)–5–フルオロ–4–オキソ–3, 4–ジヒドロキナゾリン–2–イル)メチル)チオ)ピペリジン–1–イル)アセトアミド)ヘプタンアミド)–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

【化30】



20

30

ステップ1：7–[[2–[4–[[7–(シクロペンチルアミノ)–5–フルオロ–4–オキソ–3H–キナゾリン–2–イル]メチルスルファニル]–1–ピペリジル]アセチル]アミノ]ヘプタン酸エチル

2–[4–[[7–(シクロペンチルアミノ)–5–フルオロ–4–オキソ–3H–キナゾリン–2–イル]メチルスルファニル]–1–ピペリジル]酢酸塩酸塩(200mg、0.42mmol; 実施例1、ステップ8から)のDMF溶液(10mL)に、室温、 N_2 雰囲気下で、7–アミノヘプタン酸エチル(160mg、0.92mmol)、EDCI(265mg、1.38mmol)、トリエチルアミン(233mg、2.3mmol)及びHOBt(187mg、1.38mmol)を加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物を水(20mL)で希釈し、EtOAc(20mL×3)で抽出し、合わせた有機層を水(20mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を分取TLC(DCM:MeOH、10:1、v/v)によって精製して、標題化合物(170mg、61%収率)を黄色の固体として得た。LCMS: [M+H]⁺ 590.2.

40

【0236】

ステップ2：7–[[2–[4–[[7–(シクロペンチルアミノ)–5–フルオロ–4–オキソ–3H–キナゾリン–2–イル]メチルスルファニル]–1–ピペリジル]アセチル]アミノ]ヘプタン酸

50

7-[[2-[4-[[7-(シクロペンチルアミノ)-5-フルオロ-4-オキソ-3H-キナゾリン-2-イル]メチルスルファニル]-1-ピペリジル]アセチル]アミノ]ヘプタン酸エチル(168mg、0.28mmol)のMeOH溶液(5mL)に、2N NaOH(0.57mL、1.14mmol)を加えた。この混合物を室温で4時間攪拌した。この混合物を濃縮して、標題化合物(128mg、0.23mmol、80%収率)を黄色の固体として得た。LCMS: [M+H]⁺ 562.1.

【0237】

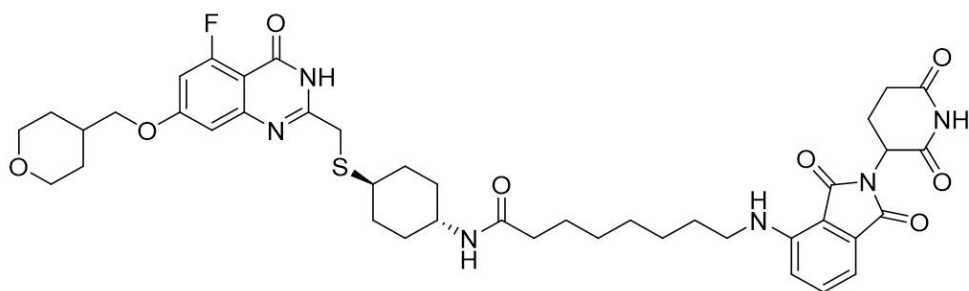
ステップ3: (2S, 4R)-1-((S)-2-(7-(2-(4-((7-(シクロペンチルアミノ)-5-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)メチル)チオ)ピペリジン-1-イル)アセトアミド)ヘプタンアミド)-3, 3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド

7-[[2-[4-[[7-(シクロペンチルアミノ)-5-フルオロ-4-オキソ-3H-キナゾリン-2-イル]メチルスルファニル]-1-ピペリジル]アセチル]アミノ]ヘプタン酸(50mg、0.09mmol)のNMP溶液(5mL)に、(2S, 4R)-1-[(2S)-2-アミノ-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)フェニル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド(115mg、0.27mmol)、EDCI(42mg、0.27mmol)、HOBt(36mg、0.27mmol)、DIPEA(46mg、0.36mmol)を加えた。この混合物を室温で一晩攪拌し、次いで水を加え、得られた懸濁液を濾過した。濾液を分取HPLC(Shimadzu、Sepax BR prep-C18、10μm、250×21.2mmカラム、ACN/0.1%TFA水溶液のグラジエント、流速20mL/分で溶出)によって精製して、標題化合物(5mg、6%収率)を黄色の固体として得た。LCMS: [M+H]⁺ 975.2. ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.98(s, 1H), 7.48-7.41(m, 5H), 6.47(t, J = 12.0Hz, 2H), 4.65-4.62(m, 1H), 4.58-4.51(m, 3H), 4.38-4.34(t, J = 15.6Hz, 1H), 3.91-3.78(m, 5H), 3.70-3.60(m, 2H), 3.25-3.21(m, 2H), 3.13-3.07(m, 2H), 2.48(s, 3H), 2.30-2.19(m, 5H), 2.11-2.00(m, 4H), 1.87-1.83(m, 2H), 1.79-1.75(m, 2H), 1.69-1.64(m, 2H), 1.62-1.50(m, 6H), 1.34-1.29(m, 6H), 1.03(s, 9H).

【0238】

実施例3: 8-((2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)-N-((1r, 4r)-4-((5-フルオロ-4-オキソ-7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メトキシ)-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)メチル)チオ)シクロヘキシル)オクタンアミド

【化31】



ステップ1: 2, 6-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-安息香酸

2, 6-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-ベンゾニトリル(200g、1290mmol)

）の水溶液（933 mL）に、NaOH（181 g、4513 mmol）の水溶液（533 mL）を加え、この混合物を100℃で4時間攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、6N HClでpH2に調整した。この懸濁液を濾過した。ケーキを水（500 mL）で洗浄し、真空下で乾燥させて、標題化合物（222.2 g、99%収率）を白色の固体として得た。LCMS：[M-H]⁻ 173.0.

【0239】

ステップ2：2, 6-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-安息香酸メチル

0℃の2, 6-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-安息香酸（811 g、4658 mmol）のメタノール溶液（3500 mL）に、塩化チオニル（1386 g、11646 mmol）をゆっくりと加え、この混合物を一晩還流させた。この混合物を濃縮し、残留物を水（2500 mL）で希釈し、室温で30分攪拌した。この懸濁液を濾過した。ケーキを水で洗浄し、真空下で乾燥させて、標題化合物（739 g、84%収率）をオフホワイトの固体として得た。LCMS：[M+H]⁺ 189.1.

10

【0240】

ステップ3：2, 6-ジフルオロ-4-（テトラヒドロピラン-4-イルメトキシ）安息香酸メチル

2, 6-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-安息香酸メチル（20 g、106 mmol）、4-（ブロモメチル）テトラヒドロピラン（22.8 g、127.6 mmol）及びK₂CO₃（22 g、160 mmol）の混合物を含むDMSO（150 mL）を、80℃で16時間、窒素雰囲気下で攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を水（1000 mL）で希釈した。沈殿物を濾過によって収集し、真空下で乾燥させて、標題化合物（30 g、99%収率）を黄色の固体として得た。LCMS：[M+H]⁺ 287.2.

20

【0241】

ステップ4：2-[(2, 4-ジメトキシフェニル)メチルアミノ]-6-フルオロ-4-（テトラヒドロピラン-4-イルメトキシ）安息香酸メチル

2, 6-ジフルオロ-4-（テトラヒドロピラン-4-イルメトキシ）安息香酸メチル（30 g、105 mmol）、（2, 4-ジメトキシフェニル）メタンアミン（23.6 mL、157.2 mmol）及びK₂CO₃（36.2 g、262 mmol）の混合物を含むNMP（200 mL）を、80℃で16時間攪拌した。室温まで冷却した後、この混合物を水（1500 mL）で希釈し、EtOAc（300 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して、標題化合物（40 g、88%収率）を黄色の固体として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.05-8.03（m, 1H）, 7.18-7.16（m, 1H）, 6.59（s, 1H）, 6.49-6.45（m, 1H）, 6.05-6.01（m, 2H）, 4.26（d, 2H, J = 5.6 Hz）, 3.90-3.83（m, 4H）, 3.81（s, 3H）, 3.75（s, 6H）, 3.35-3.29（m, 2H）, 1.96-1.91（m, 1H）, 1.68-1.62（m, 2H）, 1.31-1.26（m, 2H）.

30

【0242】

ステップ5：2-アミノ-6-フルオロ-4-（テトラヒドロピラン-4-イルメトキシ）安息香酸メチル

2-[(2, 4-ジメトキシフェニル)メチルアミノ]-6-フルオロ-4-（テトラヒドロピラン-4-イルメトキシ）安息香酸メチル（40 g、92 mmol）及びトリエチルシラン（29.5 mL、184.6 mmol）のDCM溶液（200 mL）に、TFA（100 mL、1346 mmol）を加えた。この反応混合物を25℃で2時間攪拌した。この混合物を飽和NaHCO₃水溶液でpH8~9に調整し、EtOAc（400 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して、標題化合物（20 g、77%収率）を黄色の固体として得た。LCMS：[M+H]⁺ 284.2.

40

【0243】

50

ステップ6：2-（クロロメチル）-5-フルオロ-7-（（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）メトキシ）キナゾリン-4（3H）-オン

2-アミノ-6-フルオロ-4-（テトラヒドロピラン-4-イルメトキシ）安息香酸メチル（20g、71mmol）と2-クロロアセトニトリル（13.4mL、211.8mmol）の混合物を含む2N HCl／ジオキサン（120mL、240mmol）を、80℃で2時間、窒素雰囲気下で攪拌した。室温まで冷却した後、沈殿物を濾過によって収集し、EtOAc（100mL）及び水（100mL）で洗浄した。残留物を真空下で乾燥させて、標題化合物（14g、61%）を黄色の固体として得た。LCMS：

[M+H]⁺ 327.1.

[0244]

ステップ7：（（1r, 4r）-4-（（（5-フルオロ-4-オキソ-7-（（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）メトキシ）-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル）メチル）チオ）シクロヘキシル）カルバミン酸tert-ブチル

2-（クロロメチル）-5-フルオロ-7-（テトラヒドロピラン-4-イルメトキシ）-3H-キナゾリン-4-オン（200mg、0.61mmol）及びS-[4-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）シクロヘキシル]エタンチオエート（201mg、0.73mmol）のTHF溶液（2mL）に、2N NaOH（2mL、4mmol）を加え、この混合物を室温で一晩、窒素雰囲気下で攪拌した。この反応物を水（20mL）でクエンチし、混合物をEtOAc（20mL×3）で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（DCM：MeOH、30：1、v/v）によって精製して、標題化合物（250mg、78%）を褐色の固体として得た。LCMS：[M+H]⁺ 522.3.

[0245]

ステップ8：2-[（4-アミノシクロヘキシル）スルファニルメチル]-5-フルオロ-7-（テトラヒドロピラン-4-イルメトキシ）-3H-キナゾリン-4-オン塩酸塩

（（1r, 4r）-4-（（（5-フルオロ-4-オキソ-7-（（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）メトキシ）-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル）メチル）チオ）シクロヘキシル）カルバミン酸tert-ブチル（250mg、0.48mmol）の1N HCl／EtOAc溶液（5mL、5mmol）を、25℃で2時間攪拌した。残留物を減圧下で濃縮して、標題化合物（120mg、55%）を褐色の固体として得た。LCMS：[M+H]⁺ 422.3.

[0246]

ステップ9：8-[[2-（2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル）-1, 3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル] アミノ] -N-[4-[[5-フルオロ-4-オキソ-7-（テトラヒドロピラン-4-イルメトキシ）-3H-キナゾリン-2-イル] メチルスルファニル] シクロヘキシル] オクタンアミド

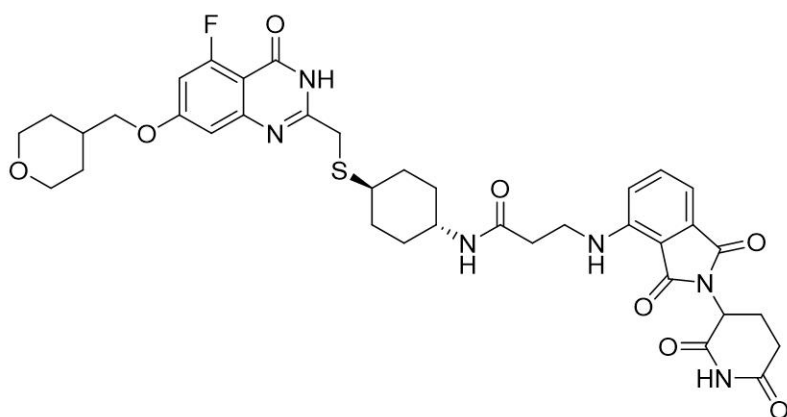
8-[[2-（2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル）-1, 3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル] アミノ] オクタン酸（50mg、0.12mmol）のDMF溶液（1mL）に、HATU（69mg、0.18mmol）を加え、この混合物を室温で0.5時間攪拌した。この反応混合物に、DIPEA（31mg、0.24mmol）及び2-[（4-アミノシクロヘキシル）スルファニルメチル]-5-フルオロ-7-（テトラヒドロピラン-4-イルメトキシ）-3H-キナゾリン-4-オン塩酸塩（66mg、0.14mmol）を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。この混合物を水（10mL）で希釈し、EtOAc（15mL×3）で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を分取TLC（DCM：MeOH、20：1、v/v）によって精製して、標題化合物（45mg、46%）を黄色の固体として得た。LCMS：[M+H]⁺ 819.0. ¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 12.16（s, 1H）, 11.10（s, 1H）, 7.64-7.53（m, 2H）, 7.10-7.06（m, 1H）, 7.03-6.99（m, 1H）, 6.

9.1–6.85 (m, 2H), 6.59–6.49 (m, 1H), 5.10–4.99 (m, 1H), 4.01–3.93 (m, 2H), 3.92–3.84 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.53–3.44 (m, 1H), 3.31–3.27 (m, 2H), 2.94–2.81 (m, 1H), 2.73–2.64 (m, 1H), 2.62–2.54 (m, 1H), 2.05–1.95 (m, 6H), 1.90–1.72 (m, 2H), 1.70–1.61 (m, 2H), 1.59–1.50 (m, 2H), 1.49–1.41 (m, 2H), 1.37–1.09 (m, 15H).

【0247】

実施例4：3-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)-N-((1*r*,4*r*)-4-((5-フルオロ-4-オキソ-7-((テトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)メトキシ)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)メチル)チオ)シクロヘキシル)プロパンアミド
【化32】

10



20

2-[[4-アミノシクロヘキシル)スルファニルメチル]-5-フルオロ-7-(テトラヒドロピラン-4-イルメトキシ)-3*H*-キナゾリン-4-オン塩酸塩 (30mg、0.07mmol；実施例3、ステップ8から) 及び EDCI (25mg、0.13mmol) の DMF 溶液 (1mL) に、HOBt (18mg、0.13mmol)、トリエチルアミン (27mg、0.26mmol) 及び 3-[[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル]アミノ]プロパン酸 (27mg、0.08mmol) を加えた。この混合物を室温で3時間攪拌した。水 (2mL) を混合物に加えた。得られた沈殿物を濾過によって収集し、水で洗浄し、真空下で乾燥させた。粗物質を逆相カラム (H₂O/ACN=60/40 v/v) によって精製して、標題化合物 (15mg、31%) を黄色の固体として得た。LCMS: [M+H]⁺ 748.9; ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.18 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 7.08 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.60–7.56 (m, 1H), 7.12 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J=6.8 Hz, 1H), 6.91–6.87 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.07–5.01 (m, 1H), 3.98 (d, J=6.4 Hz, 2H), 3.88–3.86 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.55–3.45 (m, 3H), 3.36–3.27 (m, 2H), 2.90–2.84 (m, 1H), 2.74–2.64 (m, 1H), 2.60–2.56 (m, 1H), 2.45–2.42 (m, 1H), 2.39–2.31 (m, 2H), 2.05–1.94 (m, 4H), 1.80–1.76 (m, 2H), 1.68–1.65 (m, 2H), 1.38–1.23 (m, 4H), 1.20–1.08 (m, 2H).

30

40

【0248】

実施例A. PARP14の阻害に関する酵素アッセイ

50

ヒトPARP14の触媒ドメイン（残基1611～1801、GenBank受入番号NM_017554）を、Escherichia coli細胞で過剰発現させた。N末端His-TEV融合タグを使用して、細胞ライセートからタンパク質を精製した。His-TEVタグをタンパク質上に残しておき、酵素アッセイに使用した。

【0249】

解離増強型ランタニド蛍光免疫アッセイ（DELFLIA）を使用し、ビオチン化ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（ビオチン-NAD）によるPARP14の自己修飾をモニタリングして、PARP14の酵素による阻害を測定した。各試験化合物1μLの用量応答曲線を、Mosquito（TTP Labtech）を使用し、384ウェルのニッケル被覆白色マイクロプレート（Thermo）にスポットした。40μLのPARP14を含むアッセイバッファー（20mM HEPES pH=8, 100mM NaCl, 0.1%ウシ血清アルブミン、2mM DTT及び0.002% Tween20）を加え、試験化合物と共に25℃で30分間インキュベートし、次いで10μLのビオチン-NAD（Biolog）を加えることにより、反応を50μL体積で行った。PARP14及びビオチン-NADの最終濃度は、それぞれ、50nM及び3μMである。反応を25℃で3時間続けてから、5μLの10mM未変性ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（Sigma-Aldrich）でクエンチした。クエンチした反応物を、100μLのTBST洗浄バッファー（50mM Tris-HCl, 150mM NaCl及び0.1% Tween20）で3回洗浄した。次に、洗浄し乾燥したプレートに、DELFLIAアッセイバッファー（Perkin Elmer）で希釈した25μLのDELFLIAユーロピウム-N1ストレプトアビジン（Perkin Elmer）を加えた。25℃で30分間インキュベートした後、プレートをTBST洗浄バッファーで5回洗浄した。最後に、25μLのDELFLIA増強溶液を加えた。5分間のインキュベーション後、340nmの励起及び615nmの発光を使用し、LANCCE/DELFLIAトップミラーを備えたEnvisionプレートリーダー（Perkin Elmer）でプレートを読み取って、各ウェルに存在するユーロピウムの量を測定し、自己修飾反応で転移したビオチン-NADの量を報告した。陰性対照の2% DMSOビヒクルまたは陽性対照の100μMルカパリブを含有する対照ウェルを使用して、%阻害を下記のように計算した。

【数1】

$$\% \text{阻害} = 100 \times \frac{ex615_{\text{compd}} - ex615_{\text{min}}}{ex615_{\text{max}} - ex615_{\text{min}}}$$

式中、ex615compdは、化合物で処理したウェルからの発光であり、ex615minは、ルカパリブで処理した陽性対照ウェルからの発光であり、ex615maxは、DMSOで処理した陰性対照ウェルからの発光である。

【0250】

%阻害の値は化合物濃度の関数としてプロットし、次の4パラメータフィットを適用してIC50値を求めた：

【数2】

$$Y = \text{Bottom} + \frac{(\text{Top} - \text{Bottom})}{\left(1 + \left(\frac{X}{IC_{50}}\right)^{\text{ヒル係数}}\right)}$$

式中、top及びbottomは、通常は変動が許されるが、3パラメータフィットでは、それぞれ100または0に固定してもよい。ヒル係数は、通常は変動が許されるが、や

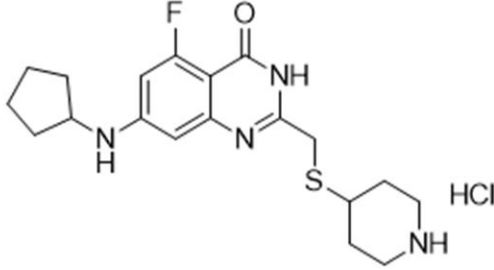
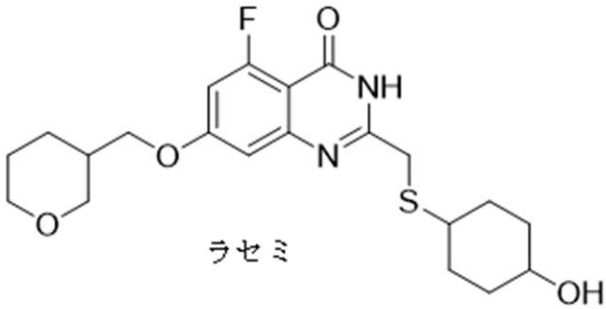
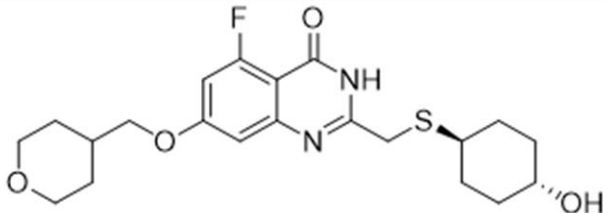
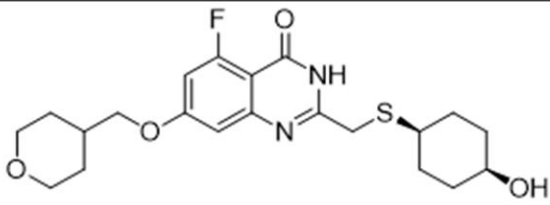
はり 3 パラメータフィットでは 1 に固定してもよい。Y は % 阻害であり、X は化合物濃度である。

【0251】

本明細書で定義される Q 基に対応する特定の化合物の IC₅₀ データを、以下の表 A-1 に提示する（「+」は < 1 μM であり、「++」は ≥ 1 μM 及び < 10 μM であり、「+++」は ≥ 10 μM である）。

【表 2】

表 A-1

化合物	IC ₅₀ PARP14 (μM)
	+
 ラセミ	+
	+
	+

【0252】

実施例 B：PARP14 分解アッセイ

KYSE270 細胞を 0.5 × 10⁶ 細胞／ウェルの密度で 6 ウェルプレートに播種し、一晚インキュベートした。付着したら、細胞を漸増濃度の実施例 1～4 の化合物（0.001 μM、0.01 μM、0.1 μM、1 μM、及び 10 μM；実施例 1 の化合物については 0.003 μM、0.03 μM、0.3 μM、及び 3 μM も評価した）、または DMSO で 24 時間で処理した。培地を穏やかに吸引し、細胞を 2 mL の氷冷 PBS で 3 回、氷上で洗浄した。PBS を完全に吸引し、75 μL の新たに調製した溶解バッファー（Thermo Fisher 78501）を細胞に加えた後、バッファー中に掻き集めた。

ライセートを微量遠心管に収集し、氷上で15分間インキュベートした。ライセートを10,000rpmで15分間、4℃で遠心分離し、上清を新たな微量遠心管に収集した。Pierce BCA Protein Assay Kit (Thermo Fisher 23250) と適合する還元剤を使用してタンパク質濃度を測定した。5%のβ-メルカプトエタノールを含有するローディングバッファー (LI-COR 928-40004) 中でサンプルを調製し、95℃で5分間インキュベートした。1ウェル当たり60μgのタンパク質を用い、タンパク質ライセートを、MOP Sランニングバッファー中、4~12%のTris-アセテートゲル上で分析した。ウエスタンブロットの転写は、20ボルトで14分間、PVDF膜 (LI-COR Immobilon) を用いて行った。Odysseyブロッキングバッファー (LI-COR 927-50000) を使用し、一次抗体 (PARP14: インハウスで生成したマウス抗体 (15A6 Lot1C)、βアクチン: D6A8 (8457)) を1:1,000の希釈度で2時間、室温でインキュベートし、二次抗体 (LI-COR 926-68072、926-32211) を用いて検出した。マウス抗体15A6 Lot1Cは、組換えヒトPARP14触媒ドメインタンパク質で免疫することによって生成した。ハイブリドーマ融合後、PARP14触媒ドメインに対する反応性について親クローンをスクリーニングし、次いでこれらをサブクローニングして、15A6-1を含む単クローンを生成した。単クローンの上清を、THP-1及びTHP-1 PARP14 KO細胞に対するウエスタンブロッティングによって試験して、反応性を確認した。PARP14抗体は、1Lの無血清培地+2%低IgG FBS中で15A6-1ハイブリドーマ単クローンを培養することによって生成した。この抗体は、プロテインGアフィニティークロマトグラフィーによって培養培地から精製した。

10

20

【0253】

KYSE270細胞を実施例1~4の化合物で24時間処理すると、PARP14の用量依存性喪失が生じる。より高い濃度では、実施例1、3、及び4は、三元複合体媒介メカニズムと一致する有効性の改善を示し、これは「フック効果」として知られ、Crews et al, Nature Chem. Biol. 2015, 11, 611に記載されている。図1は、実施例1の化合物に関するPARP14分解アッセイのウエスタンブロットを示す。図2は、実施例2の化合物に関するPARP14分解アッセイのウエスタンブロットを示す。図3は、実施例3の化合物に関するPARP14分解アッセイのウエスタンブロットを示す。図4は、実施例4の化合物に関するPARP14分解アッセイのウエスタンブロットを示す。

30

【0254】

実施例C: 様々ながんタイプにおけるPARP14のmRNA発現レベル

図5は、対応する正常組織と比較した様々ながんタイプにおけるPARP14のmRNA発現レベルを例示する。RNAシーケンシングデータをThe Cancer Genome Consortium (TCGA) からダウンロードして分析した。各点は各サンプルの値を表し、四角はデータの四分位間または中央50%を表し、横線は群中央値であり、縦線はデータの上位四分位点及び下位四分位点を表す。数種類のがんにおいて、PARP14 mRNAが正常組織と比較して高いことが明らかである。BLCA=膀胱癌、BRCA=乳癌、ESCA=食道癌、HNSC=頭頸部癌、KIRP=乳頭状腎癌、KIRC=明細胞腎癌、READ=直腸癌、STAD=胃癌、THCA=甲状腺癌、UCEC=子宮癌。*p<0.05、**p<0.01、***p<0.001、ウィルコクソン検定。

40

【0255】

実施例D: 細胞におけるIL-10の生成の低減

図6A及び6Bは、実施例1の化合物によるin vitroでの処理が、IL-4刺激したM2様マクロファージにおけるIL-10の生成を減少させたことを示す。図6Aは、実験レイアウトを示す。

【0256】

50

単球をヒト末梢血から単離し、M-CSF及び実施例1の化合物(1、0.1、または0.01 μM)の存在下で72時間培養した。M-CSFは単球をM-0マクロファージに分化させる。その後、培地を、IL-4及び実施例1の化合物(1、0.1、または0.01 μM)を含有する新鮮な培地と交換し、細胞をさらに48時間インキュベートした。

【0257】

図6Bは、上述のように処理した細胞の組織培養上清中の、ELISAによって測定したIL-10レベルを示す。

【0258】

全血からの初代ヒト単球の単離：健康なドナーから収集した全血(iSPECIMEN; 500mL)から初代単球を単離した。血液をEasySepバッファー(STEMCELL Technologies 20144)で1:1の比で希釈し、製造元の説明に従い、PBMC単離用のSepMateチューブ(STEMCELL Technologies 85450)内のlymphoprep(STEMCELL Technologies 07811)上に重層した。単離したPBMCをプールし、EasySepバッファーで洗浄し、RBC溶解用の適切な体積の塩化アンモニウム溶液(STEMCELL Technologies 07850; 10~15mL)に再懸濁し、穏やかに10分間振盪した。総体積をEasySepバッファーで40mLに増加させてRBC溶解物を希釈し、次いで細胞を1500rpmで5分間遠心分離した。新鮮なEasySepバッファーを使用して、計数のためにPBMCを再懸濁した。EasySepヒト単球単離キット(STEMCELL Technologies 19359)を使用して、製造元の説明に従って単球をPBMC細胞集団から単離した。濃縮した単球細胞集団を新鮮なEasySepバッファーに再懸濁し、後のアッセイのために計数及び播種した。

【0259】

単球からマクロファージへの分化、M2分極、及びPARP14阻害：単球を第0日に、50ng/mLのM-CSF(STEMCELL Technologies 78057)を含有するImmunoCult SFマクロファージ培地(STEMCELL Technologies 10961)に、12ウェルプレート内で培地1mL当たり細胞100万個当たりの密度で播種し、6日間成長させてマクロファージに分化させた。第4日に、初期体積の1/2の培地を各ウェルに加えた。単球播種の6日後、細胞を25ng/mLのヒト組換えIL-4(STEMCELL Technologies 78045)で処理し、サンプル(培地及び細胞)を72時間時点で収集した。細胞は、実施例1の化合物またはDMSOにより、播種後6日目に、1 $\mu\text{mol/L}$ 、0.1 $\mu\text{mol/L}$ 、及び0.01 $\mu\text{mol/L}$ で処理した。

【0260】

IL-10の定量：IL-10 ELISAキット(STEMCELL Technologies 02013)を製造元の説明に従って用い、ヒト初代M2マクロファージの上清中のIL-10のレベルを決定した。簡潔に述べると、示された時点で上清を収集し、浮遊細胞があれば除去してから、使用準備ができるまで-80°Cで保管した。IL-10濃度をキットのIL-10標準曲線から決定し、全細胞タンパク質に対して正規化した。

【0261】

本明細書に記載のものに加えて、本発明の様々な改変形態が、前述の説明から当業者には明らかとなろう。そのような改変形態も添付の特許請求の範囲に入ることが意図される。本出願において引用されるすべての特許、特許出願、及び刊行物を含め、各参考文献は、全体として参照により本明細書に援用される。

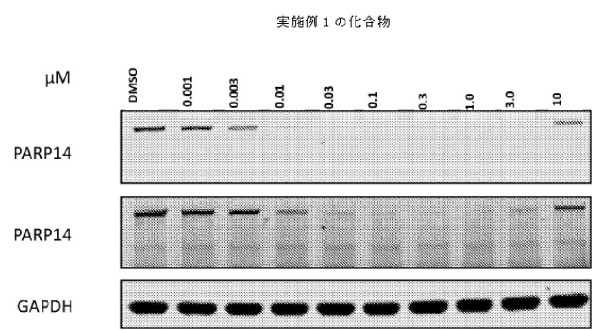
10

20

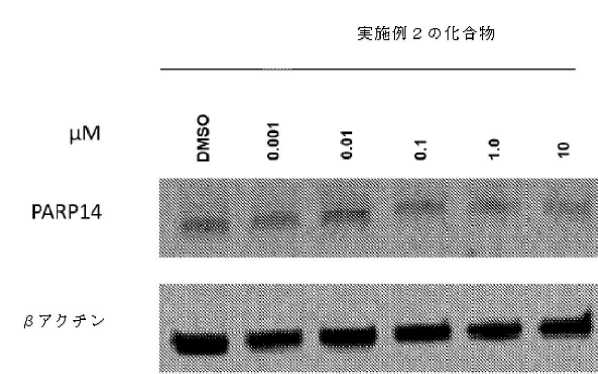
30

40

【図面】
【図 1】

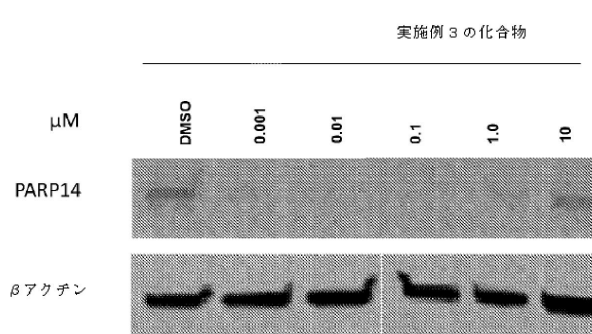


【図 2】

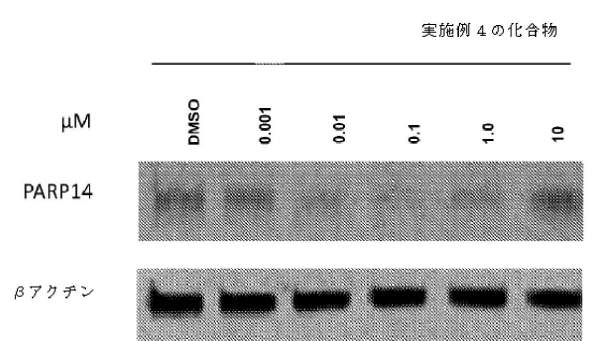


10

【図 3】



【図 4】



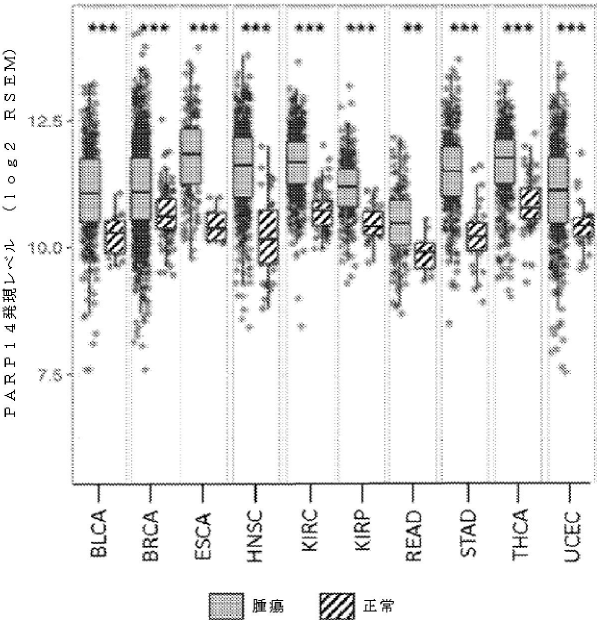
20

30

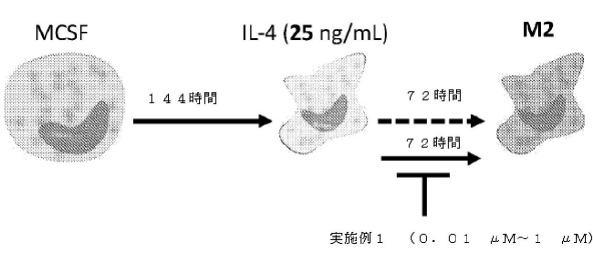
40

50

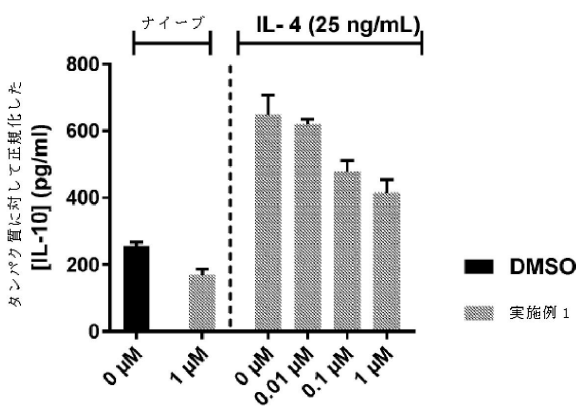
【図 5】



【図 6 A】



【図 6 B】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2020/038377

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D403/14 C07D417/14 A61K31/517 A61P35/00 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2019/014429 A1 (DANA FARBER CANCER INST INC [US] ET AL.) 17 January 2019 (2019-01-17) claims; examples -----	1-59
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 14 September 2020		Date of mailing of the international search report 22/09/2020
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Beyss-Kahana, Ellen

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2020/038377

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 1-52, 54-59(all partially)
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ US2020/ 038377

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 1-52, 54-59(all partially)

Present claims 1-52, 54-59 relate to an extremely large number of possible compounds due to the fact that formula (A1) of claims 1-52, 54-59 contain so many options and variables with respect to the definitions of E, L, L1, W. Support and disclosure within the meaning of Articles 6 and 5 PCT are to be found, however, for only a very small proportion of the compounds claimed, see especially the four compounds of the examples.

Non-compliance with the substantive provisions is such that a meaningful search of the whole claimed subject-matter of the claim could/can not be carried out (PCT Guidelines 9.19 and 9.23).

The search

Division considers the subject-matter of claim 8, wherein L1 is defined; the subject-matter of claims 10-13 wherein E is defined; the subject-matter of claims 24, 25 wherein L is defined, to represent a subject-matter on which a meaningful search could be performed since it represents a legitimated scope of protection in view of the examples and biological results put forward.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guidelines C-IV, 7.2), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2020/038377

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
W0 2019014429 A1	17-01-2019	AU 2018300982 A1	16-01-2020
		CA 3069181 A1	17-01-2019
		EP 3652329 A1	20-05-2020
		JP 2020527559 A	10-09-2020
		W0 2019014429 A1	17-01-2019

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

C 0 7 D 405/14 (2006.01)
A 6 1 K 31/519 (2006.01)

F I

C 0 7 D 405/14
A 6 1 K 31/519

テーマコード (参考)

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
 E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
 CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,K
 G,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,N
 I,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,
 TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

アメリカ合衆国 0 2 1 4 3 マサチューセッツ州サマービル、ハモンド・ストリート 1 7 ・ナンバー
 1

(72)発明者 バズビンダー, メリッサ メアリー

アメリカ合衆国 0 2 4 5 9 マサチューセッツ州ニュートン、ビーチャー・プレイス 7

(72)発明者 カンツ, ケビン ウェイン

アメリカ合衆国 0 1 8 0 1 マサチューセッツ州ウォバーン、ニュー・ビレッジ・ロード 8

(72)発明者 スウィンガー, カレン カライ

アメリカ合衆国 0 2 4 2 1 マサチューセッツ州レキシントン、チェイス・アベニュー 9

(72)発明者 ウィグル, ティモシー ジェイ エヌ

アメリカ合衆国 0 2 1 4 0 マサチューセッツ州ケンブリッジ、ケンブリッジパーク・ドライブ 3 5
 、スウィート 3 0 0

F ターム (参考)

4C063 AA05 BB08 CC31 CC62 CC78 DD03 DD10 DD31 EE01

4C076 AA95 CC05 CC27 CC41 FF68

4C086 AA01 AA02 AA03 BC46 GA02 GA07 GA10 GA14 GA16 MA01

MA04 NA13 NA14 ZB11 ZB26