

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-506922

(P2020-506922A)

(43) 公表日 令和2年3月5日 (2020. 3. 5)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 233/64 (2006.01)	C O 7 D 233/64 I O 3	4 C O 5 0
C O 7 D 401/04 (2006.01)	C O 7 D 401/04 C S P	4 C O 6 3
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	4 C O 6 5
A 6 1 K 31/513 (2006.01)	A 6 1 K 31/513	4 C O 7 6
C O 7 D 239/22 (2006.01)	C O 7 D 239/22	4 C O 8 4
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 553 頁) 最終頁に続く		

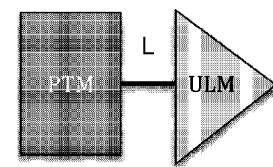
(21) 出願番号	特願2019-541254 (P2019-541254)	(71) 出願人	516307378
(86) (22) 出願日	平成30年1月31日 (2018. 1. 31)		アルビナス・オペレーションズ・インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	令和1年9月30日 (2019. 9. 30)		ARVINAS OPERATIONS, INC.
(86) 国際出願番号	PCT/US2018/016315		アメリカ合衆国 06511 コネチカ
(87) 国際公開番号	W02018/144649		ット州 ニュー ヘブーン サイエンス パーク 5
(87) 国際公開日	平成30年8月9日 (2018. 8. 9)	(74) 代理人	110001195
(31) 優先権主張番号	62/452, 972		特許業務法人深見特許事務所
(32) 優先日	平成29年1月31日 (2017. 1. 31)	(72) 発明者	クルー, アンドリュー・ピ
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		アメリカ合衆国、06437 コネチカ
			ット州、ギルフォード、ウィンターベリー・ロード、2
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 セレブロンリガンド、およびセレブロンリガンドを含有する二官能性化合物

(57) 【要約】

本明細書は、セレブロンE3リガーゼ結合化合物を含む二官能性化合物をはじめとするセレブロンE3リガーゼ結合化合物に関するものであり、当該化合物は、標的とされるユビキチン化の調節因子としての有用性が見いだされ、特に本開示に従う二官能性化合物によって分解される、および／または別手段により阻害される様々なポリペプチドおよび他のタンパク質の阻害剤としての有用性が見いだされる。特に本明細書は、E3ユビキチンリガーゼに結合するリガンドを一つの末端上に、および標的タンパク質に結合する部分を他方の末端上に含有し、それによって標的タンパク質がユビキチンリガーゼに近接して配置され、当該タンパク質の分解（および阻害）が生じる化合物を提供する。ほぼすべてのタイプの標的ポリペプチドの分解／阻害に合致する広範な薬理活性を呈する化合物を合成することができる。

FIG. 1A

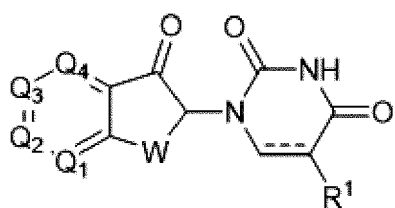


【特許請求の範囲】

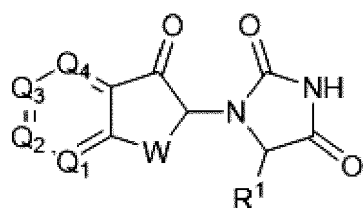
【請求項 1】

以下から選択される化学構造を有するセレブロンE3ユビキチンリガーゼ結合化合物であって：

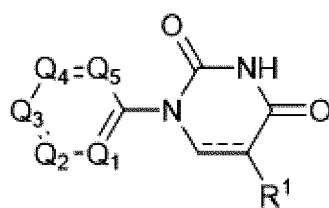
【化 1 - 1】



(a)

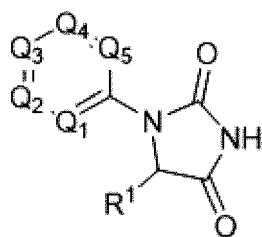


(b)

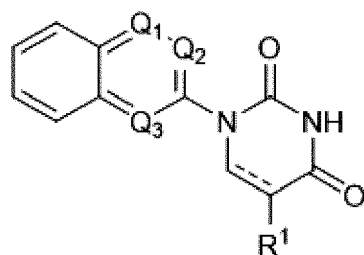


(c)

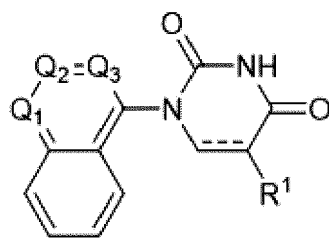
10



(d)

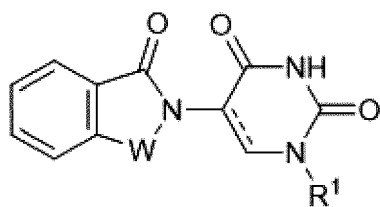


(e)

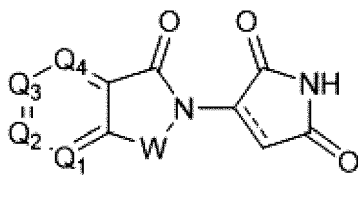


(f)

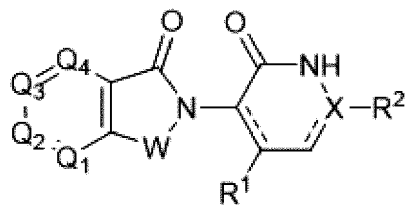
20



(g)

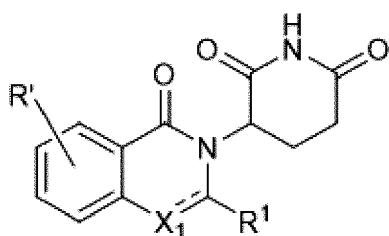


(h)

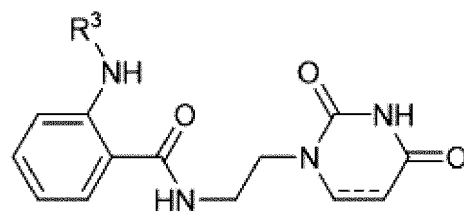


(i)

30



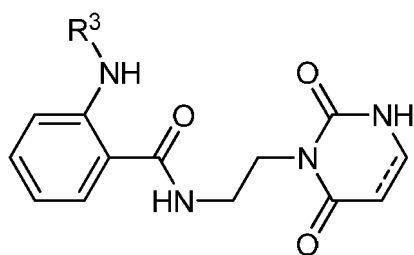
(j)



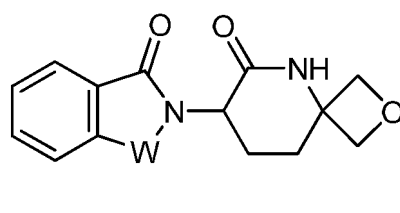
(k)

40

【化 1 - 2】

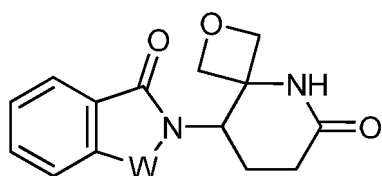


(l)

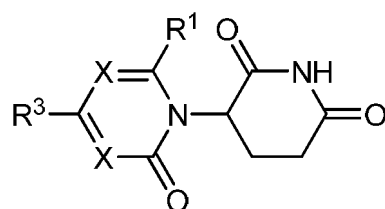


(m)

10

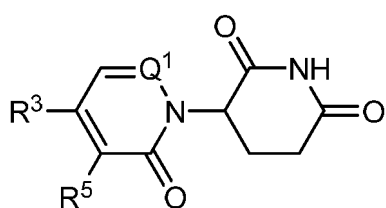


(n)

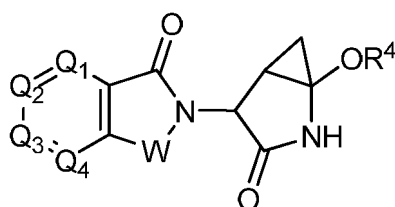


(o)

20

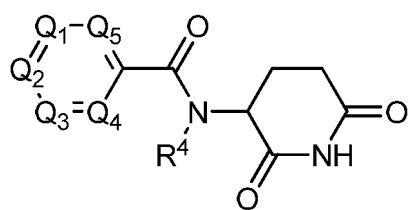


(p)

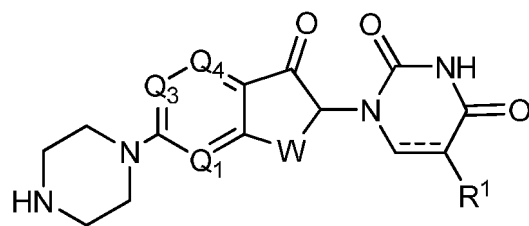


(q)

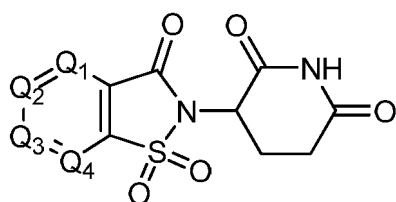
30



(r)



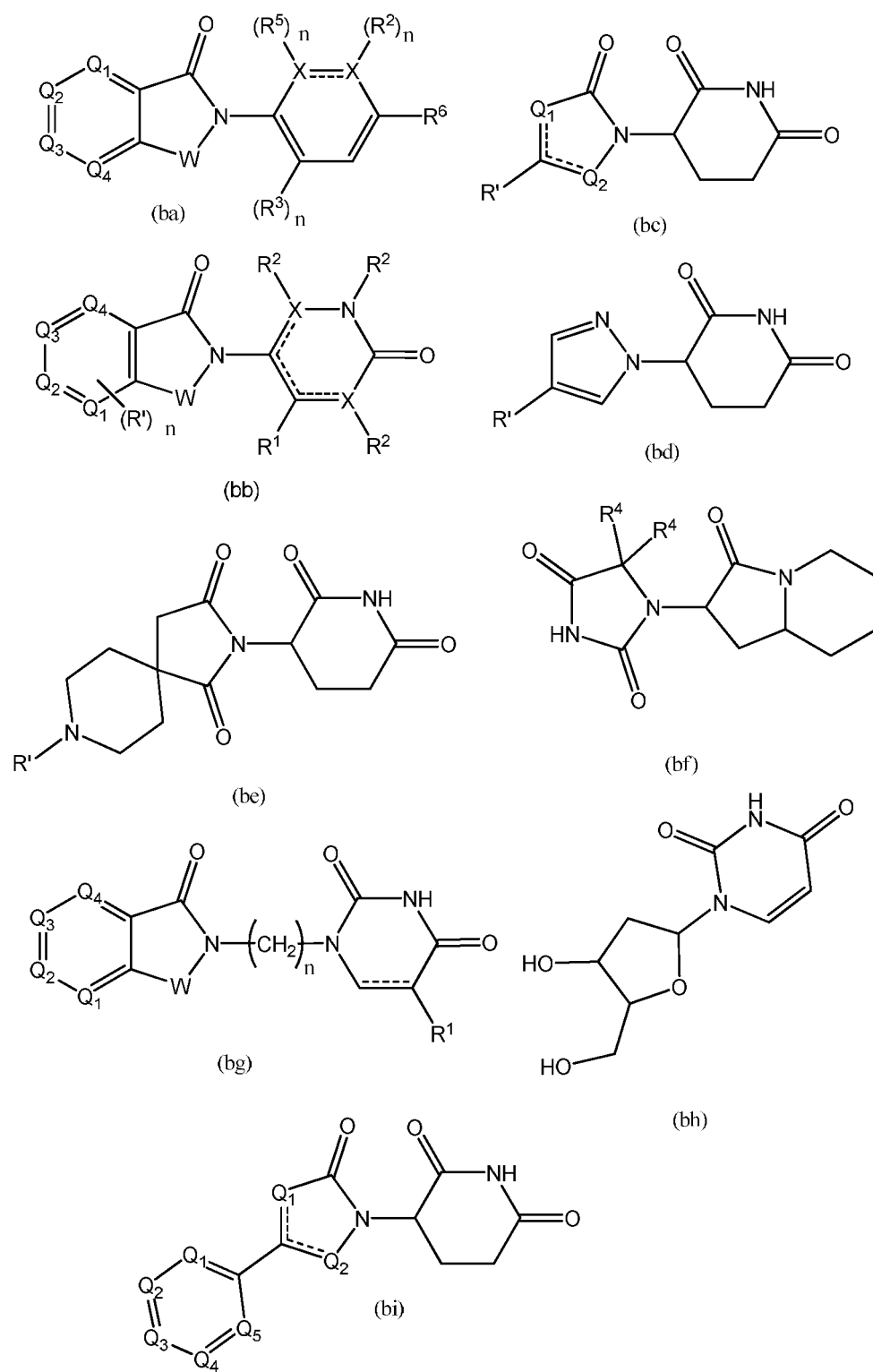
(s)



(t)

40

【化 1 - 3】



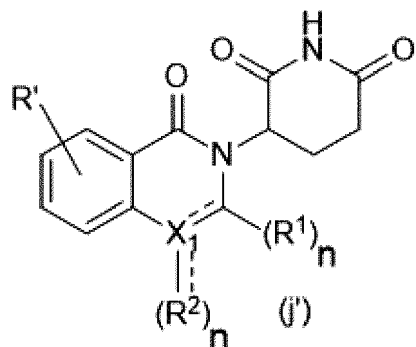
10

20

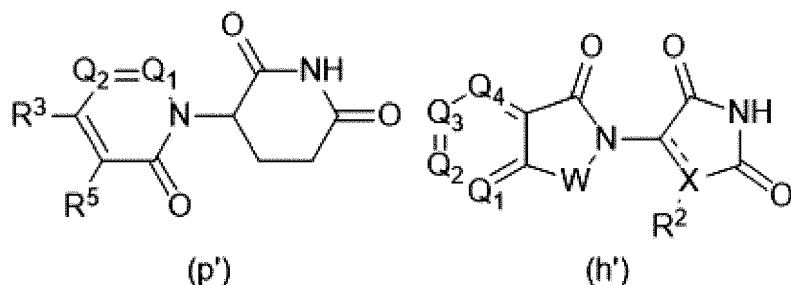
30

40

【化 1 - 4】



10



20

式中：

Wは独立して、CH₂、CHR、C=O、SO₂、NHおよびN-アルキルから選択され；

Q₁、Q₂、Q₃、Q₄、Q₅が各々独立して、R'、NまたはN-オキシドから独立して選択される基で置換される炭素CまたはNを表し；

R¹は、存在しない、H、OH、CN、C1-C3アルキル、C=Oから選択され；

R²は、存在しない、H、OH、CN、C1~C3アルキル、CHF₂、CF₃、CHO、C(=O)NH₂の群から選択され；

R³は、存在しない、H、アルキル（例えばC1-C6アルキルまたはC1-C3アルキル）、置換アルキル（例えば置換されたC1-C6アルキルまたはC1-C3アルキル）、アルコキシ（例えばC1-C6アルコキシルまたはC1-C3アルコキシル）、置換アルコキシ（例えば置換されたC1-C6アルコキシルまたはC1-C3アルコキシル）から選択され；

30

R⁴は、H、アルキル、置換アルキルから選択され；

R⁵およびR⁶は各々独立して、H、ハロゲン、C(=O)R'；CN、OH、CF₃であり；

Xは、C、CH、C=OまたはNであり；

X₁は、C=O、N、CHまたはCH₂であり；

R'は、H、ハロゲン、アミン、アルキル（例えばC1-C3アルキル）、置換アルキル（例えば置換されたC1-C3アルキル）、アルコキシ（例えば、C1-C3アルコキシル）、置換アルコキシ（例えば置換されたC1-C3アルコキシル）、NR²R³、C(=O)OR²、任意で置換されるフェニルから選択され；

nは、0~4であり；および

40

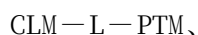
【化 2】

//

は、一重結合または二重結合である、前記セレブロンE3ユビキチンリガーゼ結合化合物。

【請求項 2】

以下の化学構造を有する二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、多形体もしくはプロドラッグであって：



式中：

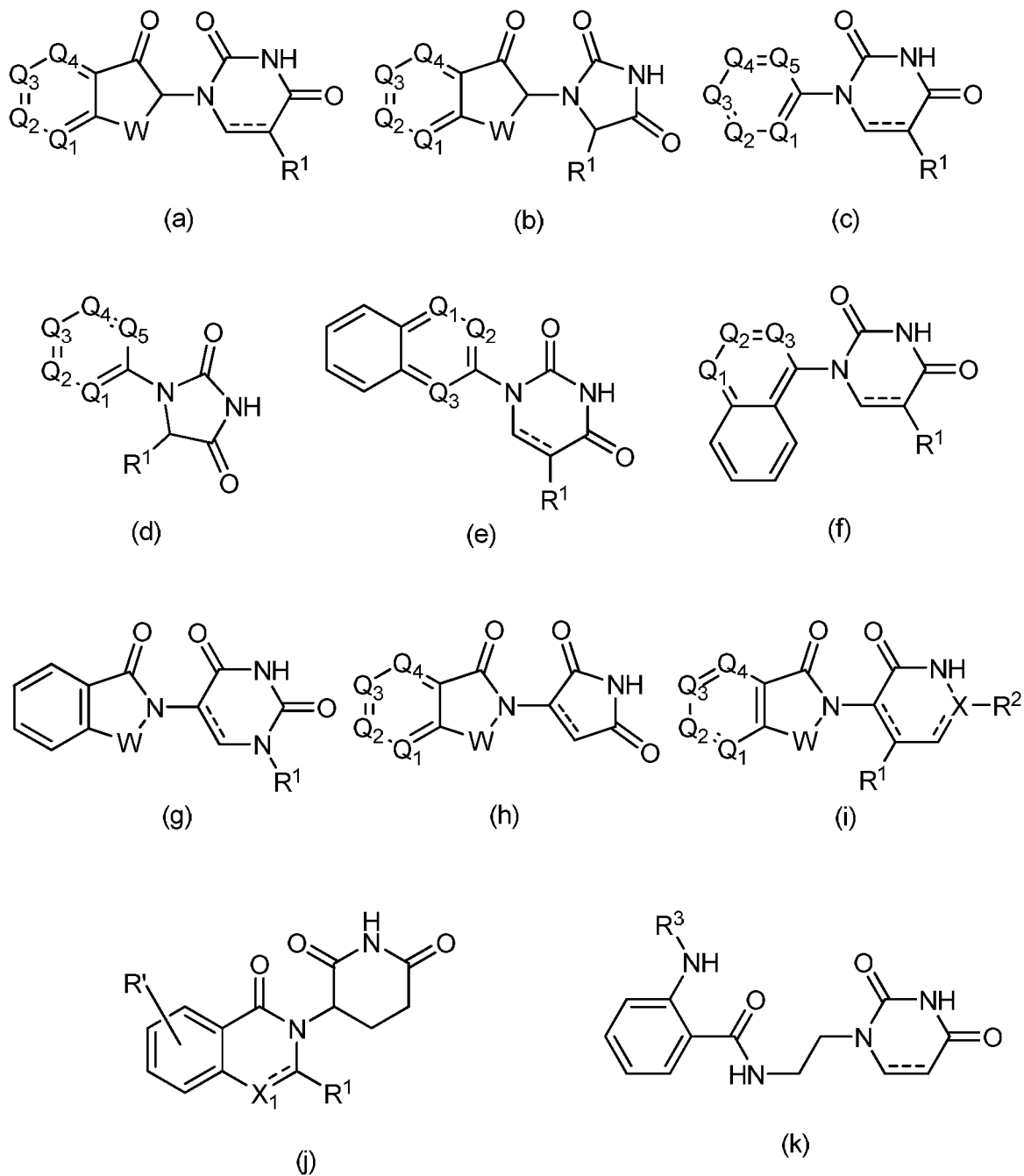
前記PTMは、タンパク質標的化部分を含む低分子であり；

前記Lは、前記CLMと前記PTMを共有結合させる結合または化学リンカー部分であり；

50

前記CLMは、セレブロンE3ユビキチンリガーゼに結合する、または標的とする低分子セレブロンE3ユビキチンリガーゼ結合部分であり、以下からなる群から選択される化学構造を有し：

【化 3 - 1】

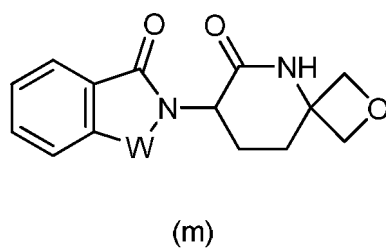
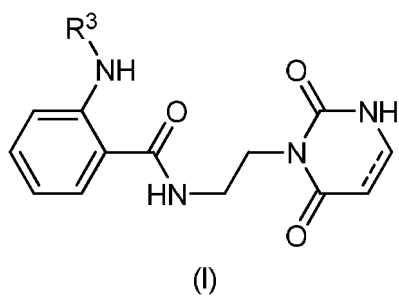


10

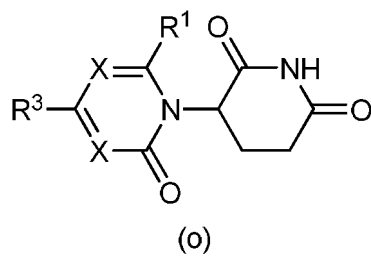
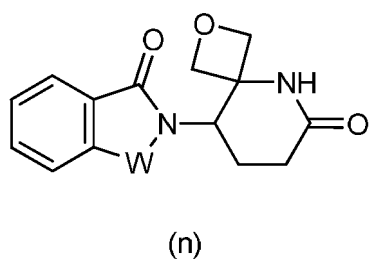
20

30

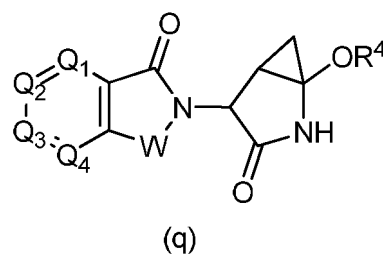
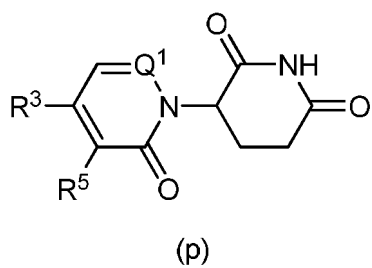
【化 3 - 2】



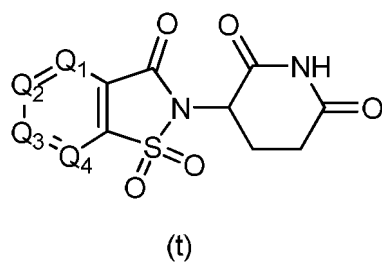
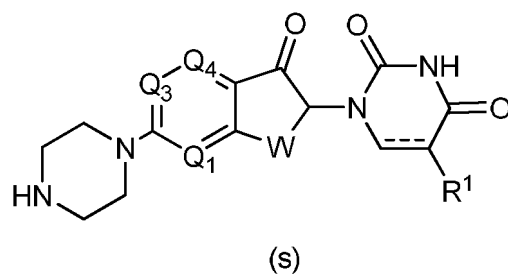
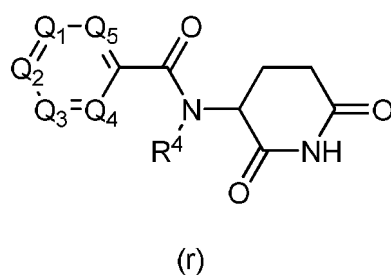
10



20

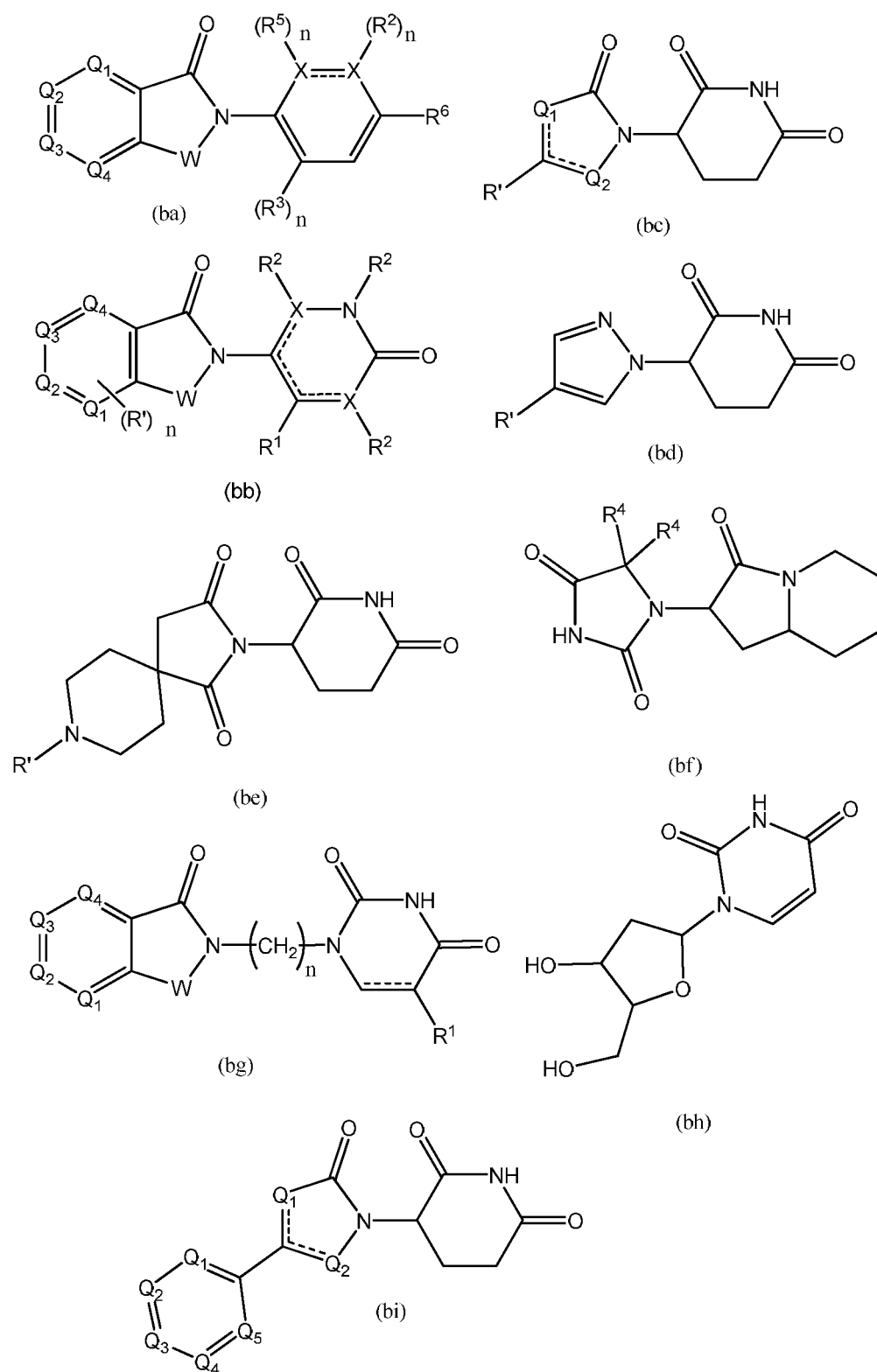


30



40

【化 3 - 3】



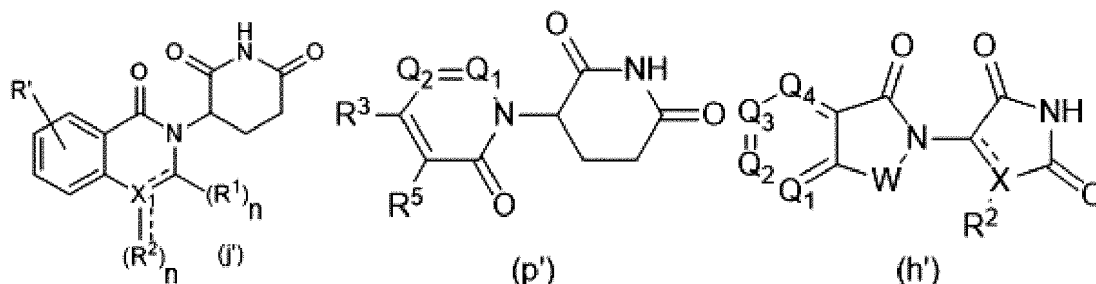
10

20

30

40

【化 3 - 4】



式中：

Wは独立して、CH₂、CHR、C=O、SO₂、NHおよびN-アルキルから選択され；

Q₁、Q₂、Q₃、Q₄、Q₅が各々独立して、R'、NまたはN-オキシドから独立して選択される基で置換される炭素CまたはNを表し；

R¹は、存在しない、H、OH、CN、C1-C3アルキル、C=Oから選択され；

R²は、存在しない、H、OH、CN、C1~3アルキル、CHF₂、CF₃、CHO、C(=O)NH₂の群から選択され；

R³は、存在しない、H、アルキル（例えばC1-C6アルキルまたはC1-C3アルキル）、置換アルキル（例えば置換されたC1-C6アルキルまたはC1-C3アルキル）、アルコキシ（例えばC1-C6アルコキシルまたはC1-C3アルコキシル）、置換アルコキシ（例えば置換されたC1-C6アルコキシルまたはC1-C3アルコキシル）から選択され；

R⁴は、H、アルキル、置換アルキルから選択され；

R⁵およびR⁶は各々独立して、H、ハロゲン、C(=O)R'；CN、OH、CF₃であり；

Xは、C、CH、C=OまたはNであり；

X₁は、C=O、N、CHまたはCH₂であり；

R'は、H、ハロゲン、アミン、アルキル（例えばC1-C3アルキル）、置換アルキル（例えば置換されたC1-C3アルキル）、アルコキシ（例えば、C1-C3アルコキシル）、置換アルコキシ（例えば置換されたC1-C3アルコキシル）、NR²R³、C(=O)OR²、任意で置換されるフェニルから選択され；

nは、0~4であり；および

【化 4】



は、一重結合または二重結合である、前記二官能性化合物。

【請求項 3】

前記CLMが、W、X、R¹、R²、R³、R⁴、R'、Q₁、Q₂、Q₃、Q₄、およびQ₅を介して、前記PTM、前記化学リンカー基（L）またはその組み合わせに結合される、請求項2に記載の二官能性化合物。

【請求項 4】

前記PTMが、Brd4、タウタンパク質、エストロゲン受容体（ER）、またはアンドロゲン受容体（AR）に結合する部分である、請求項2または3に記載の二官能性化合物。

【請求項 5】

前記化合物が、リンカー基を介して連結される第二のE3ユビキチンリガーゼ結合部分をさらに含む、請求項2~4のいずれか1項に記載の二官能性化合物。

【請求項 6】

前記第二のE3ユビキチンリガーゼ結合部分は、フォンヒッペル-リンドウ（VLM）、セレブロン（CLM）、mouse double-minute homolog2（MLM）、およびアポトーシス阻害因子（ILM）から成る群から選択されるE3ユビキチンリガーゼに結合するか、または標的とする、請求項5に記載の二官能性化合物。

【請求項 7】

前記CLMが、以下からなる群から選択される化学構造により表され：

10

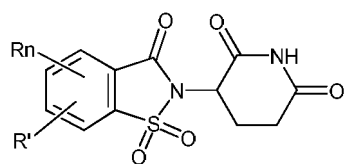
20

30

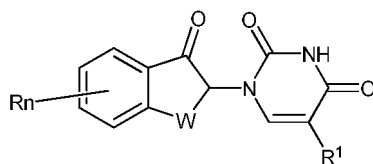
40

50

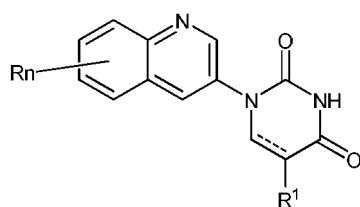
【化 5 - 1】



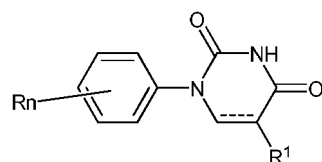
(v)



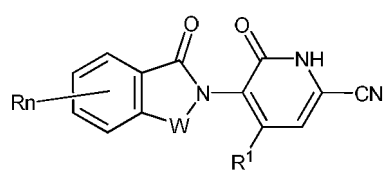
(w)



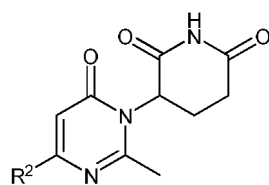
(x)



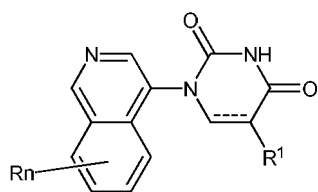
(y)



(z)



(aa)



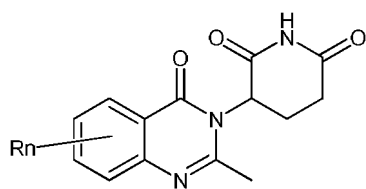
(ab)

10

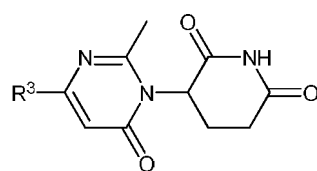
20

30

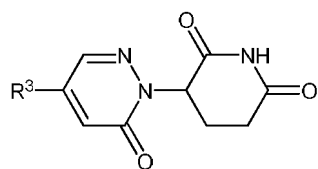
【化 5 - 2】



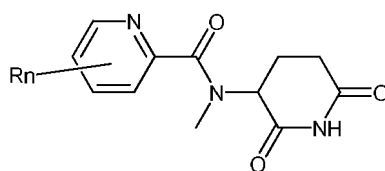
(ac)



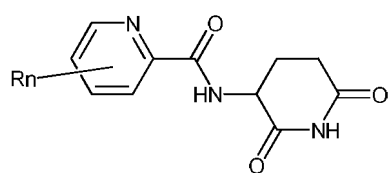
(ad)



(ae)



(af)

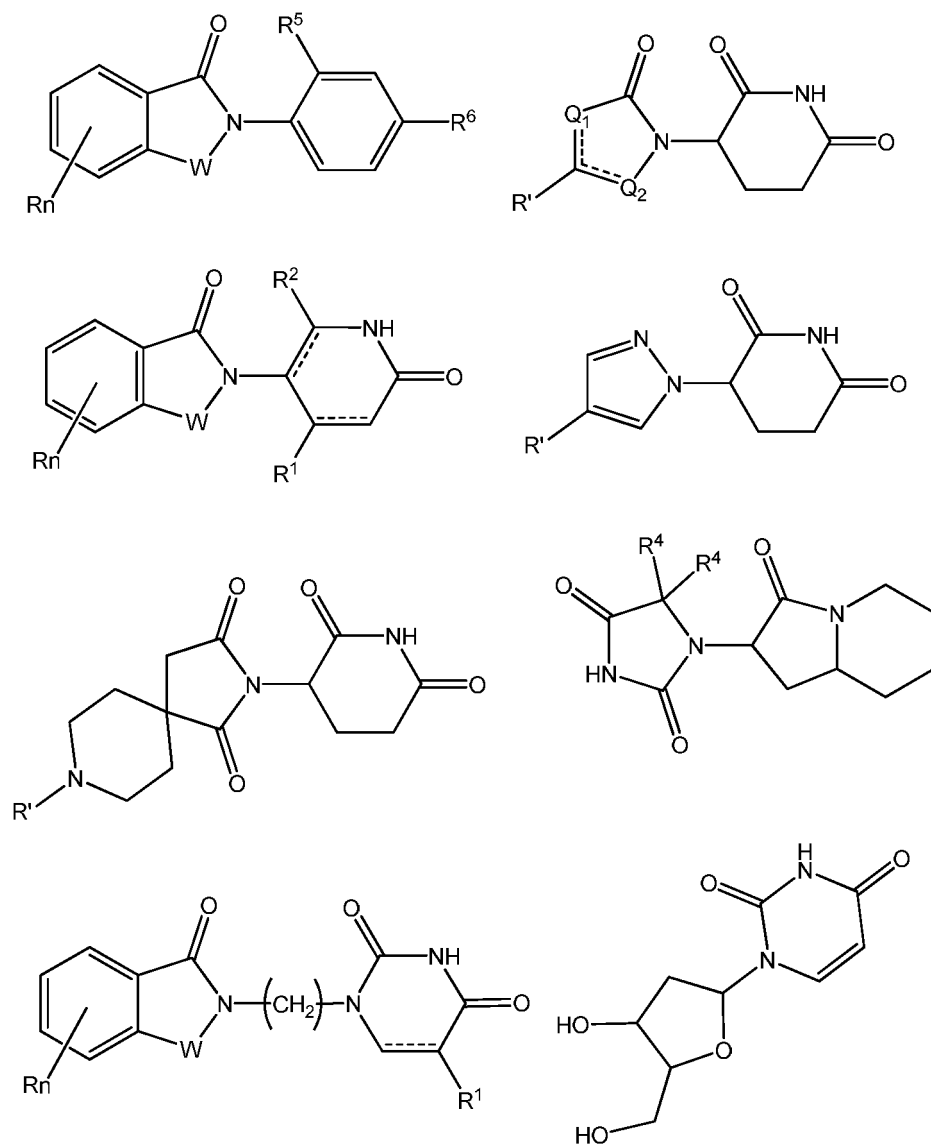


(ag)

10

20

【化 5 - 3】



10

20

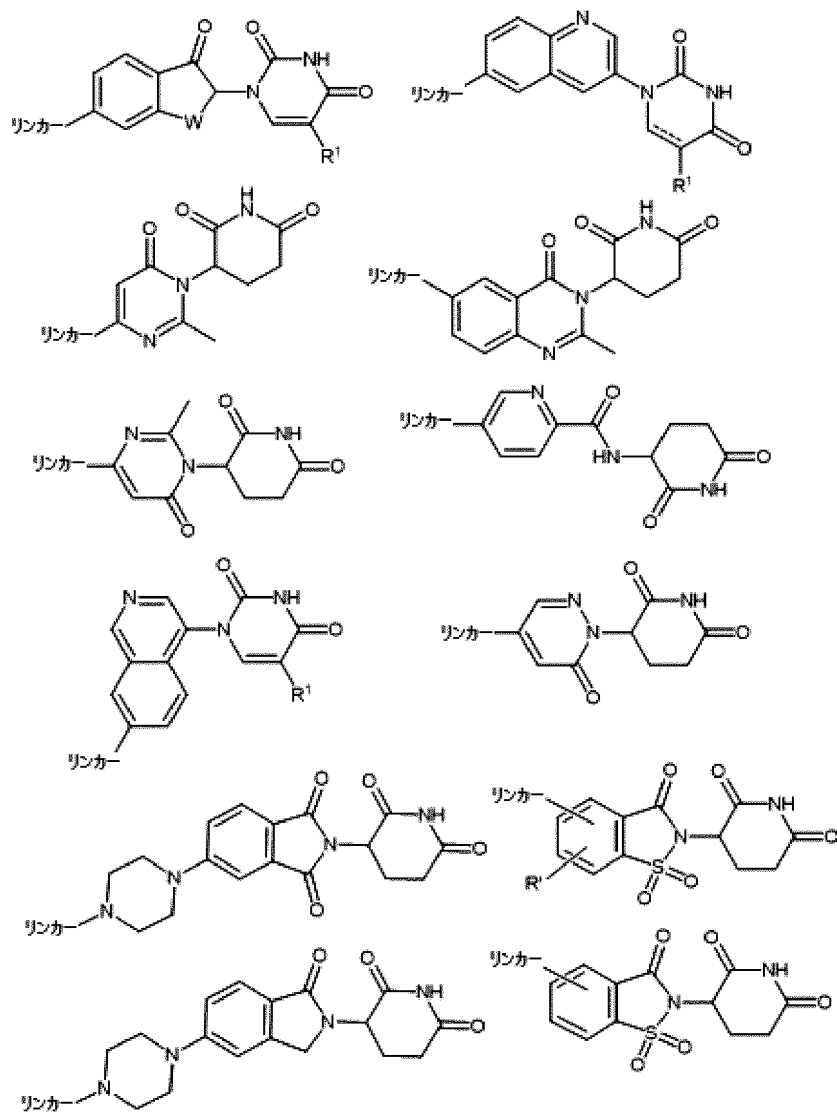
30

式中、Rnは、官能基または原子を含む、請求項2～6のいずれか一項に記載の二官能性化合物。

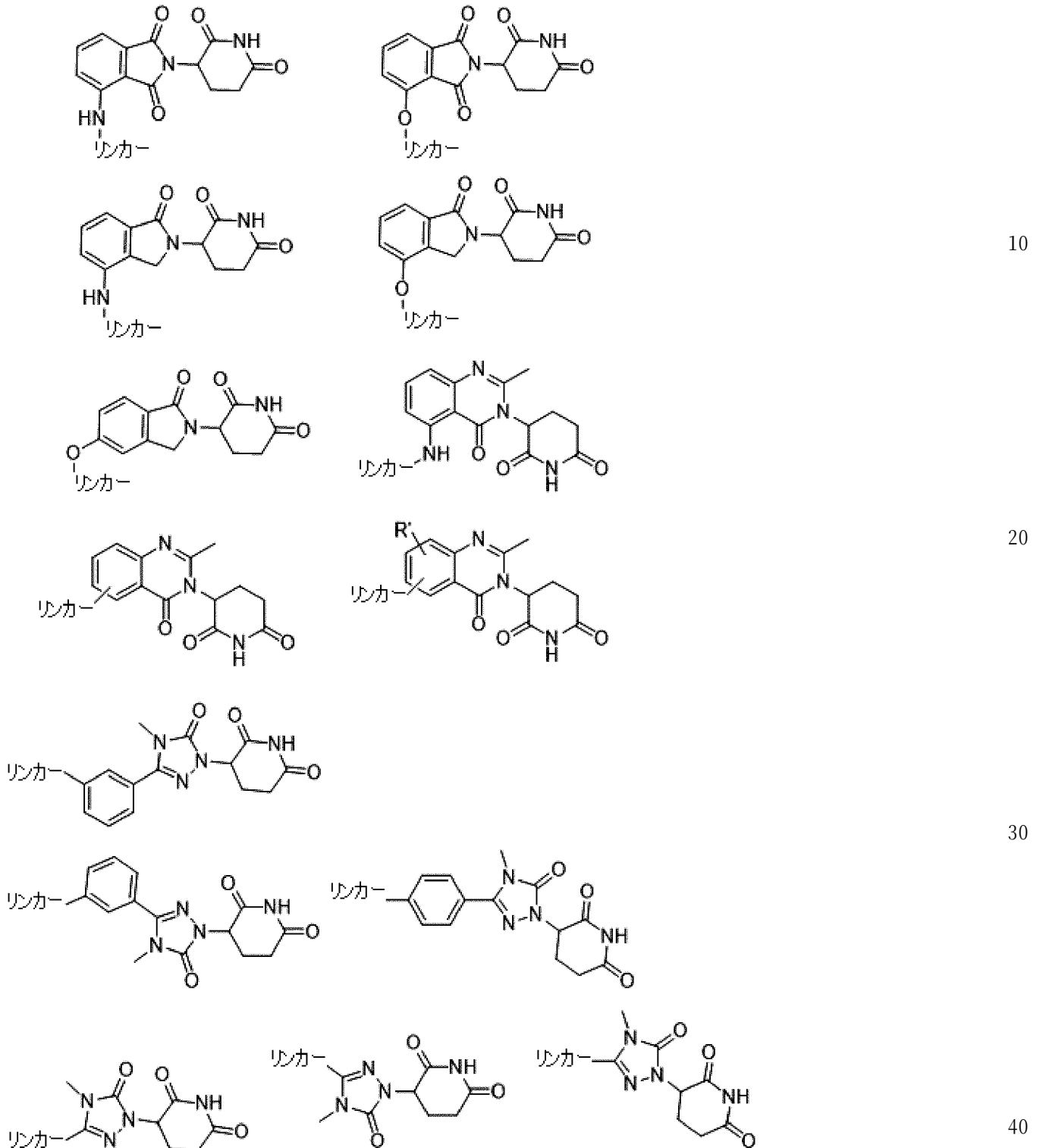
【請求項 8】

前記CLMが、以下から選択される化学構造により表される、請求項2～7のいずれか一項に記載の二官能性化合物：

【化 6 - 1】



【化 6 - 2】



【請求項 9】

前記リンカー (L) が、以下の式により表される化学構造単位を含み：



式中：

$(A^L)_q$ は、前記 CLM、前記 PTM、またはその組み合わせのうちの少なくとも一つに結合される基であり；

q は 1 以上の整数であり；

各 A^L は、結合、 $CR^{L1}R^{L2}$ 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^{L3} 、 SO_2NR^{L3} 、 $SONR^{L3}$ 、 $CONR^{L3}$ 、 $NR^{L3}CONR^{L4}$

、 $\text{NR}^{\text{L}3}\text{SO}_2\text{NR}^{\text{L}4}$ 、 CO 、 $\text{CR}^{\text{L}1}=\text{CR}^{\text{L}2}$ 、 $\text{C}\equiv\text{C}$ 、 $\text{SiR}^{\text{L}1}\text{R}^{\text{L}2}$ 、 $\text{P}(\text{O})\text{R}^{\text{L}1}$ 、 $\text{P}(\text{O})\text{OR}^{\text{L}1}$ 、 $\text{NR}^{\text{L}3}\text{C}(\text{=NCN})\text{NR}^{\text{L}4}$ 、 $\text{NR}^{\text{L}3}\text{C}(\text{=NCN})$ 、 $\text{NR}^{\text{L}3}\text{C}(\text{=CNO}_2)\text{NR}^{\text{L}4}$ 、0～6個の $\text{R}_{\text{L}1}$ 基および／または $\text{R}^{\text{L}2}$ 基で任意で置換される C^{3-11} シクロアルキル、0～6個の $\text{R}_{\text{L}1}$ 基および／または $\text{R}^{\text{L}2}$ 基で任意で置換される C^{3-11} ヘテロシクリル、0～6個の $\text{R}^{\text{L}1}$ 基および／または $\text{R}^{\text{L}2}$ 基で任意で置換されるアリール、0～6個の $\text{R}^{\text{L}1}$ 基および／または $\text{R}^{\text{L}2}$ 基で任意で置換されるヘテロアリールから成る群から独立して選択され、ここで $\text{R}^{\text{L}1}$ または $\text{R}^{\text{L}2}$ はそれぞれ独立して他の基に任意で結合されて、0～4個の $\text{R}^{\text{L}5}$ 基で任意で置換されるシクロアルキル部分および／またはヘテロシクリル部分を形成し；かつ

$\text{R}^{\text{L}1}$ 、 $\text{R}^{\text{L}2}$ 、 $\text{R}^{\text{L}3}$ 、 $\text{R}^{\text{L}4}$ および $\text{R}^{\text{L}5}$ がそれぞれ独立して、H、ハロ、 C_{1-8} アルキル、 OC_{1-8} アルキル、 SC_{1-8} アルキル、 NHC_{1-8} アルキル、 $\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{アルキル})_2$ 、 C_{3-11} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 C_{3-11} ヘテロシクリル、 OC_{1-8} シクロアルキル、 SC_{1-8} シクロアルキル、 NHC_{1-8} シクロアルキル、 $\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{シクロアルキル})_2$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{シクロアルキル})(\text{C}_{1-8}\text{アルキル})$ 、 OH 、 NH_2 、 SH 、 $\text{SO}_2\text{C}_{1-8}$ アルキル、 $\text{P}(\text{O})(\text{OC}_{1-8}\text{アルキル})(\text{C}_{1-8}\text{アルキル})$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OC}_{1-8}\text{アルキル})_2$ 、 $\text{CC}-\text{C}_{1-8}$ アルキル、 CCH 、 $\text{CH}=\text{CH}(\text{C}_{1-8}\text{アルキル})$ 、 $\text{C}(\text{C}_{1-8}\text{アルキル})=\text{CH}(\text{C}_{1-8}\text{アルキル})$ 、 $\text{C}(\text{C}_{1-8}\text{アルキル})=\text{C}(\text{C}_{1-8}\text{アルキル})_2$ 、 $\text{Si}(\text{OH})_3$ 、 $\text{Si}(\text{C}_{1-8}\text{アルキル})_3$ 、 $\text{Si}(\text{OH})(\text{C}_{1-8}\text{アルキル})_2$ 、 COC_{1-8} アルキル、 CO_2H 、ハロゲン、 CN 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 NO_2 、 SF_5 、 $\text{SO}_2\text{NHC}_{1-8}$ アルキル、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{アルキル})_2$ 、 SONHC_{1-8} アルキル、 $\text{SON}(\text{C}_{1-8}\text{アルキル})_2$ 、 CONHC_{1-8} アルキル、 $\text{CON}(\text{C}_{1-8}\text{アルキル})_2$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{アルキル})\text{CONH}(\text{C}_{1-8}\text{アルキル})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{アルキル})\text{CON}(\text{C}_{1-8}\text{アルキル})_2$ 、 $\text{NHCONH}(\text{C}_{1-8}\text{アルキル})$ 、 $\text{NHCON}(\text{C}_{1-8}\text{アルキル})_2$ 、 NHCONH_2 、 $\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{アルキル})\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_{1-8}\text{アルキル})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{アルキル})\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{アルキル})_2$ 、 $\text{NH SO}_2\text{NH}(\text{C}_{1-8}\text{アルキル})$ 、 $\text{NH SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{アルキル})_2$ 、 $\text{NH SO}_2\text{NH}_2$ である、請求項2～8のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項10】

Lが、以下からなる群から選択され：

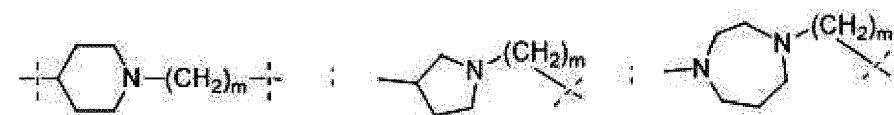
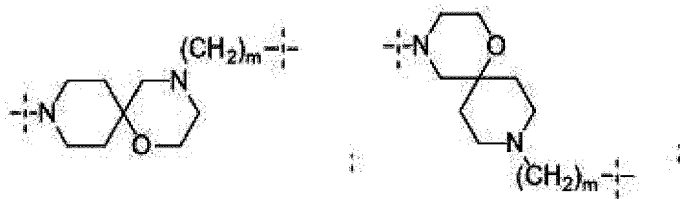
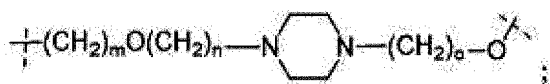
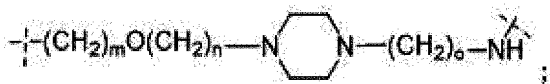
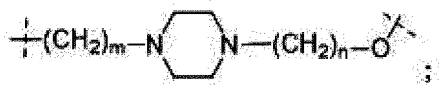
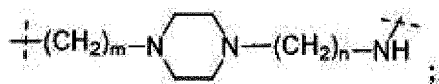
- $\text{N}(\text{R})-(\text{CH}_2)_m-\text{O}(\text{CH}_2)_n-\text{O}(\text{CH}_2)_o-\text{O}(\text{CH}_2)_p-\text{O}(\text{CH}_2)_q-\text{O}(\text{CH}_2)_r-\text{OCH}_2-$ 、
 - $\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{O}(\text{CH}_2)_n-\text{O}(\text{CH}_2)_o-\text{O}(\text{CH}_2)_p-\text{O}(\text{CH}_2)_q-\text{O}(\text{CH}_2)_r-\text{OCH}_2-$ 、
 - $\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{O}(\text{CH}_2)_n-\text{O}(\text{CH}_2)_o-\text{O}(\text{CH}_2)_p-\text{O}(\text{CH}_2)_q-\text{O}(\text{CH}_2)_r-\text{O}-$ ；
 - $\text{N}(\text{R})-(\text{CH}_2)_m-\text{O}(\text{CH}_2)_n-\text{O}(\text{CH}_2)_o-\text{O}(\text{CH}_2)_p-\text{O}(\text{CH}_2)_q-\text{O}(\text{CH}_2)_r-\text{O}-$ ；
 - $(\text{CH}_2)_m-\text{O}(\text{CH}_2)_n-\text{O}(\text{CH}_2)_o-\text{O}(\text{CH}_2)_p-\text{O}(\text{CH}_2)_q-\text{O}(\text{CH}_2)_r-\text{O}-$ ；
 - $(\text{CH}_2)_m-\text{O}(\text{CH}_2)_n-\text{O}(\text{CH}_2)_o-\text{O}(\text{CH}_2)_p-\text{O}(\text{CH}_2)_q-\text{O}(\text{CH}_2)_r-\text{OCH}_2-$ ；

10

20

30

【化 7 - 1】

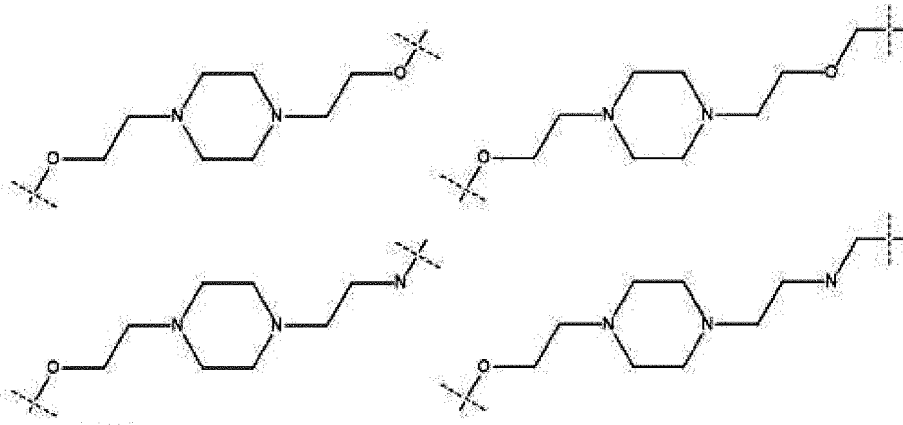


10

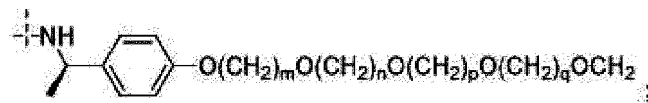
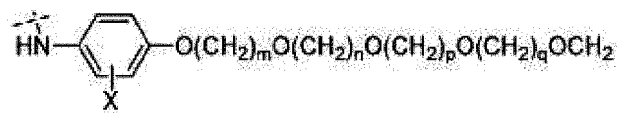
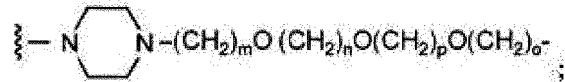
20

30

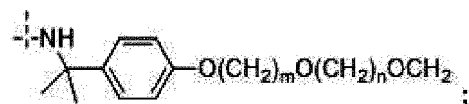
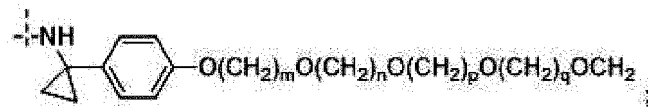
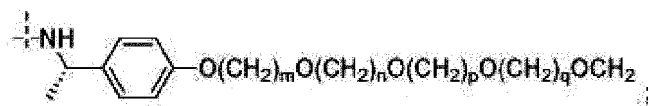
【化 7 - 2】



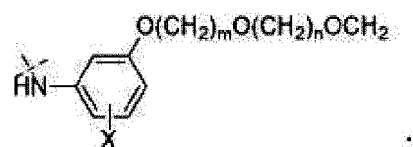
10



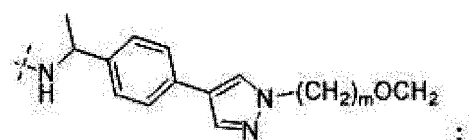
20



30



および



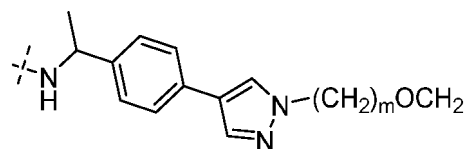
40

式中、

前記リンカーのm、n、o、p、q、およびrは独立して、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20であり；
 数がゼロの場合、N-O結合またはO-O結合は存在せず、
 前記リンカーのRは、H、メチルおよびエチルであり；
 前記リンカーのXは、HおよびFであり、

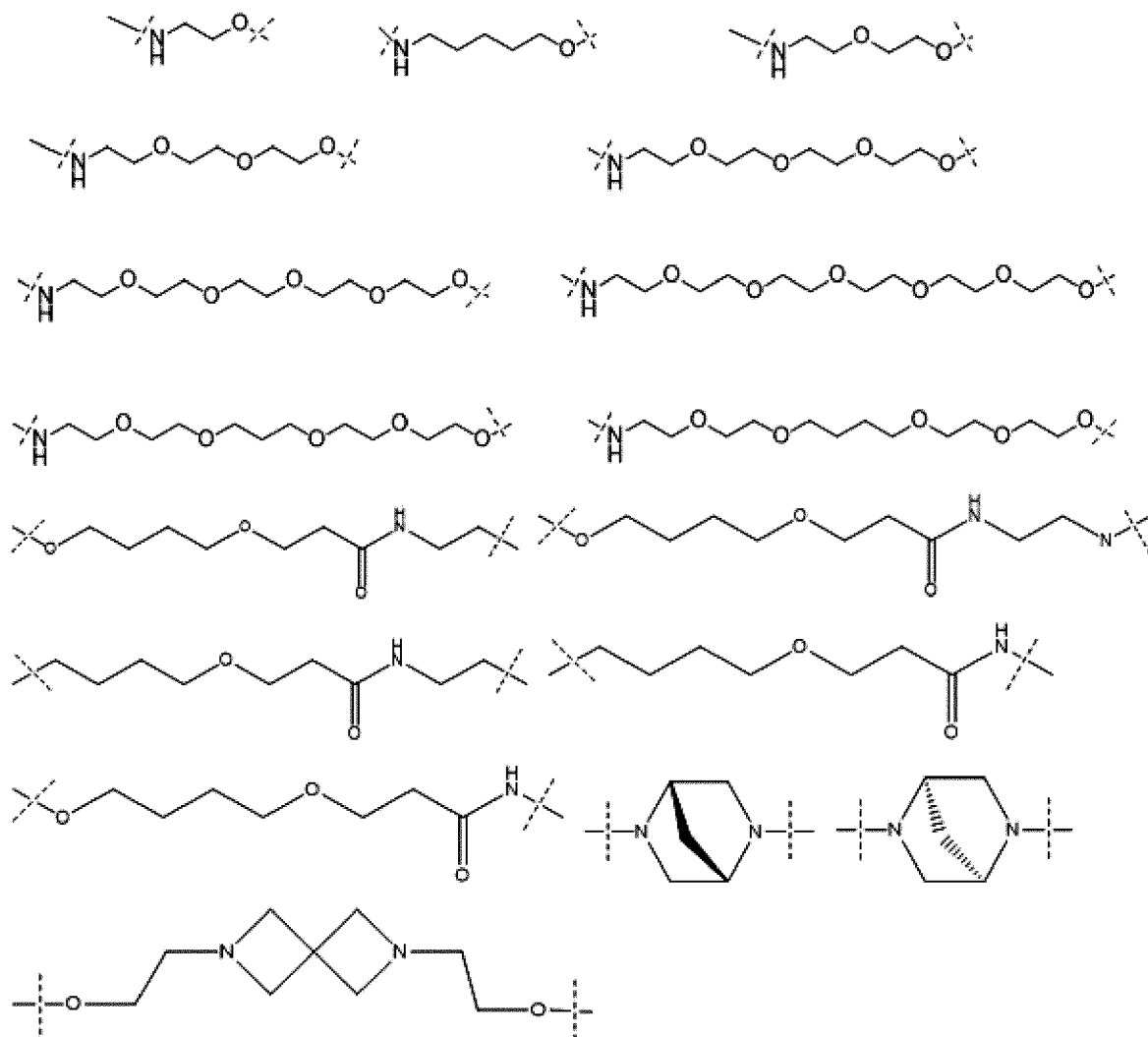
50

【化 8】



式中、前記リンカーのmは、2、3、4、5であり得、

【化 9 - 1】



10

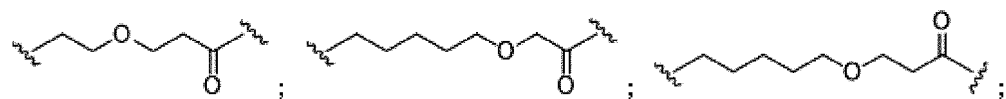
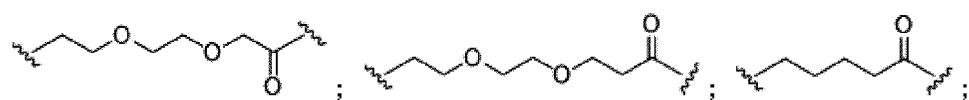
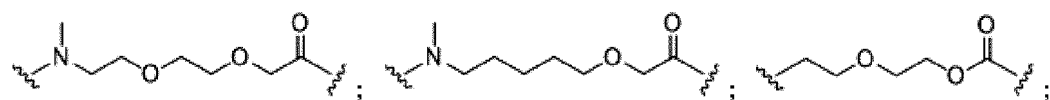
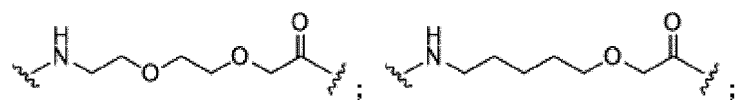
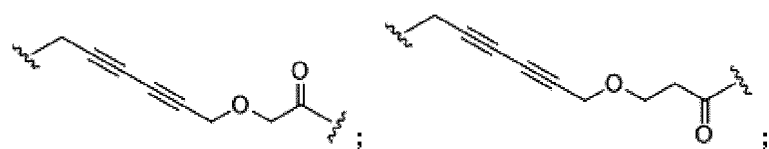
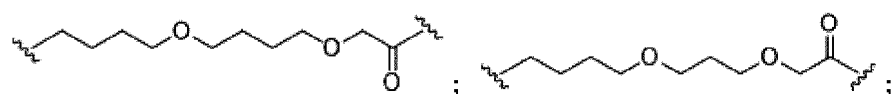
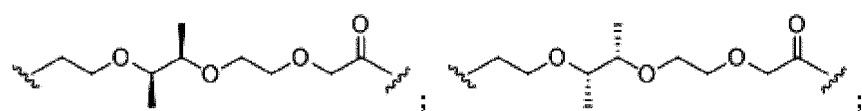
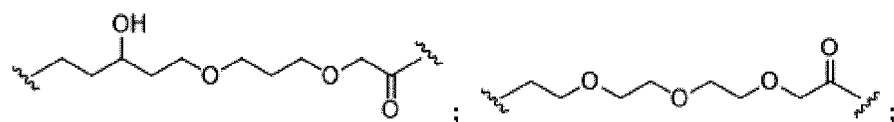
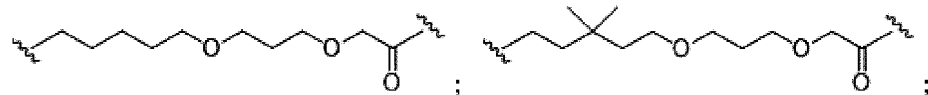
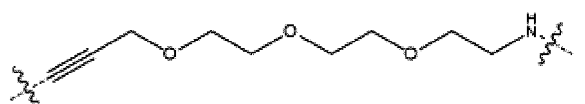
20

30

Chemical structures of 30 polyether polyamides, numbered 1 to 30, showing various repeating units with different side chains and functional groups.

40

【化 9 - 3】



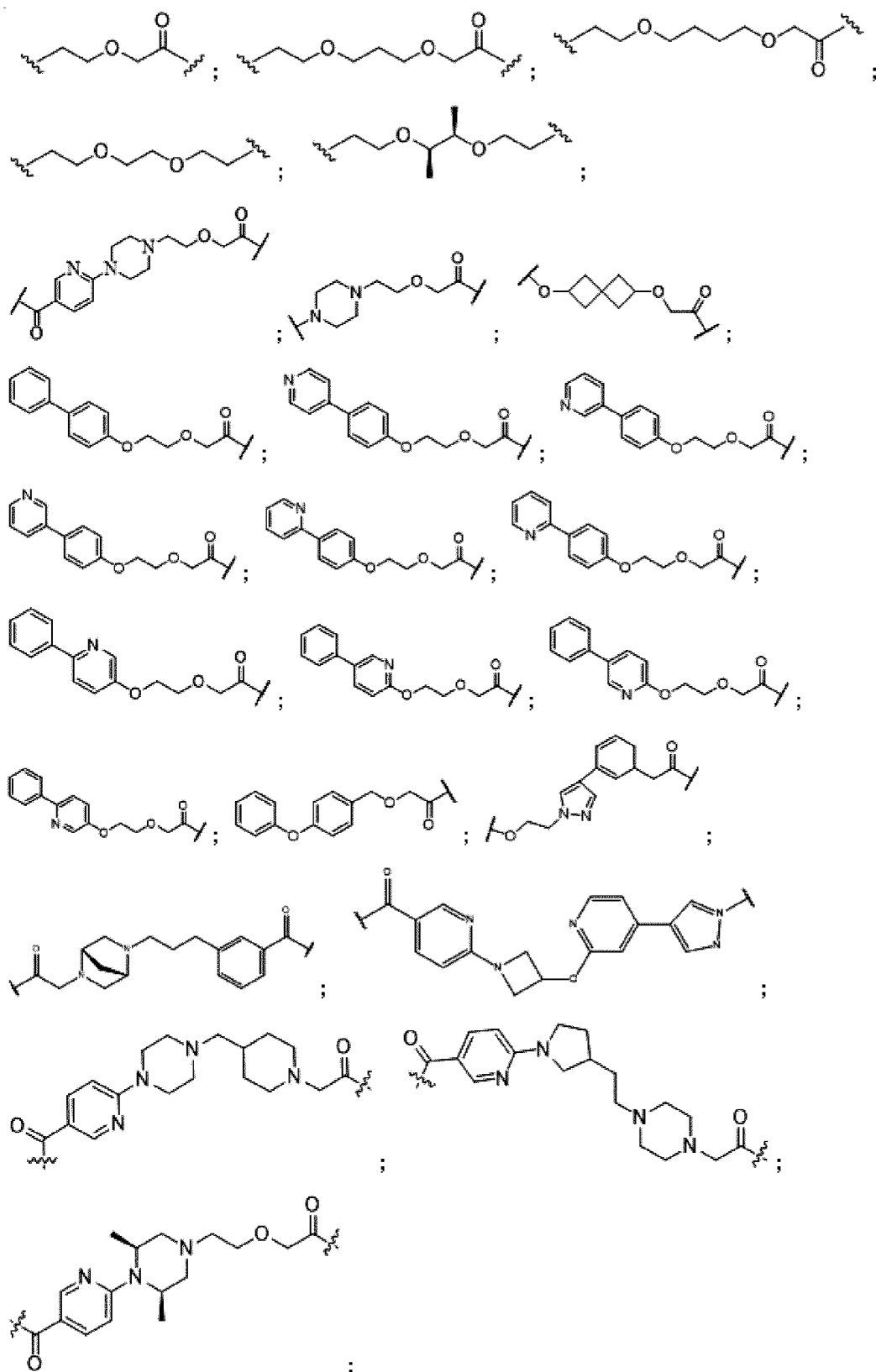
10

20

30

40

【化 9 - 4】



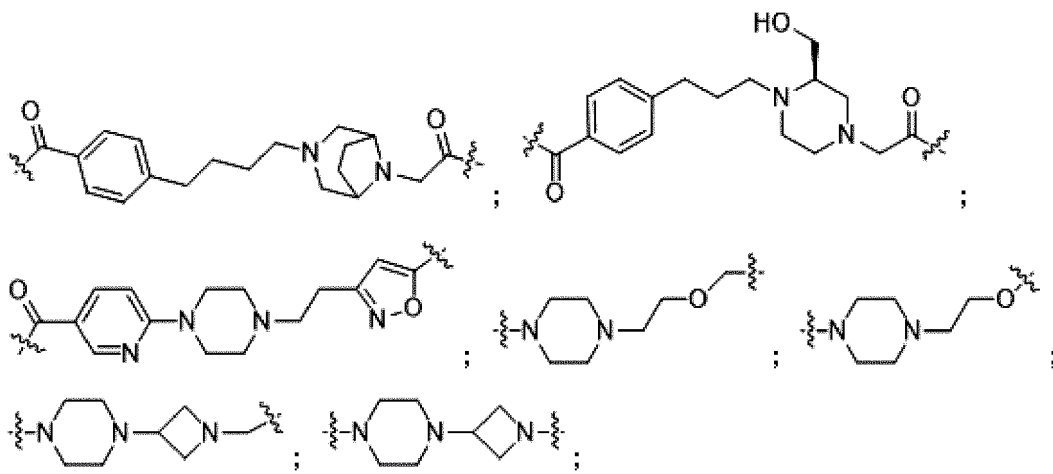
10

20

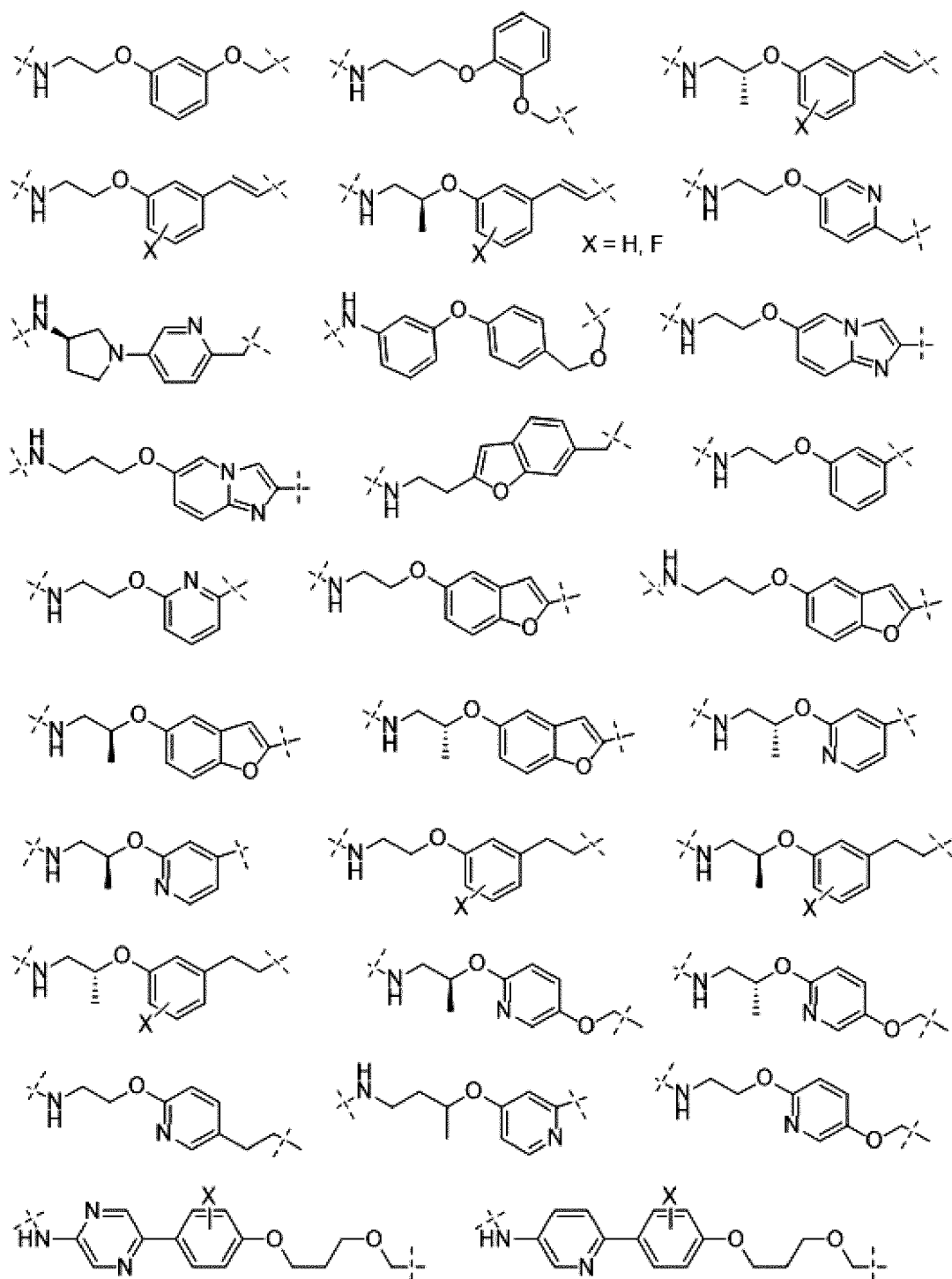
30

40

【化 9 - 5】



【化 9 - 6】

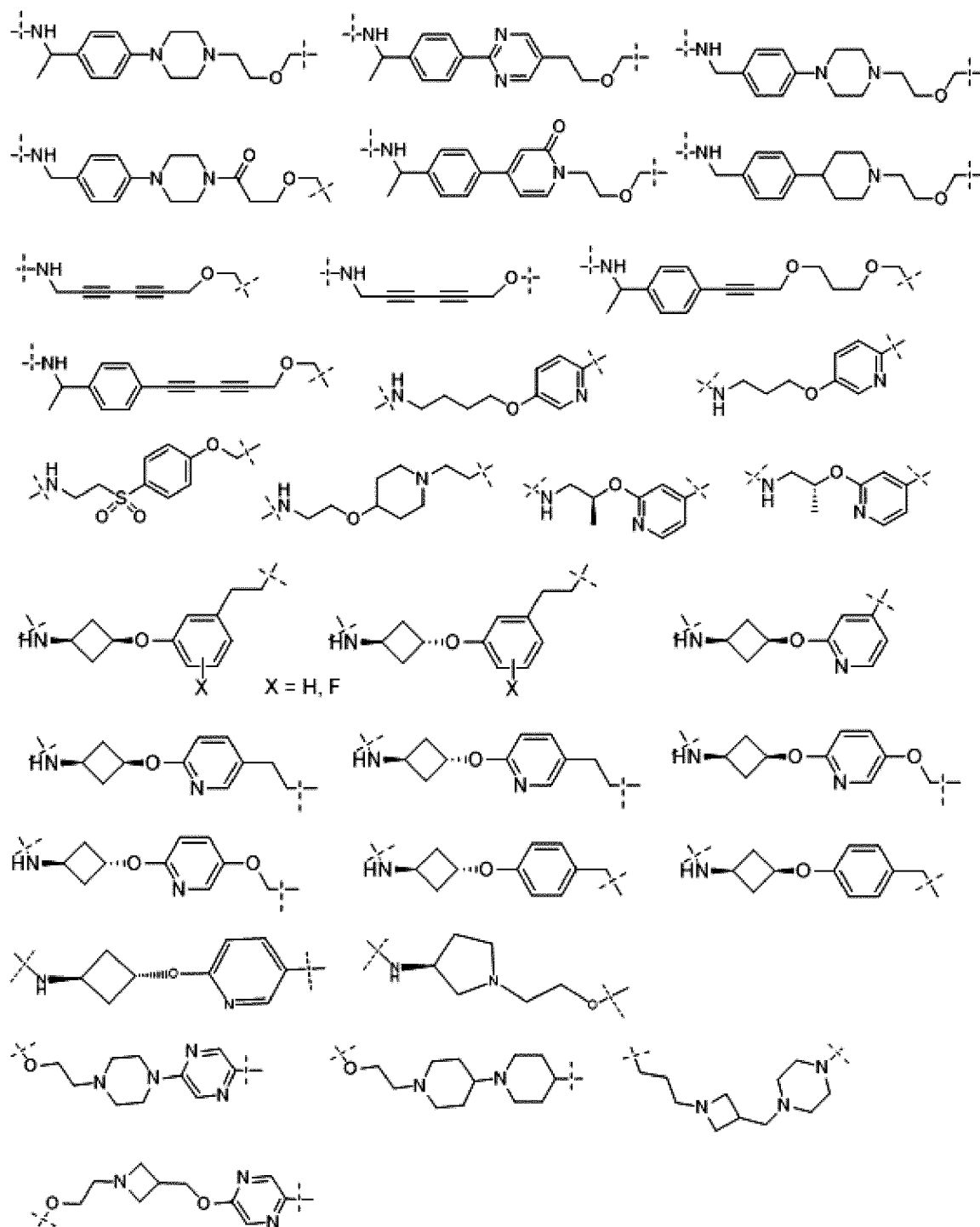


10

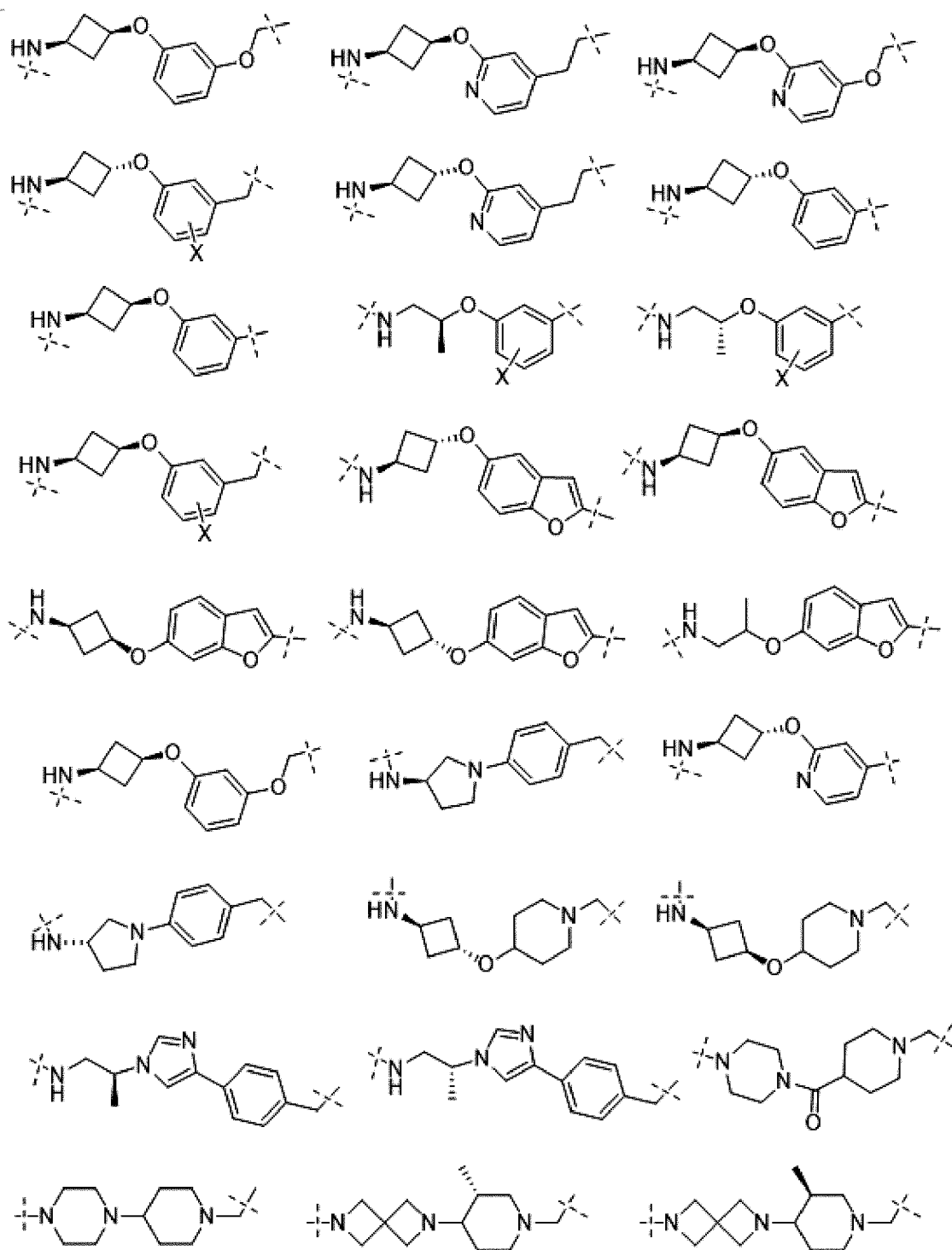
20

30

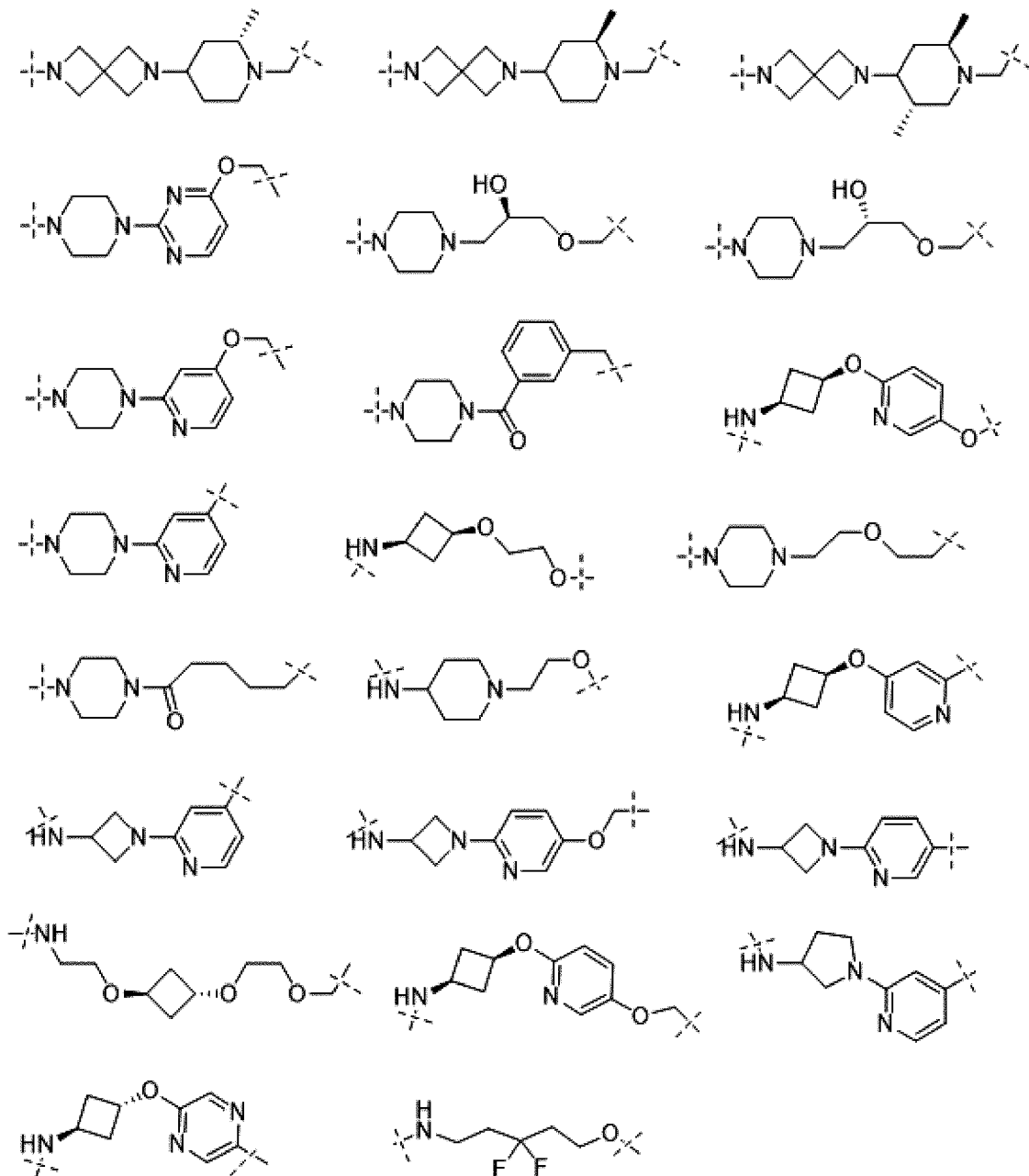
【化 9 - 7】



【化 9 - 8】



【化 9 - 9】



式中、前記リンカーのnおよびmは独立して、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20であり得る、請求項2～9のいずれか1項に記載の二官能性化合物。

【請求項 1 1】

Lが、以下からなる群から選択され：

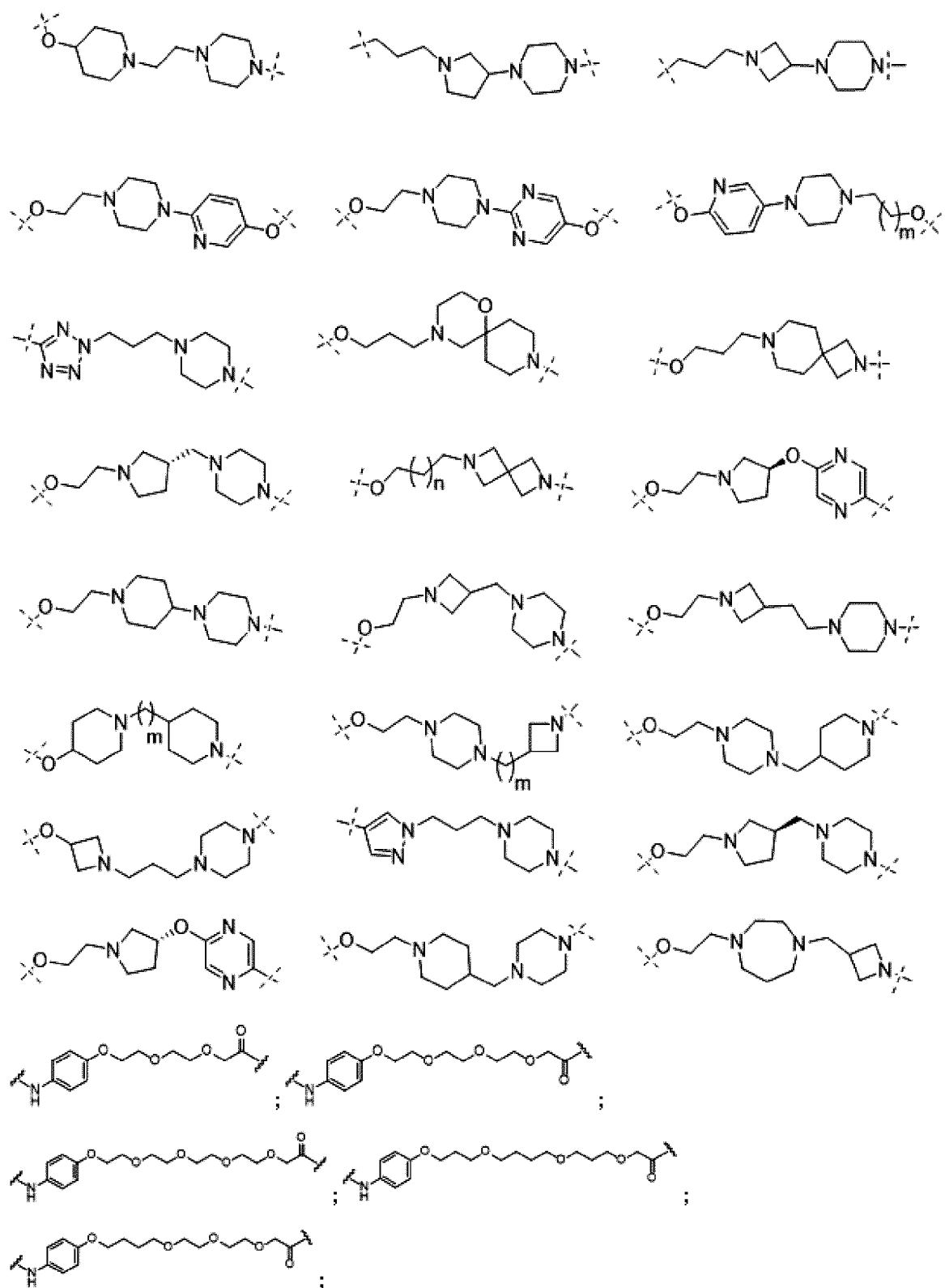
10

20

30

40

【化 10 - 1】



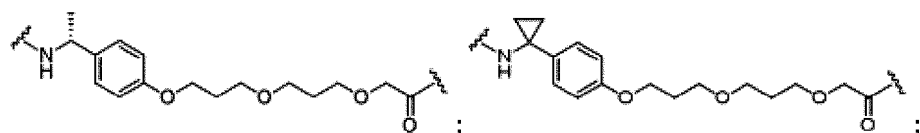
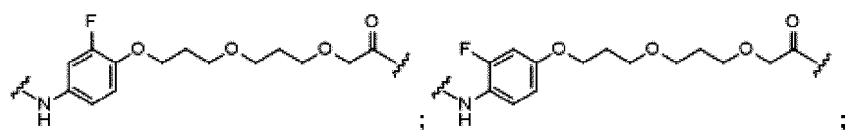
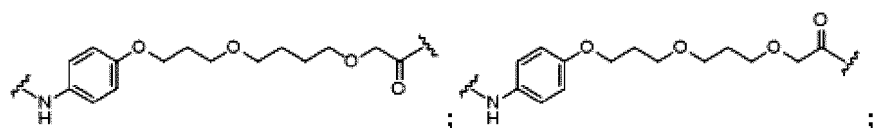
10

20

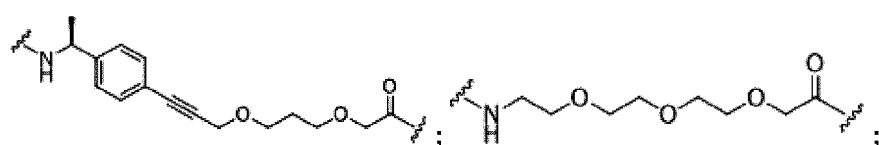
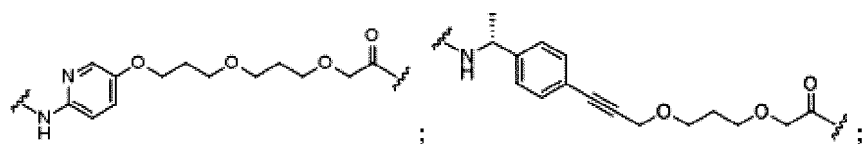
30

40

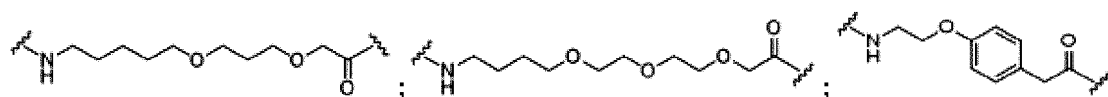
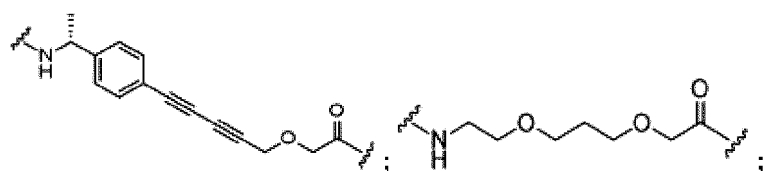
【化 10 - 2】



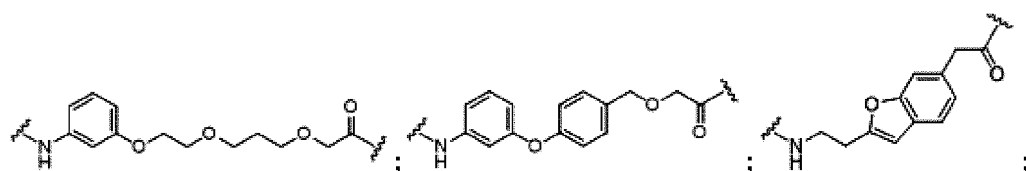
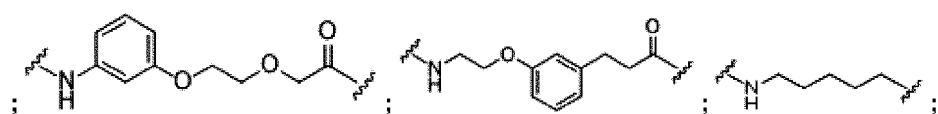
10



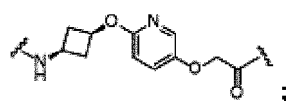
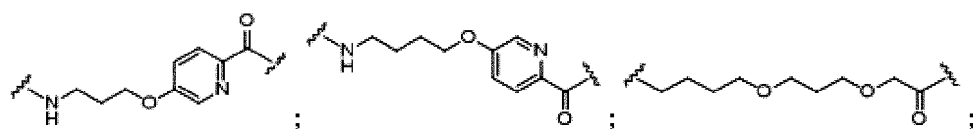
20



30



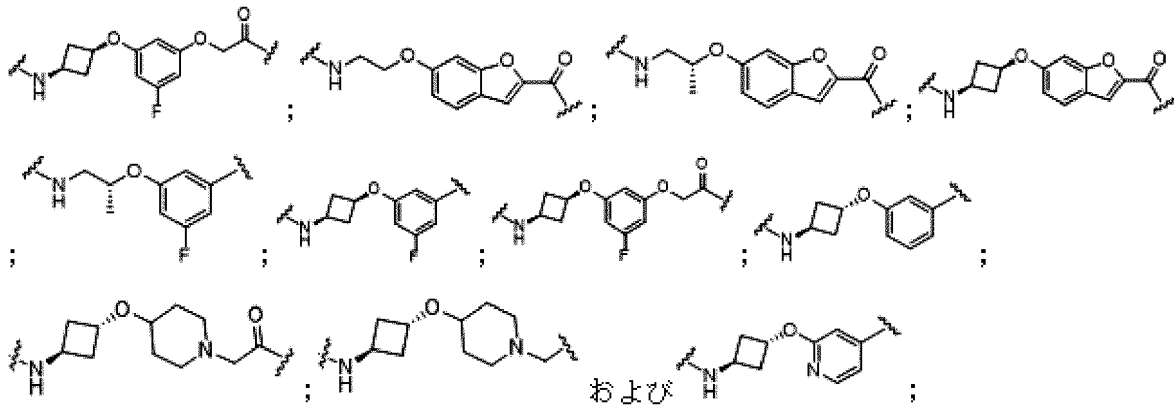
40



10



【化 10 - 4】



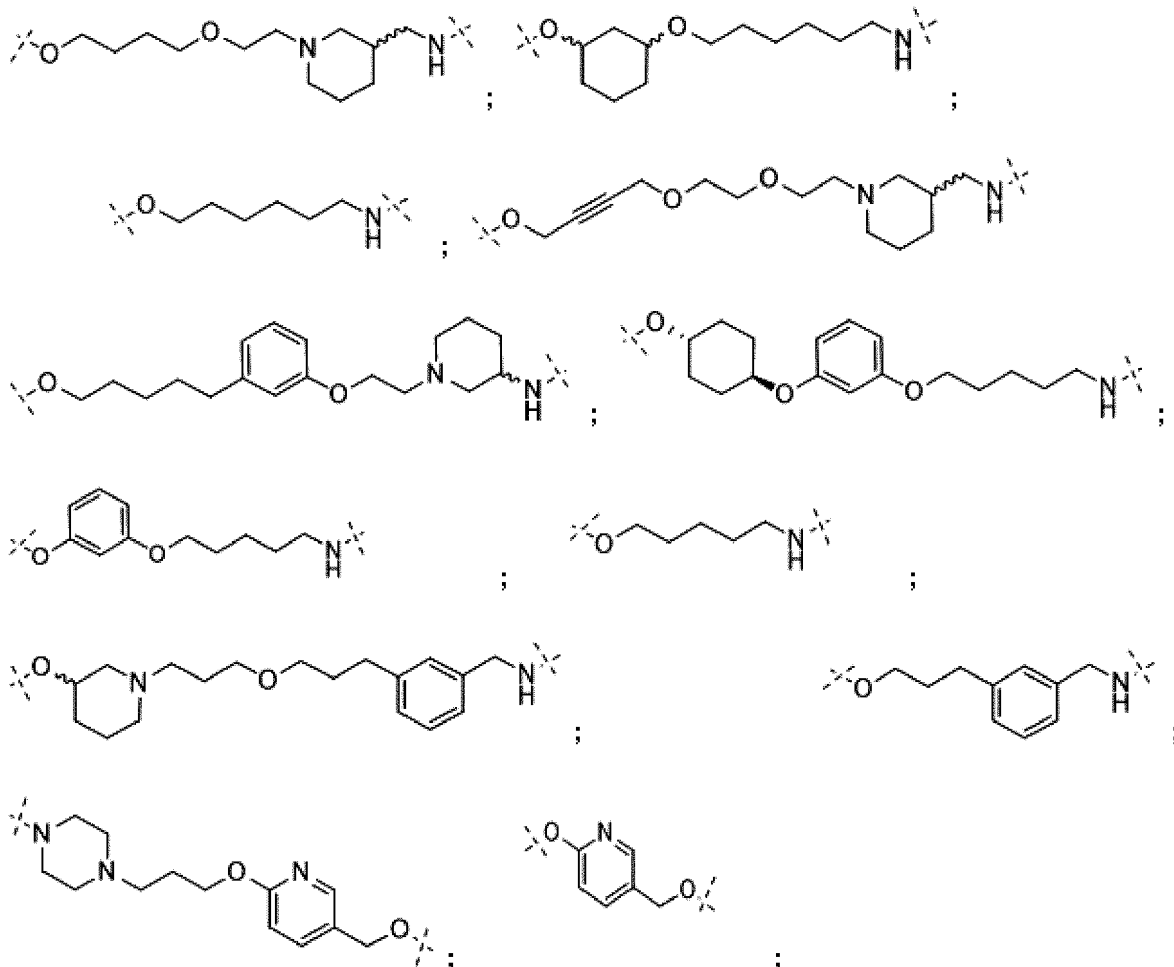
10

式中、各mおよびnは独立して、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20から選択される、請求項2～9のいずれか1項に記載の二官能性化合物。

【請求項 12】

前記リンカー（L）が、以下からなる群から選択され：

【化 11 - 1】

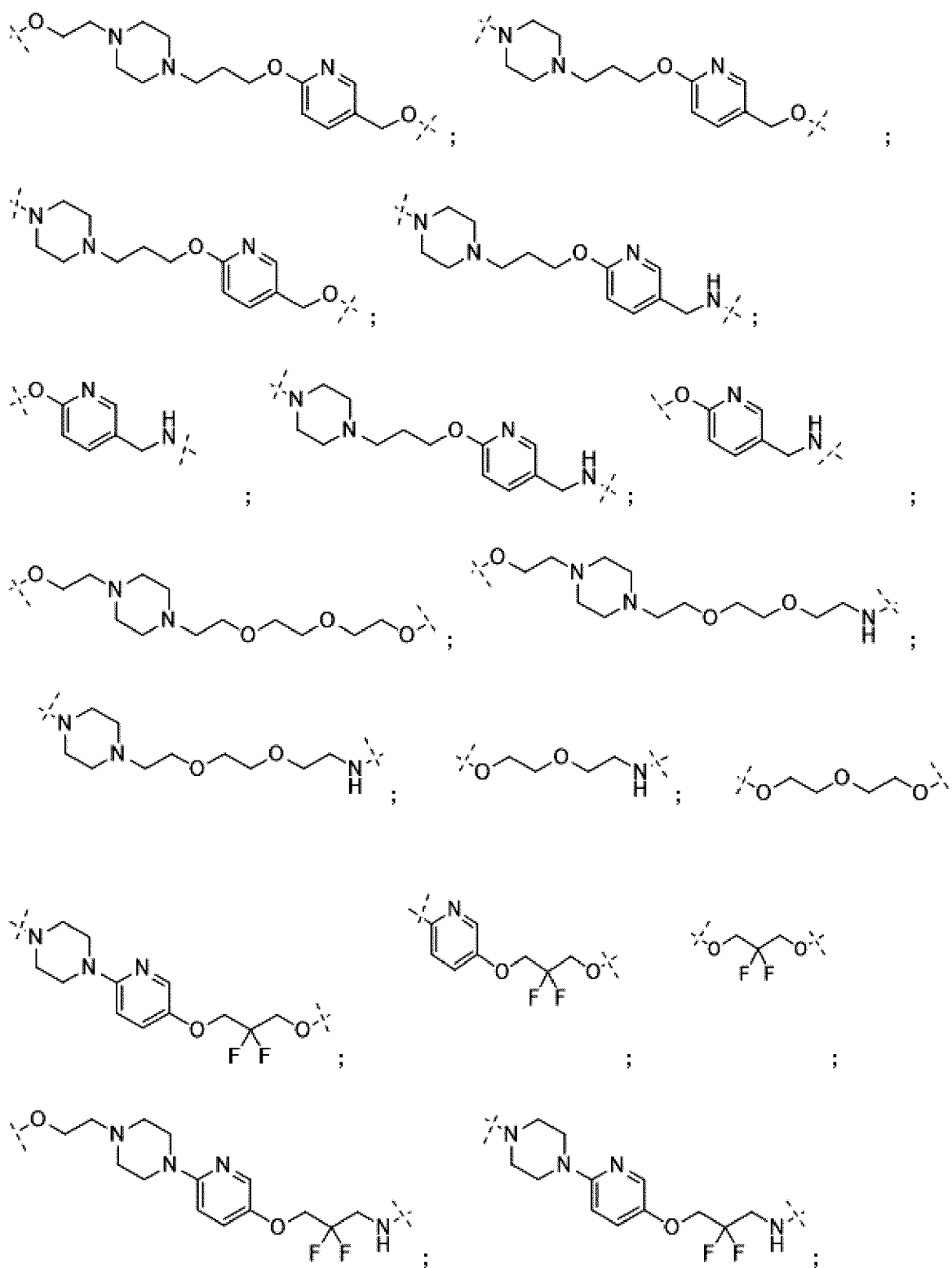


20

30

40

【化 1 1 - 2】



10



40

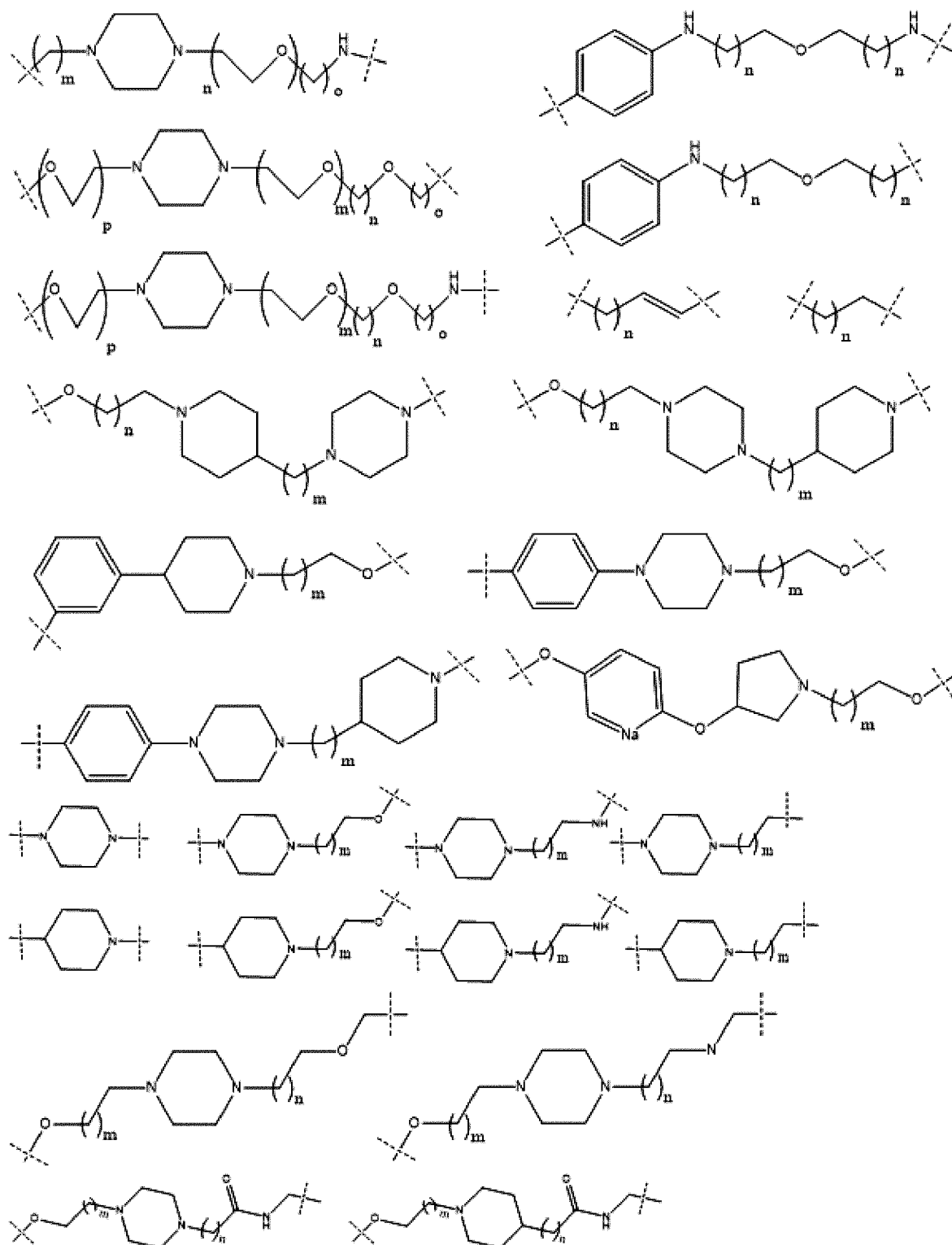
10



30

40

【化 1 1 - 5】

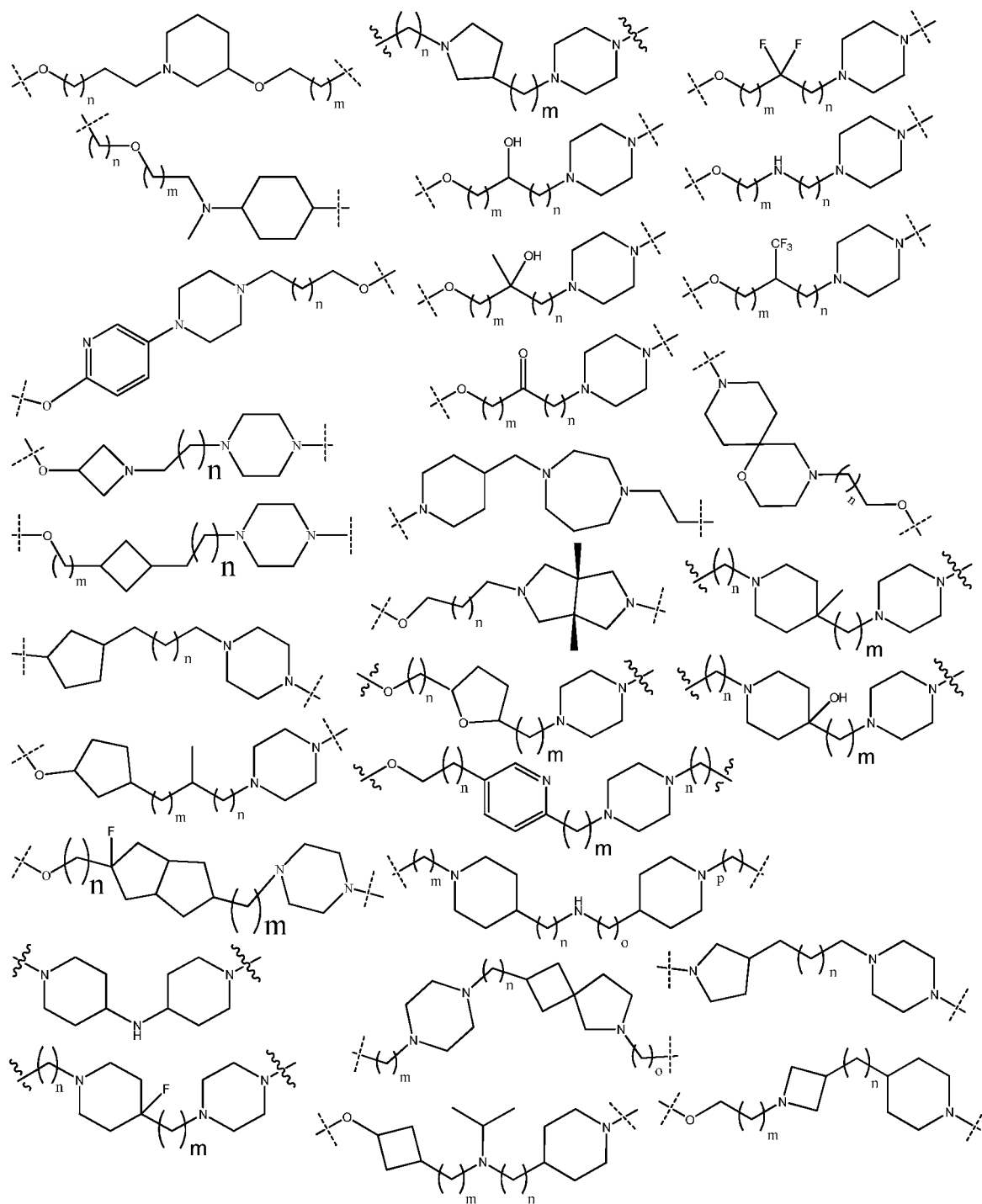


10



40

【化 1 1 - 7】

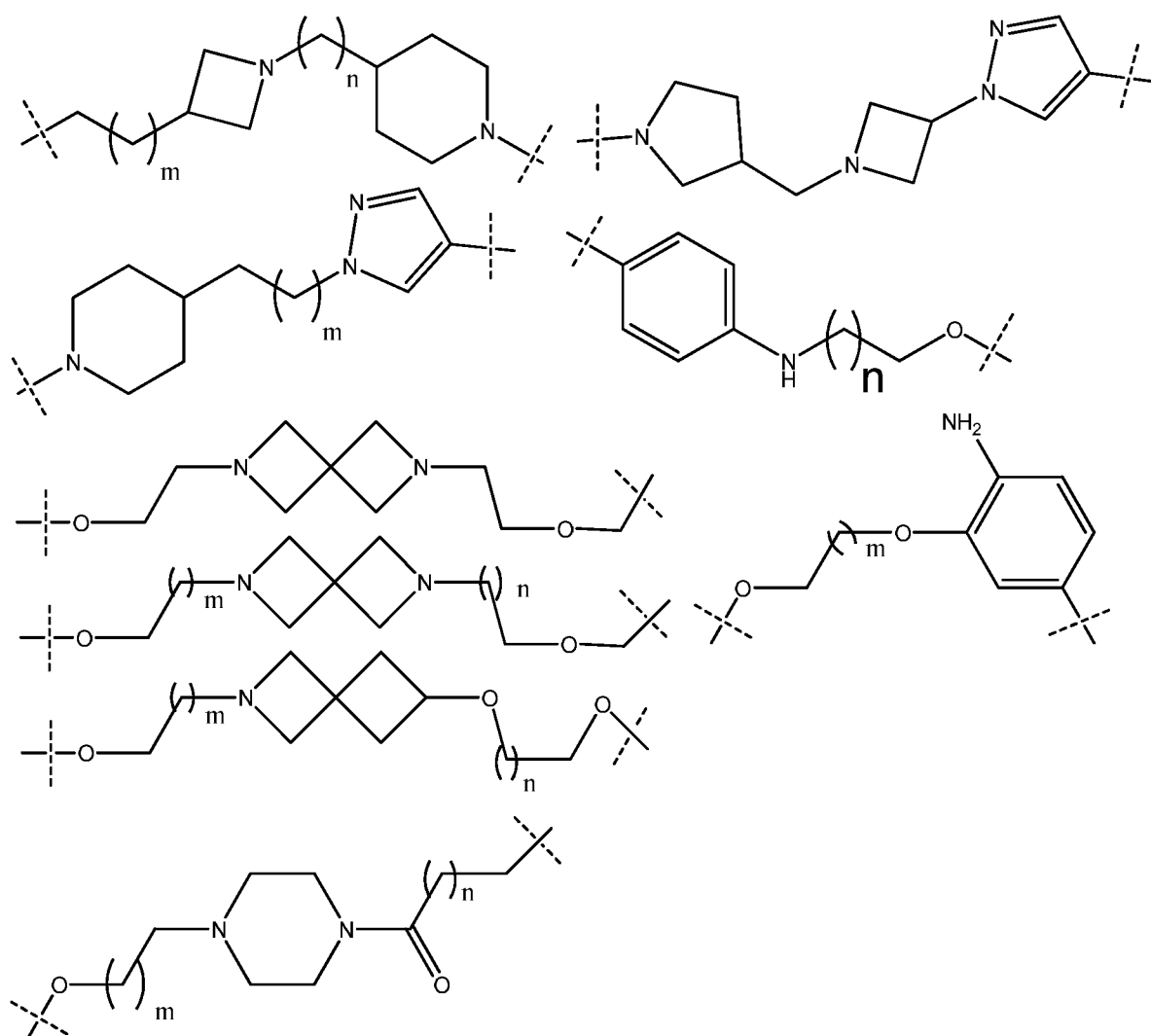


10

20

30

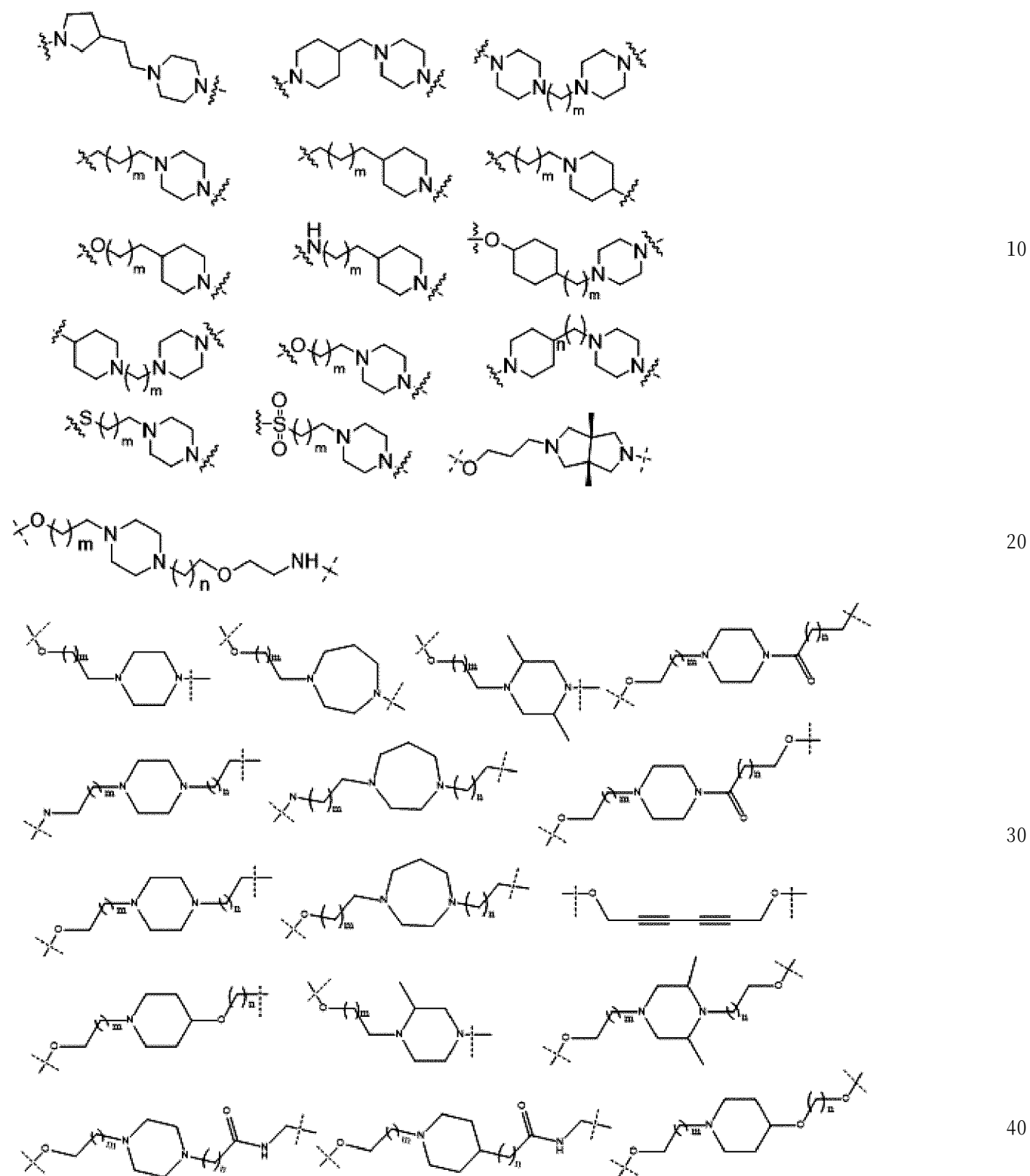
【化 1 1 - 8】



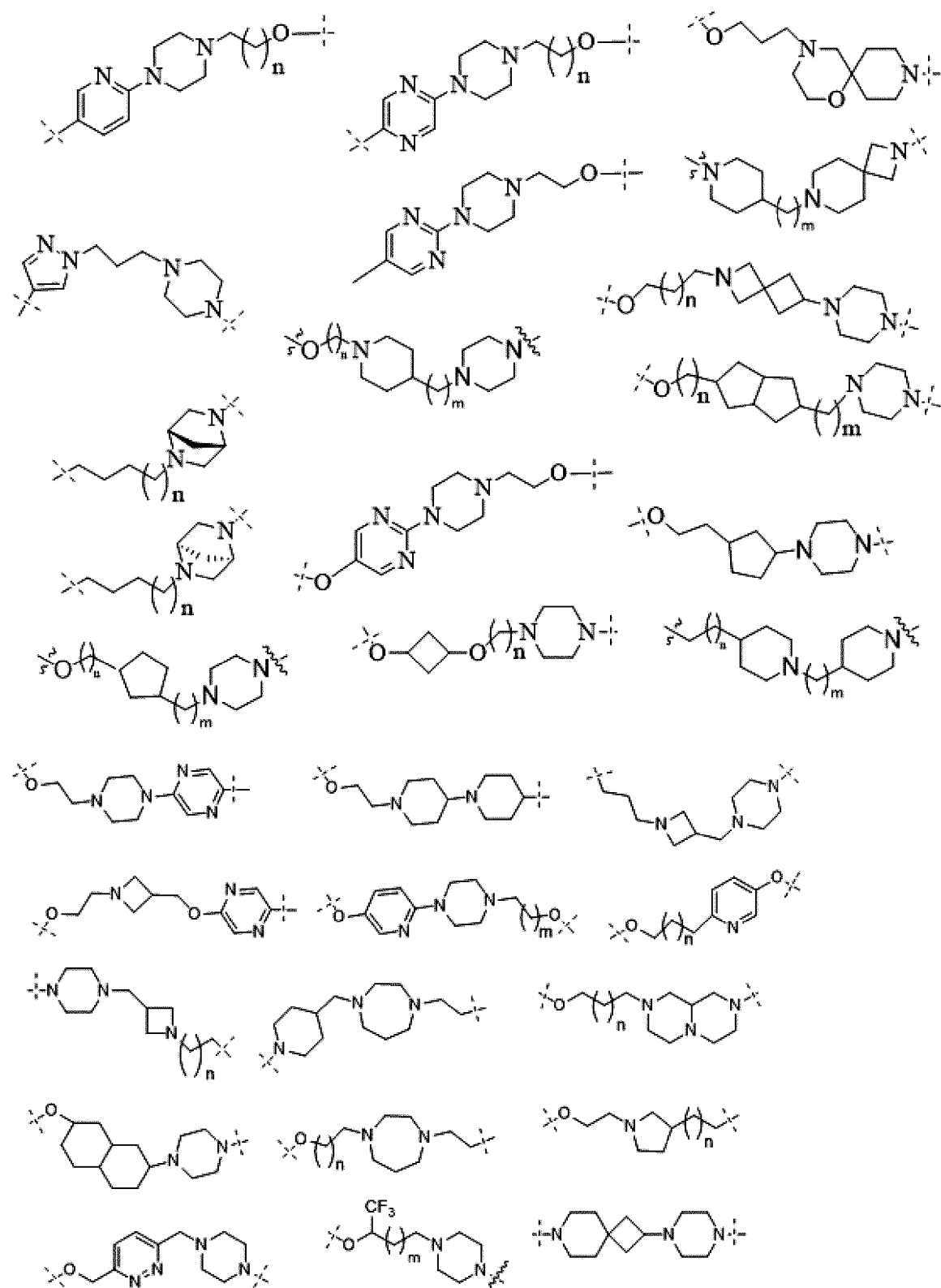
10

20

【化 1 1 - 9】



【化 11-10】



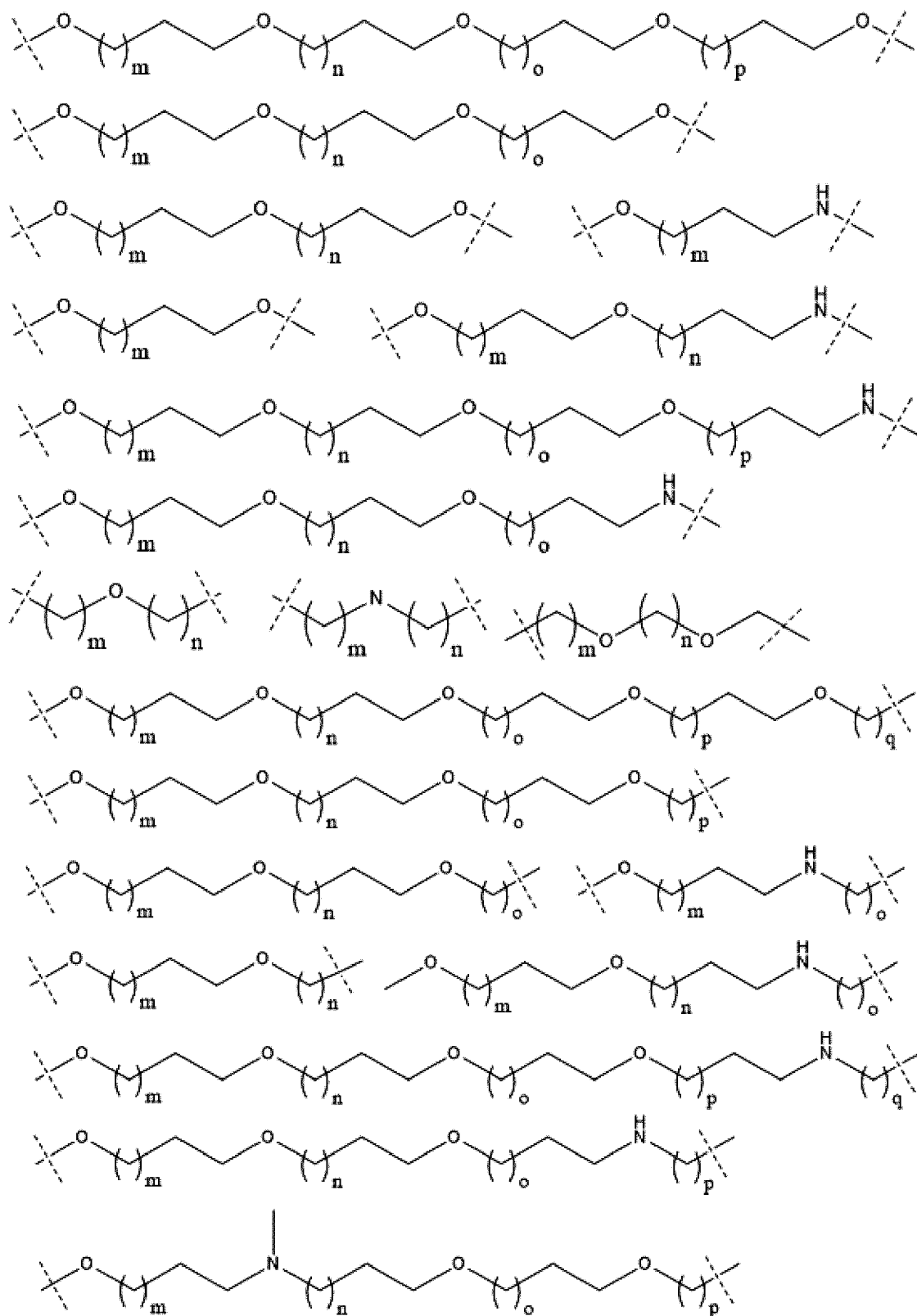
10

20

30

40

【化 1 1 - 1 1】



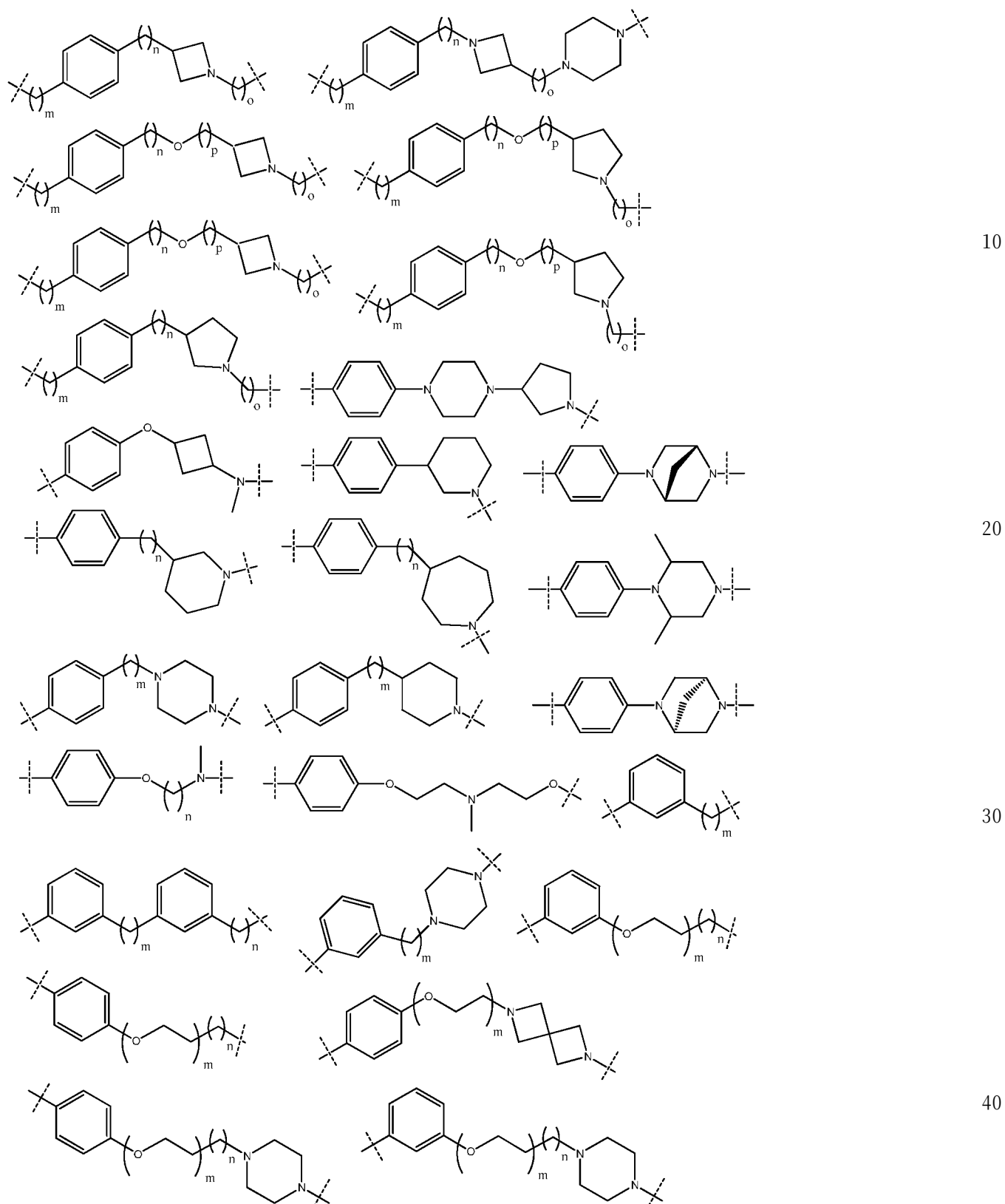
10

20

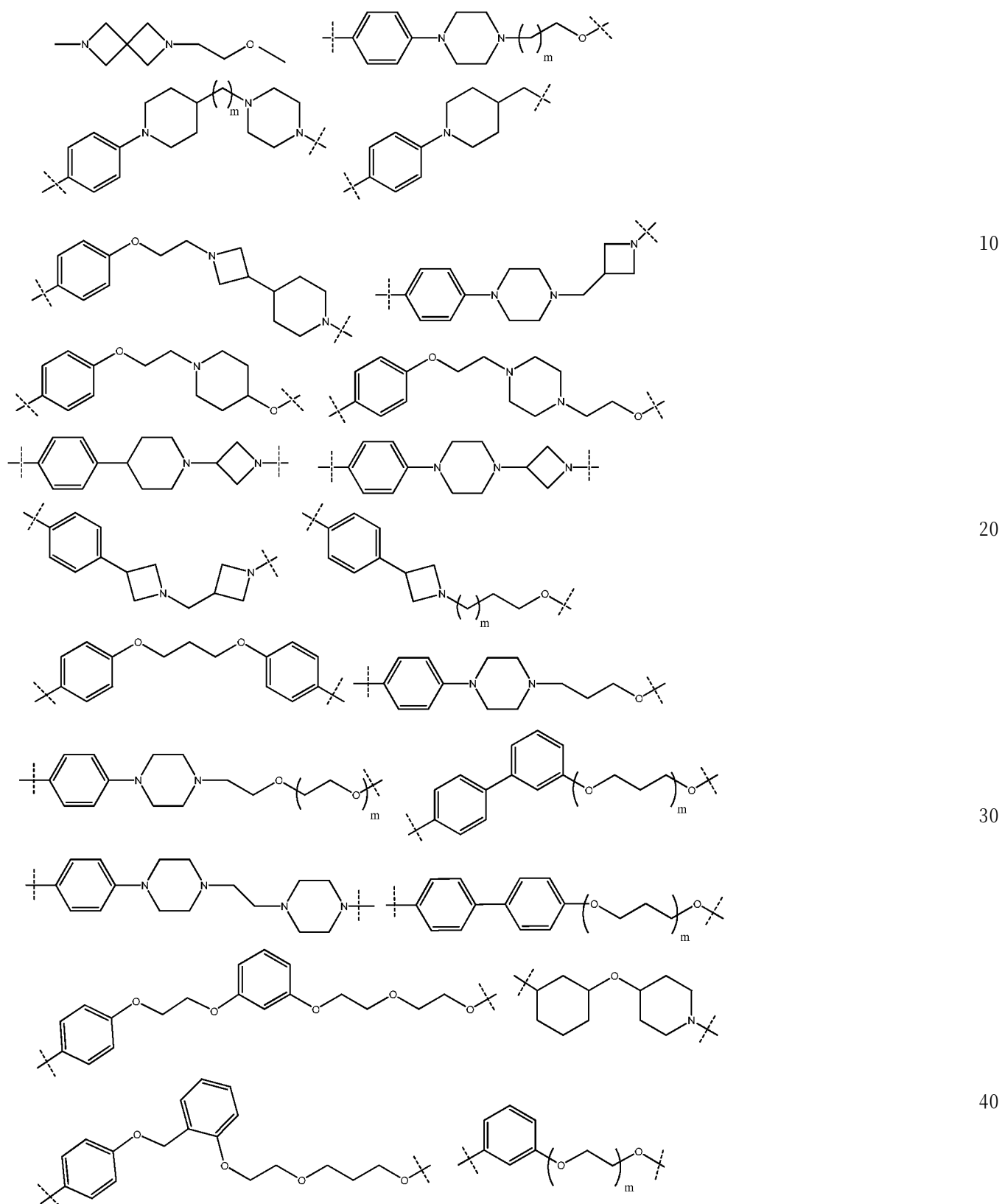
30

40

【化 1 1 - 1 2】



【化 1 1 - 1 3】



10



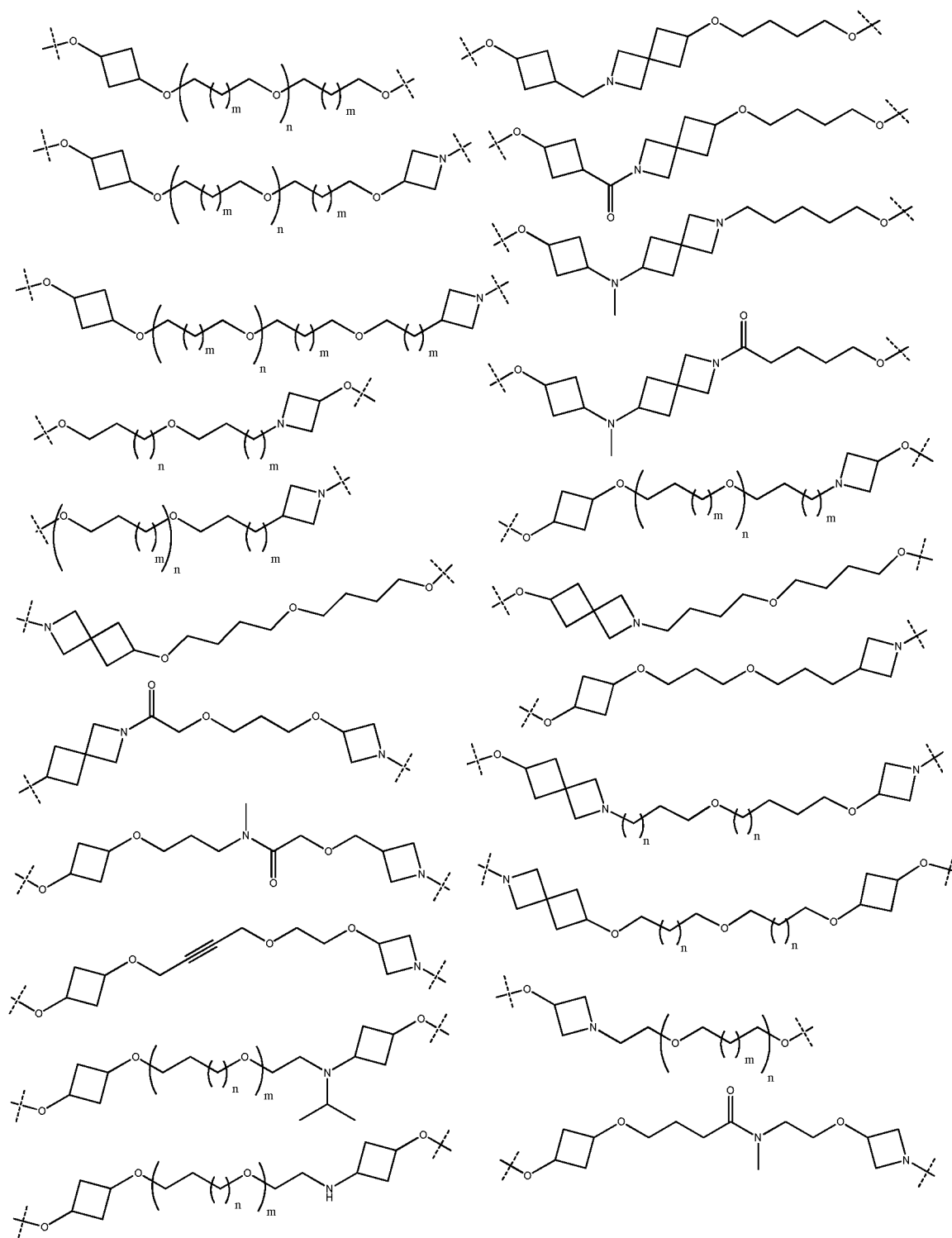
30

40

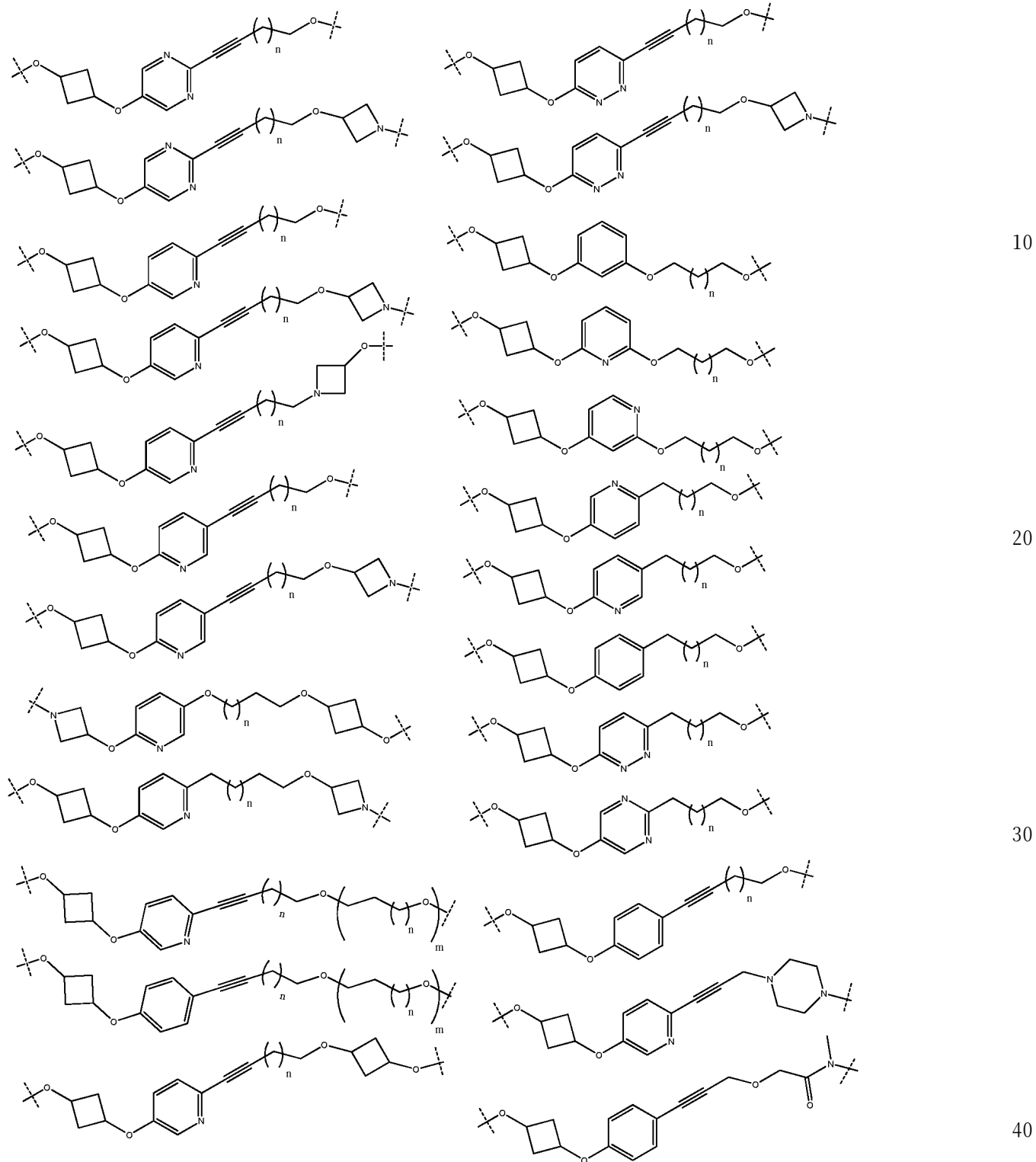
10



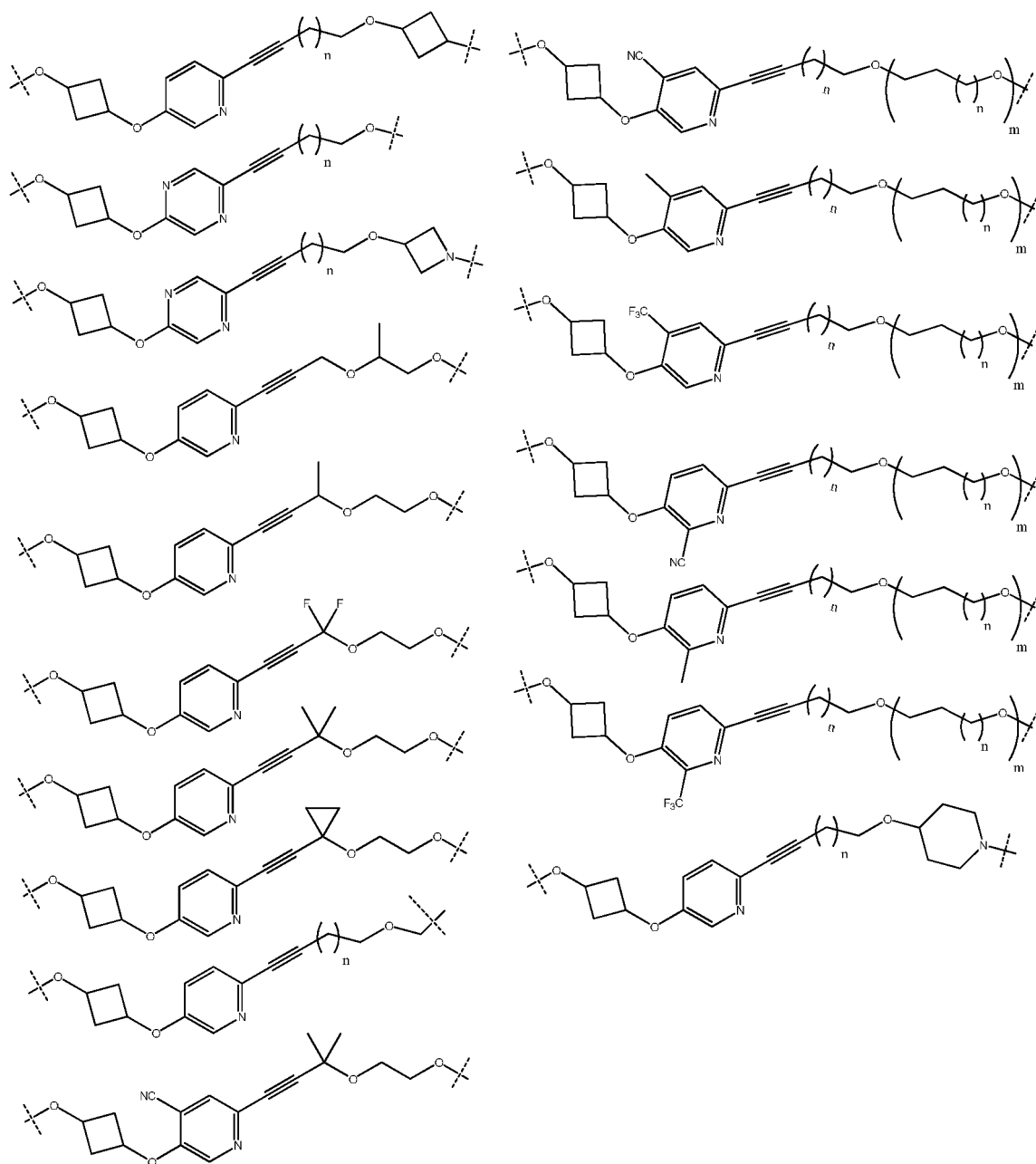
【化 1 1 - 1 6】



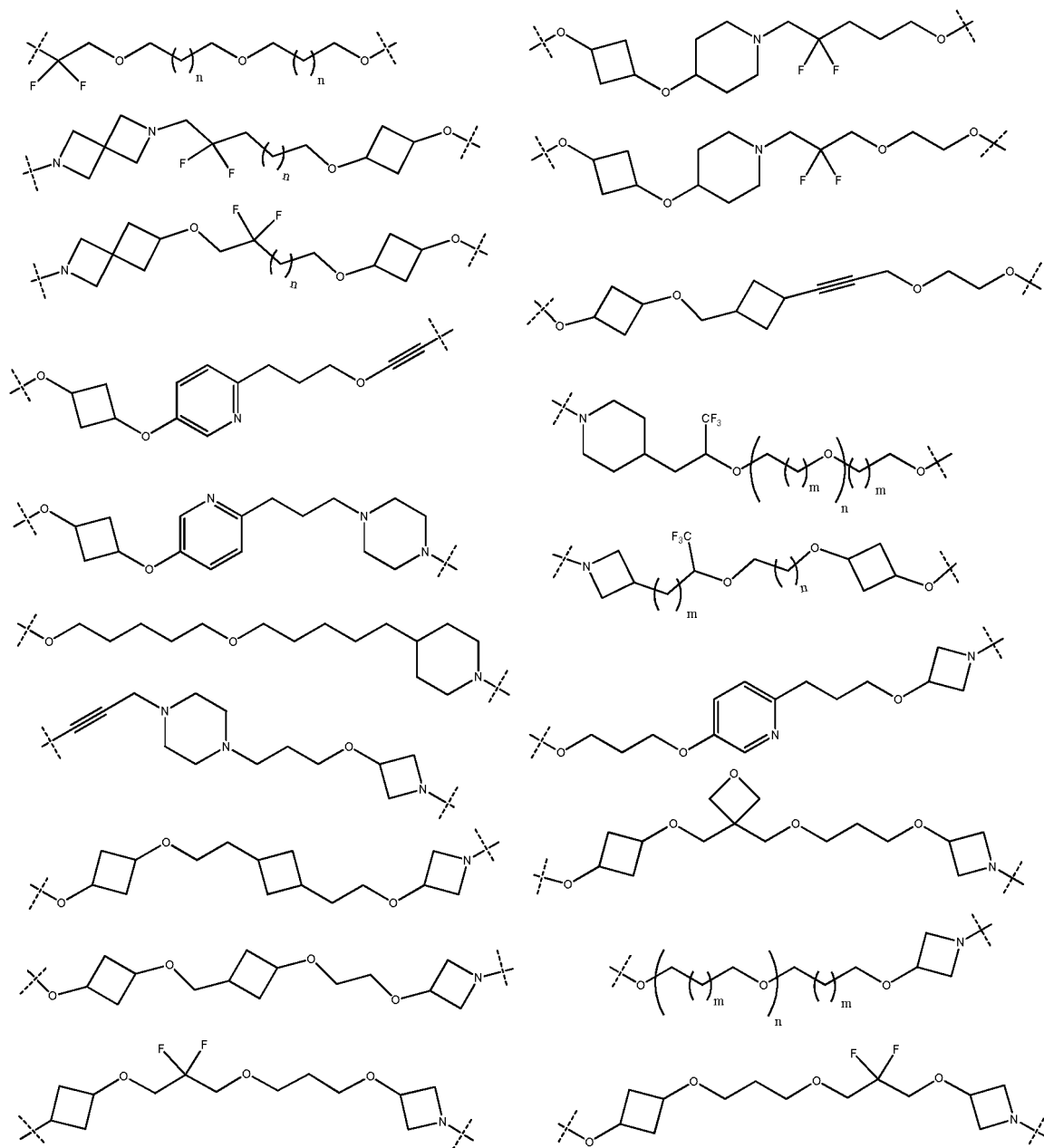
【化 1 1 - 1 7】



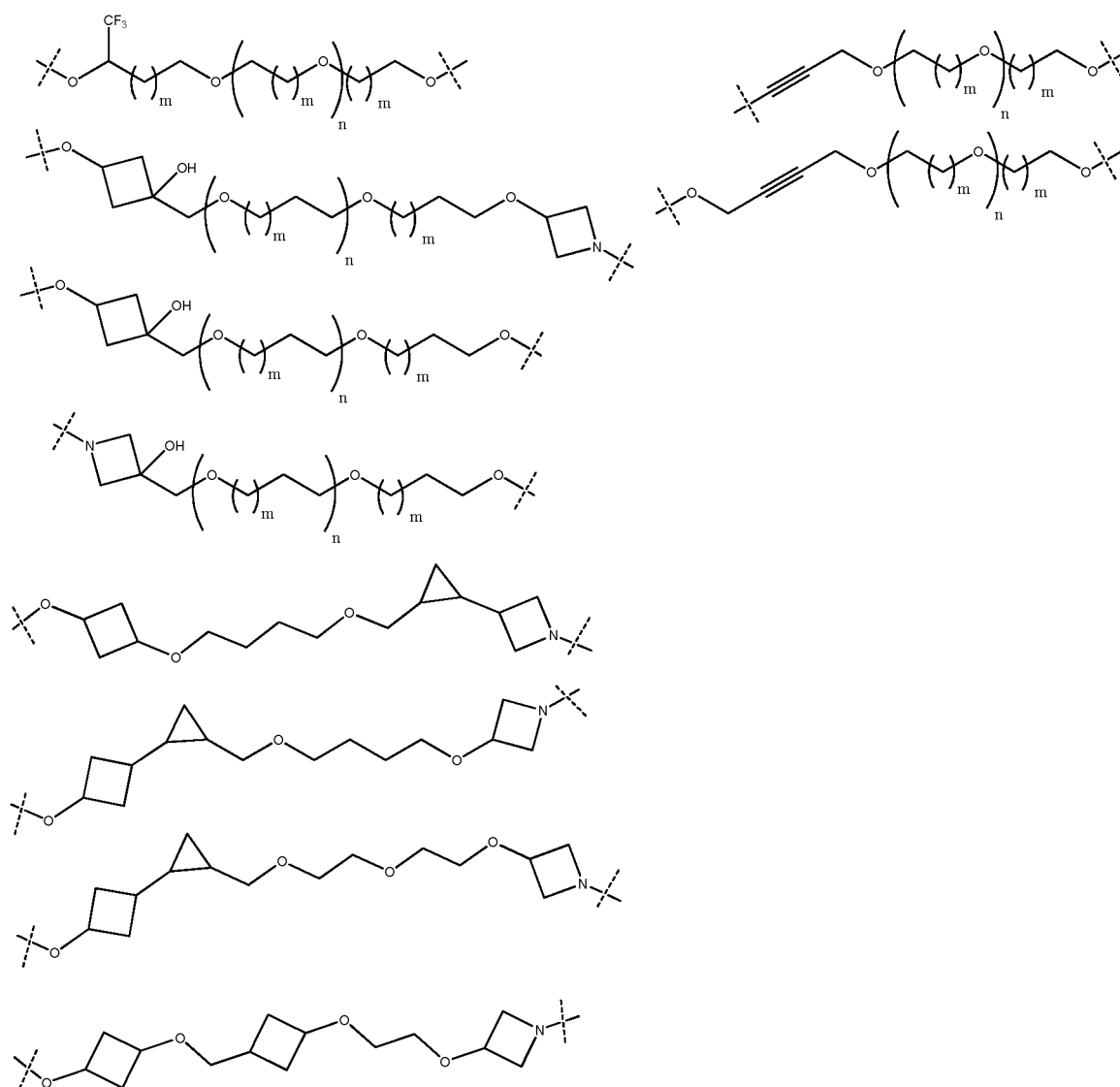
【化 1 1 - 1 8】



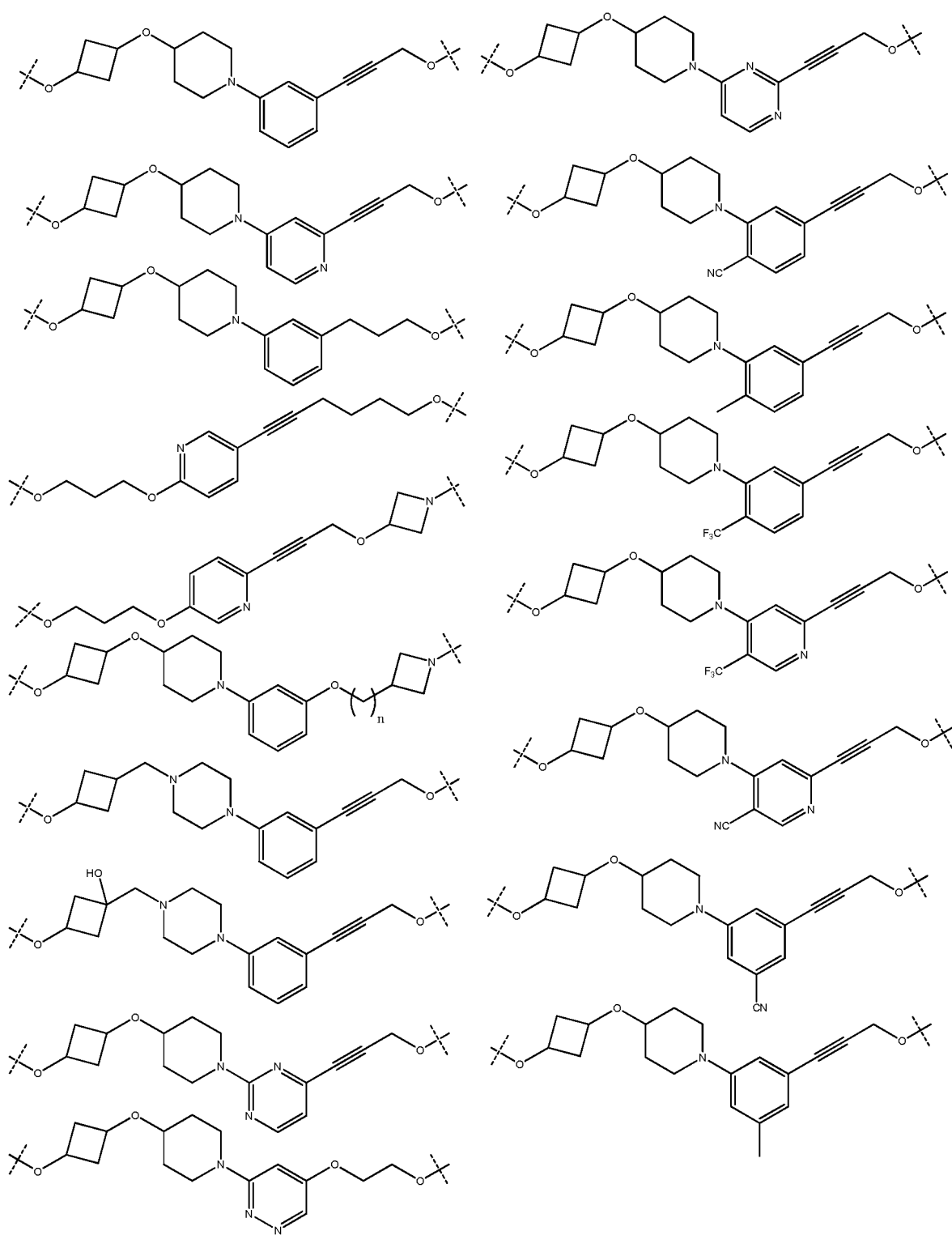
【化 1 1 - 1 9】

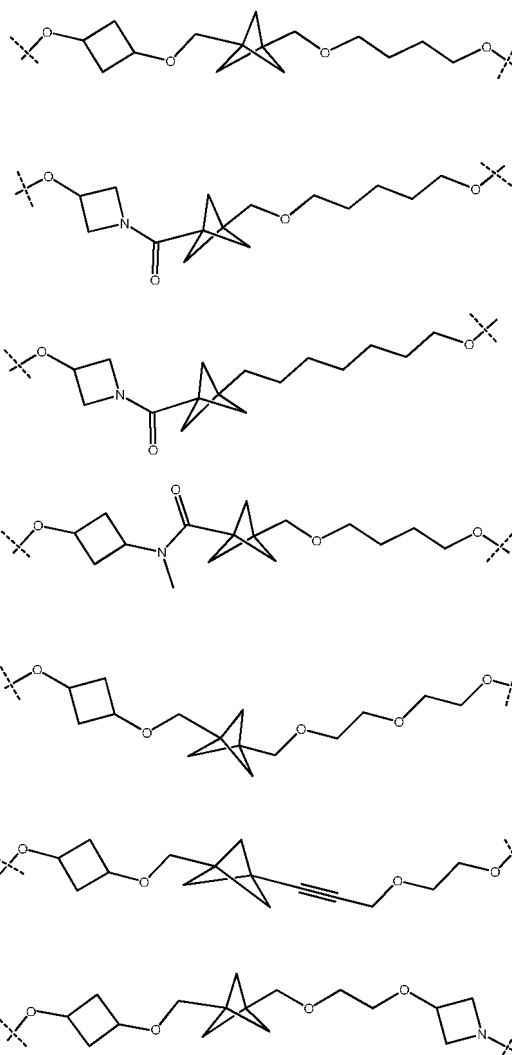


【化 1 1 - 2 0】



【化 1 1 - 2 1】

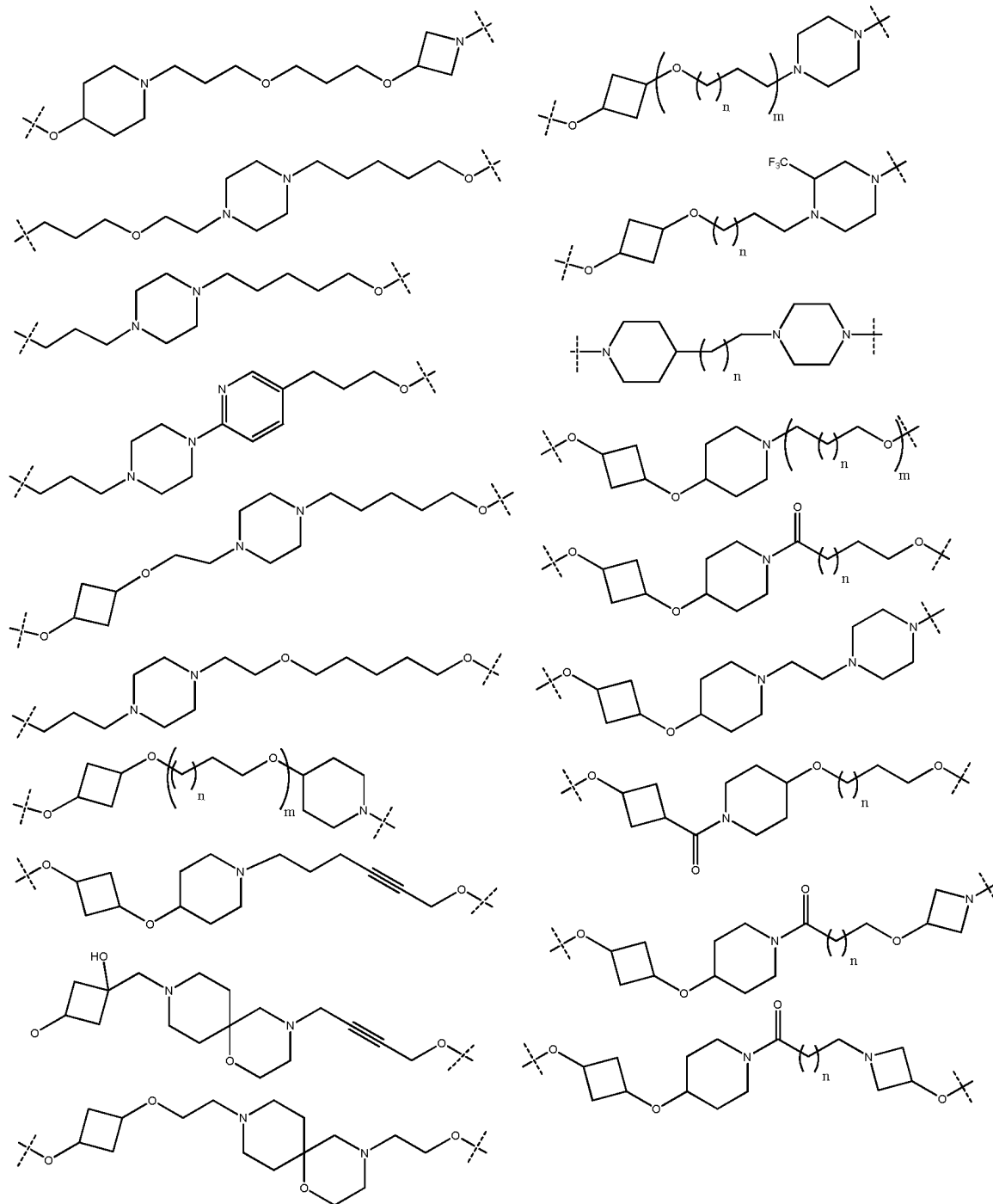




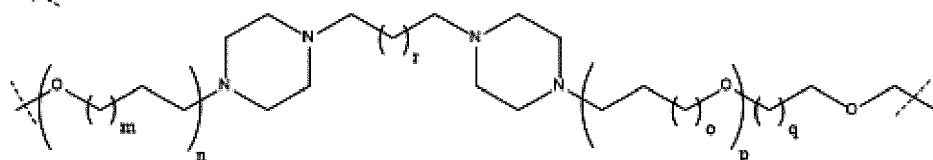
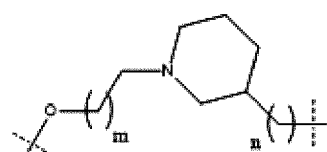
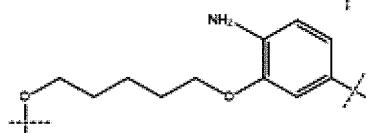
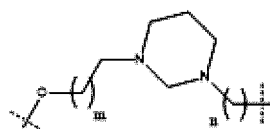
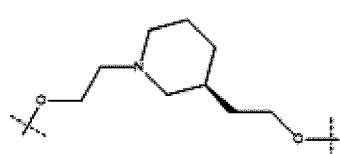
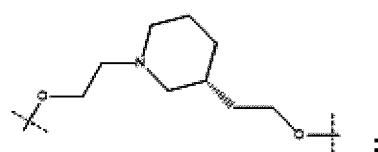
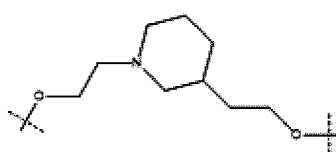
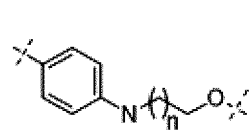
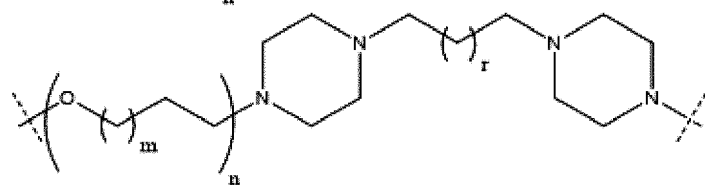
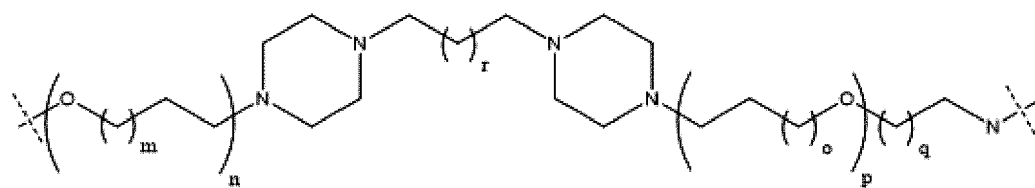
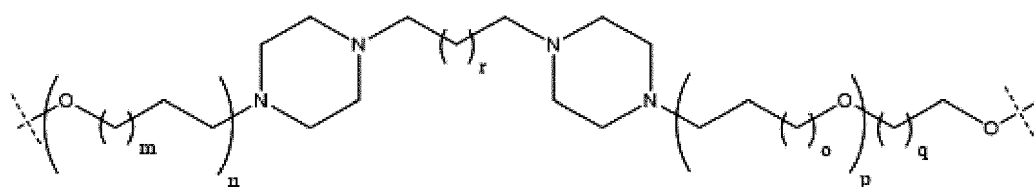
20

30

【化 1 1 - 2 3】



【化 1 1 - 2 4】

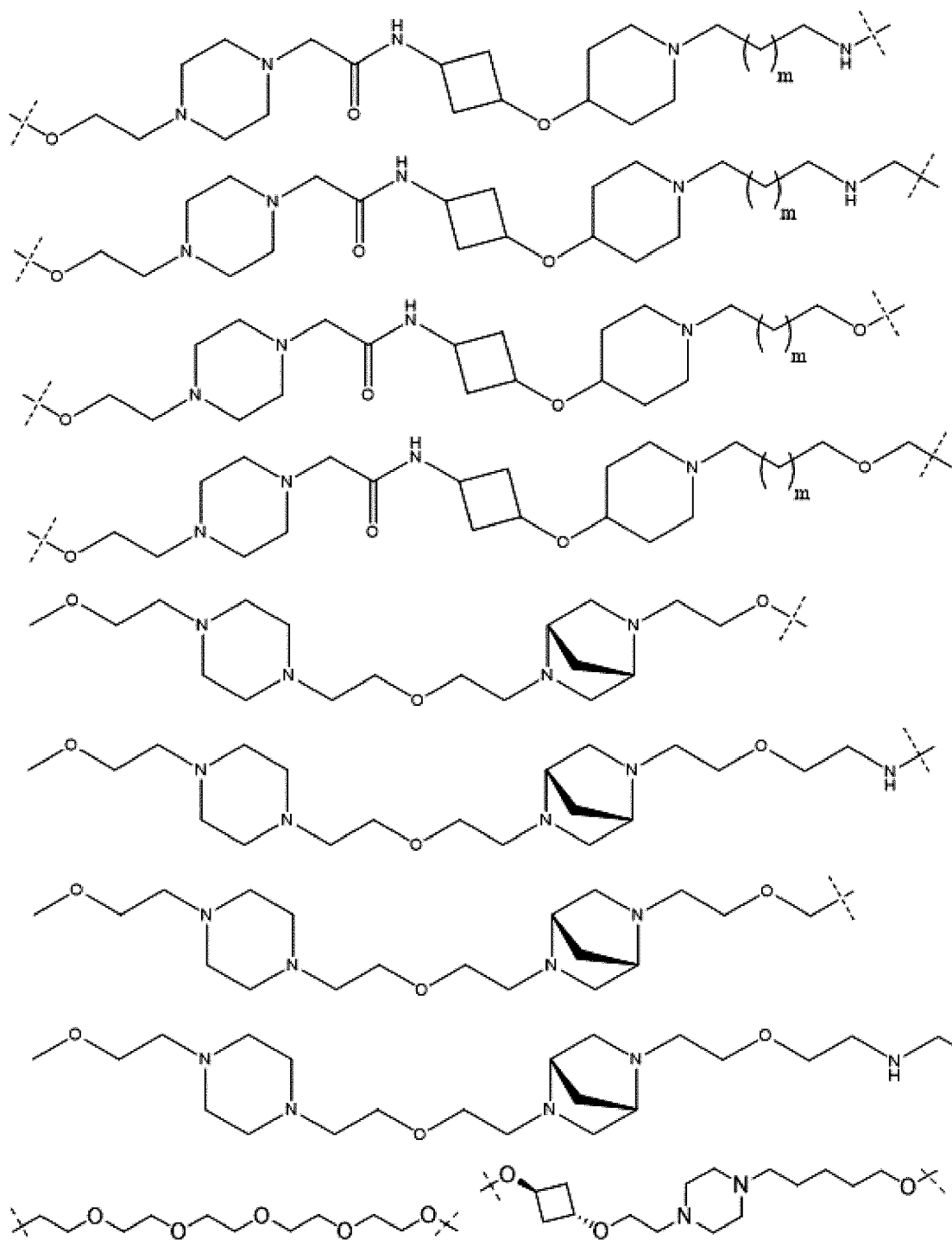


10

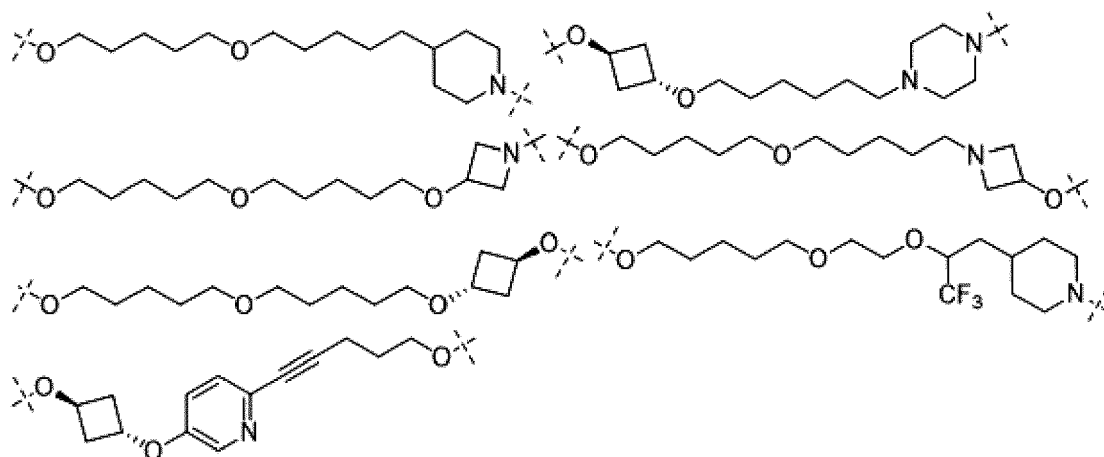
20

30

【化 1 1 - 2 5】



【化 1 1 - 2 6】



10

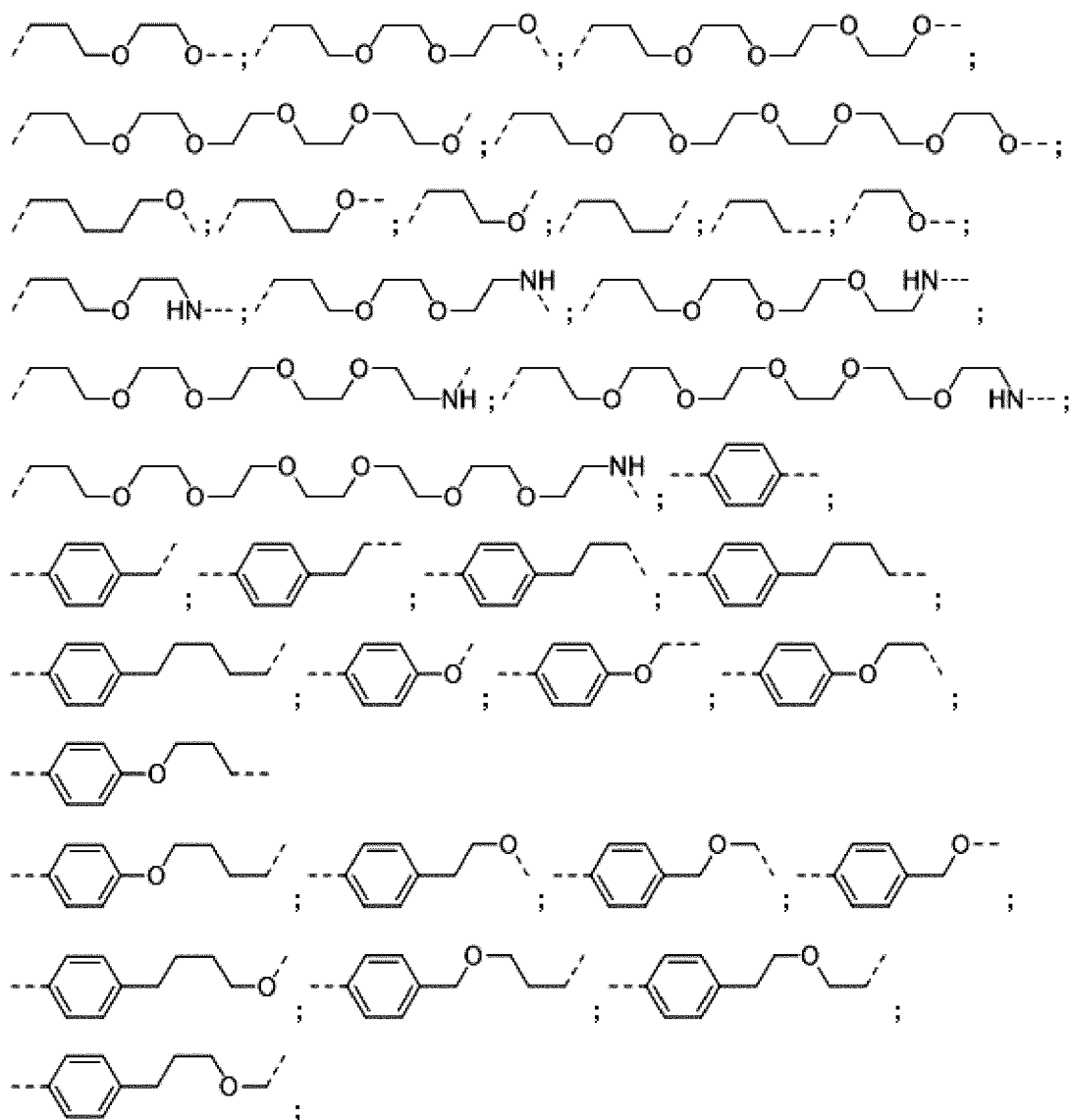
式中、各m、n、o、p、q、およびrは独立して、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20である、請求項2～9のいずれか1項に記載の二官能性化合物。

【請求項 1 3】

前記リンカー（L）が、以下からなる群から選択される請求項2～9のいずれか1項に記載に記載の二官能性化合物：

20

【化 1 2 - 1】



10

20

30

10



30

40

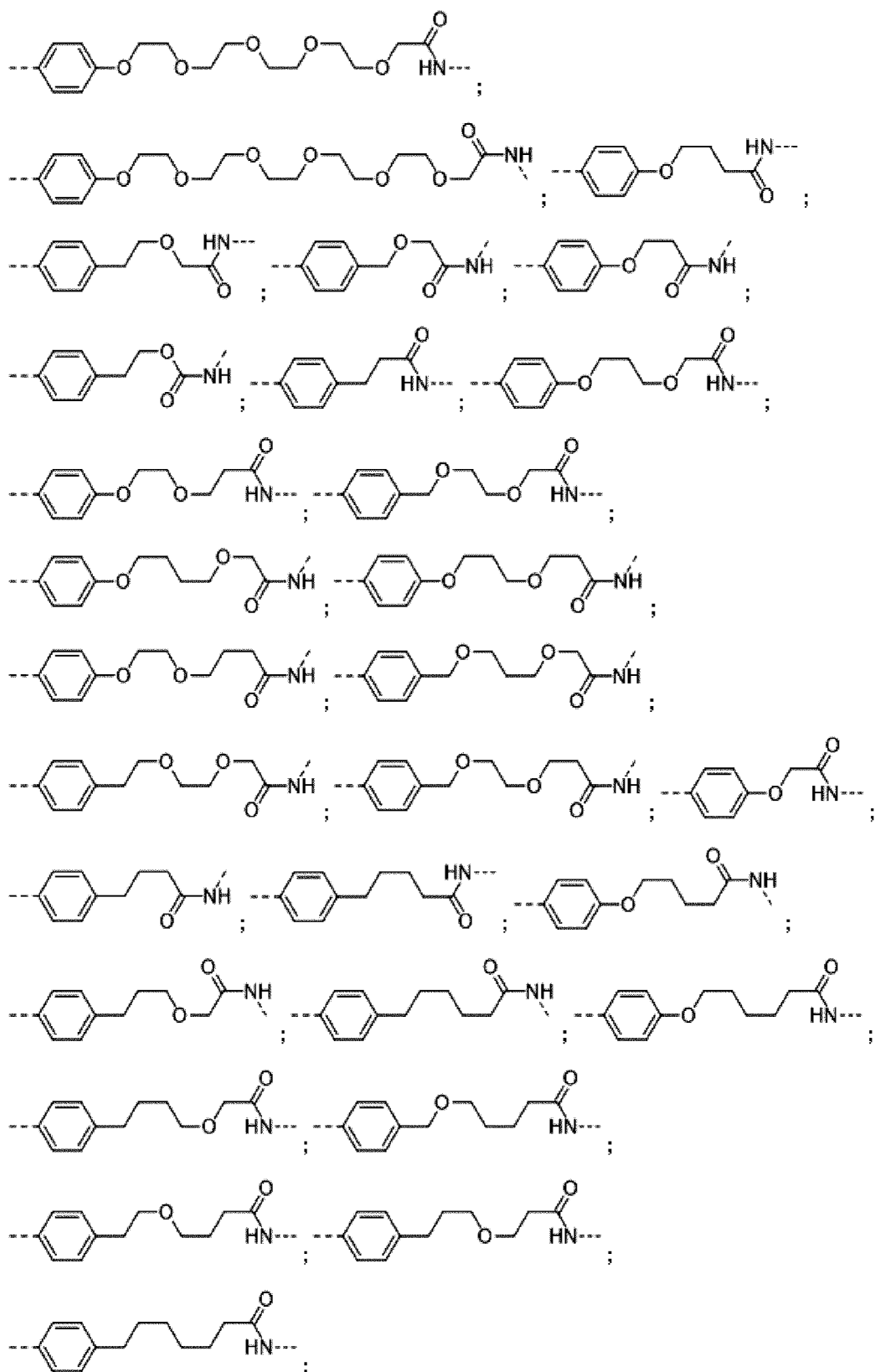
10



30

40

【化 1 2 - 4】



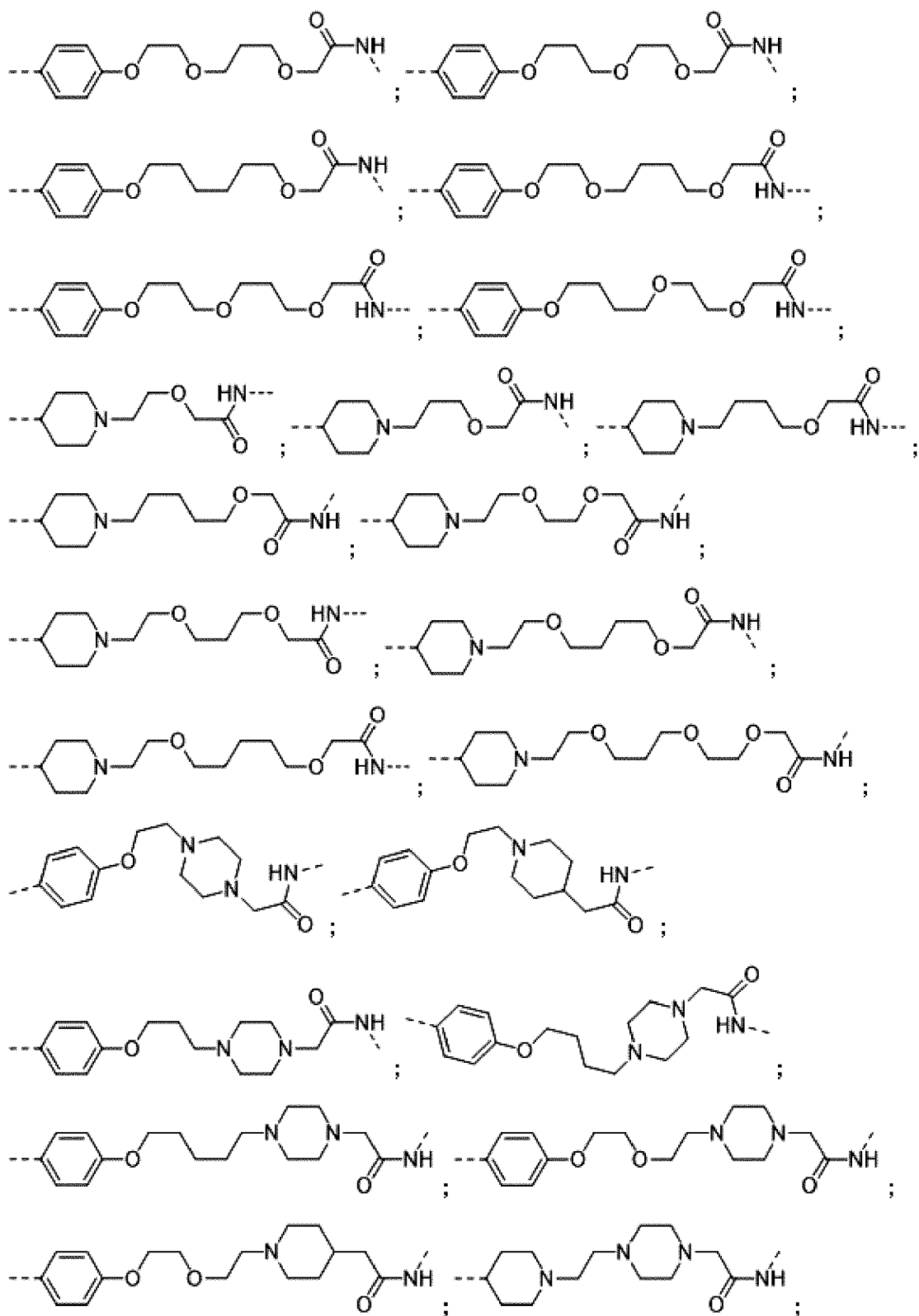
10

20

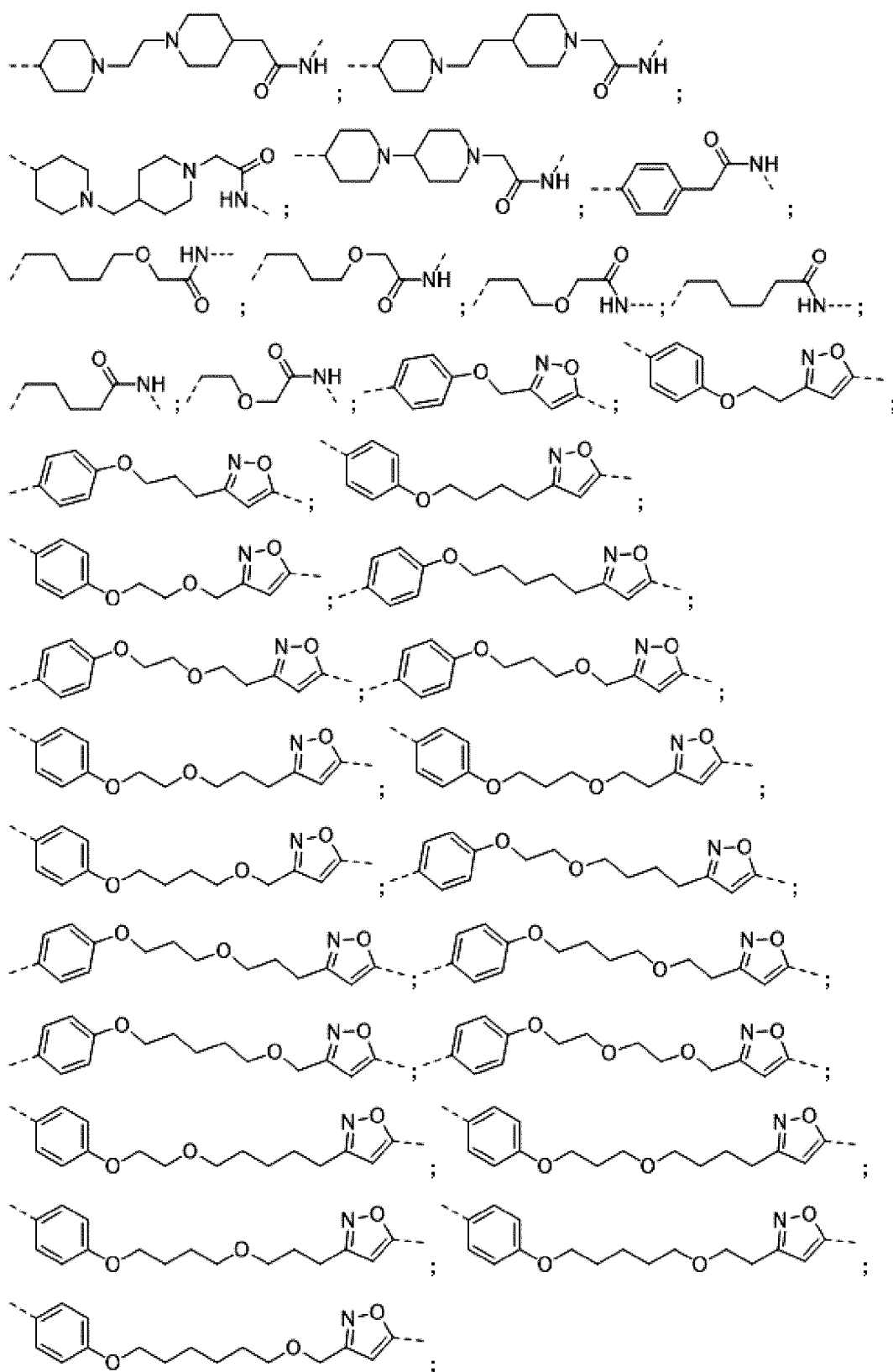
30

40

【化 1 2 - 5】



【化 1 2 - 6】



10

20

30

40

10



30

40

10



10



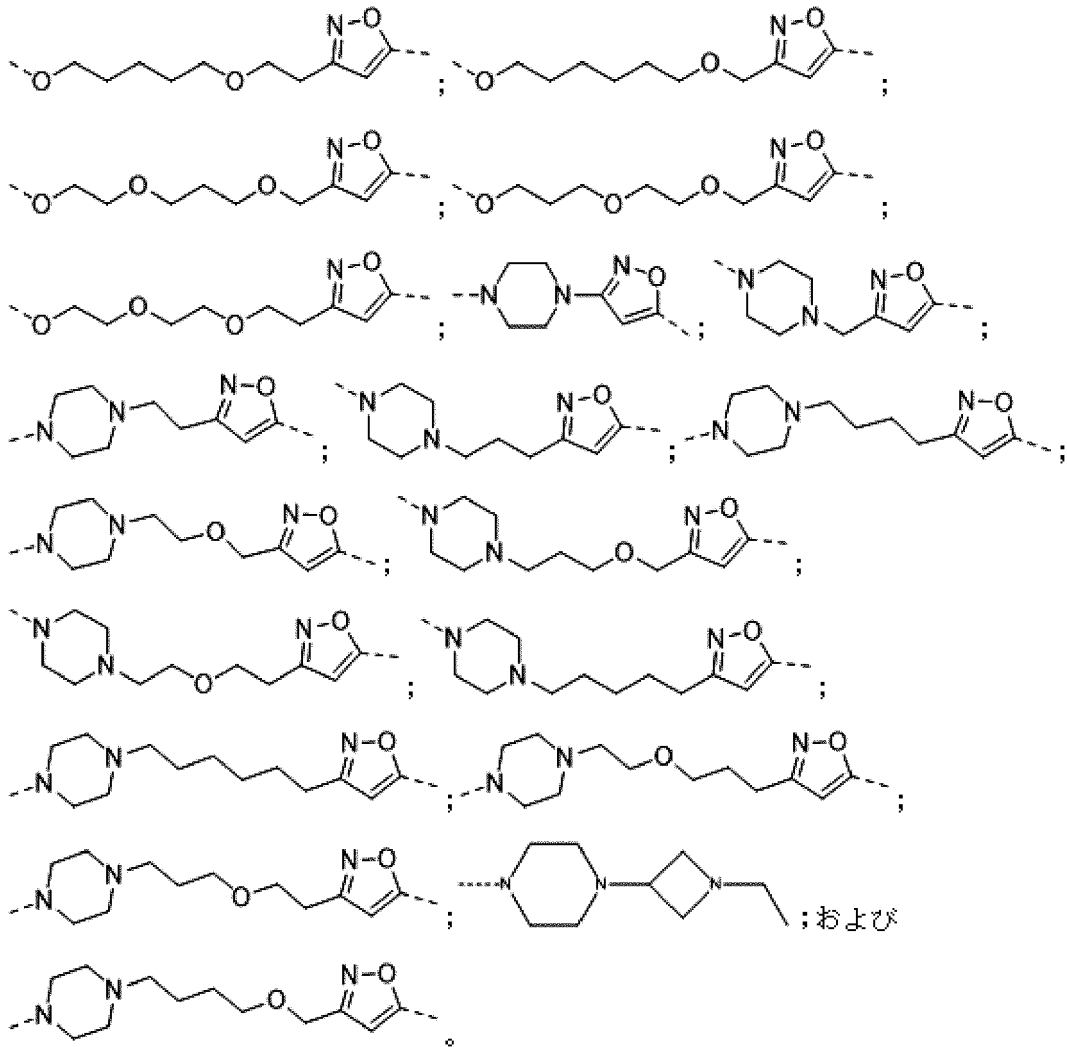
10



30

40

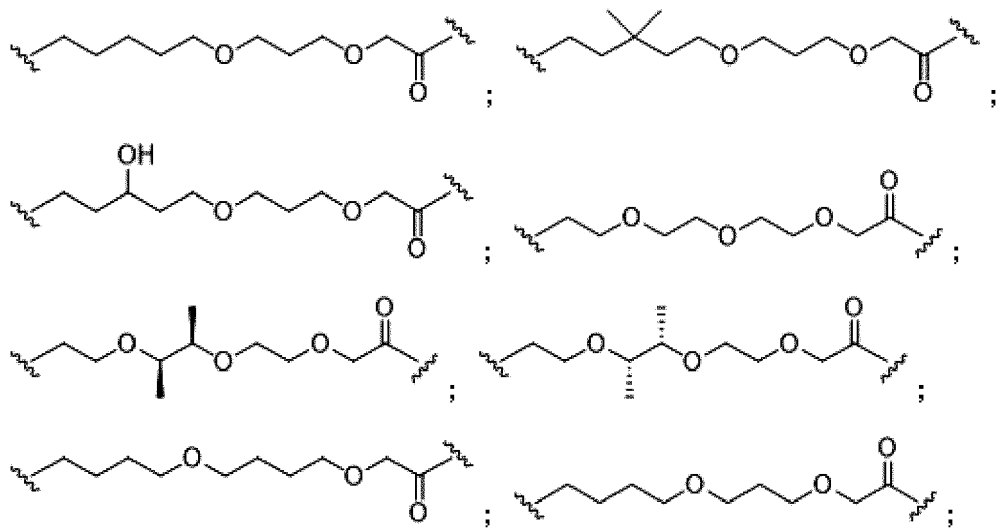
【化 1 2 - 1 1】



【請求項 1 4】

前記リンカー (L) が以下から選択され：

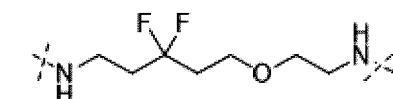
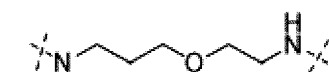
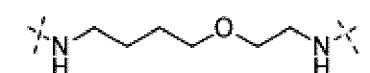
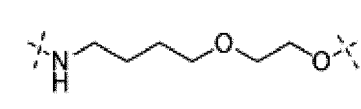
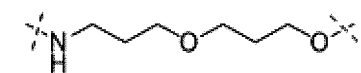
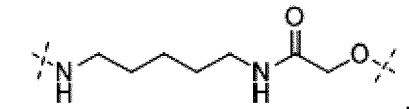
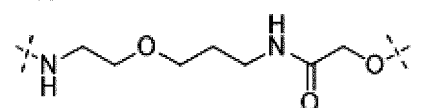
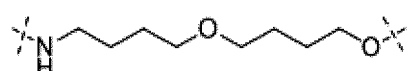
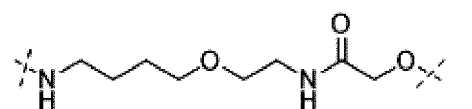
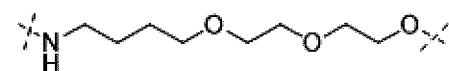
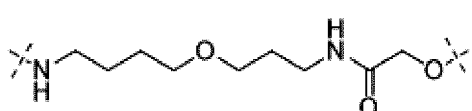
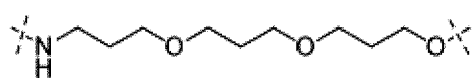
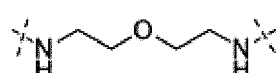
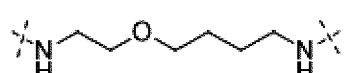
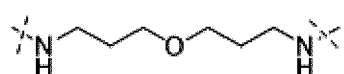
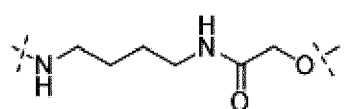
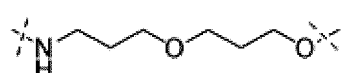
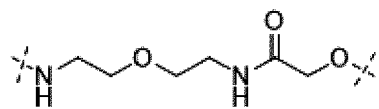
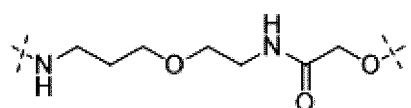
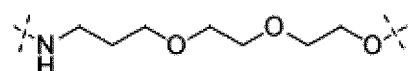
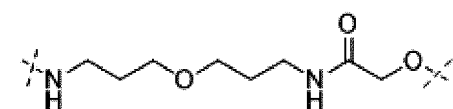
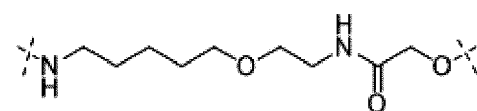
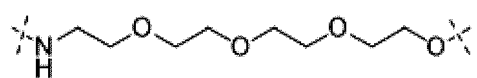
【化 1 3 - 1】



10



【化 1 3 - 3】



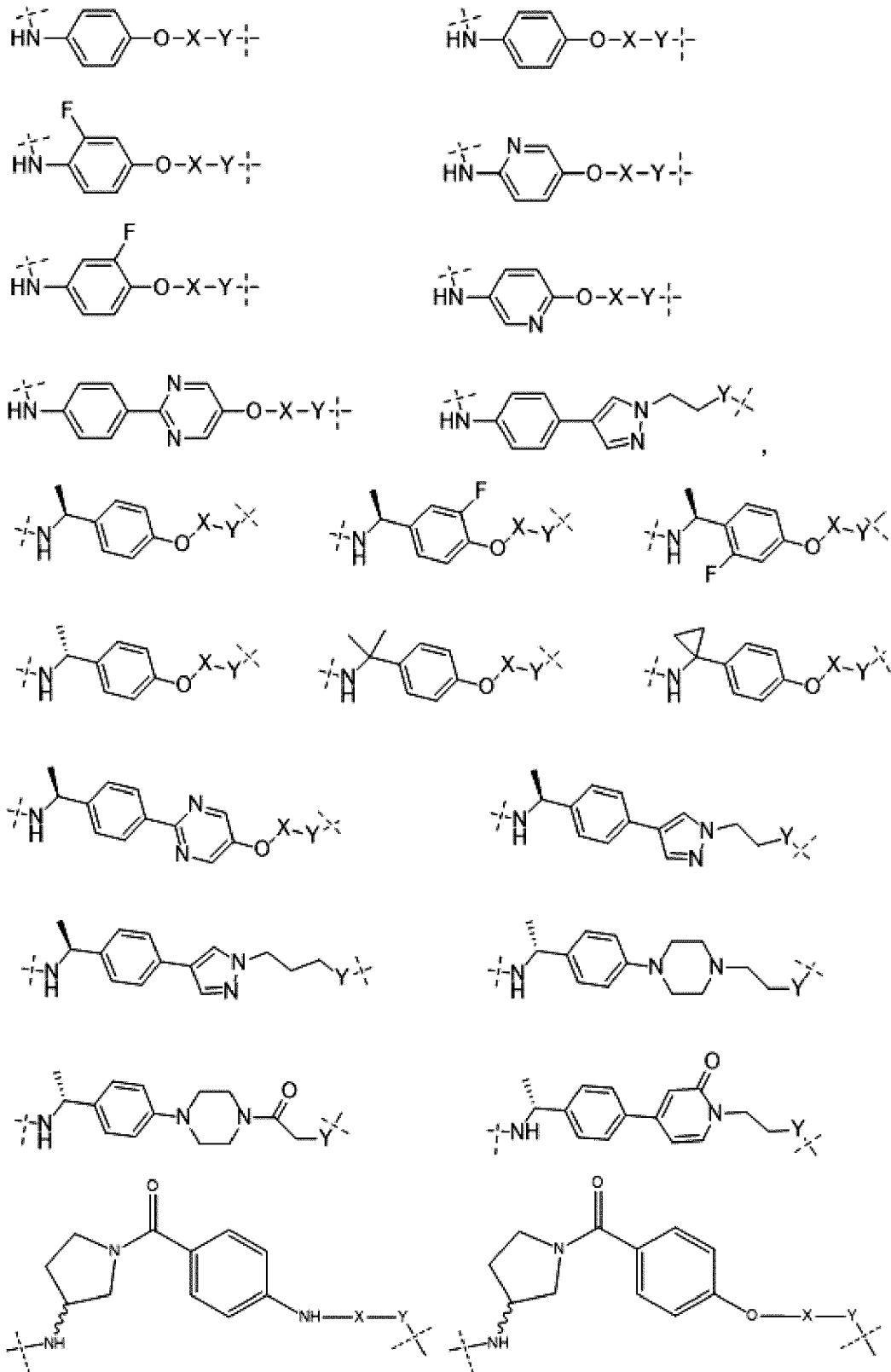
10

20

30

40

【化 1 3 - 4】



10

20

30

40

式中：

上記構造中の「X」は、2～14個の範囲の原子を伴う直鎖であってもよく、上述の鎖は、例えば酸素などのヘテロ原子を含有し得；および

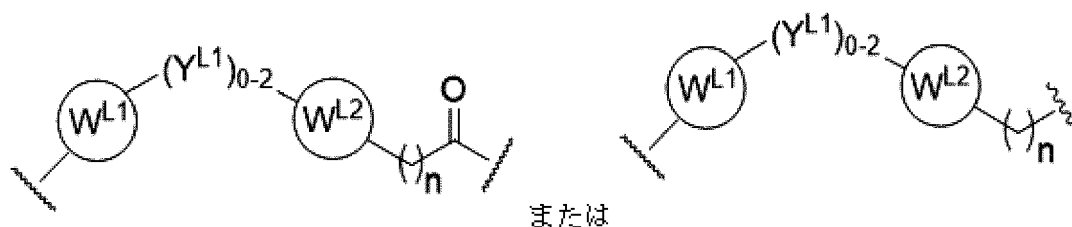
上記構造中の「Y」は、O、N、S(O)_n (n=0、1、2) であり得る、請求項2～9のいずれか1項に記載に記載の二官能性化合物。

【請求項 1 5】

前記リンカー (L) が、以下から選択される構造を含み、

50

【化 1 4】



式中：

W^{L1} および W^{L2} はそれぞれ独立して、 R^Q で任意で置換される、0～4個のヘテロ原子を伴う4～8員の環であり、各 R^Q は独立して、H、ハロ、OH、CN、 CF_3 、 C_1 - C_6 アルキル（任意で置換される直鎖、分枝鎖）、 C_1 - C_6 アルコキシ（任意で置換される直鎖、分枝鎖）であるか、または2個の R^Q 基が、それらが結合する原子と一緒に、0～4個のヘテロ原子を含有する4～8員の環系を形成し；

Y^{L1} はそれぞれ独立して、結合、 C_1 - C_6 アルキル（任意で置換される直鎖、分枝鎖）であり、そして任意で一つ以上のC原子が、0、または C_1 - C_6 アルコキシ（任意で置換される直鎖、分枝鎖）で置換され；

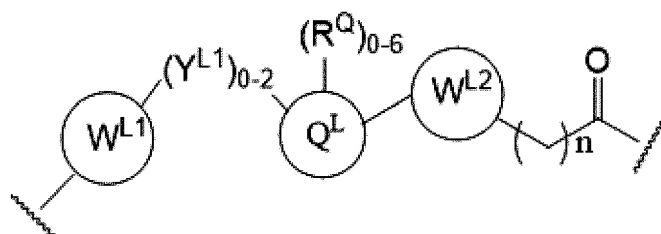
n は、0～10であり；および

破線は、PTM部分またはCLM部分への結合点を示す、請求項2～8のいずれか1項に記載に記載の二官能性化合物。

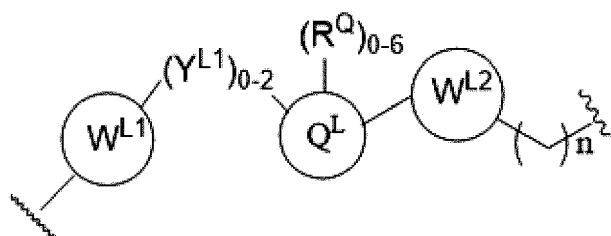
【請求項 1 6】

前記リンカーが、以下から選択される構造を含み、

【化 1 5】



または



式中：

W^{L1} および W^{L2} はそれぞれ独立して、アリアル、ヘテロアリアル、環状、複素環式、 $C_1 \sim 6$ アルキル、二環式、ビアリアル、ビヘテロアリアル、または二複素環式であり、それぞれ任意で R^Q で置換され、各 R^Q は独立して、H、ハロ、OH、CN、 CF_3 、ヒドロキシル、ニトロ、 $C \equiv CH$ 、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキル（任意で置換される直鎖、分岐鎖）、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ（任意で置換される直鎖、分岐鎖）、 $OC_1 \sim 3$ アルキル（一つ以上の-Fにより任意で置換される）、OH、 NH_2 、 $NR^{Y1}R^{Y2}$ 、CNであるか、または2個の R^Q 基が、それらが結合する原子と一緒に、0～4個のヘテロ原子を含有する4～8員の環系を形成し；

Y^{L1} はそれぞれ独立して、結合、 NR^{YL1} 、O、S、 NR^{YL2} 、 $CR^{YL1}R^{YL2}$ 、C=O、C=S、SO、 SO_2 、 C_1 - C_6 アルキル（任意で置換される直鎖、分枝鎖）であり、そして任意で一つ以上のC原子

が、0、 C_1 - C_6 アルコキシ（任意で置換される直鎖、分枝鎖）で置換され；
 Q^L は、0~4個のヘテロ原子を伴う3~6員の脂環式または芳香族の環であり、任意で架橋され、任意で0~6個の R^Q で置換され、各 R^Q は独立してH、 C_1 ~ C_6 アルキル（直鎖、分枝鎖で、任意で一つ以上のハロ、 C_1 ~ C_6 アルコキシルで置換される）であるか、または2個の R^Q 基はそれらが結合する原子と一緒に0~2個のヘテロ原子を含有する3~8員の環系を形成し）；
 R^{YL1} 、 R^{YL2} はそれぞれ独立して、H、OH、 C_1 ~ C_6 アルキル（直鎖、分枝鎖で、任意で一つ以上のハロ、 C_1 ~ C_6 アルコキシルで置換される）であるか、または R^1 、 R^2 はそれらが結合する原子と一緒に0~2個のヘテロ原子を含有する3~8員の環系を形成し）；
 n は、0~10であり；および

10

破線は、PTM部分またはCLM部分への結合点を示す、請求項2~8のいずれか1項に記載に記載の二官能性化合物。

【請求項17】

前記リンカー（L）が、1~10エチレングリコール単位を含むアリールまたはフェニルで任意で置換されるポリエチレノキシ基である、請求項2~9のいずれか1項に記載に記載の二官能性化合物。

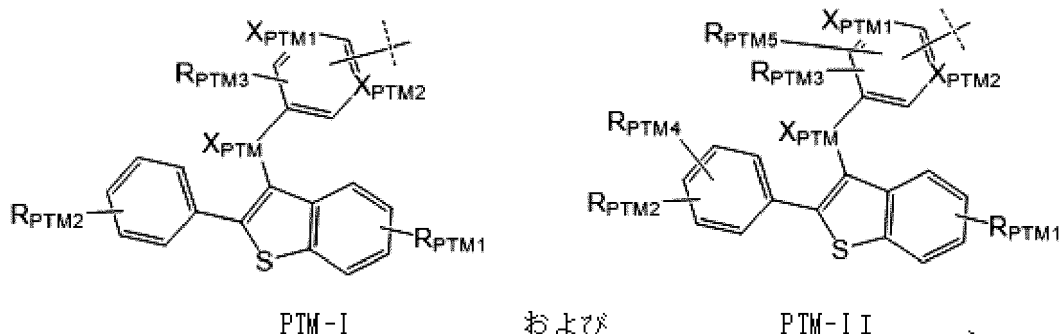
【請求項18】

前記PTMが、以下の（A）、（B）、（C）、（D）、（E）またはそれらの組み合わせを含む化学構造を有し：

（A）PTM-IまたはPTM-IIを含むエストロゲン受容体結合部分（EBM）：

【化16】

20



30

式中：

X_{PTM} は、0またはC=Oである；

X_{PTM1} および X_{PTM2} の各々は独立して、NまたはCHから選択される；

R_{PTM1} は独立して、OH、O(CO) R_{PTM} 、0-低級アルキルから選択され、式中、 R_{PTM} は、エステルのアルキルまたはアリール基である；

R_{PTM2} および R_{PTM4} は独立して、H、OH、ハロゲン、CN、 CF_3 、 SO_2 -アルキル、0-低級アルキルから選択される；

R_{PTM3} および R_{PTM5} は独立して、H、ハロゲンから選択される；

PTM-Iは、それぞれの各環上に R_{PTM2} および少なくとも1個の R_{PTM3} を有し；および

【化17】

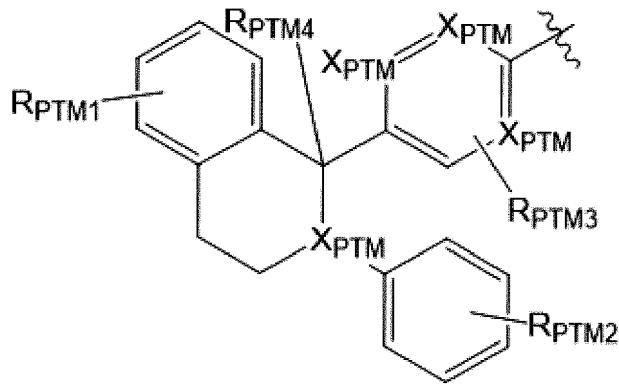
40



は、前記リンカー、前記CLM、CLM'またはそれらの組み合わせのうちの少なくとも一つの結合部位を示す；

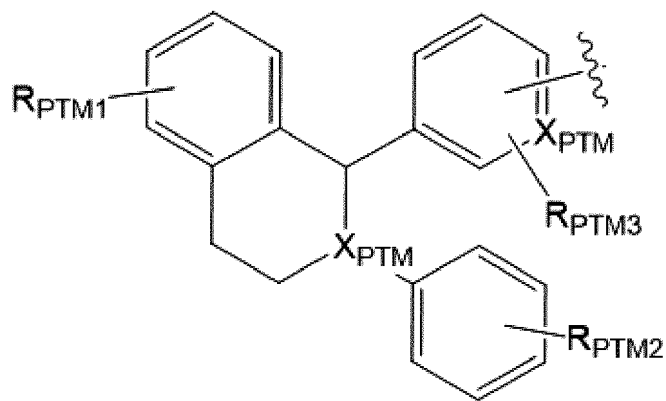
（B）以下の化学構造により表されるエストロゲン受容体タンパク質標的化部分：

【化 1 8】



10

または

式(I_{PTM})

20

式(II_{PTM})

式中：

各X_{P T M}は独立してCH、Nであり；

【化 1 9】

30



は、リンカー、CLM、CLM'、またはそれらの組み合わせの内の少なくとも一つの結合部位を示す；

各R_{P_{TM}1}は独立して、OH、ハロゲン、アルコキシ、メトキシ、エトキシ、O(CO)R_{P_{TM}}であり、式中、置換は、一置換、二置換または三置換であってもよく、そしてR_{P_{TM}}は、1～6個の炭素を伴うアルキルもしくはシクロアルキル基またはアリール基であり；

各R_{P_{TM}2}は独立して、H、ハロゲン、CN、CF₃、直鎖または分枝鎖のアルキル、アルコキシ、メトキシ、エトキシであり、式中、置換は、一置換または二置換であってもよく；

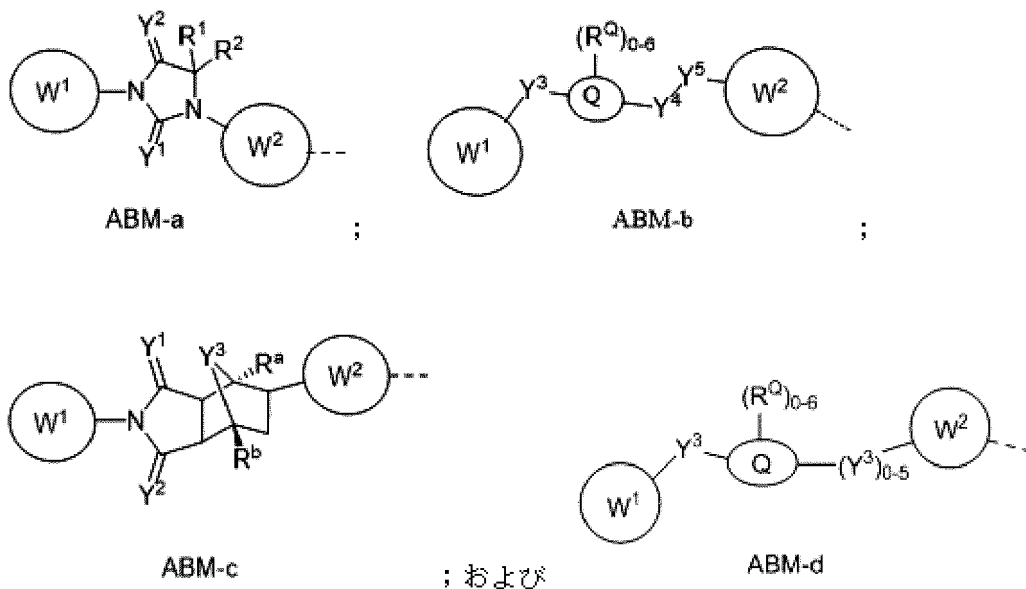
40

各R_{P_{TM}3}は独立して、H、ハロゲンであり、式中、置換は一置換または二置換であってもよく；および

R_{P_{TM}4}は、H、アルキル、メチル、エチルである

(C) アンドロゲン受容体 (AR) 結合部分 (ABM) は、以下からなる群から選択される構造を含む：

【化 20】



10

式中：

W^1 は、アリール、ヘテロアリール、二環式、または二複素環式であり、それぞれ独立して一つ以上のH、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、CN、 $C\equiv CH$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル（任意で置換される直鎖、分岐鎖。例えば、一つ以上のハロ、 $C_1\sim 6$ アルコキシルで任意で置換される）、 $C_1\sim 6$ アルコキシル（任意で置換される直鎖、分岐鎖。例えば、一つ以上のハロにより任意で置換される）、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、または CF_3 により置換され；

20

Y^1 、 Y^2 はそれぞれ独立して NR^{Y1} 、O、S、 SO_2 、ヘテロアリール、またはアリールであり； Y^3 、 Y^4 、 Y^5 はそれぞれ独立して結合、O、 NR^{Y2} 、 $CR^{Y1}R^{Y2}$ 、C=O、C=S、SO、 SO_2 、ヘテロアリール、またはアリールであり；

Qは、0～4個のヘテロ原子を伴う3～6員の環であり、任意で0～6個の R^Q で置換され、各 R^Q は独立してH、 $C_1\sim 6$ アルキル（任意で置換される直鎖、分岐鎖。例えば、一つ以上のハロ、 $C_1\sim 6$ アルコキシルで任意で置換される）、ハロゲン、 $C_1\sim 6$ アルコキシであるか、または2個の R^Q 基はそれらが結合される原子とともに0～2個のヘテロ原子を含む3～8員の環系を形成し；

30

R^1 、 R^2 、 R^a 、 R^b 、 R^{Y1} 、 R^{Y2} は各々独立して、H、 $C_1\sim 6$ アルキル（任意で置換される直鎖、分岐鎖。例えば一つ以上のハロ、 $C_1\sim 6$ アルコキシルで任意で置換される）、ハロゲン、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、環式、複素環式であるか、または R^1 、 R^2 はそれらが結合される原子とともに0～2個のヘテロ原子を含む3～8員の環系を形成し；

W^2 は、結合、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ヘテロアルキル、O、アリール、ヘテロアリール、脂環式、複素環式、二複素環式、ビアリール、またはビヘテロアリールであり、各々は任意で1～10個の R^{W2} により置換され；

40

各 R^{W2} は独立してH、ハロ、 $C_1\sim 6$ アルキル（任意で置換される直鎖または分岐鎖。例えば一つ以上のFにより任意で置換される）、 $-OR^{W2A}$ 、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、 $C_4\sim 6$ シクロヘテロアルキル、 $C_1\sim 6$ アルキル（任意で置換される）、複素環式（任意で置換される）、アリール（任意で置換される）、またはヘテロアリール（任意で置換される）、二環式ヘテロアリールまたはアリール、 $OC_1\sim 3$ アルキル（任意で置換される。例えば一つ以上の-Fにより任意で置換される）、OH、 NH_2 、 $NR^{Y1}R^{Y2}$ 、CNであり；

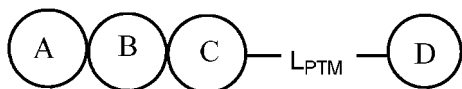
R^{W2A} は、H、 $C_1\sim 6$ アルキル（直鎖、分岐鎖）、または $C_1\sim 6$ ヘテロアルキル（直鎖、分岐鎖）であり、各々は任意でシクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、複素環、ヘテロアリール、ハロ、または $OC_1\sim 3$ アルキルにより置換され；および

破線は、リンカー、CLM、CLM'、またはそれらの組み合わせの内の少なくとも一つの結合部位を示し；

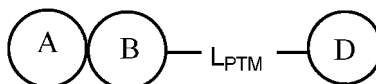
50

(D) 式I~XIのうちの少なくとも一つによって表されるタウタンパク質標的化部分であって：

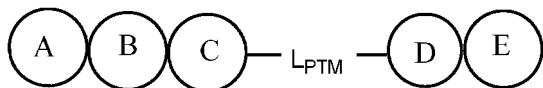
【化 2 1】



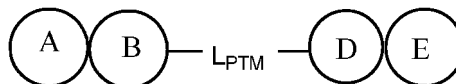
I



II

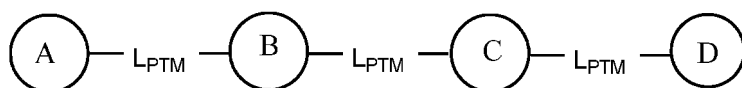


III

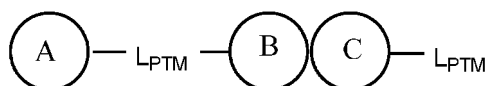


IV

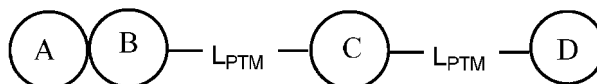
10



V

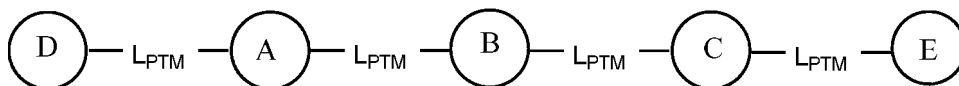


VI



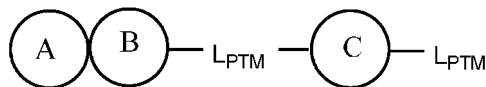
VII

20

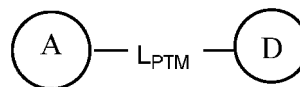


VIII

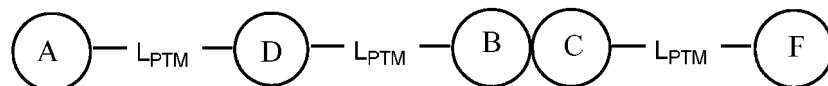
30



IX



X



XI

40

式中：

A、B、C、D、E、およびFは独立して、任意で置換される5員もしくは6員のアリール環またはヘテロアリール環、任意で置換される4~7員のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルから選択され、環の間の接触部分は環の融合を示し；

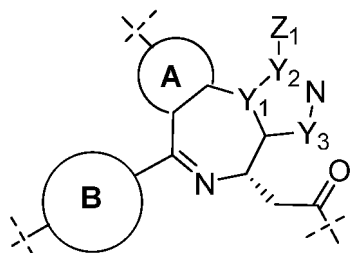
L_{PTM} は、結合、アルキル、アルケニルまたはアルキニルから選択され、任意で一つ以上の環（すなわちシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール）または一つ以上の官能基により割り込まれ、当該官能基は-O-、-S-、-NR¹_{PTM}-、-N=N-、-S(O)-、-SO₂-、-C(O)-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-NHSO₂-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、または-OC(O)NH-から選択され、式中、前記官能基は任意でリンカーのいずれか末端に位置付けられ；および

50

R^1_{PTM} は、Hまたはアルキルから選択される

(E) 以下の化学構造PTM-aに従う基を含む三環式のジアゼピンまたはアゼピンのBET/BRD4結合リガンド：

【化 2 2】



PTM-a

10

式中：

Y_1 、 Y_2 および Y_3 は独立して、炭素、窒素または酸素の群から独立して選択され、かつ当該原子とともに芳香族縮合環を形成し

AおよびBは独立して、5員芳香族環、6員芳香族環、ヘテロ芳香族環、炭素環、チオフェン、ピロール環、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピラゾール環の群から選択され、それら各々が任意でアルキル、アルコキシ、ハロゲン、芳香族環およびヘテロ芳香族環で置換され、式中、環Aは中心アゼピン ($Y1=C$) またはジアゼピン ($Y1=N$) 部分に縮合され；お

20

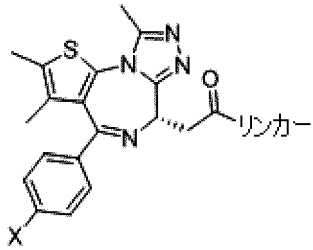
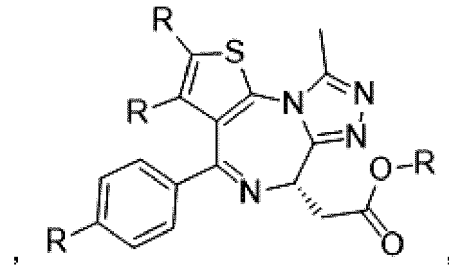
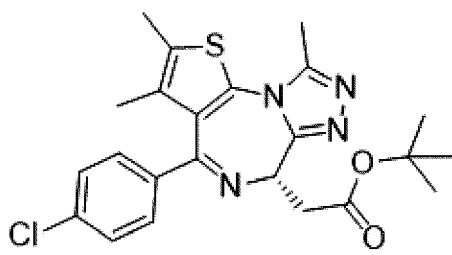
よび $Z1$ は、メチルまたはアナルキル (analkyl) 基の群から選択され、および

式中、破線は、リンカー、CLM、CLM'、またはそれらの組み合わせの内の少なくとも一つの結合部位を示す、請求項2～17のいずれか1項に記載の二官能性化合物。

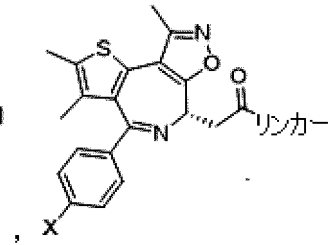
【請求項 1 9】

前記PTMが、以下からなる群から選択される化学構造を有し：

【化 2 3 - 1】

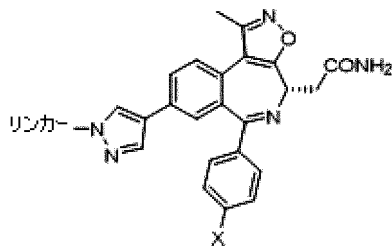


X = Cl, Br, F, H

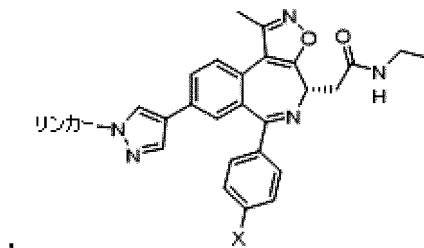


X = Cl, Br, F, H

10

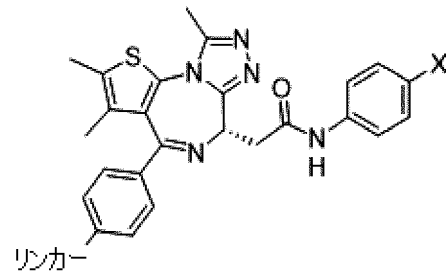
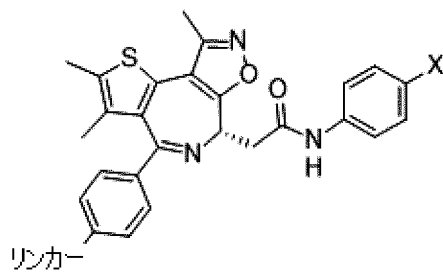


X = Cl, Br, F, H



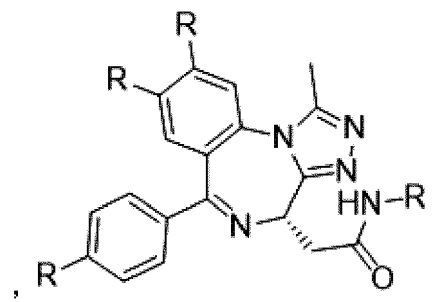
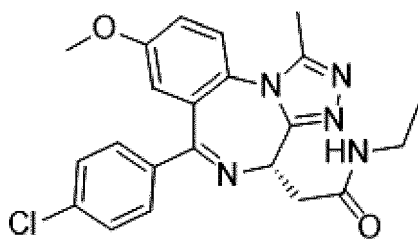
X = Cl, Br, F, H

20



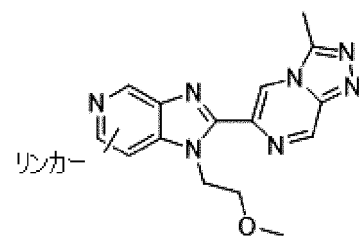
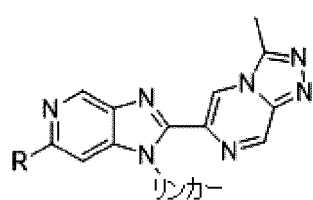
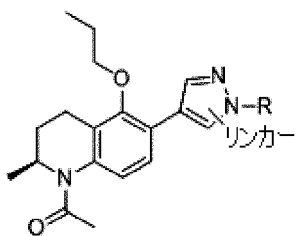
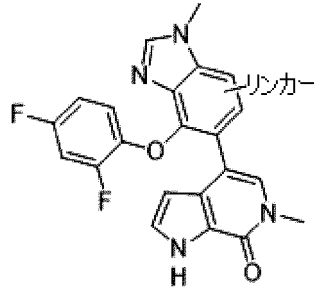
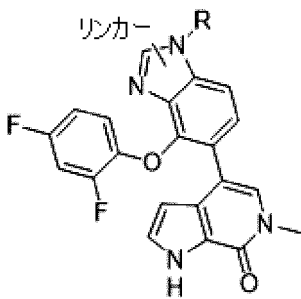
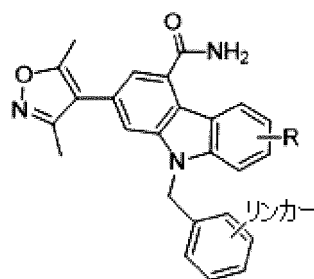
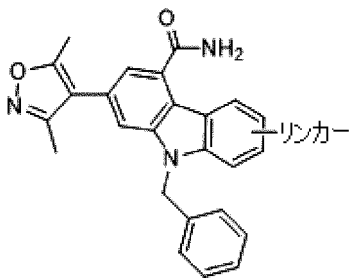
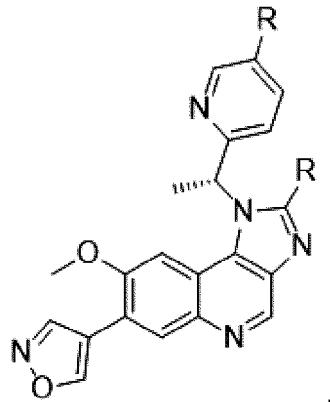
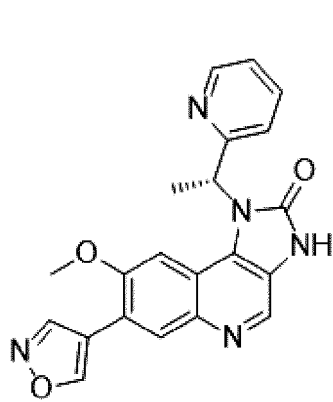
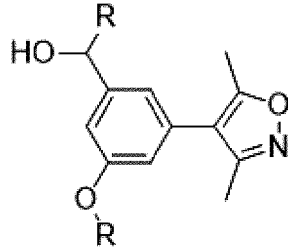
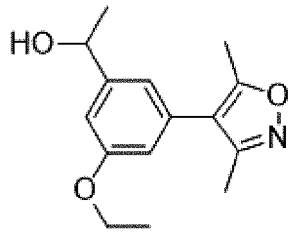
X = H, F

30



40

【化 2 3 - 2】



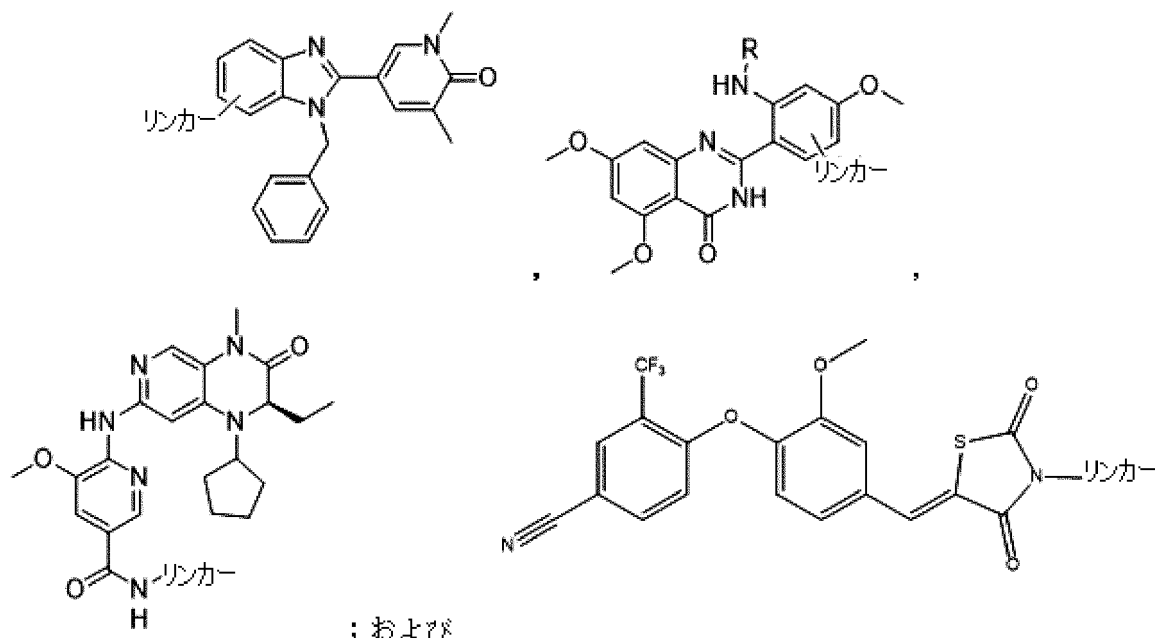
10

20

30

40

【化 2 3 - 3】



10

式中、Rまたはリンカーは、CLMをPTMに連結させる結合または化学リンカー部分である、その薬学的に受容可能な塩型を含む、請求項2～19のいずれか1項に記載の二官能性化合物

20

【請求項 2 0】

前記化合物が、PROTAC-1～PROTAC-112からなる群から選択される、請求項2に記載の二官能性化合物。

【請求項 2 1】

請求項2～20のいずれかに記載の二官能性化合物の有効量と、薬学的に許容可能な担体を含む組成物。

【請求項 2 2】

前記組成物が、追加的生物活性剤のうちの少なくとも一つ、請求項2～20のいずれか一項に記載の別の二官能性化合物をさらに含む、請求項21に記載の組成物。

30

【請求項 2 3】

前記追加的生物活性剤は抗癌剤、抗神経変性剤、抗微生物剤、抗ウイルス剤、抗HIV剤、または抗真菌剤である、請求項22に記載の組成物。

【請求項 2 4】

対象において疾患または障害を治療するための、請求項2～20のいずれか一項に記載の少なくとも一つの化合物の有効量、ならびに薬学的に許容可能な担体、添加剤、および／または賦形剤を含む組成物であって、前記方法は、その必要のある対象に前記組成物を投与することを含み、前記化合物は、前記疾患または障害の少なくとも一つの症状の治療または改善に有効である、組成物。

【請求項 2 5】

前記疾患または障害が、標的タンパク質の蓄積および／または凝集に関連する、請求項24に記載の組成物。

40

【請求項 2 6】

前記疾患または障害は、喘息、多発性硬化症などの自己免疫疾患、様々な癌、纖毛関連疾患、口蓋裂、糖尿病、心疾患、高血圧、炎症性大腸炎、精神遅滞、気分障害、肥満、屈折異常、不妊症、アンジェルマン症候群、カナバン症、セリアック病、シャルコーマリートゥース病、嚢胞性線維症、デュシェンヌ筋ジストロフィー、血色素症、血友病、クラインフェルター症候群、神経線維腫症、フェニルケトン尿症、多発性嚢胞腎、(PKD1)または4(PKD2)プラダーウィリ症候群、鎌状赤血球症、テイ・サックス病、ターナー症候群からなる群から選択される、請求項24または25のいずれか一項に記載の組成物。

50

【請求項 27】

前記疾患または障害は、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症（ルー・ゲーリック病）、食欲不振、不安障害、アテローム性動脈硬化症、注意欠陥多動性障害、自閉症、双極性障害、慢性疲労症候群、慢性閉塞性肺疾患、クローン病、冠動脈性心疾患、認知症、鬱病、I型糖尿病、II型糖尿病、てんかん、ギランバレー症候群、過敏性腸症候群、エリテマトーデス、メタボリックシンドローム、多発性硬化症、心筋梗塞、肥満、強迫性障害、パニック障害、パーキンソン病、乾癬、リウマチ性関節炎、サルコイドーシス、統合失調症、脳卒中、閉塞性血栓血管炎、トウレット症候群、血管炎からなる群から選択される、請求項24または25のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 28】

前記疾患または障害は、無セルロプラスミン血症、II型軟骨無形成症、軟骨形成不全症、尖頭症、2型ゴーシェ病、急性間欠性ポルフィリン症、カナバン病、大腸腺腫様ポリポーシス、ALAデヒドラターゼ欠損症、アデニロコハク酸リアーゼ欠損症、副腎性器症候群、副腎白質ジストロフィー、ALA-Dポルフィリン症、ALAデヒドラターゼ欠損症、アルカプトン尿症、アレキサンダー病、アルカプトン尿性オクロノーシス、 $\alpha 1$ アンチトリプシン欠損症、 $\alpha 1$ プロテイナーゼインヒビター、肺気腫、筋萎縮性側索硬化症、アルストレーム症候群、アレキサンダー病、エナメル質形成不全症、ALAデヒドラターゼ欠損症、アンダーソン・ファブリー病、アンドロゲン不応症、貧血、びまん性体部被角血管腫、網膜血管腫症(フォンヒッペル・リンドウ病)、アペール症候群、くも指症(マルファン症候群)、スティックラー症候群、先天性多発性関節弛緩症(エーラス・ダンロス症候群・関節弛緩型)、毛細血管拡張性運動失調症、レット症候群、原発性肺高血圧症、サンドホフ病、神経線維腫症II型、ベーレ・スティーブソン脳回状頭皮症候群、家族性地中海熱、ベンジャミン症候群、 β サラセミア、両側性聴神経腫瘍(神経線維腫症II型)、第V因子ライデン栓友病、ブロッホ・ズルツベルガー症候群(色素失調症)、ブルーム症候群、X連鎖鉄芽球性貧血、ボネビー・ウルリッヒ症候群(ターナー症候群)、ブルヌヴィュー病(結節性硬化症)、プリオン病、バート・ホッグ・デュベ症候群、脆性骨症(骨形成不全症)、幅広母指-母趾症候群(ルビンシュタイン・テイビ症候群)、青銅糖尿病/青銅硬変(ヘモクロマトーシス)、球脊髄性筋萎縮症(ケネディ病)、ビュルガー・グリユッツ症候群(リボタンパク質リパーゼ欠損症)、CGD慢性肉芽腫性障害、屈曲肢異形成症、ビオチニダーゼ欠損症、心筋症(ヌーナン症候群)、ネコ鳴き症候群、CAVD(先天性精管欠損症)、Caylor心臓・顔症候群(CBAVD)、CEP(先天性骨髄性ポルフィリン症)、嚢胞性線維症、先天性甲状腺機能低下症、軟骨形成異常症候群(軟骨無形成症)、耳・脊椎・巨大骨端異形成症、レッシュ・ナイハン症候群、ガラクトース血症、エーラス・ダンロス症候群、タナトフォリック骨異形成症、コフィン・ローリー症候群、コケイン症候群、(家族性大腸腺腫症)、先天性骨髄性ポルフィリン症、先天性心疾患、メトヘモグロビン血症/先天性メトヘモグロビン血症、軟骨無形成症、X連鎖鉄芽球性貧血、結合組織病、円錐動脈幹異常顔貌症候群、クーリー貧血(β サラセミア)、銅蓄積症(ウィルソン病)、銅輸送病(メンケス病)、遺伝性コプロポルフィリン症、カウデン症候群、頭蓋顔面関節異常(クルーゾン症候群)、クロイツフェルト・ヤコブ病(プリオン病)、コケイン症候群、カウデン症候群、クルシュマン・バッテン・シュタイネルト症候群(筋緊張性ジストロフィー)、ベーレ・スティーブソン脳回状頭皮症候群、原発性高シュウ酸尿症、脊椎骨端骨幹端異形成症(Strudwick型)、デュシェンヌ型およびベッカー型筋ジストロフィー(DBMD)、アッシャー症候群、デ・グロウチ症候群およびデジェリン・ソッタス症候群を含む変性性神経疾患、発達障害、遠位型脊髄性筋萎縮症V型、アンドロゲン不応症、びまん性グロバイド体硬化症(クラッペ病)、ディジョージ症候群、ジヒドロテストステロン受容体欠損症、アンドロゲン不応症、ダウン症候群、低身長症、骨髄性プロトポルフィリン症、赤血球5-アミノレブリン酸合成酵素欠損症、骨髄性ポルフィリン症、骨髄性プロトポルフィリン症、骨髄性ウロポルフィリン症、フリートライヒ運動失調症、家族性発作性多漿膜炎、晩発性皮膚ポルフィリン症、家族性圧感受性ニューロパチー、原発性肺高血圧症(PPH)、腓線維嚢胞症、脆弱X症候群、ガラクトース血症、遺伝性脳障害、巨細胞性肝炎(新生児ヘモクロマトーシス)、グレンブラッド・ストラ

10

20

30

40

50

ンドバーグ症候群(弾性線維性仮性黄色腫)、ギンター病(先天性骨髄性ポルフィリン症)、ヘモクロマトーシス、ハルグレン症候群、鎌状赤血球貧血、血友病、骨髄肝性ポルフィリン症(HEP)、ヒッペル・リンドウ病(フォンヒッペル・リンドウ病)、ハンチントン病、ハッチンソン・ギルフォード早老症候群(早老症)、高アンドロゲン症、軟骨低形成症、低色素性貧血、X連鎖重症複合免疫不全を含む免疫系障害、Insley-Astley症候群、ケネディ症候群、Jackson-Weiss症候群、ジュベール症候群、レッシュ・ナイハン症候群、Jackson-Weiss症候群、高シュウ酸尿症を含む腎疾患、クライنفエルター症候群、Kniest異形成症、まだら認知症、Langer-Saldino軟骨無発生症、毛細血管拡張性運動失調症、リンチ症候群、リジルヒドロキシラーゼ欠損症、マシャド・ジョセフ病、Kniest異形成症を含む代謝障害、マルファン症候群、運動障害、モワット・ウィルソン症候群、嚢胞性線維症、Mu 10
enke症候群、多発性神経線維腫症、Nance-Insley症候群、Nance-Sweeney軟骨異形成症、ニーマン・ピック病、ノアク症候群(パイファー症候群)、オスラー・ウェーバー・ランデュー病、ポイツ・ジェガーズ症候群、多発性嚢胞腎、多骨性線維性骨異形成症(マキューン・オルブライト症候群)、ポイツ・ジェガーズ症候群、プラダー・ラブハート・ウィリー症候群、ヘモクロマトーシス、原発性高尿酸血症症候群(レッシュ・ナイハン症候群)、原発性肺高血圧症、原発性老年変性性認知症、プリオン病、早老症(ハッチンソン・ギルフォード早老症候群)、進行性舞蹈病、慢性遺伝性(ハンチントン)(ハンチントン病)、進行性筋萎縮症、脊髄性筋萎縮症、プロピオン酸血症、プロトポルフィリン症、近位緊張性筋ジストロフィー、肺動脈性肺高血圧症、PXE(弾性線維性仮性黄色腫)、Rb(網膜芽腫)、レ 20
ックリングハウゼン病(神経線維腫症I型)、再発性多漿膜炎、網膜障害、網膜芽腫、レット症候群、RFALS3型、リッカー症候群、ライリー・デイ症候群、ルシー・レヴィ症候群、発達遅延および黒色表皮腫を伴う重度軟骨無形成症(SADDAN)、リ・フラウメニ症候群、肉腫・乳がん・白血病・副腎がん(SBLA)症候群、結節性硬化症(sclerosis tuberosa)、結 30
節性硬化症(tuberous sclerosis)、SDAT、先天性SED(先天性脊椎骨端異形成症)、SED Strudwick型(脊椎骨端骨幹端異形成症Strudwick型)、SEDC(先天性脊椎骨端異形成症)、SEMD Strudwick型(脊椎骨端骨幹端異形成症Strudwick型)、シュプリンツェン症候群、皮膚色素異常症、スミス・レムリ・オピッツ症候群、南アフリカ遺伝性ポルフィリン症(異型ポルフィリン症)、乳児期発症上向性遺伝性痙攣性麻痺、発話・コミュニケーション障害、スフィンゴリピドーシス、テイ・サックス病、脊髄小脳失調症、スティックラー症候群、脳卒中、アンドロゲン不応症、テトラヒドロビオプテリン欠損症、βサラセミア、甲状腺疾患、ソーセージ様ニューロパチー(遺伝性圧脆弱性ニューロパチー)、トリーチャー・コリンズ症候群、トリプロX症候群(トリプルX症候群)、21トリソミー(ダウン症候群)、Xトリソミー、VHL症候群(フォンヒッペル・リンドウ病)、視力障害および失明(アルストレーム症候群)、フロリク病、ワールデンブルグ症候群、ワールブルグシェーフレデリウス症候群、Weissenbacher-Zweymuller症候群、ウォルフ・ヒルショルン症候群、ウォルフ周期性疾患、Weissenbacher-Zweymuller症候群、ならびに色素性乾皮症からなる群から選択される、請求項24または25に記載の組成物

【請求項 29】

追加的生物活性剤をさらに含む、請求項24～28のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 30】

前記追加的生物活性剤は、抗癌剤、抗神経変性剤、抗微生物剤、抗ウイルス剤、抗HIV剤、抗真菌剤、またはそれらの組み合わせの内の少なくとも一つである、請求項29に記載の組成物。

【請求項 31】

前記抗癌剤が、エベロリムス(everolimus)、トラベクテジン(trabectedin)、アブラキサ(nabixin)、TLK 286、AV-299、DN-101、パゾパニブ(pazopanib)、GSK690693、RTA 744、ON 0910.Na、AZD 6244 (ARRY-142886)、AMN-107、TKI-258、GSK461364、AZD 1152、エンザスタウリン(enzastaurin)、バンデタニブ(vandetanib)、ARQ-197、MK-0457、MLN8054、PHA-739358、R-763、AT-9263、FLT-3阻害剤、VEGFR阻害剤、EGFR TK阻害剤、オーロラ(aurora)キナーゼ阻害剤、PIK-1阻害剤、Bcl-2阻害剤、HDAC阻害剤、c-ME 50

T阻害剤、PARP阻害剤、Cdk阻害剤、EGFR TK阻害剤、IGFR-TK阻害剤、抗HGF抗体、PI3キナーゼ阻害剤、AKT阻害剤、mTORC1/2阻害剤、JAK/STAT阻害剤、チェックポイント-1または2阻害剤、焦点接着キナーゼ阻害剤、Mapキナーゼキナーゼ(mek)阻害剤、VEGFトラップ抗体、ペメトレキセド (pemetrexed)、エルロチニブ (erlotinib)、ダサチニブ (dasatinib)、ニロチニブ (nilotinib)、デカタニブ (decatanib)、パニツムマブ (panitumumab)、アムルビシン (amrubicin)、オレゴボマブ (oregovomab)、Lep-etu、ノラトレキセド (nolatrexed)、azd2171、バタブリン (batabulin)、オフアツムマブ (ofatumumab)、ザノリムマブ (zanolimumab)、エドテカリン (edotecarin)、テトランドリン (tetrandrine)、ルビテカン (rubitecan)、テスマリフェン (tesmilifene)、オブリメルセン (oblimersen)、チシリムマブ (ticilimumab)、イピリムマブ (ipilimumab)、ゴシポール (gossypol)、Bio 111、131-I-TM-601、ALT-110、BIO 140、CC 8490、シレンジタイド (cilengitide)、ギマテカン (gimatecan)、IL13-PE38QQR、INO 1001、IPdR₁ KRX-0402、ルカントン (lucanthone)、LY317615、ノイラジアブ (neuradiab)、ビテスパン (vitespan)、Rta 744、Sdx 102、タラムパネル (talampanel)、アトラセンタン (atrasentan)、Xr 311、ロミデプシン (romidepsin)、ADS-100380、スニチニブ (sunitinib)、5-フルオロウラシル (fluorouracil)、ボリノスタット (vorinostat)、エトポシド (etoposide)、ゲムシタビン (gemcitabine)、ドキシソルビシン (doxorubicin)、リポソームドキシソルビシン (liposomal doxorubicin)、5'-デオキシ-5-フルオロウリジン、ビンクリスチン (vincristine)、テモゾロミド (temozolomide)、ZK-304709、セリシクリブ (seliciclib)、PD0325901、AZD-6244、カペシタビン (capecitabine)、L-グルタミン酸、N-[4-[2-(2-アミノ-4,7-ジヒドロ-4-オキソ-1 H - ピロロ[2,3- d]ピリミジン-5-イル)エチル]ベンゾイル]-、ニナトリウム塩、七水和物、カンプトテシン (camptothecin)、PEG-標識イリノテカン (irinotecan)、タモキシフェン (tamoxifen)、トレミフェンクエン酸塩 (toremifene citrate)、アナストラゾール (anastrozole)、エキセメスタン (exemestane)、レトロゾール (letrozole)、DES(ジエチルスチルベストロール (diethylstilbestrol))、エストラジオール (estradiol)、エストロゲン (estrogen)、複合体化エストロゲン、ベバシズマブ (bevacizumab)、IMC-1C11、CHIR-258); 3-[5-(メチルスルホニルピペラジンメチル)-インドリル-キノロン、バタラニブ (vatalanib)、AG-013736、AVE-0005、[D- Ser(Bu t) 6 ,Azgly 10] (ピロ-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Bu t)-Leu-Arg-Pro- Azgly-NH₂ 酢酸塩 [C₅₉H₈₄N₁₈Oi₄-(C₂H₄O₂)_x、式中、x = 1~2.4]の酢酸塩、ゴセレリン (goserelin) 酢酸塩、ロイプロリド (leuprolide) 酢酸塩、トリプトレリン (triptorelin) パモ酸塩、メドロキシプロゲステロン (medroxyprogesterone) 酢酸塩、ヒドロキシプロゲステロンカプリル酸塩、メゲストロール (megestrol) 酢酸塩、ラロキシフェン (raloxifene)、ビカルタミド (bicalutamide)、フルタミド (flutamide)、ニルタミド (nilutamide)、メゲストロール (megestrol) 酢酸塩、CP-724714; TAK-165、HKI-272、エルロチニブ (erlotinib)、ラパチニブ (lapatanib)、カネルチニブ (canertinib)、ABX-EGF抗体、アービタックス (erbitux)、EKB-569、PKI-166、GW-572016、ロナファルニブ (Ionafernib)、BMS-214662、チピファルニブ (tipifarnib)、アミフォスチン (amifostine)、NVP-LAQ824、スベロイルアナリドヒドロキサム酸 (suberoyl analide hydroxamic acid)、バルプロ酸、トリコスタチンA、FK-228、SU11248、ソラフェニブ (sorafenib)、KRN951、アミノグルテチミド (aminoglutethimide)、アルンサクリン (arnsacrine)、アナグレリド (anagrelide)、L-アスパラギナーゼ、カルメット-ゲラン桿菌 (BCG) ワクチン、アドリアマイシン (adriamycin)、ブレオマイシン (bleomycin)、ブセレリン (buserelin)、ブスルファン (busulfan)、カルボプラチン (carboplatin)、カルムスチン (carmustine)、クロラムブシル (chlorambucil)、シスプラチン (cisplatin)、クラドリビン (cladribine)、クロドロネート (clodronate)、シプロテロン (cyproterone)、シタラビン (cytarabine)、ダカルバジン (dacarbazine)、ダクチノマイシン (dactinomycin)、ダウノルビシン (daunorubicin)、ジエチルスチルベストロール (diethylstilbestrol)、エピルビシン (epirubicin)、フルダラビン (fludarabine)、フルドロコルチゾン (fludrocortisone)、フルオキシメステロン (fl

uoxymesterone)、フルタミド (flutamide)、グリバック (gleevec)、ゲムシタビン (gemcitabine)、ヒドロキシ尿素 (hydroxyurea)、イダルビシン (idarubicin)、イホスファミド (ifosfamide)、イマチニブ (imatinib)、ロイプロリド (leuprolide)、レバミゾール (levamisole)、ロムスチン (lomustine)、メクロレタミン (mechlorethamine)、メルファラン (melphalan)、6-メルカプトプリン (6-mercaptopurine)、メスナ (mesna)、メトトレキサート (methotrexate)、マイトマイシン (mitomycin)、ミトタン (mitotane)、ミトキサントロン (mitoxantrone)、ニルタミド (nilutamide)、オクトレオチド (octreotide)、オキサリプラチン (oxaliplatin)、パミドロネート (pamidronate)、ペントスタチン (pentostatin)、プリカマイシン (plicamycin)、ポルフィマー (porfimer)、プロカルバジン (procarbazine)、ラルチトレキセド (raltitrexed)、リツキシマブ (rituximab)、ストレプトゾシン (streptozocin)、テニポシド (teniposide)、テストステロン (testosterone)、サリドマイド (thalidomide)、チオグアニン (thioguanine)、チオテパ (thiotepa)、トレチノイン (tretinoin)、ビンデシン (vindesine)、13-シス-レチノイン酸 (13-cis-retinoic acid)、フェニルアラニンマスタード (phenylalanine mustard)、ウラシルマスタード (uracil mustard)、エストラムスチン (estramustine)、アルトレタミン (altretamine)、フロクスウリジン (floxuridine)、5-デオキシウリジン (5-deoxyuridine)、シトシンアラビノシド、6-メカプトプリン (6-mercaptopurine)、デオキシコホルマイシン (deoxycoformycin)、カルシトリオール (calcitriol)、バルルビシン (valrubicin)、ミトラマイシン (mithramycin)、ビンブラスチン (vinblastine)、ビノレルビン (vinorelbine)、トポテカン (topotecan)、ラゾキシシン (razoxin)、マリマスタット (marimastat)、COL-3、ネオバスタット (neovastat)、BMS-275291、スクアラミン (squalamine)、エンドスタチン (endostatin)、SU5416、SU6668、EMD121974、インターロイキン-12、IM862、アンギオスタチン (angiostatin)、ビタキシシン (vitaxin)、ドロロキシフェン (droloxifene)、イドキシフェン (idoxifene)、スピロノラクトン (spironolactone)、フィナステリド (finasteride)、シミチジン (cimitidine)、トラスツズマブ (trastuzumab)、デニロイキンジフチトクス (denileukin diftitox)、ゲフィチニブ (gefitinib)、ボルテジミブ (bortezomib)、パクリタキセル (paclitaxel)、クレモホルを含まないパクリタキセル (cremophor-free paclitaxel)、ドセタキセル (docetaxel)、エポチロンB (epithilone B)、BMS-247550、BMS-310705、ドロロキシフェン (droloxifene)、4-ヒドロキシタモキシフェン (4-hydroxytamoxifen)、ピペンドキシフェン (pipendoxifene)、ERA-923、アルゾキシフェン (arzoixifene)、フルベストラント (fulvestrant)、アコルビフェン (acolbifene)、ラソフォキシフェン (lasofoixifene)、イドキシフェン (idoxifene)、TSE-424、HMR-3339、ZK186619、トポテカン (topotecan)、PTK787/ZK222584、VX-745、PD184352、ラパマイシン (rapamycin)、40-O-(2-ヒドロキシエチル)-ラパマイシン、テムシロリムス (temsirrolimu)、AP-23573、RAD001、ABT-578、BC-210、LY294002、LY292223、LY292696、LY293684、LY293646、ウォルトマニン (wortmannin)、ZM336372、L-779,450、PEG-フィルグラスチム (filgrastim)、ダルベポエチン (darbepoetin)、エリスロポエチン、顆粒球コロニー刺激因子、ゾレドロネート (zoledronate)、プレドニゾン (prednisone)、セツキシマブ (cetuximab)、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、ヒストレリン (histrelin)、ペグ化インターフェロンアルファ-2a、インターフェロンアルファ-2a、ペグ化インターフェロンアルファ-2b、インターフェロンアルファ-2b、アザシチジン (azacitidine)、PEG-L-アスパラギナーゼ、レナリドミド (lenalidomide)、ゲムツズマブ (gemtuzumab)、ヒドロコルチゾン (hydrocortisone)、インターロイキン-11、デクスラゾキサン (dexrazoxane)、アレムツズマブ (alemtuzumab)、オールトランスレチノイン酸 (all-transretinoic acid)、ケトコナゾール (ketoconazole)、インターロイキン-2、メゲストロール (megestrol)、免疫グロブリン、ナイトロジェンマスタード (nitrogen mustard)、メチルプレドニゾロン (methylprednisolone)、イブリツモマブチウキセタン (ibritumomab tiuxetan)、アンドロゲン、デシタビン (decitabine)、ヘキサメチルメラミン (hexamethylmelamine)、ベキサロテン (bexarotene)、

10

20

30

40

50

トシツモマブ (tositumomab)、三酸化砒素、コルチゾン、エチドロネート (editronate)、ミトタン (mitotane)、シクロスポリン (cyclosporine)、リポソームダウノルビシン (liposomal daunorubicin)、エドウィナ-アスパラギナーゼ (Edwina-asparaginase)、ストロンチウム89、カソピタント (casopitant)、ネツピタント (netupitant)、NK-1受容体拮抗薬、パロノセトロン (palonosetron)、アプレピタント (aprepitant)、ジフェンヒドラミン (diphenhydramine)、ヒドロキシジン (hydroxyzine)、メトクロプラミド (metoclopramide)、ロラゼパム (lorazepam)、アルプラゾラム (alprazolam)、ハロペリドール (haloperidol)、ドロペリドール (droperidol)、ドロナビノール (dronabinol)、デキサメタゾン (dexamethasone)、メチルプレドニゾロン (methylprednisolone)、プロクロルペラジン (prochlorperazine)、グラニセトロン (granisetron)、オンダンセトロン (ondansetron)、ドラセトロン (dolasetron)、トロピセトロン (tropisetron)、ペグフィルグラスチム (pegfilgrastim)、エリスロポエチン (erythropoietin)、エポエチンアルファ (epoetin alfa)、ダルベポエチンアルファ (darbepoetin alfa)、およびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項30に記載の組成物。

【請求項32】

細胞中の標的タンパク質の分解を誘導する方法であって、請求項1～20のいずれか一項に記載の化合物の有効量を前記細胞に投与することを含み、前記化合物は、前記標的タンパク質の分解を生じさせる、方法。

【請求項33】

癌の治療方法における使用のための請求項2～20のいずれか一項に記載の化合物の有効量を含む組成物であって、前記方法は、その必要のある患者に前記組成物を投与することを含み、前記組成物は、前記患者の癌の少なくとも一つの症状の治療または改善に有効である、組成物。

【請求項34】

前記癌は、扁平上皮細胞癌、基底細胞癌、腺癌、肝細胞癌および腎細胞癌、膀胱癌、腸癌、乳癌、子宮頸癌、大腸癌、食道癌、頭部癌、腎癌、肝癌、肺癌、頸部癌、卵巣癌、膵癌、前立腺癌および胃癌；白血病；良性および悪性のリンパ腫、特にバーキットリンパ腫および非ホジキンリンパ腫；良性および悪性のメラノーマ；骨髓増殖性疾患；多発性骨髄腫；ユーイング肉腫、血管肉腫、カボジ肉腫、脂肪肉腫、筋肉腫、末梢神経腫、滑膜肉腫、グリオーマ、星膠細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫、グリア芽腫、神経芽細胞腫、神経節細胞腫、神経節膠腫、髄芽細胞腫、松果体細胞腫瘍、髄膜腫、髄膜肉腫、神経線維腫、および神経鞘腫を含む肉腫；大腸癌、乳癌、前立腺癌、子宮頸癌、子宮癌、肺癌、卵巣癌、精巣癌、甲状腺癌、星状細胞腫、食道癌、膵癌、胃癌、肝癌、大腸癌、メラノーマ；癌肉腫、ホジキン病、ウィルムス腫瘍または奇形癌、T細胞急性リンパ芽球性白血病 (T-ALL)、T細胞リンパ芽球性リンパ腫 (T-LL)、末梢T細胞リンパ腫、成人T細胞白血病、前駆B細胞ALL、前駆B細胞リンパ腫、大細胞型B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、B細胞ALL、フィラデルフィア染色体陽性ALL、およびフィラデルフィア染色体陽性CMLである、請求項33に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本開示は、2017年1月31日に提出された米国仮出願第62/452,972号に対する優先権を主張するものであり、当該出願は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

参照による組み込み

2016年8月5日に提出され、米国特許出願公開2017/0065719として公開された米国仮特許出願第15/230,354号明細書、および2017年11月1日に提出された米国特許出願第15/801,243号明細書、および2016年7月11日に提出された米国特許出願第15/206,497号明細書、および2016年7月13日に提出された米国特許出願第15/209,648号明細書、および2017年10月11日に提出された米国仮特許出願第15/730,728号明細書、2017年12月1日に提出された米国

仮特許出願第15/829,541号明細書、2018年1月26日に出版された米国仮特許出願第15/881,318号明細書、および2015年4月14日に出版され、米国特許出願公開2015/0291562として公開された米国仮特許出願第14/686,640号明細書、および2015年7月6日に出版され、米国特許出願公開2016/0058872として公開された米国仮特許出願第14/792,414号明細書、および2014年7月11日に出版され、米国特許出願公開2014/0356322として公開された米国仮特許出願第14/371,956号明細書、および2016年3月18日に出版され、米国特許出願公開2016/0272639として公開された米国仮特許出願第15/074,820号明細書は、参照によりその全体で本明細書に組み込まれる。さらに、本明細書に引用されるすべての参考文献は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

本明細書は、イミド系化合物を提供するものであり、当該化合物を含む二官能性化合物、およびその関連する使用方法を含む。当該二官能性化合物は、標的ユビキチン化の調節因子として有用であり、特に、本開示による二官能性化合物によって分解および／または別手段により阻害される様々なポリペプチドおよび他のタンパク質に関して有用である。

【背景技術】

【0003】

ほとんどの低分子薬剤は、酵素または受容体に密接に、および明確に定められたポケットにおいて結合する。一方で低分子化合物を使用してタンパク質-タンパク質相互作用を標的とすることは困難であることが良く知られている。その理由は、タンパク質の接触表面が大きいこと、および関与するのが浅い溝状または平坦なインターフェースであるためである。E3ユビキチンリガーゼ（そのうちの数百がヒトにおいて公知である）は、ユビキチン化に基質特異性を与える。ゆえに、特定のタンパク質基質に対する特異性があり、汎用的なプロテアソームの阻害剤よりもさらに魅力的な治療標的である。E3リガーゼのリガンドの開発は、タンパク質-タンパク質の相互作用を破壊せざるを得ないという事実があるために部分的には困難であることが判明している。しかしながら近年の開発により、これらのリガーゼに結合する特定のリガンドがもたらされた。例えば、最初の低分子E3リガーゼ阻害剤であるナトリンの発見以来、E3リガーゼを標的とするさらなる化合物が報告されているが、未だこの分野は未開発である部分が多い。

【0004】

治療可能性があるE3リガーゼの一つは、フォンヒッペル-リンドウ（VHL: von Hippel-Lindau）腫瘍抑制因子である。VHLは、エロンギン（elongins）BおよびC、ならびにカリン（Cullin）-2およびRbx1を含む複合体を含む、基質認識サブユニット／E3リガーゼ複合体VCBを含有する。VHLの主な基質は、低酸素誘導因子1 α （HIF-1 α ）であり、これは低レベル酸素に反応して例えば血管新生成長因子のVEGF、および赤血球誘導型サイトカインのエリスロポエチンなどの遺伝子をアップレギュレートする転写因子である。本発明者らは、癌、慢性貧血および虚血の重要な標的であるE3リガーゼの基質認識サブユニットのVCBに対するフォンヒッペル-リンドウ（VHL）の最初の低分子リガンドを作製し、結晶構造を取得して、この化合物が、VHLの主要基質である転写因子HIF-1 α の結合様式を模倣することを確認した。

【0005】

セレブロンは、ヒトにおいてCRBN遺伝子によりコードされるタンパク質である。CRBNのオルソログは、植物からヒトまで高度に保存されており、このことはその生理学的な重要性を明確に示すものである。セレブロンは、損傷を受けたDNA結合タンパク質1（DDB1）、カリン（Cullin）-4A（CUL4A）、およびカリン1（Cullins1）調節因子（ROC1）とのE3ユビキチンリガーゼ複合体を形成する。この複合体は多数の他のタンパク質をユビキチン化する。完全には解明されていないメカニズムを介して、標的タンパク質のセレブロンユビキチン化は、線維芽細胞成長因子8（FGF8）および線維芽細胞成長因子10（FGF10）のレベル増加をもたらす。FGF8は次に、例えば四肢および耳胞の形成などの多数の発生プロセスを調節する。胚においてこのユビキチンリガーゼ複合体は四肢

成長に重要であると最終的に結論づけられている。セレブロンが存在しない状況下では、DDB1はDDB2と複合体を形成し、DNA損傷結合タンパク質として機能する。

【0006】

サリドマイドは多くの免疫学的適応症の治療に対して承認されており、そして多発性骨髄腫を含む特定の新生物疾患の治療に対しても承認されている。多発性骨髄腫に加えて、サリドマイドおよびそのいくつかのアナログも現在、様々な種類の他のタイプの癌治療における用途に関し、調査中である。サリドマイドの抗腫瘍活性の正確なメカニズムはまだ解明中であるが、血管形成を阻害することが知られている。イミド類の生物学的性質を検討する近年の文献としては、Lu et al Science 343, 305 (2014)およびKronke et al Science 343, 301 (2014)が挙げられる。

10

【0007】

意義深いことには、サリドマイドおよびそのアナログ、例えば、ポモリナミオド (pomolinalimide) およびレナリノミド (lenalinomide) は、セレブロンに結合することが知られている。これらの剤はセレブロンに結合し、複合体の特異性を変化させて、多発性骨髄腫の増殖に必須の転写因子であるIkaros (IKZF1) とAiolos (IKZF3) のユビキチン化と分解を誘導する。実際に多発性骨髄腫の治療においてセレブロンの発現の高さとイミド系薬剤の有効性の増加は関連している。

【0008】

BRD4も同様に学会および製薬産業から大きな関心を集めている。その理由は、複数の疾患背景、特に癌における、新規標的としての大きな可能性である。BRD4は、ブロモドメイン繰り返し配列および特異的末端配列 (bromodomain and extra-terminal domain) (BET) ファミリーに属しており、このファミリーはN末端の2個のブロモドメイン (BDドメイン) と、C末端の特異的末端配列ドメイン (ETドメイン) が特徴である (J. Shi, et al. Molecular cell, 54 (2014) 728-736 and A.C. Belkina, et al., Nat. Rev. Cancer, 12 (2012) 465-477)。その二個のBDドメインは、ヒストンタンパク質のN末端尾部にあるアセチル化リシン残基を認識し、および相互作用する。ETドメインの特徴は完全には解明されておらず、多くが多様な転写制御因子のリクルートにおける足場機能を果たすものと考えられている。ゆえにBRD4は、関連転写調節因子を特定のゲノム座位へとリクルートすることにより、遺伝子発現の制御に重要な役割を果たしている。いくつかの研究により、BRD4は、スーパーエンハンサー領域に選択的に配置されていることが判明している。この領域は多くの場合重要な癌遺伝子、例えばc-MYC、Bcl-xLおよびBCL-6などの上流に存在し、それら発現の制御に重要な役割を果たしている (J. Loven, et al., Cell, 153 (2013) 320-334 and B. Chapuy, et al., Cancer Cell, 24 (2013) 777-790)。基幹的な癌遺伝子発現の調節における、その極めて重要な役割のために、BRD4は、正中線癌、AML、MM、BLおよび前立腺癌をはじめとする複数の癌型における、有望な治療標的として浮上してきた (J. Loven, et al., Cell, 153 (2013) 320-334; J. Zuber, et al., Nature, 478 (2011) 524-528; J.E. Delmore, et al., Cell, 146 (2011) 904-917; J.A. Mertz, et al., PNAS, 108 (2011) 16669-16674; A. Wyce, et al., Oncotarget, 4 (2013) 2419-2429; I.A. Asangani, et al., Nature, 510 (2014) 278-282; and C.A. French, et al., Oncogene, 27 (2008) 2237-2242)。特定の癌遺伝子の近位にあるゲノム座位の、BRD4の特徴的な高い占有率は、正常組織には害を与えず、腫瘍細胞の特異的標的化を可能とする見込みのある治療濃度域を提供する。特にBRD4は、c-MYC標的化の代替戦略としての役割を果たす可能性がある。c-MYCはヒトの癌の大部分の発生と維持に貢献するが、新薬の開発には繋がらない状態となっている (J.E. Delmore, et al., Cell, 146 (2011) 904-917; J.A. Mertz, et al., PNAS, 108 (2011) 16669-16674; M.G. Baratta, et al., PNAS, 112 (2015) 232-237; and M. Gabay, et al., Cold Spring Harb Perspect Med.(2014) 4:a014241)。

20

30

40

【0009】

例えばJQ1、iBETおよびOTX15などの低分子BRD4阻害剤の開発は、BL (J. Loven, et al., Cell, 153 (2013) 320-334; B. Chapuy, et al., Cancer Cell, 24 (2013) 777-790; J

50

.E. Delmore, et al., Cell, 146 (2011) 904-917; J.A. Mertz, et al., PNAS, 108 (2011) 16669-16674; I.A. Asangani, et al., Nature, 510 (2014) 278-282; M.G. Baratta, et al., PNAS, 112 (2015) 232-237; M. Boi, et al., Clin. Cancer Res., (2015) 21 (7):1628-38; およびA. Puissant, et al., Cancer discovery, 3 (2013) 308-323)をはじめとする様々な癌の前臨床モデルにおいて、有望な治療可能性を示している。実際にBRD4阻害剤は、様々なマウス腫瘍モデルにおいて良好な忍容性で多様な抗腫瘍活性を示しており、驚くべきことではないが、c-MYC誘発型BLをはじめとする様々な腫瘍型において、例えばJQ1などのBRD4阻害剤に対する高い感受性と、c-MYCおよびN-MYCのいずれかの高値は関連している。ほぼすべてのBL症例が、IgHの上流に位置するスーパーエンハンサーの制御下に置かれるc-myc遺伝子の転座を含んでおり、これゆえにc-MYCの異常な高レベル発現、腫瘍の発生と維持が誘導される (K. Klapproth, et al., British journal of haematology, 149 (2010) 484-497)。

10

【0010】

現在のところ四種のBETプロモドメイン阻害剤が第I相臨床試験中であり、主に正中線癌と悪性血液疾患が注目されている (CPI-0610, NCT01949883; GSK525762, NCT01587703; OTX015, NCT01713582; TEN-010, NCT01987362)。BRD4阻害剤を用いた前臨床試験では、BL細胞株においてc-MYCおよび増殖の抑制という有用性が示されている。しかしIC₅₀値は多くの場合、100nM~1μMの範囲である (J.A. Mertz, et al., PNAS, 108 (2011) 16669-16674 and M. Ceribelli, et al., PNAS, 111 (2014) 11365-11370)。ゆえにBRD4阻害剤は急速に進化し、BRD4の阻害効果は有望なものではあるが、その効果は大部分が細胞増殖抑制であり、比較的高濃度の阻害剤を必要とするという点で理想的ではない。

20

【0011】

疾患、特に過形成および癌、例えば多発性骨髄腫などに対する効果的な治療に関し、当分野では継続的なニーズが存在する。しかしながら、例えば転写因子などには非特異的作用があり、特定のクラスのタンパク質を完全に標的とし、および調節することができない。ゆえに未だ効果的な抗癌剤の開発の障害となっている。そのためセレブロン[®]の基質特異性を活用し、または増強すると同時に、広範なタンパク質種が標的となり、特異的に調節されることが可能な、「チューナブル」な低分子治療剤が、治療剤として非常に有用である。

【発明の概要】

30

【0012】

本開示は、内在性タンパク質をE3ユビキチンリガーゼへとリクルートし、分解するよう機能する二官能性化合物、およびその使用方法を記載するものである。特に本開示は二官能性またはタンパク溶解性の標的化キメラ (PROTAC: proteolysis targeting chimeric) 化合物を提供するものであり、当該化合物は様々なポリペプチドおよび他のタンパク質の標的ユビキチン化の調節因子としての有用性が見いだされ、それらポリペプチドおよび他のタンパク質は本明細書に記載される二官能性化合物によって分解および／または別手段により阻害される。本明細書に提供される化合物の利点は、広範な薬理活性がある可能性があり、事実上、すべてのタンパク質種またはファミリーからの標的ポリペプチドの分解／阻害と調和する。さらに本明細書は例えば多発性骨髄腫といった癌などの病態の治療または改善のために、本明細書に記載される化合物の有効量を使用する方法を提供する。

40

【0013】

したがって一つの態様において本開示は、本明細書に記載の新規のイミド系化合物を提供する。

【0014】

さらなる態様において、本開示は、二官能性化合物またはPROTAC化合物を提供するものであり、当該化合物は、E3ユビキチンリガーゼ結合部分 (すなわち、E3ユビキチンリガーゼに対するリガンド、または「ULM」基) と、標的タンパク質に結合する部分 (すなわちタンパク質／ポリペプチド標的化リガンド、または「PTM」基) を含み、それにより当該標的のタンパク質／ポリペプチドはユビキチンリガーゼに近接して配置され、当該タン

50

パク質の分解（および阻害）作用が発揮される。好ましい実施形態において、ULMは、セレブロンE3ユビキチンリガーゼ結合部分（すなわち、「CLM」）である。例えば、二官能性化合物の構造を以下のように示すことができる：

【0015】

【化1】



【0016】

本明細書において例示されるPTM部分およびCLM部分のそれぞれの位置、ならびにそれらの数は例示としてのみ提供されており、いかなる方法でも当該化合物を限定することは意図されていない。当業者により理解されるように、本明細書に記載される二官能性化合物は、それぞれの官能性部分の数および位置を所望により変化させ得るように合成され得る。

10

【0017】

特定の実施形態では、二官能性化合物は化学リンカー（L）をさらに含む。本実施例において、二官能性化合物の構造は以下のように示すことができる：

【0018】

【化2】



20

【0019】

式中、PTMはタンパク質／ポリペプチド標的化部分であり、Lはリンカーであり、そしてCLMはセレブロンE3ユビキチンリガーゼ結合部分である。

【0020】

特定の好ましい実施形態においてE3ユビキチンリガーゼはセレブロンである。ゆえに特定の追加実施形態において二官能性化合物のCLMは、例えばイミド、アミド、チオアミド、チオイミド由来部分などの化学的部分を含む。追加実施形態においてCLMはフタルイミド基またはそのアナログもしくは誘導体を含む。さらなる追加実施形態においてCLMはフタルイミド-グルタルイミド基またはそのアナログもしくは誘導体を含む。さらに他の実施形態においてCLMは、サリドマイド、レナリドミド、ボマリドミド、およびそのアナログまたは誘導体からなる群の一つを含む。

30

【0021】

特定の実施形態では、本明細書に記載の化合物は、複数のCLM、複数のPTM、複数の化学リンカー、またはそれらの組み合わせを含む。

【0022】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、ULM（ユビキチン化リガーゼ調節因子）は、フォンヒッペル-リンドウE3ユビキチンリガーゼ（VHL）結合部分（VLM）、またはセレブロンE3ユビキチンリガーゼ結合部分（CLM）、またはmouse double minute 2 homolog (MDM2)E3ユビキチンリガーゼ結合部分（MLM）、またはIAP E3ユビキチンリガーゼ結合部分（すなわち、「ILM」）であり得る。本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、二官能性化合物は、VLM、VLM'、CLM、CLM'、MLM、MLM'、ILM、ILM'またはそれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも1個の追加のE3リガーゼ結合部分を含む。例えば少なくとも1、2、3、4または5個の追加のE3リガーゼ結合部分であり得る。

40

【0023】

追加の態様において本明細書は、本明細書に記載の化合物またはその塩型の有効量、および薬学的に許容可能な担体を含む治療用組成物を提供する。治療用組成物は、患者または対象、例えばヒトなどの動物においてタンパク質の分解を調節し、当該分解されたタン

50

パク質を介して調節される病状もしくは状態の治療または改善に使用することができる。特定の実施形態において本明細書に記載の治療用組成物を使用して、疾患、例えば、癌の治療または改善を目的として対象タンパク質の分解を生じさせ得る。さらに別の態様において本開示は、細胞中の標的タンパク質をユビキチン化／分解する方法を提供する。特定の実施形態において、当該方法は、好ましくはリンカー部分を介して結合されるCLMとPTMを含む、本明細書に記載の二官能性化合物を投与することを含み、本明細書において別途記載されるように、この場合において当該CLMはPTMに連結され、当該CLMはユビキチン経路タンパク質（例えばユビキチンリガーゼ、好ましくはセレブロンなどのE3ユビキチンリガーゼ）を認識し、当該PTMは標的タンパク質を認識することにより、標的タンパク質がユビキチンリガーゼに近接して配置されたときにその標的タンパク質の分解が生じ、それに伴い標的タンパク質の作用の低下／阻害が生じ、タンパク質レベルの制御がもたらされる。本開示によりもたらされるタンパク質レベルの制御は病態または状態の治療を提供するものであり、これは患者細胞中のそのタンパク質のレベルを低下させることによって標的タンパク質を介して調節される。

【0024】

追加の態様において本明細書は、CLMの結合アフィニティを評価する（すなわち、決定および／または測定する）方法を提供する。特定の実施形態において本方法は、例えばフタルイミド基、フタルイミド-グルタルイミド基、誘導体化サリドマイド、誘導体化レナリドミドまたは誘導体化ボマリドミドなどのイミド部分を有する剤または化合物などの被験薬剤または対象化合物を提供すること、そしてセレブロンに結合する、および／またはセレブロンの活性を阻害することが知られている剤または化合物と比較して、被験薬剤または化合物のセレブロン結合アフィニティおよび／またはセレブロン阻害活性を比較すること、を含む。

【0025】

さらに別の態様において本明細書は、例えばヒトなどの動物などの対象または患者において、疾患、障害もしくはその症状を治療または改善する方法を提供するものであり、当該方法は、本明細書に記載の化合物またはその塩型の治療有効量などの有効量と、薬学的に許容可能な担体を含む組成物をその必要のある対象に投与することを含み、この場合において当該組成物は、対象において疾患もしくは障害またはその症状の治療または改善に有効である。

【0026】

別の態様において本明細書は、本開示による化合物を使用して生物学的システムにおいて対象タンパク質の分解効果を特定する方法を提供する。

【0027】

有用性に関する前述の全般的な記載は、例示の目的でのみ提示するものであり、本開示および添付の請求の範囲を限定することは意図されない。本開示の組成物、方法、およびプロセスに関連する追加の目的および利点は、請求の範囲、詳細な説明、および実施例を鑑みることによって当分野の当業者には明らかであろう。例えば、本発明の様々な態様および実施形態は多くの組み合わせで使用することができ、それらすべてが本明細書により明示的に予期される。これらの追加的な有益な目的および実施形態は、本開示の範囲内に明示的に含まれる。本発明の背景を解説するために、および特定の場合には実施に関して追加の詳細を提供するために使用される公表文献および他のマテリアルは参照により組み込まれる。

【図面の簡単な説明】

【0028】

本明細書の一部に組み込まれ、その一部を形成する添付図面は、本開示のいくつかの実施形態を図示し、明細書の記載とともに本発明の原理を説明する役割を果たす。図面は、本発明の実施形態の解説の目的のためのみであり、本発明を限定すると解釈されるものではない。この発明の例示的な実施形態を示す添付の図面とあわせて、以下の発明を実施するための形態から、この発明のさらなる目的、特徴及び利点が明らかになることとなる。

【図 1 A】図1Aは、ROTAC機能の全般的な原則に関する図解である。例示的な P R O T A C は、タンパク質標的化部分（P T M；暗い斜線付き長方形）、ユビキチンリガーゼ結合部分（U L M；明るい斜線付き三角形）、任意でPTMとULMを結合させる、または繋ぐリンカー部分（L；黒線）を含む。

【図 1 B】図1Bは、ROTAC機能の全般的な原則に関する図解であり、本明細書に記載のPRO TACの機能的な用途を図示する。簡潔に述べると、ULMは特定の E3ユビキチンリガーゼを認識および結合し、PTMは標的タンパク質に結合してこれをリクルートし、E3ユビキチンリガーゼに近接するように持ってくる。典型的には、E3ユビキチンリガーゼは、E2ユビキチン結合タンパク質と複合体化され、単独で、またはE2タンパク質を介して、標的タンパク質上のリシンへの、イソペプチド結合を介したユビキチン結合を触媒する（暗色の円）。ポリユビキチン化されたタンパク質（右端）はその後、細胞のプロテオソーム機構による分解の標的とされる。

10

【発明を実施するための形態】

【0029】

以下は、本開示の実施において当業者を支援するために提供される詳細な説明である。当分野の当業者であれば、本開示の趣旨または範囲から逸脱することなく、本明細書に記載の実施形態の修正および変更を行い得る。本明細書において言及されるすべての公表文献、特許出願、特許、図面およびその他の参考文献は、参照によりその全体が明示的に組み込まれる。

【0030】

20

例えばセレブロンなどのE3ユビキチンリガーゼタンパク質と標的タンパク質に結合する二官能性構築物またはキメラ構築物によって、E3ユビキチンリガーゼタンパク質と標的タンパク質が近接して配置されたとき、E3ユビキチンリガーゼタンパク質が標的タンパク質をユビキチン化するという驚くべき予想外の発見に関する組成物および方法を本明細書に記載する。したがって本開示は、タンパク質標的結合部分（PTM）に連結されたE3ユビキチンリガーゼ結合部分（ULM）を含む化合物および組成物を提供するものであり、それらは選択された標的タンパク質のユビキチン化を生じさせ、プロテアソームによる標的タンパク質の分解をもたらす（図1Aおよび1Bを参照）。本開示はまた、組成物のライブラリおよびその使用を提供する。

【0031】

30

特定の態様において、本開示は、リガンド、例えば低分子リガンド（すなわち、2,000ダルトン、1,000ダルトン、500ダルトン、または200ダルトン未満の分子量を有する）を含む化合物を提供し、当該化合物は例えばIAP、VHL、MDM2またはセレブロンなどのユビキチンリガーゼに結合することができる。当該化合物は、標的タンパク質をユビキチンリガーゼに近接して配置させ、当該タンパク質の分解（および／または阻害）を生じさせるようなやり方で標的タンパク質に結合することができる部分も含む。上記に加えて低分子とは、当該分子が非ペプチジルであることを意味し得る。すなわち例えば4、3、または2個よりも少ないアミノ酸を含むなど、多くの場合ペプチドとはみなされない。本明細書によると、P T M、U L M、またはP R O T A C分子は低分子であってもよい。

【0032】

40

別途規定されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語および科学用語は、この発明が属する技術分野の当業者が通常理解している意味と同じ意味を有する。本明細書で使用される専門用語は、特定の実施形態の解説のみを目的としており、本発明を限定することは意図されていない。

【0033】

値の範囲が提供される場合、文脈により明白に別段の指定が無い限り（例えばある数の炭素原子を含有する基の場合、当該範囲内におさまる各炭素原子数が提供される）、その範囲および任意の他の指定範囲の上限と下限の間の、下限単位の十分の一までの各介在値、またはその指定範囲の間の値が本発明範囲内に包含されることを理解されたい。これらのより小さな範囲の上限および下限が独立してより小さな範囲に含まれてもよく、これも

50

本発明内に包含され、指定範囲中の任意の具体的に除外される境界値となる。指定範囲が境界値の一つまたは両方を含む場合、それら含まれる境界値のいずれか、両方を除外する範囲も本発明に含まれる。

【0034】

以下の語を、本発明を説明するために用いる。本明細書において用語が具体的に定義されていない場合、その用語は、本発明の説明においてその使用に関連して当該用語を適用する当業者により当分野において認識されている意味が与えられる。

【0035】

本明細書において使用される場合、「a」および「an」という冠詞は、文脈により明白に別段の示唆が無い限り、当該冠詞の文法的客体のうちの一つまたは一つ以上（すなわち少なくとも一つ）を指すように本明細書において使用される。一例として、「要素」は一つの要素または複数の要素を意味する。

10

【0036】

本明細書および請求の範囲において本明細書に使用される場合、「および／または」という語句は、そのように結合される要素のうちの「いずれか、または両方」を意味すると理解されたい。すなわち、一部の例では要素は結合して存在し、他の例では結合せずに存在する。「および／または」を用いて列記された複数の要素は、同じように解釈されるべきである。すなわち、要素の「一つ以上」がそのように結合されている。「および／または」条項により具体的に特定された要素以外の他の要素が、それら具体的に特定された要素との関連性の有無に関係なく、任意に存在し得る。したがって、非限定的な例として、例えば「含む」などの非限定的文言と併せて使用される場合、「Aおよび／またはB」という言及は、一つの実施形態においては、Aのみを指し（任意でB以外の要素を含む）、別の実施形態においてはBのみを指し（任意でA以外の要素を含む）、さらに別の実施形態においてはAとBの両方を指す（任意で他の要素を含む）。

20

【0037】

本明細書および請求の範囲において本明細書で使用される場合、「または」は、上記に定義される「および／または」と同じ意味を有すると理解されるべきである。例えば、リスト内の項目を分離するときに、「または」または「および／または」は包括的なものとして解釈されるものとする。すなわち、多くの要素、または要素のリストのうちの少なくとも一つを含むが、複数も含み、そして任意で列記されていない追加の項目も含む。例えば「～の内のただ一つ」、または「～の内の正確に一つ」、または請求項において使用される場合には「～からなる」など、反対を明確に示唆される用語のみが、多くの要素、または要素のリストのうちの正確に一つの要素の含有を指す。概して本明細書に使用される場合、「または」という用語は、例えば「いずれか」、「～のうちの一つ」、「～のうちの一つのみ」、または「～のうちの正確に一つ」などの排他的な用語が先行する場合にのみ排他的な選択肢（すなわち「一つまたはその他であるが、両方ではない」）を示すものと解釈されるべきである。

30

【0038】

請求の範囲、ならびに上述の明細書において、「含む (comprising)」、「含有する (including)」、「担持する (carrying)」、「有する (having)」、「含有する (containing)」、「関与する (involving)」、「保持する (holding)」、「構成される (composed of)」などのすべての移行句は、非限定である、すなわちそれらを含むが限定されないことを意味すると理解されたい。「～からなる (consisting of)」および「本質的に～からなる (consisting essentially of)」という移行句のみ、それぞれ限定的または半限定的な移行句であるものとし、このことは米国特許審査基準のセクション2111.03に記載されている。

40

【0039】

本明細書において使用される場合、明細書および請求の範囲において、一つ以上の要素のリストに関し、「少なくとも一つ」という語句は、要素リスト中のいずれか一つ、または複数の要素から選択される少なくとも一つの要素を意味すると理解されるべきであるが

50

、必ずしも要素リスト内に具体的に列記されるすべての要素のうちの少なくとも一つを含むものではなく、要素リスト中の要素の任意の組み合わせを除外するものではない。さらにこの定義は、「少なくとも一つ」という語句が指す要素リスト内で具体的に特定された要素以外にも、具体的に特定されたそれら要素の関連性の有無にかかわらず、任意で要素が存在し得ることを許容する。したがって非限定的な例として、「AおよびBのうちの少なくとも一つ」（または同等に「AまたはBのうちの少なくとも一つ」、または同等に「Aおよび／またはBのうちの少なくとも一つ」）は、一つの実施形態において、任意で複数のAを含む少なくとも一つのAを指し、Bは存在しない（任意でB以外の要素を含む）。別の実施形態においては、任意で複数のBを含む少なくとも一つのBを指し、Aは存在しない（任意でA以外の要素を含む）。さらに別の実施形態においては、任意で複数のAを含む少なくとも一つのAと、任意で複数のBを含む少なくとも一つのBを指す（任意で他の要素を含む）。

【0040】

複数の工程または動作を含む本明細書に記載の特定の方法において、当該方法の工程または動作の順序は、文脈より別段の示唆が無い限り、当該方法の工程または動作が列挙される順序に必ずしも限定されない。

【0041】

「同時投与（co-administration）」及び「同時に投与すること（co-administering）」又は「併用療法（combination therapy）」という語は、同時投与（二以上の治療薬の同時投与）と、治療薬が患者の体内にある程度、好ましくは効果量が同時に存在する間は時間を変えて投与すること（一つ又は複数の治療薬を、追加の治療薬の投与の時間とは異なる時間に投与すること）との両方を指す。特定の好ましい態様において、本明細書に記載の本化合物の一つ以上が、特に抗癌剤を含む、少なくとも一つの追加生物活性剤と併用して共投与される。特に好ましい態様において、化合物の共投与により、抗癌活性を含む相乗作用的な活性および／または治療がもたらされる。

【0042】

本明細書に使用される場合、別段の示唆が無い限り、「化合物」という用語は、本明細書に開示される任意の具体的な化学的化合物を指し、互変異性体、位置異性体、幾何異性体、および適切な場合には光学異性体（鏡像異性体）およびその他の立体異性体（ジアステレオマー）を含む立体異性体、ならびに文脈で適切な場合にはそのプロドラッグおよび／または重水素化型を含む薬学的に許容可能な塩および誘導体を含む。予期される重水素化低分子は、薬剤分子中に含有される水素原子のうちの一つ以上が重水素で置換されている低分子である。

【0043】

文脈中のその使用の中で、化合物という用語は概して単一の化合物を指すが、例えば本開示化合物の立体異性体、位置異性体および／または光学異性体（ラセミ混合物を含む）ならびに特定の鏡像異性体または特定の鏡像異性体を富化した混合物などの他の化合物を含んでもよい。当該用語は文脈において、投与を促進し、活性部位へ化合物を送達するよう改変された化合物のプロドラッグ型も指す。本化合物の記載において、多くの置換基、および特にそれと関連した変数が記載されていることに注意されたい。本明細書に記載される分子は、以下に概略されるように安定した化合物であることが当業者には理解される。結合が示されている場合、二重結合と一重結合の両方とも、示されている化合物、および価数の相互作用に関する公知のルールを背景として表され、または理解される。

【0044】

「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移送を促進し、その基質タンパク質を分解の標的とさせるタンパク質のファミリーを指す。例えばセレブロンは、E2ユビキチン結合酵素と併せて、または単独で、標的タンパク質上のリシンにユビキチンを付加させ、その後、その特定タンパク質基質をプロテアソーム分解の標的とさせるE3ユビキチンリガーゼタンパク質である。ゆえにE2ユビキチン結合酵素との複合体で、または単独で、E3ユビキチンリガーゼは、標的とされるタンパク質へのユビキ

チンの移送に關与する。概してユビキチンリガーゼは、ポリユビキチン化に關与し、それにより第二のユビキチンが第一のユビキチンに付加され、第三のユビキチンが第二のユビキチンに付加される。ポリユビキチン化は、プロテアソーム分解に対してタンパク質を印付ける。しかしモノユビキチン化に限定されるユビキチン化事象も一部存在し、その場合には一つのユビキチンのみがユビキチンリガーゼにより基質分子に付加される。モノユビキチン化されたタンパク質は、プロテアソームの分解標的とはならないが、そのかわりに例えばユビキチンを結合させることができるドメインを有する他のタンパク質との結合を介して、その細胞内の位置や機能を変化させる場合がある。さらに問題を複雑化しているのは、ユビキチン上の別のリシンがE3により標的とされ、鎖を形成し得るということである。最も共通したリシンは、ユビキチン鎖上のLys48である。これはプロテアソームにより認識されるポリユビキチンを生成するために使用されるリシンである。

10

【0045】

「患者」または「対象」という用語は本明細書全体を通して、本開示による組成物を用いた予防的治療を含む治療が提供される動物、好ましくはヒトまたは家畜を記載するために使用される。例えばヒト患者などの特定の動物に特異的な感染症、状態または病態の治療に關し、患者という用語は、例えばイヌまたは猫などの家庭内動物、または例えばウマ、ウシ、ヒツジなどの農業用動物を含む特定の動物を指す。概して本開示において患者という用語は、別段の示唆が無い限り、または当該用語を使用している状況から暗示されない限り、ヒト患者を指す。

【0046】

「有効」という語は、その意図される用途の文脈の範囲内で使用される場合、意図される結果を生じさせる化合物、組成物、または構成要素の量を記載するために使用される。有効という用語は、その他すべての有効量または有効濃度の用語を含み、それらは本出願で別途記載または使用される。

20

化合物および組成物

一つの態様において、本明細書は、セレブロンE3ユビキチンリガーゼ結合部分 (CLM) であるE3ユビキチンリガーゼ結合部分 (ULM) を含む化合物を提供する。一つの実施形態において、CLMは、以下の構造に従い化学リンカー (L) に連結される：

(I) L-CLM

式中、Lは化学リンカー基であり、CLMはセレブロンE3ユビキチンリガーゼ結合部分である。本明細書に記載される化合物中の部分の数、および／または相対的な位置は、例示の目的でのみ提供される。当業者には理解されるように、本明細書に記載の化合物は、各官能基部分を任意の望ましい数および／または相対位置で合成することができる。

30

【0047】

ULMおよびCLMという用語は、文脈により別段の示唆が無い限り、その包括的な意味で使用される。例えば、ULMという用語は、セレブロンに結合するもの（すなわち、CLM）を含む、すべてのULMを包含する。さらにCLMという用語は、すべての可能性のあるセレブロンE3ユビキチンリガーゼ結合部分を包含する。

【0048】

別の態様において本開示は、標的タンパク質の分解誘導によるタンパク質活性の制御に有用な二官能性または多官能性のPROTAC化合物を提供するものである。特定の実施形態において化合物は、標的タンパク質に結合する部分（すなわちタンパク質標的化部分または「PTM」）に直接または間接的に、例えば共有結合などで連結されたCLMを含む。特定の実施形態において、CLMとPTMは、化学リンカー (L) を介して結合または連結される。CLMはセレブロンE3ユビキチンリガーゼを認識し、PTMは標的タンパク質を認識し、そして標的タンパク質とユビキチンリガーゼタンパク質を近接して配置することにより、各部分とその標的との相互作用が、標的タンパク質の分解を促進する。例示的な二官能性化合物は、以下のように示され得る：

40

(II) PTM-CLM

特定の実施形態では、二官能性化合物は化学リンカー (L) をさらに含む。例えば、二

50

官能性化合物は、以下のように示すことができる：

(III) PTM-L-CLM

式中、PTMはタンパク質／ポリペプチド標的化部分であり、Lはリンカーであり、そしてCLMはセレブロンE3リガーゼ結合部分である。

【0049】

特定の実施形態では、本明細書に記載の化合物は、複数のPTM（同じまたは別のタンパク質標的を標的とする）、複数のCLM、一個以上のULM（すなわち、別のE3ユビキチンリガーゼ、例えばVHLに特異的に結合する部分）、またはそれらの組み合わせを含む。本明細書に記載の実施形態の態様のいずれかにおいて、PTM、CLM、およびULMは、直接、または一個以上の化学リンカーを介して、またはそれらの組み合わせで連結されてもよい。追加的な実施形態において、化合物が複数のULMを有する場合、それらULMは同じE3ユビキチンリガーゼに対するものであってもよく、またはそれぞれのULMは別のE3ユビキチンリガーゼに特異的に結合してもよい。またさらなる実施形態において、化合物が複数のPTMを有する場合、それらPTMは同じ標的タンパク質に結合してもよく、またはそれぞれのPTMは、別の標的タンパク質に特異的に結合してもよい。

10

【0050】

別の実施形態では、本明細書は、化学リンカー部分（L）を介して、または直接結合された複数のCLMを含む化合物を提供する。例えば、二つのCLMを有する化合物は、以下のように図示され得る：

(IV) CLM-CLM または

20

(V) CLM-L-CLM

特定の実施形態では、化合物が複数のCLMを含む場合、それらCLMは同一である。追加的な実施形態では、複数のCLMを含む化合物は、直接、または化学リンカー（L）を介して、またはその両方でCLMに結合された少なくとも一つのPTMをさらに含む。特定の追加的な実施形態では、複数のCLMを含む化合物は、複数のPTMをさらに含む。さらに追加的な実施形態では、PTMは同一であるか、または任意で異なっている。またさらなる実施形態では、PTMが異なる場合、各PTMは同じタンパク質標的に結合してもよく、または異なるタンパク質標的に特異的に結合してもよい。

【0051】

追加的な実施形態では、本明細書は、直接、または化学リンカー（L）を介して、またはその両方を介して結合された少なくとも二つの異なるCLMを含む化合物を提供する。例えば二つの異なるCLMを有するそのような化合物は、以下のように図示され得る：

30

(VI) CLM-CLM' または

(VII) CLM-L-CLM'

式中、CLM'は、構造的にCLMとは異なるセレブロンE3ユビキチンリガーゼ結合部分を示している。特定の実施形態では、化合物は複数のCLMおよび／または複数のCLM'を含んでもよい。さらなる実施形態では、少なくとも二つの異なるCLM、複数のCLM、および／または複数のCLM'を含む化合物は、直接、もしくは化学リンカーを介して、もしくはその両方を介してCLMまたはCLM'に結合された少なくとも一つのPTMをさらに含む。本明細書に記載の実施形態のいずれかにおいて、少なくとも二つの異なるCLMを含む化合物は、複数のPTMをさらに含んでもよい。さらに追加的な実施形態では、PTMは同一であるか、または任意で異なっている。またさらなる実施形態では、PTMが異なる場合、各PTMは同じタンパク質標的に結合してもよく、または異なるタンパク質標的に特異的に結合してもよい。またさらなる実施形態では、PTM自身が、ULMまたはCLM（またはULM'もしくはCLM'）である。

40

【0052】

好ましい実施形態では、CLMは、セレブロンE3ユビキチンリガーゼ（CRBN）のリガンドである部分を含む。特定の実施形態では、CLMは、「イミド」種分子由来の化学種を含む。特定の追加的な実施形態において、CLMはフタルイミド基またはそのアナログもしくは誘導体を含む。さらなる追加実施形態においてCLMはフタルイミド-グルタルイ

50

ミド基またはそのアナログもしくは誘導体を含む。さらに他の実施形態において C L M は、サリドマイド、レナリドミド、ポマリドミド、およびそのアナログまたは誘導体からなる群の一つを含む。

【0053】

追加的实施形態では、本明細書は、その鏡像異性体、ジアステレオマー、溶媒和物および多形体を含み、その薬学的に許容可能な塩型、例えば酸塩型および塩基塩型を含む、本明細書に記載の化合物を提供する。

【0054】

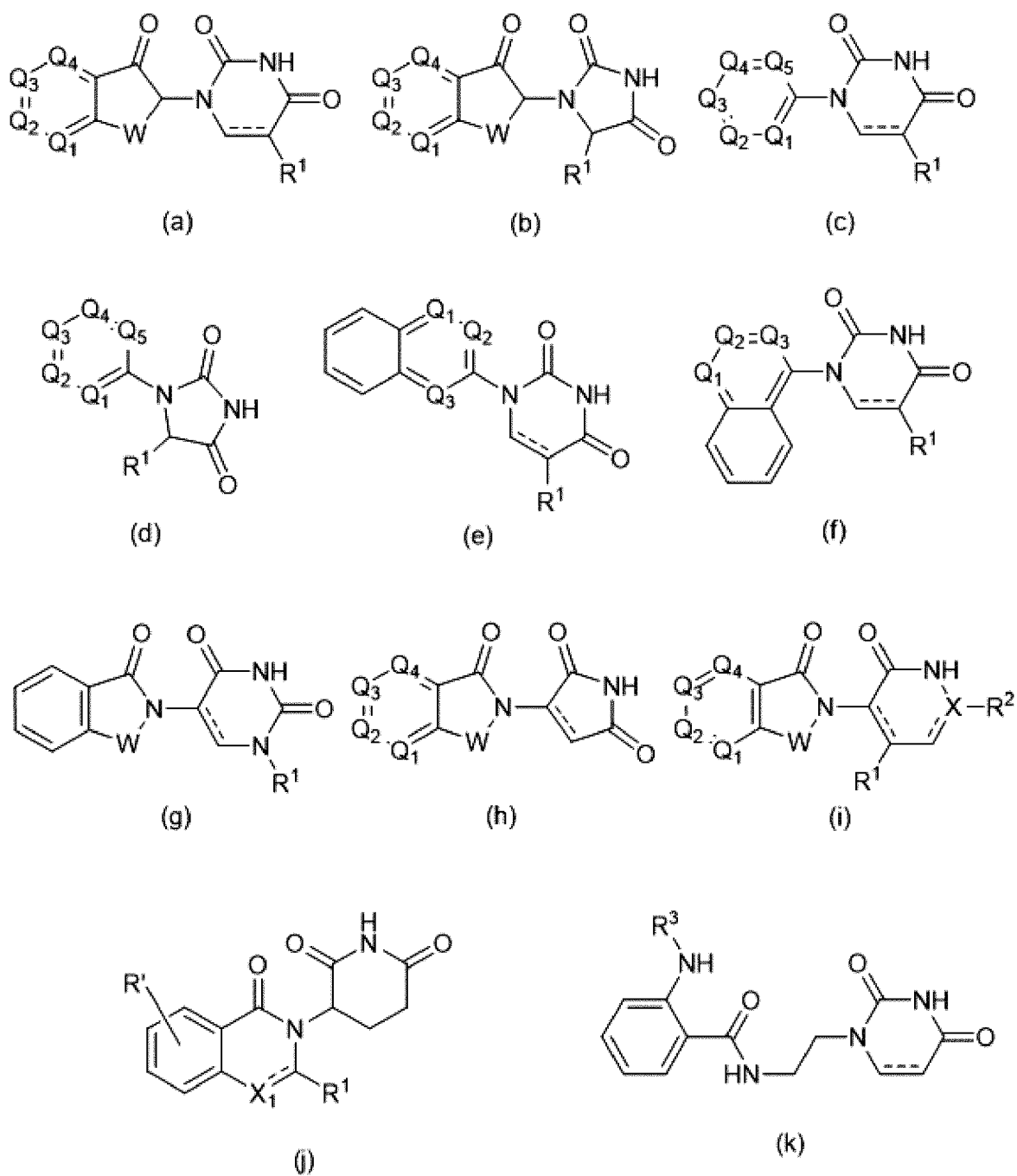
セレブロン結合化合物および／または阻害化合物の例

10

一つの態様において、本明細書は、セレブロンE3ユビキチンリガーゼ結合部分の結合および／または阻害に有用な化合物を提供する。特定の実施形態において、当該化合物は、以下のうちの少なくとも一つを含む化学構造を有する（例えば当該化合物は、以下からなる群から選択される化学構造を有する）：

【0055】

【化 3 - 1】



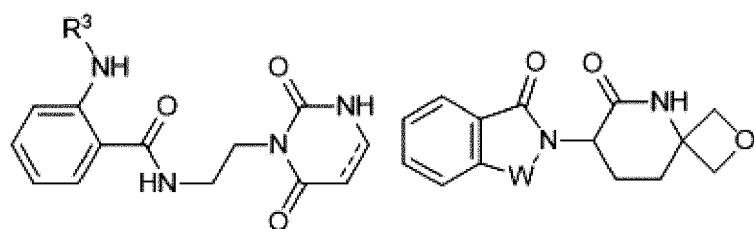
10

20

30

【 0 0 5 6】

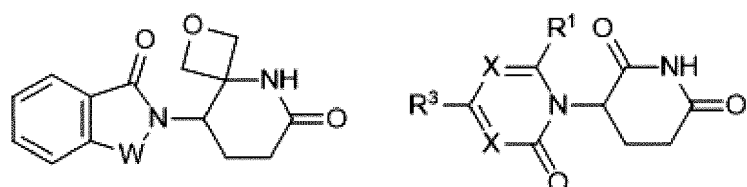
【化 3 - 2】



(l)

(m)

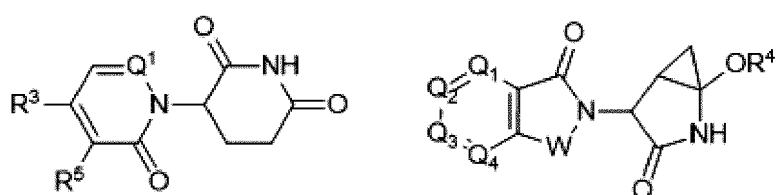
10



(n)

(o)

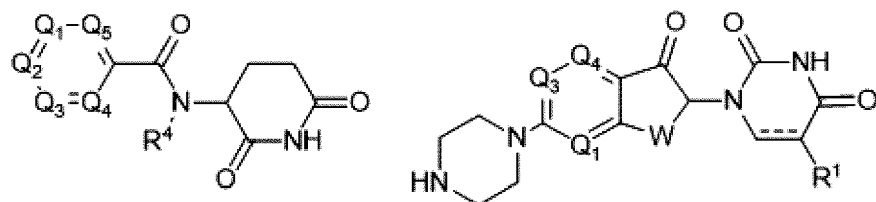
20



(p)

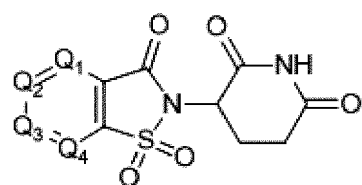
(q)

30



(r)

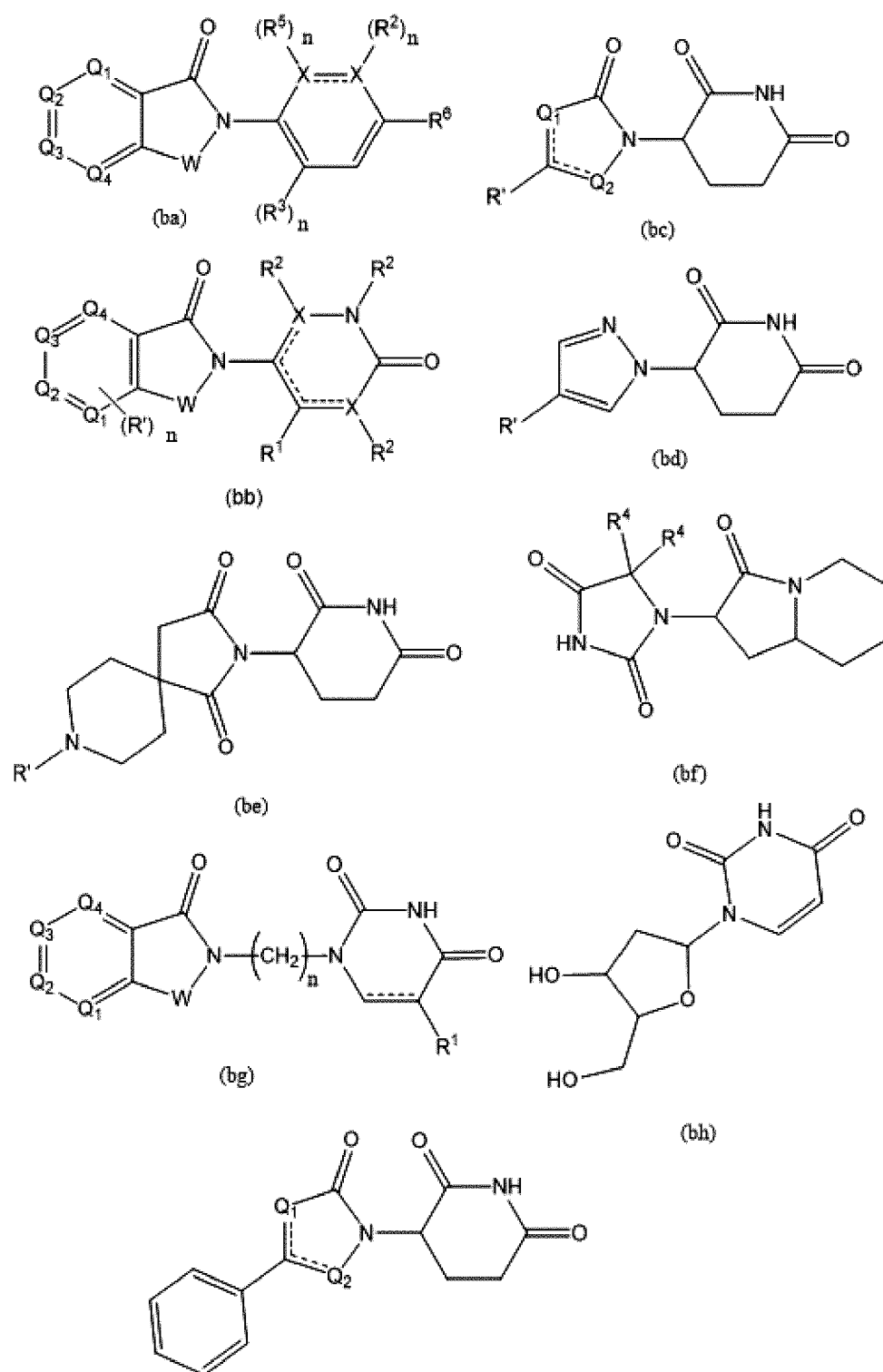
(s)



(t)

【 0 0 5 7 】

【化 3 - 3】



10

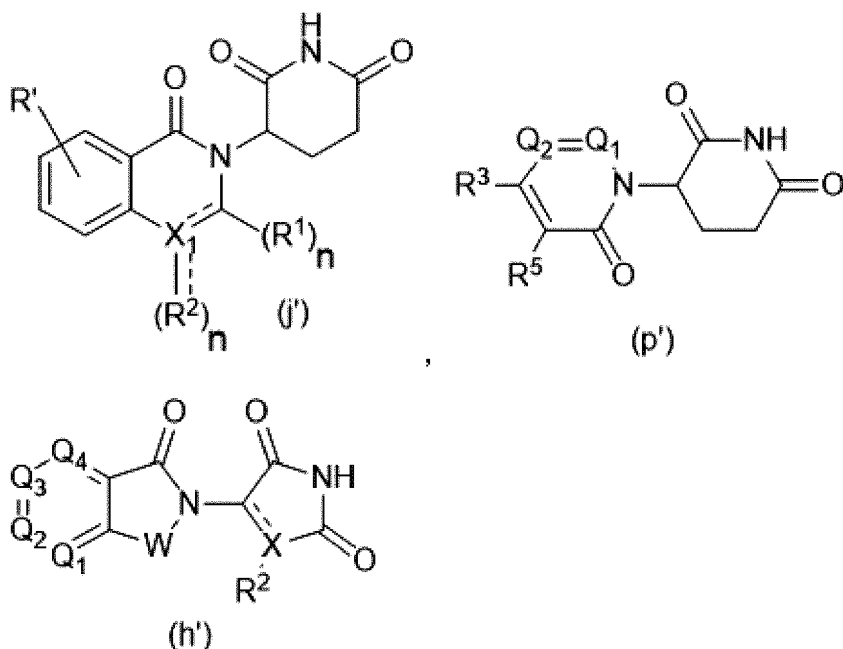
20

30

40

【 0 0 5 8】

【化 3 - 4】



10

【 0 0 5 9 】

式中：

20

Wは独立して、CH₂、CHR、C=O、SO₂、NHおよびN-アルキルから選択され；

Q₁、Q₂、Q₃、Q₄、Q₅が各々独立して、R'、NまたはN-オキシドから独立して選択される基で置換される炭素CまたはNを表し；

R¹は、存在しない、H、OH、CN、C1-C3アルキル、C=Oから選択され；

R²は、存在しない、H、OH、CN、C1~C3アルキル、CHF₂、CF₃、CHO、C(=O)NH₂の群から選択され；

R³は、存在しない、H、アルキル（例えばC1-C6アルキルまたはC1-C3アルキル）、置換アルキル（例えば置換されたC1-C6アルキルまたはC1-C3アルキル）、アルコキシ（例えばC1-C6アルコキシルまたはC1-C3アルコキシル）、置換アルコキシ（例えば置換されたC1-C6アルコキシルまたはC1-C3アルコキシル）から選択され；

30

R⁴は、H、アルキル、置換アルキルから選択され；

R⁵およびR⁶は各々独立して、H、ハロゲン、C(=O)R'；CN、OH、CF₃であり、

Xは、C、CH、C=OまたはNであり；

X₁は、C=O、N、CHまたはCH₂であり；

R'は、H、ハロゲン、アミン、アルキル（例えばC1-C3アルキル）、置換アルキル（例えば置換されたC1-C3アルキル）、アルコキシ（例えば、C1-C3アルコキシル）、置換アルコキシ（例えば置換されたC1-C3アルコキシル）、NR²R³、C(=O)OR²、任意で置換されるフェニルから選択され；

nは、0~4であり；および

【 0 0 6 0 】

40

【化 4】

//

【 0 0 6 1 】

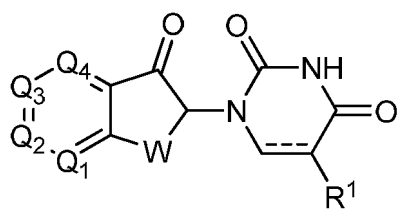
は、一重結合または二重結合である。

例示的な C L M

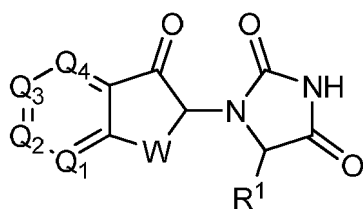
本明細書に記載の化合物のいずれかにおいて、CLMは、以下の群から選択される化学構造を含む：

【 0 0 6 2 】

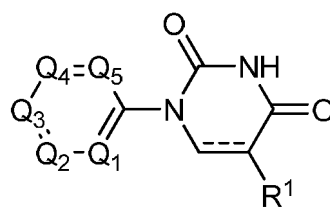
【化 5 - 1】



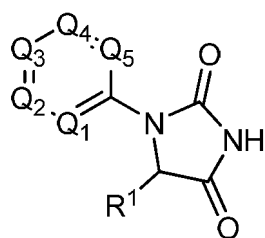
(a)



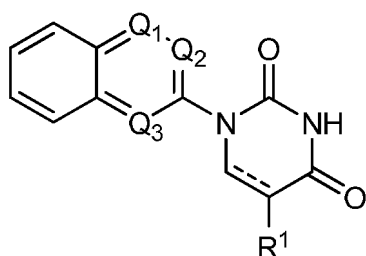
(b)



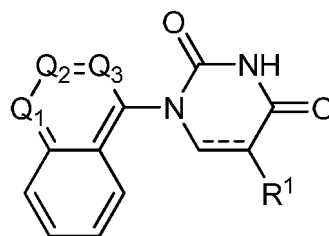
(c)



(d)

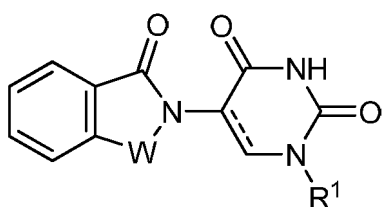


(e)

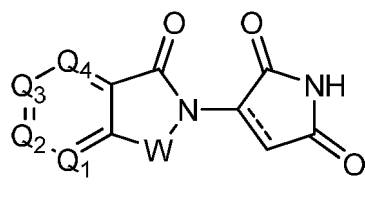


(f)

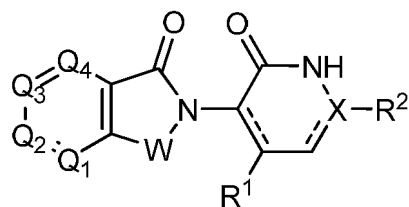
10



(g)

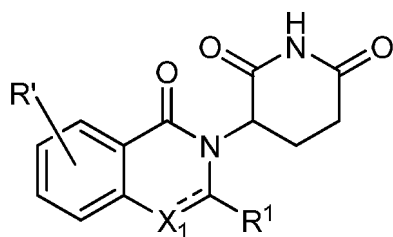


(h)

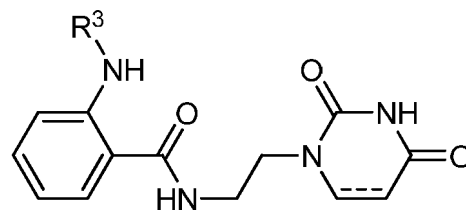


(i)

20



(j)

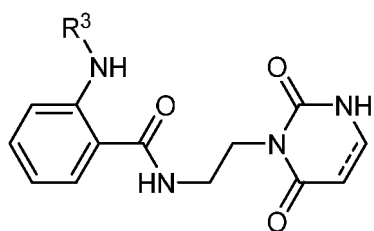


(k)

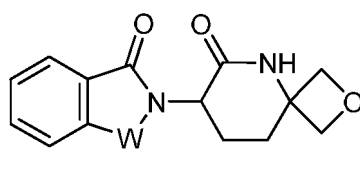
30

【 0 0 6 3 】

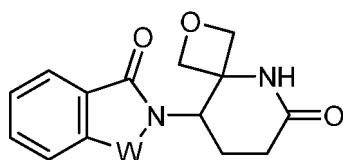
【化 5 - 2】



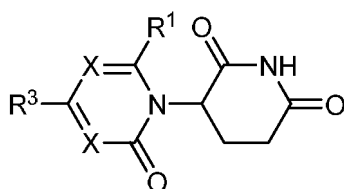
(l)



(m)

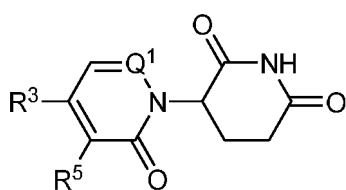


(n)

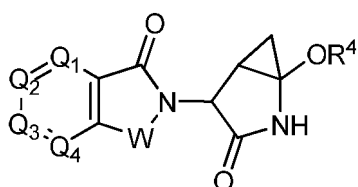


(o)

10

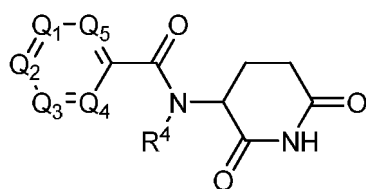


(p)

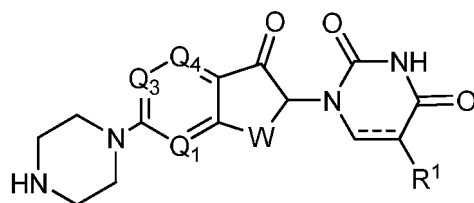


(q)

20

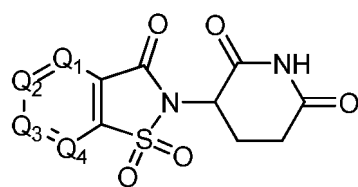


(r)



(s)

30

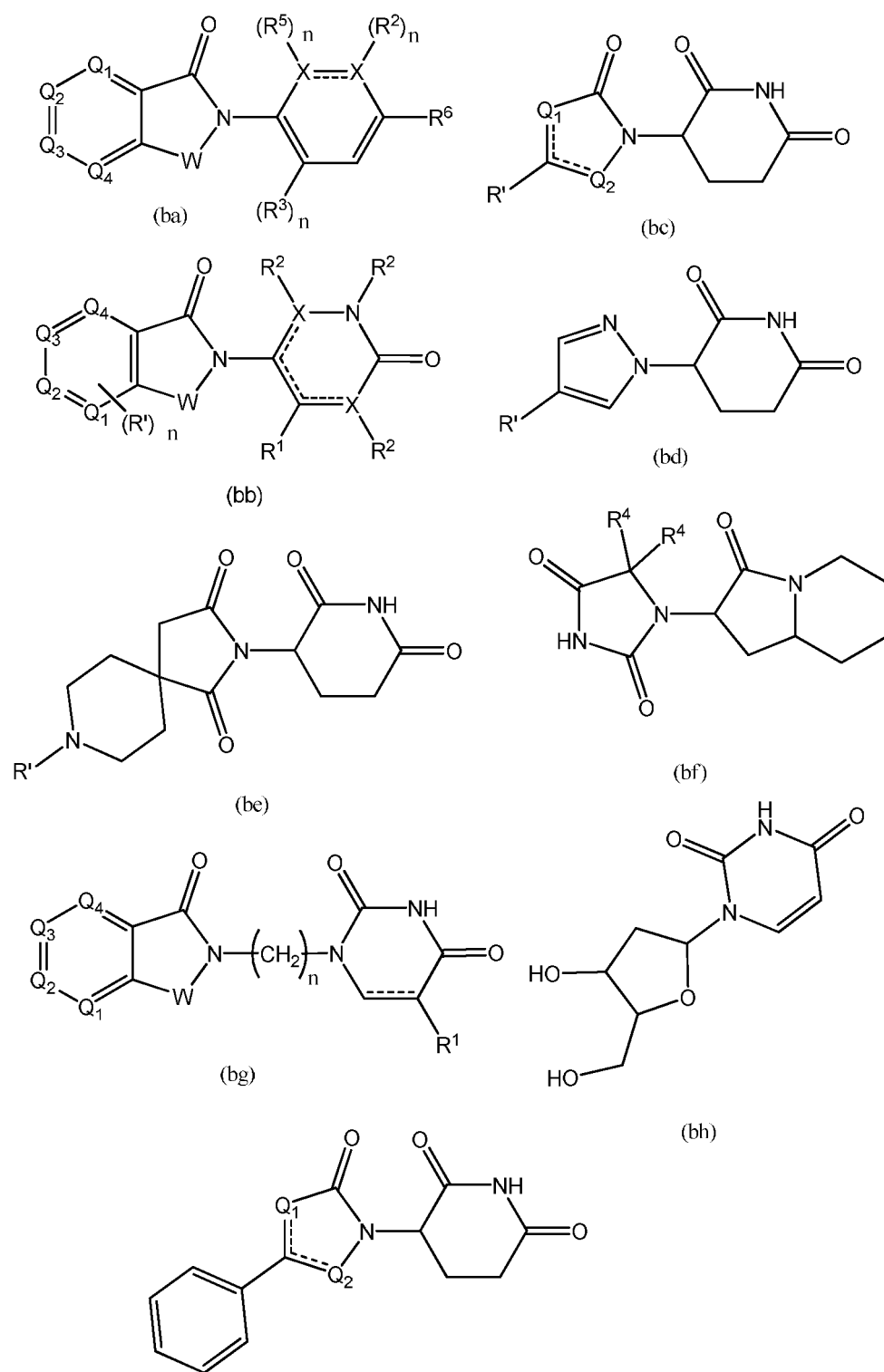


(t)

【 0 0 6 4】

40

【化 5 - 3】



10

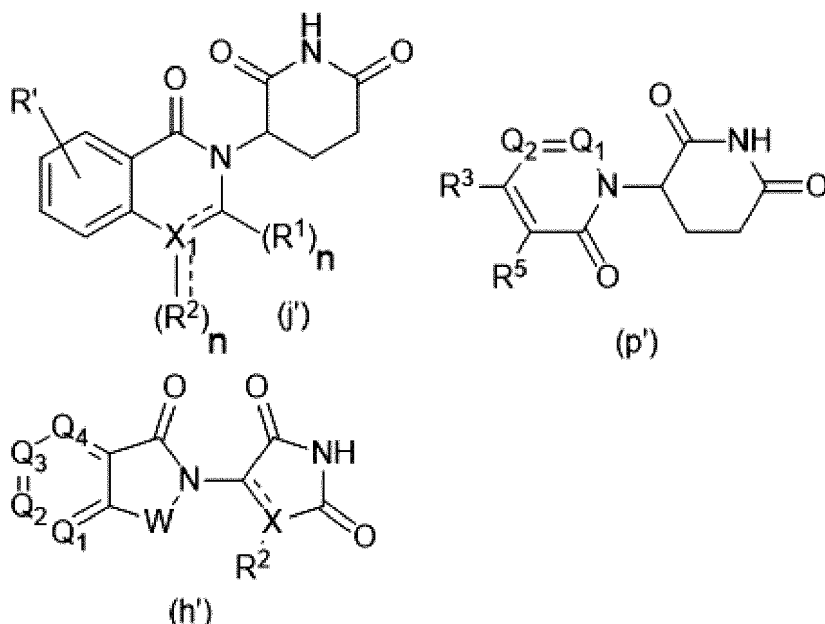
20

30

40

【 0 0 6 5 】

【化 5 - 4】



10

【 0 0 6 6 】

式中：

20

Wは独立して、CH₂、CHR、C=O、SO₂、NHおよびN-アルキルから選択され；

Q₁、Q₂、Q₃、Q₄、Q₅が各々独立して、R'、NまたはN-オキシドから独立して選択される基で置換される炭素またはNを表し；

R¹は、存在しない、H、OH、CN、C1-C3アルキル、C=Oから選択され；

R²は、存在しない、H、OH、CN、C1~C3アルキル、CHF₂、CF₃、CHO、C(=O)NH₂の群から選択され；

R³は、H、アルキル（例えばC1-C6アルキルまたはC1-C3アルキル）、置換アルキル（例えば置換されたC1-C6アルキルまたはC1-C3アルキル）、アルコキシ（例えばC1-C6アルコキシルまたはC1-C3アルコキシル）、置換アルコキシ（例えば置換されたC1-C6アルコキシルまたはC1-C3アルコキシル）から選択され；

30

R⁴は、H、アルキル、置換アルキルから選択され；

R⁵およびR⁶は各々独立して、H、ハロゲン、C(=O)R'、CN、OH、CF₃であり；

Xは、C、CH、C=OまたはNであり；

X₁は、C=O、N、CHまたはCH₂であり；

R'は、H、ハロゲン、アミン、アルキル（例えばC1-C3アルキル）、置換アルキル（例えば置換されたC1-C3アルキル）、アルコキシ（例えば、C1-C3アルコキシル）、置換アルコキシ（例えば置換されたC1-C3アルコキシル）、NR²R³、C(=O)OR²、任意で置換されるフェニルから選択され；

nは、0~4であり；

【 0 0 6 7 】

40

【化 6】

//

【 0 0 6 8 】

は、一重結合または二重結合であり；および

CLMは、PTM、化学リンカー基（L）、ULM、CLM（またはCLM'）またはそれらの組合せに共有結合される。

【 0 0 6 9 】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、CLMまたはCLM'は、R基（例えば、R、R¹、R²、R³、R⁴またはR'）、W、X、またはQ基（例えば、Q₁、Q₂、Q₃、Q₄、ま

50

たは Q_5)を介して、PTM、化学リンカー基(L)、ULM、CLM、CLM'、またはそれらの組合せに共有結合される。

【0070】

本明細書に記載される任意の実施形態のいずれかにおいて、CLMまたはCLM'は、W、X、R、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R' 、 Q_1 、 Q_2 、 Q_3 、 Q_4 、および Q_5 を介して、PTM、化学リンカー基(L)、ULM、CLM、CLM'、またはそれらの組合せに共有結合される。

【0071】

本明細書に記載される実施形態のいずれかにおいて、W、X、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R' 、 Q_1 、 Q_2 、 Q_3 、 Q_4 、および Q_5 は独立して、リンカーに共有結合されてもよく、および/または一個以上のPTM、ULM、ULM'、CLMもしくはCLM'基に結合されるリンカーに共有結合されてもよい。

10

【0072】

本明細書において、「独立して」という用語は、独立して適用される変数が、適用ごとに独立して変化することを示すために使用される。

【0073】

「アルキル」という用語は、その文脈内において、直鎖、分枝鎖、または環状の完全飽和炭化水素ラジカルまたはアルキルの基を意味するべきものであり、好ましくは、 C_1 - C_{10} 、より好ましくは C_1 - C_6 、あるいは C_1 - C_3 のアルキル基であり、それらは任意で置換され得る。アルキル基の例は、特にメチル、エチル、n-ブチル、sec-ブチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、n-デシル、イソプロピル、2-メチル-プロピル、シクロプロピル、シクロ-プロピル-メチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルエチル、およびシクロヘキシルである。特定の実施形態では、アルキル基はハロゲン基(A t、Br、Cl、F、またはI)で末端キャップされる。特定の好ましい実施形態では、本開示による化合物は、デハロゲナーゼ酵素に共有結合するよう使用されてもよい。これらの化合物は概して側鎖(多くの場合、ポリエチレングリコール基を介して結合される)を含み、当該側鎖はその遠位端にハロゲン置換基(多くの場合、塩素または臭素)を有するアルキル基で終結し、それにより、当該部分を含有する化合物とタンパク質の共有結合が生じる。

20

【0074】

「アルコキシ」という用語は、酸素に単独で結合したアルキル基を指す。

30

「アルケニル」という用語は、少なくとも一つのC=C結合を含有する、直鎖、分枝鎖または環状の C_2 - C_{10} (好ましくは C_2 - C_6)炭化水素ラジカルを指す。

【0075】

「アルキニル」という用語は、少なくとも一つのC≡C結合を含有する、直鎖、分枝鎖または環状の C_2 - C_{10} (好ましくは C_2 - C_6)炭化水素ラジカルを指す。

【0076】

「アルキレン」という用語は使用される場合、任意で置換され得る $-(CH_2)_n$ -基を指す(nは概して0~6の整数である)。置換された場合、アルキレン基は、メチレン基のうちの一つ以上で、 C_1 - C_6 アルキル基(シクロプロピル基またはt-ブチル基を含む)で置換されることが好ましいが、一つ以上のハロ基、好ましくは1~3個のハロ基、または一つもしくは二つのヒドロキシル基、O- (C_1 - C_6 アルキル)基、または本明細書において別段に開示されるアミノ酸側鎖で置換されてもよい。特定の実施形態では、アルキレン基は、ウレタンまたはアルコキシ基(または他の基)で置換されてもよく、それらはさらに、ポリエチレングリコール鎖(1~10個、好ましくは1~6個、多くの場合は1~4個のエチレングリコール単位の鎖)で置換され、これにアルキル基が(限定ではないが、好ましくはポリエチレングリコール鎖の遠位端上で)置換され、アルキル鎖は一つのハロゲン基、好ましくは塩素基で置換される。さらに他の実施形態では、アルキレン(多くの場合、メチレン)基は、例えば天然または非天然のアミノ酸、例えば、アラニン、β-アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、シスチン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、フェニルアラニン、ヒスチジン、イソロイシン、リシン、ロイシン、メチ

40

50

オニン、プロリン、セリン、スレオニン、バリン、トリプトファンまたはチロシンの側鎖基などのアミノ酸側鎖基で置換されてもよい。

【0077】

「非置換」という用語は、水素原子とのみ置換されたことを意味するものとする。 C_0 を含む炭素原子の範囲は、炭素が存在せず、Hと置き換えられたことを意味する。ゆえに C_0 - C_6 の炭素原子の範囲は、1、2、3、4、5および6個の炭素原子を含み、 C_0 に関しては炭素の代わりにHがある。

【0078】

「置換された」または「任意で置換された」という用語は、文脈内の分子上のいずれか炭素（または窒素）の位置で一つ以上の置換基（本開示による化合物中の部分上の、独立して最大で5個の置換基、好ましくは最大で3個の置換基、多くの場合1または2個の置換基であり、自身がさらに置換され得る置換基を含み得る）を独立して意味するものとし（すなわち、複数の置換基がある場合、各置換基は別の置換基から独立している）、および置換基として、ヒドロキシル、チオール、カルボキシル、シアノ ($C\equiv N$)、ニトロ (NO_2)、ハロゲン（特にアルキル、特に例えばトリフルオロメチルなどのメチル基上に好ましくは1、2、または3個のハロゲン）、アルキル基（好ましくは C_1 - C_{10} 、より好ましくは C_1 - C_6 ）、アリール（特にフェニルおよび置換フェニル、例えばベンジルまたはベンゾイル）、アルコキシ基（好ましくは C_1 - C_6 アルキルまたはアリール。フェニルおよび置換フェニルを含む）、チオエーテル (C_1 - C_6 アルキルまたはアリール)、アシル（好ましくは C_1 - C_6 アシル）、エステルまたはチオエステル（好ましくは C_1 - C_6 アルキルまたはアリール）で、アルキレンエステル（その結合はエステル官能基ではなく、アルキレン基上であり、好ましくは C_1 - C_6 アルキルまたはアリール基で置換される）、好ましくは C_1 - C_6 アルキルまたはアリールを含むもの、ハロゲン（好ましくはFまたはCl）、アミン（5または6員の環状アルキレンアミンを含み、 C_1 - C_6 アルキルアミンまたは C_1 - C_6 ジアルキルアミンをさらに含み、当該アルキル基は1または二つのヒドロキシル基で置換され得る）、または任意で置換される $-N(C_0$ - C_6 アルキル) $C(0)(O$ - C_1 - C_6 アルキル)基（ポリエチレングリコール鎖で任意に置換され得、これに一つのハロゲン、好ましくは塩素置換基を含有するアルキル基がさらに結合する）、ヒドラジン、アミド、これは好ましくは1または二つの C_1 - C_6 アルキル基（1または二つの C_1 - C_6 アルキル基で任意で置換されるカルボキサミドを含む）、アルカノール（好ましくは C_1 - C_6 アルキルまたはアリール）、またはアルカン酸（好ましくは C_1 - C_6 アルキルまたはアリール）で置換されるもの、が挙げられる。本開示による置換基は、例えば $-SiR_{1sub}R_{2sub}R_{3sub}$ 基を含んでもよく、式中、 R_{1sub} および R_{2sub} の各々は、本明細書において別段に記載され、そして R_{3sub} はHまたは C_1 - C_6 アルキル基であり、本文脈において好ましくは R_{1sub} 、 R_{2sub} 、 R_{3sub} は、 C_1 - C_3 アルキル基（イソプロピルまたはt-ブチル基を含む）である。上述の基の各々は、置換された部分に直接結合されてもよく、あるいは置換基は、任意で置換された $(CH_2)_m$ -を介して、あるいは任意で置換された $-(OCH_2)_m$ -、 $-(OCH_2CH_2)_m$ -または $-(CH_2CH_2O)_m$ -基を介して、置換された部分（好ましくはアリールまたはヘテロアリール部分の場合において）に結合されてもよく、それらは上述の置換基のいずれか一つ以上で置換されてもよい。アルキレン基の $-(CH_2)_m$ -または $-(CH_2)_n$ -基または例えば上記に特定されるエチレングリコール鎖などの他の鎖は、当該鎖上のいずれかで置換されてもよい。アルキレン基上の好ましい置換基としては、ハロゲン、または C_1 - C_6 （好ましくは C_1 - C_3 ）アルキル基が挙げられ、これは任意で一つまたは二つのヒドロキシル基、一つまたは二つのエーテル基 (O - C_1 - C_6 基)、最大で三つのハロ基（好ましくはF）、または本明細書に別段に記載されるアミノ酸側鎖で置換されてもよく、および任意で置換されたアミド（好ましくは上述のように置換されたカルボキサミド）またはウレタン基（多くの場合、一つまたは二つの C_0 - C_6 アルキル置換基を有し、この基もさらに置換され得る）が挙げられる。特定の実施形態では、アルキレン基（多くの場合、単一メチレン基）は、一つまたは二つの任意で置換される C_1 - C_6 アルキル基、好ましくは C_1 - C_4 アルキル基、ほとんどの場合でメチルもしくはO-メチル基、または本明細書に別段に記載されるアミノ酸側鎖と置換される。本開示において分子中の部分は任意で最大五個の置換基で、好ましくは最大三

10

20

30

40

50

個の置換基で置換されてもよい。ほとんどの場合、本開示において置換される部分は、一つまたは二つの置換基で置換される。

【0079】

「置換される」という用語（各置換基は、任意の他の置換基とは独立している）は、その使用の文脈内において、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、ハロゲン、アミド、カルボキサミド、スルホンアミドを含むスルホン、ケト、カルボキシ、 C_1 - C_6 エステル（オキシエステルまたはカルボニルエステル）、 C_1 - C_6 ケト、ウレタン- O - $C(O)$ - $NR_{1sub}R_{2sub}$ または $-N(R_{1sub})-C(O)-O-R_{1sub}$ 、ニトロ、シアノ、およびアミン（特に、 C_1 - C_6 アルキレン- $NR_{1sub}R_{2sub}$ 、モノまたはジ- C_1 - C_6 アルキル置換されたアミンであって、一つまたは二つのヒドロキシル基で任意で置換され得るものを含む）も意味するものとする。これらの各基は、別段の示唆が無い限り、文脈内において1~6個の炭素原子を含む。特定の実施形態において、置換基を使用する文脈に応じて、好ましい置換基としては、例えば、 $-NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-O-$ 、 $=O$ 、 $-(CH_2)_m-$ （本明細書において、 m および n は文脈の中で、1、2、3、4、5または6である）、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 SO_2- もしくは $-NH-C(O)-NH-$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-(CH_2)_nSH$ 、 $-(CH_2)_nCOOH$ 、 C_1 - C_6 アルキル、 $-(CH_2)_nO-(C_1-C_6$ アルキル)、 $-(CH_2)_nC(O)-(C_1-C_6$ アルキル)、 $-(CH_2)_nOC(O)-(C_1-C_6$ アルキル)、 $-(CH_2)_nC(O)O-(C_1-C_6$ アルキル)、 $-(CH_2)_nNHC(O)-R_{1sub}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)-NR_{1sub}R_{2sub}$ 、 $-(OCH_2)_nOH$ 、 $-(CH_2O)_nCOOH$ 、 C_1 - C_6 アルキル、 $-(OCH_2)_nO-(C_1-C_6$ アルキル)、 $-(CH_2O)_nC(O)-(C_1-C_6$ アルキル)、 $-(OCH_2)_nNHC(O)-R_{1sub}$ 、 $-(CH_2O)_nC(O)-NR_{1sub}R_{2sub}$ 、 $-S(O)_2-R_S$ 、 $-S(O)-R_S$ （ R_S は、 C_1 - C_6 アルキルまたは $-(CH_2)_m-NR_{1sub}R_{2sub}$ 基である）、 NO_2 、 CN またはハロゲン（ F 、 Cl 、 Br 、 I 、好ましくは F または Cl ）が挙げられる。 R_{1sub} および R_{2sub} は各々文脈内において H または C_1 - C_6 アルキル基（一つまたは二つのヒドロキシル基、または最大で三つのハロゲン基、好ましくはフッ素で任意で置換され得る）である。「置換される」という用語はまた、規定される化合物および使用される置換基の化学的背景内で、任意で置換されるアリール基もしくはヘテロアリール基または本明細書において別段に記載される任意で置換される複素環基を意味するものとする。アルキレン基はまた、本明細書において別段に開示されるように置換されてもよく、好ましくは任意で置換される C_1 - C_6 アルキル基（メチル、エチルまたはヒドロキシメチルもしくはヒドロキシエチルが好ましく、それに伴いキラル中心が提供される）、本明細書において別段に記載されるアミノ酸基の側鎖、上述のアミド基、またはウレタン基、 $O-C(O)-NR_{1sub}R_{2sub}$ 基であって、式中、 R_{1sub} と R_{2sub} は本明細書に別段に記載されるとおりである基で置換されてもよいが、多くの他の基も置換基として使用され得る。様々な任意で置換される部分が、3つ以上の置換基、好ましくは3つ以下の置換基、および好ましくは1つまたは2つの置換基で置換されてもよい。化合物において、分子の特定の位置で置換が必要とされる（主には価数が理由）が、置換が示されていない場合、その置換の文脈において別段の示唆が無い限り、置換基は H であるとみなされ、または理解されることに注意されたい。

【0080】

「アリール」または「芳香族」という用語は、文脈において、単一の環（例えば、ベンゼン、フェニル、ベンジル）または縮合環（例えば、ナフチル、アントラセニルフェニル、フェナントレニルなど）を有する置換された（本明細書において別段に記載）または非置換の一価の芳香族ラジカルを指し、本開示に従い、当該環上の任意の利用可能な安定した位置で、または提示される化学構造において別段に指定されるように化合物に結合することができる。アリール基のその他の例としては、文脈において、複素環式芳香族環系、例えばイミダゾール、フリル、ピロール、フラニル、チエン、チアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、トリアゾール、オキサゾールなどの環中に一つ以上の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を有する「ヘテロアリール」基、または例えば特にインドール、キノリン、インドリジン、アザインドリジン、ベンゾフラザンなどの縮合環系が挙げられ、それらは上述のように任意で置換され得る。言及され得るヘテロアリール基の中ではとくに、窒素含有ヘテロアリール基、例えばピロール、ピリジン、ピリドン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、トリアジン、テトラゾール、インドール、イソインドール、インドリジン、アザインドリジン、プリン、インダ

ゾール、キノリン、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、イソキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、キノリジン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、イミダゾピリジン、イミダゾトリアジン、ピラジノピリダジン、アクリジン、フェナントリジン、カルバゾール、カルバゾリン、ピリミジン、フェナントロリン、フェナセン、オキサジアゾール、ベンズイミダゾール、ピロロピリジン、ピロロピリミジン、およびピリドピリミジン；硫黄含有芳香族複素環、例えばチオフエンおよびベンゾチオフエン；酸素含有芳香族複素環、例えばフラン、ピラン、シクロペンタピラン、ベンゾフラン、およびイソベンゾフラン；ならびに窒素、硫黄、および酸素の中から選択される二つ以上のヘテロ原子を含有する芳香族複素環、例えばチアゾール、チアジゾール、イソチアゾール、ベンゾキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾチアジアゾール、フェノチアジン、イソキサゾール、フラザン、フェノキサジン、ピラゾロキサゾール、イミダゾチアゾール、チエノフラン、フロピロール、ピリドキサジン、フロピリジン、フロピリミジン、チエノピリミジン、およびオキサゾールが挙げられ、それらはすべて任意で置換され得る。

10

【0081】

「置換アリール」という用語は、少なくとも一つの芳香族環から構成され、または少なくとも一つは芳香族である複数の縮合環から構成される芳香族炭素環を指し、この場合において環は、一つ以上の置換基で置換されている。例えば、アリール基は、以下から選択される置換基を含むことができる： $-(CH_2)_nOH$ 、 $-(CH_2)_n-O-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(CH_2)_n-C(O)(C_0-C_6)$ アルキル、 $-(CH_2)_n-C(O)O(C_0-C_6)$ アルキル、 $-(CH_2)_n-OC(O)(C_0-C_6)$ アルキル、アミン、モノまたはジ- (C_1-C_6) アルキルアミンであって、当該アミン上のアルキル基は任意で一つもしくは二つのヒドロキシル基または最大で三つのハロ（好ましくはF、Cl）基、OH、COOH、 C_1-C_6 アルキル、好ましくは CH_3 、 CF_3 、OMe、 OCF_3 、 NO_2 、またはCN基（それら各々がフェニル環のオルト位、メタ位、および／またはパラ位、好ましくはパラ位で置換され得る）、任意で置換されるフェニル基（そのフェニル基自身が、ULM基を含むPTM基に結合されたリンカー基で置換されることが好ましい）および／またはF、Cl、OH、COOH、 CH_3 、 CF_3 、OMe、 OCF_3 、 NO_2 、もしくはCN基（フェニル環のオルト位、メタ位、および／またはパラ位、好ましくはパラ位）の内の少なくとも一つで置換されるもの、任意で置換されるナフチル基、任意で置換されるヘテロアリール、好ましくはメチル置換イソキサゾールを含む任意で置換されるイソキサゾール、メチル置換オキサゾールを含む任意で置換されるオキサゾール、メチル置換チアゾールを含む任意で置換されるチアゾール、メチル置換イソチアゾールを含む任意で置換されるイソチアゾール、メチル置換ピロールを含む任意で置換されるピロール、メチルイミダゾールを含む任意で置換されるイミダゾール、任意で置換されるベンズイミダゾールまたはメトキシベンジルイミダゾール、任意で置換されるオキシイミダゾールまたはメチルオキシイミダゾール、メチルジアゾール基を含む任意で置換されるジアゾール基、メチル置換トリアゾール基を含む任意で置換されるトリアゾール基、ハロ-（好ましくはF）もしくはメチル置換ピリジン基またはオキサピリジン基を含む任意で置換されるピリジン基（式中、ピリジン基は酸素によりフェニル基に結合している）、任意で置換されるフラン、任意で置換されるベンゾフラン、任意で置換されるジヒドロベンゾフラン、任意で置換されるインドール、インドリジンもしくはアザインドリジン（2、3、または4-アザインドリジン）、任意で置換されるキノリン、およびそれらの組み合わせ。

20

30

40

【0082】

「カルボキシル」は、 $-C(O)OR$ を意味し、式中、Rは水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールであり、一方でこれらの総称的置換基は、本明細書に定義される対応する群の定義と同一の意味を有する。

【0083】

「ヘテロアリール」または「ヘタリール」という用語は、限定ではないが、任意で置換されるキノリン（ファーマコフォアに付加されるか、またはキノリン環内の任意の炭素原子上で置換され得る）、任意で置換されるインドール（ジヒドロインドールを含む）、任

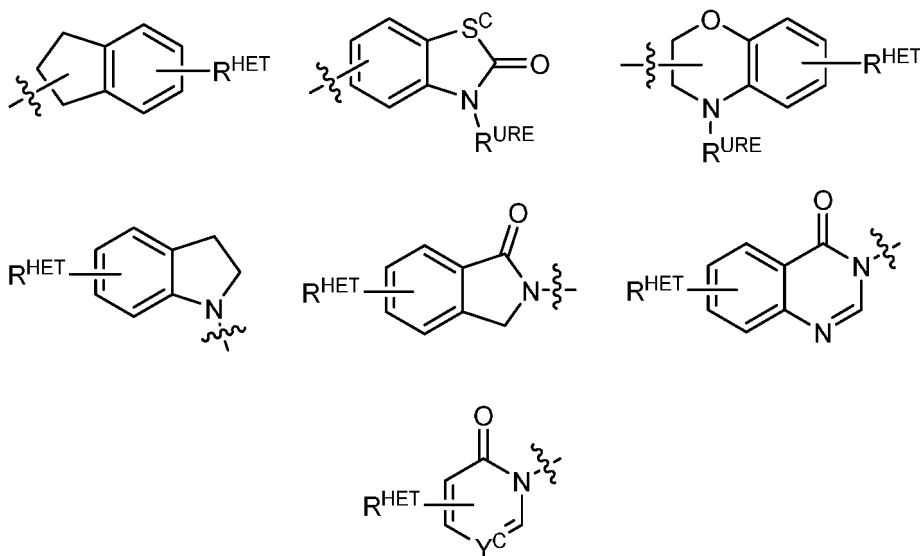
50

意で置換されるインドリジン、任意で置換されるアザインドリジン（2、3、または4-アザインドリジン）、任意で置換されるベンズイミダゾール、ベンズジアゾール、ベンズオキソフラン、任意で置換されるイミダゾール、任意で置換されるイソキサゾール、任意で置換されるオキサゾール（好ましくはメチル置換される）、任意で置換されるジアゾール、任意で置換されるトリアゾール、テトラゾール、任意で置換されるベンゾフラン、任意で置換されるチオフェン、任意で置換されるチアゾール（好ましくはメチル置換および／またはチオール置換される）、任意で置換されるイソチアゾール、任意で置換されるトリアゾール（好ましくはメチル基、トリイソプロピルシリル基、任意で置換される $(\text{CH}_2)_m\text{-O-C}_1\text{-C}_6$ アルキル基、または任意で置換される $(\text{CH}_2)_m\text{-C(=O)-O-C}_1\text{-C}_6$ アルキル基で置換される1,2,3-トリアゾール）、任意で置換されるピリジン（2、3、または4-ピリジン）、または以下の化学構造による基を意味し得る：

10

【0084】

【化7】



20

【0085】

式中、

30

S^{C} は、 CHR^{SS} 、 NR^{URE} 、または O である；

R^{HET} は、 H 、 CN 、 NO_2 、ハロ（好ましくは Cl または F ）、任意で置換される $\text{C}_1\text{—C}_6$ アルキル（好ましくは一つもしくは二つのヒドロキシル基または最大で三個のハロ基（例えば CF_3 ）で置換される）、任意で置換される $\text{O}(\text{C}_1\text{—C}_6\text{アルキル})$ （好ましくは一つもしくは二つのヒドロキシル基または最大で三個のハロ基で置換される）、または任意で置換されるアセチレン基 $\text{—C}\equiv\text{C—R}_a$ であって、式中 R_a は H または $\text{C}_1\text{—C}_6$ アルキル基（好ましくは $\text{C}_1\text{—C}_3$ アルキル基）であるアセチレン基である；

R^{SS} は、 H 、 CN 、 NO_2 、ハロ（好ましくは F または Cl ）、任意で置換される $\text{C}_1\text{—C}_6$ アルキル（好ましくは一つもしくは二つのヒドロキシル基または最大で三個のハロ基で置換される）、任意で置換される $\text{O}(\text{C}_1\text{—C}_6\text{アルキル})$ （好ましくは一つもしくは二つのヒドロキシル基または最大で三個のハロ基で置換される）、または任意で置換される $\text{—C(=O)(C}_1\text{—C}_6\text{アルキル)}$ （好ましくは一つもしくは二つのヒドロキシル基または最大で三個のハロ基で置換される）である；

40

R^{URE} は、 H 、 $\text{C}_1\text{—C}_6$ アルキル（好ましくは H または $\text{C}_1\text{—C}_3$ アルキル）、または $\text{—C(=O)(C}_1\text{—C}_6\text{アルキル)}$ であって各基は任意で一つもしくは二つのヒドロキシル基または最大で三個のハロ基、好ましくはフッ素基で置換されるもの、または任意で置換される複素環、例えばピペリジン、モルホリン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピペリジン、ピペラジンなどであり、それら各々が任意で置換され、および

Y^{C} は、 N または C—R^{YC} であり、式中、 R^{YC} は、 H 、 OH 、 CN 、 NO_2 、ハロ（好ましくは Cl または F ）、任意で置換される $\text{C}_1\text{—C}_6$ アルキル（好ましくは一つもしくは二つのヒドロキシル基

50

たは最大で三個のハロ基（例えば CF_3 ）で置換される）、任意で置換される $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{アルキル})$ （好ましくは一つまたは二つのヒドロキシル基または最大で三個のハロ基で置換される）、または任意で置換されるアセチレン基- $\text{C}\equiv\text{C-R}_a$ であって、式中、 R_a はHまたは $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル基（好ましくは $\text{C}_1\text{-C}_3$ アルキル）であるアセチレン基である。

【0086】

「複素環」という用語は、少なくとも一つのヘテロ原子、例えば、N、OまたはSを含む環状の基を指し、芳香族（ヘテロアリール）または非芳香族であってもよい。したがってヘテロアリール部分は、その使用の状況に応じて、複素環の定義下に包含される。例示的なヘテロアリール基は、本明細書において上記に記載されている。

【0087】

例示的な複素環としては特に、アゼチジニル、ベンズイミダゾリル、1,4-ベンゾジオキサニル、1,3-ベンゾジオキサソリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロピラニル、ジヒドロフラニル、ジオキサニル、ジオキサソラニル、エチレンウレア、1,3-ジオキサラン、1,3-ジオキサン、1,4-ジオキサン、フリル、ホモピペリジニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、インドリニル、インドリル、イソキノリニル、イソチアゾリジニル、イソチアゾリル、イソキサゾリジニル、イソキサゾリル、モルホリニル、ナフチリジニル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、ピリドン、2-ピロリドン、ピリジン、ピペラジニル、N-メチルピペラジニル、ピペリジニル、フタルイミド、スクリンイミド、ピラジニル、ピラゾリニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、ピロリル、キノリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロキノリン、チアゾリジニル、チアゾリル、チエニル、テトラヒドロチオフェン、オキサン、オキセタニル、オキサチオラニル、チアンが挙げられる。

【0088】

複素環基は、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、チオケト、カルボキシ、カルボキシアルキル、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロシクロオキシ、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、複素環式、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、-SO-アルキル、-SO-置換アルキル、-SOアリール、-SO-ヘテロアリール、-SO2-アルキル、-SO2-置換アルキル、-SO2-アリール、オキソ（=O）、および-SO2-ヘテロアリールからなる群から選択されるものと任意で置換されてもよい。かかる複素環基は、単一の環または複数の縮合環を有してもよい。窒素複素環およびヘテロアリールの例としては限定されないが、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチルピリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナントロリン、イソチアゾール、フェナジン、イソキサゾール、フェノキサジン、フェノチアジン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピペリジン、ピペラジン、インドリン、モルホリン、ピペリジニル、テトラヒドロフラニルなど、ならびにN-アルコキシ-窒素含有複素環が挙げられる。「複素環式」という用語はまた、複素環のいずれかがベンゼン環またはシクロヘキサン環または別の複素環（例えば、インドリル、キノリル、イソキノリル、テトラヒドロキノリルなど）に縮合されている二環式の基も含む。

【0089】

「シクロアルキル」という用語は、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、シクロヘプチルなどを含むがこれに限定されない、3~20個の炭素原子を環中に有する飽和単環炭化水素基などの、本明細書に規定される単環式もしくは多環式のアルキル基またはシクロアルカンから誘導される一価の基を意味するが、これに限定さ

10

20

30

40

50

れない。「置換シクロアルキル」という用語は、例えば、アミノ、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、カルビルオキシ、カルビルメルカプト、アリール、ニトロ、メルカプトまたはスルホなどの一つ以上の置換基により置換されている単環式または多環式のアルキル基を意味するが、これに限定されず、これらの総称的置換基は、この説明で規定される対応する基の定義と同一の意味を有する

「ヒドロカルビル」という用語は、炭素および水素を含む化合物を意味するものとし、完全に飽和、部分的に不飽和、または芳香族であってもよく、アリール基、アルキル基、アルケニル基およびアルキニル基を含む。

【0090】

「低級アルキル」という用語は、メチル、エチル、またはプロピルを指す。

10

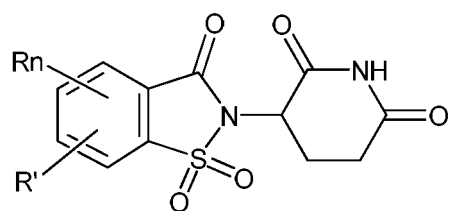
「低級アルコキシ」という用語は、メトキシ、エトキシ、またはプロポキシを指す。

【0091】

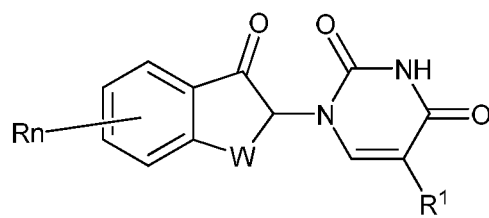
より具体的には、CLMの非限定的な例としては以下に示すもの、ならびに以下の化合物の1つ以上の特性の組み合わせから生じる「ハイブリッド」な分子または化合物が挙げられる：

【0092】

【化 8 - 1】

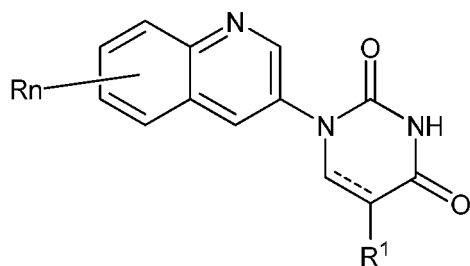


(v)

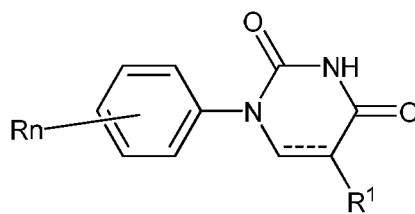


(w)

10

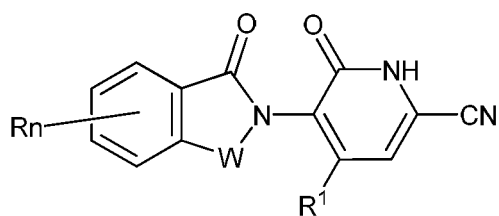


(x)

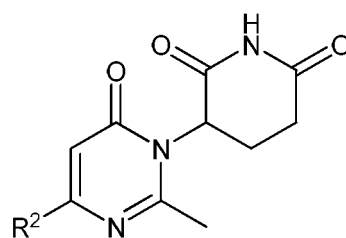


(y)

20

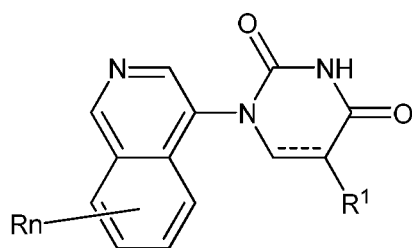


(z)



(aa)

30

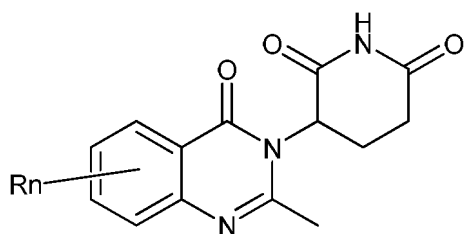


(ab)

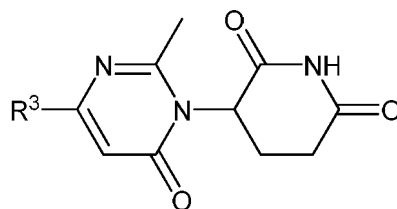
40

【 0 0 9 3】

【化 8 - 2】

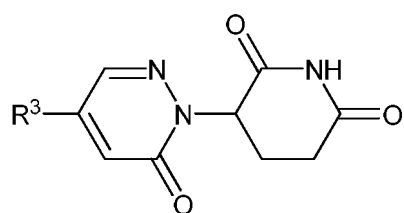


(ac)

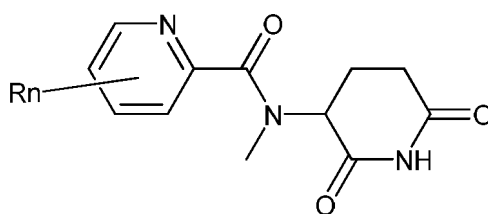


(ad)

10

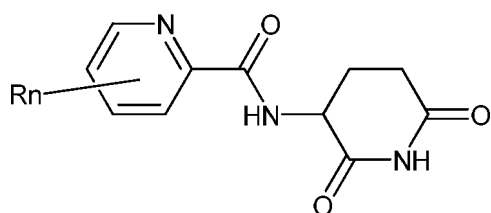


(ae)



(af)

20

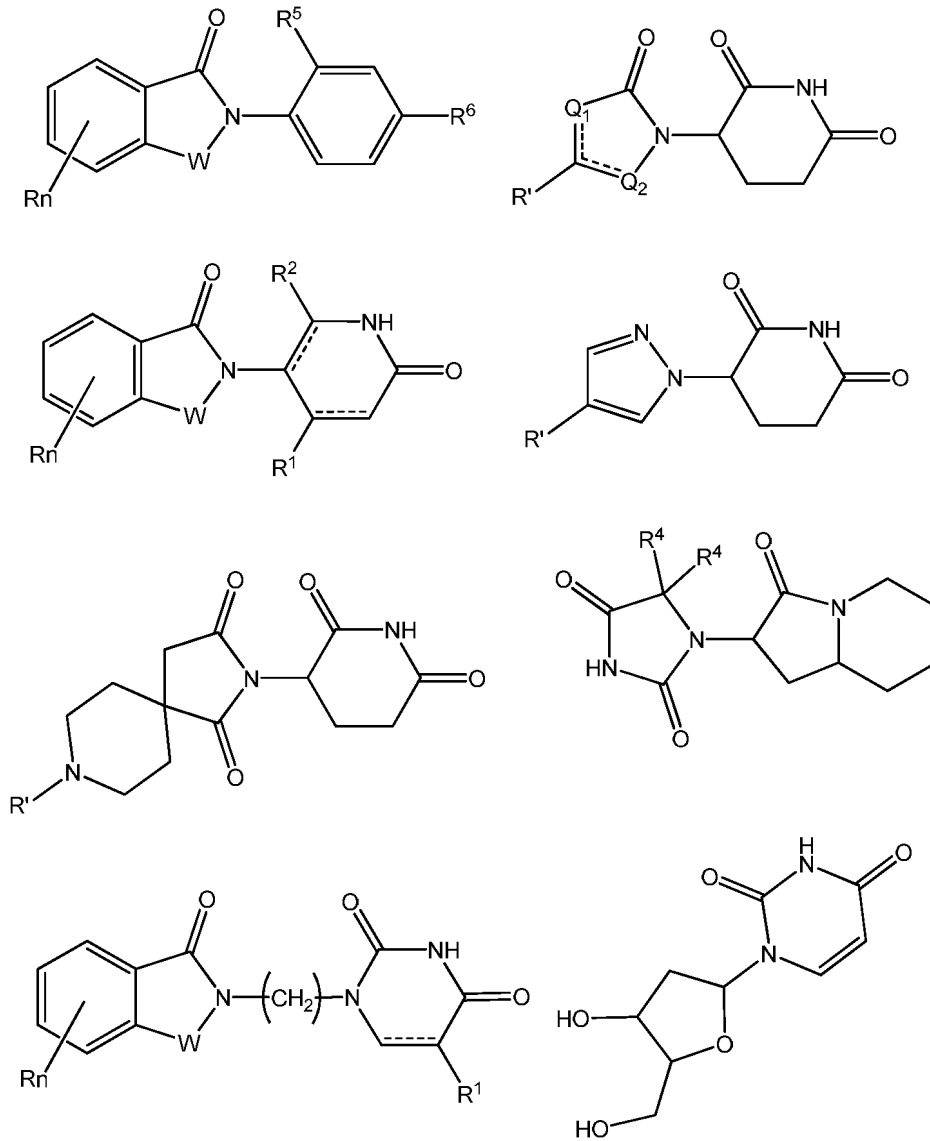


(ag)

【 0 0 9 4】

30

【化 8 - 3】



10

20

30

【 0 0 9 5】

式中：

Wは独立して、 CH_2 、CHR、 $C=O$ 、 SO_2 、NHおよびN-アルキルからなる群から選択され； R^1 は、存在しない、H、CH、CN、C1-C3アルキルの群から選択され； R^2 は、HまたはC1-C3アルキルであり； R^3 は、H、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシから選択され； R^4 は、メチルまたはエチルであり； R^5 は、Hまたはハロであり； R^6 は、Hまたはハロであり；

CLMのRは、Hであり；

 R' は、Hであるか、またはPTM、PTM'、化学リンカー基(L)、ULM、CLM、CLM'の結合点であり、

Q1およびQ2は各々独立して、HまたはC1-C3アルキルから独立して選択される基で置換されるCまたはNであり；

【 0 0 9 6】

【化 9】

=

【 0 0 9 7】

40

50

は、一重結合または二重結合であり；および
R_nは、官能基または原子を含む。

【0098】

本明細書に記載される実施形態のいずれかにおいて、W、R¹、R²、Q₁、Q₂、Q₃、Q₄、およびR_nは独立して、リンカーに共有結合されてもよく、および／または一つ以上のPTM、ULM、ULM'、CLMもしくはCLM'基に結合されるリンカーに共有結合されてもよい。

【0099】

本明細書に記載される実施形態のいずれかにおいて、R¹、R²、Q₁、Q₂、Q₃、Q₄、およびR_nは独立して、リンカーに共有結合されてもよく、および／または一つ以上のPTM、ULM、ULM'、CLMもしくはCLM'基に結合されるリンカーに共有結合されてもよい。

10

【0100】

本明細書に記載される実施形態のいずれかにおいて、Q₁、Q₂、Q₃、Q₄、およびR_nは独立して、リンカーに共有結合されてもよく、および／または一つ以上のPTM、ULM、ULM'、CLMもしくはCLM'基に結合されるリンカーに共有結合されてもよい。

【0101】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、R_nは改変されて、リンカー基(L)、PTM、ULM、CLMと同じ化学構造を有する第二のCLM、CLM'、第二のリンカー、またはそれらの任意の複数もしくは組み合わせに共有結合される。

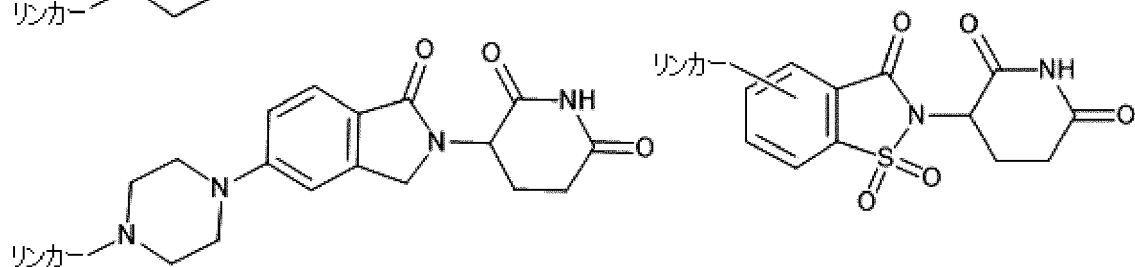
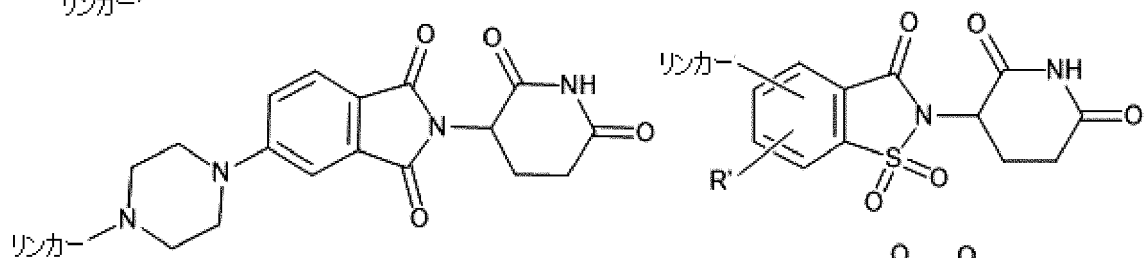
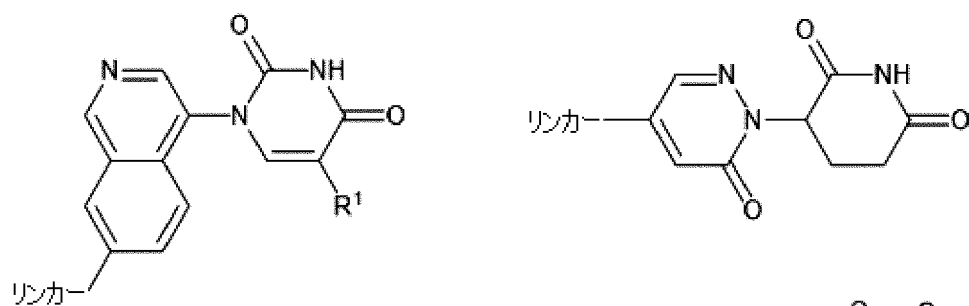
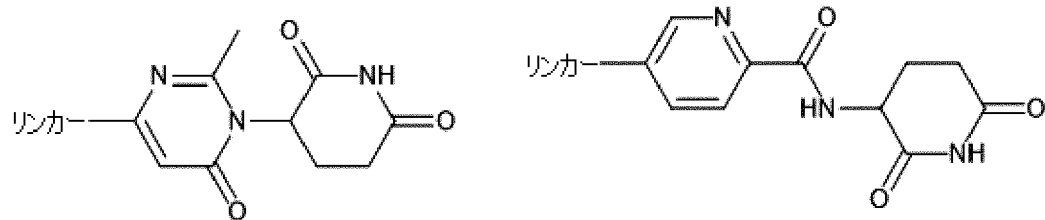
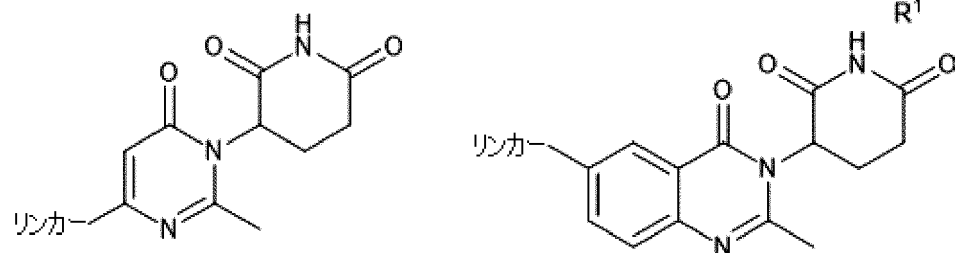
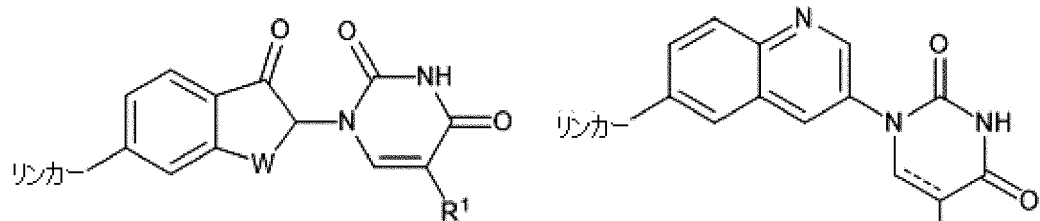
【0102】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、CLMは、以下から選択される：

20

【0103】

【化 1 0】



【 0 1 0 4 】

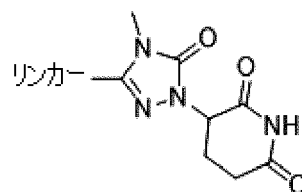
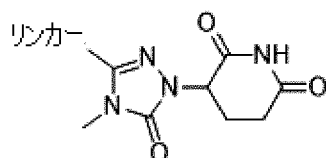
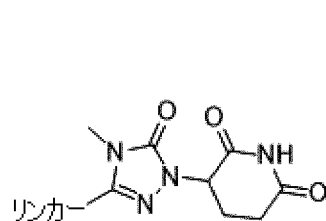
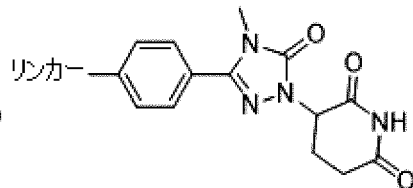
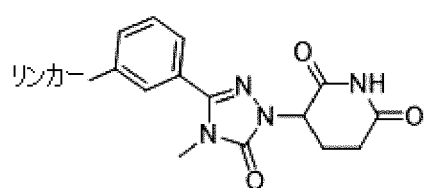
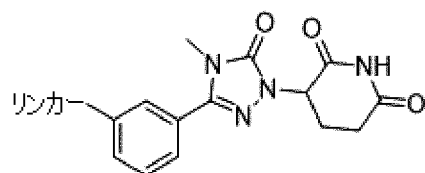
10

20

30

40

【化 1 1】



10

【 0 1 0 5】

式中、R' は、ハロゲンであり、R¹は、本明細書に記載の任意の態様または実施形態に記載されるとおりである。

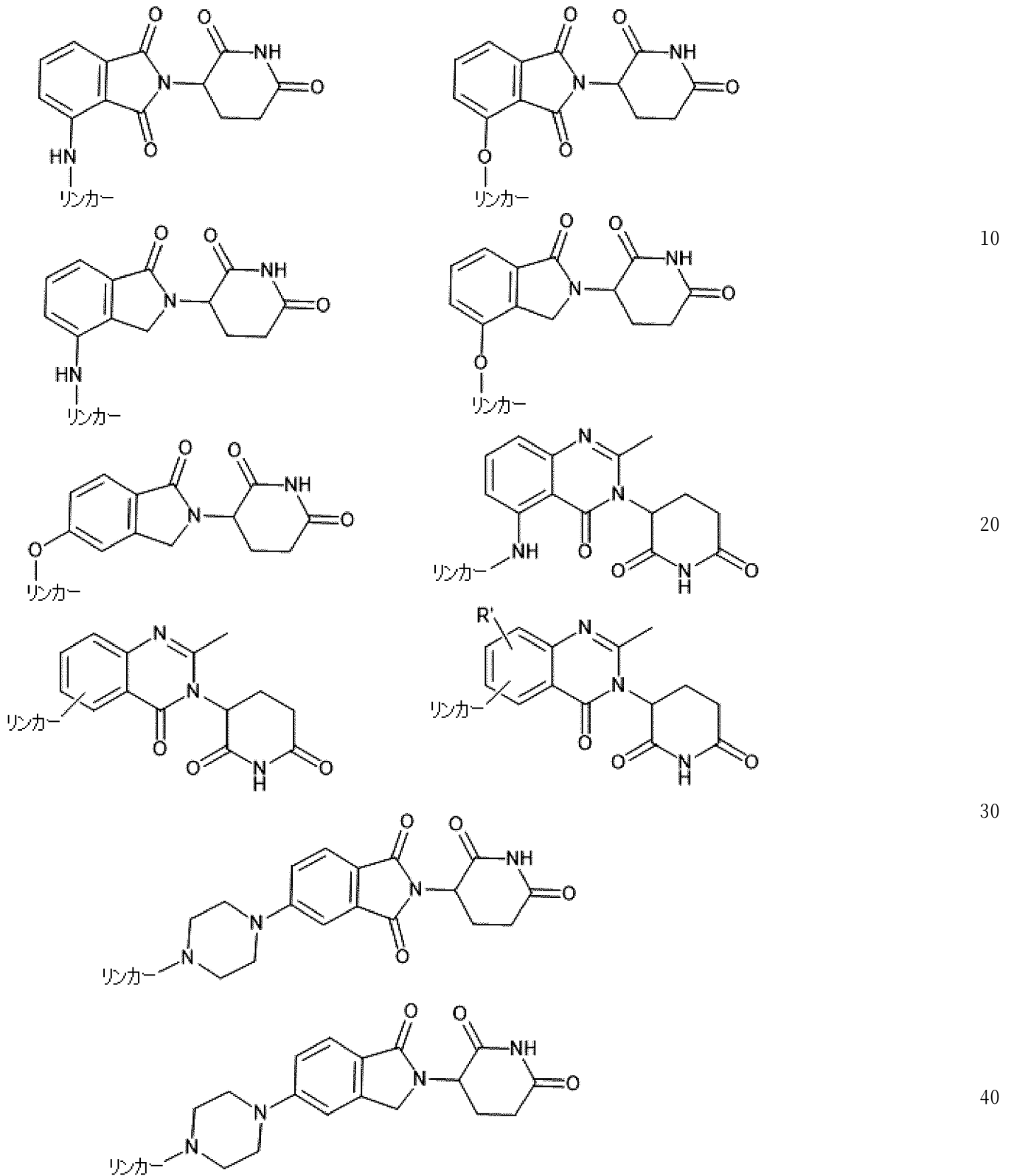
20

【 0 1 0 6】

特定の例において、「CLM」は、セレブロンE3リガーゼに結合するイミドであってもよい。これらのイミドおよびリンカー結合点は、限定されないが、以下の構造であってもよい：

【 0 1 0 7】

【化 1 2】



【0108】

例示的リンカー

特定の実施形態では、本明細書に記載の化合物は、化学リンカー (L) を介して一個以上のPTM (例えばPTMおよび/またはPTM')、ULM (例えば、ULM、ULM' および/またはCLM') に化学的に結合された、または連結されたCLMを一個以上含む。特定の実施形態では、リンカー基Lは、一個以上の共有結合された構造単位を含む基であり (例えば、 $-A^L_1 \dots (A^L)_q -$ または $-(A^L)_q -$)、この場合において A_1 は、PTMに連結された基であり、 A_q は、ULM、U

LM'、CLM、CLM'、またはそれらの組み合わせの内の少なくとも一個に連結された基である。特定の実施形態では、 A^L_1 は、CLMまたはCLM'を、別のULM、PTM、またはその組み合わせに直接結合させる。他の実施形態では、 A^L_1 は、CLMまたはCLM'を、 A_q を介して別のULM、PTM、またはその組み合わせに間接的に結合させる。

【0109】

特定の実施形態では、リンカー基は、 $-(A^L)_q-$ であり、式中、 $(A^L)_q$ は、ULM部分、PTM部分、またはその組み合わせのうちの少なくとも一個に結合される基であり；

リンカーのqは1以上の整数であり；

各 A^L は、結合、 $CR^{L1}R^{L2}$ 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^{L3} 、 SO_2NR^{L3} 、 $SONR^{L3}$ 、 $CONR^{L3}$ 、 $NR^{L3}CONR^{L4}$ 、 $NR^{L3}SO_2NR^{L4}$ 、CO、 $CR^{L1}=CR^{L2}$ 、 $C\equiv C$ 、 $SiR^{L1}R^{L2}$ 、 $P(O)R^{L1}$ 、 $P(O)OR^{L1}$ 、 $NR^{L3}C(=NCN)NR^{L4}$ 、 $NR^{L3}C(=NCN)$ 、 $NR^{L3}C(=CNO_2)NR^{L4}$ 、任意で0~6個の R^{L1} および/または R^{L2} 基で置換される C_{3-11} シクロアルキル、任意で0~9個の R^{L1} および/または R^{L2} 基で置換される C_{5-13} スピロシクロアルキル、任意で0~6個の R^{L1} および/または R^{L2} 基で置換される C_{3-11} ヘテロシクリル、任意で0~8個の R^{L1} および/または R^{L2} 基と置換される C_{5-13} スピロヘテロシクロアルキル、任意で0~6個の R^{L1} および/または R^{L2} 基と置換されるアリール、任意で0~6個の R^{L1} および/または R^{L2} 基で置換されるヘテロアリールから成る群から独立して選択され、ここで R^{L1} または R^{L2} は各々独立して他の基に任意で結合されて任意で0~4個の R^{L5} 基で置換されるシクロアルキルおよび/またはヘテロシクリル部分を形成し、かつ

R^{L1} 、 R^{L2} 、 R^{L3} 、 R^{L4} および R^{L5} がそれぞれ独立して、H、ハロ、 C_{1-8} アルキル、 OC_{1-8} アルキル、 SC_{1-8} アルキル、 NHC_{1-8} アルキル、 $N(C_{1-8}\text{アルキル})_2$ 、 C_{3-11} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 C_{3-11} ヘテロシクリル、 OC_{1-8} シクロアルキル、 SC_{1-8} シクロアルキル、 NHC_{1-8} シクロアルキル、 $N(C_{1-8}\text{シクロアルキル})_2$ 、 $N(C_{1-8}\text{シクロアルキル})(C_{1-8}\text{アルキル})$ 、OH、 NH_2 、SH、 SO_2C_{1-8} アルキル、 $P(O)(OC_{1-8}\text{アルキル})(C_{1-8}\text{アルキル})$ 、 $P(O)(OC_{1-8}\text{アルキル})_2$ 、 $CC-C_{1-8}$ アルキル、 CCH 、 $CH=CH(C_{1-8}\text{アルキル})$ 、 $C(C_{1-8}\text{アルキル})=CH(C_{1-8}\text{アルキル})$ 、 $C(C_{1-8}\text{アルキル})=C(C_{1-8}\text{アルキル})_2$ 、 $Si(OH)_3$ 、 $Si(C_{1-8}\text{アルキル})_3$ 、 $Si(OH)(C_{1-8}\text{アルキル})_2$ 、 COC_{1-8} アルキル、 CO_2H 、ハロゲン、CN、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 NO_2 、 SF_5 、 SO_2NHC_{1-8} アルキル、 $SO_2N(C_{1-8}\text{アルキル})_2$ 、 $SONHC_{1-8}$ アルキル、 $SON(C_{1-8}\text{アルキル})_2$ 、 $CONHC_{1-8}$ アルキル、 $CON(C_{1-8}\text{アルキル})_2$ 、 $N(C_{1-8}\text{アルキル})CONH(C_{1-8}\text{アルキル})$ 、 $N(C_{1-8}\text{アルキル})CON(C_{1-8}\text{アルキル})_2$ 、 $NHCONH(C_{1-8}\text{アルキル})$ 、 $NHCON(C_{1-8}\text{アルキル})_2$ 、 $NHCONH_2$ 、 $N(C_{1-8}\text{アルキル})SO_2NH(C_{1-8}\text{アルキル})$ 、 $N(C_{1-8}\text{アルキル})SO_2N(C_{1-8}\text{アルキル})_2$ 、 $NH SO_2NH(C_{1-8}\text{アルキル})$ 、 $NH SO_2N(C_{1-8}\text{アルキル})_2$ 、 $NH SO_2NH_2$ である。

【0110】

特定の実施形態では、リンカーのqは0以上の整数である。特定の実施形態では、qは1以上の整数である。

【0111】

特定の実施形態では、例えばqが2より大きい場合、 A^L_q は、ULMまたはULM'部分（例えばCLMまたはCLM'）に結合される基であり、 A^L_1 および A^L_q は、リンカー（L）の構造単位を介して結合される。

【0112】

特定の実施形態では、例えばリンカーのqが2である場合、 A^L_q は、 A^L_1 、およびULMまたはULM'部分（例えばCLMまたはCLM'）に結合される基である。

【0113】

特定の実施形態では、例えばリンカーのqが1である場合、リンカー基Lの構造は $-A^L_1-$ であり、および A^L_1 は、ULMまたはULM'部分（例えばCLMまたはCLM'）、およびPTM部分に結合される基である。

【0114】

特定の実施形態では、リンカー（L）は、以下からなる群から選択される一般構造により表される基を含む：

$-NR(CH_2)_n-$ （低級アルキル）-、 $-NR(CH_2)_n-$ （低級アルコキシル）-、 $-NR(CH_2)_n-$ （低級アルコ

10

20

30

40

50

キシル)-OCH₂-、-NR(CH₂)_n-(低級アルコキシル)-(低級アルキル)-OCH₂-、-NR(CH₂)_n-(シクロアルキル)-(低級アルキル)-OCH₂-、-NR(CH₂)_n-(ヘテロシクロアルキル)-、-NR(CH₂CH₂O)_n-(低級アルキル)-O-CH₂-、-NR(CH₂CH₂O)_n-(ヘテロシクロアルキル)-O-CH₂-、-NR(CH₂CH₂O)_n-アリール-O-CH₂-、-NR(CH₂CH₂O)_n-(ヘテロアリール)-O-CH₂-、-NR(CH₂CH₂O)_n-(シクロアルキル)-O-(ヘテロアリール)-O-CH₂-、-NR(CH₂CH₂O)_n-(シクロアルキル)-O-アリール-O-CH₂-、-NR(CH₂CH₂O)_n-(低級アルキル)-NH-アリール-O-CH₂-、-NR(CH₂CH₂O)_n-(低級アルキル)-O-アリール-CH₂-、-NR(CH₂CH₂O)_n-シクロアルキル-O-アリール-、-NR(CH₂CH₂O)_n-シクロアルキル-O-(ヘテロアリール)-、-NR(CH₂CH₂)_n-(シクロアルキル)-O-(複素環)-CH₂、-NR(CH₂CH₂)_n-(複素環)-(複素環)-₂、-N(R1R2)-(複素環)-CH₂；式中

10

リンカーのnは、0～10であってもよく；

リンカーのRは、H、低アルキルであってもよく；

リンカーのR1およびR2は、N結合を有する環を形成してもよい。

【0115】

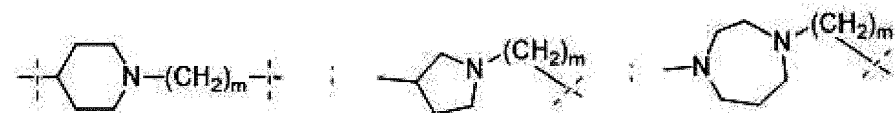
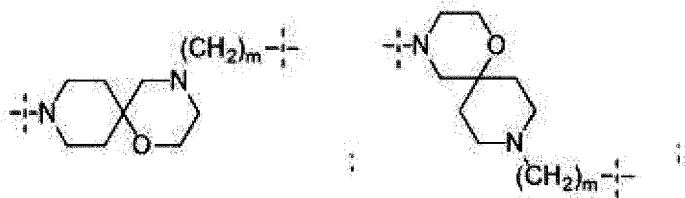
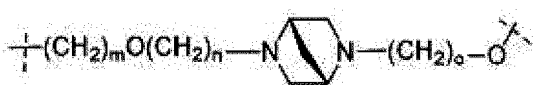
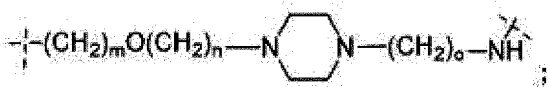
特定の実施形態では、リンカー（L）は、以下からなる群から選択される一般構造により表される基を含む：

-N(R)-(CH₂)_m-O(CH₂)_n-O(CH₂)_o-O(CH₂)_p-O(CH₂)_q-O(CH₂)_r-OCH₂-、
 -O-(CH₂)_m-O(CH₂)_n-O(CH₂)_o-O(CH₂)_p-O(CH₂)_q-O(CH₂)_r-OCH₂-、
 -O-(CH₂)_m-O(CH₂)_n-O(CH₂)_o-O(CH₂)_p-O(CH₂)_q-O(CH₂)_r-O-；
 -N(R)-(CH₂)_m-O(CH₂)_n-O(CH₂)_o-O(CH₂)_p-O(CH₂)_q-O(CH₂)_r-O-；
 -(CH₂)_m-O(CH₂)_n-O(CH₂)_o-O(CH₂)_p-O(CH₂)_q-O(CH₂)_r-O-；
 -(CH₂)_m-O(CH₂)_n-O(CH₂)_o-O(CH₂)_p-O(CH₂)_q-O(CH₂)_r-OCH₂-；

20

【0116】

【化 1 3】



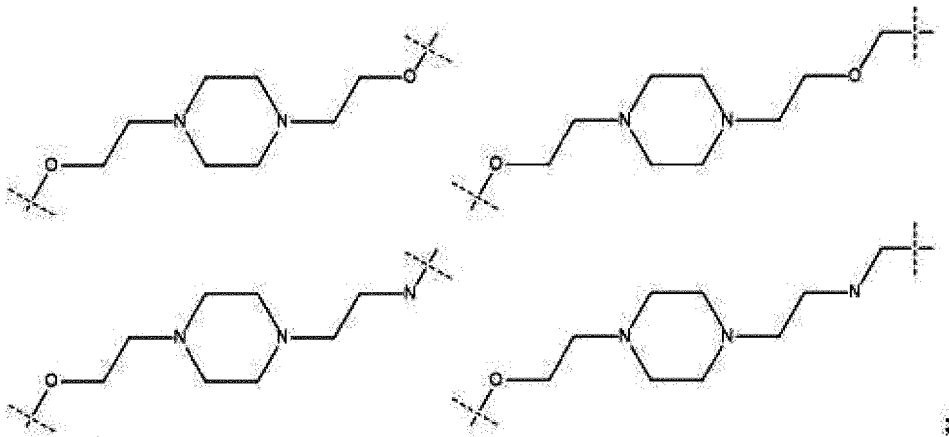
【 0 1 1 7】

10

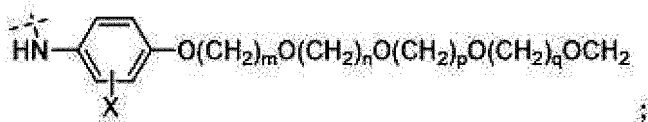
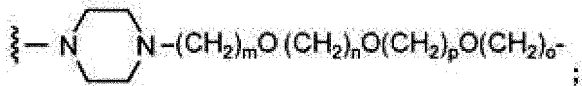
20

30

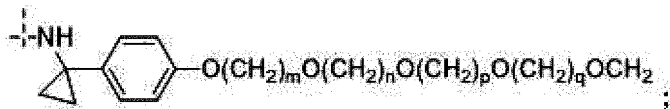
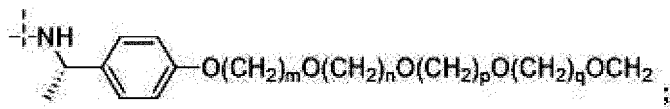
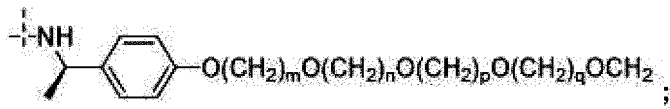
【化 1 4】



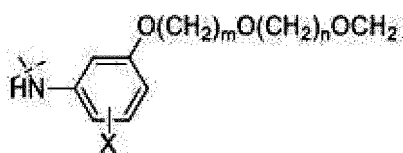
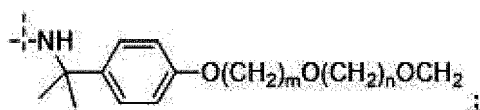
10



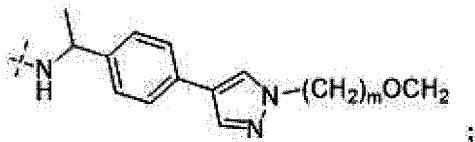
20



30



; および



40

【0118】

式中、

リンカーの m、n、o、p、q、および r は独立して、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または 20 であり；

数がゼロの場合、N-O 結合または O-O 結合は存在せず、

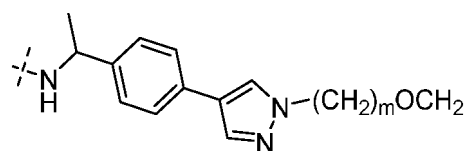
リンカーの R は、H、メチルおよびエチルであり；

リンカーの X は、H および F であり、

50

【 0 1 1 9 】

【 化 1 5 】



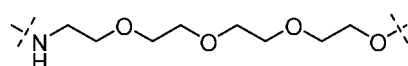
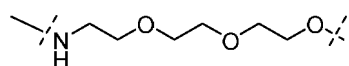
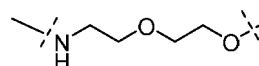
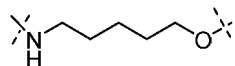
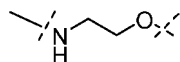
【 0 1 2 0 】

式中、リンカーのmは、2、3、4、5であり得、

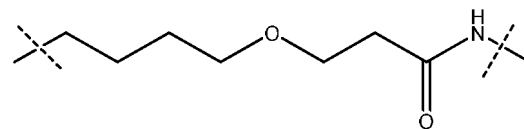
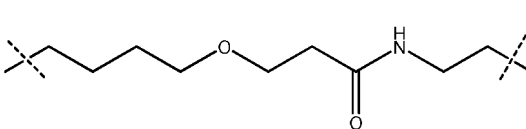
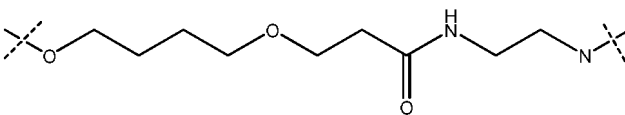
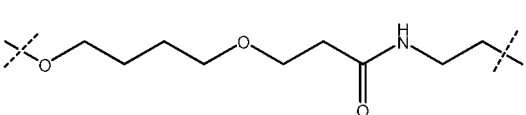
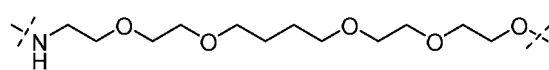
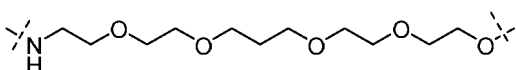
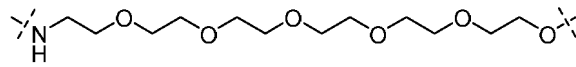
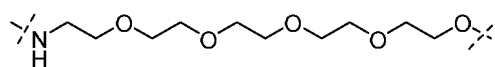
【 0 1 2 1 】

【 化 1 6 - 1 】

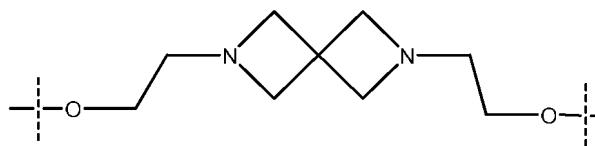
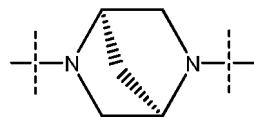
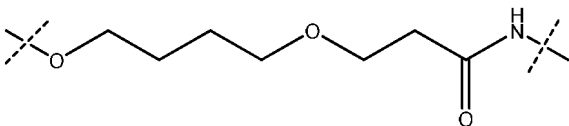
10



20



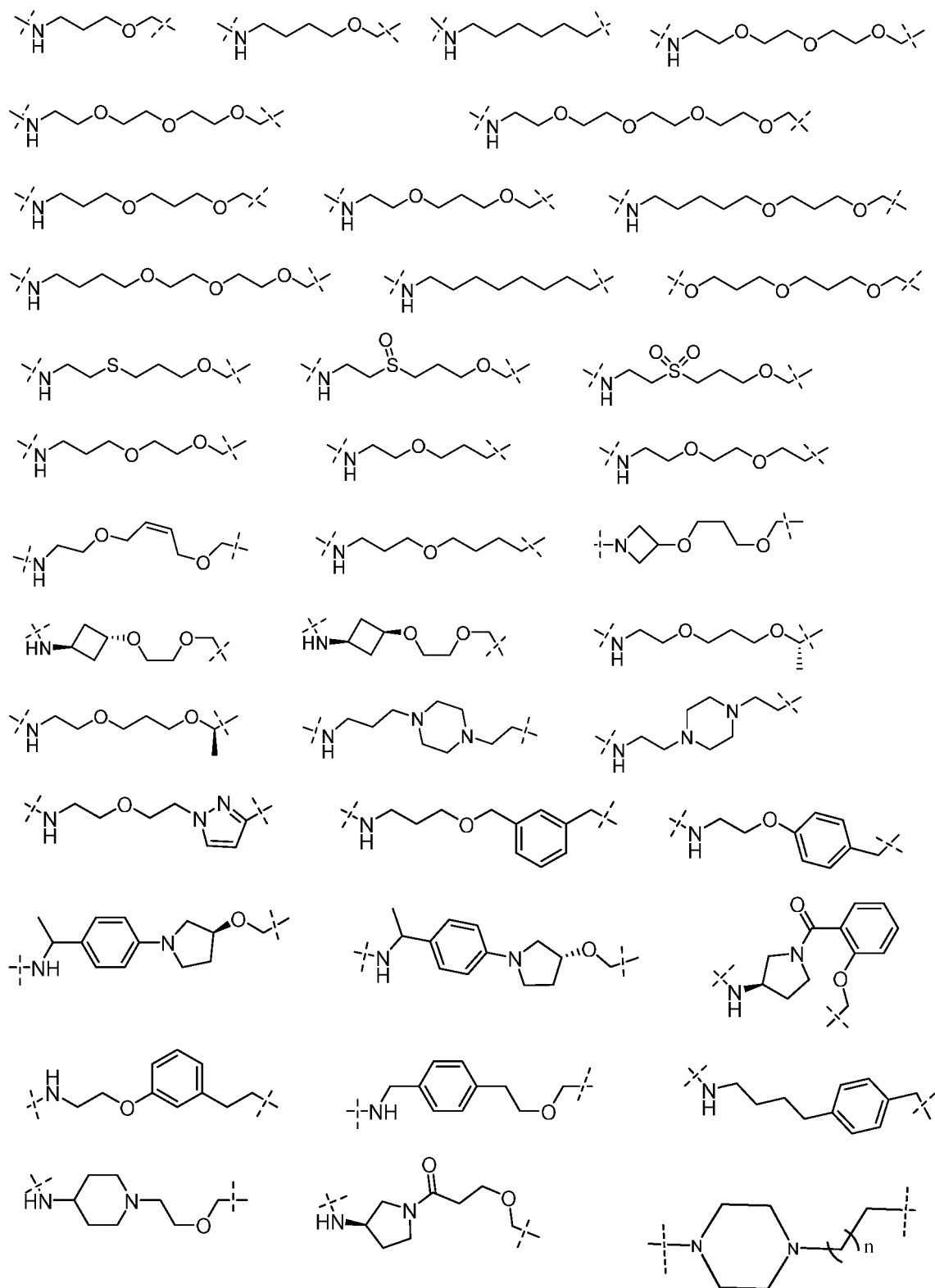
30



【 0 1 2 2 】

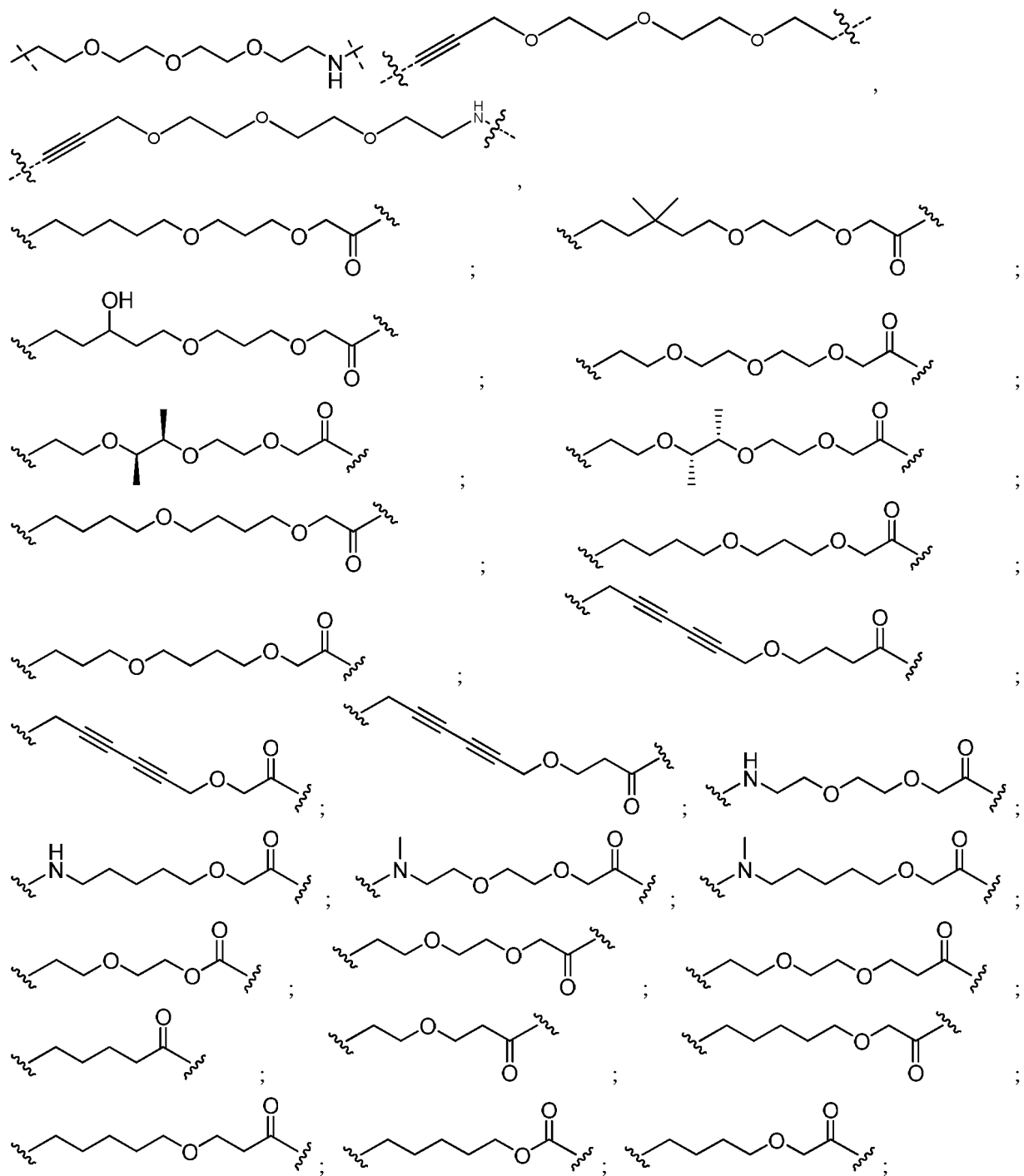
40

【化 1 6 - 2】



【 0 1 2 3】

【化 1 6 - 3】



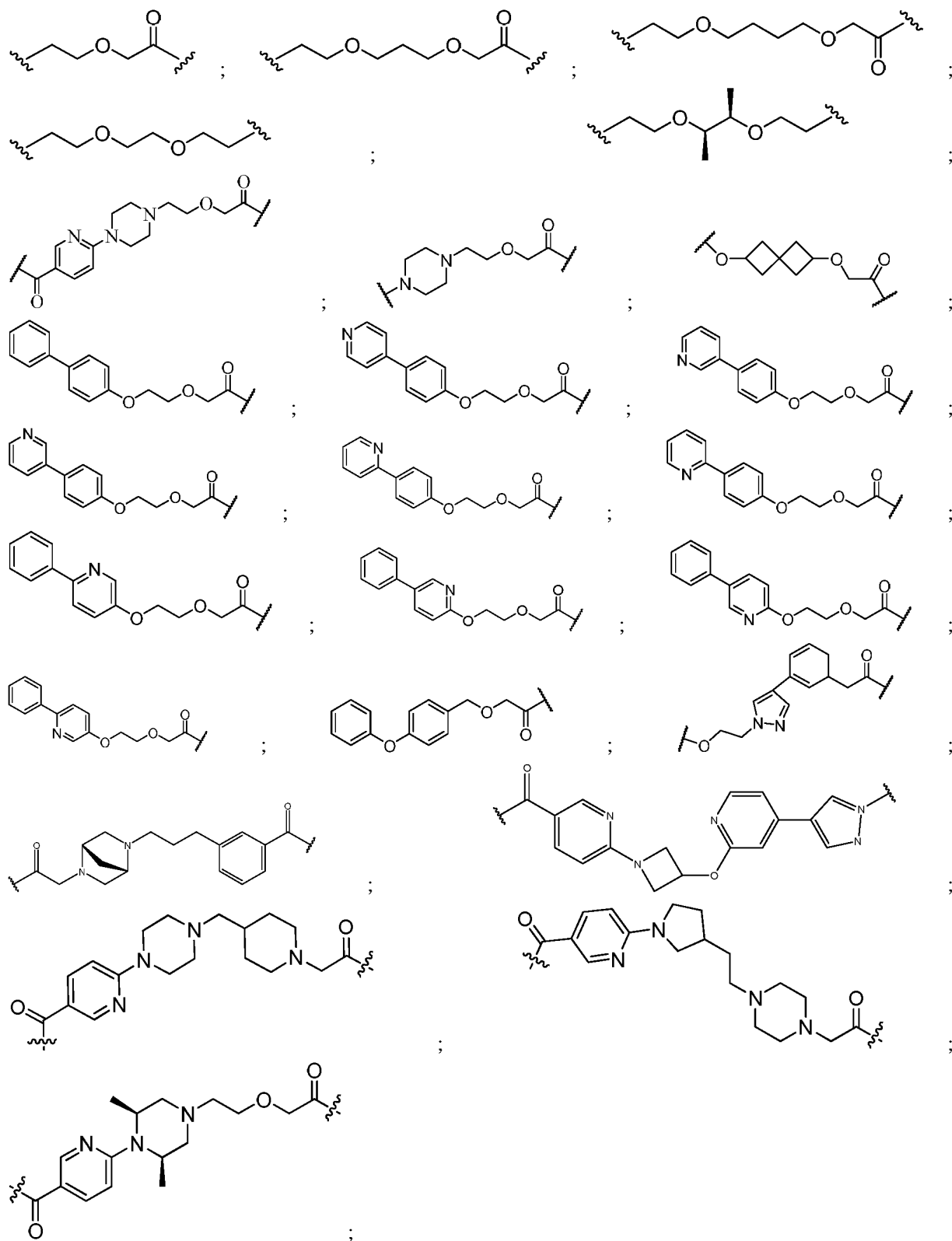
10

20

30

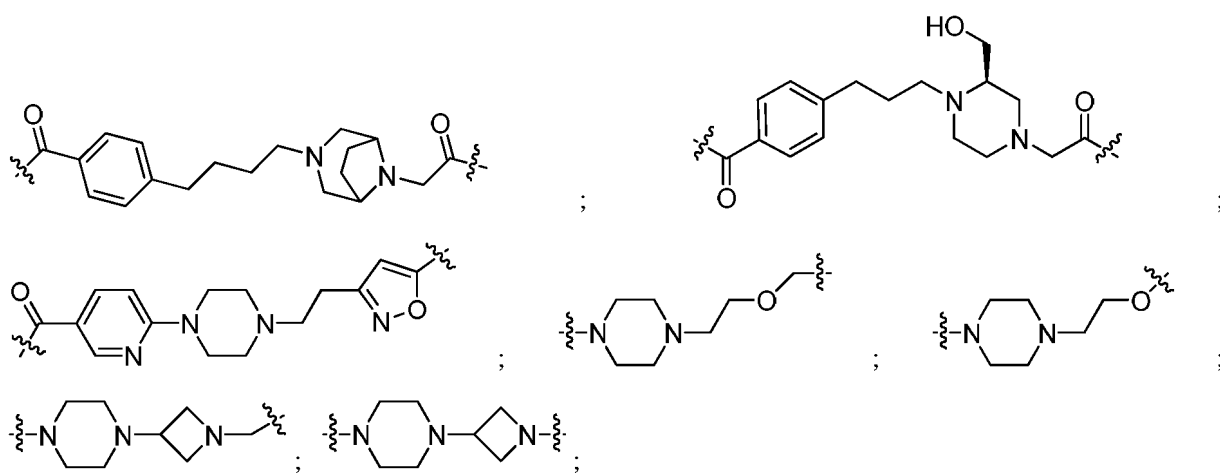
【 0 1 2 4】

【化 16-4】



【0125】

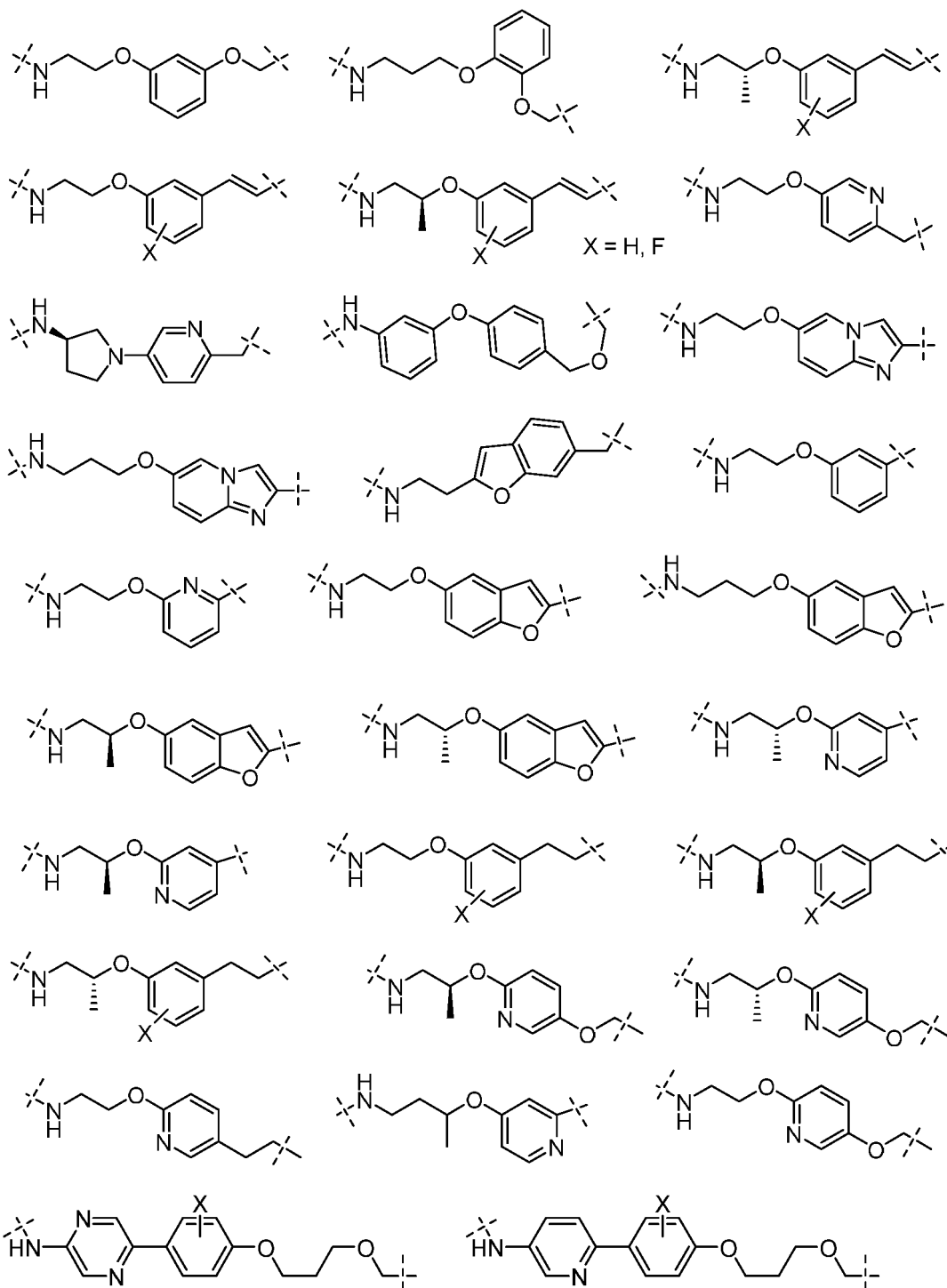
【化 1 6 - 5】



10

【 0 1 2 6】

【化 1 6 - 6】



【 0 1 2 7】

40

10

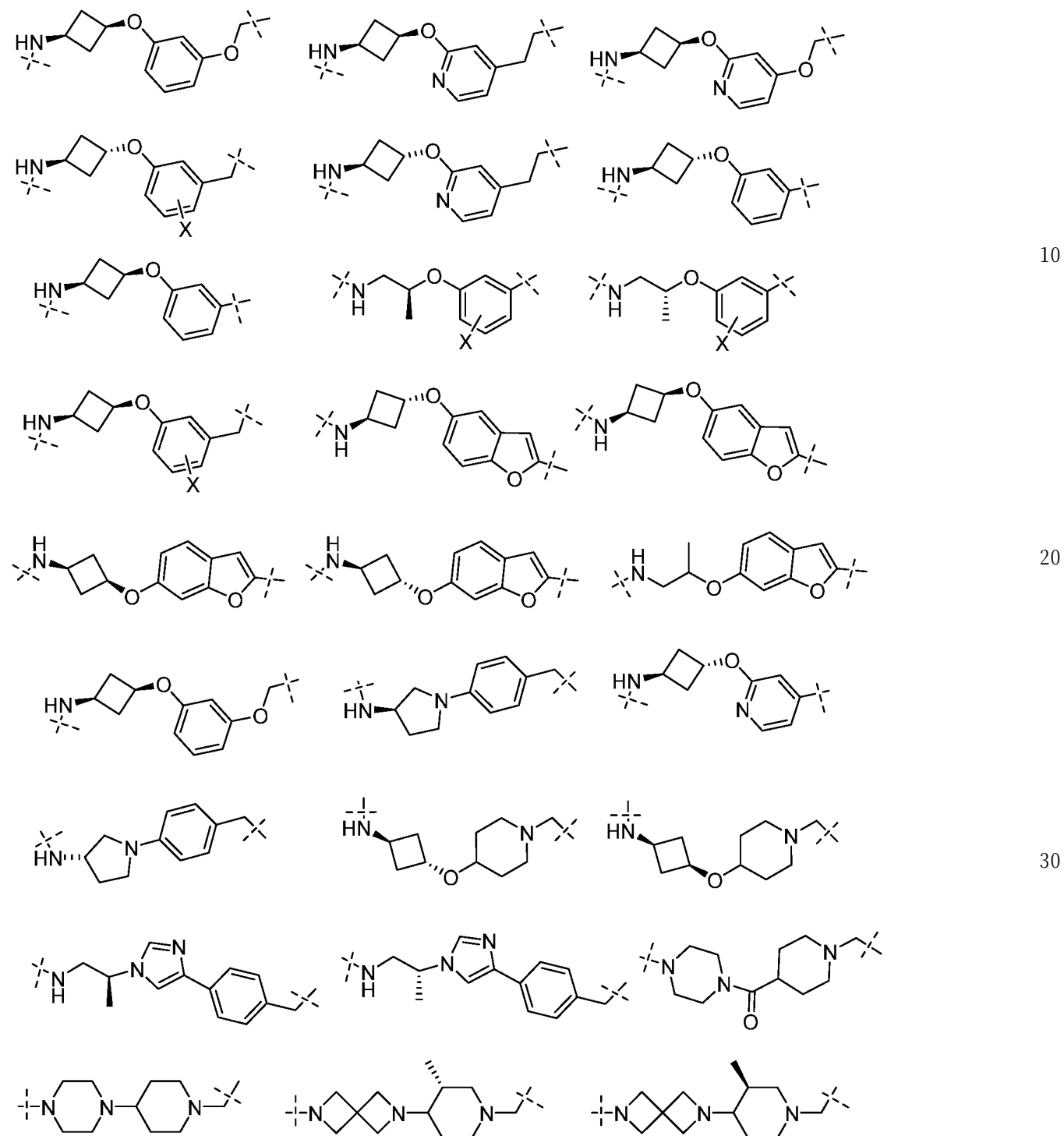


30

40

【 0 1 2 8 】

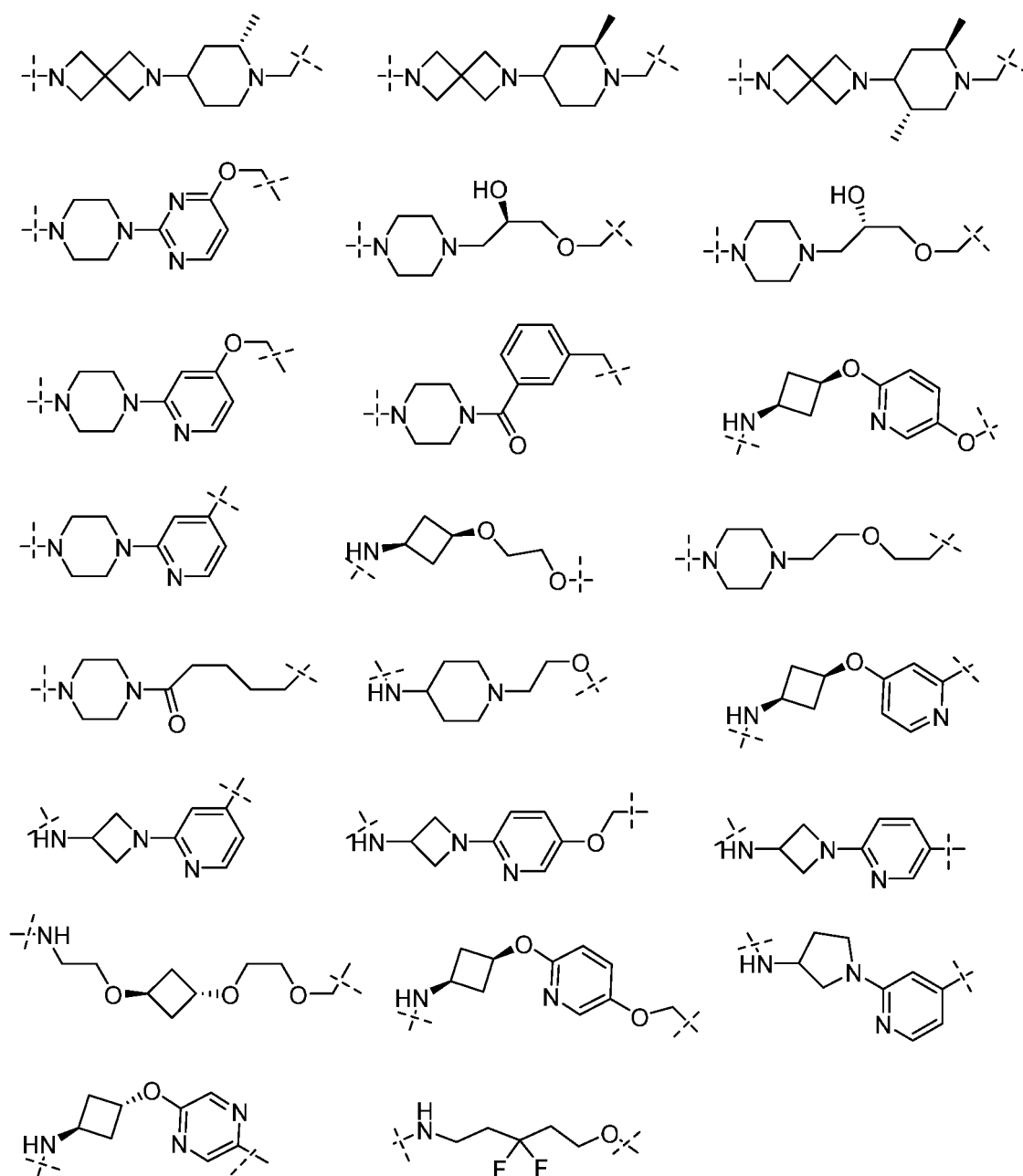
【化 16-8】



【0129】

40

【化 16-9】



10

20

30

【0130】

ここで、リンカーのmおよびnのそれぞれは独立して、0、1、2、3、4、5、6であってもよい。

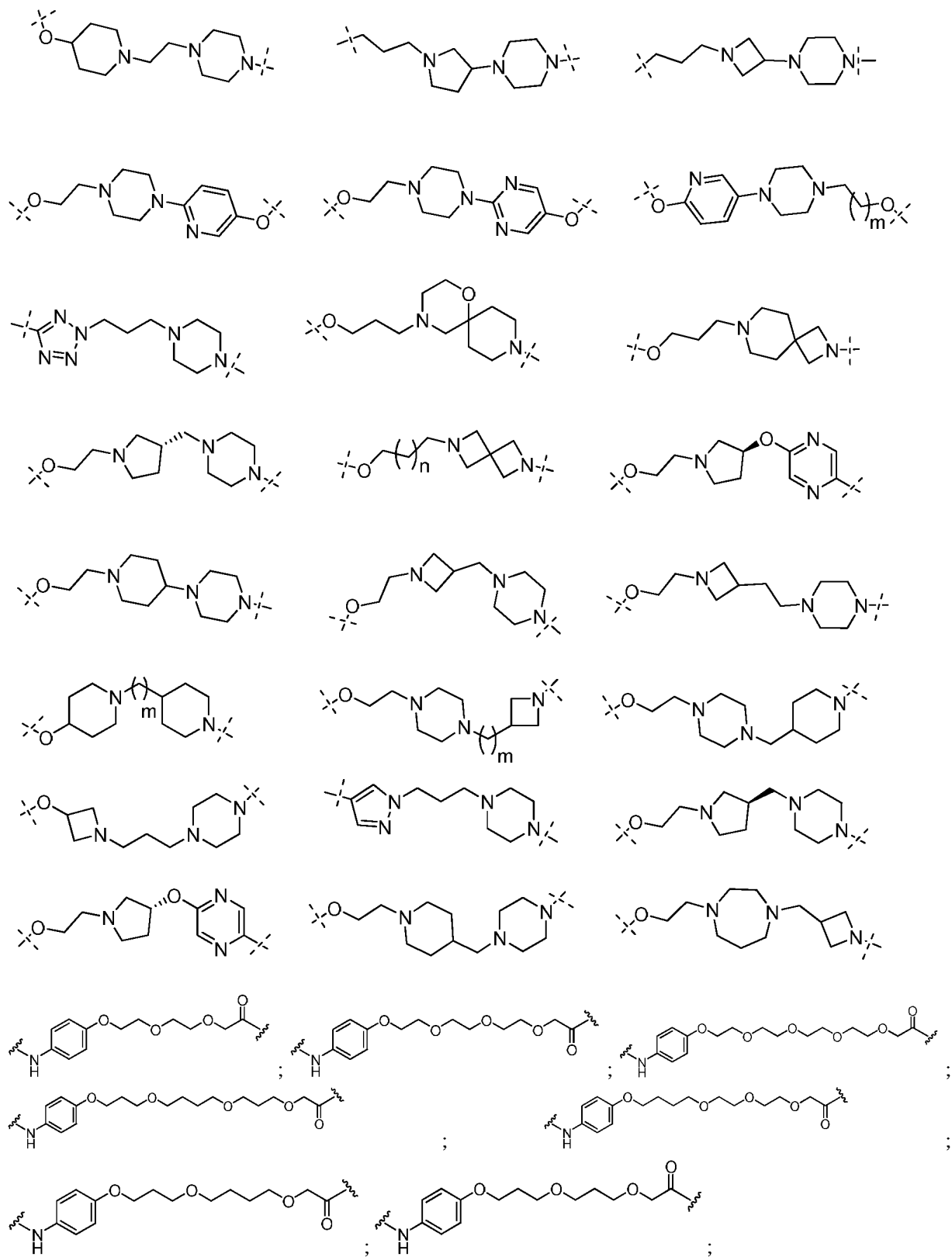
【0131】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、リンカー (L) は、以下からなる群から選択される：

【0132】

40

【化 17-1】



10

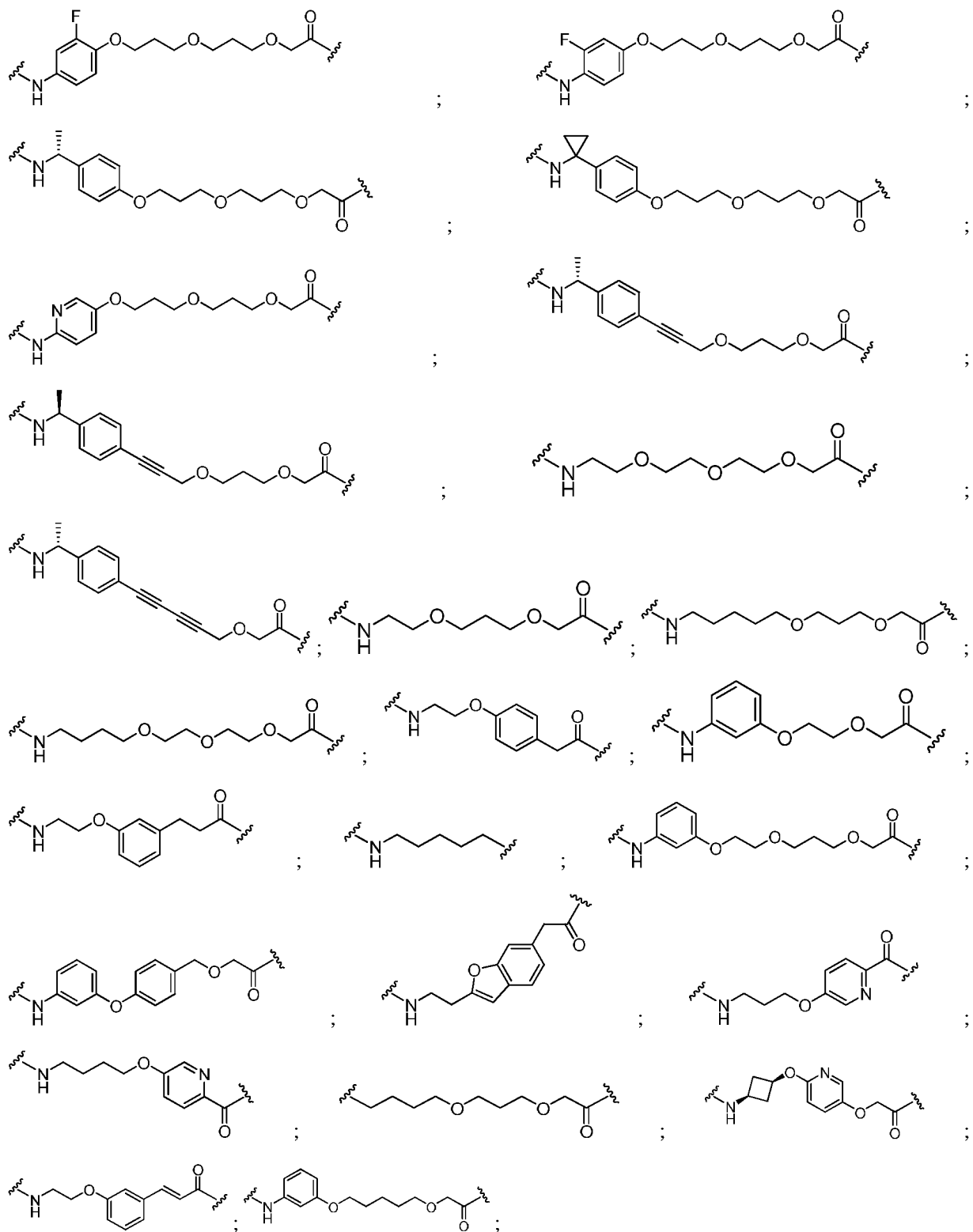
20

30

40

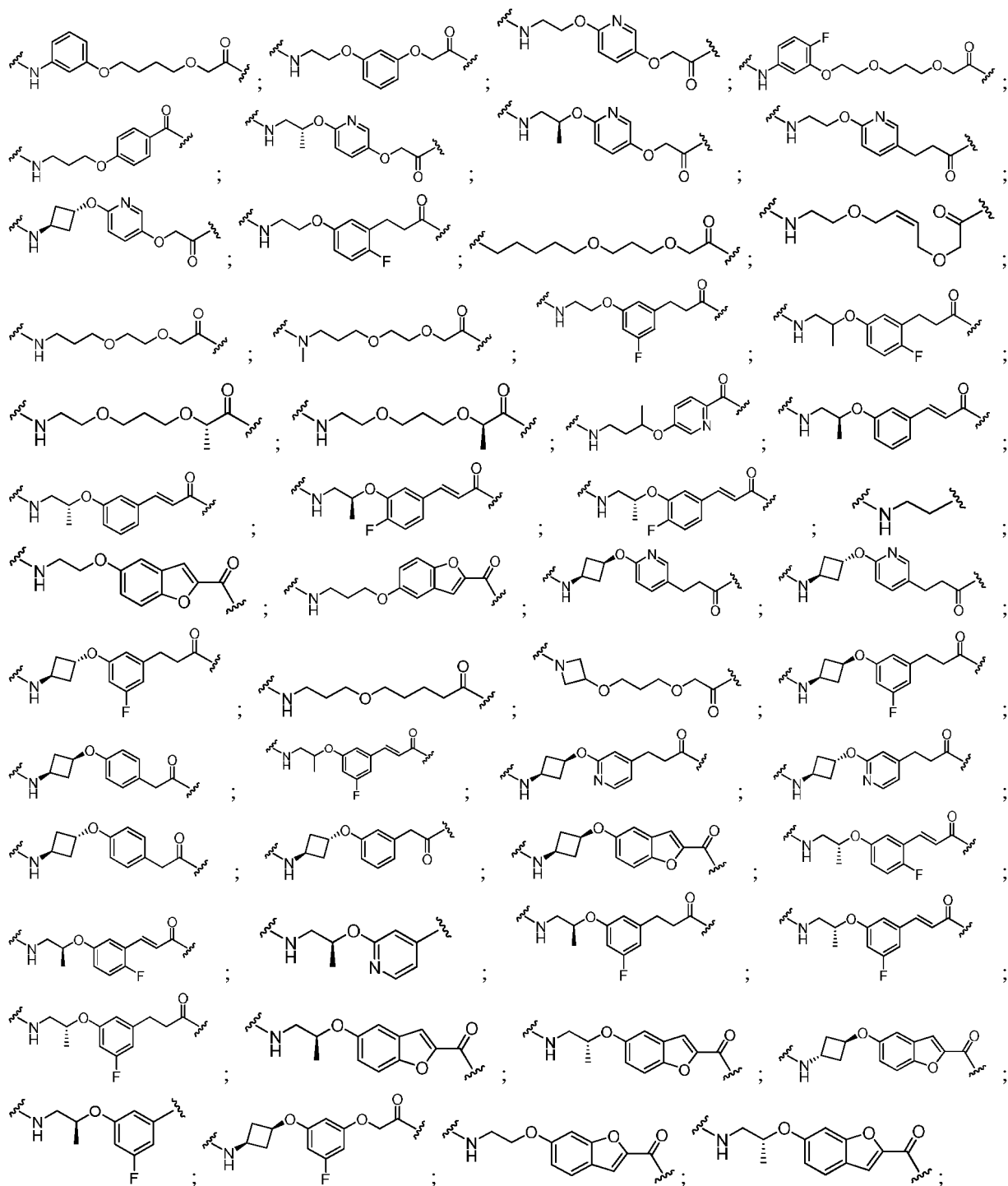
【0133】

【化 17-2】



【0134】

【化 17-3】



10

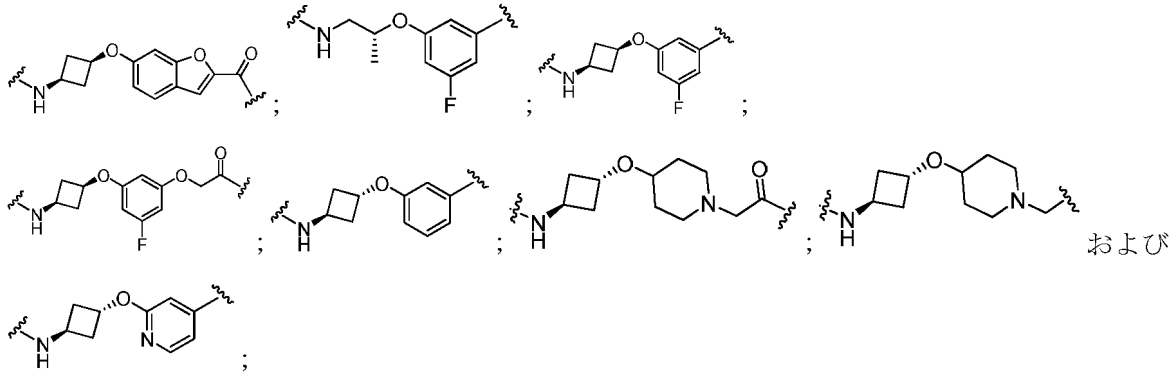
20

30

40

【0135】

【化 17-4】



10

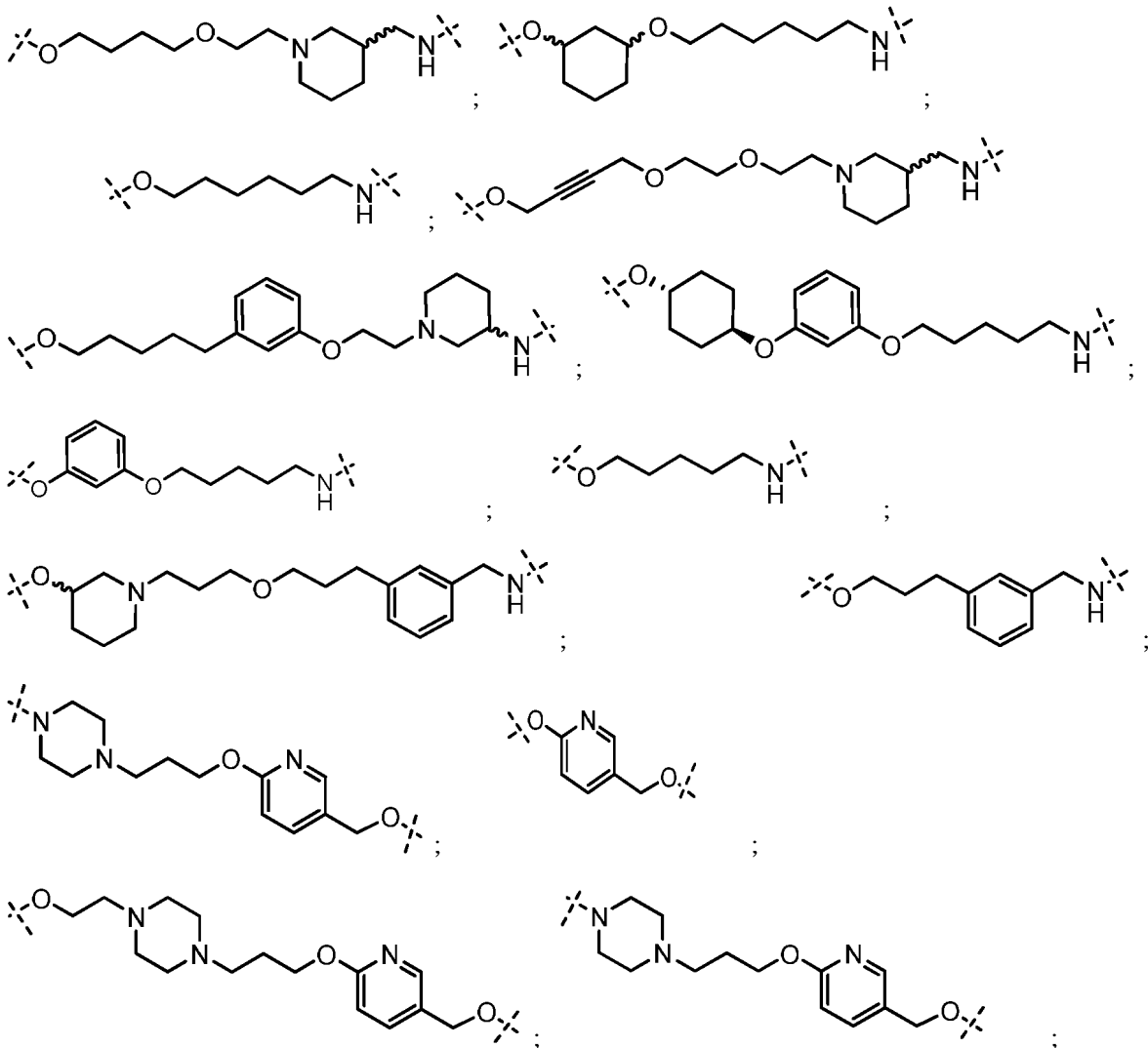
【0136】

式中、各mおよびnは独立して、0、1、2、3、4、5、または6から選択される。

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、リンカー (L) は、以下からなる群から選択される：

【0137】

【化 18-1】



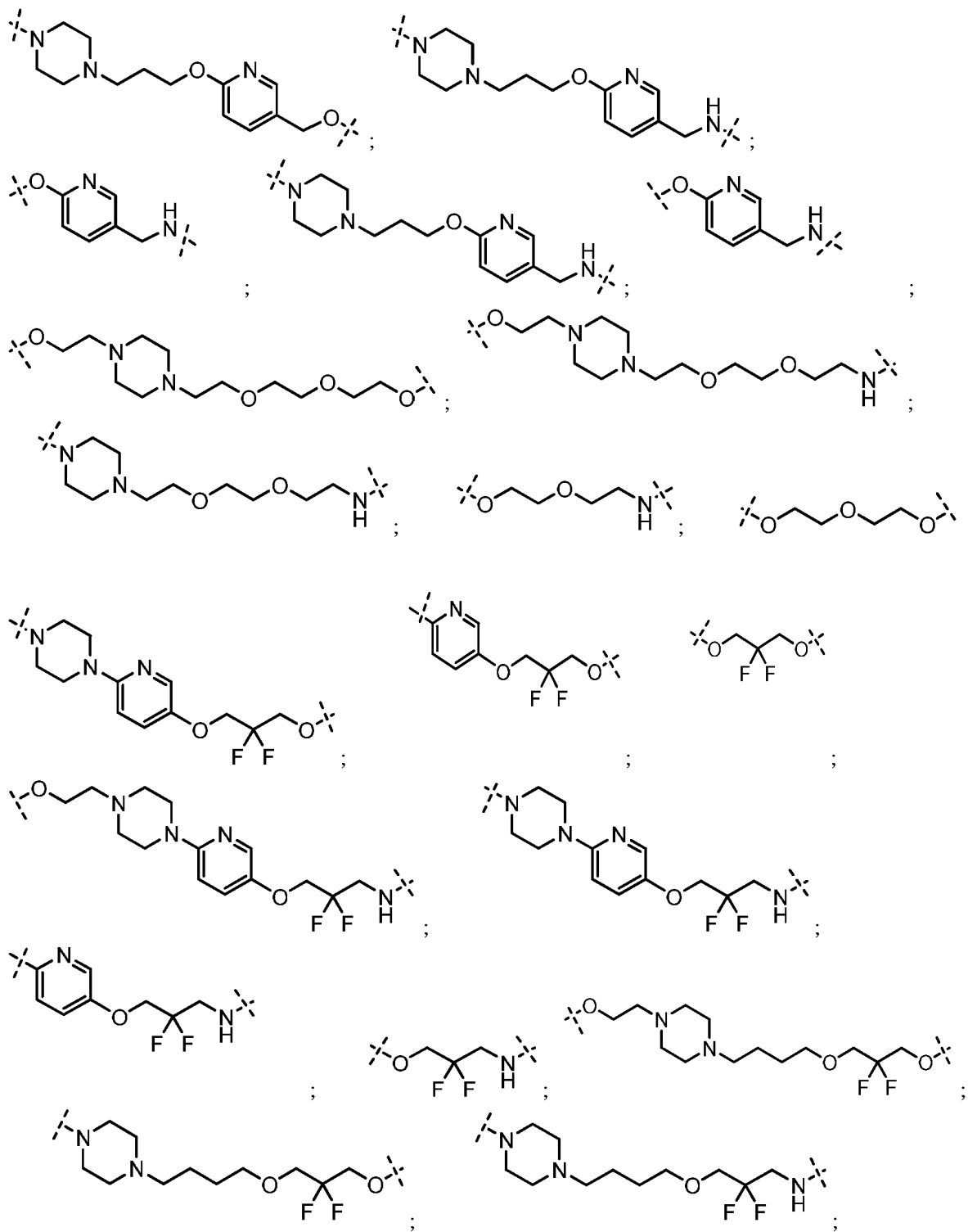
20

30

40

【0138】

【化 18-2】



10

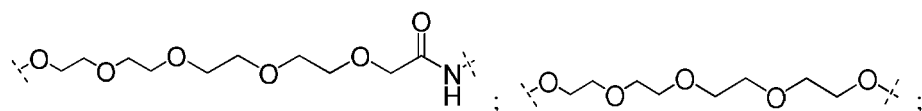
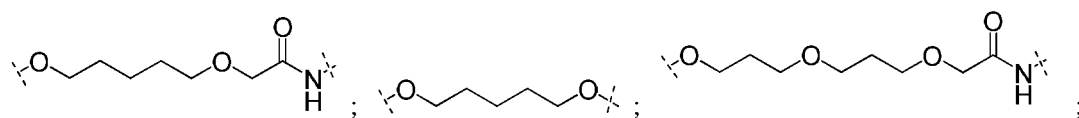
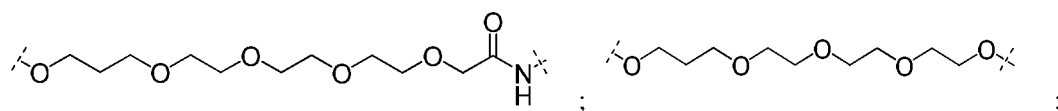
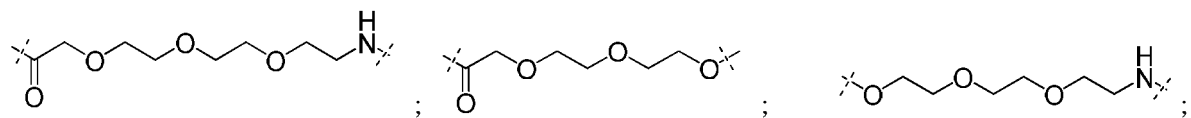
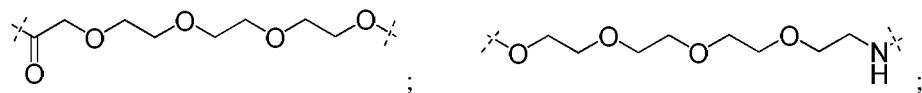
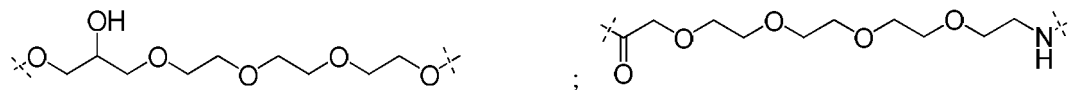
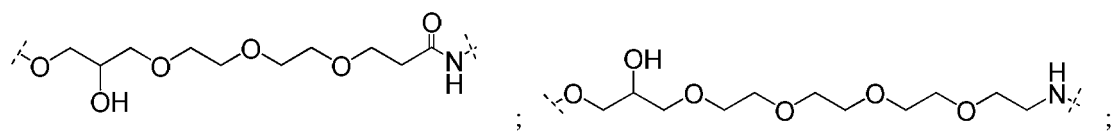
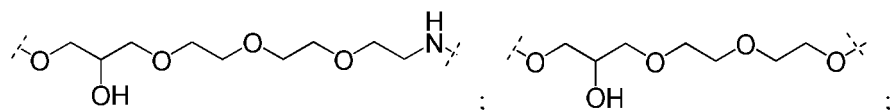
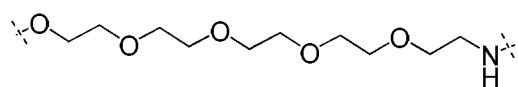
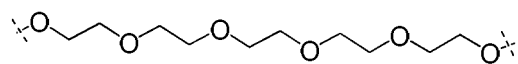
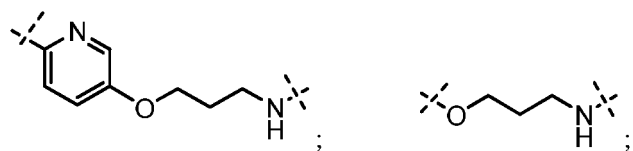
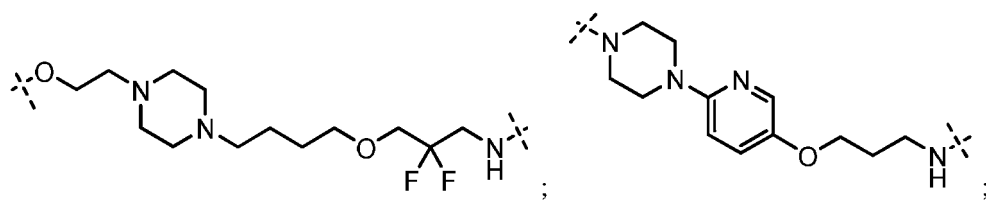
20

30

40

【0139】

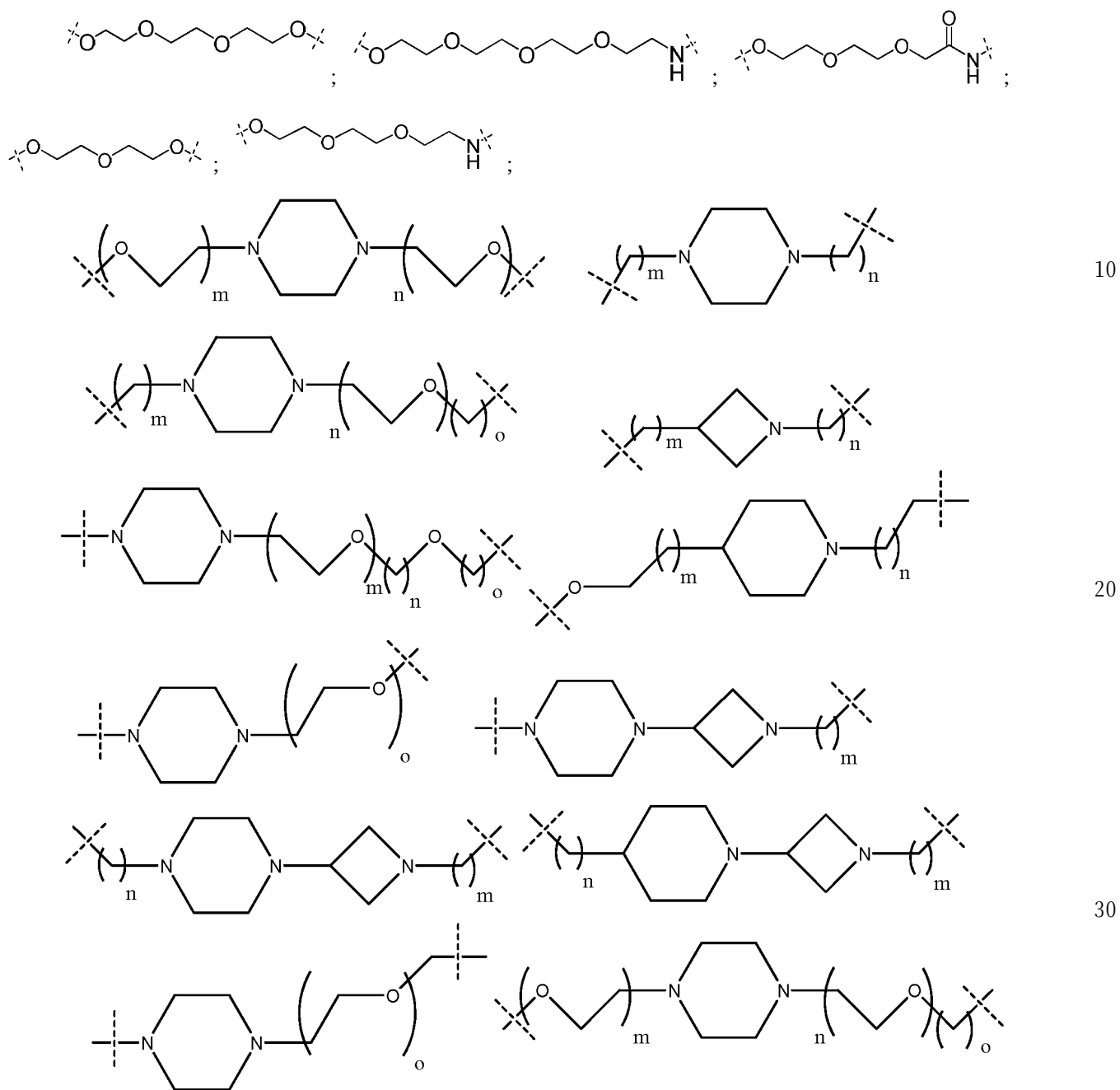
10



40

【 0 1 4 0 】

【化 1 8 - 4】



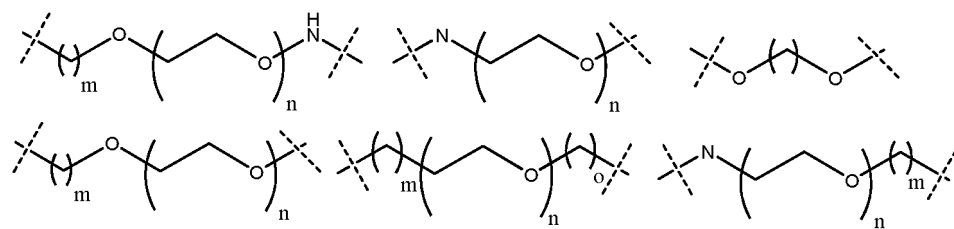
10

20

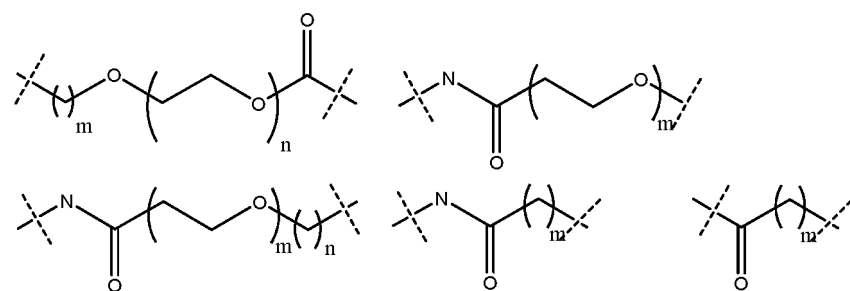
30

【 0 1 4 1】

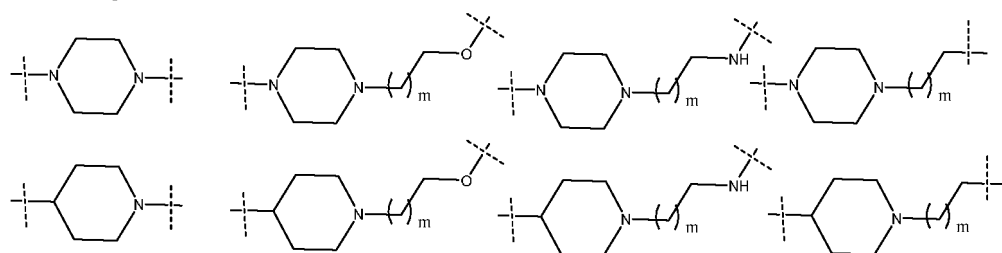
【化 18-5】



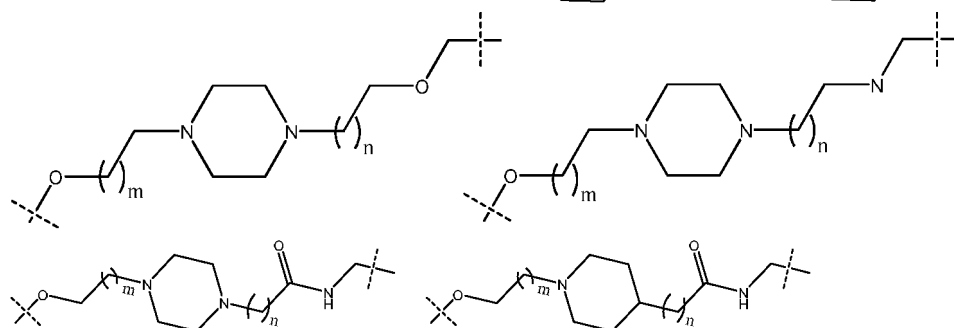
10



20

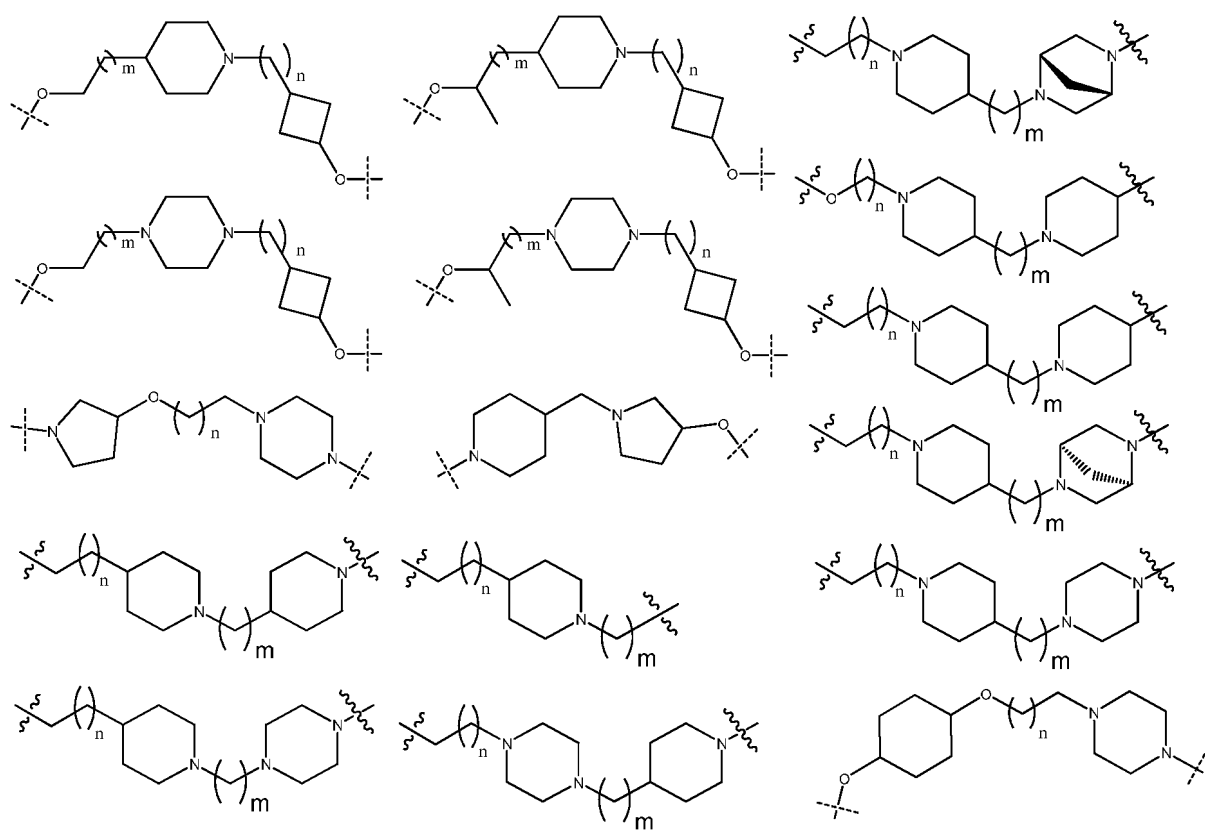


30



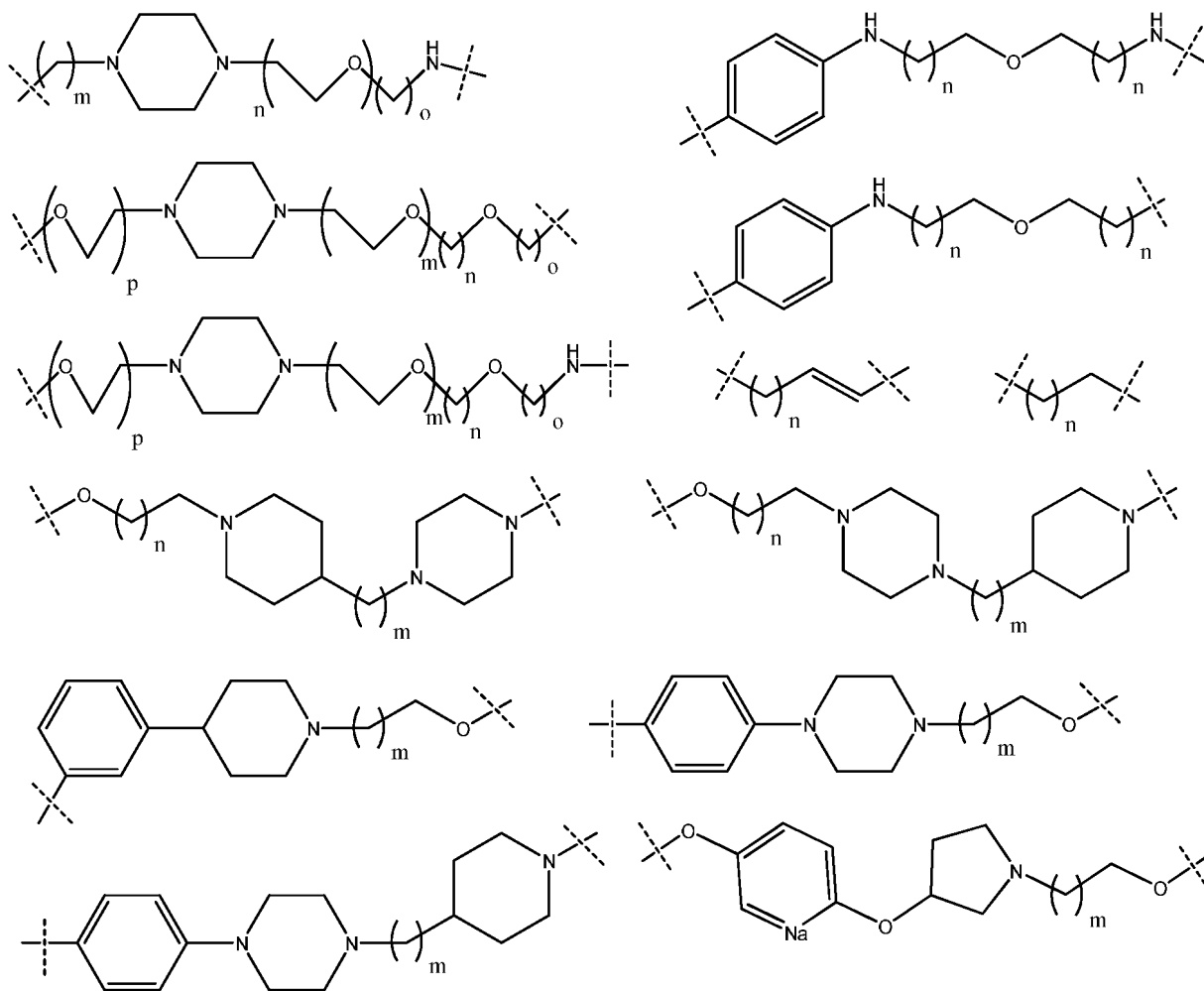
【0142】

【化 1 8 - 6】



【 0 1 4 3】

【化 18-7】

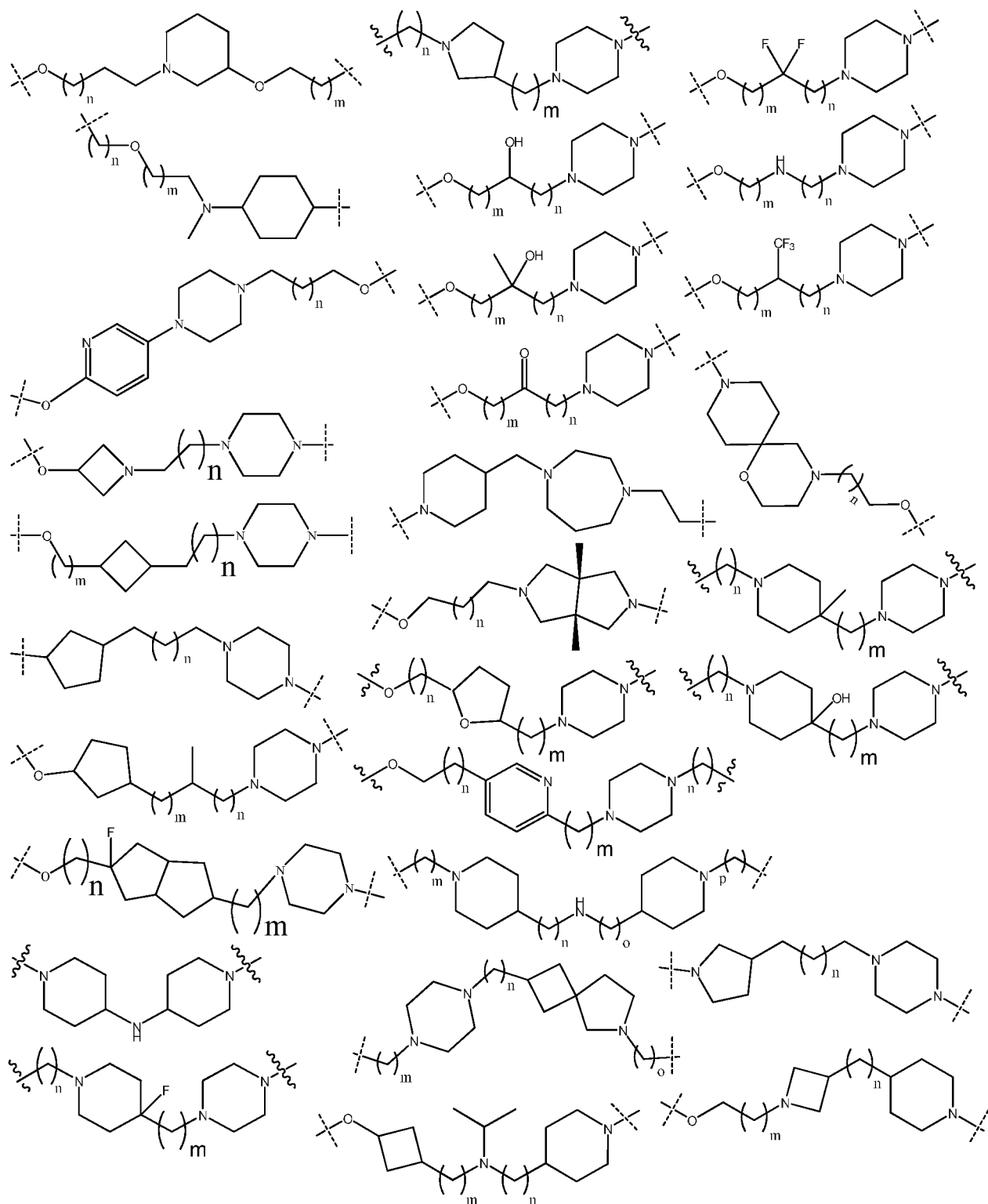


10

20

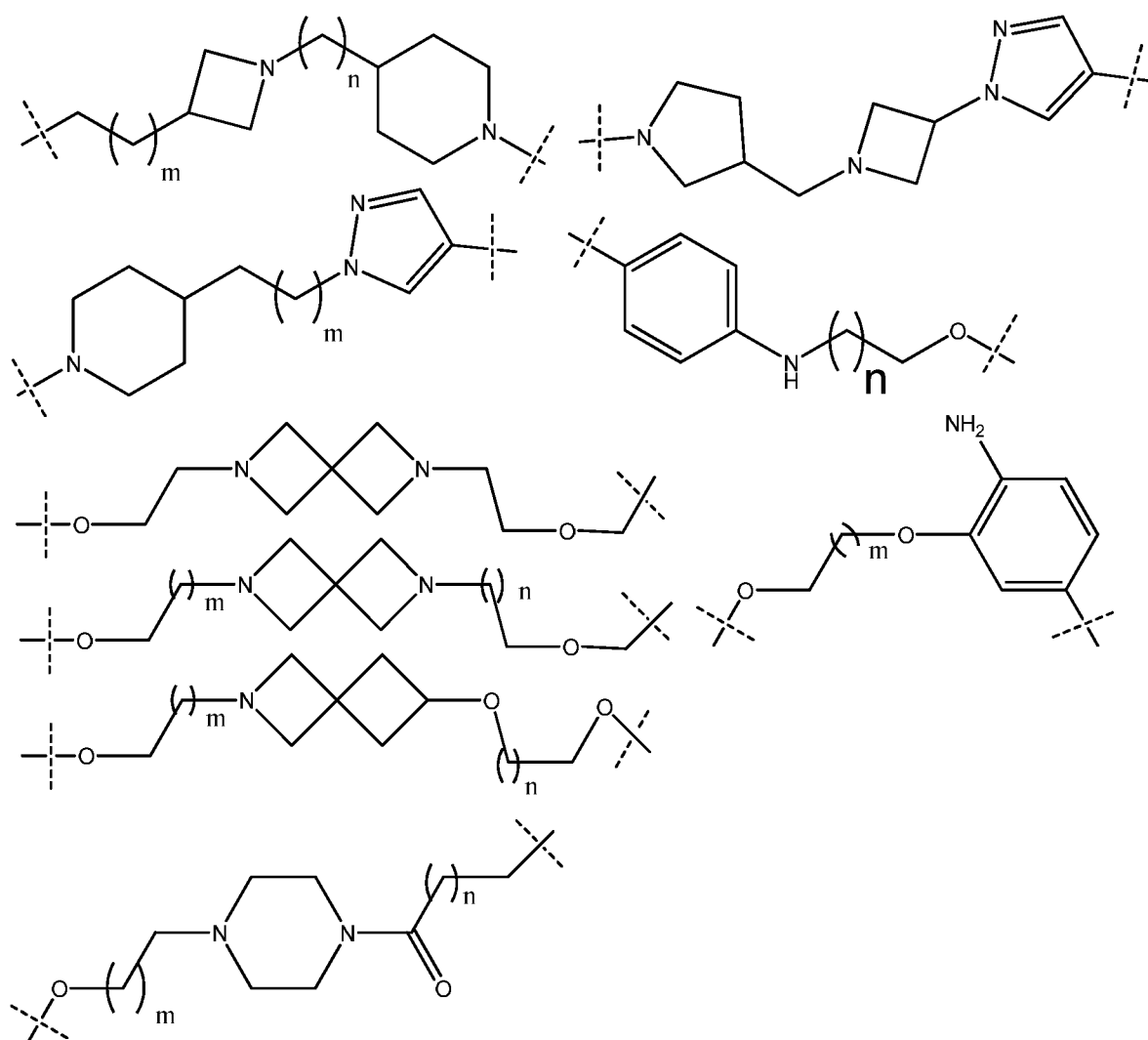
【 0 1 4 4 】

【化 18-8】



【0145】

【化 1 8 - 9】



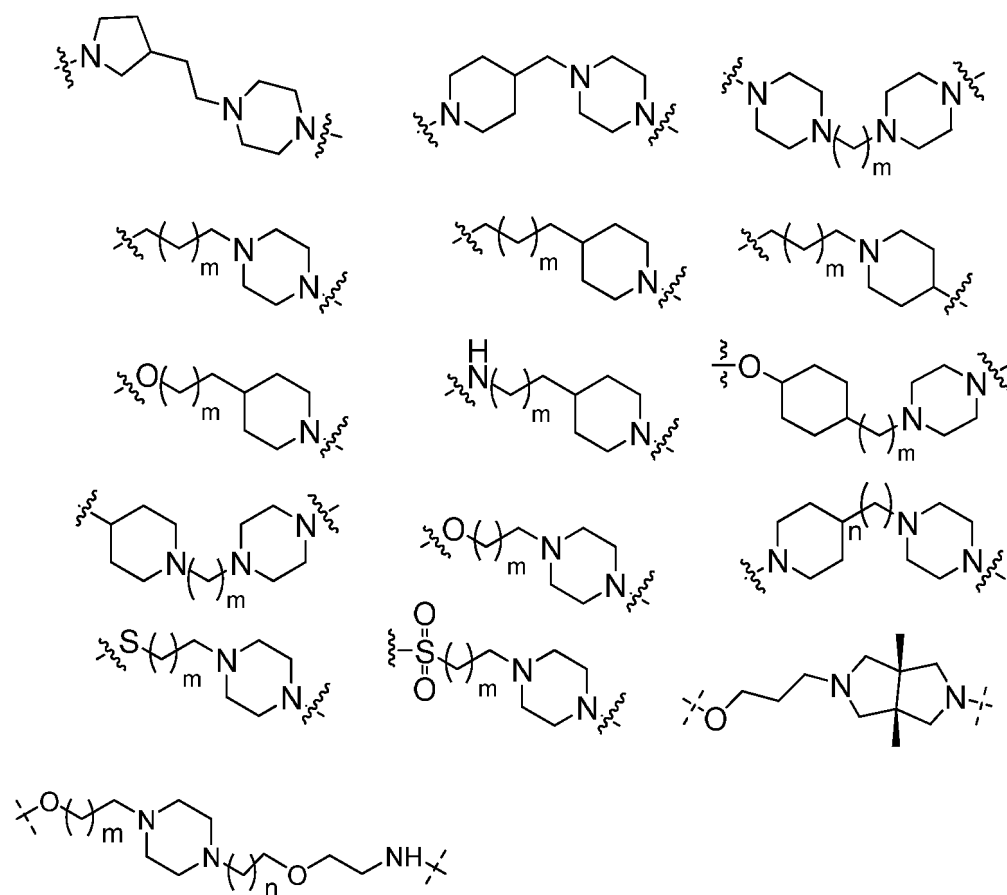
10

20

30

【 0 1 4 6】

【化 18-10】

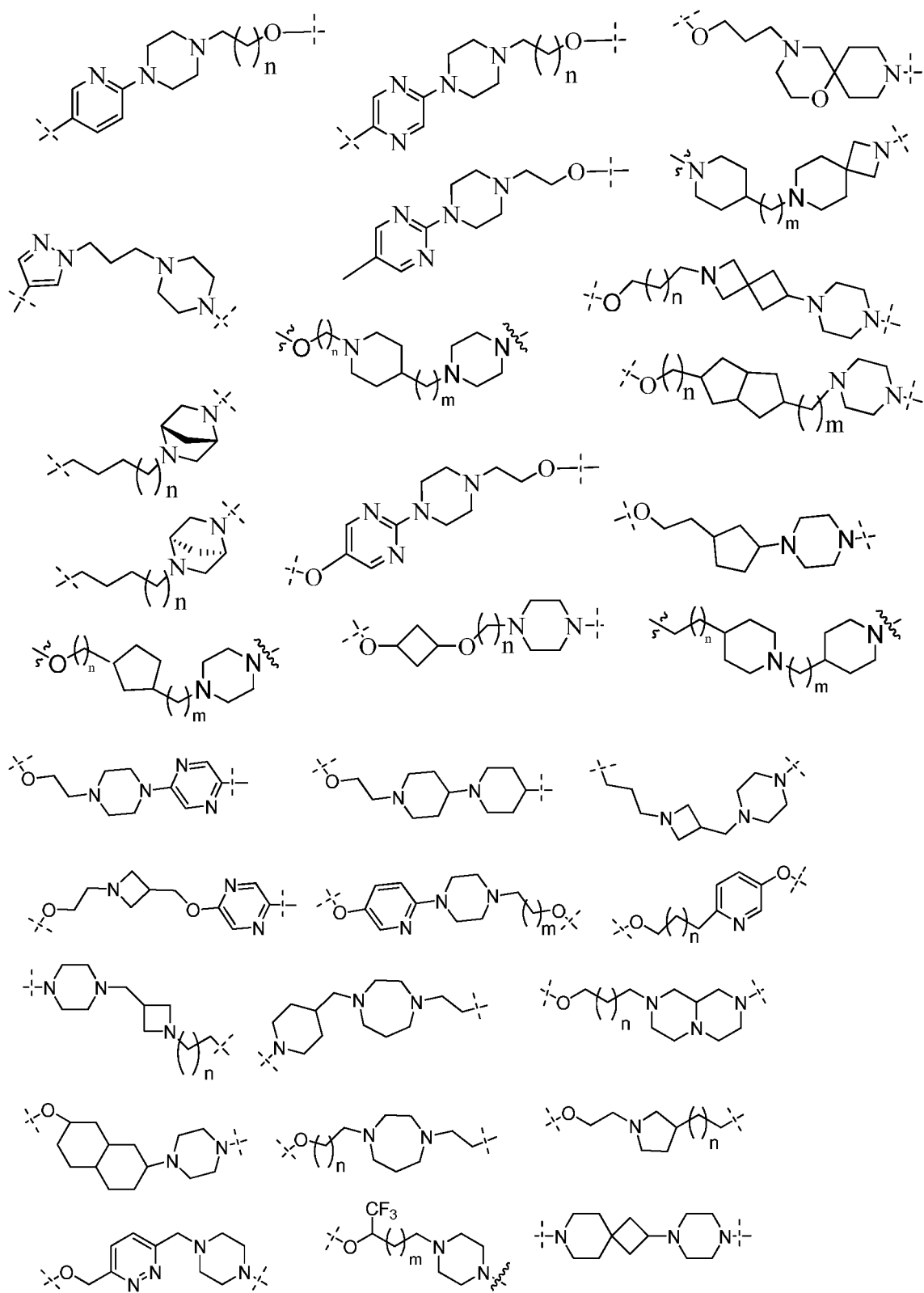


10

20

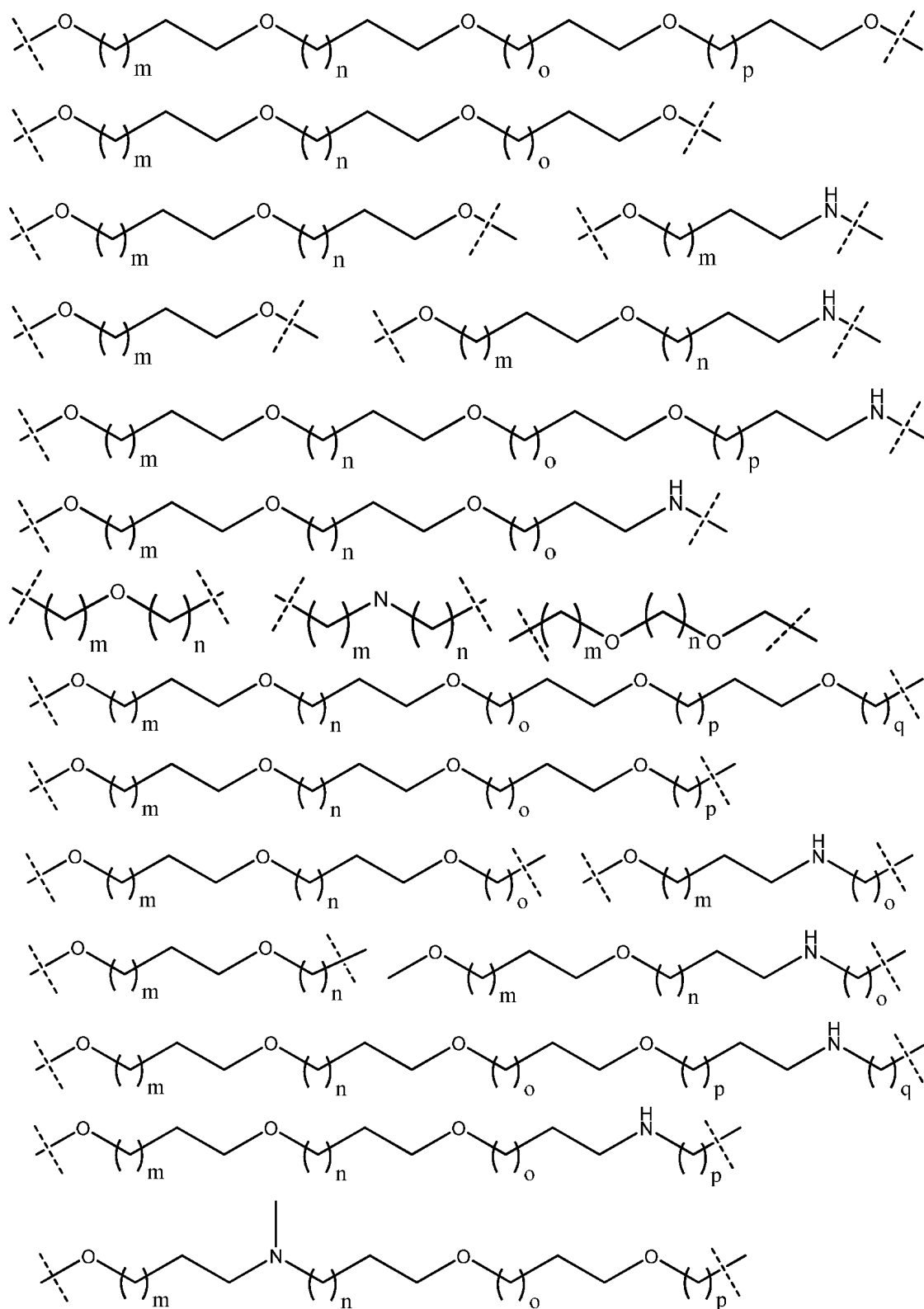
【 0 1 4 7 】

【化 18-11】



【0148】

【化 1 8 - 1 2】



10

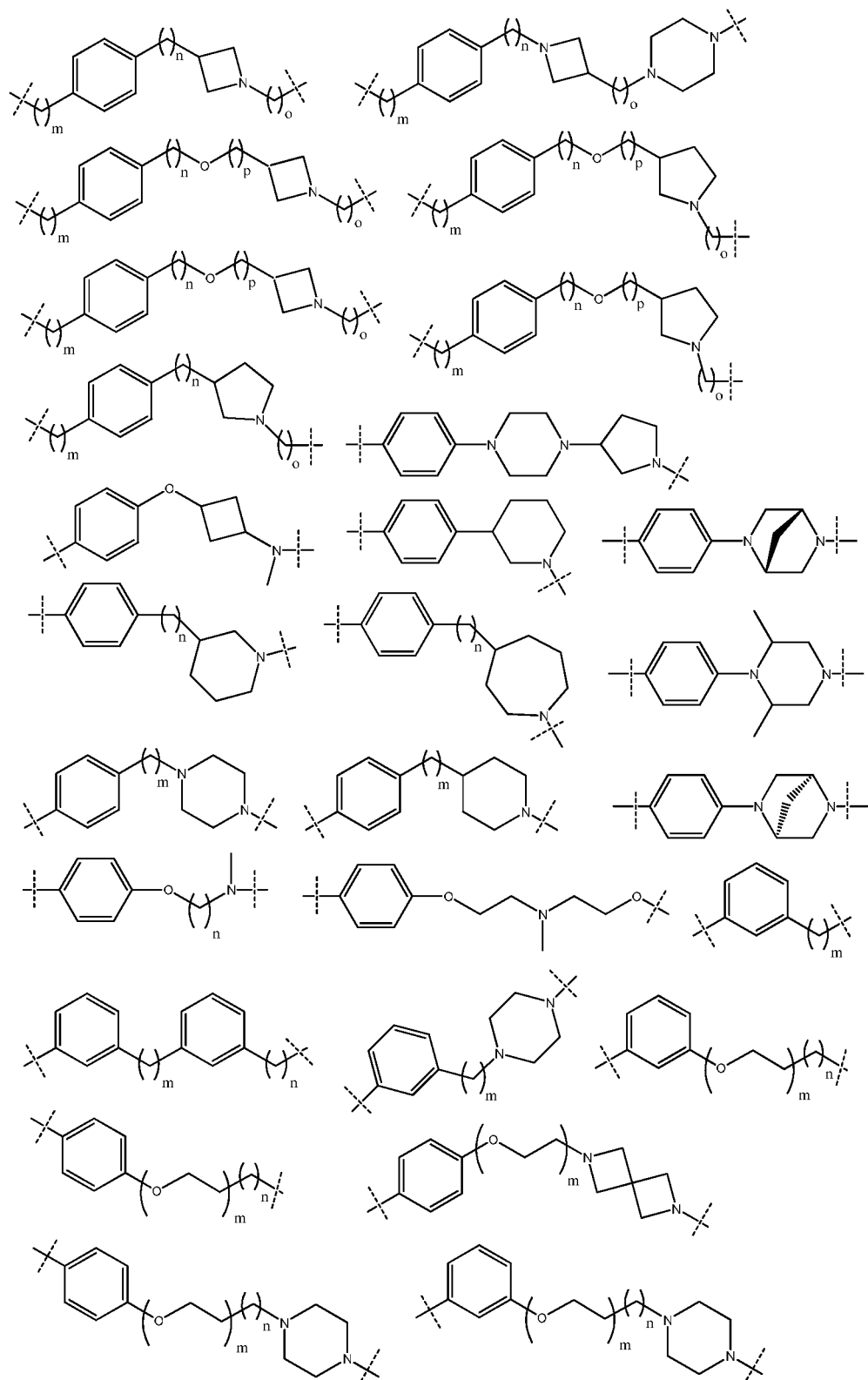
20

30

40

【 0 1 4 9】

【化 18-13】



10

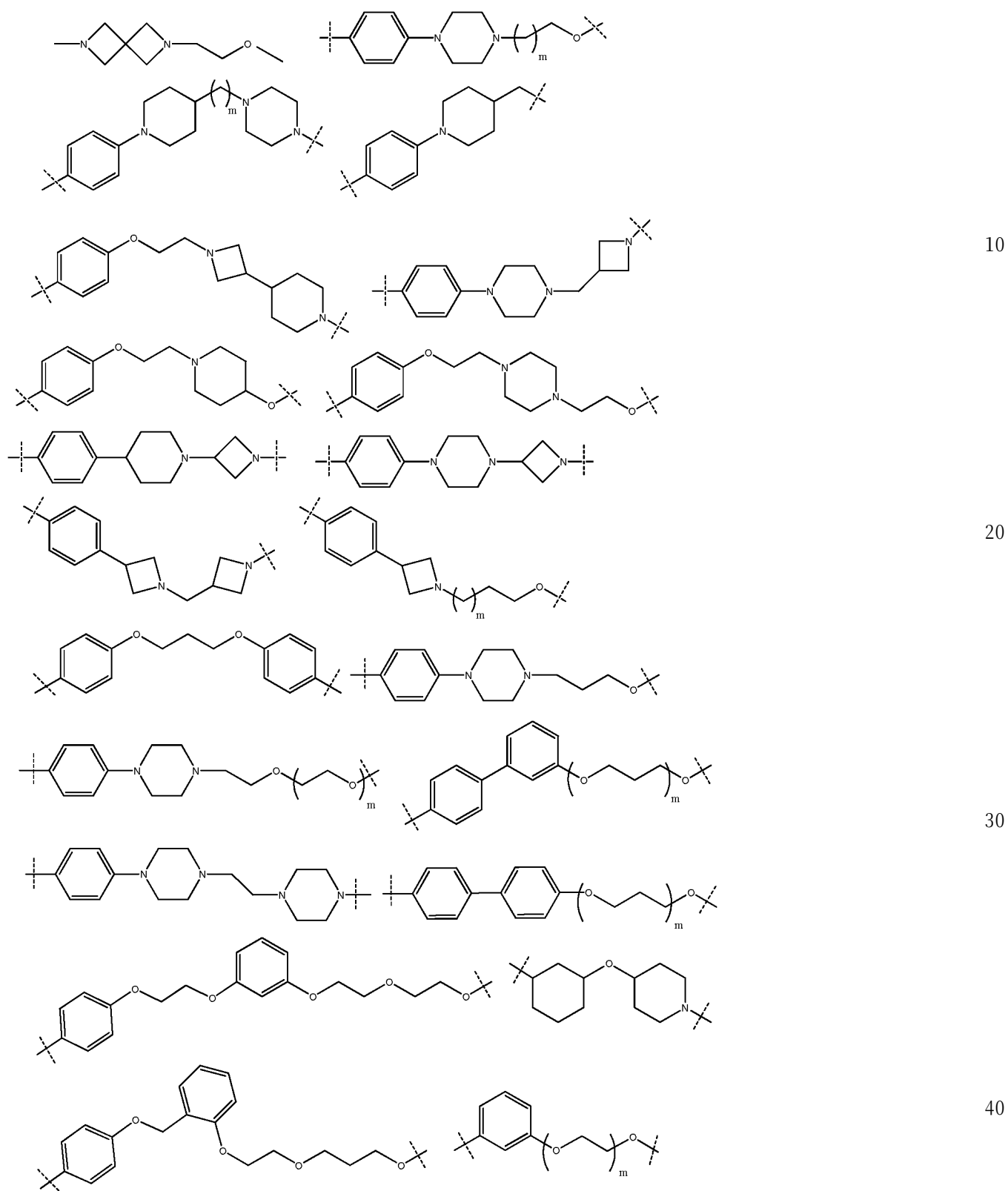
20

30

40

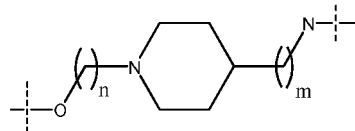
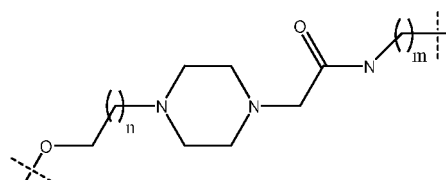
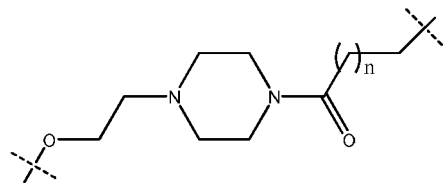
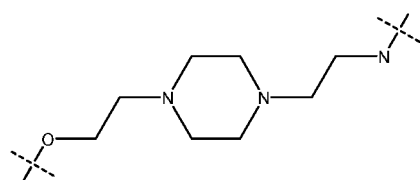
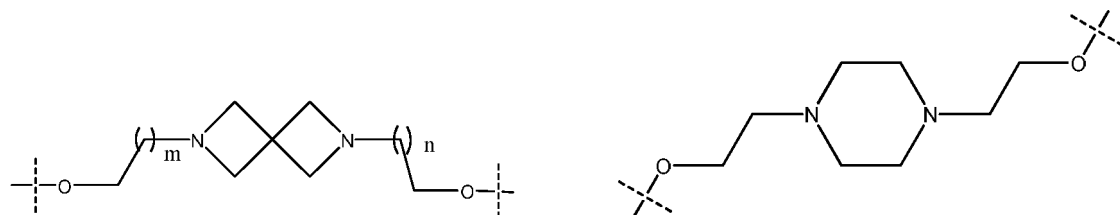
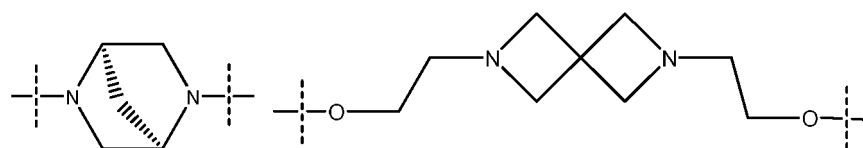
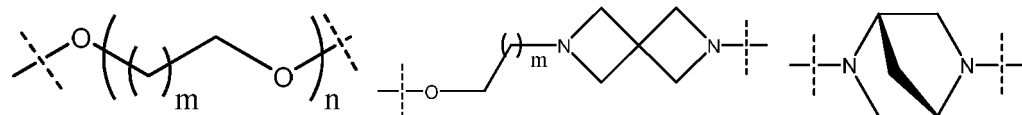
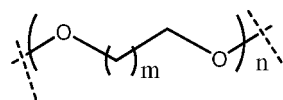
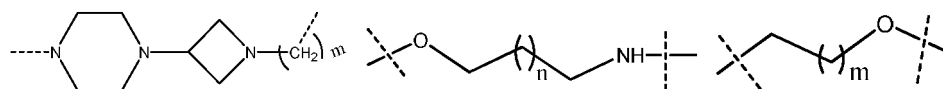
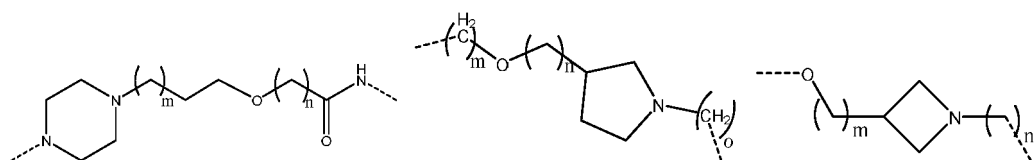
【0150】

【化 1 8 - 1 4】



【 0 1 5 1】

【化 1 8 - 1 5】



【 0 1 5 2】

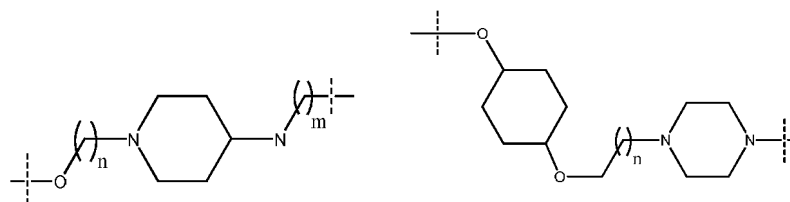
10

20

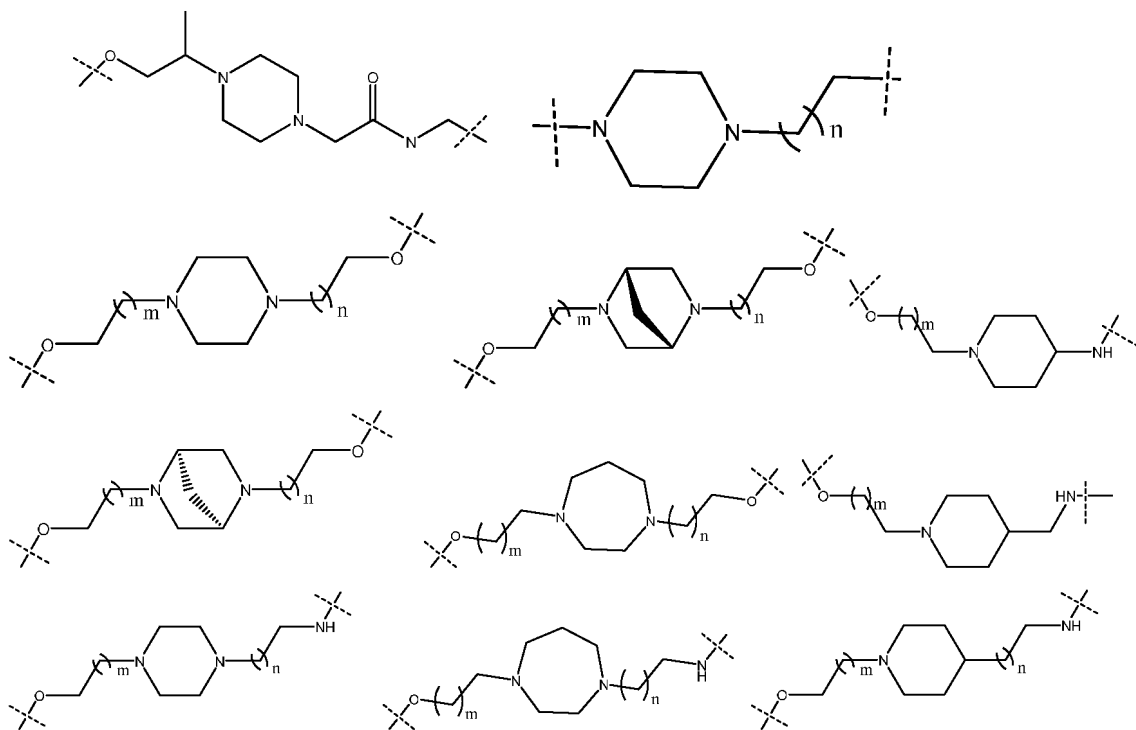
30

40

【化 1 8 - 1 6】



10

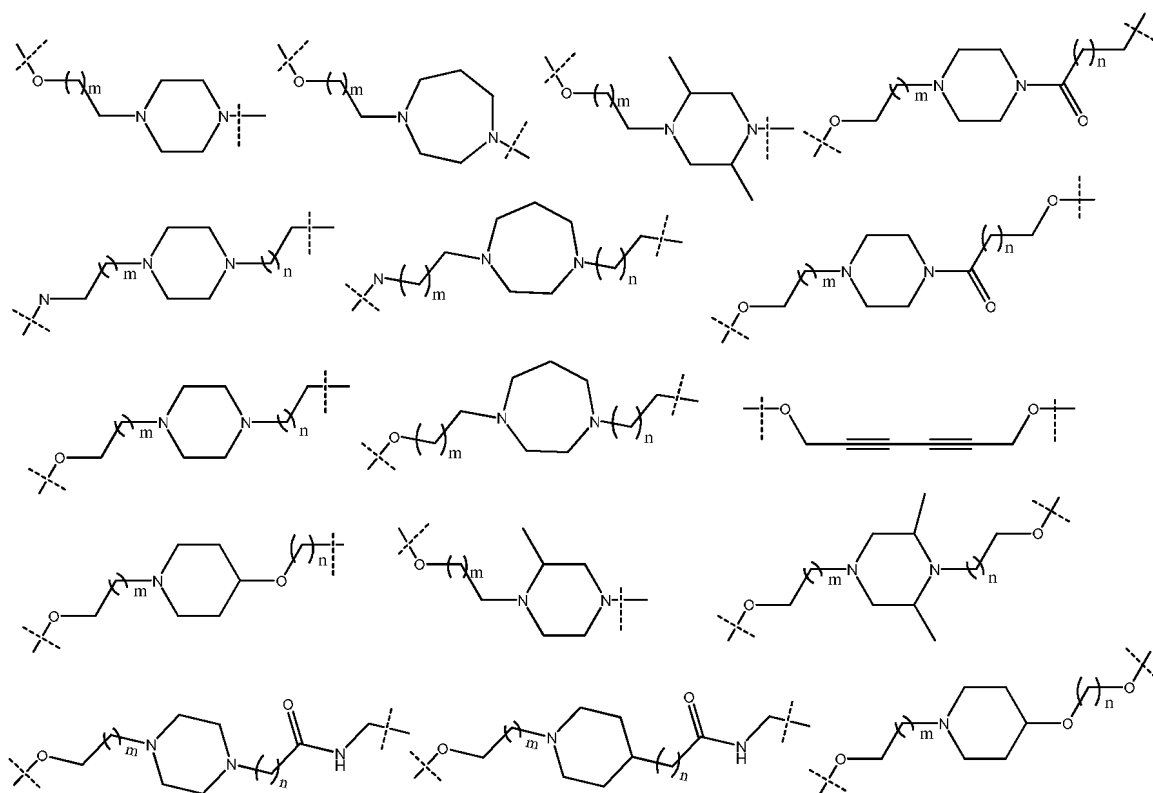


20

【 0 1 5 3】

30

【化 18-17】

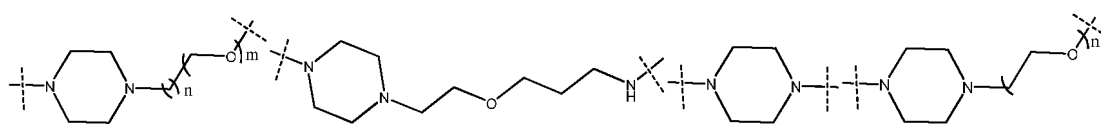


10

20

【0154】

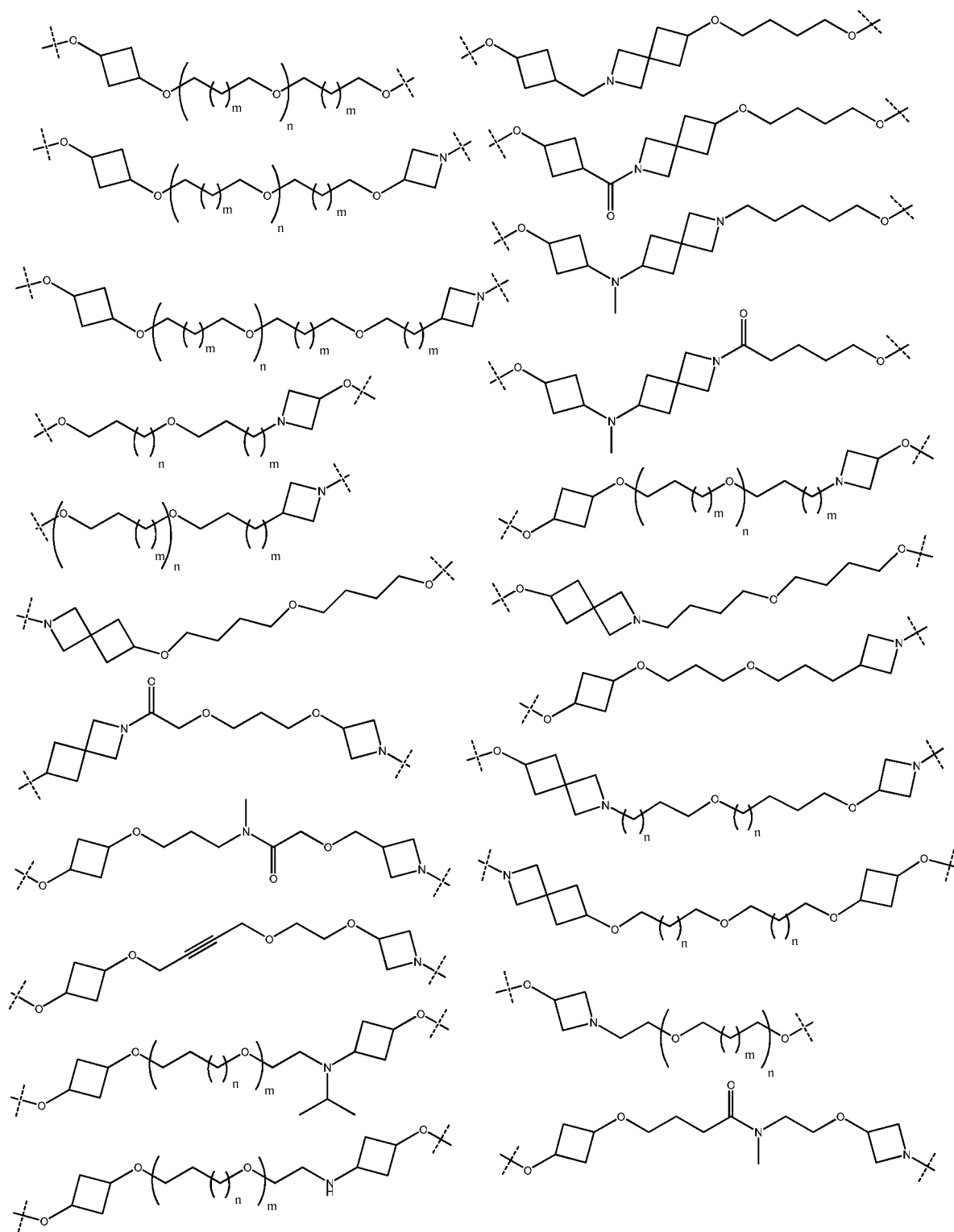
【化 18-18】



【0155】

30

【化 18 - 19】



10

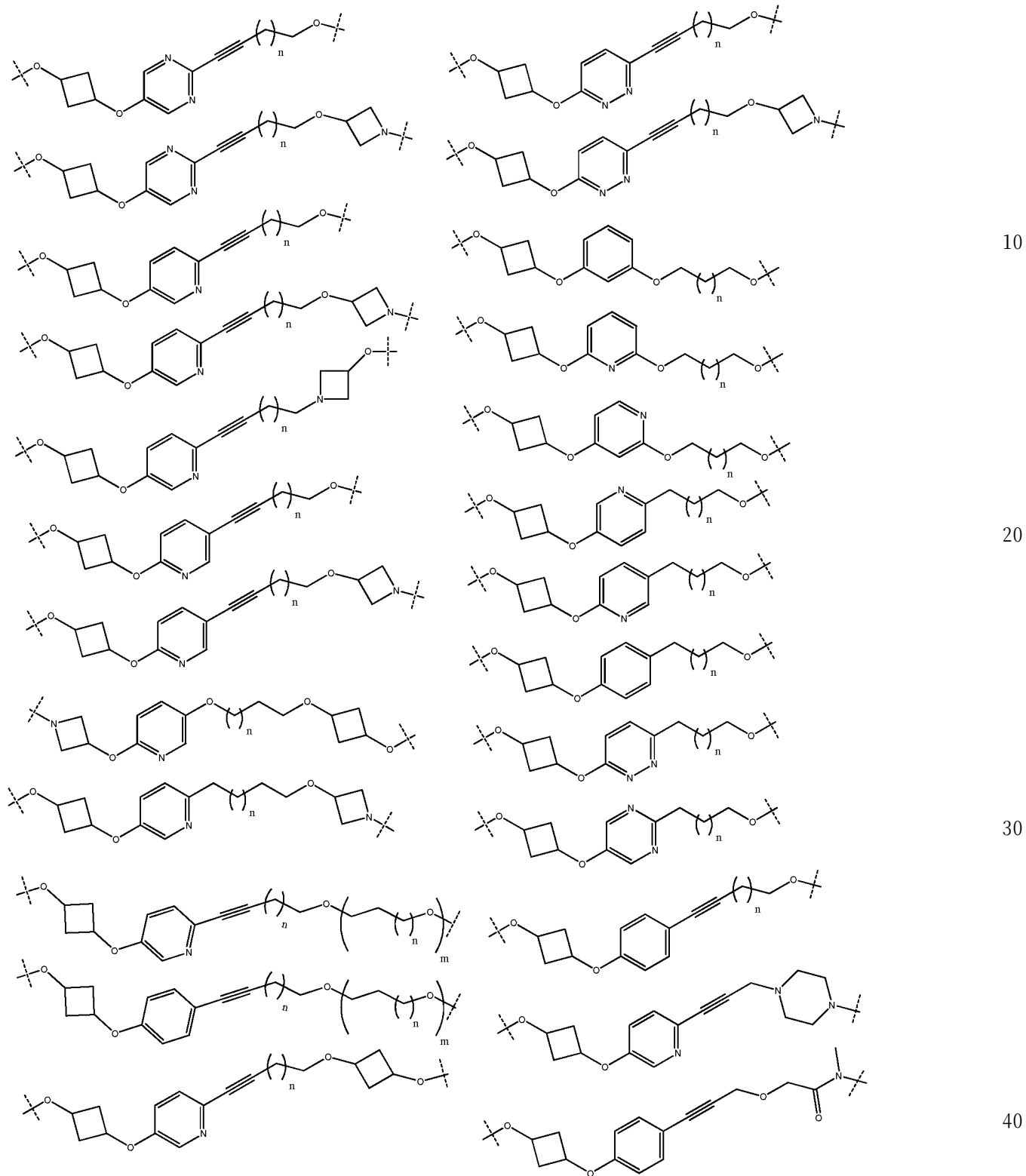
20

30

40

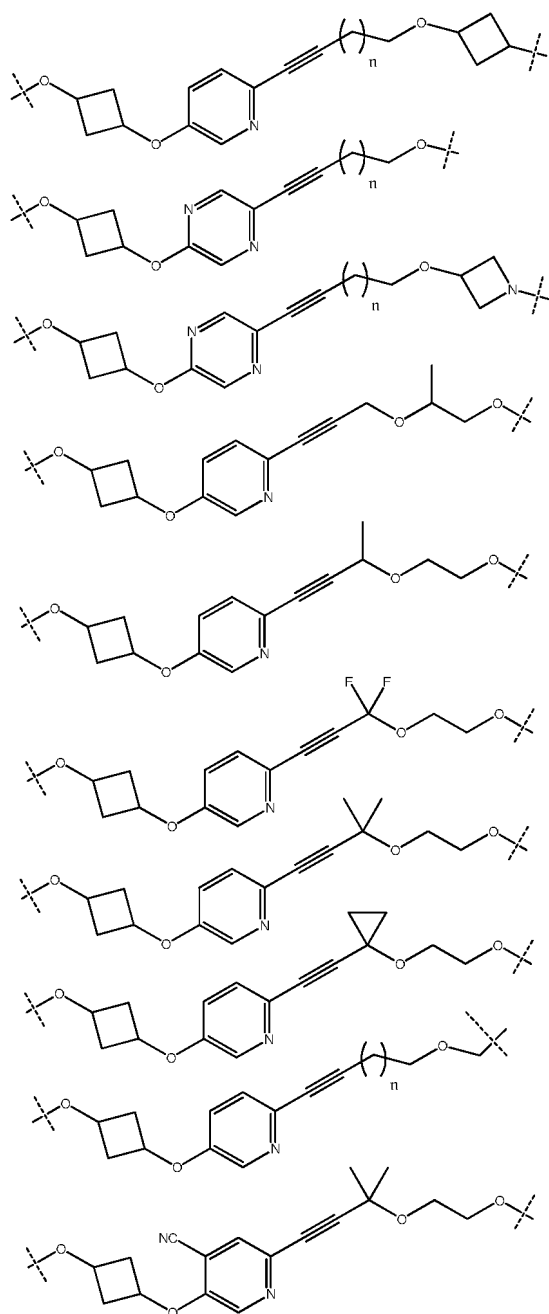
【 0 1 5 6】

【化 18-20】

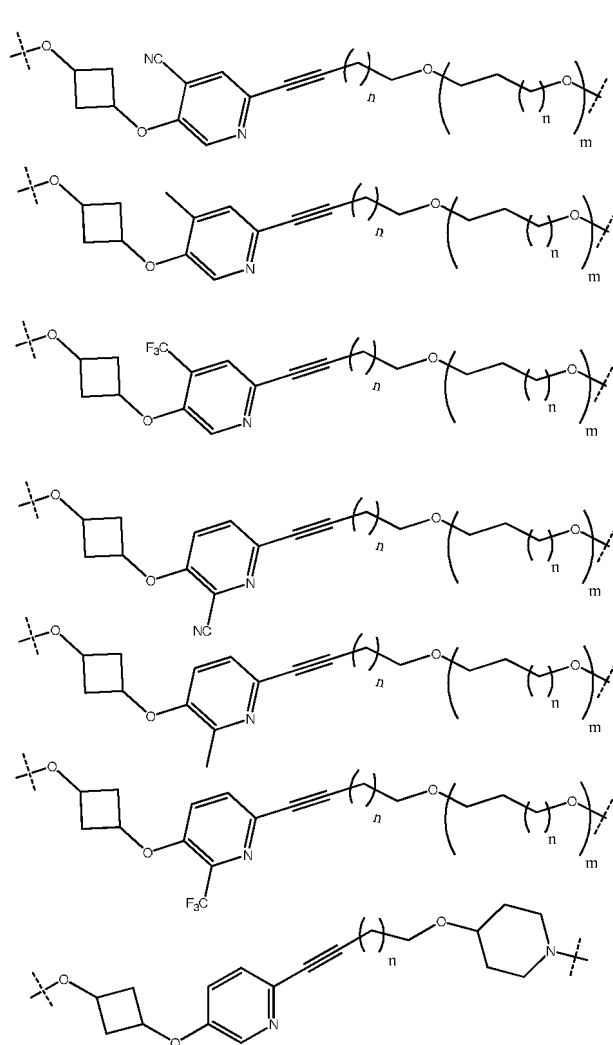


【0157】

【化 18 - 21】



【 0 1 5 8 】

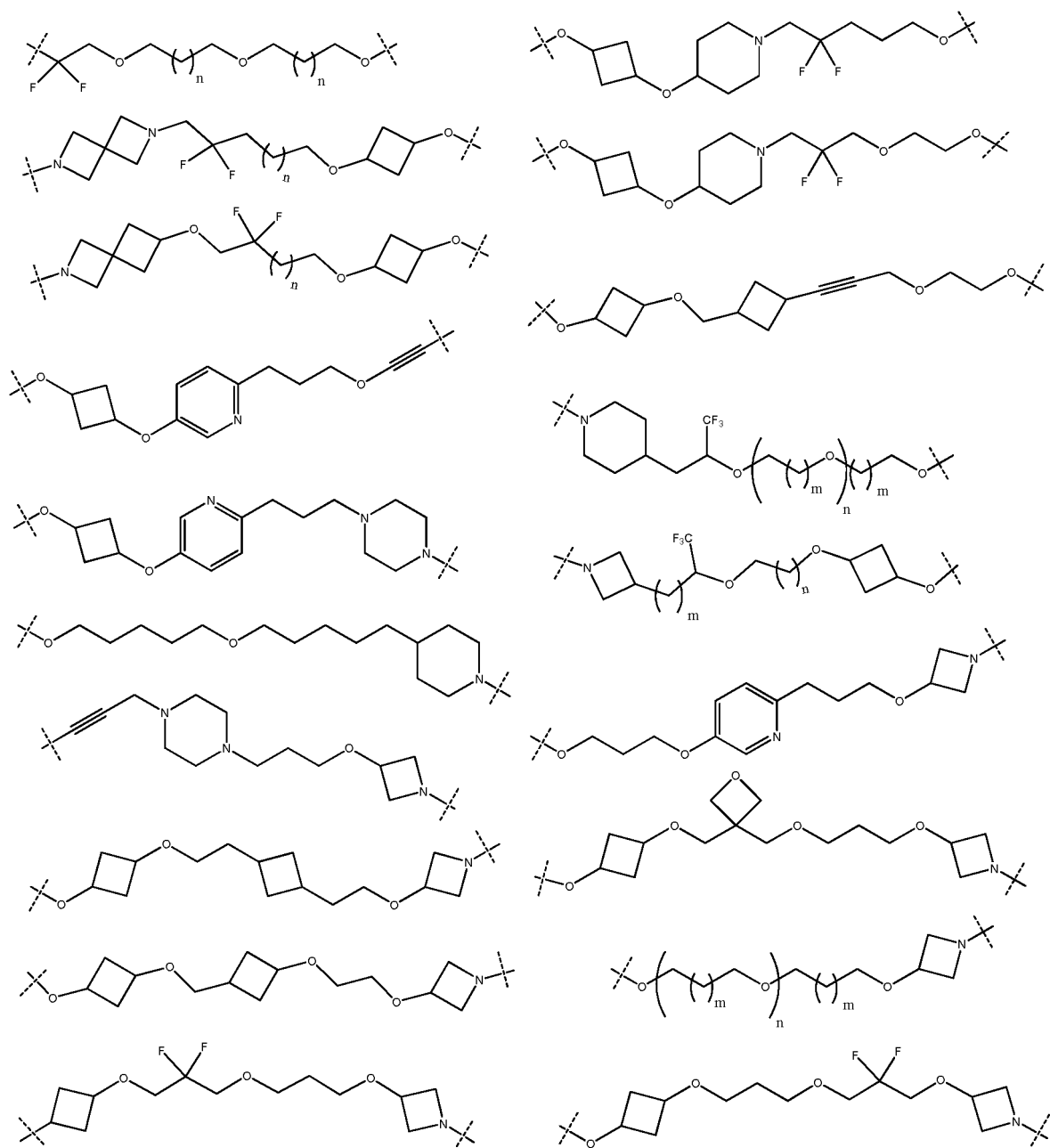


10

20

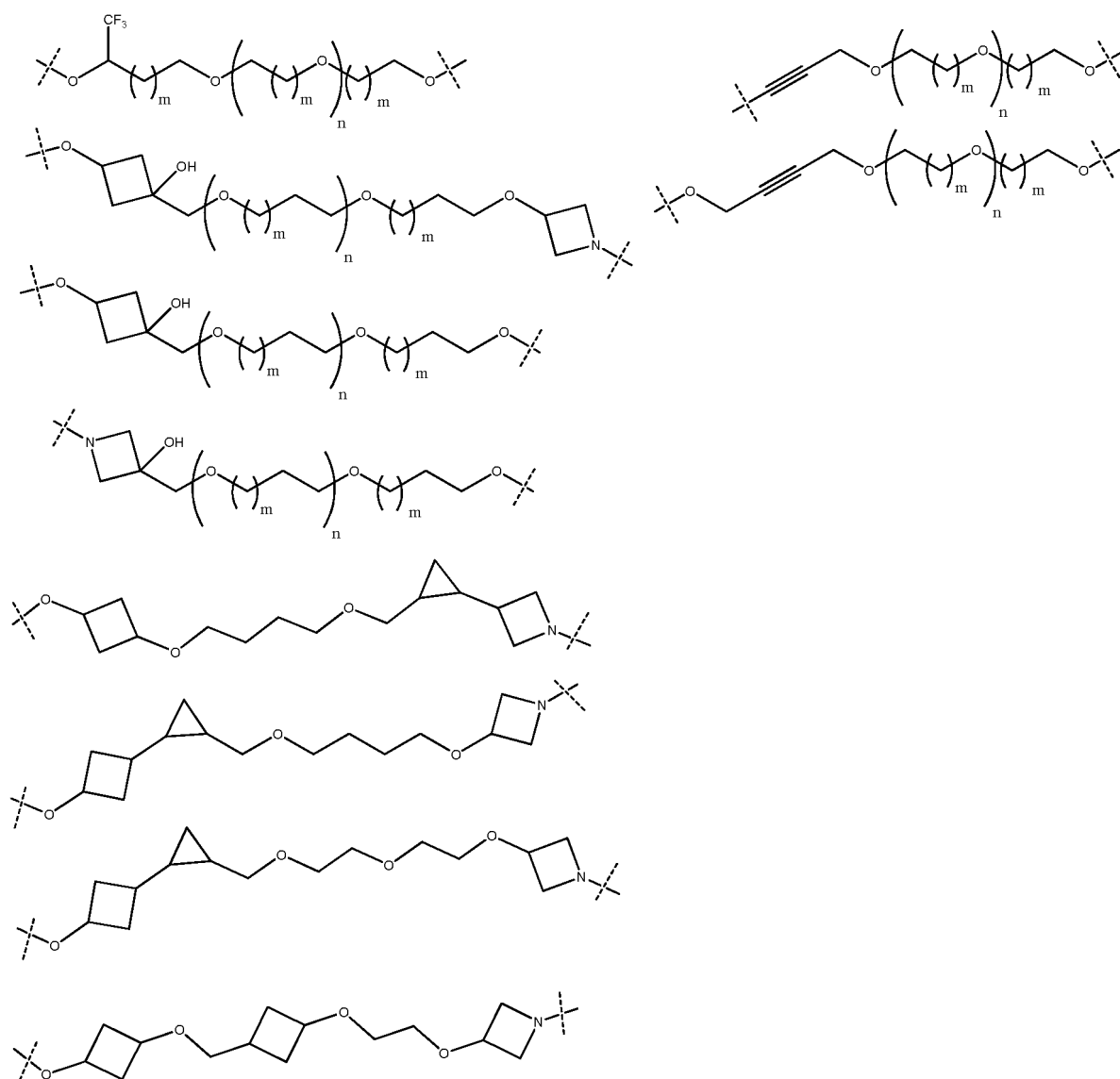
30

【化 18-22】



【0159】

【化 1 8 - 2 3】



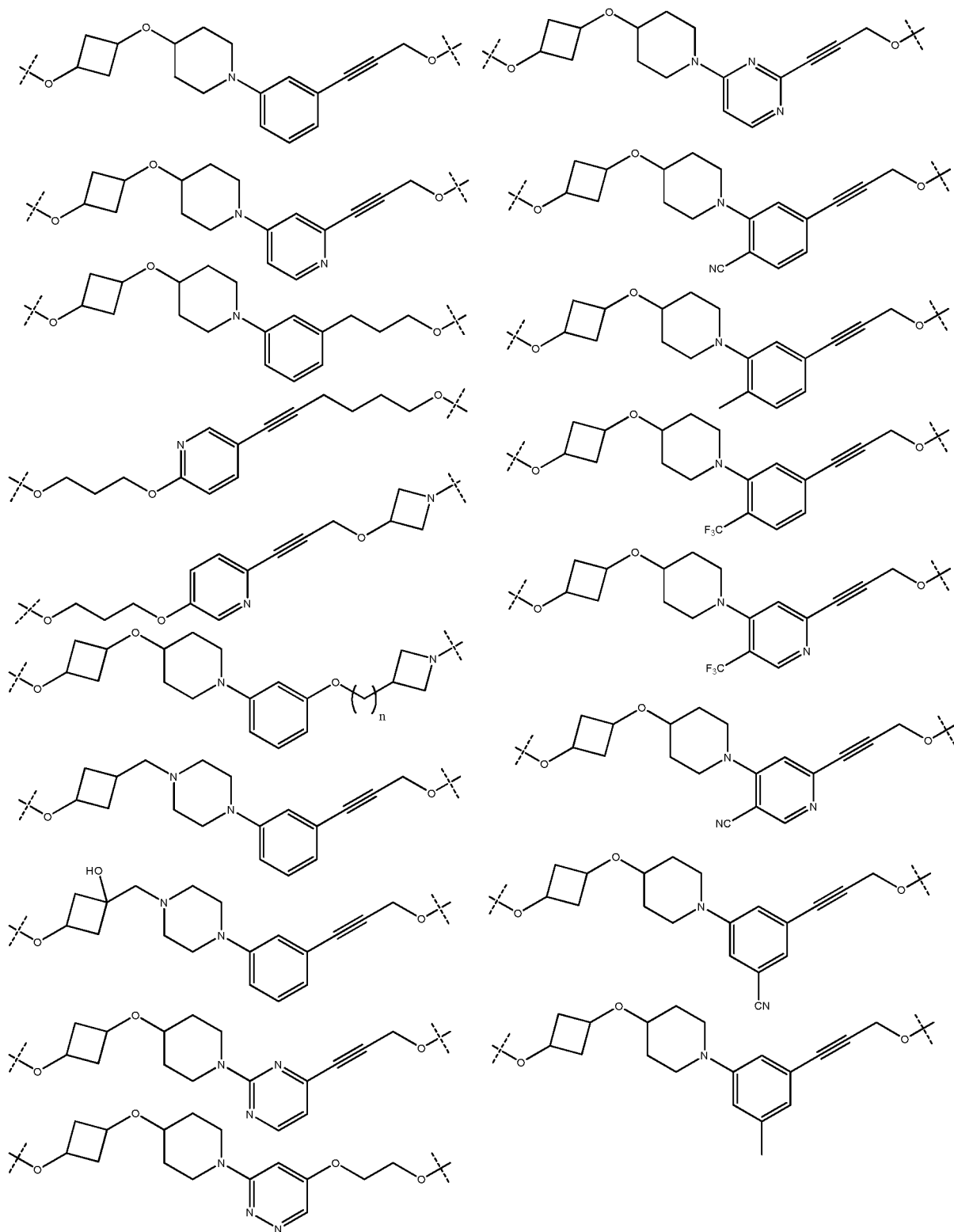
10

20

30

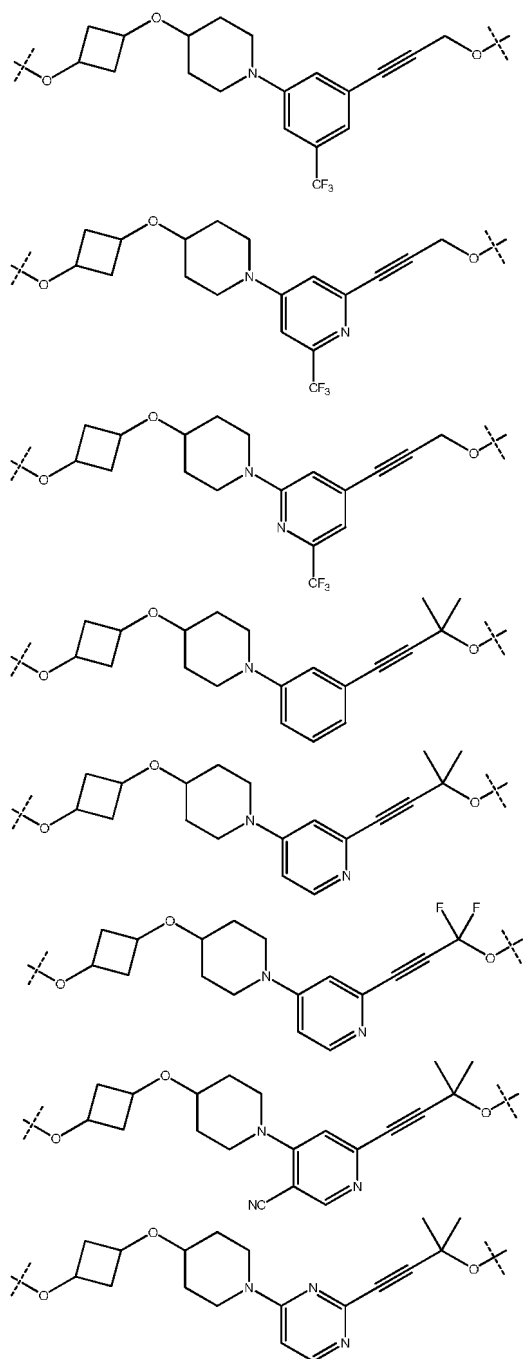
【 0 1 6 0】

【化 18 - 24】

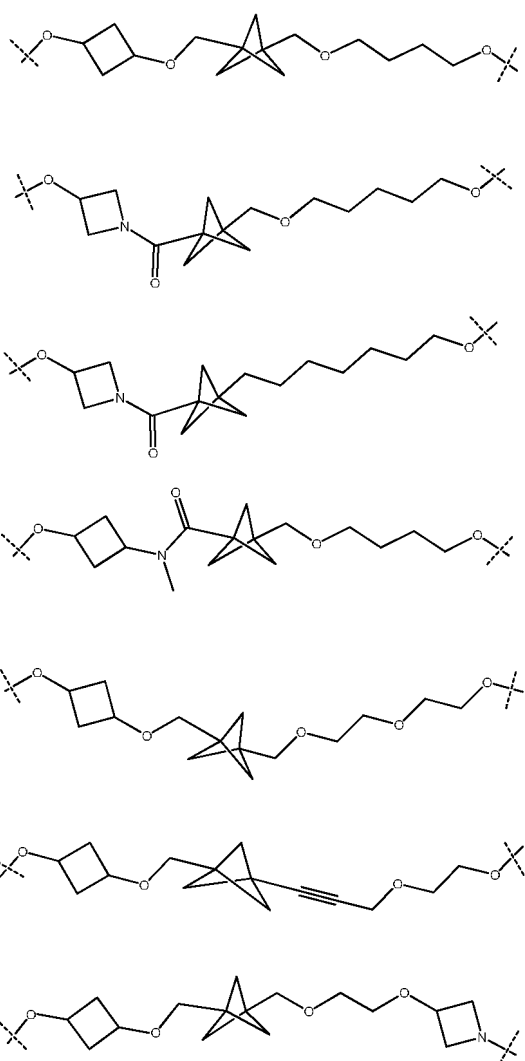


【0161】

【化 18 - 25】



【 0 1 6 2 】

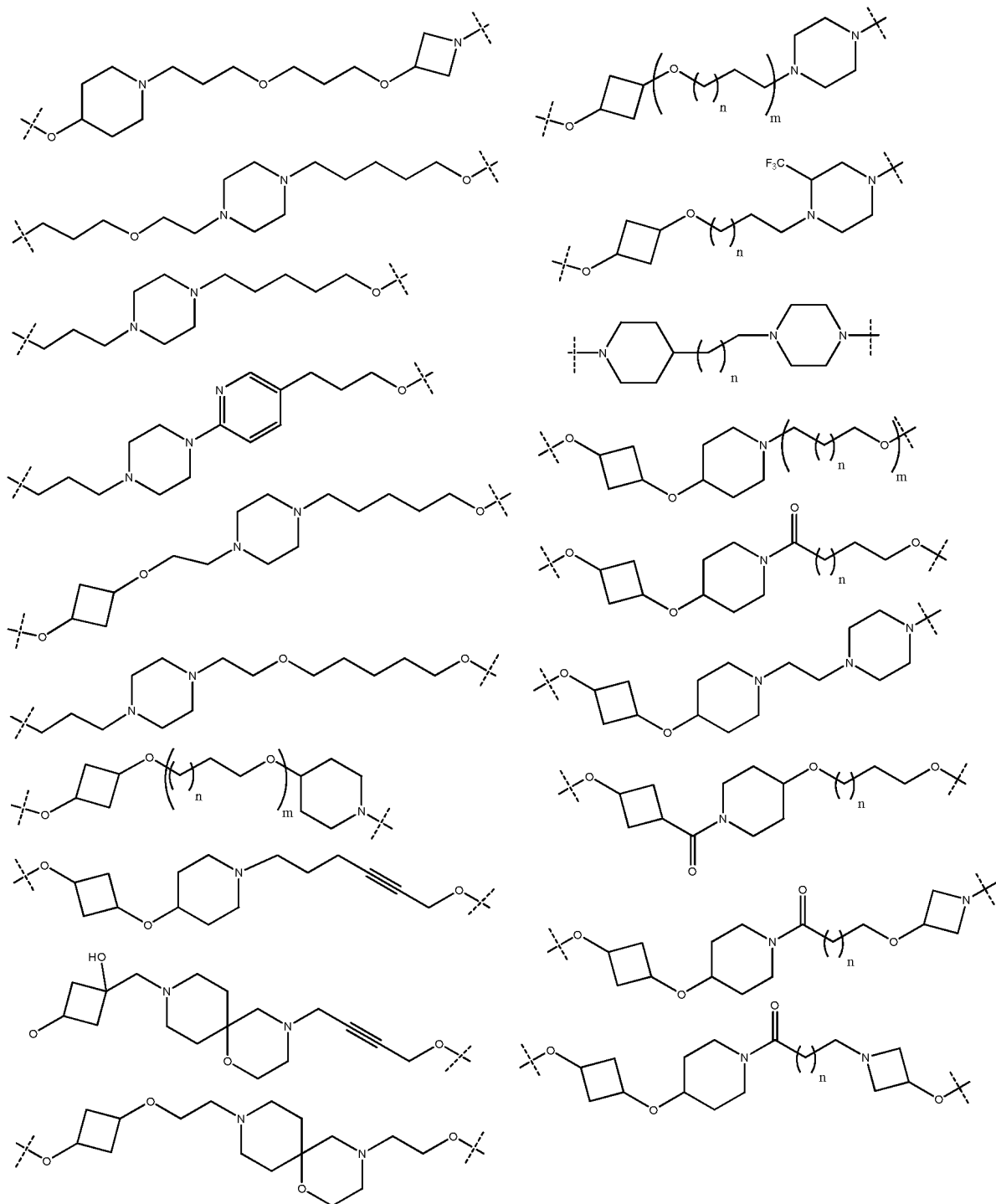


10

20

30

10



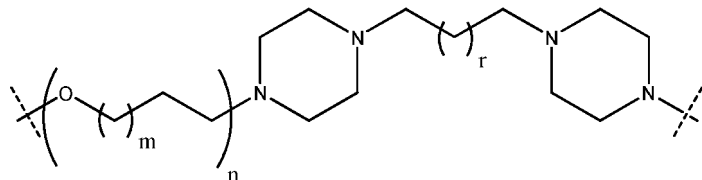
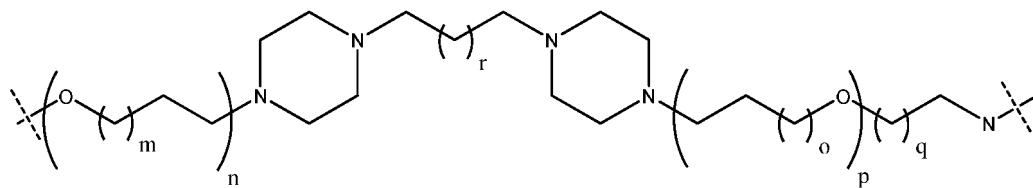
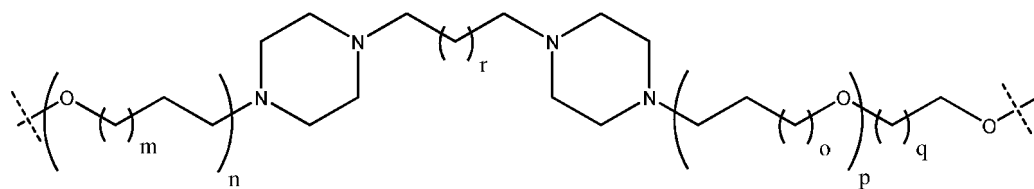
20

30

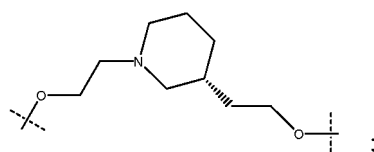
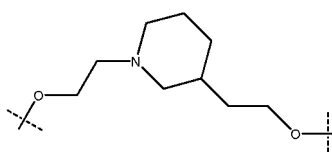
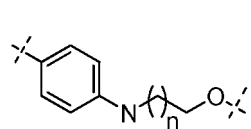
【 0 1 6 3 】

40

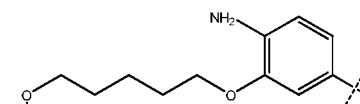
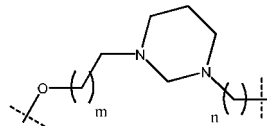
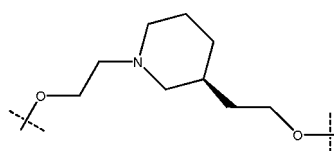
【化 18 - 27】



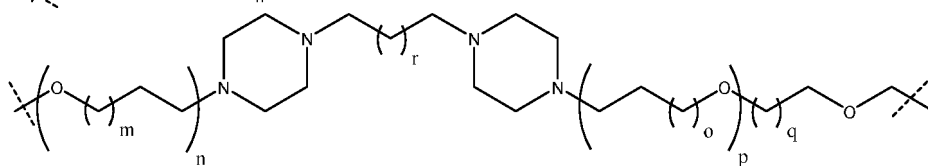
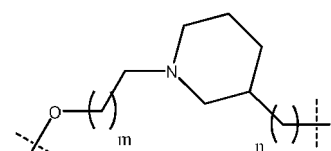
10



20

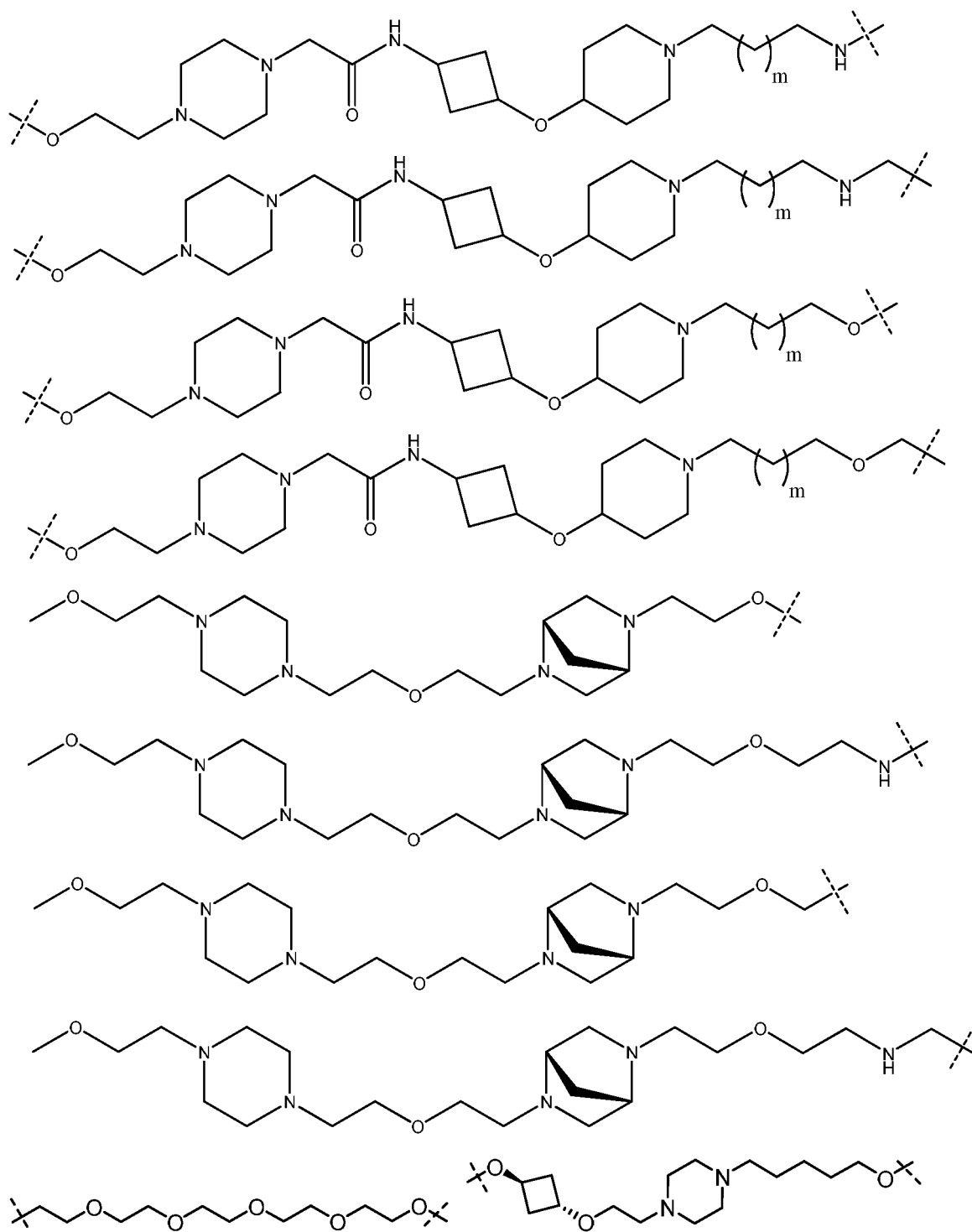


30



【 0 1 6 4】

10



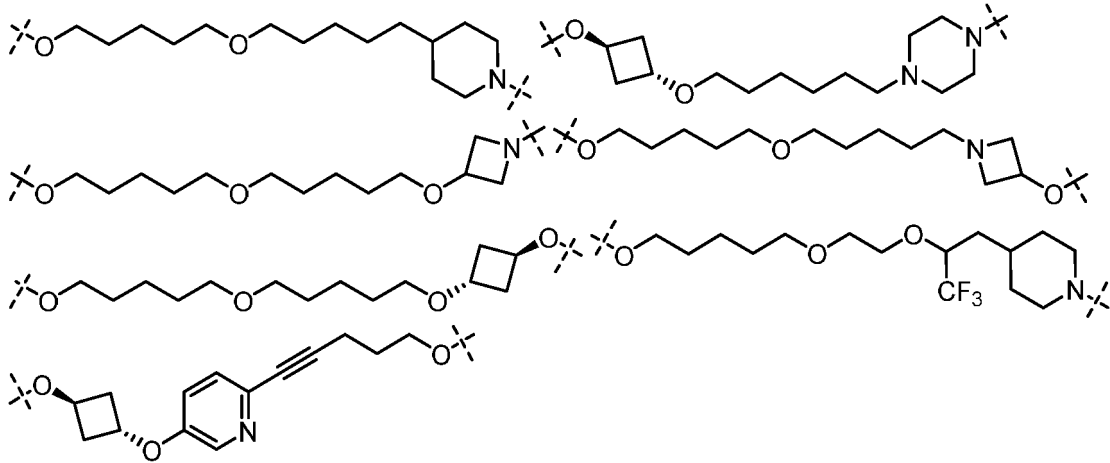
20

30

40

【 0 1 6 5 】

【化 18-29】



10

【0166】

から選択され、式中、各m、n、o、p、q、およびrは独立して、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20である。

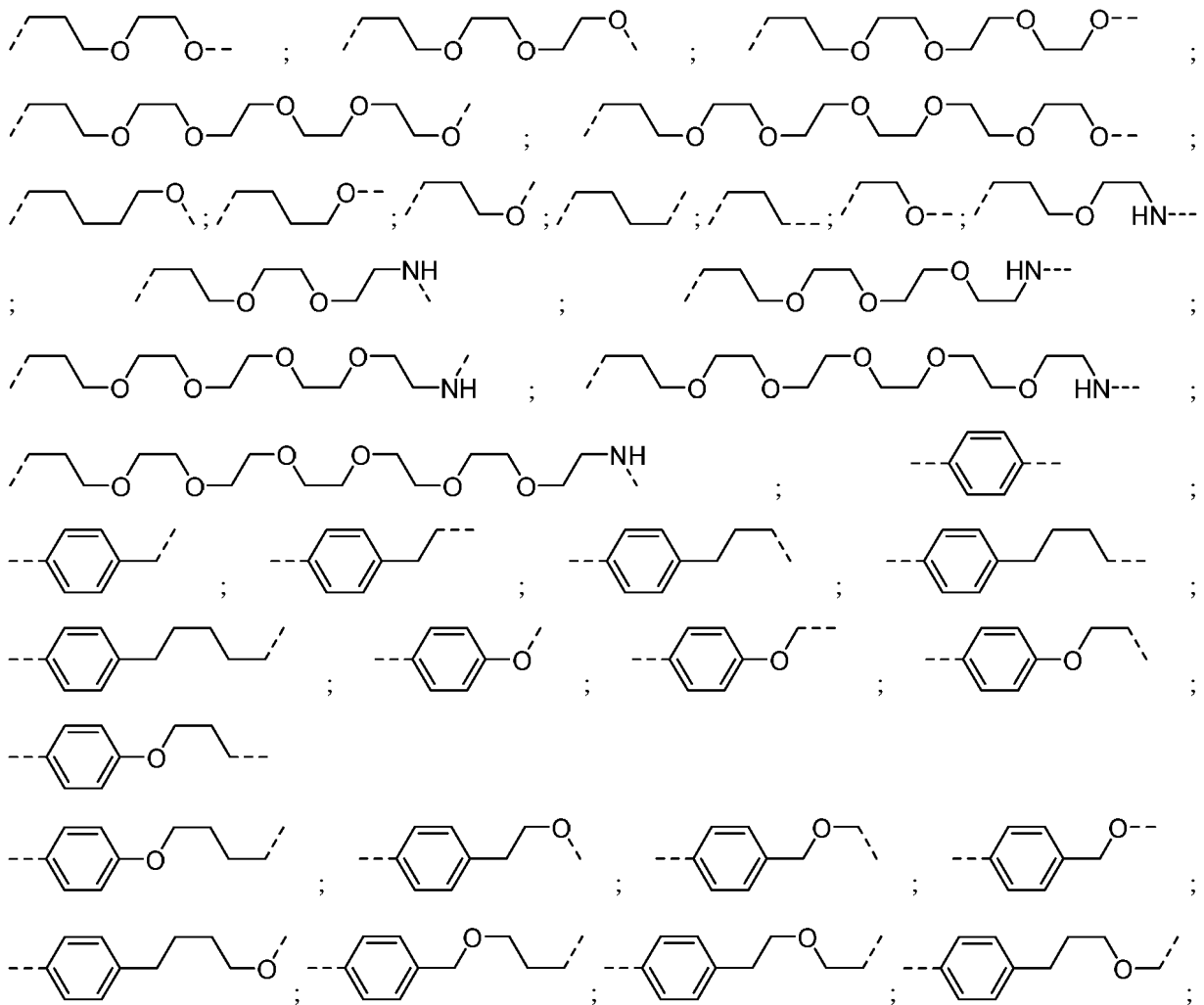
【0167】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、Lは、以下からなる群から選択される：

20

【0168】

【化 19-1】



30

40

【0169】

50

10

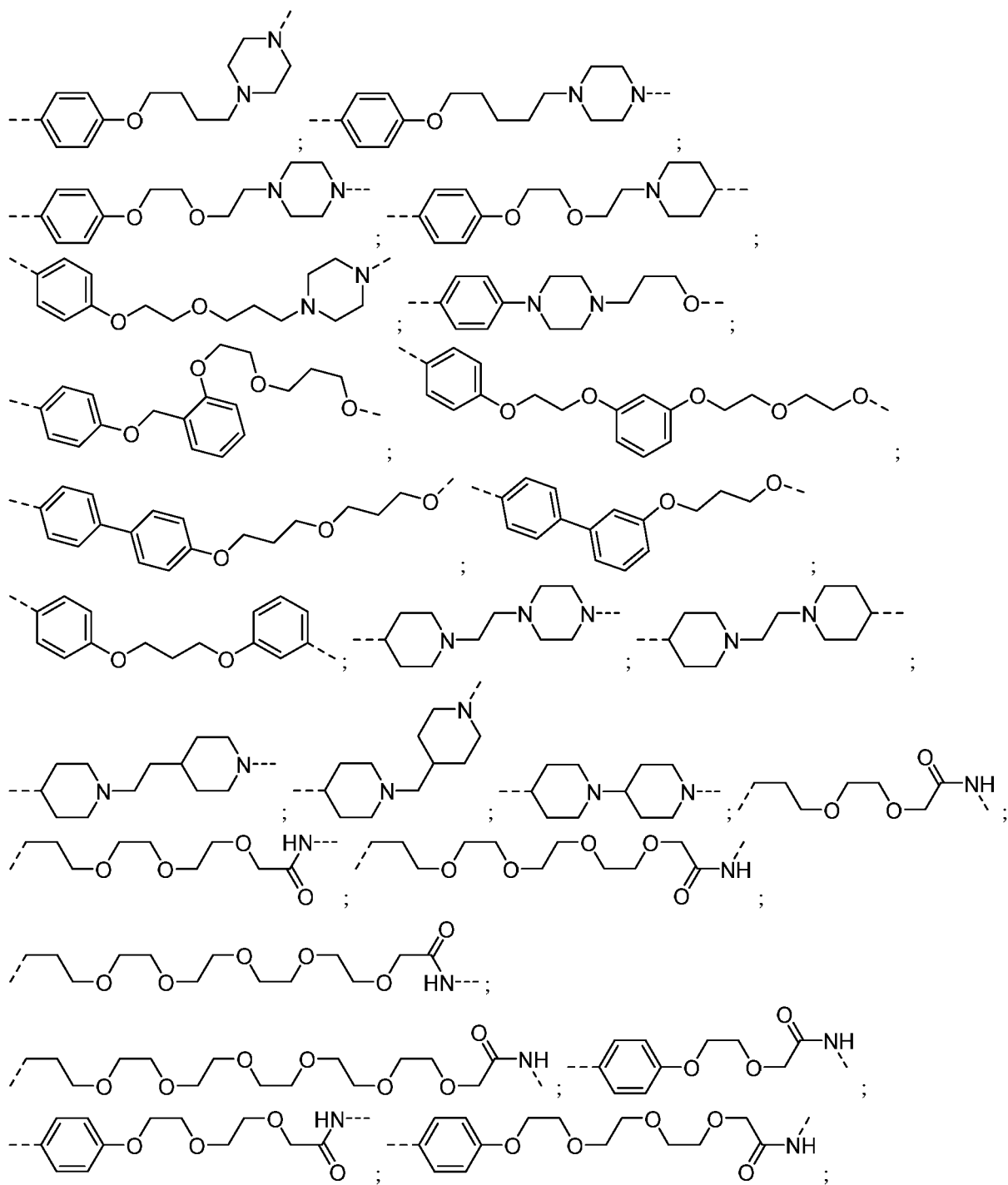


30

40

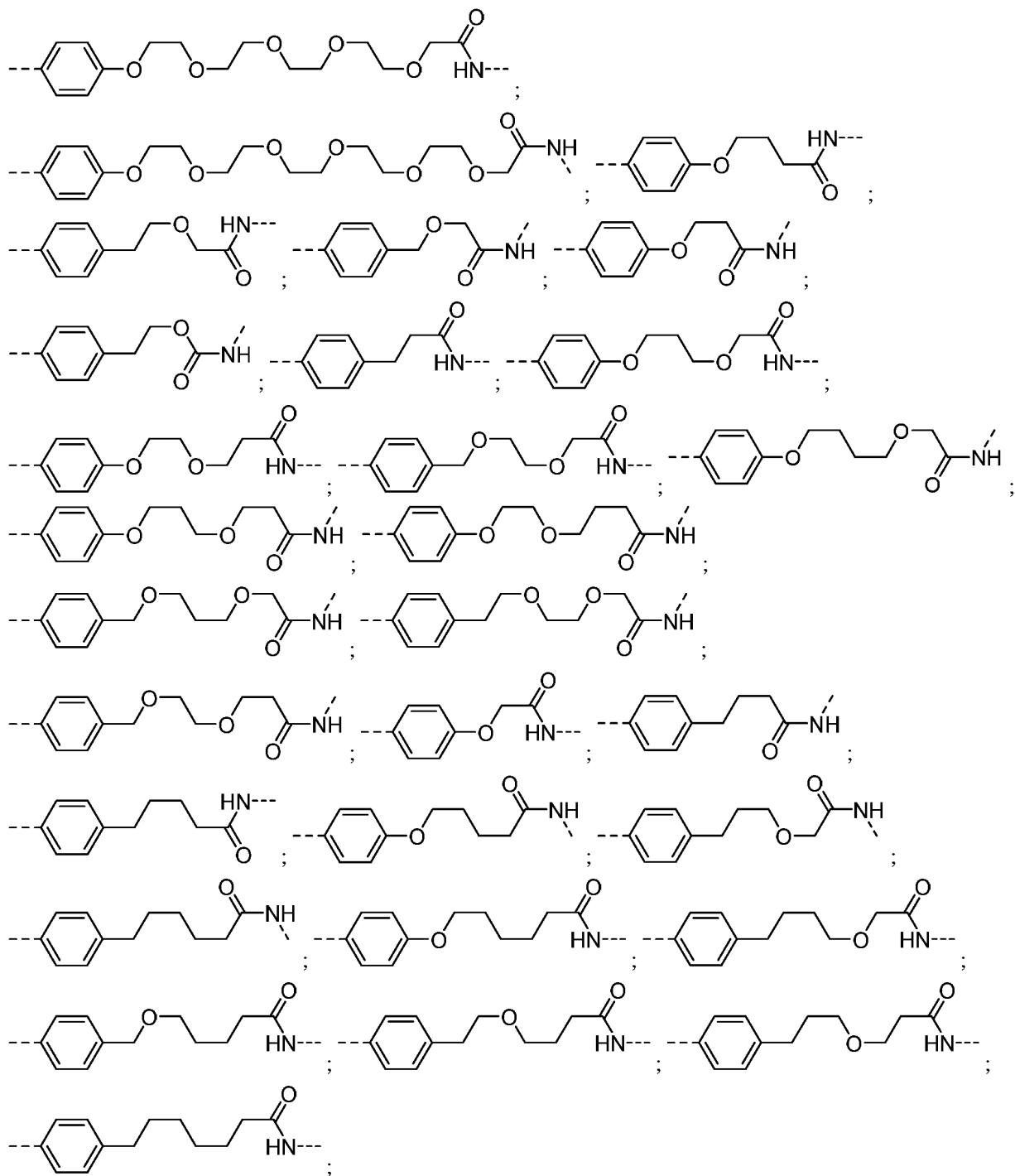
【 0 1 7 0 】

【化 19-3】



【0171】

【化 19-4】



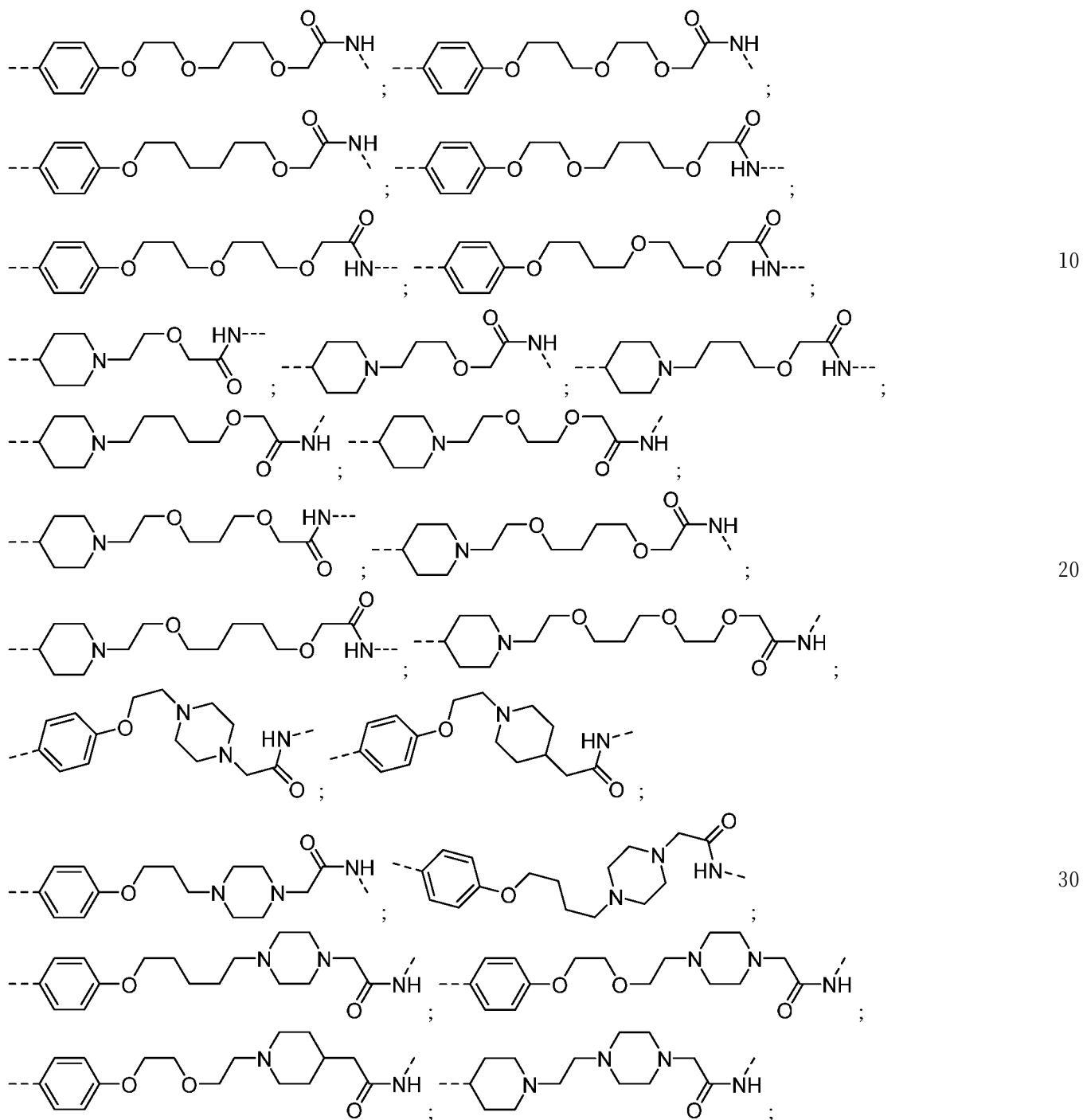
10

20

30

【0172】

【化 19-5】



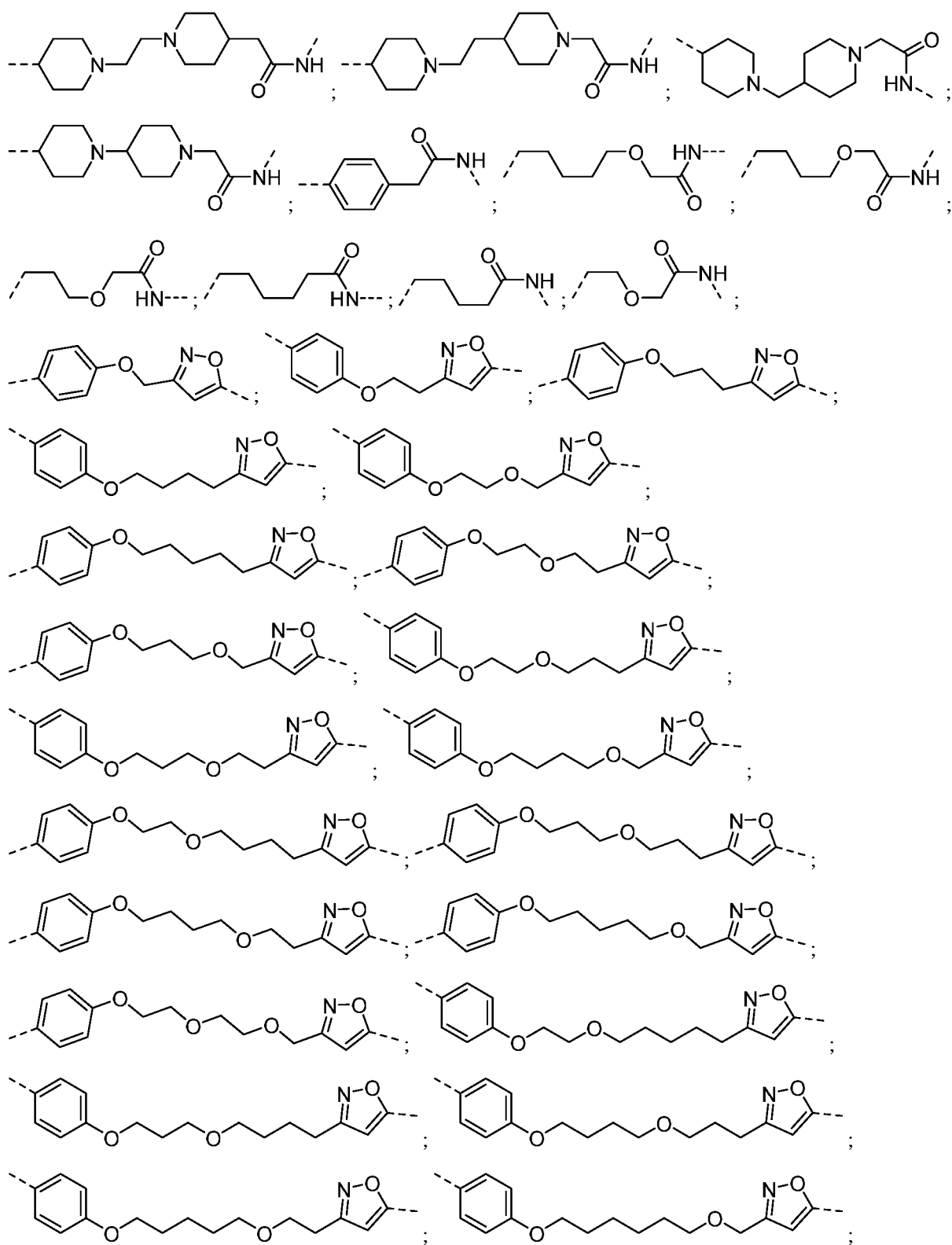
10

20

30

【0173】

【化 19-6】



10

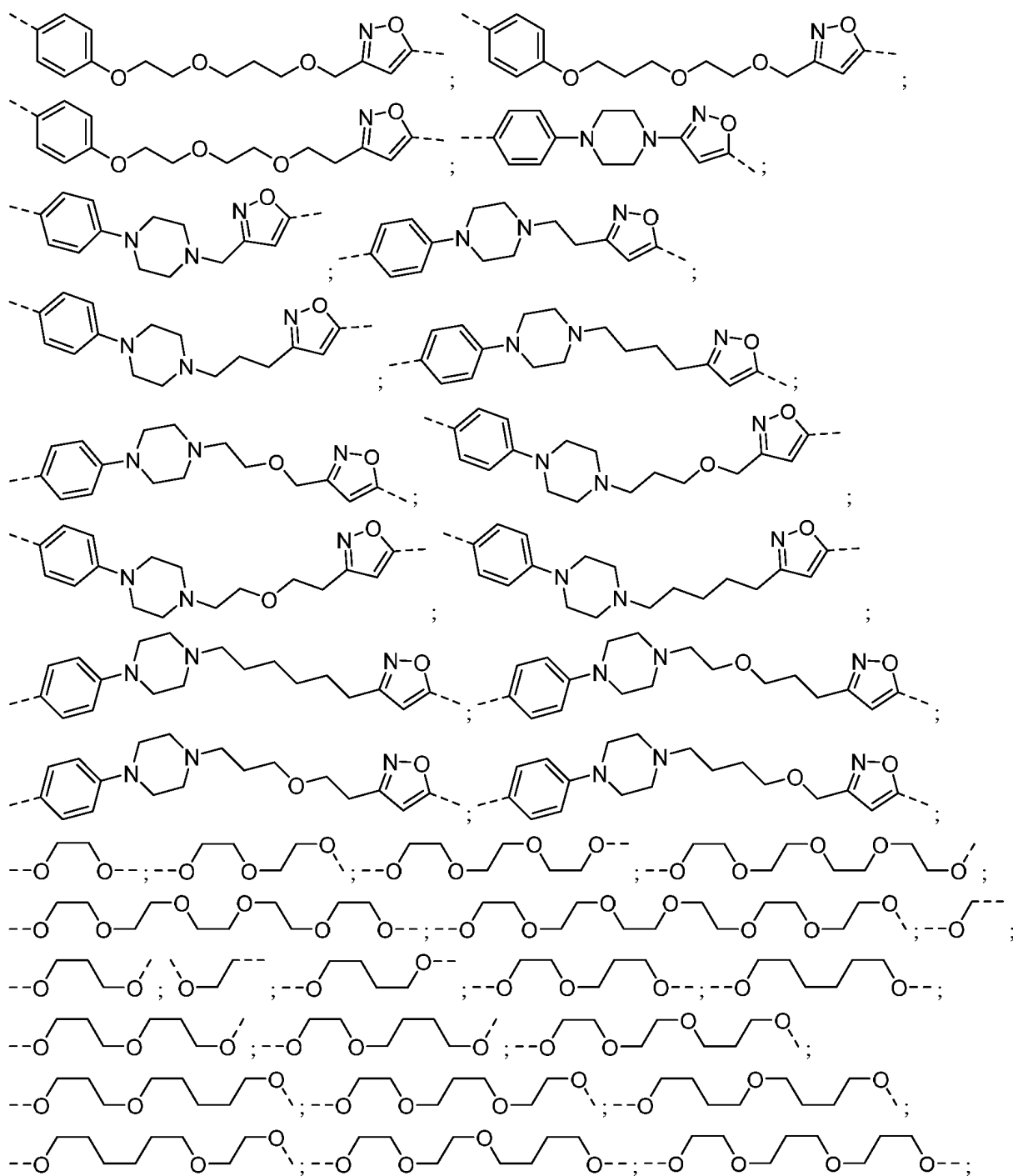
20

30

40

【0174】

【化 19-7】



【0175】

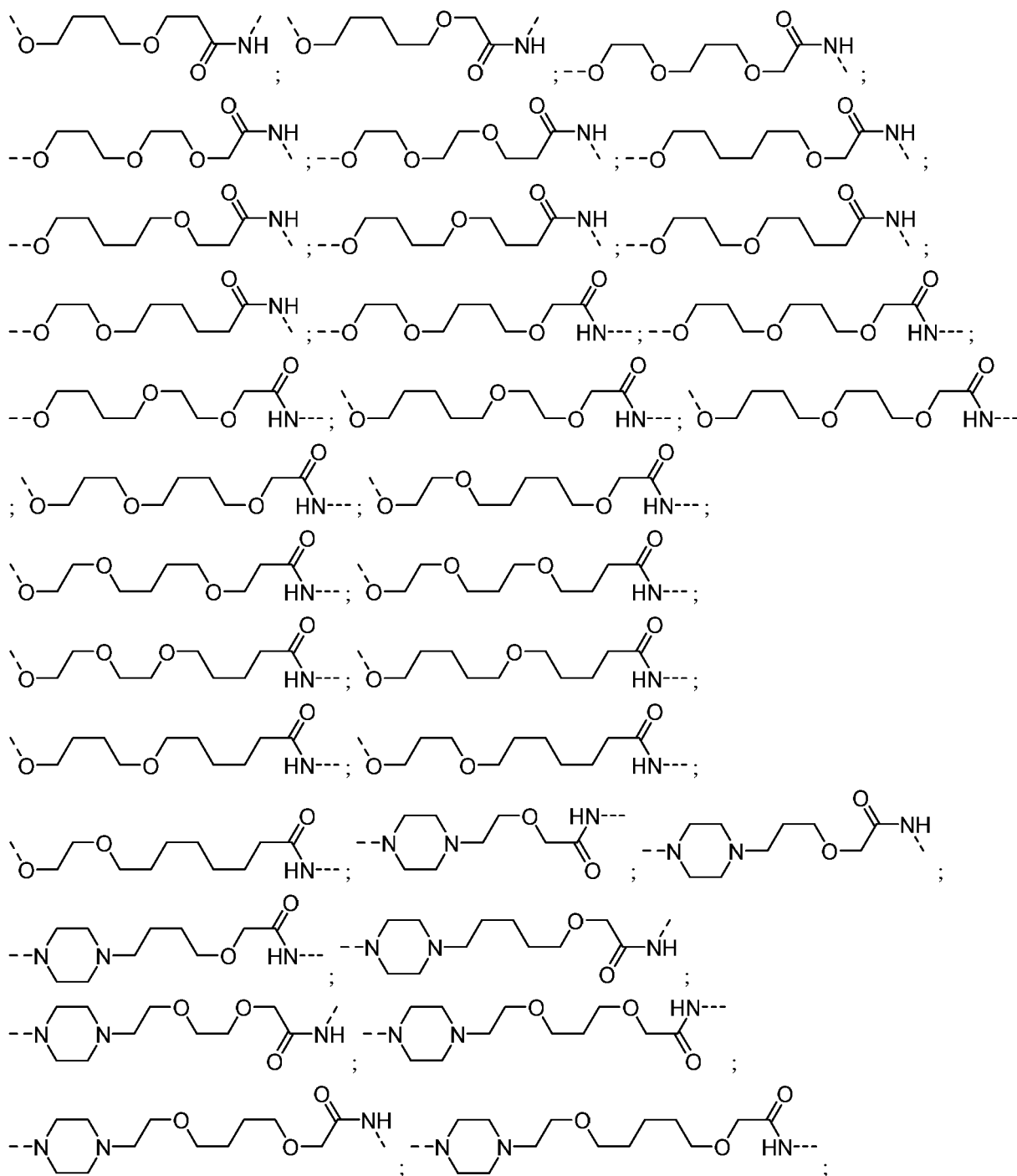
10



30

【 0 1 7 6 】

【化 19-9】



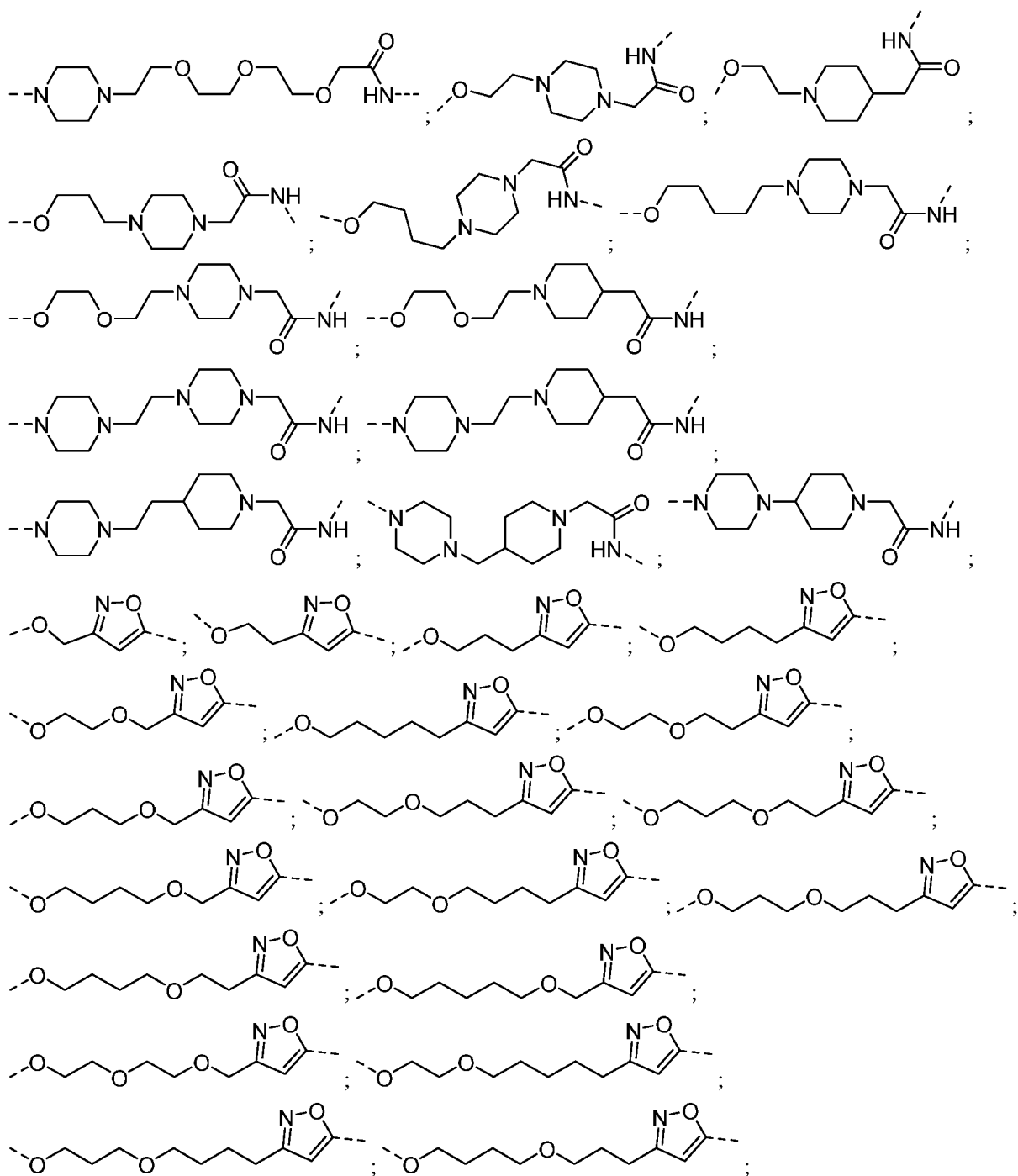
10

20

30

【0177】

【化 19-10】



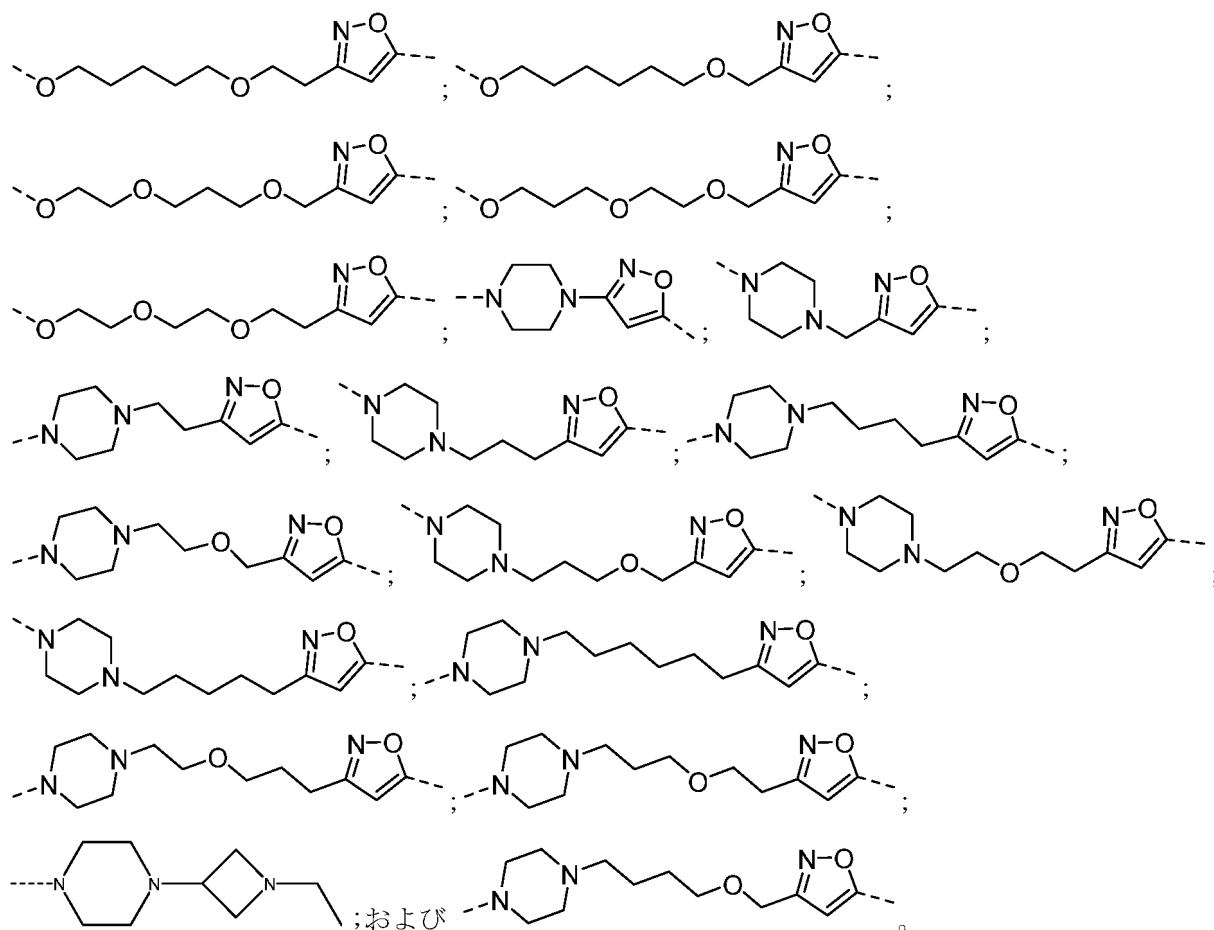
10

20

30

【0178】

【化 19-11】



10

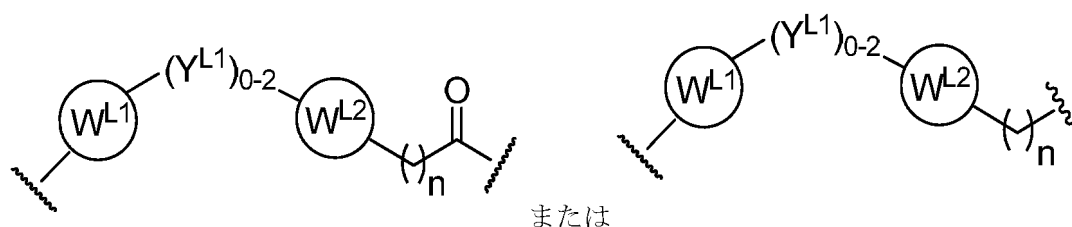
20

【0179】

追加的实施形態において、リンカー (L) は、限定されないが以下に示される構造から選択される構造を含み、ここで破線はPTM部分またはULM部分への結合点を示す：

【0180】

【化 20】



30

【0181】

式中：

W^{L1} および W^{L2} はそれぞれ独立して、 R^Q で任意で置換される、0~4個のヘテロ原子を伴う4~8員の環であり、各 R^Q は独立して、H、ハロ、OH、CN、 CF_3 、 C_1-C_6 アルキル（任意で置換される直鎖、分枝鎖）、 C_1-C_6 アルコキシ（任意で置換される直鎖、分枝鎖）であるか、または2個の R^Q 基が、それらが結合する原子と一緒に、0~4個のヘテロ原子を含有する4~8員の環系を形成し；

Y^{L1} はそれぞれ独立して、結合、 C_1-C_6 アルキル（任意で置換される直鎖、分枝鎖）であり、そして任意で一つ以上のC原子が、0、または C_1-C_6 アルコキシ（任意で置換される直鎖、分枝鎖）で置換され；

n は、0~10であり；および

破線は、PTM部分またはULM部分への結合点を示す。

40

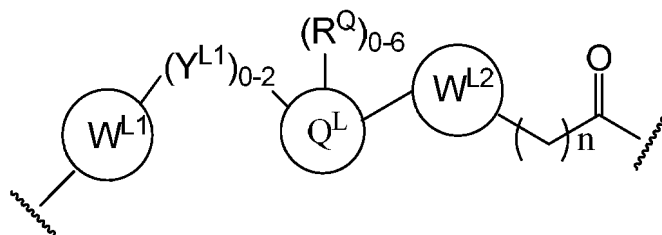
50

【0182】

追加的实施形態において、リンカー (L) は、限定されないが以下に示される構造から選択される構造を含み、ここで破線はPTM部分またはULM部分への結合点を示す：

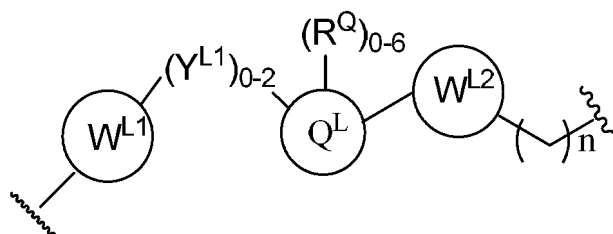
【0183】

【化21】



10

または



20

【0184】

式中：

W^{L1} および W^{L2} はそれぞれ独立して、アリール、ヘテロアリール、環状、複素環式、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、二環式、ビアリール、ビヘテロアリール、または二複素環式であり、それぞれ任意で R^Q で置換され、各 R^Q は独立して、H、ハロ、OH、CN、 CF_3 、ヒドロキシル、ニトロ、 $C \equiv CH$ 、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ アルキル（任意で置換される直鎖、分岐鎖）、 $C_1 - C_6$ アルコキシ（任意で置換される直鎖、分岐鎖）、 $OC_1 \sim C_3$ アルキル（一つ以上の -F により任意で置換される）、OH、 NH_2 、 $NR^{Y1}R^{Y2}$ 、CN であるか、または2個の R^Q 基が、それらが結合する原子と一緒に、0~4個のヘテロ原子を含有する4~8員の環系を形成し；

30

Y^{L1} はそれぞれ独立して、結合、 NR^{YL1} 、O、S、 NR^{YL2} 、 $CR^{YL1}R^{YL2}$ 、 $C=O$ 、 $C=S$ 、SO、 SO_2 、 $C_1 - C_6$ アルキル（任意で置換される直鎖、分岐鎖）であり、そして任意で一つ以上のC原子が、O、 $C_1 - C_6$ アルコキシ（任意で置換される直鎖、分岐鎖）で置換され；

Q^L は、0~4個のヘテロ原子を伴う3~6員の脂環式または芳香族の環であり、任意で架橋され、任意で0~6個の R^Q で置換され、各 R^Q は独立してH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル（直鎖、分岐鎖で、任意で一つ以上のハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシルで置換される）であるか、または2個の R^Q 基はそれらが結合する原子と一緒に0~2個のヘテロ原子を含有する3~8員の環系を形成し）；
 R^{YL1} 、 R^{YL2} はそれぞれ独立して、H、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル（直鎖、分岐鎖で、任意で一つ以上のハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシルで置換される）であるか、または R^1 、 R^2 はそれらが結合する原子と一緒に0~2個のヘテロ原子を含有する3~8員の環系を形成し）；

40

n は、0~10であり；および

破線は、PTM部分またはULM部分への結合点を示す。

【0185】

追加的实施形態では、リンカー基は、約1~約100個のエチレングリコール単位、約1~約50個のエチレングリコール単位、約1~約25個のエチレングリコール単位、約1~10個のエチレングリコール単位、1~約8個のエチレングリコール単位、および1~6個のエチレングリコール単位、約2~4個のエチレングリコール単位を有する任意で置換される（ポリ）エチレングリコールであるか、または任意で置換されるO、N、S、PまたはSi原子が散在する任意で置換されるアルキル基である。特定の实施形態では、リンカーは、アリール、フ

50

ェニル、ベンジル、アルキル、アルキレン、または複素環の基で置換される。特定の実施形態では、リンカーは非対称または対称であってもよい。

【0186】

本明細書に記載の化合物の実施形態のいずれかにおいて、リンカー基は、本明細書に記載される任意の適切な部分であってもよい。一つの実施形態では、リンカーは、約1～約12エチレングリコール単位、1～約10エチレングリコール単位、約2～6エチレングリコール単位、約2～5エチレングリコール単位、約2～4エチレングリコール単位のサイズ範囲の置換または非置換のポリエチレングリコール基である。

【0187】

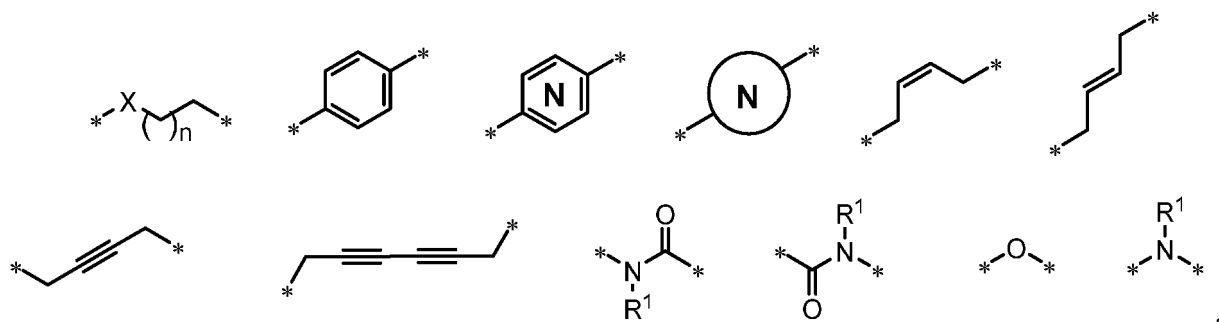
別の実施形態において、本開示は、PTM基を含む化合物を対象とするものであり、当該基は標的タンパク質またはポリペプチドに結合し、それらをユビキチンリガーゼによりユビキチン化して、ULM基（例えばCLM）に直接的に化学結合させるか、またはリンカー部分Lを通して化学結合させる。あるいはPTMはULM'基（例えばCLM'）であり、これもまたユビキチンリガーゼ結合部分であり、上述のULM基と同じであっても異なってもよく、リンカー部分を通して、または直接的にULM基に結合させる。そしてLは上述のリンカー部分であり、存在しても、存在しなくてもよく、ULMとPTM、またはその薬学的に許容可能な塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、もしくは多型体を化学的に結合（共有結合）させる。

【0188】

特定の実施形態では、リンカー基Lは、以下からなる群から独立して選択される一つ以上の共有結合された構造単位を含む基である：

【0189】

【化22】

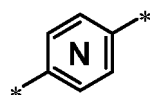


【0190】

Xは、O、N、S、S(O)およびSO₂からなる群から選択され；nは1～5の整数であり；RL¹は水素またはアルキルであり、

【0191】

【化23】

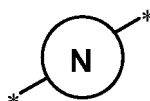


【0192】

は、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシまたはシアノから選択される1～3個の置換基で任意で置換される単環式もしくは二環式のアリールまたはヘテロアリールであり；

【0193】

【化24】



【0194】

は、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシまたはシアノから選択される1~3個の置換基で任意で置換される単環式もしくは二環式のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルであり；そしてフェニル環断片は、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシおよびシアノからなる群から選択される1個、2個、または3個の置換基で任意で置換され得る。ある実施形態では、リンカー基Lは、上述のとおり最大で10個の共有結合された構造単位を含む。

【0195】

ULM基とPTM基は、リンカーの化学的性質に対し適切であり、安定的な任意の基を介してリンカー基に共有結合されてもよく、本開示の好ましい態様においては、リンカーは独立してULM基とPTM基に、好ましくはアミド、エステル、チオエステル、ケト基、カルバミン酸塩（ウレタン）、炭素またはエーテルを介して共有結合され、それら各基は、ULM基とPTM基上のいずれかに挿入され、ユビキチンリガーゼに対するULM基の最大結合と、分解される標的タンパク質に対するPTM基の最大結合を提供し得る。（PTM基がULM基である特定の態様では、分解される標的タンパク質は、ユビキチンリガーゼそれ自体でもあり得ることに留意されたい）。特定の好ましい態様では、リンカーは、ULM基および／またはPTM基上の任意で置換されるアルキル、アルキレン、アルケンもしくはアルキン基、アリール基または複素環基に結合されてもよい。

【0196】

追加的实施形態において、qは1~100、1~90、1~80、1~70、1~60、1~50、1~40、1~30、1~20、または1~10の整数である。

【0197】

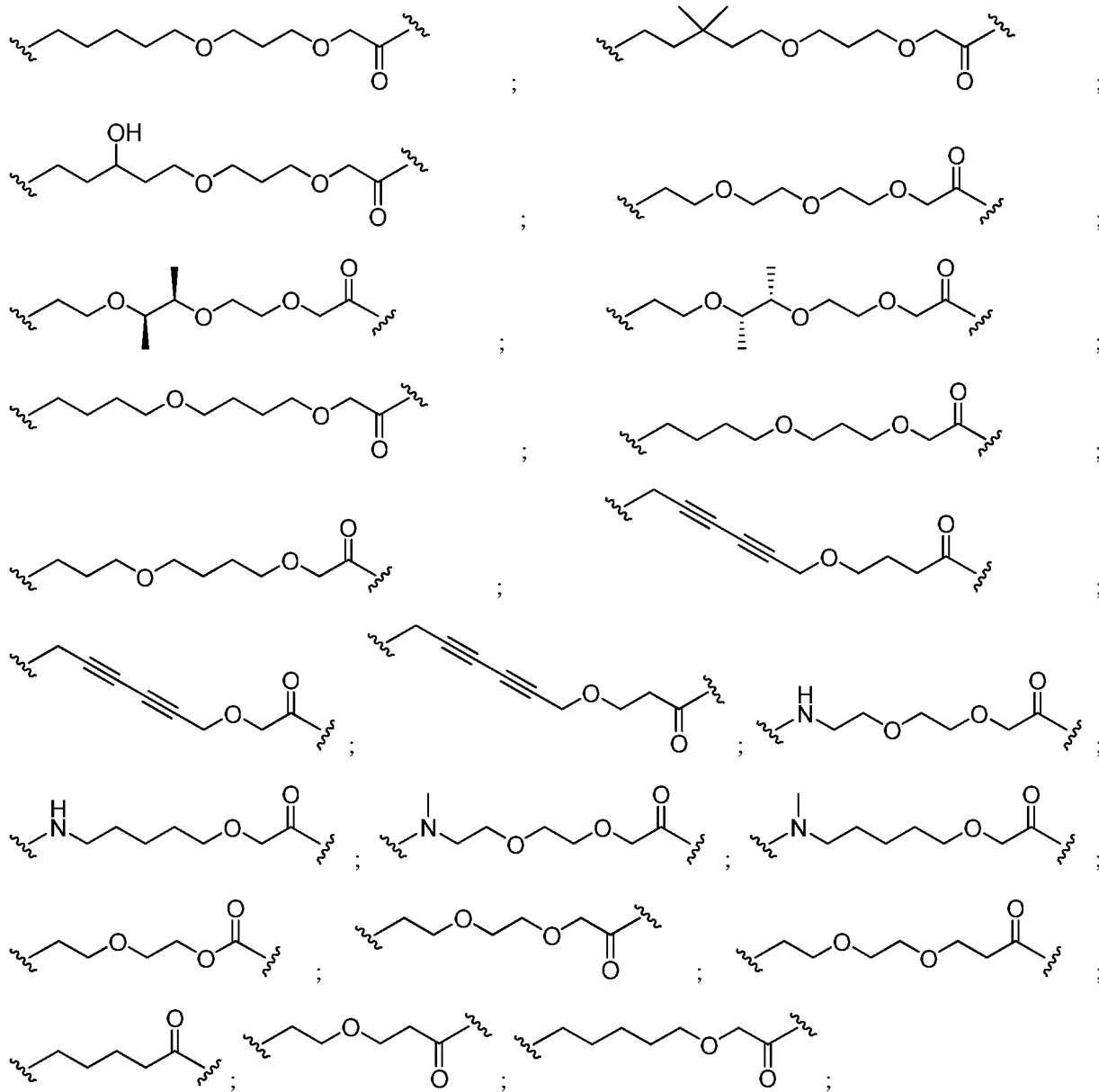
特定の实施形態において、リンカー(L)は、以下からなる群から選択される：

【0198】

10

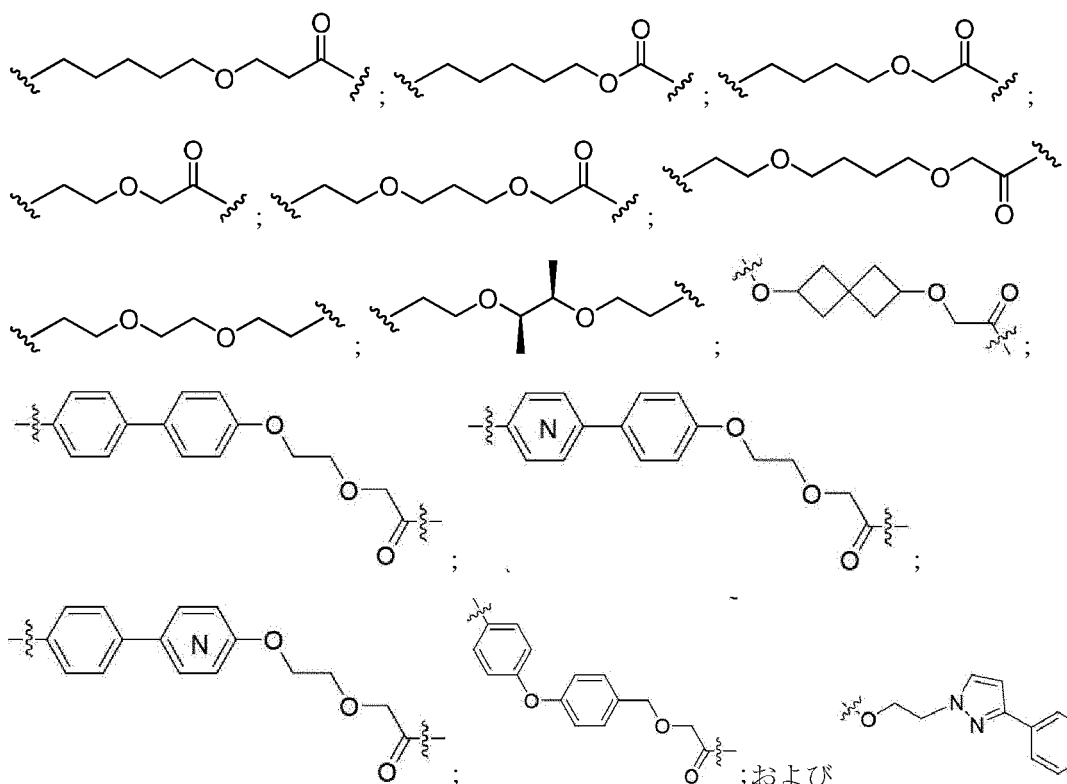
20

【化 2 5 - 1】



【0 1 9 9】

【化 2 5 - 2】



10

20

【 0 2 0 0 】

追加的实施形態では、リンカー基は、約1～約100個のエチレングリコール単位、約1～約50個のエチレングリコール単位、約1～約25個のエチレングリコール単位、約1～10個のエチレングリコール単位、1～約8個のエチレングリコール単位、および1～6個のエチレングリコール単位、約2～4個のエチレングリコール単位を有する任意で置換される（ポリ）エチレングリコールであるか、または任意で置換されるO、N、S、PまたはSi原子が散在する任意で置換されるアルキル基である。特定の実施形態では、リンカーは、アリール、フェニル、ベンジル、アルキル、アルキレン、または複素環の基で置換される。特定の実施形態では、リンカーは非対称または対称であってもよい。

30

【 0 2 0 1 】

本明細書に記載の化合物の実施形態のいずれかにおいて、リンカー基は、本明細書に記載される任意の適切な部分であってもよい。一つの実施形態では、リンカーは、約1〜約12エチレングリコール単位、1〜約10エチレングリコール単位、約2〜6エチレングリコール単位、約2〜5エチレングリコール単位、約2〜4エチレングリコール単位のサイズ範囲の置換または非置換のポリエチレングリコール基である。

【 0 2 0 2 】

CLM（またはULM）基とPTM基は、リンカーの化学的性質に対し適切であり、安定的な任意の基を介してリンカー基に共有結合されてもよく、本開示の好ましい態様においては、リンカーは独立してCLM基とPTM基に、好ましくはアミド、エステル、チオエステル、ケト基、カルバミン酸塩（ウレタン）、炭素またはエーテルを介して共有結合され、それら各基は、CLM基とPTM基上のいずれかに挿入され、ユビキチンリガーゼに対するCLM基の最大結合と、分解される標的タンパク質に対するPTM基の最大結合を提供し得る。（PTM基がULM基である特定の態様では、分解される標的タンパク質は、ユビキチンリガーゼそれ自体でもあり得ることに留意されたい）。特定の好ましい態様では、リンカーは、CLM基および／またはPTM基上の任意で置換されるアルキル、アルキレン、アルケンもしくはアルキン基、アリール基または複素環基に結合されてもよい。

40

【 0 2 0 3 】

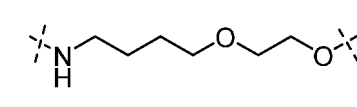
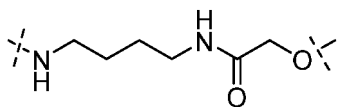
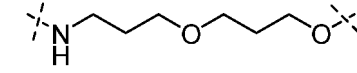
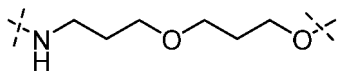
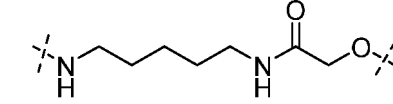
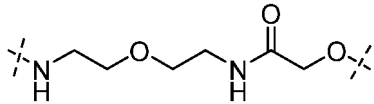
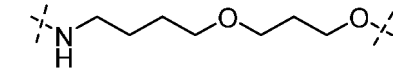
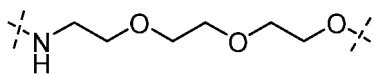
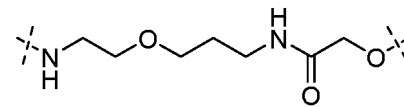
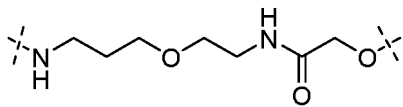
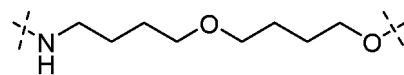
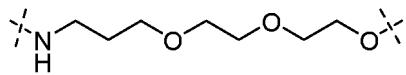
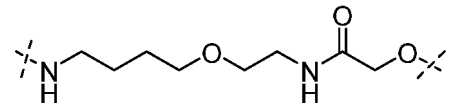
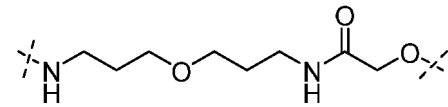
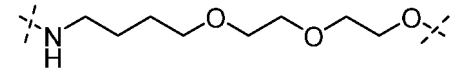
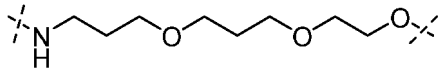
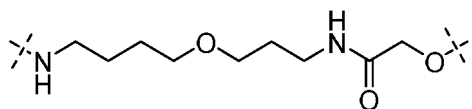
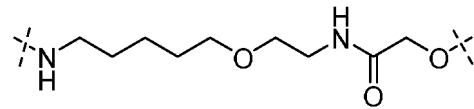
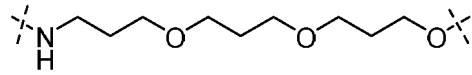
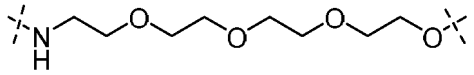
特定の実施形態では、「L」は、4~24個の線形原子を伴う直鎖であってもよく、当該直

50

鎖中の炭素原子は、酸素、窒素、アミド、フッ素化炭素などと置換されることができ、例えば以下が挙げられる：

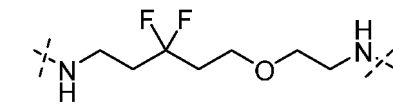
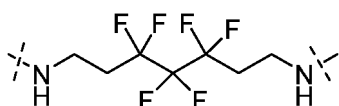
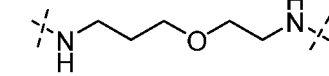
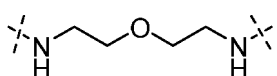
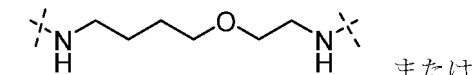
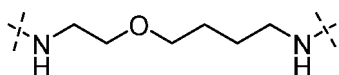
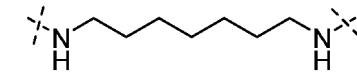
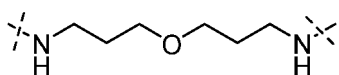
【0204】

【化26-1】



【0205】

【化26-2】



【0206】

特定の実施形態では、「L」は、非直鎖であってもよく、脂肪族または芳香族または複素環式芳香族の環状部分であってもよく、「L」の一部の例としては、限定されないが、

10

20

30

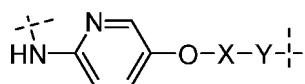
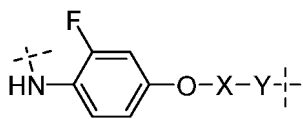
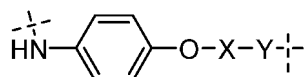
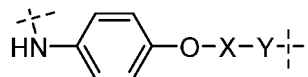
40

50

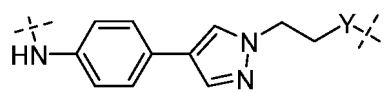
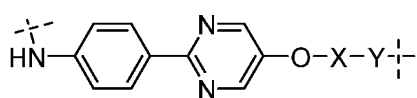
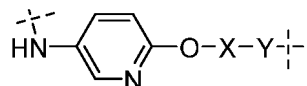
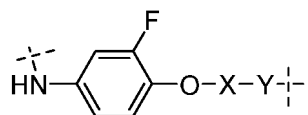
以下が挙げられる：

【0207】

【化27-1】



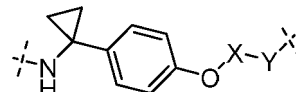
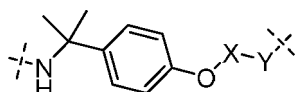
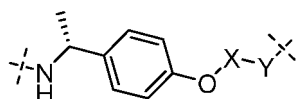
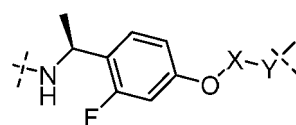
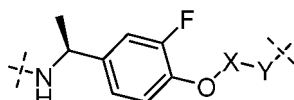
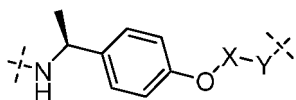
10



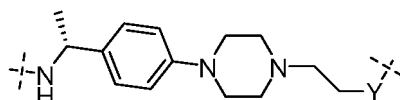
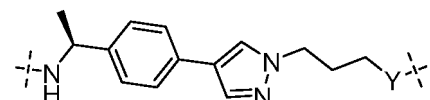
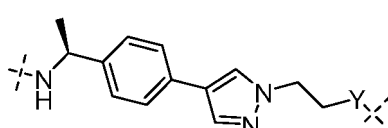
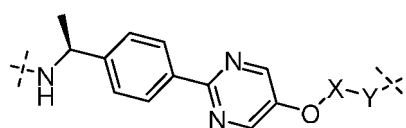
【0208】

【化27-2】

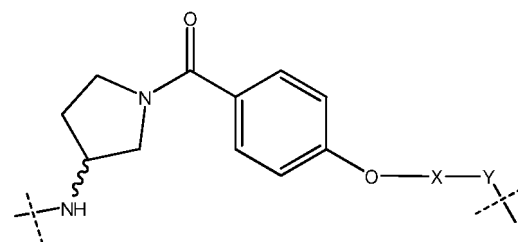
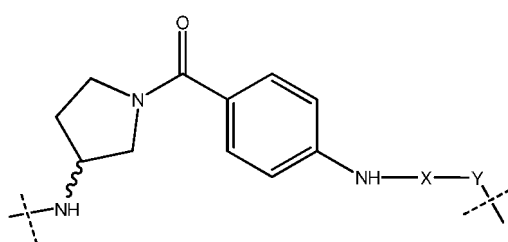
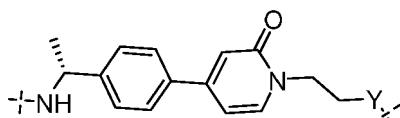
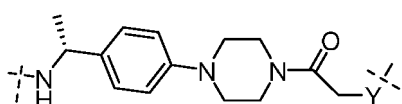
20



30



40



【0209】

式中：

50

上記構造中の「X」は、2～14個の範囲の原子を伴う直鎖であってもよく、上述の鎖は、例えば酸素などのヘテロ原子を含有してもよく；および

上記構造中の「Y」は、O、N、S(O)_n (n=0、1、2)であってもよい。

例示的なPTM

本開示の好ましい態様において、PTM基は、標的タンパク質に結合する基である。PTM基の標的は多種であり、その配列の少なくとも一部が細胞内に存在し、PTM基に結合し得るような、細胞内で発現されるタンパク質から標的が選択される。「タンパク質」という用語は、本開示に従いPTM基に結合することができる十分な長さのオリゴヌクレオチド配列およびポリペプチド配列を含む。本明細書において別段に記載されるように、真核細胞系、またはウイルス、細菌もしくは真菌を含む微生物系の任意のタンパク質が、本開示化合物により調節されるユビキチン化の標的である。標的タンパク質は真核細胞のタンパク質であることが好ましい。特定の態様では、タンパク質結合部分はハロアルカン（好ましくはC₁-C₁₀アルキル基であり、少なくとも1個のハロ基、好ましくは当該アルキル基の遠位末端のハロ基、すなわちリンカーまたはCLM基から遠いハロ基で置換される）であり、患者または対象または診断アッセイにおいて、脱ハロゲン酵素に共有結合し得る。

【0210】

本開示に従うPTM基は、例えば、タンパク質に特異的に結合する(標的タンパク質に結合する)任意の部分を含み、かつ以下の低分子標的タンパク質部分の非限定的な例を含む：Hsp90阻害剤、キナーゼ阻害剤、アンドロゲン受容体阻害剤、HDM2&MDM2阻害剤、ヒトBETプロモドメイン含有タンパク質を標的とする化合物、HDAC阻害剤、ヒトリシンメチル基転移酵素阻害剤、血管形成阻害薬、核ホルモン受容体化合物、免疫抑制化合物、および特にアリール炭化水素受容体(AHR)を標的とする化合物。下記の組成物は、これらの9つのタイプの低分子標的タンパク質結合部分の構成因子のうちのいくつかを例示する。かかる低分子標的タンパク質結合部分には、これらの組成物の薬学的に許容可能な塩、鏡像異性体、溶媒和物、および多形体、ならびに対象のタンパク質を標的としうる他の低分子も含まれる。これらの結合部分は、ユビキチンリガーゼに近接してユビキチン化および分解を行う目的で、標的タンパク質(そこにタンパク質標的部分が結合される)を提示するために、好ましくはリンカーを通してユビキチンリガーゼ結合部分に結合される。

【0211】

タンパク質標的部分またはPTM基に結合することができ、ユビキチンリガーゼによって作用されるか、またはユビキチンリガーゼによって分解される任意のタンパク質が、本開示に従う標的タンパク質である。概して、標的タンパク質としては例えば、構造タンパク質、受容体、酵素、細胞表面タンパク質が挙げられ、ならびに触媒活性、アロマターゼ活性、モーター活性、ヘリカーゼ活性、代謝プロセス(同化作用と異化作用)、抗酸化活性、タンパク質分解、生合成、キナーゼ活性を有するタンパク質、酸化還元活性、トランスフェラーゼ活性、加水分解活性、リアーゼ活性、イソメラーゼ活性、リガーゼ活性、酵素制御活性、シグナル伝達活性、構造分子活性、結合活性(タンパク質、脂質炭水化物)、受容体活性、細胞運動性、膜融合、細胞伝達、生物プロセスの制御、発生、細胞分化、刺激応答、行動性タンパク質、細胞付着タンパク質、細胞死に関与するタンパク質、輸送に関与するタンパク質(タンパク質輸送活性、核輸送、鉄輸送活性、チャンネル輸送活性、キャリア活性、透過活性、分泌活性、電子伝達活性を含む)、食食、シャペロン制御活性、核酸結合活性、転写制御活性、細胞外統合および生合成活性、翻訳制御活性に関与するタンパク質を含む、細胞統合的機能に関与するタンパク質が挙げられる。対象タンパク質としては、薬剤治療の標的としてのヒト、他の動物を含む真核生物と原核生物に由来するタンパク質が挙げられ、動物としては、家畜動物、抗生物質および他の抗微生物剤の標的の決定に対する微生物、ならびに植物、さらには特にウイルスなどが挙げられる。

【0212】

さらに他の実施形態では、PTM基はハロアルキル基であり、当該アルキル基は一般的に約1または2個～約12個の炭素の長さのサイズであり、多くの場合約2～10個の炭素の長さ、多くの場合約3～約8個の炭素の長さ、さらに多くの場合約4～6個の炭素の長さである。

ハロアルキル基は一般的に直線状のアルキル基であり（ただし分枝鎖アルキル基も使用され得る）、少なくとも1個のハロゲン基、好ましくは単一のハロゲン基、多くの場合は単一の塩化物基で末端をキャップされる。本開示で使用される基であるハロアルキルPTは、好ましくは化学構造-(CH₂)_v-ハロにより表され、式中、vは、2～約12の任意の整数であり、多くの場合約3～約8、さらに多くの場合約4～約6である。ハロは任意のハロゲンであってもよいが、ClまたはBrであることが好ましく、Clであることが多い。

【0213】

別の実施形態では、本開示は化合物のライブラリーを提供する。ライブラリーは、複数の化合物を含み、この場合において各化合物は、A-Bの式を有し、式中、Aはユビキチン経路タンパク質結合部分（好ましくは本明細書において別段に開示されるE3ユビキチンリガーゼ部分）であり、Bは分子ライブラリーのタンパク質結合因子であり、この場合においてAは（好ましくはリンカー部分を介して）Bに連結され、そしてこの場合においてユビキチン経路タンパク質結合部分は、ユビキチン経路タンパク質、特に例えばセレブロンなどのE3ユビキチンリガーゼを認識する。特定の実施形態では、ライブラリーは、無作為な標的タンパク質結合因子に結合した特異的セレブロンE3ユビキチンリガーゼ結合部分を含有する（例えば化学化合物ライブラリー）。ゆえに標的タンパク質は前もって決定されず、当該方法を使用して、推定タンパク質結合因子の活性を決定し、ユビキチンリガーゼによる分解に対する標的としてのその薬理学的価値を決定することができる。

10

【0214】

本開示を使用して、多くの病態および／または状態を治療してもよく、当該病態および／または状態は、タンパク質が脱制御状態であり、患者がタンパク質の分解から利益を得ることになる任意の病態および／または状態を含む。

20

【0215】

追加の態様において本明細書は、本明細書に記載の化合物またはその塩型の有効量、および薬学的に許容可能な担体、添加剤または賦形剤、および任意で追加の生物活性剤を含む治療用組成物を提供する。治療用組成物は、患者または対象、例えばヒトなどの動物においてタンパク質の分解を調節し、当該分解されたタンパク質を介して調節される病状もしくは状態の治療または改善に使用することができる。特定の実施形態において本明細書に記載の治療用組成物を使用して、疾患、例えば癌（例えば前立腺癌）およびケネディ病などの治療または改善を目的として対象タンパク質の分解を生じさせ得る。特定の追加的実施形態では、疾患は前立腺癌である。

30

【0216】

別の態様では、本開示は、タンパク質またはポリペプチドを分解することにより、その必要のある対象の病態を治療する方法、または疾患もしくは状態の症状を改善する方法に関するものであり、ここで当該タンパク質またはポリペプチドを介して病態または状態は調節されており、当該方法は、前記患者または対象に、上述の少なくとも一つの化合物の有効量、例えば治療有効量を、任意で薬学的に許容可能な担体、添加剤または賦形剤、および任意で追加の生物活性剤と併用して投与することを含み、ここで当該組成物は、当該対象の疾患もしくは障害もしくはその症状の治療または改善に有効である。本開示方法を使用して、本明細書に記載される少なくとも一つの化合物の有効量を投与することにより、癌を含む多くの症状または状態が治療され得る。病態または状態は、微生物体、または例えばウイルス、細菌、真菌、原虫もしくはその他の微生物などの他の外来性主体により引き起こされる疾患であってもよく、または病態および／もしくは状態が生じるタンパク質の過剰発現により引き起こされる病態であってもよい。

40

【0217】

別の態様において本明細書は、本開示による化合物を使用して生物学的システムにおいて対象タンパク質の分解効果を特定する方法を提供する。

【0218】

「標的タンパク質」という用語は、以下の本明細書において、本開示化合物が結合し、ユビキチンリガーゼにより分解される標的であるタンパク質またはポリペプチドを記述す

50

るために使用される。かかる低分子標的タンパク質結合部分には、これらの組成物の薬学的に許容可能な塩、鏡像異性体、溶媒和物、および多形体、ならびに対象のタンパク質を標的としうる他の低分子も含まれる。これらの結合部分は、リンカー基を介してCLMまたはULM基に結合される。

【0219】

タンパク質標的部分に結合され得る、およびユビキチンリガーゼ結合部分が結合して、リガーゼにより分解され得る標的タンパク質には、任意のタンパク質もしくはペプチド、その断片、そのアナログ、および／またはそのホモログが含まれる。標的タンパク質としては、構造的、制御的、ホルモン性、酵素的、遺伝的、免疫的、収縮的、保存的、輸送、およびシグナル伝達を含む任意の生物機能または活性を有するタンパク質およびペプチドが挙げられる。特定の実施形態では、標的タンパク質としては、構造タンパク質、受容体、酵素、細胞表面タンパク質が挙げられ、ならびに触媒活性、アロマトラーゼ活性、モーター活性、ヘリカーゼ活性、代謝プロセス(同化作用および異化作用)、抗酸化活性、タンパク溶解性、生合成、キナーゼ活性を有するタンパク質、酸化還元活性、トランスフェラーゼ活性、加水分解活性、リアーゼ活性、イソメラーゼ活性、リガーゼ活性、酵素制御活性、シグナル伝達活性、構造分子活性、結合活性(タンパク質、脂質炭水化物)、受容体活性、細胞運動性、膜融合、細胞伝達、生物プロセスの制御、発生、細胞分化、刺激応答、行動性タンパク質、細胞付着タンパク質、細胞死に関与するタンパク質、輸送に関与するタンパク質(タンパク質輸送活性、核輸送、イオン輸送活性、チャンネル輸送活性、キャリア活性、透過活性、分泌活性、電子伝達活性を含む)、食食、シャペロン制御活性、核酸結合活性、転写制御活性、細胞外統合および生合成活性、翻訳制御活性に関与するタンパク質を含む、細胞の統合的機能に関与するタンパク質が挙げられる。対象タンパク質としては、特に薬剤治療の標的としてのヒト、微生物、ウイルス、真菌および寄生虫を含む、微生物、ウイルス、真菌および寄生虫を含む真核生物および原核生物、他の動物に由来するタンパク質が挙げられ、動物としては、家畜動物、抗生物質および他の抗微生物剤の標的の決定に対する微生物、ならびに植物、さらには特にウイルスなどが挙げられる。

【0220】

より具体的には、ヒト治療に対する薬剤標的の多くがタンパク質標的であり、そのタンパク質標的に対して、タンパク質標的部分が結合し、本開示に従う化合物内へと組み込まれ得る。これらタンパク質としては、多くの多遺伝子病において機能回復に使用され得るタンパク質が挙げられ、例えば、B7.1およびB7、TNFR1m、TNFR2、NADPHオキシダーゼ、アポトーシス経路のBcl2Baxおよび他のパートナー因子、C5a受容体、HMG-CoA還元酵素、PDE Vホスホジエステラーゼ型、PDE IVホスホジエステラーゼ4型、PDE I、PDEII、PDEIII、スクアランシクラーゼ阻害物質、CXCR1、CXCR2、一酸化窒素(NO)シンターゼ、シクロ-オキシゲナーゼ1、シクロ-オキシゲナーゼ2、5HT受容体、ドーパミン受容体、Gタンパク質、すなわちGq、ヒスタミン受容体、5-リボキシゲナーゼ、トリプターゼセリンプロテアーゼ、チミジル酸シンターゼ、プリンスクレオシドホスホリラーゼ、GAPDHトリパノソーマル、グリコーゲンホスホリラーゼ、炭酸脱水酵素、ケモカイン受容体、JAW STAT、RXRおよび類似物、HIV 1プロテアーゼ、HIV 1インテグラーゼ、インフルエンザノイラミニダーゼ、B型肝炎ウイルス逆転写酵素、ナトリウムチャンネル、多剤耐性(MDR)、タンパク質P-糖たんぱく質(およびMRP)、チロシンキナーゼ、CD23、CD124、チロシンキナーゼp56 lck、CD4、CD5、IL-2受容体、IL-1受容体、TNF- α R、ICAM1、Cat+チャンネル、VCAM、VLA-4 インテグリン、セレクチン、CD40/CD40L、ニューロキニンおよび受容体、イノシナーリン酸デヒドロゲナーゼ、p38 MAPキナーゼ、Ras/Raf/MEK/ERK経路、インターロイキン-1変換酵素、カスパーゼ、HCV、NS3プロテアーゼ、HCV NS3 RNAヘリカーゼ、グリシナミドリボヌクレオチドホルミルトランスフェラーゼ、ライノウイルス3Cプロテアーゼ、単純ヘルペスウイルス-1 (HSV-I)、プロテアーゼ、サイトメガロウイルス(CMV)プロテアーゼ、ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ、サイクリン依存性キナーゼ、血管内皮増殖因子、オキシトシン受容体、ミクロソーム輸送タンパク質阻害物質、胆汁酸輸送阻害物質、5 α 還元酵素阻害物質、アンギオテンシン11、グリシン受容体、ノルアドレナリン再取り込み受容体

10

20

30

40

50

、エンドセリン受容体、ニューロペプチドYおよび受容体、エストロゲン受容体、アンドロゲン受容体（AR）、アデノシン受容体、アデノシンキナーゼおよびAMPデアミナーゼ、プリン作動性受容体(P2Y1、P2Y2、P2Y4、P2Y6、P2X1-7)、ファルネシルトランスフェラーゼ、ゲラニルゲラニルトランスフェラーゼ、TrkA NGFの受容体、ベーターアミロイド、チロシンキナーゼ Flk-1IKDR、ビトロネクチン受容体、インテグリン受容体、Her-21 neu、テロメラーゼ阻害、細胞質型ホスホリパーゼA2、およびEGF受容体チロシンキナーゼが挙げられる。追加のタンパク質標的としては、例えば、エクジソン20-モノオキシゲナーゼ、GABA作動性塩素チャネルのイオンチャネル、アセチルコリンエステラーゼ、電位感受性ナトリウムチャネルタンパク質、カルシウム放出チャネル、および塩素チャネルが挙げられる。なおさらなる標的タンパク質としては、アセチルCoAカルボキシラーゼ、アデニロコハク酸シンテターゼ、プロトポルフィリノーゲンオキシダーゼ、およびエノールピルビルシキミ酸-リン酸シンターゼが挙げられる。

10

【0221】

ハロアルカンデヒドロゲナーゼ酵素は、本開示に従う特定の化合物の別の標的である。クロロアルカンペプチド結合部分（C₁-C₁₂、多くの場合、およそC₂-C₁₀アルキルハロ基）を含有する、本開示に従う化合物を使用して、ハロアルカンデヒドロゲナーゼ酵素を阻害および／または分解してもよく、当該酵素は、融合タンパク質中で使用され、または2011年12月6日に出願され、2012年6月14日にWO 2012/078559として公開されたPCT/US2012/063401に記載される関連診断用タンパク質において使用される。当該出願の内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

20

【0222】

これらの様々なタンパク質標的は、当該タンパク質に結合する化合物部分を特定するスクリーニングにおいて使用されてもよく、そして本開示化合物内に当該部分を組み込むことによって、治療の最終結果に対して当該タンパク質の活性レベルを変えることができる。

【0223】

「タンパク質標的部分」または「PTM」という用語は、標的タンパク質または対象の他のタンパク質もしくはポリペプチドに結合し、ユビキチンリガーゼによる当該タンパク質またはポリペプチドの分解が生じるように、当該タンパク質またはポリペプチドをユビキチンリガーゼに近接して配置／提示する低分子を記載するために使用される。低分子標的タンパク質結合部分の非限定的な例としては、Hs p90阻害物質、キナーゼ阻害物質、MDM2阻害物質、ヒトBETプロモドメイン含有タンパク質を標的とする化合物、HDAC阻害物質、ヒトリシンメチルトランスフェラーゼ阻害物質、血管新生阻害物質、免疫抑制性化合物、および特にアリール炭化水素受容体（AHR）を標的とする化合物が挙げられる。下記の組成物は、これらの9つのタイプの低分子標的タンパク質の構成因子のうちのいくつかを例示する。

30

【0224】

本開示に従うタンパク質標的部分の例としては、Hs p90阻害物質、キナーゼ阻害物質、MDM2阻害物質、ヒトBETプロモドメイン含有タンパク質を標的とする化合物、HDAC阻害物質、ヒトリシンメチルトランスフェラーゼ阻害物質、血管新生阻害物質、免疫抑制性化合物、およびアリール炭化水素受容体（AHR）を標的とする化合物が挙げられる。

40

【0225】

下記の組成物は、これらのタイプの低分子標的タンパク質結合部分の構成因子のうちのいくつかを例示する。かかる低分子標的タンパク質結合部分には、これらの組成物の薬学的に許容可能な塩、鏡像異性体、溶媒和物、および多形体、ならびに対象のタンパク質を標的としうる他の低分子も含まれる。以下で本明細書に引用される参考文献は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

I. ヒートショックタンパク質90 (HSP90) 阻害剤：

本明細書に置いて使用される場合、HSP90阻害剤としては、限定されないが、以下が挙

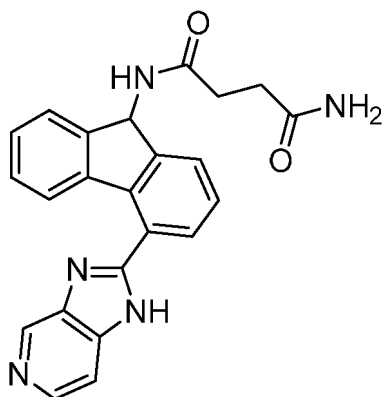
50

げられる：

1. Vallee, et al., "Tricyclic Series of Heat Shock Protein 90 (HSP90) Inhibitors Part I: Discovery of Tricyclic Imidazo[4,5-C]Pyridines as Potent Inhibitors of the HSP90 Molecular Chaperone (2011) J.Med.Chem. 54: 7206において特定されるHSP90阻害剤。YKB (N-[4-(3H-イミダゾ[4,5-C]ピリジン-2-イル)-9H-フルオレン-9-イル]-シナミド) を含む：

【0226】

【化28】



10

【0227】

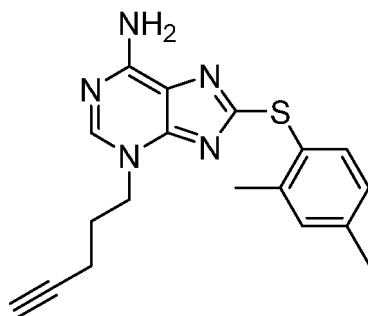
20

誘導体化され、リンカー基Lまたは-(L-CLM)基は、例えば末端アミド基を介して結合される；

2. HSP90阻害剤p54（改変型）(8-[(2,4-ジメチルフェニル)スルファニル]-3]ペンタ-4-イン-1-イル-3H-プリン-6-アミン)：

【0228】

【化29】



30

【0229】

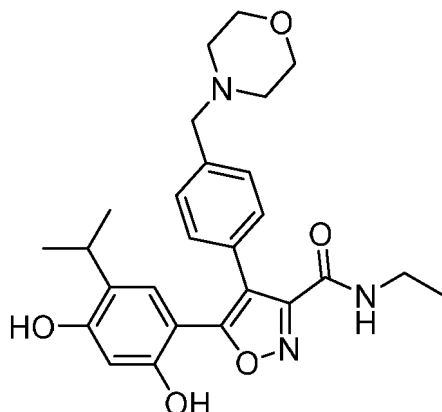
誘導体化され、リンカー基Lまたは-(L-CLM)基は、例えば末端アセチレン基を介して結合される；

3. Brough, et al., "4,5-Diarylisoaxazole HSP90 Chaperone Inhibitors: Potential Therapeutic Agents for the Treatment of Cancer", J.MED.CHEM. vol: 51、ページ: 196 (2008)に特定されるHSP90阻害剤（改変型）、以下の構造を有する化合物2GJ (5-[2,4-ジヒドロキシ-5-(1-メチルエチル)フェニル]-n-エチル-4-[4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]イソキサゾール-3-カルボキサミド)を含む：

【0230】

40

【化 3 0】



10

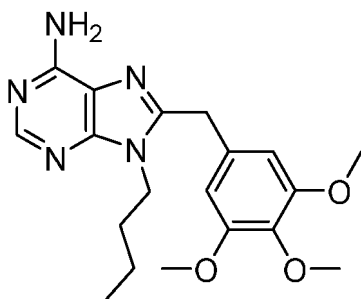
【0 2 3 1】

誘導体化され、リンカー基 L または -(L-CLM) 基は、例えばアミド基を介して(アミンで、またはアミン上のアルキル基で)結合される；

4. Wright, et al., Structure-Activity Relationships in Purine-Based Inhibitor Binding to HSP90 Isoforms, Chem Biol. 2004 Jun;11(6):775-85に特定されるHSP90阻害剤(改変型)、以下の構造を有するHSP90阻害剤PU3を含む：

【0 2 3 2】

【化 3 1】



20

【0 2 3 3】

誘導体化され、リンカー基 L または -(L-CLM) は、例えばブチル基を介して結合される；および

30

5. HSP90阻害剤のゲルダナマイシン((4E,6Z,8S,9S,10E,12S,13R,14S,16R)-13-ヒドロキシ-8,14,19-トリメトキシ-4,10,12,16-テトラメチル-3,20,22-トリオキソ-2-アザビシクロ[16.3.1](誘導体化)またはその誘導体(例えば、17-アルキルアミノ-17-デスメトキシゲルダナマイシン(17-AAG)または17-(2-ジメチルアミノエチル)アミノ-17-デスメトキシゲルダナマイシン(17-DMAG)) (誘導体化され、リンカー基 L または -(L-CLM) 基は、例えばアミド基を介して結合される)。

II. キナーゼおよびホスファターゼ阻害剤：

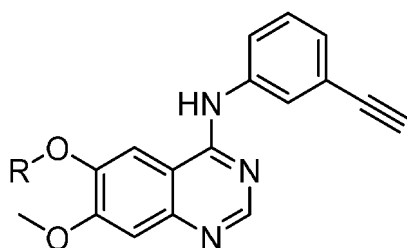
本明細書に置いて使用される場合、キナーゼ阻害剤としては、限定されないが、以下が挙げられる：

40

1. エルロチニブ誘導体チロシンキナーゼ阻害剤：

【0 2 3 4】

【化 3 2】



50

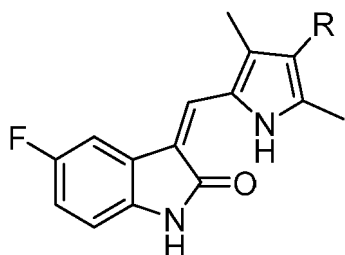
【0235】

式中、Rは、例えばエーテル基を介して結合されるリンカー基Lまたは-(L-CLM)基である；

2. キナーゼ阻害剤スニチニブ（誘導体化）：

【0236】

【化33】



10

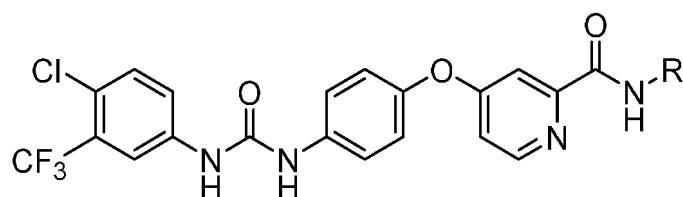
【0237】

誘導体化され、式中、Rは、例えばピロール部分に結合されるリンカー基Lまたは-(L-CLM)基である；

3. キナーゼ阻害剤ソラフェニブ（誘導体化）：

【0238】

【化34】



20

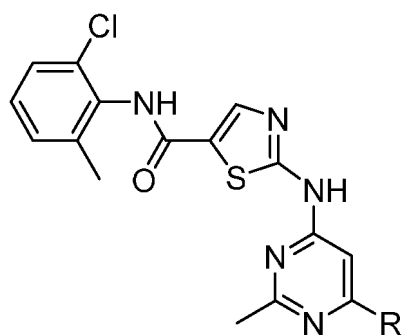
【0239】

誘導体化され、式中、Rは、例えばアミド部分に結合されるリンカー基Lまたは-(L-CLM)基である；

4. キナーゼ阻害剤デサチニブ（誘導体化）：

【0240】

【化35】



40

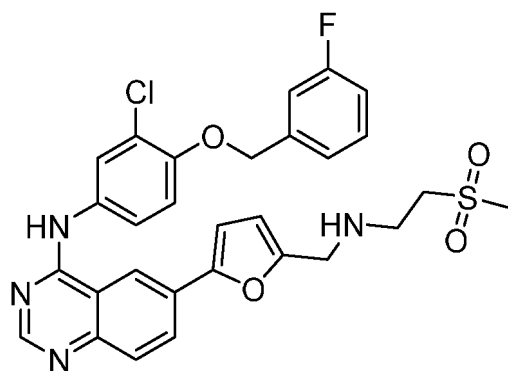
【0241】

誘導体化され、式中、Rは、例えばピリミジンに結合されるリンカー基Lまたは-(L-CLM)である；

5. キナーゼ阻害剤ラパチニブ（誘導体化）：

【0242】

【化 3 6】



10

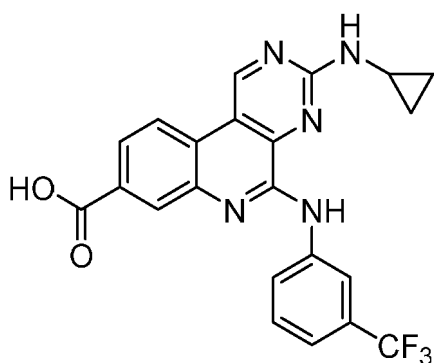
【0 2 4 3】

誘導体化され、リンカー基 L または -(L-CLM) 基は、例えばスルホニルメチル基の末端メチルを介して結合される；

6. キナーゼ阻害剤 U9-CX-5279（誘導体化）：

【0 2 4 4】

【化 3 7】



20

【0 2 4 5】

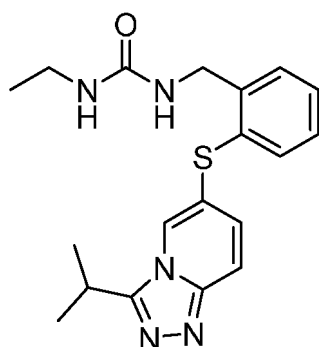
誘導体化され、式中、リンカー基 L または -(L-CLM) 基は、例えばアミン（アニリン）、カルボン酸またはアミンアルファを介してシクロプロピル基またはシクロプロピル基に結合され、またはシクロプロピル基に結合される；

30

7. Millan, et al., Design and Synthesis of Inhaled P38 Inhibitors for the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, J.MED.CHEM. vol:54, pag:7797 (2011)において特定されるキナーゼ阻害剤。キナーゼ阻害剤 Y1W および以下の構造を有する Y1X（誘導体化）を含む：

【0 2 4 6】

【化 3 8】



40

【0 2 4 7】

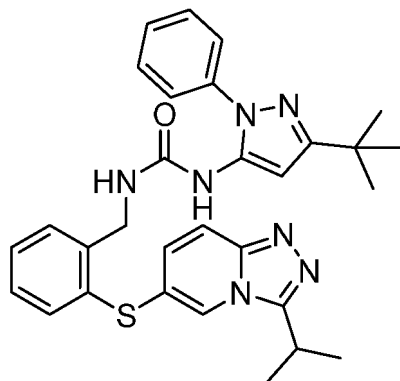
YIX(1-エチル-3-(2-{{3-(1-メチルエチル)[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル}スルファニル}ベンジル)ウレア、誘導体化され、リンカー基 L または -(L-CLM) 基は例えばⁱ

50

プロピル基を介して結合される；

【0248】

【化39】



10

【0249】

YIW

1-(3-tert-ブチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2-{[3-(1-メチルエチル)[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル]スルファニル}ベンジル)ウレア

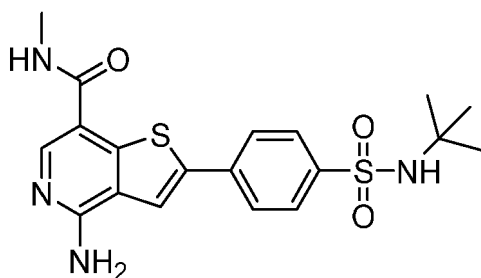
誘導体化され、リンカー基Lまたは-(L-CLM)基は、例えば好ましくはi-プロピル基またはt-ブチル基のいずれかを介して結合される；

20

8. Schenkel, et al., Discovery of Potent and Highly Selective Thienopyridine Janus Kinase 2 Inhibitors J. Med. Chem., 2011, 54 (24), pp 8440-8450において特定されるキナーゼ阻害剤。以下の構造を有する化合物6TPおよび0TP（誘導体化）を含む。

【0250】

【化40】



30

【0251】

6TP

4-アミノ-2-[4-(tert-ブチルスルファモイル)フェニル]-N-メチルチエノ[3,2-c]ピリジン-7-カルボキサミド

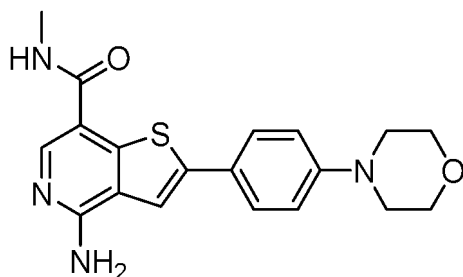
チエノピリジン19

誘導体化され、リンカー基Lまたは-(L-CLM)基は、例えばアミド部分に結合した末端メチル基を介して結合される；

40

【0252】

【化41】



50

【 0 2 5 3 】

0TP

4-アミノ-N-メチル-2-[4-(モルホリン-4-イル)フェニル]チエノ[3,2-c]ピリジン-7-カルボキサミド

チエノピリジン8

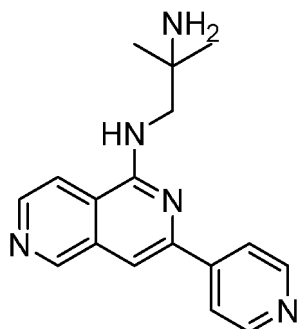
誘導体化され、リンカー基 L または -(L-CLM) 基は、例えばアミド部分に結合した末端メチル基を介して結合される；

9. Van Eis, et al., "2,6-Naphthyridines as potent and selective inhibitors of the novel protein kinase C isozymes", *Biorg. Med. Chem. Lett.* 2011 Dec 15;21(24):7367-72において特定されるキナーゼ阻害剤。以下の構造を有するキナーゼ阻害剤07Uを含む；

10

【 0 2 5 4 】

【化 4 2 】



20

【 0 2 5 5 】

07U

2-メチル-N~1~-[3-(ピリジン-4-イル)-2,6-ナフチリジン-1-イル]プロパン-1,2-ジアミン

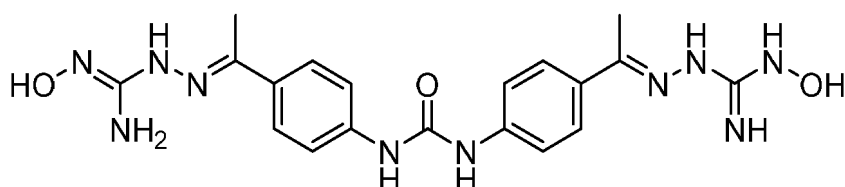
誘導体化され、リンカー基 L または -(L-CLM) 基は、例えば二級アミンまたは末端アミノ基を介して結合される；

10. Lountos, et al., "Structural Characterization of Inhibitor Complexes with Checkpoint Kinase 2 (Chk2), a Drug Target for Cancer Therapy", *J.STRUCT.BIOL.* vol.1:176, pag:292 (2011)において特定されるキナーゼ阻害剤。以下の構造を有するキナーゼ阻害剤YCFを含む；

30

【 0 2 5 6 】

【化 4 3 】



40

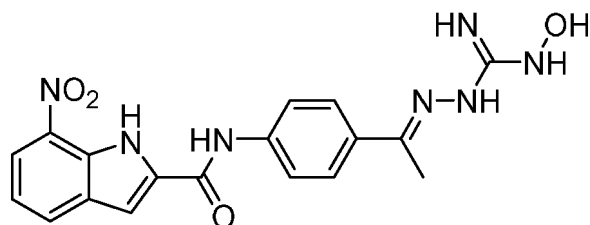
【 0 2 5 7 】

誘導体化され、リンカー基 L または -(L-CLM) 基は、例えば末端ヒドロキシル基のいずれかを介して結合される；

11. Lountos, et al., "Structural Characterization of Inhibitor Complexes with Checkpoint Kinase 2 (Chk2), a Drug Target for Cancer Therapy", *J.STRUCT.BIOL.* vol.1:176, pag:292 (2011)において特定されるキナーゼ阻害剤。以下の構造を有するキナーゼ阻害剤XK9およびNXP（誘導体化）を含む；

【 0 2 5 8 】

【化 4 4】



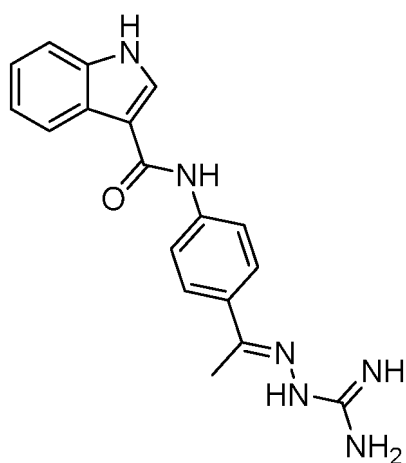
【 0 2 5 9】

XK9

N-{4-[(1E)-N-(N-ヒドロキシカルバミミドイル)エタンヒドラゾノイル]フェニル}-7-ニトロ-1H-インドール-2-カルボキサミド；

【 0 2 6 0】

【化 4 5】



【 0 2 6 1】

NXP

N-{4-[(1E)-N-カルバミミドイルエタンヒドラゾノイル]フェニル}-1H-インドール-3-カルボキサミド

30

誘導体化され、リンカー基 L または-(L-CLM)基は、例えば末端ヒドロキシル基(XK9)またはヒドラゾン基(NXP)のいずれかを介して結合される；

12. キナーゼ阻害剤アフチニブ(誘導体化)(N-[4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-[(3S)-テトラヒドロ-3-フラニル]オキシ]-6-キナゾリニル]-4(ジメチルアミノ)-2-ブテンアミド)(誘導体化され、リンカー基 L または-(L-CLM)基は、例えば脂肪族アミン基を介して結合される)；

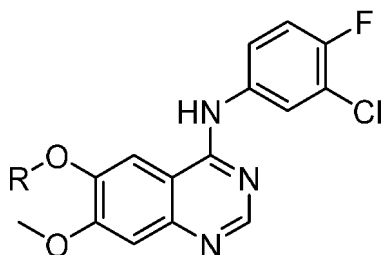
13. キナーゼ阻害剤フォスタマチニブ(誘導体化)([6-({5-フルオロ-2-[(3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ]ピリミジン-4-イル}アミノ)-2,2-ジメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-4H-ピリド[3,2-b]-1,4-オキサジン-4-イル]メチル リン酸二ナトリウム六水和物)(誘導体化され、リンカー基 L または-(L-CLM)基は例えばメトキシ基を介して結合される)；

14. キナーゼ阻害剤ゲフィチニブ(誘導体化)(N-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-7-メトキシ-6-(3-モルホリン-4-イルプロポキシ)キナゾリン-4-アミン)；

40

【 0 2 6 2】

【化 4 6】



【0263】

誘導体化され、リンカー基 L または -(L-CLM) 基は、例えばメトキシ基またはエーテル基を介して結合される；

10

15. キナーゼ阻害剤レンバチニブ（誘導体化）（4-[3-クロロ-4-(シクロプロピルカルバモイルアミノ)フェノキシ]-7-メトキシ-キノリン-6-カルボキサミド）（誘導体化され、リンカー基 L または -(L-CLM) 基は例えばシクロプロピル基を介して結合される）；

16. キナーゼ阻害剤バンデタニブ（誘導体化）（N-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-6-メトキシ-7-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ]キナゾリン-4-アミン）（誘導体化され、リンカー基 L または -(L-CLM) 基は、例えばメトキシ基またはヒドロキシル基を介して結合される）；

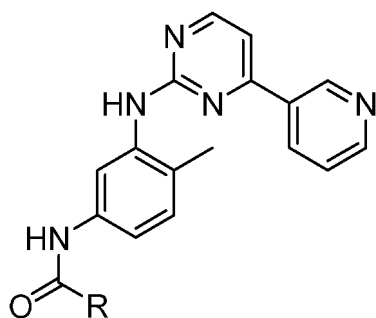
17. キナーゼ阻害剤ベムラフェニブ（誘導体化）（プロパン-1-スルホン酸 {3-[5-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロ-フェニル}-アミド）、誘導体化され、リンカー基 L または -(L-CLM) 基は、例えばスルホニルプロピル基を介して結合される；

20

18. キナーゼ阻害剤グリベック（誘導体化）；

【0264】

【化 4 7】



30

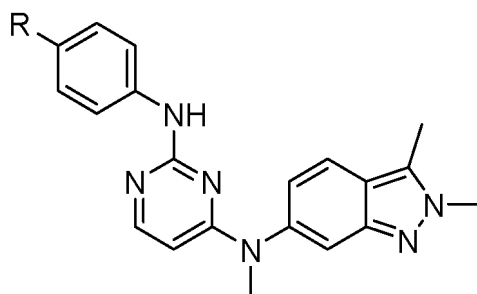
【0265】

誘導体化され、式中、リンカー基 L または -(L-CLM) 基としての R は、例えばアミド基を介して、またはアニリンアミン基を介して結合される；

19. キナーゼ阻害剤パゾパニブ（誘導体化）（VEGF R3 阻害剤）；

【0266】

【化 4 8】



40

【0267】

誘導体化され、式中、R は、例えばフェニル部分に結合される、またはアニリンアミン基

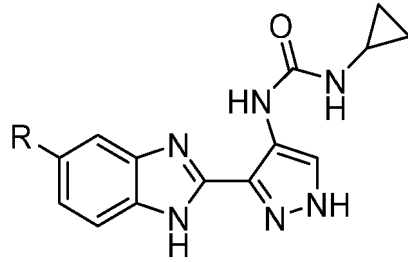
50

を介して結合されるリンカー基 L または -(L-CLM) 基である；

20. キナーゼ阻害剤 A T-9283 (誘導体化) オーロラ (Aurora) キナーゼ阻害剤

【0268】

【化49】



10

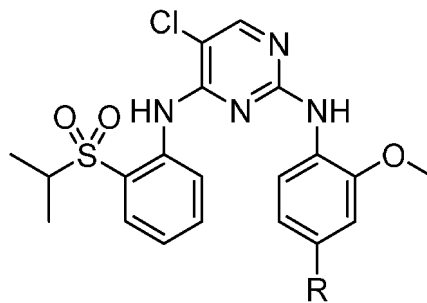
【0269】

式中、Rは、例えばフェニル部分に結合されるリンカー基 L または -(L-CLM) 基である)；

21. キナーゼ阻害剤 T A E 684 (誘導体化) ALK阻害剤

【0270】

【化50】



20

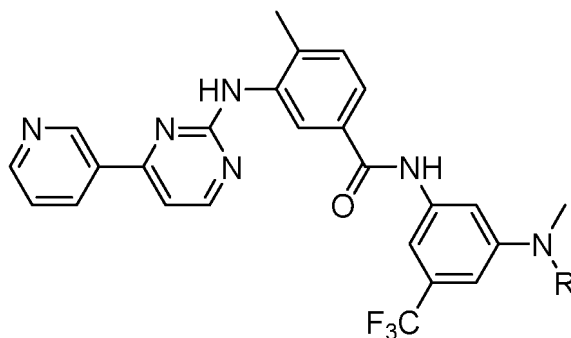
【0271】

式中、Rは、例えばフェニル部分に結合されるリンカー基 L または -(L-CLM) 基である)；

22. キナーゼ阻害剤 ニロタニブ (誘導体化) Ab1阻害剤；

【0272】

【化51】



30

【0273】

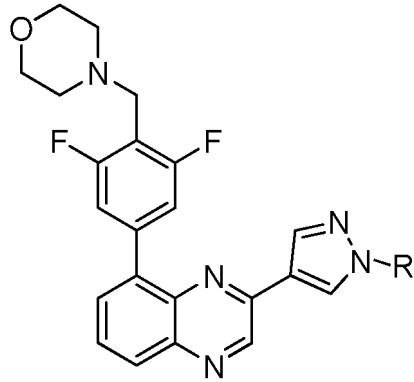
誘導体化され、式中、Rは、例えばフェニル部分またはアニリンアミン基に結合されるリンカー基 L または -(L-CLM) 基である；

23. キナーゼ阻害剤 NVP-BSK805 (誘導体化) JAK2阻害剤

【0274】

40

【化 5 2】



10

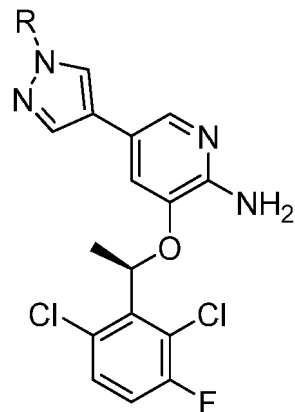
【0 2 7 5】

誘導体化され、式中、Rは、例えばフェニル部分またはジアゾール基に結合されるリンカー基 L または -(L-CLM) 基である；

24. キナーゼ阻害剤クリゾチニブ誘導体化Alk阻害剤

【0 2 7 6】

【化 5 3】



20

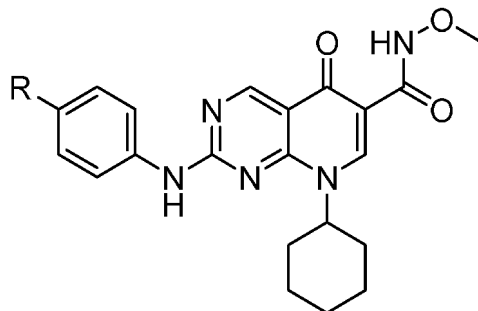
【0 2 7 7】

誘導体化され、式中、Rは、例えばフェニル部分またはジアゾール基に結合されるリンカー基 L または -(L-CLM) 基である；

25. キナーゼ阻害剤JNJ FMS（誘導体化）阻害剤

【0 2 7 8】

【化 5 4】



40

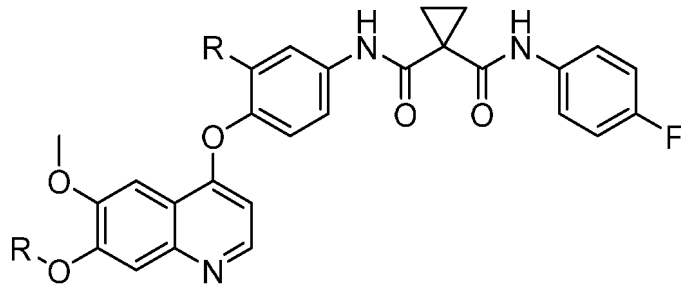
【0 2 7 9】

誘導体化され、式中、Rは、例えばフェニル部分に結合されるリンカー基 L または -(L-CLM) 基である；

26. キナーゼ阻害剤フォレチニブ（誘導体化）Met阻害剤

【0 2 8 0】

【化 5 5】



10

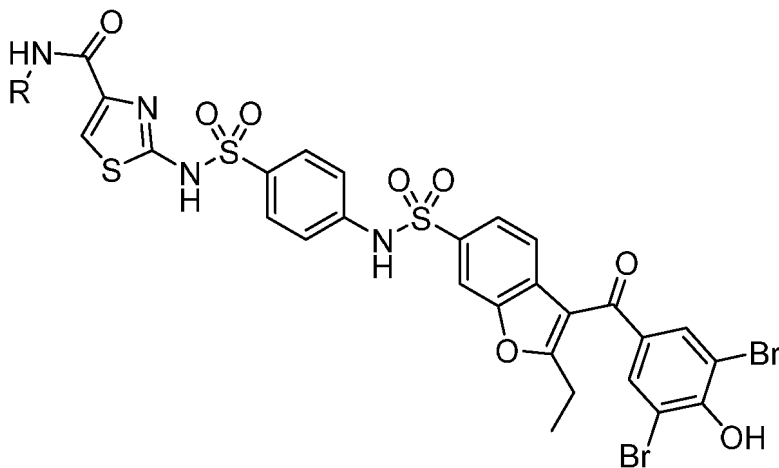
【0 2 8 1】

誘導体化され、式中、Rは、例えばフェニル部分、またはキノリン部分上のヒドロキシル基もしくはエーテル基に結合されるリンカー基 L または -(L-CLM) 基である；

27. アロステリックタンパク質チロシンホスファターゼ阻害剤 P T P 1 B （誘導体化）：

【0 2 8 2】

【化 5 6】



20

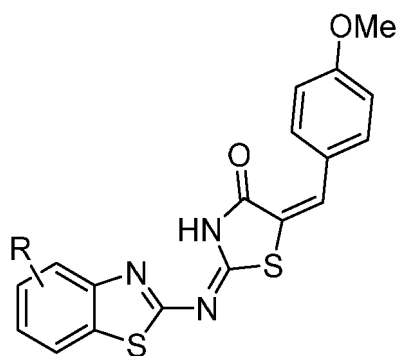
【0 2 8 3】

誘導体化され、式中、リンカー基 L または -(L-CLM) 基は、例えば指定される場合 R で結合される；

28. チロシンホスファターゼの SHP-2 ドメインの阻害剤（誘導体化）：

【0 2 8 4】

【化 5 7】



40

【0 2 8 5】

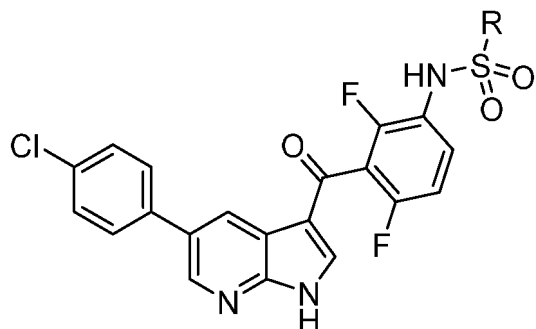
誘導体化され、式中、リンカー基 L または -(L-CLM) 基は、例えば R で結合される；

29. BRAF の阻害剤（誘導体化）(BRAF^{V600E})/MEK：

【0 2 8 6】

50

【化 5 8】



10

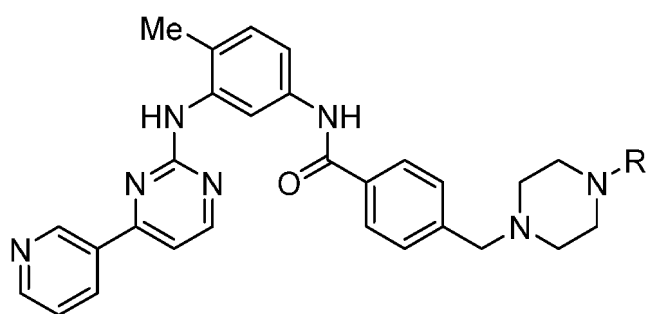
【 0 2 8 7】

誘導体化され、式中、リンカー基 L または -(L-CLM) 基は、例えば R で結合される；

30. チロシンキナーゼ ABL の阻害剤（誘導体化）

【 0 2 8 8】

【化 5 9】



20

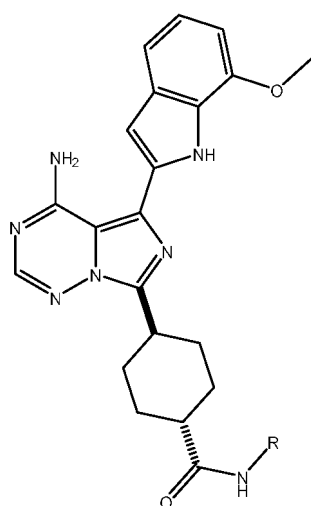
【 0 2 8 9】

誘導体化され、式中、リンカー基 L または -(L-CLM) 基は、例えば R で結合される；

31. キナーゼ阻害剤 OSI-027（誘導体化） mTORC1/2 阻害剤

【 0 2 9 0】

【化 6 0】



30

40

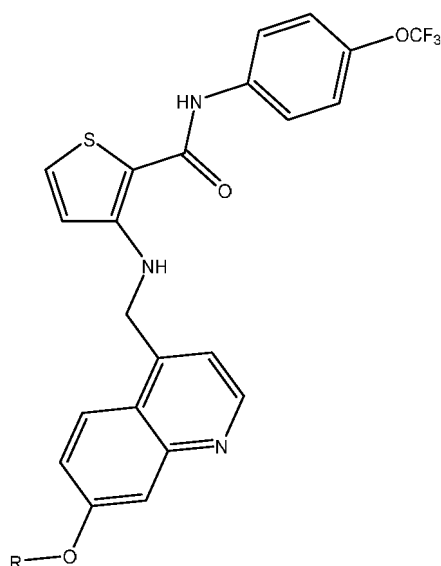
【 0 2 9 1】

誘導体化され、式中、リンカー基 L または -(L-CLM) 基は、例えば R で結合される；

32. キナーゼ阻害剤 OSI-930（誘導体化） c-Kit/KDR 阻害剤

【 0 2 9 2】

【化 6 1】



10

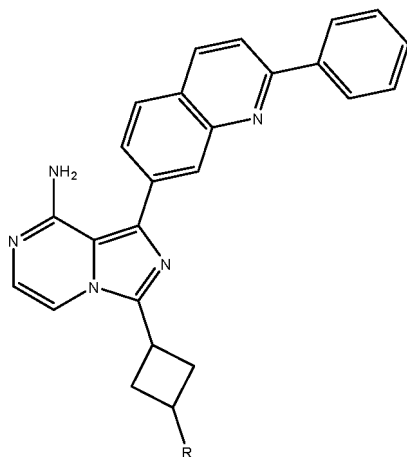
【0 2 9 3】

誘導体化され、式中、リンカー基 L または -(L-CLM) 基は、例えば R で結合される；および
33. キナーゼ阻害剤 OSI-906 (誘導体化) IGF1R/IR 阻害剤

【0 2 9 4】

20

【化 6 2】



30

【0 2 9 5】

誘導体化され、式中、リンカー基 L または -(L-CLM) 基は、例えば R で結合される。

第 I～XVII 節に記載された実施形態のいずれかにおいて、「R」は、リンカー基 L、またはピペラジン部分上の -(L-CLM) 基の結合部位を指定する。

III. HDM2/MDM2 阻害剤：

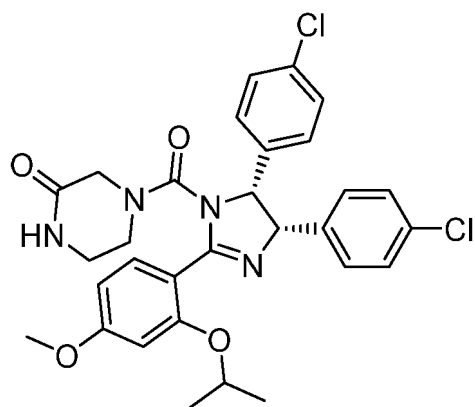
本明細書に置いて使用される場合、HDM2/MDM2 阻害剤としては、限定されないが、以下が挙げられる：

40

1. Vassilev, et al., In vivo activation of the p53 pathway by small-molecule antagonists of MDM2, SCIENCE vol:303, pag:844-848 (2004)、および Schneekloth, et al., Targeted intracellular protein degradation induced by a small molecule: En route to chemical proteomics, Bioorg. Med. Chem. Lett. 18 (2008) 5904-5908 において特定される HDM2/MDM2 阻害剤。以下に記載される化合物のナトリン-3、ナトリン-2、およびナトリン-1 (誘導体化)、ならびにそれらのすべての誘導体およびアナログを含む (または追加的に含む)：

【0 2 9 6】

【化 6 3】



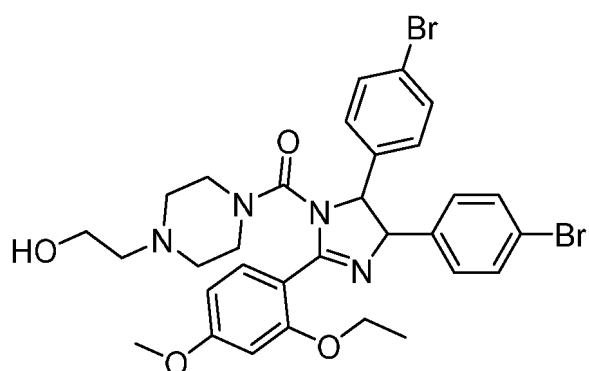
10

【0 2 9 7】

（誘導体化され、式中、リンカー基 L または - (L-CLM) 基は、例えばメトキシ基で、またはヒドロキシル基として結合される）；

【0 2 9 8】

【化 6 4】



20

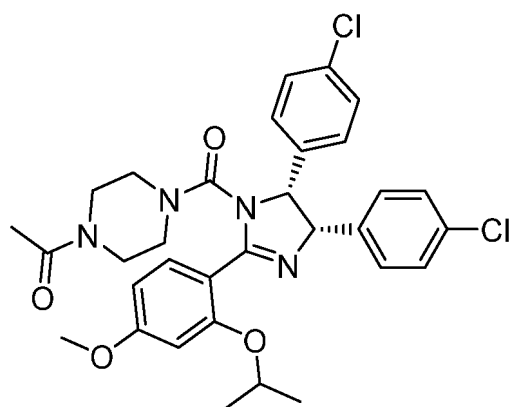
【0 2 9 9】

（誘導体化され、式中、リンカー基 L または - (L-CLM) 基は、例えばメトキシ基またはヒドロキシル基で結合される）；

30

【0 3 0 0】

【化 6 5】



40

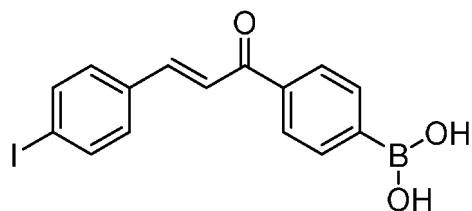
【0 3 0 1】

（誘導体化され、式中、リンカー基 L または - (L-CLM) 基は、例えばメトキシ基を介して、またはヒドロキシル基として結合される）；および

2. トランス-4-ヨード-4'-ボラニル-カルコン

【0 3 0 2】

【化 6 6】



【 0 3 0 3】

（誘導体化され、式中、リンカー基 L またはリンカー基 L または - (L-CLM) 基は、例えばヒドロキシ基を介して結合される）。

10

IV. ヒト BET ブロモドメイン含有タンパク質を標的とする化合物：

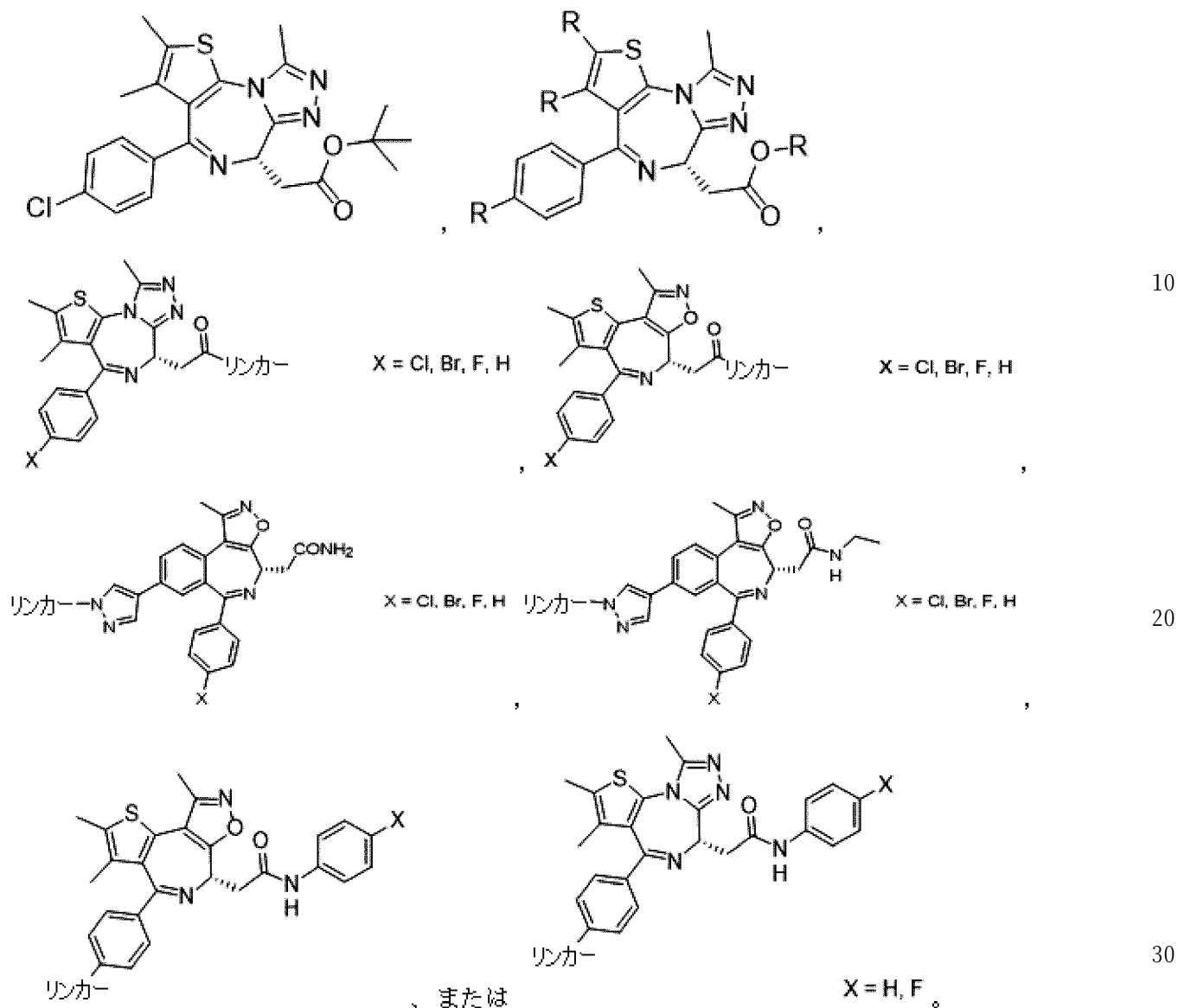
特定の実施形態では、「PTM」は、ブロモー、および特異的末端 (BET) タンパク質である BRD2、BRD3、および BRD4 に結合するリガンドであってもよい。ヒト BET ブロモドメイン含有タンパク質を標的とする化合物としては限定されないが、以下に記載されるように標的に関連する化合物が挙げられ、式中、「R」または「リンカー」は、リンカー基 L または - (L-CLM) 基結合の部位を指定する。例えば：

1. JQ1, Filippakopoulos et al. Selective inhibition of BET bromodomains. Nature (2010):

【 0 3 0 4】

20

【化 6 7】

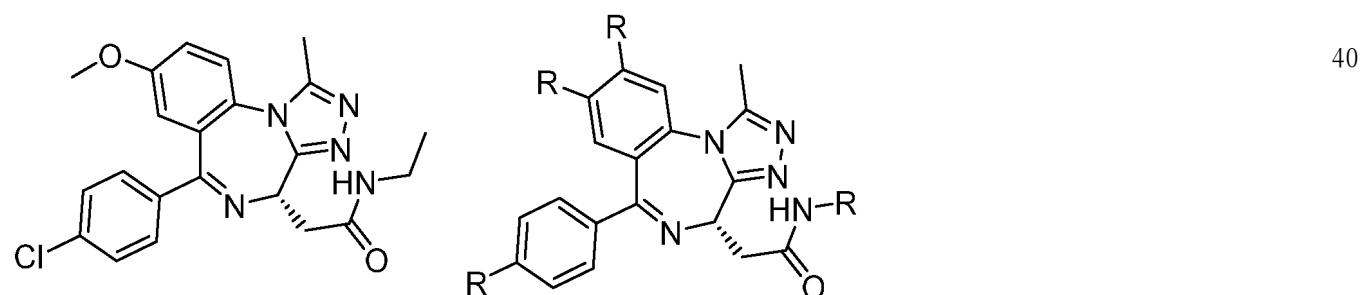


【 0 3 0 5】

2. I-BET、Nicodeme et al. Supression of Inflammation by a Synthetic Histone Mic. Nature(2010)。Chung et al. Discovery and Characterization of Small Molecule Inhibitors of the BET Family Bromodomains. J. Med Chem. (2011):

【 0 3 0 6】

【化 6 8】

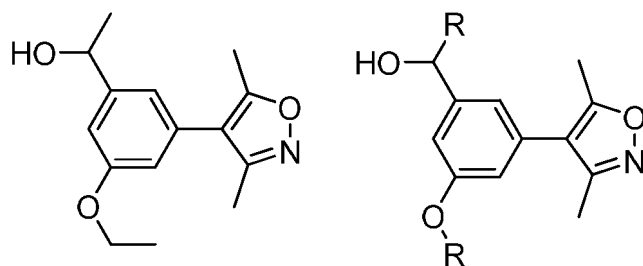


【 0 3 0 7】

3. Hewings et al. 3,5-Dimethylisoxazoles Act as Acetyl-lysine Bromodomain Ligands. J. Med. Chem. (2011) 54 6761-6770に記載される化合物。

【 0 3 0 8】

【化 6 9】



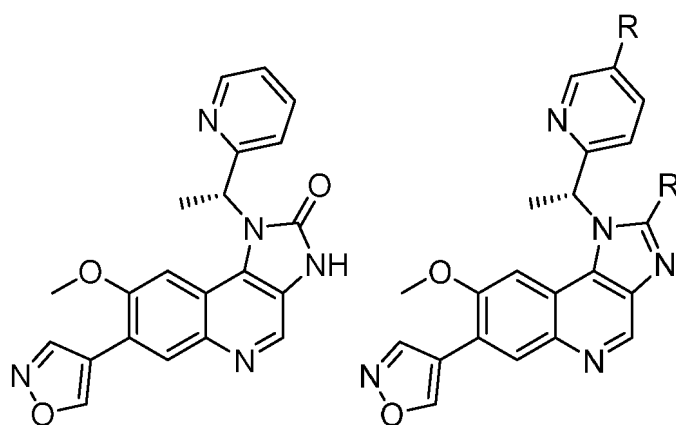
【 0 3 0 9 】

10

4. I-BET151, Dawson et al. Inhibition of BET Recruitment to Chromatin as an Effective Treatment for MLL-fusion Leukemia. Nature (2011):

【 0 3 1 0 】

【化 7 0】



20

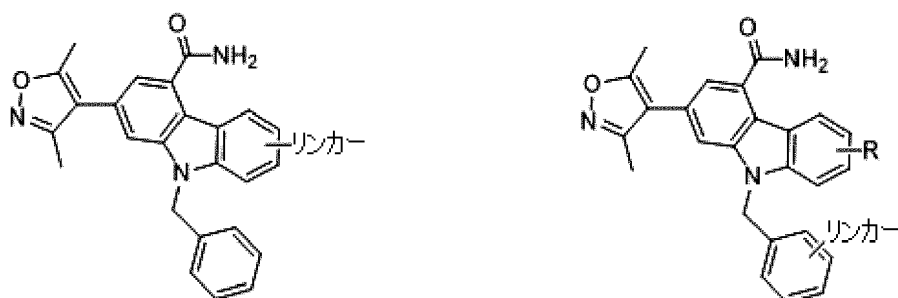
【 0 3 1 1 】

5. カルバゾール型 (US 2015/0256700)

【 0 3 1 2 】

【化 7 1】

30



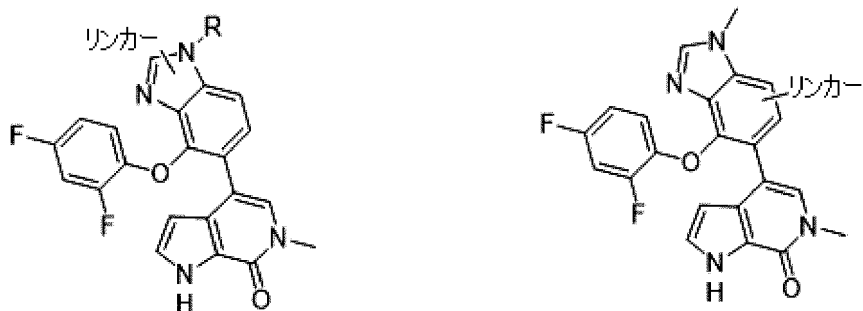
【 0 3 1 3 】

6. ピロロピリドン型 (US 2015/0148342)

40

【 0 3 1 4 】

【化 7 2】



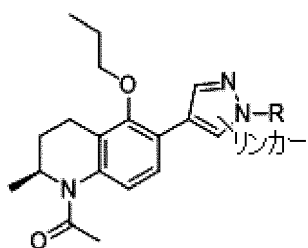
10

【0 3 1 5】

7. テトラヒドロキノリン型 (WO 2015/074064)

【0 3 1 6】

【化 7 3】



20

【0 3 1 7】

8. トリアゾロピラジン型 (WO 2015/067770)

【0 3 1 8】

【化 7 4】



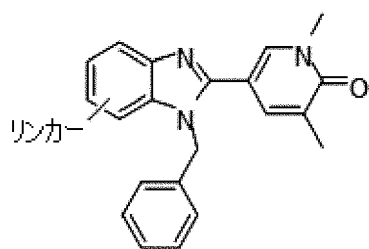
30

【0 3 1 9】

9. ピリドン型 (WO 2015/022332)

【0 3 2 0】

【化 7 5】



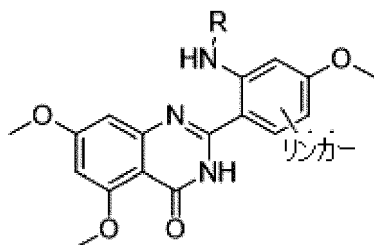
40

【0 3 2 1】

10. キナゾリノン型 (WO 2015/015318)

【0 3 2 2】

【化 7 6】



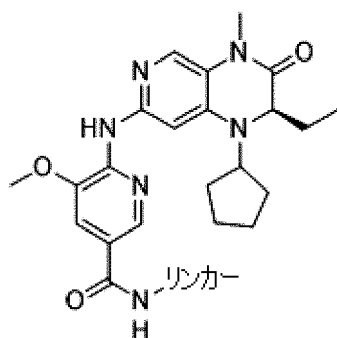
【 0 3 2 3】

11. ジヒドロピリドピラジノン型 (WO 2015/011084)

10

【 0 3 2 4】

【化 7 7】



20

【 0 3 2 5】

(式中、RまたはLまたはリンカーは、各例において、例えばリンカー基Lまたは-(L-CLM)基の結合部位を指定する)。

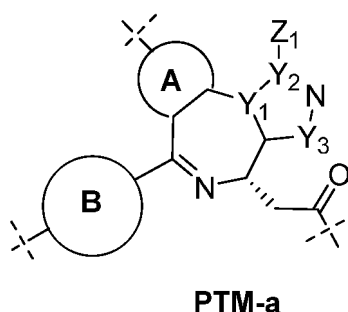
【 0 3 2 6】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、PTMの特許請求される構造は、B ET/BRD4リガンドとして三環式ジアゼピンまたは三環式アゼピンから構成されてもよく (PTM-a)、式中、破線は、リンカー結合の軌跡を示し、リンカーが結合され得る3個の部位が規定される：

【 0 3 2 7】

30

【化 7 8】



40

【 0 3 2 8】

式中：

AおよびBは独立して、芳香族環、芳香族複素環、5員炭素環式、6員炭素環式、5員複素環式、6員複素環式、チオフェン、ピロール、ピラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジンであり、それらはアルキル、アロキシ、ハロゲン、ニトリルまたは別の芳香族環もしくは芳香族複素環により任意で置換され、式中、Aは中心アゼピン (Y1=C) またはジアゼピン (Y1=N) 部分に融合される；

Y1、Y2、およびY3およびY4は、炭素、窒素または酸素であってもよく、それらはトリアゾールまたはイソキサゾールとして縮合5員芳香族環を形成するためのものである；および Z1はメチルまたは低級アルキル基である。

50

【 0 3 2 9 】

BET/BRD4リガンドとしてのPTM-aの断片は、文献(WO 2016/069578; WO2014/001356; WO2016/050821; WO 2015/195863; WO 2014/128111)中に記載される。

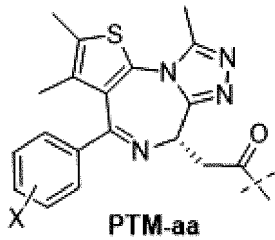
【 0 3 3 0 】

CLM-L-PTM-aの構造を含む本明細書に記載の任意の態様または実施形態において、PTM-aは、以下の一般構造により表されることができ、式中、破線は、可能性のあるリンカー結合点を示す。PTM-aa～PTM-aiの構造において、XおよびYの置換パターンは、一置換または二置換であり得る。

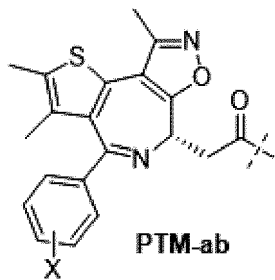
【 0 3 3 1 】

【化 7 9 - 1 】

10

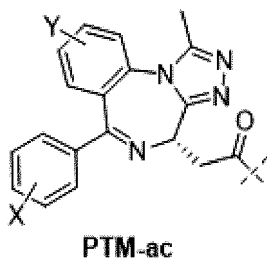


X = Cl, F, Br, H, CN, メチル, アセチレン, メトキシ



X = Cl, F, Br, H, CN, メチル, アセチレン, メトキシ

20



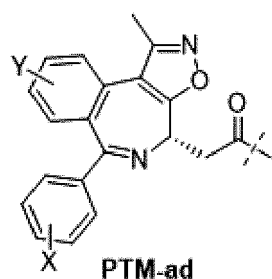
X = Cl, F, Br, H, CN, メチル, メトキシ, アセチレン

Y: 一置換または二置換、Y = Me, OMe, N-メチルピラゾール/イミダゾール

30

【 0 3 3 2 】

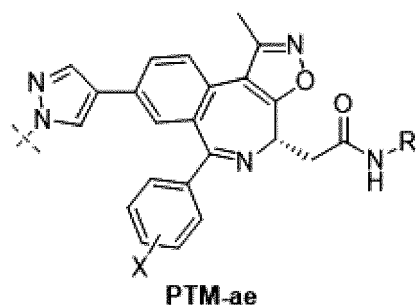
【化 7 9 - 2】



X = Cl, F, Br, H, CN, メチル, メトキシ, アセチレン

Y: 一置換または二置換、Y = Me, OMe, N-メチルピラゾール/イミダゾール

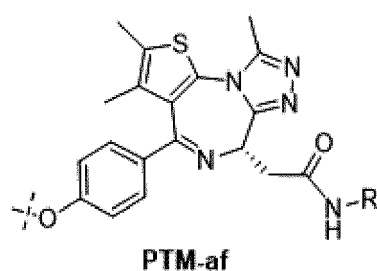
10



X = Cl, F, Br, H, CN, メチル, メトキシ, アセチレン

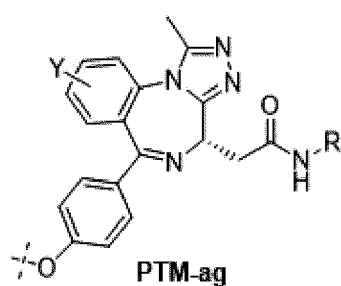
R = 低級アルキル, アリール, 置換アリール

20



R = 低級アルキル, アリール, 置換アリール

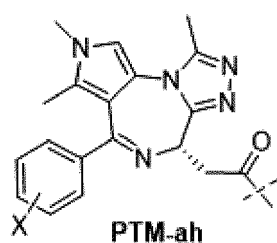
30



Y: 一置換または二置換、Y = Me, OMe, N-メチルピラゾール/イミダゾール

R = 低級アルキル, アリール, 置換アリール

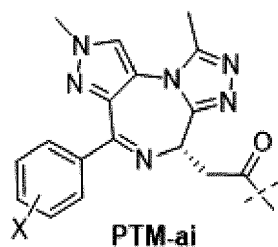
40



X = Cl, F, Br, H, CN, メチル, アセチレン, メトキシ

【 0 3 3 3】

【化 7 9 - 3】



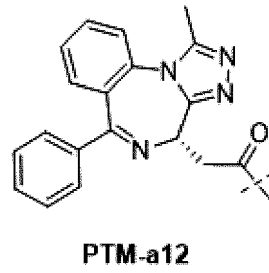
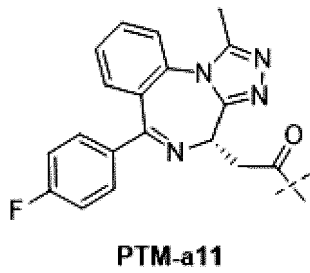
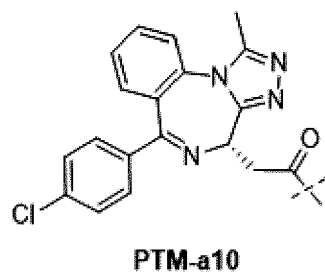
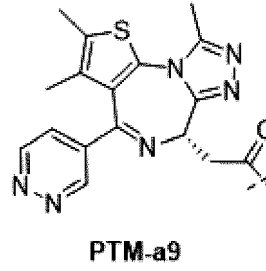
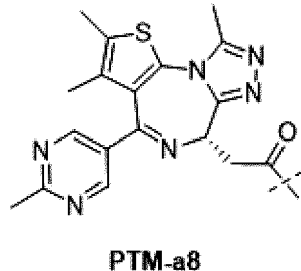
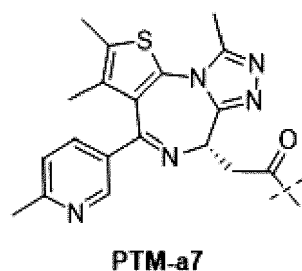
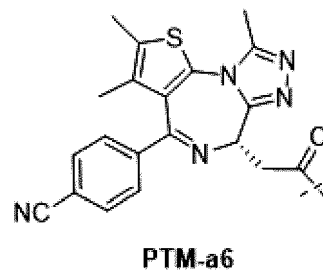
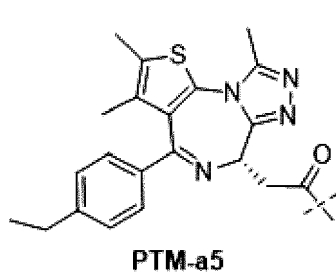
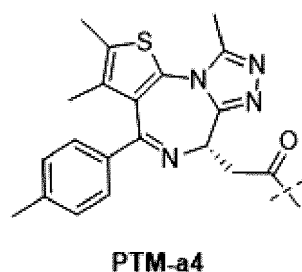
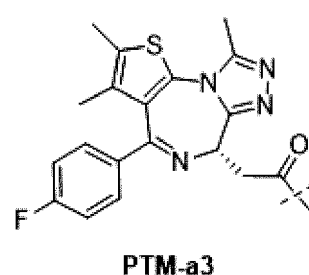
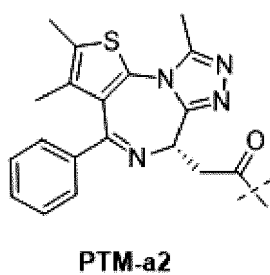
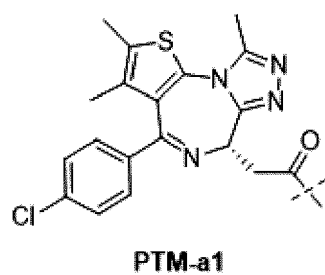
X = Cl, F, Br, H, CN, メチル, アセチレン, メトキシ

【 0 3 3 4】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、BET/BRD4リガンドとしてのPTM-aの構造としては以下が挙げられ、式中、破線は、BET/BRD4とリンカーの間の結合点を示す：

【 0 3 3 5】

【化 8 0 - 1】



【 0 3 3 6】

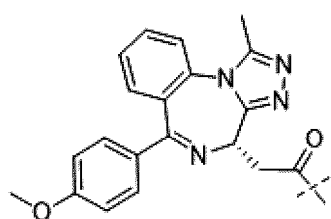
10

20

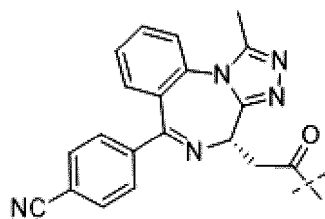
30

40

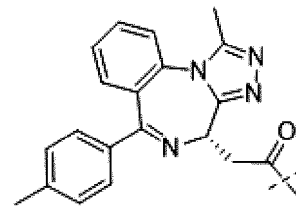
【化 8 0 - 2】



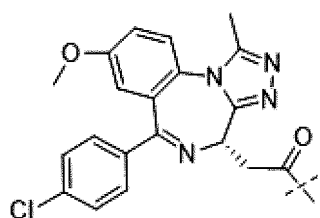
PTM-a13



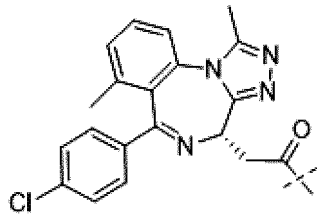
PTM-a14



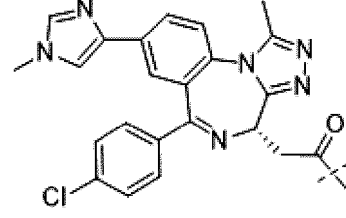
PTM-a15



PTM-a16

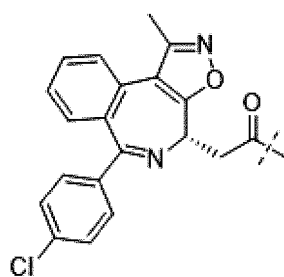


PTM-a17

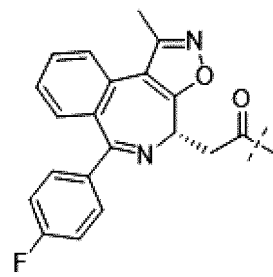


PTM-a18

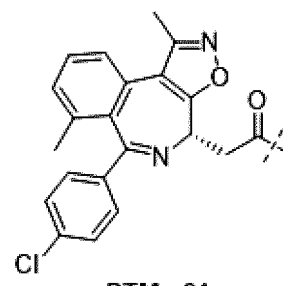
10



PTM-a19

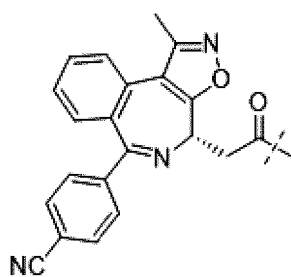


PTM-a20

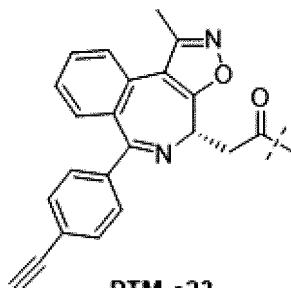


PTM-a21

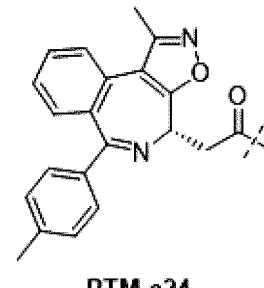
20



PTM-a22

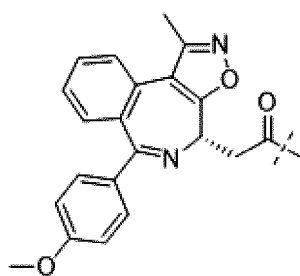


PTM-a23

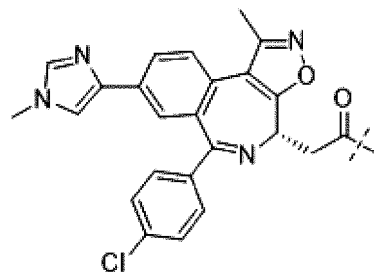


PTM-a24

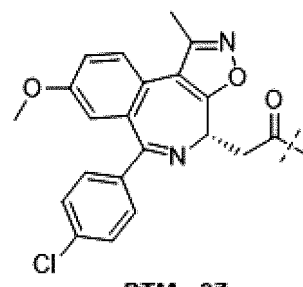
30



PTM-a25



PTM-a26

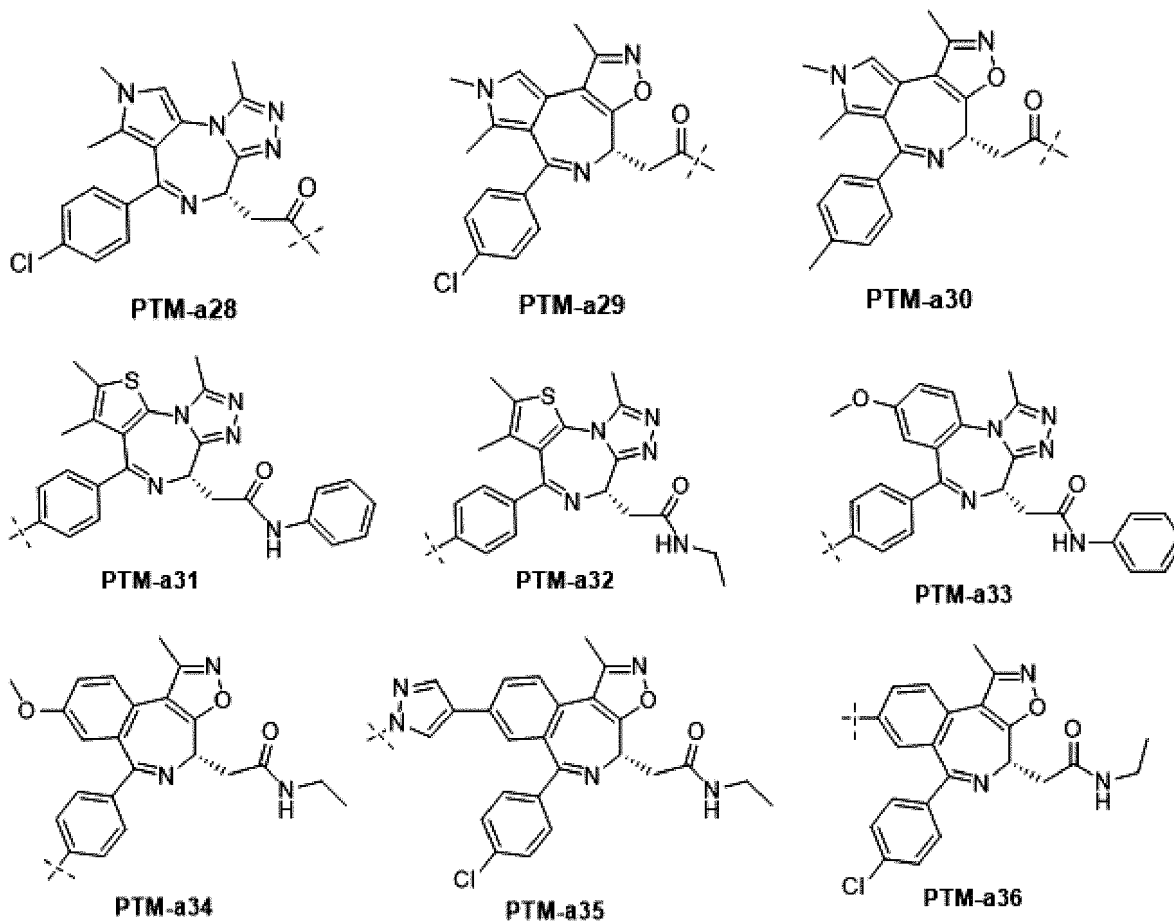


PTM-a27

40

【 0 3 3 7】

【化 8 0 - 3】



10

20

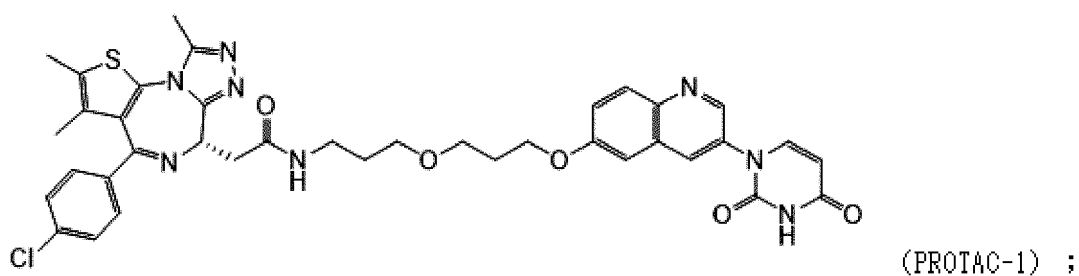
【 0 3 3 8】

特定の実施形態では、本明細書は、限定されないが、以下の例示的なBET PROTAC（化合物1または2）を提供するものであり、その塩、プロドラッグ、多形体、アナログ、誘導体、および重水素形態を含む。

【 0 3 3 9】

30

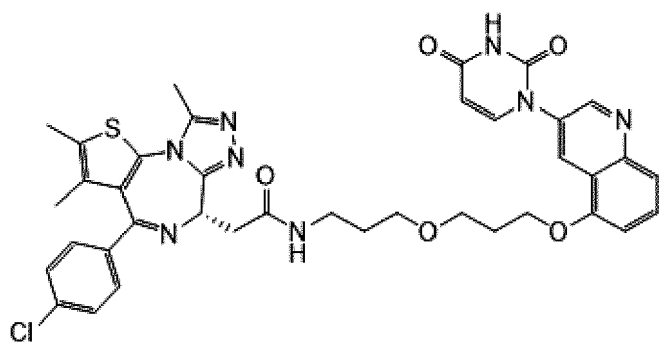
【化 8 1 - 1】



【 0 3 4 0】

40

【化 8 1 - 2】



(PROTAC-2)。

10

【 0 3 4 1】

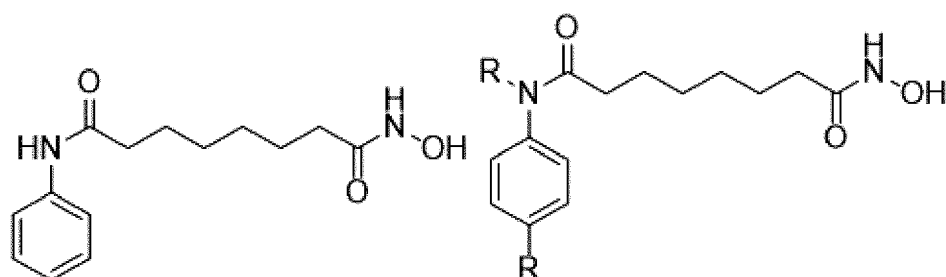
V. HDAC阻害剤：

HDAC阻害剤（誘導体化）としては、限定されないが以下が挙げられる：

1. Finnin, M. S. et al. Structures of Histone Deacetylase Homologue Bound to the TSA and SAHA Inhibitors. Nature 40, 188-193 (1999).

【 0 3 4 2】

【化 8 2】



20

【 0 3 4 3】

（誘導体化され、式中、「R」は、例えばリンカー基Lまたは-(L-CLM)基の結合部位を指定する）；および

2. PCTW00222577 の式 (I) により規定される化合物（デアセチラーゼ阻害剤）（誘導体化され、式中、リンカー基Lまたは-(L-CLM)基は例えばヒドロキシル基を介して結合される）；

30

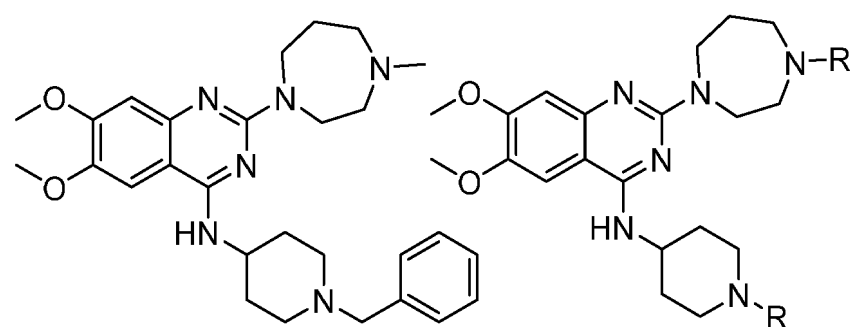
VI. ヒトリシンメチルトランスフェラーゼ阻害剤：

ヒトリシンメチルトランスフェラーゼ阻害剤としては、限定されないが以下が挙げられる：

1. Chang et al. Structural Basis for G9a-Like protein Lysine Methyltransferase Inhibition by BIX-1294. Nat. Struct. Biol. (2009) 16(3) 312.

【 0 3 4 4】

【化 8 3】



40

【 0 3 4 5】

（誘導体化され、式中、「R」は、例えばリンカー基Lまたは-(L-CLM)基の結合部位を指

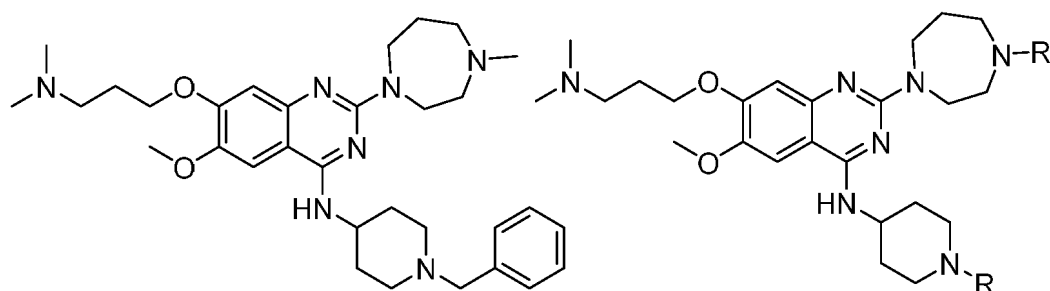
50

定する) ;

2. Liu, F. et al Discovery of a 2,4-Diamino-7-aminoalkoxyquinazoline as a Potent and Selective Inhibitor of Histone Methyltransferase G9a. J. Med. Chem. (2009) 52(24) 7950.

【0346】

【化84】



10

【0347】

(誘導体化され、式中、「R」は、例えばリンカー基Lまたは-(L-CLM)基の可能性のある結合部位を指定する) ;

3. アザシチジン (誘導体化) (4-アミノ-1-β-D-リボフラノシル-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン) (誘導体化され、式中、リンカー基Lまたは-(L-CLM)基は例えばヒドロキシまたはアミノ基を介して結合される) ; および

20

4. デシタビン (誘導体化) (4-アミノ-1-(2-デオキシ-b-D-エリトロ-ペントフラノシル)-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン) (誘導体化され、式中、リンカー基Lまたは-(L-CLM)基は例えば、ヒドロキシ基のいずれかを介して、またはアミノ基で結合される)。

VII. 血管新生阻害剤 :

血管新生阻害剤 (誘導体化) としては、限定されないが以下が挙げられる :

1. Sakamoto, et al., Development of Protacs to target cancer-promoting proteins for ubiquitination and degradation, Mol Cell Proteomics 2003 Dec;2(12):1350-8に記載される構造を有し、リンカーに結合するGA-1 (誘導体化) ならびにその誘導体およびアナログ ;

2. Rodriguez-Gonzalez, et al., Targeting steroid hormone receptors for ubiquitination and degradation in breast and prostate cancer, Oncogene (2008) 27, 7201-7211に概要が記載されるように、リンカー基Lまたは-(L-CLM)基に結合し得るエストラジオール (誘導体化) ;

30

3. 限定されないが、Sakamoto, et al., Development of Protacs to target cancer-promoting proteins for ubiquitination and degradation, Mol Cell Proteomics 2003 Dec; 2(12):1350-8に概要が記載される構造を有し、リンカー基Lまたは-(L-CLM)基に結合するDHTならびにその誘導体およびアナログをはじめとするエストラジオール、テストステロン (誘導体化) および関連誘導体 ; および

4. Sakamoto, et al., Protacs: chimeric molecules that target proteins to the Skp1-Cullin-F box complex for ubiquitination and degradation Proc Natl Acad Sci U S A. 2001 Jul 17;98(15):8554-9および米国特許第7,208,157号に概要が記載される構造を有し、リンカー基Lまたは-(L-CLM)基に結合するオバリシン (Ovalicin)、フマギリン (fumagillin) (誘導体化)、ならびにその誘導体およびアナログ。

40

VIII. 免疫抑制化合物 :

免疫抑制化合物としては、限定されないが、以下が挙げられる :

1. Schneekloth, et al., Chemical Genetic Control of Protein Levels: Selective in Vivo Targeted Degradation, J. AM. CHEM. SOC. 2004, 126, 3748-3754に概要が記載される構造を有し、リンカー基Lまたは-(L-CLM)基に結合するAP21998 (誘導体化) ;

2. グルココルチコイド (例えば、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、およびメチルプレドニゾロン) (誘導体化され、式中、リンカー基Lまたは-(L-CLM)基に結合する) ;

50

L M) 基は例えばヒドロキシルのいずれかに結合される)、およびベクロメタゾンニプロピオン酸塩(誘導体化され、式中、リンカー基または-(L-C L M)は例えばプロプリオン酸塩(propionate)に結合される) ;

3.メトトレキサート(誘導体化され、式中、リンカー基または-(L-C L M)基は例えば末端ヒドロキシルのいずれかに結合され得る) ;

4.シクロスポリン(誘導体化され、式中、リンカー基または-(L-C L M)基は例えばブチル基のいずれかで結合され得る) ;

5.タクロリムス(F K-506)およびラパマイシン(誘導体化され、式中、リンカー基Lまたは-(L-C L M)基は例えばメトキシ基のうちの一つで結合され得る) ;および

6.アクチノマイシン(誘導体化され、式中、リンカー基Lまたは-(L-C L M)基は、例えばイソプロピル基のうちの一つで結合され得る)。

10

IX. アリール炭化水素受容体(A H R)を標的とする化合物 :

アリール炭化水素受容体(A H R)を標的とする化合物としては、限定されないが、以下が挙げられる :

1. アピゲニン(Lee, et al., Targeted Degradation of the Aryl Hydrocarbon Receptor by the PROTAC Approach: A Useful Chemical Genetic Tool, ChemBioChem Volume 8, Issue 17, pages 2058-2062, November 23, 2007に概説されるように、リンカー基Lまたは-(L-CLM)基に結合するように誘導体化される) ;および

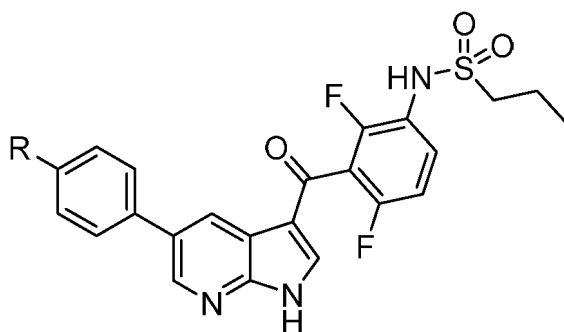
2. SR1およびLGC006(Boitano, et al., Aryl Hydrocarbon Receptor Antagonists Promote the Expansion of Human Hematopoietic Stem Cells, Science 10 September 2010: Vol. 329 no. 5997 pp. 1345-1348に記載されるように、リンカー基Lまたは-(L-CLM)に結合するように誘導体化される)。

20

X. RAF受容体(キナーゼ)を標的とする化合物 :

【0348】

【化85】



30

【0349】

PLX4032

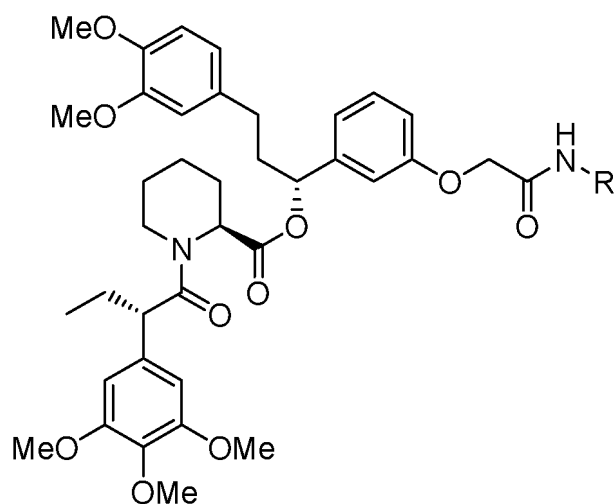
(誘導体化され、式中、「R」は、例えばリンカー基Lまたは-(L-CLM)基の結合部位を指定する)。

XI. FKBPを標的とする化合物 :

【0350】

40

【化 8 6】



10

【0351】

(誘導体化され、式中、「R」は、例えばリンカー基Lまたは-(L-CLM)基の結合部位を指定する)。

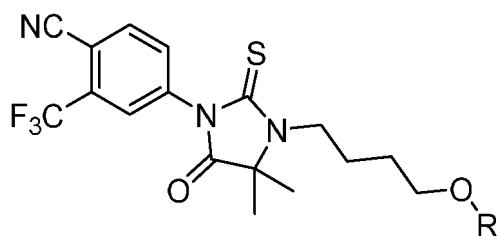
XII. アンドロゲン受容体 (AR) を標的とする化合物

1. アンドロゲン受容体の RU59063 リガンド (誘導体化)

20

【0352】

【化 8 7】



【0353】

30

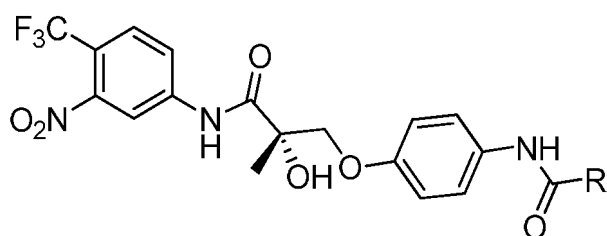
(誘導体化され、式中、「R」は、例えばリンカー基Lまたは-(L-CLM)基の結合部位を指定する)。

【0354】

2. アンドロゲン受容体の SARM リガンド (誘導体化)

【0355】

【化 8 8】



40

【0356】

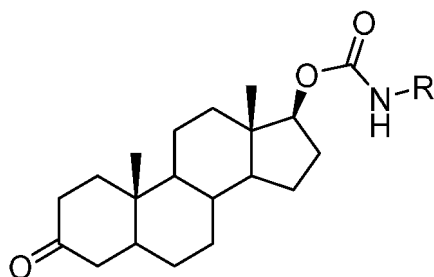
(誘導体化され、式中、「R」は、例えばリンカー基Lまたは-(L-CLM)基の結合部位を指定する)。

【0357】

3. アンドロゲン受容体リガンド DHT (誘導体化)

【0358】

【化 8 9】



【0 3 5 9】

10

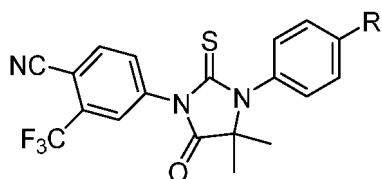
(誘導体化され、式中、「R」は、例えばリンカー基Lまたは-(L-CLM)基の結合部位を指定する)。

【0 3 6 0】

4. MDV3100リガンド (誘導体化)

【0 3 6 1】

【化 9 0】



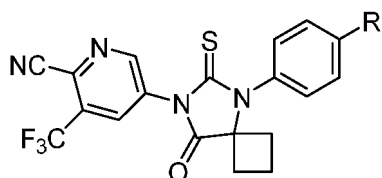
20

【0 3 6 2】

5. ARN-509リガンド (誘導体化)

【0 3 6 3】

【化 9 1】



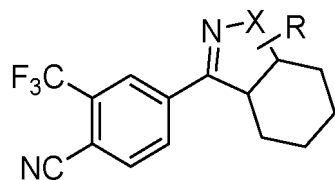
30

【0 3 6 4】

6. ヘキサヒドロベンズイソキサゾール

【0 3 6 5】

【化 9 2】



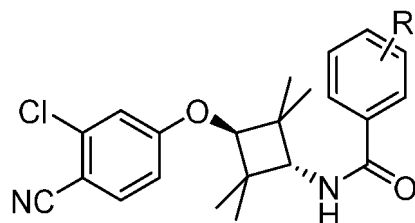
40

【0 3 6 6】

7. テトラメチルシクロブタン

【0 3 6 7】

【化 9 3】



【0368】

8. 本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、PTMは、アンドロゲン受容体 (AR) に結合する化学的部分 (ABM) である。様々なアンドロゲン受容体結合化合物が文献において報告されており、例えばテストステロン、ジヒドロテストステロン、およびメトリボロン (メチルトリエノロンまたはR1881としても知られる) などの様々なアンドロゲン誘導体、ならびに例えばビカルタミド、エンザルタミドなどの非ステロイド性化合物が挙げられ、これら一部は上記に記載される。当分野の当業者であれば、これらのアンドロゲン受容体結合化合物は、P R O T A C 化合物中のABM部分として使用できる可能性があることを認識するであろう。そのような文献としては限定されないが、G. F. Allan et. al, Nuclear Receptor Signaling, 2003, 1, e009; R. H. Bradbury et. al, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2011 5442-5445; C. Guo et. al, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2012 2572-2578; P. K. Poutiainen et. al, J. Med. Chem. 2012, 55, 6316 - 6327 A. Pepe et. al, J. Med. Chem. 2013, 56, 8280 - 8297; M. E. Jung et al, J. Med. Chem. 2010, 53, 2779-2796が挙げられる。それらは参照により本明細書に組み込まれる。

10

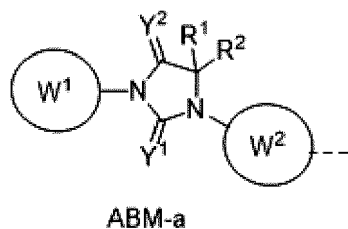
20

【0369】

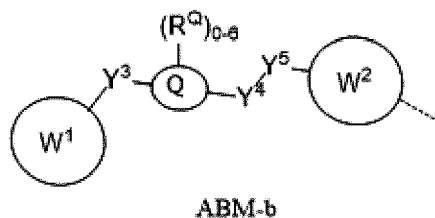
本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、ABMは、以下に示される構造から選択されるがこれに限定されない構造を含み、式中、破線はリンカー部分または例えばCLMなどのULMの結合点を示す：

【0370】

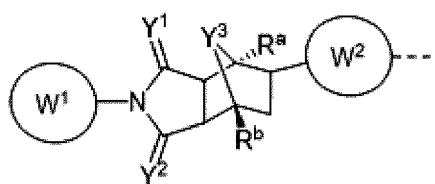
【化 9 4】



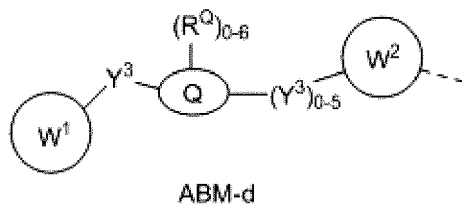
;



;



; および



,

【0371】

式中：

W^1 は、アリール、ヘテロアリール、二環式、または二複素環式であり、それぞれ独立して一つ以上のH、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、CN、 $C\equiv CH$ 、 $C_1\sim_6$ アルキル（任意で置換される直鎖、分岐鎖。例えば、一つ以上のハロ、 $C_1\sim_6$ アルコキシルで任意で置換される）、 $C_1\sim_6$ アルコキシル（任意で置換される直鎖、分岐鎖。例えば、一つ以上のハロにより任意で置換される）、 $C_2\sim_6$ アルケニル、 $C_2\sim_6$ アルキニル、または CF_3 により置換され

； Y^1 、 Y^2 はそれぞれ独立して NR^{Y1} 、O、Sであり；

Y^3 、 Y^4 、 Y^5 はそれぞれ独立して結合、O、 NR^{Y2} 、 $CR^{Y1}R^{Y2}$ 、 $C=O$ 、 $C=S$ 、SO、 SO_2 、ヘテロアリール、またはアリールであり；

Qは、0～4個のヘテロ原子を伴う3～6員の環であり、任意で0～6個の R^Q で置換され、各 R^Q は独立してH、 $C_1\sim_6$ アルキル（任意で置換される直鎖、分岐鎖。例えば、一つ以上のハロ、 $C_1\sim_6$ アルコキシルで任意で置換される）、ハロゲン、 $C_1\sim_6$ アルコキシであるか、または2個の R^Q 基はそれらが結合される原子とともに0～2個のヘテロ原子を含む3～8員の環系を形成し；

R^1 、 R^2 、 R^a 、 R^b 、 R^{Y1} 、 R^{Y2} は各々独立して、H、 $C_1\sim_6$ アルキル（任意で置換される直鎖、分岐鎖。例えば一つ以上のハロ、 $C_1\sim_6$ アルコキシルで任意で置換される）、ハロゲン、 $C_1\sim_6$ アルコキシ、環式、複素環式であるか、または R^1 、 R^2 はそれらが結合される原子とともに0～2個のヘテロ原子を含む3～8員の環系を形成する）；

W^2 は、結合、 $C_1\sim_6$ アルキル、 $C_1\sim_6$ ヘテロアルキル、O、アリール、ヘテロアリール、脂

10

20

30

40

50

環式、複素環式、二複素環式、ビアリール、またはビヘテロアリールであり、各々は任意で1~10個の R^{W2} により置換される；

各 R^{W2} は独立してH、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル（任意で置換される直鎖、分岐鎖。例えば一つ以上のFで任意で置換される）、 $-OR^{W2A}$ 、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 6$ シクロヘテロアルキル、 $C_1 \sim 6$ 脂環式（任意で置換される）、複素環式（任意で置換される）、アリール（任意で置換される）、またはヘテロアリール（任意で置換される）、二環式ヘテロアリールまたはアリール、 $OC_1 \sim 3$ アルキル（任意で置換される）、OH、 NH_2 、 $NR^{Y1}R^{Y2}$ 、CNである；および

R^{W2A} は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル（直鎖、分岐鎖）、または $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキル（直鎖、分岐鎖）であり、各々は任意でシクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、複素環、ヘテロアリール、ハロ、または $OC_1 \sim 3$ アルキルにより置換される、化合物。

10

【0372】

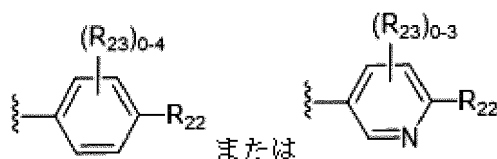
本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、 W^2 は、一つ以上のULM基またはCLM基に共有結合されているか、または本明細書に記載されるように一つ以上のULM基またはCLM基に結合されるリンカーに共有結合される。

【0373】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、 W^1 は、

【0374】

【化95】



20

【0375】

であり、式中、各 R_{22} は独立して、ハロ、H、任意で置換されるアルキル、ハロアルキル、シアノまたはニトロであり、各 R_{23} は独立して、H、ハロ、 CF_3 、任意で置換されるアルキル、アルコキシ、ハロアルキル、シアノまたはニトロである。

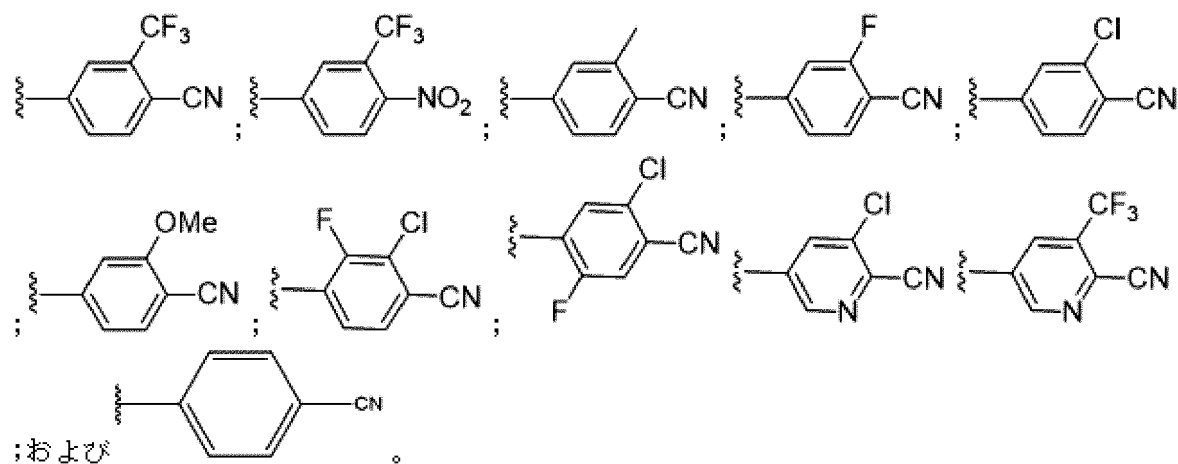
【0376】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、 W^1 は、以下からなる群から選択される：

30

【0377】

【化96】



40

【0378】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、ABMは、以下に示される以下の構造から選択される構造を含み、式中、

【0379】

50

【化 9 7】

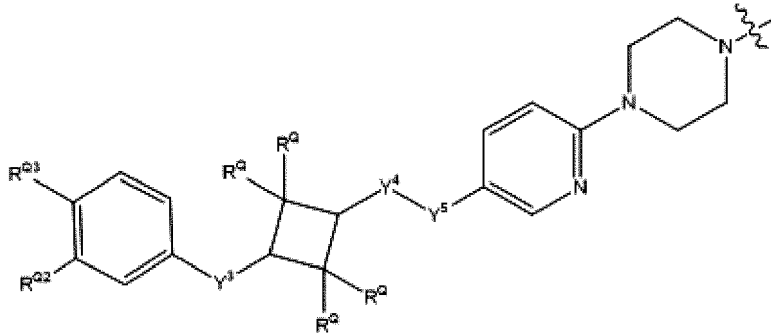


【 0 3 8 0】

は、リンカーまたはULMの結合点を示す：

【 0 3 8 1】

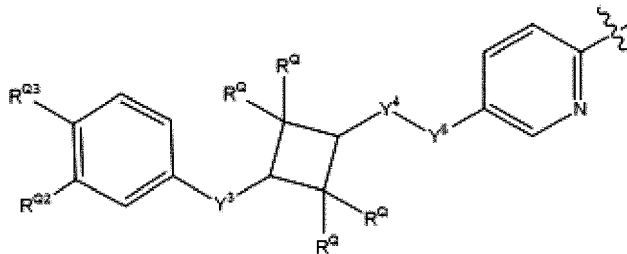
【化 9 8 - 1】



10

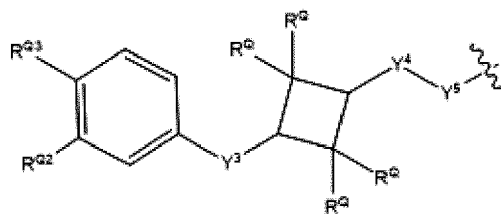
【 0 3 8 2】

【化 9 8 - 2】



、および

20



30

【 0 3 8 3】

式中：

 R^{Q2} は、H、ハロゲン、 CH_3 または CF_3 である；

R^{Q3} はH、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、CN、 $C\equiv CH$ 、 $C_1\sim_6$ アルキル（直鎖、分岐鎖で、任意で一つ以上のハロ、 $C_1\sim_6$ アルコキシルに置換される）、 $C_1\sim_6$ アルコキシル（直鎖、分岐鎖で、任意で一つ以上のハロに置換される）、 $C_2\sim_6$ アルケニル、 $C_2\sim_6$ アルキニル、または CF_3 である；

Y^3 、 Y^4 、 Y^5 はそれぞれ独立して結合、O、 NR^{Y2} 、 $CR^{Y1}R^{Y2}$ 、 $C=O$ 、ヘテロアリール、またはアリールであり；

R^{Y1} 、 R^{Y2} はそれぞれ独立してHまたは $C_1\sim_6$ アルキル（直鎖、分岐鎖で、任意で一つ以上のハロ、 $C_1\sim_6$ アルコキシル、環式または複素環式により置換される）である；および

R^Q はそれぞれ独立してH、 $C_1\sim_6$ アルキル（直鎖、分岐鎖で、任意で一つ以上のハロ、または $C_1\sim_6$ アルコキシルにより置換される）であるか、または2個の R^Q が、それらが結合さ

40

50

れる原子とともに、0～2個のヘテロ原子を含む3～8員の環系を形成する。

【0384】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、各 R^Q は独立して、HまたはC H_3 である。別の実施形態では、 R^{Q3} は、CNである。

【0385】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、ABMは、以下に示される以下の構造から選択される構造を含み、式中、

【0386】

【化99】



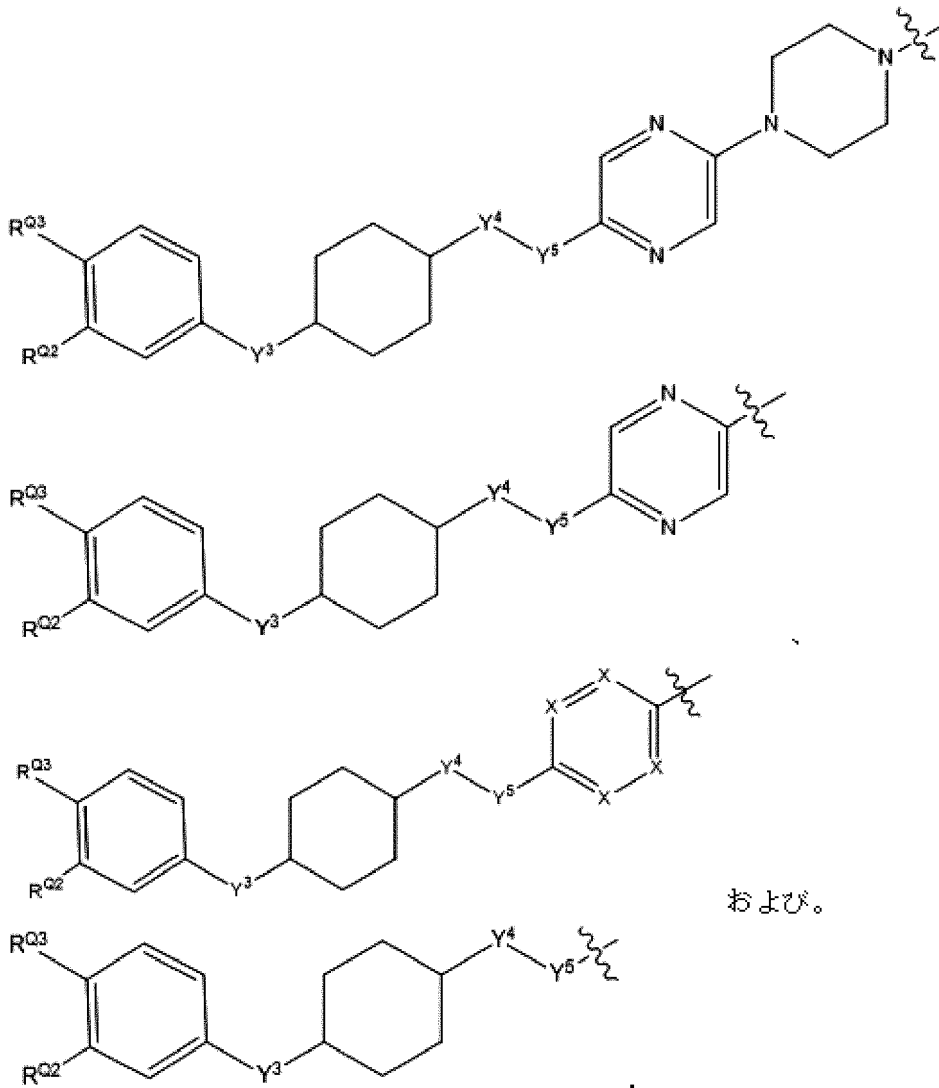
10

【0387】

は、リンカーまたはULMの結合点を示す：

【0388】

【化100】



20

30

および。

40

【0389】

式中：

R^{Q2} は、H、ハロゲン、CN、 CH_3 または CF_3 である；および

R^{Q3} はH、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、CN、 $C\equiv CH$ 、 $C_1\sim_6$ アルキル（直鎖、分岐鎖で、任意で一つ以上のハロ、 $C_1\sim_6$ アルコキシルに置換される）、 $C_1\sim_6$ アルコキシル（直鎖

50

、分岐鎖で、任意で一つ以上のハロに置換される）、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、または CF_3 である；

Y^3 、 Y^4 、 Y^5 はそれぞれ独立して結合、O、 NR^{Y2} 、 $CR^{Y1}R^{Y2}$ 、 $C=O$ 、ヘテロアリール、またはアリールである；および

R^{Y1} 、 R^{Y2} はそれぞれ独立してHまたは $C_1 \sim 6$ アルキル（直鎖、分岐鎖で、任意で一つ以上のハロ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシル、環式または複素環式により置換される）である；および

Xは、NまたはCである。

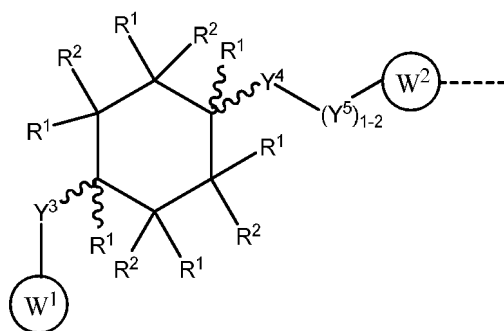
【0390】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、 R^{Q3} は、CNである。

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、ABMは、以下に示される構造を含み、式中、破線はリンカー部分またはULMまたはCLMの結合点を示す：

【0391】

【化101】



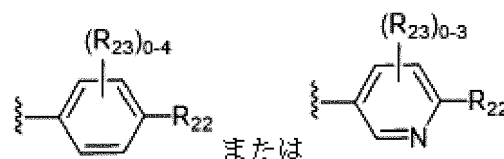
【0392】

式中：

W^1 は、

【0393】

【化102】



【0394】

である；

各 R_{22} は、独立してHまたは-CNである；

各 R_{23} は、独立してH、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル（任意で置換される直鎖、分岐鎖）、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、または $-CF_3$ である；

Y^3 は、結合またはOである；

Y^4 は、結合またはNHである；

Y^5 は、結合、 $C=O$ 、 $C_1 - C_6$ ヘテロアリール、または $C_1 - C_6$ アリールである；

R^1 、 R^2 はそれぞれ独立してHまたは $C_1 \sim 6$ アルキル（任意で置換される直鎖、分岐鎖。例えば一つ以上のハロ、または $C_1 \sim 6$ アルコキシルにより任意で置換される）である；

W^2 は、結合、 $C_1 \sim 6$ アリール、 $C_1 \sim 6$ ヘテロアリール、 $C_1 \sim 6$ 脂環式、または $C_1 - 6$ 複素環式、二複素環式、ビアリール、またはビヘテロアリールであり、各々任意で1~10個の R^{W2} により置換される；および

各 R^{W2} は独立して、Hまたはハロである；および

【0395】

【化103】



【0396】

10

20

30

40

50

は、立体特異的（（R）または（S））または非立体特異的であり得る結合を表す。

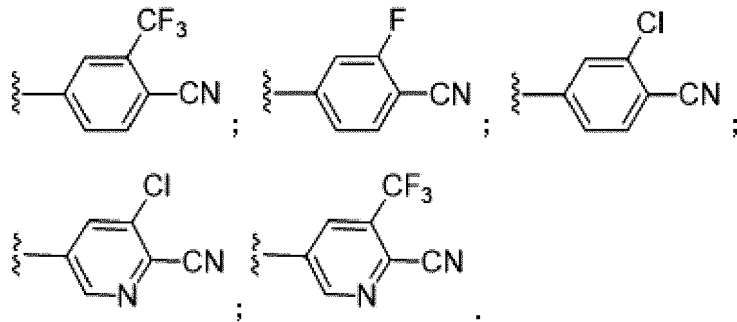
本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、 W^2 は、一つ以上の U L M 基または C L M 基に共有結合されているか、または本明細書に記載されるように一つ以上の U L M 基または C L M 基に結合されるリンカーに共有結合される。

【0397】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、 W^1 は、以下からなる群から選択される：

【0398】

【化104】



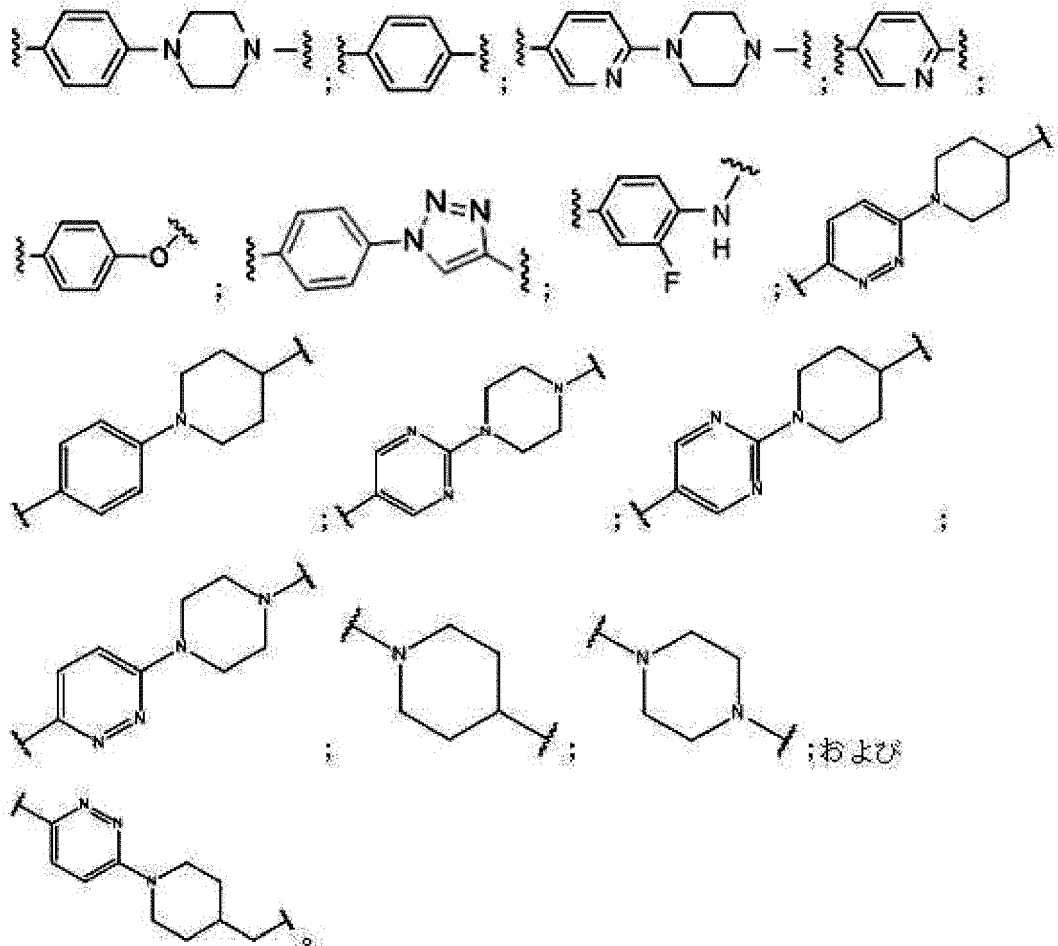
10

【0399】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、 W^2 は、以下からなる群から選択される：

【0400】

【化105】



30

40

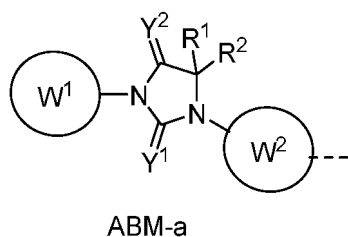
【0401】

50

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、ABMは、以下に示される構造から選択されるがこれに限定されない構造を含み、式中、破線はリンカー部分またはULMの結合点を示す：

【0402】

【化106】



10

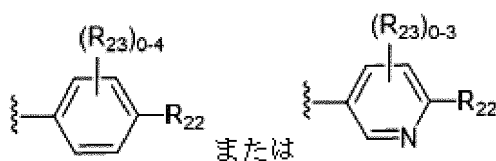
【0403】

式中：

W^1 は、

【0404】

【化107】



20

【0405】

である；

各 R_{22} は、独立してHまたは-CNである；

各 R_{23} は、独立してH、ハロ、または-CNである；

Y^1 、 Y^2 はそれぞれ独立してOまたはSである；

R^1 、 R^2 はそれぞれ独立してHまたはメチル基である；

W^2 は、結合、 $C_1 \sim 6$ アリール、またはヘテロアリールであり、それぞれ1、2または3個の R^{W2} により置換される；および

30

各 R^{W2} は独立してH、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル（任意で一つ以上のFにより置換される）、 $OC_1 \sim 3$ アルキル（任意で一つ以上の-Fにより置換される）である。

【0406】

本明細書に記載される実施形態のいずれかにおいて、 W^2 は、一つ以上のULM基またはCLM基に共有結合されているか、または本明細書に記載されるように一つ以上のULM基またはCLM基に結合されるリンカーに共有結合される。

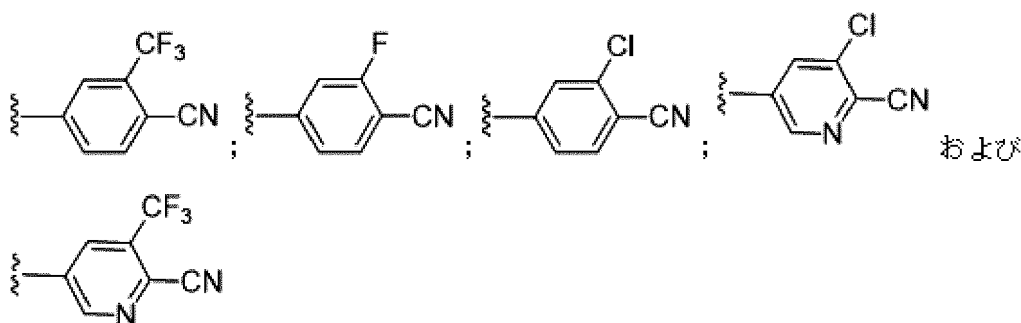
【0407】

特定の追加的实施形態では、 W^1 は以下からなる群から選択される：

【0408】

【化108】

40



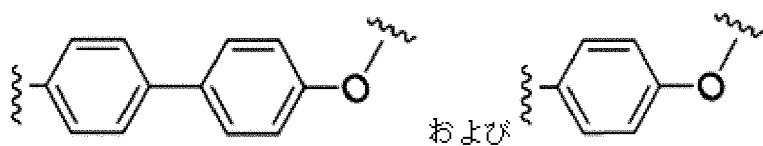
【0409】

50

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、W2は、

【0410】

【化109】



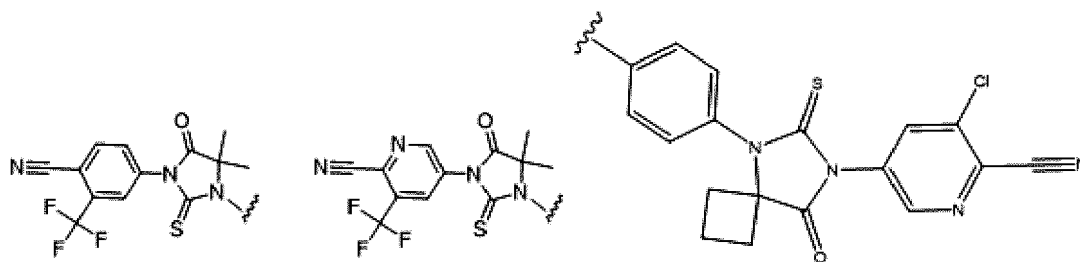
【0411】

からなる群から選択される。

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、ABMは、以下からなる群から選択される：

【0412】

【化110-1】

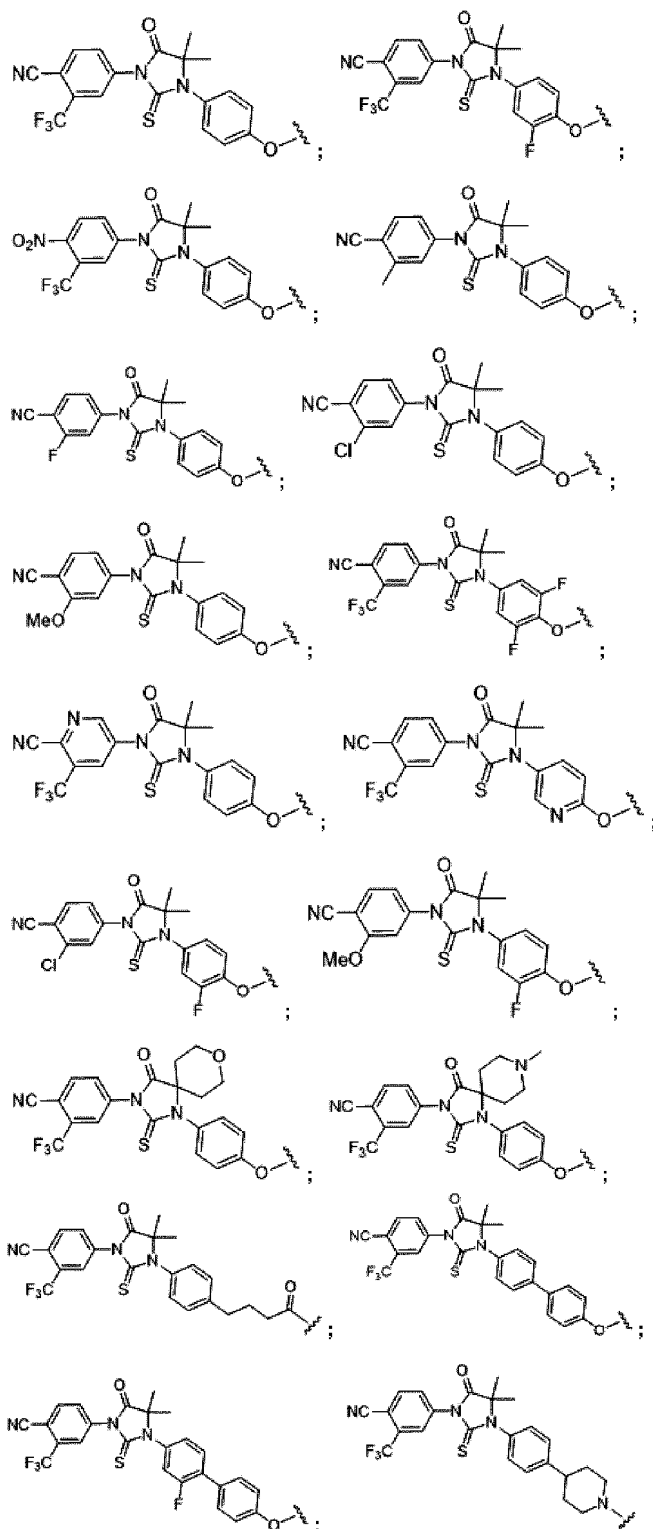


【0413】

10

20

【化 1 1 0 - 2】



10

20

30

40

【 0 4 1 4】

10

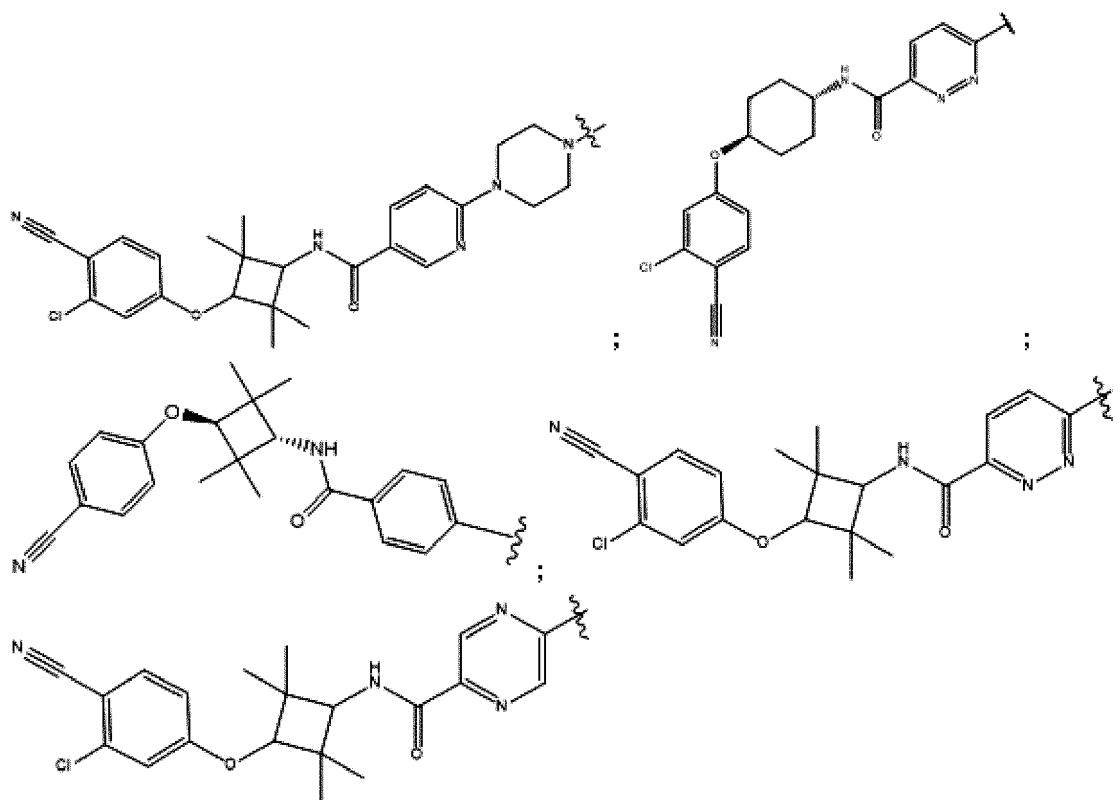


30

40

【 0 4 1 5 】

【化 1 1 0 - 4】

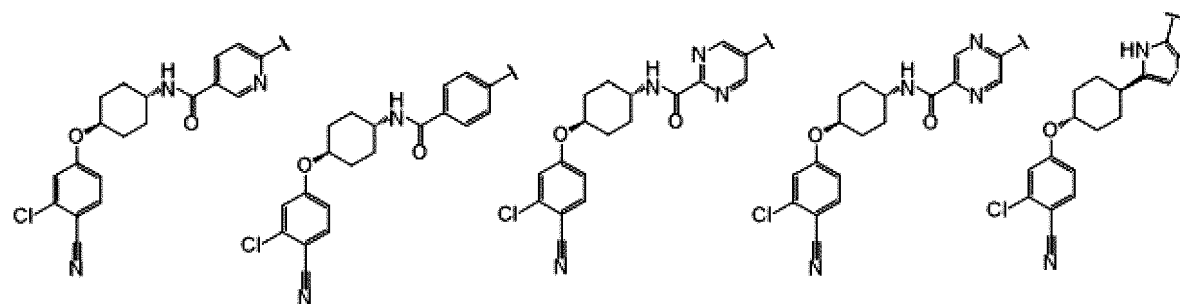
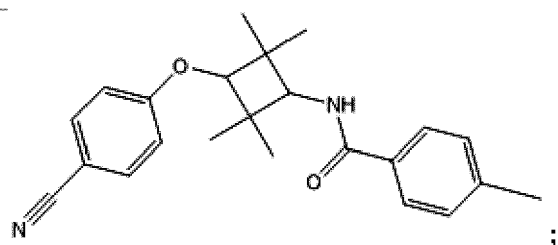


10

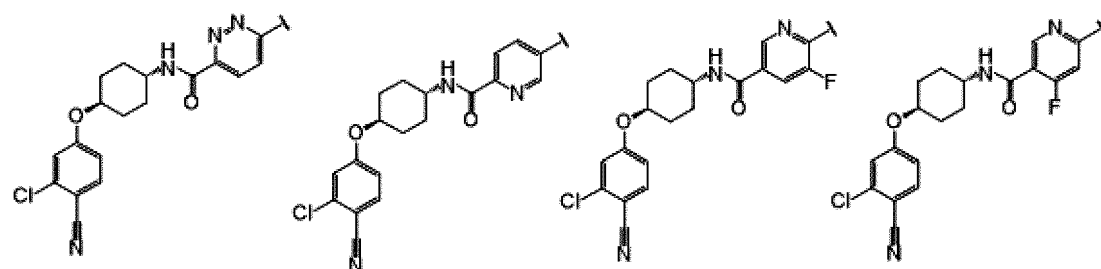
20

【 0 4 1 6】

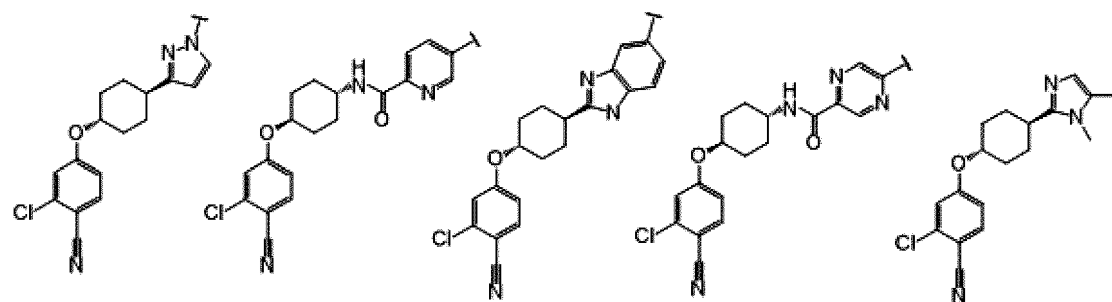
【化 1 1 0 - 5】



10



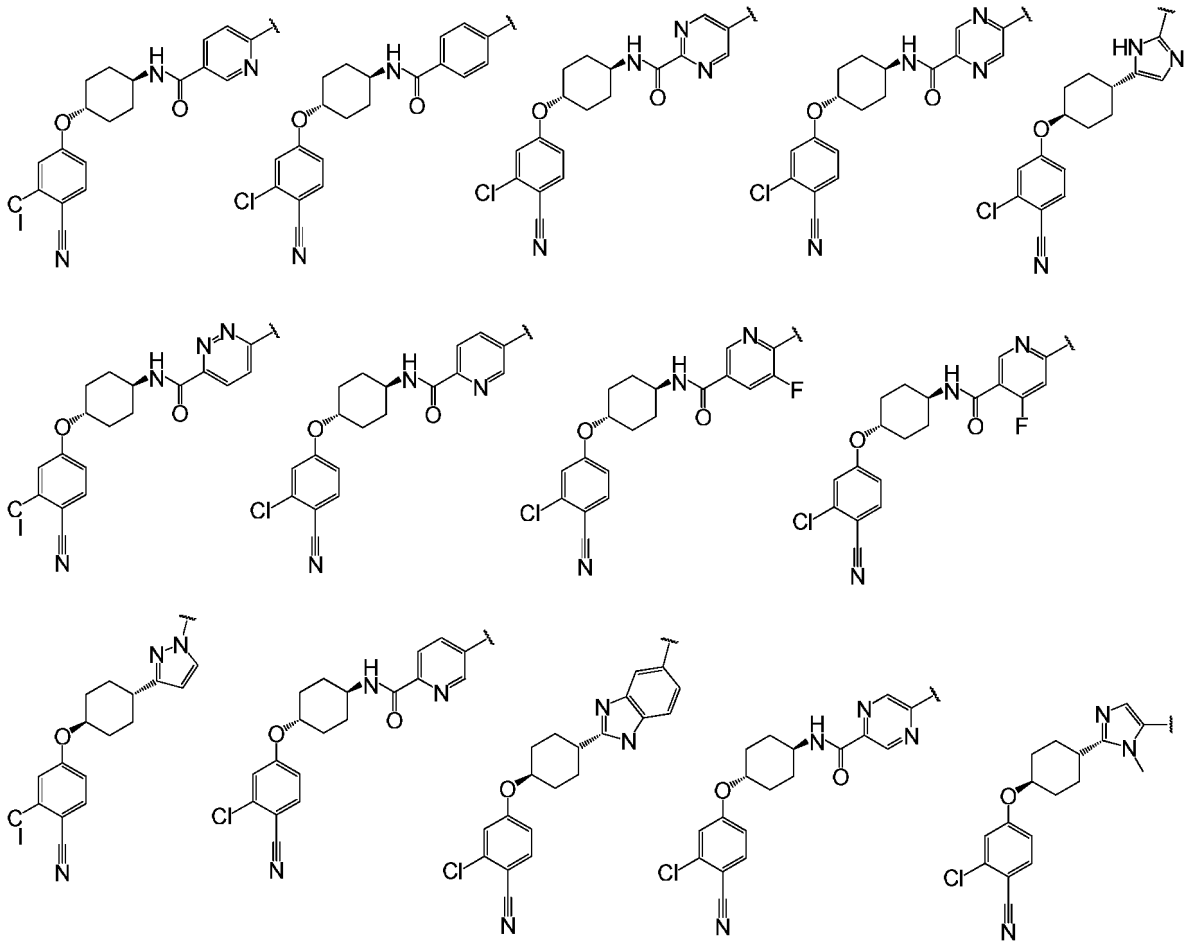
20



30

【 0 4 1 7 】

【化 1 1 0 - 6】



10

20

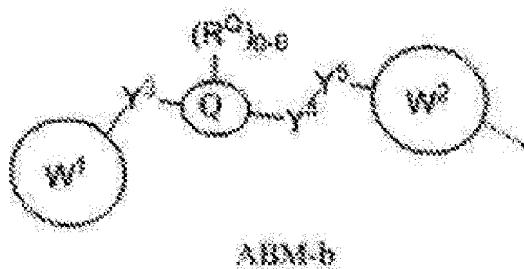
【 0 4 1 8】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、ABMは、以下の構造を含む：

【 0 4 1 9】

30

【化 1 1 1】



【 0 4 2 0】

40

式中：

W^1 は、アリールまたはヘテロアリールであり、各々独立して一つ以上のH、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、CN、 $C\equiv CH$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル（直鎖、分岐鎖で、任意で一つ以上のハロ、 $C_1\sim 6$ アルコキシルに置換される）、 $C_1\sim 6$ アルコキシル（直鎖、分岐鎖で、任意で一つ以上のハロに置換される）、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、または CF_3 により置換される；

Y^3 、 Y^4 、 Y^5 はそれぞれ独立して結合、O、 NR^{Y2} 、 $CR^{Y1}R^{Y2}$ 、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 SO 、 SO_2 、ヘテロアリール、またはアリールであり；

Qは、0～2個のヘテロ原子を伴う4員の脂環式の環であり、任意で0～6個の R^Q で置換され、各 R^Q は独立して、H、 $C_1\sim 6$ アルキル（直鎖、分岐鎖で、任意で一つ以上のハロ、 $C_1\sim 6$ ア

50

ルコキシルで置換される)であるか、または2個の R^Q 基はそれらが結合される原子とともに0~2個のヘテロ原子を含む3~8員の環系を形成する) ;

R^{Y1} 、 R^{Y2} はそれぞれ独立してH、 $C_1 \sim 6$ アルキル(直鎖、分岐鎖で、任意で一つ以上のハロ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシルにより置換される)である ;

W^2 は結合、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキル、O、 $C_1 \sim 6$ 脂環式、複素環式、アリール、二複素環式、ビアリール、またはビヘテロアリール、またはヘテロアリールであり、各々は任意で1、2、または3個の R^{W2} により置換される ; および

各 R^{W2} は独立して、H、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル(直鎖、分岐鎖で、任意で一つ以上のFにより置換される)、 $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキル(直鎖、分岐鎖で、任意で置換される)、 $-OR^{W2A}OC_{1 \sim 3}$ アルキル(任意で一つ以上の-Fにより置換される)、 $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキル、 $C_{4 \sim 6}$ シクロヘテロアルキル(任意で置換される)、 $C_1 \sim 6$ アルキル(任意で置換される)、 $C_1 \sim 6$ 脂環式(任意で置換される)、複素環式(任意で置換される)、アリール(任意で置換される)、ヘテロアリール(任意で置換される)、二環式ヘテロアリール(任意で置換される)、二環式アリール、OH、 NH_2 、 $NR^{Y1}R^{Y2}$ 、またはCNである ; および

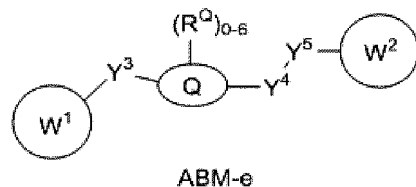
R^{W2A} は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル(直鎖、分岐鎖)、または $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキル(直鎖、分岐鎖)であり、各々は任意でシクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、複素環、ヘテロアリール、ハロ、または $OC_{1 \sim 3}$ アルキルにより置換される、化合物。

【0421】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、以下の構造を含むアンドロゲン受容体結合化合物を提供する :

【0422】

【化112】



【0423】

式中 :

W^1 は、アリール、ヘテロアリール、二環式または二複素環式であり、各々独立して一つ以上のH、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、CN、 $C \equiv CH$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル(直鎖、分岐鎖で、任意で一つ以上のハロ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシルに置換される)、 $C_1 \sim 6$ アルコキシル(直鎖、分岐鎖で、任意で一つ以上のハロに置換される)、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、または CF_3 により置換される ;

Y^1 、 Y^2 はそれぞれ独立して NR^{Y1} 、O、またはSである ;

Y^3 、 Y^4 、 Y^5 はそれぞれ独立して結合、O、 NR^{Y2} 、 $CR^{Y1}R^{Y2}$ 、 $C=O$ 、 $C=S$ 、SO、 SO_2 、ヘテロアリール、またはアリールであり ;

Qは、0~4個のヘテロ原子を伴う3~6員の脂環式または芳香族の環であり、任意で0~6個の R^Q で置換され、各 R^Q は独立してH、 $C_1 \sim 6$ アルキル(直鎖、分岐鎖で、任意で一つ以上のハロ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシルで置換される)であるか、または2個の R^Q 基はそれらが結合される原子とともに0~2個のヘテロ原子を含む3~8員の環系を形成する) ;

R^1 、 R^2 、 R^a 、 R^b 、 R^{Y1} 、 R^{Y2} は各々独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル(直鎖、分岐鎖で、一つ以上のハロ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシルで任意で置換される)であるか、または R^1 、 R^2 はそれらが結合される原子とともに0~2個のヘテロ原子を含む3~8員の環系を形成する) ;

W^2 は結合、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキル、O、 $C_1 \sim 6$ 脂環式、複素環式、アリール、二複素環式、ビアリール、またはビヘテロアリール、またはヘテロアリールであり、各々は任意で1、2、または3個の R^{W2} により置換される ;

各 R^{W2} は独立して、H、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル(直鎖、分岐鎖で、任意で一つ以上のFにより置換される)、 $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキル(直鎖、分岐鎖で、任意で置換される)、 $-OR^{W2A}$ 、O

C₁₋₃アルキル（任意で一つ以上の-Fにより置換される）、C₃₋₆シクロアルキル、C₄₋₆シクロヘテロアルキル、C₁₋₆アルキル（任意で置換される）、C₁₋₆脂環式（任意で置換される）、複素環式（任意で置換される）、アリール（任意で置換される）、またはヘテロアリール（任意で置換される）、二環式ヘテロアリールもしくはアリール、OH、NH₂、NR^{Y1}R^{Y2}、CNである；および

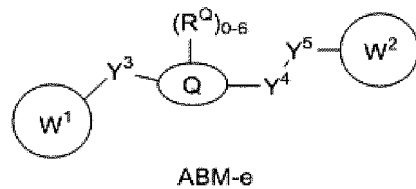
R^{W2A}は、H、C₁₋₆アルキル（直鎖、分岐鎖）、またはC₁₋₆ヘテロアルキル（直鎖、分岐鎖）であり、各々は任意でシクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、複素環、ヘテロアリール、ハロ、またはOC₁₋₃アルキルにより置換される、化合物。

【0424】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、アンドロゲン受容体結合部分は、以下の構造を有する：

【0425】

【化113】



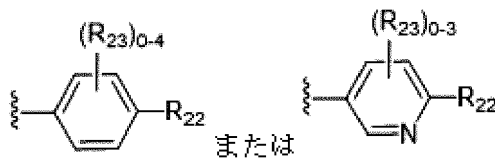
【0426】

式中：

W¹は、

【0427】

【化114】



【0428】

である；

各R₂₂は、独立してHまたは-CNである；

各R₂₃は、独立してH、ハロ、または-CF₃である；

Y³は、結合またはOである；

Qは4員の環であり、任意で0～4個のR^Qで置換され、各R^Qは独立してHまたはメチルである；

Y⁴は、結合またはNHである；

Y⁵は、結合、C=O、またはC=Sである；および

各W²は独立して結合、C1-6アリールまたはヘテロアリールであり、各々は1、2または3個のW²により任意で置換され、各R^{W2}は独立して、H、ハロであるか、1個もしくは2個のヘテロ原子を有する6員の脂環式環、または1個または2個または3個のヘテロ原子を有する5員の芳香族環である。

【0429】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、W²は、以下からなる群から選択される：

【0430】

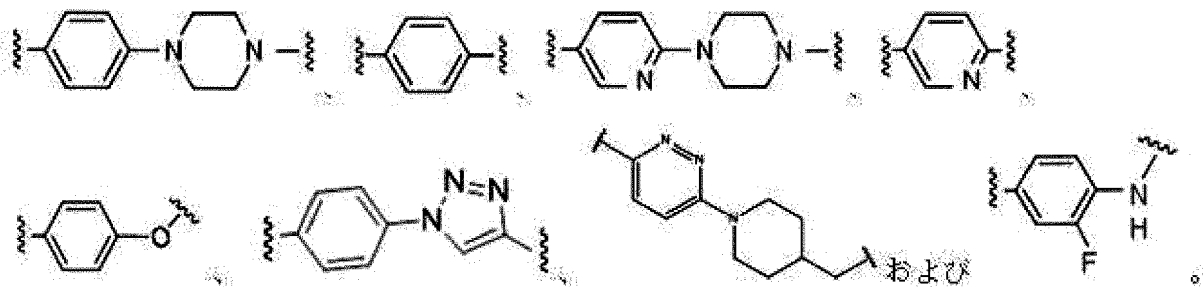
10

20

30

40

【化 1 1 5】



10

【0 4 3 1】

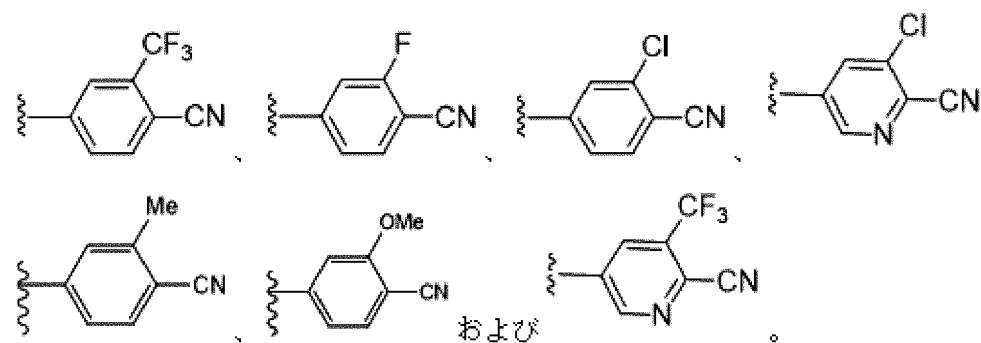
本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、 W^2 は、一つ以上の U L M 基または C L M 基に共有結合されているか、または本明細書に記載されるように一つ以上の U L M 基または C L M 基に結合されるリンカーに共有結合される。

【0 4 3 2】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、 W^1 は、以下からなる群から選択される：

【0 4 3 3】

【化 1 1 6】



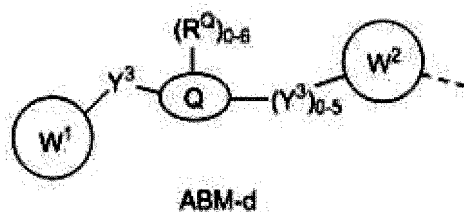
20

【0 4 3 4】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、アンドロゲン結合部分は、以下の構造を有する：

【0 4 3 5】

【化 1 1 7】



40

【0 4 3 6】

式中：

W^1 はアリールであり、独立して一つ以上のハロ、CNにより置換される；

Y^3 はそれぞれ独立して結合、O、 NR^{Y2} 、 $CR^{Y1}R^{Y2}$ 、 $C=O$ である；

Qは、1個または2個のヘテロ原子を有する5員の芳香族環である；

R^{Y1} 、 R^{Y2} はそれぞれ独立してH、 C_{1-6} アルキル（直鎖、分岐鎖）である；

W^2 は、結合、アリール、またはヘテロアリールであり、それぞれ任意で1、2または3個の R^{W2} により置換される；および

各 R^{W2} は独立してH、ハロ、 C_{1-6} アルキル（任意で一つ以上のFにより置換される）、 OC_{1-3} アルキル（任意で一つ以上の-Fにより置換される）である。

50

【0437】

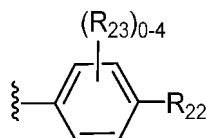
本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、 W^2 は、一つ以上の U L M 基または C L M 基に共有結合されているか、または本明細書に記載されるように一つ以上の U L M 基または C L M 基に結合されるリンカーに共有結合される。

【0438】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、 W^1 は、

【0439】

【化118】



10

【0440】

である；

式中、各 R_{22} は独立して、ハロまたは CN である；および
各 R_{23} は、独立して H または ハロ である。

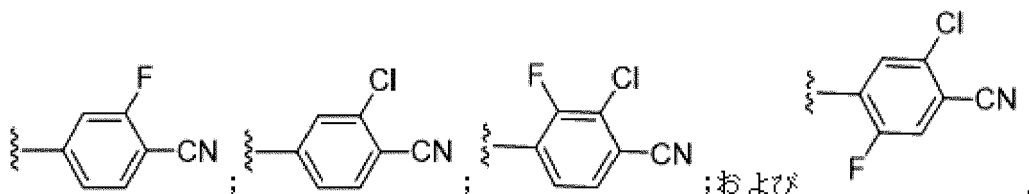
【0441】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、 W^1 は、以下からなる群から選択される：

【0442】

【化119】

20



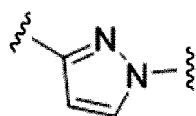
【0443】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、 Q は、

【0444】

【化120】

30



【0445】

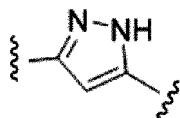
である。

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、 W^2 は、

【0446】

【化121】

40



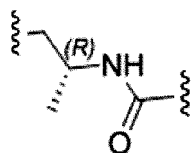
【0447】

である。

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、 $(Y^3)_{0-5}$ は、

【0448】

【化 1 2 2】



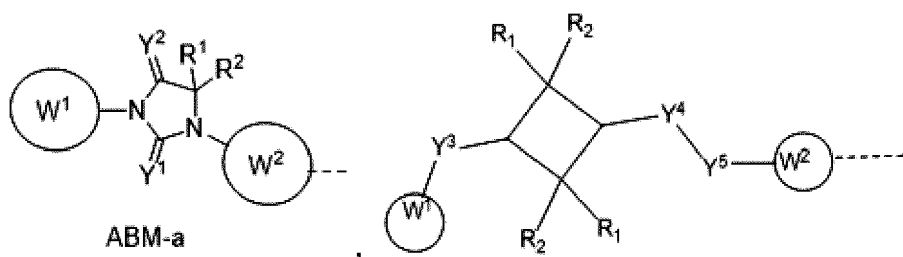
【 0 4 4 9】

である。

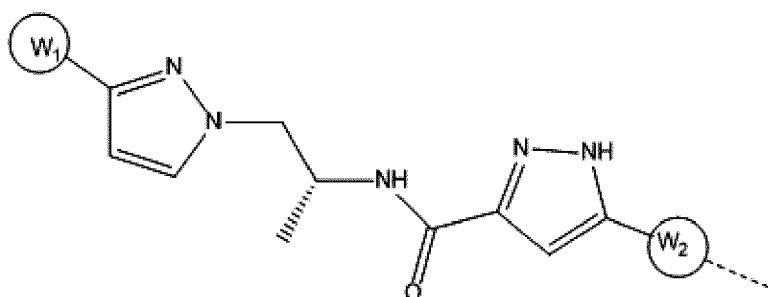
本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、ABMは、以下に示される構造から選択されるがこれに限定されない構造を含み、式中、破線はリンカー部分または例えばCLMなどのULMの結合点を示す：

【 0 4 5 0】

【化 1 2 3】



20



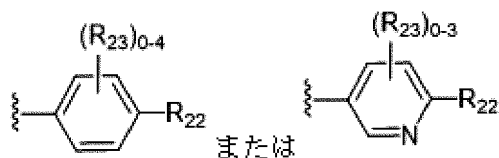
【 0 4 5 1】

式中：

W¹は、

【 0 4 5 2】

【化 1 2 4】



【 0 4 5 3】

である；

各R₂₂は、独立してHまたは-CNである；各R₂₃は、独立してH、ハロ、または-CF₃である；Y¹、Y²はそれぞれ独立してOまたはSである；

Y³、Y⁴、Y⁵はそれぞれ独立して結合、O、NR^{Y2}、CR^{Y1}R^{Y2}、C=O、C=S、SO、またはSO₂である；

R¹、R²はそれぞれ独立してHまたはメチル基である；

W² は、結合、C₁~₆ アリール、またはヘテロアリールであり、それぞれ1、2または3個のR^{W2}により置換される；および

各R^{W2}は独立してH、ハロ、C₁~₆アルキル（任意で一つ以上のFにより置換される）、C₃~₆シクロアルキル、C₄~₆シクロヘテロアルキル、OC₁~₃アルキル（任意で一つ以上の-Fによ

40

50

り置換される)である。

【0454】

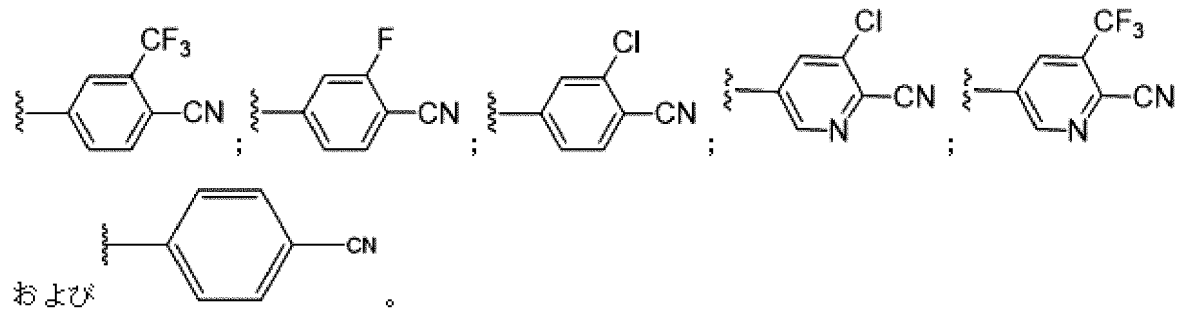
本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、 W^2 は、一つ以上のULM基またはCLM基に共有結合されているか、または本明細書に記載されるように一つ以上のULM基またはCLM基に結合されるリンカーに共有結合される。

【0455】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、 W^1 は、以下からなる群から選択される：

【0456】

【化125】



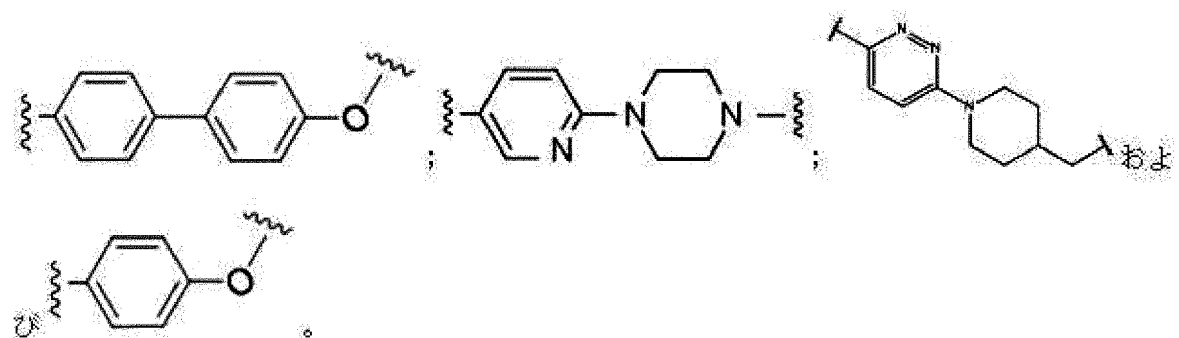
10

【0457】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、 W^2 は、以下からなる群から選択される：

【0458】

【化126】



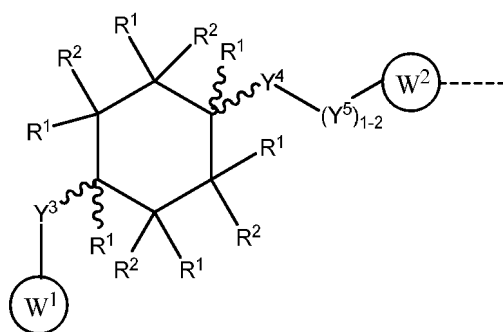
30

【0459】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、ABMは、以下に示される構造を含み、式中、破線はリンカー部分またはULMまたはCLMの結合点を示す：

【0460】

【化127】



40

【0461】

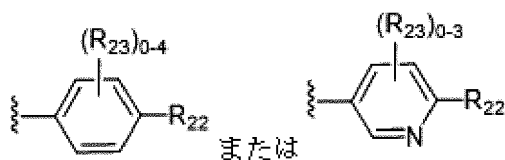
式中：

W^1 は、

50

【0462】

【化128】



【0463】

である；

各 R_{22} は、独立してHまたは-CNである；各 R_{23} は、独立してH、ハロ、または-CNである； Y^3 は、結合またはOである； Y^4 は、結合またはNHである； Y^5 は、結合、C=O、 C_1-C_6 ヘテロアリール、または C_1-C_6 アリールである； R^1 、 R^2 はそれぞれ独立してHまたは C_1-C_6 アルキル（直鎖または分枝鎖で、一つ以上のハロまたは C_{1-6} アルコキシルにより任意で置換される）である； W^2 は、結合、 C_1-6 アリール、 C_1-6 ヘテロアリール、 C_1-6 脂環式、または C_1-6 複素環式であり、各々任意で1~10個の R^{W2} により置換される；および各 R^{W2} は独立して、Hまたはハロである；および

【0464】

【化129】



【0465】

は、立体特異的（（R）または（S））または非立体特異的であり得る結合を表す。

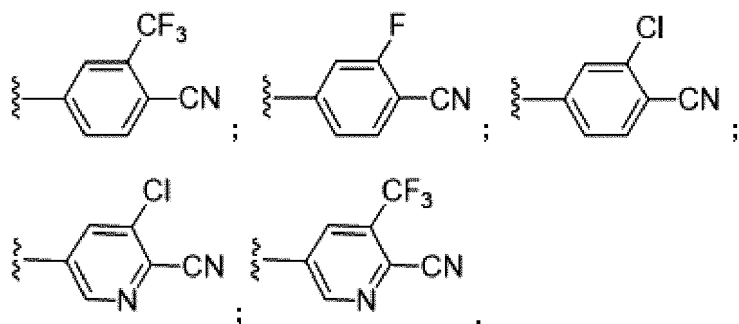
本明細書に記載される実施形態のいずれかにおいて、 W^2 は、一つ以上のULM基またはCLM基に共有結合されているか、または本明細書に記載されるように一つ以上のULM基またはCLM基に結合されるリンカーに共有結合される。

【0466】

特定の追加的实施形態では、 W^1 は以下からなる群から選択される：

【0467】

【化130】



【0468】

特定の追加的实施形態では、 W^2 は以下からなる群から選択される：

【0469】

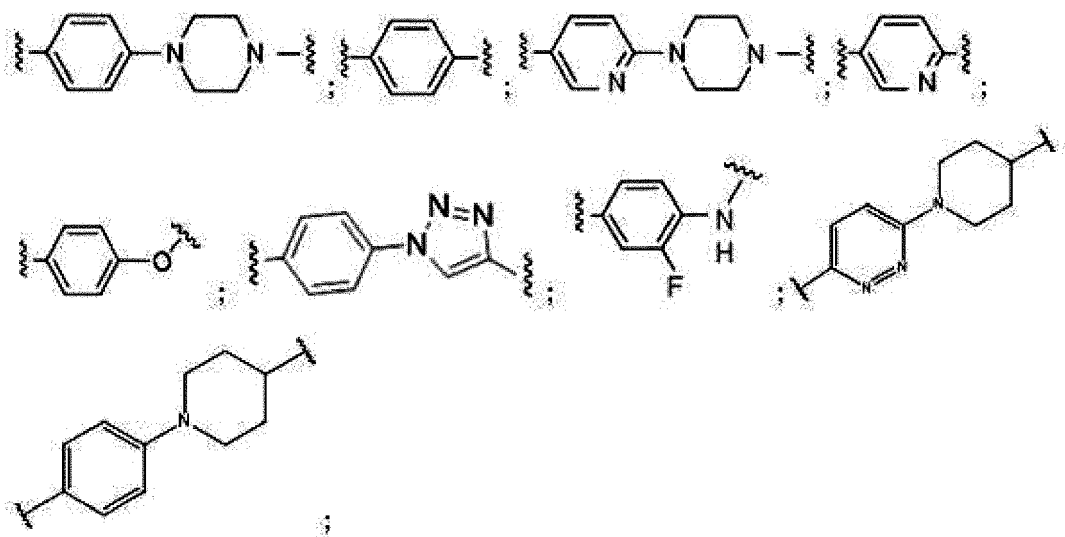
10

20

30

40

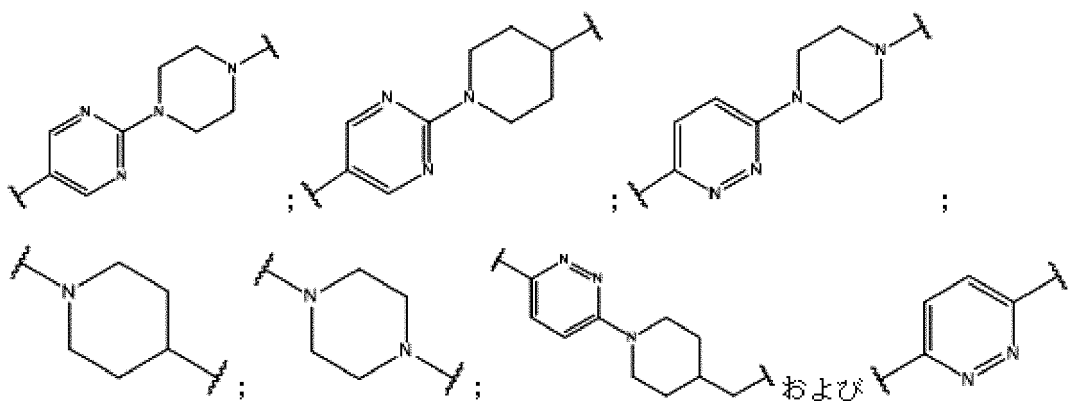
【化 1 3 1 - 1】



10

【 0 4 7 0】

【化 1 3 1 - 2】



20

【 0 4 7 1】

30

特定の実施形態では、ABMのアンドロゲン受容体結合化合物は、以下からなる群から選択される：

トランス-2-クロロ-4-[3-アミノ-2,2,4,4-テトラメチルシクロブトキシ]ベンゾニトリル；

シス-2-クロロ-4-[3-アミノ-2,2,4,4-テトラメチルシクロブトキシ]ベンゾニトリル；

トランス 6-アミノ-N-[3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル]ピリダジン-3-カルボキサミド；

トランス tert-ブチル N-[3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル]カルバメート；

トランス 4-アミノ-N-[3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル]ベンズアミド；

トランス 5-アミノ-N-[3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル]ピラジン-2-カルボキサミド；

トランス 2-アミノ-N-[3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル]ピリミジン-5-カルボキサミド；

4-メトキシ-N-[(1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル]ベンズアミド；

トランス 1-(2-ヒドロキシエチル)-N-[3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド；

トランス 6-アミノ-N-[3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシク

40

50

ロブチル]ピリジン-3-カルボキサミド；

トランス4-[(5-ヒドロキシペンチル)アミノ]-N-[3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル]ベンズアミド；および

トランス tert-ブチル2-({5-[(4-{ [3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル]カルバモイル}フェニル)アミノペンチル}オキシ)酢酸塩；および
N-((1r,3r)-3-(4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-4-メチルベンズアミド。

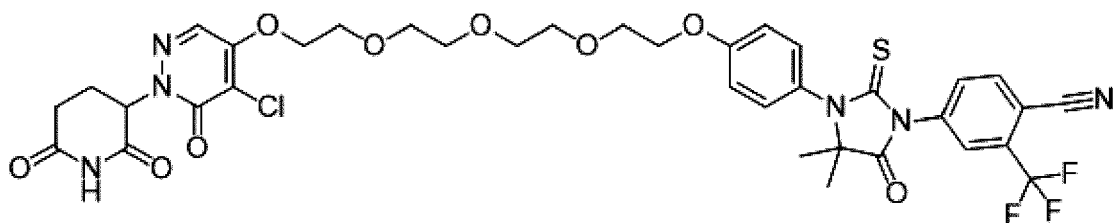
【0472】

特定の実施形態では、本明細書は、限定されないが、以下の例示的なアンドロゲン受容体PROTAC分子（PROTAC3～PROTAC-30）を提供するものであり、その塩、プロドラッグ、多

10

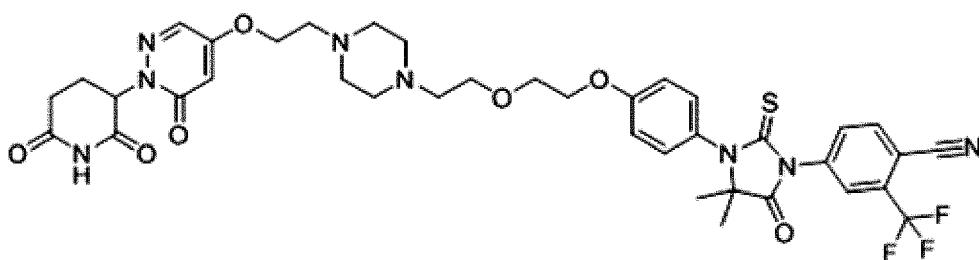
【0473】

【化132-1】



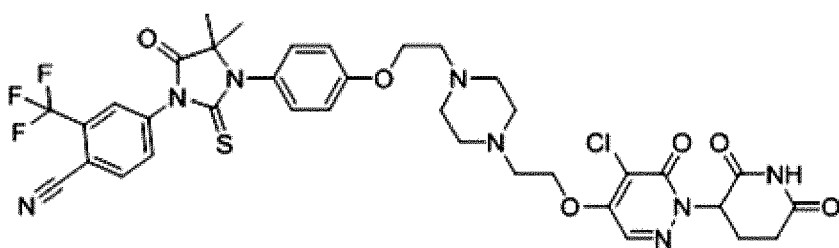
(PROTAC-3)

20

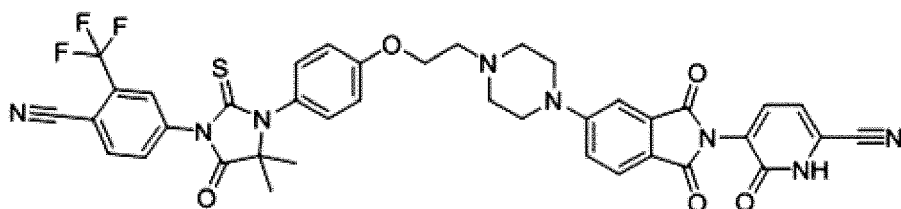


(PROTAC-4)

30

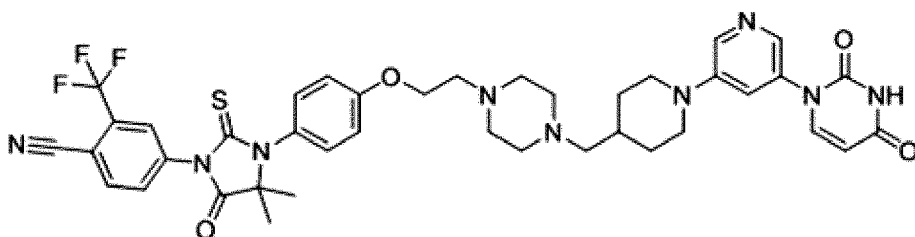


(PROTAC-5)、



(PROTAC-6)、

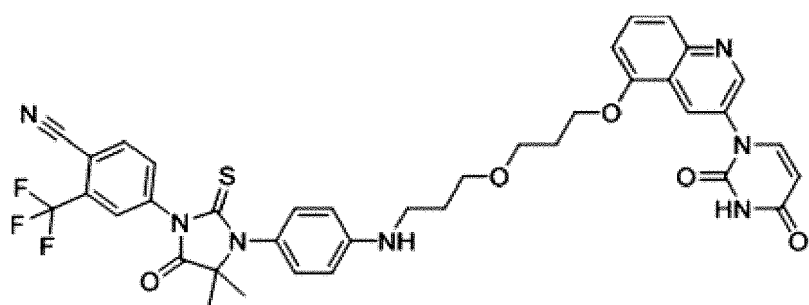
40



(PROTAC-7)、

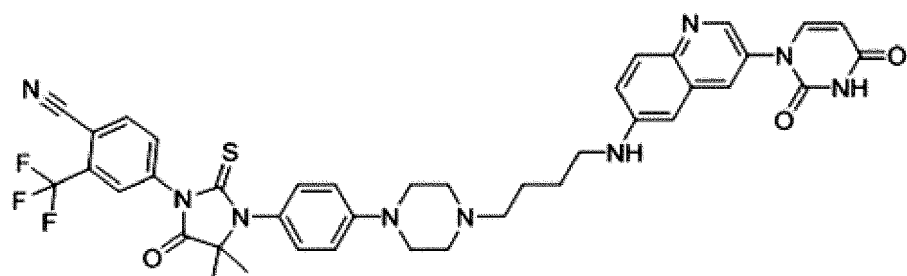
【0474】

【化 1 3 2 - 2】



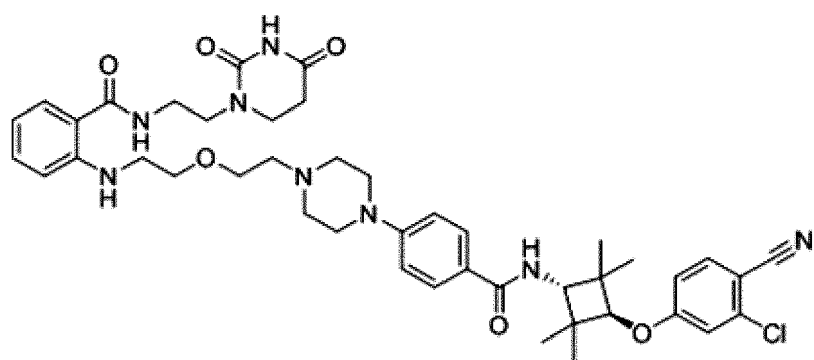
(PROTAC-8)、

10



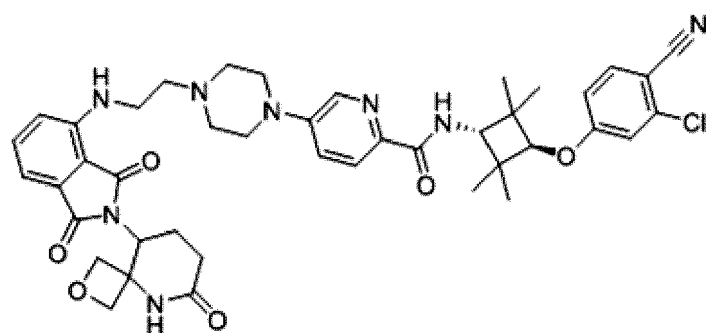
(PROTAC-9)、

20



(PROTAC-10)

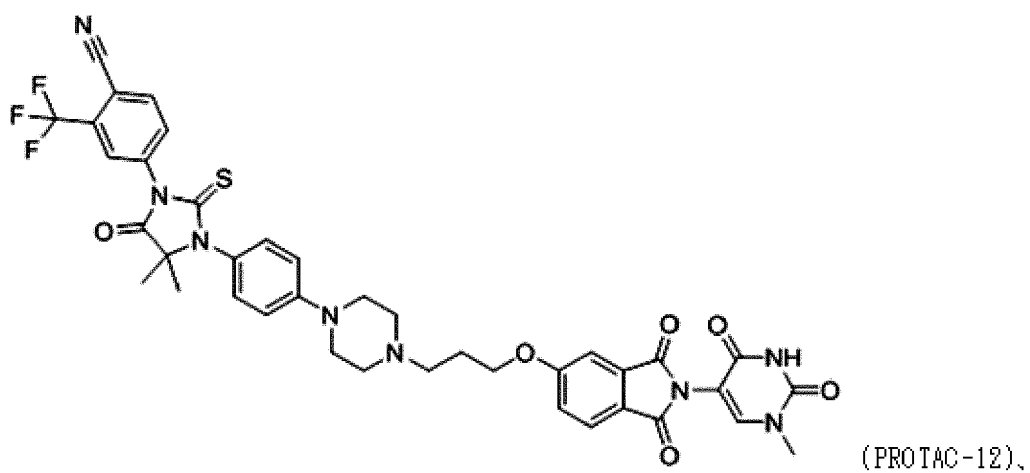
30



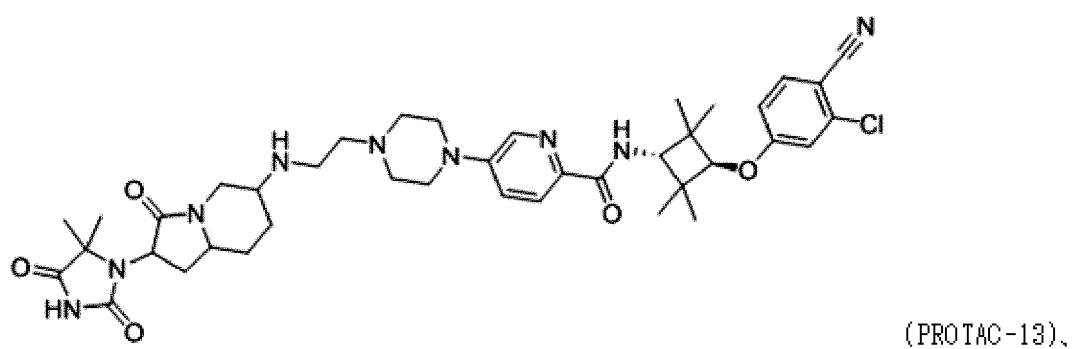
(PROTAC-11)、

【 0 4 7 5】

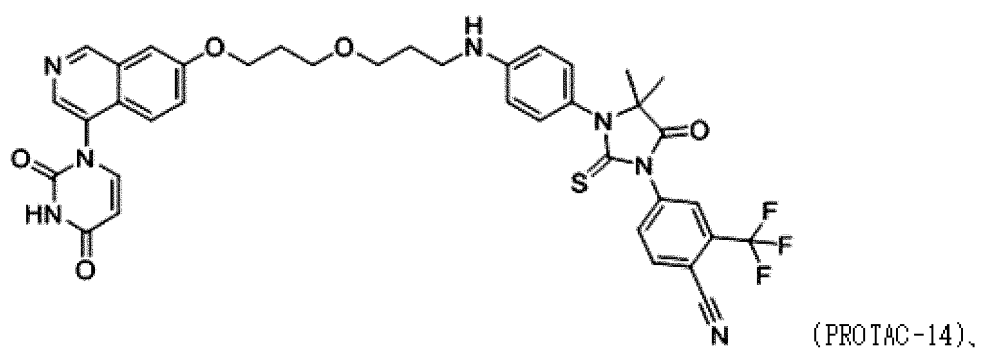
【化 1 3 2 - 3】



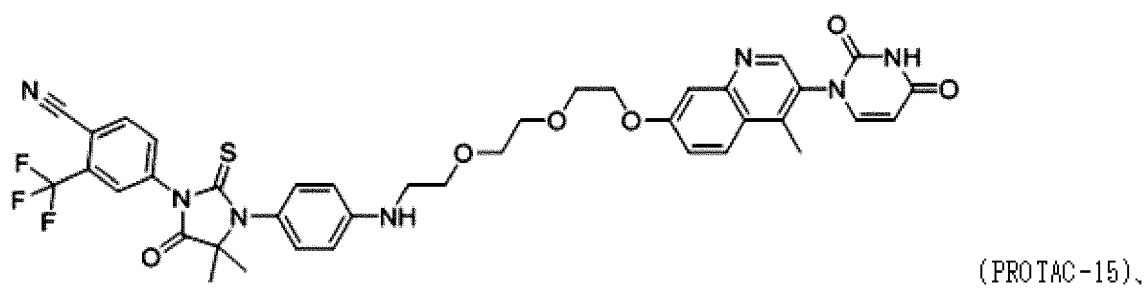
10



20



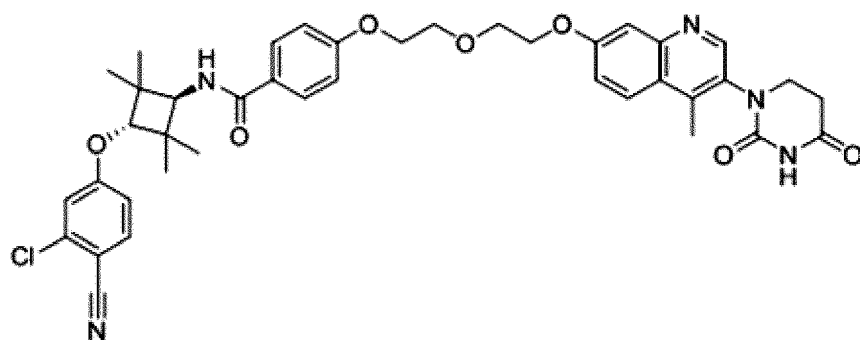
30



40

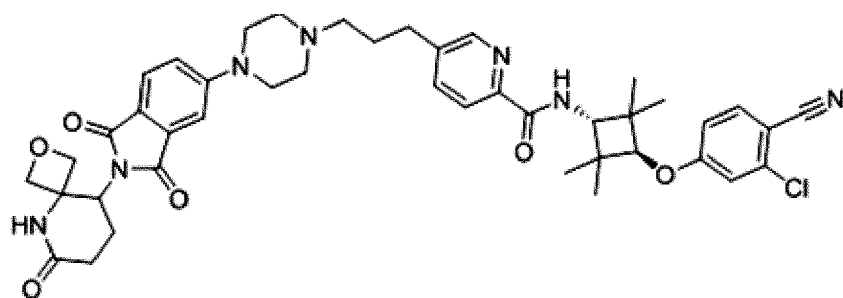
【 0 4 7 6】

【化 1 3 2 - 4】



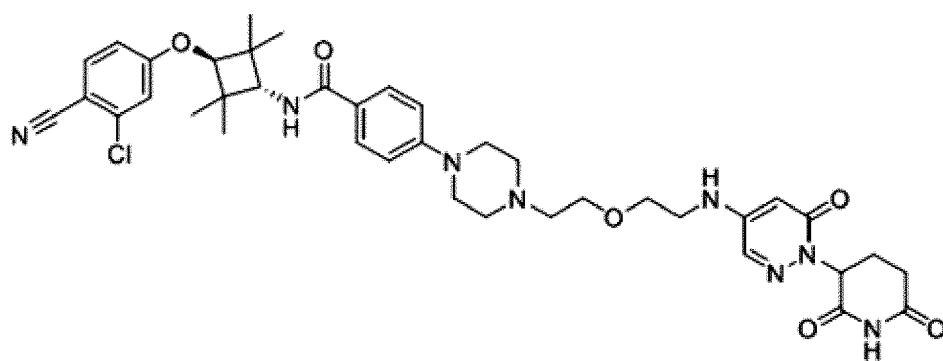
(PROTAC-16),

10



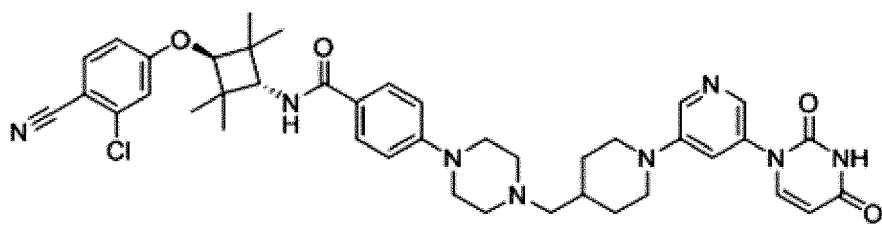
(PROTAC-17)

20



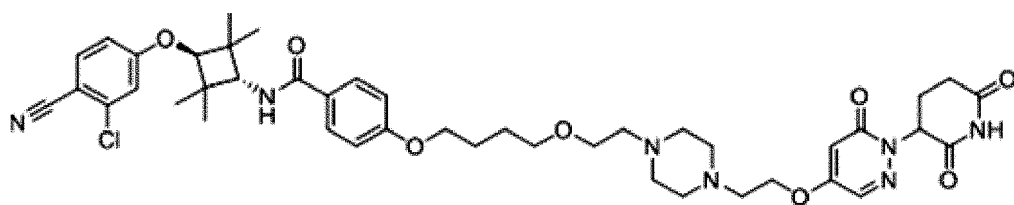
(PROTAC-18),

30



(PROTAC-19),

40

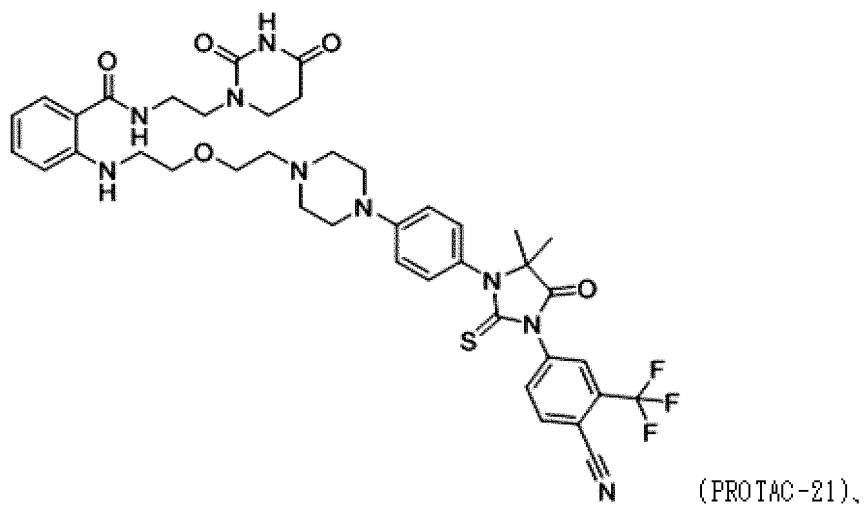


(PROTAC-

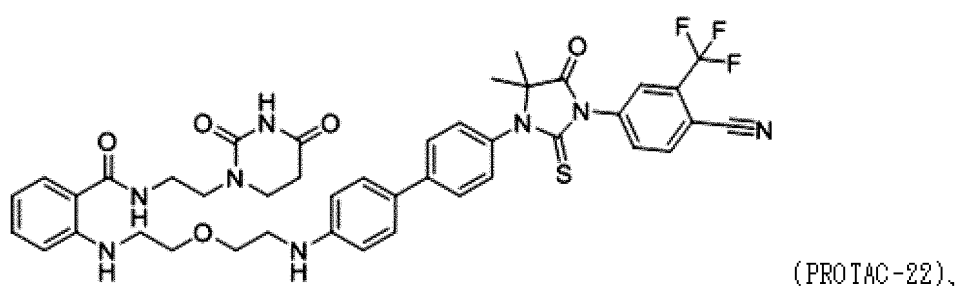
20),

【 0 4 7 7 】

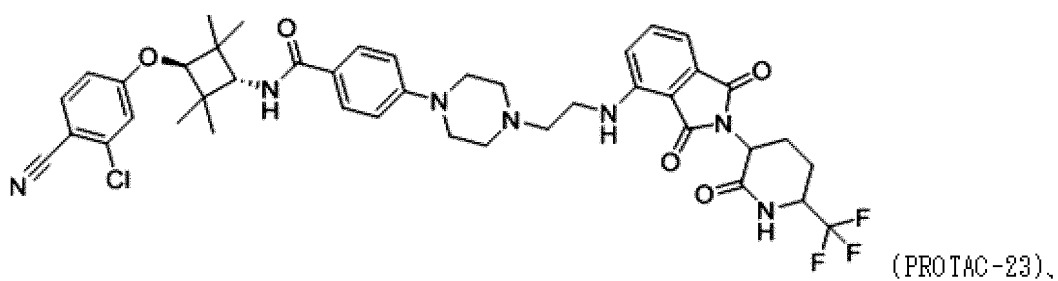
【化 1 3 2 - 5】



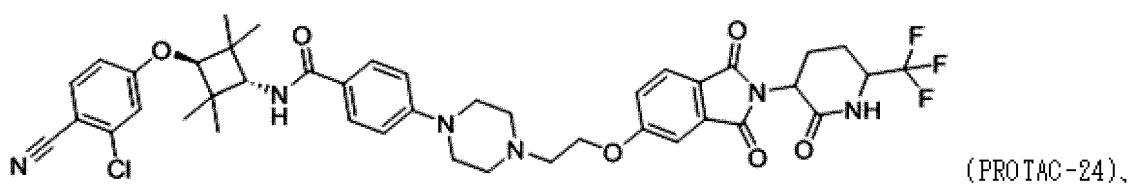
10



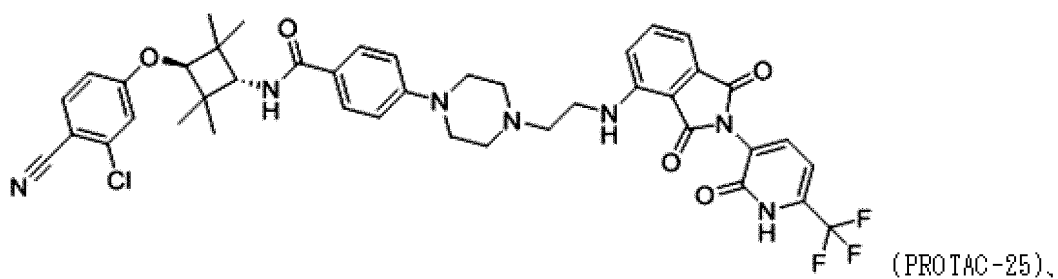
20



30

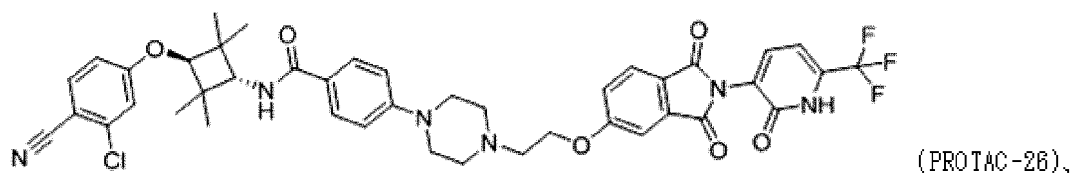


40

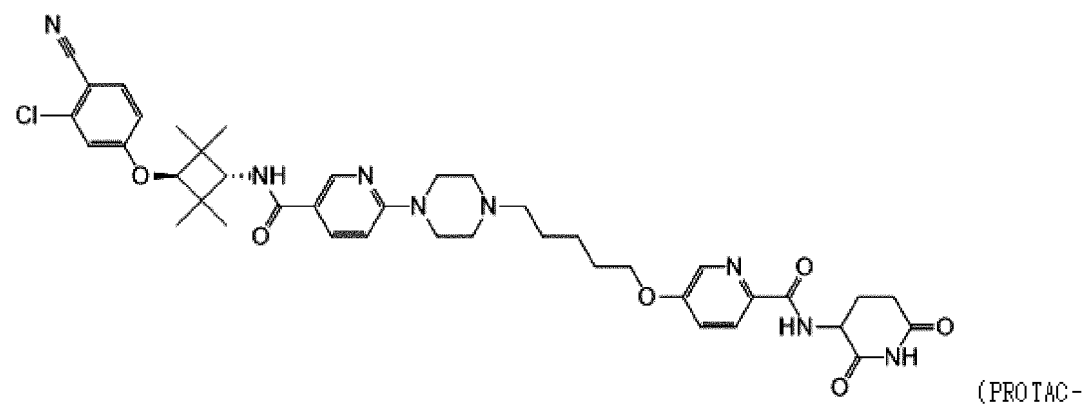


【 0 4 7 8 】

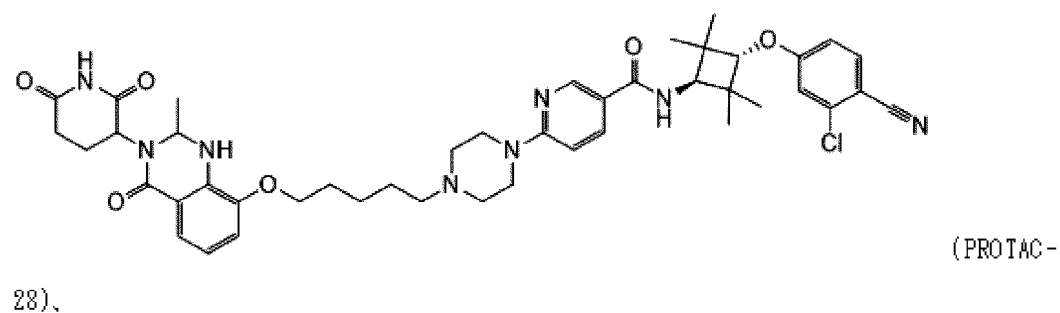
【化 1 3 2 - 6】



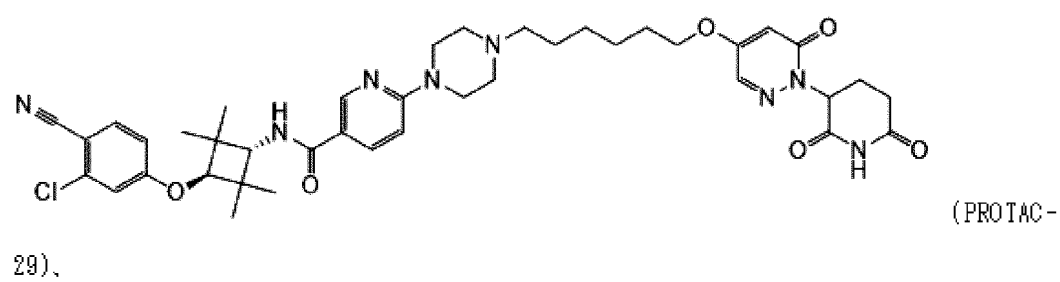
10



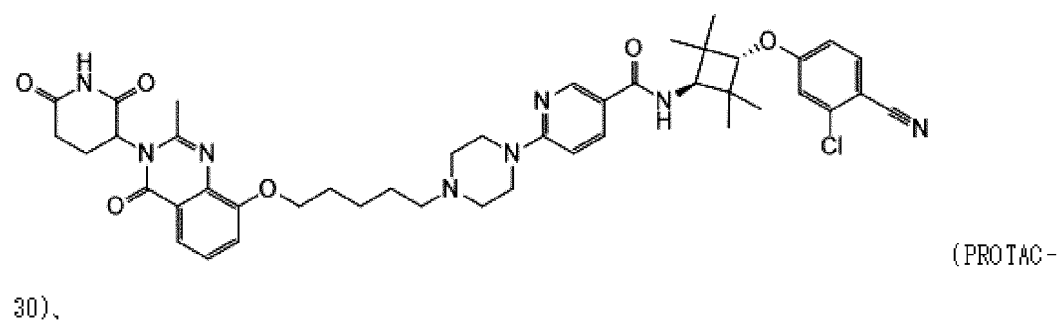
20



30



40



【 0 4 7 9】

CN1C(=O)N(C2=CC=C(C=C2)OCCN3CCN(CCCN3C4=CC=C(C=C4)NS(=O)(=O)C5=CC=C(C=C5)C(=O)NCC5=O)C6=CC=C(C=C6)C#N)C(=O)N1C(F)(F)FCN1C(=O)N(C2=CC=C(C=C2)OCCN3CCN(CCC3OCC4=CC=C(C=C4)S(=O)(=O)N5C(=O)NCCC5=O)C4=CC=C(C=C4)C(F)(F)F)C(=O)N1C(=O)c6ccc(C#N)cc6O=C1CCCC(=O)N1C(=O)c2ccc(OCCCCCN3CCN(C3)c4ccc(C(=O)N[C@H]5C[C@@H](O[C@H]5C6=CC=CC=C6C#N)C6)c4)cc2S(=O)(=O)c2ccccc2

ROTAC-33)



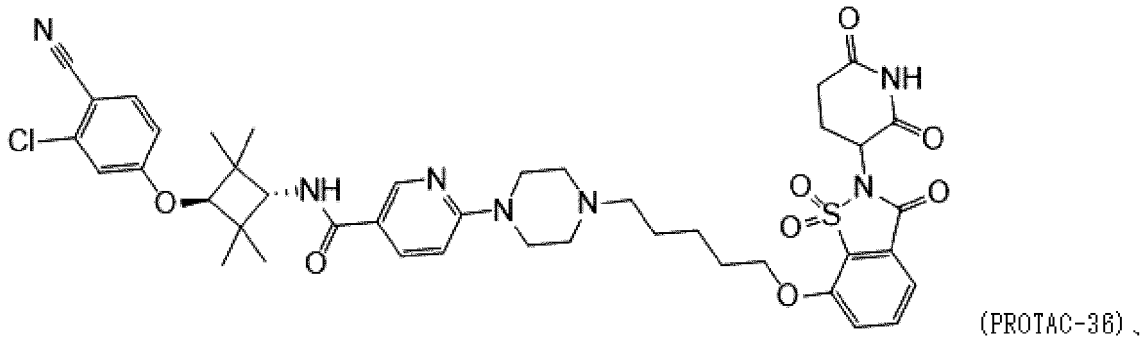
The chemical structure of ROTAC-33 is a complex molecule. It features a piperidine-2,6-dione ring (a six-membered ring with two carbonyl groups and one NH group) attached to a sulfonamide group (-SO₂NH-). This sulfonamide is further connected to a benzene ring, which is substituted with a long alkyl chain (-CH₂)₄-N-methylpiperazine. The piperazine ring is then linked to a pyridine ring via its nitrogen atom. The pyridine ring is substituted with a carbonyl group (-C(=O)NH-) that is connected to a bicyclic system. This bicyclic system consists of a cyclobutane ring fused to a cyclohexane ring, with a cyano group (-C≡N) and a chlorine atom (-Cl) on the cyclohexane ring, and an ether linkage (-O-) connecting the cyclobutane ring to a phenyl ring. The phenyl ring is also substituted with a cyano group (-C≡N) and a chlorine atom (-Cl).

N#Cc1ccc(O[C@H]2C[C@@H](C2)C(=O)N2C(=O)c3ccccc3S(=O)(=O)N2CCCCN4CCN(CC4)c5ccc(C(=O)N6C(=O)NCCC6)c5n)cc1

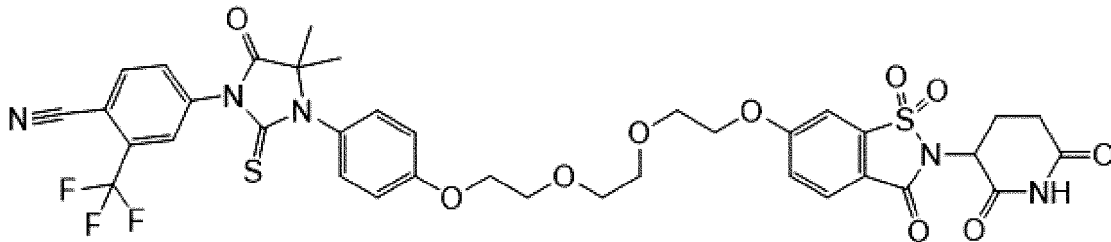
(PROTAC-35),

【 0 4 8 0 】

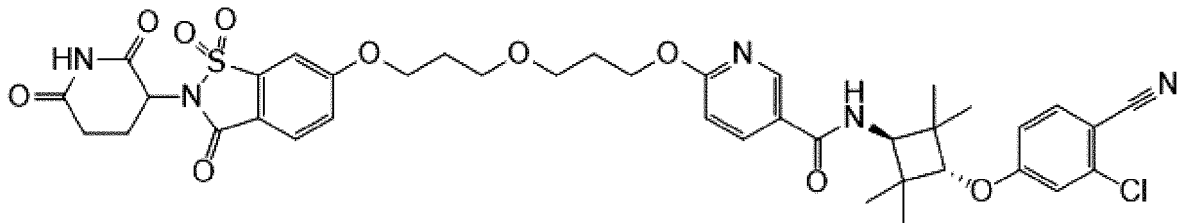
【化 1 3 2 - 8】



10



(PROTAC-37)、または



(PROTAC-38)。

20

【 0 4 8 1】

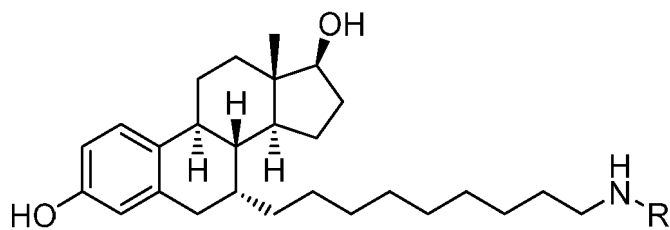
XIII. エストロゲン受容体 (ER) ICI-182780を標的とする化合物

1. エストロゲン受容体リガンド

【 0 4 8 2】

30

【化 1 3 3】



【 0 4 8 3】

(誘導体化され、式中、「R」は、リンカー基Lまたは-(L-CLM)基の結合部位を指定する)。

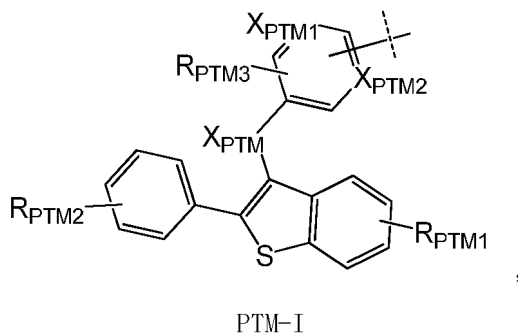
40

【 0 4 8 4】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、PTMは、以下の式PTM-Iにより表され得る：

【 0 4 8 5】

【化 1 3 4】



10

【 0 4 8 6 】

式中：

X_{PTM}は、OまたはC=Oである；X_{PTM1}およびX_{PTM2}の各々は独立して、NまたはCHから選択される；R_{PTM1}は独立して、OH、O(CO)R_{PTM}、O-低級アルキルから選択され、式中、R_{PTM}は、エステルのアルキルまたはアリール基である；少なくとも一つのR_{PTM2}は各々独立してH、OH、ハロゲン、CN、CF₃、SO₂-アルキル、O-低級アルキルから選択される；少なくとも一つのR_{PTM3}は各々独立してH、ハロゲンから選択される；および

破線は、少なくとも一つのリンカー、CLM、CLM'、PTM、PTM'、またはそれらの組み合わせの結合部位を示す。

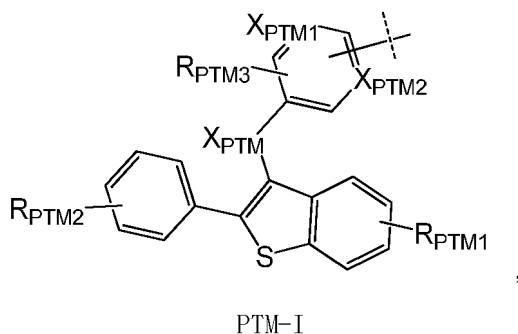
20

【 0 4 8 7 】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、PTMは、以下の式PTM-Iにより表され得る：

【 0 4 8 8 】

【化 1 3 5】



30

【 0 4 8 9 】

式中：

X_{PTM}は、OまたはC=Oである；X_{PTM1}およびX_{PTM2}の各々は独立して、NまたはCHから選択される；R_{PTM1}は独立して、OH、O(CO)R_{PTM}、O-低級アルキルから選択され、式中、R_{PTM}は、エステルのアルキルまたはアリール基である；

40

各R_{PTM2}は独立して、H、OH、ハロゲン、CN、CF₃、SO₂-アルキル、O-低級アルキルから選択される；各R_{PTM3}は独立して、H、ハロゲンから選択される；PTM-Iは、少なくとも一つのR_{PTM2}、少なくとも一つのR_{PTM3}、またはそれらの組み合わせを各環上に含む；および

破線は、少なくとも一つのリンカー、CLM、CLM'、PTM、PTM'、またはそれらの組み合わせの結合部位を示す。

【 0 4 9 0 】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、PTM-Iは、2個のR_{PTM2}、2個

50

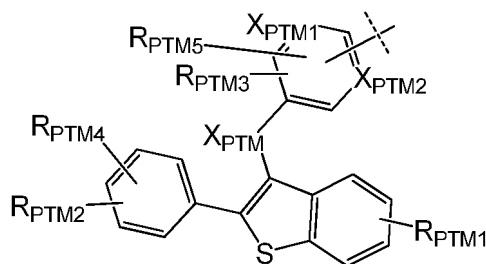
の R_{PTM3} 、またはそれらの組み合わせのうちの少なくとも一つを有する。

【0491】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、PTMは、以下の式PTM-IIにより表され得る：

【0492】

【化136】



PTM-II

10

【0493】

式中：

X_{PTM} は、OまたはC=Oである；

X_{PTM1} および X_{PTM2} の各々は独立して、NまたはCHから選択される；

R_{PTM1} は独立して、OH、 $O(CO)R_{PTM}$ 、O-低級アルキルから選択され、式中、 R_{PTM} は、エステルのアルキルまたはアリール基である；

20

R_{PTM2} および R_{PTM4} は独立して、H、OH、ハロゲン、CN、 CF_3 、 SO_2 -アルキル、O-低級アルキルから選択される；

R_{PTM3} および R_{PTM5} は独立して、H、ハロゲンから選択される；および

破線は、少なくとも一つのリンカー、CLM、CLM'、PTM、PTM'、またはそれらの組み合わせの結合部位を示す。

【0494】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、 $O(CO)R_{PTM}$ は、式PTM-IまたはPTM-II中の対応するフェノールのプロドラッグとして機能する。

【0495】

30

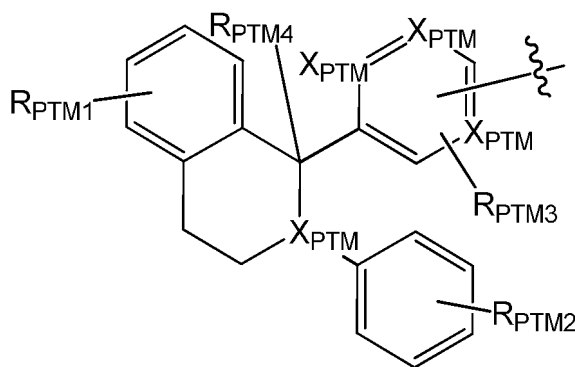
本明細書に記載される任意の実施形態または態様において、PTM-IまたはPTM-IIのO-低級アルキルは、1~3の炭素数のアルキル鎖である。

【0496】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、本開示は以下の式(I_{PTM})の化合物またはPTMを提供する：

【0497】

【化137】



式 (I_{PTM})

40

【0498】

50

式中：

各 X_{PTM} は独立して、CH、Nであり；

【0499】

【化138】



【0500】

は、少なくとも一つのリンカー、CLM、CLM'、PTM、PTM'、またはそれらの組み合わせの結合部位を示す；

各 R_{PTM1} は独立して、OH、ハロゲン、 $O(CO)R_{PTM}$ であり、ここで R_{PTM} は、1～6個の炭素を有するアルキル基もしくはシクロアルキル基、またはアリール基であり、置換は、一置換、二置換、または三置換であり得；

各 R_{PTM2} は独立して、H、ハロゲン、CN、 CF_3 、アルコキシであり、置換は一置換または二置換であり得；および

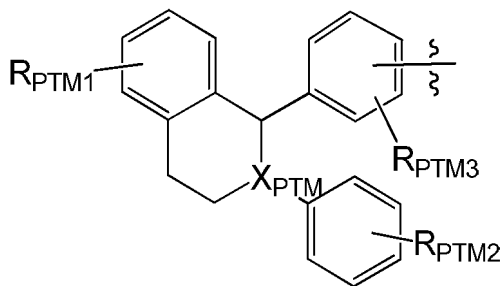
各 R_{PTM3} は独立して、H、ハロゲンであり、置換は一置換または二置換であり得る。

【0501】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、PTMは、以下の式(II_{PTM})により表される；

【0502】

【化139】



式(II_{PMT})

【0503】

式中：

X_{PTM} は、CH、Nであり；

【0504】

【化140】



【0505】

は、少なくとも一つのリンカー、CLM、CLM'、PTM、PTM'、またはそれらの組み合わせの結合部位を示す；

各 R_{PTM1} は独立して、OH、ハロゲン（例えばF）であり；

各 R_{PTM2} は独立して、H、ハロゲン（例えばF）、 CF_3 であり、置換は一置換または二置換であり得；および

各 R_{PTM3} は独立して、ハロゲン（例えばF）であり、置換は一置換または二置換であり得る。

【0506】

特定の実施形態では、以下のうちの少なくとも一つ：

式(II_{PTM})の X_{PTM} は、CHであり；

式 (II_{PTM}) のR_{PTM1}は、OHであり；

式 (II_{PTM}) のR_{PTM2}は、Hであり；

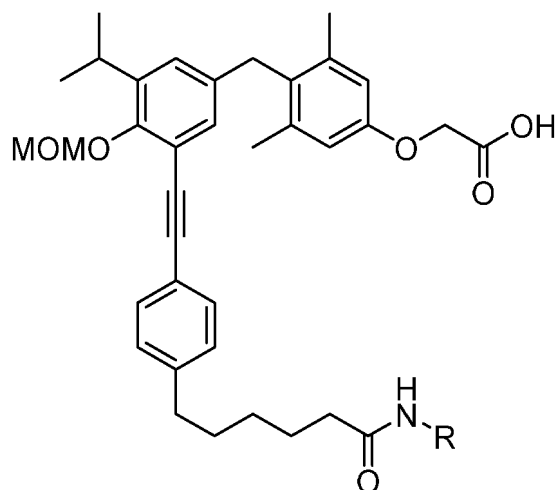
式 (II_{PTM}) の各R_{PTM3}は独立して、HまたはFであり；またはそれらの組み合わせである。

XIV. 甲状腺ホルモン受容体 (TR) を標的とする化合物

1. 甲状腺ホルモン受容体リガンド (誘導体化)

【0507】

【化141】



10

20

【0508】

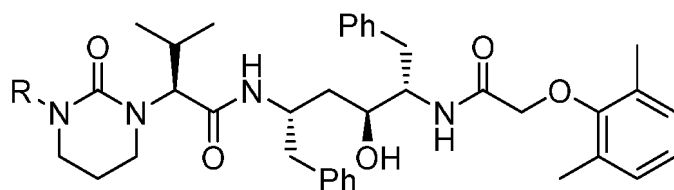
(誘導体化され、式中、「R」は、リンカー基Lまたは-(L-CLM)基の結合部位を指定し、MOMOは、メトキシメトキシ基を示す)。

XV. HIVプロテアーゼを標的とする化合物

1. HIVプロテアーゼの阻害剤 (誘導体化)

【0509】

【化142】



30

【0510】

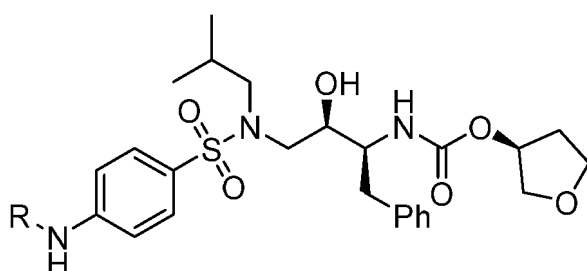
(誘導体化され、式中、「R」は、リンカー基Lまたは-(L-CLM)基の結合部位を指定する)。J. Med. Chem. 2010, 53, 521-538を参照のこと。

【0511】

2. HIVプロテアーゼ阻害剤

【0512】

【化143】



40

【0513】

50

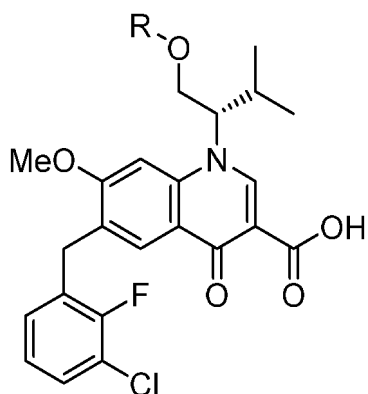
(誘導体化され、式中、「R」は、リンカー基Lまたは-(L-CLM)基の可能性のある結合部位を指定する)。J. Med. Chem. 2010, 53, 521-538を参照のこと。

XVI. HIVインテグラーゼを標的とする化合物

1. HIVインテグラーゼの阻害剤 (誘導体化)

【0514】

【化144】



10

【0515】

(誘導体化され、式中、「R」は、リンカー基Lまたは-(L-CLM)基の結合部位を指定する)。J. Med. Chem. 2010, 53, 6466を参照のこと。

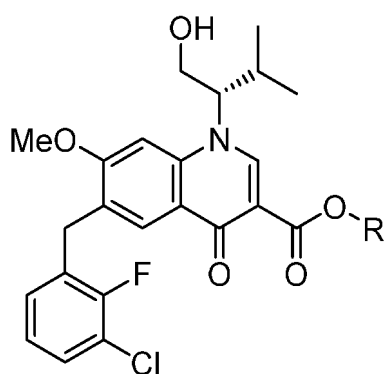
20

【0516】

2. HIVインテグラーゼの阻害剤 (誘導体化)

【0517】

【化145】



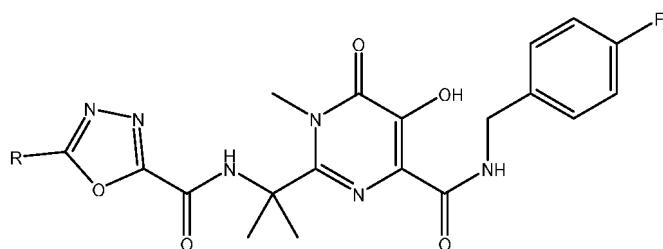
30

【0518】

3. HIVインテグラーゼ阻害剤アイセントレス (誘導体化)

【0519】

【化146】



40

【0520】

(誘導体化され、式中、「R」は、リンカー基Lまたは-(L-CLM)基の結合部位を指定する)。J. Med. Chem. 2010, 53, 6466を参照のこと。

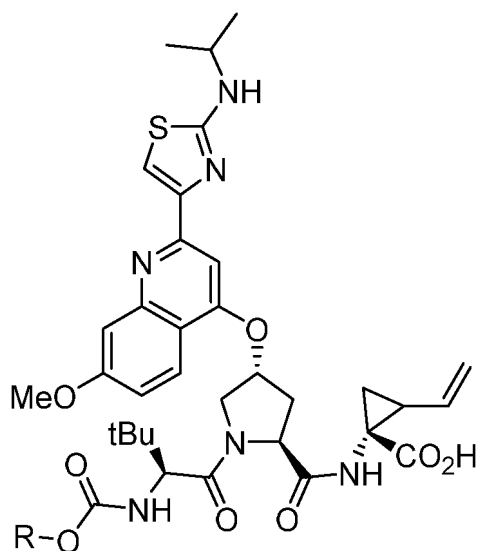
XVII. HCVプロテアーゼを標的とする化合物

1. HCVプロテアーゼ阻害剤 (誘導体化)

50

【 0 5 2 1 】

【 化 1 4 7 】



10

【 0 5 2 2 】

(誘導体化され、式中、「R」は、リンカー基Lまたは-(L-CLM)基の結合部位を指定する)。

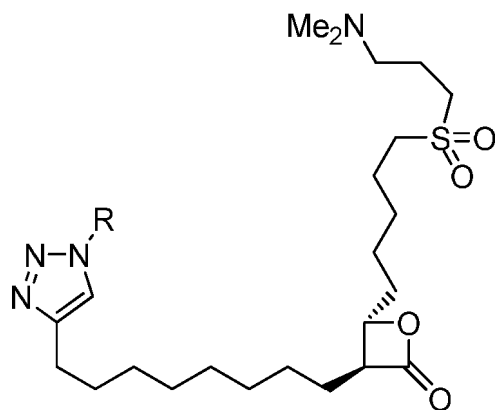
20

XVIII. アシルータンパク質チオエステラーゼ-1および-2 (A P T 1およびA P T 2) を標的とする化合物

1. A P T 1およびA P T 2の阻害剤 (誘導体化)

【 0 5 2 3 】

【 化 1 4 8 】



30

【 0 5 2 4 】

(誘導体化され、式中、「R」は、リンカー基Lまたは-(L-CLM)基の結合部位を指定する)。Angew. Chem. Int. Ed. 2011, 50, 9838 -9842を参照のこと。式中、Lは、本明細書に別段に記載されるリンカー基であり、前記CLM基は、本明細書に別段に記載されたとおりであり、-(L-CLM)は、本明細書に別段に記載されるように、CLM基をPTM基に結合させる。

40

VIV. タウタンパク質を標的とする化合物

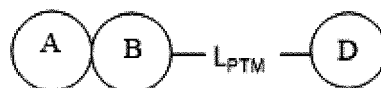
本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、PTMは、タウタンパク質結合部分を含み得る。例えば、PTMは、以下の式I、式II、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII、式IX、式X、または式XIにより表され得る：

【 0 5 2 5 】

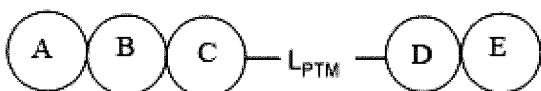
【化 1 4 9】



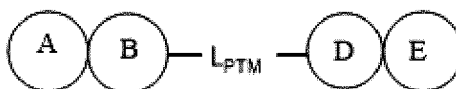
I



II

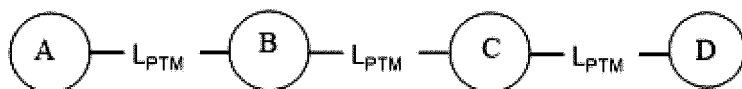


III



IV

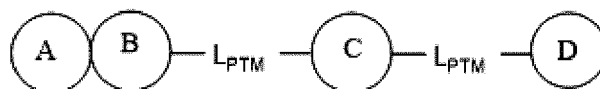
10



V



VI

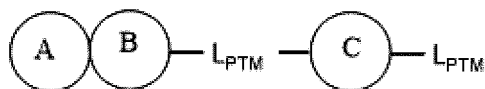


VII

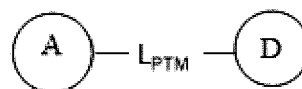
20



VIII



IX



X

30



XI

【0 5 2 6】

式中：

40

A、B、C、D、E、およびFは独立して、任意で置換される5員もしくは6員のアリール環またはヘテロアリール環、任意で置換される4～7員のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルから選択され、環の間の接触部分は環の融合を示し；および

L_{PTM} は、結合、アルキル、アルケニルまたはアルキニルから選択され、任意で一つ以上の環（すなわちシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール）または一つ以上の官能基により割り込まれ、当該官能基は $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^1_{PTM}-$ （式中、 R^1_{PTM} はHまたはアルキルから選択される）、 $-N=N-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、または $-OC(O)NH-$ から選択され、式中、前記官能基は任意でリンカーのいずれか末端に位置付けられる。

【0 5 2 7】

50

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、PTMのA、B、C、D、EおよびFのアリール環ならびにヘテロアリール環は、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、フルオロアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、トリフルオメチル、およびシアノから各々独立して選択される1~3個の置換基で任意で置換され、式中、前記アルキル基およびアルケニル基はさらに任意で置換される。

【0528】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、A、B、C、Fの少なくとも一つ、またはそれらの組み合わせの環は、任意で置換される5員もしくは6員のアリール環またはヘテロアリール環から選択される。

10

【0529】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、PTMは、式Iの化学構造を有し、式中：

A、BおよびC環は独立して5員もしくは6員の縮合アリール環またはヘテロアリール環であり；

L_{PTM} は、結合またはアルキルから選択され、および

Dは6員のアリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルから選択され、

式中、A、B、CおよびDは、アルキル、ハロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノまたはシアノで任意で置換される。

20

【0530】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、PTMは、式Iの化学構造を有し、式中：

AおよびCはフェニルまたは6員のヘテロアリール環であり；

Bは5員のヘテロアリール環であり；

L_{PTM} は結合であり；および

Dは6員のヘテロアリールまたは6員のヘテロシクロアルキル環であり；

式中、A、B、CおよびDのそれぞれは任意で、アルキル、ハロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、ジアルキルアミノまたはシアノで独立して置換され、ここでA、B、CおよびD環のいずれかの窒素原子はヘテロ原子または炭素原子に直接的には結合されておらず、そこには別のヘテロ原子が直接付加される。

30

【0531】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、PTMは、式IIIまたは式IVの化学構造を有し、式中、A、BおよびCは5員または6員の縮合アリールまたはヘテロアリールの環であり、 L_{PTM} は、結合またはアルキルから選択され、DおよびEは、5員または6員の縮合アリールまたはヘテロアリールの環であり、式中、A、B、C、DおよびEは、アルキル、ハロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、またはシアノで任意で置換される。

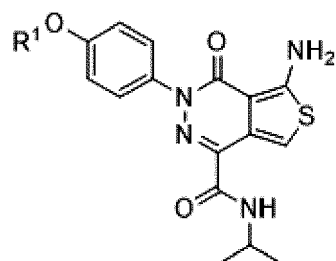
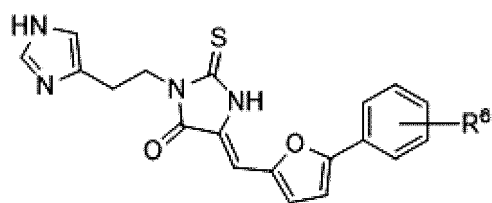
【0532】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、PTMは以下の化学構造によって表される：

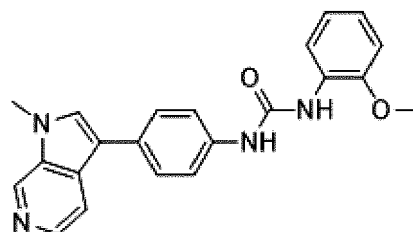
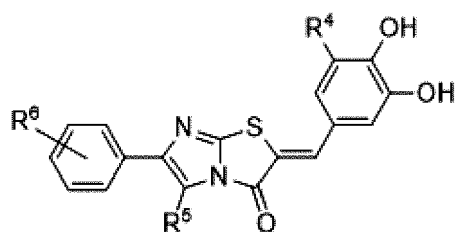
40

【0533】

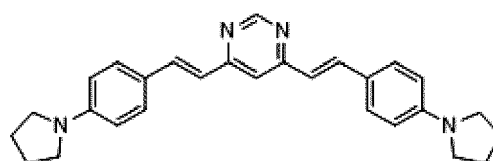
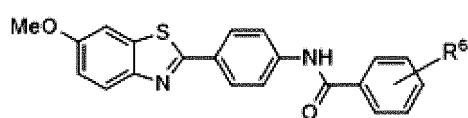
【化 1 5 0 - 1】



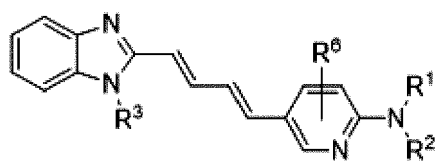
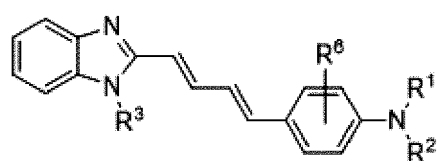
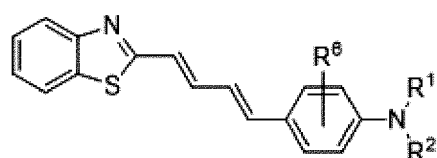
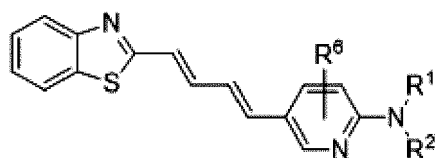
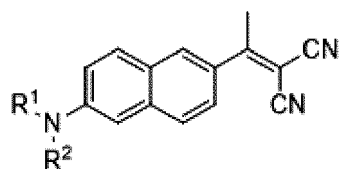
10



20

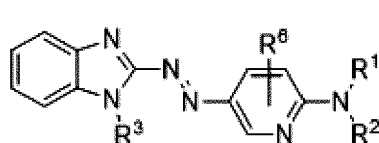
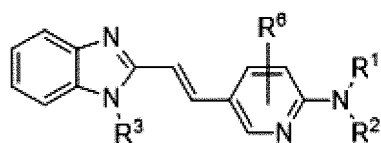
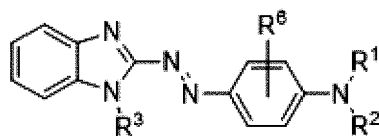
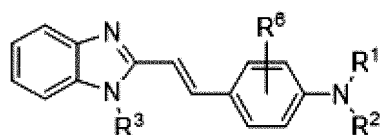


30

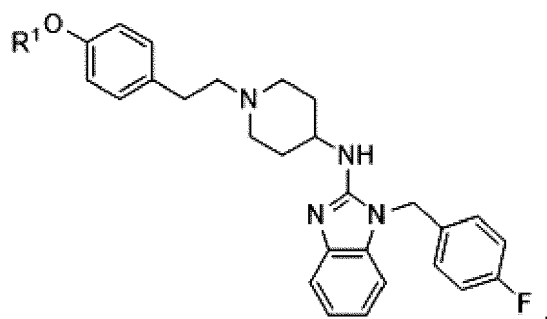
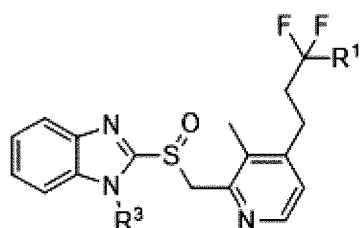


【 0 5 3 4】

【化 1 5 0 - 2】



10



【 0 5 3 5】

式中：

20

R¹、R²およびR³は独立して、H、メチル、エチル、2-フルオロエチル、および2,2,2-トリフルオロエチルから選択され；

R⁴およびR⁵は独立して、H、メチル、エチルおよびハロゲンから選択され；および

R⁶は、H、メチル、エチルおよびハロゲンから独立して選択される1～2個の置換基であり、

、

PTMは、Lを介してULMに結合される。

【 0 5 3 6】

本明細書に記載される実施形態または態様のいずれかにおいて、PTMは、一つ以上のULM（VLMまたはCLM）基に共有結合されているか、または本明細書に記載されるように一つ以上のULM（VLMまたはCLM）基に結合されているリンカーに共有結合される。

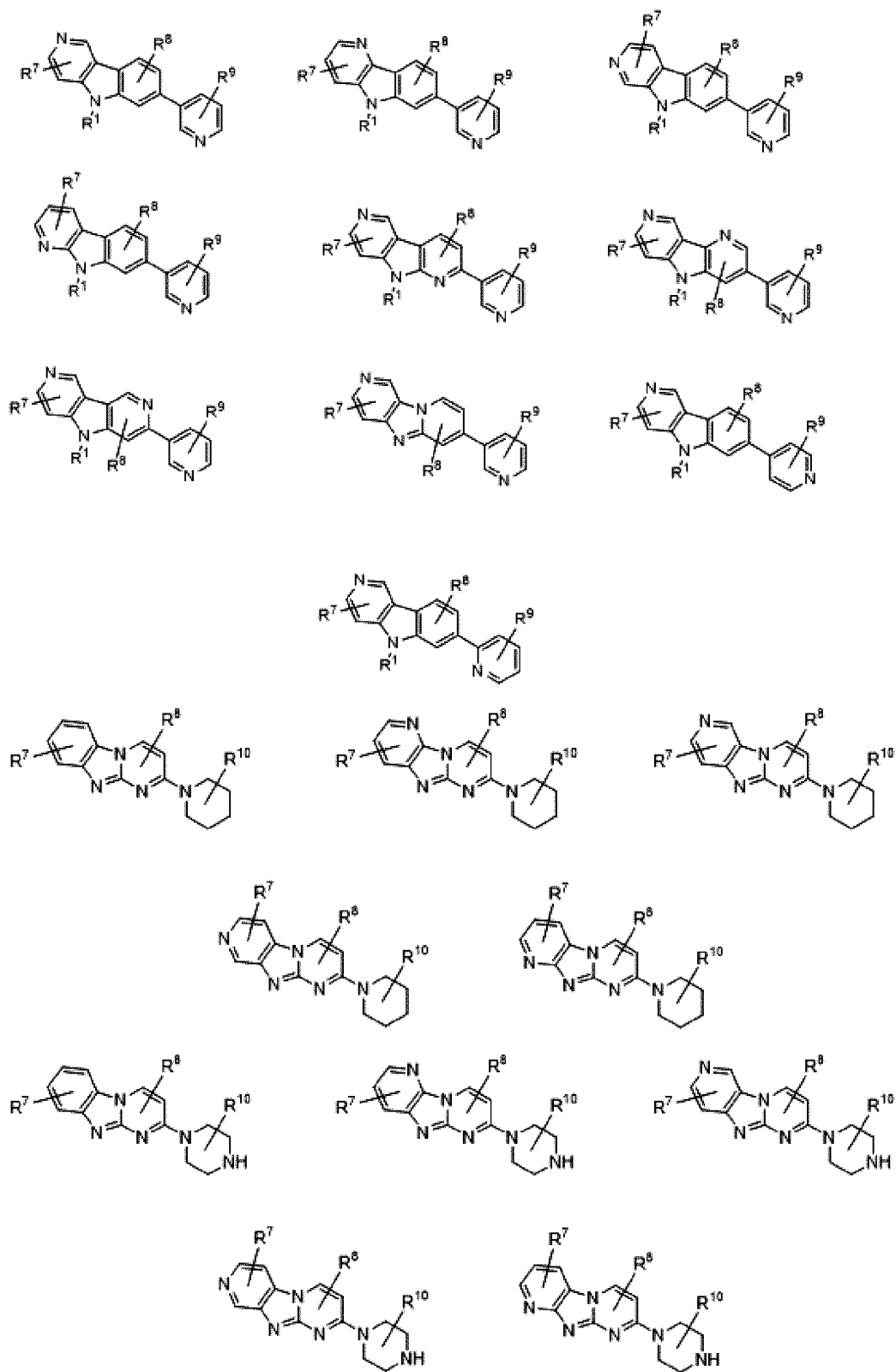
30

【 0 5 3 7】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、PTMは以下の化学構造によって表される：

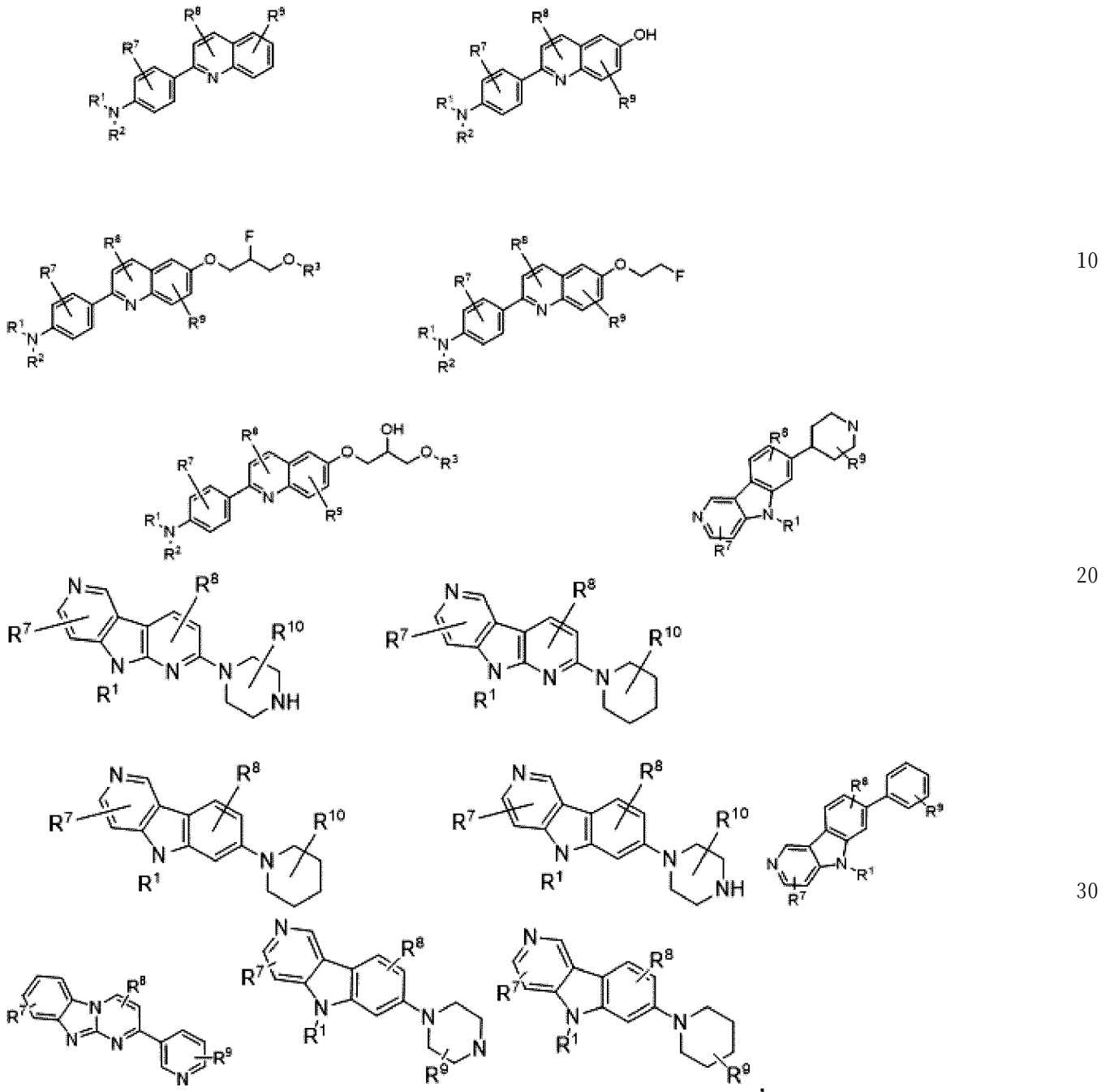
【 0 5 3 8】

【化 1 5 1 - 1】



【 0 5 3 9 】

【化 1 5 1 - 2】



【0 5 4 0】

式中：

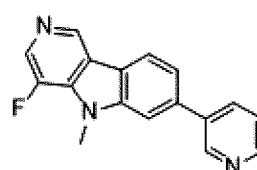
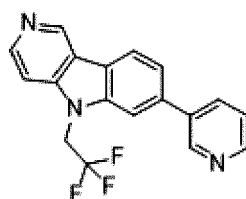
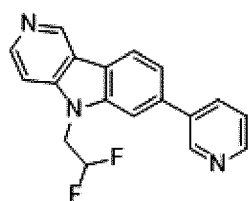
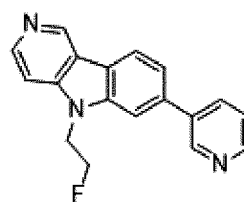
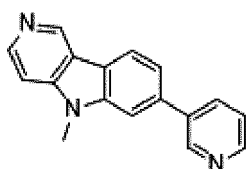
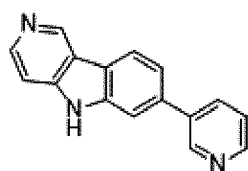
R^1 、 R^2 および R^3 は独立して、H、任意で置換されるアルキル、メチル、エチル、2-フルオロエチル、および2,2,2-トリフルオロエチルから選択され；および
 R^7 、 R^8 、 R^9 および R^{10} は、H、任意で置換されるアルキル、ハロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、アセチルアミノ、トリフルオロメチル、またはシアノから独立して選択される1～8個の置換基であり、PTMは、Lを介してULM（VLMまたはCLM）に結合される。

【0 5 4 1】

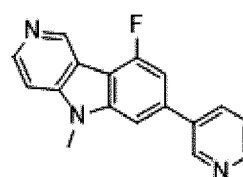
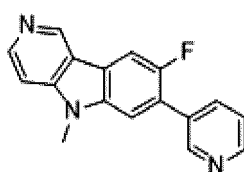
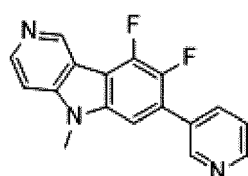
本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、PTMは以下の化学構造によって表される：

【0 5 4 2】

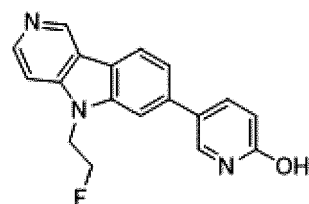
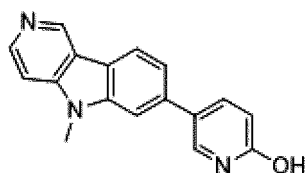
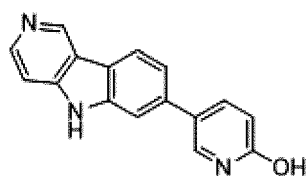
【化 1 5 2 - 1】



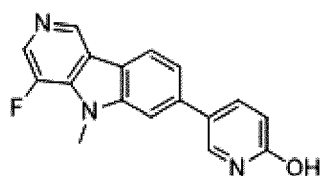
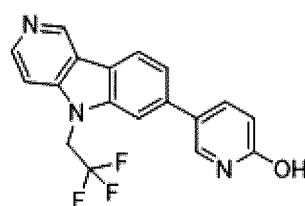
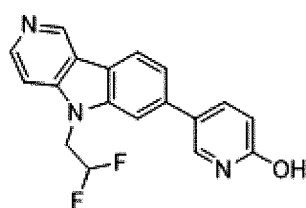
10



20

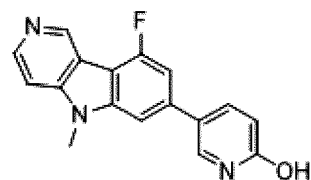
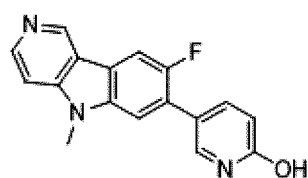
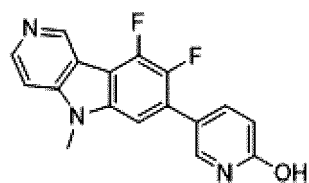


30

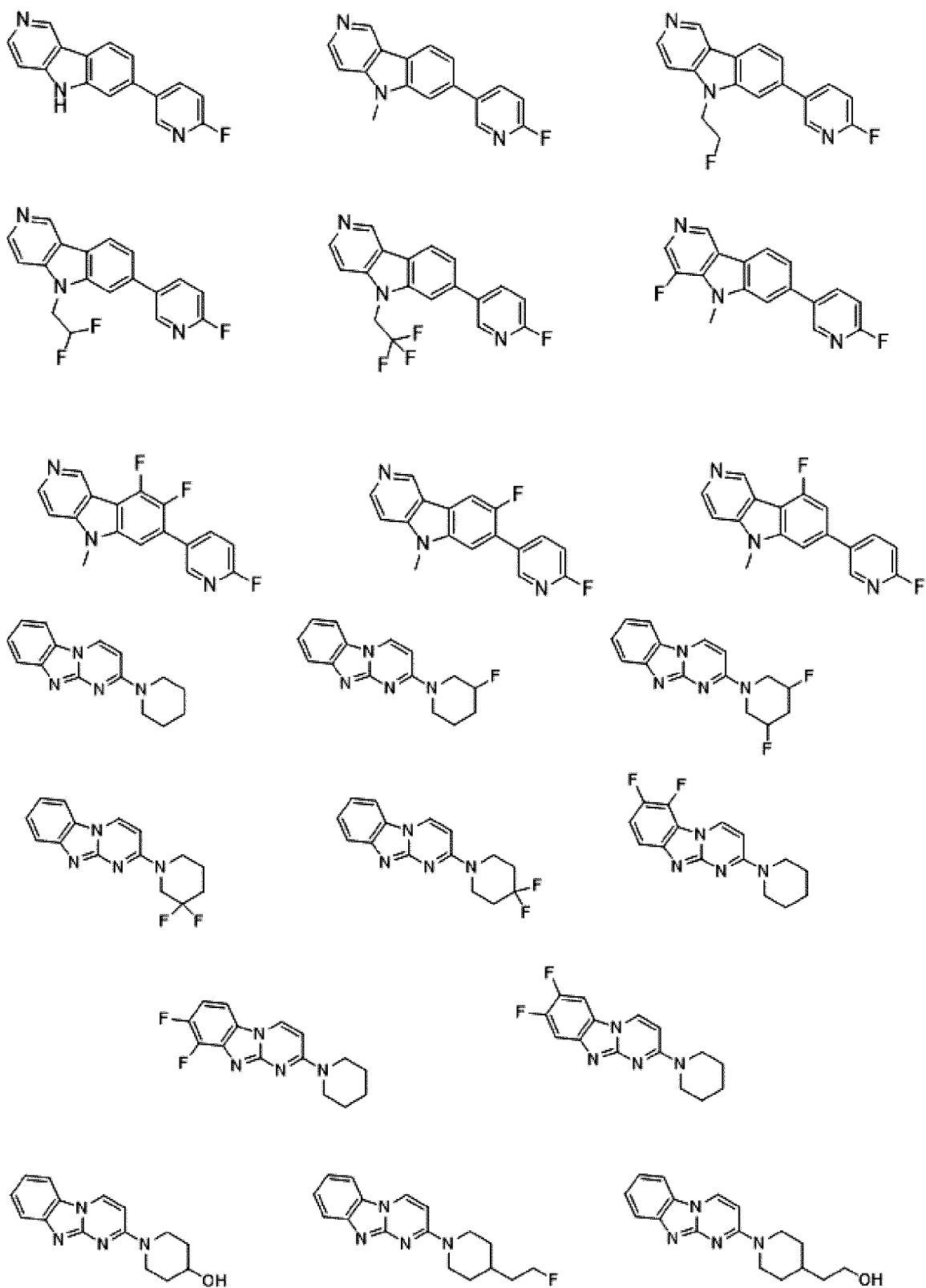


40

【 0 5 4 3】

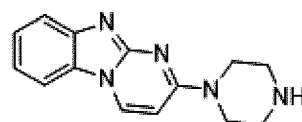
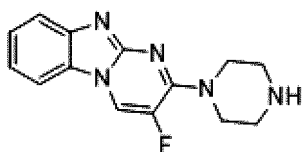
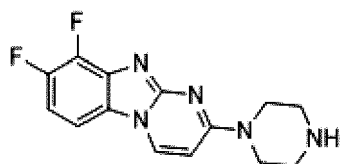


【化 1 5 2 - 2】



【 0 5 4 4】

【化 1 5 2 - 3】

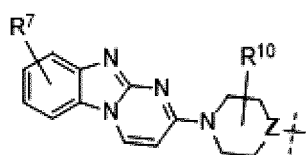


【 0 5 4 5】

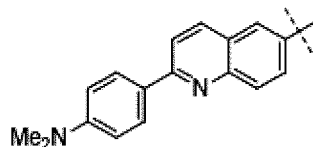
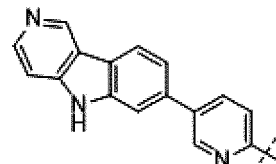
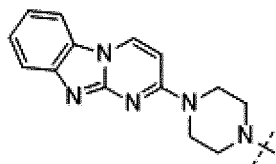
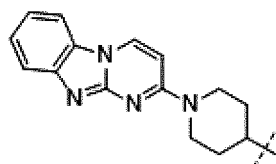
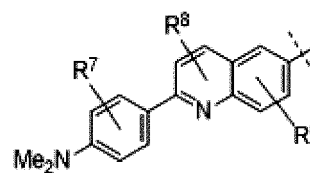
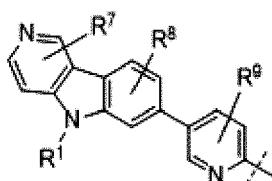
本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、PTMへのリンカー結合点は、点線で示されるとおりである：

【 0 5 4 6】

【化 1 5 3】



Z = N, CH



【 0 5 4 7】

治療用組成物

本明細書に記載される少なくとも一つの二官能性化合物の有効量、および本明細書において別途記載されている化合物のうちの一つ以上の有効量の組み合わせを、薬学的に有効な量の担体、添加剤、または賦形剤と併用して含む医薬組成物は、本開示のさらなる態様を表す。

【 0 5 4 8】

本開示には、該当する場合、本明細書に記載される化合物の薬学的に許容可能な塩、特に酸付加塩または塩基付加塩を含む組成物が含まれる。本態様に従い有用な上述の塩基化合物の薬学的に許容可能な酸付加塩を調製するために使用される酸は、非毒性の酸付加塩、すなわち薬理学的に許容可能なアニオンを含有する塩、例えば特に多くの他の酸のなかでも塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、過リン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、過クエン酸塩、酒石酸塩、重酒石酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、サッカレート、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、およびパモ酸塩〔すなわち1,1'-メチレン-ビス-(2-ヒドロキシ-3ナフトエ酸)〕を形成する酸である。

【 0 5 4 9】

薬学的に許容可能な塩基付加塩は、本開示による化合物または誘導体の薬学的に許容可

10

20

30

40

50

能な塩形態を生成するためにも使用され得る。性質的に酸性である本化合物の薬学的に許容可能な塩基塩を調製するための試薬として使用されうる化学塩基は、かかる化合物と非毒性の塩基塩を形成する塩基である。かかる非毒性の塩基塩としては限定されないが、特に例えばアルカリ金属カチオン（例えば、カリウム及びナトリウム）及びアルカリ土類金属カチオン（例えば、カルシウム、亜鉛及びマグネシウム）などの薬学的に許容可能なカチオンから誘導された塩基塩、アンモニウム又は水に可溶性のアミン添加塩、例えばN-メチルグルカミン-（メグルミン）、ならびに低級アルカノールアンモニウム、ならびに他の薬学的に許容可能な有機アミンの塩基塩が挙げられる。

【0550】

本明細書に記載の化合物は、本開示に従い、経口、非経口または局所経路により、単回用量で、または分割用量で投与されてもよい。活性化合物の投与は、連続的（静脈内滴下）から一日当たり数回の経口投与（例えばQ.I.D.）の範囲であってもよく、他の投与経路の中でも経口、局所、非経口、筋肉内、静脈内、皮下、経皮（これは浸透促進剤を含む）、口腔内、舌下、および坐剤での投与を含んでもよい。腸溶コーティングされた経口錠剤を使用して、経口投与経路からの化合物の生体利用効率を強化してもよい。最も効果的な剤型は、選択された特定の薬剤の薬物動態、ならびに患者の疾患の重症度に依存するであろう。本開示に従う化合物の鼻内投与、気管内投与もしくは肺投与用のスプレー、ミスト、またはエアロゾルとしての投与が使用されてもよい。したがって本開示はさらに、本明細書に記載の化合物の有効量と、薬剤的に許容可能な担体、添加剤または賦形剤を任意で併用して含む医薬組成物も目的とする。本開示に従う化合物は、即時放出型、中間放出型、または徐放型もしくは制御放出型で投与されてもよい。徐放型または制御放出型は経口投与されることが好ましいが、坐剤および経皮的またはその他の局所型でも投与される。リポソーム型での筋肉内注射を使用して、注射部位での化合物の放出を制御または維持してもよい。

【0551】

本明細書に記載の組成物は、一つ以上の薬学的に許容可能な担体を使用して従来の方法で製剤化されてもよく、および制御放出製剤で投与されてもよい。これらの医薬組成物中で使用され得る薬学的に許容可能な担体としては、限定されないが、イオン交換剤、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質、例えばヒト血清アルブミン、緩衝物質、例えばリン酸塩、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質、例えば硫酸プロラミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリル酸塩、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレンブロックポリマー、ポリエチレングリコール、および羊毛脂が挙げられる。

【0552】

本明細書に記載の組成物は、経口的に、吸入スプレーにより非経口的に、局所的に、直腸内に、鼻内に、口腔内に、腔内に、または移植容器を介して投与されてもよい。本明細書で使用される「非経口」という用語は、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑膜内、胸骨内、くも膜下腔内、肝臓内、病変内、および頭蓋内の注射または点滴技術を含む。組成物は、経口、腹腔内、または静脈内に投与されることが好ましい。

【0553】

本明細書に記載の組成物の滅菌注射形態は、水性懸濁液または油性懸濁液であってもよい。これらの懸濁液は、適切な分散剤または湿潤剤と、懸濁化剤を使用して、当分野で公知の技術より製剤化されてもよい。滅菌注射用調製物は、例えば1,3-ブタンジオール溶液としてなど、非毒性の非経口的に許容可能な希釈剤または溶媒での滅菌注射用溶液または懸濁液であってもよい。採用され得る許容可能なビヒクルおよび溶媒の中では、水、リンゲル溶液と等張塩化ナトリウム溶液がある。加えて滅菌された固定油が溶媒または懸濁媒体として慣例的に使用される。この目的に対し、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを

含む任意のブランドの固定油を採用してもよい。例えばオリーブオイルまたはヒマシ油、特にそれらのポリオキシエチル化型など、天然の薬学的に許容可能な油があるように、例えばオレイン酸およびそのグリセリド誘導体などの脂肪酸は、注射剤の調製に有用である。これらの油性溶液または懸濁液は、長鎖アルコール希釈剤または分散剤、例えばPh. Helvまたは類似アルコールなどを含んでもよい。

【0554】

本明細書に記載の医薬組成物は、限定されないがカプセル、錠剤、水性懸濁液または水溶液をはじめとする任意の経口的に許容可能な剤形で経口投与されてもよい。経口使用のための錠剤の場合、一般的に使用される担体としてはラクトースおよびコーンスターチが挙げられる。典型的には例えばステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤も添加される。カプセル型での経口投与については、有用な希釈剤としてはラクトースおよび乾燥コーンスターチが挙げられる。経口使用に水性懸濁液が必要な場合、活性成分は乳化剤および懸濁剤と組み合わせられる。望ましい場合、特定の甘味剤、香味剤、または着色剤も添加されてもよい。

10

【0555】

あるいは、本明細書に記載の医薬組成物は、直腸投与用の坐剤の形態で投与されてもよい。これらは、室温で固体であるが直腸温度で液体となり、ゆえに直腸で溶解して薬物を放出するであろう、適切な非刺激性の賦形剤と混合することによって調製されることができる。かかる物質としては、ココアバター、蜜ろうおよびポリエチレングリコールが挙げられる。

20

【0556】

また本明細書に記載の医薬組成物は、局所的に投与されてもよい。適切な局所用製剤は、これらの各領域または器官のそれぞれに対して容易に調製される。下部腸管への局所適用は、直腸坐剤製剤（上記参照）または適切な浣腸剤で効き目をもたらすことができる。局所的に許容可能な経皮パッチを使用してもよい。

【0557】

局所適用に関し、医薬組成物は、一つ以上の担体中に懸濁または溶解された活性成分を含有する適切な軟膏で製剤化されてもよい。本発明化合物の局所投与用の担体としては限定されないが鉱油、流動ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化ろうおよび水が挙げられる。本発明の特定の好ましい態様では、化合物は、患者に外科的に移植されるステント上にコーティングされてもよく、それにより患者中のステントにおいて閉塞が発生する可能性が抑制または低減される。

30

【0558】

あるいは医薬組成物は、一つ以上の薬学的に許容可能な担体中に懸濁または溶解された活性成分を含有する適切なローションまたはクリームで製剤化されてもよい。適切な担体としては、限定されないが、鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水が挙げられる。

【0559】

眼科用途に対し、医薬組成物は、等張性で、pH調整された滅菌生理食塩水の微粉化懸濁液として、または好ましくは等張性でpH調整された滅菌生理食塩水の溶液として、製剤化されてもよく、いずれも例えば塩化ベンジルアルコニウムなどの防腐剤の有無は問わない。あるいは眼科用途に対し、医薬組成物は、例えばワセリンなどの軟膏で製剤化されてもよい。

40

【0560】

本明細書に記載の医薬組成物は鼻エアロゾルまたは吸入により投与されてもよい。そのような組成物は、医薬製剤分野に公知の技術に従って調製され、そして生理食塩水の溶液として、ベンジルアルコールまたはその他の適切な防腐剤、生体利用効率を向上させるための吸収プロモーター、フルオロカーボン、および／またはその他の慣用的な可溶化剤ま

50

たは分散剤を採用して調製されてもよい。

【0561】

担体材料と組み合わせて一つの剤型を生成することができる本明細書に記載の医薬組成物中の化合物の量は、治療される受給者および疾患、特定の投与様式に応じて変化するであろう。好ましくは、組成物は、単独で、または本開示に従う少なくとも1種の他の化合物と併用して、約0.05ミリグラム～約750ミリグラム以上、より好ましくは約1ミリグラム～約600ミリグラム、さらにより好ましくは約10ミリグラム～約500ミリグラムの活性成分を含んで製剤化されるべきである。

【0562】

任意の特定の患者に対する具体的な投与量および治療レジメンは、使用される具体的な化合物の活性、年齢、体重、一般健康状態、性別、食事、投与時間、排泄速度、薬剤の組み合わせ、および治療を行う医師の判断、および治療を受ける特定の疾患または状態の重症度をはじめとする様々な因子に依存することも理解されたい。

10

【0563】

本明細書に記載の方法に従う化合物を使用した治療を必要とする患者または対象は、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物または多形体を含む本開示に従う化合物の有効量を、任意で薬学的に許容可能な担体または希釈剤中で単独で、または本明細書に別途特定される他の公知の赤血球生成促進剤と併用して、患者（対象）に投与することにより治療されることができる。

【0564】

これらの化合物は、経口、非経口、静脈内、皮内、皮下、または局所などの任意の適切な経路により投与されることができ、例えば液体、クリーム、ゲル、または固体形態で経皮的に、またはエアロゾル形態により投与されることができる。

20

【0565】

所望される適応症に対する治療有効量を患者に送達するのに充分であり、治療される患者に重篤な毒性作用をもたらさない量で、薬学的に許容可能な担体または希釈剤中に活性化合物が含有される。本明細書において言及される状態のすべてに対する活性化合物の好ましい用量は、約10ng/kg～300mg/kgの範囲であり、好ましくは一日当たり0.1～100mg/kgの範囲、より一般的にはレシピエント／患者の体重kg当たり、一日当たり0.5～約25mgの範囲である。典型的な局所投与量は、適切な担体中、0.01～5%wt/wtの範囲でありえる。

30

【0566】

化合物は、単位剤形当たり1mg未満、1mg～3000mg、好ましくは5～500mgの活性成分を含む任意の適切な単位剤形で簡便に投与されるが、これに限定されない。約25～250mgの経口投与量が多くの場合、便利である。

【0567】

活性成分は、約0.00001～30mM、好ましくは約0.1～30 μ Mの活性化合物のピーク血漿濃度を実現するよう投与されることが好ましい。これは、例えば、活性成分の溶液または製剤を、任意で生理食塩水溶液中、または水性媒体中で静脈内注射を行うことにより、または活性成分のボーラス投与により実現し得る。経口投与は、活性薬剤の有効血漿濃度を生じさせるためにも適している。

40

【0568】

薬物組成物中の活性化合物の濃度は、薬剤の吸収、分布、不活性化、および排出速度、ならびに当分野の当業者に公知の他の因子に依存するであろう。投薬量の値は、軽減される状態の重大度によっても変化するであろうことに留意されたい。さらには、任意の特定の対象に対して、個人の要求、および当該組成物の投与を行い、または投与を管理する人物の専門的な判断に従い特定の投薬レジメンが経時的に調整されるべきであること、また本明細書に記載される濃度範囲は単なる例示であり、特許請求される組成物の範囲または実施を限定することは意図されていないことを理解されたい。活性成分は、一度に投与されてもよく、または多数のより少ない用量に分割されて様々な時間間隔で投与されてもよい。

50

【0569】

経口組成物は一般に、不活性希釈剤または食用担体を含むであろう。ゼラチンカプセルで封入されてもよく、または錠剤に圧縮されてもよい。経口治療投与の目的で、活性化化合物またはそのプロドラッグ誘導体を賦形剤と組み合わせ、錠剤、トローチ、またはカプセルの形態で 사용할ことができる。薬学的に適合性のある結合剤および／またはアジュバント物質を組成物の一部として含有させることができる。

【0570】

錠剤、丸薬、カプセル、トローチなどは、以下の成分、または類似した性質の化合物のいずれかを含有してもよい：例えば微結晶セルロース、トラガカントゴムまたはゼラチンなどの結合剤；例えばデンプンまたはラクトースなどの賦形剤、例えばアルギン酸、Primogelまたはコーンスターチなどの分散剤；例えばステアリン酸マグネシウムまたはSterotesなどの潤滑剤；例えばコロイド状二酸化ケイ素などの流動促進剤；例えばスクロースまたはサッカリンなどの甘味剤；または例えばペパーミント、サリチル酸メチルもしくはオレンジ香味料などの香味剤。投薬単位剤型がカプセルである場合、上述のタイプの物質に加えて例えば脂肪酸などの液状担体を含むことができる。さらに、投薬単位剤型は、例えば、糖コーティング、セラック、または腸溶剤などの物理的な投薬単位の物理的形狀を改変する様々な他の物質を含有することができる。

10

【0571】

活性化化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、エリキシル、懸濁液、シロップ、ウェハース、チューインガムなどの構成要素として投与されることができる。シロップは、活性化化合物に加えて、甘味剤としてスクロース、あるいは特定の防腐剤、染料および着色剤、ならびに香味料を含んでもよい。

20

【0572】

さらに活性化化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、所望される作用を損なわない他の活性物質とともに、または特に例えばEPOおよびダルバポエチンアルファをはじめとする赤血球生成促進剤などの望ましい作用を補完する物質とともに、混合されることができる。本発明の特定の好ましい態様において、本開示に従う一つ以上の化合物は、本明細書に別段に記載される例えば赤血球生成促進剤、または抗生物質を含む創傷治癒剤などの別の生物活性剤とともに共投与される。

30

【0573】

非経口、皮内、皮下、または局所適用に使用される溶液または懸濁液には、以下の構成要素が含まれてもよい：例えば注射用水、生理食塩水溶液、固定油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、またはその他の合成溶媒などの滅菌希釈剤；例えばベンジルアルコールまたはメチルパラベンなどの抗菌剤；例えばアスコルビン酸または重亜硫酸ナトリウムなどの抗酸化剤；例えばエチレンジアミン四酢酸などのキレート剤；例えば酢酸塩、クエン酸塩、またはリン酸塩などの緩衝剤、および例えば塩化ナトリウムまたはデキストロースなどの張力調整用の剤。非経口調製物は、ガラスまたはプラスチックで作製されたアンプル、使い捨てシリンジ、または複数投与用バイアルに封入されてもよい。

40

【0574】

静脈内投与された場合、好ましい担体は生理食塩水またはリン酸緩衝生理食塩水（PBS）である。

【0575】

一つの実施形態では、活性化化合物は、例えばインプラントおよびマイクロカプセル化送達システムをはじめとする放出制御製剤など、身体からの急速な排出から化合物を保護する担体で調製される。例えばエチレンビニル酢酸塩、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、およびポリ乳酸など、生分解性で生体適合性のポリマーを使用することができる。こうした製剤の調製方法は、当分野の当業者には明らかであろう。

50

【0576】

リポソーム懸濁液も薬学的に許容可能な担体であり得る。これらは、例えば、米国特許第 4,522,811号（参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）に記載されるものなど、当分野の当業者に公知の方法に従い調製されてもよい。例えば、リポソーム製剤は、適切な脂質（例えばステアロイルホスファチジルエタノールアミン、ステアロイルホスファチジルコリン、アラカドイル（arachadoyl）ホスファチジルコリン、およびコレステロールなど）を無機溶媒中で溶解させ、次いで蒸発させて、容器表面上に乾燥した脂質の薄膜を残すことにより調製されてもよい。次いで活性化合物の水溶液を容器に入れる。次いで容器を手で回転させ、容器の側面から脂質材料を剥がし、脂質塊を分散させ、リポソーム懸濁液を形成させる。

治療方法

追加の態様において本明細書は、本明細書に記載の化合物またはその塩型の有効量、および薬学的に許容可能な担体を含む治療用組成物を提供する。治療用組成物は、患者または対象、例えばヒトなどの動物においてタンパク質の分解を調節し、当該分解されたタンパク質を介して調節される病状もしくは状態の治療または改善に使用することができる。

【0577】

本明細書において使用される場合、「治療する」、「治療すること」、および「治療」という用語は、患者に利益をもたらす何らかの作用を指し、本化合物が結合するタンパク質を介して調節される任意の病態または状態の治療を含む、その利益のために本化合物が投与され得る。本開示による化合物を使用して治療されうる癌を含む症状または状態は、

【0578】

本明細書は、疾患、例えば、癌の治療または改善を目的として対象タンパク質の分解を生じさせるための、本明細書に記載の治療用組成物を提供する。特定の追加的实施形態において、疾患は多発性骨髄腫である。したがって別の態様において本明細書は、細胞中の標的タンパク質をユビキチン化／分解する方法を提供する。特定の实施形態において、当該方法は、好ましくはリンカー部分を介して結合される例えばCLMとPTMを含む、本明細書に記載の二官能性化合物を投与することを含み、本明細書において別途記載されるように、この場合において当該CLMはPTMに連結され、当該CLMはユビキチン経路タンパク質（例えばユビキチンリガーゼ、好ましくはセレブロンなどのE3ユビキチンリガーゼ）を認識し、当該PTMは標的タンパク質を認識することにより、標的タンパク質がユビキチンリガーゼに近接して配置されたときにその標的タンパク質の分解が生じ、それに伴い標的タンパク質の作用の低下／阻害が生じ、タンパク質レベルの制御がもたらされる。本開示によりもたらされるタンパク質レベルの制御は病態または状態の治療を提供するものであり、これは例えば患者細胞などの細胞中のそのタンパク質のレベルを低下させることによって標的タンパク質を介して調節される。特定の实施形態では、本方法は、本明細書に記載の化合物の有効量を、任意で薬学的に許容可能な賦形剤、担体、アジュバント、別の生物活性剤、またはそれらの組み合わせを含み、投与することを含む。

【0579】

追加的实施態様において本明細書は、例えばヒトなどの動物などの対象または患者において、疾患、障害もしくはその症状を治療または改善する方法を提供するものであり、当該方法は、本明細書に記載の化合物またはその塩型の治療有効量などの有効量と、薬学的に許容可能な賦形剤、担体、アジュバント、別の生物活性剤、またはそれらの組み合わせを含む組成物をその必要のある対象に投与することを含み、この場合において当該組成物は、対象において疾患もしくは障害またはその症状の治療または改善に有効である。

【0580】

別の態様において本明細書は、本開示による化合物を使用して生物学的システムにおいて対象タンパク質の分解効果を特定する方法を提供する。

【0581】

別の实施形態において、本開示は、タンパク質を介して調節される病態または状態に関して必要のあるヒト患者を治療する方法を目的としており、ここで当該タンパク質の分解

10

20

30

40

50

は当該患者において治療効果を生じさせるものであり、当該方法は、本開示化合物の有効量を、任意で別の生物活性剤と併用して必要のある患者に投与することを含む。病態または状態は、微生物体、または例えばウイルス、細菌、真菌、原虫もしくはその他の微生物などの他の外来性主体により引き起こされる疾患であってもよく、または病態および／もしくは状態が生じるタンパク質の過剰発現により引き起こされる病態であってもよい。

【0582】

「病態または状態」という用語は、タンパク質の調節異常(すなわち、患者で発現されているタンパク質の量が増加している)が発生し、患者中の一つ以上のタンパク質の分解が、それを必要とする患者に有益な治療または症状の軽減をもたらす任意の病態または状態を記載するために使用される。特定の例では、病態または状態は治療され得る。

10

【0583】

本開示に従う化合物を使用して治療され得る病態または状態としては、例えば、喘息、多発性硬化症などの自己免疫疾患、様々な癌、纖毛関連疾患、口蓋裂、糖尿病、心疾患、高血圧、炎症性大腸炎、精神遅滞、気分障害、肥満、屈折異常、不妊症、アンジェルマン症候群、カナバン症、セリアック病、シャルコーマリートゥース病、嚢胞性線維症、デュシェンヌ筋ジストロフィー、血色素症、血友病、クライنفエルター症候群、神経線維腫症、フェニルケトン尿症、多発性嚢胞腎、(PKD1)または4(PDK2)ブラダーウィリ症候群、鎌状赤血球症、テイ・サックス病、ターナー症候群が挙げられる。

【0584】

本開示に従う化合物により治療され得る病態または状態としては、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症(ルー・ゲーリック病)、食欲不振、不安障害、アテローム性動脈硬化症、注意欠陥多動性障害、自閉症、双極性障害、慢性疲労症候群、慢性閉塞性肺疾患、クローン病、冠動脈性心疾患、認知症、鬱病、I型糖尿病、II型糖尿病、てんかん、ギランバレー症候群、過敏性腸症候群、エリテマトーデス、メタボリックシンドローム、多発性硬化症、心筋梗塞、肥満、強迫性障害、パニック障害、パーキンソン病、乾癬、リウマチ性関節炎、サルコイドーシス、統合失調症、脳卒中、閉塞性血栓血管炎、トゥレット症候群、血管炎が挙げられる。

20

【0585】

本開示に従う化合物により治療され得る追加的な病態または状態としては、無セルロプラスミン血症、II型軟骨無形性症、軟骨形成不全症、尖頭症、2型ゴーシェ病、急性間欠性ポルフィリン症、カナバン病、大腸腺腫様ポリポーシス、ALAデヒドラターゼ欠損症、アデニロコハク酸リアーゼ欠損症、副腎性器症候群、副腎白質ジストロフィー、ALA-Dポルフィリン症、ALAデヒドラターゼ欠損症、アルカプトン尿症、アレキサンダー病、アルカプトン尿性オクロノーシス、 $\alpha 1$ アンチトリプシン欠損症、 $\alpha 1$ プロテインアゼインヒター、肺気腫、筋萎縮性側索硬化症、アルストレーム症候群、アレキサンダー病、エナメル質形成不全症、ALAデヒドラターゼ欠損症、アンダーソン・ファブリー病、アンドロゲン不応症、貧血、びまん性体部被角血管腫、網膜血管腫症(フォンヒッペル・リンドウ病)、アペール症候群、くも指症(マルファン症候群)、スティックラー症候群、先天性多発性関節弛緩症(エーラス・ダンロス症候群・関節弛緩型)、毛細血管拡張性運動失調症、レット症候群、原発性肺高血圧症、サンドホフ病、神経線維腫症II型、ベーレ・スティーブソン脳回状頭皮症候群、家族性地中海熱、ベンジャミン症候群、 β サラセミア、両側性聴神経腫瘍(神経線維腫症II型)、第V因子ライデン栓友病、ブロッホ・ズルツベルガー症候群(色素失調症)、ブルーム症候群、X連鎖鉄芽球性貧血、ボネビー・ウルリッヒ症候群(ターナー症候群)、ブルヌヴィーユ病(結節性硬化症)、プリオン病、パート・ホッグ・デュベ症候群、脆性骨症(骨形成不全症)、幅広母指-母趾症候群(ルビンシュタイン・テイビ症候群)、青銅糖尿病/青銅硬変(ヘモクロマトーシス)、球脊髄性筋萎縮症(ケネディ病)、ビュルガー・グリユッツ症候群(リポタンパク質リパーゼ欠損症)、CGD慢性肉芽腫性障害、屈曲肢異形成症、ピオチニダーゼ欠損症、心筋症(ヌーナン症候群)、ネコ鳴き症候群、CAVD(先天性精管欠損症)、Caylor心臓・顔症候群(CBAVD)、CEP(先天性骨髄性ポルフィリン症)、嚢胞性線維症、先天性甲状腺機能低下症、軟骨形成異常症候群(軟骨無形成症)

30

40

50

、耳・脊椎・巨大骨端異形成症、レッシュ・ナイハン症候群、ガラクトース血症、エーラス・ダンロス症候群、タナトフォリック骨異形成症、コフィン・ローリー症候群、コケイン症候群、(家族性大腸腺腫症)、先天性骨髄性ポルフィリン症、先天性心疾患、メトヘモグロビン血症/先天性メトヘモグロビン血症、軟骨無形成症、X連鎖鉄芽球性貧血、結合組織病、円錐動脈幹異常顔貌症候群、クーリー貧血(β サラセミア)、銅蓄積症(ウィルソン病)、銅輸送病(メンケス病)、遺伝性コプロポルフィリン症、カウデン症候群、頭蓋顔面関節異常(クルーゾン症候群)、クロイツフェルト・ヤコブ病(プリオン病)、コケイン症候群、カウデン症候群、クルシュマン・バッテン・シュタイネルト症候群(筋緊張性ジストロフィー)、ベーレ・スティーブソン脳回状頭皮症候群、原発性高シュウ酸尿症、脊椎骨端骨幹端異形成症(Strudwick型)、デュシェンヌ型およびベッカー型筋ジストロフィー(DBMD)、アッシャー症候群、デ・グロウチ症候群およびデジェリン・ソッタス症候群を含む変性性神経疾患、発達障害、遠位型脊髄性筋萎縮症V型、アンドロゲン不応症、びまん性グロバイド体硬化症(クラッペ病)、ディジョージ症候群、ジヒドロテストステロン受容体欠損症、アンドロゲン不応症、ダウン症候群、低身長症、骨髄性プロトポルフィリン症、赤血球5-アミノレブリン酸合成酵素欠損症、骨髄性ポルフィリン症、骨髄性プロトポルフィリン症、骨髄性ウロポルフィリン症、フリートライヒ運動失調症、家族性発作性多漿膜炎、晩発性皮膚ポルフィリン症、家族性圧感受性ニューロパチー、原発性肺高血圧症(PH)、腭線維嚢胞症、脆弱X症候群、ガラクトース血症、遺伝性脳障害、巨細胞性肝炎(新生児ヘモクロマトーシス)、グレンブラッド・ストランドバーグ症候群(弾性線維性仮性黄色腫)、ギンター病(先天性骨髄性ポルフィリン症)、ヘモクロマトーシス、ハルグレン症候群、鎌状赤血球貧血、血友病、骨髄肝性ポルフィリン症(HEP)、ヒッペル・リンドウ病(フォンヒッペル・リンドウ病)、ハンチントン病、ハッチンソン・ギルフォード早老症候群(早老症)、高アンドロゲン症、軟骨低形成症、低色素性貧血、X連鎖重症複合免疫不全を含む免疫系障害、Insley-Astley症候群、ケネディ症候群、Jackson-Weiss症候群、ジュベール症候群、レッシュ・ナイハン症候群、Jackson-Weiss症候群、高シュウ酸尿症を含む腎疾患、クライنفエルター症候群、Kniest異形成症、まだら認知症、Langer-Saldino軟骨無発生症、毛細血管拡張性運動失調症、リンチ症候群、リジルヒドロキシラーゼ欠損症、マシャド・ジョセフ病、Kniest異形成症を含む代謝障害、マルファン症候群、運動障害、モワット・ウィルソン症候群、嚢胞性線維症、Muenke症候群、多発性神経線維腫症、Nance-Insley症候群、Nance-Sweeney軟骨異形成症、ニーマン・ピック病、ノアク症候群(パイファー症候群)、オスラー・ウェーバー・ランデュ病、ポイツ・ジェガーズ症候群、多発性嚢胞腎、多骨性線維性骨異形成症(マキューン・オルブライト症候群)、ポイツ・ジェガーズ症候群、プラダー・ラブハート・ウィリー症候群、ヘモクロマトーシス、原発性高尿酸血症症候群(レッシュ・ナイハン症候群)、原発性肺高血圧症、原発性老年変性性認知症、プリオン病、早老症(ハッチンソン・ギルフォード早老症候群)、進行性舞蹈病、慢性遺伝性(ハンチントン)(ハンチントン病)、進行性筋萎縮症、脊髄性筋萎縮症、プロピオン酸血症、プロトポルフィリン症、近位緊張性筋ジストロフィー、肺動脈性肺高血圧症、PXE(弾性線維性仮性黄色腫)、Rb(網膜芽腫)、レックリングハウゼン病(神経線維腫症I型)、再発性多漿膜炎、網膜障害、網膜芽腫、レット症候群、RFALS3型、リッカー症候群、ライリー・デイ症候群、ルシー・レヴィ症候群、発達遅延および黒色表皮腫を伴う重度軟骨無形成症(SADDAN)、リ・フラウメニ症候群、肉腫・乳がん・白血病・副腎がん(SBLA)症候群、結節性硬化症(sclerosis tuberosa)、結節性硬化症(tuberous sclerosis)、SD AT、先天性SED(先天性脊椎骨端異形成症)、SED Strudwick型(脊椎骨端骨幹端異形成症Strudwick型)、SEDC(先天性脊椎骨端異形成症)、SEMD Strudwick型(脊椎骨端骨幹端異形成症Strudwick型)、シュプリンツェン症候群、皮膚色素異常症、スミス・レムリ・オピッツ症候群、南アフリカ遺伝性ポルフィリン症(異型ポルフィリン症)、乳児期発症上向性遺伝性痙攣性麻痺、発話・コミュニケーション障害、スフィンゴリピドーシス、テイ・サックス病、脊髄小脳失調症、スティックラー症候群、脳卒中、アンドロゲン不応症、テトラヒドロピオプテリン欠損症、 β サラセミア、甲状腺疾患、ソーセージ様ニューロパチー(遺伝性圧脆弱性ニューロパチー)、トリーチャー・コリンズ症候群、トリプロX症候群(トリプルX

症候群)、21トリソミー(ダウン症候群)、Xトリソミー、VHL症候群(フォンヒッペル・リンドウ病)、視力障害および失明(アルストレーム症候群)、フロリク病、ワールデンプルグ症候群、ワールブルグシェーフレデリウス症候群、Weissenbacher-Zweymuller症候群、ウォルフ・ヒルショルン症候群、ウォルフ周期性疾患、Weissenbacher-Zweymuller症候群、ならびに色素性乾皮症が挙げられる。

【0586】

「新生物」または「癌」という用語は本明細書全体を通して、癌性または悪性の新生物、すなわち、多くの場合正常よりもずっと早く細胞が増殖することにより成長し、開始されたその新たな成長を止める刺激の後にも成長し続ける異常な組織の形成および成長をもたらす病的プロセスを指すために使用される。悪性新生物は、構造的組織化の部分的または完全な欠落、および正常組織との機能的協調の欠落を示し、また大部分が周辺組織へ侵入し、いくつかの部位へと転移し、除去が試みられた後にも再発し、適切に治療されない限り患者が死亡する確率が高い。本明細書において使用される場合、新生物という用語は、すべての癌性病態を記載するために使用され、悪性造血細胞、腹水および固形腫瘍と関連する病的プロセスを包含する。本化合物単独で、または少なくとも一種の追加的抗癌剤と併用して本化合物により治療され得る癌の例としては、扁平上皮細胞癌、基底細胞癌、腺癌、肝細胞癌および腎細胞癌、膀胱癌、腸癌、乳癌、子宮頸癌、大腸癌、食道癌、頭部癌、腎癌、肝癌、肺癌、頸部癌、卵巣癌、膵癌、前立腺癌および胃癌；白血病；良性および悪性のリンパ腫、特にバーキットリンパ腫および非ホジキンリンパ腫；良性および悪性の黒色腫；骨髓増殖性疾患；ユーイング肉腫、血管肉腫、カボジ肉腫、脂肪肉腫、筋肉腫、末梢神経腫、滑膜肉腫、グリオーマ、星膠細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫、グリア芽腫、神経芽細胞腫、神経節細胞腫、神経節膠腫、髓芽細胞腫、松果体細胞腫瘍、髄膜腫、髄膜肉腫、神経線維腫、および神経鞘腫を含む肉腫；大腸癌、乳癌、前立腺癌、子宮頸癌、子宮癌、肺癌、卵巣癌、精巣癌、甲状腺癌、星状細胞腫、食道癌、膵癌、胃癌、肝癌、大腸癌、黒色腫；癌肉腫、ホジキン病、ウィルムス腫瘍および奇形癌が挙げられる。本開示に従う化合物を使用して治療され得るさらなるガンとしては、例えば、T細胞系急性リンパ芽球性白血病(T-ALL)、T細胞系リンパ芽球性リンパ腫(T-LL)、末梢T細胞リンパ腫、成人T細胞リンパ腫、前駆B細胞ALL、前駆B細胞リンパ腫、大細胞型B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、B細胞性ALL、フィラデルフィア染色体陽性ALL、およびフィラデルフィア染色体陽性CMLが挙げられる。

【0587】

「生物活性剤」という用語は、本開示に従う化合物以外の剤を記載するために使用され、本化合物が使用された目的の治療、阻害、および／または防除／予防の効果を補助するために、生物活性を有する剤として本化合物と併用して使用される。本明細書の使用に好ましい生物活性薬剤は、本化合物が使用され、または投与される活性と類似した薬理活性を有する剤が挙げられ、例えば抗癌剤、抗ウイルス剤、特に抗HIV剤および抗HCV剤、抗微生物剤、抗真菌剤などが挙げられる。

【0588】

「追加的抗癌剤」という用語は、癌を治療するために本開示に従う化合物と併用され得る抗癌剤を記述するために使用される。これらの剤としては例えばエベロリムス (everolimus)、トラベクテジン (trabectedin)、アブラキササン (abraxane)、TLK 286、AV-299、DN-101、パゾパニブ (pazopanib)、GSK690693、RTA 744、ON 0910.Na、AZD 6244 (ARRY-142886)、AMN-107、TKI-258、GSK461364、AZD 1152、エンザスタウリン (enzastaurin)、バンデタニブ (vandetanib)、ARQ-197、MK-0457、MLN8054、PHA-739358、R-763、AT-9263、FLT-3阻害剤、VEGFR阻害剤、EGFR TK阻害剤、オーロラ (aurora) キナーゼ阻害剤、PIK-1阻害剤、Bcl-2阻害剤、HDAC阻害剤、c-MET阻害剤、PARP阻害剤、Cdk阻害剤、EGFR TK阻害剤、IGFR-TK阻害剤、抗HGF抗体、PI3キナーゼ阻害剤、AKT阻害剤、mTORC1/2阻害剤、JAK/STAT阻害剤、チェックポイント-1または2阻害剤、焦点接着キナーゼ阻害剤、Mapキナーゼキナーゼ (mek) 阻害剤、VEGFトラップ抗体、ペメトレキセド (pemetrexed)、エルロチニブ (erlotinib)、ダサチニブ (dasatinib)、ニロチニブ (nilotinib)、デカ

タニブ (decatanib)、パニツムマブ (panitumumab)、アムルビシン (amrubicin)、オ
 レゴボマブ (oregovomab)、Lep-etu、ノラトレキセド (nolatrexed)、azd2171、バタブ
 リン (batabulin)、オフアツムマブ (ofatumumab)、ザノリムマブ (zanolimumab)、エ
 ドテカリン (edotecarin)、テトランドリン (tetrandrine)、ルビテカン (rubitecan)
 、テスミリフェン (tesmilifene)、オブリメルセン (oblimersen)、チシリムマブ (tic
 ilimumab)、イピリムマブ (ipilimumab)、ゴシポール (gossypol)、Bio 111、131-I-T
 M-601、ALT-110、BIO 140、CC 8490、シレンジタイド (cilengitide)、ギマテカン (gim
 atecan)、IL13-PE38QQR、INO 1001、IPdR₁ KRX-0402、ルカントン (lucanthone)、LY31
 7615、ノイラジアブ (neuradiab)、ビテスパン (vitespan)、Rta 744、Sdx 102、タラ
 ムパネル (talampanel)、アトラセンタン (atrasentan)、Xr 311、ロミデプシン (romi
 depsin)、ADS-100380、スニチニブ (sunitinib)、5-フルオロウラシル (fluorouracil
)、ボリノスタット (vorinostat)、エトポシド (etoposide)、ゲムシタビン (gemcita
 bine)、ドキシソルビシン (doxorubicin)、リボソームドキシソルビシン (liposomal doxor
 ubicin)、5'-デオキシ-5-フルオロウリジン、ビンクリスチン (vincristine)、テモゾ
 ロミド (temozolomide)、ZK-304709、セリシクリブ (seliciclib)、PD0325901、AZD-62
 44、カペシタビン (capecitabine)、L-グルタミン酸、N-[4-[2-(2-アミノ-4,7-ジヒドロ
 -4-オキソ-1H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)エチル]ベンゾイル]-、二ナトリウム塩
 、七水和物、カンプトテシン (camptothecin)、PEG-標識イリノテカン (irinotecan)、
 タモキシフェン (tamoxifen)、トレミフェンクエン酸塩 (toremifene citrate)、アナ
 ストラゾール (anastrozole)、エキセメスタン (exemestane)、レトロゾール (letrozo
 le)、DES(ジエチルスチルベストロール (diethylstilbestrol))、エストラジオール (e
 stradiol)、エストロゲン (estrogen)、複合体化エストロゲン、ベバシズマブ (bevaci
 zumab)、IMC-1C11、CHIR-258); 3-[5-(メチルスルホニルピペラジンメチル)-インドリル
 -キノロン、バタラニブ (vatalanib)、AG-013736、AVE-0005、ゴセレリン (goserelin)
 酢酸塩、ロイプロリド (leuprolide) 酢酸塩、トリプトレリン (triptorelin) パモ酸塩
 、メドロキシプロゲステロン (medroxyprogesterone) 酢酸塩、ヒドロキシプロゲステロ
 ンカプリル酸塩、メゲストロール (megestrol) 酢酸塩、ラロキシフェン (raloxifene)
 、ビカルタミド (bicalutamide)、フルタミド (flutamide)、ニルタミド (nilutamide
)、メゲストロール (megestrol) 酢酸塩、CP-724714; TAK-165、HKI-272、エルロチニブ
 (erlotinib)、ラパチニブ (lapatanib)、カネルチニブ (canertinib)、ABX-EGF抗体
 、アービタックス (erbitux)、EKB-569、PKI-166、GW-572016、ロナファルニブ (lonafa
 rnib)、BMS-214662、チピファルニブ (tipifarnib)、アミフォスチン (amifostine)、
 NVP-LAQ824、スベロイルアナリドヒドロキサム酸 (suberoyl analide hydroxamic acid)
 、バルプロ酸、トリコスタチンA、FK-228、SU11248、ソラフェニブ (sorafenib)、KRN95
 1、アミノグルテチミド (aminoglutethimide)、アルンサクリン (arnsacrine)、アナ
 グレリド (anagrelide)、L-アスパラギナーゼ、カルメット-ゲラン桿菌 (BCG) ワクチン
 、アドリアマイシン (adriamycin)、ブレオマイシン (bleomycin)、ブセレリン (buser
 elin)、ブスルファン (busulfan)、カルボプラチン (carboplatin)、カルムスチン (c
 armustine)、クロラムブシル (chlorambucil)、シスプラチン (cisplatin)、クラドリ
 ビン (cladribine)、クロドロネート (clodronate)、シプロテロン (cyproterone)、
 シタラビン (cytarabine)、ダカルバジン (dacarbazine)、ダクチノマイシン (dactino
 mycin)、ダウノルビシン (daunorubicin)、ジエチルスチルベストロール (diethylstil
 bestrol)、エピルビシン (epirubicin)、フルダラビン (fludarabine)、フルドロコル
 チゾン (fludrocortisone)、フルオキシメステロン (fluoxymesterone)、フルタミド (f
 lutamide)、グリベック (gleevec)、ゲムシタビン (gemcitabine)、ヒドロキシ尿素
 (hydroxyurea)、イダルビシン (idarubicin)、イホスファミド (ifosfamide)、イマ
 チニブ (imatinib)、ロイプロリド (leuprolide)、レバミゾール (levamisole)、ロム
 スチン (lomustine)、メクロレタミン (mechlorethamine)、メルファラン (melphalan
)、6-メルカプトプリン (6-mercaptapurine)、メスナ (mesna)、メトトレキサート (m
 ethotrexate)、マイトマイシン (mitomycin)、ミトタン (mitotane)、ミトキサントロ

10

20

30

40

50

ン (mitoxantrone)、ニルタミド (nilutamide)、オクトレオチド (octreotide)、オキ
 サリプラチン (oxaliplatin)、パミドロネート (pamidronate)、ペントスタチン (pent
 ostatin)、プリカマイシン (plicamycin)、ポルフィマー (porfimer)、プロカルバジ
 ン (procarbazine)、ラルチトレキセド (raltitrexed)、リツキシマブ (rituximab)、
 ストレプトゾシン (streptozocin)、テニボシド (teniposide)、テストステロン (test
 osterone)、サリドマイド (thalidomide)、チオグアニン (thioguanine)、チオテパ (thiotepa)、
 トレチノイン (tretinoin)、ビンデシン (vindesine)、13-シス-レチノイ
 ン酸 (13-cis-retinoic acid)、フェニルアラニンマスタード (phenylalanine mustard
)、ウラシルマスタード (uracil mustard)、エストラムスチン (estramustine)、アル
 トレタミン (altretamine)、フロクスウリジン (floxuridine)、5-デオキシウリジン (10
 5-deoxyuridine)、シトシンアラビノシド、6-メカプトプリン (6-mecaptopurine)、デ
 オキシコホルマイシン (deoxycoformycin)、カルシトリオール (calcitriol)、バルル
 ビシン (valrubicin)、ミトラマイシン (mithramycin)、ビンブラスチン (vinblastine
)、ビノレルビン (vinorelbine)、トポテカン (topotecan)、ラゾキシシン (razoxin)
 、マリマスタット (marimastat)、COL-3、ネオバスタット (neovastat)、BMS-275291、
 スクアラミン (squalamine)、エンドスタチン (endostatin)、SU5416、SU6668、EMD121
 974、インターロイキン-12、IM862、アンギオスタチン (angiostatin)、ビタキシシン (vi
 taxin)、ドロロキシフェン (droloxifene)、イドキシフェン (idoxifyfene)、スピロノ
 ラクトン (spironolactone)、フィナステリド (finasteride)、シミチジン (cimitidin
 e)、トラスツズマブ (trastuzumab)、デニロイキンジフチトクス (denileukin diftito 20
 x)、ゲフィチニブ (gefitinib)、ボルテジミブ (bortezomib)、パクリタキセル (pacl
 itaxel)、クレモホルを含まないパクリタキセル (cremophor-free paclitaxel)、ドセ
 タキセル (docetaxel)、エポチロンB (epithilone B)、BMS- 247550、BMS-310705、ド
 ロロキシフェン (droloxifene)、4-ヒドロキシタモキシフェン (4-hydroxytamoxifen)
 、ピペンドキシフェン (pipendoxifene)、ERA-923、アルゾキシフェン (arzoxyfene)、
 フルベストラント (fulvestrant)、アコルビフェン (acolbifene)、ラソフォキシフェ
 ン (lasofoxyfene)、イドキシフェン (idoxifene)、TSE-424、HMR-3339、ZK186619、ト
 ポテカン (topotecan)、PTK787/ZK222584、VX-745、PD184352、ラパマイシン (rapamyci
 n)、40-0-(2-ヒドロキシエチル)-ラパマイシン、テムシロリムス (temsirolimu)、AP-2
 3573、RAD001、ABT-578、BC-210、LY294002、LY292223、LY292696、LY293684、LY293646 30
 、ウォルトマニン (wortmannin)、ZM336372、L-779,450、PEG-フィルグラスチム (filgr
 astim)、ダルベポエチン (darbepoetin)、エリスロポエチン、顆粒球コロニー刺激因子
 、ゾレドロネート (zoledronate)、プレドニゾン (prednisone)、セツキシマブ (cetux
 imab)、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、ヒストレリン (histrelin)、ペグ化
 インターフェロンアルファ-2a、インターフェロンアルファ-2a、ペグ化インターフェロン
 アルファ-2b、インターフェロンアルファ-2b、アザシチジン (azacitidine)、PEG-L-ア
 スパラギナーゼ、レナリドミド (lenalidomide)、ゲムツズマブ (gemtuzumab)、ヒドロ
 コルチゾン (hydrocortisone)、インターロイキン-11、デクスラゾキサン (dexrazoxane
)、アレムツズマブ (alemtuzumab)、オールトランスレチノイン酸 (all-transretinoic
 acid)、ケトコナゾール (ketoconazole)、インターロイキン-2、メゲストロール (meg 40
 estrol)、免疫グロブリン、ナイトロジェンマスタード (nitrogen mustard)、メチルプ
 レドニゾロン (methylprednisolone)、イブリツモマブチウキセタン (ibritumomab tiu
 xetan)、アンドロゲン、デシタビン (decitabine)、ヘキサメチルメラミン (hexamethy
 lmelamine)、ベキサロテン (bexarotene)、トシツモマブ (tositumomab)、三酸化砒素
 、コルチゾン、エチドロネート (editronate)、ミトタン (mitotane)、シクロスポリン
 (cyclosporine)、リポソームダウノルビシン (liposomal daunorubicin)、エドウィナ
 -アスパラギナーゼ (Edwina-asparaginase)、ストロンチウム89、カソピタント (casopi
 tant)、ネツピタント (netupitant)、NK-1受容体拮抗薬、パロノセトロン (palonosetr
 on)、アプレピタント (aprepitant)、ジフェンヒドラミン (diphenhydramine)、ヒド
 ロキシジン (hydroxyzine)、メトクロプラミド (metoclopramide)、ロラゼパム (loraz 50

epam)、アルプラゾラム (alprazolam)、ハロペリドール (haloperidol)、ドロペリドール (droperidol)、ドロナビノール (dronabinol)、デキサメタゾン (dexamethasone)、メチルプレドニゾロン (methylprednisolone)、プロクロルペラジン (prochlorperazine)、グラニセトロン (granisetron)、オンダンセトロン (ondansetron)、ドラセトロン (dolasetron)、トロピセトロン (tropisetron)、ペグフィルグラスチム (pegfilgrastim)、エリスロポエチン (erythropoietin)、エポエチンアルファ (epoetin alfa)、ダルベポエチンアルファ (darbepoetin alfa)、およびそれらの混合物が挙げられる。

【0589】

「抗HIV剤」または「追加的抗HIV剤」という用語は、例えば特にヌクレオチド逆転写酵素阻害剤 (NRTI)、他の非ヌクレオシド逆転写阻害剤 (すなわち、本開示の代表的なものではない剤)、プロテアーゼ阻害剤、融合阻害剤を含み、それらの例示的な化合物としては例えば、3TC (ラミブジン (Lamivudine))、AZT (ジドブジン (Zidovudine))、(-)-FTC、ddI (ジダノシン (Didanosine))、ddC (ザルシタビン (zalcitabine))、アバカビル (abacavir) (ABC)、テノホビル (tenofovir) (PMPA)、D-D4FC (レベルセット (Reverset))、D4T (スタブジン (Stavudine))、ラシビル (Racivir)、L-FddC、L-FD4C、NVP (ネビラピン (Nevirapine))、DLV (デラビルジン (Delavirdine))、EFV (エエファビレンツ (Efavirenz))、SQVM (サキナビルメシル酸塩 (Saquinavir mesylate))、RTV (リトナビル (Ritonavir))、IDV (インジナビル (Indinavir))、SQV (サキナビル (Saquinavir))、NFV (ネルフィナビル (Nelfinavir))、APV (アムブレナビル (Amprenavir))、LPV (ロピナビル (Lopinavir))、現在治験中または開発中の抗HIV化合物を含む、それらの融合および混合物になどのT20のような融合阻害剤が挙げられる。

【0590】

本開示に従う化合物との共投与に使用され得る他の抗HIV剤としては、例えば他のNNRTI (すなわち本開示に従うNNRTI以外) が挙げられ、特にネビラピン (nevirapine) (BI-R6-587)、ダラビルジン (delavirdine) (U-90152S/T)、エファビレンツ (efavirenz) (DMP-266)、UC-781 (N-[4-クロロ-3-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)フェニル]-2メチル3-フランカルボチアミド)、エトラビリン (etravirine) (TMC125)、トロビルジン (Trovirdine) (Ly300046.HCl)、MKC-442 (エミビリン (emivirine))、コアクチノン (coactinon)、HI-236、HI-240、HI-280、HI-281、リルピビリン (rilpivirine) (TMC-278)、MSC-127、HBY 097、DMP266、バイカリン (Baicalin) (TJN-151) ADAM-II (3',3'-ジクロロ-4',4'-ジメトキシ-5',5'-ビス(メトキシカルボニル)-6,6-ジフェニルヘキサノ酸メチル)、3-ブromo-5-(1-5-ブromo-4-メトキシ-3-(メトキシカルボニル)フェニル)ヘプタ-1-エニル)-2-メトキシ安息香酸メチル (アルケニルジアリールメタンアナログ、アダム (Adam) アナログ)、(5-クロロ-3-(フェニルスルフィニル)-2'-インドールカルボキサミド)、AAP-BHAP (U-104489またはPNU-104489)、カブラビリン (Capravirine) (AG-1549、S-1153)、アテビルジン (atevirdine) (U-87201E)、オーリントリカルボン酸 (aurintricarboxylic acid) (SD-095345)、1-[(6-シアノ-2-インドリル)カルボニル]-4-[3-(イソプロピルアミノ)-2-ピリジニル]ピペラジン、1-[5-[[N-(メチル)メチルスルホニルアミノ]-2-インドリルカルボニル]-4-[3-(イソプロピルアミノ)-2-ピリジニル]ピペラジン、1-[3-(エチルアミノ)-2-[ピリジニル]-4-[(5-ヒドロキシ-2-インドリル)カルボニル]ピペラジン、1-[(6-ホルミル-2-インドリル)カルボニル]-4-[3-(イソプロピルアミノ)-2-ピリジニル]ピペラジン、1-[[5-(メチルスルホニルオキシ)-2-インドイリ]カルボニル]-4-[3-(イソプロピルアミノ)-2-ピリジニル]ピペラジン、U88204E、ビス(2-ニトロフェニル)スルホン (NSC 633001)、カラノリドA (Calanolide A) (NSC675451)、カラノリドB (Calanolide B)、6-ベンジル-5-メチル-2-(シクロヘキシルオキシ)ピリミジン-4-オン (DABO-546)、DPC 961、E-EBU、E-EBU-dm、E-EPSeU、E-EPU、フォスカルネット (Foscarnet) (フォスカビル (Foscavir))、HEPT (1-[(2-ヒドロキシエトキシ)メチル]-6-(フェニルチオ)チミン)、HEPT-M (1-[(2-ヒドロキシエトキシ)メチル]-6-(3-メチルフェニル)チオ)チミン)、HEPT-S (1-[(2-ヒドロキシエトキシ)メチル]-6-(フェニルチオ)-2-チオチミン)、イノフィラムP (Inophyllum P)、L-737,126、ミケラミンA (Michellamine A) (NSC650898)、ミ

10

20

30

40

50

ケラミン B (Michellamine B) (NSC649324)、ミケラミン F (Michellamine F)、6-(3,5-ジメチルベンジル)-1-[(2-ヒドロキシエトキシ)メチル]-5-イソプロピルウラシル、6-(3,5-ジメチルベンジル)-1-(エトキシメチル)-5-イソプロピルウラシル、NPPS、E-BPTU (NSC 648400)、オルチプラツ (Oltipraz) (4-メチル-5-(ピラジニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオン)、N-{2-(2-クロロ-6-フルオロフェネチル)-N'-(2-チアゾリル)チオウレア (PETT C1、F誘導体)、N-{2-(2,6-ジフルオロフェネチル)-N'-[2-(5-ブロモピリジル)]チオウレア {PETT誘導体)、N-{2-(2,6-ジフルオロフェネチル)-N'-[2-(5-メチルピリジル)]チオウレア {PETTピリジル誘導体)、N-[2-(3-フルオロフラニル)エチル]-N'-[2-(5-クロロピリジル)]チオウレア、N-[2-(2-フルオロ-6-エトキシフェネチル)]-N'-[2-(5-ブロモピリジル)]チオウレア、N-(2-フェネチル)-N'-(2-チアゾリル)チオウレア (LY-73497)、L-697,639、L-697,593、L-697,661、3-[2-(4,7-ジフルオロベンゾキサゾール-2-イル)エチル]-5-エチル-6-メチル(ピリジン-2(1H)-チオン (2-ピリジノン誘導体)、3-[[2-(メトキシ-5,6-ジメチル-3-ピリジル)メチル]アミン]-5-エチル-6-メチル(ピリジン-2(1H)-チオン、R82150、R82913、R87232、R88703、R89439 (ロビリド (Loviride))、R90385、S-2720、スラミンナトリウム (Suramin Sodium)、TBZ (チアゾロベンズイミダゾール、NSC 625487)、チアゾロイソインドール-5-オン、(+)(R)-9b-(3,5-ジメチルフェニル-2,3-ジヒドロチアゾロ[2,3-a]イソインドール-5(9bH)-オン、チビラピン (Tivirapine) (R86183)、UC-38およびUC-84からなる群から選択されてもよい。

【0591】

「薬学的に許容可能な塩」という用語は、本明細書全体を通して適切な場合に本明細書に記載の化合物のうちの一つ以上の塩形態を記載するために使用され、それら塩形態は、患者の消化管の胃液において化合物の可溶性増加を示し、当該化合物の溶解および生体利用効率を促進する。薬学的に許容可能な塩としては、適切な場合には薬学的に許容可能な無機または有機の塩基および酸から誘導されるものが挙げられる。適切な塩としては特に薬学分野において公知の多くの他の酸および塩基のなかで、例えばカリウムおよびナトリウムなどのアルカリ金属、例えばカルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属、およびアンモニウム塩に由来するものが挙げられる。ナトリウムおよびカリウムの塩は、本開示によるリン酸塩の中和塩として特に好ましい。

【0592】

「薬剤的に許容される誘導体」という語は、本明細書全体を通じて任意の薬剤的に許容されるプロドラッグ形態 (例えばエステル、アミド、他のプロドラッグ群等) を記述するために使用され、それらは患者に投与すると本化合物を直接または間接的に生じさせ、または本化合物の活性代謝物を生じさせる。

一般的な合成方法

本明細書に記載される二官能性分子の合成の実現および最適化は、段階的またはモジュール形式で取り組んでもよい。例えば、標的分子に結合する化合物の特定は、適切なりガンドが直ちに利用できない場合、ハイスループット、またはミディウムスループットのスクリーニングキャンペーンを含んでもよい。適切なインビトロの薬理アッセイおよび/またはADMETアッセイのデータにより特定される次善の態様を改善するために、初期リガンドに対し、反復設計およびサイクル最適化が必要とされることは珍しいことではない。最適化/ SARキャンペーンの一部は、置換に忍容性があり、本明細書において上記に参照されたリンカー化学物質を結合させる適切な位置であり得るリガンド位置をプローブすることである。結晶学的またはNMR構造データが利用可能である場合、これらを使用して、かかる合成的な取り組みに焦点を当てることができる。

【0593】

非常に類似した方法において、E3リガーゼのリガンド、すなわち、ULM/CLM/CLMを特定および最適化することができる。

【0594】

当業者であれば手元にあるPTMおよびULM (例えば、CLM) を用いることで、リンカー部分の有無にかかわらず、その組み合わせに対する公知の合成方法を使用することが

できる。PTM基およびULM基がリンカーの遠位端に連続して結合され得るように、リンカー部分のある範囲の組成、長さ、および柔軟性で合成し、官能基化することができる。したがって、インビトロおよびインビボの薬理的試験、およびADMET/PK試験において、二官能性分子のライブラリーを実現化し、プロファイリングすることができる。PTM基およびULM基と同様に、最終的な二官能性分子に反復設計を施し、最適化のサイクルを行って、所望の特性を有する分子を特定することができる。

【0595】

本明細書に記載される例示的な化合物は、スキーム2~30、2~31、2~40、2~41、2~45、および2~46に従って調製される最も重要な断片を接続させることにより合成され得る。本出願において請求される代表的な化合物の詳細な調製は、スキーム3~10、3~56、3~58、および3~72にさらに説明されている。

【0596】

A. 例示的なセレブロンリガンドの一般合成スキーム

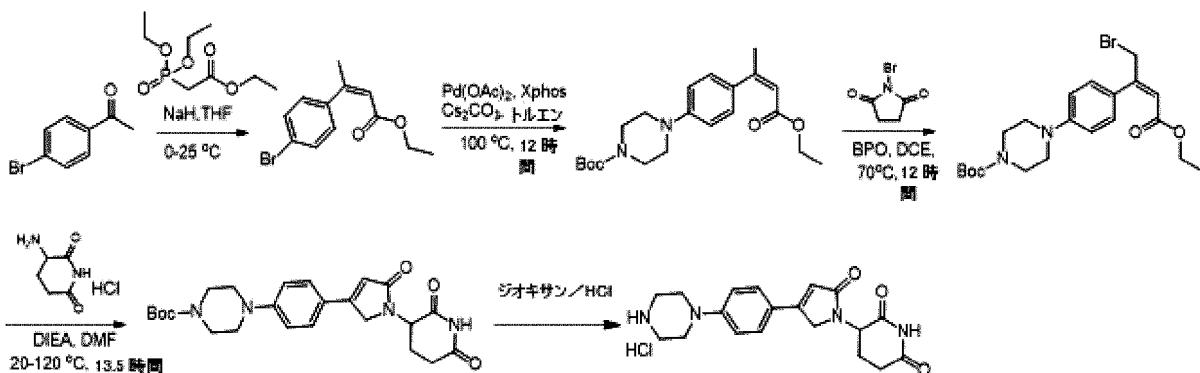
合成スキームの2~30、2~31、2~40、2~41、2~45、および2~46は、CRBNリガンド、ならびに部分的リンカー部分が接続されたCRBNリガンドの調製において使用される経路を記載する。

【0597】

中間体を調製するための一般的合成スキーム2-30。

【0598】

【化154】

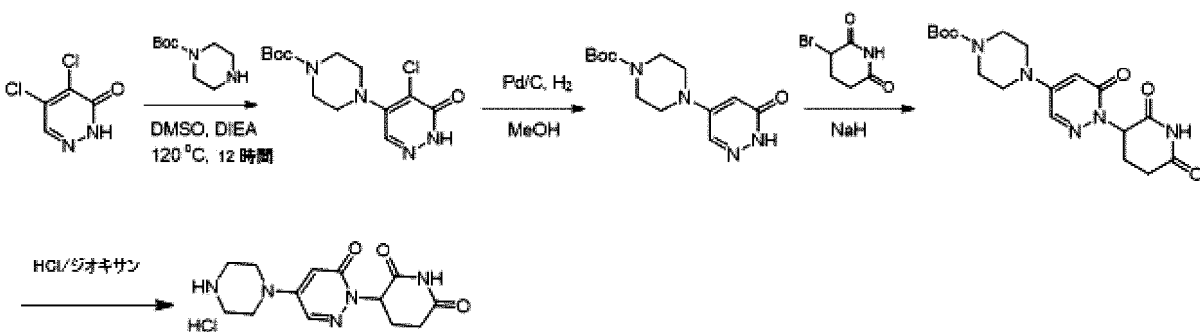


【0599】

中間体を調製するための一般的合成スキーム2-31。

【0600】

【化155】

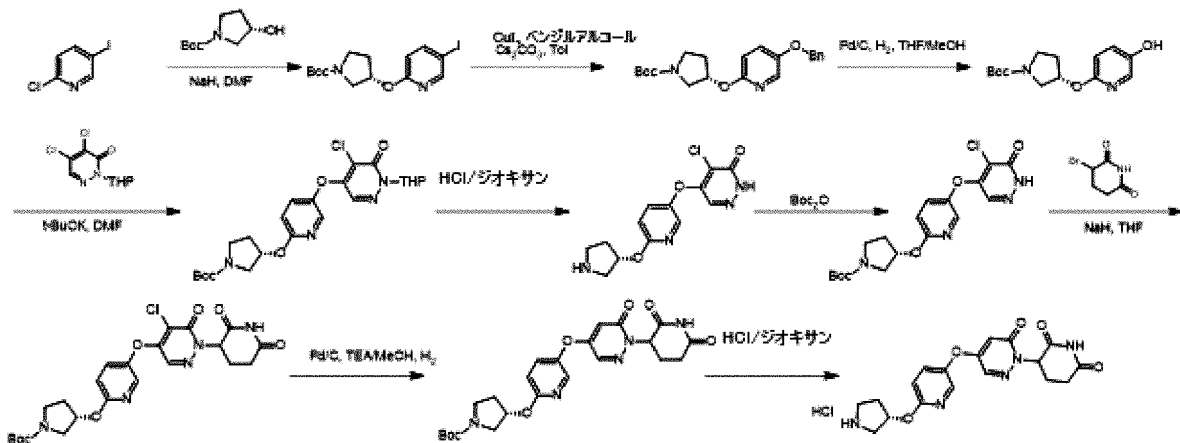


【0601】

中間体を調製するための一般的合成スキーム2-40。

【0602】

【化 1 5 6】



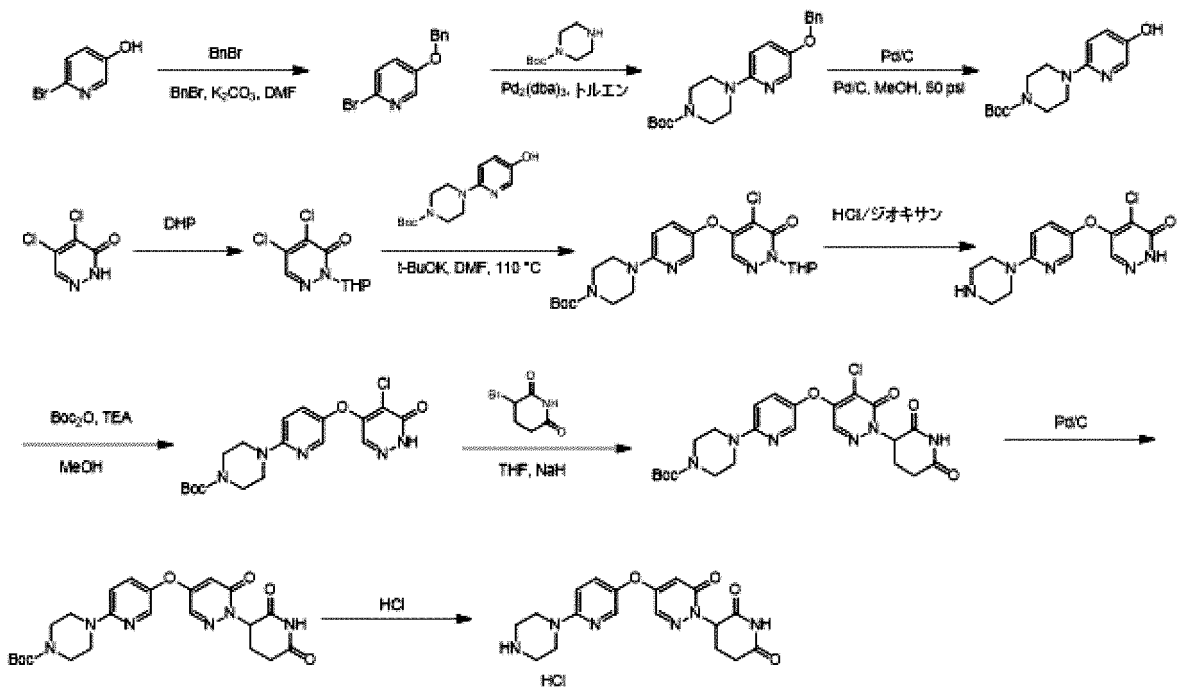
10

【 0 6 0 3】

中間体を調製するための一般的合成スキーム2-41。

【 0 6 0 4】

【化 1 5 7】



20

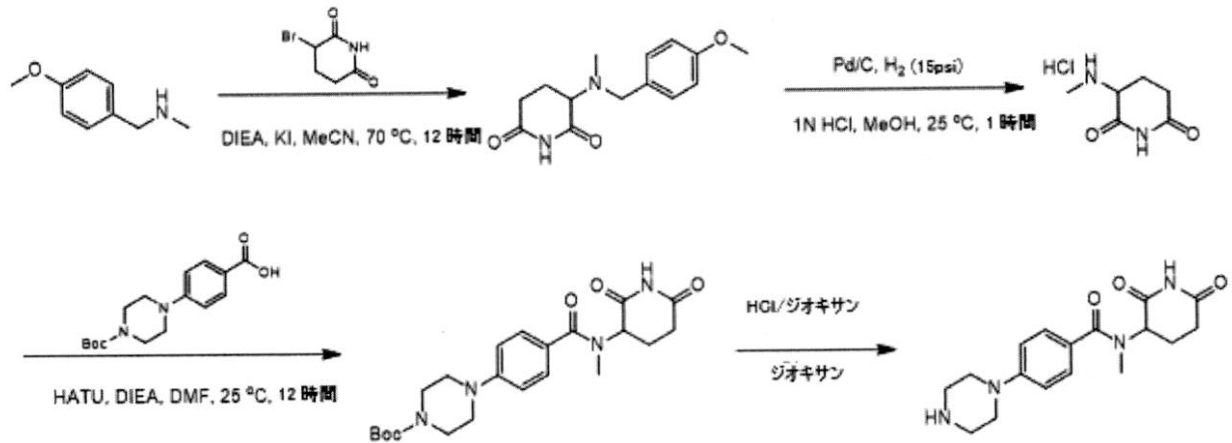
30

【 0 6 0 5】

中間体を調製するための一般的合成スキーム2-45。

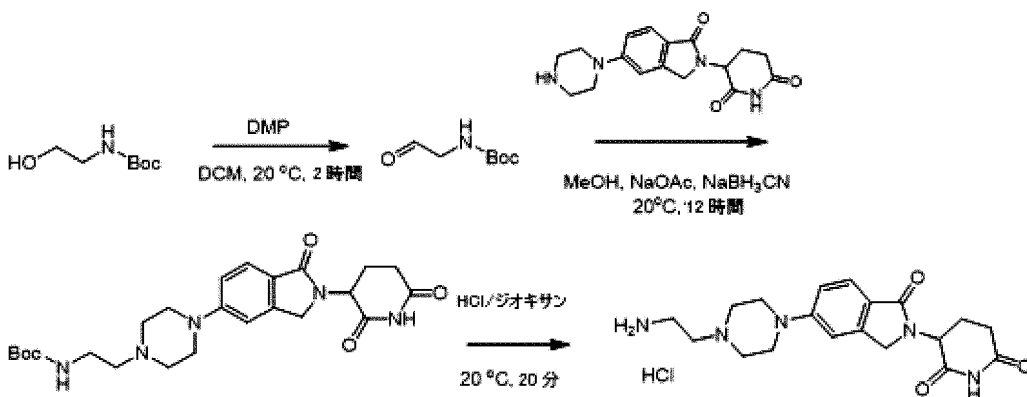
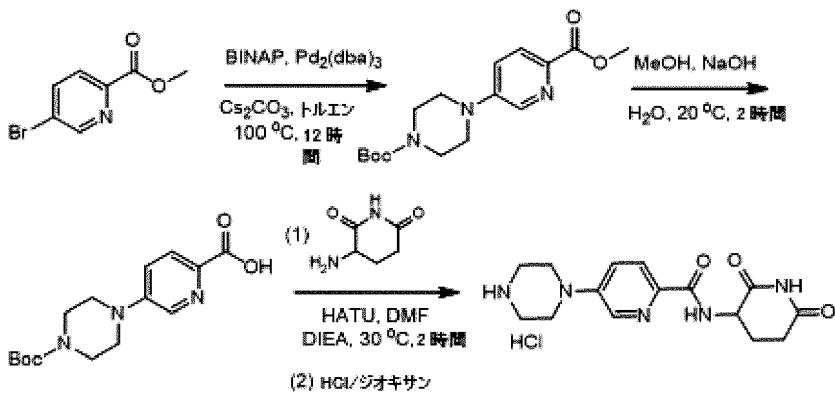
【 0 6 0 6】

【化158-1】



【0607】

【化158-2】

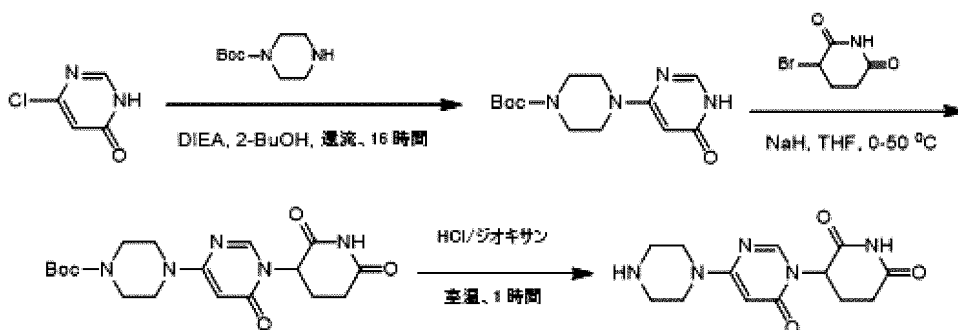


【0608】

中間体を調製するための一般的合成スキーム2-46。

【0609】

【化159】



【0610】

A. 例示的なPROTACの一般合成スキーム

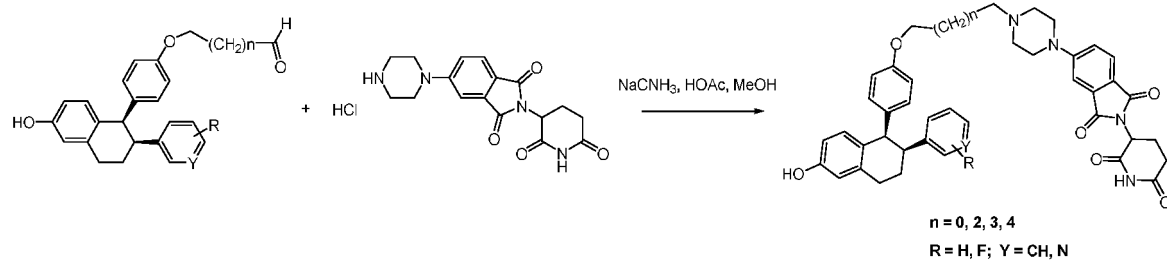
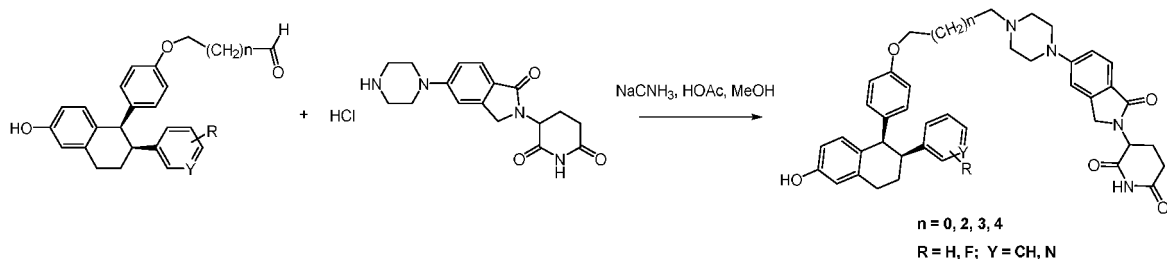
合成スキーム3~10、3~56、3~58、および3~72は、本出願において請求される代表的なキメラ化合物の調製において使用される経路を記載する。

【0611】

請求される化合物を調製するための一般的合成スキーム3-10

【0612】

【化160】

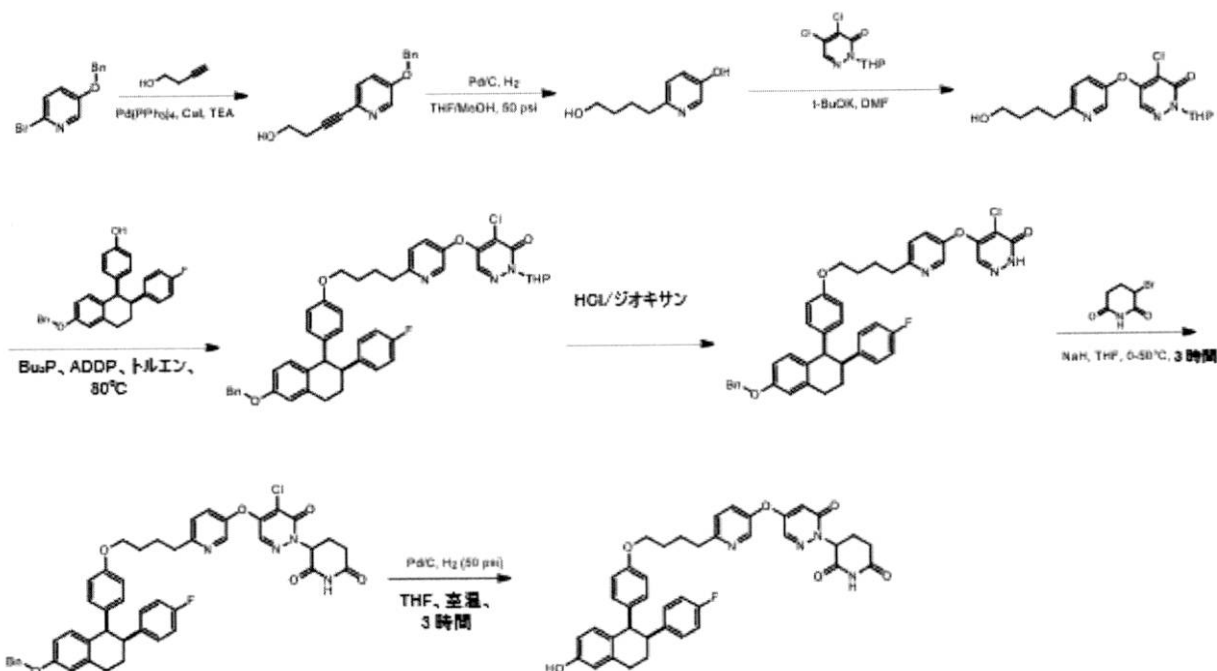


【0613】

請求される化合物を調製するための一般的合成スキーム3-56

【0614】

【化161】



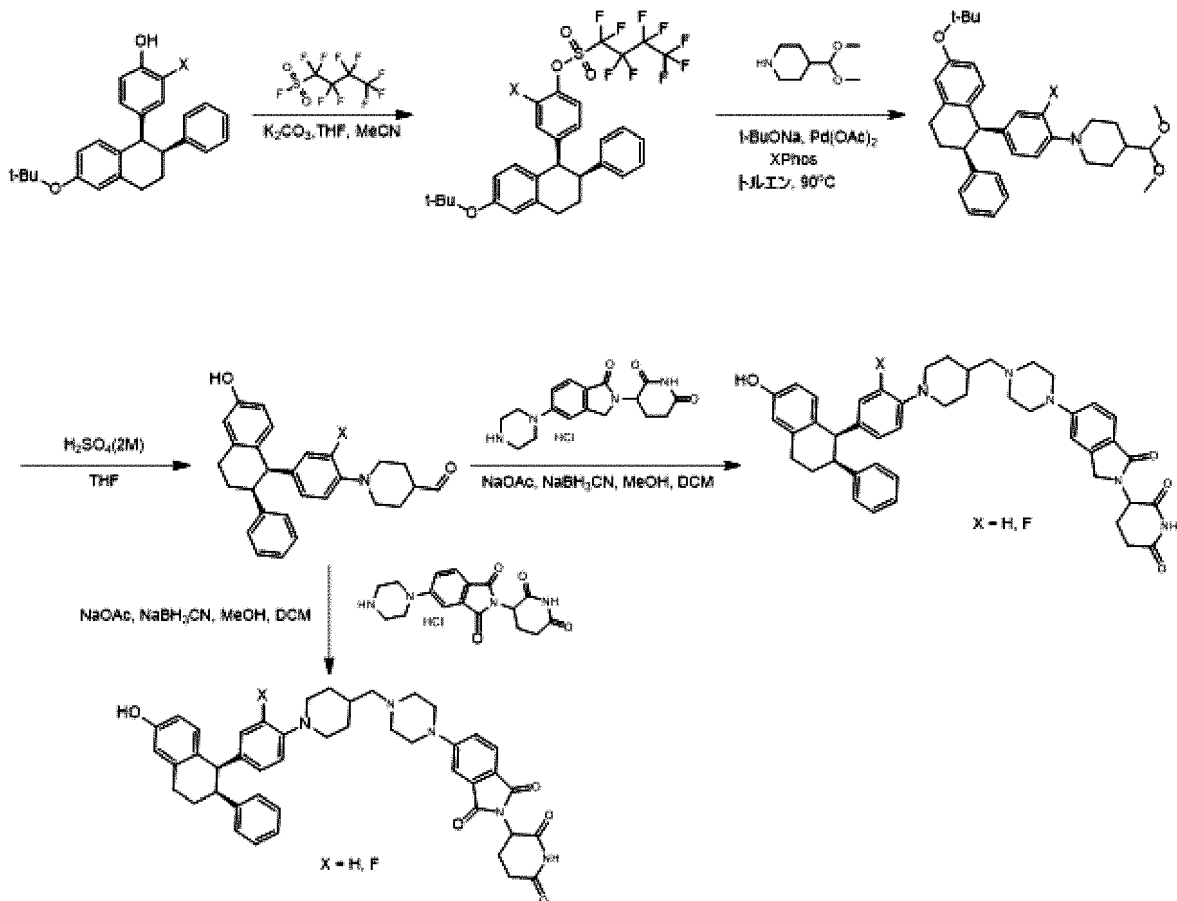
40

【0615】

請求される化合物を調製するための一般的合成スキーム3-58

【0616】

【化 1 6 2】



10

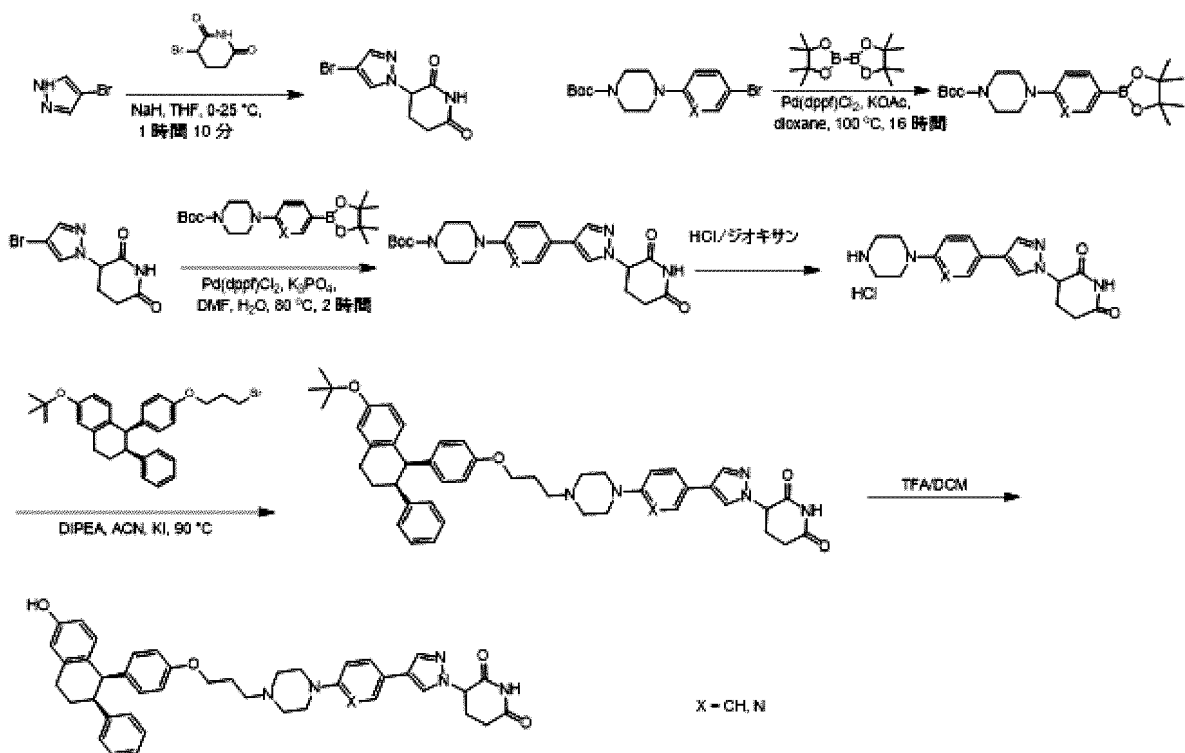
20

【0 6 1 7】

請求される化合物を調製するための一般的合成スキーム3-72

【0 6 1 8】

【化 1 6 3】



30

40

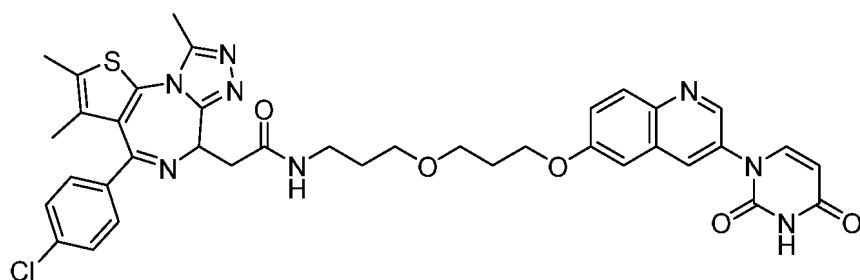
【0 6 1 9】

50

例示的PROTAC1の合成

【0620】

【化164】



10

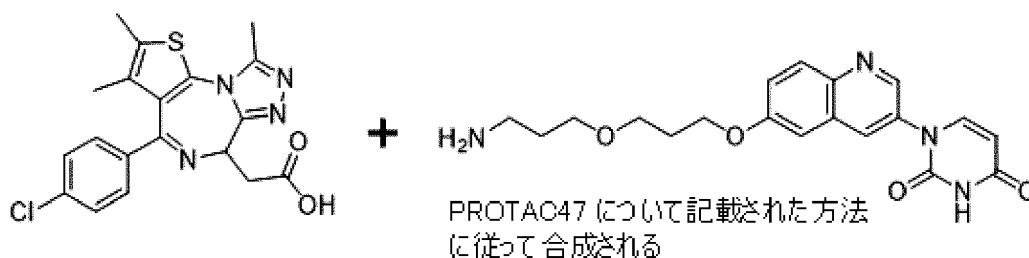
【0621】

2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)-N-(3-(3-((3-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)キノリン-6-イル)オキシ)プロポキシ)プロピル)アセトアミド

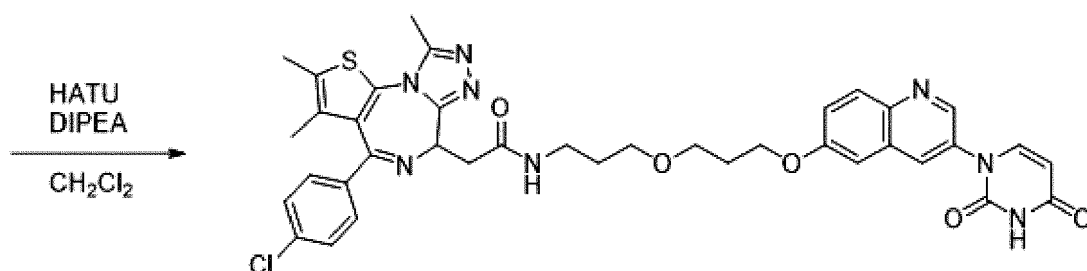
合成スキーム：

【0622】

【化165】



20



30

【0623】

(S)-2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)酢酸 (20.6mg、0.051mmol) および 1-(5-(3-(3-アミノプロポキシ)プロポキシ)キノリン-3-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン塩酸塩(21.6mg、0.053mmol)のDCM (1mL)の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(0.022mL、0.128mmol)を加え、HATU (20.1mg、0.053mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液をNaHCO₃溶液で洗浄し、有機層を分離させ、乾燥させた。生成物をシリカ (10% MeOH/DCM) 上のカラムクロマトグラフィーにより精製して、2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)-N-(3-(3-((3-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)キノリン-6-イル)オキシ)プロポキシ)プロピル)アセトアミド (25mg、65%)を得た。

40

【0624】

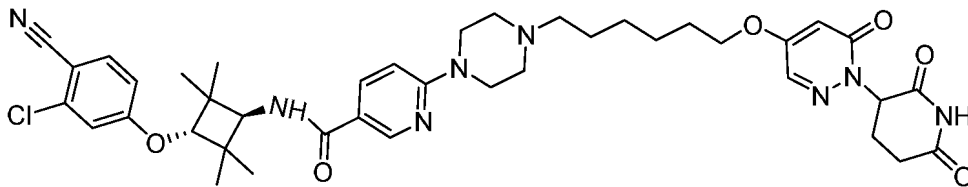
LCMS (m/e+) = 753.35 [M+H]⁺ および m/e+ = 377.17 [M+2H]²⁺

例示的PROTAC29の合成

50

【0625】

【化166】



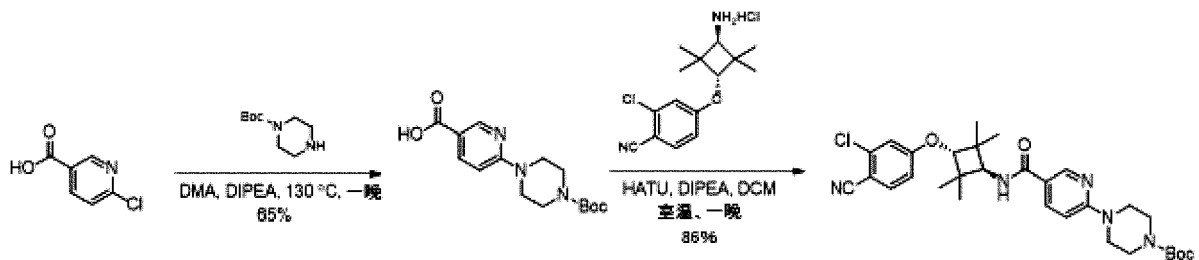
【0626】

N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-(6-((1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)オキシ)ヘキシル)ピペラジン-1-イル)ニコチンアミド 10

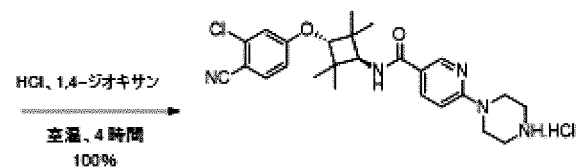
合成スキーム パート1 N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(ピペラジン-1-イル)ニコチンアミドの合成

【0627】

【化167】



20



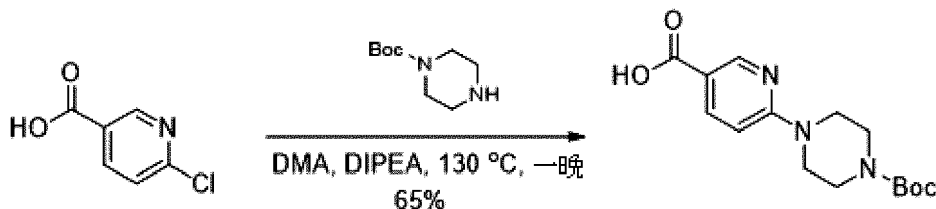
【0628】

30

工程1: 6-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)ニコチン酸の合成

【0629】

【化168】



【0630】

40

6-クロロニコチン酸 (1.6g、10.0mmol) を、N,N-ジメチルアセトアミド (15mL) に溶解させ、ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (1.9g、10.0mmol) とエチルジイソプロピルアミン (2.6g、20mmol) を加えて、次いで130℃で一晩攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮して、得られた残留物に1MのNaOH水溶液 (10mL) を加え、次いでCHCl₃ (50mL) で洗浄した。水層のpHを、1Mの塩酸を添加することにより約6~7に調整し、次いでCHCl₃ (50mLx3) を用いて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を減圧下で濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂/MeOH = 10/1) により精製して、6-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)ニコチン酸 (2.0 g、収率65%) を白色固形物として得た。

【0631】

50

LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120、カラム:Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3.5 μ m); カラム温度: 40°C; 流速2.0mL/分; 移動相: 1.6分で95% [水 + 10mM NH_4HCO_3]および5% [CH_3CN]から0% [水 + 10 mM NH_4HCO_3]および100% [CH_3CN]。次いでこの条件下で1.4分。最後に0.1分で95% [水 + 10 mM NH_4HCO_3]および5% [CH_3CN]。そしてこの条件下で0.7分)。純度は83.17%、 $R_t = 1.312$ 分; MS計算値: 307.15; MS 実測値: 308.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

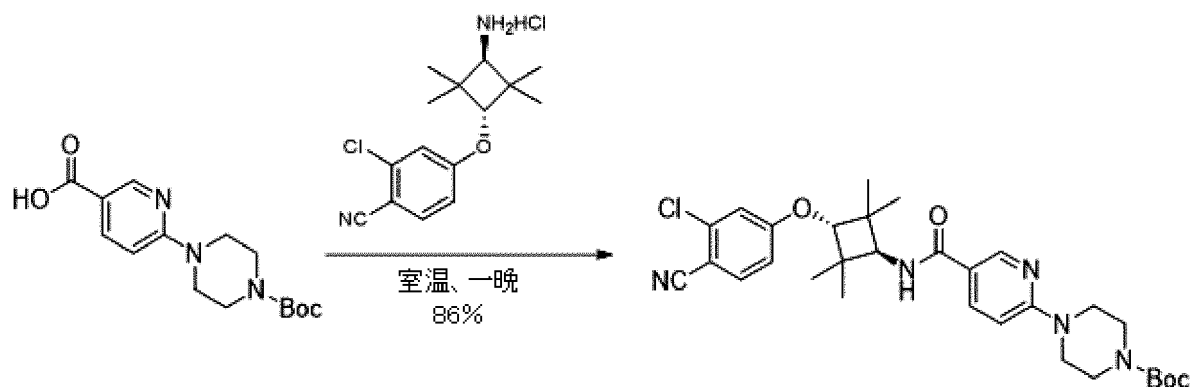
化学式: $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ 、分子量: 307.34

工程2: 4-(5-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチルカルバモイル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルの合成

【0632】

【化169】

10



20

【0633】

6-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)ニコチン酸(614mg、2.0mmol)、4-((1r,3r)-3-アミノ-2,2,4,4-テトラメチルシクロブトキシ-2-クロロベンゾニトリル塩酸塩(630mg、2.0mmol)、2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩(1.1g、3.0mmol) およびエチルジイソプロピルアミン(516mg、4.0mmol)のジクロロメタン(20mL)の混合液を、室温で一晩攪拌した。水(50mL)を加え、ジクロロメタン(50mL×3)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(50mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を濃縮して残留物を得た。これをシリカゲル(石油エーテル/酢酸エチル = 1/1)上でカラムクロマトグラフィーにより精製して、4-(5-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチルカルバモイル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(977mg、収率86%)を白色固形物として得た。

30

【0634】

LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120、カラム:Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3.5 μ m); カラム温度: 40°C; 流速2.0mL/分; 移動相: 1.6分で95% [水 + 10mM NH_4HCO_3]および5% [CH_3CN]から0% [水 + 10 mM NH_4HCO_3]および100% [CH_3CN]。次いでこの条件下で1.4分。最後に0.1分で95% [水 + 10 mM NH_4HCO_3]および5% [CH_3CN]。そしてこの条件下で0.7分)。純度は88.26%、 $R_t = 2.161$ 分; MS計算値: 567.26; MS 実測値: 568.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.12 (6H, s), 1.22 (6H, s), 1.43 (9H, s), 3.42-3.44 (4H, m), 3.60-3.63 (4H, m), 4.02-4.07 (1H, m), 4.31 (1H, s), 6.88 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.00 (1H, dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.91 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.99 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 8.64 (1H, d, $J = 2.4$ Hz)。

40

化学式: $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{ClN}_5\text{O}_4$ 、分子量: 568.11

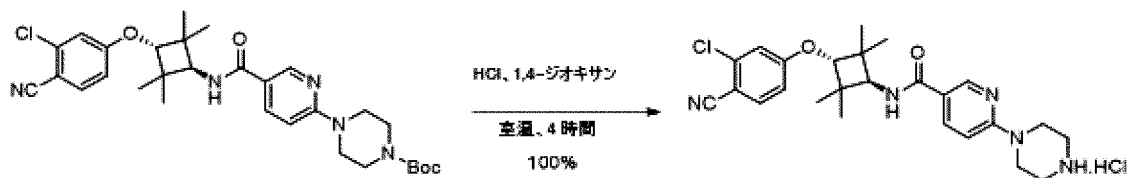
^1H NMRデータからの総H数: 38。

工程3: N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(ピペラジン-1-イル)ニコチンアミド塩酸塩の合成

【0635】

50

【化170】



【0636】

4-(5-((1*r*,3*r*)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチルカルバモイル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (405mg、0.7mmol) のHCl/1,4-ジオキサン (10ml) の混合液を室温で4時間攪拌した。溶媒を真空中で除去して、N-((1*r*,3*r*)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(ピペラジン-1-イル)ニコチンアミド塩酸塩 (353mg、収率100%) を白色固形物として得た。

10

【0637】

LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120、カラム:Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3.5 μ m); カラム温度: 40°C; 流速2.0mL/分; 移動相: 1.6分で95% [水 + 10mM NH_4HCO_3] および5% [CH_3CN] から0% [水 + 10 mM NH_4HCO_3] および100% [CH_3CN]。次いでこの条件下で1.4分。最後に0.1分で95% [水 + 10 mM NH_4HCO_3] および5% [CH_3CN]。そしてこの条件下で0.7分)。Rt = 1.791分; MS 計算値: 467.21; MS実測値: 468.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

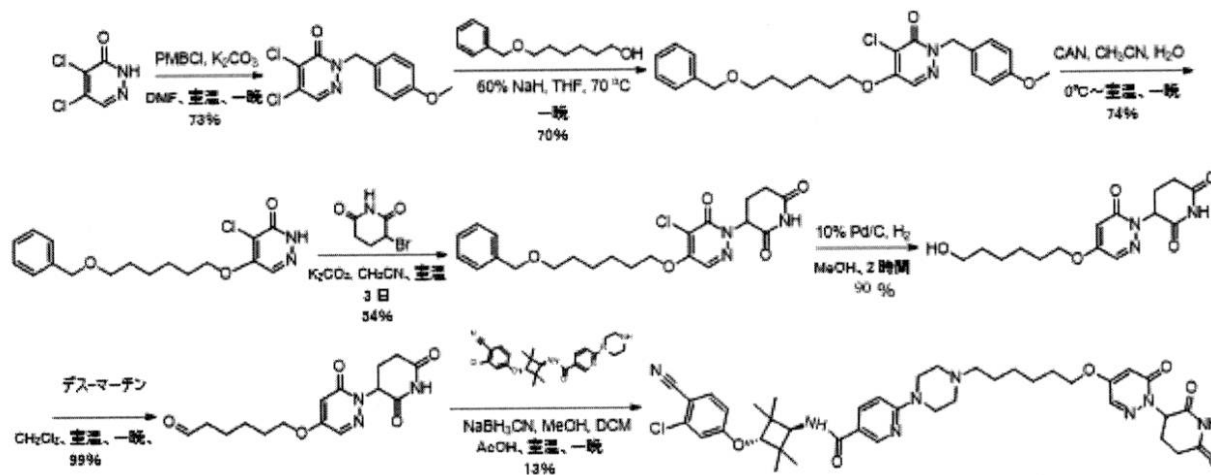
20

化学式: $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$ 、分子量: 504.45

合成スキーム パート2

【0638】

【化171】



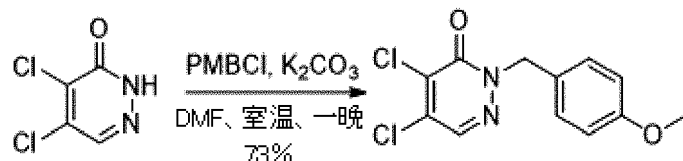
30

【0639】

工程4: 4,5-ジクロロ-2-(4-メトキシベンジル)ピリダジン-3(2H)-オンの合成

【0640】

【化172】



【0641】

4,5-ジクロロピリダジン-3(2H)-オン (5.0 g、30.5mmol)、1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン (7.1 g、45.7 mmol) および炭酸カリウム (12.6g、91.5mmol) のN',N'-ジメチルホルムアミド (100mL) の混合液を室温で12時間攪拌した。混合液を水の中へと注ぎ、酢酸エチル(100 mL×3)で抽出した。混合有機相を真空内で濃縮して、残留物をシリ

40

50

カゲル(石油エーテル/酢酸エチル = 3/1)上でカラムクロマトグラフィーにより精製して、4,5-ジクロロ-2-(4-メトキシベンジル)ピリダジン-3(2H)-オン(6.3g、収率73%)を白色固形物として得た。

【0642】

LC-MS (Agilent LCMS 1200-6110、カラム：Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4.6 mm x 3.5 μ m); カラム温度：40℃；流速：1.5mL/分；移動相：1.5分で95% [水 + 0.05% TFA] および5% [CH₃CN + 0.05% TFA] から0% [水 + 0.05% TFA] および100% [CH₃CN + 0.05% TFA]。次いでこの条件下で0.5分。最後に95% [水 + 0.05% TFA] および5% [CH₃CN + 0.05% TFA] へと0.1分を変えて、この条件下で0.1分)。Rt = 1.220分；MS 計算値：284.0；MS 実測値：285.1 [M+H]⁺。

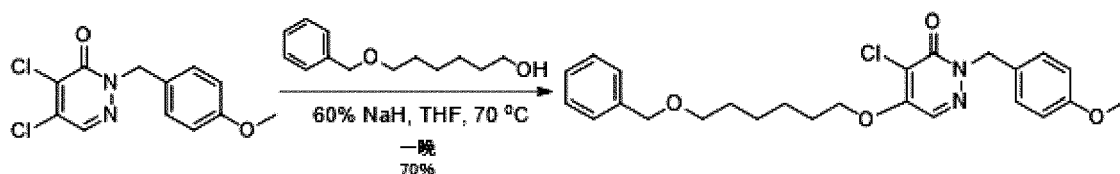
10

化学式：C₁₂H₁₀Cl₂N₂O₂、分子量：285.13

工程5： 5-(6-(ベンジルオキシ)ヘキシルオキシ)-4-クロロ-2-(4-メトキシベンジル)ピリダジン-3(2H)-オンの合成

【0643】

【化173】



20

【0644】

6-(ベンジルオキシ)ヘキサン-1-オール(1.04 g、50mmol)の無水THF(100mL)の溶液に、0℃で60%NaH(240mg、60 mmol)を加え、次いで30分攪拌し、4,5-ジクロロ-2-(4-メトキシベンジル)ピリダジン-3(2H)-オン(1.42 g、50mmol)を加え、得られた混合液を一晩かん流した。室温まで冷却した後、混合液をNH₄Cl水溶液によりクエンチし、次いで酢酸エチル(50mLx2)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮して、残留物をシリカゲル(石油エーテル/酢酸エチル=10/1)上のカラムクロマトグラフィーにより精製して、5-(6-(ベンジルオキシ)ヘキシルオキシ)-4-クロロ-2-(4-メトキシベンジル)ピリダジン-3(2H)-オン(1.59 g、収率70%)を無色ゲル状物として得た。

30

【0645】

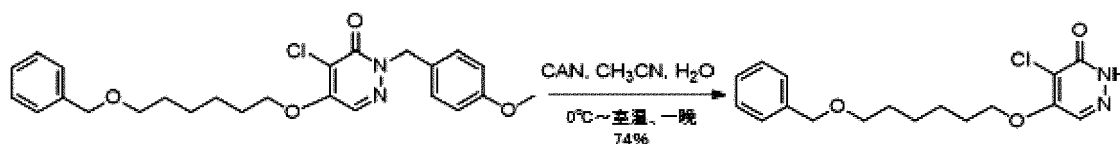
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.40-1.47 (4H, m), 1.59-1.65 (2H, m), 1.69-1.75 (2H, m), 3.46 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.78 (3H, s), 4.50 (2H, s), 4.56 (2H, t, J = 6.4 Hz), 5.21 (2H, s), 6.85 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.26-7.29 (1H, m), 7.33-7.38 (6H, m), 7.69 (1H, s).

HNMRデータからの総H数：29.

工程6： 5-(6-(ベンジルオキシ)ヘキシルオキシ)-4-クロロピリダジン-3(2H)-オンの合成

【0646】

【化174】



40

【0647】

5-(6-(ベンジルオキシ)ヘキシルオキシ)-4-クロロ-2-(4-メトキシベンジル)ピリダジン-3(2H)-オン(450mg、1mmol)のCH₃CN(30mL)の0℃の溶液に、CAN(1.37 g、2.5 mmol)の水溶液(10mL)を加え、溶液を室温まで加温して、一晩攪拌した。この時点で混合液を酢酸エチル(30mL)と半飽和ブライン(20mL)の間で分配させた。層を分離させ、水層を酢酸エチル(30mL)で抽出し、次いでCH₂Cl₂(30mL)で抽出した。一つにまとめた有

50

機層を乾燥させ(Na_2SO_4)、ろ過し、および真空内で濃縮した。粗生成物をシリカゲル(石油エーテル/酢酸エチル = 10/1)上のカラムクロマトグラフィーにより精製して、5-(6-(ベンジルオキシ)ヘキシルオキシ)-4-クロロピリダジン-3(2H)-オン(250mg、収率74%)を黄色ゲル状物として得た。

【0648】

LC-MS (Agilent LCMS 1200-6110、カラム: Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4.6 mm x 3.5 μm); カラム温度: 40°C; 流速: 1.5 mL/分; 移動相: 1.5分で95% [水 + 0.05% TFA] および5% [CH_3CN + 0.05% TFA] から0% [水 + 0.05% TFA] および100% [CH_3CN + 0.05% TFA] へと0.1分を変えて、この条件下で0.1分)。Rt = 1.346分; MS 計算値: 336.1; MS 実測値: 337.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

10

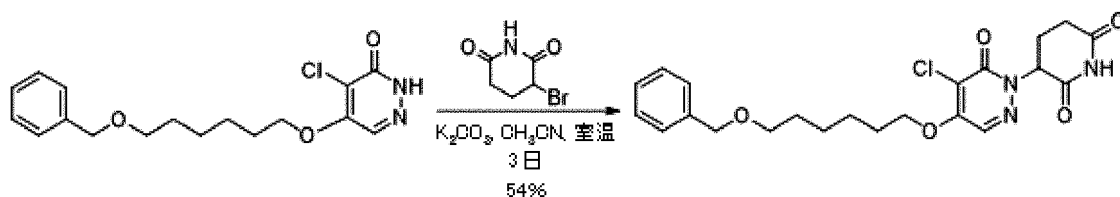
化学式: $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_3$ 、分子量: 336.81。

【0649】

工程7: 3-(4-(6-(ベンジルオキシ)ヘキシルオキシ)-5-クロロ-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル)ピペリジン-2,6-ジオンの合成

【0650】

【化175】



20

【0651】

5-(6-(ベンジルオキシ)ヘキシルオキシ)-4-クロロピリダジン-3(2H)-オン(250mg、0.74 mmol)、3-ブromoピペリジン-2,6-ジオン(143mg、0.74 mmol) および炭酸カリウム(205mg、1.48 mmol) のアセトニトリル(40mL)の混合液を3日間室温で攪拌し、次いでろ過した。ろ過液を濃縮し、シリカゲル(石油エーテル/酢酸エチル = 3/2)上のカラムクロマトグラフィーにより精製して、3-(4-(6-(ベンジルオキシ)ヘキシルオキシ)-5-クロロ-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(180mg、収率54%)を明黄色ゲル状物として得た。

30

【0652】

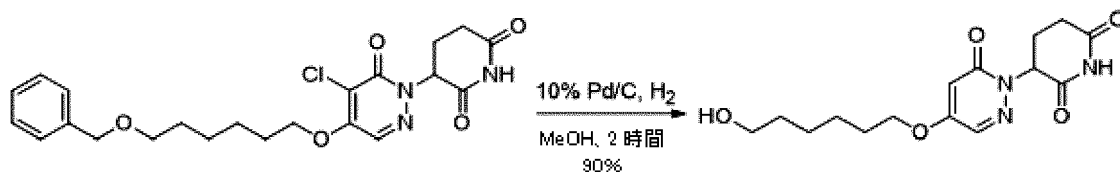
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.40-1.49 (4H, m), 1.61-1.66 (2H, m), 1.72-1.78 (2H, m), 2.20-2.24 (1H, m), 2.65-2.79 (2H, m), 2.86-2.90 (1H, m), 3.47 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.50 (2H, s), 4.55-4.61 (2H, m), 5.65 (1H, dd, J = 10.8, 5.6 Hz), 7.26-7.34 (5H, m), 7.76 (1H, s), 8.46 (1H, s)。

HNMRデータからの総H数: 26。

工程8: 3-(4-(6-ヒドロキシヘキシルオキシ)-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル)ピペリジン-2,6-ジオンの合成

【0653】

【化176】



40

【0654】

3-(4-(6-(ベンジルオキシ)ヘキシルオキシ)-5-クロロ-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(180mg、0.4mmol) および10% パラジウム活性炭素(100 mg)のMeOH(20 mL)の混合液を1atmの水素雰囲気下で2時間、室温で攪拌した。ろ過して固形物を除

50

去し、濾過液を濃縮して3-(4-(6-ヒドロキシヘキシルオキシ)-6-オキシピリダジン-1(6H)-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(118mg、収率90%)を明黄色固形物として得た。

【0655】

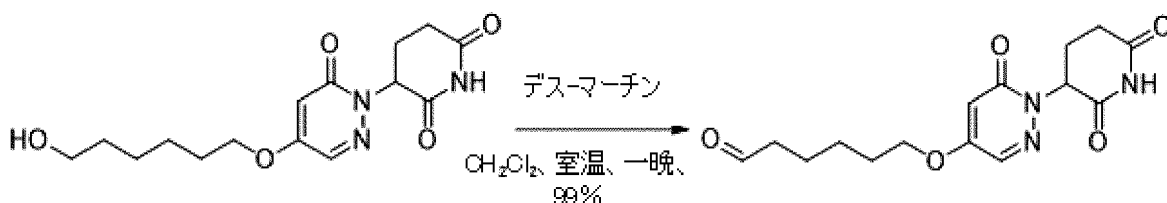
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.34-1.45 (6H, m), 1.71-1.77 (2H, m), 2.04-2.08 (1H, m), 2.46-2.60 (2H, m), 2.84-2.90 (1H, m), 3.39 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.02 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.72 (1H, brs), 5.69 (1H, dd, $J = 12.4, 5.2$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 11.03 (1H, s).

HNMRデータからの総H数：21.

工程9：6-(1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イルオキシ)ヘキサナールの合成

【0656】

【化177】



【0657】

3-(4-(6-ヒドロキシヘキシルオキシ)-6-オキシピリダジン-1(6H)-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (64mg、0.2 mmol) の CH_2Cl_2 (30mL) の溶液を、デスマーチン試薬 (127mg、0.6 mmol) に加え、混合液を室温で一晩攪拌した。溶解しなかった固形物を吸引により除去した後、濾過液を室温で濃縮して、粗6-(1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イルオキシ)ヘキサナール (64mg、収率99%)を白色の半固形物として得て、これをさらなる精製を行うことなく次の工程に直接使用した。

【0658】

LC-MS (Agilent LCMS 1200-6110、カラム：Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4.6 mm x 3.5 μm);カラム温度：40 $^\circ\text{C}$ ；流速：1.5mL/分；移動相：1.5分で95% [水 + 0.05% TFA]および5% [CH_3CN + 0.05% TFA]から0% [水 + 0.05% TFA]および100% [CH_3CN + 0.05% TFA]。次いでこの条件下で0.5分。最後に95% [水 + 0.05% TFA]および5% [CH_3CN + 0.05% TFA]へと0.1分を変えて、この条件下で0.1分)。 $R_t = 0.721$ 分；MS 計算値：321.1；MS 実測値：322.3 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

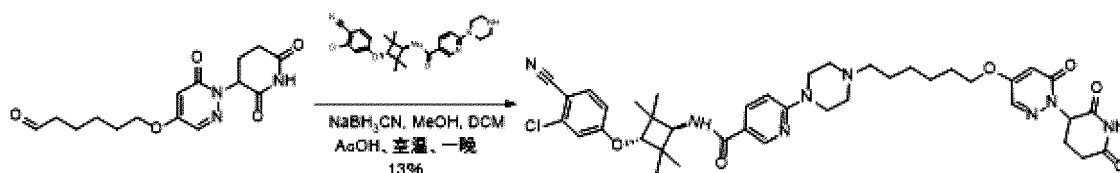
化学式： $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5$ 、分子量：321.33。

【0659】

工程10：N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-(6-(1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イルオキシ)ヘキシル)ピペラジン-1-イル)ニコチンアミドの合成

【0660】

【化178】



【0661】

N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(ピペラジン-1-イル)ニコチンアミド塩酸塩(100mg、0.2mmol)のMeOH(5mL)の溶液に、6-(1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イルオキシ)ヘキサナール(64mg、0.2mmol)の CH_2Cl_2 (5mL) の溶液を加え、次いで NaBH_3CN (40mg、0.6 mmol)を加え、得られた混合液を室温で一晩攪拌した。反応混合液を濃縮し、水 (10mL)

10

20

30

40

50

で希釈し、CH₂Cl₂ (20 mL x 2)で抽出した。有機抽出物をブライン (20mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、Prep-TLCにより精製して、次いでPrep-HPLCにより精製して、N-((1*r*,3*r*)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-(6-(1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イルオキシ)ヘキシル)ピペラジン-1-イル)ニコチンアミド (20mg、収率13%) を白色固形物として得た。

【0662】

LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120、移動相：3.0分で95% [水 + 10mM NH₄HCO₃]および5% [CH₃CN]から0% [水 + 10 mM NH₄HCO₃]および100% [CH₃CN]。次いでこの条件下で1.0分。最後に0.1分で95% [水 + 10 mM NH₄HCO₃]および5% [CH₃CN]。そしてこの条件下で0.7分) 。純度は94.07%、Rt = 2.741分；MS計算値：772.4；MS 実測値：773.3 [M+H]⁺。

10

HPLC (Agilent HPLC 1200、カラム：Waters X-Bridge C18 (150mm x 4.6 mm x 3.5 μm)；カラム温度：40℃；流速1.0mL/分；移動相：10分で95% [水 + 10mM NH₄HCO₃]および5% [CH₃CN]から0% [水 + 10 mM NH₄HCO₃]および100% [CH₃CN]。次いでこの条件下で5分。最後に0.1分で95% [水 + 10 mM NH₄HCO₃]および5% [CH₃CN]。そしてこの条件下で5分)。純度は93.35%、Rt = 9.681分。

【0663】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.21 (6H, s), 1.25 (6H, s), 1.39-1.44 (2H, m), 1.49-1.62 (4H, m), 1.87-1.93 (2H, m), 2.24-2.28 (1H, m), 2.36-2.43 (2H, m), 2.56 (4H, s), 2.70-2.81 (2H, m), 2.87-2.92 (1H, m), 3.66-3.69 (4H, m), 4.00-4.04 (3H, m), 4.14 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.74 (1H, dd, J = 11.2, 5.6 Hz), 6.07 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.40 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.66 (1 H, d, J = 8.8 Hz), 6.80 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 6.96 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.71 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.16 (1H, brs), 8.58 (1H, d, J = 2.4 Hz), .

20

化学式：C₄₀H₄₉ClN₈O₆、分子量：773.32

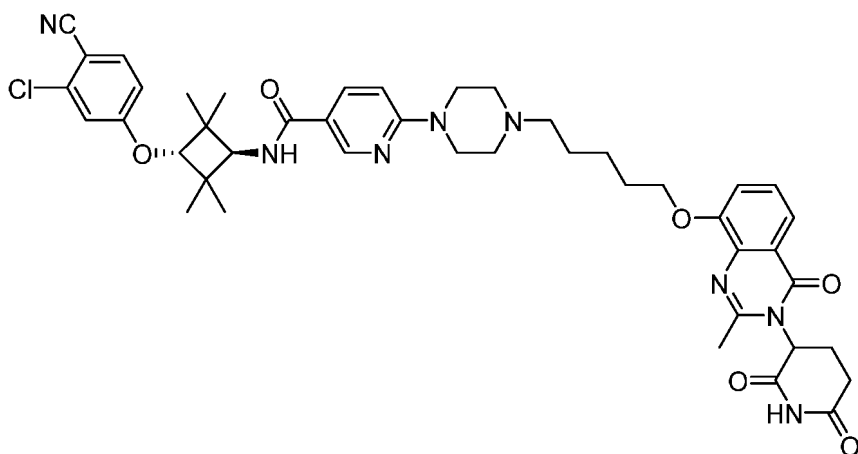
HNMRデータからの総H数：49.

例示的PROTAC30の合成

【0664】

30

【化179】



40

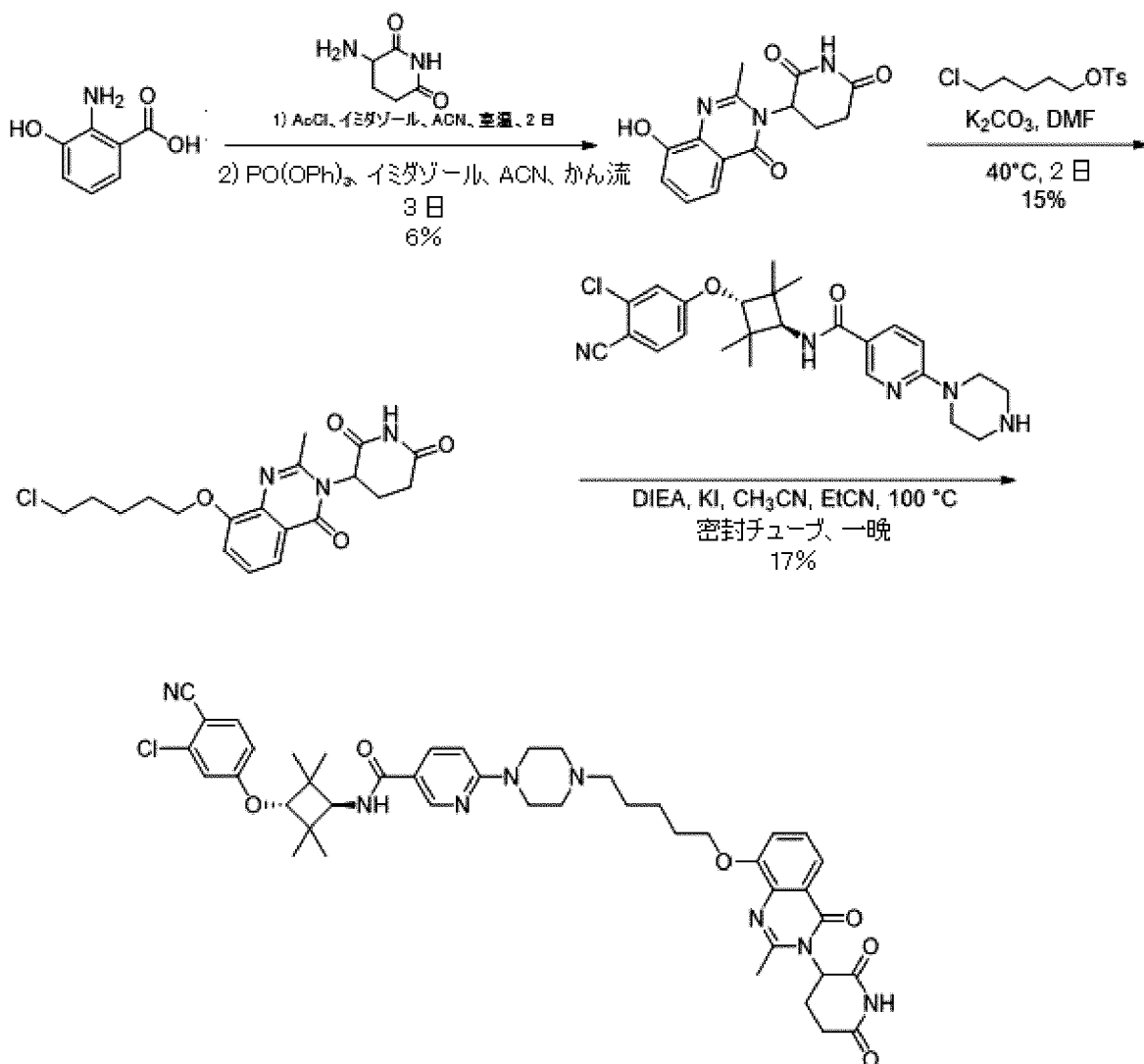
【0665】

N-((1*r*,3*r*)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-(5-((3-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-2-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-8-イル)オキシ)ペンチル)ピペラジン-1-イル)ニコチンアミド

合成スキーム

【0666】

【化180】



10

20

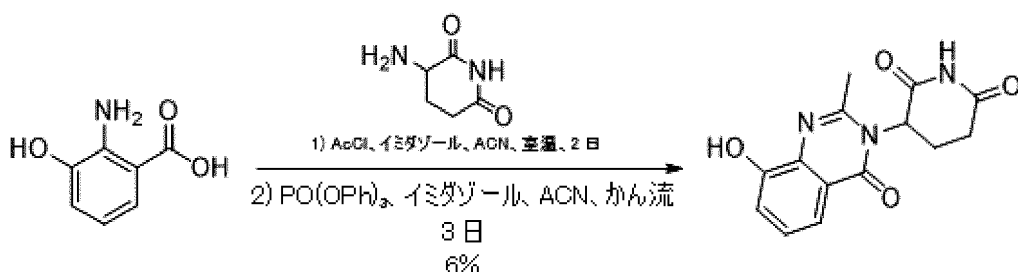
30

【0667】

工程1: 3-(8-ヒドロキシ-2-メチル-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)ピペリジン-2,6-ジ
オンの合成

【0668】

【化181】



40

【0669】

2-アミノ-3-ヒドロキシ安息香酸 (2.0g、13.1mmol) およびイミダゾール (2.0 g、29.4 mmol) のアセトニトリル (30mL) の攪拌混合液に、塩化アセチル (2.0mL、28.7mmol) を室温で加えた。混合液を室温で2日間攪拌した。この混合物に、3-アミノ-ピペリジン-2,6-ジオン塩化水素 (2.2g、13.1mmol)、イミダゾール (2.0g、29.4mmol) および垂リン酸トリフェニル (4.11mL、15.7mmol) を加え、3日間加熱かん流した。この混合液に、水 (60mL) および濃塩酸を pH=1 まで加えた。溶媒を真空内で除去した。この残留液に水 (50mL) を

50

加えた。水層を、酢酸エチル (50mLx2) で抽出した。水層に炭酸水素ナトリウム (1.8 g) を pH = 7~8 まで加え、混合液を室温で攪拌して懸濁液を得た。懸濁液をろ過および乾燥させて、3-(8-ヒドロキシ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン (230mg、収率6%) を灰色固形物として得た。

【0670】

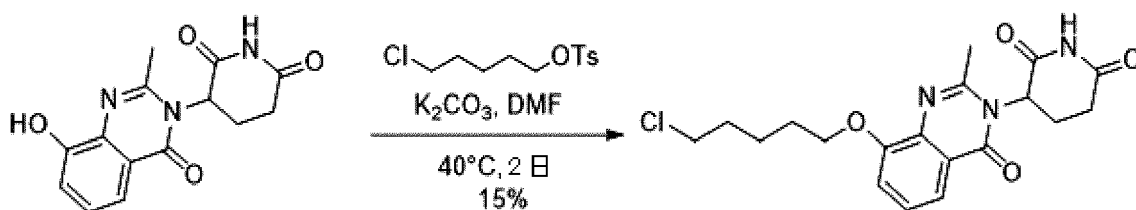
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.14-2.19 (1H, m), 2.57-2.69 (5H, m), 2.80-2.87 (1H, m), 5.26 (1H, dd, $J = 11.6, 5.6$ Hz), 7.19 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.30 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.45 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 9.66 (1H, s), 11.03 (1H, s).

HNMRデータからの総H数：13.

工程2：3-(8-(5-クロロペンチルオキシ)-2-メチル-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)ピペリジン-2,6-ジオンの合成

【0671】

【化182】



【0672】

3-(8-ヒドロキシ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン (91mg、0.32mmol) および 5-クロロペンチル 4-メチルベンゼンスルホン酸塩 (88mg、0.32mmol) の DMF (10 mL) の溶液に、 K_2CO_3 (88mg、0.64mmol) を室温に加え、次いでこれを 40°C に加熱し、2日間攪拌した。混合液を逆相HPLCにより精製して、3-(8-(5-クロロペンチルオキシ)-2-メチル-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (19mg、収率15%) を白色固形物として得た。

【0673】

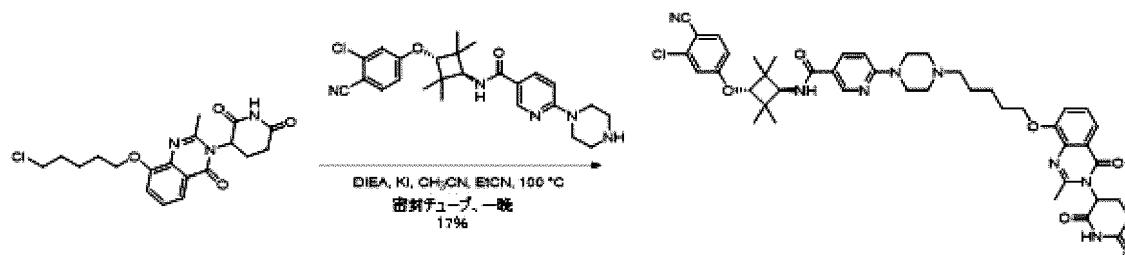
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.65-1.73 (2H, m), 1.87-2.02 (4H, m), 2.13-2.17 (1H, m), 2.66-2.74 (4H, m), 2.89-3.02 (2H, m), 3.60 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.19 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.77 (1H, dd, $J = 11.6, 6.4$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.38 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.76 (1H, d, $J = 7.2$ Hz).

HNMRデータからの総H数：21.

工程3：N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-(5-(3-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-2-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-8-イルオキシ)ペンチル)ピペラジン-1-イル)ニコチンアミドの合成

【0674】

【化183】



【0675】

3-(8-(5-クロロペンチルオキシ)-2-メチル-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (15mg、0.038mmol)、DIEA (25mg、0.19mmol)、KI (6mg、0.038mmol) および N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-

-(ピペラジン-1-イル)ニコチンアミド(20mg、0.038mmol)のCH₃CN(10 mL)の混合液を100℃で一晩攪拌した。次いでこれを蒸発させ、残留物をDIEA(25mg、0.19mmol)およびEtCN(10mL)に加え、溶液を100℃で一晩攪拌した。この時点で混合液を水(10mL)で希釈し、酢酸エチル(20mLx2)で抽出した。有機抽出物をブライン(10mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、ろ過し、そして真空中で濃縮した。粗生成物をprep-HPLCにより精製して、N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-(5-(3-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-2-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-8-イルオキシ)ペンチル)ピペラジン-1-イル)ニコチンアミド(5.5mg、収率17%)を白色固形物として得た。

【0676】

10

LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120、移動相：3.0分で95% [水 + 10mM NH₄HCO₃]および5% [CH₃CN]から0% [水 + 10 mM NH₄HCO₃]および100% [CH₃CN]。次いでこの条件下で1.0分。最後に0.1分で95% [水 + 10 mM NH₄HCO₃]および5% [CH₃CN]。そしてこの条件下で0.7分)。純度は93.89%、Rt = 1.987分；MS計算値：822.4；MS 実測値：823.4 [M+H]⁺。

HPLC (Agilent HPLC 1200、カラム：Waters X-Bridge C18 (150mm x 4.6 mm x 3.5 μm)；カラム温度：40℃；流速1.0mL/分；移動相：10分で95% [水 + 10mM NH₄HCO₃]および5% [CH₃CN]から0% [水 + 10 mM NH₄HCO₃]および100% [CH₃CN]。次いでこの条件下で5分。最後に0.1分で95% [水 + 10 mM NH₄HCO₃]および5% [CH₃CN]。そしてこの条件下で5分)。純度は93.92%、Rt = 9.851分。

【0677】

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.21 (6H, s), 1.25 (6H, s), 1.59-1.62 (4H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.14-2.17 (1H, m), 2.70-2.79 (5H, m), 2.86-2.96 (6H, m), 3.15 (1H, dd, J = 14.8, 7.2 Hz), 3.88 (4H, s), 4.05 (1H, s), 4.13-4.20 (3H, m), 4.82 (1H, dd, J = 11.2, 5.6 Hz), 6.14 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.68 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.80 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 6.96 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.38 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.74 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 8.30 (1H, brs), 8.57 (1H, d, J = 2.0 Hz)。

化学式：C₄₄H₅₁ClN₈O₆、分子量：823.38

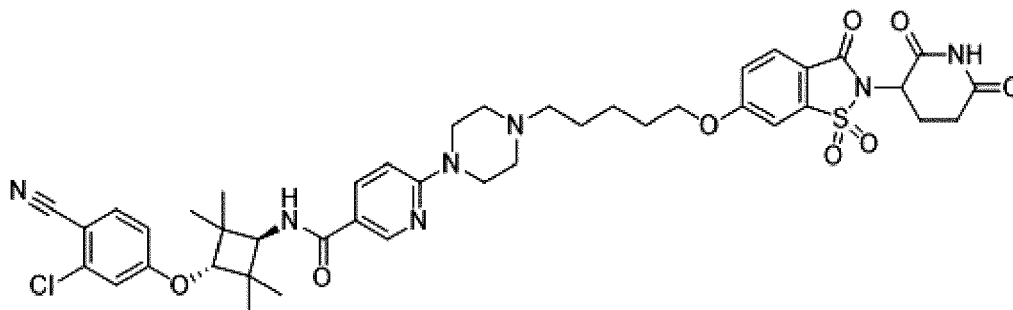
HNMRデータからの総H数：51。

30

例示的PROTAC33の合成

【0678】

【化184】



40

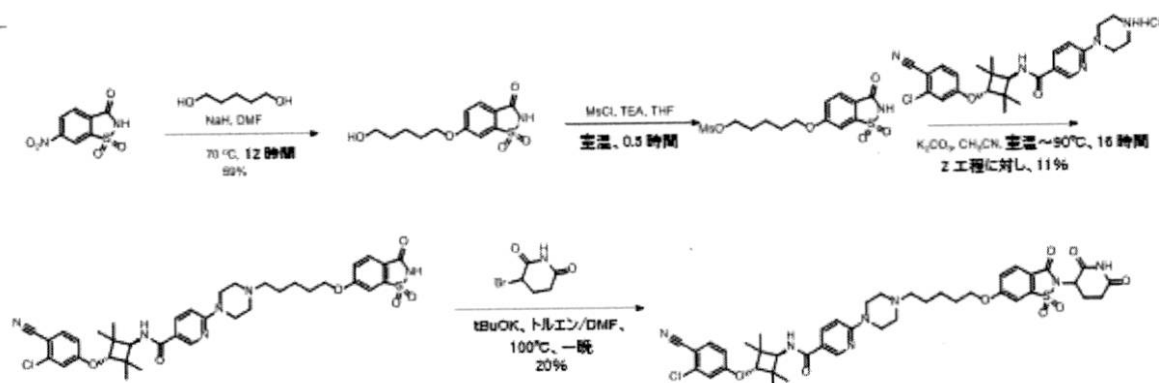
【0679】

N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-(5-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,1-ジオキシド-3-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-6-イル)オキシ)ペンチル)ピペラジン-1-イル)ニコチンアミド

合成スキーム

【0680】

【化185】



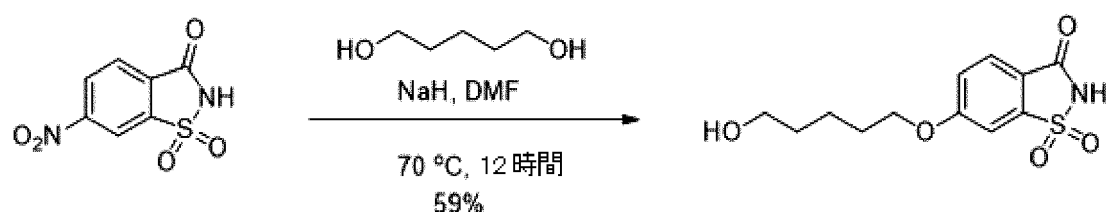
10

【0681】

工程1：6-((5-ヒドロキシペンチル)オキシ)ベンゾ[d]イソチアゾール-3(2H)-オン 1,1-ジオキシドの合成

【0682】

【化186】



20

【0683】

ペンタン-1,5-ジオール(1.73g、16.7mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(15.0mL)の溶液に、水素化ナトリウム(266mg、6.66mmol)を窒素下で加えた。反応混合液を室温で1時間攪拌した。次いで6-ニトロベンゾ[d]イソチアゾール-3(2H)-オン 1,1-ジオキシド(760mg、3.33mmol)を加え、70℃で12時間攪拌した。室温まで冷却した後、溶媒を真空中で除去した。残留物を酢酸エチル(30 mL×3)および水(30 mL)で抽出した。有機層をブライン(5mL)で洗浄した。一つにまとめた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、および真空下で濃縮した。残留物をメタノール(3mL)で洗浄し、6-((5-ヒドロキシペンチル)オキシ)ベンゾ[d]イソチアゾール-3(2H)-オン 1,1-ジオキシド(560mg、収率59%)を淡黄色固形物として得た。

30

【0684】

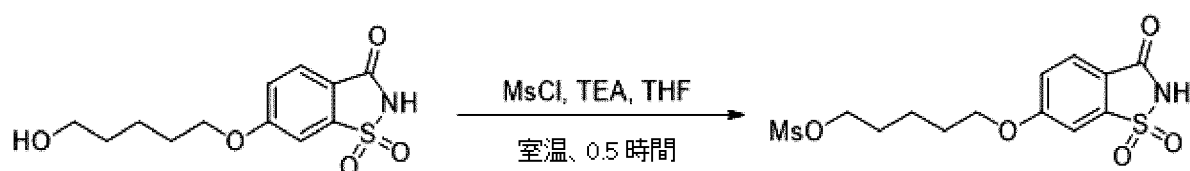
Agilent LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120、カラム:Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3.5 μm); カラム温度: 40℃;流速2.0mL/分; 移動相: 1.6分で95% [水 + 10mM NH₄HCO₃]および5% [CH₃CN]から0% [水 + 10 mM NH₄HCO₃]および100% [CH₃CN]。次いでこの条件下で1.4分。最後に0.1分で95% [水 + 10 mM NH₄HCO₃]および5% [CH₃CN]。そしてこの条件下で0.7分)。純度は78.69%、Rt = 1.159分; MS計算値: 285.1; MS 実測値: 284.2 [M-H]⁺。

40

工程2： 5-((1,1-ジオキシド-3-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-6-イル)オキシ)ペンチル メタンスルホン酸塩の合成

【0685】

【化187】



【0686】

50

6-((5-ヒドロキシペンチル)オキシ)ベンゾ[d]イソチアゾール-3(2H)-オン(120mg、0.42 mmol)のテトラヒドロフラン(10.0mL)の溶液に、トリエチルアミン(85.1mg、0.841 mmol)およびメタンスルホンクロリド(38.5mg、0.336 mmol)を窒素下で加えた。結果として生じる反応混合物を、室温で0.5時間攪拌した。溶媒を真空内で濃縮した。残留物をジクロロメタン(10mLx3)および水(20mL)で抽出した。有機層を乾燥させ、真空中で濃縮し、粗5-((1,1-ジオキシド-3-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-6-イル)オキシ)ペンチル メタンスルホン酸塩を黄色油状物として得て、これをさらなる精製を行うことなく次の工程に使用した。

【0687】

Agilent LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120、カラム:Waters X-Bridge C18 (30 mm*4.6 mm*3.5 μm); カラム温度: 40℃; 流速2.0mL/分; 移動相: 0.5分で90% [水 + 10mM NH₄HCO₃] および10% [CH₃CN]から5% [水 + 10 mM NH₄HCO₃] および95% [CH₃CN]。次いでこの条件下で1.5分。最後に0.1分で90% [水 + 10 mM NH₄HCO₃] および10% [CH₃CN]。そしてこの条件下で0.5分)。純度は77.93%、Rt = 0.613分; MS計算値: 363.0; MS 実測値: 362.0 [M-H]⁺。

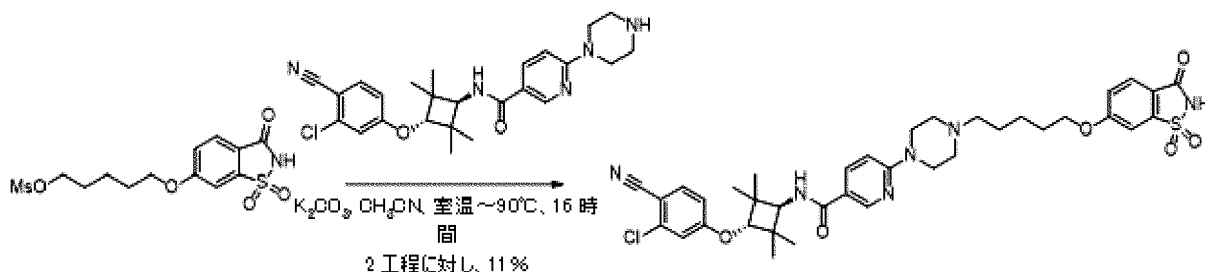
10

工程3: N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-(5-((1,1-ジオキシド-3-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-6-イル)オキシ)ペンチル)ピペラジン-1-イル)ニコチンアミドの合成

【0688】

【化188】

20



【0689】

5-((1,1-ジオキシド-3-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-6-イル)オキシ)ペンチル メタンスルホン酸塩 (0.421mmol)のアセトニトリル(5mL)の溶液に、炭酸カリウム(291mg、2.11mmol)およびN-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(ピペラジン-1-イル)ニコチンアミド塩酸塩(212mg、0.421mmol)を加えた。得られた反応混合液を90℃で16時間攪拌した。溶媒を真空内で濃縮した。残留物を酢酸エチル(20 mL×3)および水(20 mL)で抽出した。有機層を乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をprep-HPLCにより精製して、N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-(5-((1,1-ジオキシド-3-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-6-イル)オキシ)ペンチル)ピペラジン-1-イル)ニコチンアミド (34mg、2工程に対し11%)を淡黄色固形物として得た。

30

【0690】

Agilent LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120、カラム:Waters X-Bridge C18 (30 mm*4.6 mm*3.5 μm); カラム温度: 40℃; 流速2.0mL/分; 移動相: 0.5分で90% [水 + 10mM NH₄HCO₃] および10% [CH₃CN]から5% [水 + 10 mM NH₄HCO₃] および95% [CH₃CN]。次いでこの条件下で1.5分。最後に0.1分で90% [水 + 10 mM NH₄HCO₃] および10% [CH₃CN]。そしてこの条件下で0.5分)。純度は97.67%、Rt = 1.037分; MS計算値: 734.3; MS 実測値: 735.0 [M+H]⁺。

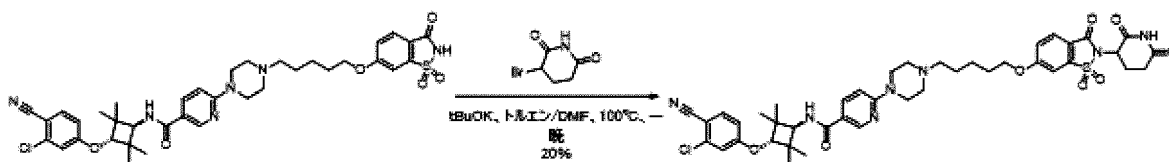
40

工程4: N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-(5-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,1-ジオキシド-3-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-6-イル)オキシ)ペンチル)ピペラジン-1-イル)ニコチンアミドの合成

50

【0691】

【化189】



【0692】

N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-(5-((1,1-ジオキシド-3-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-6-イル)オキシ)ペンチル)ピペラジン-1-イル)ニコチンアミド (30mg、0.0408mmol) の1,4-ジオキサン/N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL/0.5 mL) の溶液に、3-ブロモピペリジン-2,6-ジオン (11.8 mg、0.0612mmol) およびtert-ブトキシドカリウム (9.16mg、0.0816mmol) を加えた。反応混合液を100℃で一晩攪拌した。室温まで冷却した後、氷水 (2.0mL) を加え、塩酸 (1N) により pH=2~3 に調整し、次いで酢酸エチル (20.0 mL×3) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (5.0mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、そして真空中で濃縮した。残留物をprep-HPLCおよびprep-TLC (ジクロロメタン/メタノール=10:1) により精製して、N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-(5-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,1-ジオキシド-3-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-6-イル)オキシ)ペンチル)ピペラジン-1-イル)ニコチンアミド (6.8mg、20%) を白色固形物として得た。

【0693】

LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120、カラム:Waters X-Bridge C18 (50 mm×4.6 mm×3.5 μm); カラム温度: 40℃; 流速2.0mL/分; 移動相: 3.0分で95% [水 + 10mM NH₄HCO₃] および5% [CH₃CN] から0% [水 + 10 mM NH₄HCO₃] および100% [CH₃CN]。次いでこの条件下で1.0分。最後に0.1分で95% [水 + 10 mM NH₄HCO₃] および5% [CH₃CN]。そしてこの条件下で0.7分)。純度は99.03%、Rt = 3.087分; MS計算値: 845.3; MS 実測値: 846.3 [M+H]⁺。

HPLC (Agilent HPLC 1200、カラム:Waters X-Bridge C18 (150 mm×4.6 mm×3.5 μm); カラム温度: 40℃; 流速1.0mL/分; 移動相: 10分で95% [水 + 10mM NH₄HCO₃] および5% [CH₃CN] から0% [水 + 10 mM NH₄HCO₃] および100% [CH₃CN]。次いでこの条件下で5分。最後に0.1分で95% [水 + 10 mM NH₄HCO₃] および5% [CH₃CN]。そしてこの条件下で5分)。純度は96.34%、Rt = 10.536分。

【0694】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.19 (6H, s), 1.22 (6H, s), 1.46-1.55 (4H, m), 1.79-1.80 (2H, m), 2.34-2.40 (3H, m), 2.45 (4H, s), 2.54-2.92 (3H, m), 3.59 (4H, s), 4.06 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.20-4.25 (2H, m), 4.30 (1H, s), 5.23-5.28 (0.5H, m), 5.98 (0.5H, t, J = 9.2 Hz), 6.87 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.99-7.02 (1H, m), 7.21 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.35-7.50 (1H, m), 7.63 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.81-7.83 (1H, m), 7.90-8.02 (3H, m), 8.62 (1H, d, J = 2.0 Hz), 11.19 (1H, t, J = 9.6 Hz)。

化学式: C₄₂H₄₈ClN₇O₈S、分子量: 846.39

HNMRデータからの総H数: 48。

例示的PROTAC39の合成

【0695】

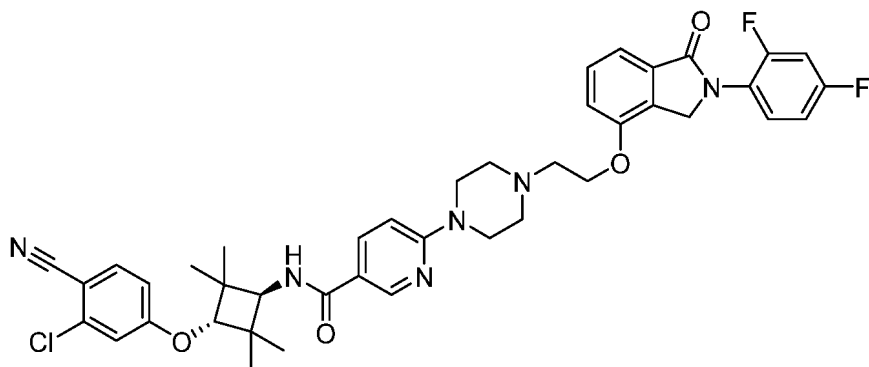
10

20

30

40

【化190】



10

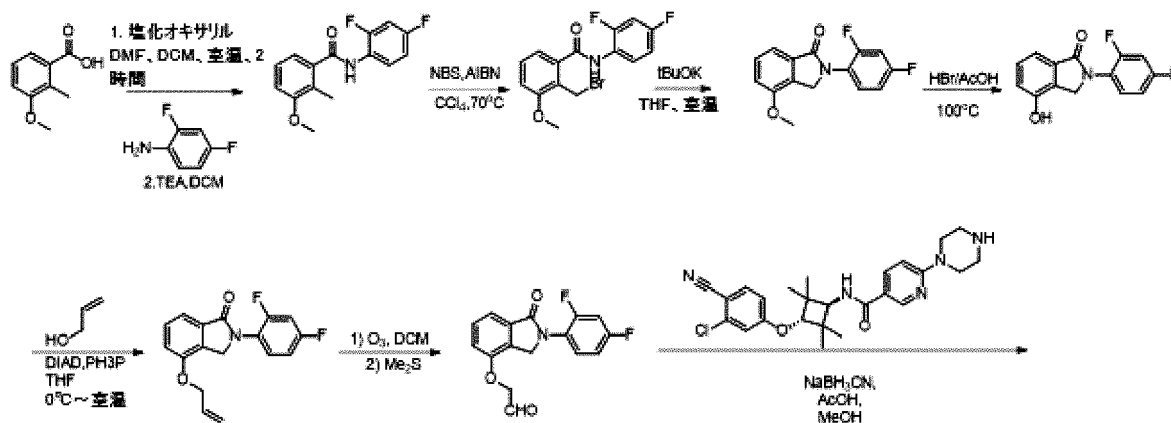
【0696】

N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-(2-((2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)オキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)ニコチンアミド

合成スキーム：

【0697】

【化191】



20

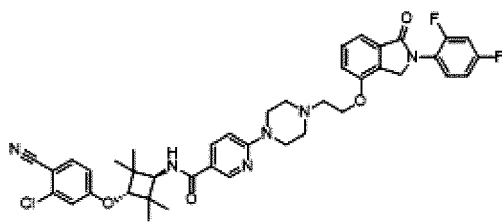
30

【0698】

工程1：N-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メトキシ-2-メチルベンズアミドの合成

【0699】

【化192】



40

【0700】

3-メトキシ-2-メチル安息香酸(5g、30mmol)および塩化オキサリル(5.6g、150mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(0.1 ml)のジクロロメタン(20 ml)の混合液を室温で2時間攪拌した。TLCは、反応が完了したことを示した。揮発成分を減圧下で蒸発させ、3-メトキ

50

シ-2-メチルベンゾイルクロリド(粗)を黄色油状物として得て、これをさらなる精製を行うことなく次の工程に使用した。3-メトキシ-2-メチルベンゾイルクロリド(粗)、2,4-ジフルオロアニリン(3.8g、30mmol)、およびトリエチルアミン(12g、120mmol)のジクロロメタン(20 ml)の混合液を室温で1時間攪拌した。TLCは、反応が完了したことを示した。反応混合液をジクロロメタン(20ml)で希釈し、ブライン(20ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮させて粗残留物を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、N-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メトキシ-2-メチルベンズアミド(5.8g、収率69%)を黄色油状物として得た。

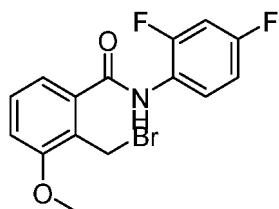
【0701】

工程2：2-(プロモメチル)-N-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メトキシベンズアミドの合成

10

【0702】

【化193】



【0703】

20

N-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メトキシ-2-メチルベンズアミド(5.8g、20.9mmol)、N-ブロモスクシンイミド(3.9g、31.4mmol)およびAIBN(2,2'-アゾビス(2-メチルプロピオニトリル))(342mg、2.09mmol)の四塩化炭素(30 ml)の混合液を70℃で一晩攪拌した。揮発成分を減圧下で蒸発させ、これをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中、10~20%酢酸エチルで溶出)により精製して、2-(プロモメチル)-N-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メトキシベンズアミド(5.9 g、収率80%)を白色固形物として得た。

【0704】

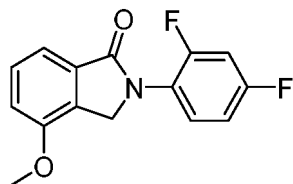
LC_MS：(ES⁺): m/z 356.0, 357.9 [M+H]⁺. t_R = 2.907分。

工程3：2-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-メトキシイソインドリン-1-オンの合成

30

【0705】

【化194】



【0706】

40

2-(プロモメチル)-N-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メトキシベンズアミド(2.0g、5.6mmol)の無水テトラヒドロフラン(20 ml)の溶液に、tert-ブタノラートカリウム(テトラヒドロフラン中、1M、8.4 ml、8.4mmol)を0℃で加え、得られた混合液を0℃で2時間攪拌した。TLCは、反応が完了したことを示した。反応混合液を水(50mL)と酢酸エチル(50mL)との間で分配させた。有機層を集め、ブライン(20mlx2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗残留物を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中、20%酢酸エチルで溶出)により精製し、2-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-メトキシイソインドリン-1-オン(500mg、収率33%)を黄色固形物として得た。

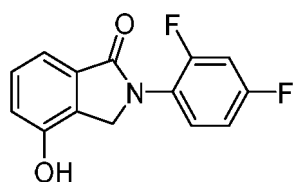
【0707】

工程4：2-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシイソインドリン-1-オンの合成

50

【0708】

【化195】



【0709】

臭化水素中、2-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-メトキシイソインドリン-1-オン (200mg、0.727mmol) の酢酸溶液 (33%, 3 ml) を 100℃ で 2 日間攪拌した。TLC は、反応が完了したことを示した。揮発成分を減圧下で蒸発させ、粗残留物を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中、30～50% 酢酸エチルで溶出) により精製し、2-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシイソインドリン-1-オン (180mg、収率 95%) を黄色油状物として得た。

10

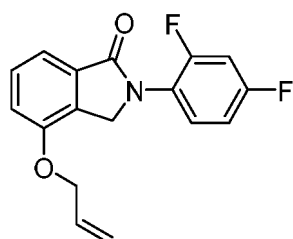
【0710】

LC_MS : (ES+) : m/z 262.1 [M+H]⁺. t_R = 2.64 分。

工程 5 : 4-(アリルオキシ)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)イソインドリン-1-オンの合成

【0711】

【化196】



20

【0712】

2-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシイソインドリン-1-オン (180mg、0.68mmol)、トリフェニルホスフィン (539mg、2.06mmol) およびプロパ-2-エン-1-オール (119mg、2.06mmol) のテトラヒドロフラン (5 ml) の溶液に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (416mg、2.06mmol) のテトラヒドロフラン (2 ml) の溶液を 0℃ で加え、反応混合液を 0℃ で 30 分間攪拌した。TLC は、反応が完了したことを示した。揮発成分を減圧下で蒸発させ、粗残留物を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中、10～20% 酢酸エチルで溶出) により精製し、4-(アリルオキシ)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)イソインドリン-1-オン (180mg、収率 87%) を無色油状物として得た。

30

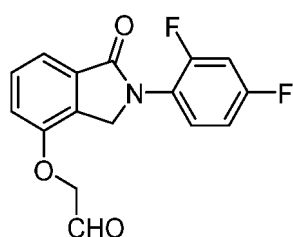
【0713】

LC_MS : (ES+) : m/z 302.2 [M+H]⁺. t_R = 2.86 分。

工程 6 : 2-((2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-オキシイソインドリン-4-イル)オキシ)アセトアルデヒドの合成

【0714】

【化197】



40

【0715】

オゾンを富化させた酸素スチームを、4-(アリルオキシ)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)

50

イソインドリン-1-オン (180mg、0.59mmol) のジクロロメタン (20 ml) の溶液を通して、
 -78℃で、反応混合液が暗青色になるまで泡立たせた。溶液を20分間、-78℃で酸を用い
 てパージし、余剰オゾン除去した。次いで反応混合液に、ジメチルスルフィド (1.5 ml、
 20.4mmol) を-78℃で加えた。混合液を室温まで温め、一晚攪拌した。TLCは、反応が完
 了したことを示した。反応混合液を減圧下で濃縮して、2-((2-(2,4-ジフルオロフェニル)
 -1-オキシイソインドリン-4-イル)オキシ)アセトアルデヒド (180mg、100%) を得て、こ
 れをさらなる精製を行うことなく次の工程に使用した。

【0716】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4.68-4.69 (m, 2H), 4.77-4.79 (m, 2H), 6.86-6.93
 (m, 4H), 7.33-7.55 (m, 2H), 9.80 (s, 1H).

10

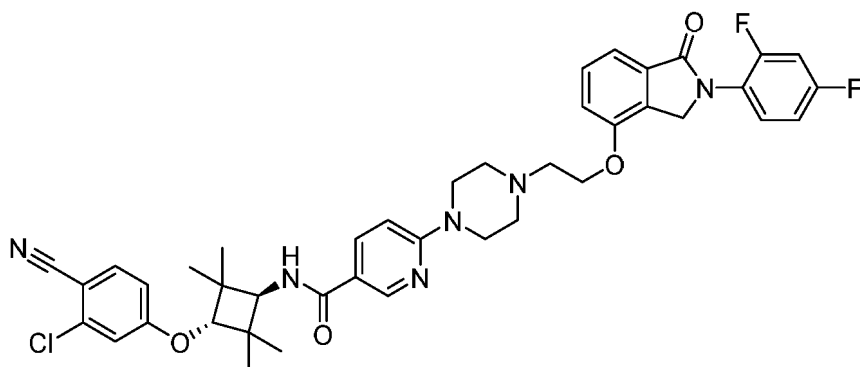
化学式: C₁₆H₁₁F₂NO₃; 分子量: 303.26;

HNMRデータからの総H数: 11;

工程7: N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブ
 チル)-6-(4-(2-((2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-オキシイソインドリン-4-イル)オキシ)
 エチル)ピペラジン-1-イル)ニコチンアミドの合成

【0717】

【化198】



20

【0718】

2-((2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-オキシイソインドリン-4-イル)オキシ)アセトアル
 デヒド (160mg、0.53mmol)、N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テ
 トラメチルシクロブチル)-6-(ピペラジン-1-イル)ニコチンアミド (300mg、0.6mmol、例示
 的PROTAC29の合成における中間体) および酢酸 (2滴) のメタノール (3ml) の溶液に、シ
 アノホウ化水素ナトリウム (150mg、2.4mmol) を室温で加えた。反応混合物を室温で一晩
 攪拌した。TLCは、反応が完了したことを示した。反応混合液を酢酸エチル (40ml) と水
 (20ml) の間で分配させた。有機層を集め、ブライン (20ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリ
 ウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮させて粗残留物を得て、これをprep-TLC (ジクロロメタ
 ン中、10%メタノールで溶出) により精製して、N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェ
 ノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-(2-((2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1
 -オキシイソインドリン-4-イル)オキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)ニコチンアミド (50mg
 、収率12%、3工程) を明黄色固形物として得た。

30

40

【0719】

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.23 (s, 6H), 1.29 (s, 6H), 2.67-2.82 (m, 4H), 2.9
 2-3.01 (m, 2H), 3.72 (s, 4H), 4.15 (s, 1H), 4.29-4.39 (m, 3H), 4.88 (s, 2H), 6.8
 5-6.87 (m, 2H), 7.10-7.34 (m, 4H), 7.47-7.75 (m, 4H), 7.96-7.98 (m, 1H), 8.61 (s
 , 1H).

化学式: C₄₁H₄₁ClF₂N₆O₄; 分子量: 755.25;

HNMRデータからの総H数: 40;

LC_MS: (ES+): m/z 755.6 [M+H]⁺. t_R = 2.534分。

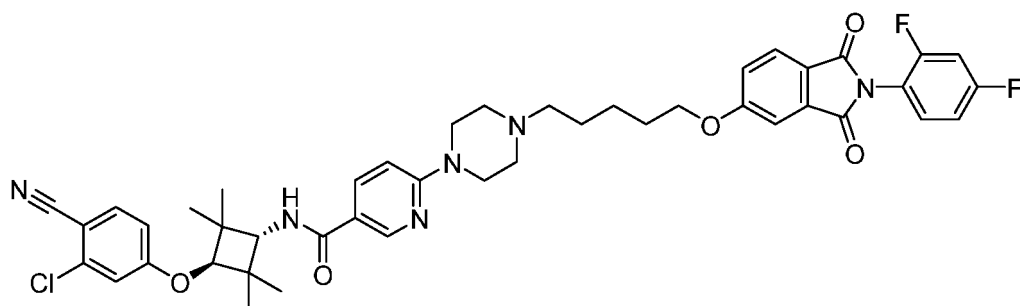
【0720】

50

例示的PROTAC41の合成

【0721】

【化199】



10

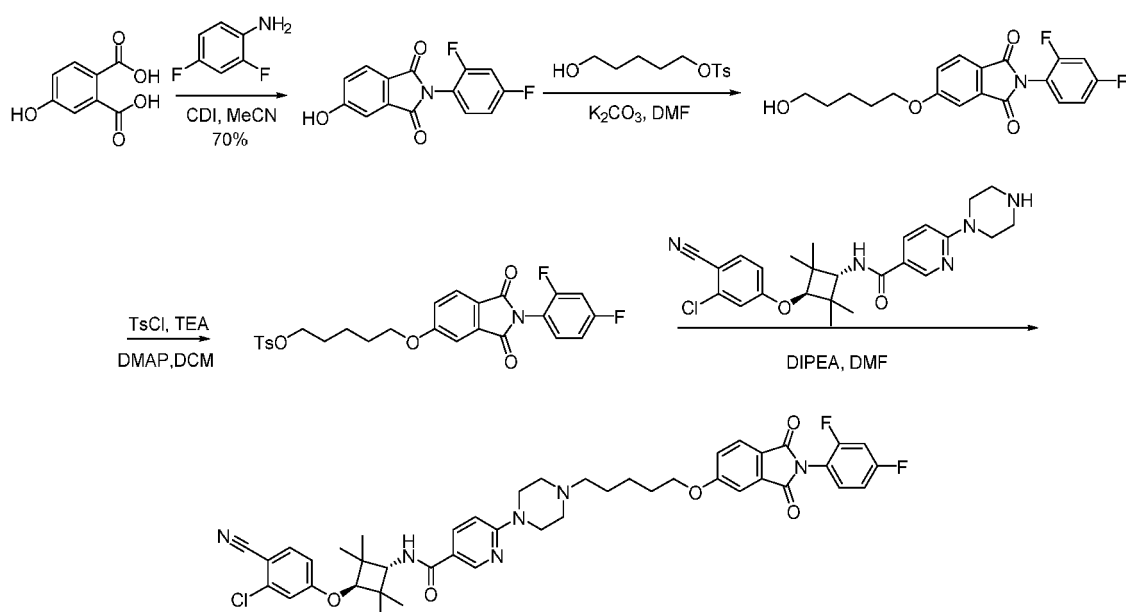
【0722】

N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-(5-((2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)ペンチル)ピペラジン-1-イル)ニコチンアミド

合成スキーム：

【0723】

【化200】



20

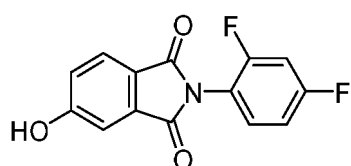
30

【0724】

工程1：2-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-ヒドロキシイソインドリン-1,3-ジオンの合成

【0725】

【化201】



40

【0726】

4-ヒドロキシフタル酸 (2g、10.98mmol) のアセトニトリル (50 ml) の溶液に、1,1'-カルボニルジイミダゾール (3.9g、24.16mmol) を少しずつ室温で加えた。30分間攪拌した後、2,4-ジフルオロアニリン (1.6g、12.08mmol) を加え、得られた混合液を3時間70℃で攪拌した。TLCは、反応が完了したことを示した。反応混合液を酢酸エチル (50ml) と水 (50ml) の間で分配させ、有機層をブライン (50mlx2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥

50

させ、減圧下で濃縮して粗残留物を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中、25%～35%酢酸エチルで溶出）により精製し、2-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-ヒドロキシイソインドリン-1,3-ジオン（2.1 g、収率70%）を黄色固形物として得た。

【0727】

LC_MS: (ES⁺): m/z 276.1 [M+H]⁺. t_R = 2.462分。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.21-7.31 (m, 3H), 7.51-7.56 (m, 1H), 7.60-7.66 (m, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 11.17 (br, 1H).

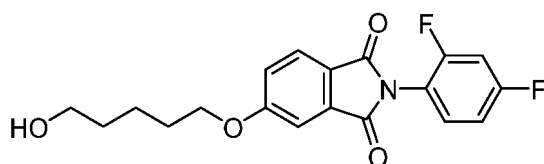
化学式: C₁₄H₇F₂NO₃; 分子量: 275.21;

HNMRデータからの総H数: 7.

工程2: 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-((5-ヒドロキシペンチル)オキシ)イソインドリン-1,3-ジオンの合成

【0728】

【化202】



【0729】

2-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-ヒドロキシイソインドリン-1,3-ジオン（300mg、1.09mmol）、5-ヒドロキシペンチル 4-メチルベンゼンスルホン酸塩（282mg、1.09mmol）および炭酸カリウム（301mg、2.18mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド（5 ml）の混合液を一晩、50℃で攪拌した。TLCは、反応が完了したことを示した。反応混合液を酢酸エチル（30ml）と水（30ml）の間で分配させ、有機層をブライン（30mlx2）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗残留物を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中、40%～50%酢酸エチルで溶出）により精製し、2-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-((5-ヒドロキシペンチル)オキシ)イソインドリン-1,3-ジオン（217mg、収率55%）を白色固形物として得た。

【0730】

LC_MS: (ES⁺): m/z 362.1 [M+H]⁺. t_R = 2.658分。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.57-1.69 (m, 4H), 1.88-1.91 (m, 2H), 3.70 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.12 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 6.99-7.05 (m, 2H), 7.22-7.24 (m, 1H), 7.31-7.36 (m, 1H), 7.40-7.41 (m, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H).

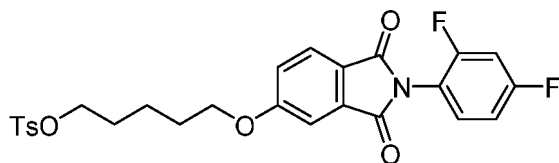
化学式: C₁₉H₁₇F₂NO₄; 分子量: 361.34;

HNMRデータからの総H数: 16.

工程3: 5-((2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)ペンチル 4-メチルベンゼンスルホン酸塩の合成

【0731】

【化203】



【0732】

2-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-((5-ヒドロキシペンチル)オキシ)イソインドリン-1,3-ジオン（217mg、0.60mmol）、トリエチルアミン（122mg、1.20mmol）およびN,N-ジメチルピリジン-4-アミン（7.3mg、0.06mmol）のジクロロメタン（20 ml）の溶液に、4-トルエンスルホンクロリド（171mg、0.90mmol）を0℃に加え、反応混合液を室温まで加温させ、一晩攪

10

20

30

40

50

拌した。TLCは、反応が完了したことを示した。反応混合液をジクロロメタン（30ml）で希釈し、水（50ml）次いでブライン（50ml）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗残留物を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中、30～50%酢酸エチルで溶出）により精製して、5-((2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)ペンチル 4-メチルベンゼンスルホン酸塩（208mg、収率67%）を白色固形物として得た。

【0733】

LC_MS: (ES⁺): m/z 516.2 [M+H]⁺. t_R = 3.183分。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.53-1.58 (m, 2H), 1.74-1.85 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 4.05-4.09 (m, 4H), 7.00-7.04 (m, 2H), 7.20-7.22 (m, 1H), 7.31-7.38 (m, 4H), 7.79-7.86 (m, 3H).

10

化学式: C₂₆H₂₃F₂NO₆S; 分子量: 515.53;

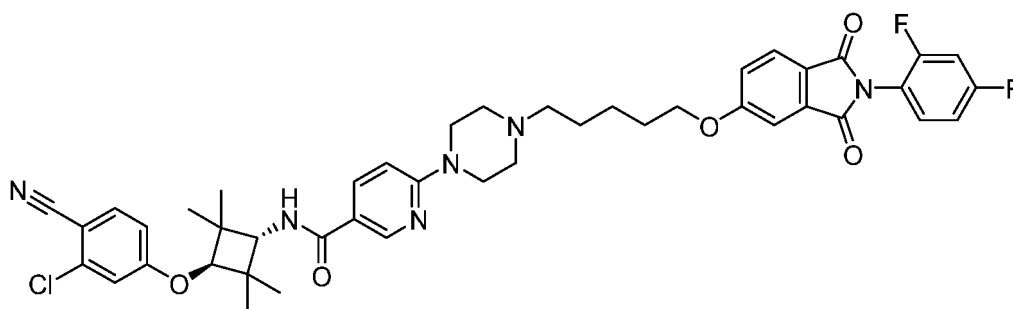
HNMRデータからの総H数: 23.

工程4: N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-(5-((2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)ペンチル)ピペラジン-1-イル)ニコチンアミドの合成

【0734】

【化204】

20



【0735】

5-((2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)ペンチル 4-メチルベンゼンスルホン酸塩(110mg、0.21mmol)、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(55mg、0.43mmol)およびヨウ化カリウム(3mg、0.02mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(2 ml)の溶液に、N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(ピペラジン-1-イル)ニコチンアミド(100mg、0.21mmol、例示的PROTAC29の合成における中間体)を加え、混合液を一晩、窒素下、50℃で攪拌した。TLCは、反応が完了したことを示した。反応混合液を酢酸エチル（50ml）および水（30ml）の間で分配させ、有機層を集め、ブライン（20mlx2）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮させて粗残留物を得て、これをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン中、2～5%メタノールで溶出）により精製して、N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-(5-((2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)ペンチル)ピペラジン-1-イル)ニコチンアミド(98.4mg、収率57%)を白色固形物として得た。

30

40

【0736】

LC_MS: (ES⁺): m/z 811.3 [M+H]⁺. t_R = 2.630分。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.12 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.48-1.61 (m, 4H), 1.80-1.83 (m, 2H), 2.35-2.44 (m, 6H), 3.59 (br, 4H), 4.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.31 (s, 1H), 6.88-6.90 (m, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.20-7.21 (m, 1H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.40-7.42 (m, 1H), 7.52-7.55 (m, 2H), 7.63-7.65 (m, 2H), 7.89-7.93 (m, 2H), 7.97-7.99 (m, 1H), 8.64 (br, 1H).

化学式: C₄₄H₄₅ClF₂N₆O₅; 分子量: 811.32;

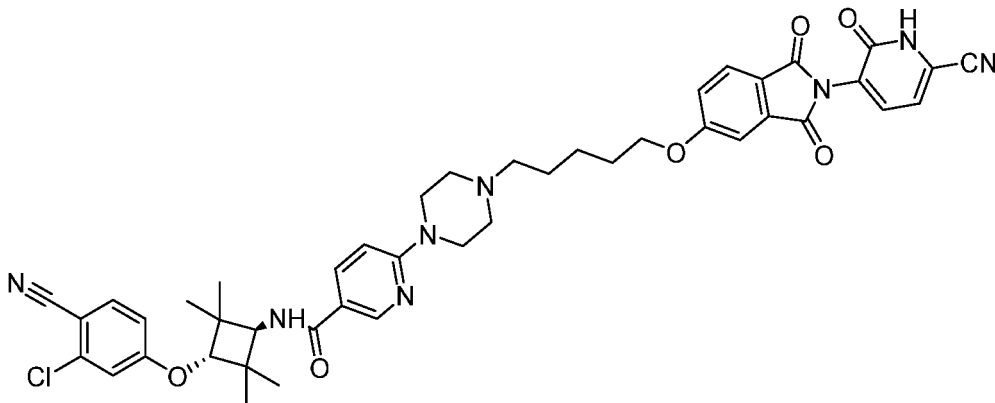
50

HNMRデータからの総H数：45.

例示的PROTAC42の合成

【0737】

【化205】



10

【0738】

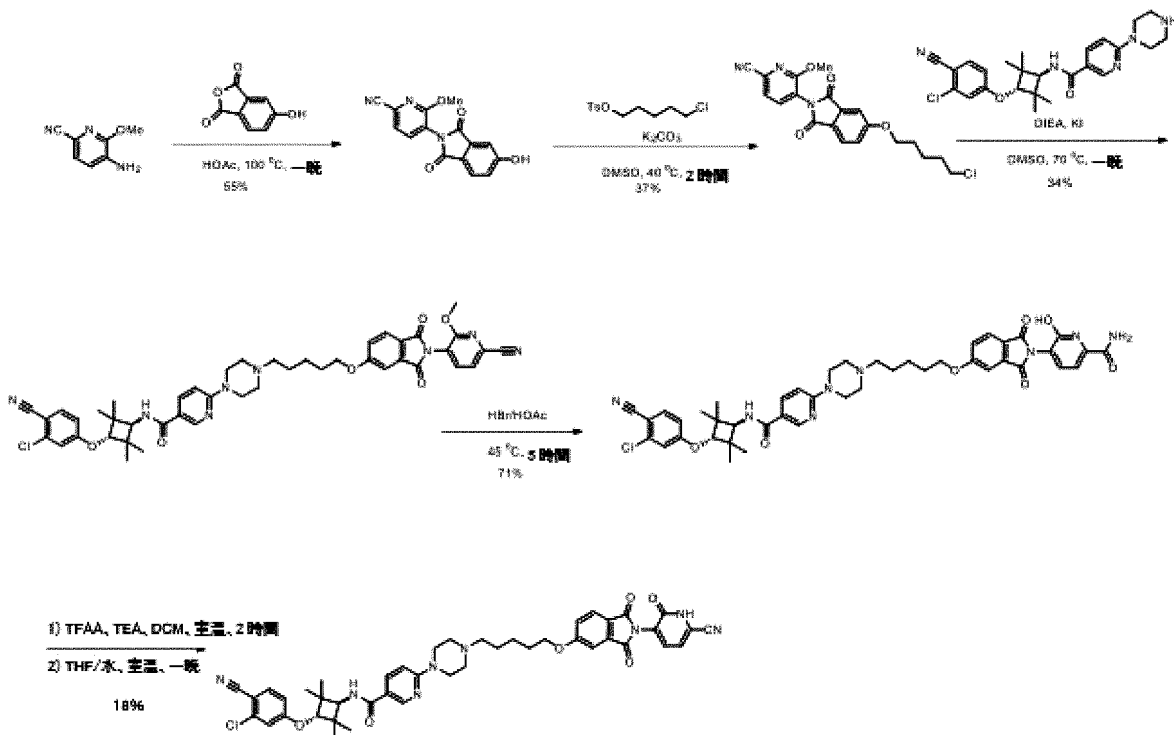
N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-(5-((2-(6-シアノ-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)ペンチル)ピペラジン-1-イル)ニコチンアミド

20

合成スキーム

【0739】

【化206】



30

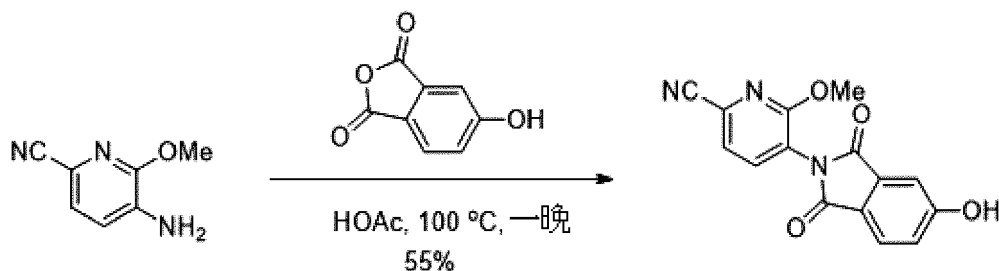
40

【0740】

工程1：5-(5-ヒドロキシ-1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-6-メトキシピコリノニトリルの合成

【0741】

【化 2 0 7】



【 0 7 4 2】

10

5-アミノ-6-メトキシピコリノニトリル(600mg、4.02mmol)および5-ヒドロキシイソベンゾフラン-1,3-ジオン (660mg、4.02mmol)の氷酢酸(4 mL)の混合液を、100℃で一晩攪拌し、次いで室温まで冷却した。水(40mL)を加えた。混合液を飽和重炭酸ナトリウムを用いてpH>7まで中和させた。この混合液を酢酸エチル(20mLx3)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(10mLx3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物をエーテルで洗浄し、5-(5-ヒドロキシ-1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-6-メトキシピコリノニトリル (650mg、55%)を黄色固形物として得た。

【 0 7 4 3】

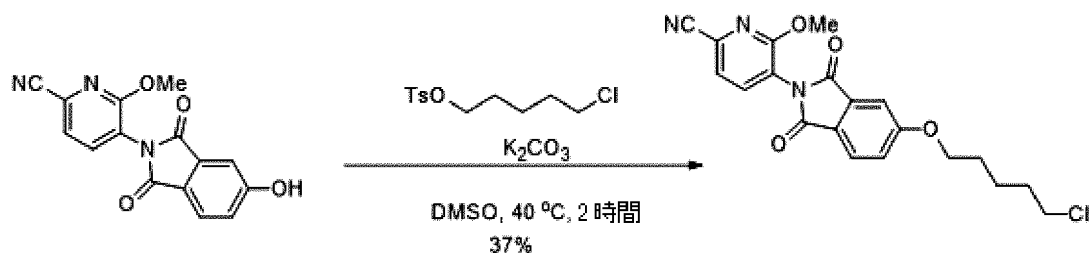
LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120、カラム:Waters X-Bridge C18 (30 mm*4.6 mm*3.5 μm)); カラム温度: 40℃;流速2.0mL/分; 移動相: 0.5分で90%[水 + 10mM NH₄HCO₃]および10%[CH₃CN]から5%[水 + 10 mM NH₄HCO₃]および95%[CH₃CN]。次いでこの条件下で1.5分。最後に0.1分で90%[水 + 10 mM NH₄HCO₃]および10%[CH₃CN]。そしてこの条件下で0.5分)。純度は69.2%、Rt = 0.852分; MS計算値: 295.1; MS 実測値: 296.0 [M+H]⁺。

20

工程2: 5-(5-(5-クロロペンチルオキシ)-1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-6-メトキシピコリノニトリルの合成

【 0 7 4 4】

【化 2 0 8】



30

【 0 7 4 5】

5-(5-ヒドロキシ-1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-6-メトキシピコリノニトリル(200mg、0.68mmol)、炭酸カリウム(188mg、1.36mmol)および5-クロロペンチル 4-メチルベンゼンスルホン酸塩(187mg、0.68mmol)のジメチルスルホキシド(5 mL)の混合液を40℃で2時間攪拌した。得られた混合液を室温まで冷却させた。水(20 mL)および酢酸エチル(20 mL)を加えた。有機層を分離させ、ブライン(10mLx2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、および真空中で濃縮して粗生成物を得て、これをprep-TLC(酢酸エチル/石油エーテル=1:1)により精製して、5-(5-(5-クロロペンチルオキシ)-1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-6-メトキシピコリノニトリル (100mg、37%)を黄色固形物として得た。

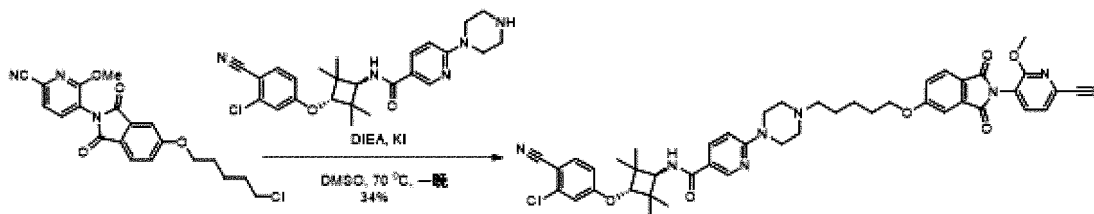
40

【 0 7 4 6】

工程3: N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-(5-(2-(6-シアノ-2-メトキシピリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イルオキシ)ペンチル)ピペラジン-1-イル)ニコチンアミドの合成

【 0 7 4 7】

【化 2 0 9】



【 0 7 4 8】

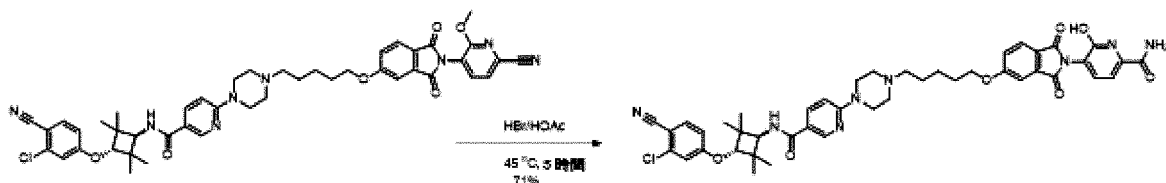
メチル 5-(5-(5-クロロペンチルオキシ)-1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-6-メトキシピコリノニトリル(100mg、0.25mmol)、エチルジイソプロピルアミン(96.8mg、0.75mmol)、ヨウ化カリウム(41.5mg、0.25mmol)およびN-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(ピペラジン-1-イル)ニコチンアミド(117mg、0.25mmol)のジメチルスルホキシド(3 mL)の混合液を一晩、70℃で攪拌した。得られた混合液を室温まで冷却させた。水(20 mL)および酢酸エチル(20 mL)を加えた。有機層を分離させ、ブライン(50mLx2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮させて粗生成物を得て、これをprep-TLC(酢酸エチル)により精製して、N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-(5-(2-(6-シアノ-2-メトキシピリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イルオキシ)ペンチル)ピペラジン-1-イル)ニコチンアミド(53mg、34%)を黄色固形物として得た。

【 0 7 4 9】

工程4： 5-(5-(5-(4-(5-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチルカルバモイル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ペンチルオキシ)-1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-6-ヒドロキシピコリンアミドの合成

【 0 7 5 0】

【化 2 1 0】



【 0 7 5 1】

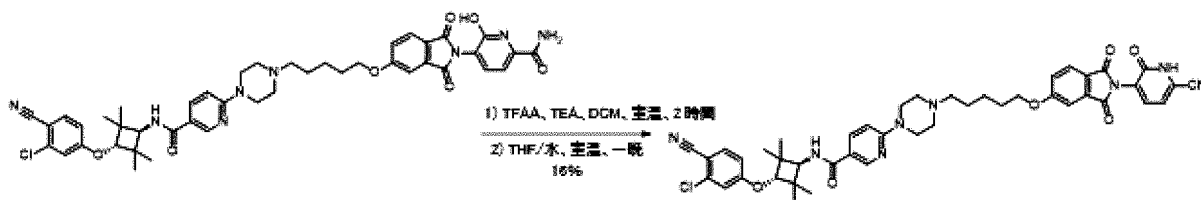
N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-(5-(2-(6-シアノ-2-メトキシピリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イルオキシ)ペンチル)ピペラジン-1-イル)ニコチンアミド(70mg、0.084mmol)の臭化水素/氷酢酸(w/w 48%、0.5 mL)の混合液を45℃で5時間攪拌した。得られた混合液を室温まで冷却させた。水(20mL)を加えた。混合液を飽和重炭酸ナトリウムを用いてpH>7まで中和させ、酢酸エチル(10mLx2)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(10mLx2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮して5-(5-(5-(4-(5-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチルカルバモイル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ペンチルオキシ)-1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-6-ヒドロキシピコリンアミド(50mg、71%)を白色固形物として得た。

【 0 7 5 2】

工程5： N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-(5-(2-(6-シアノ-2-ヒドロキシピリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イルオキシ)ペンチル)ピペラジン-1-イル)ニコチンアミドの合成

【 0 7 5 3】

【化 2 1 1】



【0 7 5 4】

5-(5-(5-(4-(5-((1*r*,3*r*)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチルカルバモイル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ペンチルオキシ)-1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-6-ヒドロキシピコリンアミド (45mg、0.053mmol) および トリエチルアミン (21.2mg、0.21mmol) のジクロロメタン (4 mL) の溶液に、無水トリフルオロ酢酸 (44.1mg、0.21mmol) を加えた。混合液を2時間攪拌した。混合物を氷水 (40mL) に注ぎ込んだ。ジクロロメタン (40mL) を加えた。有機層を分離させ、ブライン (10mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン (5mL) と水 (5mL) に溶解させ、一晚攪拌した。酢酸エチル (10mL) を加えた。有機層を分離させ、ブライン (10mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮させて粗生成物を得て、これをprep-HPLCにより精製して、N-((1*r*,3*r*)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-(5-(2-(6-シアノ-2-ヒドロキシピリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イルオキシ)ペンチル)ピペラジン-1-イル)ニコチンアミド (6.8mg、16%) を白色固形物として得た。

10

20

【0 7 5 5】

LC-MS (Agilent LCMS 1200-6110、カラム：Waters X-Bridge C18 (50mm×4.6mm×3.5 μm) ; カラム温度：40℃ ; 流速：2.0mL/分 ; 移動相：1.6分で95% [水 + 0.05% TFA] および5% [CH₃CN + 0.05% TFA] から0% [水 + 0.05% TFA] および100% [CH₃CN + 0.05 % TFA]。次いでこの条件下で1.4分。最後に95% [水 + 0.05% TFA] および5% [CH₃CN + 0.05% TFA] へと0.05分を変えて、この条件下で0.7分)。純度は99.5%、Rt = 1.842分 ; MS計算値：816.3 ; MS実測値：反応した質量は無し。

【0 7 5 6】

HPLC (Agilent HPLC 1200; カラム：L-column2 ODS (150 mm×4.6 mm×5.0 μm); カラム温度：40℃ ; 流速：1.0mL/分 ; 移動相：10分で95% [水 + 0.1% TFA] および5% [CH₃CN + 0.1% TFA] から0% [水 + 0.1% TFA] および100% [CH₃CN + 0.1% TFA]。次いでこの条件下で5分。最後に95% [水 + 0.1% TFA] および5% [CH₃CN + 0.1% TFA] へと0.1分を変えて、この条件下で5分)。純度は91.3%、Rt = 8.215分。

30

【0 7 5 7】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.12 (6H, s), 1.22 (6H, s), 1.42-1.60 (4H, m), 1.77-1.82 (2H, m), 2.36-2.44 (2H, m), 3.30-3.35 (4H, m), 3.58-3.66 (4H, m), 4.06 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.21 (1H, t, J = 6.2 Hz), 4.30 (1H, s), 6.88 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.99-7.02 (1H, m), 7.21 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.38-7.41 (1H, m), 7.48-7.52 (2H, m), 7.64 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.89-7.98 (4H, m), 8.63 (1H, d, J = 2.0 Hz)。

40

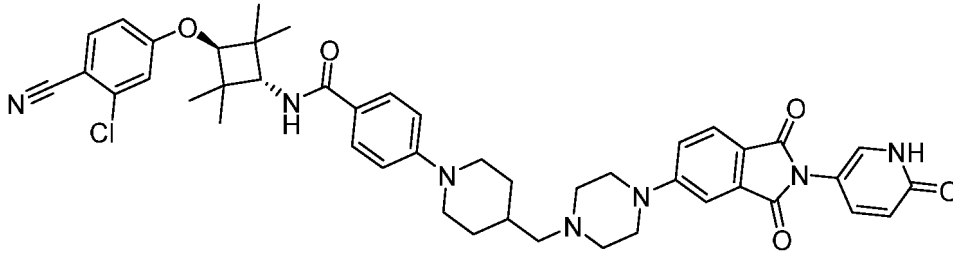
化学式：C₄₄H₄₅ClN₈O₆ ; 分子量：817.33

HNMRデータからの総H数：45

例示的PROTAC43の合成

【0 7 5 8】

【化 2 1 2】



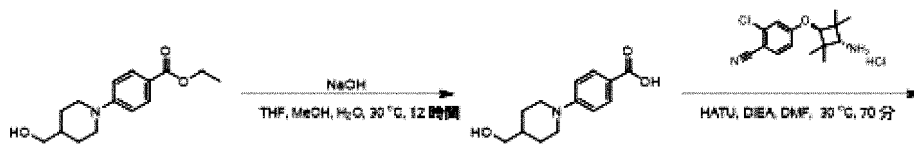
【0 7 5 9】

N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-4-(4-((4-(1,3-ジオキソ-2-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)イソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ベンズアミド 10

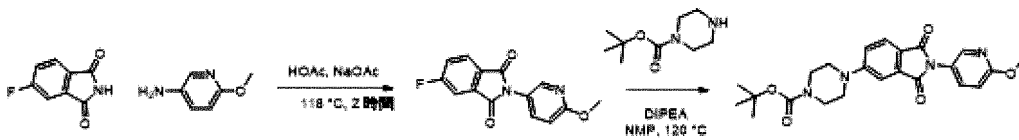
合成スキーム

【0 7 6 0】

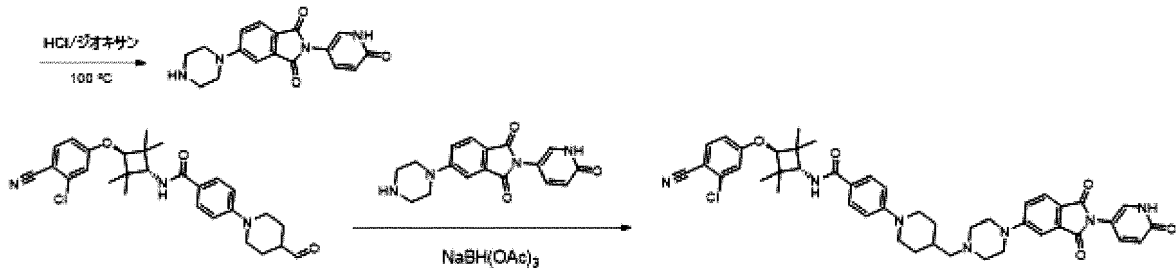
【化 2 1 3】



20



30

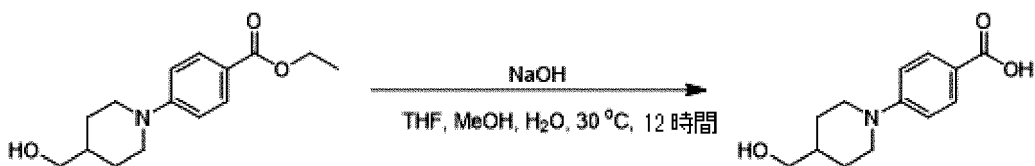


【0 7 6 1】

工程1：4-[4-(ヒドロキシメチル)-1-ピペリジル]安息香酸の合成

【0 7 6 2】

【化 2 1 4】



【0 7 6 3】

4-[4-(ヒドロキシメチル)-1-ピペリジル]安息香酸エチル(52g、197.47mmol、1当量)のテトラヒドロフラン(250 mL)、メタノール(250 mL)および水(250 mL)の溶液に、水酸化ナトリウム(31.6g、0.79mmol、4当量)を加えた。混合液を30℃で12時間攪拌した。薄層クロ 50

マトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝1：1）は、反応が完了したことを示した。混合液を、塩酸（2M）を用いてpH3～4に調整し、ろ過した。ろ過ケーキを真空中で乾燥させた。残留物を酢酸エチル（500mL）で粉末化させ、4-[4-(ヒドロキシメチル)-1-ピペリジル]安息香酸(35g、148.76mmol、収率75%)を白色固形物として得た。

【0764】

^1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6) δ : 12.19 (s, 1H), 7.74 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 4.48 (br t, $J=5.2$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J=12.8$ Hz, 2H), 3.27 (br t, $J=5.2$ Hz, 2H), 2.86 - 2.72 (m, 2H), 1.72 (d, $J=12.8$ Hz, 2H), 1.66 - 1.51 (m, 1H), 1.17 (dq, $J=4.0, 12.0$ Hz, 2H)

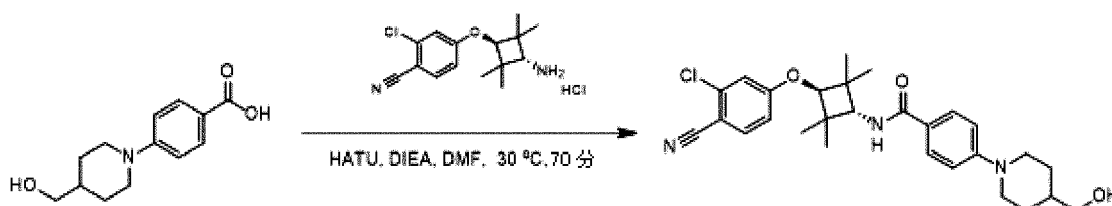
化学式: $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ 、分子量: 235.28

HNMRデータからの総H数: 17.

工程2: N-[3-(3-クロロ-4-シアノ-フェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチル-シクロブチル]-4-[4-(ヒドロキシメチル)-1-ピペリジル]ベンズアミドの合成

【0765】

【化215】



【0766】

4-[4-(ヒドロキシメチル)-1-ピペリジル]安息香酸(38g、161.51mmol、1当量)および4-(3-アミノ-2,2,4,4-テトラメチル-シクロブトキシ)-2-クロロ-ベンズニトリル(50.9g、161.51mmol、1当量、塩酸塩)のジメチルホルムアミド(800 mL)の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(83.5g、646.04mmol、112mL、4当量)を加えた。混合液を10分間30°Cで攪拌し、次いでo-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-n,n,n',n'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩(64.48g、169.59mmol、1.05当量)を加えた。混合液を30°Cで1時間攪拌した。LCMSは、反応が完了し、所望のMSを検出することができたことを示した。混合液を水(4L)に注ぎ込み、ろ過した。ろ過ケーキを濃縮し、メタノール(500mLx2)で粉末化させて、N-[3-(3-クロロ-4-シアノ-フェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチル-シクロブチル]-4-[4-(ヒドロキシメチル)-1-ピペリジル]ベンズアミド(72g、137.89mmol、収率85%、純度95%)を白色固形物として得た。

【0767】

LCMS: MS (ESI) m/z : 496.1 $[\text{M} + 1]^+$

^1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6) δ : 7.90 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J=2.4, 8.8$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 4.48 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.05 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 3.86 (d, $J=12.8$ Hz, 2H), 3.27 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.80 - 2.70 (m, 2H), 1.73 (d, $J=11.2$ Hz, 2H), 1.63 - 1.52 (m, 1H), 1.27 - 1.15 (m, 8H), 1.12 (s, 6H)

化学式: $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{ClN}_3\text{O}_3$ 、分子量: 496.04

HNMRデータからの総H数: 34.

工程3: N-[3-(3-クロロ-4-シアノ-フェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチル-シクロブチル]-4-(4-ホルミル-1-ピペリジル)ベンズアミドの合成

【0768】

【化 2 1 6】



【0 7 6 9】

N-[3-(3-クロロ-4-シアノ-フェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチル-シクロブチル]-4-[4-(ヒドロキシメチル)-1-ピペリジル]ベンズアミド(65g、131.04mmol、1当量)のジクロロメタン(700 mL)の溶液に、デスマーチン試薬(76.70g、180.83mmol、1.38当量)を加えた。混合液を30℃で2時間攪拌した。薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=1：1)は、反応が完了したことを示した。反応液を、飽和重炭酸ナトリウムを用いてpH8～9に調整した。混合液を水(3L)で希釈し、ジクロロメタン(1.5Lx3)で抽出した。一つにまとめた有機層を飽和ブライン(1.5Lx2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮させた。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=100：0～50：1)により精製して、N-[3-(3-クロロ-4-シアノ-フェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチル-シクロブチル]-4-(4-ホルミル-1-ピペリジル)ベンズアミド(34.6g、67.94mmol、収率51%、純度97%)を白色固形物として得た。

10

【0 7 7 0】

^1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6) δ : 9.63 (s, 1H), 7.90 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.49 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.03 - 6.94 (m, 3H), 4.32 (s, 1H), 4.05 (d, J=9.2 Hz, 1H), 3.76 (td, J=3.6, 12.8 Hz, 2H), 3.01 - 2.92 (m, 2H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 1.92 (dd, J=3.6, 12.8 Hz, 2H), 1.62 - 1.48 (m, 2H), 1.21 (s, 6H), 1.12 (s, 6H)

20

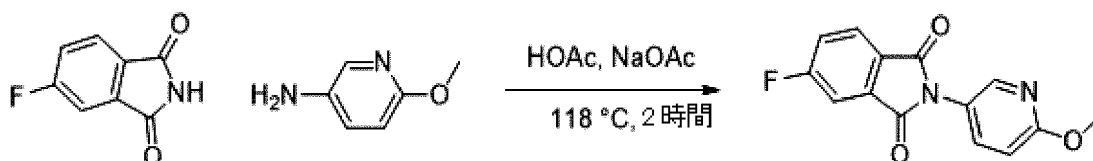
化学式： $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{ClN}_3\text{O}_3$ 、分子量：494.02

HNMRデータからの総H数：32.

工程4：5-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオンの合成

【0 7 7 1】

【化 2 1 7】



30

【0 7 7 2】

5-フルオロ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-1,3-ジオン(100.0mg、602 μmol)、6-メトキシピリジン-3-アミン(82.1mg、662 μmol)、酢酸ナトリウム(59.2mg、722 μmol)、および酢酸(499 μL 、8.74mmol)の混合液を、2時間、攪拌しながら118℃で加熱した。反応物を、LCMS (CF-820-1)により監視したところ、所望の生成物と一致する質量を有する主要ピークを示した。反応液を90℃まで冷却し、水(2mL)でクエンチさせた。この混合物を室温まで冷却させた。得られた沈殿物をろ過し、水で洗浄した。この物質を乾燥させて、明紫色の固形物として所望の生成物である5-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3-ジオン(149.1mg、547 μmol 、収率91.4%)を得た。

40

【0 7 7 3】

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.26 (dd, J = 0.49, 2.64 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 4.50, 8.22 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.54 Hz, 1H), 7.62 - 7.64 (m, 1H), 7.48 (dt, J = 2.35, 8.51 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 0.78, 8.80 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H)

LCMS $m/e^+ = 273.16$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

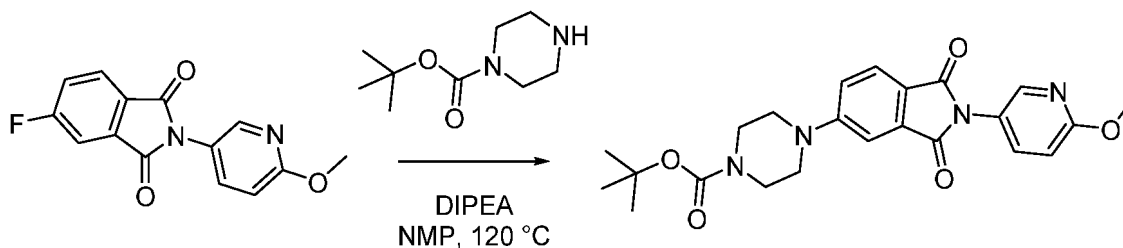
工程5：4-(2-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペ

50

ラジン-1-カルボン酸tert-ブチルの合成

【0774】

【化218】



10

【0775】

ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(34.0mg、183 μ mol)および5-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3-ジオン (50.0mg、183 μ mol)のメチルピロリドン(1.0 mL)の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(95.5 μ L、549 μ mol)を入れた。反応混合液を120℃で2時間加熱した。反応物を、LCMSにより監視したところ、所望の生成物と一致する質量を有する主要ピークと、開始物質と一致する質量を有する小さなピークを示した。反応液をさらに16時間、120℃で攪拌させた。LCMSは、所望の生成物と一致する質量を有する主要ピークを示した。反応混合物を水(2mL)でクエンチさせ、EtOAc(2mL)で抽出した。有機層をブライン(1mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗物質を、DCM/MeOH(勾配100:0~95:5)で溶出するTeledyne Combiflash ISCOでのシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む分画を減圧下で濃縮して、白色固形物として所望の生成物である4-[2-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(39.6mg、90.3 μ mol、収率49.3%)を得た。

20

【0776】

LCMS m/e+ = 439.33 [M+H]⁺

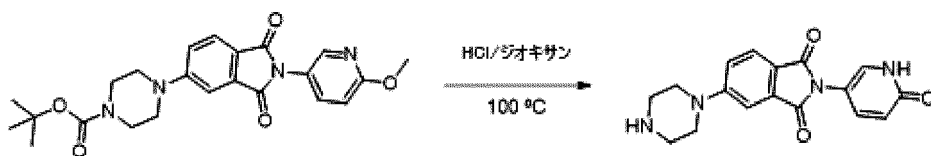
¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.25 (d, J = 2.15 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.61 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 2.74, 8.80 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.45, 8.51 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 0.59, 8.80 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.60 - 3.66 (m, 4H), 3.42 - 3.48 (m, 4H), 1.50 (s, 9H)

30

工程6: 2-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-5-(ピペラジン-1-イル)イソインドリン-1,3-ジオンの合成

【0777】

【化219】



【0778】

40

4-[2-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(39.6mg、90.3 μ mol)の4.0M 塩酸の1,4-ジオキサン(1.0mL、4.00mmol)の溶液を100℃で16時間攪拌した。反応混合液を、減圧下で濃縮して、2-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-5-(ピペラジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3-ジオン 塩酸塩 (32.5mg、90.0 μ mol、収率100%)を白色固形物として得た。この物質を、さらなる精製を行うことなく次の反応に使用した。

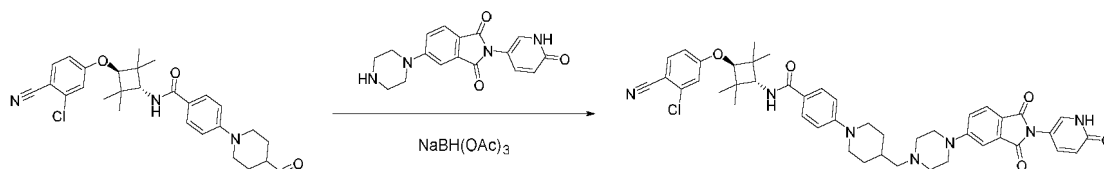
【0779】

LCMS m/e+ = 425.22 [M+H]⁺

工程7: N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-4-(4-((4-(1,3-ジオキソ-2-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)イソインド

50

【化 2 2 0】

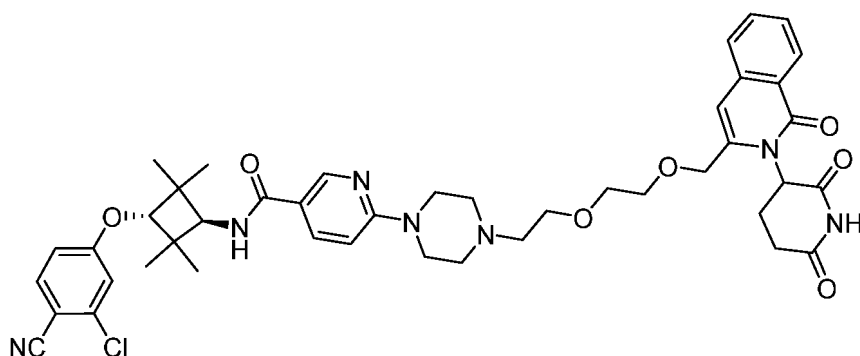


20

30

例示的PROTAC46の合成

【化 2 2 1】



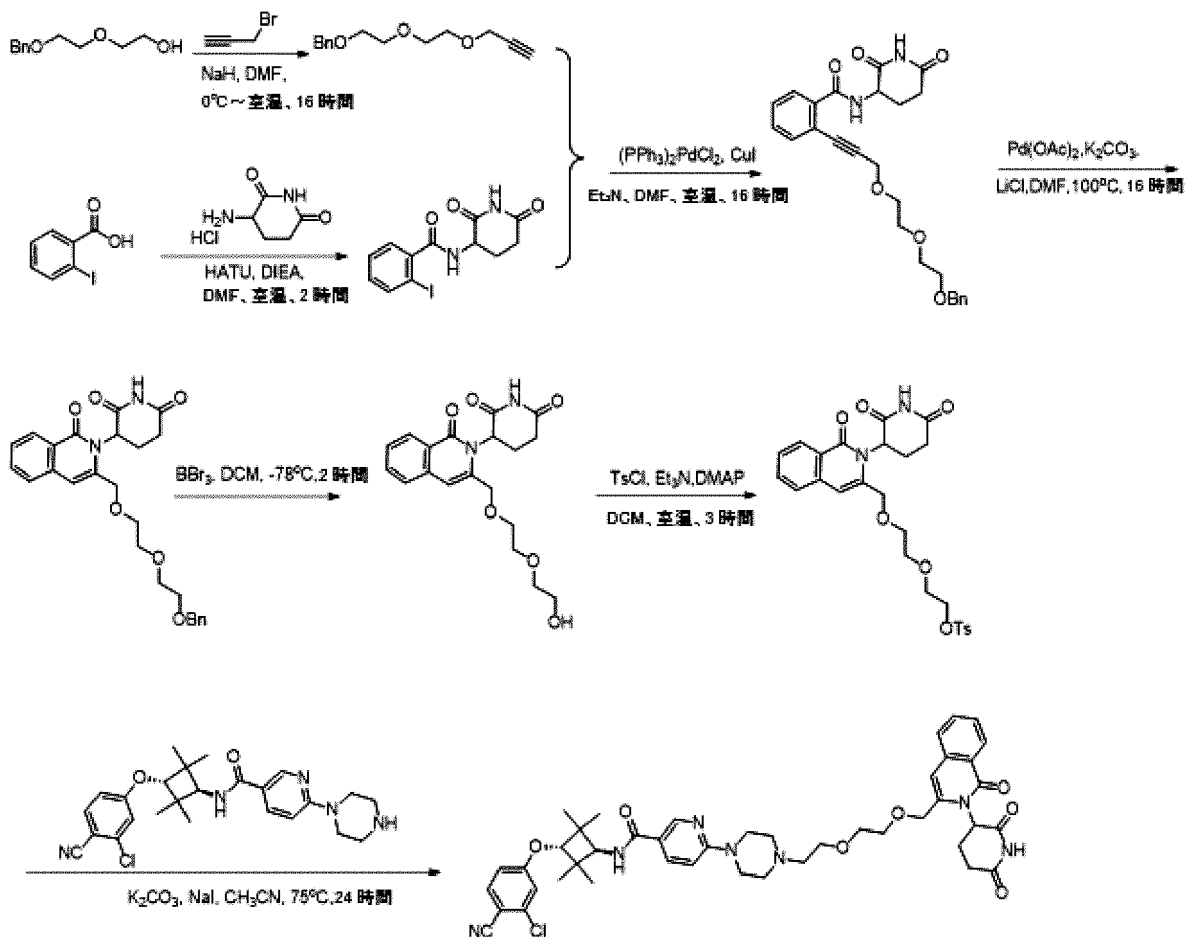
50

N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-(2-(2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)メトキシ)エトキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)ニコチンアミド

合成スキーム：

【0785】

【化222】



10

20

30

【0786】

工程1：N-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-2-ヨードベンズアミドの合成

100mLの丸底フラスコに、2-ヨード安息香酸(5.0g、20.16mmol、1.00当量)、N,N-ジメチルホルムアミド(40 mL)、HATU (7.66g、20.15mmol、1.00当量)、DIEA (7.80g、60.35mmol、3.00当量)を入れ、10分間攪拌した後、3-アミノピペリジン-2,6-ジオン (3.30g、25.76mmol、1.00当量)を加えた。得られた溶液を室温で2時間攪拌した。その後、500mLの水／氷を添加することによって反応を停止させた。固形物を濾過により集めた。得られた混合液を真空下で濃縮した。これにより、オフホワイト色の固形物として6.48g(90%)のN-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-2-ヨードベンズアミドを得た。

40

【0787】

LC-MS (ES⁺): m/z 358.85 [MH⁺], t_R = 0.56分、(1.90分のラン)。

工程2：([2-[2-(プロパ-2-イン-1-イルオキシ)エトキシ]エトキシ]メチル)ベンゼンの合成

不活性窒素雰囲気下でパージされ、維持された250mLの3つ首丸底フラスコに、2-[2-(ベンジルオキシ)エトキシ]エタン-1-オール(10.0g、50.96mmol、1.00当量)、N,N-ジメチルホルムアミド(100 mL)を入れた。次いで30分間攪拌した後、これにいくつかのバッチの水素化ナトリウム(2.4g、100.00mmol、1.20当量)を0°Cで加えた。これに、3-ブロモプロパ-1-イン(7,285g、61.24mmol、1.20等量)のN,N-ジメチルホルムアミド(30mL)の溶液を

50

攪拌しながら0℃で滴下して加えた。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。その後、300mLの水／氷を添加することによって反応を停止させた。得られた溶液を酢酸エチル（300 mL）で抽出し、有機層を一つにまとめた。得られた混合液をブライン（300mL）で洗浄した。混合物を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。残留物を、酢酸エチル／石油エーテル（1/4）とともにシリカゲルカラムに充填させた。これにより、9.5g（80％）の〔2-[2-(プロパ-2-イン-1-イルオキシ)エトキシ]エトキシ]メチル)ベンゼンを明黄色油状物として得た。

【0788】

LC-MS (ES⁺): m/z 234.95 [MH⁺], t_R= 1.15分、(2.00分のラン)。

工程3: 2-(3-(2-(2-(ベンジルオキシ)エトキシ)エトキシ)プロパ-1-インイル)-N-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)ベンズアミドの合成

不活性窒素雰囲気下でパージされ、維持された25mLの丸底フラスコに、N-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-2-ヨードベンズアミド（1.5g、4.1mmol、1.00当量）、N,N-ジメチルホルムアミド（20 mL）、(PPh₃)₂PdCl₂（293mg、0.41mmol、0.1当量）、CuI（79mg、0.41mmol、0.1当量）、トリエチルアミン（1.69g、16mmol、4.00当量）、2-[2-(プロパ-2-イン-1-イルオキシ)エトキシ]エトキシメチル)ベンゼン（1.17g、5.0mmol、1.20当量）を入れた。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。得られた溶液を酢酸エチル（300 mL）で抽出し、有機層を一つにまとめた。得られた混合液をブライン（300mL）で洗浄した。混合物を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。残留物を、酢酸エチル／石油エーテル（7/3）とともにシリカゲルカラムに充填させた。これにより、1.74gの2-(3-(2-(2-(ベンジルオキシ)エトキシ)エトキシ)プロパ-1-インイル)-N-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)ベンズアミドを明黄色油状物として得た。

【0789】

LC-MS (ES⁺): m/z 465.10 [MH⁺], t_R= 0.79分、(1.90分のラン)。

工程4: 3-[3-([2-[2-(ベンジルオキシ)エトキシ]エトキシ]メチル)-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-2-イル]ピペリジン-2,6-ジオンの合成

不活性窒素雰囲気下でパージされ、維持された25mLの丸底フラスコに、2-(3-[2-[2-(ベンジルオキシ)エトキシ]エトキシ]プロパ-1-イン-1-イル)-N-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)ベンズアミド（1.0g、2.15mmol、1.00当量）のN,N-ジメチルホルムアミド（10 mL）溶液、Pd(OAc)₂（24.0mg、0.11mmol、0.05当量）、LiCl（90.0mg、2.14mmol、1.00当量）、炭酸カリウム（594.0mg、4.30mmol、2.00当量）を入れた。得られた溶液を油槽中で一晩、100℃で攪拌した。固形物を濾過した。残留物を、酢酸エチル／石油エーテル（7/3）とともにシリカゲルカラムに充填させた。これにより、465.0mg（47％）の3-[3-([2-[2-(ベンジルオキシ)エトキシ]エトキシ]メチル)-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-2-イル]ピペリジン-2,6-ジオンを明黄色油状物として得た。

【0790】

LC-MS (ES⁺): m/z 465.10 [MH⁺], t_R= 0.74分、(1.90分のラン)。

工程5: 3-(3-([2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ]メチル)-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンの合成

不活性窒素雰囲気下でパージされ、維持された100mLの3つ首丸底フラスコに、3-[3-([2-[2-(ベンジルオキシ)エトキシ]エトキシ]メチル)-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-2-イル]ピペリジン-2,6-ジオン（420.0mg、0.90mmol、1.00当量）、ジクロロメタン（10 mL）を入れた。続いて、これにBB r₃（1MのDCM溶液）（3.61mL、4.00当量）を攪拌しながら-78℃で滴下して加えた。得られた溶液を1時間、液体窒素槽中、-78℃で攪拌した。次いで反応を20mLの重炭酸ナトリウムを-78℃で加えることによりクエンチした。得られた溶液をジクロロメタン（100mL）で抽出し、有機層を一つにまとめ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。ジクロロメタン／メタノール（10/1）とともに残留物をシリカゲルカラムに充填させた。これにより、212.0mg（63％）の3-(3-([2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ]メチル)-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンを明黄色油状物として得た。

10

20

30

40

50

【0791】

LC-MS (ES⁺): m/z 374.95 [MH⁺], t_R = 0.41分、(1.90分のラン)。

工程6: 2-(2-[[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル]メトキシ]エトキシ)エチル 4-メチルベンゼン-1-スルホン酸塩の合成

50mLの丸底フラスコに、3-(3-[[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ]メチル]-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (212.0mg、0.57mmol、1.00当量)、ジクロロメタン(10.0 mL)、TsCl (215.4mg、1.13mmol、2.00当量)、トリエチルアミン(171.0mg、1.69mmol、3.00当量)、4-ジメチルアミノピリジン(6.98mg、0.06mmol、0.10当量)を入れた。結果として生じる溶液を室温で3時間攪拌した。結果として生じる溶液得られた溶液をジクロロメタン (100mL) で抽出し、有機層を一つにまとめた。得られた混合液をブライン (100mL) で洗浄した。混合物を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。残留物を、酢酸エチル/石油エーテル (4/1) とともにシリカゲルカラムに充填させた。これにより238.0mg (80%) の2-(2-[[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル]メトキシ]エトキシ)エチル 4-メチルベンゼン-1-スルホン酸塩が明黄色油状物として得られた。

10

【0792】

LC-MS (ES⁺): m/z 529.10 [MH⁺], t_R = 0.76分、(1.90分のラン)。

工程7: 6-[4-[2-(2-[[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル]メトキシ]エトキシ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-[(1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル]ピリジン-3-カルボキサミドの合成

20

不活性窒素雰囲気でパージされ、維持された20mLのマイクロ波チューブに、6-(ピペラジン-1-イル)-N-[(1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル]ピリジン-3-カルボキサミド(65.0mg、0.14mmol、1.00当量)、アセトニトリル(5.0 mL)、炭酸カリウム(71.3mg、0.52mmol、4.00当量)、2-(2-[[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル]メトキシ]エトキシ)エチル 4-メチルベンゼン-1-スルホン酸塩(68.0mg、0.13mmol、1.00当量)、NaI (19.38mg、0.13mmol、1.00当量)を入れた。得られた溶液を24時間、油槽中、75℃で攪拌した。固形物を濾過した。得られた混合液を真空下で濃縮した。次に、Prep-HPLC-カラム: XBridge Shield RP18 OBDカラム、5μm、19*150mm; 移動相 A: 水 (10mmol/L NH₄HCO₃)、移動相 B: アセトニトリル; 流速: 20mL/分; 勾配: 8分で61%Bから70%B; 254nm; Rt: 6.7分により精製した。これにより白色固形物として、50.0mg (47%) の6-[4-[2-(2-[[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル]メトキシ]エトキシ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-[(1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル]ピリジン-3-カルボキサミドを得た。

30

【0793】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.81 (s, 1H), 8.58-8.57 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.23-8.21 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.92-7.89 (m, 1H), 7.57-7.48 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 6.97-6.96 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.81-6.78 (m, 1H), 6.61-6.59 (d, J = 9.2Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.11-6.09 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.82-4.79 (m, 1H), 4.32-4.29 (m, 2H), 4.26-4.23 (m, 1H), 4.15- 4.13 (m, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.76-3.67 (m, 10H), 2.95-2.90 (m, 1H), 2.70-2.62 (m, 7H), 2.23-2.19 (m, 2H), 1.25 (s, 6H), 1.21 (s, 6H);

40

LC-MS (ES⁺): m/z 824.75/826.75 [MH⁺], t_R = 2.43分、(4.80分のラン)。

【0794】

化学式: C₄₄H₅₀ClN₇O₇ [823.35/825.35]

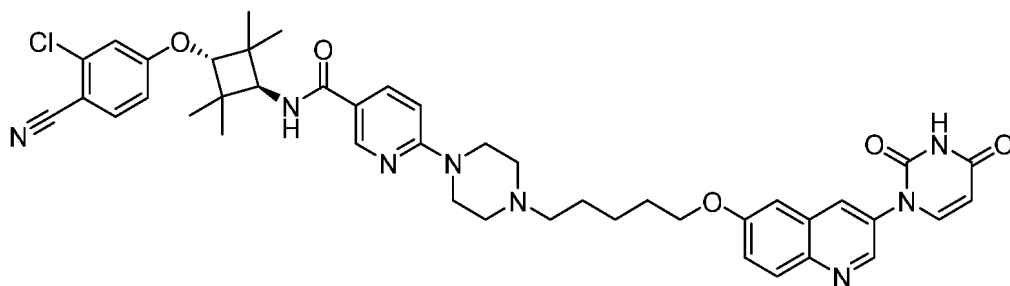
HNMRデータからの総H数: 50

例示的PROTAC47の合成

【0795】

50

【化 2 2 3】



【0 7 9 6】

10

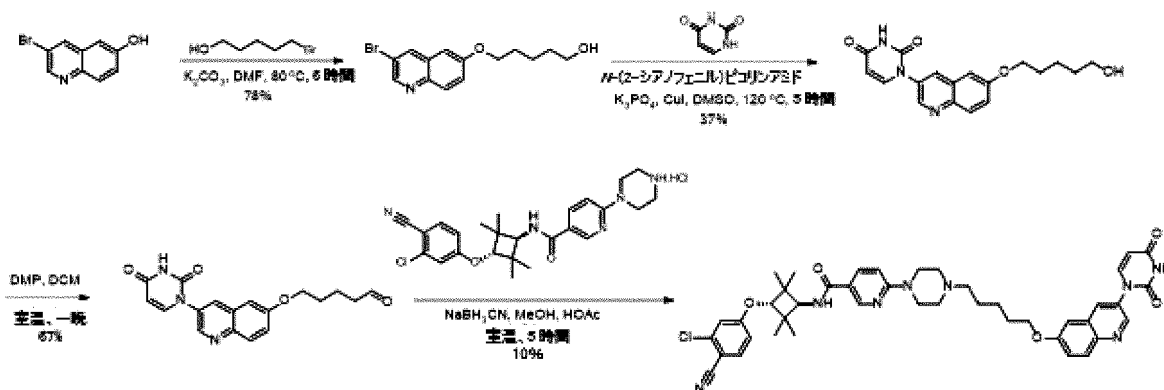
N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-(5-((3-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)キノリン-6-イル)オキシ)ペンチル)ピペラジン-1-イル)ニコチンアミド

合成スキーム

【0 7 9 7】

【化 2 2 4】

20



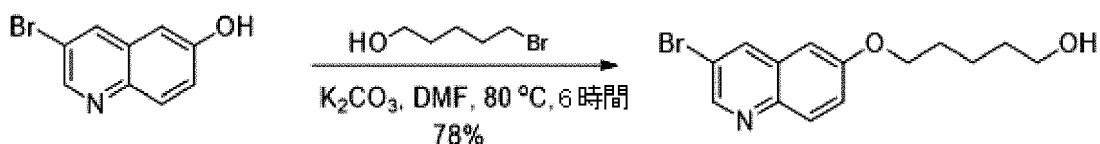
【0 7 9 8】

工程1：5-(3-ブロモキノリン-6-イルオキシ)ペンタン-1-オールメチルの合成

【0 7 9 9】

30

【化 2 2 5】



【0 8 0 0】

3-ブロモキノリン-6-オール(700mg、3.1mmol)、5-ブロモペンタン-1-オール(518mg、3.1mmol)および炭酸カリウム(856mg、6.2mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)の混合液を6時間、80°Cで加熱した。反応混合液を室温まで冷却した。水(10mL)を加え、酢酸エチル(20mL×3)で抽出した。一つにまとめた有機層を水(20mL×2)およびブライン(20mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を濃縮して残留物を得て、これをシリカゲル(石油エーテル／酢酸エチル=1/1)上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色固形物として5-(3-ブロモキノリン-6-イルオキシ)ペンタン-1-オール(750mg、収率78%)を得た。

40

【0 8 0 1】

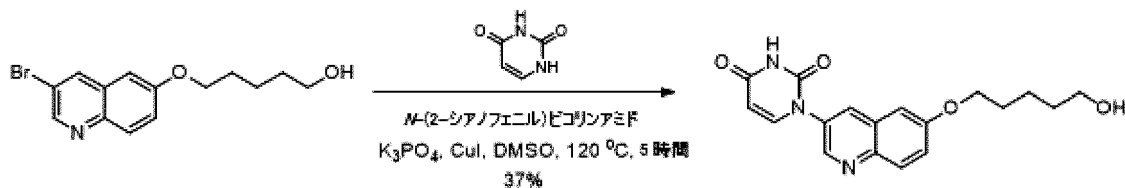
LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120、カラム:Waters X-Bridge C18 (50mm x 4,6mm x 3.5 μm); カラム温度: 40°C;流速2.0mL/分; 移動相: 1.6分で95% [水 + 10mM NH₄HCO₃]および5% [CH₃CN]から0% [水 + 10 mM NH₄HCO₃]および100% [CH₃CN]。次いでこの条件下で1.4分。最後に0.1分で95% [水 + 10 mM NH₄HCO₃]および5% [CH₃CN]。そしてこの条件下で0.7分)。純度は91.43%、Rt = 1.767分; MS計算値: 309.04; MS 実測値: 310.0 [M+H]⁺。

50

工程2：1-(6-(5-ヒドロキシペンチルオキシ)キノリン-3-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの合成

【0802】

【化226】



10

【0803】

5-(3-ブロモキノリン-6-イルオキシ)ペンタン-1-オール(496mg、1.6mmol)、ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン (538mg、4.8mmol)、リン酸カリウム(1.0g、4.8mmol)、ヨウ化第一銅(304mg、1.6mmol)、N-(2-シアノフェニル)ピコリンアミド(357mg、1.6mmol)のジメチルスルホキシド(10 mL)の溶液を、アルゴン雰囲気下で5時間、120℃で加熱した。反応混合液を室温まで冷却した。水(10mL)を加え、酢酸エチル(20mL×2)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(10mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を除去し、残留物をシリカゲル(メタノール/ジクロロメタン=20/1)上でカラムクロマトグラフィーにより精製して、オフホワイト色の固形物として1-(6-(5-ヒドロキシペンチルオキシ)キノリン-3-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン (200mg、収率37%)を得た。

20

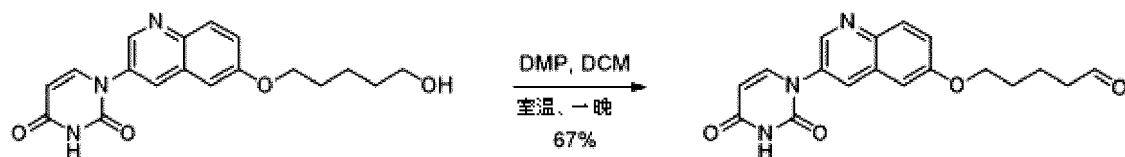
【0804】

LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120、カラム:Waters X-Bridge C18 (50mm x 4,6mm x 3.5 μm); カラム温度: 40℃;流速2.0mL/分; 移動相: 1.6分で95% [水 + 10mM NH₄HCO₃]および5% [CH₃CN]から0% [水 + 10 mM NH₄HCO₃]および100% [CH₃CN]。次いでこの条件下で1.4分。最後に0.1分で95% [水 + 10 mM NH₄HCO₃]および5% [CH₃CN]。そしてこの条件下で0.7分)。Rt = 1.325分; MS 計算値: 341.14; MS 実測値: 342.2 [M+H]⁺。

工程3：5-(3-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)キノリン-6-イルオキシ)ペンタナールの合成

【0805】

【化227】



30

【0806】

1-(6-(5-ヒドロキシペンチルオキシ)キノリン-3-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(150mg、0.4mmol)およびデスマーチンペルヨージナン(559mg、1.3mmol)のジクロロメタン(15 mL)の混合液を一晩室温で攪拌した。反応混合液をろ過し、ろ過ケーキをジクロロメタン(10mL×2)で洗浄した。ろ過液を濃縮し、残留物をPrep-TLC(ジクロロメタン/メタノール=5/1)により精製して、黄色固形物として5-(3-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)キノリン-6-イルオキシ)ペンタナール(100mg、収率67%)を得た。

40

【0807】

LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120、カラム:Waters X-Bridge C18 (50mm x 4,6mm x 3.5 μm); カラム温度: 40℃;流速2.0mL/分; 移動相: 1.6分で95% [水 + 10mM NH₄HCO₃]および5% [CH₃CN]から0% [水 + 10 mM NH₄HCO₃]および100% [CH₃CN]。次いでこの条件下で1.4分。最後に0.1分で95% [水 + 10 mM NH₄HCO₃]および5% [CH₃CN]。そしてこの条件下で0.7分)。Rt = 1.396分; MS 計算値: 339.12; MS 実測値: 340.2 [M+H]⁺。

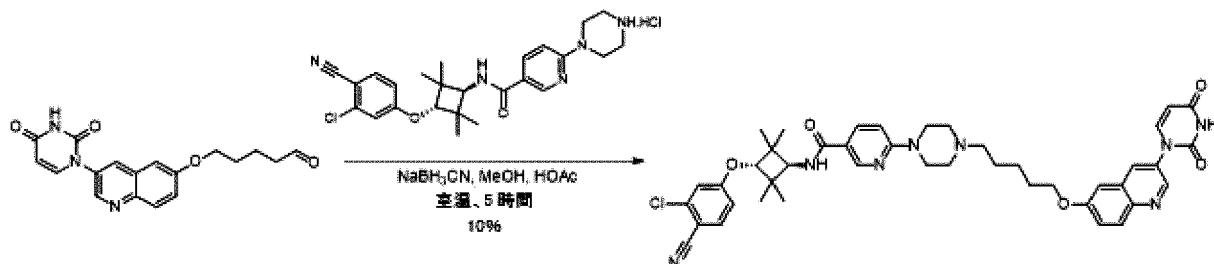
工程4：N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-(5-(3-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)キノリン-6-イル

50

オキシ)ペンチル)ピペラジン-1-イル)ニコチンアミドの合成

【0808】

【化228】



10

【0809】

5-(3-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)キノリン-6-イルオキシ)ペンタナール (100mg、0.29mmol)、N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(ピペラジン-1-イル)ニコチンアミド塩酸塩(149mg、0.29mmol)、シアノホウ化水素ナトリウム(36mg、0.58mmol)のメタノール(5 mL)および氷酢酸(0.5 mL)の混合液を室温で一晩攪拌した。水(10mL)を加え、ジクロロメタン(20mL×3)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(10mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を濃縮して残留物を得て、これをPrep-HPLCにより精製して、白色固形物としてN-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-(5-(3-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)キノリン-6-イルオキシ)ペンチル)ピペラジン-1-イル)ニコチンアミド(23mg、収率10%)を得た。

20

【0810】

LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120、カラム:Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4.6 mm x 3.5 μm); カラム温度: 40℃;流速2.0mL/分; 移動相: 3.0分で95% [水 + 10mM NH₄HCO₃]および5% [CH₃CN]から0% [水 + 10 mM NH₄HCO₃]および100% [CH₃CN]。次いでこの条件下で1.0分。最後に0.1分で95% [水 + 10 mM NH₄HCO₃]および5% [CH₃CN]。そしてこの条件下で0.7分)。純度は94.84%、Rt = 2.864分; MS計算値: 790.34; MS 実測値: 791.30 [M+H]⁺。

HPLC (Agilent HPLC 1200、カラム:Waters X-Bridge C18 (150 mm x 4.6 mm x 3.5 μm); カラム温度: 40℃;流速1.0mL/分; 移動相: 10分で95% [水 + 10mM NH₄HCO₃]および5% [CH₃CN]から0% [水 + 10 mM NH₄HCO₃]および100% [CH₃CN]。次いでこの条件下で5分。最後に0.1分で95% [水 + 10 mM NH₄HCO₃]および5% [CH₃CN]。そしてこの条件下で5分)。純度は95.31%、Rt = 9.913分。

30

【0811】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.21 (6H, s), 1.25 (6H, s), 1.58-1.66 (4H, m), 1.90-1.94 (2H, m), 2.43-2.47 (2H, m), 2.56-2.58 (4H, m), 3.67-3.70 (4H, m), 4.04 (1H, s), 4.09-4.15 (3H, m), 5.93 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.07 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.66 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.80 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 6.96 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.09 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.41-7.46 (2H, m), 7.57 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 9.2, 2.4 Hz), 8.05-8.07 (2H, m), 8.58 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.73 (1H, d, J = 2.4 Hz)。

40

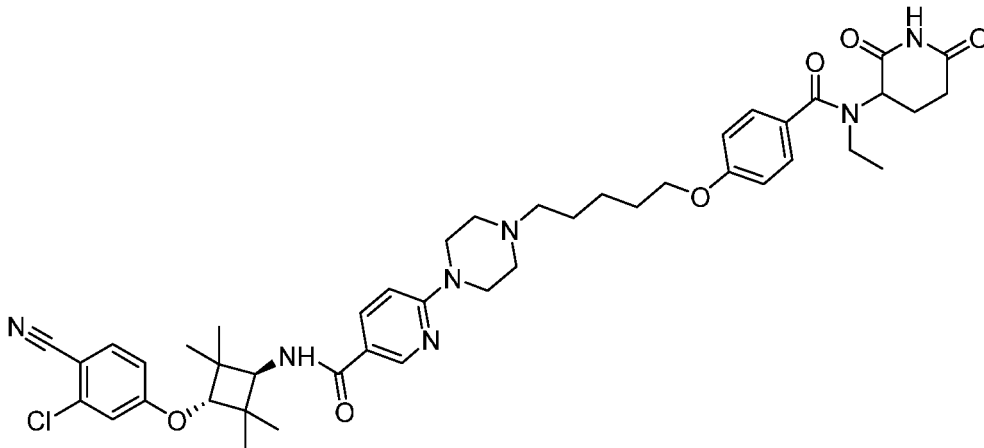
化学式: C₄₃H₄₇ClN₈O₅、分子量: 791.34

HNMRデータからの総H数: 46。

例示的PROTAC48の合成

【0812】

【化 2 2 9】



10

【0 8 1 3】

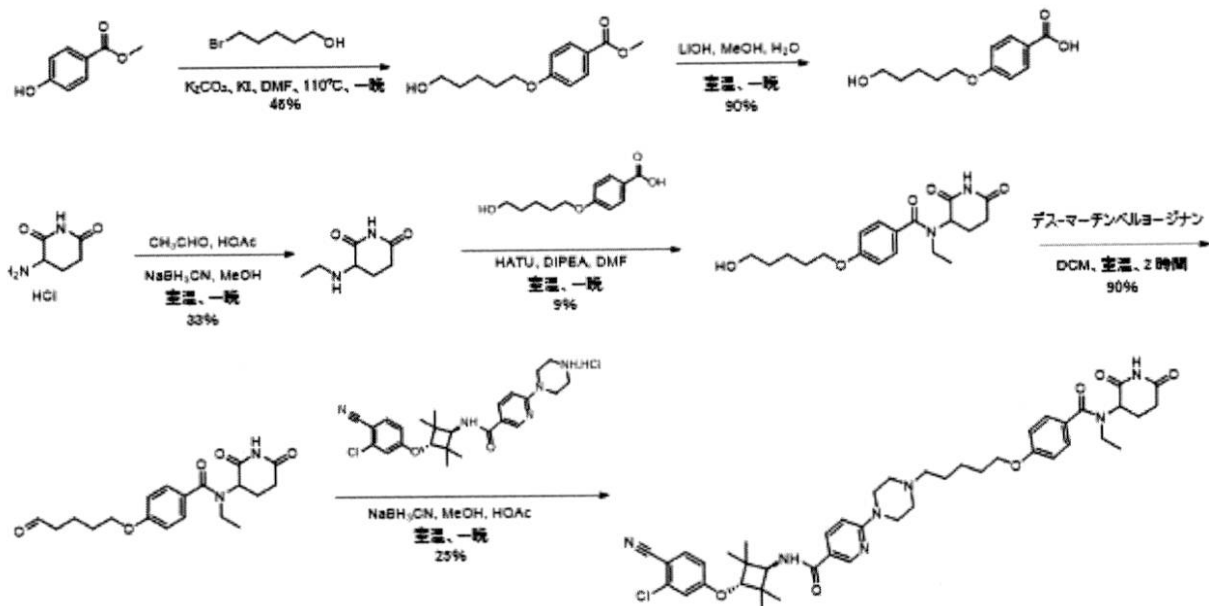
rac-N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-(5-(4-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)(エチル)カルバモイル)フェノキシ)ペンチル)ピペラジン-1-イル)ニコチンアミド

合成スキーム

【0 8 1 4】

【化 2 3 0】

20



30

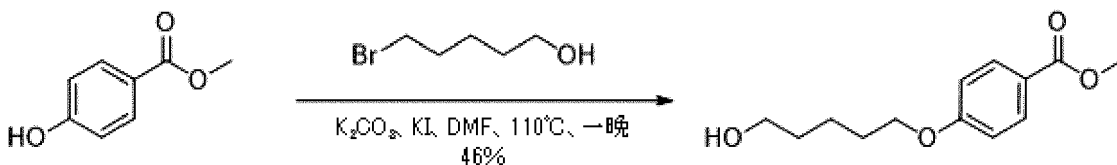
【0 8 1 5】

工程1: 4-(5-ヒドロキシペンチルオキシ)安息香酸メチルの合成

【0 8 1 6】

【化 2 3 1】

40



【0 8 1 7】

4-ヒドロキシ安息香酸メチル(3.0g、20mmol)、5-ブロモペンタン-1-オール(3.3g、20mmol)、炭酸カリウム(5.5g、40mmol)およびヨウ化カリウム(0.3g、2mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)の混合液を一晩110°Cで加熱した。反応混合液を室温まで冷却した。水(50mL)を加えた。酢酸エチル(50mLx3)で抽出し、一つにまとめた有機層を水(30mLx2

50

）およびブライン（30mLx2）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を濃縮して残留物を得て、これをシリカゲル（石油エーテル／酢酸エチル＝10/1）上でカラムクロマトグラフィーにより精製して、白色固形物として4-(5-ヒドロキシペンチルオキシ)安息香酸メチル（2.2 g、収率46％）を得た。

【0818】

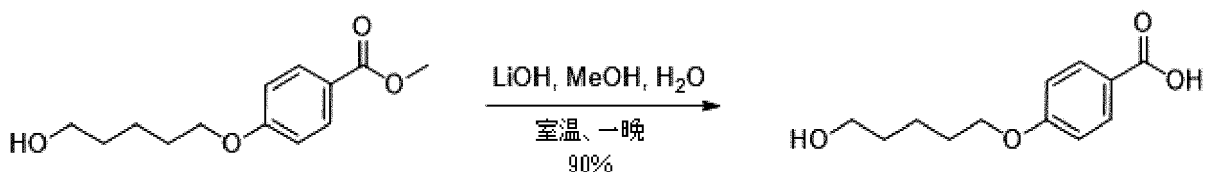
LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120、カラム:Waters X-Bridge C18 (50mm x 4,6mm x 3.5 μm); カラム温度: 40℃;流速2.0mL/分; 移動相: 1.6分で95% [水 + 10mM NH₄HCO₃]および5% [CH₃CN]から0% [水 + 10 mM NH₄HCO₃]および100% [CH₃CN]。次いでこの条件下で1.4分。最後に0.1分で95% [水 + 10 mM NH₄HCO₃]および5% [CH₃CN]。そしてこの条件下で0.7分)。純度は98.48%、Rt = 1.637分; MS計算値: 238.1; MS実測値: 239.2 [M+H]⁺.

10

工程2: 4-(5-ヒドロキシペンチルオキシ)安息香酸の合成

【0819】

【化232】



【0820】

4-(5-ヒドロキシペンチルオキシ)安息香酸メチル（2,2g、9,2mmol）、水酸化リチウム（1.6g、36,9mmol）のメタノール（10mL）と水（1mL）の混合液を、室温で一晩攪拌した。溶媒を真空中で除去し、水（5mL）を加えた。酢酸エチルで抽出し、水層を1Nの塩酸水溶液でpH=5~6に調整した。ろ過し、固形物を集め、これを真空中で乾燥させて、白色固形物として4-(5-ヒドロキシペンチルオキシ)安息香酸（1.9g、収率90％）を得た。

20

【0821】

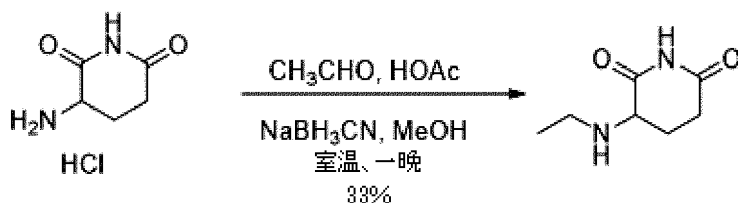
LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120、カラム:Waters X-Bridge C18 (50mm x 4,6mm x 3.5 μm); カラム温度: 40℃;流速2.0mL/分; 移動相: 1.6分で95% [水 + 10mM NH₄HCO₃]および5% [CH₃CN]から0% [水 + 10 mM NH₄HCO₃]および100% [CH₃CN]。次いでこの条件下で1.4分。最後に0.1分で95% [水 + 10 mM NH₄HCO₃]および5% [CH₃CN]。そしてこの条件下で0.7分)。Rt = 1.073分; MS 計算値: 224.1; MS 実測値: 225.3 [M+H]⁺.

30

工程3: 3-(エチルアミノ)ピペリジン-2,6-ジオンの合成

【0822】

【化233】



【0823】

3-アミノピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩（3.8g、23mmol）、アセトアルデヒド（1.0g、23mmol）、シアノホウ化水素ナトリウム（4.3g、69mmol）のメタノール（30 mL）および氷酢酸（0.5mL）の混合液を室温で一晩攪拌した。水（10mL）を加え、ジクロロメタン（50mL×3）で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン（30mLx2）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を濃縮して残留物を得て、これをシリカゲル（ジクロロメタン/メタノール＝10/1）上でカラムクロマトグラフィーにより精製して、3-(エチルアミノ)ピペリジン-2,6-ジオン（3.0 g、収率33％）を黄色油状物として得た。

40

【0824】

LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120、カラム:Waters X-Bridge C18 (50mm x 4,6mm x 3.5 μm); カラム温度: 40℃;流速2.0mL/分; 移動相: 1.6分で95% [水 + 10mM NH₄HCO₃]およ

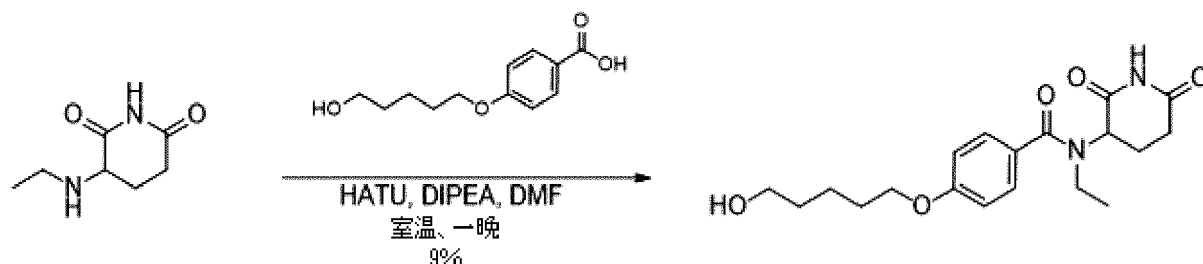
50

び5% [CH₃CN]から0% [水 + 10 mM NH₄HCO₃]および100% [CH₃CN]。次いでこの条件下で1.4分。最後に0.1分で95% [水 + 10 mM NH₄HCO₃]および5% [CH₃CN]。そしてこの条件下で0.7分)。Rt = 0.737分; MS 計算値: 156.1; MS 実測値: 157.2 [M+H]⁺。

工程4: N-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-N-エチル-4-(5-ヒドロキシペンチルオキシ)ベンズアミドの合成

【0825】

【化234】



10

【0826】

3-(エチルアミノ)ピペリジン-2,6-ジオン(500mg、3.2mmol)、4-(5-ヒドロキシペンチルオキシ)安息香酸(3.3g、20mmol)、エチルジイソプロピルアミン(826mg、6.4mmol)および2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩(1.8g、4.8mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)の混合液を室温で一晩攪拌した。水(10mL)を加えた。酢酸エチル(20mLx3)で抽出し、一つにまとめた有機層を水(20mLx2)およびブライン(20mLx2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を濃縮して残留物を得て、これをシリカゲル(ジクロロメタン/メタノール = 10/1)上でカラムクロマトグラフィーにより精製して、N-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-N-エチル-4-(5-ヒドロキシペンチルオキシ)ベンズアミド(108mg、収率9%)を白色固形物として得た。

20

【0827】

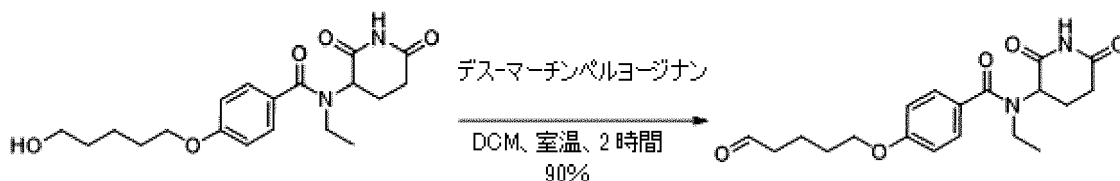
LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120、カラム:Waters X-Bridge C18 (50mm x 4,6mm x 3.5 μm); カラム温度: 40°C; 流速2.0mL/分; 移動相: 1.6分で95% [水 + 10mM NH₄HCO₃]および5% [CH₃CN]から0% [水 + 10 mM NH₄HCO₃]および100% [CH₃CN]。次いでこの条件下で1.4分。最後に0.1分で95% [水 + 10 mM NH₄HCO₃]および5% [CH₃CN]。そしてこの条件下で0.7分)。Rt = 1.377分; MS 計算値: 362.2; MS 実測値: 363.2 [M+H]⁺。

30

工程5: N-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-N-エチル-4-(5-オキソペンチルオキシ)ベンズアミドの合成

【0828】

【化235】



40

【0829】

N-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-N-エチル-4-(5-ヒドロキシペンチルオキシ)ベンズアミド(108mg、0.3mmol)およびデスマーチンペルヨージナン(254mg、0.6mmol)のジクロロメタン(10 mL)の混合液を2時間、室温で攪拌した。反応混合液をろ過し、ケーキをジクロロメタン(10mLx2)で洗浄した。ろ過液を濃縮し、残留物をprep-TLC (ジクロロメタン/メタノール=5/1)により精製して、N-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-N-エチル-4-(5-オキソペンチルオキシ)ベンズアミド(97mg、収率90%)を黄色固形物として得た。

【0830】

LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120、カラム:Waters X-Bridge C18 (50mm x 4,6mm x 3.5

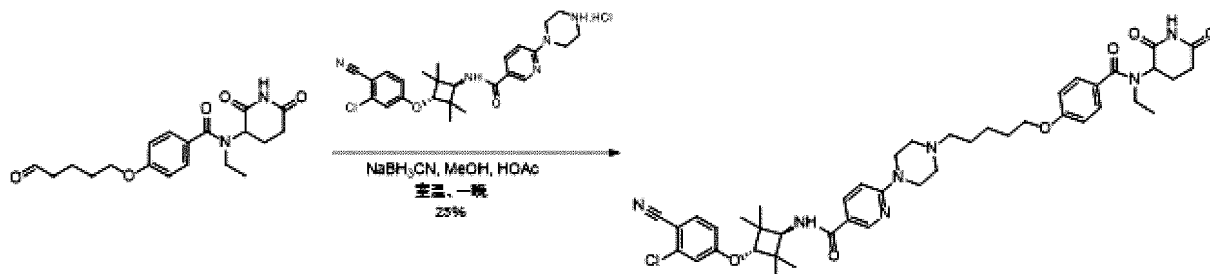
50

μm); カラム温度: 40°C ; 流速 $2.0\text{mL}/\text{分}$; 移動相: 1.6分で95% [水 + $10\text{mM NH}_4\text{HCO}_3$] および5% [CH_3CN] から0% [水 + $10\text{mM NH}_4\text{HCO}_3$] および100% [CH_3CN]。次いでこの条件下で1.4分。最後に0.1分で95% [水 + $10\text{mM NH}_4\text{HCO}_3$] および5% [CH_3CN]。そしてこの条件下で0.7分)。Rt = 1.465分; MS 計算値: 360.2; MS 実測値: 361.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

工程6: N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-(5-(4-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)(エチル)カルバモイル)フェノキシ)ペンチル)ピペラジン-1-イル)ニコチンアミドの合成

【0831】

【化236】



10

【0832】

N-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-N-エチル-4-(5-オキソペンチルオキシ)ベンズアミド (97mg、0.27mmol)、N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(ピペラジン-1-イル)ニコチンアミド塩酸塩 (136mg、0.27mmol)、シアノホウ化水素ナトリウム (34mg、0.54mmol) のメタノール (5 mL) と氷酢酸 (0.5 mL) の混合液を室温で一晩攪拌した。水 (10mL) を加え、ジクロロメタン ($20\text{mL} \times 3$) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (10mL $\times 2$) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を濃縮して残留物を得て、これをprep-HPLCにより精製して、N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-(5-(4-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)(エチル)カルバモイル)フェノキシ)ペンチル)ピペラジン-1-イル)ニコチンアミド (55mg、収率25%) をオフホワイト色の固形物として得た。

20

【0833】

LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120、カラム: Waters X-Bridge C18 ($50\text{mm} \times 4.6\text{mm} \times 3.5\mu\text{m}$); カラム温度: 40°C ; 流速 $2.0\text{mL}/\text{分}$; 移動相: 3.0分で95% [水 + $10\text{mM NH}_4\text{HCO}_3$] および5% [CH_3CN] から0% [水 + $10\text{mM NH}_4\text{HCO}_3$] および100% [CH_3CN]。次いでこの条件下で1.0分。最後に0.1分で95% [水 + $10\text{mM NH}_4\text{HCO}_3$] および5% [CH_3CN]。そしてこの条件下で0.7分)。純度は98.20%、Rt = 2.918分; MS計算値: 811.38; MS 実測値: 812.30 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

30

HPLC (Agilent HPLC 1200、カラム: Waters X-Bridge C18 ($150\text{mm} \times 4.6\text{mm} \times 3.5\mu\text{m}$); カラム温度: 40°C ; 流速 $1.0\text{mL}/\text{分}$; 移動相: 10分で95% [水 + $10\text{mM NH}_4\text{HCO}_3$] および5% [CH_3CN] から0% [水 + $10\text{mM NH}_4\text{HCO}_3$] および100% [CH_3CN]。次いでこの条件下で5分。最後に0.1分で95% [水 + $10\text{mM NH}_4\text{HCO}_3$] および5% [CH_3CN]。そしてこの条件下で5分)。純度は99.92%、Rt = 10.259分。

40

【0834】

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.10-1.13 (9H, m), 1.21 (6H, s), 1.44-1.53 (4H, m), 1.74-1.77 (2H, m), 1.99-2.08 (1H, m), 2.31-2.34 (3H, m), 2.42-2.45 (5H, m), 2.67-2.68 (1H, m), 3.29-3.34 (3H, m), 3.58-3.59 (4H, m), 4.00-4.07 (3H, m), 4.30 (1H, s), 6.86 (1H, d, $J = 8.8\text{ Hz}$), 6.98-7.02 (3H, m), 7.22 (1H, d, $J = 2.4\text{ Hz}$), 7.31 (2H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$), 7.63 (1H, d, $J = 9.2\text{ Hz}$), 7.91 (1H, d, $J = 8.8\text{ Hz}$), 7.95 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4\text{ Hz}$), 8.62 (1H, d, $J = 2.0\text{ Hz}$), 10.78 (1H, s)。

化学式: $\text{C}_{44}\text{H}_{54}\text{ClN}_7\text{O}_6$ 、分子量: 812.40

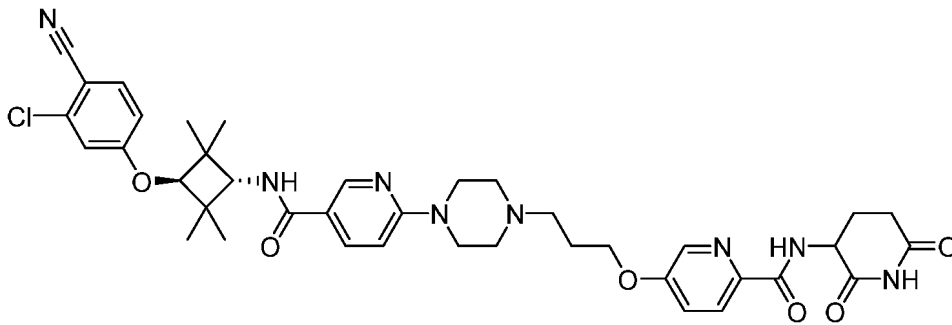
HNMRデータからの総H数: 54。

例示的PROTAC50の合成

50

【0835】

【化237】



10

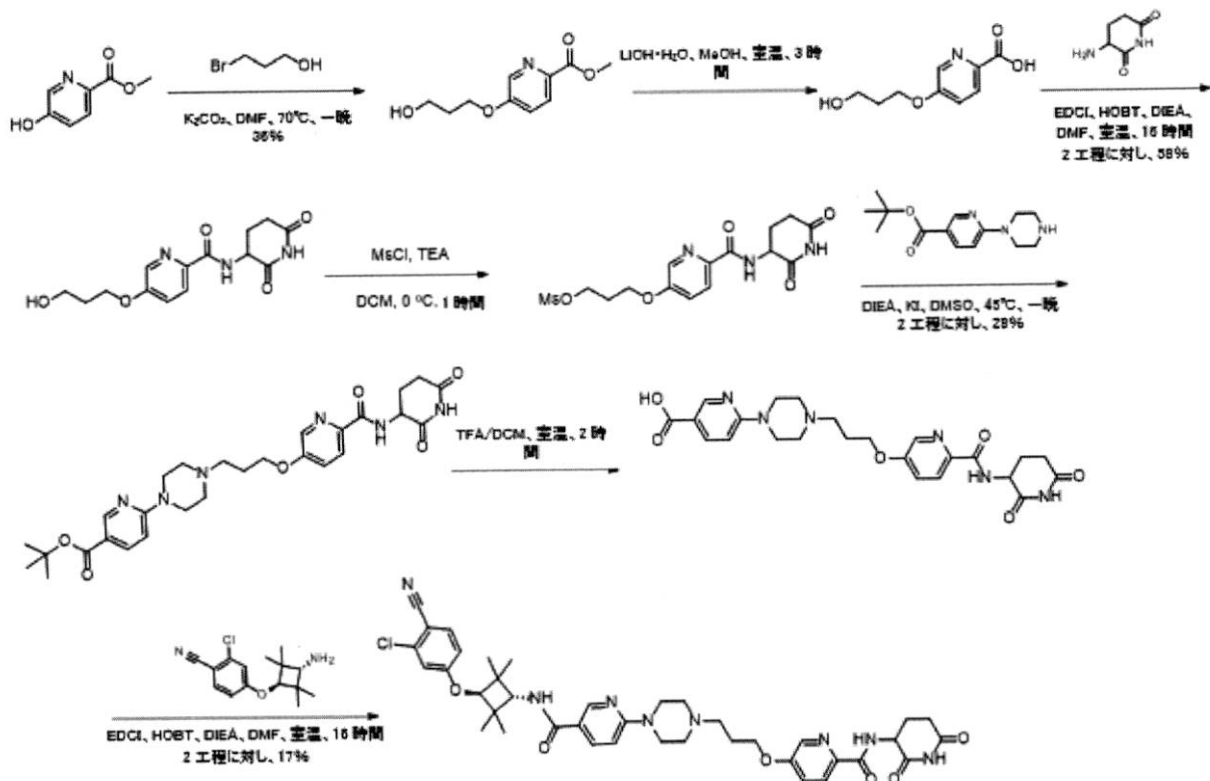
【0836】

5-(3-(4-(5-(((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)カルバモイル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)プロポキシ)-N-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)ピコリンアミド

合成スキーム

【0837】

【化238】



20

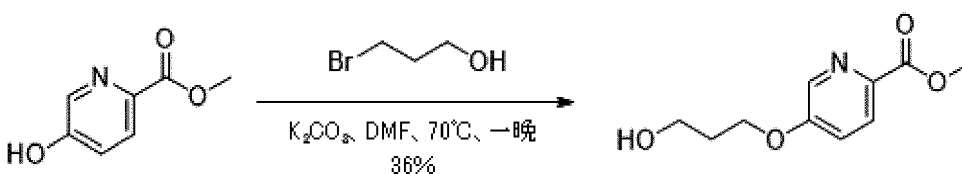
30

【0838】

工程1：5-(3-ヒドロキシプロポキシ)ピコリン酸メチルの合成

【0839】

【化239】



【0840】

5-ヒドロキシピコリン酸メチル(5.0g、32.6mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(60.0 mL

50

)の溶液に、3-ブロモプロパン-1-オール(5.45g、39.2mmol)、炭酸カリウム(9.03g、65.3mmol)を加えた。反応混合物を70℃で一晩攪拌した。溶媒を真空内で除去した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=20：1)により精製して、5-(3-ヒドロキシプロポキシ)ピコリン酸メチル(2.5 g、収率36%)を淡黄色固形物として得た。

【0841】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.90 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.57 (2H, q, J = 5.9 Hz), 3.84 (3H, s), 4.20 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.62 (1H, t, J = 5.2 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.8 Hz), 8.04 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.37 (1H, d, J = 2.8 Hz).

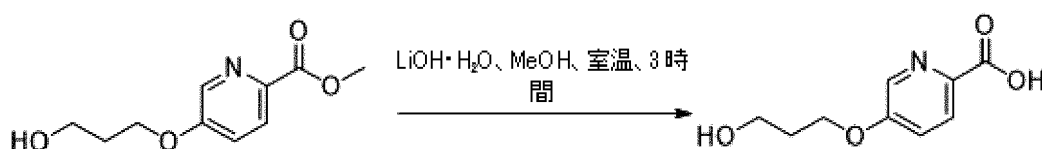
化学式： $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ 、分子量：211.21

HNMRデータからの総H数：13.

工程2：5-(3-ヒドロキシプロポキシ)ピコリン酸の合成

【0842】

【化240】



【0843】

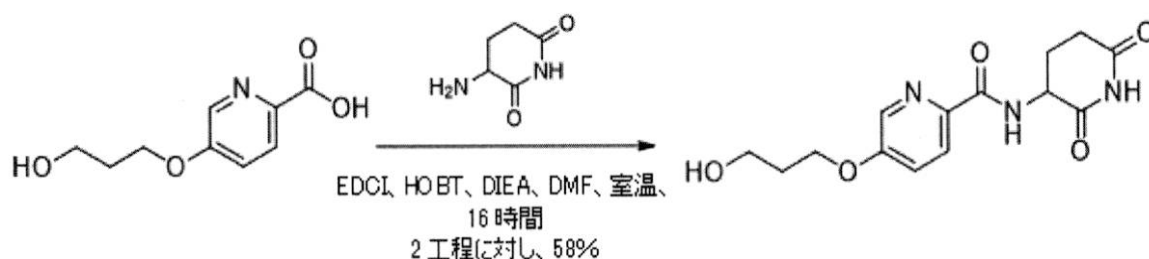
5-(3-ヒドロキシプロポキシ)ピコリン酸メチル(2.5g、11.8mmol)のメタノール(50 mL)の溶液に、水酸化リチウム(1.49g、35.5mmol)を加えた。混合液を室温で3時間攪拌した。溶媒を除去し、塩酸(0.5M)を加えてPH=2~3に調整した。真空中で水を除去して、残留物をジクロロメタン/メタノール(10：1)で洗浄し、ろ過し、真空中で濃縮して、粗5-(3-ヒドロキシプロポキシ)ピコリン酸を淡黄色固形物として得て、これをさらなる精製を行うことなく次の工程に使用した。

【0844】

工程3：N-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-(3-ヒドロキシプロポキシ)ピコリンアミドの合成

【0845】

【化241】



【0846】

5-(3-ヒドロキシプロポキシ)ピコリン酸(粗、11.8mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDCI)(3.39g、17.7mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(HOBT)(2.40g、17.7mmol)およびエチルジイソプロピルアミン(4.58g、35.4mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(30 mL)を30分間攪拌し、次いで3-アミノピペリジン-2,6-ジオン(2.14g、13.0mmol)を加えた。混合液を室温で一晩攪拌し、水(100mL)を加えた。水層を、酢酸エチル(100mLx3)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(20mLx4)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル(ジクロロメタン/メタノール=20：1)により精製して、N-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-(3-ヒドロキシプロポキシ)ピコリンアミド(2.1 g、2工程に対し58%)を淡黄色固形物として得た。

【0847】

10

20

30

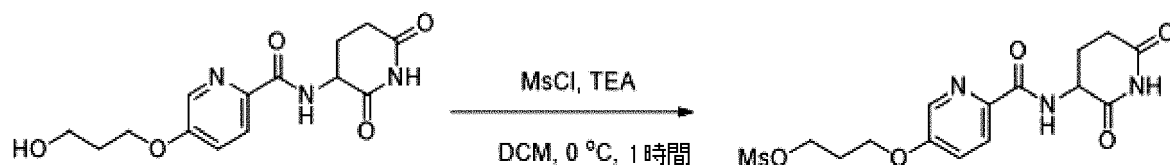
40

50

工程4：3-(6-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イルカルバモイル)ピリジン-3-イルオキシ)プロピル メタンスルホン酸塩の合成

【0848】

【化242】



【0849】

10

N-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-(3-ヒドロキシプロポキシ)ピコリンアミド (500 mg、1.63mmol) のジクロロメタン (50.0mL) の溶液に、トリエチルアミン (329mg、3.25mmol) およびメタンスルホニルクロリド (224mg、1.95mmol) を窒素下で加えた。得られた反応混合液を 0°C で 1 時間攪拌した。次いで、水 (20.0 mL) を加え、ジクロロメタン (20 mL × 3) で抽出し、ブラインで洗浄し、乾燥させ、真空中で濃縮して、粗 3-(6-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イルカルバモイル)ピリジン-3-イルオキシ)プロピルメタンスルホン酸塩を黄色油状物として得て、これをさらなる精製を行うことなく次の工程に使用した。

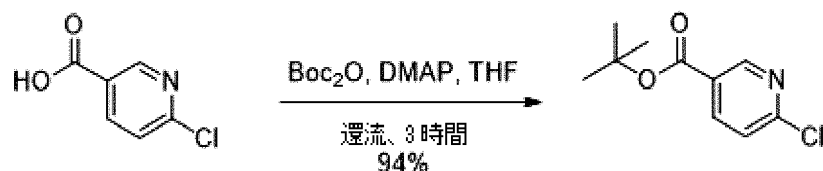
【0850】

工程5：6-クロロニコチン酸tert-ブチルの合成

【0851】

20

【化243】



【0852】

6-クロロニコチン酸 (31.6g、200mmol) および 4-ジメチルアミノピリジン (2.4g、20mmol) の THF (250 mL) の溶液を 3 時間かん流した。次いで、二炭酸ジ-tert-ブチル (65.0 g、300 mmol) を滴下して加えた。添加後、反応混合液を 3 時間、かん流した。反応が完了した時点で反応混合液を室温まで冷却した。溶媒を除去し、残留物をシリカゲル (酢酸エチル/石油エーテル = 0~1/10) 上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、6-クロロニコチン酸tert-ブチル (40 g、収率 94%) を白色固形物として得た。

30

【0853】

LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120、カラム: Waters X-Bridge C18 (50mm x 4,6mm x 3.5 μm); カラム温度: 40°C; 流速 2.0mL/分; 移動相: 1.6 分で 95% [水 + 10mM NH₄HCO₃] および 5% [CH₃CN] から 0% [水 + 10 mM NH₄HCO₃] および 100% [CH₃CN]。次いでこの条件下で 1.4 分。最後に 0.1 分で 95% [水 + 10 mM NH₄HCO₃] および 5% [CH₃CN]。そしてこの条件下で 0.7 分)。純度は 100%、Rt = 1.984 分; MS 計算値: 213.06; MS 実測値: 214.2 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.56 (9H, s), 7.67 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.26 (1H, dd, J = 8.0, 2.4 Hz), 8.86 (1H, d, J = 2.4 Hz)。

40

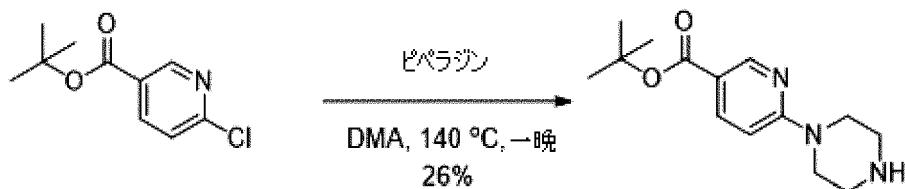
化学式: C₁₀H₁₂ClNO₂、分子量: 213.66

HNMR データからの総 H 数: 12.

工程6：6-(ピペラジン-1-イル)ニコチン酸tert-ブチルの合成

【0854】

【化 2 4 4】



【0 8 5 5】

6-クロロニコチン酸tert-ブチル(20.0g、94mmol)およびピペラジン(8.9g、103mmol)のN,N-ジメチルアセトアミド(100 mL)の混合液を一晩140℃で攪拌した。反応混合液を室温まで冷却し、飽和炭酸カリウム水溶液(200mL)を少しずつ加えた。この混合液をろ過し、ろ過液を酢酸エチル(600mLx2)で抽出した。一つにまとめた有機層を水(600mLx4)およびブライン(600mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲル(ジクロロメタン/メタノール = 10/1)上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、6-(ピペラジン-1-イル)ニコチン酸tert-ブチル(6.5 g、収率26%)を黄色固形物として得た。

【0 8 5 6】

LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120、カラム:Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4.6 mm x 3.5 μm); カラム温度: 40℃;流速2.0mL/分; 移動相: 3.0分で95% [水 + 10mM NH₄HCO₃]および5% [CH₃CN]から0% [水 + 10 mM NH₄HCO₃]および100% [CH₃CN]。次いでこの条件下で1.0分。最後に0.1分で95% [水 + 10 mM NH₄HCO₃]および5% [CH₃CN]。そしてこの条件下で0.7分)。純度は100%、Rt = 2.068分; MS計算値: 263.16; MS 実測値: 264.3 [M+H]⁺。

HPLC (Agilent HPLC 1200、カラム:Waters X-Bridge C18 (150 mm x 4.6 mm x 3.5 μm); カラム温度: 40℃;流速1.0mL/分; 移動相: 10分で95% [水 + 10mM NH₄HCO₃]および5% [CH₃CN]から0% [水 + 10 mM NH₄HCO₃]および100% [CH₃CN]。次いでこの条件下で5分。最後に0.1分で95% [水 + 10 mM NH₄HCO₃]および5% [CH₃CN]。そしてこの条件下で5分)。純度は97.11%、Rt = 7.311分。

【0 8 5 7】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.51 (9H, s), 2.75 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.30 (1H, brs), 3.54 (4H, t, J = 4.8 Hz), 6.80 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.57 (1H, d, J = 2.4 Hz)。

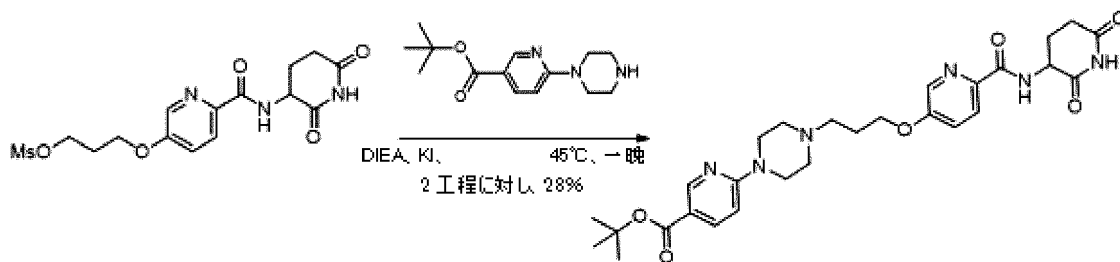
化学式: C₁₄H₂₁N₃O₂、分子量: 263.34

HNMRデータからの総H数: 21。

工程7: 6-(4-(3-(6-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イルカルバモイル)ピリジン-3-イルオキシ)プロピル)ピペラジン-1-イル)ニコチン酸tert-ブチルの合成

【0 8 5 8】

【化 2 4 5】



【0 8 5 9】

3-(6-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イルカルバモイル)ピリジン-3-イルオキシ)プロピルメタンスルホン酸塩(粗、1.63mmol)のジメチルスルホキシド(5.0 mL)の溶液に、6-(ピペラジン-1-イル)ニコチン酸tert-ブチル(472mg、1.79mmol)、エチルジイソプロピルアミン(632mg、4.89mmol)およびヨウ化カリウム(27.1mg、0.163mmol)を加えた。反応混合物を45

℃で一晩攪拌した。次いで水(20 mL)を加え、酢酸エチル(20 mL×3)で抽出し、ブライン(5 mL×4)で洗浄した。一つにまとめた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、および真空下で濃縮した。残留物をprep-TLC (ジクロロメタン/メタノール=10:1)により精製して、6-(4-(3-(6-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イルカルバモイル)ピリジン-3-イルオキシ)プロピル)ピペラジン-1-イル)ニコチン酸tert-ブチル(250mg、2工程に対し28%)を淡黄色固形物として得た。

【0860】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.57 (9H, s), 1.70-1.72 (2H, m), 1.99-2.08 (2H, m), 2.54-2.64 (6H, m), 2.79-2.85 (2H, m), 3.69 (4H, t, $J = 4.8$ Hz), 4.17 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.76-4.82 (1H, m), 6.58 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.31 (1H, dd, $J = 8.8$ Hz, 3.2 Hz), 7.98 (1H, dd, $J = 8.8$ Hz, 2.4 Hz), 8.13 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.16 (1H, brs), 8.25 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.51 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 8.76 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

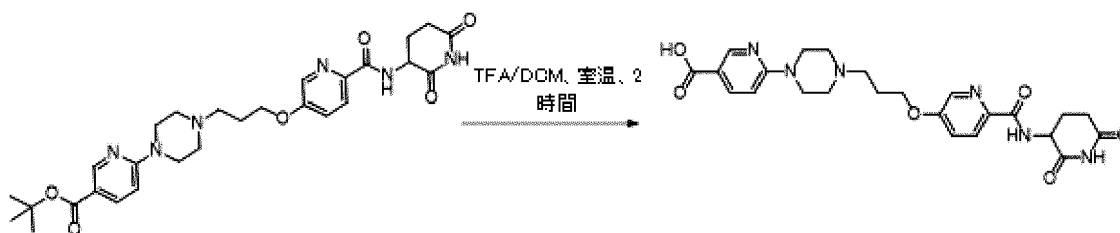
化学式: $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_6$ 、分子量: 552.62

HNMRデータからの総H数: 36.

工程8: 6-(4-(3-(6-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イルカルバモイル)ピリジン-3-イルオキシ)プロピル)ピペラジン-1-イル)ニコチン酸の合成

【0861】

【化246】



【0862】

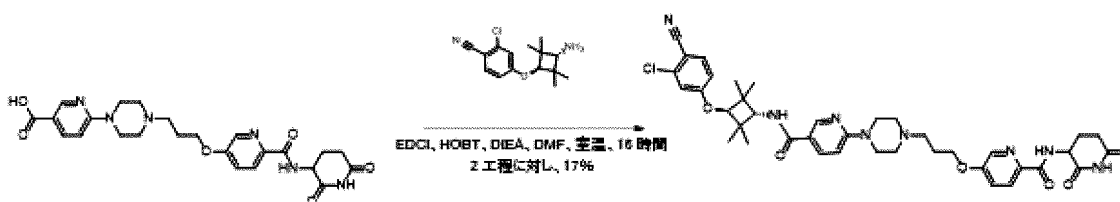
6-(4-(3-(6-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イルカルバモイル)ピリジン-3-イルオキシ)プロピル)ピペラジン-1-イル)ニコチン酸tert-ブチル(250mg、0.452mmol)のジクロロメタン(3.0 mL)の溶液に、トリフルオロ酢酸(1 mL)を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、6-(4-(3-(6-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イルカルバモイル)ピリジン-3-イルオキシ)プロピル)ピペラジン-1-イル)ニコチン酸(粗)を淡黄色油状物として得て、これをさらなる精製を行うことなく次の工程に使用した。

【0863】

工程9: 5-(3-(4-(5-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチルカルバモイル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)プロポキシ)-N-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)ピコリンアミドの合成

【0864】

【化247】



【0865】

6-(4-(3-(6-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イルカルバモイル)ピリジン-3-イルオキシ)プロピル)ピペラジン-1-イル)ニコチン酸(粗、0.452mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDCI)(130mg、0.678mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(HOBT)(91.9mg、0.678mmol)およびエチルジイソプロピルアミン(175mg、1.3

6mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) (15 mL) の溶液を30分間攪拌し、次いで4-((1r, 3r)-3-アミノ-2,2,4,4-テトラメチルシクロブトキシ)-2-クロロベンズニトリル(139mg、0.497mmol)を加えた。混合液を室温で一晩攪拌し、水(20mL)を加えた。水層を、酢酸エチル(20mL×3)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(5mL×4)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物をprep-TLC(ジクロロメタン/メタノール=10:1)およびprep-HPLCにより精製して、5-(3-(4-(5-((1r, 3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチルカルバモイル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)プロポキシ)-N-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)ピコリンアミド(57.7mg、2工程に対し17%)を白色固形物として得た。

【0866】

LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120、カラム:Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3.5 μm); カラム温度: 40℃;流速2.0mL/分; 移動相: 3.0分で95% [水 + 10mM NH₄HCO₃]および5% [CH₃CN]から0% [水 + 10 mM NH₄HCO₃]および100% [CH₃CN]。次いでこの条件下で1.0分。最後に0.1分で95% [水 + 10 mM NH₄HCO₃]および5% [CH₃CN]。そしてこの条件下で0.7分)。純度は94.69%、Rt = 2.803分; MS計算値: 756.3; MS 実測値: 757.3 [M+H]⁺。

HPLC (Agilent HPLC 1200、カラム:Waters X-Bridge C18 (150 mm*4.6 mm*3.5 μm); カラム温度: 40℃;流速1.0mL/分; 移動相: 10分で95% [水 + 10mM NH₄HCO₃]および5% [CH₃CN]から0% [水 + 10 mM NH₄HCO₃]および100% [CH₃CN]。次いでこの条件下で5分。最後に0.1分で95% [水 + 10 mM NH₄HCO₃]および5% [CH₃CN]。そしてこの条件下で5分)。純度は85.08%、Rt = 9.741分。

【0867】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.12 (6H, s), 1.22 (6H, s), 1.94-2.01 (3H, m), 2.18-2.22 (1H, m), 2.49-2.50 (6H, m), 2.75-2.83 (1H, m), 2.99 (1H, d, J = 4.8 Hz), 3.61 (4H, s), 4.06 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.19-4.23 (2H, m), 4.31 (1H, s), 4.74-4.80 (1H, m), 6.88 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 7.21 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 7.63 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 8.02 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.34 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.63 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.89 (1H, d, J = 8.4 Hz), 10.87 (1H, s)。

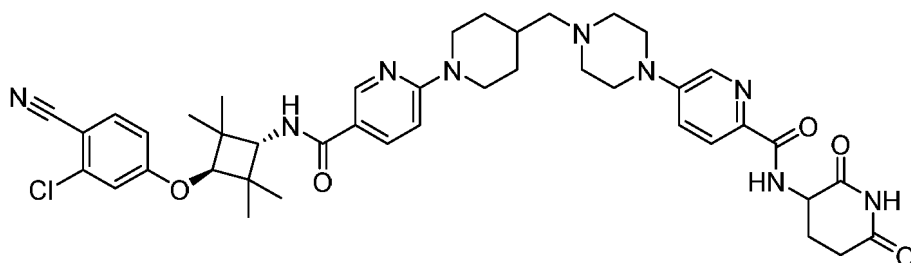
化学式: C₃₉H₄₅ClN₈O₆、分子量: 757.28

HNMRデータからの総H数: 45。

例示的PROTAC53の合成

【0868】

【化248】



【0869】

5-(4-((1-(5-(((1r, 3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)カルバモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)ピコリンアミド

合成スキーム:

【0870】

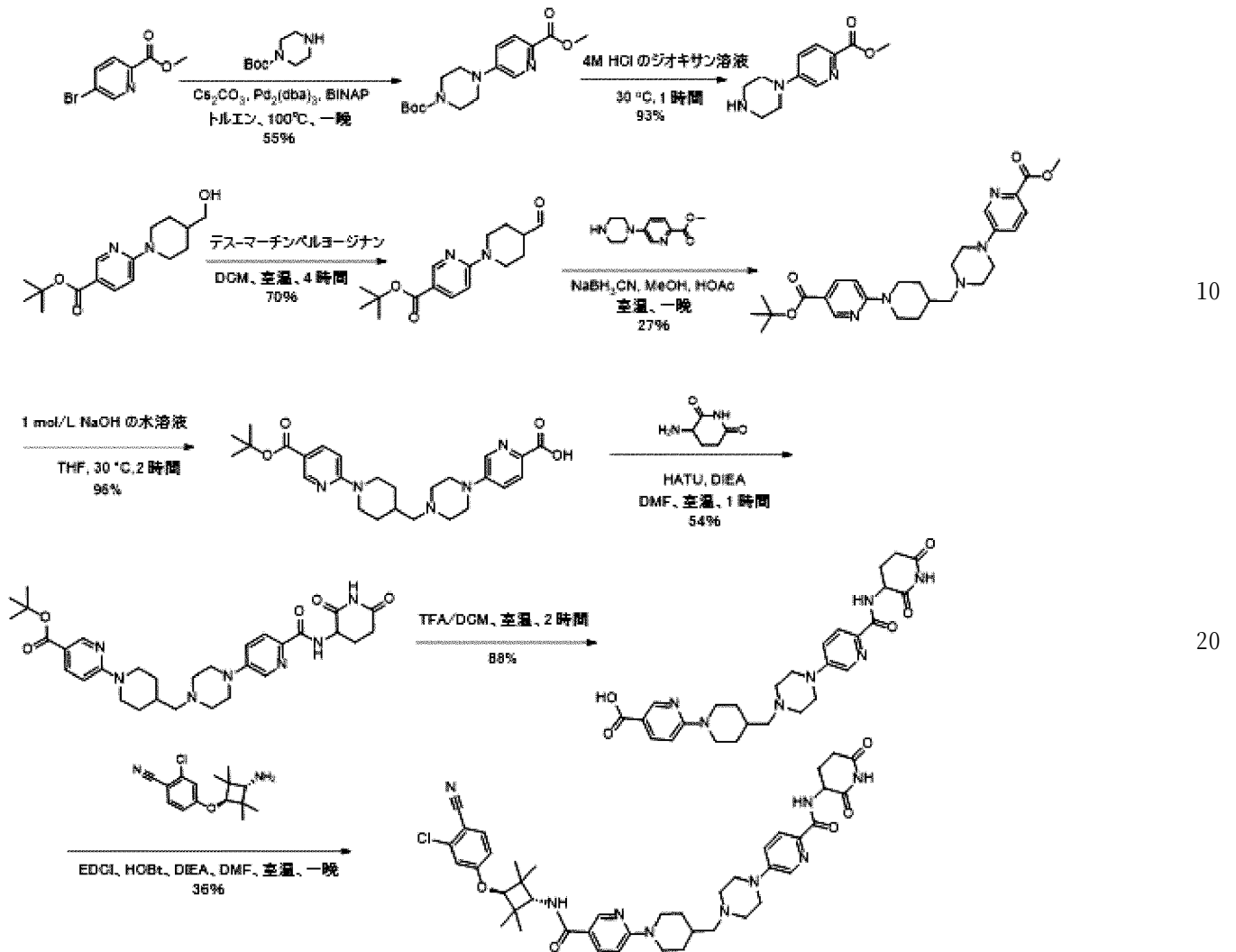
10

20

30

40

【化 2 4 9】

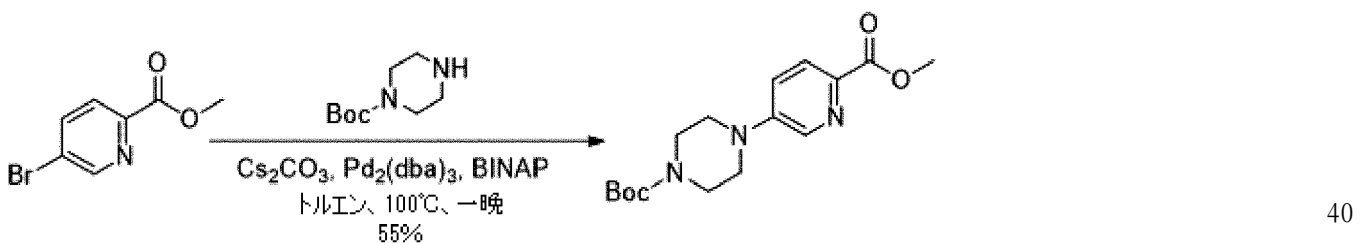


【0 8 7 1】

工程1：4-(6-(メトキシカルボニル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルの合成

【0 8 7 2】

【化 2 5 0】



【0 8 7 3】

5-プロモピコリン酸メチル(14.8g、68.5mmol)およびピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(15.3g、82.2mmol)のトルエン(150 mL)の溶液に、炭酸セシウム(55.8g、171.3mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(3.15g、3.44mmol)および(+/-)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-二ナフチル(4.62g、7.42mmol)を加え、次いでこれを窒素下で一晩、100°Cで攪拌した。冷却後、水(100mL)によりクエンチさせ、酢酸エチル(100mL×3)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(200mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル(石油エーテル/酢酸エチル = 5/1)上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、4-(6-(メトキシカ

50

ルボニル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(12.0 g、収率55%)を褐色固形物として得た。

【0874】

LC-MS: (Agilent LCMS 1200-6120、カラム: Waters X-Bridge C18 (30mm x 4,6mm x 3.5 μ m); カラム温度: 40°C; 流速2.0mL/分; 移動相: 1.0分で90% [水 + 10mM NH_4HCO_3] および10% [CH_3CN]から5% [水 + 10 mM NH_4HCO_3]および95% [CH_3CN]、次いでこの条件下で1.0分)。純度は82.48%、 $R_t = 0.991$ 分; MS計算値: 321.17; MS 実測値: 322.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化学式: $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$ 、分子量: 321.37。

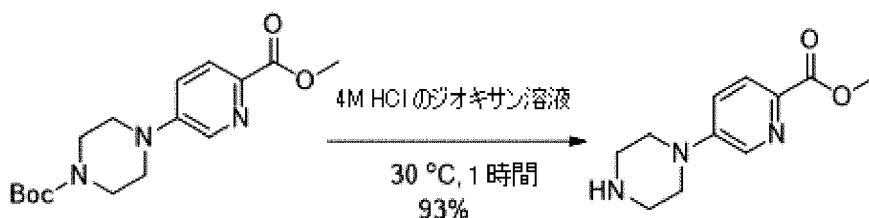
【0875】

工程2: 5-(ピペラジン-1-イル)ピコリン酸メチルの合成

10

【0876】

【化251】



【0877】

4-(6-(メトキシカルボニル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(12.0g、37.4mmol)のHClガスの1,4-ジオキサン溶液(100mL、4.0 M)の混合液を1時間、30°Cで攪拌した。反応混合液を真空中で濃縮し、5-(ピペラジン-1-イル)ピコリン酸メチル(7.6 g、収率93%)を褐色固形物として得た。

20

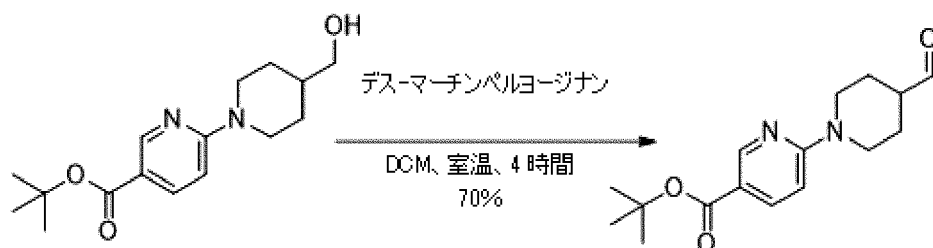
【0878】

化学式: $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ 、分子量: 221.26。

工程3: 6-(4-ホルミルピペリジン-1-イル)ニコチン酸tert-ブチルの合成

【0879】

【化252】



30

【0880】

6-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)ニコチン酸tert-ブチル(5.0g、17.1mmol)およびデスマーチンペルヨージナン(21.8g、51.4mmol)のDCM(200 mL)の混合液を4時間室温で攪拌した。混合液をろ過し、ろ過液を真空中で濃縮して、6-(4-ホルミルピペリジン-1-イル)ニコチン酸tert-ブチル(3.5 g、収率70%)を黄色ゲル状物として得た。

40

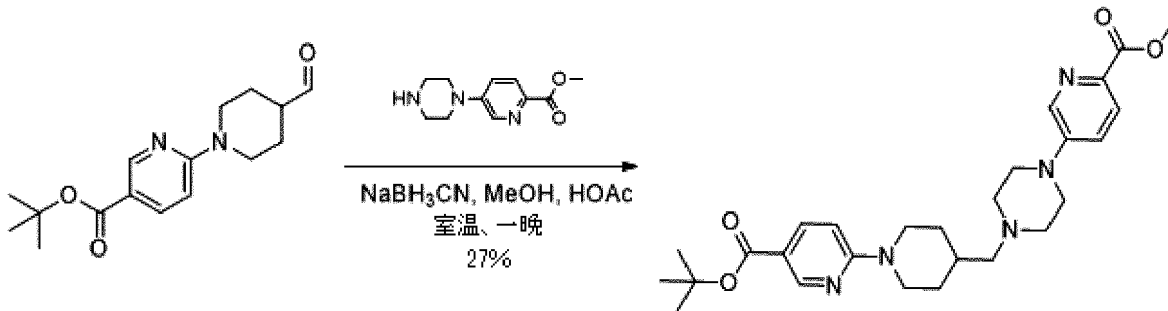
【0881】

化学式: $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ 、分子量: 290.36

工程4: 5-(4-((1-(5-(tert-ブトキシカルボニル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピコリン酸メチルの合成

【0882】

【化 2 5 3】



10

【0 8 8 3】

6-(4-ホルミルピペリジン-1-イル)ニコチン酸tert-ブチル(3.5g、12.1mmol)および5-(ピペラジン-1-イル)ピコリン酸メチル(2.67g、12.1mmol)のMeOH(50 mL)の溶液に、 NaBH_3CN (1.52g、18.0mmol)およびAcOH(2 mL)を加え、次いでこれを室温で一晩攪拌した。これを水(50mL)で希釈し、DCM(50mLx3)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル(DCM/MeOH=20/1)上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、5-(4-((1-(5-(tert-ブトキシカルボニル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピコリン酸メチル(1.6 g、収率27%)を褐色固形物として得た。

【0 8 8 4】

20

LC-MS: (Agilent LCMS 1200-6120、カラム: Waters X-Bridge C18 (50mm x 4,6mm x 3.5 μm); カラム温度: 40°C; 流速2.0mL/分; 移動相: 1.6分で95% [水 + 10mM NH_4HCO_3] および5% [CH_3CN] から0% [water + 10 mM NH_4HCO_3] および100% [CH_3CN]。次いでこの条件下で1.4分。最後に0.1分で95% [水 + 10 mM NH_4HCO_3] および5% [CH_3CN]。そしてこの条件下で0.7分)。Rt = 1.987分; MS 計算値: 495.28 MS 実測値: 496.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化学式: $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_4$ 、分子量: 495.61。

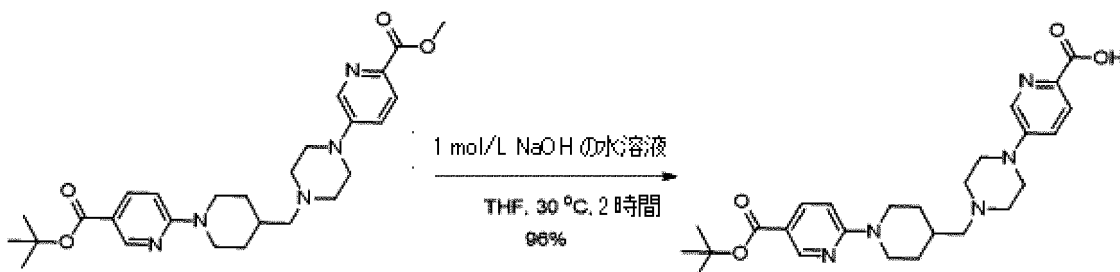
【0 8 8 5】

工程5: 5-(4-((1-(5-(tert-ブトキシカルボニル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピコリン酸の合成

【0 8 8 6】

30

【化 2 5 4】



【0 8 8 7】

40

5-(4-((1-(5-(tert-ブトキシカルボニル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピコリン酸メチル(1.6g、2.35mmol)のTHF(60 mL)の溶液に、1mol/LのNaOH水溶液(30 mL)を加え、次いでこれを2時間、30°Cで攪拌した。これを水(100mL)でクエンチし、DCM(50mLx3)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(100mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮して、5-(4-((1-(5-(tert-ブトキシカルボニル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピコリン酸(1.5 g、収率96%)を褐色固形物として得た。

【0 8 8 8】

LC-MS: (Agilent LCMS 1200-6120、カラム: Waters X-Bridge C18 (50mm x 4,6mm x 3.5 μm); カラム温度: 40°C; 流速2.0mL/分; 移動相: 1.6分で95% [水 + 10mM NH_4HCO_3] お

50

よび5% [CH₃CN]から0% [water + 10 mM NH₄HCO₃]および100% [CH₃CN]。次いでこの条件下で1.4分。最後に0.1分で95% [水 + 10 mM NH₄HCO₃]および5% [CH₃CN]。そしてこの条件下で0.7分)。Rt = 1.557分; MS 計算値: 481.27、MS 実測値: 482.3 [M+H]⁺。

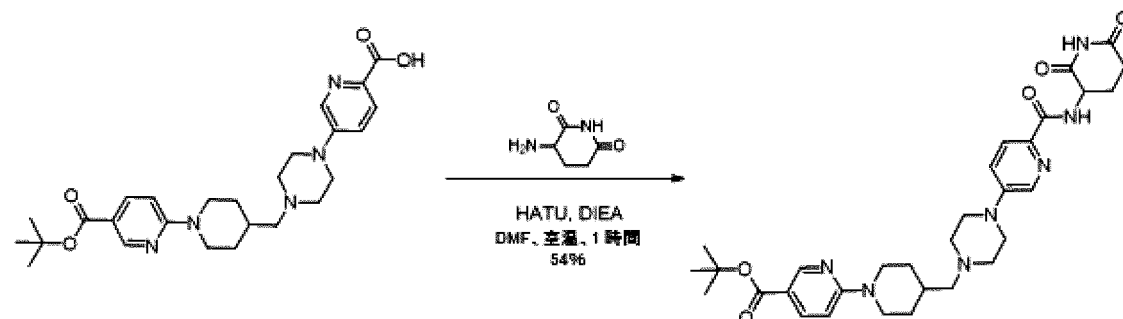
化学式: C₂₆H₃₅N₅O₄、分子量: 481.59。

【0889】

工程6: 6-(4-((4-(6-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ニコチン酸tert-ブチルの合成

【0890】

【化255】



10

【0891】

5-(4-((1-(5-(tert-ブトキシカルボニル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピコリン酸(1.5g、3.1mmol)、3-アミノピペリジン-2,6-ジオン(0.56g、3.4mmol)、HATU(1.77g、4.65mmol)およびDIEA(0.8g、6.2mmol)のDMF(50 mL)の混合液を室温で1時間攪拌した。混合液を水(30mL)の中へと注ぎ、DCM(30mL×3)で抽出した。一つにまとめた有機層を濃縮し、残留物をPrep-HPLCにより精製して、6-(4-((4-(6-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ニコチン酸tert-ブチル(1.0 g、収率54%)を白色固形物として得た。

20

【0892】

LC-MS: (Agilent LCMS 1200-6120、カラム: Waters X-Bridge C18 (50mm x 4,6mm x 3.5 μm); カラム温度: 40℃; 流速2.0mL/分; 移動相: 1.6分で95% [水 + 10mM NH₄HCO₃]および5% [CH₃CN]から0% [water + 10 mM NH₄HCO₃]および100% [CH₃CN]。次いでこの条件下で1.4分。最後に0.1分で95% [水 + 10 mM NH₄HCO₃]および5% [CH₃CN]。そしてこの条件下で0.7分)。Rt = 1.879分; MS 計算値: 591.32; MS 実測値: 592.3 [M+H]⁺。

30

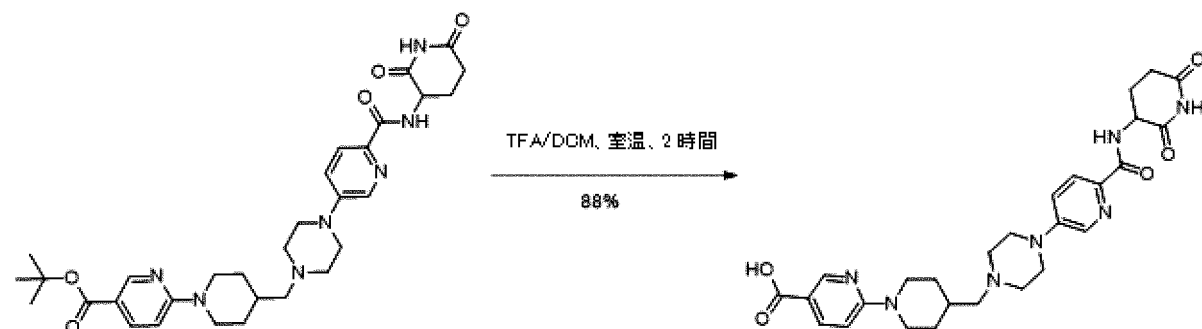
化学式: C₃₁H₄₁N₇O₅、分子量: 591.70。

【0893】

工程7: 6-(4-((4-(6-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ニコチン酸の合成

【0894】

【化256】



40

【0895】

6-(4-((4-(6-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ニコチン酸tert-ブチル(500mg、0.85mmol)のDCM

50

(10 mL)の溶液に、TFA(5 mL)を加え、次いでこれを2時間室温で攪拌した。反応混合液を真空中で濃縮し、6-(4-((4-(6-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ニコチン酸(400mg、収率88%)を白色固形物として得た。

【0896】

LC-MS：(Agilent LCMS 1200-6120、カラム：Waters X-Bridge C18 (50mm x 4,6mm x 3.5 μm)；カラム温度：40℃；流速2.0mL／分；移動相：1.6分で95% [水 + 10mM NH₄HCO₃]および5% [CH₃CN]から0% [water + 10 mM NH₄HCO₃]および100% [CH₃CN]。次いでこの条件下で1.4分。最後に0.1分で95% [水 + 10 mM NH₄HCO₃]および5% [CH₃CN]。そしてこの条件下で0.7分)。Rt = 1.215分；MS 計算値：535.25；MS 実測値：536.3 [M+H]⁺。

10

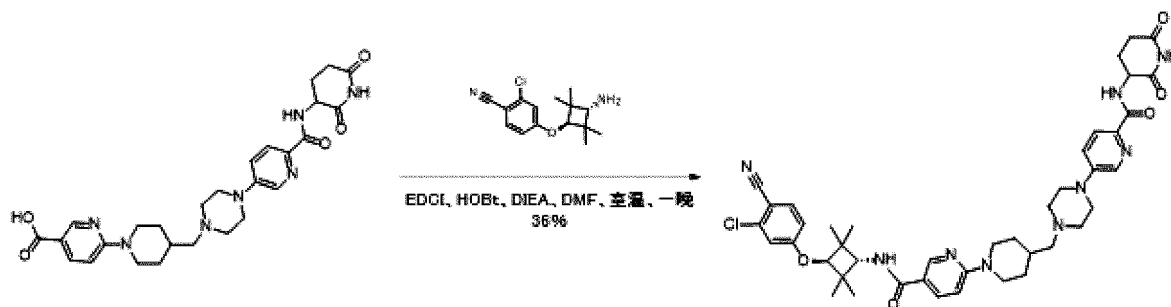
化学式：C₂₇H₃₃N₇O₅、分子量：535.59。

【0897】

工程8：5-(4-((1-(5-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチルカルバモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)ピコリンアミドの合成

【0898】

【化257】



20

【0899】

6-(4-((4-(6-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ニコチン酸(400mg、0.75mmol)、4-((1r,3r)-3-アミノ-2,2,4,4-テトラメチルシクロブトキシ)-2-クロロベンズニトリル(207.7mg、0.75mmol)、EDCI(158.4mg、0.825mmol)、HOBT(153mg、1.125mmol)およびDIEA(290.25mg、2.25mmol)のDMF(10 mL)の混合液を一晚室温で攪拌した。次いで反応混合液を水(20mL)でクエンチさせた、DCM(20mLx3)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(30mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物をPrep-HPLCにより精製して、5-(4-((1-(5-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチルカルバモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)ピコリンアミド(215mg、収率36%)を白色固形物として得た。

30

【0900】

LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120、カラム：Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4,6 mm x 3.5 μm)；カラム温度：40℃；流速2.0mL／分；移動相：3.0分で95% [水 + 10mM NH₄HCO₃]および5% [CH₃CN]から0% [水 + 10 mM NH₄HCO₃]および100% [CH₃CN]。次いでこの条件下で1.0分。最後に0.1分で95% [水 + 10 mM NH₄HCO₃]および5% [CH₃CN]。そしてこの条件下で0.7分)。純度は90.80%、Rt = 3.023分；MS計算値：795.36；MS 実測値：796.3 [M+H]⁺。

40

HPLC (Agilent HPLC 1200、カラム：Waters X-Bridge C18 (150 mm x 4.6 mm x 3.5 μm)；カラム温度：40℃；流速1.0mL／分；移動相：10分で95% [水 + 10mM NH₄HCO₃]および5% [CH₃CN]から0% [水 + 10 mM NH₄HCO₃]および100% [CH₃CN]。次いでこの条件下で5分。最後に0.1分で95% [水 + 10 mM NH₄HCO₃]および5% [CH₃CN]。そしてこの条件下で5分)。純度は90.34%、Rt = 10.276分。

【0901】

50

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.76-0.81 (1H, m), 1.15-1.21 (16H, m), 1.80-2.23 (5H, m), 2.53-2.59 (4H, m), 2.71-2.78 (2H, m), 2.85-2.91 (2H, m), 3.29 (3H, brs), 3.97 (1H, s), 4.07 (1H, d, J = 8 Hz), 4.38 (2H, d, J = 12.8 Hz), 4.69-4.75 (1H, m), 5.98 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.60 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.73 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 6.89 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.14-7.17 (1H, m), 7.50 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.84 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.92 (1H, s), 7.97 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.15 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.38 (1H, d, J = 6.8 Hz), 8.50 (1H, d, J = 2.4 Hz).

化学式： $C_{42}H_{50}ClN_9O_5$ 、分子量：796.36。

【 0 9 0 2 】

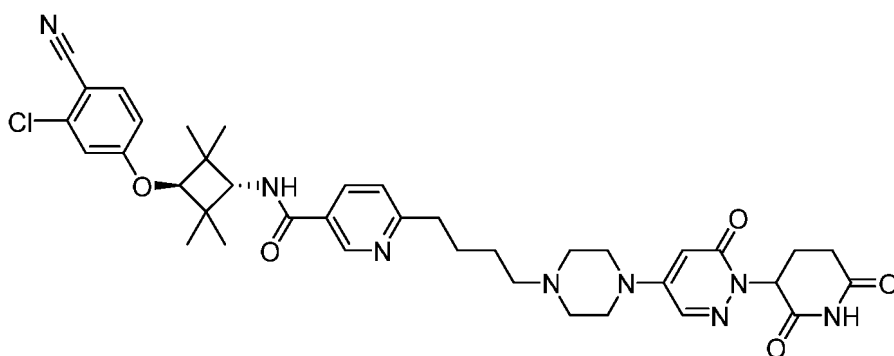
HNMRデータからの総H数：50.

10

例示的PROTAC61の合成

【 0 9 0 3 】

【化 2 5 8】



20

【 0 9 0 4 】

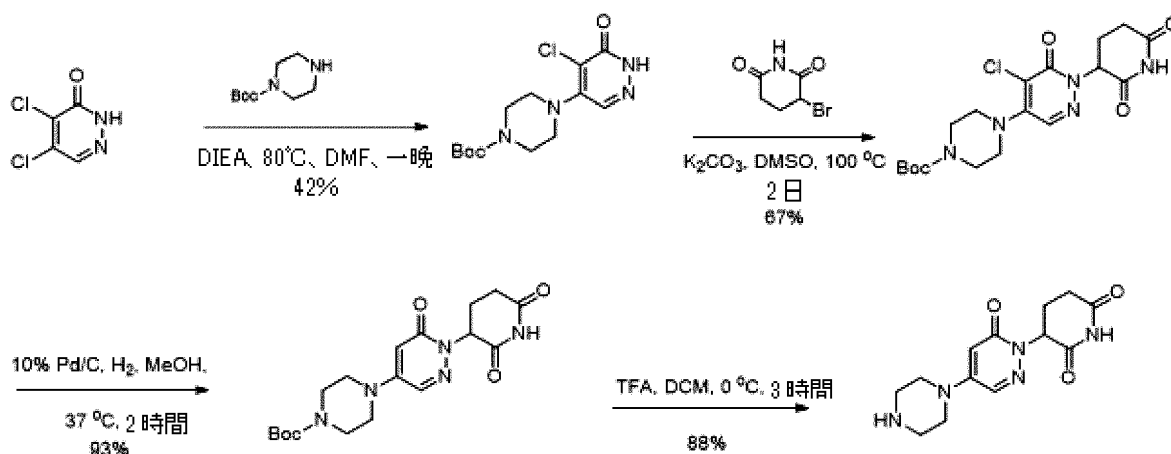
N-((1*r*,3*r*)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-(4-(1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブチル)ニコチンアミド

合成スキーム パート1

【 0 9 0 5 】

【化 2 5 9】

30



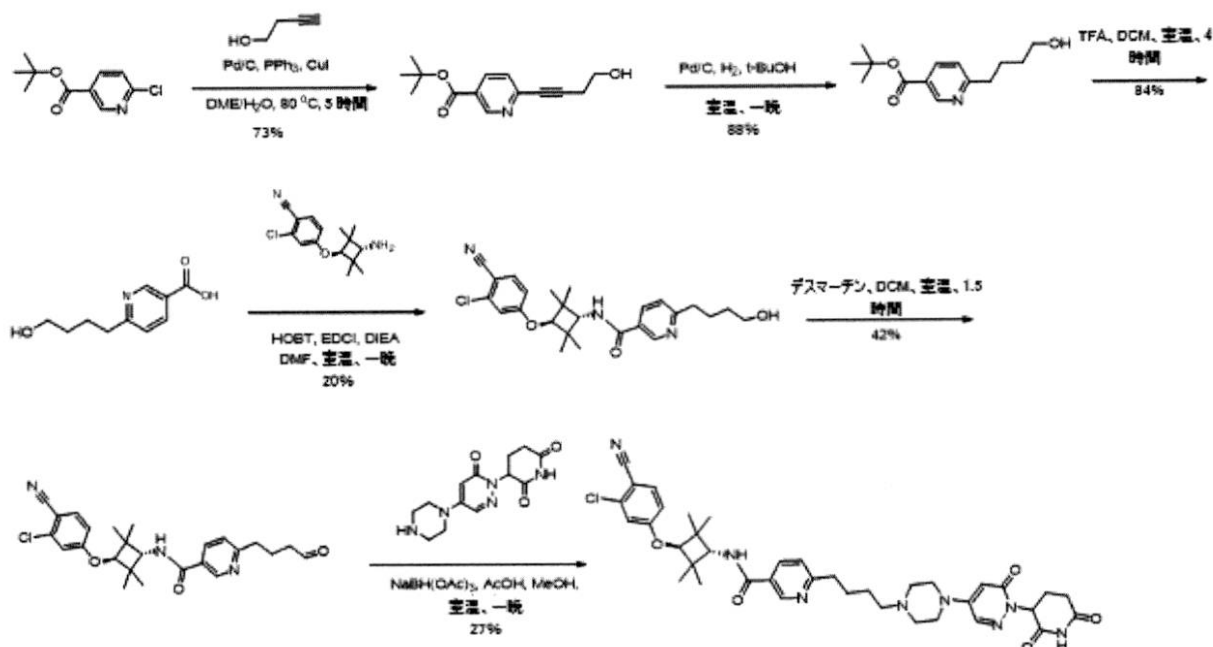
40

【 0 9 0 6 】

合成スキーム パート2

【 0 9 0 7 】

【化 2 6 0】

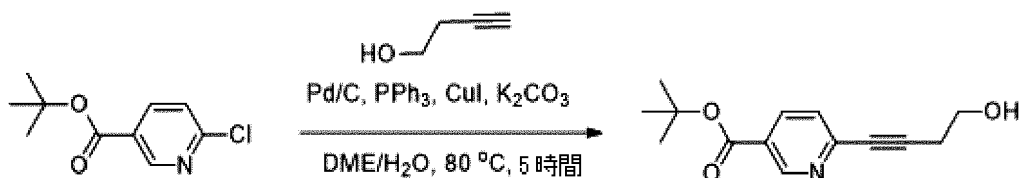


【 0 9 0 8 】

工程1：6-(4-ヒドロキシブタ-1-インイル)ニコチン酸tert-ブチルの合成

【 0 9 0 9 】

【化 2 6 1】



【 0 9 1 0 】

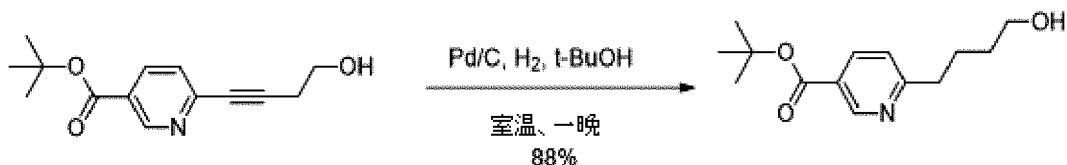
6-クロロニコチン酸tert-ブチル(2.0g、9.39mmol)をジメトキシエタン(50 ml)に溶解させ、連続して水(30 mL)、炭酸カリウム(5.18g、37.6mmol)、ヨウ化第一銅(0.1g、0.5mmol)、トリフェニルホスフィン(0.26g、1mmol)および10% (w/w) パラジウム炭素(0.3 g)を加えた。反応混合液を室温で30分間攪拌し、次いで2-メチル-3-ブタイン-2-オール(5 ml、50mmol)を加え、5時間80℃で加熱し、次いで冷却してセライトを通してろ過し、水(150mL)で希釈して、酢酸エチル(100mLx2)で抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で蒸発させて濃縮した。得られた反応粗生成物をカラム、およびシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、6-(4-ヒドロキシブタ-1-インイル)ニコチン酸tert-ブチル(1.7 g、収率73%)を無色油状物として得た。

【 0 9 1 1 】

工程2：6-(4-ヒドロキシブチル)ニコチン酸tert-ブチルの合成

【 0 9 1 2 】

【化 2 6 2】



【 0 9 1 3 】

6-(4-ヒドロキシブタ-1-インイル)ニコチン酸tert-ブチル (500mg、2.0mmol)、Pd/C(50 mg)のtert-ブタノール(10 mL)の溶液を水素 (g) 雰囲気下、室温で一晩攪拌した。混合

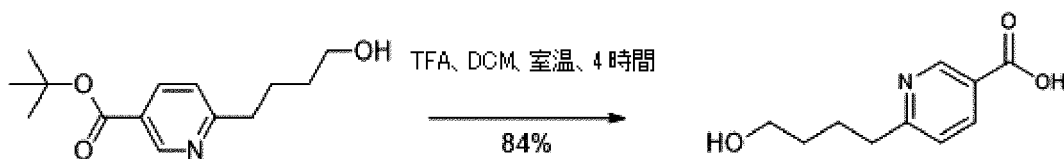
液をセライト床を通して濾過し、パラジウムを除去した。溶媒を真空中で蒸発させ、6-(4-ヒドロキシブチル)ニコチン酸tert-ブチル(450mg、収率88%)を黄色油状物として得た。残留物を、さらなる精製を行うことなく次の工程に使用した。

【0914】

工程3：6-(4-ヒドロキシブチル)ニコチン酸の合成

【0915】

【化263】



10

【0916】

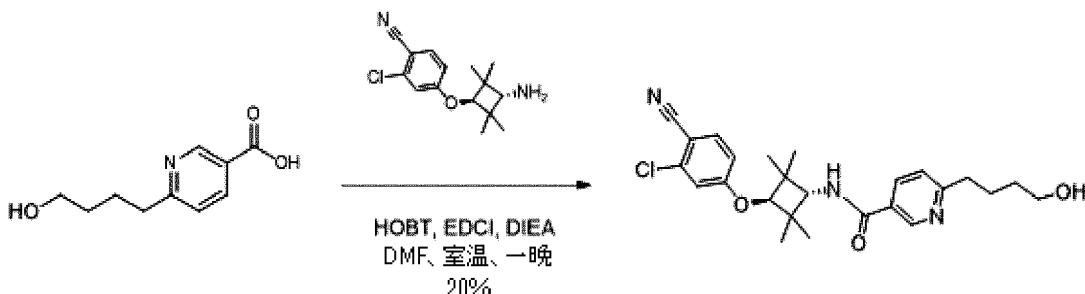
6-(4-ヒドロキシブチル)ニコチン酸塩(200mg、0.79mmol)のジクロロメタン(5 mL)の溶液に、TFA(5 mL)を加え、次いでこれを2時間室温で攪拌した。これを真空中で濃縮して、粗6-(4-ヒドロキシブチル)ニコチン酸(130mg、収率84%)を黄色油状物として得て、これをさらなる精製を行うことなく次の工程に使用した。

【0917】

工程4：N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-ヒドロキシブチル)ニコチンアミドの合成

【0918】

【化264】



30

【0919】

6-(4-ヒドロキシブチル)ニコチン酸(570mg、粗、2.9mmol)、4-((1r,3r)-3-アミノ-2,2,4,4-テトラメチルシクロブトキシ)-2-クロロベンズニトリル(400mg、1.4mmol)、EDCI(472 mg、2.4mmol)およびHOBT(332mg、2.4mmol)のDMF(10 mL)の溶液に、DIEA(800mg、6.2mmol)を加え、次いでこれを2日間、室温で攪拌した。これを水(20mL)で希釈し、酢酸エチル(20mLx2)で抽出した。有機抽出物を水(40mLx3)およびブライン(40mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物をPrep-TLCにより精製して、N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-ヒドロキシブチル)ニコチンアミド(262mg、収率20%)を淡黄色固形物として得た。

【0920】

LCMS (Agilent LCMS 1200-6120、カラム：Waters X-Bridge C18 (50 mm x 6 mm x 5 μm)；カラム温度：40℃；流速：2.0mL/分；移動相：1.6分で90%[(トータルで10mM AcONH₄) 水/CH₃CN=900/100 (v/v)]および10% [(トータルで10mM AcONH₄) 水/CH₃CN=100/900 (v/v)]から10% [(トータルで10mM AcONH₄) 水/CH₃CN=900/100 (v/v)]および90% [(トータルで10mM AcONH₄) 水/CH₃CN=100/900 (v/v)]、次いでこの条件下で2.4分。最後に0.1分で90% [(トータルで10mM AcONH₄) 水/CH₃CN=900/100 (v/v)]および10% [(トータルで10mM AcONH₄) 水/CH₃CN=100/900 (v/v)]へと変えて、この条件下で0.7分)。Rt = 1.832分；MS 計算値：455.98 MS 実測値：456.2[M+H]⁺。

【0921】

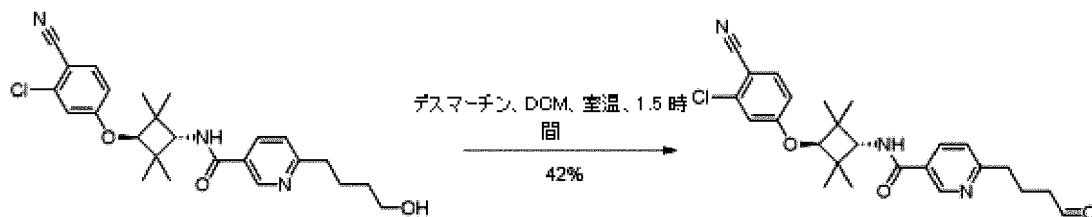
化学式：C₂₅H₃₀ClN₃O₃、分子量：455.98

50

工程5：N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-オキソブチル)ニコチンアミドの合成

【0922】

【化265】



10

【0923】

N-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-(5-ヒドロキシペンチルオキシ)ピコリンアミド(240mg、0.53mmol)およびデスマーチンペルヨージナン(269mg、0.64mmol)のジクロロメタン(10 mL)の混合液を1.5時間、室温で攪拌した。反応混合液をろ過し、ろ過ケーキをジクロロメタン(10mLx3)で洗浄した。ろ過液を濃縮し、Prep-TLC(DCM/MeOH=100/5)により精製して、N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-オキソブチル)ニコチンアミド(100mg、収率42%)を黄色固形物として得た。

【0924】

LCMS (Agilent LCMS 1200-6120、カラム：Waters X-Bridge C18 (50 mm*4.6 mm*3.5 μ m)；カラム温度：40℃；流速：2.0mL/分；移動相：1.6分で90%[(トータルで10mM AcONH₄) 水/CH₃CN=900/100 (v/v)]および10%[(トータルで10mM AcONH₄) 水/CH₃CN=100/900 (v/v)]から10%[(トータルで10mM AcONH₄) 水/CH₃CN=900/100 (v/v)]および90%[(トータルで10mM AcONH₄) 水/CH₃CN=100/900 (v/v)]、次いでこの条件下で2.4分。最後に0.1分で90%[(トータルで10mM AcONH₄) 水/CH₃CN=900/100 (v/v)]および10%[(トータルで10mM AcONH₄) 水/CH₃CN=100/900 (v/v)]へと変えて、この条件下で0.7分)。純度は52.80、Rt = 1.977分；MS計算値：453.96；MS実測値：454.2 [M + H]⁺。

20

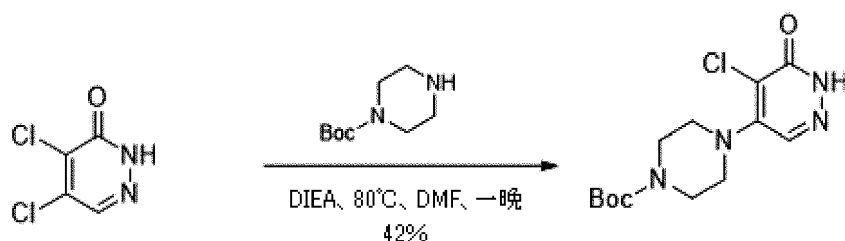
【0925】

工程6：4-(5-クロロ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルの合成

30

【0926】

【化266】



【0927】

4,5-ジクロロピリダジン-3(2H)-オン(10g、60.6mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(40 mL)の溶液に、ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(22.5g、121.2mmol)およびDIEA(25g、182mmol)を加えた。混合液を80℃で一晩攪拌した。室温まで冷却した後、混合液をろ過し、残留物を酢酸エチル(100mLx3)およびDCM(100mLx3)で洗浄して、化合物4-(5-クロロ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(8 g、収率42%)を淡黄色固形物として得た。

40

【0928】

LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120、カラム：Waters X-Bridge C18 (30 mm*4.6 mm*3.5 μ m)；カラム温度：40℃；流速2.0mL/分；移動相：0.5分で90%[水 + 10mM NH₄HCO₃]および10%[CH₃CN]から5%[水 + 10 mM NH₄HCO₃]および95%[CH₃CN]。次いでこの条件下で1.5分

50

。最後に0.1分で90% [水 + 10 mM NH_4HCO_3]および10% [CH_3CN]。そしてこの条件下で0.5分)。純度は87.88%。Rt = 0.903分；MS 計算値：314.77；MS実測値：315.2 [$\text{M}+\text{H}$]⁺。

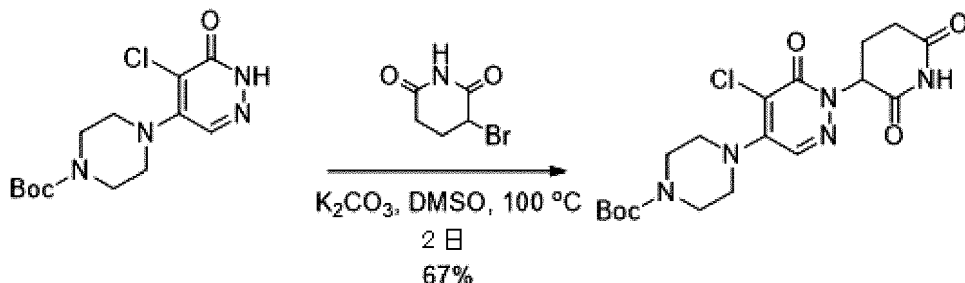
【0929】

化学式： $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_3$ 、分子量：314.77

工程7：4-(5-クロロ-1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルの合成

【0930】

【化267】



10

【0931】

1-ブロモ-4-(5-ブロモペンチルオキシ)ベンゼン(4g、12.7mmol)のDMSO(20 mL)の溶液に、3-ブロモピペリジン-2,6-ジオン(4.8mg、25.4mmol)および炭酸カリウム(5.3g、38.1mmol)を加えた。混合液を40℃で2日間攪拌した。室温まで冷却した後、混合液をろ過し、残留物を酢酸エチル(20mLx3)およびDCM(20mLx3)で抽出した。一つにまとめた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮し、シリカゲル(石油エーテル/酢酸エチル=1:4)上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、4-(5-クロロ-1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(3.7 g、収率67%)を淡黄色固形物として得た。

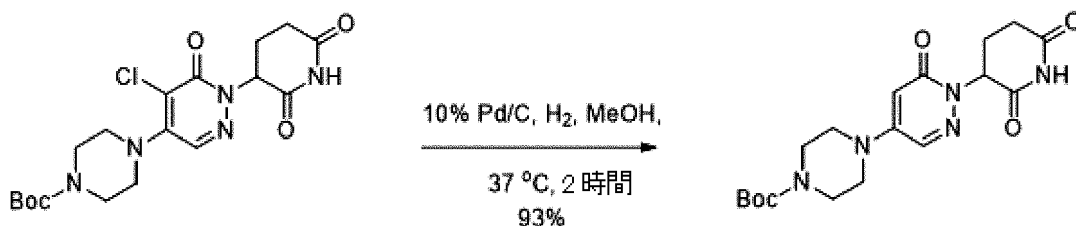
20

【0932】

工程8：4-(1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルの合成

【0933】

【化268】



30

【0934】

4-(5-クロロ-1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(300mg、0.7mmol)および10% パラジウム活性炭素(90 mg)のMeOH(30 mL)の混合液を一晚、1atmの水素雰囲気下、37℃で攪拌した。これをろ過して固形物を除去し、ろ過液を真空中で濃縮して、3-(4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-6-オキシピリダジン-1(6H)-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(190mg、収率93%)を黄色固形物として得た。

40

【0935】

LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120、カラム:Waters X-Bridge C18 (30 mm x 6 mm x 5 μ m); カラム温度: 40℃;流速2.0mL/分; 移動相: 0.5分で90% [水 + 10mM NH_4HCO_3]および10% [CH_3CN]から5% [水 + 10 mM NH_4HCO_3]および95% [CH_3CN]。次いでこの条件下で1.5分。最後に0.1分で90% [水 + 10 mM NH_4HCO_3]および10% [CH_3CN]。そしてこの条件下で0.5分)。純度は77.70%である。Rt = 0.873分；MS 計算値：391.42。MS実測値：392.2 [$\text{M}+\text{H}$]

50

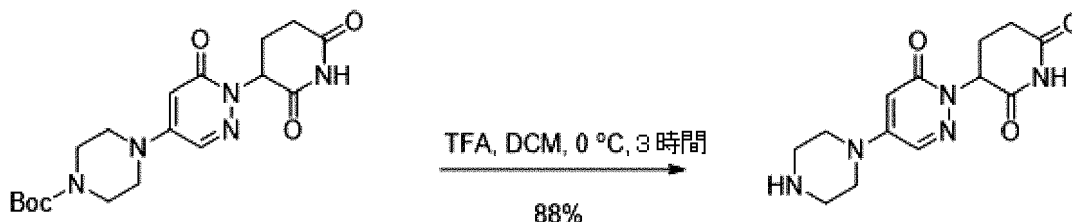
+

化学式： $C_{18}H_{25}N_5O_5$ 、分子量：391.42

工程9：3-(6-オキソ-4-(ピペラジン-1-イル)ピリダジン-1(6H)-イル)ピペリジン-2,6-ジオンの合成

【0936】

【化269】



10

【0937】

3-(4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-6-オキシピリダジン-1(6H)-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(50mg、0.10mmol)のDCM(3 mL)およびトリフルオロ酢酸(3 mL)の溶液を3時間室温で攪拌した。次いで溶媒を直接除去し、3-(6-オキソ-4-(ピペラジン-1-イル)ピリダジン-1(6H)-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(124mg、粗、収率88%)を得て、これをさらなる精製を行うことなく次の工程に直接使用した。

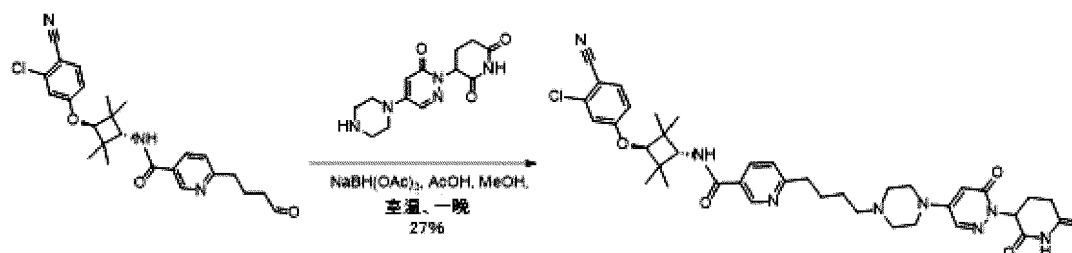
【0938】

20

工程10：N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-(4-(1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブチル)ニコチンアミドの合成

【0939】

【化270】



30

【0940】

3-(6-オキソ-4-(ピペラジン-1-イル)ピリダジン-1(6H)-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(100mg、0.34mmol)、N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-オキソブチル)ニコチンアミド(130mg、0.29mmol)のMeOH(6 mL)の溶液に、酢酸(3滴)を加え、次いで $NaBH_3CN$ (23mg、0.35mmol)を室温で6時間の間に7回に分けて加えた。得られた混合液を、室温でさらに1時間攪拌した。反応混合液を濃縮し、ブライン(15mL)で希釈し、 CH_2Cl_2 /MeOH(10/1、20 mL x 2)で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、Prep-HPLCにより精製して、N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-(4-(1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブチル)ニコチンアミド(56mg、収率27%)を淡黄色固形物として得た。

40

【0941】

LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120、カラム:Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4.6 mm x 3.5 μ m); カラム温度: 40 °C; 流速2.0mL/分; 移動相: 3.0分で95% [水 + 10mM NH_4HCO_3]および5% [CH_3CN]から0% [水 + 10 mM NH_4HCO_3]および100% [CH_3CN]。次いでこの条件下で1.0分。最後に0.1分で95% [水 + 10 mM NH_4HCO_3]および5% [CH_3CN]。そしてこの条件下で0.7分)。純度は99.06%、 R_t = 2.650分; MS計算値: 728.3; MS 実測値: 729.4 [$M+H$]⁺。

HPLC (Agilent HPLC 1200、カラム:Waters X-Bridge C18 (150mm x 4.6 mm x 3.5 μ m);

50

カラム温度：40℃；流速1.0mL／分；移動相：10分で95% [水 + 10mM NH₄HCO₃]および5% [CH₃CN]から0% [水 + 10 mM NH₄HCO₃]および100% [CH₃CN]。次いでこの条件下で5分。最後に0.1分で95% [水 + 10 mM NH₄HCO₃]および5% [CH₃CN]。そしてこの条件下で5分)。純度は96.51%、Rt = 9.185分。

【0942】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.16 (7H, s), 1.21 (7H, s), 1.71-1.75 (2H, m), 2.13-2.16 (1H, m), 2.34-2.37 (2H, m), 2.45-2.47 (4H, m), 2.55-2.71 (2H, m), 2.77-2.84 (3H, m), 3.25-3.28 (4H, m), 3.99 (1H, s), 4.09 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.63-5.68 (1H, m), 5.82 (1H, d, J = 2.8 Hz), 6.11 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.74 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 6.90 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.21 (1H, s), 7.50 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.64 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.91 (1H, brs), 7.96 (1H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz), 8.83 (1H, d, J = 1.6 Hz).

10

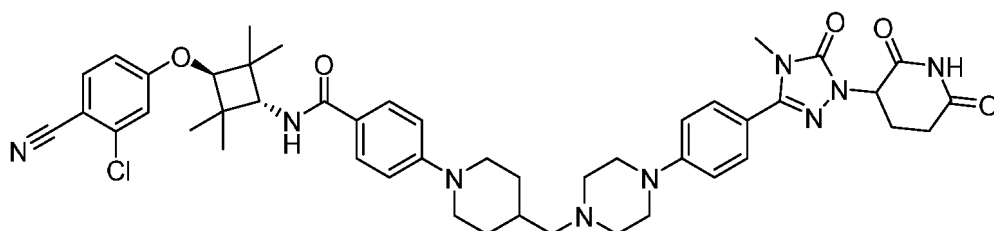
化学式：C₃₈H₄₅ClN₈O₅、分子量：729.27

HNMRデータからの総H数：45.

例示的PROTAC70の合成

【0943】

【化271】



20

【0944】

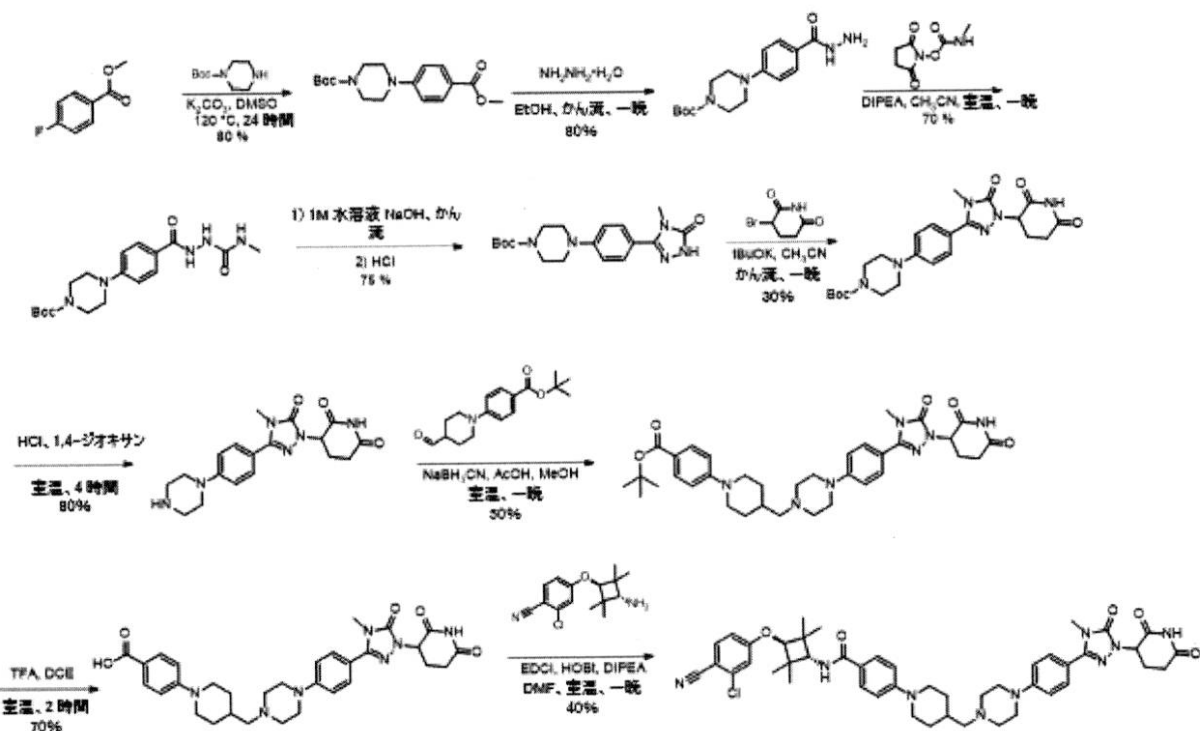
N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-4-(4-((4-(4-(1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ベンズアミド

30

合成スキーム

【0945】

【化 2 7 2】



10

20

【0 9 4 6】

工程1：4-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルの合成

【0 9 4 7】

【化 2 7 3】



30

【0 9 4 8】

4-フルオロ安息香酸メチル(3.1g、20.0mmol)、ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(3.7g、20.0mmol)および炭酸カリウム(2.7g、40.0mmol)のジメチルスルホキシド(30 mL)の混合液を24時間120°Cで加熱した。混合物を水(100mL)の中へと注ぎ、酢酸エチル(50 mL×3)で抽出した。一つにまとめた有機層を真空中で濃縮して、4-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(5.1 g、収率80%)を白色固形物として得た。

【0 9 4 9】

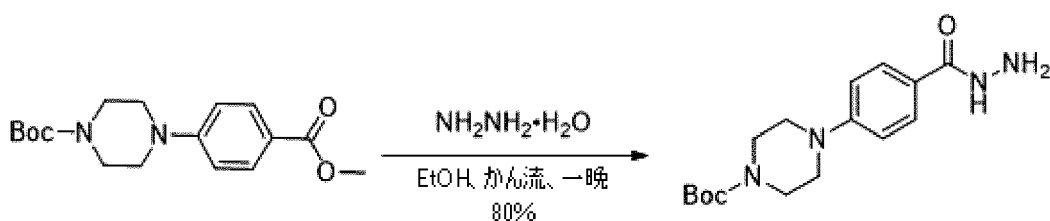
化学式：C₁₇H₂₄NO₂、分子量：320.38

40

工程2：4-(4-(ヒドラジンカルボニル)フェニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルの合成

【0 9 5 0】

【化 2 7 4】



50

【0951】

4-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(3.2g、10.0mmol)およびヒドラジン水和物(1.0g、20.0mmol)のエタノール(30mL)の混合液を一晩かん流した。混合液を濃縮して、4-(4-(ヒドラジンカルボニル)フェニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(2.6 g、収率80%)を白色固形物として得て、これを直接使用した。

【0952】

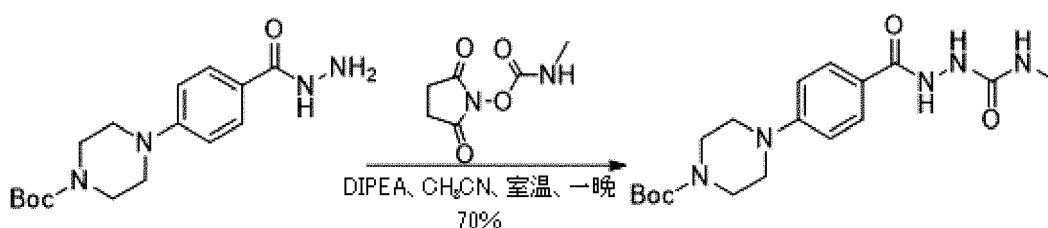
LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120、カラム:Waters X-Bridge C18 (50mm x 4,6mm x 3.5 μ m); カラム温度: 40°C;流速2.0mL/分; 移動相: 1.6分で95% [水 + 10mM NH_4HCO_3]および5% [CH_3CN]から0% [水 + 10 mM NH_4HCO_3]および100% [CH_3CN]。次いでこの条件下で1.4分。最後に0.1分で95% [水 + 10 mM NH_4HCO_3]および5% [CH_3CN]。そしてこの条件下で0.7分)。純度は78.9%、 $R_t = 1.609$ 分。MS計算値: 320.1; MS 実測値: 321.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化学式: $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$ 、分子量: 320.39

工程3: 4-(4-(2-(メチルカルバモイル)ヒドラジンカルボニル)フェニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルの合成

【0953】

【化275】



【0954】

4-(4-(ヒドラジンカルボニル)フェニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(2.0g、6.3mmol)および2,5-ジオキソピロリジン-1-イルカルバミン酸メチル(1.1g、6.3mmol)のアセトニトリル(30 mL)の混合液を一晩室温で攪拌した。混合液を水(30mL)に注ぎ、ろ過して、4-(4-(2-(メチルカルバモイル)ヒドラジンカルボニル)フェニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.7 g、収率70%)を白色固形物として得た。

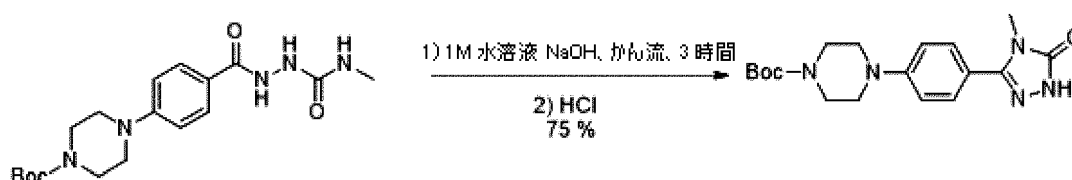
【0955】

化学式: $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_4$ 、分子量: 377.44

工程4: 4-(4-(4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルの合成

【0956】

【化276】



【0957】

4-(4-(2-(メチルカルバモイル)ヒドラジンカルボニル)フェニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.7g、4.5mmol)および水酸化ナトリウム(360mg、9.0mmol)の水(15 mL)の混合液を3時間かん流した。混合液を室温に冷却し、混合液のpH値を塩酸(1.0N)により5~6に調整した。混合液をジクロロメタン(30mLx3)で抽出し、一つにまとめた有機層を真空中で濃縮して、4-(4-(4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.2 g、収率75%)を白色固形物として得た。

【0958】

10

20

30

40

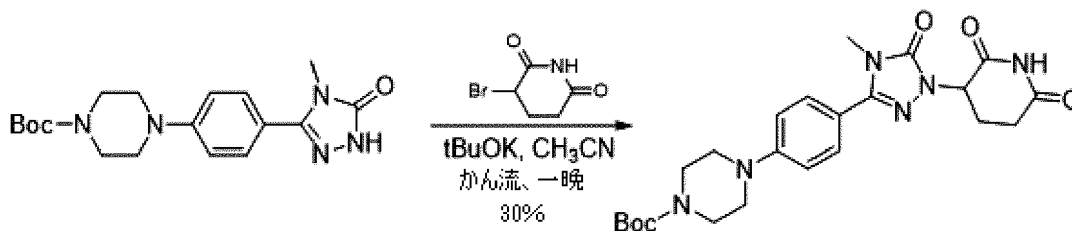
50

化学式： $C_{18}H_{25}N_5O_3$ 、分子量：359.42

工程5：4-(4-(1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルの合成

【0959】

【化277】



10

【0960】

4-(4-(1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.2g、3.3mmol)、3-ブロモピペリジン-2,6-ジオン(1.3g、6.6mmol)およびtert-ブトキシドカリウム(1.1g、9.9mmol)のアセトニトリル(20 mL)の混合液を一晩かん流した。混合液を飽和塩化アンモニウム溶液(30mL)に注ぎ、ジクロロメタン(30mLx3)で抽出した。一つにまとめた有機層を真空中で濃縮して、残留物をPrep-HPLCにより精製して、4-(4-(1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(465mg、収率30%)を白色固形物として得た。

20

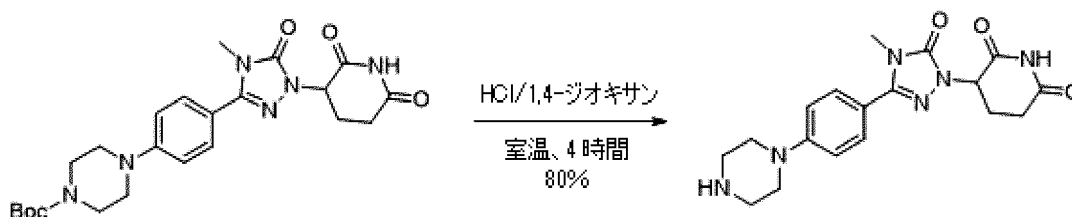
【0961】

化学式： $C_{23}H_{30}N_6O_5$ 、分子量：470.52

工程6：3-(4-メチル-5-オキソ-3-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピペリジン-2,6-ジオンの合成

【0962】

【化278】



30

【0963】

4-(4-(1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(465mg、0.99mmol)の無水塩酸塩/1,4-ジオキサン(20mL、4.0 N)の溶液を4時間、室温で攪拌した。混合液を真空中で濃縮して、3-(4-メチル-5-オキソ-3-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(293mg、収率80%)を白色固形物として得た。

40

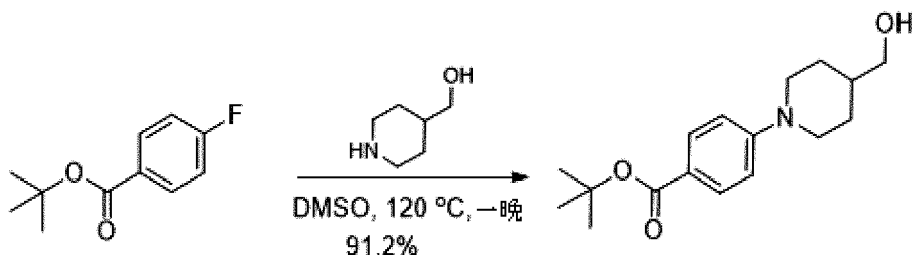
【0964】

化学式： $C_{18}H_{22}N_6O_3$ 、分子量：370.41

工程7：4-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)安息香酸tert-ブチルの合成

【0965】

【化 2 7 9】



【0 9 6 6】

4-フルオロ安息香酸tert-ブチル(23g、0.12mmol)のDMSO(100 mL)の溶液に、ピペリジン-4-イルメタノール(40.5g、0.35mmol)を加えた。混合液を窒素下で一晩、120℃に加熱した。室温まで冷ました後、水(50 mL)を反応混合液に加え、酢酸エチル(20mL×3)で抽出した。有機層をブライン(15 mL×3)で洗浄した。一つにまとめた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、CC (PE/EA=10:1)により精製して、化合物4-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)安息香酸tert-ブチル(31g、91.2%)を白色固形物として得た。

【0 9 6 7】

LCMS (Agilent LCMS 1200-6120、カラム: Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4.6 mm x 3.5 μm); カラム温度: 40℃; 流速: 2.0mL/分; 移動相: 1.6分で90%[(トータルで10mM AcONH₄) 水/CH₃CN=900/100 (v/v)]および10%[(トータルで10mM AcONH₄) 水/CH₃CN=100/900 (v/v)]から10%[(トータルで10mM AcONH₄) 水/CH₃CN=900/100 (v/v)]および90%[(トータルで10mM AcONH₄) 水/CH₃CN=100/900 (v/v)]、次いでこの条件下で2.4分。最後に0.1分で90%[(トータルで10mM AcONH₄) 水/CH₃CN=900/100 (v/v)]および10%[(トータルで10mM AcONH₄) 水/CH₃CN=100/900 (v/v)]へと変えて、この条件下で0.7分)。純度は99.57%、R_t = 2.035分; MS計算値: 291.2; MS実測値: 292.2 [M+H]⁺。

HPLC (Agilent HPLC 1200、カラム: Waters X-Bridge C18 (150 mm x 4.6 mm x 3.5 μm); カラム温度: 40℃; 流速1.0mL/分; 移動相: 10分で95% [水 + 10mM NH₄HCO₃]および5% [CH₃CN]から0% [水 + 10 mM NH₄HCO₃]および100% [CH₃CN]。次いでこの条件下で5分。最後に0.1分で95% [水 + 10 mM NH₄HCO₃]および5% [CH₃CN]。そしてこの条件下で5分)。純度は93.27%、R_t = 9.542分。

【0 9 6 8】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.29-1.40 (2H, m), 1.49 (1H, d, J = 5.4 Hz), 1.57 (9H, s), 1.70-1.75 (1H, m), 1.82 (2H, d, J = 12.8 Hz), 2.80-2.87 (2H, m), 3.53 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.87-3.90 (2H, m), 6.85 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.84 (2H, d, J = 9.2 Hz)。

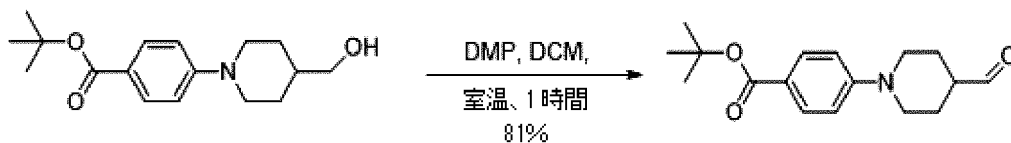
化学式: C₁₇H₂₅NO₃、分子量: 291.39

HNMRデータからの総H数: 25。

工程8: 4-(4-ホルミルピペリジン-1-イル)安息香酸tert-ブチルの合成

【0 9 6 9】

【化 2 8 0】



【0 9 7 0】

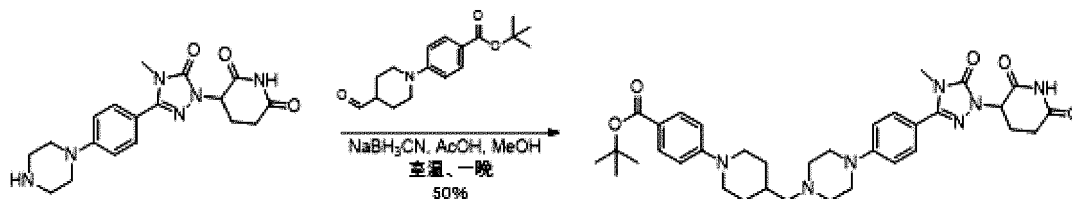
4-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)安息香酸tert-ブチル(300mg、1.03mmol)のジクロロメタン(20 mL)の溶液に、デスマーチンペルヨージナン(1.31g、3.09mmol)を0℃でゆっくりと加えた。反応混合液を室温で1時間攪拌した。次いでろ過し、真空中で濃縮して、化合物4-(4-ホルミルピペリジン-1-イル)安息香酸tert-ブチル(240mg、81%)を淡黄色固形物として得た。

【0971】

工程9：4-(4-((4-(4-(1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)安息香酸tert-ブチルの合成

【0972】

【化281】



10

【0973】

3-(4-メチル-5-オキソ-3-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(200mg、0.54mmol)、4-(4-ホルミルピペリジン-1-イル)安息香酸tert-ブチル(156mg、0.54mmol)、シアノホウ化水素ナトリウム(100mg、1.6mmol)および酢酸(0.5 mL)のメタノール(10 mL)の混合液を一晩室温で攪拌した。混合物を水(20 mL)の中へと注ぎ、ジクロロメタン(20 mL×3)で抽出した。一つにまとめた有機層をシリカゲル(ジクロロメタン/メタノール=20/1)上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、4-(4-((4-(4-(1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)安息香酸tert-ブチル(173mg、収率50%)を褐色固形物として得た。

20

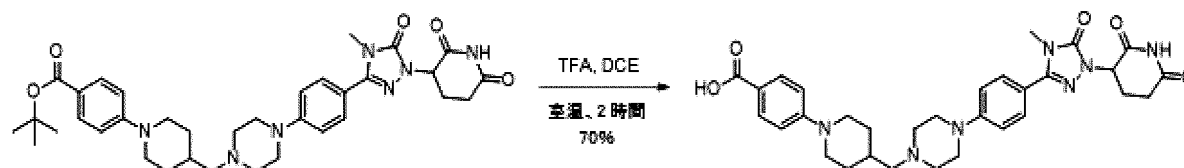
【0974】

化学式： $C_{35}H_{45}N_7O_5$ 、分子量：643.78

工程10：4-(4-((4-(4-(1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)安息香酸の合成

【0975】

【化282】



30

【0976】

4-(4-((4-(4-(1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)安息香酸tert-ブチル(150mg、0.23mmol)およびトリフルオロ酢酸(265mg、2.3mmol)の1,2-ジクロロエタン(10 mL)の混合液を2時間攪拌した。混合液を真空中で濃縮して、4-(4-((4-(4-(1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)安息香酸(95mg、収率70%)を褐色固形物として得て、これをさらなる精製を行うことなく次の工程に直接使用した。

40

【0977】

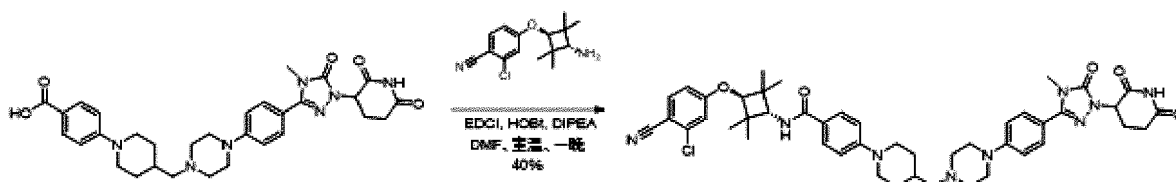
化学式： $C_{31}H_{37}N_7O_5$ 、分子量：587.67

工程11：N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-4-(4-((4-(4-(1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ベンズアミドの合成

50

【0978】

【化283】



【0979】

4-(4-((4-(4-(1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)安息香酸(95mg、0.16mmol)、4-((1r,3r)-3-アミノ-2,2,4,4-テトラメチルシクロブトキシ)-2-クロロベンズニトリル(45mg、0.16mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩(91mg、0.24mmol)およびエチルジイソプロピルアミン(62mg、0.48mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)の混合液を一晩室温で攪拌した。混合物を水(10 mL)の中へと注ぎ、ジクロロメタン(10 mL×3)で抽出した。一つにまとめた有機層を真空中で濃縮して、残留物をPrep-HPLCにより精製して、N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-4-(4-((4-(4-(1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ベンズアミド(54mg、収率40%)を白色固形物として得た。

10

20

【0980】

LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120、カラム:Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4.6 mm x 3.5 μm); カラム温度: 40℃; 流速2.0mL/分; 移動相: 3.0分で95% [水 + 10mM NH₄HCO₃]および5% [CH₃CN]から0% [水 + 10 mM NH₄HCO₃]および100% [CH₃CN]。次いでこの条件下で1.0分。最後に0.1分で95% [水 + 10 mM NH₄HCO₃]および5% [CH₃CN]。そしてこの条件下で0.7分)。純度は99.4%、Rt = 3.160分; MS計算値: 847.3; MS 実測値: 848.4 [M+H]⁺。

HPLC (Agilent HPLC 1200、カラム:Waters X-Bridge C18 (150 mm x 4.6 mm x 3.5 μm); カラム温度: 40℃; 流速1.0mL/分; 移動相: 10分で95% [水 + 10mM NH₄HCO₃]および5% [CH₃CN]から0% [水 + 10 mM NH₄HCO₃]および100% [CH₃CN]。次いでこの条件下で5分。最後に0.1分で95% [水 + 10 mM NH₄HCO₃]および5% [CH₃CN]。そしてこの条件下で5分)。純度は94.0%、Rt = 10.750分。

30

【0981】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.12 (7H, brs), 1.21 (8H, brs), 1.79-1.82 (3H, m), 2.08-2.12 (1H, m), 2.20-2.22 (2H, m), 2.41-2.45 (3H, m), 2.59-2.63 (1H, m), 2.76-2.87 (3H, m), 3.26-3.27 (5H, m), 3.30 (3H, s), 3.84-3.87 (2H, m), 4.04-4.06 (1H, m), 4.32 (1H, s), 5.18 (1H, dd, J = 5.6, 12.8 Hz), 6.94-7.05 (5H, m), 7.20 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.47-7.53 (3H, m), 7.73 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.8 Hz), 11.0 (1H, s)。

化学式: C₄₆H₅₄ClN₉O₅、分子量: 848.43

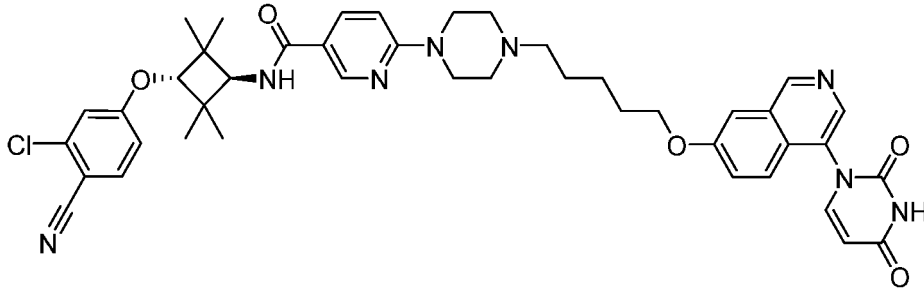
HNMRデータからの総H数: 54

40

例示的PROTAC79の合成

【0982】

【化 2 8 4】



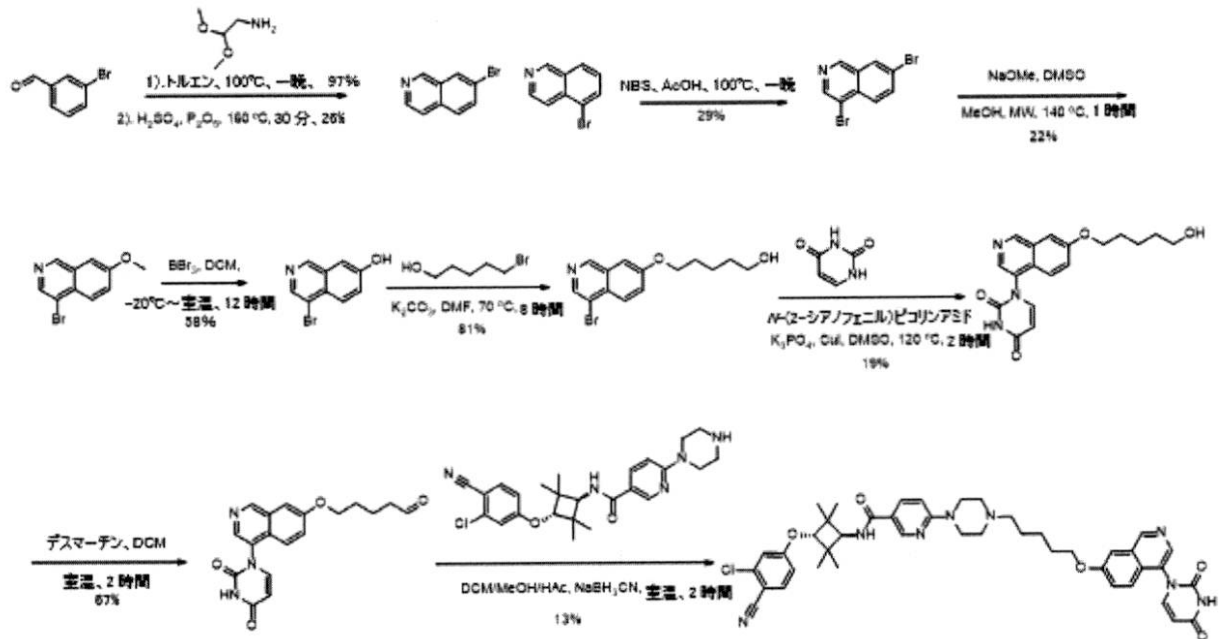
【0 9 8 3】

N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-(5-((4-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)イソキノリン-7-イル)オキシ)ペンチル)ピペラジン-1-イル)ニコチンアミド

合成スキーム

【0 9 8 4】

【化 2 8 5】

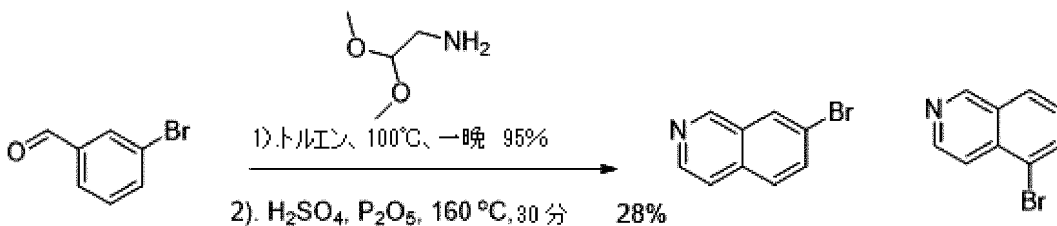


【0 9 8 5】

工程1：7-ブロモイソキノリンの合成

【0 9 8 6】

【化 2 8 6】



【0 9 8 7】

3-ブロモベンズアルデヒド(50.0g、0.27 mol)のトルエン(250 mL)の溶液に、アミノアセトアルデヒド ジメチルアセタール(31.1g、0.30 mol)を加え、数分間室温で攪拌して、次いで100°Cに一晩加熱した。反応溶媒を蒸発させて3-ブロモベンズアルアミノアセタール(70g、95%)を黄色油状物として得て、これをさらなる精製を行うことなく次の工程に直接使用した。

10

20

30

40

50

【0988】

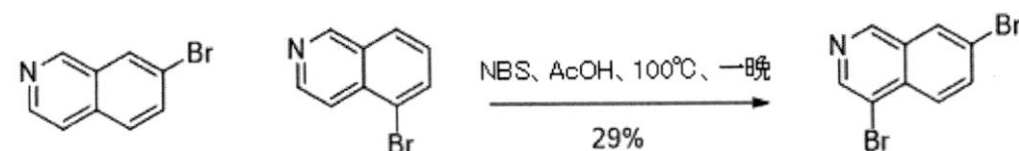
五酸化リン(140g、2v)の濃硫酸(70mL、1v)の溶液を数分室温で攪拌し、次いで0℃で攪拌し、3-ブロモベンザルアミノアセタール(70g、0.26mol)を前記調製された混合液にゆっくりと加えた。次いで混合液を160℃で30分間加熱した。室温に冷却した後、反応混合液をしっかりと攪拌させながら注意深く氷水(100mL)に注ぎ、次いでろ過し、pHを飽和水酸化ナトリウムを使用してさらに9に上昇させ、ジクロロメタン(100mLx3)で抽出し、一つにまとめた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、シリカゲル(石油エーテル/酢酸エチル=6:1)により精製して、7-ブロモイソキノリンと5-ブロモイソキノリンの混合物(15.0g、28%)を黄色固形物として得た。

【0989】

工程2: 4,7-ジブロモイソキノリンの合成

【0990】

【化287】



【0991】

7-ブロモイソキノリンと5-ブロモイソキノリン(15.0g、0.072mol)の混合物の酢酸(30mL)の溶液に、N-ブロモスクシンイミド(19.3g、0.11mol)を加えた。混合液を窒素下で一晩、100℃に加熱した。室温まで冷却した後、水(10mL)を反応混合液に加え、飽和水酸化ナトリウムにより中和し、次いで酢酸エチル(10mLx3)で抽出した。一つにまとめた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、シリカゲル(石油エーテル/酢酸エチル=15:1)により精製して、化合物4,7-ジブロモイソキノリン(6.0g、29%)を黄色固形物として得た。

【0992】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87-7.90 (1H, m), 8.05 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.15 (1H, m), 8.75 (1H, s), 9.01 (1H, s).

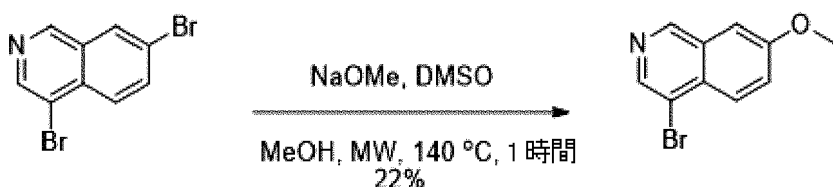
化学式: $\text{C}_9\text{H}_5\text{Br}_2\text{N}$ 、分子量: 286.95

HNMRデータからの総H数: 5.

工程3: 4-ブロモ-7-メトキシイソキノリンの合成

【0993】

【化288】



【0994】

4,7-ジブロモイソキノリン(1.0g、3.5mmol)のジメチルスルホキシド/メタノール(4:3)(10 mL)の溶液に、ナトリウムメタノレート(0.3g、5.6mmol)を加えた。混合液を電子レンジで1時間、140℃に加熱した。混合物に水(5mL)を加え、酢酸エチル(5mLx3)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(5mLx2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過および真空中で濃縮して、シリカゲル(石油エーテル/酢酸エチル=10:1)により精製して、4-ブロモ-7-メトキシイソキノリン(180mg、22%)を黄色固形物として得た。

【0995】

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.95 (3H, s), 7.57-7.60 (1H, m), 7.63 (1H, d, $J =$

10

20

30

40

50

2.4 Hz), 7.99 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.59 (1H, s), 9.21 (1H, s).

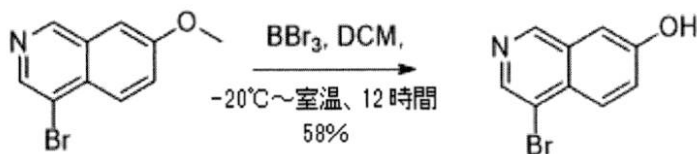
化学式: $C_{10}H_8BrNO$ 、分子量: 238.08

HNMRデータからの総H数: 8.

工程4: 4-ブロモイソキノリン-7-オール の合成

【0996】

【化289】



10

【0997】

4-ブロモ-7-メトキシイソキノリン(110mg、0.46mmol)のジクロロメタン(2 mL)の溶液に、 BBr_3 (1.0M)のジクロロメタン(4.6mL、4.6mmol)の溶液を $-20^\circ C$ で加え、次いで12時間室温で攪拌した。反応混合液を氷水に注ぎ、飽和重炭酸ナトリウムで中和し、次いでジクロロメタン(5mL $\times$ 3)で抽出した。一つにまとめた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過および真空中で濃縮して、prep-TLC(石油エーテル/酢酸エチル=3:1)により精製して、4-ブロモイソキノリン-7-オール(60mg、58%)を明るい油状物として得た。

【0998】

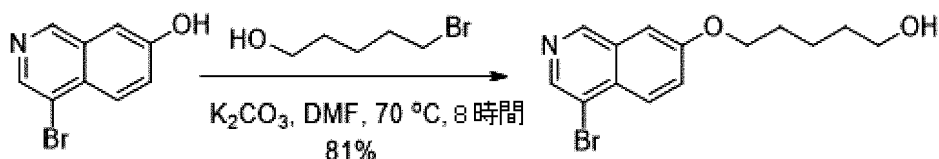
LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120、カラム:Waters X-Bridge C18 (30 mm x 4.6 mm x 3.5 μm); カラム温度: $40^\circ C$; 流速1.5mL/分; 移動相: 0.5分で90% [水 + 10mM NH_4HCO_3] および10% [CH_3CN] から5% [水 + 10 mM NH_4HCO_3] および95% [CH_3CN]。次いでこの条件下で1.5分。最後に0.1分で90% [水 + 10 mM NH_4HCO_3] および10% [CH_3CN]。そしてこの条件下で0.5分)。純度は90.50%、 $R_t = 1.078$ 分; MS計算値: 223.7; MS 実測値: 224.7 $[M+H]^+$ 。

20

工程5: 5-(4-ブロモイソキノリン-7-イルオキシ)ペンタン-1-オール の合成

【0999】

【化290】



30

【1000】

化合物4-ブロモイソキノリン-7-オール(0.90g、4.02mmol)のDMF(10 mL)の溶液に、5-ブロモペンタン-1-オール(0.66g、4.02mmol)および炭酸カリウム(0.74g、8.04mmol)を加え、次いで8時間、 $70^\circ C$ で攪拌した。反応混合液を氷水へと注ぎ、ジクロロメタン/メタノール(10mL $\times$ 3)で抽出した。一つにまとめた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮して、prep-TLC(ジクロロメタン/メタノール=15:1)により精製して、5-(4-ブロモイソキノリン-7-イルオキシ)ペンタン-1-オール(1.0 g、81%)を黄色固形物として得た。

40

【1001】

^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 1.49-1.51 (4H, m), 1.82 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.43-3.44 (2H, m), 4.16 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.41 (1H, t, J = 5.2 Hz), 7.58-7.64 (2H, m), 8.00 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.59 (1H, s), 9.19(1H, s).

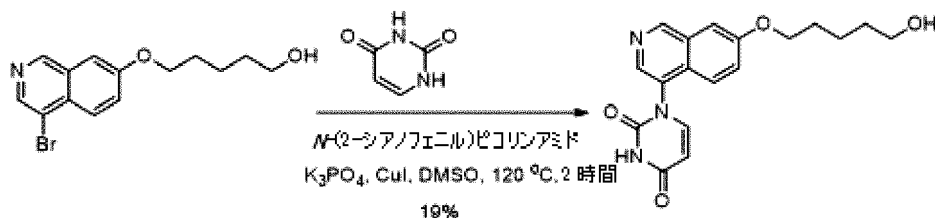
化学式: $C_{14}H_{16}BrNO_2$ 、分子量: 310.19

HNMRデータからの総H数: 16.

工程6: 1-(7-(5-ヒドロキシペンチルオキシ)イソキノリン-4-イル)ピリミジン-2,4(1H, 3H)-ジオンの合成

【1002】

【化 2 9 1】



【1 0 0 3】

5-(4-プロモイソキノリン-7-イルオキシ)ペンタン-1-オール(100mg、0.32mmol)、ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(48mg、0.38mmol)、 K_3PO_4 (200mg、0.96mmol)、CuI(30mg、0.16 mmol)、N-(2-シアノフェニル)ピコリンアミド(22mg、0.16mmol)のDMSO(6 mL)の溶液をアルゴン雰囲気下で2時間、120℃に加熱した。反応混合液を室温に冷却し、氷水に注ぎ、ジクロロメタン／メタノール(10mL×3)で抽出した。一つにまとめた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮して、prep-TLC (ジクロロメタン／メタノール＝12：1)により精製して、1-(7-(5-ヒドロキシペンチルオキシ)イソキノリン-4-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(21mg、19%)を黄色固形物として得た。

【1 0 0 4】

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.49-1.51 (4H, m), 1.80-1.83 (2H, m), 3.42-3.44 (2H, m), 4.16 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.41 (1H, t, $J = 5.2$ Hz), 5.75-5.78 (1H, m), 7.50 (1H, dd, $J = 9.2, 2.8$ Hz), 7.69-7.77 (3H, m), 8.44 (1H, s), 9.31 (1H, s), 11.61 (1H, s).

化学式： $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$ 、分子量：341.36

HNMRデータからの総H数：19.

工程7：5-(4-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)イソキノリン-7-イルオキシ)ペンタナールの合成

【1 0 0 5】

【化 2 9 2】



【1 0 0 6】

1-(7-(5-ヒドロキシペンチルオキシ)イソキノリン-4-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(30mg、0.088mmol)のジクロロメタン(10 mL)の溶液に、デスマーチンペルヨージナン(112mg、0.26mmol)を加えた。混合液を室温で2時間攪拌した。混合液を水(10.0mL)に加え、ジクロロメタン(10.0mL×2)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(20mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮して、prep-TLC (ジクロロメタン／メタノール＝12：1)により精製して、5-(4-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)イソキノリン-7-イルオキシ)ペンタナール(20mg、67%)を黄色固形物として得た。

【1 0 0 7】

工程8：N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-(5-(4-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)イソキノリン-7-イルオキシ)ペンチル)ピペラジン-1-イル)ニコチンアミドの合成

【1 0 0 8】

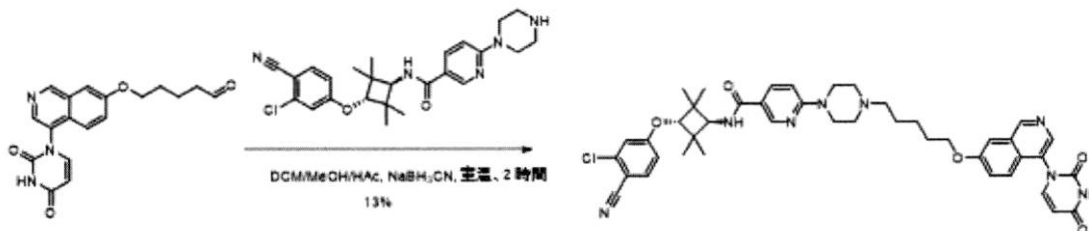
10

20

30

40

【化 2 9 3】



【1 0 0 9】

5-(4-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)イソキノリン-7-イルオキシ)ペンタナール(20mg、0.058mmol)の無水メタノール/1,2-ジクロロエタン/HOAc(5 mL/3 mL/0.1 mL)の溶液にN-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(ピペラジン-1-イル)ニコチンアミド(27mg、0.058mmol)を加えた。この混合液をN₂ガス下で30分間攪拌させた。次いでシアノホウ化水素(7mg、0.116 mmol)を加え、反応混合液を一晩攪拌させた。溶媒を除去し、残留物をジクロロメタンと水の間で分配させ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮して、粗生成物を得た。残留物をprep-HPLCにより精製して、化合物N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-(5-(4-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)イソキノリン-7-イルオキシ)ペンチル)ピペラジン-1-イル)ニコチンアミド(6.0mg、13%)w黄色固形物として得た。

10

20

【1 0 1 0】

LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120、カラム:Waters X-Bridge C18 (50 mm*4.6 mm*3.5 μm); カラム温度: 40℃;流速2.0mL/分; 移動相: 3.0分で95% [水 + 10mM NH₄HCO₃]および5% [CH₃CN]から0% [水 + 10 mM NH₄HCO₃]および100% [CH₃CN]。次いでこの条件下で1.0分。最後に0.1分で95% [水 + 10 mM NH₄HCO₃]および5% [CH₃CN]。そしてこの条件下で0.7分)。純度は93.61%、Rt = 2.885分; MS計算値: 790.3; MS 実測値: 791.3 [M+H]⁺。

HPLC (Agilent HPLC 1200、カラム:Waters X-Bridge C18 (150 mm*4.6 mm*3.5 μm); カラム温度: 40℃;流速1.0mL/分; 移動相: 10分で95% [水 + 10mM NH₄HCO₃]および5% [CH₃CN]から0% [水 + 10 mM NH₄HCO₃]および100% [CH₃CN]。次いでこの条件下で5分。最後に0.1分で95% [水 + 10 mM NH₄HCO₃]および5% [CH₃CN]。そしてこの条件下で5分)。純度は92.34%、Rt = 9.952分。

30

【1 0 1 1】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.12 (6H, s), 1.21 (6H, s), 1.49-1.57 (4H, m), 1.83-1.86 (2H, m), 2.31-2.40 (5H, m), 2.67-2.68 (1H, m), 3.58-3.60 (4H, m), 4.05 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.17-4.20 (2H, m), 4.30 (1H, s), 5.76 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.86 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.99-7.02 (1H, m), 7.21 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.50-7.52 (1H, m), 7.63 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.70-7.76 (3H, m), 7.90-7.97 (2H, m), 8.44 (1H, s), 8.62 (1H, d, J = 1.6 Hz), 9.31 (1H, s)。

化学式: C₄₃H₄₇ClN₈O₅、分子量: 791.34

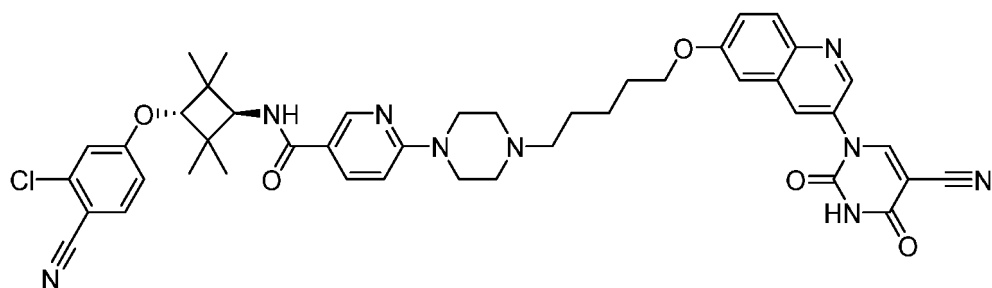
HNMRデータからの総H数: 47。

40

例示的PROTAC80の合成

【1 0 1 2】

【化 2 9 4】



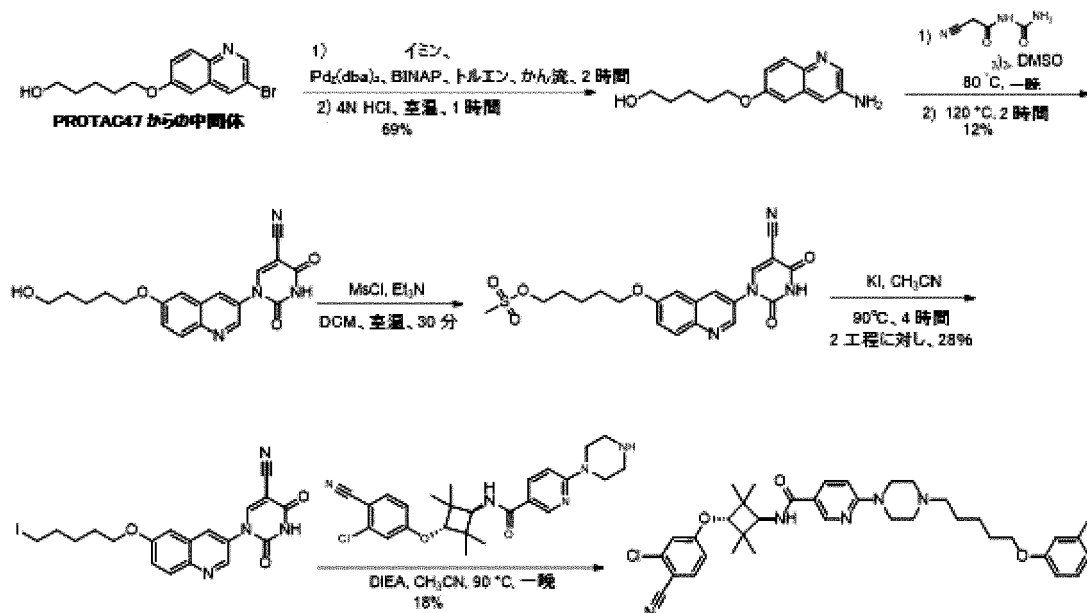
【1013】

N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-(5-((3-(5-シアノ-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)キノリン-6-イル)オキシ)ペンチル)ピペラジン-1-イル)ニコチンアミド

合成スキーム

【1014】

【化 2 9 5】

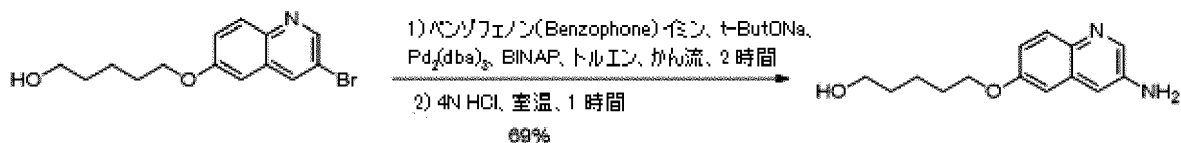


【1015】

工程1: 5-(3-アミノキノリン-6-イルオキシ)ペンタン-1-オール合成

【1016】

【化 2 9 6】



【1017】

5-(3-ブロモキノリン-6-イルオキシ)ペンタン-1-オール(1.1g、3.6mmol)、ベンゾフェノン イミン(684mg、3.8mmol)およびナトリウムtert-ブトキシド(691mg、7.2mmol)のトルエン(20 mL)の溶液に、(+/-)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ニナフチル(448

10

20

30

40

50

mg、0.7mmol)およびトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(207mg、0.36mmol)を窒素雰囲気下に加え、混合液を2時間かん流した。室温まで冷却された時点で、水(20mL)を加えた。得られた混合液を酢酸エチル(10mLx3)で抽出し、ブライン(20mLx3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過した。次いで4N HCl(5mL)をろ過液に加え、混合液を1時間攪拌した。層を分離させ、有機層を水(10mLx3)で抽出した。次いで一つにまとめた水層を飽和 NaHCO₃を用いてpH=9に調整し、酢酸エチル(10mLx3)で抽出し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲル(ジクロロメタン/メタノール = 8/1)上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、5-(3-アミノキノリン-6-イルオキシ)ペンタン-1-オール(600mg、収率69%)を白色固形物として得た。

【1018】

10

LCMS (Agilent LCMS 1200-6120、カラム:Waters X-Bridge C18 (50mm x 4,6mm x 3.5 μm); カラム温度: 40℃;流速2.0mL/分; 移動相: 1.6分で95% [水 + 10mM NH₄HCO₃]および5% [CH₃CN]から0% [水 + 10 mM NH₄HCO₃]および100% [CH₃CN]。次いでこの条件下で1.4分。最後に0.1分で95% [水 + 10 mM NH₄HCO₃]および5% [CH₃CN]。そしてこの条件下で0.7分)。純度は97.35%、Rt = 1.361分。MS計算値: 246.14; MS 実測値: 247.3 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.45-1.49 (4H, m), 1.76 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.42 (2H, dd, J = 11.2, 6.0 Hz), 4.03 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.40 (1H, t, J = 5.2 Hz), 5.60 (2H, s), 6.93 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 6.97 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.02 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.23 (1H, d, J = 2.8 Hz)。

化学式: C₁₄H₁₈N₂O₂、分子量: 246.30。

20

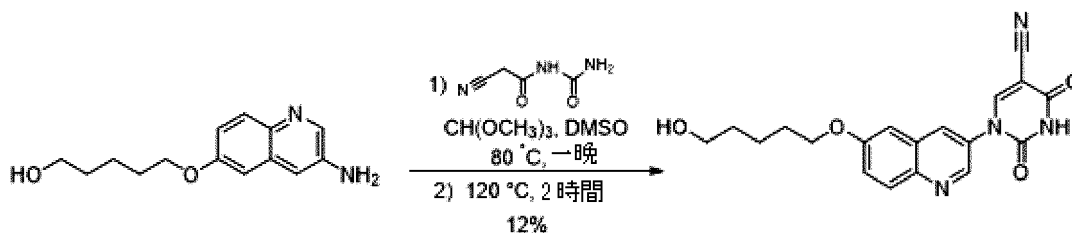
【1019】

HNMRデータからの総H数: 18。

工程2: 1-(6-(5-ヒドロキシペンチルオキシ)キノリン-3-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボニトリルの合成

【1020】

【化297】



30

【1021】

5-(3-アミノキノリン-6-イルオキシ)ペンタン-1-オール(600mg、2.44mmol)、N-カルバモイル-2-シアノアセトアミド(1.2g、9.76mmol)およびトリメトキシメタン(1.0g、9.76mmol)のジメチルスルホキシド(10 mL)の溶液を80℃で一晩攪拌し、反応混合液を2時間、120℃で攪拌し続けた。室温に冷却された時点で、水(30mL)を混合液に加え、白色固形物を得た。得られた混合物をろ過し、固形物をPrep-HPLCにより精製して、1-(6-(5-ヒドロキシペンチルオキシ)キノリン-3-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-carboニトリル(110mg、収率12%)を白色固形物として得た。

40

【1022】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.49-1.51 (4H, m), 1.81 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.43 (2H, d, J = 5.2 Hz), 4.13 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.41 (1H, t, J = 5.2 Hz), 7.44 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.99 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.36 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.77 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.95 (1H, s), 12.31 (1H, brs)。

化学式: C₁₉H₁₈N₄O₄、分子量: 366.37。

【1023】

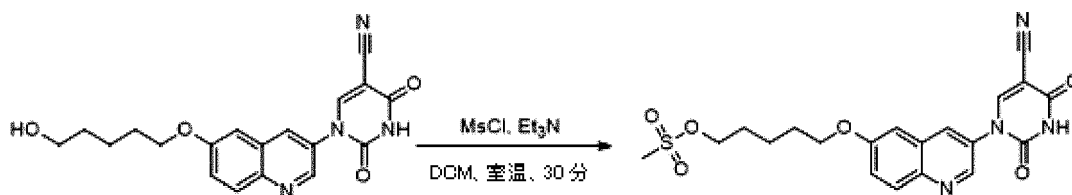
HNMRデータからの総H数: 18。

50

工程3：5-(3-(5-シアノ-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)キノリン-6-イルオキシ)ペンチル メタンスルホン酸塩の合成

【1024】

【化298】



10

【1025】

1-(6-(5-ヒドロキシペンチルオキシ)キノリン-3-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボニトリル(110mg、0.30mmol)およびトリエチルアミン(98mg、0.90mmol)のジクロロメタン(4 mL)の溶液に、メタンスルホニルクロリド(51mg、0.45mmol)を0℃で加え、混合液を室温で30分間攪拌した。次いで水(5mL)を混合液に加え、得られた混合液をジクロロメタン(5mLx3)により抽出し、ブライン(5mLx3)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。この粗生成物(150mg)をさらなる精製を行うことなく次の工程に直接使用した。

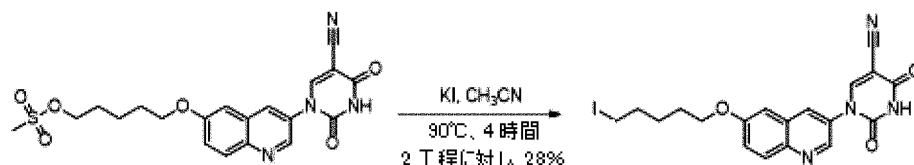
【1026】

工程4：1-(6-(5-ヨードペンチルオキシ)キノリン-3-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボニトリルの合成

20

【1027】

【化299】



【1028】

5-(3-(5-シアノ-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)キノリン-6-イルオキシ)ペンチル メタンスルホン酸塩(150 mg)のアセトニトリル(3 mL)の溶液に、ヨウ化カリウム(50mg、0.3mmol)を加え、混合液を4時間、90℃で攪拌した。室温に冷却された時点で、水(5mL)を混合液に加え、得られた混合液をジクロロメタン(5mLx3)により抽出し、ブライン(5mLx3)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残留物をPrep-TLC(ジクロロメタン/メタノール=10/1)により精製して、所望の生成物(40mg、2工程に対して28%の収率)を得た。

30

【1029】

LCMS (Agilent LCMS 1200-6120、カラム：Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4.6 mm x 3.5 μm)；カラム温度：40℃；流速：2.0mL/分；移動相：1.6分で90%[(トータルで10mM AcONH₄) 水/CH₃CN=900/100 (v/v)]および10%[(トータルで10mM AcONH₄) 水/CH₃CN=100/900 (v/v)]から10%[(トータルで10mM AcONH₄) 水/CH₃CN=900/100 (v/v)]および90%[(トータルで10mM AcONH₄) 水/CH₃CN=100/900 (v/v)]、次いでこの条件下で2.4分。最後に0.1分で90%[(トータルで10mM AcONH₄) 水/CH₃CN=900/100 (v/v)]および10%[(トータルで10mM AcONH₄) 水/CH₃CN=100/900 (v/v)]へと変えて、この条件下で0.7分)。純度は66.97%、Rt = 2.066分。MS計算値：476.03；MS 実測値：477.0 [M+H]⁺。

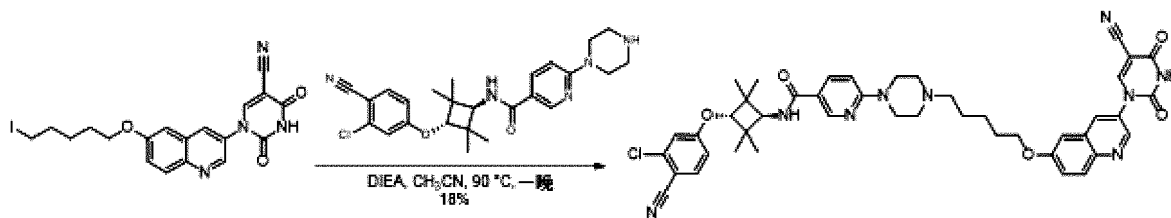
40

工程5：N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-(5-(3-(5-シアノ-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)キノリン-6-イルオキシ)ペンチル)ピペラジン-1-イル)ニコチンアミドの合成

【1030】

50

【化 3 0 0】



【1 0 3 1】

1-(6-(5-ヨードペンチルオキシ)キノリン-3-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボニトリル(40mg、0.08mmol)、N-((1*r*,3*r*)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(ピペラジン-1-イル)ニコチンアミド(39mg、0.08mmol)、およびエチルジイソプロピルアミン(30mg、0.25mmol)のアセトニトリル(2 mL)の溶液を一晚90°Cで攪拌した。室温に冷却された時点で、水(5mL)を混合液に加え、混合液を酢酸エチル(2mLx3)により抽出し、ブライン(5mLx3)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残留物をPrep-HPLCにより精製して、N-((1*r*,3*r*)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-(5-(3-(5-シアノ-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2*H*)-イル)キノリン-6-イルオキシ)ペンチル)ピペラジン-1-イル)ニコチンアミド(12mg、収率18%)を白色固形物として得た。

【1 0 3 2】

LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120、カラム:Waters X-Bridge C18 (50 mm*4.6 mm*3.5 μm); カラム温度: 40°C; 流速2.0mL/分; 移動相: 3.0分で95% [水 + 10mM NH₄HCO₃]および5% [CH₃CN]から0% [水 + 10 mM NH₄HCO₃]および100% [CH₃CN]。次いでこの条件下で1.0分。最後に0.1分で95% [水 + 10 mM NH₄HCO₃]および5% [CH₃CN]。そしてこの条件下で0.7分)。純度は94.03%、Rt = 2.703分; MS計算値: 815.33; MS 実測値: 816.3 [M+H]⁺。

HPLC (Agilent HPLC 1200、カラム:Waters X-Bridge C18 (150 mm*4.6 mm*3.5 μm); カラム温度: 40°C; 流速1.0mL/分; 移動相: 10分で95% [水 + 10mM NH₄HCO₃]および5% [CH₃CN]から0% [水 + 10 mM NH₄HCO₃]および100% [CH₃CN]。次いでこの条件下で5分。最後に0.1分で95% [水 + 10 mM NH₄HCO₃]および5% [CH₃CN]。そしてこの条件下で5分)。純度は96.02%、Rt = 9.232分。

【1 0 3 3】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.11 (6H, s), 1.21 (6H, s), 1.50-1.57 (4H, m), 1.81-1.86 (2H, m), 2.33-2.37 (2H, m), 2.45-2.50 (4H, m), 3.59 (4H, s), 4.05 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.15 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.30 (1H, s), 6.86 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 7.21 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 5.2, 2.4 Hz), 7.63 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 8.00 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.37 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.62 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.78 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.96 (1H, s), 12.28 (1H, brs)。

化学式: C₄₄H₄₆ClN₉O₅、分子量: 816.35。

【1 0 3 4】

HNMRデータからの総H数: 46。

例示的PROTAC81の合成

【1 0 3 5】

10

20

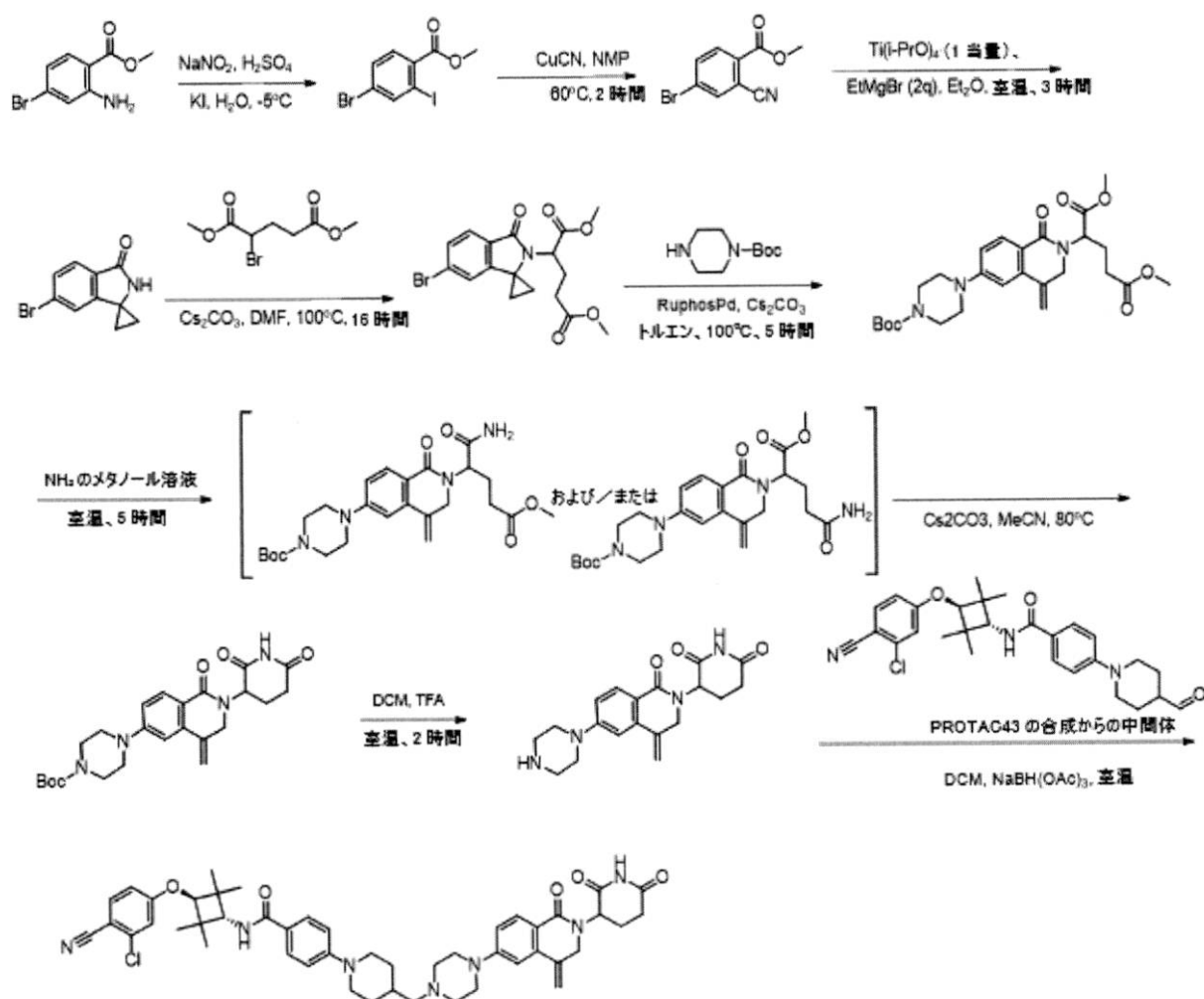
30

40

CN1CCCC1C(=O)N2C(C)(C)OC(c3ccc(C#N)c(Cl)c3)C2C(=O)c4ccc(N5CCCN(C5Cc6cc7c(cc6)c8c(=O)n9c(=O)ccc9c8C=C)c7)CCN6)cc4

N-((1*r*,3*r*)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-4-(4-((4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-メチレン-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ベンズアミド

【化 3 0 2】



1000mLの三つ首丸底フラスコ内に、2-アミノ-4-ブロモ安息香酸メチル(5.0g、21.73mmol、1.00当量)、硫酸(20%) (20mL)の水溶液(100mL)を入れた。これに続いて、1時間0℃で攪拌した後、NaNO₂(1.8g、26,09mmol、1.20等量)の水溶液(20mL)を0℃で攪拌しながら滴下して加えた。これにヨードカリウム(7.21g、43.43mmol、2.00当量)の水溶液(30mL)を0℃で攪拌しながら滴下して加えた。得られた溶液を0℃で1時間、水／氷槽中で攪拌した。その後、200mLの水／氷を添加することによって反応を停止させた。得られた溶液を酢酸エチル(100mLx3)で抽出し、有機層を一つにまとめた。得られた混合物

をブライン (100mLx1) で洗浄した。残留物を、酢酸エチル／石油エーテル (1/5) とともにシリカゲルカラムに充填させた。これにより明黄色油状物として5.97 g (81%) の4-ブromo-2-ヨード安息香酸メチルを得た。

【1039】

工程2: 4-ブromo-2-シアノ安息香酸メチルの合成

250mLの丸底フラスコに、4-ブromo-2-ヨード安息香酸メチル(5.8g、17.01mmol、1.00当量)、NMP(60 mL)、CuCN(1.82g、20.45mmol、1.20当量)を入れた。得られた溶液を2時間、油槽中、60℃で攪拌した。得られた溶液を酢酸エチル (50mLx2) で抽出し、有機層を一つにまとめた。得られた混合液をFeSO₄ (水溶液) (50mLx2) で洗浄した。混合物を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。残留物を、酢酸エチル／石油エーテル (1/3) とともにシリカゲルカラムに充填させた。これにより白色固形物として3.68 g (90%) の4-ブromo-2-シアノ安息香酸メチルを得た。

10

【1040】

工程3: 6'-ブromospiro[シクロプロパン-1,1'-イソインドリン]-3'-オンの合成

不活性窒素雰囲気下でパージされ、維持された100mLの三つ首丸底フラスコ内に、4-ブromo-2-シアノ安息香酸メチル(2.0g、8.33mmol、1.00当量)、エーテル(40 mL)、2-(プロパン-2-イルオキシ)プロパン プロパン-2-オールプロパン-2-イルチタニウム二水和物(2.75mL、1.10当量)を入れた。続いて、EtMgBr(3M)(5.5 mL、2.00当量)を0℃で攪拌しながら滴下して加えた。得られた溶液を室温で3時間攪拌した。次いで、20mLの塩化水素 (1M) を添加することにより反応をクエンチさせた。得られた溶液を酢酸エチル (50mLx2) で抽出し、有機層を一つにまとめ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。残留物を、酢酸エチル／石油エーテル (7/3) とともにシリカゲルカラムに充填させた。これにより黄色固形物として409mg (21%) の6'-ブromospiro[シクロプロパン-1,1'-イソインドリン]-3'-オンを得た。

20

【1041】

LC-MS (ES⁺): m/z 238.00, 240.00 [MH⁺], t_R = 0.79分、(1.90分のラン)。

工程4: 2-(6'-ブromo-3'-オキソスピロ[シクロプロパン-1,1'-イソインドリン]-2'-イル)ペンタン二酸ジメチルの合成

100mLの丸底フラスコに、6'-ブromospiro[シクロプロパン-1,1'-イソインドリン]-3'-オン(895.0mg、3.76mmol、1.00当量)、N,N-ジメチルホルムアミド(15.0 mL)、Cs₂CO₃(2.44g、7.49mmol、2.00当量)、2-ブromoペンタン二酸1,5-ジメチル(2.69g、11.25mmol、3.00当量)を入れた。得られた溶液を一晩、油槽中、100℃で攪拌した。得られた溶液を酢酸エチル (50mLx2) で抽出し、有機層を一つにまとめた。得られた混合物をブライン (50mLx2) で洗浄した。混合物を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。残留物を、酢酸エチル／石油エーテル (3/7) とともにシリカゲルカラムに充填させた。これにより明黄色油状物として740.0mg (50%) の2-(6'-ブromo-3'-オキソスピロ[シクロプロパン-1,1'-イソインドリン]-2'-イル)ペンタン二酸ジメチルを得た。

30

【1042】

LC-MS (ES⁺): m/z 395.85, 397.85 [MH⁺], t_R = 1.01分、(1.90分のラン)。

工程5: 2-(6-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-4-メチレン-1-オキソ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ペンタン二酸ジメチルの合成

40

不活性窒素雰囲気下でパージされ、維持された20mLの丸底フラスコ内に、2-(6'-ブromo-3'-オキソスピロ[シクロプロパン-1,1'-イソインドリン]-2'-イル)ペンタン二酸ジメチル(740.0mg、1.87mmol、1.00当量)、トルエン(10 mL)、ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(418.0mg、2.24mmol、1.20当量)、Cs₂CO₃(1.217g、3.74mmol、2.00当量)、RuphosPd(140.5mg、0.17mmol、0.10当量)を入れた。得られた溶液を8時間、油槽中、100℃で攪拌した。残留物を、酢酸エチル／石油エーテル (1/1) とともにシリカゲルカラムに充填させた。これにより、明黄色油状物として303.0mg(32%) の2-(6-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-4-メチレン-1-オキソ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ペンタン二酸ジメチルを得た。

50

【1043】

LC-MS (ES⁺): m/z 502.20 [MH⁺], t_R= 0.96分、(1.90分のラン)。

工程6: 4-[2-(1-カルバモイル-4-メトキシ-4-オキソブチル)-4-メチリデン-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルの合成

100mLの丸底フラスコに、2-(6-[4-[(tert-ブトキシ)カルボニル]ピペラジン-1-イル]-4-メチリデン-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)ペンタン二酸1,5-ジメチル(400mg、0.80mmol、1当量)、MeOH(50 mL)、NH₃を入れた。結果として生じる溶液を室温で5時間攪拌した。結果として生じる溶液 ジクロロメタン/メタノール (20:1) とともに残留物をシリカゲルカラムに充填させた。これにより、黄色固形物として100 mg (25.77%) の4-[2-(1-カルバモイル-4-メトキシ-4-オキソブチル)-4-メチリデン-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを得た。

10

【1044】

工程7: 4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-メチリデン-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルの合成

50mLの丸底フラスコ内に、4-[2-(1-カルバモイル-4-メトキシ-4-オキソブチル)-4-メチリデン-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(188mg、0.39mmol、1当量)、アセトニトリル(20 mL)、Cs₂CO₃(629.5mg、1.93mmol、5当量)を入れた。得られた溶液を3時間、油槽中、80℃で攪拌した。固形物を濾過した。ジクロロメタン/メタノール (20:1) とともに残留物をシリカゲルカラムに充填させた。収集した画分をまとめ、真空下で濃縮した。これにより黄色固形物として100mg (56.94%) の4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-メチリデン-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを得た。

20

【1045】

工程8: 3-[4-メチリデン-1-オキソ-6-(ピペラジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル]ピペリジン-2,6-ジオン(トリフルオロ酢酸塩)の合成

50mLの丸底フラスコ内に、4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-メチリデン-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(120mg、0.26mmol、1当量)、ジクロロメタン(20 mL)、TFA(1.5 mL)を入れた。得られた溶液を室温で2時間攪拌した。得られた混合液を真空下で濃縮した。これにより黄色固形物として93mg (77.86%) の3-[4-メチリデン-1-オキソ-6-(ピペラジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル]ピペリジン-2,6-ジオン (TFA塩) を得た。

30

【1046】

工程9: N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-4-(4-((4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-メチレン-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ベンズアミドの合成

50mLの丸底フラスコに、4-(4-ホルミルピペリジン-1-イル)-N-[(1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル]ベンズアミド(83mg、0.17mmol、1当量)、ジクロロメタン(20 mL)、3-[4-メチリデン-1-オキソ-6-(ピペラジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル]ピペリジン-2,6-ジオン(TFA塩)(91.2mg、0.20mmol、1.2当量)、NaBH(OAc)₃(106.8mg、0.50mmol、3当量)を入れた。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。次いで、反応を、水の添加により停止させた。得られた溶液をジクロロメタンで抽出した。得られた混合液をブラインで洗浄した。混合物を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。粗生成物を、以下の条件を用いてPrep-HPLCにより精製した: カラム、XBridge Prep C18 OBD Column、19 150mm 5um; 移動相、水(10mmol/L NH₄HCO₃)およびアセトニトリル(58.0%アセトニトリルから8分で最大78.0%); 検出器、UV 254nm。生成物を得て、真空下で濃縮し、凍結乾燥させた。これにより白色固形物として80.3mg (57.42%) のN-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-4-(4-((4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-メチレン-1-オキソ-1,2,3,4-テ

40

50

トラヒドロイソキノリン-6-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ベンズアミドを得た。

【1047】

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.88(s, 1H), 7.91-7.89 (m, 1H), 7.78-7.72(m, 3H), 7.50-7.47 (d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.09-6.94(m, 5H), 5.75 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.15-4.95(m, 1H), 4.32(s, 1H), 4.21-4.04 (m, 3H), 3.87-3.84 (m, 2H), 3.32-3.30 (m, 7H), 2.84-2.76 (m, 3H), 2.65-2.56 (m, 1H), 2.48-2.37 (m, 1H), 2.22-2.18 (m, 2H), 1.90-1.79 (m, 4H), 1.40-1.16 (m, 9H), 1.16-1.09 (m, 6H);

LC-MS (ES^+): m/z 832.35 [MH^+], $t_R = 1.53$ 分、(3.00分のラン)。

【1048】

化学式: $\text{C}_{47}\text{H}_{54}\text{ClN}_7\text{O}_5$ [831.39]

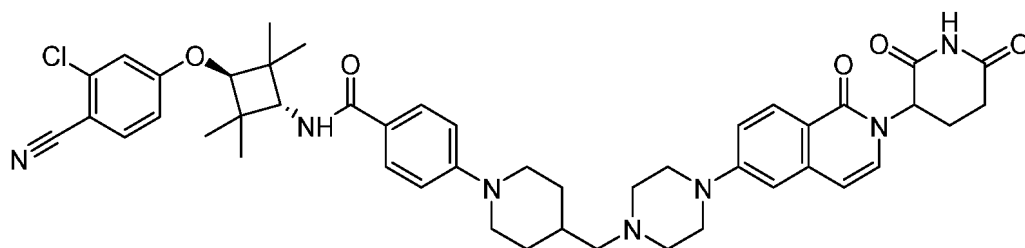
HNMRデータからの総H数: 54

10

例示的PROTAC82の合成

【1049】

【化303】



20

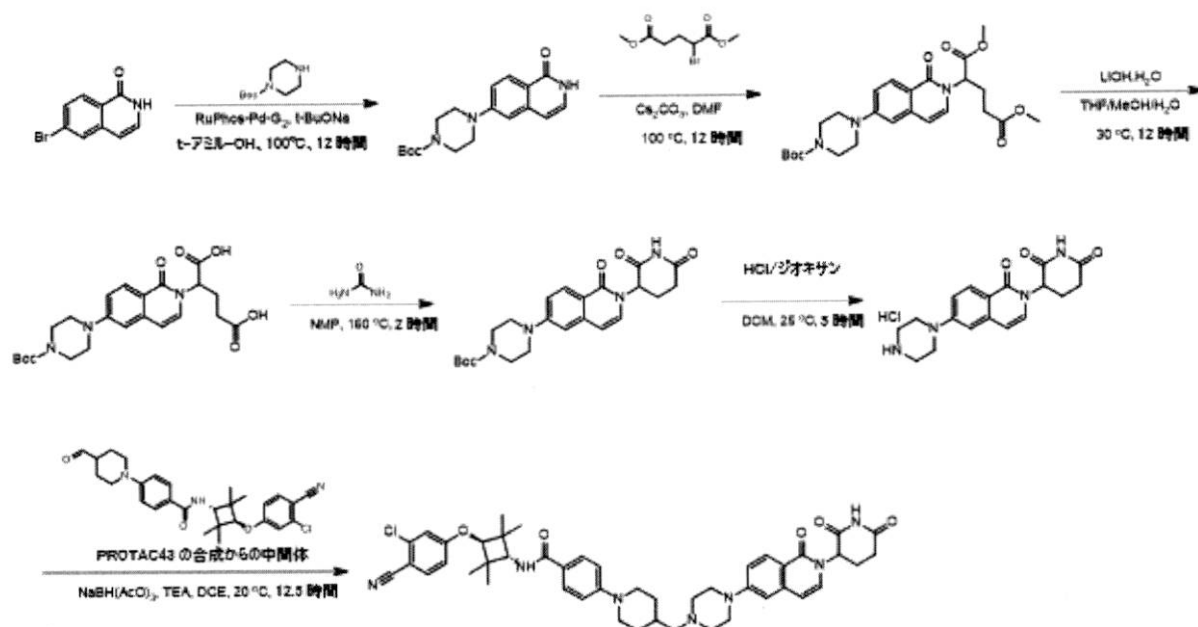
【1050】

N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-4-(4-((4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ベンズアミド

合成スキーム

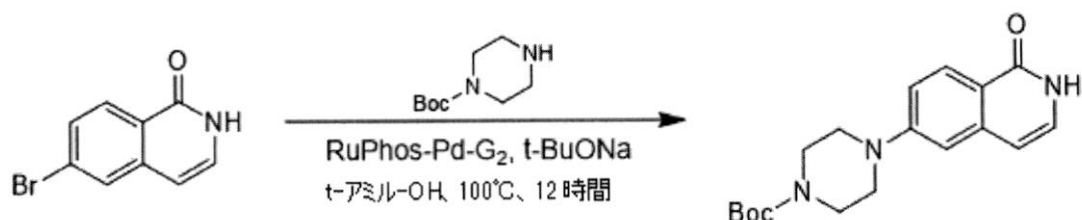
【1051】

【化 3 0 4】



10

【化 3 0 5】



20

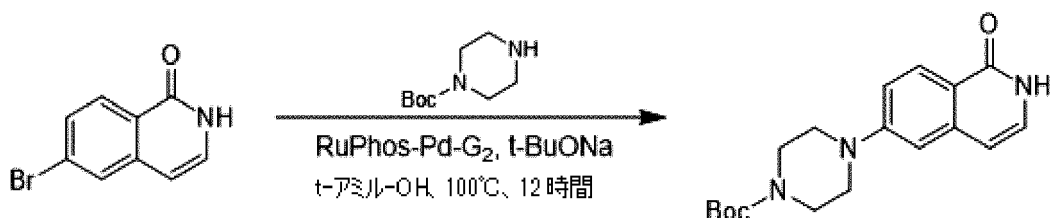
【1 0 5 2】

工程1：4-(1-オキソ-2H-イソキノリン-6-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルの合成

【1 0 5 3】

30

【化 3 0 5】



【1 0 5 4】

6-プロモ-2H-イソキノリン-1-オン(2g、8.93mmol、1当量)、ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(2.49g、13.39mmol、1.5当量)、tert-ブトキシドナトリウム(2M、13.4mL、3当量)および[2-(2-アミノフェニル)フェニル]-クロロ-パラジウム;ジシクロヘキシル-[2-(2,6-ジイソプロポキシフェニル)フェニル]ホスファン(693mg、0.89mmol、0.1当量)のtert-アミルアルコール(30mL)の混合液を脱気し、窒素を用いて3回パージして、次いでこの混合液を100°Cで12時間、窒素雰囲気下で攪拌した。LCMSは、反応が完了し、所望のMSを検出することができたことを示した。反応混合液を水(100mL)で希釈し、酢酸エチル(50mLx3)で抽出した。一つにまとめた有機層を飽和ブライン(50mLx2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮させた。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル=20：1~3：1)により精製して、4-(1-オキソ-2H-イソキノリン-6-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(2.3g、6.98 mmol、収率78%)を白色固形物として得た。

40

50

【1055】

LCMS: MS (ESI) m/z : 330.1 $[M + 1]^+$

^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ : 10.73 (s, 1H), 8.27 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 6.81 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.65 - 3.59 (m, 4H), 3.39 - 3.34 (m, 4H), 1.50 (s, 9H)

化学式: $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$ 、分子量: 329.39

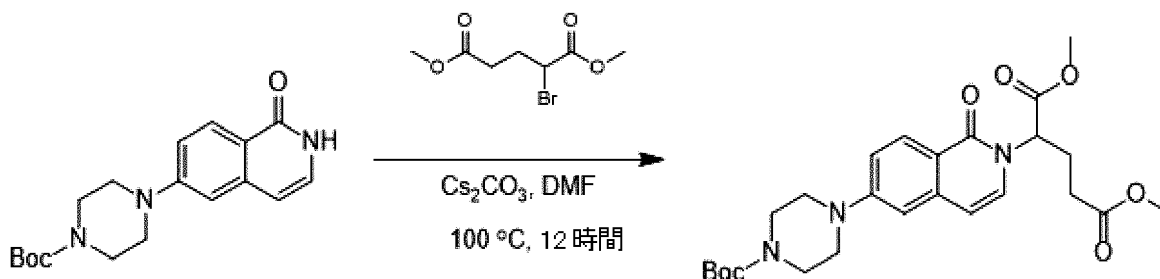
HNMRデータからの総H数: 23.

工程2: 2-[6-(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)-1-オキシ-2-イソキノリル]ペンタン二酸ジメチルの合成

【1056】

【化306】

10



【1057】

20

4-(1-オキシ-2H-イソキノリン-6-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(800mg、2.43mmol、1当量)のジメチルホルムアミド(16 mL)の溶液に、炭酸セシウム(2.37g、7.29mmol、3当量)および2-ブロモペンタン二酸ジメチル(696mg、2.91mmol、1.2当量)を加えた。混合物を100℃で12時間攪拌した。LCMSは、反応が完了し、所望のMSを検出することができたことを示した。反応混合液を、塩酸(1M)を用いてpH4~5に調整した。反応液を水(60mL)で希釈し、酢酸エチル(30mLx3)で抽出した。一つにまとめた有機層を飽和ブライン(30mLx2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮して、粗生成物である2-[6-(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)-1-オキシ-2-イソキノリル]ペンタン二酸ジメチル(700mg、粗)を明黄色油状物として得て、これをさらなる精製を行うことなく次の工程に使用した。

30

【1058】

LCMS: MS (ESI) m/z : 474.1 $[M + 1]^+$

化学式: $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_7$ 、分子量: 487.55

工程3: 2-[6-(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)-1-オキシ-2-イソキノリル]ペンタン二酸の合成

【1059】

【化307】

40



【1060】

2-[6-(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)-1-オキシ-2-イソキノリル]ペンタン二酸ジメチル(800mg、1.64mmol、1当量)のテトラヒドロフラン(5 mL)、メタノール(5 mL)および水(5 mL)の溶液に、水酸化リチウム一水和物(413mg、9.85mmol、6当量)を加えた。混合液を30℃で12時間攪拌した。LCMSは、反応が完了し、所望のMSを検出することができたことを示した。反応液を塩酸(1M)でpH4~5に調整し、水(25mL)で希釈した。

50

反応液を酢酸エチル（15mLx3）で抽出した。一つにまとめた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮して、粗生成物である2-[6-(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)-1-オキソ-2-イソキノリル]ペンタン二酸（800mg、粗）を黄色固形物として得て、これをさらなる精製を行うことなく次の工程に使用した。

【1061】

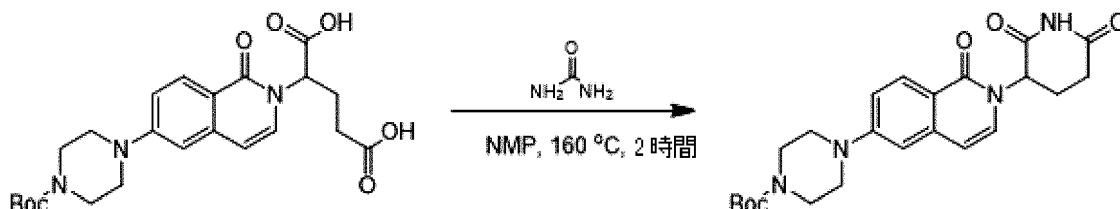
LCMS：MS (ESI) m/z: 460.1 [M +1]⁺

化学式：C₂₃H₂₉N₃O₇、分子量：459.49

工程4：4-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1-オキソ-6-イソキノリル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルの合成

【1062】

【化308】



【1063】

2-[6-(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)-1-オキソ-2-イソキノリル]ペンタン二酸（800mg、1.74mmol、1当量）のN-メチル-2-ピロリドン（10 mL）の溶液に尿素（522mg、8.71mmol、5当量）を加えた。混合液を160℃で2時間攪拌した。LCMSは、反応が完了し、所望のMSを検出することができたことを示した。反応混合液を水（50mL）で希釈し、酢酸エチル（25mLx3）で抽出した。一つにまとめた有機層を飽和ブライン（30mLx2）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮させた。残留物を半分的逆相HPLC（カラム：Phenomenex Synergi Max-RP 250*50mm*10um；移動相：[水（0.225%FA）-ACN]；B%：30ACN%～60ACN%、30分；50%最小）により精製した。4-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1-オキソ-6-イソキノリル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル（100mg、0.22 mmol、収率13%）を白色固形物として得た。

【1064】

LCMS：MS (ESI) m/z: 441.1 [M +1]⁺

化学式：C₂₃H₂₈N₄O₅、分子量：440.49

工程5：3-(1-オキソ-6-ピペラジン-1-イル-2-イソキノリル)ピペリジン-2,6-ジオンの合成

【1065】

【化309】



【1066】

4-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1-オキソ-6-イソキノリル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル（100mg、0.22mmol、1当量）のジクロロメタン（3 mL）の溶液に、4M 塩酸のジオキサン溶液（3mL、52.86当量）を加えた。混合液を25℃で4時間攪拌した。LCMSは、開始物質の14%が残留したことを示した。反応液をさらに1時間攪拌した。薄層クロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝10：1）は、反応が完了したことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮して、ジクロロメタンおよびジオキサン、塩酸を除去し、粗生成物である3-(1-オキソ-6-ピペラジン-1-イル-2-イソキノリル)ピペリジン-2,6-ジオン（85m

10

20

30

40

50

g、粗、塩酸塩)を明黄色固形物として得た。

【1067】

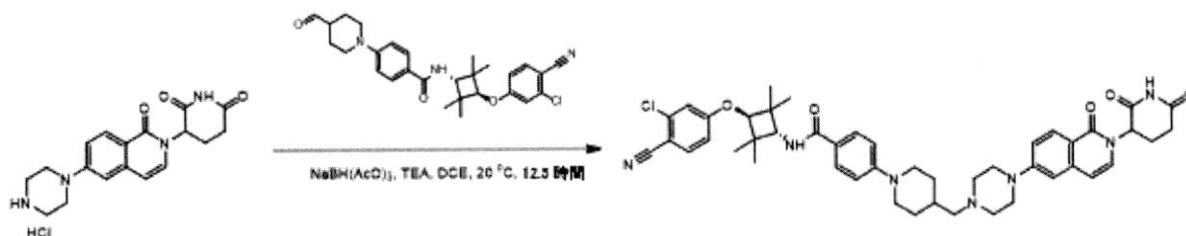
LCMS: MS (ESI) m/z : 341.0 $[M+1]^+$.

化学式: $C_{18}H_{20}N_4O_3$ 、分子量: 340.38

工程6: N-[3-(3-クロロ-4-シアノ-フェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチル-シクロブチル]-4-[4-[[4-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1-オキソ-6-イソキノリル]ピペラジン-1-イル]メチル]-1-ピペリジル]ベンズアミドの合成

【1068】

【化310】



10

【1069】

3-(1-オキソ-6-ピペラジン-1-イル-2-イソキノリル)ピペリジン-2,6-ジオン(85mg、0.2 mmol、1当量、塩酸塩)の1,2-ジクロロエタン(4 mL)の溶液に、トリエチルアミン(0.9 mmol、0.12 mL、4当量)およびN-[3-(3-クロロ-4-シアノ-フェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチル-シクロブチル]-4-(4-ホルミル-1-ピペリジル)ベンズアミド(111mg、0.22 mmol、1当量)を加えた。混合液を20°Cで0.5時間攪拌した。トリアセトキシホウ化水素ナトリウム(95mg、0.45 mmol、2当量)を加え、混合液を20°Cで12時間攪拌した。LCMSは、反応が完了し、所望のMSを検出することができたことを示した。反応混合液を減圧下で濃縮して、1,2-ジクロロエタンを除去した。残留物をジメチルホルムアミド(3 mL)に溶解させ、ろ過した。ろ過液を半分取的逆相HPLC(カラム: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 μ m; 移動相: [水(0.05% HCl)-ACN]; B%: 23%-53%、10分)により精製した。N-[3-(3-クロロ-4-シアノ-フェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチル-シクロブチル]-4-[4-[[4-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1-オキソ-6-イソキノリル]ピペラジン-1-イル]メチル]-1-ピペリジル]ベンズアミド(50.9mg、0.05 mmol、収率25%、純度95.8%、塩酸塩)を白色固形物として得た。

20

30

【1070】

LCMS: MS (ESI) m/z : 818.4 $[M+1]^+$.

^1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6) δ : 11.07 - 10.90 (m, 1H), 10.57 (s, 1H), 8.10 - 8.01 (m, 1H), 7.91 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.58 (br d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 7.21 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.16 - 7.05 (m, 3H), 7.01 (dd, $J=2.4, 8.8$ Hz, 1H), 6.56 - 6.37 (m, 1H), 6.56 - 6.37 (m, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.06 (d, $J=9.2$ Hz, 3H), 3.87 (br d, $J=12.8$ Hz, 2H), 3.68 - 3.60 (m, 1H), 3.22 - 3.08 (m, 4H), 3.00 - 2.76 (m, 3H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 2.54 - 2.52 (m, 2H), 2.47 - 2.43 (m, 1H), 2.23 - 2.11 (m, 1H), 2.05 - 1.90 (m, 3H), 1.55 - 1.30 (m, 2H), 1.23 (s, 6H), 1.14 (s, 6H)

40

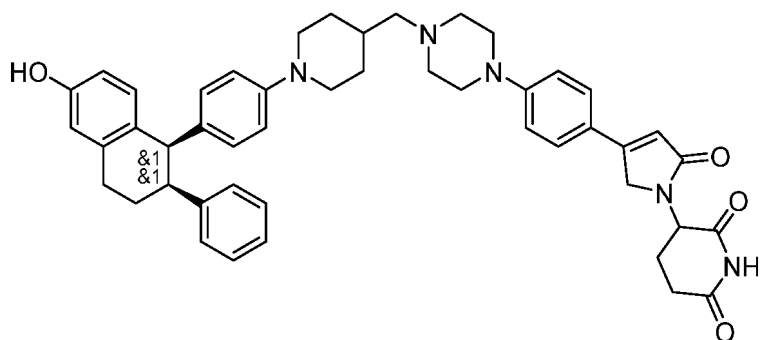
化学式: $C_{46}H_{52}ClN_7O_5$ 、分子量: 818.40

HNMRデータからの総H数: 53.

例示的PROTAC89の合成

【1071】

【化 3 1 1】



10

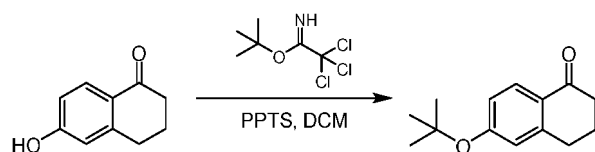
【1 0 7 2】

3-[3-[4-[4-[[1-[4-[(1R,2S)-6-ヒドロキシ-2-フェニル-テトラリン-1-イル]フェニル]-4-ピペリジル]メチル]ピペラジン-1-イル]フェニル]-5-オキシ-2H-ピロール-1-イル]ピペリジン-2,6-ジオン

工程1：6-tert-ブトキシテトラリン-1-オンの調製

【1 0 7 3】

【化 3 1 2】



20

【1 0 7 4】

6-ヒドロキシテトラリン-1-オン (50g、308.29mmol、1当量) の0℃の無水ジクロロメタン(2000mL)の攪拌溶液に、2,2,2-トリクロロエタンイミド酸tert-ブチル(67.36g、308.29mmol、55mL、1当量)と、パラートルエンスルホン酸ピリジニウム(7.75g、30.83mmol、0.1当量)を加えた。反応混合液を10℃で3時間攪拌した。2,2,2-トリクロロエタンイミド酸tert-ブチル(67.36g、308.29mmol、55mL、1当量)と、パラートルエンスルホン酸ピリジニウム(7.75g、30.83mmol、0.1当量)を追加で加え、反応混合液を10℃で15時間攪拌した。このプロセスを三回繰り返した。薄層クロマトグラフィ(石油エーテル：酢酸エチル=3：1、 R_f = 0.8)は反応物質の大部分がまだ残っていることを示し、反応混合液を10℃で72時間攪拌した。反応混合液を炭酸水素ナトリウム溶液(1500mL)を15℃で加えることによってクエンチさせ、次いでジクロロメタン(300mL×3)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(300mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル=100/1~50/1)により精製して、6-tert-ブトキシテトラリン-1-オン(21g、96.20mmol、収率31%)を黄色油状物として得た。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.93-3.90 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.63-2.60 (m, t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.13 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)

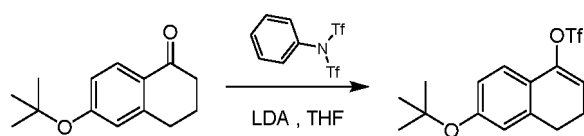
30

工程2：(6-tert-ブトキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)トリフルオロメタンスルホン酸塩の調製

40

【1 0 7 5】

【化 3 1 3】



【1 0 7 6】

6-tert-ブトキシテトラリン-1-オン (40g、183.24mmol、1当量) のテトラヒドロフラン(500mL)溶液に、ジイソプロピルアミドリチウム(2M、137mL、1.5当量)を-70℃で加えた。

50

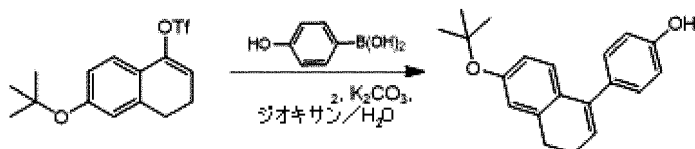
混合液を -70°C で1時間攪拌し、次いで1,1,1-トリフルオロ-N-フェニル-N-(トリフルオロメチルスルホニル)メタンスルホンアミド (72.01g、201.56mmol、1.1当量) のテトラヒドロフラン (200mL) 溶液を混合液に滴下して加えた。反応混合物を 20°C で2時間攪拌した。薄層クロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル=5：1) は、反応が完了したことを示した。飽和塩化アンモニウム (300mL) を混合液に加え、有機層を分離させた。酢酸エチル (500mLx3) を混合液に加え、得られた混合液をブライン (1000mLx2) で洗浄した。一つにまとめた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、そして真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル=1：0~50：1) により精製して、(6-tert-ブトキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)トリフルオロメタンスルホン酸塩 (52g、144.64mmol、収率78%、純度97%) を黄色油状物として得た。LC-MS (ESI) m/z : 294.9 $[\text{M}+1-56]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.30 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 2.93 - 2.78 (m, 2H), 2.59 - 2.46 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).

10

工程3：4-(6-tert-ブトキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)フェノールの調製

【1077】

【化314】



20

【1078】

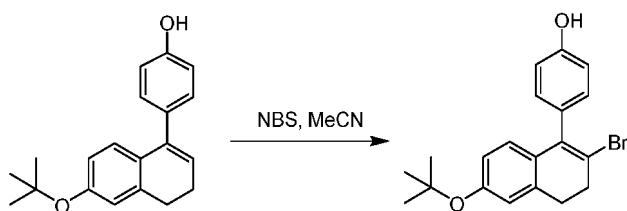
(6-tert-ブトキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)トリフルオロメタンスルホン酸塩 (52g、148.42mmol、1当量)、(4-ヒドロキシフェニル)ボロン酸 (24.57g、178.11mmol、1.2当量) のジオキサン (800mL) と水 (150mL) の溶液に、炭酸カリウム (41.03g、296.84mmol、2当量) と (1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)パラジウム(II)ジクロリド (10.86g、14.84mmol、0.1当量) を窒素下で加えた。反応混合液を 100°C で10時間攪拌した。薄層クロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル=5：1) は、反応が完了したことを示した。残留物を水 (500mL) で希釈し、酢酸エチル (500mLx2) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (1000mLx2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル：テトラヒドロフラン=50：1~20：1) により精製して、4-(6-tert-ブトキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)フェノール (43g、131.46mmol、収率88%、純度90%) を黄色油状物として得た。LCMS (ESI) m/z : 239.1 $[\text{M}+1-56]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.23 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.87 - 6.79 (m, 3H), 6.73 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.83 - 4.75 (m, 1H), 2.87 - 2.73 (m, 2H), 2.44 - 2.31 (m, 2H), 1.37 (s, 9H).

30

工程4：4-(2-ブロモ-6-tert-ブトキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)フェノールの調製

【1079】

【化315】



【1080】

4-(6-tert-ブトキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)フェノール (1g、3.06mmol、1当量) のアセトニトリル (20mL) の溶液に、N-ブロモスクシンイミド (489mg、2.75mmol、0

40

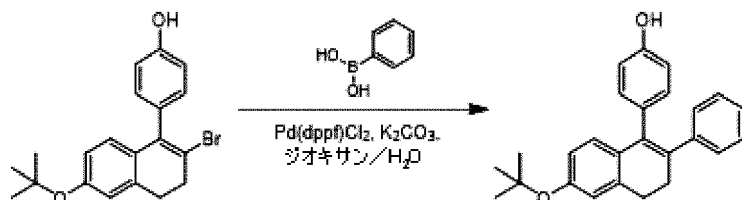
.9当量)を三回に分けて加えた。反応混合物を20℃で1.5時間攪拌した。LC-MSは、反応が完了したことを示した。残留物を水(20mL)で希釈し、酢酸エチル(20mLx2)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(20mLx2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=1:0~20:1)により精製して、4-(2-ブromo-6-tert-ブトキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)フェノール(1g, 2.46mmol、収率80%、純度91%)を黄色油状物として得た。LC-MS (ESI) m/z: 316.9 [M+1-56]⁺; ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.69 - 6.62 (m, 1H), 6.60 - 6.53 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 2.96 (s, 4H), 1.35 (s, 9H).

工程5: 4-(6-tert-ブトキシ-2-フェニル-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)フェノールの調製

10

【1081】

【化316】



【1082】

20

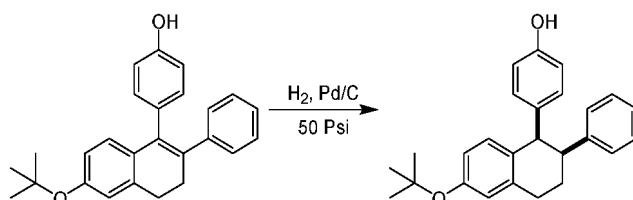
4-(2-ブromo-6-tert-ブトキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)フェノール(1g、2.46mmol、1当量)、フェニルボロン酸(314mg、2.58mmol、1.05当量)のジオキサン(10mL)と水(2mL)の溶液に、炭酸カリウム(678mg、4.91mmol、2当量)と(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)パラジウム(II)ジクロリド(179mg、0.24mmol、0.1当量)を、窒素下に加えた。反応混合物を100℃で12時間攪拌した。LC-MSは、反応が完了したことを示した。残留物を水(20mL)で希釈し、酢酸エチル(20mLx2)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(20mLx3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=1:0~10:1)により精製して、4-(6-tert-ブトキシ-2-フェニル-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)フェノール(930mg、2.35mmol、収率95%、純度93%)を橙色油状物として得た。LCMS (ESI) m/z: 314.1 [M+1-56]⁺; ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.16 - 7.09 (m, 2H), 7.08 - 6.99 (m, 3H), 6.97 - 6.89 (m, 2H), 6.86 - 6.82 (m, 1H), 6.74 - 6.66 (m, 4H), 4.70 (s, 1H), 2.99 - 2.89 (m, 2H), 2.84 - 2.75 (m, 2H), 1.37 (s, 9H)

30

工程6: 4-(6-tert-ブトキシ-2-フェニル-テトラリン-1-イル)フェノールの調製

【1083】

【化317】



40

【1084】

4-(6-tert-ブトキシ-2-フェニル-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)フェノール(930mg、2.35mmol、1当量)のテトラヒドロフラン(20mL)とエタノール(4mL)の溶液に、パラジウム活性炭素触媒(100mg、純度10%)を窒素下に加えた。懸濁液を真空下で脱気し、水素で三回パージした。混合液を30℃で36時間、水素下(50psi)で攪拌した。LC-MSは、反応が完了したことを示した。反応混合液をろ過し、溶液を濃縮した。得られた材料は、さらなる精製を行うことなく次の工程に直接使用され、シス-4-(6-tert-ブトキシ-2-フェニル-テトラリン-1-イル)フェノール(870mg、2.14mmol、収率91%、純度91%)を白色固形物

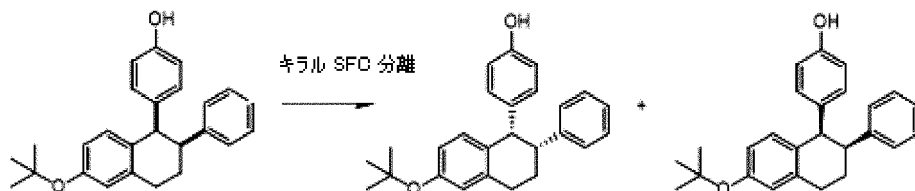
50

として得た。LC-MS (ESI) m/z : 317.0 $[M+1-56]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.22 - 7.12 (m, 3H), 6.89 - 6.78 (m, 4H), 6.74 (dd, $J = 2.0, 8.4$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.51 (s, 1H), 4.25 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.38 (dd, $J = 3.2, 12.8$ Hz, 1H), 3.08 - 2.99 (m, 2H), 2.27 - 2.08 (m, 1H), 1.87 - 1.76 (m, 1H), 1.37 (s, 9H)

工程7: WX-ARV-HD-012-E1、4-[(1S,2R)-6-tert-ブトキシ-2-フェニル-テトラリン-1-イル]フェノールの調製

【1085】

【化318】



10

【1086】

4-(6-tert-ブトキシ-2-フェニル-テトラリン-1-イル)フェノール(870mg、2.13mmol、1当量)にキラル分離用の超臨界液体クロマトグラフィー(カラム:AD、250mm×30mm、5 μ m;移動相:0.1%水酸化アンモニウムのメタノール溶液、20%~20%、各ランに対して4.2分)を行い、4-[(1S, 2R)-6-tert-ブトキシ-2-フェニル-テトラリン-1-イル]フェノール(420mg、1.04mmol、収率97%、純度92%)を第一の画分として、および4-[(1R, 2S)-6-tert-ブトキシ-2-フェニル-テトラリン-1-イル]フェノール(420mg、1.04mmol、収率97%、純度92%)を第二の画分として得た。画分1: $[\alpha]_D = +336.9$ (C = 0.50g/100 mL、酢酸エチル中)、LC-MS (ESI) m/z : 395.1 $[M+23]^+$; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.02 (s, 1H), 7.20 - 7.07 (m, 3H), 6.87 - 6.79 (m, 3H), 6.79 - 6.72 (m, 1H), 6.71 - 6.64 (m, 1H), 6.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.19 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.31 - 3.26 (m, 1H), 3.09 - 2.89 (m, 2H), 2.17 - 2.04 (m, 1H), 1.79 - 1.65 (m, 1H), 1.29 (s, 9H).

20

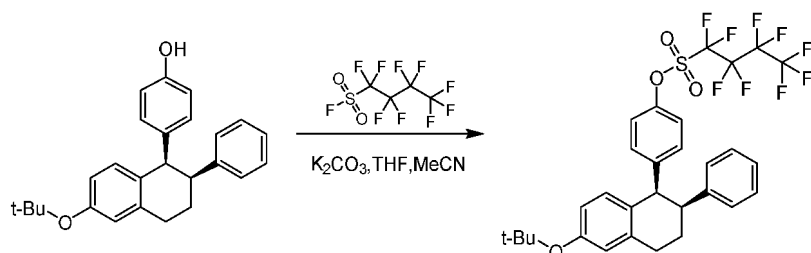
画分2: $[\alpha]_D = -334.1$ (C = 0.50 g/100 mL、酢酸エチル中)、LC-MS (ESI) m/z : 395.2 $[M+23]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.02 (s, 1H), 7.21 - 7.06 (m, 3H), 6.88 - 6.78 (m, 3H), 6.78 - 6.72 (m, 1H), 6.71 - 6.64 (m, 1H), 6.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.19 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.30 - 3.27 (m, 1H), 3.08 - 2.90 (m, 2H), 2.16 - 2.04 (m, 1H), 1.79 - 1.65 (m, 1H), 1.29 (s, 9H).

30

工程8: 4-(6-ベンジルオキシ-2-フェニル-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)フェニル]1,1,2,2,3,3,4,4,4-ノナフルオロブタン-1-スルホン酸塩の調製

【1087】

【化319】



40

【1088】

4-[(1R, 2S)-6-tert-ブトキシ-2-フェニル-テトラリン-1-イル]フェノール(1g、2.68mmol、1当量)および1,1,2,2,3,3,4,4,4-ノナフルオロブタン-1-スルホンフルオリド(811mg、2.68mmol、1当量)のテトラヒドロフラン(5mL)とアセトニトリル(5mL)の溶液に、炭酸カリウム(557mg、4.03mmol、1.5当量)を加えた。反応混合液を25℃で16時間攪拌した。TLC(石油エーテル:酢酸エチル=10:1)は、開始材料が完全に消費され、一つの新

50

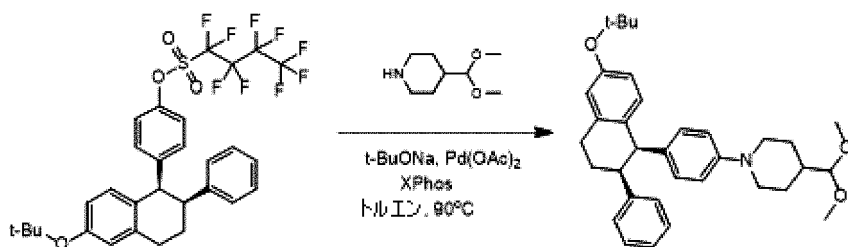
たなスポットが形成されたことを示した。反応混合液を減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝1：0～50：1）により精製した。所望の生成物である[4-[(1R, 2S)-6-tert-ブトキシ-2-フェニル-テトラリン-1-イル]フェニル]1,1,2,2,3,3,4,4,4-ノナフルオロブタン-1-スルホン酸塩（1.6g、2.44mmol、収率91%）を無色油状物として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.21 - 7.11 (m, 3H), 6.94 - 6.86 (m, 3H), 6.84 - 6.73 (m, 4H), 6.46 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.33 (d, J=5.2 Hz, 1H), 3.50 - 3.40 (m, 1H), 3.16 - 2.95 (m, 2H), 2.20 - 2.02 (m, 1H), 1.91 - 1.79 (m, 1H), 1.38 (s, 9H)

工程9：1-[4-(6-ベンジルオキシ-2-フェニル-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)フェニル]-4-(ジメトキシメチル)ピペリジンの調製

10

【1089】

【化320】



【1090】

20

[4-[(1R,2S)-6-tert-ブトキシ-2-フェニル-テトラリン-1-イル]フェニル]1,1,2,2,3,3,4,4,4-ノナフルオロブタン-1-スルホン酸塩(1.6g、2.44mmol、1当量)、4-(ジメトキシメチル)ピペリジン(584mg、3.67mmol、1.5当量)、ナトリウムtert-ブトキシド(705mg、7.33mmol、3当量)、酢酸パラジウム(82mg、0.37mmol、0.15当量)、およびジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル(233mg、0.49mmol、0.2当量)のトルエン(30mL)の混合液を脱気し、窒素を用いて3回パージして、次いで混合液を窒素雰囲気下で16時間、90℃で攪拌した。LC-MSは、所望のMSを有する一つのメインピークを検出した。TLC（石油エーテル：酢酸エチル＝10：1）は、開始材料が完全に消費され、一つの新たなスポットが形成されたことを示した。混合液を冷却し、酢酸エチル(50mL)で希釈し、セライトプラグ上でろ過して、フィルターケーキを酢酸エチル(30mL)で洗浄した。ろ過液を濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝100：1～10：1）により精製した。所望の生成物である1-[4-[(1R,2S)-6-tert-ブトキシ-2-フェニル-テトラリン-1-イル]フェニル]-4-(ジメトキシメチル)ピペリジン(1.1g、2.14mmol、収率87%)を白色固形物として得た。LCMS (ESI) m/z: 514.3 [M+]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.21 - 7.11 (m, 3H), 6.88 - 6.78 (m, 4H), 6.73 (dd, J=2.4, 8.0 Hz, 1H), 6.57 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.27 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.23 (d, J=4.8 Hz, 1H), 4.06 (d, J=7.2 Hz, 1H), 3.63 - 3.52 (m, 2H), 3.41 - 3.30 (m, 7H), 3.13 - 2.96 (m, 2H), 2.54 (d, J=2.0, 12.0 Hz, 2H), 2.28 - 2.10 (m, 1H), 1.85 - 1.63 (m, 4H), 1.49 - 1.31 (m, 11H).

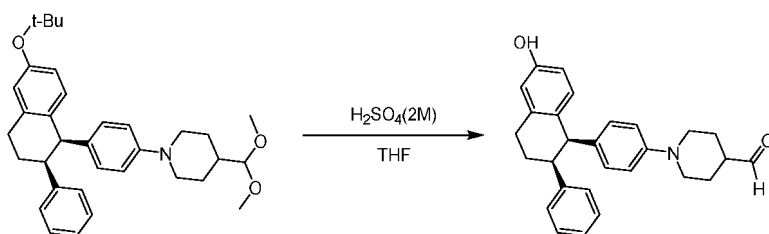
30

工程10：1-[4-[4-(ジメトキシメチル)-1-ピペリジル]フェニル]-2-フェニル-テトラリン-6-オール調製の調製

40

【1091】

【化321】



50

【1092】

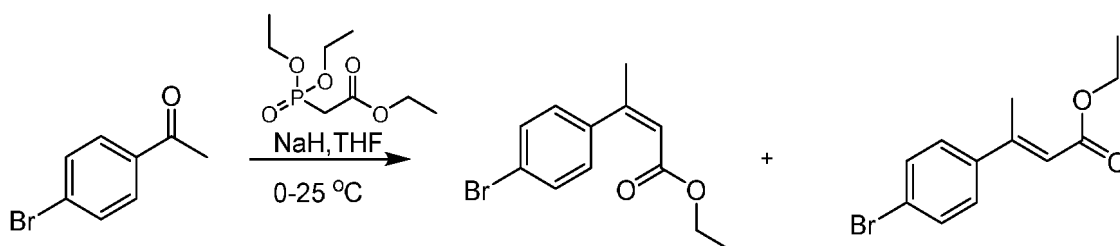
1-[4-[(1R,2S)-6-tert-ブトキシ-2-フェニル-テトラリン-1-イル]フェニル]-4-(ジメトキシメチル)ピペリジン(1.1g、2.14mmol、1当量)のテトラヒドロフラン(45mL)の溶液に、硫酸(2M、43mL、40当量)を加えた。反応混合物を70℃で1時間攪拌した。薄層クロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=3/1)は、開始材料が完全に消費され、一つの新たなスポットが形成されたことを示した。飽和重炭酸ナトリウム溶液を添加することにより反応混合液をpH=7~8にクエンチして、酢酸エチル(20mLx2)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(20mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物を、さらなる精製を行うことなく次の工程に使用した。所望の生成物である1-[4-[(1R,2S)-6-ヒドロキシ-2-フェニル-テトラリン-1-イル]フェニル]ピペリジン-4-カルボアルデヒド(900mg、2.14mmol、収率99%、純度97%)を、明黄色固形物として得た。LCMS MS (ESI) m/z: 412.1 [M+1]⁺

10

工程11: (Z)-3-(4-ブロモフェニル)ブタ-2-エン酸エチルの調製

【1093】

【化322】



20

【1094】

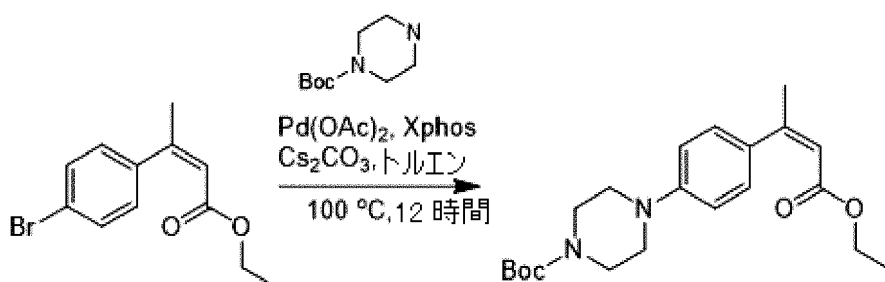
0℃に冷却された水素化ナトリウム(2.41g、60.29 mmol、純度60%、1.2当量)のテトラヒドロフラン(100 mL)の懸濁液に、2-ジエトキシホスホリル酢酸エチル(13.52g、60.29 mmol、12mL、1.2当量)をゆっくりと加え、反応混合液を1時間、25℃で攪拌した。1-(4-ブロモフェニル)エタノン(10g、50.24mmol、1当量)のテトラヒドロフラン(100 mL)の溶液を滴下して加え、混合液を12時間、25℃で攪拌した。この混合物に、飽和塩化アンモニウム水溶液(50mL)を加えた。この混合液を酢酸エチル(100mLx3)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残留物をprep-HPLC(アセトニトリル:水=50:1~5:1)で精製した。(Z)-3-(4-ブロモフェニル)ブタ-2-エン酸エチル(6.6g、24.52 mmol、収率48.9%)を黄色油状物として得て、さらに(E)-3-(4-ブロモフェニル)ブタ-2-エン酸エチル(2.6g、9.66 mmol、収率19.3%)も黄色油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z: 270.0 [M+1]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.48 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.09 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.93 (s, 1H), 4.02 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.13 (t, J=7.2 Hz, 3H); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.58 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.48 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.05 (s, 1H), 4.02 (q, J=14.4 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.13 (q, J=14.4 Hz, 3H).

30

工程12: 4-[4-[(Z)-3-エトキシ-1-メチル-3-オキシ-プロパ-1-エニル]フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製

【1095】

【化323】



40

【1096】

50

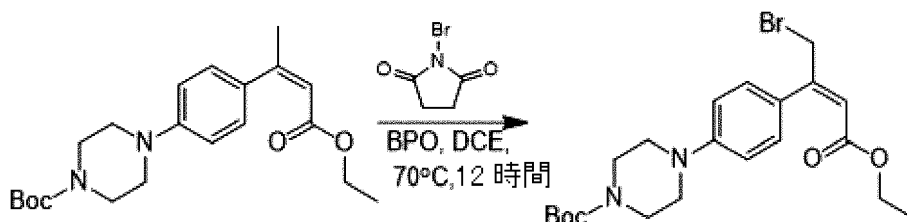
(Z)-3-(4-ブロモフェニル)ブタ-2-エン酸エチル(2.0g、7.43mmol、1当量)、ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(2.08g、11.15mmol、1.5当量)、炭酸セシウム(4.84g、14.86mmol、2当量)、酢酸パラジウム(334mg、1.49mmol、0.2当量)およびXPhos(708mg、1.49mmol、0.2当量)のトルエン(30 mL)の混合液を脱気し、窒素を用いて3回パージした。混合液を、窒素雰囲気下、100℃で12時間攪拌した。得られた混合液をろ過し、減圧下で濃縮した。残留物を飽和ブライン(30mLx2)で洗浄し、酢酸エチル(30mLx2)で抽出した。一つにまとめた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物を半分取的逆相HPLC(カラム:Phenomenex Synergi Max-RP 250 x 50 mm、10μm;移動相:[水(0.225% ギ酸)-アセトニトリル];B%:50%アセトニトリル-80%アセトニトリル、30分)。4-[4-[(Z)-3-エトキシ-1-メチル-3-オキソ-プロパ-1-エニル]フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(2.24g、5.83 mmol、収率78%、純度97%)を白色固形物として得た。LC/MS (ESI) m/z: 375.1 [M]⁺.

10

工程13: 4-[4-[(E)-1-(プロモメチル)-3-エトキシ-3-オキソ-プロパ-1-エニル]フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製

【1097】

【化324】



20

【1098】

4-[4-[(Z)-3-エトキシ-1-メチル-3-オキソ-プロパ-1-エニル]フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.0g、2.60mmol、1当量)および1-ブロモピロリジン-2,5-ジオン(462.93mg、2.60mmol、1当量)のジクロロエタン(10 mL)の溶液に、過酸化ベンゾイル(189mg、0.78mmol、0.3当量)を加えた。混合液を脱気し、窒素で3回パージした。混合液を、窒素雰囲気下、70℃で12時間攪拌した。LC-MSは、約24%の所望の化合物が検出されたことを示した。反応混合液を飽和ブライン水溶液(25mLx2)で洗浄し、ジクロロメタン(40mLx2)で抽出した。一つにまとめた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=50/1~25:1)により精製した。4-[4-[(E)-1-(プロモメチル)-3-エトキシ-3-オキソ-プロパ-1-エニル]フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.3g、0.43 mmol、収率16%、純度65%)を黄色油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z: 453.0 [M+1]⁺.

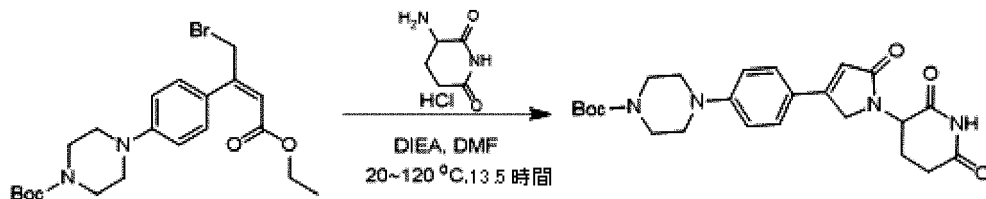
30

【1099】

工程14: 4-[4-[1-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-オキソ-2H-ピロール-3-イル]フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製

【1100】

【化325】



40

【1101】

3-アミノピペリジン-2,6-ジオン(84.95mg、0.52mmol、1.2当量、HCl塩)のジメチルホルムアミド(3 mL)の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(556mg、4.30mmol、0.7mL、10当量)を加えた。混合液を20℃で1時間攪拌した。次いで4-[4-[(E)-1-(プロモメチル)-3-

50

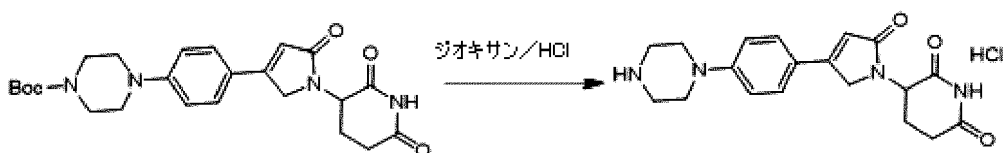
エトキシ-3-オキソ-プロパ-1-エニル] フェニル] ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.3g、0.43mmol、1当量)を反応液に加え、混合液を0.5時間、50℃で攪拌した。得られた混合液をさらに最大120℃まで加熱し、12時間攪拌した。LC-MSは、所望の化合物が検出されたことを示した。反応混合液を冷却し、酢酸エチルで希釈し、飽和ブライン水溶液(25mLx2)で洗浄し、酢酸エチル(30mLx2)で抽出した。一つにまとめた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物をメチルtert-ブチルエーテル(15mL)を用いて粉末化されることにより精製した。生成物である4-[4-[1-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-オキソ-2H-ピロール-3-イル] フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(175mg、0.23 mmol、収率52%、純度58%)を褐色固形物として得た。LC/MS (ESI) m/z: 455.1 [M+1]⁺.

10

工程15: 3-[5-オキソ-3-(4-ピペラジン-1-イルフェニル)-2H-ピロール-1-イル] ピペリジン-2,6-ジオンの調製

【1102】

【化326】



【1103】

20

4-[4-[1-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-オキソ-2H-ピロール-3-イル] フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(175mg、0.22mmol、1当量)の溶液に、HClのジオキサン溶液(4M、5mL)を加えた。混合液を20℃で1時間攪拌した。反応混合液を真空下で濃縮し、残留物を得た。3-[5-オキソ-3-(4-ピペラジン-1-イルフェニル)-2H-ピロール-1-イル] ピペリジン-2,6-ジオン(260mg、粗、HCl塩)を褐色固形物として得た。LC/MS (ESI) m/z: 355.1 [M+1]⁺。

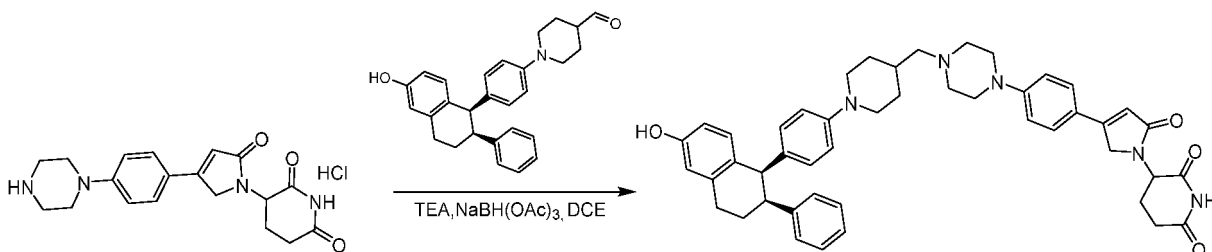
【1104】

工程16: 3-[3-[4-[4-[1-[4-[(1R,2S)-6-ヒドロキシ-2-フェニル-テトラリン-1-イル]フェニル]-4-ピペリジル]メチル]ピペラジン-1-イル]フェニル]-5-オキソ-2H-ピロール-1-イル]ピペリジン-2,6-ジオンの調製(例示的PROTAC89)

30

【1105】

【化327】



【1106】

40

3-[5-オキソ-3-(4-ピペラジン-1-イルフェニル)-2H-ピロール-1-イル]ピペリジン-2,6-ジオン(260mg、0.66mmol、1当量、HCl塩)のジクロロエタン(3 mL)の溶液に、トリエチルアミン(202mg、2.00mmol、0.3mL、3当量)および1-[4-[(1R,2S)-6-ヒドロキシ-2-フェニル-テトラリン-1-イル]フェニル]ピペリジン-4-カルボアルデヒド(109mg、0.26mmol、0.4当量)を加えた。混合液を25℃で15分間攪拌し、次いで酢酸ホウ化水素ナトリウム(282mg、1.33mmol、2当量)を加えた。混合液を25℃でさらに11.5時間攪拌した。LC-MSは約74%の所望の化合物が検出されたことを示した。反応混合液をジクロロメタンで希釈し、飽和ブライン(20mLx2)で洗浄し、ジクロロメタン(30mLx2)で抽出した。一つにまとめた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して残留物を得た。残留物をprep-HPLC(カラム: Phenomenex Synergi C18 150 x 25mm、10 μm; 移動相: [水(0.

50

225%ギ酸) - アセトニトリル] ; B% : 22%~43%、10分間) により精製した。生成物である3-[3-[4-[4-[1-[4-[(1R, 2S)-6-ヒドロキシ-2-フェニル-テトラリン-1-イル]フェニル]-4-ピペリジル]メチル]ピペラジン-1-イル]フェニル]-5-オキソ-2H-ピロール-1-イル]ピペリジン-2,6-ジオン(38.7mg、0.04 mmol、収率7%、純度95%、ギ酸塩)を褐色固形物として得た。

【1107】

LC/MS (ESI) m/z: 750.3 [M+1]⁺;

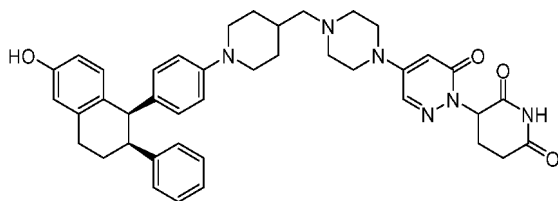
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.95 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.50 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.21 - 7.06 (m, 3H), 6.96 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.83 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.64 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.59 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.53 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.47 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.19 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.91 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.45 - 4.33 (m, 1H), 4.29 - 4.19 (m, 1H), 4.12 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.52 (s, 1H), 3.49 - 3.48 (m, 1H), 3.30 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.04 - 2.79 (m, 3H), 2.60 (s, 1H), 2.52 (d, J=2.0 Hz, 2H), 2.47 (b s, 4H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.18 (d, J=6.8 Hz, 2H), 2.13 - 2.03 (m, 1H), 1.99 - 1.88 (m, 1H), 1.80 - 1.59 (m, 4H), 1.22 - 1.06 (m, 2H).

10

例示的PROTAC102の合成

【1108】

【化328】



20

【1109】

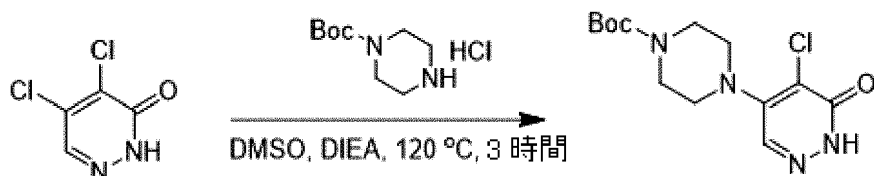
3-[4-[4-[1-[4-[(1R,2S)-6-ヒドロキシ-2-フェニル-テトラリン-1-イル]フェニル]-4-ピペリジル]メチル]ピペラジン-1-イル]-6-オキソ-ピリダジン-1-イル]ピペリジン-2,6-ジオン

30

工程1: 4-(5-クロロ-6-オキソ-1H-ピリダジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製

【1110】

【化329】



【1111】

4,5-ジクロロ-1H-ピリダジン-6-オン(5g、30.31mmol、1当量)のジメチルスルホキシド(100 mL)の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(11.75g、90.92mmol、3当量)およびピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル 塩酸塩(6.75g、30.31mmol、1当量)を加えた。混合物を120℃で3時間攪拌した。得られた混合液を室温まで冷却、ろ過し、水(500mL)の添加によりクエンチして、次いで酢酸エチル(100mLx3)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(100mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メチルアルコール=200:1~100:1)により精製した。4-(5-クロロ-6-オキソ-1H-ピリダジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(8.18g、24.95 mmol、収率82%、純度96%)を黄色固形物として得た。LC/MS (ESI) m/z: 315.1 [M+1]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 11.95 (s, 1

40

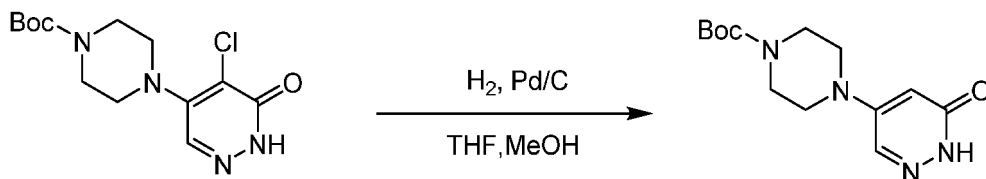
50

H), 7.66 (s, 1H), 3.64 - 3.57 (m, 4H), 3.44 - 3.36 (m, 4H), 1.49 (s, 9H).

工程2: 4-(6-オキソ-1H-ピリダジン-4-イル) ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製

【1 1 1 2】

【化 3 3 0】



10

【1 1 1 3】

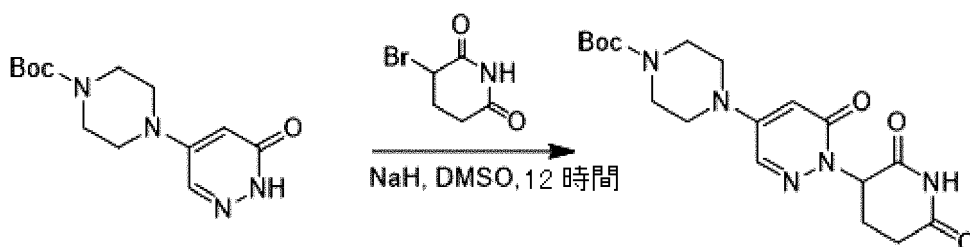
4-(5-クロロ-6-オキソ-1H-ピリダジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1 g、3.18mmol、1当量)のテトラヒドロフラン(1 mL)およびメタノール(9 mL)の溶液に、パラジウム／活性炭素触媒(200mg、純度10%)を窒素下で加えた。懸濁液を真空下で脱気し、水素で数回パーズした。混合液を25℃で0.5時間、水素下(45psi)で攪拌した。反応液をトリエチルアミンで塩基性化し、次いでろ過して、ろ過液を濃縮した。さらなる精製を行うことなく、残留物を次の工程に使用した。4-(6-オキソ-1H-ピリダジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボン酸塩(1g、粗)を白色固形物として得た。LC/MS (ESI) m/z: 281.1 [M+1]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 12.22 (br s, 1H), 10.38 - 10.03 (m, 1H), 7.91 (d, J=2.8 Hz, 1H), 3.46 - 3.37 (m, 4H), 3.04 (br d, J=7.2 Hz, 4H), 1.41 (s, 9H).

20

工程3: 4-[1-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-6-オキソ-ピリダジン-4-イル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製

【1 1 1 4】

【化 3 3 1】



30

【1 1 1 5】

4-(6-オキソ-1H-ピリダジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(950mg、3.39mmol、1当量)のジメチルスルホキシド(15 mL)の溶液に、水素化ナトリウム(271mg、6.78 mmol、純度60%、2当量)を25℃で加え、次いで3-ブロモピペリジン-2,6-ジオン(650mg、3.39mmol、1当量)を加えた。混合液を25℃で12時間攪拌した。得られた混合液をろ過し、水(200mL)の添加によりクエンチして、酢酸エチル(50mLx3)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(50mLx3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物を半分取的逆相HPLC(カラム: Phenomenex luna C18 250 x 50 mm x 10um; 移動相: [水(0.225%ギ酸)-ACN]; B%: 16%~46%、30分間)により精製した。4-[1-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-6-オキソ-ピリダジン-4-イル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(190mg、0.48 mmol、収率14%)を白色固形物として得た。LC/MS (ESI) m/z: 392.1 [M+1]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.02 (s, 1H), 7.72 (d, J=2.8 Hz, 1H), 5.74 (dd, J=5.3, 11.6 Hz, 1H), 3.62 - 3.53 (m, 4H), 3.34 (s, 4H), 2.95 - 2.83 (m, 1H), 2.82 - 2.58 (m, 2H), 2.27 - 2.17 (m, 1H), 1.49 (s, 9H).

40

工程4: 3-(6-オキソ-4-ピペラジン-1-イル-ピリダジン-1-イル)ピペリジン-2,6-ジオンの調製

【1 1 1 6】

【化 3 3 2】



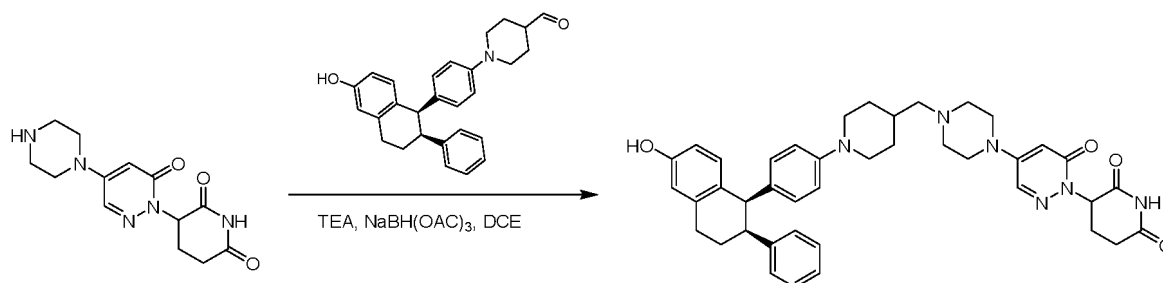
【1 1 1 7】

4-[1-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-6-オキソ-ピリダジン-4-イル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(190mg、0.48mmol、1当量)のジクロロメタン(2 mL)の溶液に、塩酸塩のジオキサン溶液(4M、10mL、78当量)を加えた。混合液を25℃で0.5時間攪拌した。得られた混合液を減圧下で濃縮し、ジオキサンを除去した。粗生成物をさらなる精製を行うことなく次の工程に使用した。化合物3-(6-オキソ-4-ピペラジン-1-イル-ピリダジン-1-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(120mg、0.36 mmol、収率75%、塩酸塩)を明黄色固形物として得た。LC/MS (ESI) m/z: 292.0 [M+1]⁺.

工程5: 3-[4-[4-[1-[4-[(1R,2S)-6-ヒドロキシ-2-フェニル-テトラリン-1-イル]フェニル]-4-ピペリジル]メチル]ピペラジン-1-イル]-6-オキソ-ピリダジン-1-イル]ピペリジン-2,6-ジオン(例示的PROTAC102)の調製

【1 1 1 8】

【化 3 3 3】



【1 1 1 9】

3-(6-オキソ-4-ピペラジン-1-イル-ピリダジン-1-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(57mg、0.17mmol、1.2当量、塩酸塩)および1-[4-[(1R, 2S)-6-ヒドロキシ-2-フェニル-テトラリン-1-イル]フェニル]ピペリジン-4-カルボアルデヒド(60mg、0.14mmol、1当量、例示的PROTAC89の合成、工程10を参照)の1,2-ジクロロエタン(3 mL)の溶液に、トリエチルアミン(30mg、0.29mmol、2当量)を加え、混合液を25℃で0.5時間攪拌した。次いで、トリアセトキシホウ化水素ナトリウム(93mg、0.43mmol、3当量)を加えた。混合液をさらに25℃で0.5時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮して、1,2-ジクロロエタンを除去した。残留物を、prep-HPLC(カラム:Luna C18 150 x 25 mm, 5um; 移動相:[水(0.225%ギ酸)-ACN]; B%:18%~38%、7.8分間)により精製した。化合物3-[4-[4-[1-[4-[(1R, 2S)-6-ヒドロキシ-2-フェニル-テトラリン-1-イル]フェニル]-4-ピペリジル]メチル]ピペラジン-1-イル]-6-オキソ-ピリダジン-1-イル]ピペリジン-2,6-ジオン(33mg、0.04 mmol、収率30%、純度99%、ギ酸塩)を白色固形物として得た。LC/MS (ESI) m/z: 687.3 [M+1]⁺; ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.96 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.18 - 7.10 (m, 3H), 6.83 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.64 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.59 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.52 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.47 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.19 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.84 (d, J=2.8 Hz, 1H), 5.58 (dd, J=5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.12 (d, J=4.4 Hz, 1H), 3.27 (s, 4H), 3.02 - 2.79 (m, 3H), 2.57 (d, J=4.0 Hz, 1H), 2.52 (d, J=2.0 Hz, 4H), 2.46 (s, 1H), 2.42 (d, J=4.8 Hz, 5H), 2.20 - 2.06 (m, 3H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.73 (d, J=14.0 Hz, 3H), 1.61 (s, 1H), 1.19 - 1.07 (m, 2H).

10

20

30

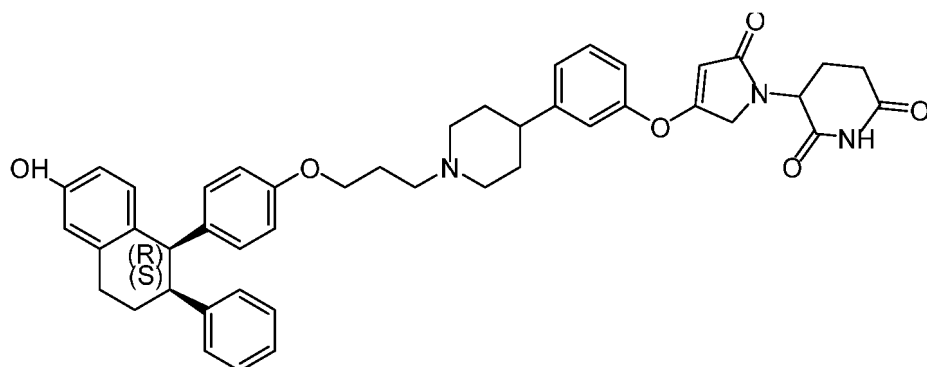
40

50

例示的PROTAC106の合成

【1120】

【化334】



10

【1121】

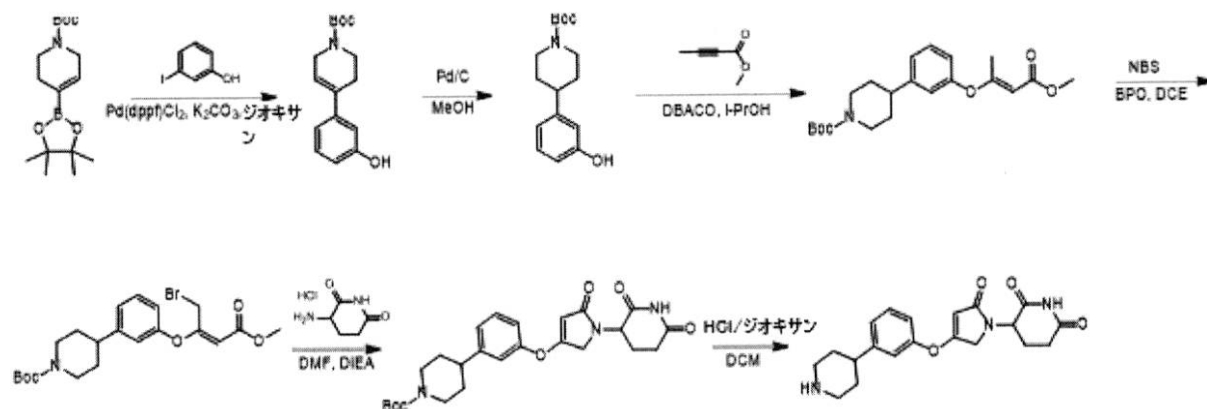
3-(4-(3-(1-(3-(4-((1R,2S)-6-ヒドロキシ-2-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)フェノキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)フェノキシ)-2-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

合成スキーム パート1

【1122】

【化335】

20



30

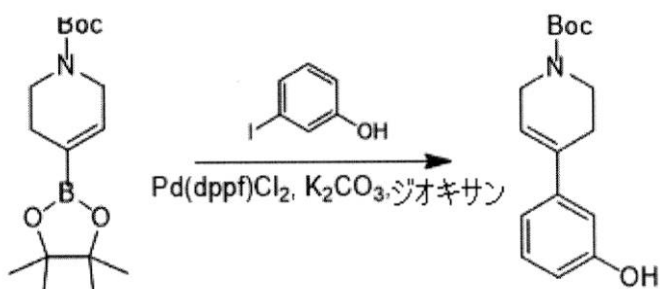
【1123】

工程1: 4-(3-ヒドロキシフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製

【1124】

【化336】

40



【1125】

4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(7.00g、22.64mmol、1.00当量)および3-ヨードフェノール(4.98g、22.64mmol、1.00当量)のジオキサソ(100 mL)および水(10 mL)の混合液に炭酸カリウム(6.26g、45.28mmol、2.00当量)およびシクロペンチル(ジフェニル)ホスファン；ジクロロパラジウム；鉄(1.66g、2.26mmol、0.10当量)を窒素下で加えた。混合液を、窒素下

50

、90℃で4時間攪拌した。LC-MSは、開始材料が完全に消費され、所望のMSを有する一つのメインピークが検出されたことを示した。反応混合液を水（500mL）に注ぎ、ろ過し、ろ過液を酢酸エチル（200mL）で希釈し、酢酸エチル（300mLx3）で抽出し、一つにまとめた有機層を飽和ブライン（150mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝10/1～8/1）により精製した。4-(3-ヒドロキシフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(4.00g、14.53 mmol、収率64%)を白色固形物として得た。

【1126】

LCMS：MS (ESI) m/z: 298.1 [M+23]⁺

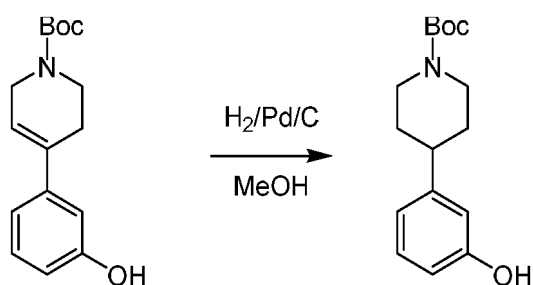
化学式：C₁₆H₂₁NO₃、分子量：275.34

10

工程2：4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製

【1127】

【化337】



20

【1128】

4-(3-ヒドロキシフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(4.00 g、14.53mmol、1.00当量)のメタノール(4 mL)の溶液に、パラジウム活性炭素触媒(1.00 g、純度10%)を窒素下に加えた。懸濁液を真空下で脱気し、水素で数回ページした。混合液を30℃で4時間、水素下(40psi)で攪拌した。LC-MSは、開始材料が完全に消費され、所望のMSを有する一つのメインピークが検出されたことを示した。反応混合液をろ過し、減圧下で濃縮した。さらなる精製を行うことなく、残留物を次の工程に使用した。粗4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(4.00g、粗)をオフホワイト色の固形物として得た。

30

【1129】

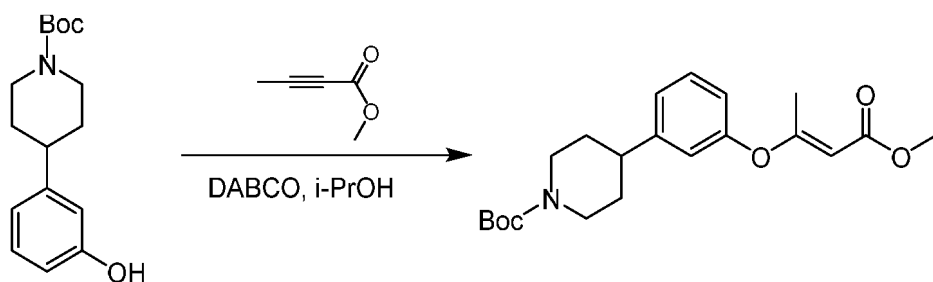
LCMS：MS (ESI) m/z: 300 [M+23]⁺

化学式：C₁₆H₂₃NO₃、分子量：277.36

工程3：4-[3-[(E)-3-メトキシ-1-メチル-3-オキソ-プロパ-1-エノキシ]フェニル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製

【1130】

【化338】



40

【1131】

4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(2.00g、7.21mmol、1.00当量)およびブタ-2-イノアートメチル(1.06g、10.82mmol、1.50当量)のイソプロパノール

50

ル(20 mL)の溶液に、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(808mg、7.21mmol、1.00当量)を加えた。混合液を15℃で12時間攪拌した。LC-MSは、開始材料が完全に消費され、所望のMSを有する一つのメインピークが検出されたことを示した。反応混合液を15℃で水20mLでクエンチし、酢酸エチル(20mLx3)で抽出した。一つにまとめた有機層を飽和ブライン(20mLx2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=20:1~10:1)により精製した。4-[3-[(E)-3-メトキシ-1-メチル-3-オキソ-プロパ-1-エノキシ]フェニル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.72g、4.58 mmol、収率63%)を白色固形物として得た。

【1132】

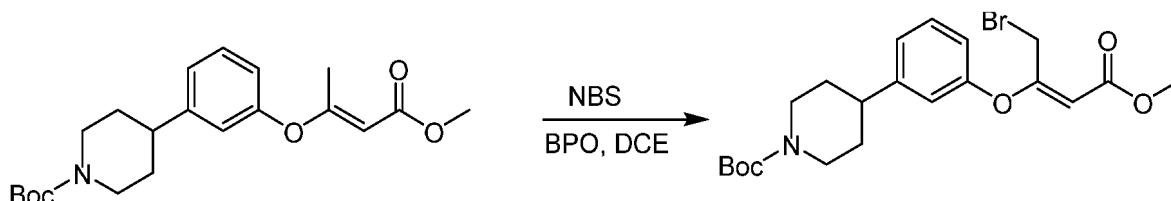
LCMS: MS (ESI) m/z: 398.1 [M+23]⁺

化学式: C₂₁H₂₉NO₅、分子量: 375.46

工程4: (E)-4-(3-((1-ブromo-4-メトキシ-4-オキソブタ-2-エン-2-イル)オキシ)フェニル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製

【1133】

【化339】



【1134】

4-[3-[(E)-3-メトキシ-1-メチル-3-オキソ-プロパ-1-エノキシ]フェニル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.2g、3.20mmol、1.00当量)のジクロロエタン(50 mL)の混合液にN-ブロモスクシンイミド(853mg、4.79mmol、1.5当量)および過酸化ベンゾイル(232 mg、0.96mmol、0.3当量)の溶液を加えた。混合液を70℃で12時間攪拌した。LC-MSは、開始材料が完全に消費され、所望のMSを有する一つのメインピークが検出されたことを示した。混合液を水(200mL)を添加することによりクエンチし、酢酸エチル(20mL)で希釈し、酢酸エチル(30mLx3)で抽出し、一つにまとめた有機層を飽和ブライン(30mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=100:1~40:1)により精製した。4-[3-[(E)-1-(ブromoメチル)-3-メトキシ-3-オキソ-プロパ-1-エノキシ]フェニル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(960mg、粗)を黄色油状物として得た。

【1135】

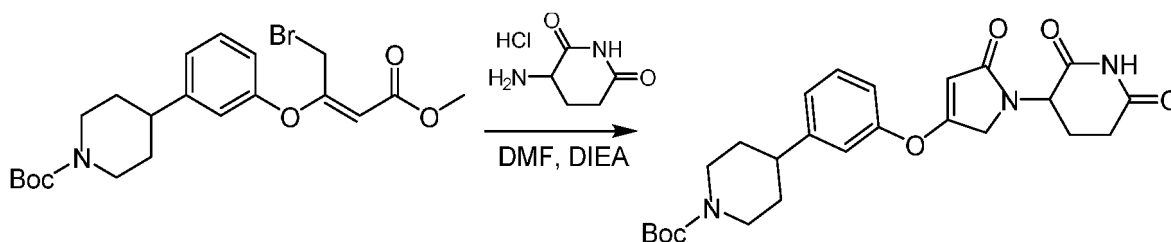
LCMS: MS (ESI) m/z: 477.9 [M+23]⁺

化学式: C₂₁H₂₈BrNO₅、分子量: 454.35

工程5: 4-[3-[[1-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-オキソ-2H-ピロール-3-イル]オキシ]フェニル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製

【1136】

【化340】



【1137】

3-アミノピペリジン-2,6-ジオン(1.56g、9.46mmol、5当量、塩酸塩)のジメチルホルム

10

20

30

40

50

アミド(20 mL)の混合液にジイソプロピルエチルアミン(2.45g、18.93mmol、10当量)を加えた。混合液を14℃で1時間攪拌した。4-[3-[(E)-1-(ブロモメチル)-3-メトキシ-3-オキソ-プロパ-1-エノキシ]フェニル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(860mg、1.89mmol、1当量)を反応液に加えた。次いで混合液を50℃で0.5時間攪拌した。その後、混合物を最大100℃で12時間加熱した。LC-MSは、開始材料のプロミドが完全に消費され、所望のMSを有する一つのメインピークが検出されたことを示した。混合液を水(200mL)を添加することによりクエンチし、酢酸エチル(50mL)で希釈し、酢酸エチル(50mLx3)で抽出し、一つにまとめた有機層を飽和ブライン(50mLx3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物をメチルtert-ブチルエーテル(30mL)を用いて粉末化されることにより精製した。4-[3-[[1-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-オキソ-2H-ピロール-3-イル]オキシ]フェニル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(376mg、0.80 mmol、収率42%)を褐色固形物として得た。

10

【1138】

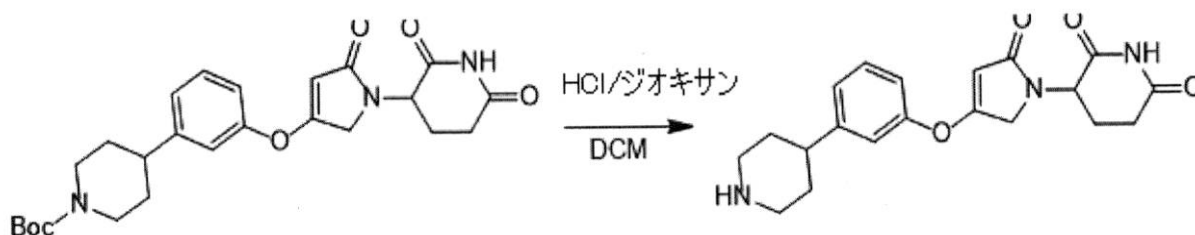
LCMS: MS (ESI) m/z: 492.2 [M+23]⁺

化学式: C₂₅H₃₁N₃O₆、分子量: 469.53

工程6: 3-[5-オキソ-3-[3-(4-ピペリジル)フェノキシ]-2H-ピロール-1-イル]ピペリジン-2,6-ジオンの調製

【1139】

【化341】



20

【1140】

4-[3-[[1-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-オキソ-2H-ピロール-3-イル]オキシ]フェニル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(420mg、0.89mmol、1当量)のジクロロメタン(10 mL)の混合液に塩化水素/ジオキサン(4M、4mL、20当量)を加えた。混合液を14℃で0.5時間攪拌した。LC-MSは、開始材料が完全に消費され、所望のMSを有する一つのメインピークが検出されたことを示した。反応液を減圧下で濃縮した。さらなる精製を行うことなく、残留物を次の工程に使用した。粗 3-[5-オキソ-3-[3-(4-ピペリジル)フェノキシ]-2H-ピロール-1-イル]ピペリジン-2,6-ジオン(400mg、粗、塩酸塩)を褐色固形物として得た。

30

【1141】

LCMS: MS (ESI) m/z: 370 [M+1]⁺

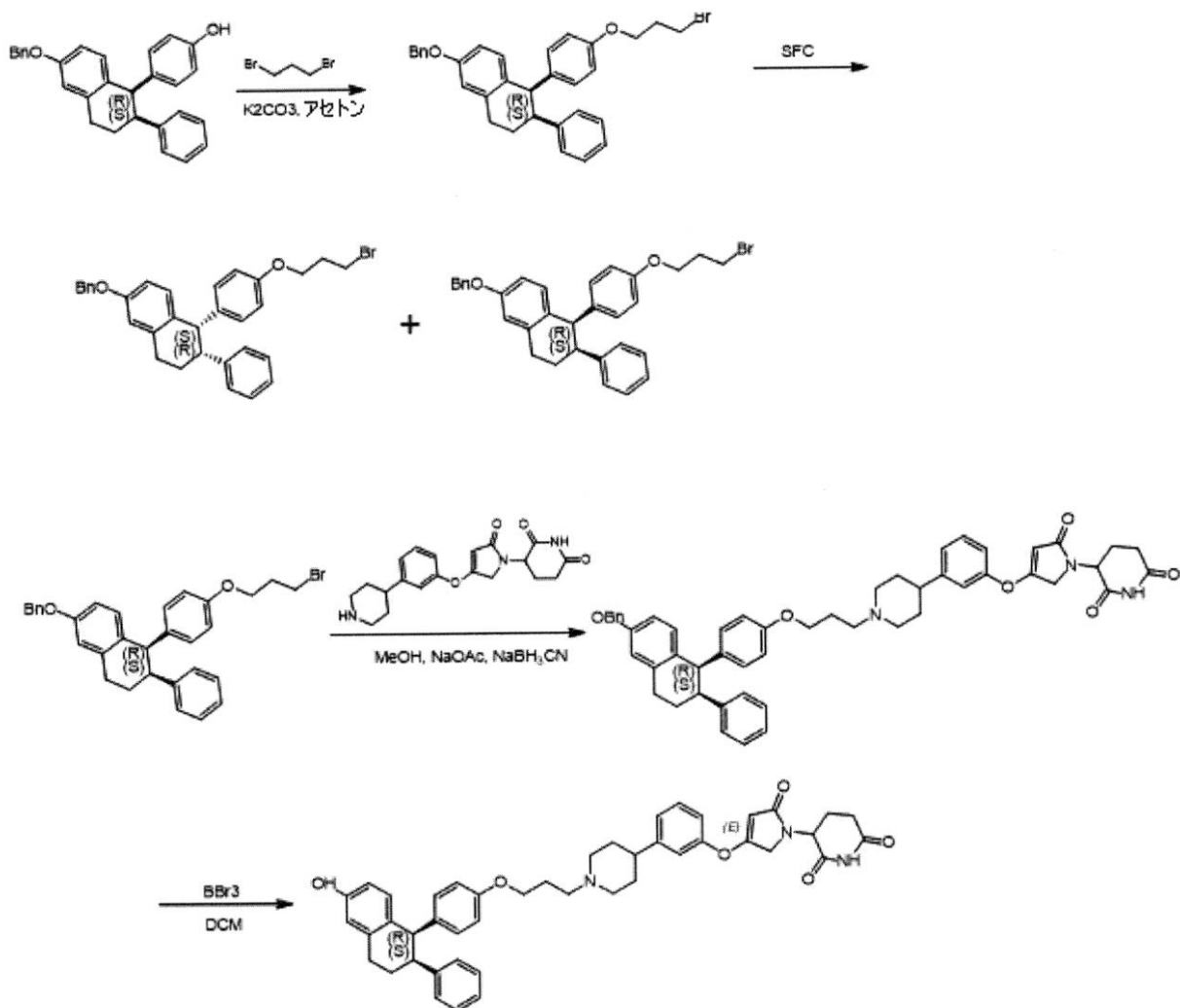
化学式: C₂₀H₂₃N₃O₄、分子量: 369.41

合成スキーム パート2

【1142】

40

【化 3 4 2】



10

20

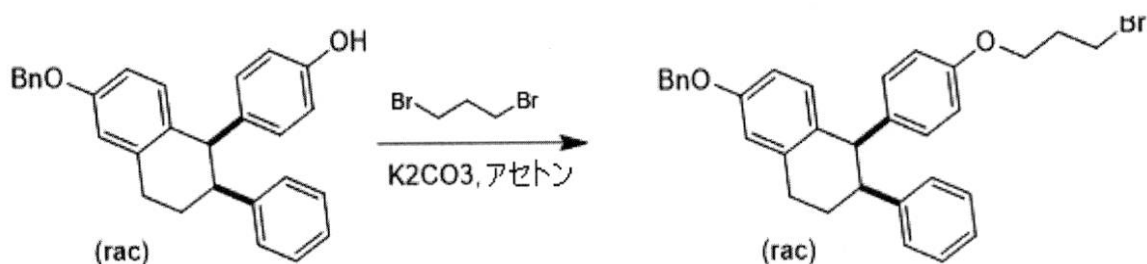
【1 1 4 3】

30

工程7：(シス)-6-ベンジルオキシ-1-[4-(3-ブロモプロポキシ)フェニル]-2-フェニル-テトラリンの調製

【1 1 4 4】

【化 3 4 3】



40

【1 1 4 5】

4-[(1R,2S)-6-ベンジルオキシ-2-フェニル-テトラリン-1-イル]フェノール(1.00g、2.46mmol、1.00当量)のアセトン(20 mL)の溶液に炭酸カリウム(1.02g、7.38mmol、3.00当量)および1,3-ジブロモプロパン(2.48g、12.30mmol、1.3mL、5.00当量)を加えた。混合液を70°Cで12時間攪拌した。LC-MSは、開始材料が完全に消費され、所望のMSを有する一つのメインピークが検出されたことを示した。反応混合物を15°Cでの水(40mL)の添加によりクエンチし、酢酸エチル(20 mL×3)で抽出した。一つにまとめた有機層を酢酸エチル(20mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物をpr

50

ep-HPLC（カラム：Phenomenex Synergi Max-RP 250*50mm*10um；移動相：[水（0.225%FA）-ACN]；B%：70%～100%、30；52%最小）により精製した。（シス）-6-ベンジルオキシ-1-[4-(3-プロモプロポキシ)フェニル]-2-フェニル-テトラリン(850mg、1.61 mmol、収率65%、純度99%)を白色固形物として得た。

【1146】

LCMS：MS (ESI) m/z: 527.2 [M+1]⁺

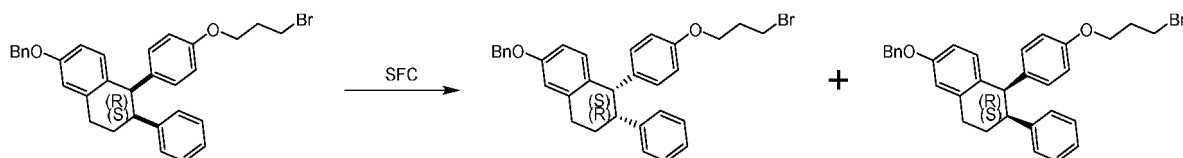
化学式：₃₂H₃₁BrO₂、分子量：527.49

工程8：(1S,2R)-6-ベンジルオキシ-1-[4-(3-プロモプロポキシ)フェニル]-2-フェニル-テトラリンおよび(1R,2S)-6-ベンジルオキシ-1-[4-(3-プロモプロポキシ)フェニル]-2-フェニル-テトラリンの調製

10

【1147】

【化344】



【1148】

(シス)6-ベンジルオキシ-1-[4-(3-プロモプロポキシ)フェニル]-2-フェニル-テトラリン(850mg、1.61mmol、1.00当量)の鏡像異性体を、超臨界流体クロマトグラフィーを使用して分離させた。残留物を超臨界流体クロマトグラフィー（カラム：OJ(250mm*30mm,10um)；移動相：[0.1%NH₃H₂O MEOH]；B%：60%-60%、20.9分；300分)流速：2mL/分 波長：220nm。

20

【1149】

(1S,2R)-6-ベンジルオキシ-1-[4-(3-プロモプロポキシ)フェニル]-2-フェニル-テトラリン(350mg、0.65 mmol、収率81%、純度97%)を白色固形物として得た。

【1150】

(1R,2S)-6-ベンジルオキシ-1-[4-(3-プロモプロポキシ)フェニル]-2-フェニル-テトラリン(350mg、0.66 mmol、収率82%、純度99%)を白色固形物として得た。

【1151】

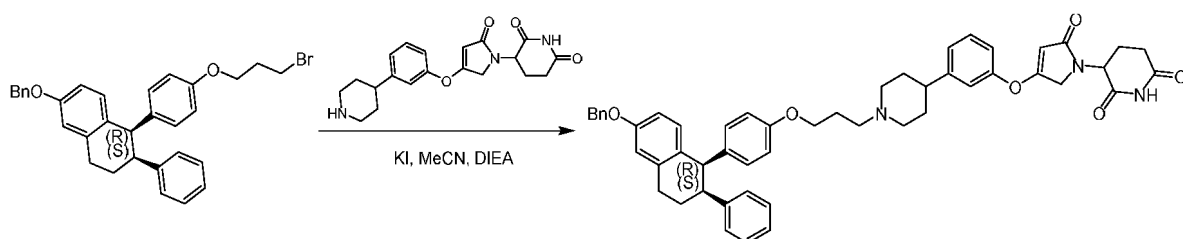
30

化学式：₃₂H₃₁BrO₂、分子量：527.49

工程9：3-[3-[3-[1-[3-[4-[(1R,2S)-6-ベンジルオキシ-2-フェニル-テトラリン-1-イル]フェノキシ]プロピル]-4-ピペリジル]フェノキシ]-5-オキソ-2H-ピロール-1-イル]ピペリジン-2,6-ジオンの調製

【1152】

【化345】



40

【1153】

(1R,2S)-6-ベンジルオキシ-1-[4-(3-プロモプロポキシ)フェニル]-2-フェニル-テトラリン(164mg、0.31mmol、1.1当量)および3-[5-オキソ-3-[3-(4-ピペリジル)フェノキシ]-2H-ピロール-1-イル]ピペリジン-2,6-ジオン(115mg、0.28mmol、1当量、塩酸塩)のアセトニトリル(5 mL)の溶液にジイソプロピルエチルアミン(110mg、0.85mmol、3当量)およびヨウ化カリウム(47mg、0.28mmol、1当量)を加えた。混合液を100℃で1.5時間攪拌した。LC-MSは、アミンの開始材料が完全に消費され、所望のMSを有する一つのメインピークが検出

50

されたことを示した。混合液を水（100mL）の添加することによりクエンチし、酢酸エチル（15mL）で希釈し、酢酸エチル（20mLx4）で抽出し、一つにまとめた有機層を飽和ブライン（20mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物をprep-TLC（ジクロロメタン：メタノール＝10：1）により精製した。3-[3-[3-[1-[3-[4-[(1R,2S)-6-ベンジルオキシ-2-フェニル-テトラリン-1-イル]フェノキシ]プロピル]-4-ピペリジル]フェノキシ]-5-オキソ-2H-ピロール-1-イル]ピペリジン-2,6-ジオン（100mg、0.12mmol、収率43%）を褐色固形物として得た。

【1154】

LCMS：MS (ESI) m/z: 816.4 [M+1]⁺

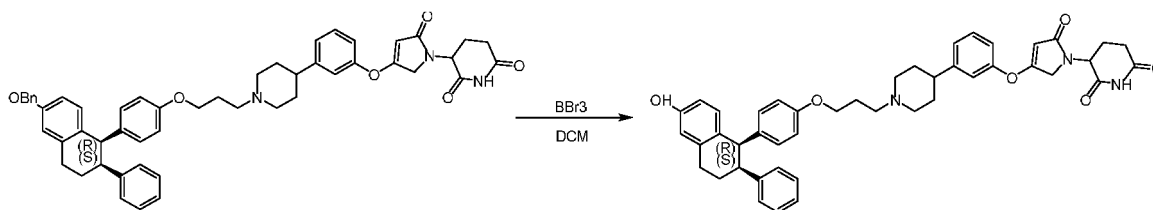
化学式：C₅₂H₅₃N₃O₆、分子量：815.99

10

工程10： 3-[3-[3-[1-[3-[4-[(1R,2S)-6-ヒドロキシ-2-フェニル-テトラリン-1-イル]フェノキシ]プロピル]-4-ピペリジル]フェノキシ]-5-オキソ-2H-ピロール-1-イル]ピペリジン-2,6-ジオンの調製

【1155】

【化346】



20

【1156】

3-[3-[3-[1-[3-[4-[(1R,2S)-6-ベンジルオキシ-2-フェニル-テトラリン-1-イル]フェノキシ]プロピル]-4-ピペリジル]フェノキシ]-5-オキソ-2H-ピロール-1-イル]ピペリジン-2,6-ジオン(100mg、0.12mmol、1当量)のジクロロメタン(5 mL)の混合液に三臭化ホウ素(92mg、0.37mmol、3当量)を-68℃で加えた。混合液を30分間-68℃で攪拌した。LC-MSは、開始材料が完全に消費され、所望のMSを有する一つのメインピークが検出されたことを示した。残留物を水（20mL）で希釈し、酢酸エチル（20mLx2）で抽出した。一つにまとめた有機層を飽和ブライン（20mLx3）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物をprep-HPLC（カラム：Boston Green ODS 150*30 5u；移動相：[水(0.225%FA)-ACN]；B%：34%－55%、10分）により精製した。3-[3-[3-[1-[3-[4-[(1R,2S)-6-ヒドロキシ-2-フェニル-テトラリン-1-イル]フェノキシ]プロピル]-4-ピペリジル]フェノキシ]-5-オキソ-2H-ピロール-1-イル]ピペリジン-2,6-ジオン(16mg、0.02 mmol、収率16%、純度97%、ギ酸塩)を白色固形物として得た。

30

【1157】

LCMS：MS (ESI) m/z: 726.3 [M+1]⁺

¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆)

δ = 10.92 (s, 1H), 9.48 - 8.87 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.23 - 7.06 (m, 6H), 6.82 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.66 - 6.57 (m, 2H), 6.55 - 6.44 (m, 3H), 6.25 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.91 - 4.82 (m, 2H), 4.18 - 3.97 (m, 3H), 3.84 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.30 - 3.27 (m, 2H), 3.02 - 2.82 (m, 5H), 2.55 - 2.52 (m, 3H), 2.39 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.26 (dd, J=4.8, 13.6 Hz, 1H), 2.11 - 1.58 (m, 11H)

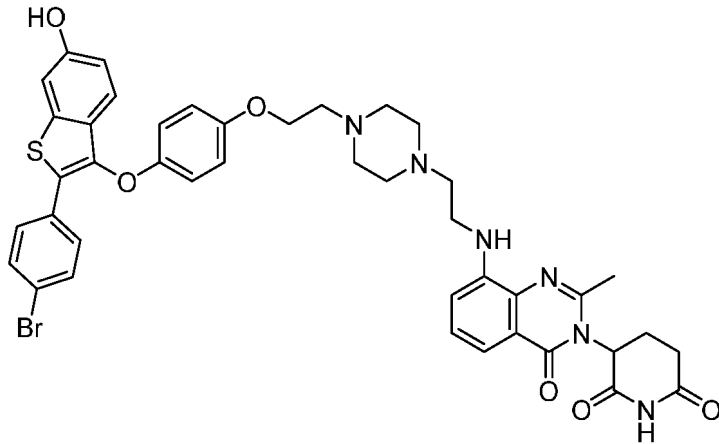
40

化学式：C₄₅H₄₇N₃O₆、分子量：725.87

例示的PROTAC107の合成

【1158】

【化 3 4 7】



10

【1159】

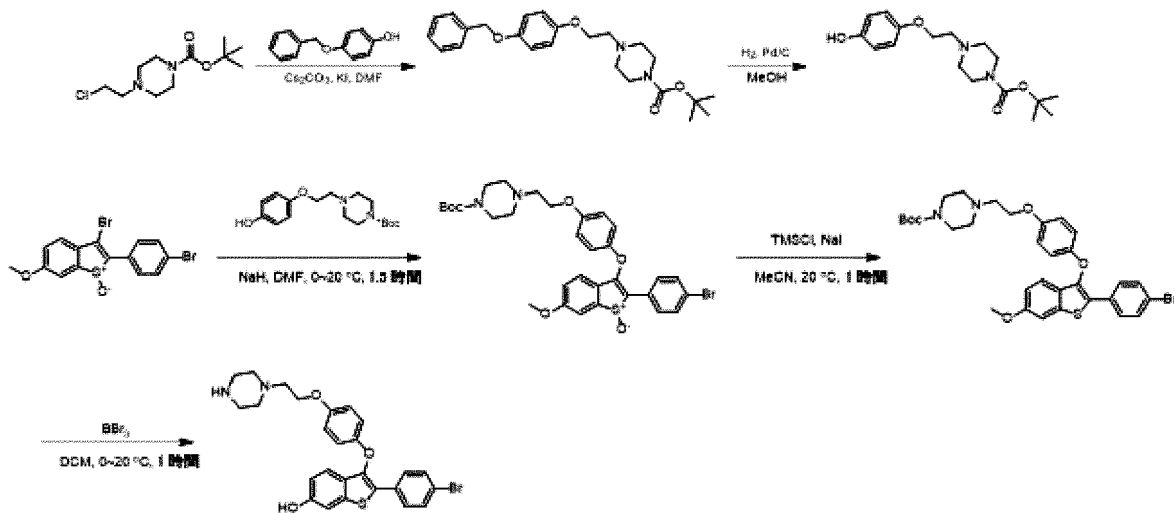
3-((8-((2-(4-((2-(4-ブロモフェニル)-6-ヒドロキシベンゾ[b]チオフェン-3-イル)オキシ)フェノキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-メチル-4-オキソキノゾリン-3(4H)-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

合成スキーム パート1:

【1160】

【化 3 4 8】

20



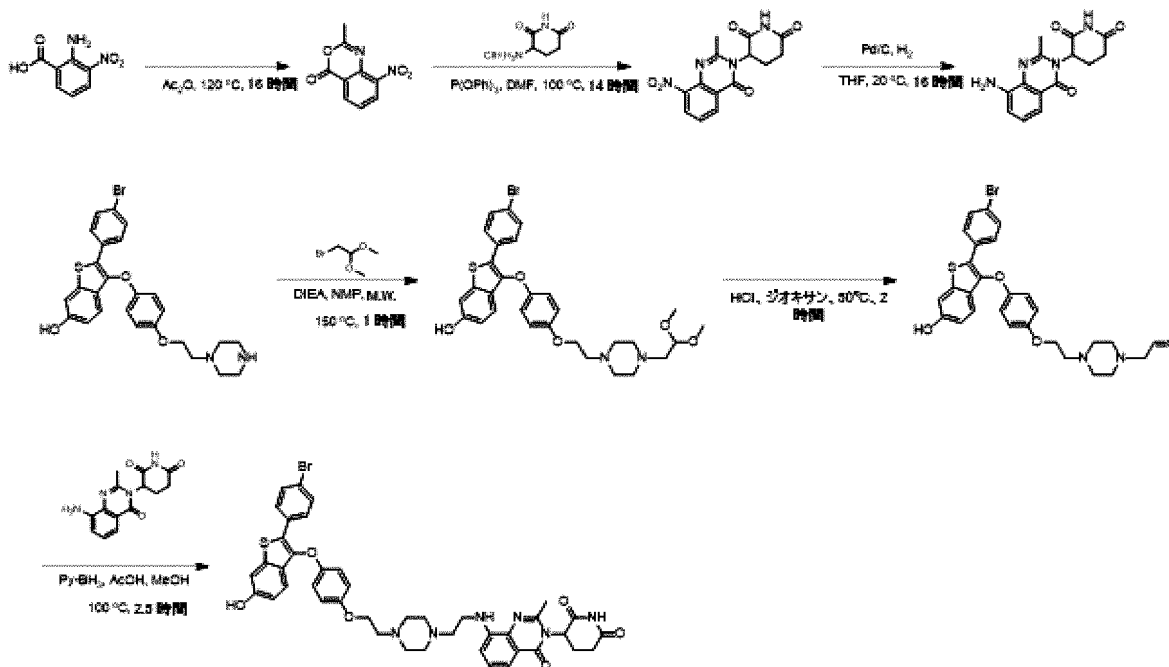
30

【1161】

合成スキーム パート2:

【1162】

【化 3 4 9】



10

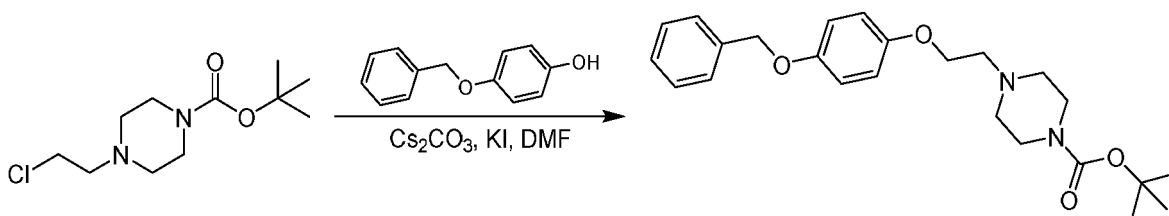
【1 1 6 3】

20

工程1：4-[2-(4-ベンジルオキシフェノキシ)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルの合成

【1 1 6 4】

【化 3 5 0】



30

【1 1 6 5】

4-(2-クロロエチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.00g、4.02mmol、1.00当量)、4-ベンジルオキシフェノール(965mg、4.82mmol、1.20当量)のN,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)の溶液に、炭酸セシウム(1.57g、4.82mmol、1.20当量)およびヨウ化カリウム(66mg、0.4mmol、0.10当量)を窒素下で加えた。反応液を80°Cで10時間攪拌した。TLC(石油エーテル：酢酸エチル=3：1)およびLCMSは、開始材料の大部分が消費されたことを示した。水(100mL)を混合液に加え、得られた混合液を酢酸エチル(50mLx3)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(80mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮させた。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル／酢酸エチル=50/1~3/1)により精製し、4-[2-(4-ベンジルオキシフェノキシ)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.4g、3.39 mmol、収率84%)を無色油状物として得た。

40

【1 1 6 6】

化学式：C₂₄H₃₂N₂O₄、分子量：412.5

¹H NMRデータからの総H数：32

¹H NMR：(400MHz、クロロホルム-d)

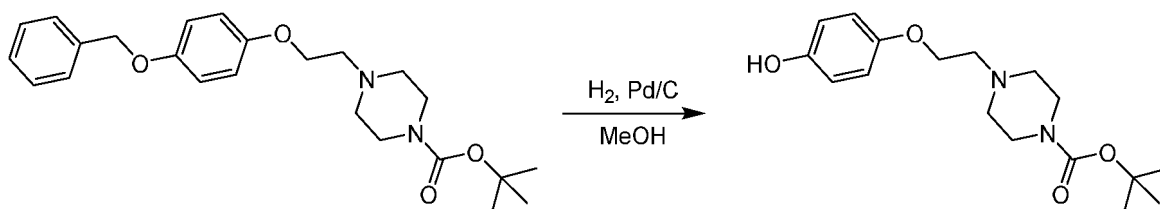
δ：7.46 - 7.29 (m, 5H), 6.95 - 6.88 (m, 2H), 6.88 - 6.81 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.07 (t, J=5.8 Hz, 2H), 3.51 - 3.42 (m, 4H), 2.80 (t, J=5.8 Hz, 2H), 2.56 - 2.48 (m, 4H), 1.47 (s, 9H)

工程2：4-[2-(4-ヒドロキシフェノキシ)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルの合成

50

【1167】

【化351】



【1168】

4-[2-(4-ベンジルオキシフェノキシ)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.40g、3.39mmol、1.00当量)のメタノール(20 mL)の溶液に、パラジウム炭素(200mg、純度10%)を窒素下で加えた。懸濁液を真空下で脱気し、水素で数回バージした。混合液を20℃で4時間、水素下(50psi)で攪拌した。TLC(石油エーテル：酢酸エチル=1：1)は、開始材料の大部分が消費されたことを示した。反応混合液をろ過し、ろ過液を真空中で濃縮した。4-[2-(4-ヒドロキシフェノキシ)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1g、3.07 mmol、収率90%、純度99%)を明黄色固形物として得た。

【1169】

化学式：C₁₇H₂₆N₂O₄、分子量：322.4

¹H NMRデータからの総H数：26

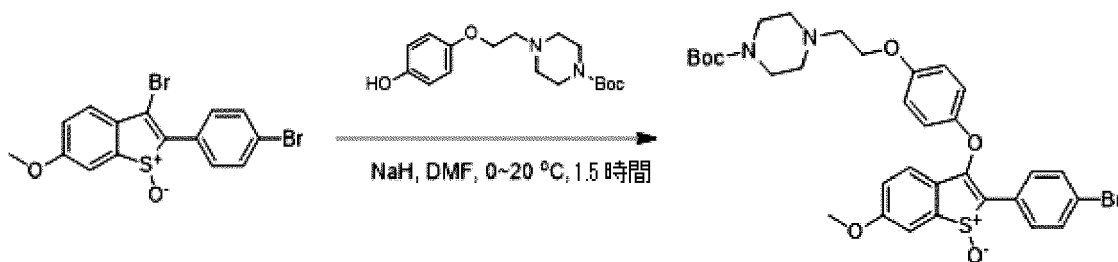
¹H NMR：(400MHz、クロロホルム-d)

δ：6.74 (s, 4H), 4.04 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.54 - 3.38 (m, 5H), 2.79 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.53 (s, 4H), 1.46 (s, 9H)

工程3：4-(2-(4-((2-(4-ブロモフェニル)-6-メトキシ-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)オキシ)フェノキシ)エチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルの合成

【1170】

【化352】



【1171】

4-[2-(4-ヒドロキシフェノキシ)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(234mg、0.72mmol、1.00当量)のN,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)の溶液にNaH(29mg、0.72 mmol、60% 鉱物油、1.00当量)を0℃で加えた。この混合液を20℃で0.5時間攪拌した。3-ブロモ-2-(4-ブロモフェニル)-6-メトキシ-1-オキシド-ベンゾチオフェン-1-イウム(300mg、0.72 mmol、1.00当量)を加え、次いで混合液を20℃で1時間攪拌した。LCMSは、反応が完了し、所望のMSを検出することができたことを示した。反応混合液を水(10ml)でクエンチさせ、酢酸エチル(10mlx3)で抽出した。一つにまとめた有機層を飽和ブライン(10mLx2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮して、4-[2-[4-[2-(4-ブロモフェニル)-6-メトキシ-1-オキシド-ベンゾチオフェン-1-イウム-3-イル]オキシフェノキシ]エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(430mg、0.66 mmol、収率90%)を黄色固形物として得て、これをさらなる精製を行うことなく次の工程に直接使用した。

【1172】

LCMS：MS (ESI) m/z：657.0 [M+1]⁺

¹H NMR：(400MHz, CDCl₃)

δ：7.65 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.52 - 7.46 (m, 3H), 7.05 - 6.89 (m, 4H), 6.81 (d,

J=8.4 Hz, 2H), 4.05 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.50 - 3.42 (m, 4H), 2.81 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.52 (s, 4H), 1.47 (s, 9H)

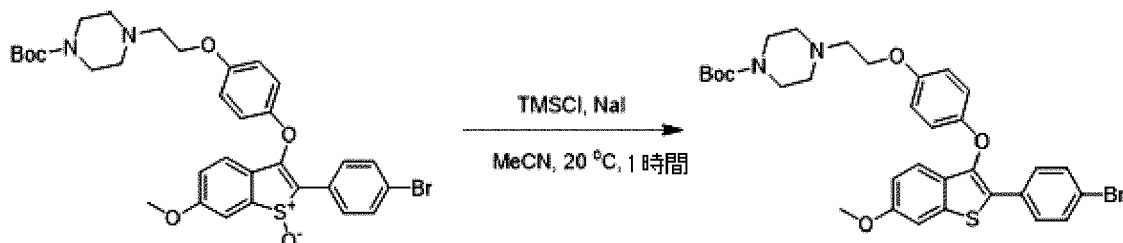
化学式: $C_{32}H_{35}BrN_2O_6S$ 、分子量: 655.60

HNMRデータからの総H数: 35.

工程4: 4-(2-(4-((2-(4-ブロモフェニル)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-3-イル)オキシ)フェノキシ)エチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルの合成

【1173】

【化353】



10

【1174】

4-[2-[4-[2-(4-ブロモフェニル)-6-メトキシ-1-オキシド-ベンゾチオフェン-1-イウム-3-イル]オキシフェノキシ]エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(370mg、0.56mmol、1.00当量)のアセトニトリル(6 mL)の溶液に、ヨウ化ナトリウム(254mg、1.69mmol、3.00当量)およびトリメチルクロロシラン(123mg、1.13mmol、2.00当量)を加えた。混合液を20℃で1時間攪拌した。LCMSは、反応が完了し、所望のMSを検出することができたことを示した。反応混合液を飽和亜硫酸ナトリウム(2mL)でクエンチし、水(15mL)で希釈し、酢酸エチル(10mLx2)で抽出した。一つにまとめた有機層を飽和ブライン(10mLx2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮して、粗4-[2-[4-[2-(4-ブロモフェニル)-6-メトキシ-ベンゾチオフェン-3-イル]オキシフェノキシ]エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(350mg、粗)を黄色油状物として得て、これをさらなる精製を行うことなく次の工程に直接使用した。

20

【1175】

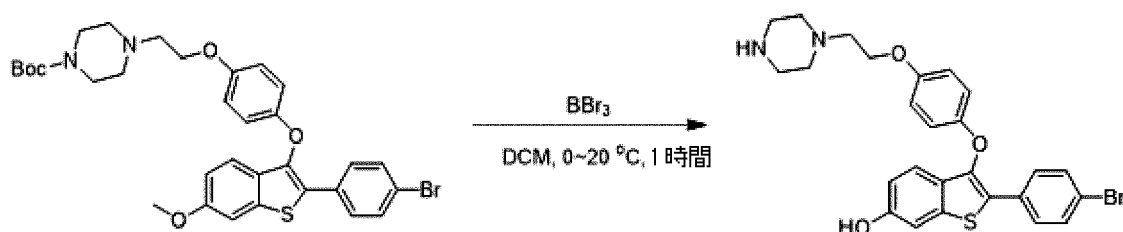
LCMS: MS (ESI) m/z: 639.0 [M+1]⁺。

化学式: $C_{32}H_{35}BrN_2O_5S$ 、分子量: 639.60

工程5: 2-(4-ブロモフェニル)-3-(4-(2-(ピペラジン-1-イル)エトキシ)フェノキシ)ベンゾ[b]チオフェン-6-オール

【1176】

【化354】



40

【1177】

4-[2-[4-[2-(4-ブロモフェニル)-6-メトキシ-ベンゾチオフェン-3-イル]オキシフェノキシ]エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(350mg、0.55mmol、1.00当量)のジクロロメタン(6 mL)の溶液に、三臭化ホウ素(410mg、1.64mmol、0.16mL、3.00当量)を0℃に加えた。混合液を1時間20℃で攪拌した。LCMSは、反応が完了し、所望のMSを検出することができたことを示した。反応混合液を飽和重炭酸ナトリウム(5mL)で0℃でクエンチし、水(10mL)で希釈し、ジクロロメタン(10mLx3)で抽出した。一つにまとめた有機層を飽和ブライン(5mLx2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮して、2-(4-ブロモフェニル)-3-[4-(2-ピペラジン-1-イルエトキシ)フェノキシ]ベンゾ

50

チオフェン-6-オール(250mg、粗)を得て、これをさらなる精製を行うことなく次の工程に直接使用した。

【1178】

LCMS: MS (ESI) m/z : 527.0 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6)

δ : 7.65 - 7.56 (m, 4H), 7.31 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.86 (s, 4H), 6.83 (dd, $J=2.0, 8.4$ Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 3.97 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.78 - 2.66 (m, 4H), 2.61 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.40 (s, 4H), 2.45 - 2.34 (m, 1H)

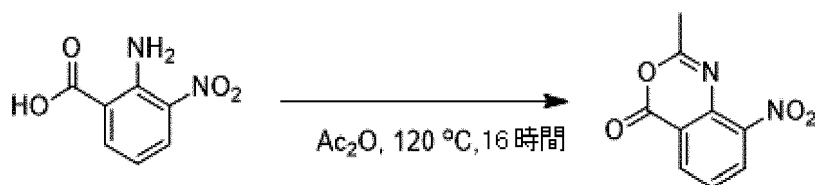
化学式: $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{S}$ 、分子量: 525.46

HNMRデータからの総H数: 25.

工程6: 2-メチル-8-ニトロ-4H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-4-オンの合成

【1179】

【化355】



【1180】

2-アミノ-3-ニトロ-安息香酸(2g、10.98mmol、1.00当量)の無水酢酸(10 mL)の混合液をさらに16時間、120°Cで攪拌した。TLC(石油エーテル:酢酸エチル)は、新たなスポットが形成されたことを示した。反応混合液を濃縮し、溶媒を除去した。残留物を石油エーテル:酢酸エチル=2:1(30mL)で粉末化し、次いでろ過した。所望の生成物2-メチル-8-ニトロ-3,1-ベンゾキサジン-4-オン(600mg、2.91 mmol、収率26%)をととしてろ過ケーキを得た。

【1181】

^1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6)

δ : 8.42 - 8.31 (m, 2H), 7.72 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.42 (s, 3H).

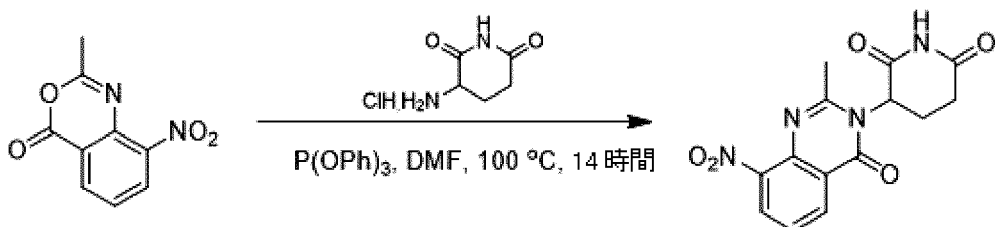
化学式: $\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_4$ 、分子量: 206.15

HNMRデータからの総H数: 6.

工程7: 3-(2-メチル-8-ニトロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)ピペリジン-2,6-ジオンの合成

【1182】

【化356】



【1183】

2-メチル-8-ニトロ-3,1-ベンゾキサジン-4-オン(1g、4.85mmol、1.00当量)および3-アミノピペリジン-2,6-ジオン(956mg、5.82mmol、1.20当量、塩酸塩)のN,N-ジメチルホルムアミド(15 mL)の溶液に、垂リン酸トリフェニル(2.26g、7.27mmol、1.9mL、1.50当量)を加えた。混合物を100°Cで14時間攪拌した。LCMSは、反応が完了し、所望のMSを検出することができたことを示した。反応混合液を水(40mL)で希釈し、酢酸エチル(30mLx2)で抽出した。一つにまとめた有機層ブライン(30mLx3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮して、粗生成物の3-(2-メチル-8-ニトロ-4-オキソ-キナゾ

10

20

30

40

50

リン-3-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(450mg、粗)を得て、これをさらなる精製を行うことなく次の工程に使用した。

【1184】

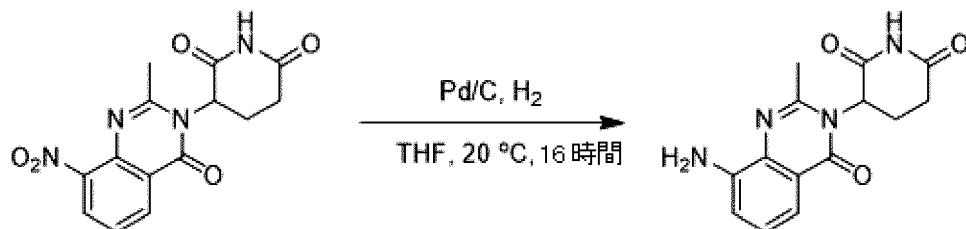
LCMS: MS (ESI) m/z : 316.9 [M+1]⁺。

化学式: $C_{14}H_{12}N_4O_5$ 、分子量: 316.27

工程8: 3-(8-アミノ-2-メチル-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)ピペリジン-2,6-ジオンの合成

【1185】

【化357】



10

【1186】

3-(2-メチル-8-ニトロ-4-オキソ-キナゾリン-3-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(450mg、1.42mmol、1.00当量)のテトラヒドロフラン(50 mL)の溶液に、パラジウム/C触媒(100mg、0.14 mmol、純度10%)を窒素雰囲気下に加えた。懸濁液を脱気し、水素で3回パーージした。混合液を20°Cで16時間、水素下(15psi)で攪拌した。LCMSは、反応が完了し、所望のMSを検出することができたことを示した。反応混合液をろ過し、ろ過液を濃縮して、粗生成物の3-(8-アミノ-2-メチル-4-オキソ-キナゾリン-3-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(380mg、1.33 mmol、収率94%)を得て、これをさらなる精製を行うことなく次の工程に使用した。

20

【1187】

LCMS: MS (ESI) m/z : 287.1 [M+1]⁺。

¹H NMR: (400MHz, DMSO- d_6)

δ : 11.01 (s, 1H), 7.20 - 7.10 (m, 2H), 6.97 (dd, $J=2.0, 7.2$ Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 5.27 - 5.18 (m, 1H), 2.91 - 2.79 (m, 1H), 2.70 - 2.58 (m, 5H), 2.21 - 2.10 (m, 1H)

30

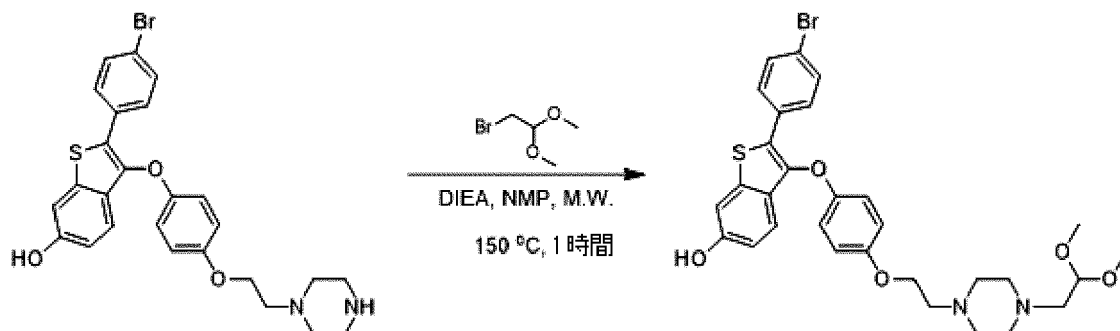
化学式: $C_{14}H_{14}N_4O_3$ 、分子量: 286.29

HNMRデータからの総H数: 14.

工程9: 2-(4-ブロモフェニル)-3-[4-(2-(4-(2,2-ジメトキシエチル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)フェノキシ]ベンゾチオフェン-6-オール

【1188】

【化358】



40

【1189】

2-(4-ブロモフェニル)-3-[4-(2-ピペラジン-1-イルエトキシ)フェノキシ]ベンゾチオフェン-6-オール(250mg、0.33mmol、1.00当量、臭化水素酸塩)、ジイソプロピルエチルアミン(213mg、1.65mmol、0.3mL、5.00当量)および2-ブロモ-1,1-ジメトキシ-エタン(112mg

50

、0.66mmol、0.1mL、2.00当量)をマイクロ波管内でN-メチル-2-ピロリドン(3.00 mL)に溶かした。密閉した管を、マイクロ波で1時間、150℃で加熱した。TLC (ジクロロメタン：メタノール= 10：1、 R_f =0.52) は反応が完了し、新しいスポットが形成されたことを示した。反応混合液を水(10mL)で希釈し、酢酸エチル(5mLx3)で抽出した。一つにまとめた有機層を飽和ブライン(5mLx2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮させた。残留物をprep-TLC (ジクロロメタン／メタノール=10：1)により精製して、2-(4-ブロモフェニル)-3-[4-[2-[4-(2,2-ジメトキシエチル)ピペラジン-1-イル]エトキシ]フェノキシ]ベンゾチオフェン-6-オール(120mg、0.2 mmol、収率59%)を黄色固形物として得た。

【1190】

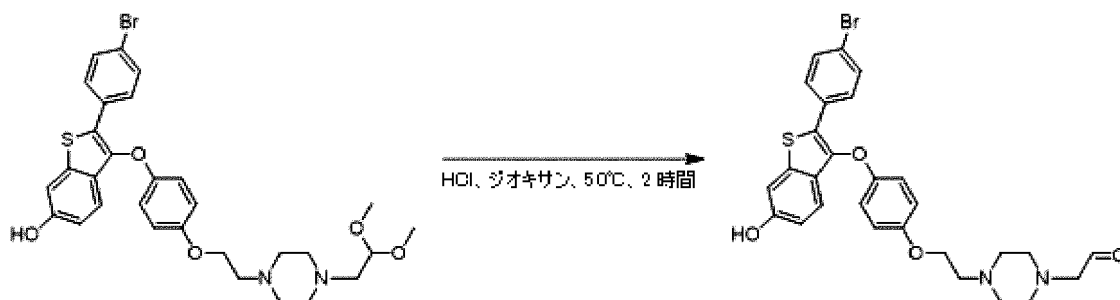
LCMS：MS (ESI) m/z ：615.0 $[M+1]^+$ 。

化学式： $C_{30}H_{33}BrN_2O_5S$ 、分子量：613.56

工程10：2-(4-(2-(4-((2-(4-ブロモフェニル)-6-ヒドロキシベンゾ[b]チオフェン-3-イル)オキシ)フェノキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)アセトアルデヒドの合成

【1191】

【化359】



【1192】

2-(4-ブロモフェニル)-3-[4-[2-[4-(2,2-ジメトキシエチル)ピペラジン-1-イル]エトキシ]フェノキシ]ベンゾチオフェン-6-オール(120mg、0.20mmol、1.00当量)のジオキサソラン(2 mL)の溶液に、塩酸(2M、2mL、20.45当量)を加えた。混合液を50℃で2時間攪拌した。LCMSは、反応が完了し、所望のMSを検出することができたことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮して、ジオキサソラン及び水を除去し、粗生成物の2-[4-[2-[4-[2-(4-ブロモフェニル)-6-ヒドロキシ-ベンゾチオフェン-3-イル]オキシフェノキシ]エチル]ピペラジン-1-イル]アセトアルデヒド(100mg、粗)を得て、これをさらなる精製を行うことなく次の工程に使用した。

【1193】

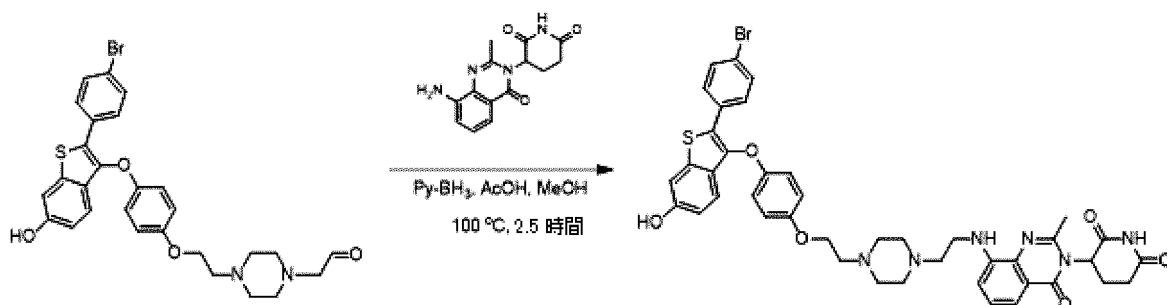
LCMS：MS (ESI) m/z ：585.0 $[M+18]^+$ 。

化学式： $C_{28}H_{27}BrN_2O_4S$ 、分子量：567.49

工程11：3-(8-((2-(4-(2-(4-((2-(4-ブロモフェニル)-6-ヒドロキシベンゾ[b]チオフェン-3-イル)オキシ)フェノキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-メチル-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)ピペリジン-2,6-ジオンの合成

【1194】

【化360】



10

20

30

40

50

【1195】

2-[4-[2-[4-[2-(4-ブロモフェニル)-6-ヒドロキシ-ベンゾチオフェン-3-イル]オキシフェノキシ]エチル]ピペラジン-1-イル]アセトアルデヒド(1000mg、0.18mmol、1.00当量)のメタノール(2 mL)の溶液に、酢酸(0.2 mL)および3-(8-アミノ-2-メチル-4-オキソ-キナゾリン-3-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(50mg、0.18mmol、1.00当量)を加えた。混合液を20℃で0.5時間攪拌した。ボラン；2-メチルピリジン(38mg、0.35mmol、2.00当量)を加え、次いで混合液を2時間20℃で攪拌した。LCMSは、反応が完了し、所望のMSを検出することができたことを示した。反応混合液をprep-HPLC(カラム：Boston Green ODS 150*30 5u；移動相：[水(0.225%FA)-ACN]；B%：25%–55%、10分)により精製した。次いで集めた分画を濃縮して、アセトニトリルの大部分を除去し、塩酸(1M、2mL)を加えた。溶液を黄色固形物の3-[8-[2-[4-[2-[4-[2-(4-ブロモフェニル)-6-ヒドロキシ-ベンゾチオフェン-3-イル]オキシフェノキシ]エチル]ピペラジン-1-イル]エチルアミノ]-2-メチル-4-オキソ-キナゾリン-3-イル]ピペリジン-2,6-ジオン(10mg、0.01 mmol、収率7%、塩酸塩)へと凍結乾燥させた。

10

【1196】

LCMS：MS (ESI) m/z: 839.0 [M+1]⁺。

¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆)

δ: 11.01 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 7.62 (s, 4H), 7.33 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 7.21 - 7.11 (m, 2H), 7.01 (br d, J=8.0 Hz, 1H), 6.92 (q, J=8.8 Hz, 4H), 6.85 (dd, J=2.0, 8.8 Hz, 1H), 5.25 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.68 - 3.45 (m, 14H), 2.87 - 2.79 (m, 1H), 2.69 - 2.61 (m, 5H), 2.19 - 2.10 (m, 1H)

20

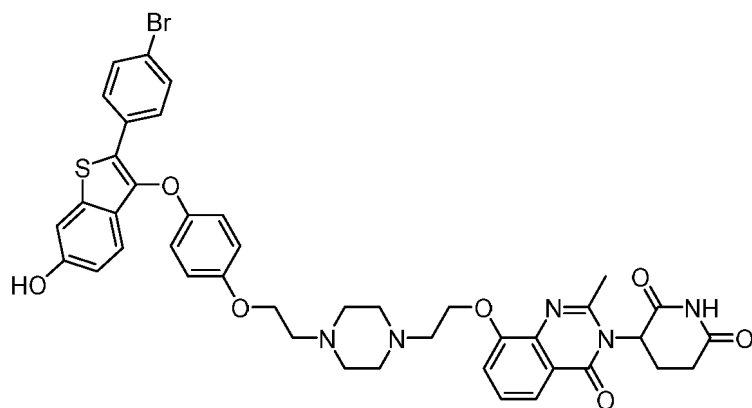
化学式：C₄₂H₄₁BrN₆O₆S、分子量：837.78

HNMRデータからの総H数：40.

例示的PROTAC108の合成

【1197】

【化361】



30

【1198】

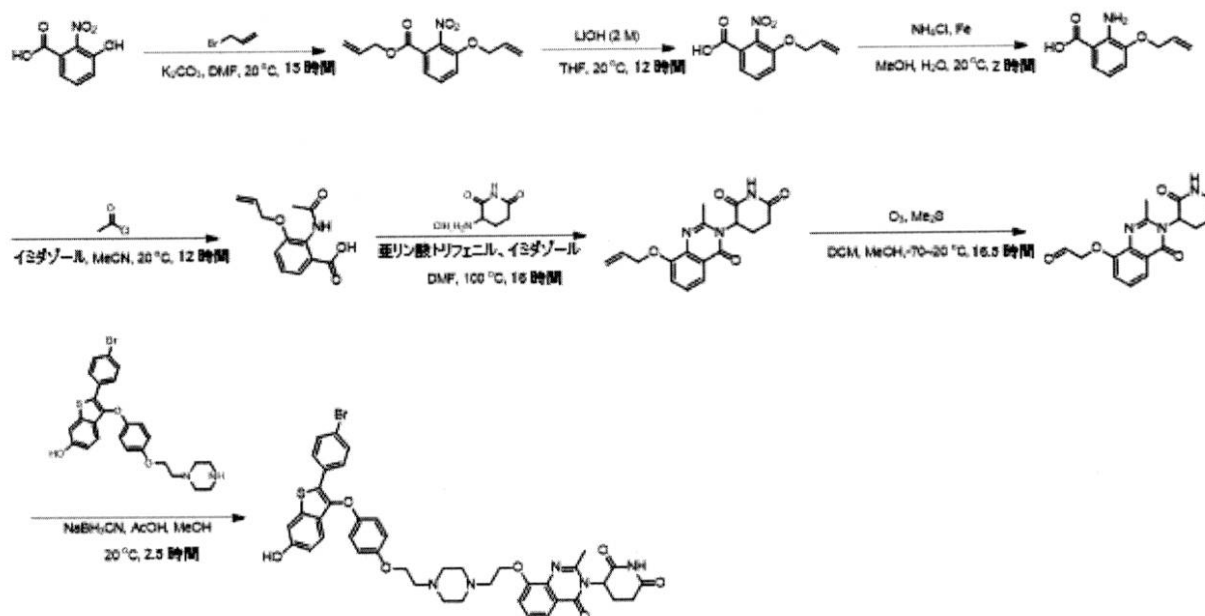
3-(8-(2-(4-(2-(4-((2-(4-ブロモフェニル)-6-ヒドロキシベンゾ[b]チオフェン-3-イル)オキシ)フェノキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)-2-メチル-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

40

合成スキーム：

【1199】

【化 3 6 2】



10

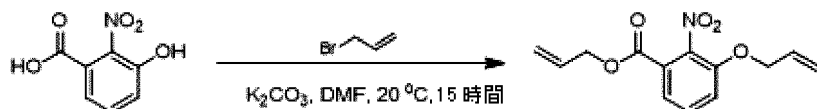
【1 2 0 0】

工程1：3-(アリルオキシ)-2-ニトロ安息香酸アリルの合成

20

【1 2 0 1】

【化 3 6 3】



【1 2 0 2】

3-ヒドロキシ-2-ニトロ-安息香酸(1g、5.46mmol、1.00当量)のN,N-ジメチルホルムアミド(15 mL)の溶液に、炭酸カリウム(3g、21.84mmol、4.00当量)および3-ブロモプロパ-1-エン(2.64g、21.84mmol、4.00当量)を加えた。混合液を20℃で15時間攪拌した。LCMSは、反応が完了し、所望のMSを検出することができたことを示した。残留物を水(100mL)で希釈し、酢酸エチル(30mLx3)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(30mLx2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮させて、黄色油状物として3-アリルオキシ-2-ニトロ-安息香酸アリル(1.30g、粗)を得た。

30

【1 2 0 3】

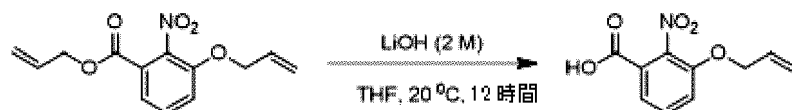
LCMS：MS (ESI) m/z: 286.0 [M+23]⁺.

化学式：C₁₃H₁₃NO₅、分子量：263.25

工程2：3-(アリルオキシ)-2-ニトロ安息香酸の合成

【1 2 0 4】

【化 3 6 4】



40

【1 2 0 5】

3-アリルオキシ-2-ニトロ-安息香酸アリル(1.44g、5.47mmol、1.00当量)のテトラヒドロフラン(40 mL)の溶液に、水酸化リチウム一水和物(2M、11mL、4.00当量)を加えた。混合液を20℃で12時間攪拌した。LCMSは、反応が完了し、所望のMSを検出することができたことを示した。反応混合液を塩酸(2M、10mL)によりpH=(4~5)に調整し、水(50mL)で希釈し、酢酸エチル(30mLx3)で抽出した。一つにまとめた有機層を飽和ブライン(40

50

mLx2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮させて、3-アリルオキシ-2-ニトロ-安息香酸(1.20g、粗)を得て、これをさらなる精製を行うことなく次の工程に使用した。

【1206】

LCMS: MS (ESI) m/z : 246.0 $[M+23]^+$.

^1H NMR: (400MHz, CDCl_3)

δ : 7.70 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.07 - 5.93 (m, 1H), 5.47 - 5.29 (m, 2H), 4.70 (d, $J=5.2$ Hz, 2H)

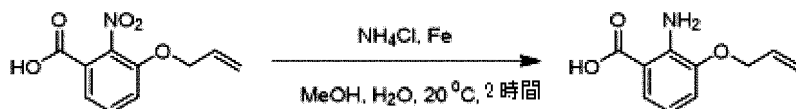
化学式: $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_5$ 、分子量: 223.18

HNMRデータからの総H数: 8.

工程3: 3-(アリルオキシ)-2-アミノ安息香酸の合成

【1207】

【化365】



【1208】

3-アリルオキシ-2-ニトロ-安息香酸(1.2g、5.38mmol、1.00当量)のメタノール(20 mL)および水(5 mL)の溶液に、鉄(1.2g、21.52mmol、4.00当量)、塩化アンモニウム(1.44g、26.90mmol、5.00当量)を20°Cでゆっくりと加えた。混合液を2時間、80°Cで攪拌した。LCMSは、反応が完了し、所望のMSを検出することができたことを示した。反応混合液をろ過し、ろ過液を濃縮して、3-アリルオキシ-2-アミノ-安息香酸(850mg、粗)を得て、これをさらなる精製を行うことなく次の工程に使用した。

【1209】

LCMS: MS (ESI) m/z : 194.1 $[M+1]^+$.

^1H NMR: (400MHz, CDCl_3)

δ : 7.54 (s, 1H), 6.99 - 6.44 (m, 2H), 6.07 (s, 2H), 5.39 (s, 2H), 4.59 (s, 3H), 4.76 - 4.40 (m, 1H)

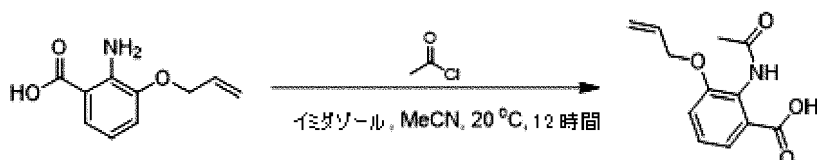
化学式: $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ 、分子量: 193.20

HNMRデータからの総H数: 11.

工程4: 2-アセトアミド-3-(アリルオキシ)安息香酸の合成

【1210】

【化366】



【1211】

3-アリルオキシ-2-アミノ-安息香酸(800mg、4.14mmol、1.00当量)のアセトニトリル(10 mL)の溶液に、イミダゾール(282mg、4.14mmol、1.00当量)および塩化アセチル(650mg、8.28mmol、2.00当量)を加えた。混合液を20°Cで12時間攪拌した。LCMSは、反応が完了し、所望のMSを検出することができたことを示した。反応液を水(30mL)で希釈し、酢酸エチル(15mLx3)で抽出した。一つにまとめた有機層を飽和ブライン(20mLx2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮させて、2-アセトアミド-3-アリルオキシ-安息香酸(900mg、粗)を黄色固形物として得て、これをさらなる精製を行うことなく次の工程に直接使用した。

【1212】

LCMS: MS (ESI) m/z : 236.1 $[M+1]^+$.

10

20

30

40

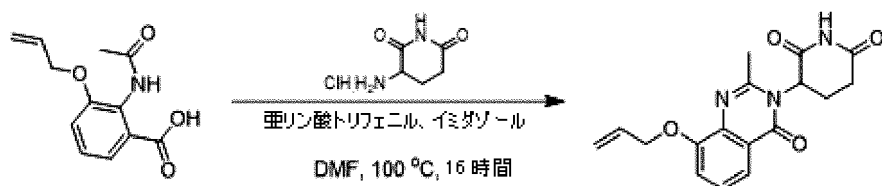
50

化学式： $C_{12}H_{13}NO_4$ 、分子量：235.24

工程5：3-(8-(アリルオキシ)-2-メチル-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)ピペリジン-2,6-ジオンの合成

【1 2 1 3】

【化 3 6 7】



10

【1 2 1 4】

2-アセトアミド-3-アリルオキシ-安息香酸(800mg、3.40mmol、1.00当量)および3-アミノピペリジン-2,6-ジオン(672mg、4.08mmol、1.20当量、塩酸塩)のN,N-ジメチルホルムアミド(15 mL)の溶液に、垂リン酸トリフェニル(1.58g、5.10mmol、1.50当量)およびイミダゾール(232mg、92.60mmol、27.23当量)を加えた。混合物を100℃で16時間攪拌した。LCMSは、反応が完了し、所望のMSを検出することができたことを示した。反応混合液を水(40 mL)で希釈し、酢酸エチル(20mLx2)で抽出した。一つにまとめた有機層を飽和ブライン(20mLx2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮させた。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール=100:1~20:1)により精製して、3-(8-アリルオキシ-2-メチル-4-オキソ-キナゾリン-3-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(420mg、1.28 mmol、収率38%)を明黄色固形物として得た。

20

【1 2 1 5】

LCMS：MS (ESI) m/z : 328.2 $[M+1]^+$.

^1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6)

δ : 11.03 (s, 1H), 7.58 (dd, $J=1.6, 7.6$ Hz, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 2H), 6.17 - 6.01 (m, 1H), 5.45 (dd, $J=1.6, 17.2$ Hz, 1H), 5.34 - 5.25 (m, 2H), 4.74 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 2.88 - 2.79 (m, 1H), 2.70 - 2.55 (m, 5H), 2.20 - 2.12 (m, 1H)

化学式： $C_{17}H_{17}N_3O_4$ 、分子量：327.33

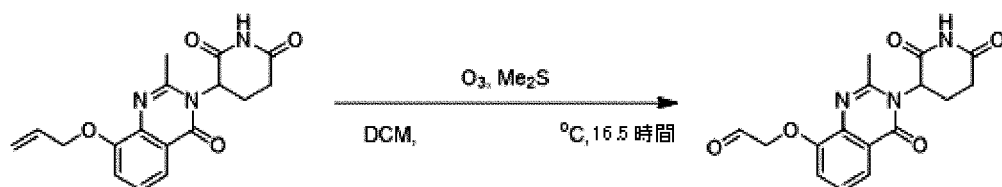
HNMRデータからの総H数：17.

30

工程6：2-((3-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-2-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-8-イル)オキシ)アセトアルデヒドの合成

【1 2 1 6】

【化 3 6 8】



40

【1 2 1 7】

3-(8-アリルオキシ-2-メチル-4-オキソ-キナゾリン-3-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(200mg、0.61mmol、1.00当量)のジクロロメタン(8 mL)およびメタノール(2 mL)の溶液内に-70℃で30分間、オゾン进行を泡立たせた。余剰オゾン进行を窒素でパーズした後、硫化ジメチル(380mg、6.11mmol、10.00当量)を-70℃で加えた。混合液を16時間、20℃で攪拌した。LCMSは、反応が完了し、所望のMSを検出することができたことを示した。反応混合液を減圧下で濃縮してメタノール、ジクロロメタンおよび硫化ジメチルを除去し、2-[3-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-2-メチル-4-オキソ-キナゾリン-8-イル]オキシアセトアルデヒド(20mg、粗)を褐色固形物として得た。

【1 2 1 8】

50

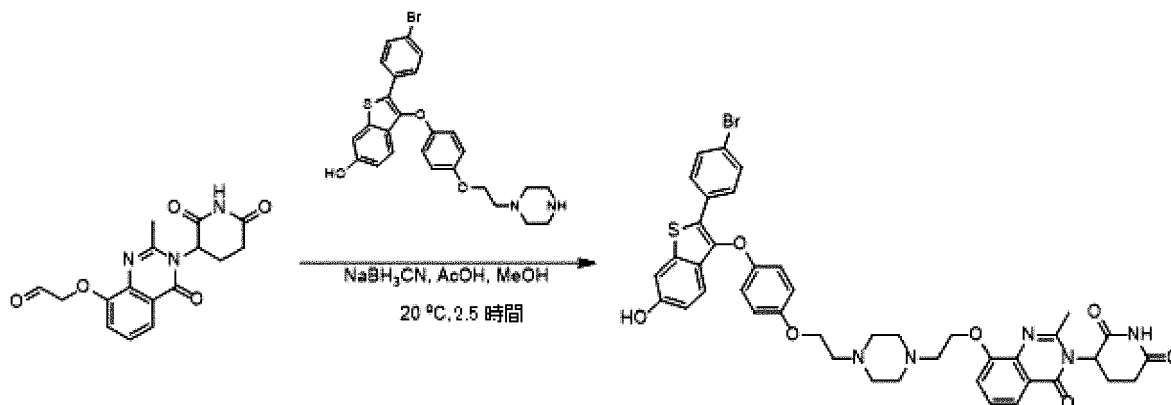
LCMS : MS (ESI) m/z : 362.0 $[M+23]^+$.

化学式: $C_{16}H_{15}N_3O_5$ 、分子量: 329.31

工程7: 3-(8-(2-(4-(2-(4-((2-(4-ブロモフェニル)-6-ヒドロキシベンゾ[b]チオフェン-3-イル)オキシ)フェノキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)-2-メチル-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)ピペリジン-2,6-ジオンの合成

【1219】

【化369】



10

【1220】

2-[3-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-2-メチル-4-オキソ-キナゾリン-8-イル]オキシアセトアルデヒド(120mg、0.36mmol、1.00当量)のメタノール(4 mL)の溶液に、2-(4-ブロモフェニル)-3-[4-(2-ピペラジン-1-イルエトキシ)フェノキシ]ベンゾチオフェン-6-オール(110mg、0.18mmol、0.50当量、臭化水素酸塩、例示的PROTAC107の合成からの中間体、上述を参照)および酢酸(44 mg、0.72mmol、2.00当量)を加えた。混合液を20℃で0.5時間攪拌した。シアノホウ化水素ナトリウム(44mg、0.73mmol、2.00当量)を20℃に加え、混合液を20℃で2時間攪拌した。LCMSは、反応が完了し、所望のMSを検出することができたことを示した。反応混合液を減圧下で濃縮して、メタノールを除去した。残留物をprep-HPLC(カラム: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4um; 移動相: [水(0.225%FA)-ACN]; B%: 25%~55%、12分)により精製した。次いで集めた分画を濃縮して、アセトニトリルの大部分を除去し、塩酸(1M、2mL)を加えた。溶液を白色固形物の3-[8-[2-[4-[2-[4-[2-(4-ブロモフェニル)-6-ヒドロキシ-ベンゾチオフェン-3-イル]オキシフェノキシ]エチル]ピペラジン-1-イル]エトキシ]-2-メチル-4-オキソ-キナゾリン-3-イル]ピペリジン-2,6-ジオン(18mg、0.02 mmol収率5%、純度91%、塩酸塩)へと凍結乾燥させた。

20

30

40

【1221】

LCMS : MS (ESI) m/z : 840.2 $[M+1]^+$.

^1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6)

δ : 11.06 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 7.66 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.63 (s, 4H), 7.54 - 7.42 (m, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 1H), 7.33 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.97 - 6.91 (m, 4H), 6.84 (dd, $J=2.0, 8.8$ Hz, 1H), 5.28 (dd, $J=5.2, 13.2$ Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.27 (s, 4H), 3.56 - 3.49 (m, 10H), 2.82 - 2.80 (m, 1H), 2.65 - 2.59 (m, 5H), 2.21 - 2.14 (m, 1H)

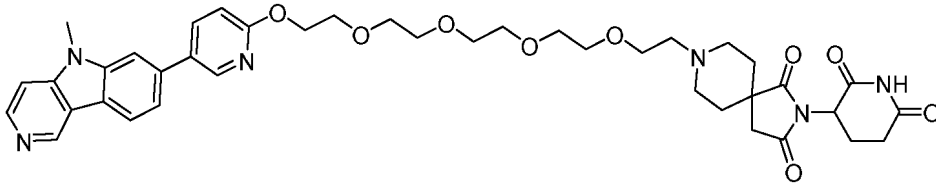
化学式: $C_{42}H_{40}BrN_5O_7S$ 、分子量: 838.77

HNMRデータからの総H数: 40.

例示的PROTAC112の合成

【1222】

【化 3 7 0】



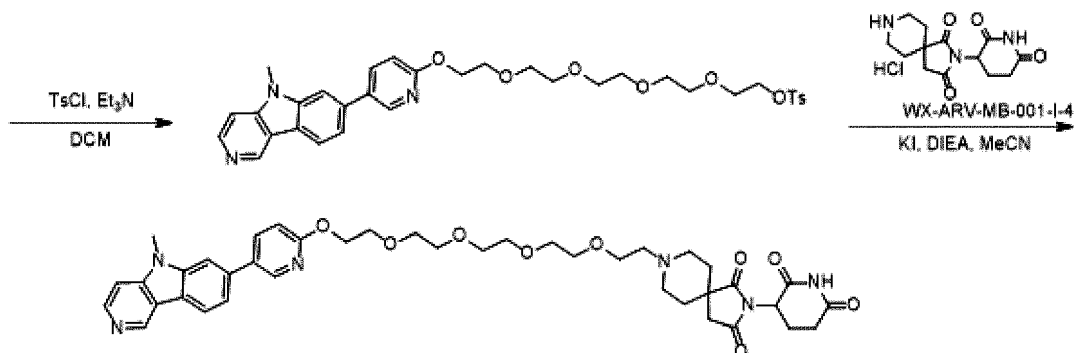
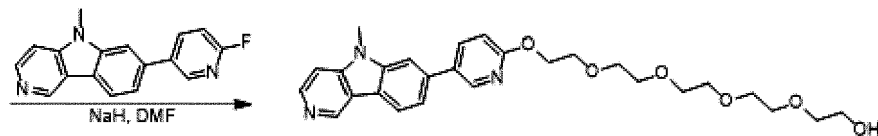
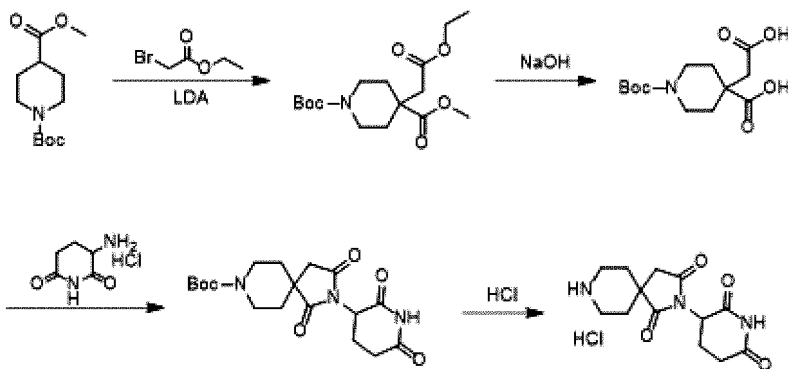
【1 2 2 3】

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-8-(14-((5-(5-メチル-5H-ピリド[4,3-b]インドール-7-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1,3-ジオン

反応スキーム：

【1 2 2 4】

【化 3 7 1】



【1 2 2 5】

工程1：1-tert-ブチル 4-メチル 4-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-ピペリジン-1,4-ジカルボン酸塩の調製

【1 2 2 6】

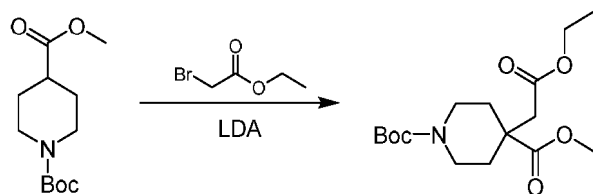
10

20

30

40

【化 3 7 2】



【1 2 2 7】

2-プロモ酢酸エチル(8.65g、51.80mmol、5.7mL、1当量)のテトラヒドロフラン(1000 mL)の溶液に、ジイソ-プロピルアミドリチウム(2M、39mL、1.5当量)を -78°C で加えた。混合液を1時間、 -78°C で攪拌した。次いで01-tert-ブチル 04-メチル ピペリジン-1,4-ジカルボン酸塩(20g、82.2mmol、1.59当量)を加え、混合液をこの温度で1時間攪拌した。この後、混合液を 15°C でさらに24時間攪拌した。薄層クロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=5:1)は、50%の反応物1(Reactant 1)が残留したこと、およびより低い極性を有する一つの新たな主要スポット($R_f=0.46$)が検出されたことを示した。反応混合物を塩化アンモニウム水溶液500mLの添加によりクエンチし、次いで酢酸エチル1500mL(500mL $\times$ 3)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン1500mL(500mL $\times$ 3)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。01-tert-ブチル 04-メチル4-(2-エトキシ-2-オキシ-エチル) ピペリジン-1, 4-ジカルボン酸塩(3.8g、11.5 mmol、収率22%)を褐色油状物として得た。

【1 2 2 8】

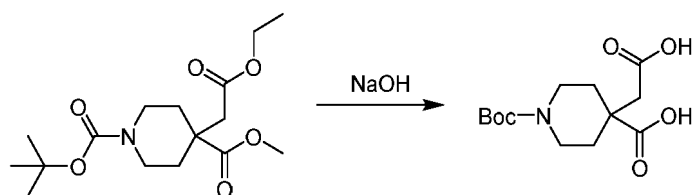
^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ 4.07 - 3.95 (m, 2H), 3.73 - 3.50 (m, 5H), 3.06 (br s, 2H), 2.50 (br s, 2H), 1.99 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H), 1.47 - 1.38 (m, 2H), 1.38 - 1.33 (m, 9H), 1.21 - 1.10 (m, 3H).

化学式: $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_6$ 、分子量: 329.39

2. 工程: 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(カルボキシメチル) ピペリジン-4-カルボン酸の調製

【1 2 2 9】

【化 3 7 3】



【1 2 3 0】

01-tert-ブチル 04-メチル4-(2-エトキシ-2-オキシ-エチル) ピペリジン-1, 4-ジカルボン酸塩(3.8g、11.50mmol、1当量)のテトラヒドロフラン(20 mL)、水(15 mL)の溶液に、水酸化ナトリウム(2.3g、57.7mmol、5当量)およびメタノール(10 mL)を加えた。混合液を 25°C で36時間攪拌した。高速液体クロマトグラフィー質量分析は、反応物1が完全に消費されたことを示した。反応混合液を水20mLで希釈し、減圧下で濃縮して、テトラヒドロフランとメタノールを除去した。水層を石油エーテル(30mL $\times$ 2)で洗浄し、次いで塩酸溶液で約pH5に酸性化し、酢酸エチル(30mL $\times$ 3)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン60mLで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。1-tert-ブトキシカルボニル-4-(カルボキシメチル) ピペリジン-4-カルボン酸(2.9g、10 mmol、収率87%)を褐色固形物として得た。

【1 2 3 1】

LCMS: MS (ESI) m/z : 286.

^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ 3.69 (br s, 2H), 3.36 - 3.23 (m, 2H), 2.72 (s, 2H),

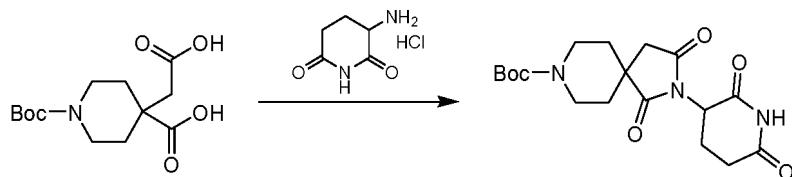
2.19 - 2.12 (m, 2H), 1.56 (br t, J = 9.7 Hz, 1H), 1.48 (s, 10H)

化学式: $C_{13}H_{21}NO_6$ 、分子量: 287.31

3. 工程: 2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキソ-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸tert-ブチルの調製

【1 2 3 2】

【化 3 7 4】



10

【1 2 3 3】

1-tert-ブトキシカルボニル-4-(カルボキシメチル)ピペリジン-4-カルボン酸(1.9g、6.61mmol、1当量)および無水酢酸(21.80g、213.54mmol、20mL、32.29当量)の混合液を脱気し、窒素で3回バージし、次いで混合液を窒素雰囲気下で0.5時間、120℃で攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮して、無水酢酸を除去した。残留物をピリジン(20mL)で希釈し、3-アミノピペリジン-2,6-ジオン(1.31g、7.94mmol、1.2当量、塩酸塩)を加えた。混合液を、窒素雰囲気下、140℃で12時間攪拌した。高速液体クロマトグラフィー-質量分析により、反応物1が完全に消費されたこと、および所望の質量を有する一つの主要ピークが検出されたことが示された。反応混合液を減圧下で濃縮した。残留物を水(10mLx3)で洗浄し、生成物を得た。2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1, 3-ジオキソ-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(1.2g、3.2 mmol、収率47%)を灰色固形物として得た。

20

【1 2 3 4】

LCMS: MS (ESI) m/z: 402 [M+23]⁺

¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ 7.91 (s, 1H), 4.74 (dd, J = 5.3, 12.3 Hz, 1H), 3.94 s, 2H), 2.97 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 2.80 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 2.75 - 2.55 (m, 4H), 2.00 - 1.88 (m, 3H), 1.50 (s, 2H), 1.40 (s, 9H)

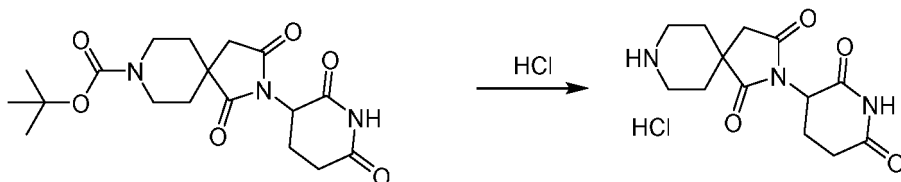
化学式: $C_{18}H_{25}N_3O_6$ 、分子量: 379.41

30

4. 工程: 2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-1, 3-ジオンの調製

【1 2 3 5】

【化 3 7 5】



40

【1 2 3 6】

2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1, 3-ジオキソ-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(1.2g、3.16mmol、1当量)のジオキサン(15 mL)の溶液に、塩酸溶液(ジオキサン中、4M、20mL、25.3当量)を加えた。混合液を15℃で3時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮した。2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-1, 3-ジオン(1.2g、塩酸塩)を灰色固形物として得た。

【1 2 3 7】

¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 4.95 (dd, J = 5.4, 12.8 Hz, 1H), 3.29 (s, 2H), 3.07 - 2.93 (m, 2H), 2.92 - 2.87 (m, 2H), 2.86 - 2.78 (m, 1H), 2.58 (s, 1H), 2.47 - 2.36 (m, 1H), 2.09 - 1.87 (m, 3H),

50

1.80 (d, $J = 14.1$ Hz, 2H)

化学式： $C_{13}H_{17}N_3O_4$ 、分子量：279.29

5. 工程：2-[2-[2-[2-[2-[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシエトキシ]エトキシ]エトキシ]エタノールの調製

【1 2 3 8】

【化 3 7 6】



【1 2 3 9】

2-[2-[2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エトキシ]エトキシ]エタノール(2g、8.40mmol、1当量)のジクロロメタン(20 mL)の溶液に、イミダゾール(1.92g、12.6mmol、1.9mL、1.5当量)およびtert-ブチル-クロロ-ジフェニル-シラン(2.42g、8.8mmol、2.3mL、1.05当量)を加えた。混合物を15℃で3時間攪拌した。薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル)は、10%の反応物1(Reactant 1)が残留したことを示し、およびより低い極性を有する一つの新たな主要スポット($R_f = 0.32$)が検出されたことを示した。高速液体クロマトグラフィー質量分析は、所望のMSが検出されたことを示した。反応混合液を減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=1/1~0:1)により精製した。2-[2-[2-[2-[2-[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシエトキシ]エトキシ]エトキシ]エタノール(1.77g、3.7 mmol、収率44%)を無色油状物として得た。

【1 2 4 0】

LCMS: MS (ESI) m/z : 494 $[M+18]^+$

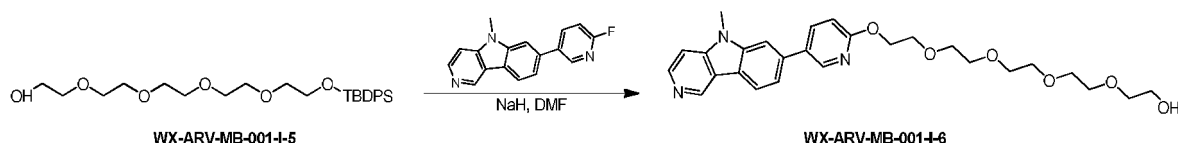
$^1\text{H NMR}$: (400MHz, CDCl_3) δ 7.75 - 7.66 (m, 4H), 7.48 - 7.36 (m, 6H), 3.83 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.77 - 3.58 (m, 18H), 2.51 (s, 1H), 1.07 (s, 9H)

化学式： $C_{26}H_{40}O_6\text{Si}$ ；分子量：476.68

6. 工程：2-[2-[2-[2-[2-[5-(5-メチルピリド[4,3-b]インドール-7-イル)-2-ピリジル]オキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エタノールの調製

【1 2 4 1】

【化 3 7 7】



【1 2 4 2】

2-[2-[2-[2-[2-[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシエトキシ]エトキシ]エトキシ]エタノール(258mg、0.54mmol、1.5当量)のN,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)の溶液に、水素化ナトリウム(29mg、0.72 mmol、鉱物油中、純度60%、2当量)を0℃で加えた。混合液を1時間、15℃で攪拌した。次いで7-(6-フルオロ-3-ピリジル)-5-メチルピリド[4, 3-b]インドール(0.1g、361 μmol 、1当量)を加えた。混合液を15℃で12時間攪拌した。高速液体クロマトグラフィー質量分析により、反応物1が完全に消費されたことを示し、および所望のMSを有する一つの主要ピークが検出されたことが示された。反応混合液を0℃で水(15mL)を添加することによりクエンチし、次いで酢酸エチル45mL(15mL×3)で抽出した。一つにまとめた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して残留物を得た。残留物を、カラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=20:1、 $R_f = 0.21$)により精製した。2-[2-[2-[2-[2-[5-(5-メチルピリド[4,3-b]インドール-7-イル)-2-ピリジル]オキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エタノール(0.09g、0.14 mmol、収率39%、純度78%)を褐色油状物として得た。

【1 2 4 3】

LCMS: MS (ESI) m/z : 496.0 $[M+1]^+$

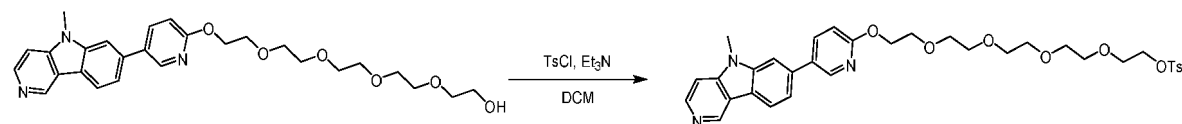
HNMR: (400MHz, CDCl_3) δ 9.27 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.88 - 7.82 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.48 (dd, $J = 1.3$, 8.1 Hz, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.51 - 4.47 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.85 - 3.82 (m, 2H), 3.70 - 3.63 (m, 12H)

化学式: $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_6$ 、分子量: 495.57

7. 工程: 2-[2-[2-[2-[2-[5-(5-メチルピリド[4,3-b]インドール-7-イル)-2-ピリジル]オキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エチル 4-メチルベンゼンスルホン酸塩の調製

【1 2 4 4】

【化 3 7 8】



【1 2 4 5】

2-[2-[2-[2-[2-[5-(5-メチルピリド[4,3-b]インドール-7-イル)-2-ピリジル]オキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エタノール(90mg、0.18mmol、1当量)のジクロロメタン(5 mL)の溶液に、トリエチルアミン(37mg、0.36mmol、2当量)を加え、次いでp-トルエンスルホンクロリド(139mg、0.73mmol、4当量)を加えた。混合液を15℃で12時間攪拌した。LCMSは、反応物1が完全に消費され、所望の質量を有する一つの主要ピークが検出されたことを示した。反応混合液を減圧下で濃縮した。残留物をprep-薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=10:1、生成物 $R_f=0.27$)により精製した。2-[2-[2-[2-[2-[5-(5-メチルピリド[4,3-b]インドール-7-イル)-2-ピリジル]オキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エチル 4-メチルベンゼンスルホン酸塩(0.05g、0.07 mmol、収率36%、純度86%)を黄色油状物として得た。

【1 2 4 6】

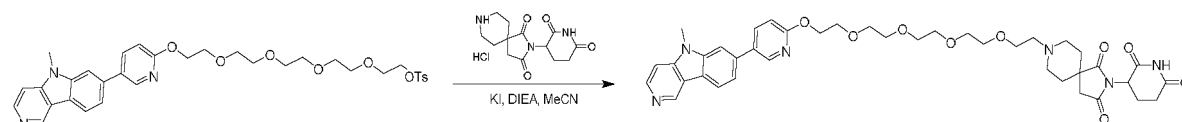
LCMS: MS (ESI) m/z : 650[M+1]⁺

化学式: $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}$ 、分子量: 649.75

8. 工程: 2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-8-(14-((5-(5-メチル-5H-ピリド[4,3-b]インドール-7-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1,3-ジオンの調製

【1 2 4 7】

【化 3 7 9】



【1 2 4 8】

2-[2-[2-[2-[2-[5-(5-メチルピリド[4,3-b]インドール-7-イル)-2-ピリジル]オキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エチル 4-メチルベンゼンスルホン酸塩(50mg、0.07mmol、1当量)、2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1,3-ジオン(32mg、0.10mmol、1.33当量、塩酸塩)、ヨウ化カリウム(19mg、0.12mmol、1.5当量)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(30mg、0.23mmol、3当量)のアセトニトリル(5 mL)の混合液を脱気し、窒素を用いて3回パージし、次いで混合液を窒素雰囲気下で12時間、100℃で攪拌した。LCMSは、反応物1が完全に消費され、所望のMSを有する一つの主要ピークが検出されたことを示した。反応混合液を減圧下で濃縮した。残留物を半分取的逆相HPLC(カラム: Phenomenex Synergi C18 150*25*10um; 移動相: [水(0.05% HCl) - ACN]; B%: 0%~30%、10分間)により精製した。残留物の純度は90%であった。残留物を半分取的逆相HPLC(カラム: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4um; 移動相: [水(0.225% FA) - ACN]; B%: 0%~26%、10.5分間; 流速(ml/分): 25)により精製した。2-(2,6-ジオキソ-

10

20

30

40

50

3-ピペリジル)-8-[2-[2-[2-[2-[2-[5-(5-メチルピリド[4,3-b]インドール-7-イル)-2-ピ
リジル]オキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エチル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]
デカン-1,3-ジオン(12.9mg、0.01 mmol、収率20%、純度99%、ビスギ酸塩)を黄色固形
物として得た。

【1249】

LCMS: MS (ESI) m/z: 757.3 [M+1]⁺

¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ: 11.03 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.23 - 8.19 (m, 3H), 7.99 (s, 1H), 7.63 - 7.62 (m, 2H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.90 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.79 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.61 - 3.54 (m, 6H), 3.51 - 3.47 (m, 7H), 2.84 - 2.76 (m, 3H), 2.67 - 2.66 (m, 2H), 2.54 - 2.53 (m, 1H), 2.47 - 2.33 (m, 4H), 2.03 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 1.87 - 1.75 (m, 3H), 1.52 - 1.49 (m, 2H).

10

化学式: C₄₀H₄₈N₆O₉、分子量: 756.84

タンパク質レベルの制御

本明細書はさらに、細胞を用いたタンパク質レベルの制御方法を提供する。この方法は、特定の標的タンパク質と相互作用することが知られている、本明細書に記載される化合物の使用に基づいており、それにより標的タンパク質のインビボ分解が、好ましくは特定の治療利益に対して、生物系中のタンパク質量の制御をもたらす。

【1250】

20

以下の実施例は、本発明の解説を補完するために使用されるが、本発明を限定するものとしては決してみなされない。

【1251】

本開示の例示的な実施形態

本開示は、以下の具体的な実施形態を包含する。以下のこれら実施形態は、以下に続く実施形態において列挙される特性のすべてを規定されるように含み得る。適切な場合、以下の実施形態はさらに、任意の以下の実施形態に列挙される特性を包括的に、または代替的に含み得る。

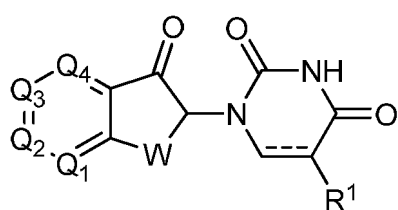
【1252】

一つの態様は、以下の化学構造を有する二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、多形体もしくはプロドラッグを開示する: CLM-L-PTM、式中: PTMはタンパク質標的化部分を含む低分子であり、Lは、CLMとPTMを共有結合させる結合または化学的結合部分であり、そしてCLMはセレブロンE3ユビキチンリガーゼに結合または標的とする低分子セレブロンE3ユビキチンリガーゼ結合部分であり、以下からなる群から選択される化学構造を有する:

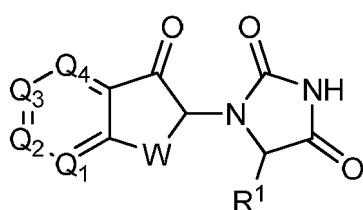
30

【1253】

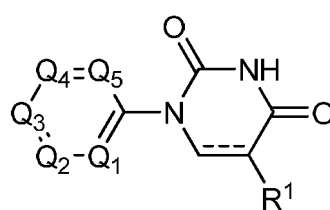
【化 3 8 0 - 1】



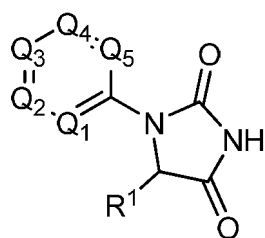
(a)



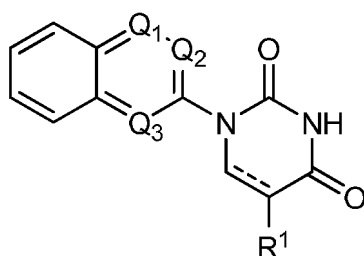
(b)



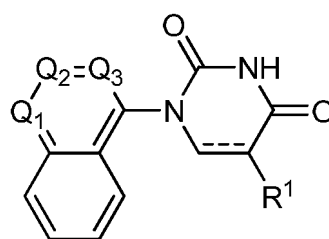
(c)



(d)

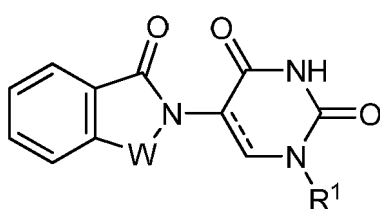


(e)

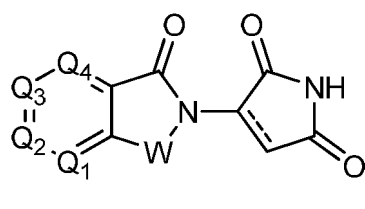


(f)

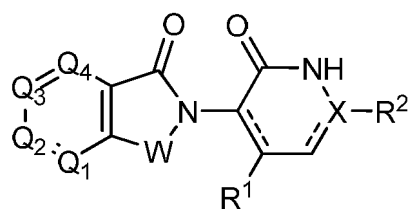
10



(g)

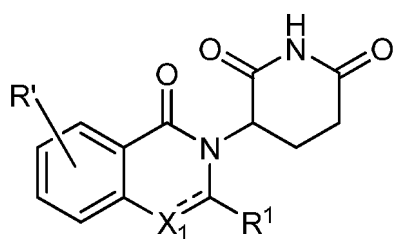


(h)

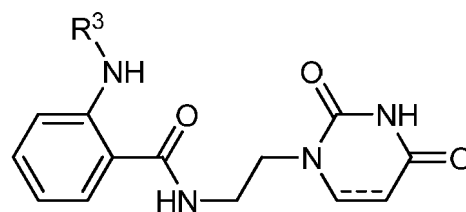


(i)

20



(j)

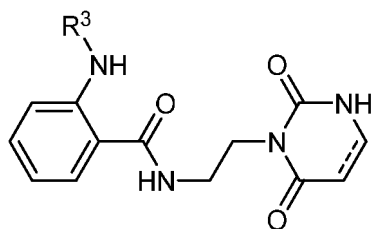


(k)

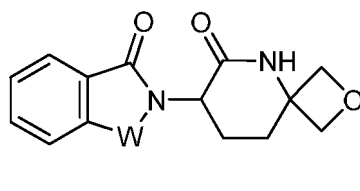
30

【 1 2 5 4】

【化 3 8 0 - 2】

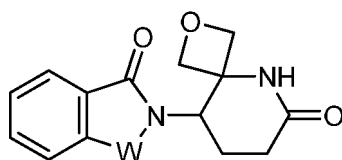


(l)

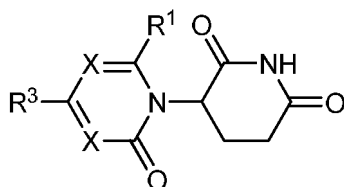


(m)

10

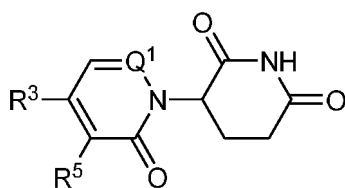


(n)

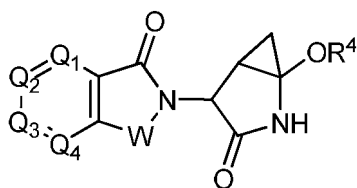


(o)

20

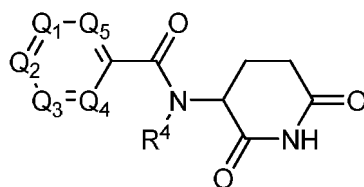


(p)

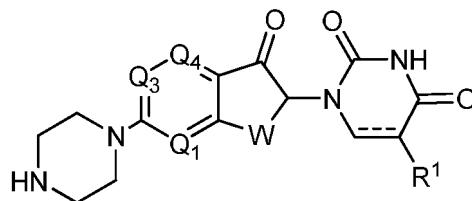


(q)

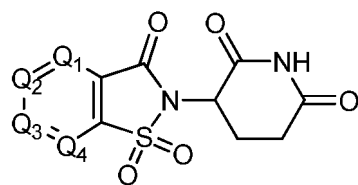
30



(r)



(s)

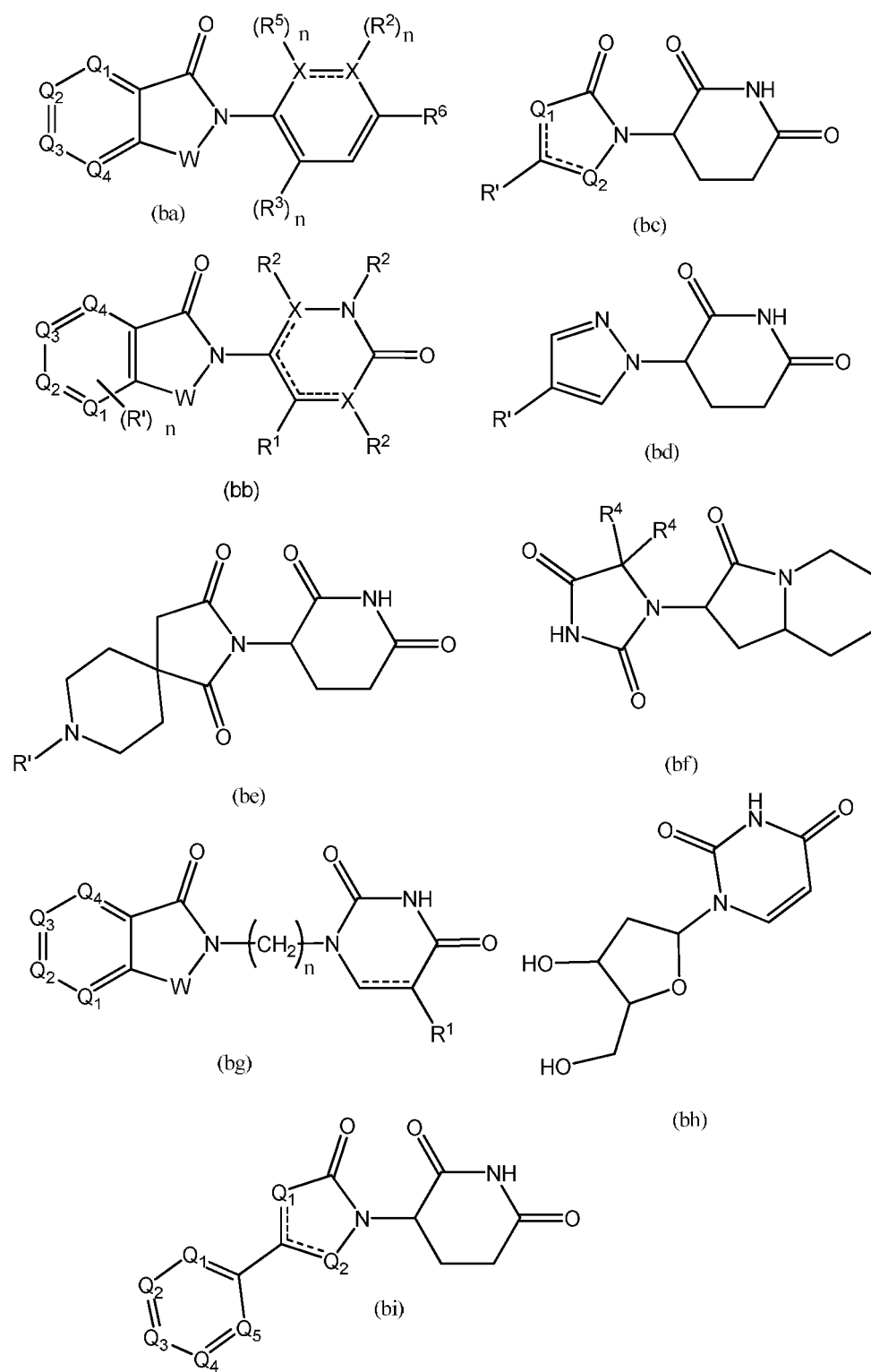


(t)

【 1 2 5 5】

40

【化 3 8 0 - 3】



10

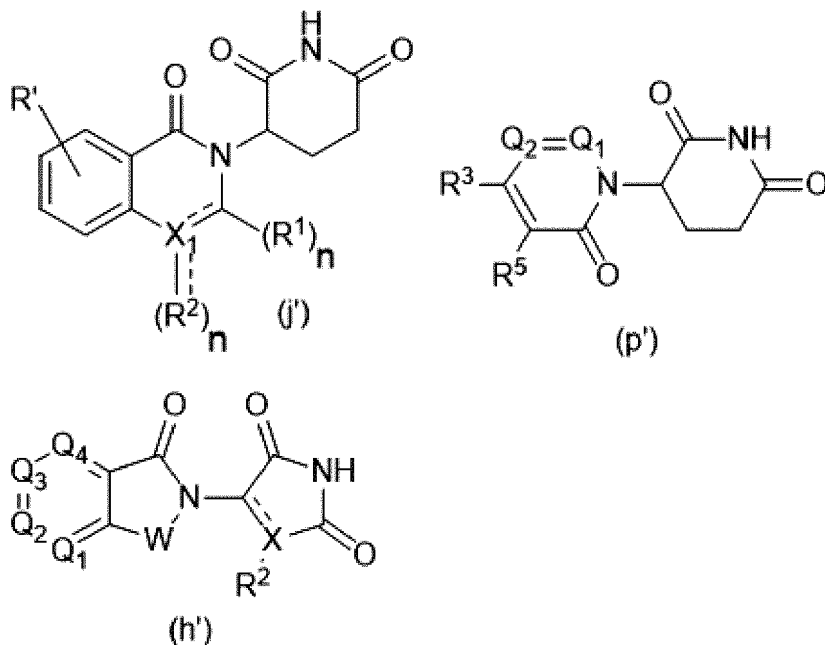
20

30

40

【 1 2 5 6 】

【化 3 8 0 - 4】



10

【 1 2 5 7】

20

式中：

Wは独立して、CH₂、CHR、C=O、SO₂、NHおよびN-アルキルから選択され；Q₁、Q₂、Q₃、Q₄、Q₅が各々独立して、R'、NまたはN-オキシドから独立して選択される基で置換される炭素CまたはNを表し；R¹は、存在しない、H、OH、CN、C1-C3アルキル、C=Oから選択され；R²は、存在しない、H、OH、CN、C1~C3アルキル、CHF₂、CF₃、CHO、C(=O)NH₂の群から選択され；R³は、存在しない、H、アルキル（例えばC1-C6アルキルまたはC1-C3アルキル）、置換アルキル（例えば置換されたC1-C6アルキルまたはC1-C3アルキル）、アルコキシ（例えばC1-C6アルコキシルまたはC1-C3アルコキシル）、置換アルコキシ（例えば置換されたC1-C6アルコキシルまたはC1-C3アルコキシル）から選択され；

30

R⁴は、H、アルキル、置換アルキルから選択され；R⁵およびR⁶は各々独立して、H、ハロゲン、C(=O)R'、CN、OH、CF₃であり；

Xは、C、CH、C=OまたはNであり；

X₁は、C=O、N、CHまたはCH₂であり；R'は、H、ハロゲン、アミン、アルキル（例えばC1-C3アルキル）、置換アルキル（例えば置換されたC1-C3アルキル）、アルコキシ（例えば、C1-C3アルコキシル）、置換アルコキシ（例えば置換されたC1-C3アルコキシル）、NR²R³、C(=O)OR²、任意で置換されるフェニルから選択され；

nは、0~4であり；

40

および

【 1 2 5 8】

【化 3 8 1】

//

【 1 2 5 9】

は、一重結合または二重結合である。

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、CLMは、W、X、R¹、R²、R³、R⁴、R'、Q₁、Q₂、Q₃、Q₄、およびQ₅を介して、PTM、化学リンカー基（L）またはその組み合わせに結合される。

50

【1260】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、PTMは、Brd4、タウタンパク質、エストロゲン受容体 (ER) またはアンドロゲン受容体 (AR) に結合する部分である。

【1261】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、化合物は、リンカー基を介して連結される第二のE3ユビキチンリガーゼ結合部分をさらに含む。

【1262】

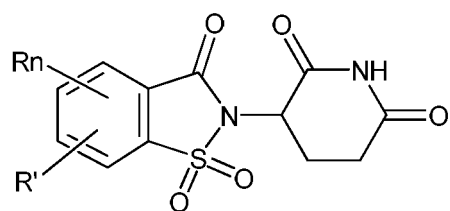
本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、第二のE3ユビキチンリガーゼ結合部分は、フォンヒッペル-リンドウ (VLM)、セレブロン (CLM)、mouse double-minute homolog2 (MLM)、およびアポトーシス阻害因子 (ILM) から成る群から選択されるE3ユビキチンリガーゼに結合するか、または標的とする。 10

【1263】

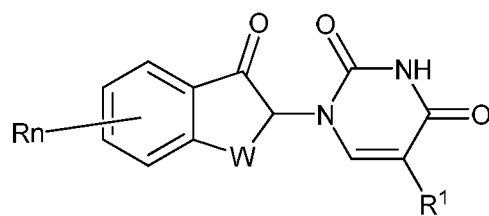
本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、CLMは、以下からなる群から選択される化学構造により表される：

【1264】

【化 3 8 2 - 1】

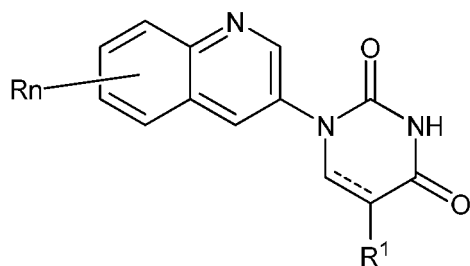


(v)

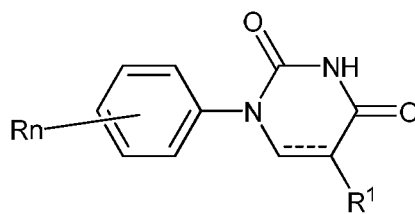


(w)

10

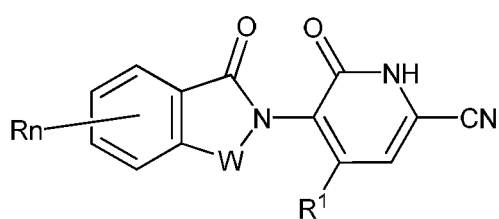


(x)

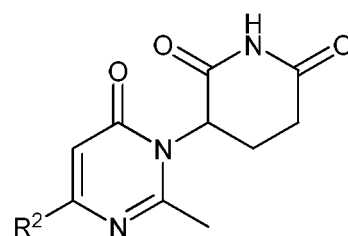


(y)

20

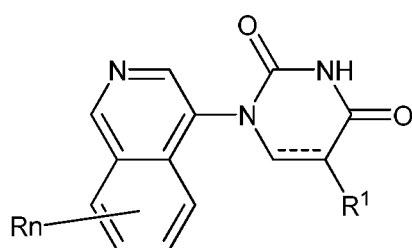


(z)



(aa)

30

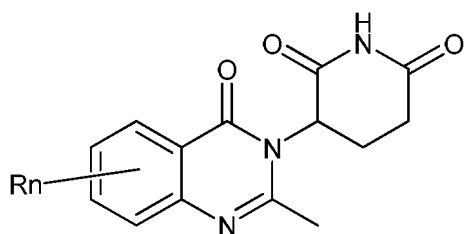


(ab)

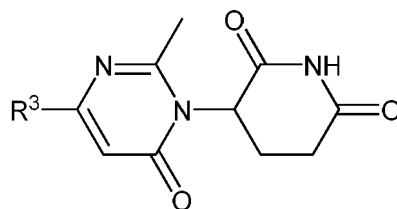
40

【 1 2 6 5】

【化 3 8 2 - 2】

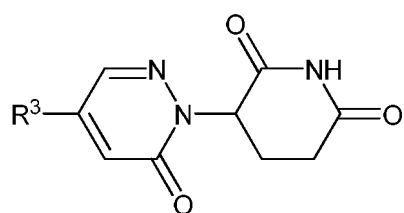


(ac)

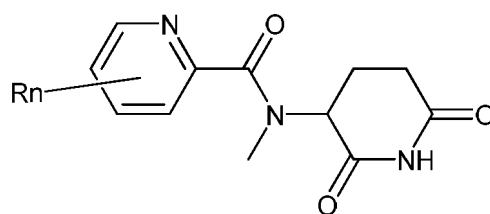


(ad)

10

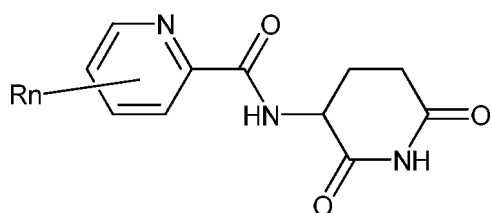


(ae)



(af)

20

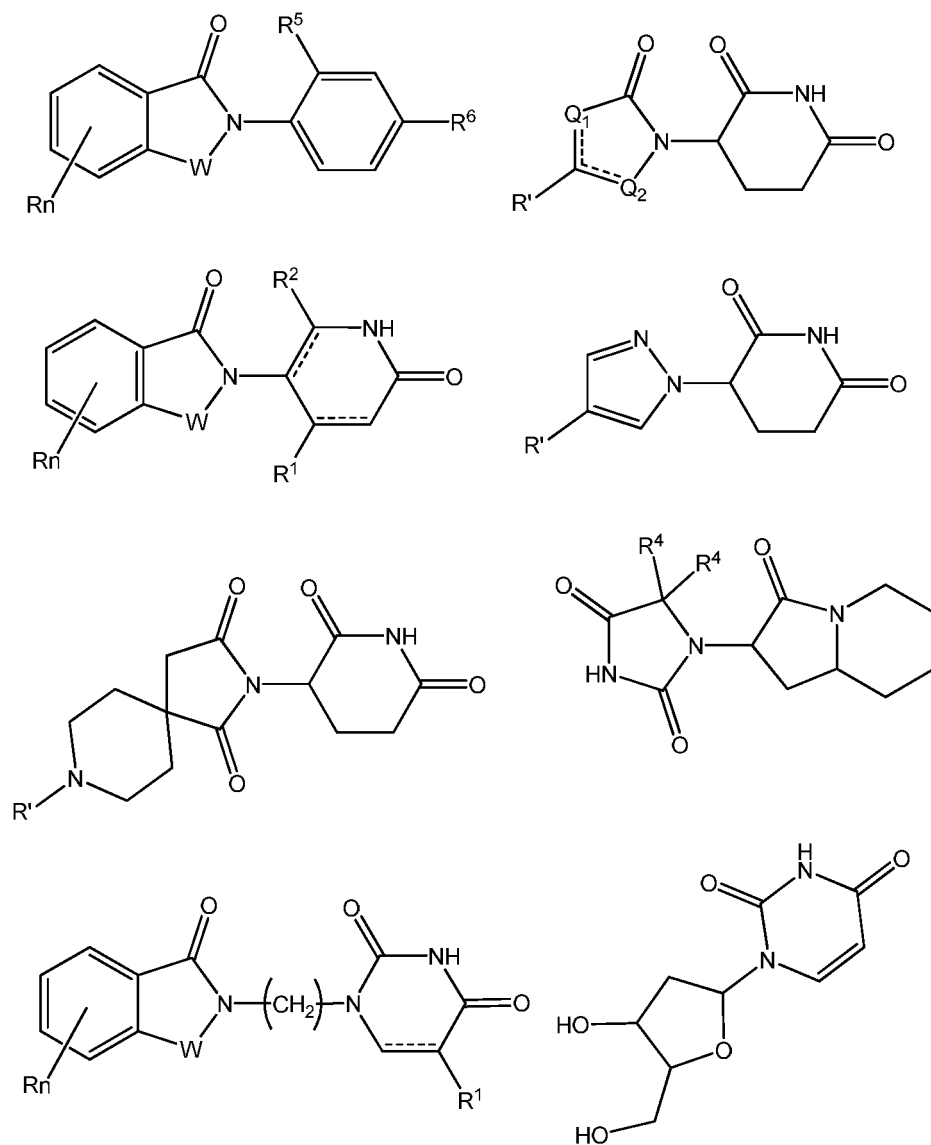


(ag)

【 1 2 6 6 】

30

【化 3 8 2 - 3】



10

20

30

【1 2 6 7】

式中：

Wは独立して、CH₂、CHR、C=O、SO₂、NHおよびN-アルキルからなる群から選択され；R¹は、存在しない、H、CH、CN、C1-C3アルキルの群から選択され；R²は、HまたはC1-C3アルキルであり；R³は、H、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシから選択され；R⁴は、メチルまたはエチルであり；R⁵は、Hまたはハロであり；R⁶は、Hまたはハロであり；

Rは、Hまたはハロであり；

R'は、Hであるか、またはPTM、PTM'、化学リンカー基(L)、ULM、CLM、CLM'の結合点であり、

Q1およびQ2は各々独立して、HまたはC1-C3アルキルから独立して選択される基で置換されるCまたはNであり；

【1 2 6 8】

40

【化 3 8 3】

==

【 1 2 6 9】

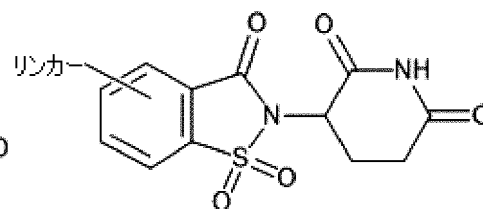
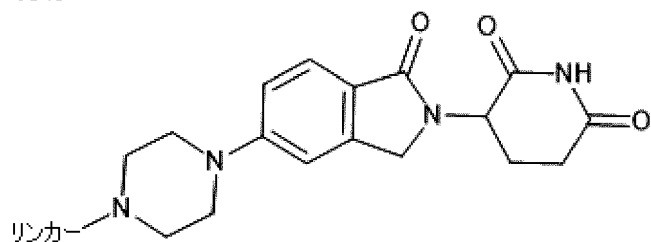
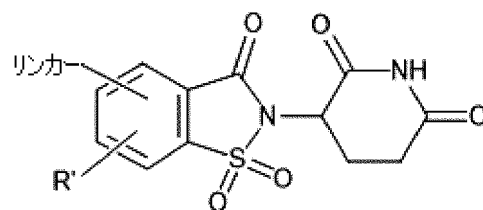
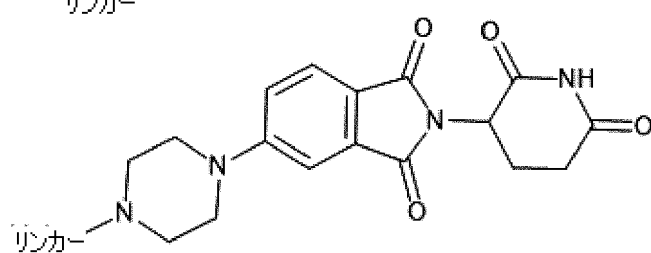
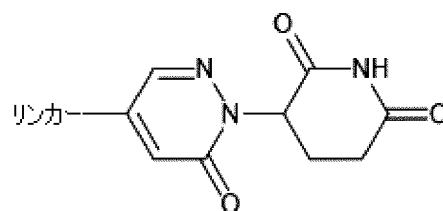
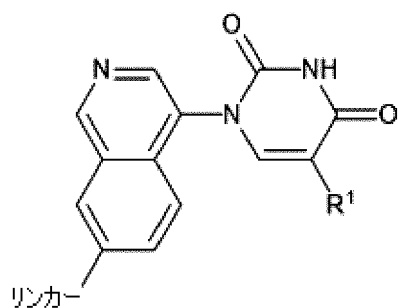
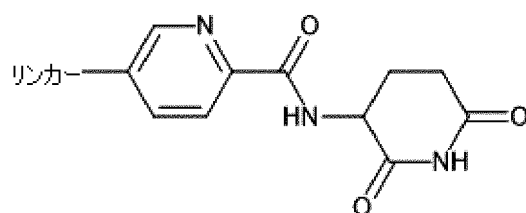
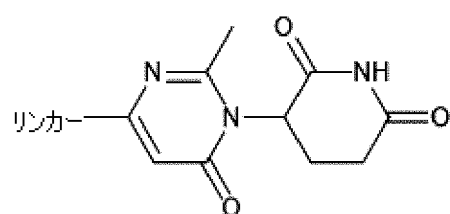
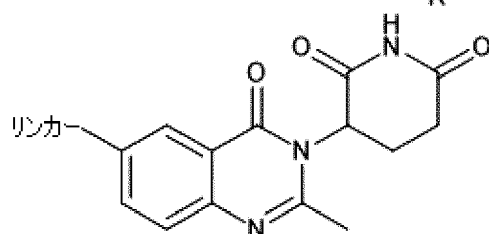
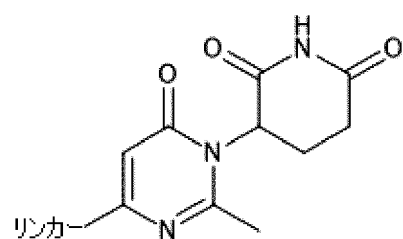
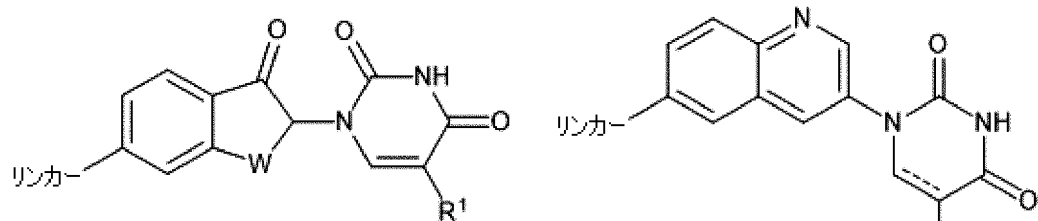
は、一重結合または二重結合であり；および
Rnは、官能基または原子を含む。

【 1 2 7 0】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、CLMは、以下により選択される化学構造により表される：

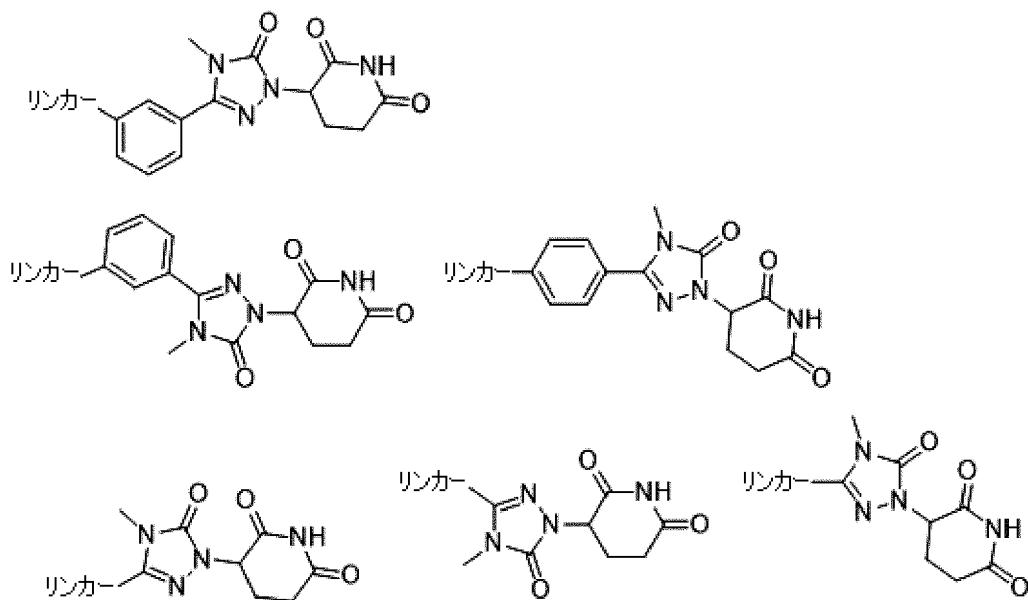
【 1 2 7 1】

【化 3 8 4 - 1】



【 1 2 7 2】

【化 3 8 4 - 2】



10

【 1 2 7 3】

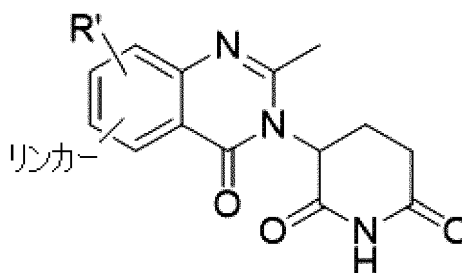
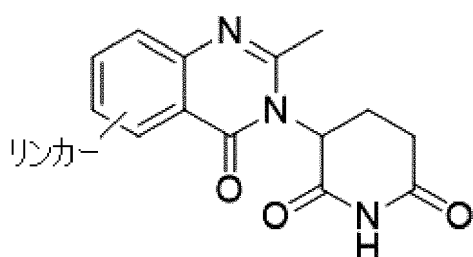
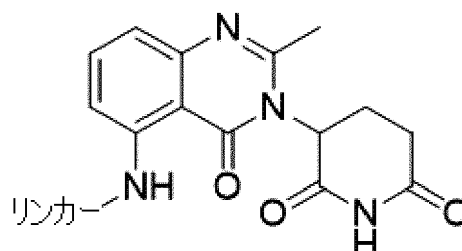
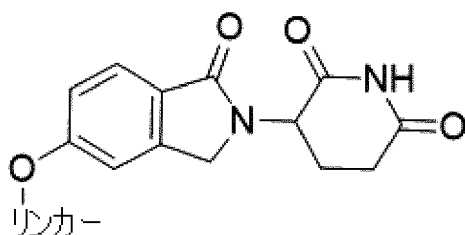
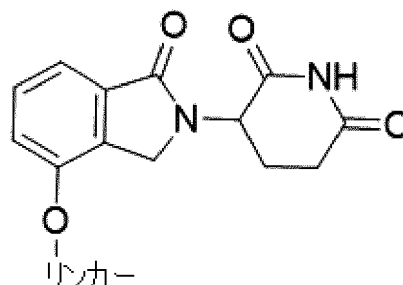
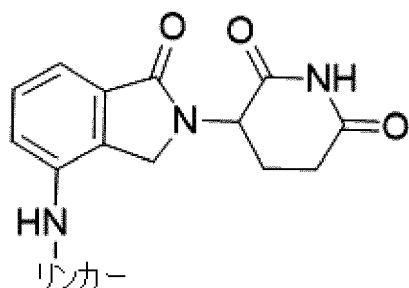
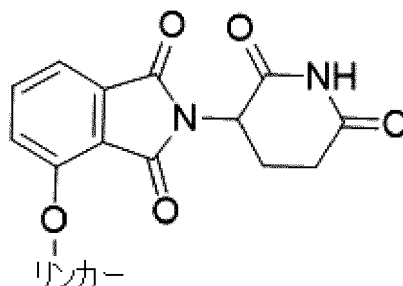
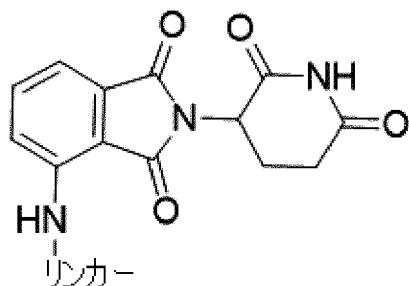
20

式中、R' はハロゲンである。

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、CLMは、以下により選択される化学構造により表される：

【 1 2 7 4】

【化 3 8 5】



【1 2 7 5】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、リンカー(L)は、以下の式により表される化学構造単位を含む：



式中：

$(A^L)_q$ は、CLM部分またはPTM部分に接続される基であり；および
qは1以上の整数であり；

各 A^L は、結合、 $CR^{L1}R^{L2}$ 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^{L3} 、 SO_2NR^{L3} 、 $SONR^{L3}$ 、 $CONR^{L3}$ 、 $NR^{L3}CONR^{L4}$ 、 $NR^{L3}SO_2NR^{L4}$ 、CO、 $CR^{L1}=CR^{L2}$ 、 $C\equiv C$ 、 $SiR^{L1}R^{L2}$ 、P(O) R^{L1} 、P(O)OR R^{L1} 、 $NR^{L3}C(=NCN)NR^{L4}$ 、 $NR^{L3}C(=NCN)$ 、 $NR^{L3}C(=CNO_2)NR^{L4}$ 、0～6個の R_{L1} 基および／または R^{L2} 基で任意で置換される C^{3-11} シクロアルキル、0～6個の R_{L1} 基および／または R^{L2} 基で任意で置換される C^{3-11} ヘテロシクリル、0～6個の R^{L1} 基および／または R^{L2} 基で任意で置換されるアリール、0～6個の R^{L1} 基および／または R^{L2} 基で任意で置換されるヘテロアリールから成る群から独立して選択され、ここで R^{L1} または R^{L2} はそれぞれ独立して他の基に任意で結合されて、0～4個の R^{L5} 基で任意で置換されるシクロアルキル部分および／またはヘテロシクリル部分を形成し；かつ

10

20

30

40

50

R^{L1} 、 R^{L2} 、 R^{L3} 、 R^{L4} および R^{L5} がそれぞれ独立して、H、ハロ、 C_{1-8} アルキル、 OC_{1-8} アルキル、 SC_{1-8} アルキル、 NHC_{1-8} アルキル、 $N(C_{1-8}$ アルキル) $_2$ 、 C_{3-11} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 C_{3-11} ヘテロシクリル、 OC_{1-8} シクロアルキル、 SC_{1-8} シクロアルキル、 NHC_{1-8} シクロアルキル、 $N(C_{1-8}$ シクロアルキル) $_2$ 、 $N(C_{1-8}$ シクロアルキル)(C_{1-8} アルキル)、OH、 NH_2 、SH、 SO_2C_{1-8} アルキル、 $P(O)(OC_{1-8}$ アルキル)(C_{1-8} アルキル)、 $P(O)(OC_{1-8}$ アルキル) $_2$ 、 $CC-C_{1-8}$ アルキル、 CCH 、 $CH=CH(C_{1-8}$ アルキル)、 $C(C_{1-8}$ アルキル)= $CH(C_{1-8}$ アルキル)、 $C(C_{1-8}$ アルキル)= $C(C_{1-8}$ アルキル) $_2$ 、 $Si(OH)_3$ 、 $Si(C_{1-8}$ アルキル) $_3$ 、 $Si(OH)(C_{1-8}$ アルキル) $_2$ 、 COC_{1-8} アルキル、 CO_2H 、ハロゲン、CN、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 NO_2 、 SF_5 、 SO_2NHC_{1-8} アルキル、 $SO_2N(C_{1-8}$ アルキル) $_2$ 、 $SONHC_{1-8}$ アルキル、 $SON(C_{1-8}$ アルキル) $_2$ 、 $CONHC_{1-8}$ アルキル、 $CON(C_{1-8}$ アルキル) $_2$ 、 $N(C_{1-8}$ アルキル)CONH(C_{1-8} アルキル)、 $N(C_{1-8}$ アルキル)CON(C_{1-8} アルキル) $_2$ 、 $NHCONH(C_{1-8}$ アルキル)、 $NHCON(C_{1-8}$ アルキル) $_2$ 、 $NHCONH_2$ 、 $N(C_{1-8}$ アルキル) $SO_2NH(C_{1-8}$ アルキル)、 $N(C_{1-8}$ アルキル) $SO_2N(C_{1-8}$ アルキル) $_2$ 、 $NH SO_2NH(C_{1-8}$ アルキル)、 $NH SO_2N(C_{1-8}$ アルキル) $_2$ 、 $NH SO_2NH_2$ である。

10

【1276】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、Lは、以下からなる群から選択される：

-N(R)-(CH $_2$) $_m$ -O(CH $_2$) $_n$ -O(CH $_2$) $_o$ -O(CH $_2$) $_p$ -O(CH $_2$) $_q$ -O(CH $_2$) $_r$ -OCH $_2$ -、
 -O-(CH $_2$) $_m$ -O(CH $_2$) $_n$ -O(CH $_2$) $_o$ -O(CH $_2$) $_p$ -O(CH $_2$) $_q$ -O(CH $_2$) $_r$ -OCH $_2$ -、
 -O-(CH $_2$) $_m$ -O(CH $_2$) $_n$ -O(CH $_2$) $_o$ -O(CH $_2$) $_p$ -O(CH $_2$) $_q$ -O(CH $_2$) $_r$ -O-；
 -N(R)-(CH $_2$) $_m$ -O(CH $_2$) $_n$ -O(CH $_2$) $_o$ -O(CH $_2$) $_p$ -O(CH $_2$) $_q$ -O(CH $_2$) $_r$ -O-；
 -(CH $_2$) $_m$ -O(CH $_2$) $_n$ -O(CH $_2$) $_o$ -O(CH $_2$) $_p$ -O(CH $_2$) $_q$ -O(CH $_2$) $_r$ -O-；
 -(CH $_2$) $_m$ -O(CH $_2$) $_n$ -O(CH $_2$) $_o$ -O(CH $_2$) $_p$ -O(CH $_2$) $_q$ -O(CH $_2$) $_r$ -OCH $_2$ -；

20

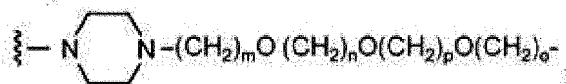
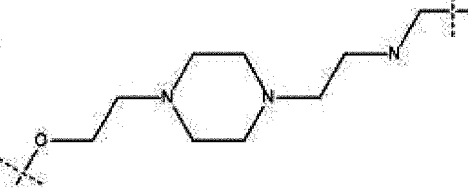
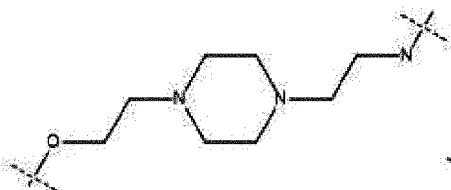
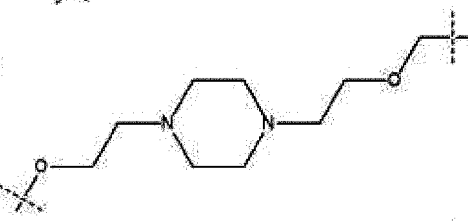
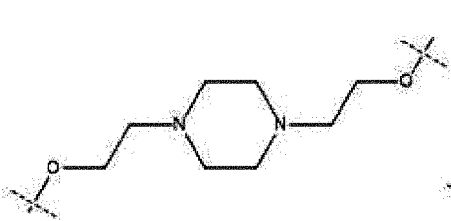
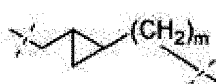
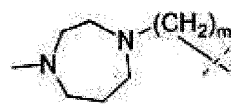
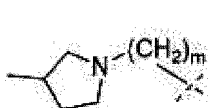
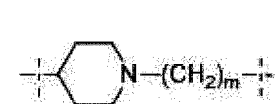
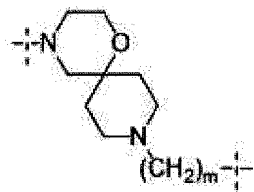
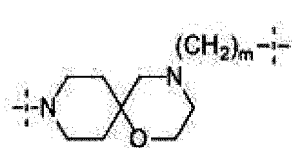
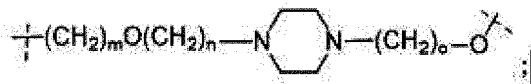
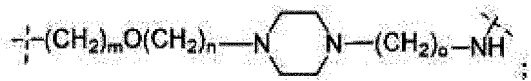
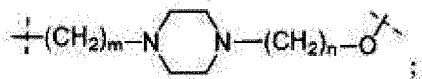
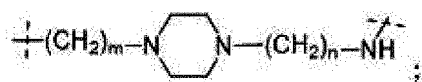
【1277】

【化386-1】



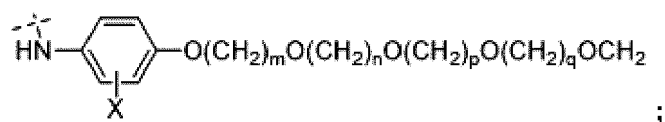
【1278】

【化 3 8 6 - 2】

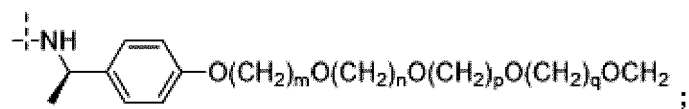


【 1 2 7 9 】

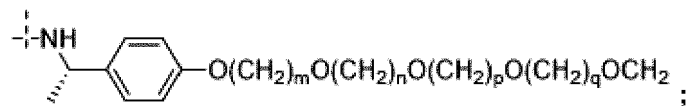
【化 3 8 6 - 3】



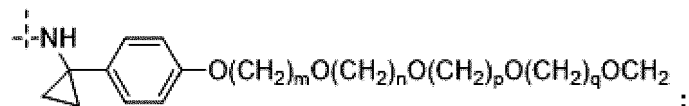
;



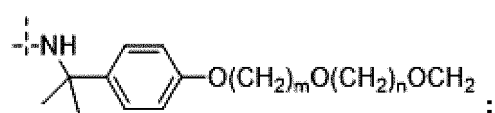
;



;



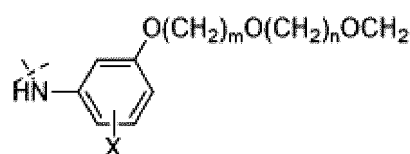
;



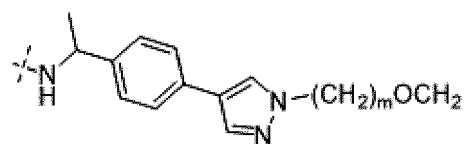
;

10

20



; および



; 式中、

30

【1 2 8 0】

リンカーのm、n、o、p、q、およびrは独立して、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20であり;

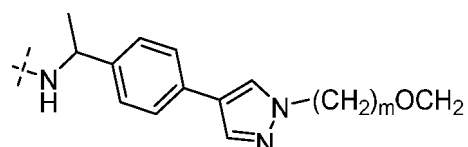
数がゼロの場合、N-O結合またはO-O結合は存在せず、

リンカーのRは、H、メチルおよびエチルであり;

リンカーのXは、HおよびFであり、

【1 2 8 1】

【化 3 8 7】



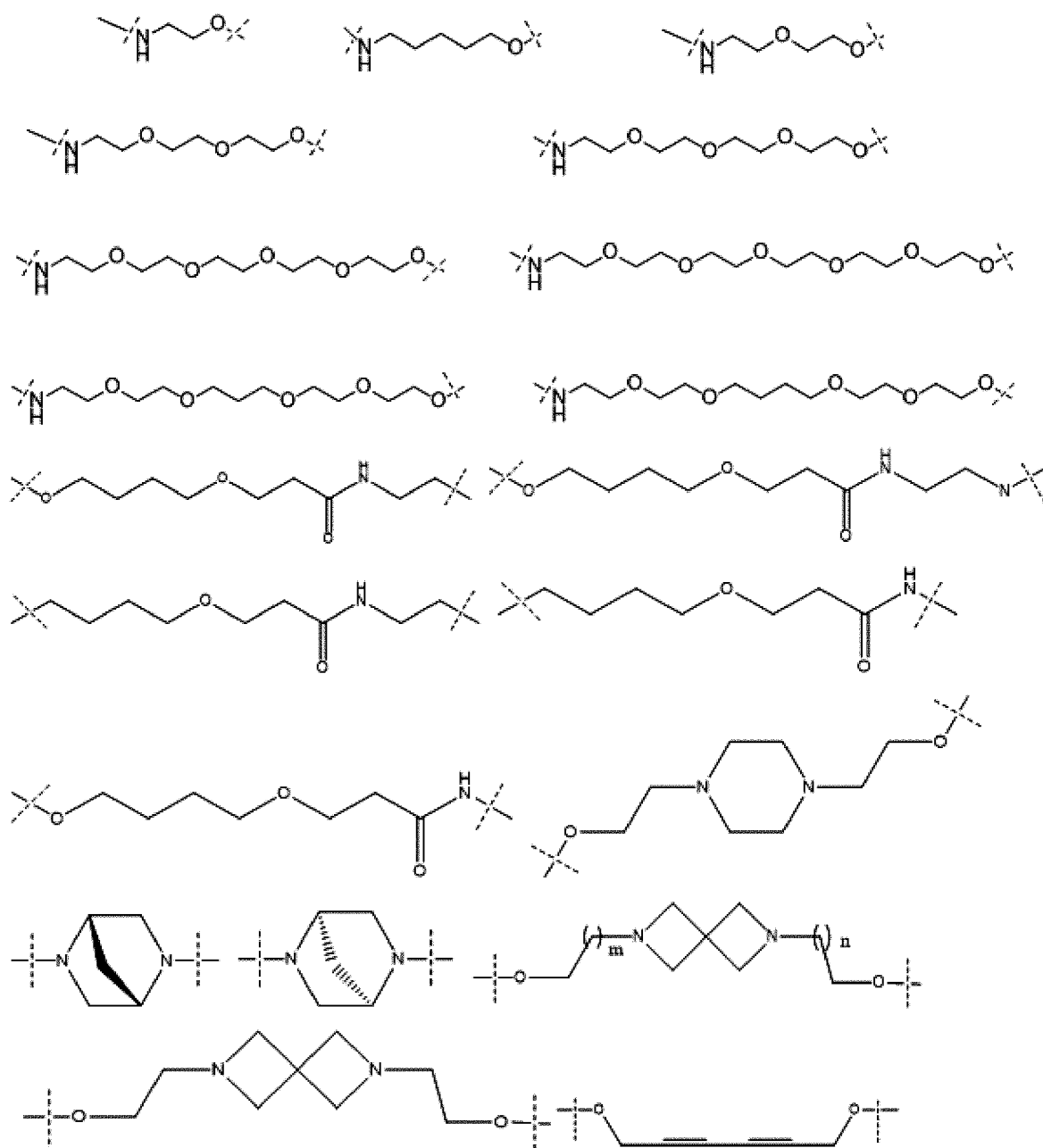
40

【1 2 8 2】

式中、リンカーのmは、2、3、4、5であり得、

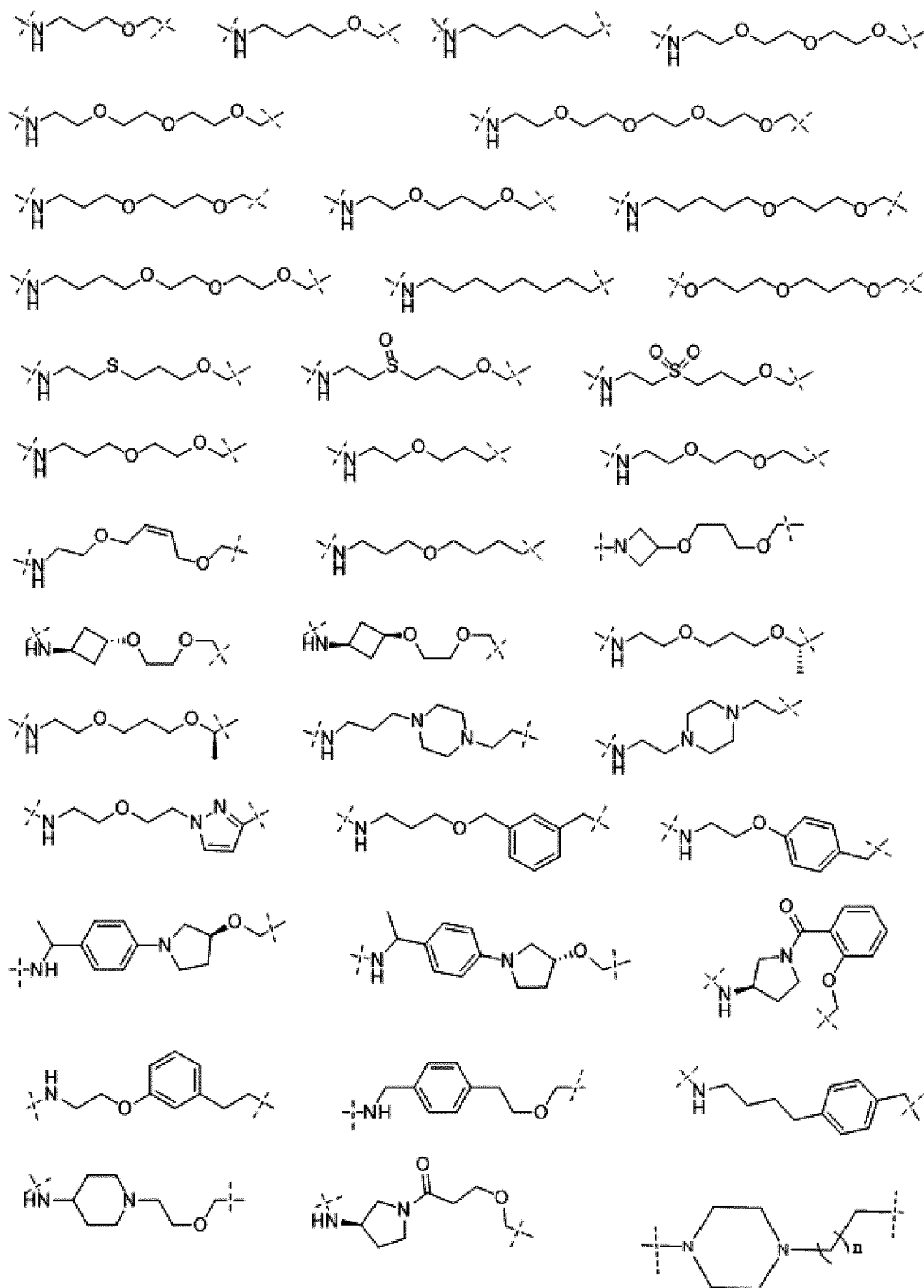
【1 2 8 3】

【化 3 8 8 - 1】

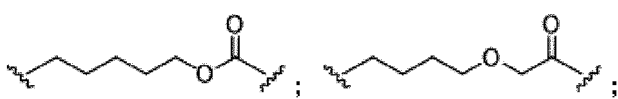
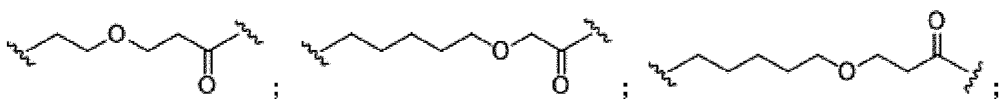
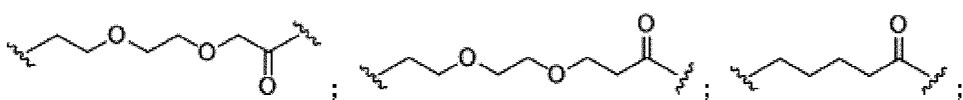
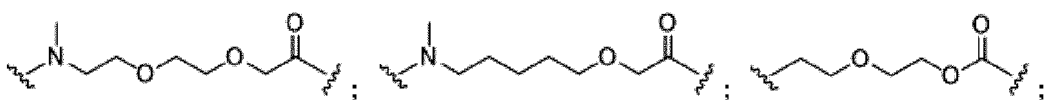
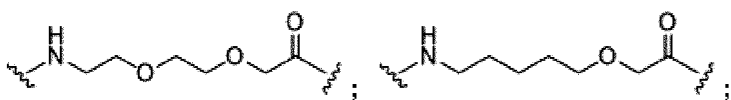
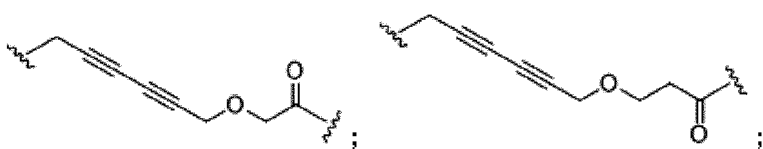
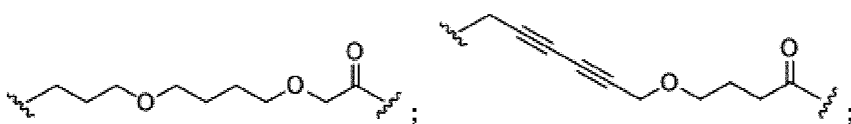
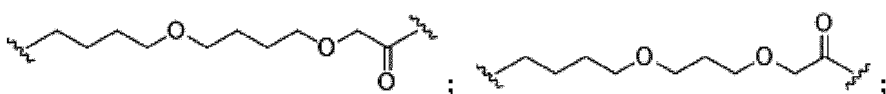
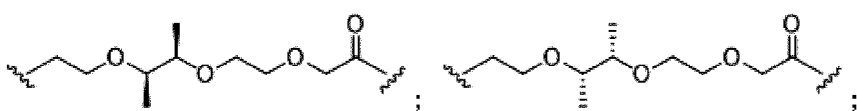
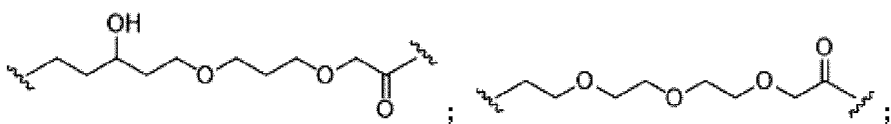
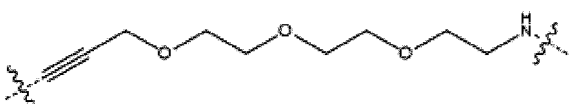


【 1 2 8 4】

【化 3 8 8 - 2】



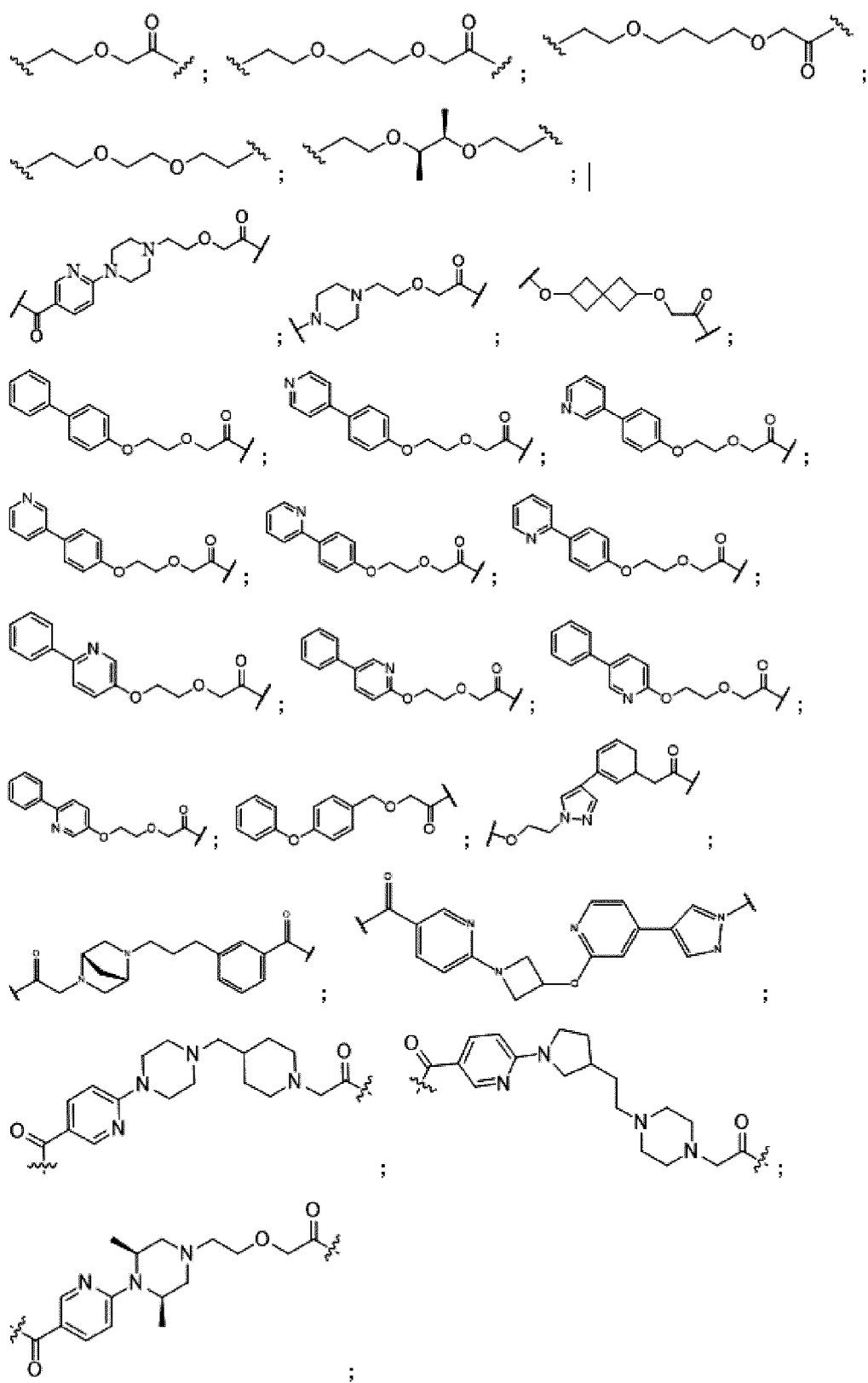
【 1 2 8 5 】

$$\text{---}[\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{NH}]_n\text{---} + \text{---}[\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{C}]_m\text{---}$$


【 1 2 8 6 】

40

【化 3 8 8 - 4】



10

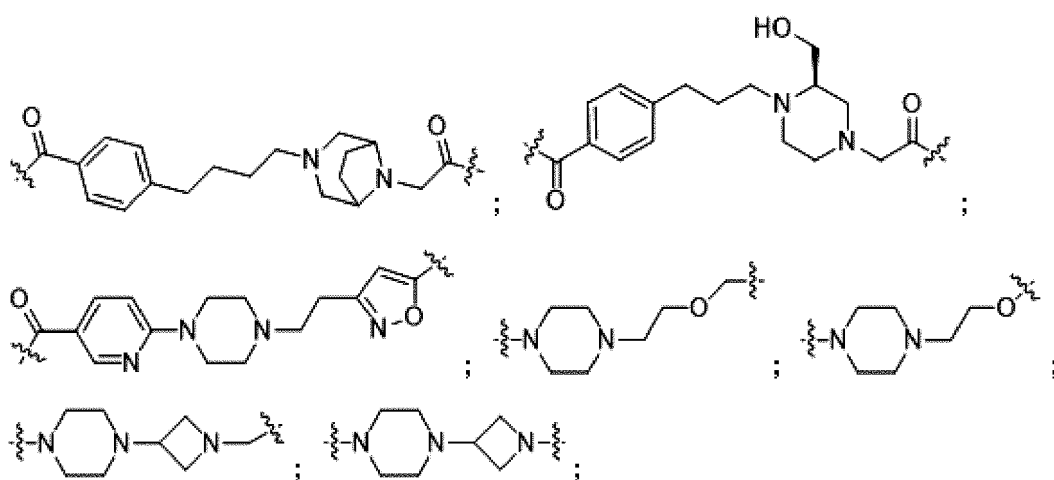
20

30

40

【 1 2 8 7】

【化 3 8 8 - 5】



10

【 1 2 8 8 】

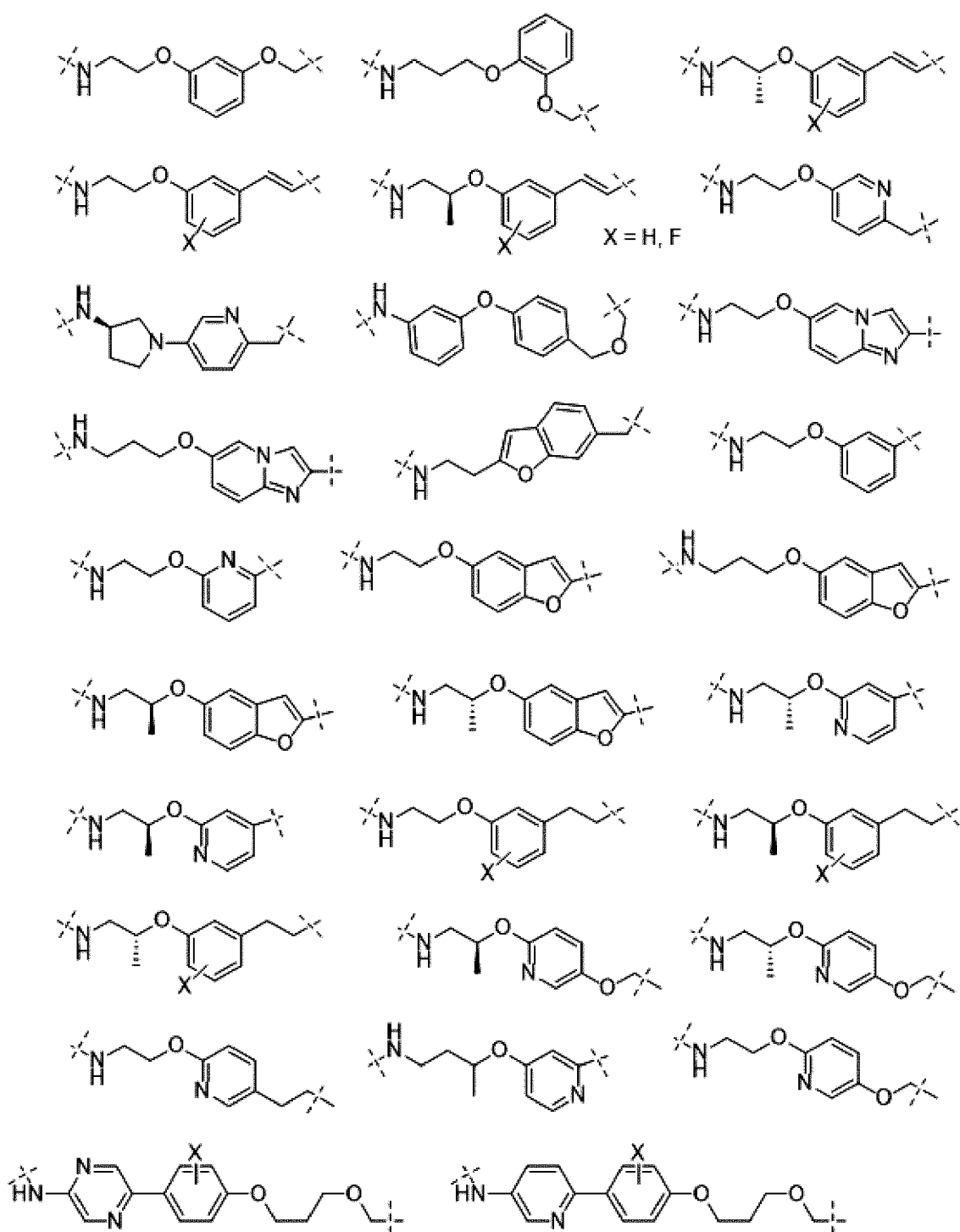
【化 3 8 8 - 6】

10

20

30

40



【 1 2 8 9】

10

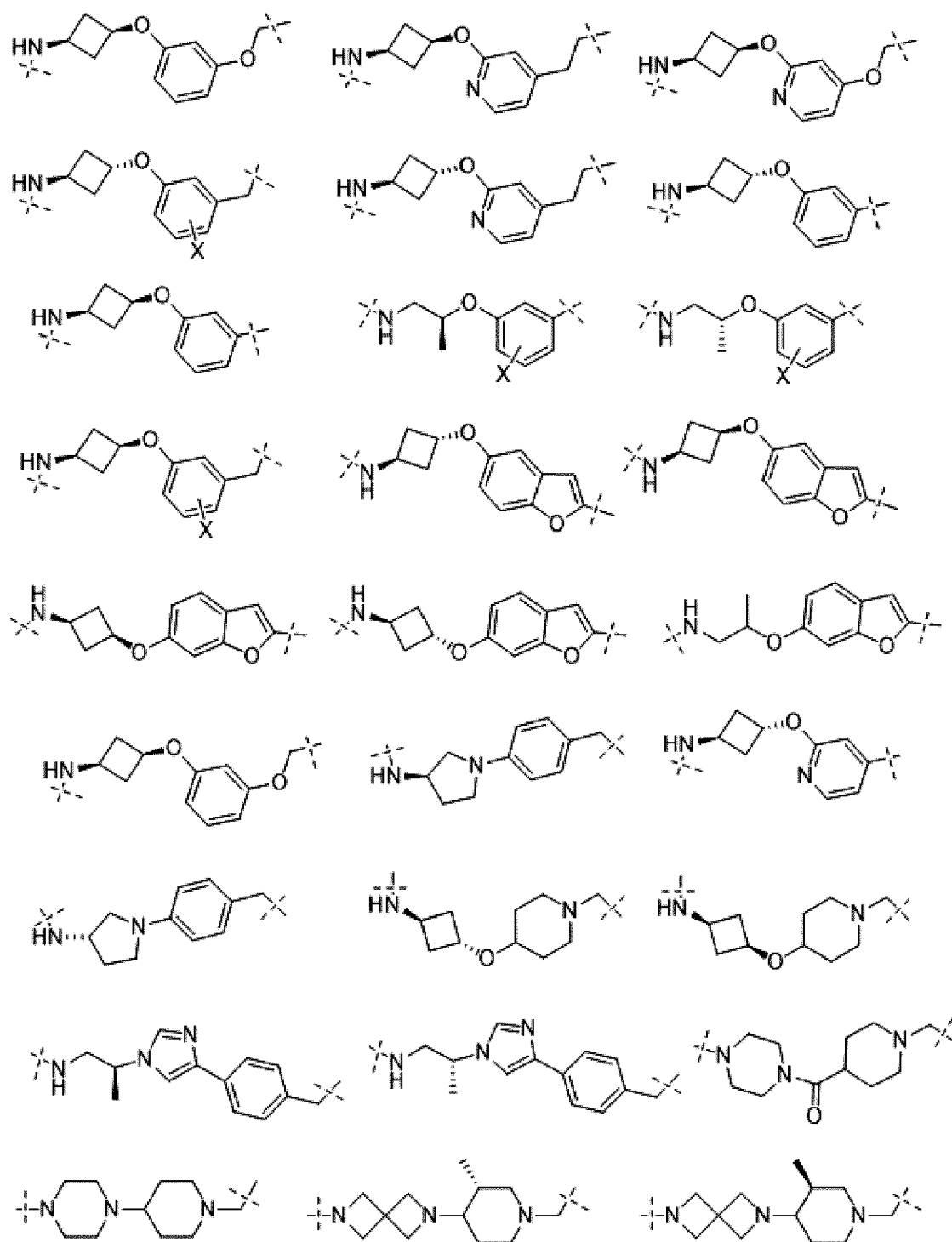


30

40

【 1 2 9 0 】

【化 3 8 8 - 8】



【 1 2 9 1】

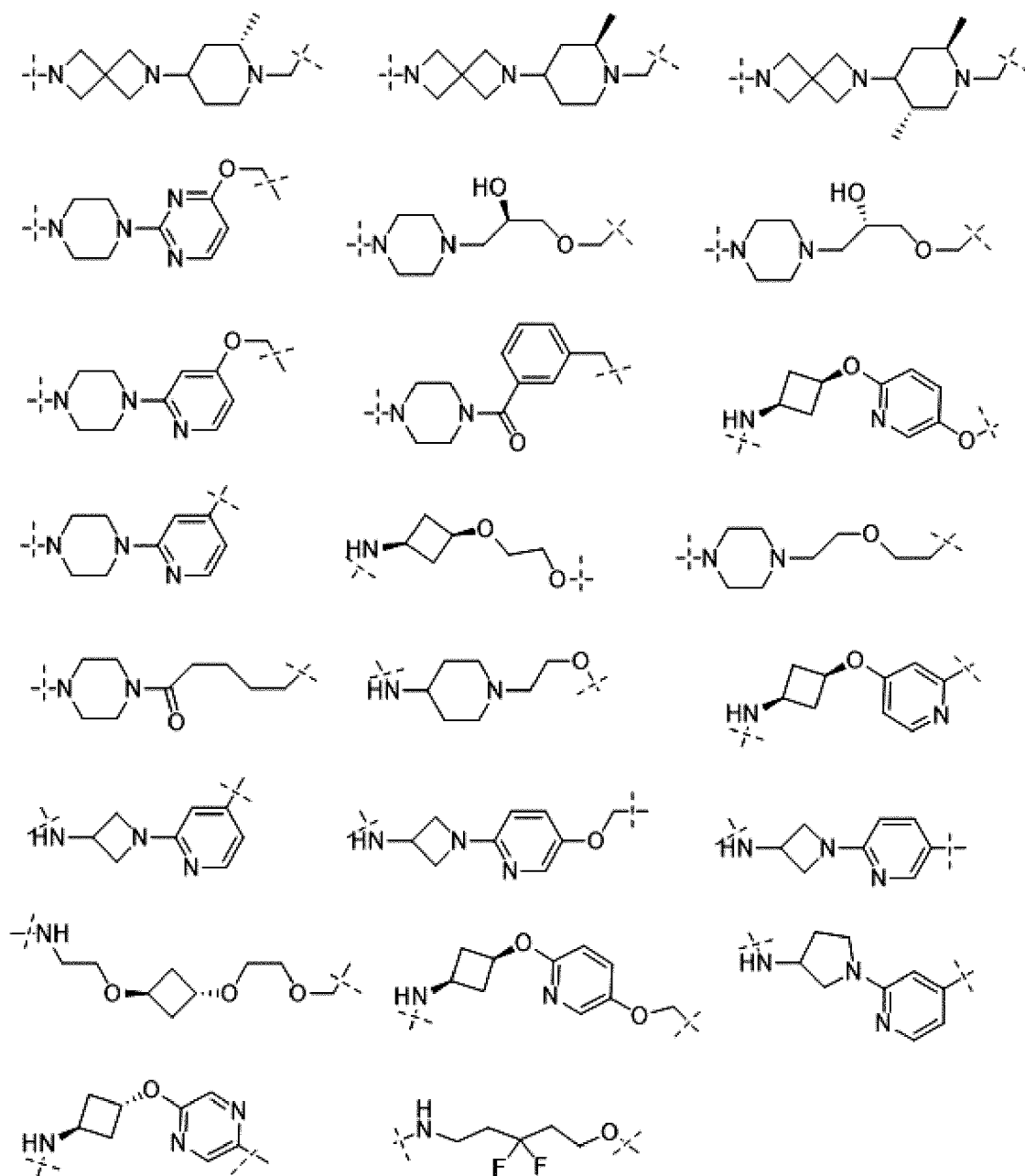
10

20

30

40

【化 3 8 8 - 9】



10

20

30

【1 2 9 2】

式中、リンカーのmおよびnは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20であってもよい。

【1 2 9 3】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、Lは、以下からなる群から選択される：

【1 2 9 4】

40

10

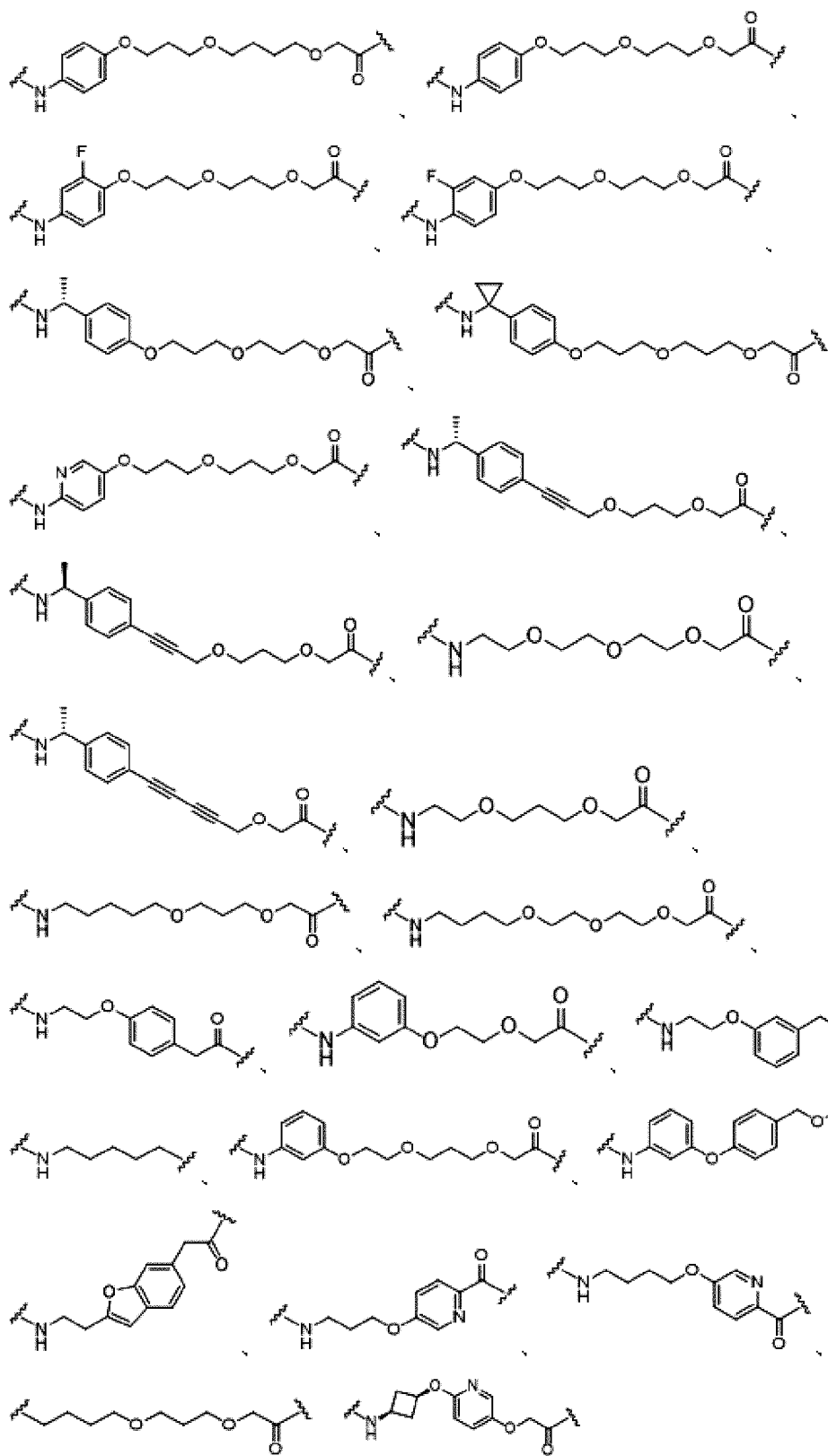


30

40

【 1 2 9 5 】

【化 3 8 9 - 2】



10

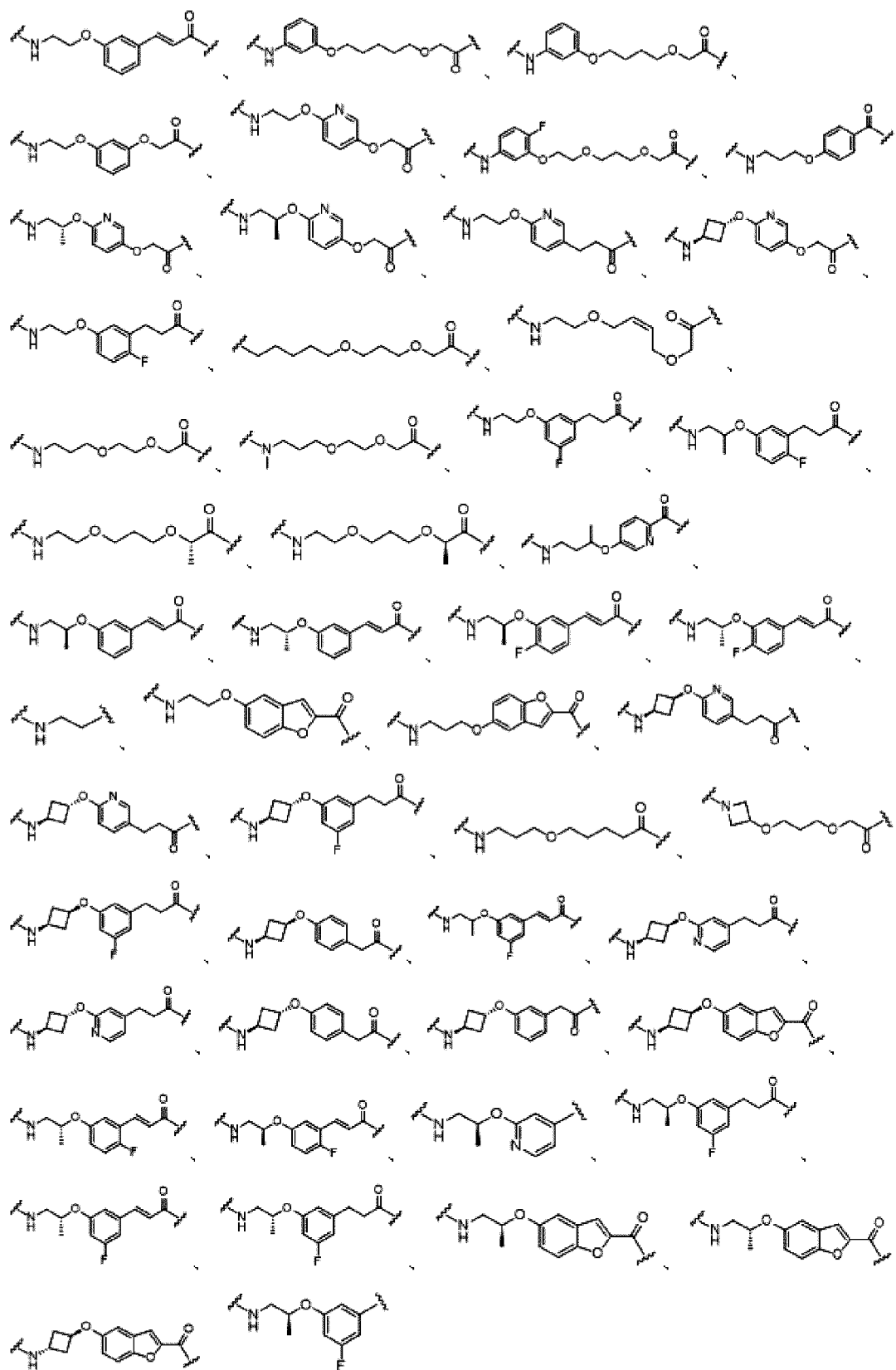
20

30

40

【 1 2 9 6】

【化 3 8 9 - 3】



10

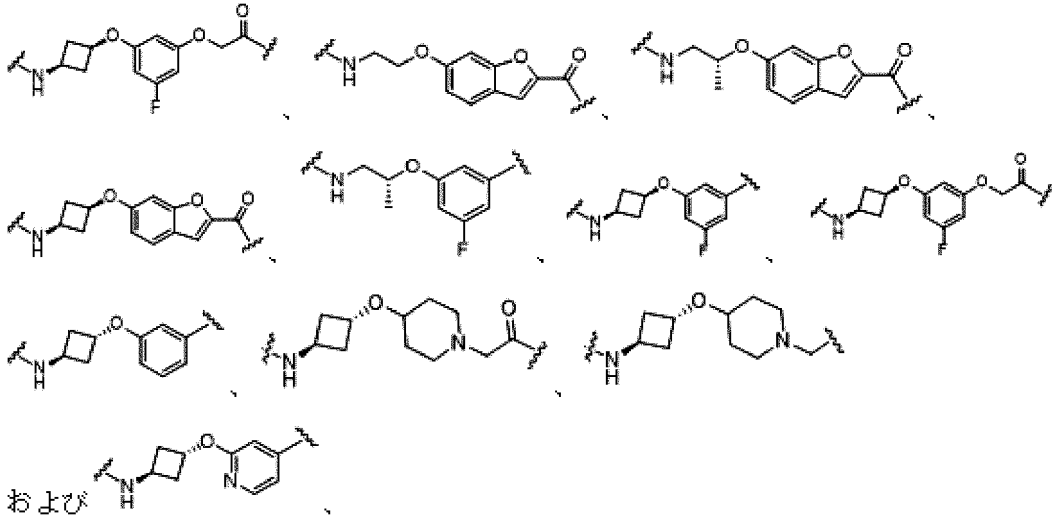
20

30

40

【1 2 9 7】

【化 3 8 9 - 4】



10

【1 2 9 8】

式中、各mおよびnは独立して、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20から選択される。

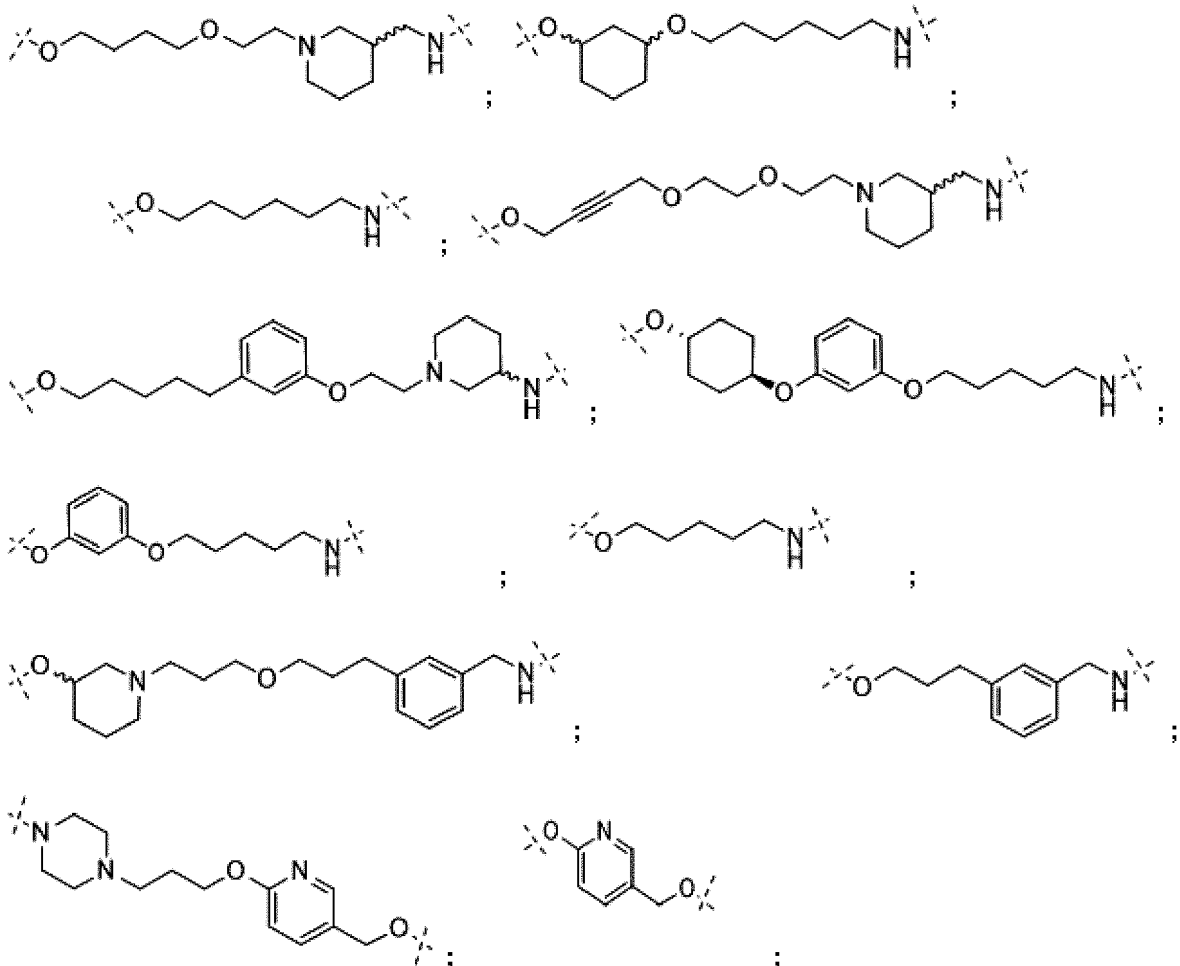
【1 2 9 9】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、リンカー (L) は、以下からなる群から選択される：

20

【1 3 0 0】

【化 3 9 0 - 1】



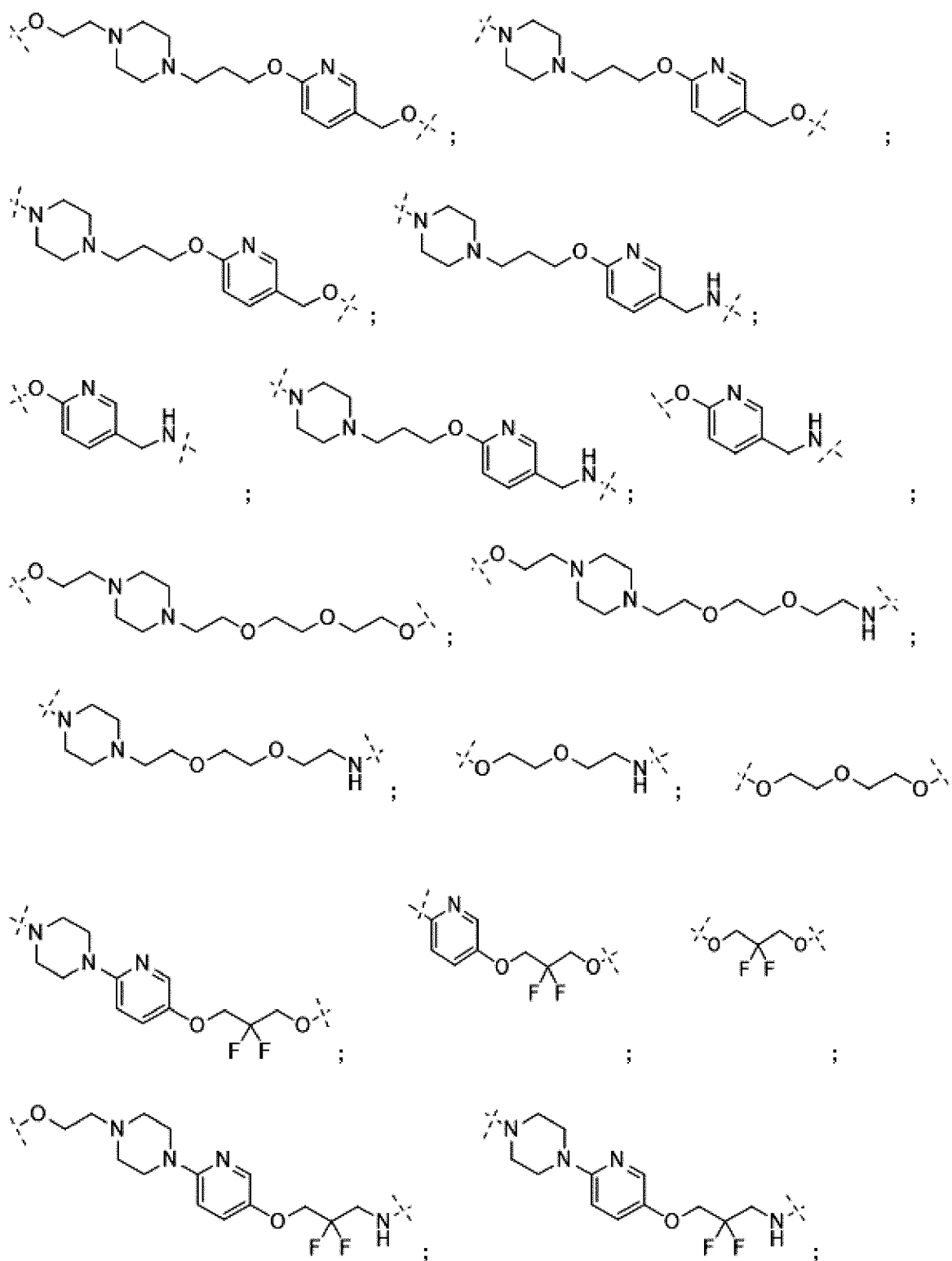
30

40

【1 3 0 1】

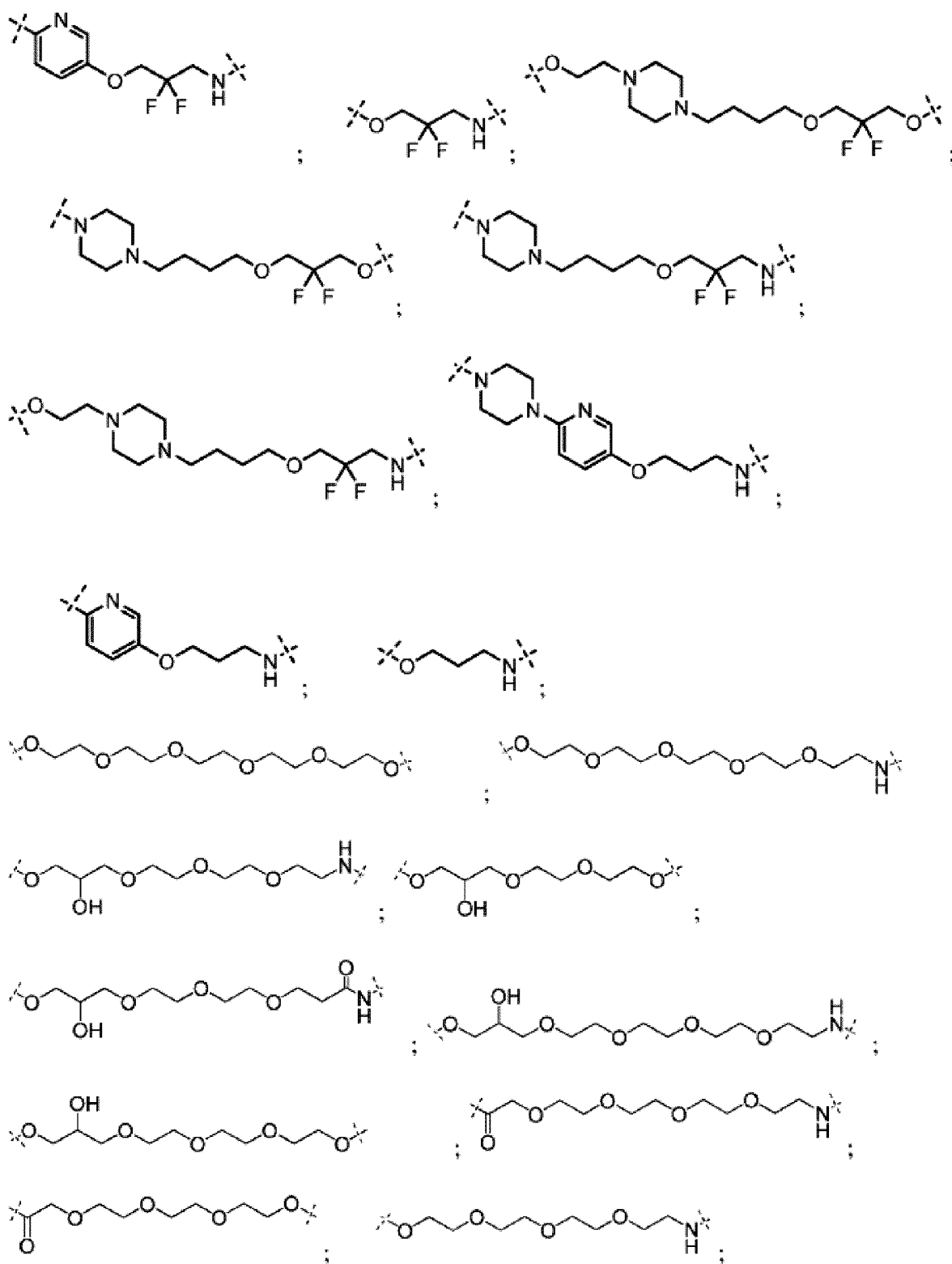
50

【化 3 9 0 - 2】



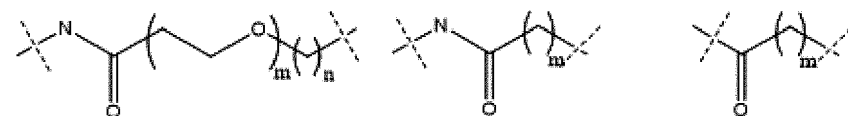
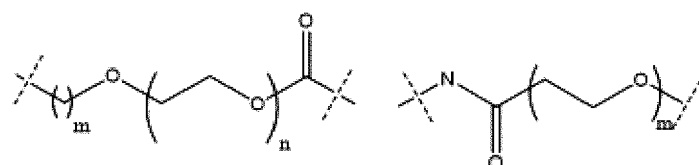
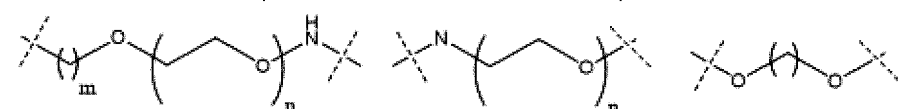
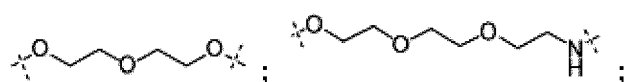
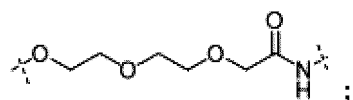
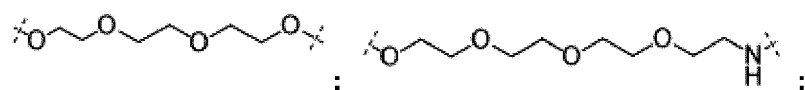
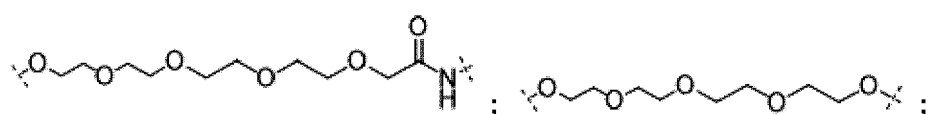
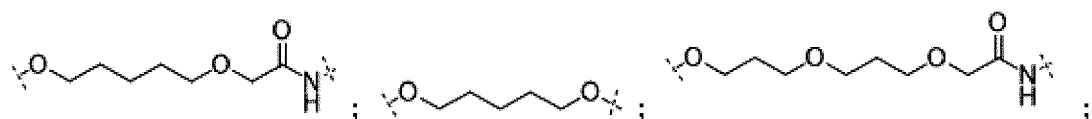
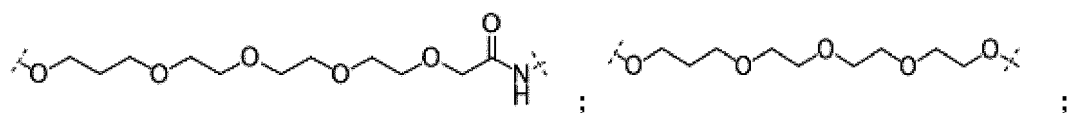
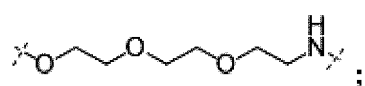
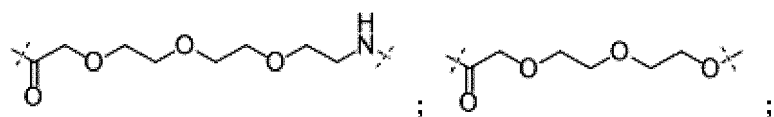
【1 3 0 2】

【化 3 9 0 - 3】



【 1 3 0 3】

【化 3 9 0 - 4】



【 1 3 0 4 】

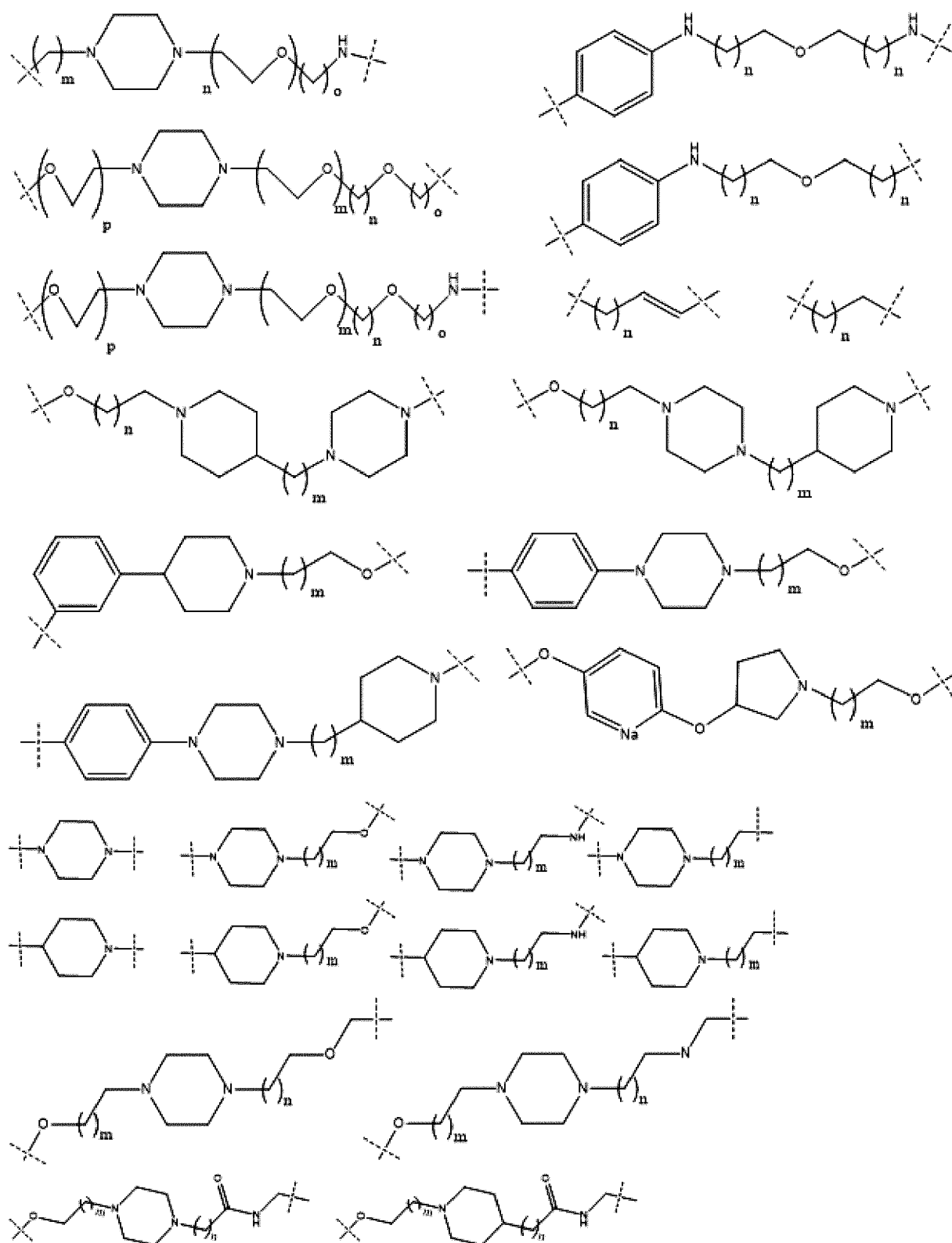
10

20

30

40

【化 3 9 0 - 5】



10

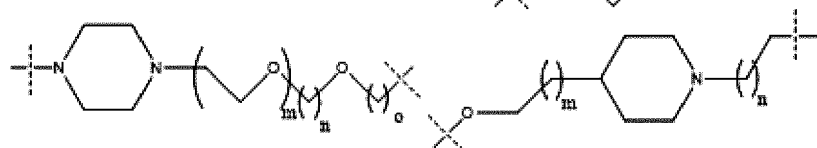
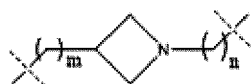
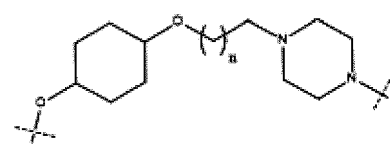
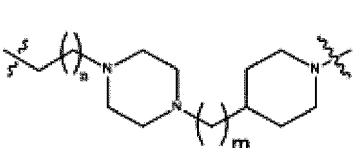
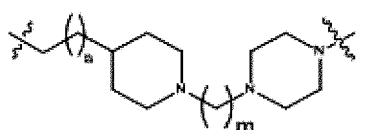
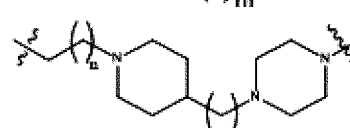
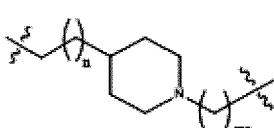
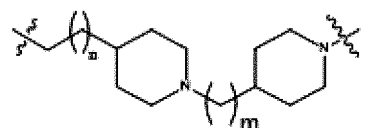
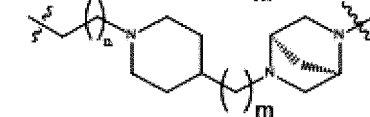
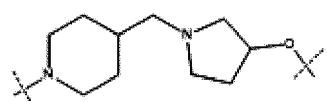
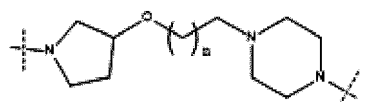
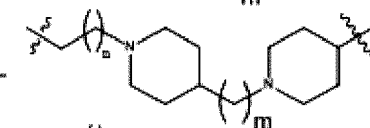
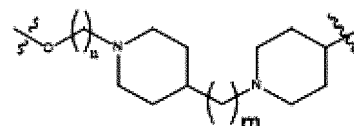
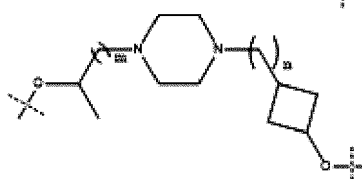
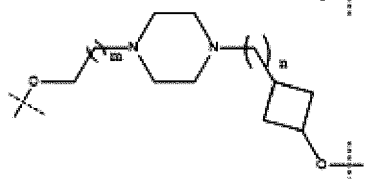
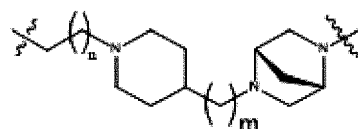
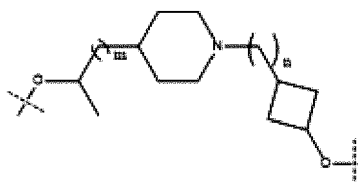
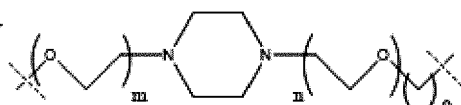
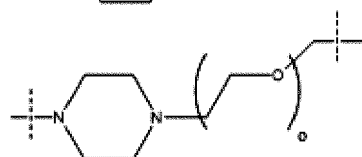
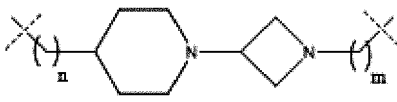
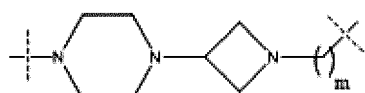
20

30

40

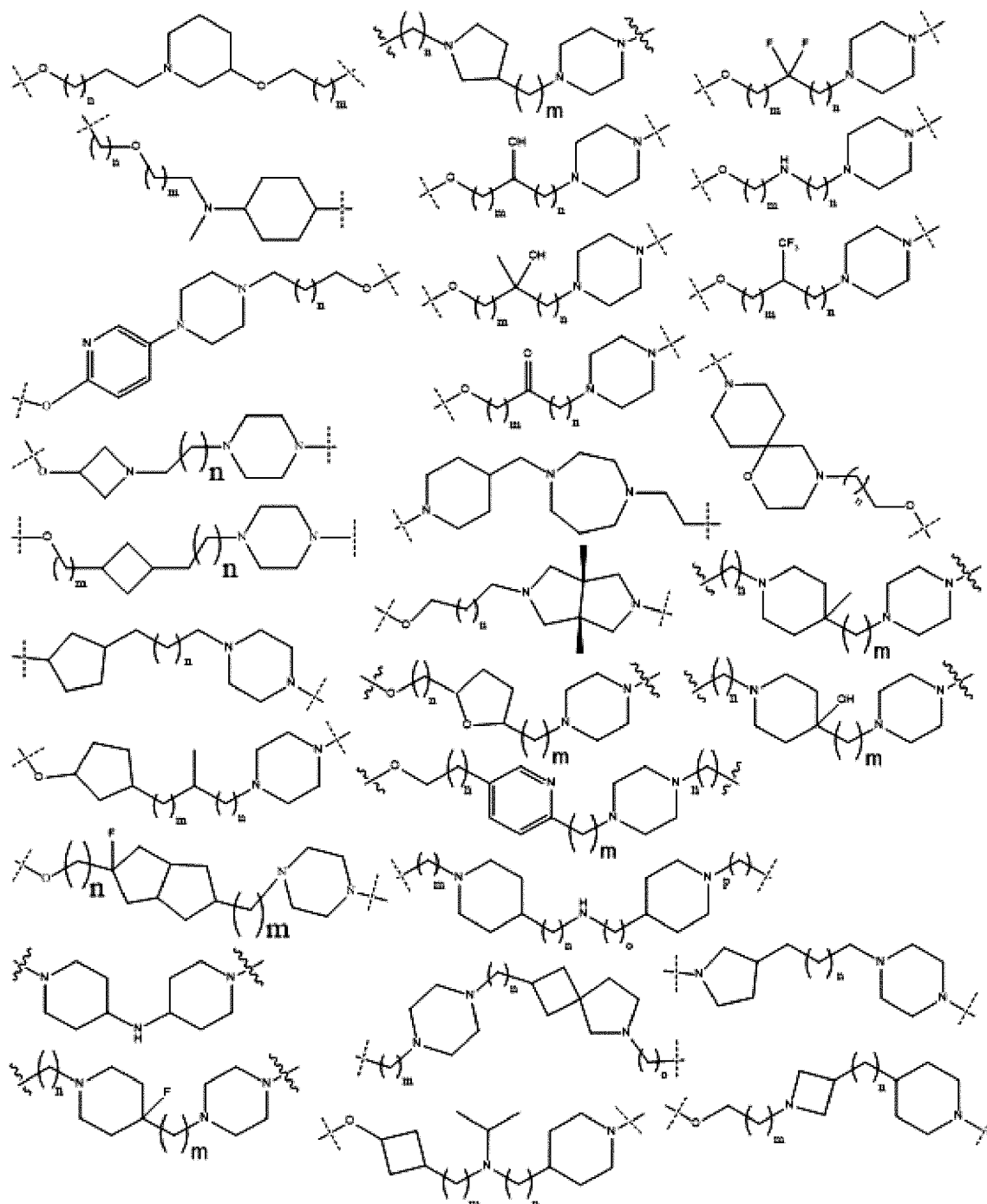
【1 3 0 5】

$$\left(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \right)_m - \text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{N} - \left(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O} \right)_n$$

$$\left(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O} \right)_m - \text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{N} - \left(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O} \right)_n$$

$$\text{---} \text{N} \text{---} \text{N} \text{---} \left(\text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{O} \text{---} \right)_n \text{---}$$


【 1 3 0 6 】

【化 3 9 0 - 7】



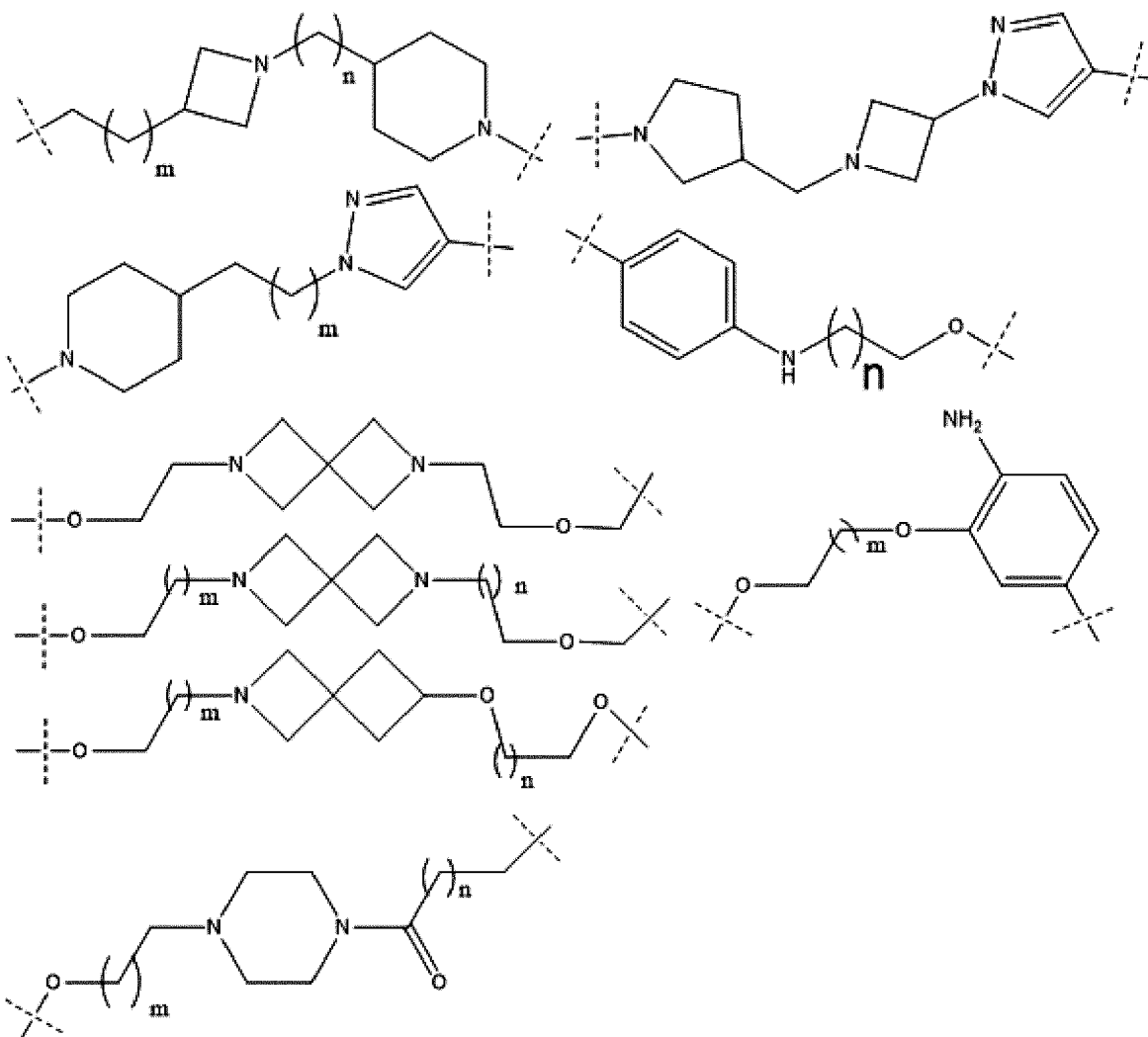
10

20

30

【1 3 0 7】

10

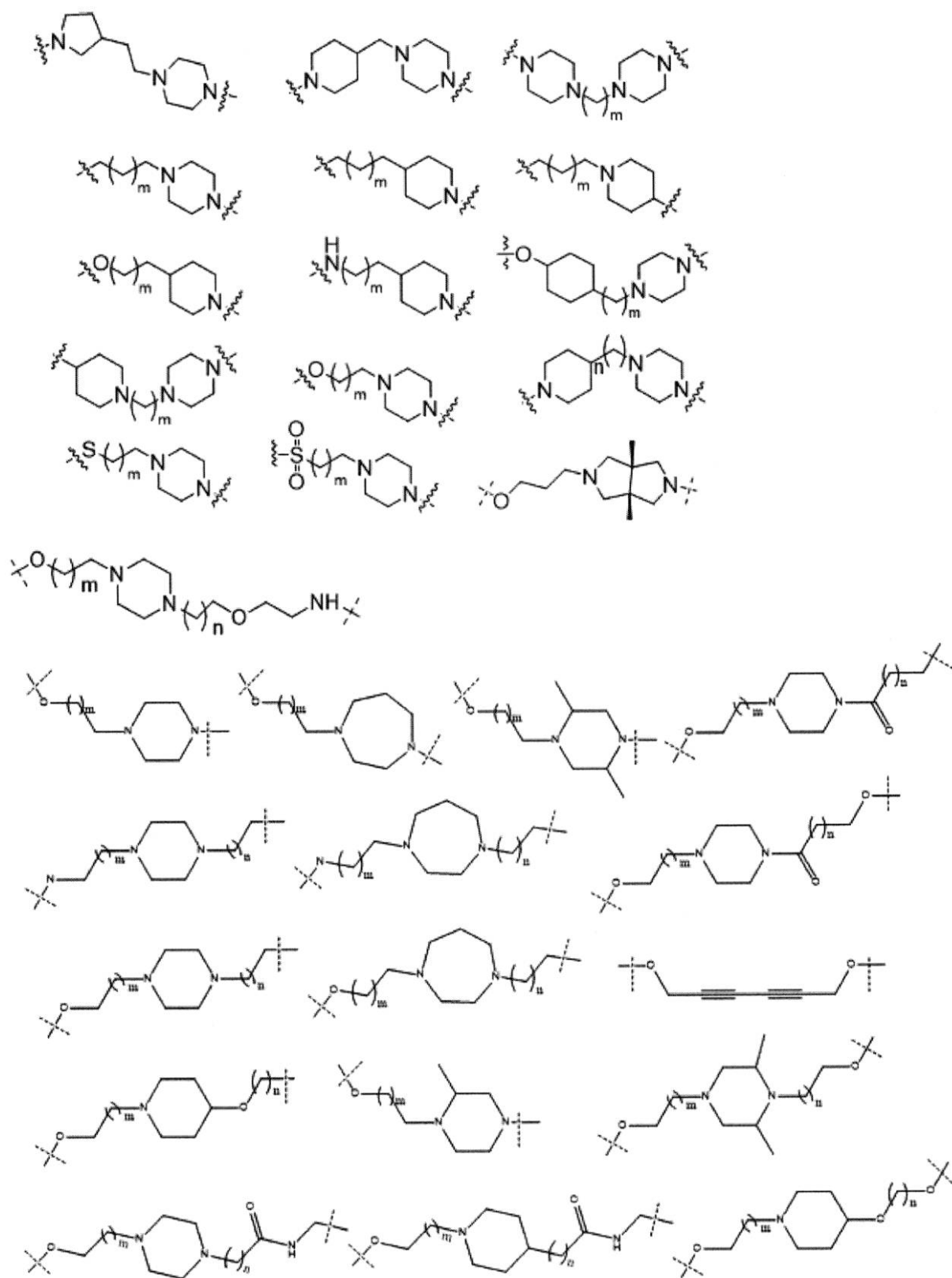


20

【 1 3 0 8 】

30

【化 3 9 0 - 9】



10

20

30

40

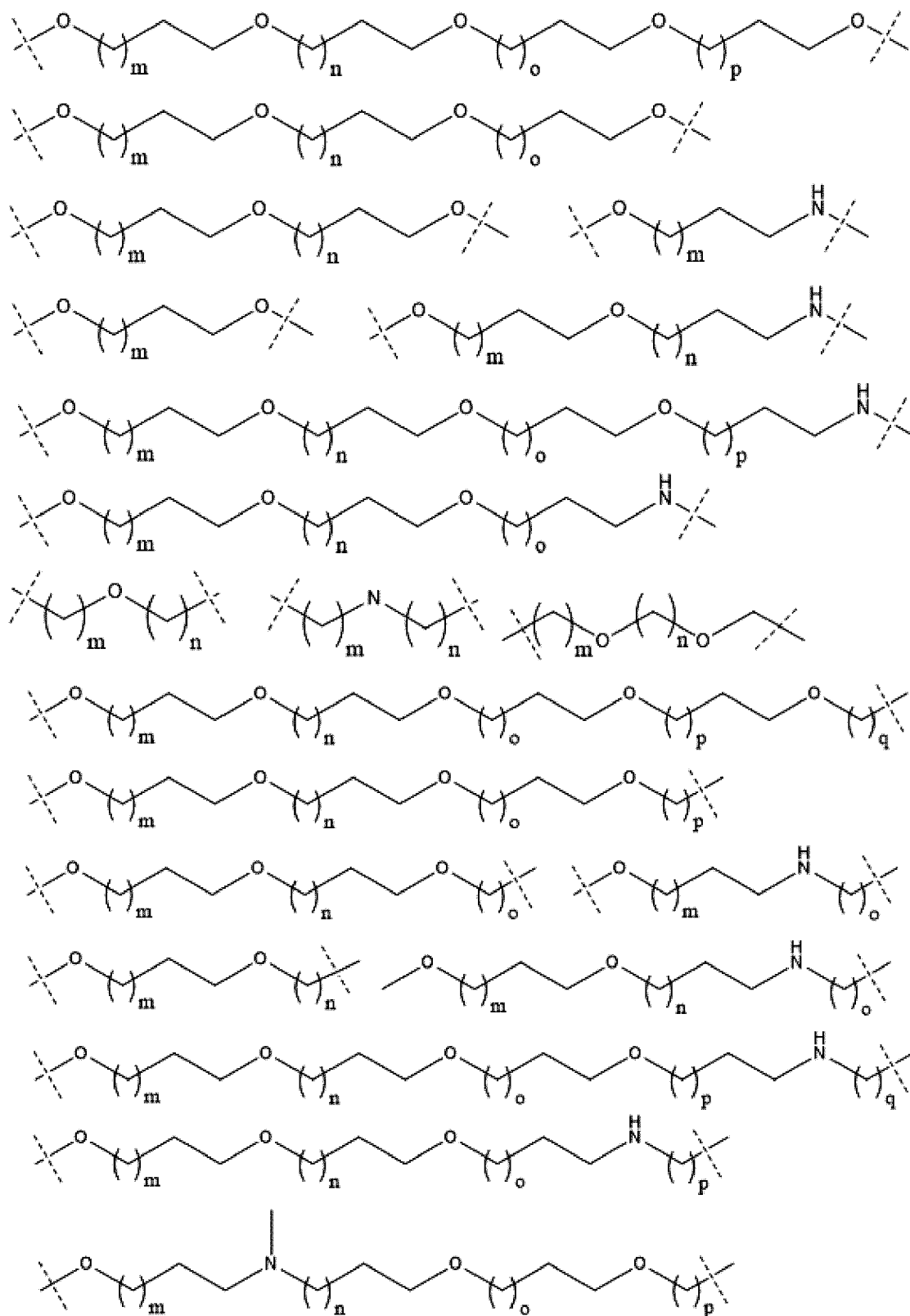
【1 3 0 9】

10



【 1 3 1 0 】

【化 3 9 0 - 1 1】



10

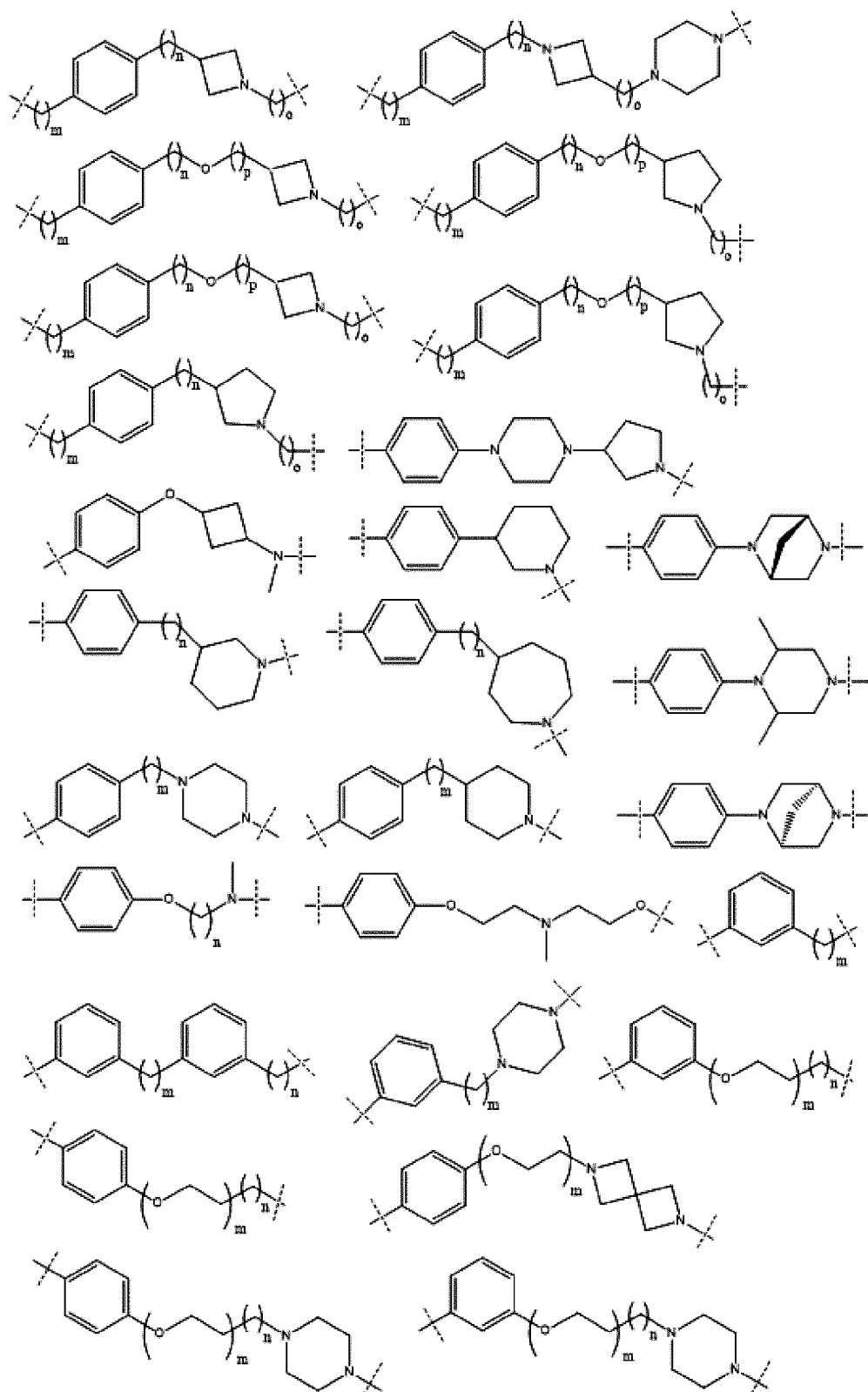
20

30

40

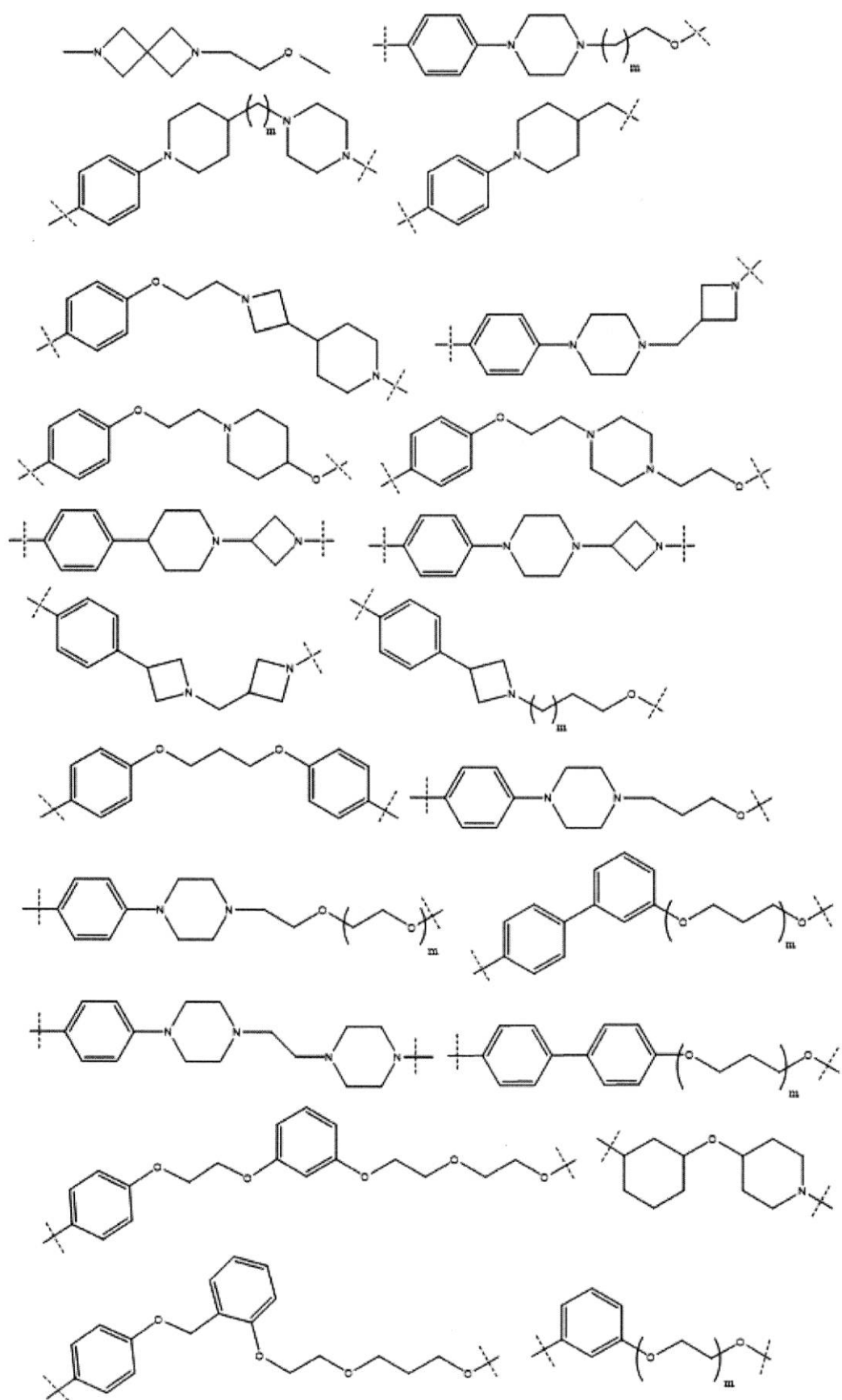
【 1 3 1 1】

【化 3 9 0 - 1 2】



【 1 3 1 2】

【化 3 9 0 - 1 3】



10

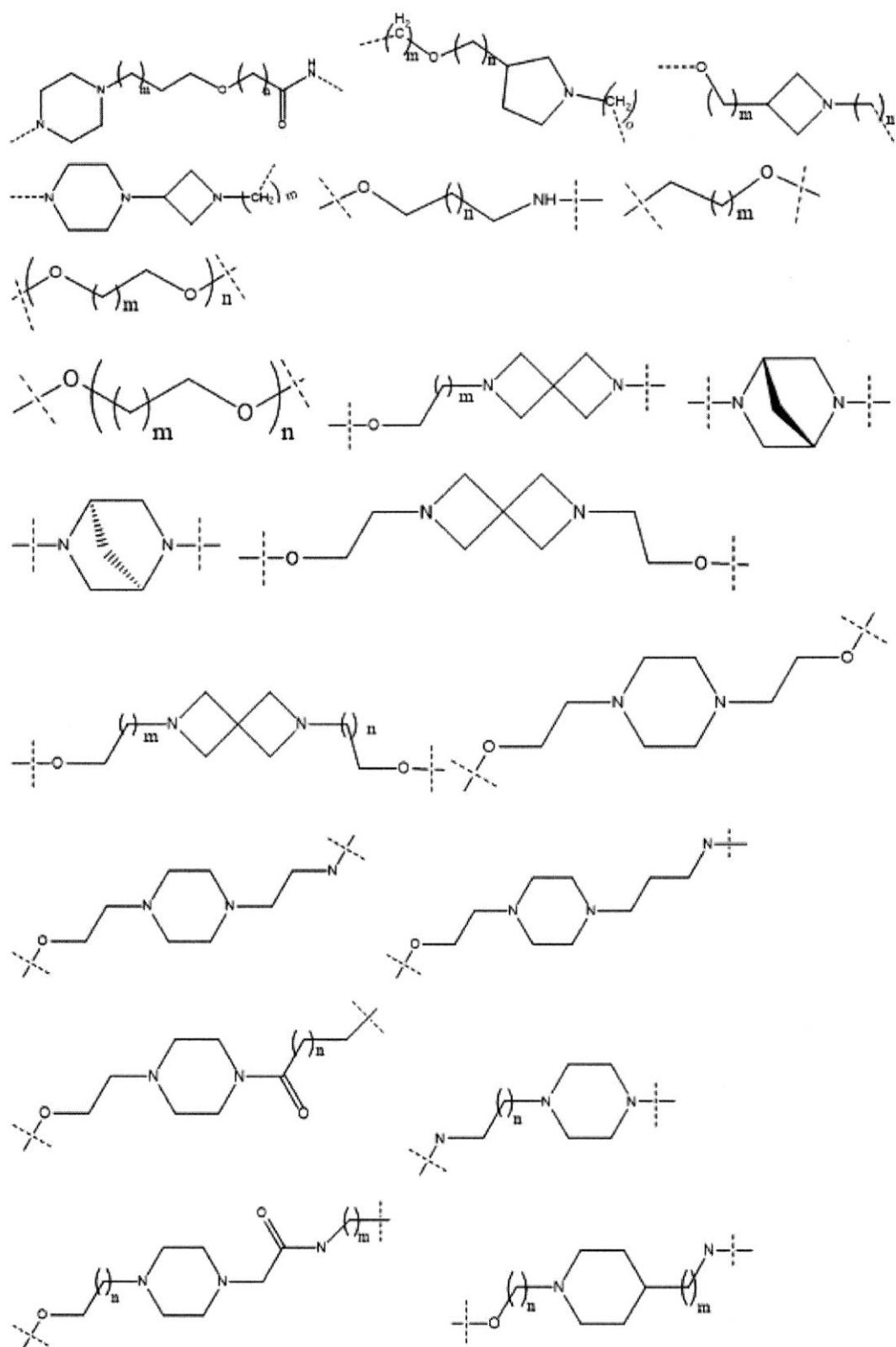
20

30

40

【 1 3 1 3】

【化 3 9 0 - 1 4】



10

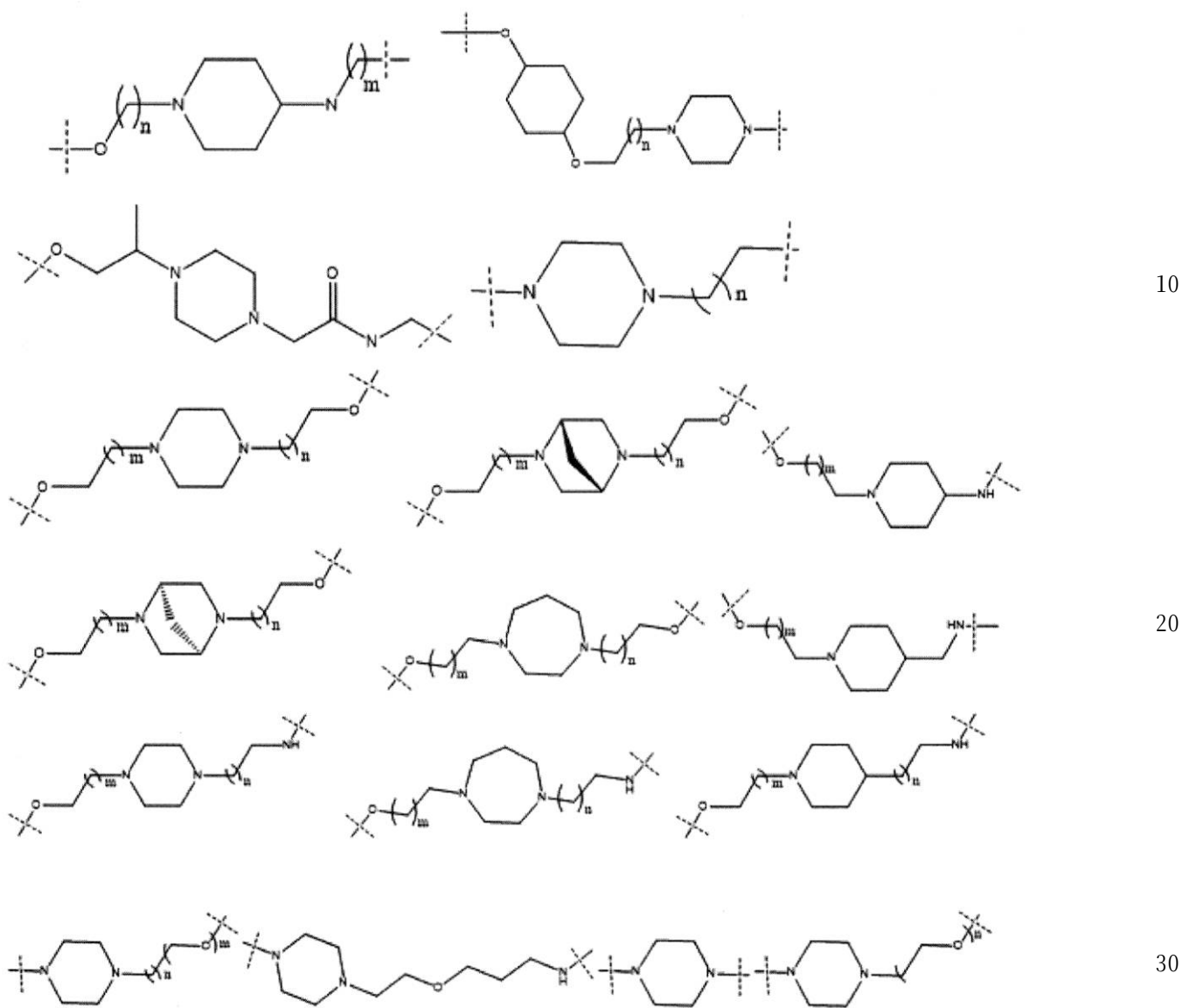
20

30

40

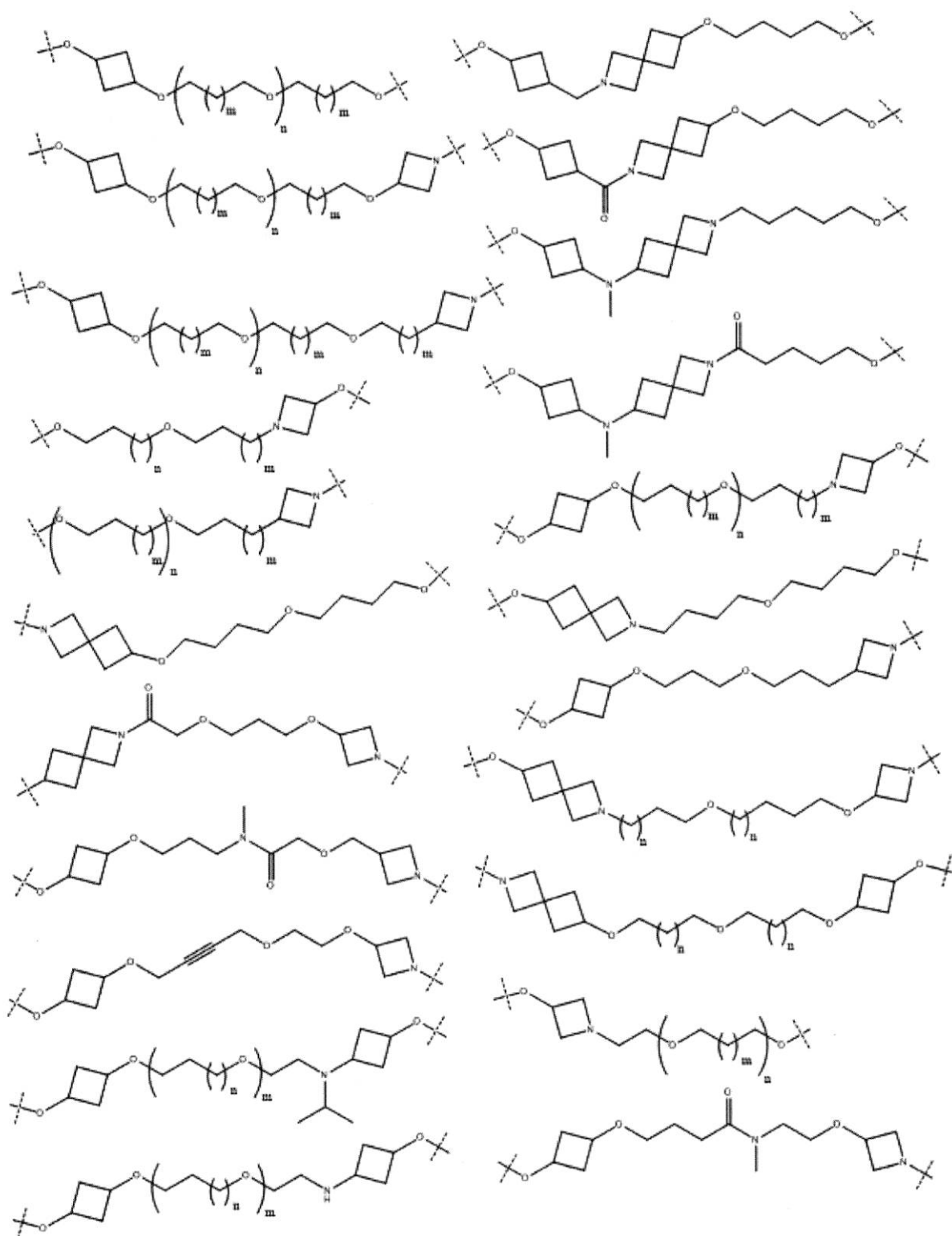
【 1 3 1 4】

【化 3 9 0 - 1 5】



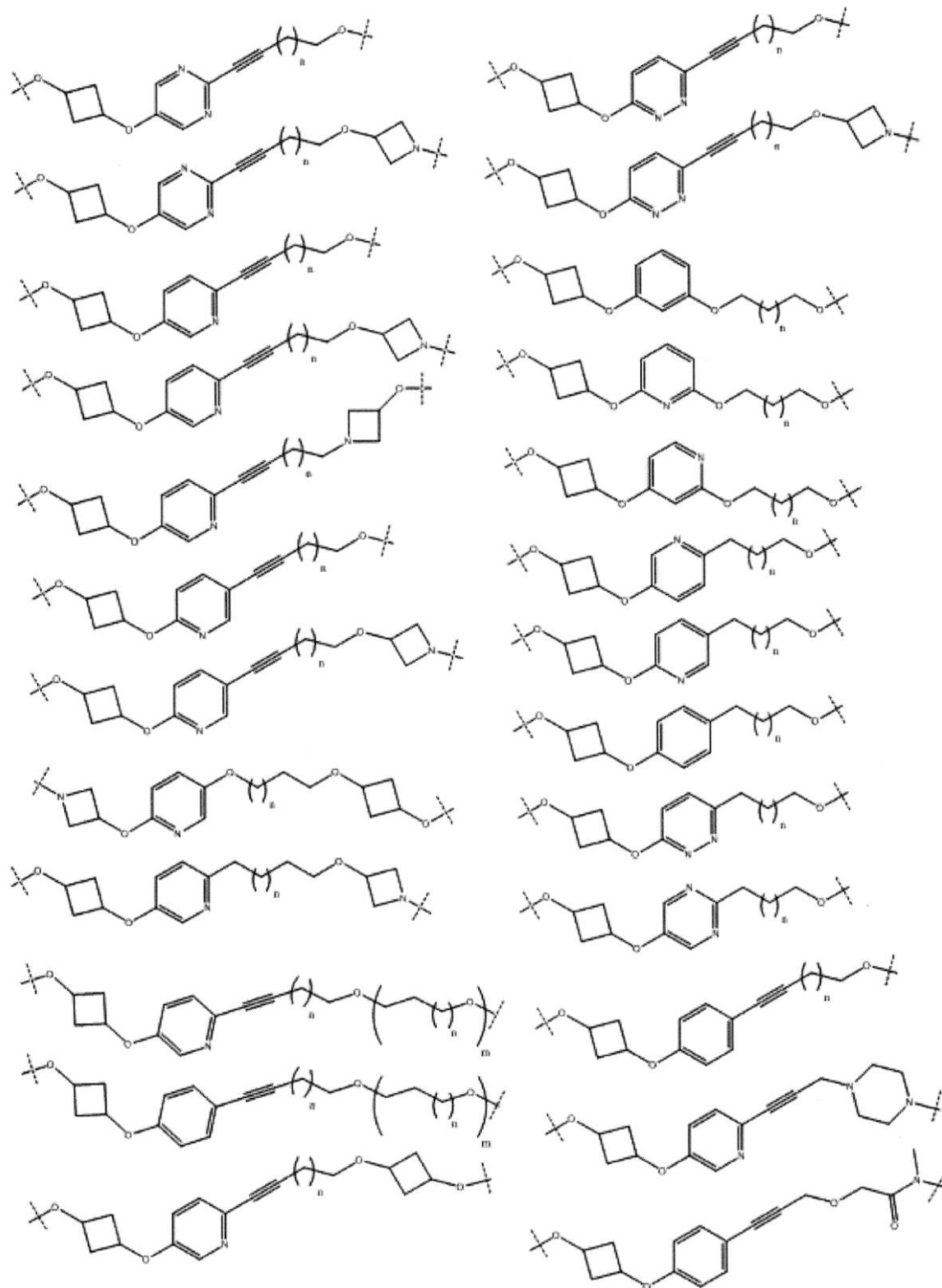
【 1 3 1 5】

【化 3 9 0 - 1 6】



【 1 3 1 6】

【化 3 9 0 - 1 7】



【 1 3 1 7】

Chemical structures of various poly(ether etherone)s (PEE)s, labeled 1 through 10. These structures are based on 4,4'-biphenylene and 4,4'-bipyridine units linked by ether bonds, with various side chains and end groups.

The figure displays seven chemical structures of poly(ether-alkyne)s, labeled 1 through 7. Each structure consists of a repeating unit with an alkyne group and an ether linkage. The aromatic ring is substituted with various groups: 1) 4-cyano-2-(4-(methacryloyloxy)cyclobutyl)pyridine; 2) 4-cyano-2-(4-(methacryloyloxy)cyclobutyl)pyridine with a methyl group at the 3-position; 3) 4-(trifluoromethyl)-2-(4-(methacryloyloxy)cyclobutyl)pyridine; 4) 4-cyano-2-(4-(methacryloyloxy)cyclobutyl)pyridine with a methyl group at the 3-position; 5) 4-cyano-2-(4-(methacryloyloxy)cyclobutyl)pyridine with a methyl group at the 3-position; 6) 4-cyano-2-(4-(methacryloyloxy)cyclobutyl)pyridine with a methyl group at the 3-position; 7) 4-cyano-2-(4-(methacryloyloxy)cyclobutyl)pyridine with a methyl group at the 3-position. The alkyne group is represented by a triple bond, and the ether linkage is represented by an oxygen atom. The repeating unit is shown with a subscript 'n'.

20

30

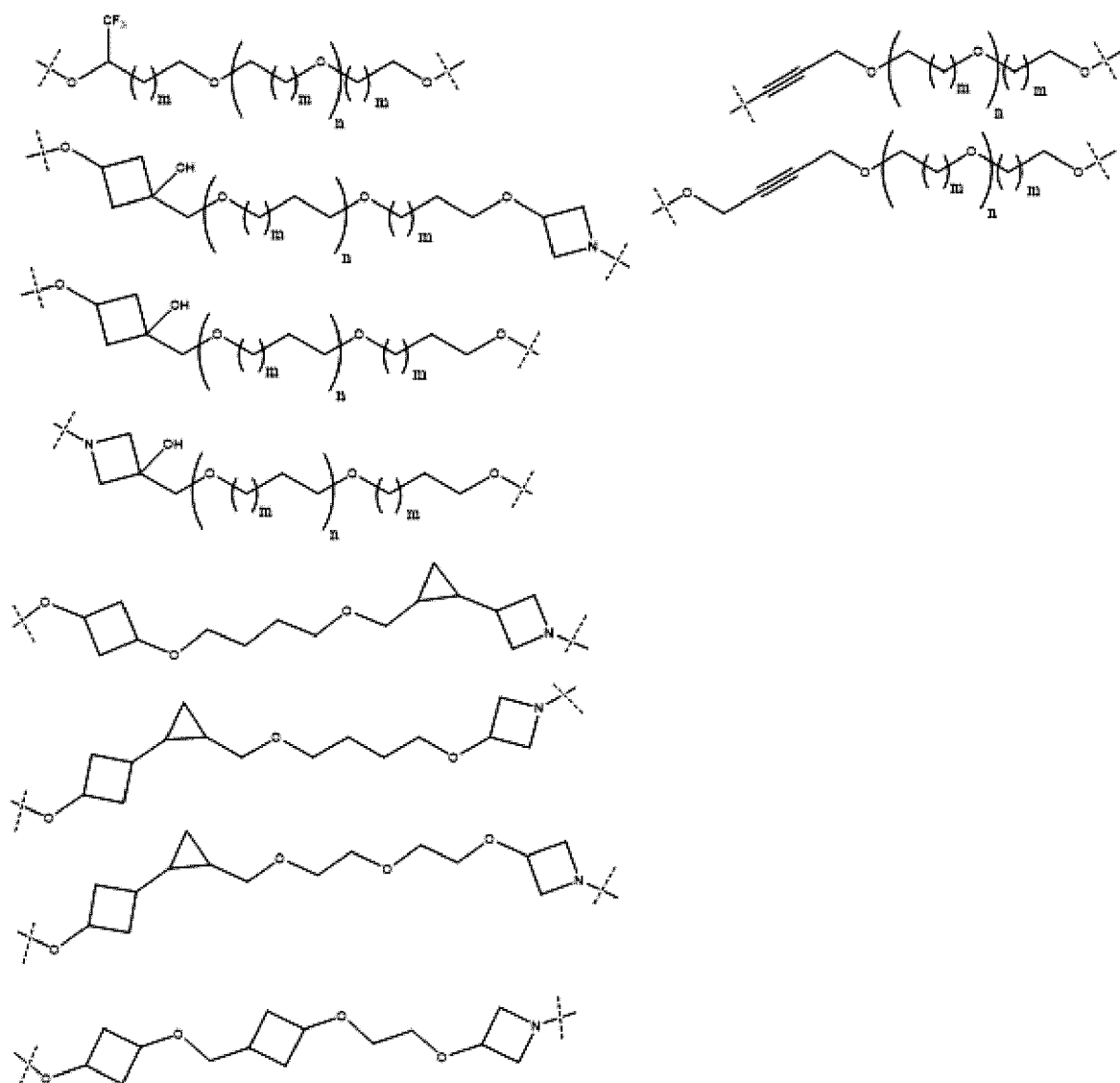
10



【 1 3 1 9 】

30

【化 3 9 0 - 2 0】



10

20

30

【 1 3 2 0】

10



30

40

【 1 3 2 1 】

Chemical structures 1-7 are shown, representing various substituted pyridine and benzene rings connected to a cyclobutane ring via a piperidine linker. The structures are as follows:

- Structure 1: A cyclobutane ring connected via an oxygen atom to a piperidine ring, which is further connected to a benzene ring. The benzene ring is substituted with a trifluoromethyl group (CF_3) and a propargyl ether group ($\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}-\text{O}-$).
- Structure 2: A cyclobutane ring connected via an oxygen atom to a piperidine ring, which is further connected to a pyridine ring. The pyridine ring is substituted with a trifluoromethyl group (CF_3) and a propargyl ether group ($\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}-\text{O}-$).
- Structure 3: A cyclobutane ring connected via an oxygen atom to a piperidine ring, which is further connected to a benzene ring. The benzene ring is substituted with a trifluoromethyl group (CF_3) and a propargyl ether group ($\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}-\text{O}-$).
- Structure 4: A cyclobutane ring connected via an oxygen atom to a piperidine ring, which is further connected to a benzene ring. The benzene ring is substituted with a propargyl ether group ($\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}-\text{O}-$).
- Structure 5: A cyclobutane ring connected via an oxygen atom to a piperidine ring, which is further connected to a pyridine ring. The pyridine ring is substituted with a propargyl ether group ($\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}-\text{O}-$).
- Structure 6: A cyclobutane ring connected via an oxygen atom to a piperidine ring, which is further connected to a pyridine ring. The pyridine ring is substituted with a propargyl ether group ($\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}-\text{O}-$).
- Structure 7: A cyclobutane ring connected via an oxygen atom to a piperidine ring, which is further connected to a pyridine ring. The pyridine ring is substituted with a propargyl ether group ($\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}-\text{O}-$).

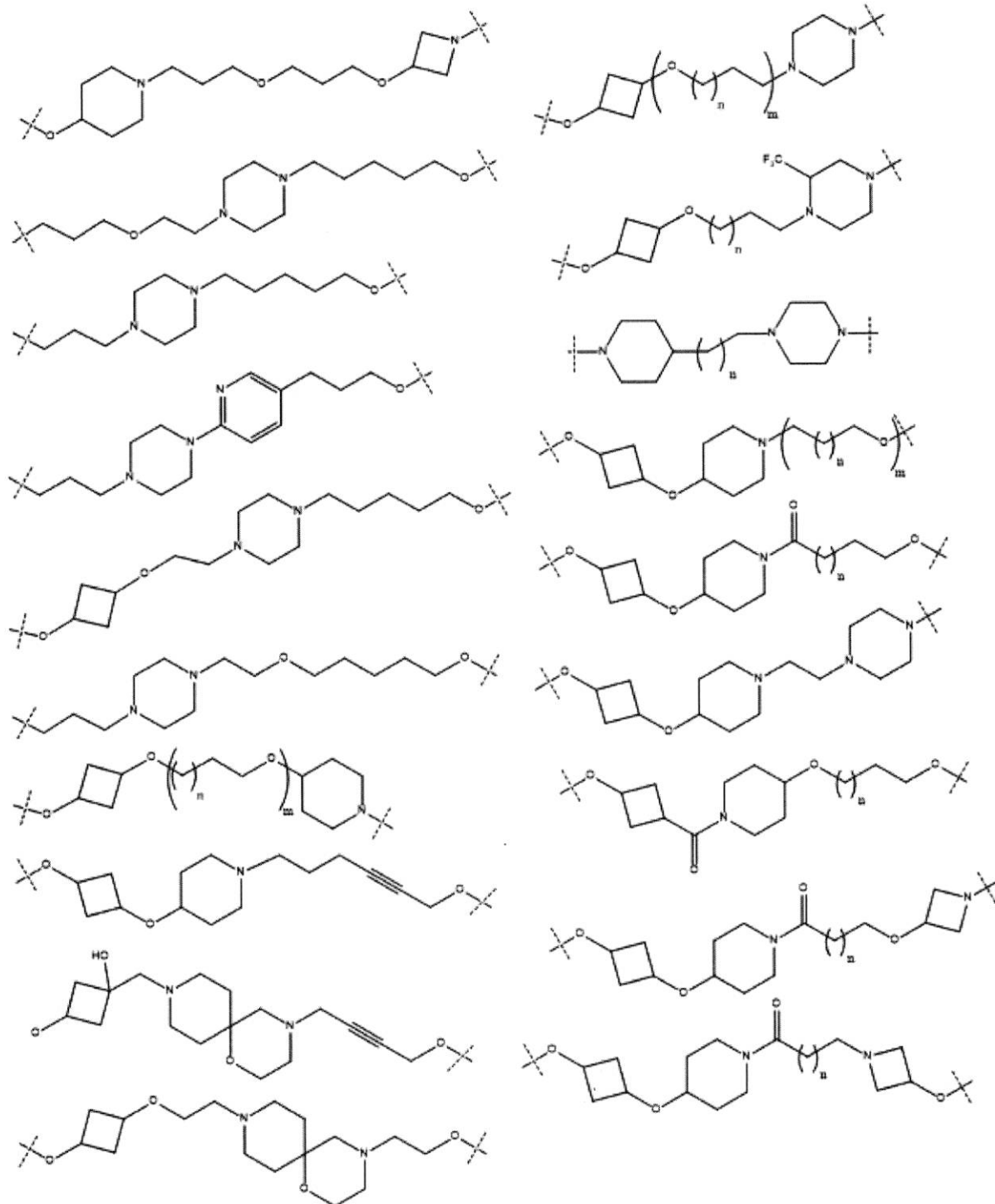
The image displays seven chemical structures of polyether copolymers, labeled 1 through 7, which all incorporate a norbornene moiety. The structures are as follows:

- Structure 1:** A norbornene unit connected via an ether linkage to a cyclobutane ring, which is part of a polymer chain indicated by cross-hatched bonds.
- Structure 2:** A norbornene unit connected via an ether linkage to a polyether chain (tetrahydrofuran units) that terminates in a cross-hatched bond.
- Structure 3:** A norbornene unit connected via a carbamate linkage to a cyclobutane ring, which is part of a polymer chain.
- Structure 4:** A norbornene unit connected via an amide linkage to a cyclobutane ring, which is part of a polymer chain.
- Structure 5:** A norbornene unit connected via ether linkages to two polyether chains (tetrahydrofuran units), both terminating in cross-hatched bonds.
- Structure 6:** A norbornene unit connected via ether linkages to a cyclobutane ring (part of a polymer chain) and a polyether chain (tetrahydrofuran units) terminating in a cross-hatched bond.
- Structure 7:** A norbornene unit connected via ether linkages to a cyclobutane ring (part of a polymer chain) and a polyether chain that includes a terminal cyclobutane ring with a cross-hatched bond.

20

30

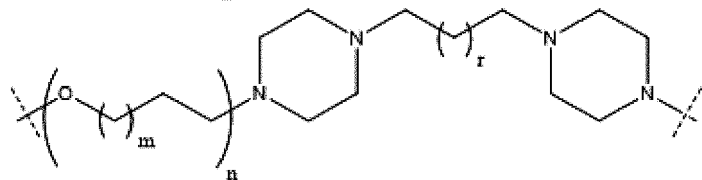
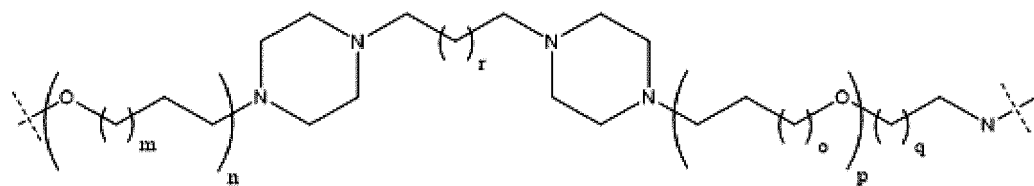
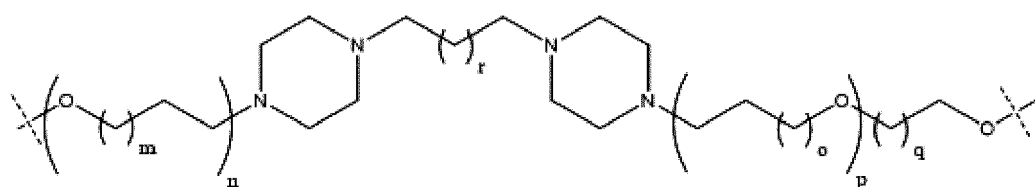
【化 3 9 0 - 2 3】



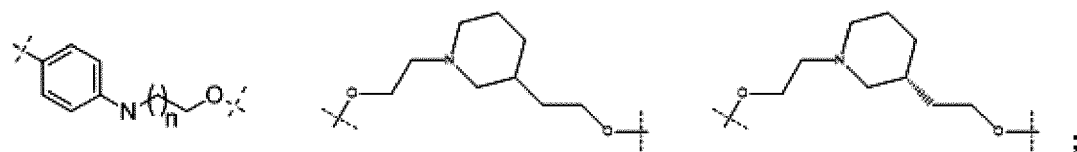
【 1 3 2 3】

40

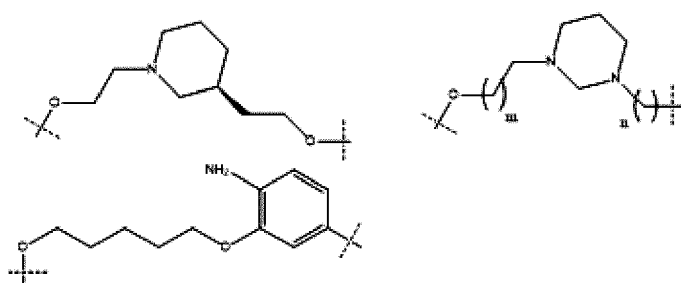
【化 3 9 0 - 2 4】



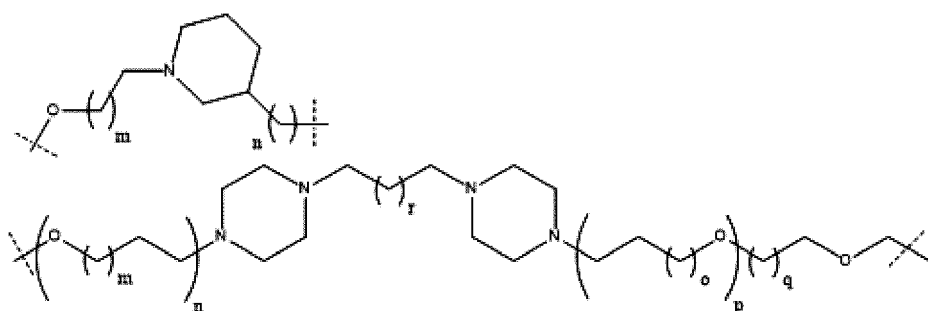
10



20



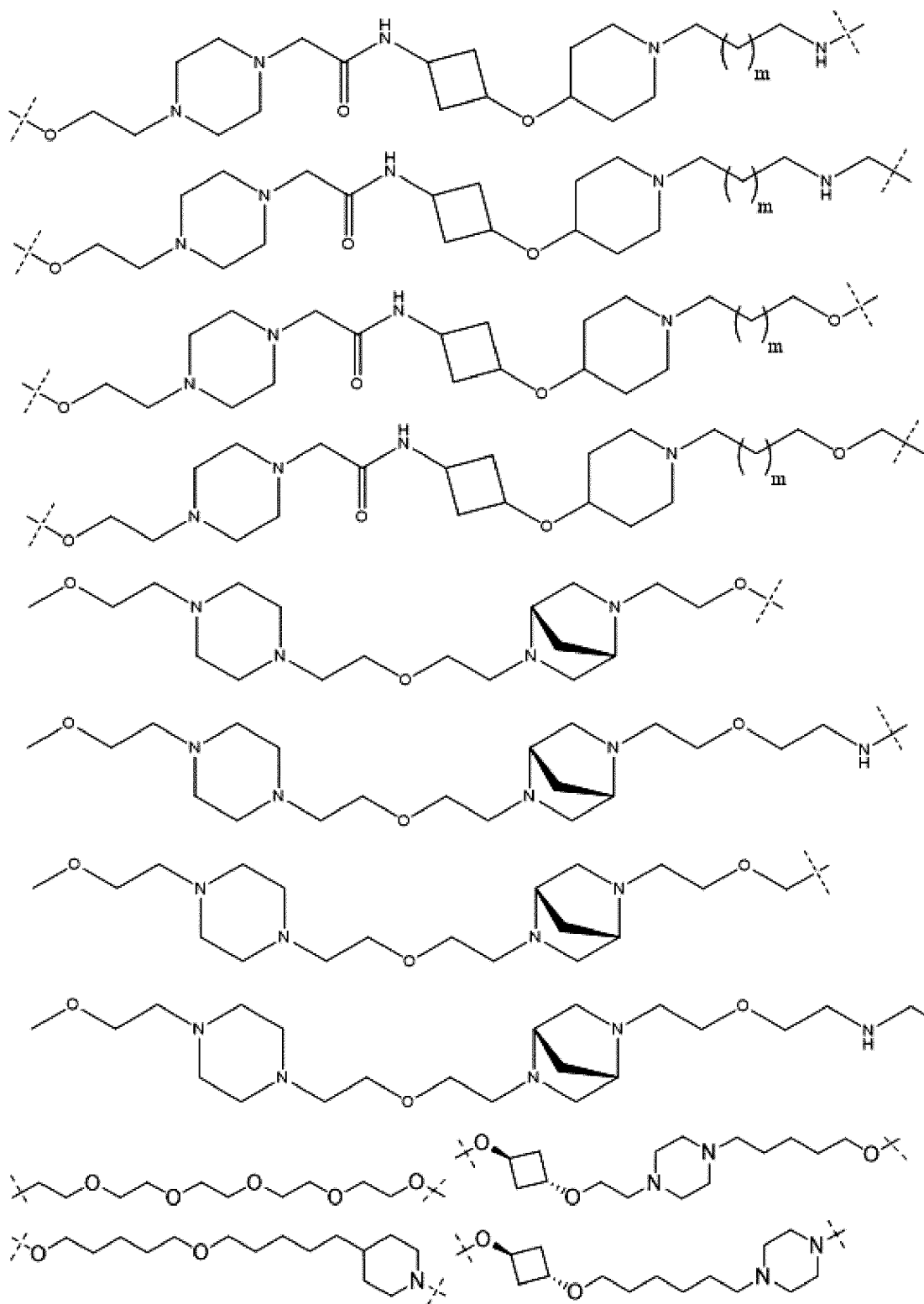
30



【 1 3 2 4】

40

【化 3 9 0 - 2 5】



10

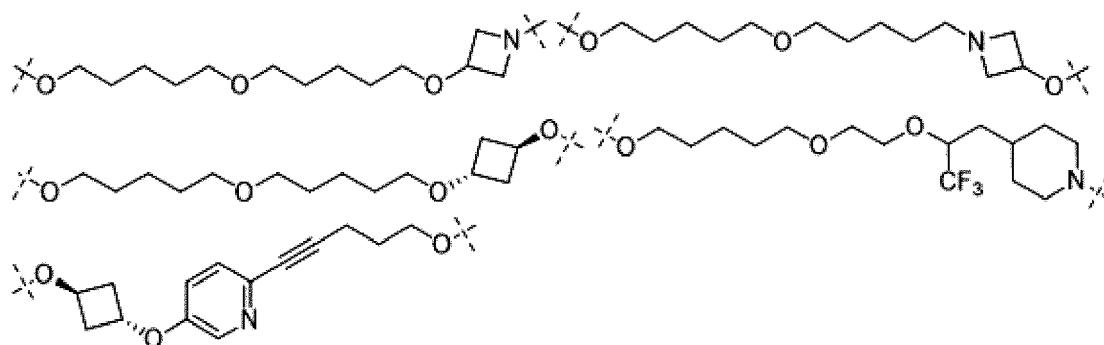
20

30

40

【 1 3 2 5】

【化 3 9 0 - 2 6】



10

【 1 3 2 6】

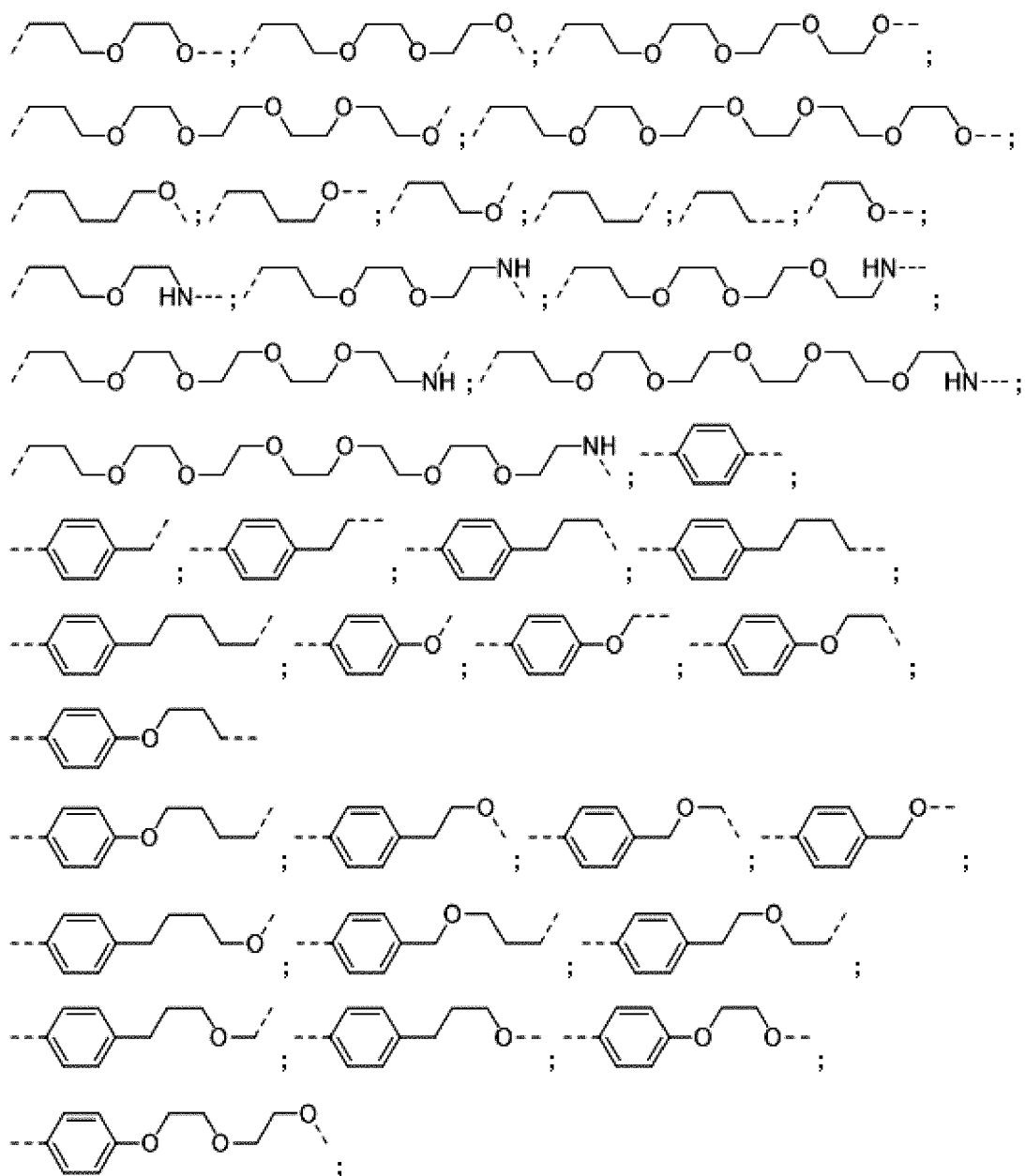
式中、各m、n、o、p、q、およびrは独立して、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20である。

【 1 3 2 7】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、リンカー（L）は、以下からなる群から選択される：

【 1 3 2 8】

【化 3 9 1 - 1】



10

20

30

【 1 3 2 9 】

10



30

40

【 1 3 3 0 】

10

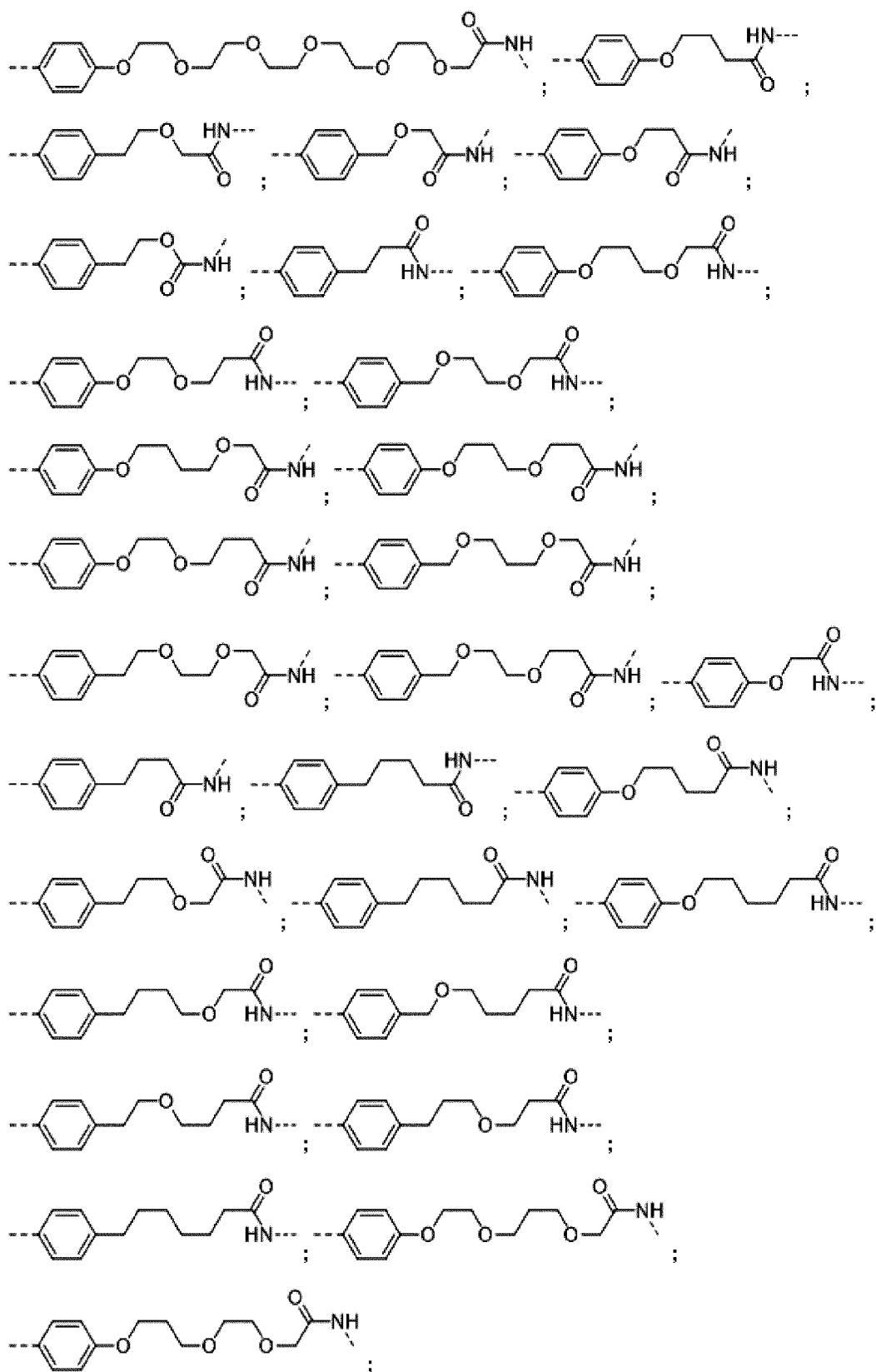


30

40

【 1 3 3 1 】

【化 3 9 1 - 4】



10

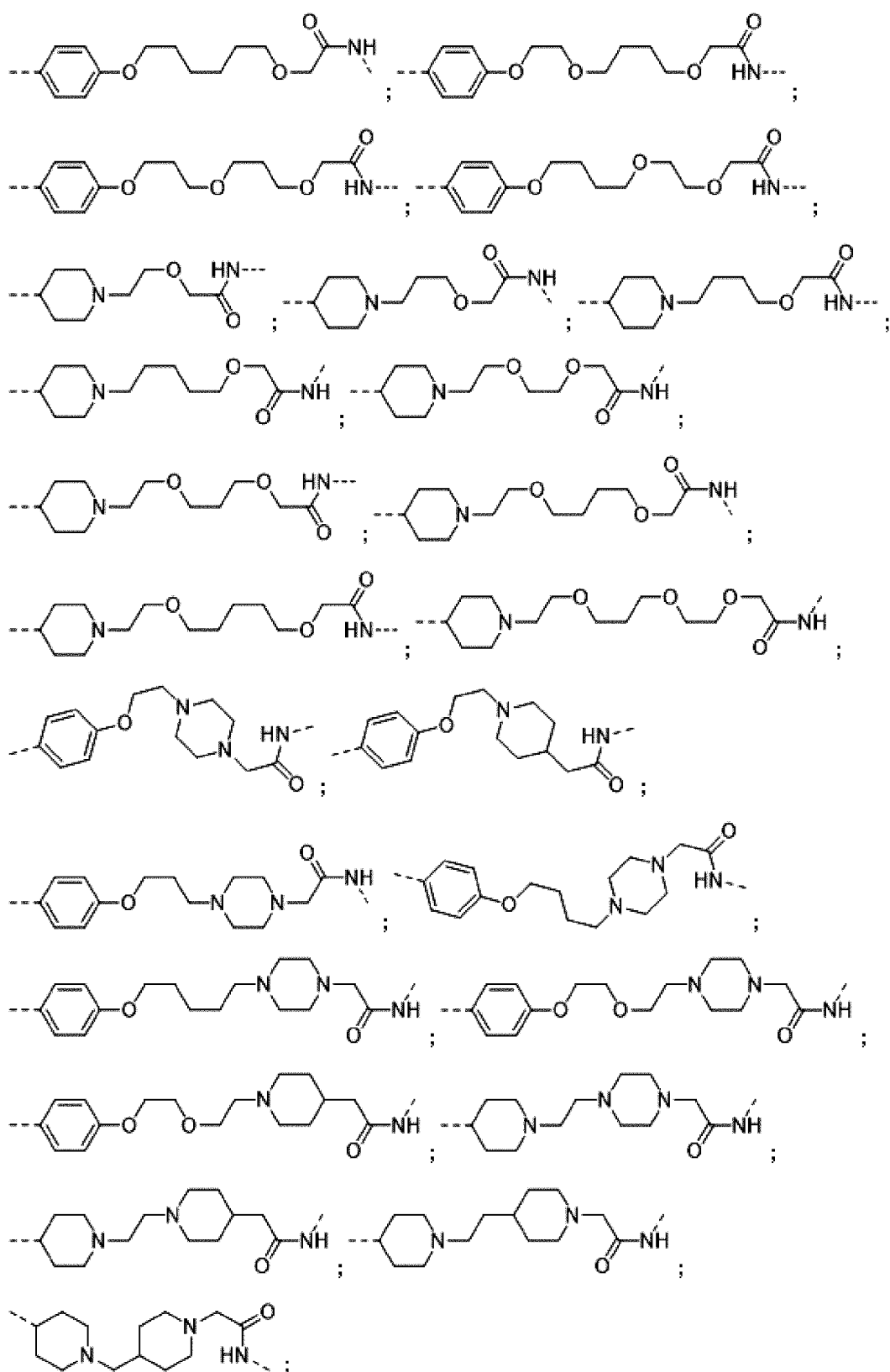
20

30

40

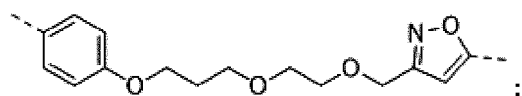
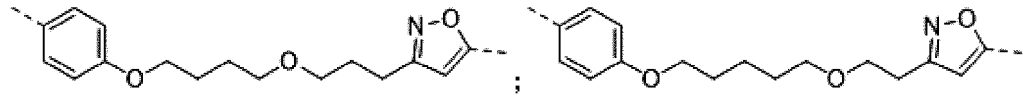
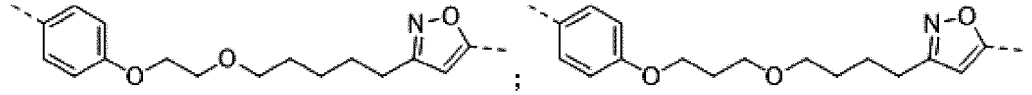
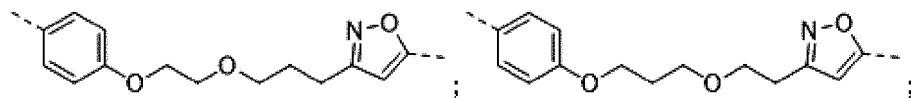
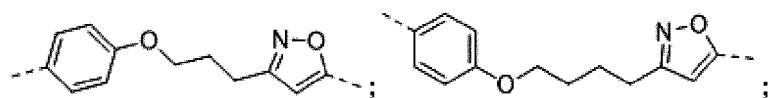
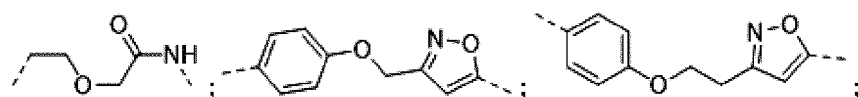
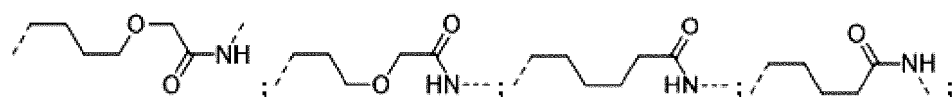
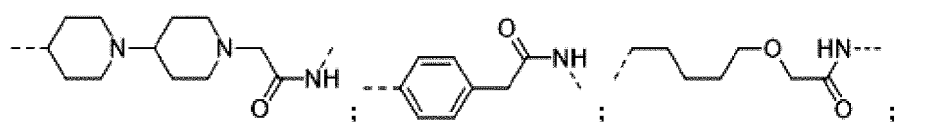
【 1 3 3 2】

【化 3 9 1 - 5】



【 1 3 3 3】

【化 3 9 1 - 6】



【 1 3 3 4】

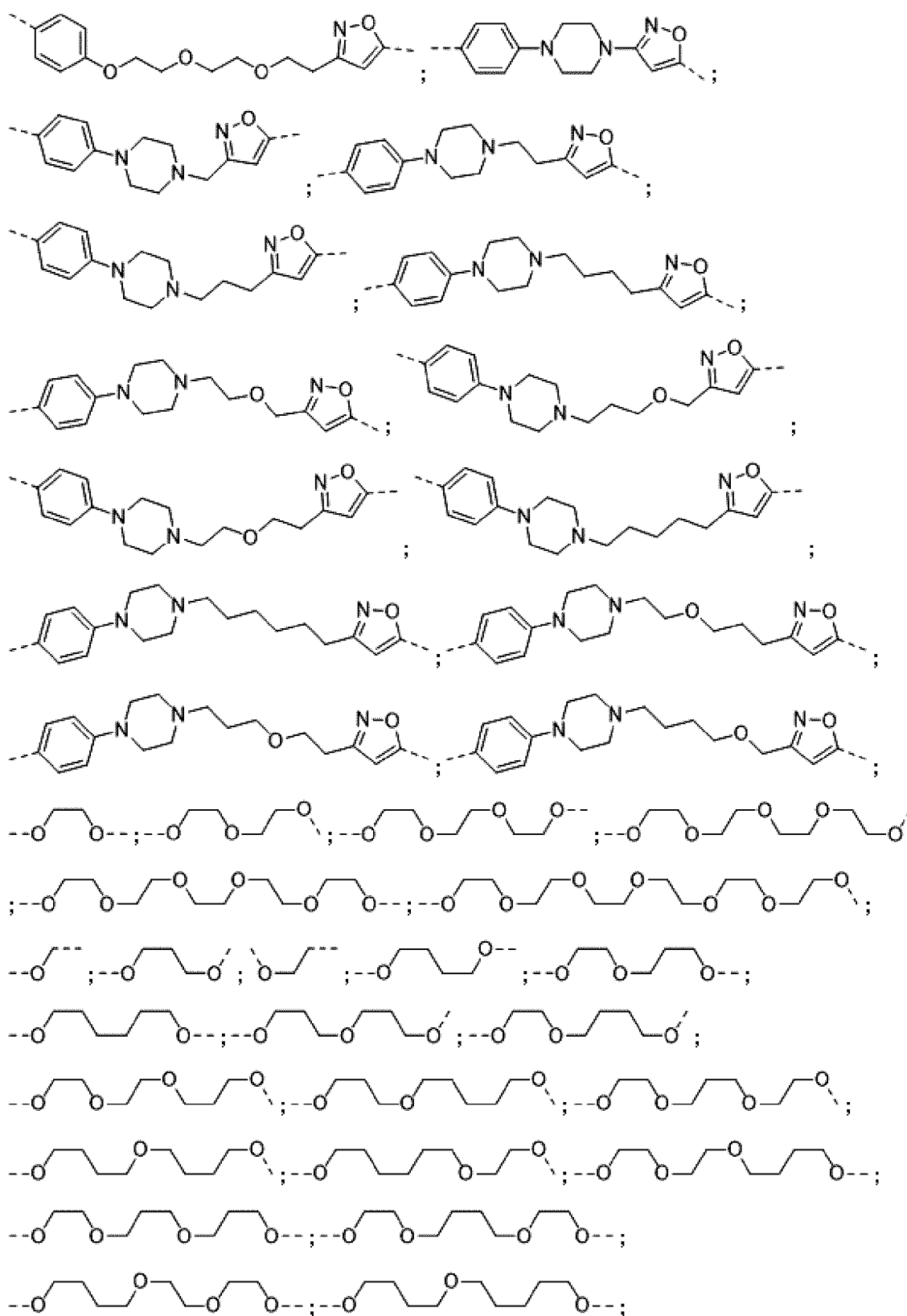
10

20

30

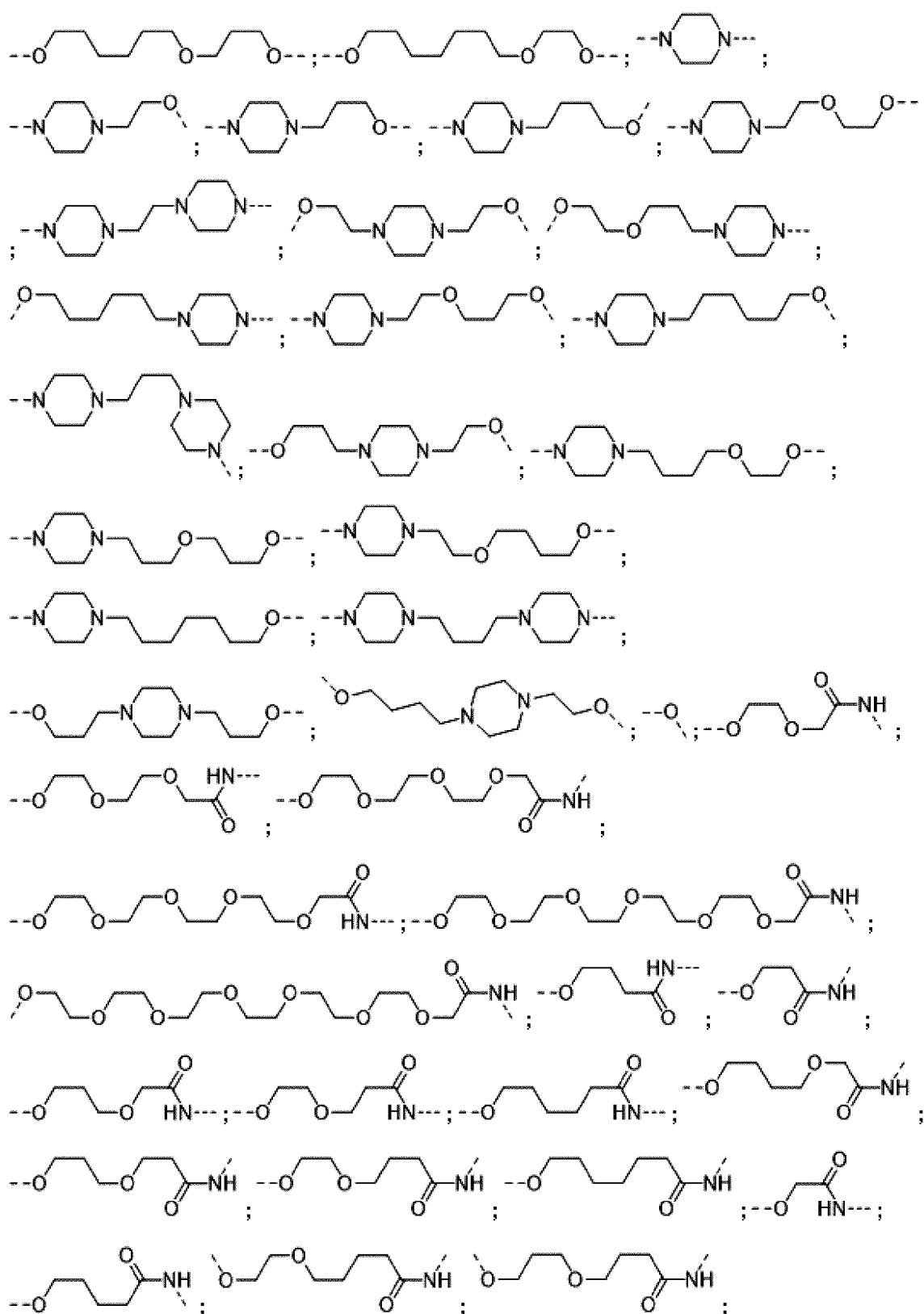
40

【化 3 9 1 - 7】



【1 3 3 5】

【化 3 9 1 - 8】



【 1 3 3 6 】

10

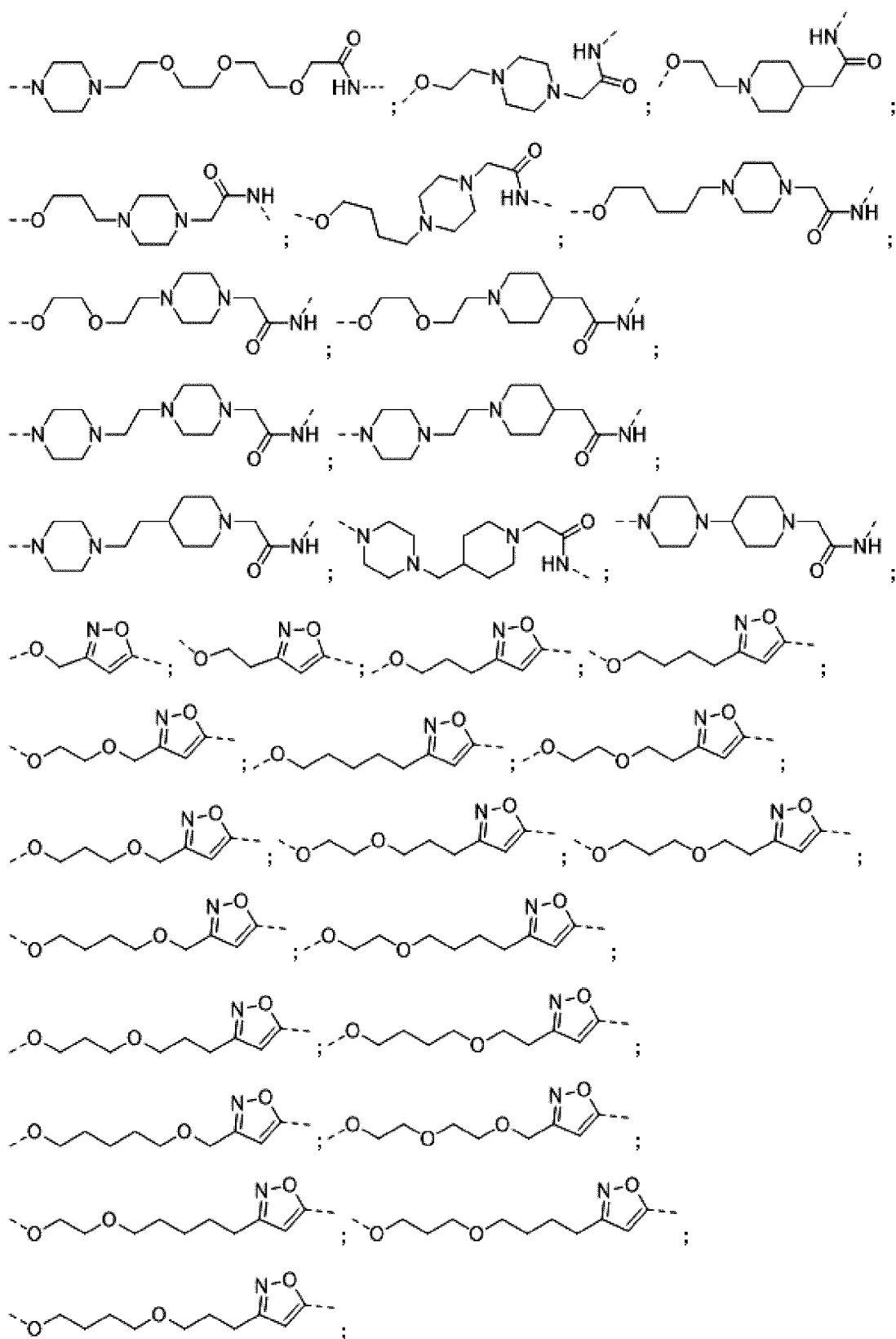


30

40

【 1 3 3 7 】

【化 3 9 1 - 1 0】



10

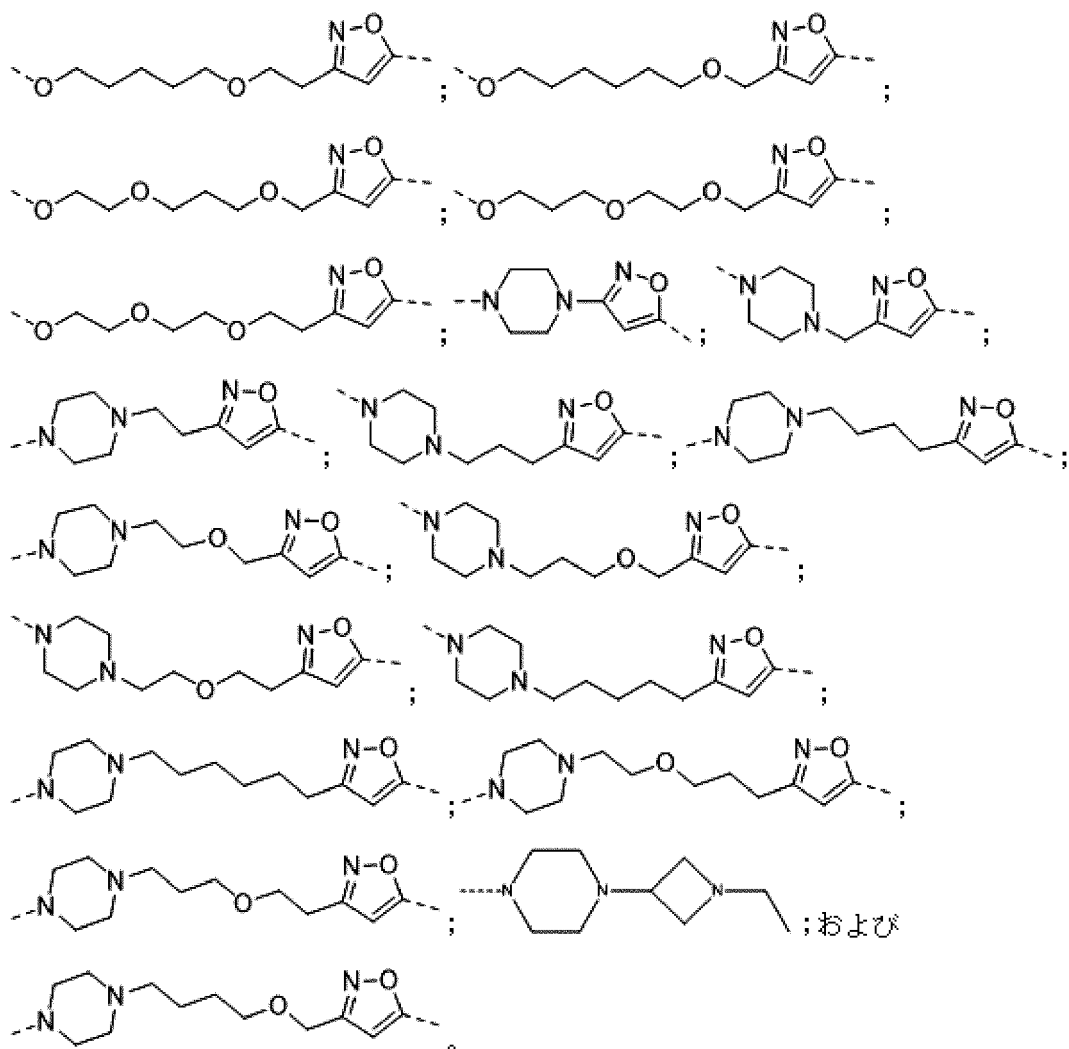
20

30

40

【 1 3 3 8】

【化 3 9 1 - 1 1】



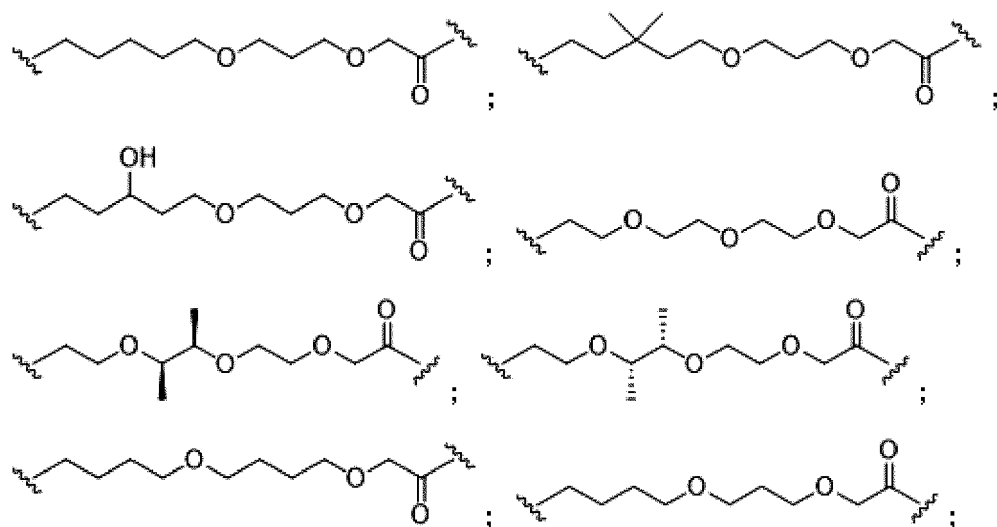
【1 3 3 9】

30

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、リンカー（L）は、以下から選択される：

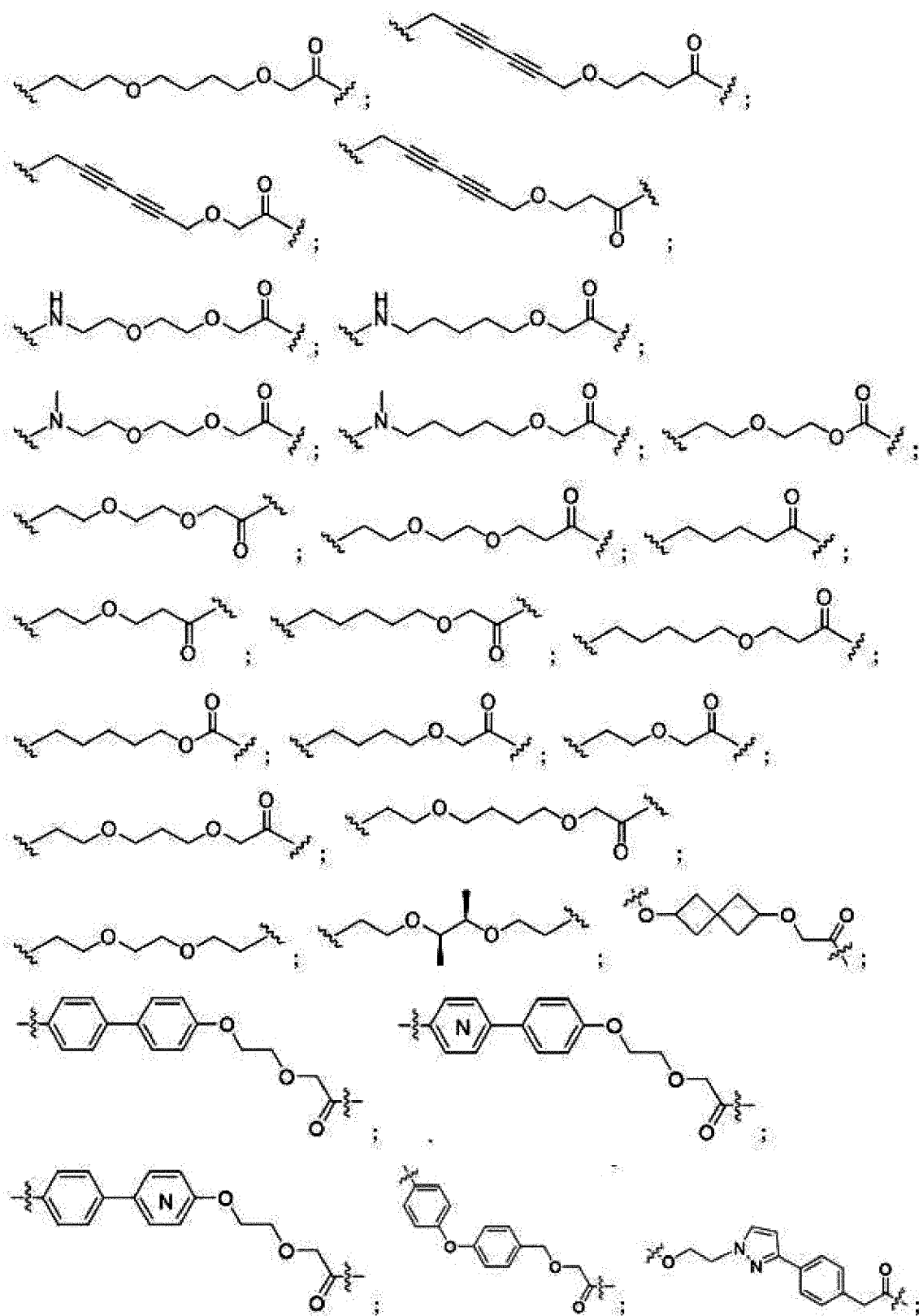
【1 3 4 0】

【化 3 9 2 - 1】



【1 3 4 1】

【化 3 9 2 - 2】



10

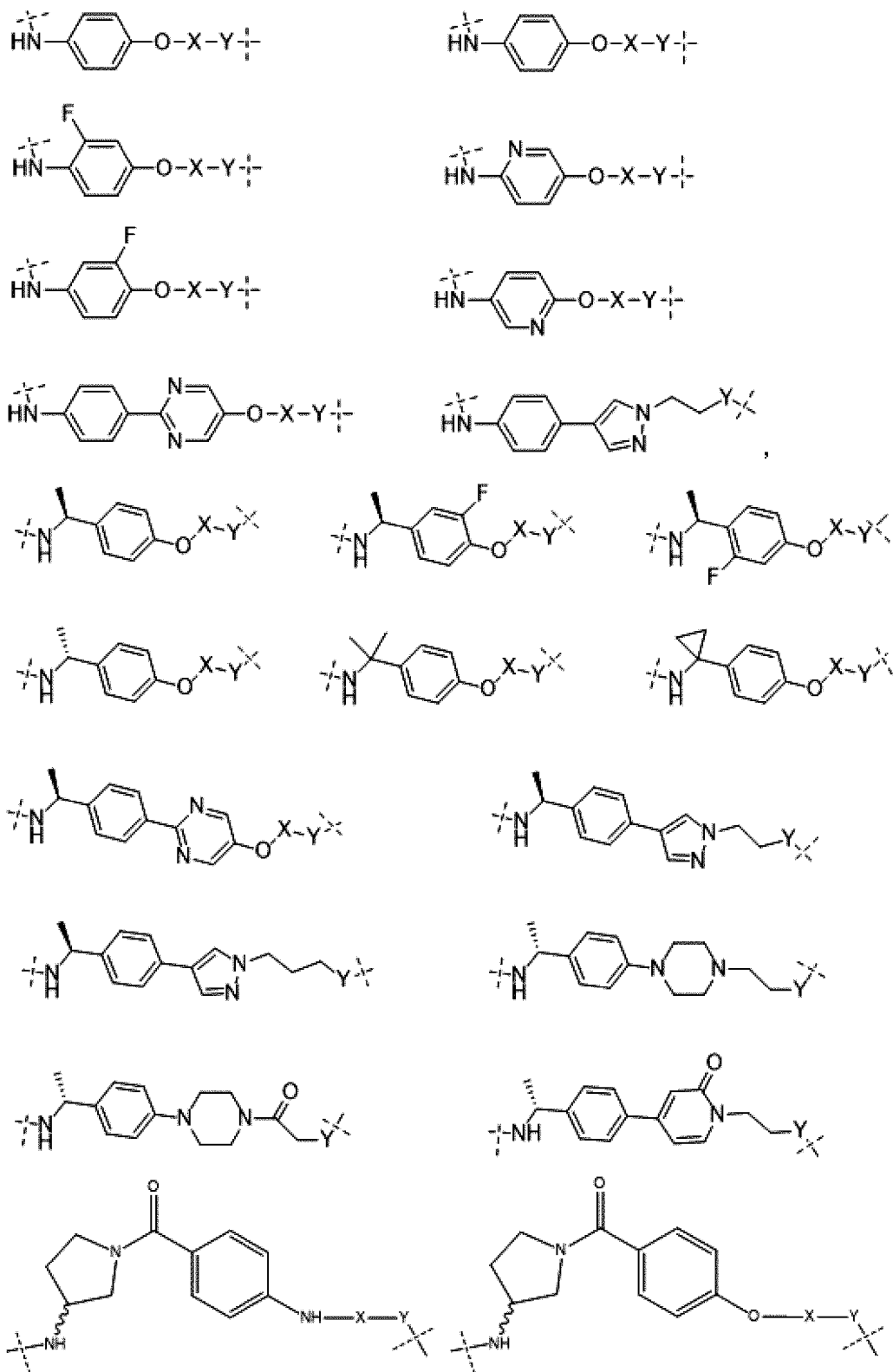
20

30

40

【 1 3 4 2 】

【化 3 9 2 - 4】



10

20

30

40

【1 3 4 4】

式中：

上記構造中の「X」は、2～14個の範囲の原子を伴う直鎖であってもよく、上述の鎖は、例えば酸素などのヘテロ原子を含有し得；および

上記構造中の「Y」は、O、N、S(O)_n (n=0、1、2) であり得る。

【1 3 4 5】

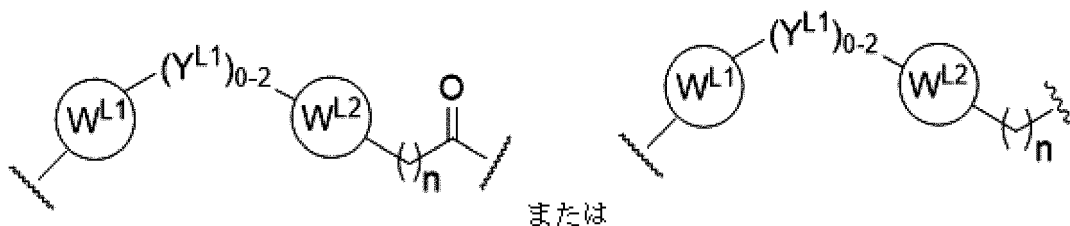
本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、リンカー (L) は、以下か

50

ら選択される構造を含む：

【1346】

【化393】



10

【1347】

式中：

W^{L1} および W^{L2} はそれぞれ独立して、 R^Q で任意で置換される、0～4個のヘテロ原子を伴う4～8員の環であり、各 R^Q は独立して、H、ハロ、OH、CN、 CF_3 、 C_1-C_6 アルキル（任意で置換される直鎖、分枝鎖）、 C_1-C_6 アルコキシ（任意で置換される直鎖、分枝鎖）であるか、または2個の R^Q 基が、それらが結合する原子と一緒に、0～4個のヘテロ原子を含有する4～8員の環系を形成し；

Y^{L1} はそれぞれ独立して、結合、 C_1-C_6 アルキル（任意で置換される直鎖、分枝鎖）であり、そして任意で一つ以上のC原子が、0、または C_1-C_6 アルコキシ（任意で置換される直鎖、分枝鎖）で置換され；

20

n は、0～10であり；および

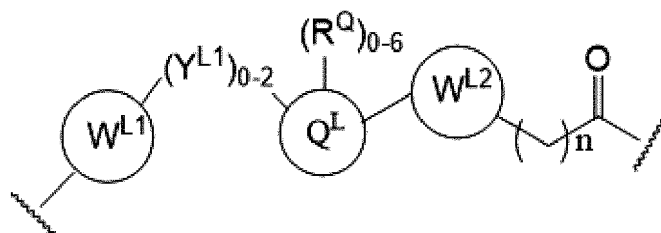
破線は、PTM部分またはCLM部分への結合点を示す。

【1348】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、リンカー（L）は、以下から選択される構造を含む：

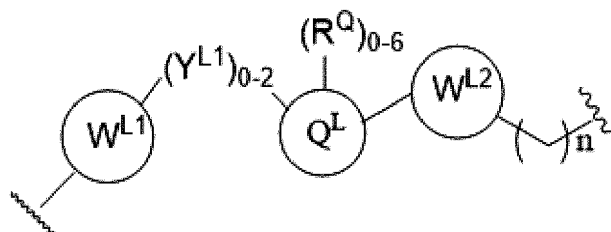
【1349】

【化394】



30

または



40

【1350】

式中：

W^{L1} および W^{L2} はそれぞれ独立して、アリール、ヘテロアリール、環状、複素環式、 $C_1 \sim 6$ アルキル、二環式、ビアリール、ビヘテロアリール、または二複素環式であり、それぞれ任意で R^Q で置換され、各 R^Q は独立して、H、ハロ、OH、CN、 CF_3 、ヒドロキシル、ニトロ、 $C \equiv CH$ 、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 C_1-C_6 アルキル（任意で置換される直鎖、分岐鎖）、 C_1-C_6 アルコキシ（任意で置換される直鎖、分岐鎖）、 $OC_1 \sim 3$ アルキル（一

50

つ以上の-Fにより任意で置換される)、OH、NH₂、NR^{Y1}R^{Y2}、CNであるか、または2個のR^Q基が、それらが結合する原子と一緒に、0~4個のヘテロ原子を含有する4~8員の環系を形成し；

Y^{L1}はそれぞれ独立して、結合、NR^{YL1}、O、S、NR^{YL2}、CR^{YL1}R^{YL2}、C=O、C=S、SO、SO₂、C₁-C₆アルキル（任意で置換される直鎖、分枝鎖）であり、そして任意で一つ以上のC原子が、O、C₁-C₆アルコキシ（任意で置換される直鎖、分枝鎖）で置換され；

Q^Lは、0~4個のヘテロ原子を伴う3~6員の脂環式または芳香族の環であり、任意で架橋され、任意で0~6個のR^Qで置換され、各R^Qは独立してH、C₁~₆アルキル（直鎖、分枝鎖で、任意で一つ以上のハロ、C₁~₆アルコキシルで置換される）であるか、または2個のR^Q基はそれらが結合する原子と一緒に0~2個のヘテロ原子を含有する3~8員の環系を形成し）；

R^{YL1}、R^{YL2}はそれぞれ独立して、H、OH、C₁~₆アルキル（直鎖、分枝鎖で、任意で一つ以上のハロ、C₁~₆アルコキシルで置換される）であるか、またはR¹、R²はそれらが結合する原子と一緒に0~2個のヘテロ原子を含有する3~8員の環系を形成し）；

nは、0~10であり；および

破線は、PTM部分またはCLM部分への結合点を示す。

【1351】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、リンカー(L)は、1~10エチレングリコール単位を含む、アリールまたはフェニルで任意で置換されるポリエチレノキシ基である。

【1352】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、化合物は、複数のULM、複数のCLM、複数のPTM、複数のリンカー、またはそれらの任意の組み合わせを含む。

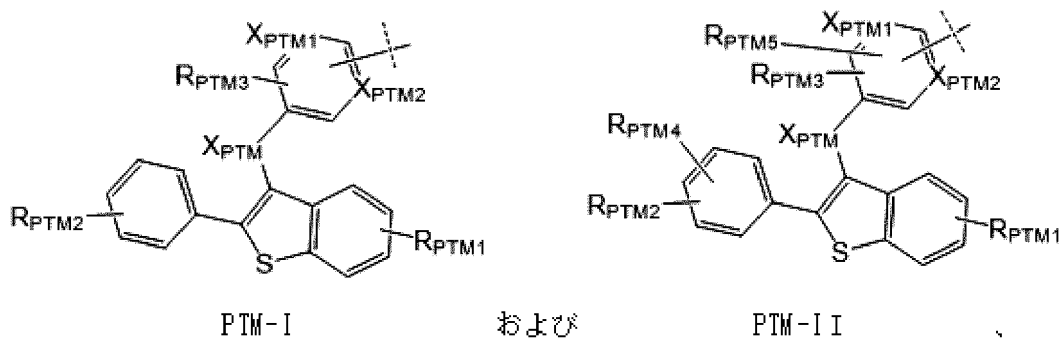
【1353】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、PTMは、(A)、(B)、(C)、(D)、(E)、またはそれらの組み合わせのうちの少なくとも一つを含む化学構造を有する。

(A) PTM-IまたはPTM-IIを含むエストロゲン受容体結合部分(EBM)：

【1354】

【化395】



【1355】

式中：

X_{PTM}は、OまたはC=Oである；

X_{PTM1}およびX_{PTM2}の各々は独立して、NまたはCHから選択される；

R_{PTM1}は独立して、OH、O(CO)R_{PTM}、O-低級アルキルから選択され、式中、R_{PTM}は、エステルのアルキルまたはアリール基である；

R_{PTM2}およびR_{PTM4}は独立して、H、OH、ハロゲン、CN、CF₃、SO₂-アルキル、O-低級アルキルから選択される；

R_{PTM3}およびR_{PTM5}は独立して、H、ハロゲンから選択される；

それぞれの各環上の_{PTM2}および少なくとも1個のR_{PTM3}；および

【1356】

【化 3 9 6】



【1 3 5 7】

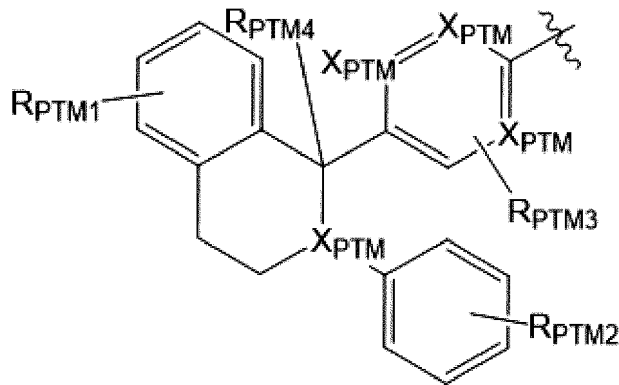
は、リンカー、CLM、CLM' またはそれらの組み合わせのうちの少なくとも一つの結合部位を示す；

(B) 以下の化学構造により表されるエストロゲン受容体タンパク質標的化部分：

【1 3 5 8】

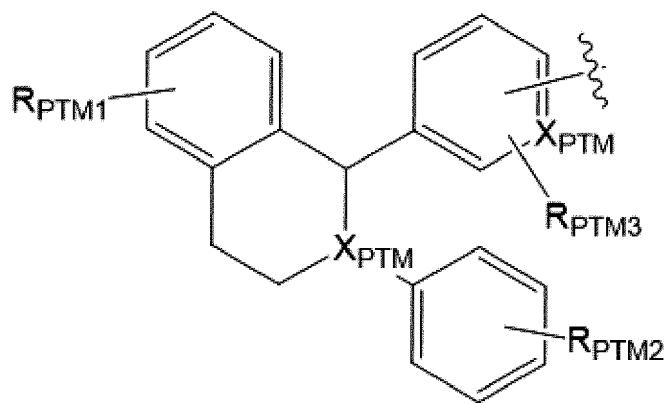
【化 3 9 7】

10



20

または

式(I_{PTM})

30

式(II_{PTM})

【1 3 5 9】

式中：

各X_{P T M}は独立してCH、Nであり；

【1 3 6 0】

【化 3 9 8】

40



【1 3 6 1】

は、リンカー、CLM、CLM'、またはそれらの組み合わせの内の少なくとも一つの結合部位を示す；

各R_{P T M 1}は独立して、OH、ハロゲン、アルコキシ、メトキシ、エトキシ、O(CO)R_{P T M}であり

50

、式中、置換は、一置換、二置換または三置換であってもよく、そして R_{PTM} は、1～6個の炭素を伴うアルキルもしくはシクロアルキル基またはアリール基であり；

各 R_{PTM2} は独立して、H、ハロゲン、CN、 CF_3 、直鎖または分枝鎖のアルキル、アルコキシ、メトキシ、エトキシであり、式中、置換は、一置換または二置換であってもよく；

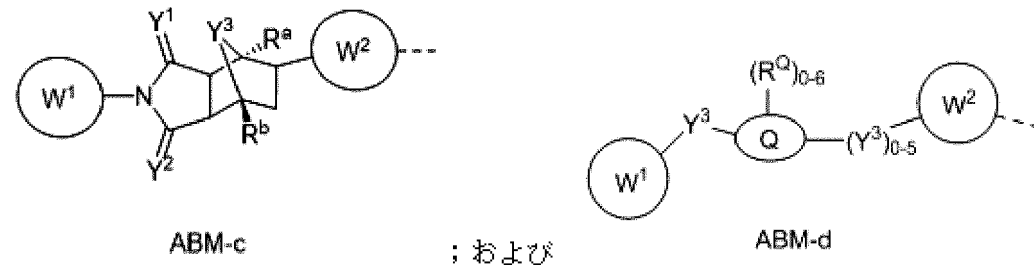
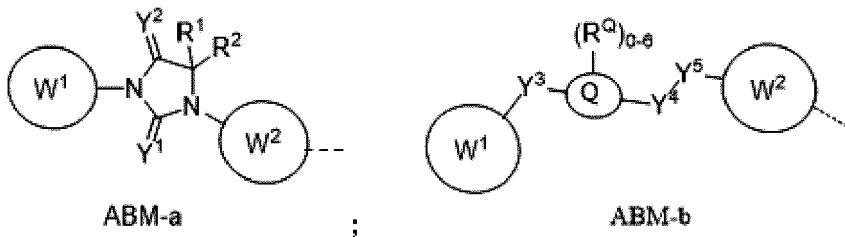
各 R_{PTM3} は独立して、H、ハロゲンであり、式中、置換は一置換または二置換であってもよく；および

R_{PTM4} は、H、アルキル、メチル、エチルである

(C) アンドロゲン受容体 (AR) 結合部分 (ABM) は、以下からなる群から選択される構造を含む：

【1362】

【化399】



【1363】

式中：

W^1 は、アリール、ヘテロアリール、二環式、または二複素環式であり、それぞれ独立して一つ以上のH、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、CN、 $C\equiv CH$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル（任意で置換される直鎖、分岐鎖。例えば、一つ以上のハロ、 $C_1\sim 6$ アルコキシルで任意で置換される）、 $C_1\sim 6$ アルコキシル（任意で置換される直鎖、分岐鎖。例えば、一つ以上のハロにより任意で置換される）、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、または CF_3 により置換され；

Y^1 、 Y^2 はそれぞれ独立して NR^{Y1} 、O、S、 SO_2 、ヘテロアリール、またはアリールであり； Y^3 、 Y^4 、 Y^5 はそれぞれ独立して結合、O、 NR^{Y2} 、 $CR^{Y1}R^{Y2}$ 、 $C=O$ 、 $C=S$ 、SO、 SO_2 、ヘテロアリール、またはアリールであり；

Qは、0～4個のヘテロ原子を伴う3～6員の環であり、任意で0～6個の R^Q で置換され、各 R^Q は独立してH、 $C_1\sim 6$ アルキル（任意で置換される直鎖、分岐鎖。例えば、一つ以上のハロ、 $C_1\sim 6$ アルコキシルで任意で置換される）、ハロゲン、 $C_1\sim 6$ アルコキシであるか、または2個の R^Q 基はそれらが結合される原子とともに0～2個のヘテロ原子を含む3～8員の環系を形成し；

R^1 、 R^2 、 R^a 、 R^b 、 R^{Y1} 、 R^{Y2} は各々独立して、H、 $C_1\sim 6$ アルキル（任意で置換される直鎖、分岐鎖。例えば一つ以上のハロ、 $C_1\sim 6$ アルコキシルで任意で置換される）、ハロゲン、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、環式、複素環式であるか、または R^1 、 R^2 はそれらが結合される原子とともに0～2個のヘテロ原子を含む3～8員の環系を形成し；

W^2 は、結合、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ヘテロアルキル、O、アリール、ヘテロアリール、脂環式、複素環式、二複素環式、ビアリール、またはビヘテロアリールであり、各々は任意

10

20

30

40

50

で1~10個の R^{W2} により置換され；

各 R^{W2} は独立してH、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル（任意で置換される直鎖または分岐鎖。例えば一つ以上のFにより任意で置換される）、 $-OR^{W2A}$ 、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 6$ シクロヘテロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル（任意で置換される）、複素環式（任意で置換される）、アリール（任意で置換される）、またはヘテロアリール（任意で置換される）、二環式ヘテロアリールまたはアリール、 $OC_1 \sim 3$ アルキル（任意で置換される。例えば一つ以上の-Fにより任意で置換される）、OH、 NH_2 、 $NR^{Y1}R^{Y2}$ 、CNであり；

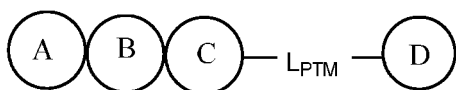
R^{W2A} は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル（直鎖、分岐鎖）、または $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキル（直鎖、分岐鎖）であり、各々は任意でシクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、複素環、ヘテロアリール、ハロ、または $OC_1 \sim 3$ アルキルにより置換され；および

破線は、リンカー、CLM、CLM'、またはそれらの組み合わせの内の少なくとも一つの結合部位を示し；

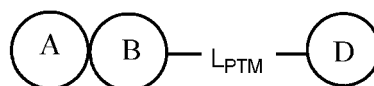
(D) 式I~XIのうちの少なくとも一つによって表されるタウタンパク質標的化部分：

【1 3 6 4】

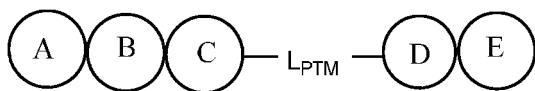
【化 4 0 0】



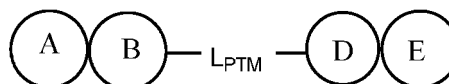
I



II

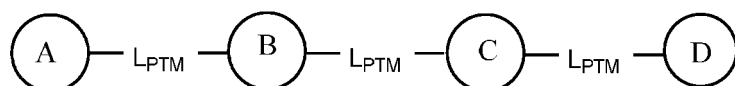


III

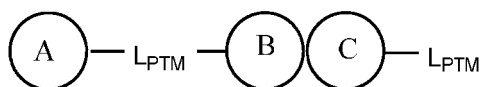


IV

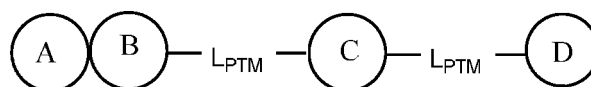
10



V

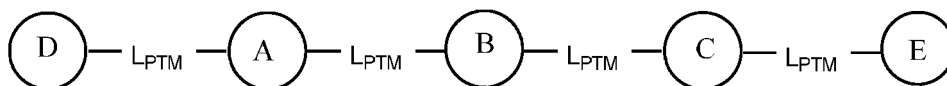


VI

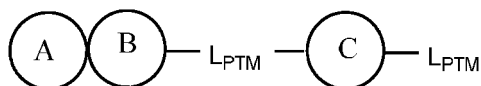


VII

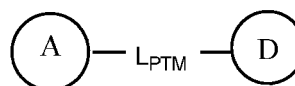
20



VIII

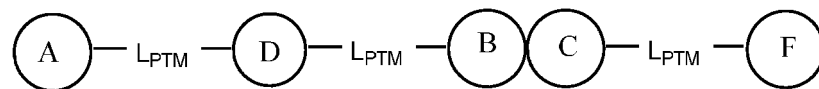


IX



X

30



XI

【1 3 6 5】

式中：

A、B、C、D、E、およびFは独立して、任意で置換される5員もしくは6員のアリール環またはヘテロアリール環、任意で置換される4～7員のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルから選択され、環の間の接触部分は環の融合を示し；

L_{PTM} は、結合、アルキル、アルケニルまたはアルキニルから選択され、任意で一つ以上の環（すなわちシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール）または一つ以上の官能基により割り込まれ、当該官能基は-O-、-S-、-NR¹_{PTM}-、-N=N-、-S(O)-、-SO₂-、-C(O)-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-NHSO₂-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、または-OC(O)NH-から選択され、式中、前記官能基は任意でリンカーのいずれか末端に位置付けられ；および

R¹_{PTM}は、Hまたはアルキルから選択される。

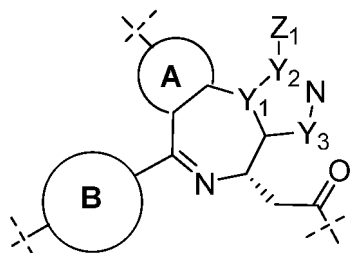
40

50

(E) 以下の化学構造PTM-aに従う基を含む三環式のジアゼピンまたはアゼピンのBET/BRD4結合リガンド：

【1366】

【化401】



PTM-a

10

【1367】

式中：

Y_1 、 Y_2 および Y_3 は独立して、炭素、窒素または酸素の群から独立して選択され、かつ当該原子とともに芳香族縮合環を形成する。

AおよびBは独立して、5員芳香族環、6員芳香族環、ヘテロ芳香族環、炭素環、チオフェン、ピロール環、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピラゾール環の群から選択され、それら各々が任意でアルキル、アルコキシ、ハロゲン、芳香族環およびヘテロ芳香族環で置換され、式中、環Aは中心アゼピン ($Y_1=C$) またはジアゼピン ($Y_1=N$) 部分に縮合され；および

20

Z1は、メチルまたはアナルキル (analkyl) 基の群から選択され、および

式中、破線は、リンカー、CLM、CLM'、またはそれらの組み合わせの内の少なくとも一つの結合部位を示す。

【1368】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、タウタンパク質標的化部分において、以下の内の少なくとも一つである：

A、B、C、Fの少なくとも一つ、またはそれらの組み合わせが、任意で置換される5員もしくは6員のアリール環またはヘテロアリール環から選択され；

30

PTMのA、B、C、D、およびEのアリール環ならびにヘテロアリール環は、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、フルオロアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、トリフルオロメチル、およびシアノから各々独立して選択される1~8個の置換基で任意で置換され、式中、前記アルキル基およびアルケニル基はさらに任意で置換され；またはそれらの組み合わせである。

【1369】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、PTMは、式Iであり、および：

A、BおよびC環は独立して5員もしくは6員の縮合アリール環またはヘテロアリール環であり；

40

L_{PTM} は、結合またはアルキルから選択され；および

Dは6員のアリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルから選択され、

式中、A、B、CおよびDは、アルキル、ハロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、トリフルオロメチル、またはシアノで任意で置換される。

【1370】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、PTMは、式Iであり、および：

AおよびCはフェニルまたは6員のヘテロアリール環であり；

50

Bは5員のヘテロアリール環であり；

L_{P T M}は結合であり；および

Dは6員のヘテロアリールまたは6員のヘテロシクロアルキル環であり、

式中、A、B、CおよびDのそれぞれは任意で、アルキル、ハロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、トリフルオロメチル、またはシアノで独立して置換され、ここでA、B、CおよびD環のいずれかの窒素原子はヘテロ原子または炭素原子に直接的には結合されておらず、そこには別のヘテロ原子が直接付加される。

【1371】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、PTMは、式IIIまたはIVであり、および：

10

A、BおよびCは、5員もしくは6員の縮合アリール環またはヘテロアリール環であり；

L_{P T M}は、結合またはアルキルから選択され；および

DおよびEは、5員もしくは6員の縮合アリール環またはヘテロアリール環であり；

式中、A、B、C、DおよびEは、アルキル、ハロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、トリフルオロメチル、またはシアノで任意で置換される。

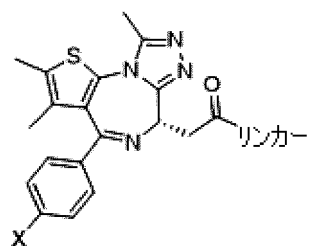
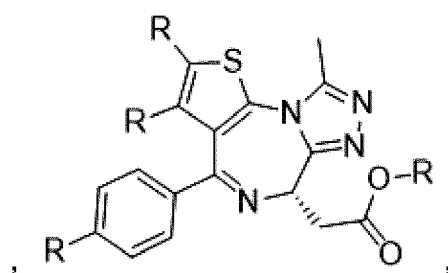
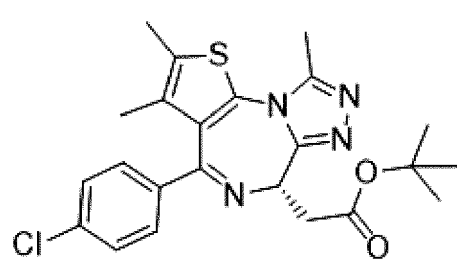
【1372】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、PTMは以下からなる群から選択される構造を有する：

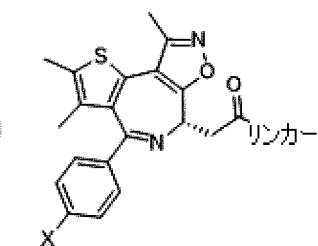
【1373】

20

【化 4 0 2 - 1】

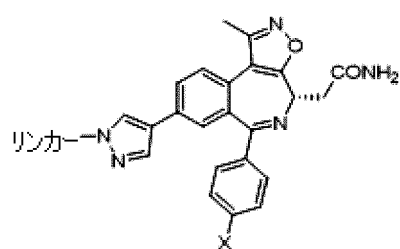


X = Cl, Br, F, H

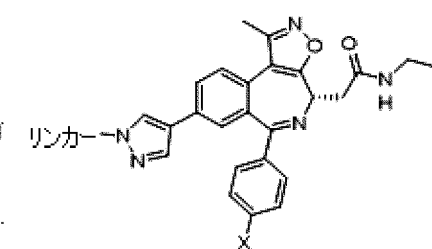


X = Cl, Br, F, H

10

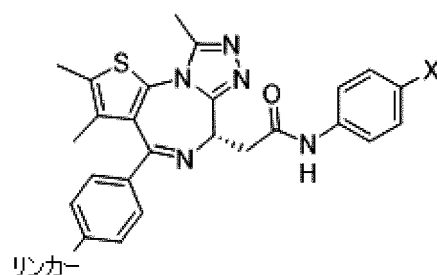
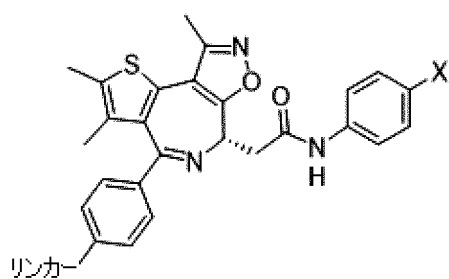


X = Cl, Br, F, H



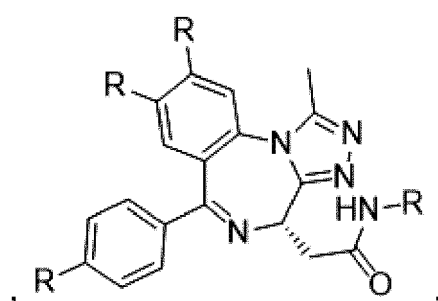
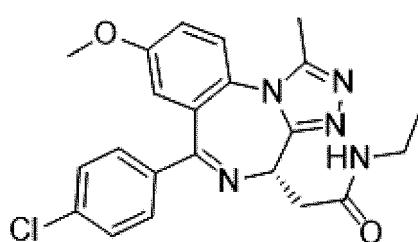
X = Cl, Br, F, H

20



X = H, F

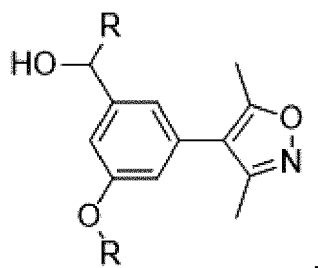
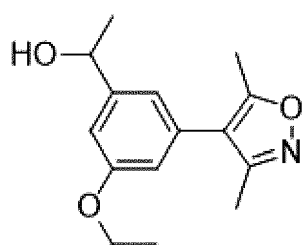
30



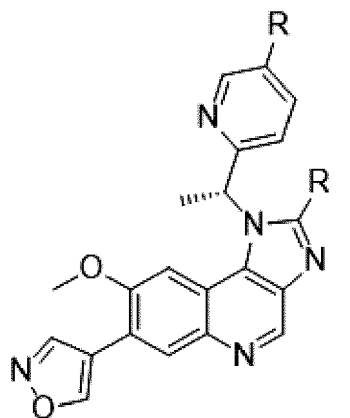
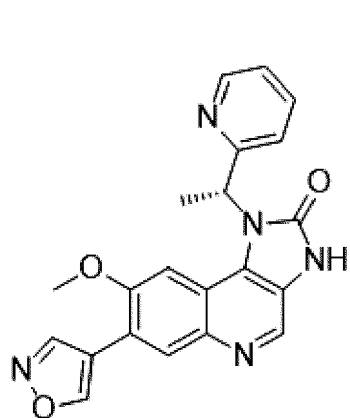
40

【 1 3 7 4】

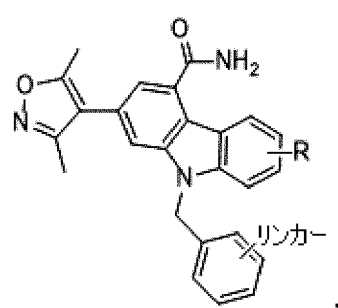
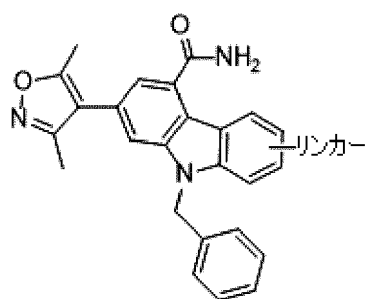
【化 4 0 2 - 2】



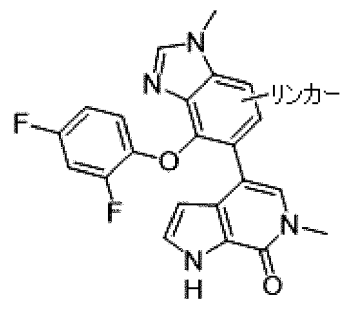
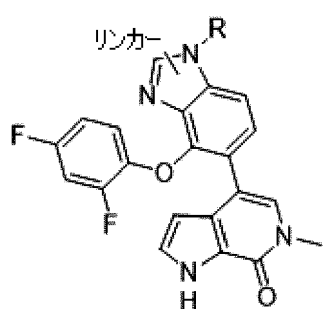
10



20

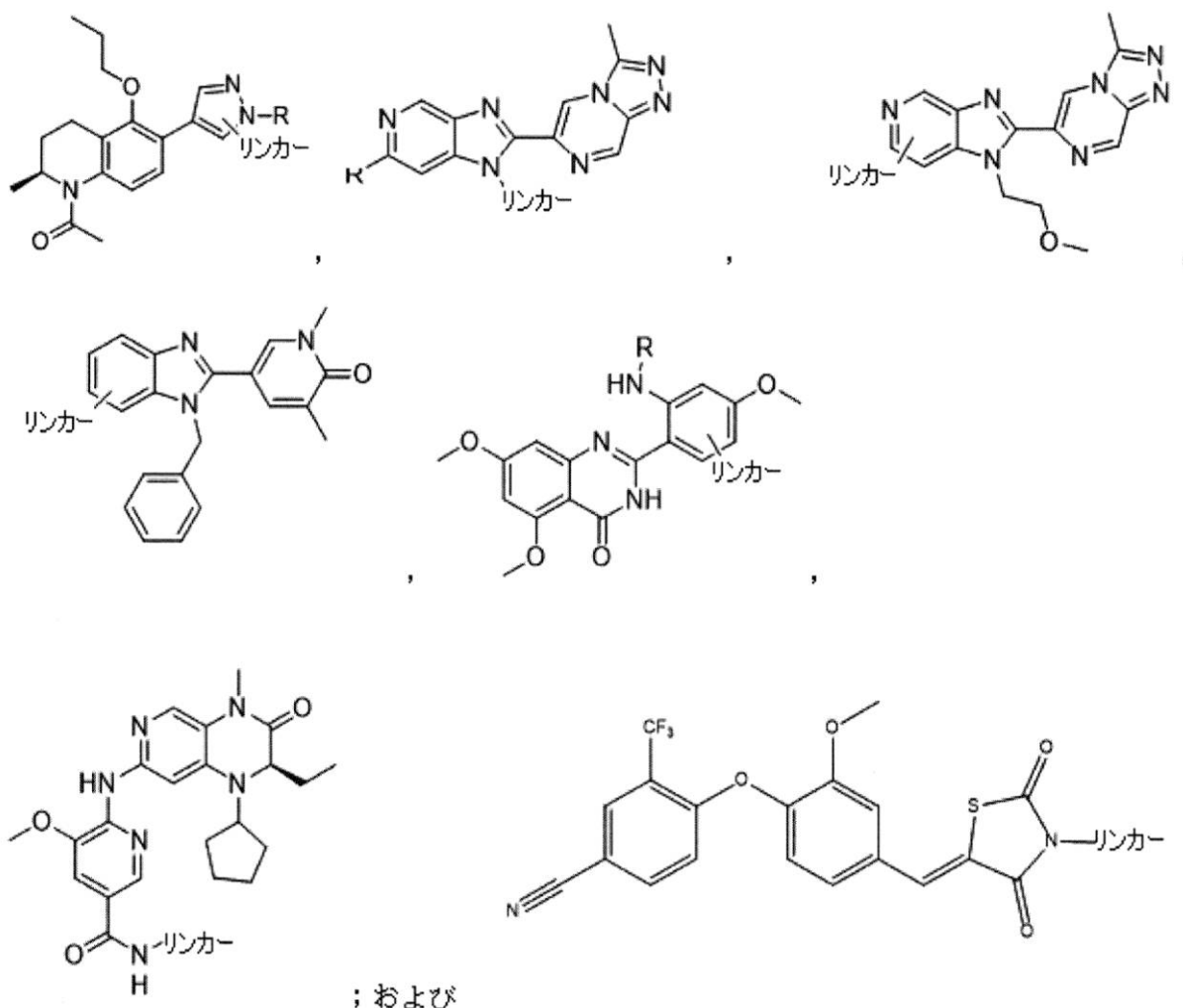


30



【 1 3 7 5】

【化 4 0 2 - 3】



10

20

【1 3 7 6】

式中、Rまたはリンカーは、その薬学的に受容可能な塩型を含む、CLMをPTMに結合させる結合または化学リンカー部分である。

30

【1 3 7 7】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、化合物は、PROTAC-1～PROTAC-112からなる群から選択される。

【1 3 7 8】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、化合物は、以下からなる群から選択される：

4 - {3 - [4 - ({1 - [5 - クロロ - 1 - (2,6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル] - 1,4,7,10 - テトラオキサドデカン - 12 - イル}オキシ)フェニル] - 4,4 - ジメチル - 5 - オキソ - 2 - スルファニリデンイミダゾリジン - 1 - イル} - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル；

40

4 - {3 - [4 - (2 - {2 - [4 - (2 - {[1 - (2,6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル]オキシ}エチル)ピペラジン - 1 - イル]エトキシ}エトキシ)フェニル] - 4,4 - ジメチル - 5 - オキソ - 2 - スルファニリデンイミダゾリジン - 1 - イル} - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル；

4 - [3 - (4 - {2 - [4 - (2 - {[5 - クロロ - 1 - (2,6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル]オキシ}エチル)ピペラジン - 1 - イル]エトキシ}フェニル) - 4,4 - ジメチル - 5 - オキソ - 2 - スルファニリデンイミダゾリジン - 1 - イル] - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル；

6 - {4 - [5 - ({6 - [(2,6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル)カルバモイル]ピリジン - 3 - イ

50

ル}オキシ)ペンチル]ピペラジン - 1 - イル} - N - [(1r,3r) - 3 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェノキシ) - 2,2,4,4 - テトラメチルシクロブチル]ピリジン - 3 - カルボキサミド;

6 - [4 - (5 - {[3 - (2,6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソ - 1,2,3,4 - テトラヒドロキナゾリン - 8 - イル]オキシ}ペンチル)ピペラジン - 1 - イル] - N - [(1r,3r) - 3 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェノキシ) - 2,2,4,4 - テトラメチルシクロブチル]ピリジン - 3 - カルボキサミド;

6 - [4 - (6 - {[1 - (2,6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル]オキシ}ヘキシル)ピペラジン - 1 - イル] - N - [(1r,3r) - 3 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェノキシ) - 2,2,4,4 - テトラメチルシクロブチル]ピリジン - 3 - カルボキサミド;

6 - [4 - (5 - {[3 - (2,6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソ - 3,4 - ジヒドロキナゾリン - 8 - イル]オキシ}ペンチル)ピペラジン - 1 - イル] - N - [(1r,3r) - 3 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェノキシ) - 2,2,4,4 - テトラメチルシクロブチル]ピリジン - 3 - カルボキサミド;

5 - (5 - {4 - [2 - (4 - {3 - [4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 5,5 - ジメチル - 4 - オキソ - 2 - スルファニリデンイミダゾリジン - 1 - イル}フェノキシ)エチル]ピペラジン - 1 - イル} - 1,3 - ジオキソ - 2,3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 2 - イル) - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボニトリル;

4 - [3 - (4 - {2 - [4 - ({1 - [5 - (2,4 - ジオキソ - 1,2,3,4 - テトラヒドロピリミジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル]ピペリジン - 4 - イル}メチル)ピペラジン - 1 - イル]エトキシ}フェニル) - 4,4 - ジメチル - 5 - オキソ - 2 - スルファニリデンイミダゾリジン - 1 - イル] - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル;

4 - [3 - (4 - {[3 - (3 - {[3 - (2,4 - ジオキソ - 1,2,3,4 - テトラヒドロピリミジン - 1 - イル)キノリン - 5 - イル]オキシ}プロボキシ)プロピル]アミノ}フェニル) - 4,4 - ジメチル - 5 - オキソ - 2 - スルファニリデンイミダゾリジン - 1 - イル] - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル;

4 - [3 - (4 - {[3 - (3 - {[3 - (2,4 - ジオキソ - 1,2,3,4 - テトラヒドロピリミジン - 1 - イル)キノリン - 5 - イル]オキシ}プロボキシ)プロピル]アミノ}フェニル) - 4,4 - ジメチル - 5 - オキソ - 2 - スルファニリデンイミダゾリジン - 1 - イル] - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル;

4 - [4 - (2 - {2 - [(2 - {[2 - (2,4 - ジオキソ - 1,3 - ジアジナン - 1 - イル)エチル]カルバモイル}フェニル)アミノ]エトキシ}エチル)ピペラジン - 1 - イル] - N - [(1r,3r) - 3 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェノキシ) - 2,2,4,4 - テトラメチルシクロブチル]ベンズアミド;

5 - (4 - {2 - [(1,3 - ジオキソ - 2 - {6 - オキソ - 2 - オキサ - 5 - アザスピロ[3.5]ノナン - 9 - イル} - 2,3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 4 - イル)アミノ]エチル}ピペラジン - 1 - イル) - N - [(1r,3r) - 3 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェノキシ) - 2,2,4,4 - テトラメチルシクロブチル]ピリジン - 2 - カルボキサミド;

4 - (4,4 - ジメチル - 3 - {4 - [4 - (3 - {[2 - (1 - メチル - 2,4 - ジオキソ - 1,2,3,4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル) - 1,3 - ジオキソ - 2,3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 5 - イル]オキシ}プロピル)ピペラジン - 1 - イル]フェニル} - 5 - オキソ - 2 - スルファニリデンイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル;

5 - [4 - (2 - {[2 - (5,5 - ジメチル - 2,4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 3 - オキソ - オクタヒドロインドリジン - 6 - イル]アミノ}エチル)ピペラジン - 1 - イル] - N - [(1r,3r) - 3 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェノキシ) - 2,2,4,4 - テトラメチルシクロブチル]ピリジン - 2 - カルボキサミド;

4 - [3 - (4 - {[3 - (3 - {[4 - (2,4 - ジオキソ - 1,2,3,4 - テトラヒドロピリミジン - 1 - イル)イソキノリン - 7 - イル]オキシ}プロボキシ)プロピル]アミノ}フェニル) - 4,4 - ジメチル - 5 - オキソ - 2 - スルファニリデンイミダゾリジン - 1 - イル] - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル;

4 - [3 - (4 - {1 - [3 - (2,4 - ジオキソ - 1,2,3,4 - テトラヒドロピリミジン - 1 - イル) - 4

10

20

30

40

50

- メチルキノリン - 7 - イル] - 1,4,7 - トリオキサ - 10 - アザデカン - 10 - イル}フェニル)
)- 4,4 - ジメチル - 5 - オキソ - 2 - スルファニリデンイミダゾリジン - 1 - イル] - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル;

4 - [2 - (2 - {3 - (2,4 - ジオキソ - 1,3 - ジアジナン - 1 - イル) - 4 - メチルキノリン - 7 - イル}オキシ)エトキシ)エトキシ] - N - [(1r,3r) - 3 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェノキシ) - 2,2,4,4 - テトラメチルシクロブチル]ベンズアミド;

5 - {3 - [4 - (1,3 - ジオキソ - 2 - {6 - オキソ - 2 - オキサ - 5 - アザスピロ[3.5]ノナン - 9 - イル} - 2,3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 5 - イル)ピペラジン - 1 - イル]プロピル} - N - [(1r,3r) - 3 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェノキシ) - 2,2,4,4 - テトラメチルシクロブチル]ピリジン - 2 - カルボキサミド;

4 - {4 - [2 - (2 - {1 - (2,6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル]アミノ}エトキシ)エチル]ピペラジン - 1 - イル} - N - [(1r,3r) - 3 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェノキシ) - 2,2,4,4 - テトラメチルシクロブチル]ベンズアミド;

4 - [4 - ({1 - [5 - (2,4 - ジオキソ - 1,2,3,4 - テトラヒドロピリミジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル]ピペリジン - 4 - イル}メチル)ピペラジン - 1 - イル] - N - [(1r,3r) - 3 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェノキシ) - 2,2,4,4 - テトラメチルシクロブチル]ベンズアミド;

4 - (4 - {2 - [4 - (2 - {1 - (2,6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル}オキシ)エチル)ピペラジン - 1 - イル]エトキシ}ブトキシ) - N - [(1r,3r) - 3 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェノキシ) - 2,2,4,4 - テトラメチルシクロブチル]ベンズアミド;

2 - [(2 - {2 - [4 - (4 - {3 - [4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 5,5 - ジメチル - 4 - オキソ - 2 - スルファニリデンイミダゾリジン - 1 - イル}フェニル)ピペラジン - 1 - イル]エトキシ}エチル)アミノ] - N - [2 - (2,4 - ジオキソ - 1,3 - ジアジナン - 1 - イル)エチル]ベンズアミド;

2 - {[2 - (2 - {[4 - (4 - {3 - [4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 5,5 - ジメチル - 4 - オキソ - 2 - スルファニリデンイミダゾリジン - 1 - イル}フェニル)フェニル]アミノ}エトキシ)エチル]アミノ} - N - [2 - (2,4 - ジオキソ - 1,3 - ジアジナン - 1 - イル)エチル]ベンズアミド;

4 - {4 - [2 - ({1,3 - ジオキソ - 2 - [2 - オキソ - 6 - (トリフルオロメチル)ピペリジン - 3 - イル] - 2,3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 4 - イル}アミノ)エチル]ピペラジン - 1 - イル} - N - [(1r,3r) - 3 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェノキシ) - 2,2,4,4 - テトラメチルシクロブチル]ベンズアミド;

4 - {4 - [2 - ({1,3 - ジオキソ - 2 - [2 - オキソ - 6 - (トリフルオロメチル)ピペリジン - 3 - イル] - 2,3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 5 - イル}オキシ)エチル]ピペラジン - 1 - イル} - N - [(1r,3r) - 3 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェノキシ) - 2,2,4,4 - テトラメチルシクロブチル]ベンズアミド;

4 - {4 - [2 - ({1,3 - ジオキソ - 2 - [2 - オキソ - 6 - (トリフルオロメチル) - 1,2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル] - 2,3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 4 - イル}アミノ)エチル]ピペラジン - 1 - イル} - N - [(1r,3r) - 3 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェノキシ) - 2,2,4,4 - テトラメチルシクロブチル]ベンズアミド;

4 - {4 - [2 - ({1,3 - ジオキソ - 2 - [2 - オキソ - 6 - (トリフルオロメチル) - 1,2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル] - 2,3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 5 - イル}オキシ)エチル]ピペラジン - 1 - イル} - N - [(1r,3r) - 3 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェノキシ) - 2,2,4,4 - テトラメチルシクロブチル]ベンズアミド;

4 - [3 - (4 - {2 - [4 - (2 - {2 - (2,6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1,1,3 - トリオキソ - 2,3 - ジヒドロ - 1λ⁶,2 - ベンゾチアゾール - 6 - イル]アミノ}エチル)ピペラジン - 1 - イル]エトキシ}フェニル) - 4,4 - ジメチル - 5 - オキソ - 2 - スルファニリデンイミダゾリジン - 1 - イル] - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル;

4 - [3 - (4 - {2 - [4 - (2 - {2 - (2,6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1,1,3 - トリオキ

10

20

30

40

50

ソ - 2,3 - ジヒドロ - 1λ⁶, 2 - ベンゾチアゾール - 6 - イル]オキシ}エチル)ピペラジン - 1 - イル]エトキシ}フェニル) - 4,4 - ジメチル - 5 - オキソ - 2 - スルファニリデンイミダゾリジン - 1 - イル] - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル;

6 - [4 - (5 - {[2 - (2,6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1,1,3 - トリオキソ - 2,3 - ジヒドロ - 1λ⁶, 2 - ベンゾチアゾール - 6 - イル]オキシ}ペンチル)ピペラジン - 1 - イル] - N - [(1r,3r) - 3 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェノキシ) - 2,2,4,4 - テトラメチルシクロブチル]ピリジン - 3 - カルボキサミド;

6 - [4 - (5 - {[2 - (2,6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1,1,3 - トリオキソ - 2,3 - ジヒドロ - 1λ⁶, 2 - ベンゾチアゾール - 6 - イル]アミノ}ペンチル)ピペラジン - 1 - イル] - N - [(1r,3r) - 3 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェノキシ) - 2,2,4,4 - テトラメチルシクロブチル]ピリジン - 3 - カルボキサミド;

6 - [4 - (5 - {[2 - (2,6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1,1,3 - トリオキソ - 2,3 - ジヒドロ - 1λ⁶, 2 - ベンゾチアゾール - 7 - イル]アミノ}ペンチル)ピペラジン - 1 - イル] - N - [(1r,3r) - 3 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェノキシ) - 2,2,4,4 - テトラメチルシクロブチル]ピリジン - 3 - カルボキサミド;

6 - [4 - (5 - {[2 - (2,6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1,1,3 - トリオキソ - 2,3 - ジヒドロ - 1λ⁶, 2 - ベンゾチアゾール - 7 - イル]オキシ}ペンチル)ピペラジン - 1 - イル] - N - [(1r,3r) - 3 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェノキシ) - 2,2,4,4 - テトラメチルシクロブチル]ピリジン - 3 - カルボキサミド;

4 - [3 - (4 - {2 - [2 - (2 - {[2 - (2,6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1,1,3 - トリオキソ - 2,3 - ジヒドロ - 1λ⁶, 2 - ベンゾチアゾール - 6 - イル]オキシ}エトキシ)エトキシ]エトキシ}フェニル) - 4,4 - ジメチル - 5 - オキソ - 2 - スルファニリデンイミダゾリジン - 1 - イル] - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル; および

6 - [3 - (3 - {[2 - (2,6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1,1,3 - トリオキソ - 2,3 - ジヒドロ - 1λ⁶, 2 - ベンゾチアゾール - 6 - イル]オキシ}プロポキシ)プロポキシ] - N - [(1r,3r) - 3 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェノキシ) - 2,2,4,4 - テトラメチルシクロブチル]ピリジン - 3 - カルボキサミド、それらの薬学的に許容可能な塩型を含む。

【1379】

別の態様は、本開示の二官能性化合物の有効量と、薬学的に許容可能な担体を含む組成物を開示する。

【1380】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、組成物は、追加的生物活性剤または本開示の別の二官能性化合物のうちの少なくとも一つをさらに含む。

【1381】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、追加的生物活性剤は抗癌剤、抗神経変性剤、抗微生物剤、抗ウイルス剤、抗HIV剤、または抗真菌剤である。

【1382】

さらなる態様は、対象において疾患または障害を治療するための、本開示の少なくとも一つの化合物の有効量、ならびに薬学的に許容可能な担体、添加剤、および／または賦形剤を含む組成物を開示するものであり、当該方法は、その必要のある対象に当該組成物を投与することを含み、ここで当該化合物は、当該疾患または障害の少なくとも一つの症状の治療または改善に有効である。

【1383】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、疾患または障害は、標的タンパク質の蓄積および凝集と関連する。

【1384】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、疾患または障害は、喘息、多発性硬化症などの自己免疫疾患、様々な癌、繊毛関連疾患、口蓋裂、糖尿病、心疾患、高血圧、炎症性大腸炎、精神遅滞、気分障害、肥満、屈折異常、不妊症、アンジェルマン症候群、カナバン症、セリアック病、シャルコーマリートゥース病、嚢胞性線維症、デュ

10

20

30

40

50

シェンヌ筋ジストロフィー、血色素症、血友病、クライنفエルター症候群、神経線維腫症、フェニルケトン尿症、多発性嚢胞腎、(PKD1)または4(PDK2)プラダーウィリ症候群、鎌状赤血球症、テイ・サックス病、ターナー症候群からなる群から選択される。

【1385】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、疾患または障害は、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症（ルー・ゲーリック病）、食欲不振、不安障害、アテローム性動脈硬化症、注意欠陥多動性障害、自閉症、双極性障害、慢性疲労症候群、慢性閉塞性肺疾患、クローン病、冠動脈性心疾患、認知症、鬱病、I型糖尿病、II型糖尿病、てんかん、ギランバレー症候群、過敏性腸症候群、エリテマトーデス、メタボリックシンドローム、多発性硬化症、心筋梗塞、肥満、強迫性障害、パニック障害、パーキンソン病、乾癬、リウマチ性関節炎、サルコイドーシス、統合失調症、脳卒中、閉塞性血栓血管炎、トウレット症候群、血管炎からなる群から選択される。

【1386】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、疾患または障害は、無セルロプラスミン血症、II型軟骨無形成性症、軟骨形成不全症、尖頭症、2型ゴーシェ病、急性間欠性ポルフィリン症、カナバン病、大腸腺腫様ポリポシス、ALAデヒドラターゼ欠損症、アデニロコハク酸リアーゼ欠損症、副腎性器症候群、副腎白質ジストロフィー、ALA-Dポルフィリン症、ALAデヒドラターゼ欠損症、アルカプトン尿症、アレキササンダー病、アルカプトン尿性オクロノーシス、 $\alpha 1$ アンチトリプシン欠損症、 $\alpha 1$ プロテインアゼインヒビター、肺気腫、筋萎縮性側索硬化症、アルストレーム症候群、アレキササンダー病、エナメル質形成不全症、ALAデヒドラターゼ欠損症、アンダーソン・ファブリー病、アンドロゲン不応症、貧血、びまん性体部被角血管腫、網膜血管腫症(フォンヒッペル・リンドウ病)、アペール症候群、くも指症(マルファン症候群)、スティックラー症候群、先天性多発性関節弛緩症(エーラス・ダンロス症候群・関節弛緩型)、毛細血管拡張性運動失調症、レット症候群、原発性肺高血圧症、サンドホフ病、神経線維腫症II型、ベーレ・スティーブソン脳回状頭皮症候群、家族性地中海熱、ベンジャミン症候群、 β サラセミア、両側性聴神経腫瘍(神経線維腫症II型)、第V因子ライデン栓友病、ブロッホ・ズルツベルガー症候群(色素失調症)、ブルーム症候群、X連鎖鉄芽球性貧血、ボネビー・ウルリッヒ症候群(ターナー症候群)、ブルヌヴィーユ病(結節性硬化症)、プリオン病、バート・ホッグ・デュベ症候群、脆性骨症(骨形成不全症)、幅広母指-母趾症候群(ルビンシュタイン・ティビ症候群)、青銅糖尿病/青銅硬変(ヘモクロマトーシス)、球脊髄性筋萎縮症(ケネディ病)、ビュルガー・グリュッツ症候群(リポタンパク質リパーゼ欠損症)、CGD慢性肉芽腫性障害、屈曲肢異形成症、ピオチニダーゼ欠損症、心筋症(ヌーナン症候群)、ネコ鳴き症候群、CAVD(先天性精管欠損症)、Caylor心臓・顔症候群(CBAVD)、CEP(先天性骨髄性ポルフィリン症)、嚢胞性線維症、先天性甲状腺機能低下症、軟骨形成異常症候群(軟骨無形成症)、耳・脊椎・巨大骨端異形成症、レッシュ・ナイハン症候群、ガラクトース血症、エーラス・ダンロス症候群、タナトフォリック骨異形成症、コフィン・ローリー症候群、コケイン症候群、(家族性大腸腺腫症)、先天性骨髄性ポルフィリン症、先天性心疾患、メトヘモグロビン血症/先天性メトヘモグロビン血症、軟骨無形成症、X連鎖鉄芽球性貧血、結合組織病、円錐動脈幹異常顔貌症候群、クーリー貧血(β サラセミア)、銅蓄積症(ウィルソン病)、銅輸送病(メンケス病)、遺伝性コプロポルフィリン症、カウデン症候群、頭蓋顔面関節異常(クルーゾン症候群)、クロイツフェルト・ヤコブ病(プリオン病)、コケイン症候群、カウデン症候群、クルシュマン・バッテン・シュタイネルト症候群(筋緊張性ジストロフィー)、ベーレ・スティーブソン脳回状頭皮症候群、原発性高シュウ酸尿症、脊椎骨端骨幹端異形成症(Strudwick型)、デュシェンヌ型およびベッカー型筋ジストロフィー(DBMD)、アッシャー症候群、デ・グロウチ症候群およびデジェリン・ソッタス症候群を含む変性性神経疾患、発達障害、遠位型脊髄性筋萎縮症V型、アンドロゲン不応症、びまん性グロバイド体硬化症(クラッペ病)、ディジョージ症候群、ジヒドロテストステロン受容体欠損症、アンドロゲン不応症、ダウン症候群、低身長症、骨髄性プロトポルフィリン症、赤血球5-アミノレブリン酸合成酵素欠損症、骨髄性ポルフィリン症、骨髄性プロトポ

10

20

30

40

50

ルフィリン症、骨髄性ウロポルフィリン症、フリートライヒ運動失調症、家族性発作性多漿膜炎、晩発性皮膚ポルフィリン症、家族性圧感受性ニューロパチー、原発性肺高血圧症 (PPH)、腓線維嚢胞症、脆弱X症候群、ガラクトース血症、遺伝性脳障害、巨細胞性肝炎 (新生児ヘモクロマトーシス)、グレンブラッド・ストランドバーグ症候群 (弾性線維性仮性黄色腫)、ギンター病 (先天性骨髄性ポルフィリン症)、ヘモクロマトーシス、ハルグレン症候群、鎌状赤血球貧血、血友病、骨髄肝性ポルフィリン症 (HEP)、ヒッペル・リンドウ病 (フォンヒッペル・リンドウ病)、ハンチントン病、ハッチンソン・ギルフォード早老症候群 (早老症)、高アンドロゲン症、軟骨低形成症、低色素性貧血、X連鎖重症複合免疫不全を含む免疫系障害、Insley-Astley症候群、ケネディ症候群、Jackson-Weiss症候群、ジュベール症候群、レッシュ・ナイハン症候群、Jackson-Weiss症候群、高シュウ酸尿症を含む腎疾患、クラインフェルター症候群、Kniest異形成症、まだら認知症、Langer-Saldino軟骨無発生症、毛細血管拡張性運動失調症、リンチ症候群、リジルヒドロキシラーゼ欠損症、マシャド・ジョセフ病、Kniest異形成症を含む代謝障害、マルファン症候群、運動障害、モワット・ウィルソン症候群、嚢胞性線維症、Muenke症候群、多発性神経線維腫症、Nance-Insley症候群、Nance-Sweeney軟骨異形成症、ニーマン・ピック病、ノアク症候群 (パイファー症候群)、オスラー・ウェーバー・ランデュ病、ポイツ・ジェガーズ症候群、多発性嚢胞腎、多骨性線維性骨異形成症 (マキューン・オルブライト症候群)、ポイツ・ジェガーズ症候群、プラダー・ラブハート・ウィリー症候群、ヘモクロマトーシス、原発性高尿酸血症症候群 (レッシュ・ナイハン症候群)、原発性肺高血圧症、原発性老年変性性認知症、プリオン病、早老症 (ハッチンソン・ギルフォード早老症候群)、進行性舞蹈病、慢性遺伝性 (ハンチントン) (ハンチントン病)、進行性筋萎縮症、脊髄性筋萎縮症、プロピオン酸血症、プロトポルフィリン症、近位緊張性筋ジストロフィー、肺動脈性肺高血圧症、PXE (弾性線維性仮性黄色腫)、Rb (網膜芽腫)、レックリングハウゼン病 (神経線維腫症 I 型)、再発性多漿膜炎、網膜障害、網膜芽腫、レット症候群、RFALS3型、リッカー症候群、ライリー・デイ症候群、ルシー・レヴィ症候群、発達遅延および黒色表皮腫を伴う重度軟骨無形成症 (SADDAN)、リ・フラウメニ症候群、肉腫・乳がん・白血病・副腎がん (SBLA) 症候群、結節性硬化症 (sclerosis tuberosa)、結節性硬化症 (tuberous sclerosis)、SD AT、先天性 SED (先天性脊椎骨端異形成症)、SED Strudwick 型 (脊椎骨端骨幹端異形成症 Strudwick 型)、SEDC (先天性脊椎骨端異形成症)、SEMD Strudwick 型 (脊椎骨端骨幹端異形成症 Strudwick 型)、シュプリンツェン症候群、皮膚色素異常症、スミス・レムリ・オピッツ症候群、南アフリカ遺伝性ポルフィリン症 (異型ポルフィリン症)、乳児期発症上向性遺伝性痙攣性麻痺、発話・コミュニケーション障害、スフィンゴリピドーシス、テイ・サックス病、脊髄小脳失調症、スティックラー症候群、脳卒中、アンドロゲン不応症、テトラヒドロピオプテリン欠損症、βサラセミア、甲状腺疾患、ソーセージ様ニューロパチー (遺伝性圧脆弱性ニューロパチー)、トリーチャー・コリンズ症候群、トリプロX症候群 (トリプルX 症候群)、21トリソミー (ダウン症候群)、Xトリソミー、VHL症候群 (フォンヒッペル・リンドウ病)、視力障害および失明 (アルストレーム症候群)、フロリク病、ワールデンブルグ症候群、ワールブルグシェーフレデリウス症候群、Weissenbacher-Zweymuller症候群、ウォルフ・ヒルショルン症候群、ウォルフ周期性疾患、Weissenbacher-Zweymuller症候群、ならびに色素性乾皮症からなる群から選択される。

【1387】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、組成物は追加の生物活性剤をさらに含む。

【1388】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、追加の生物活性剤は、抗癌剤、抗神経変性剤、抗微生物剤、抗ウイルス剤、抗HIV剤、抗真菌剤、またはそれらの組み合わせの内の少なくとも一つである。

【1389】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、抗癌剤は、エベロリムス (everolimus)、トラベクテジン (trabectedin)、アブラキサシ (abraxane)、TLK 286、

AV-299、DN-101、パゾパニブ (pazopanib)、GSK690693、RTA 744、ON 0910.Na、AZD 624
 4 (ARRY-142886)、AMN-107、TKI-258、GSK461364、AZD 1152、エンザスタウリン (enzast
 aurin)、バンデタニブ (vandetanib)、ARQ-197、MK-0457、MLN8054、PHA-739358、R-76
 3、AT-9263、FLT-3阻害剤、VEGFR阻害剤、EGFR TK阻害剤、オーロラ (aurora) キナーゼ
 阻害剤、PIK-1阻害剤、Bcl-2阻害剤、HDAC阻害剤、c-MET阻害剤、PARP阻害剤、Cdk阻害剤
 、EGFR TK阻害剤、IGFR-TK阻害剤、抗HGF抗体、PI3キナーゼ阻害剤、AKT阻害剤、mTORC1/
 2阻害剤、JAK/STAT阻害剤、チェックポイント-1または2阻害剤、焦点接着キナーゼ阻害剤
 、Mapキナーゼキナーゼ(mek)阻害剤、VEGFトラップ抗体、ペメトレキセド (pemetrexed)
 、エルロチニブ (erlotinib)、ダサチニブ (dasatanib)、ニロチニブ (nilotinib)、
 デカタニブ (decatanib)、パニツムマブ (panitumumab)、アムルビシン (amrubicin) 10
 、オレゴボマブ (oregovomab)、Lep-etu、ノラトレキセド (nolatrexed)、azd2171、バ
 タブリン (batabulin)、オフアツムマブ (ofatumumab)、ザノリムマブ (zanolimumab)
 、エドテカリン (edotecarin)、テトランドリン (tetrandrine)、ルビテカン (rubitec
 an)、テスミリフェン (tesmilifene)、オブリメルセン (oblimersen)、チシリムマブ
 (ticilimumab)、イピリムマブ (ipilimumab)、ゴシポール (gossypol)、Bio 111、13
 1-I-TM-601、ALT-110、BIO 140、CC 8490、シレンジタイド (cilengitide)、ギマテカン
 (gimatecan)、IL13-PE38QQR、INO 1001、IPdR₁ KRX-0402、ルカントン (lucanthone)
 、LY317615、ノイラジアブ (neuradiab)、ビテスパン (vitespan)、Rta 744、Sdx 102
 、タラムパネル (talampanel)、アトラセンタン (atrasentan)、Xr 311、ロミデプシン
 (romidepsin)、ADS-100380、スニチニブ (sunitinib)、5-フルオロウラシル (fluorou 20
 racil)、ボリノスタット (vorinostat)、エトポシド (etoposide)、ゲムシタビン (ge
 mcitabine)、ドキシソルビシン (doxorubicin)、リボソームドキシソルビシン (liposomal
 doxorubicin)、5'-デオキシ-5-フルオロウリジン、ビンクリスチン (vincristine)、テ
 モゾロミド (temozolomide)、ZK-304709、セリシクリブ (seliciclib)、PD0325901、AZ
 D-6244、カペシタビン (capecitabine)、L-グルタミン酸、N-[4-[2-(2-アミノ-4,7-ジヒ
 ドロ-4-オキソ-1 H -ピロロ[2,3- d]ピリミジン-5-イル)エチル]ベンゾイル]-、二ナト
 リウム塩、七水和物、カンプトテシン (camptothecin)、PEG-標識イリノテカン (irinot
 ecan)、タモキシフェン (tamoxifen)、トレミフェンクエン酸塩 (toremifene citrate
)、アナストラゾール (anastrozole)、エキセメスタン (exemestane)、レトロゾール
 (letrozole)、DES(ジエチルスチルベストロール (diethylstilbestrol))、エストラジ
 オール (estradiol)、エストロゲン (estrogen)、複合体化エストロゲン、ベバシズマ
 ブ (bevacizumab)、IMC-1C11、CHIR-258); 3-[5-(メチルスルホニルピペラジンメチル)-
 インドリル-キノロン、バタラニブ (vatalanib)、AG-013736、AVE-0005、[D- Ser(Bu t
) 6 ,Azgly 10] (ピロ-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Bu t)-Leu-Arg-Pro- Azgly-NH₂ 酢
 酸塩[C₅₉H₈₄N₁₈O₁₄-(C₂H₄O₂)_x、式中、x = 1~2.4]の酢酸塩、ゴセレリン (goserelin)
 酢酸塩、ロイプロリド (leuprolide) 酢酸塩、トリプトレリン (triptorelin) パモ酸塩
 、メドロキシプロゲステロン (medroxyprogesterone) 酢酸塩、ヒドロキシプロゲステロ
 ンカプリル酸塩、メゲストロール (megestrol) 酢酸塩、ラロキシフェン (raloxifene)
 、ビカルタミド (bicalutamide)、フルタミド (flutamide)、ニルタミド (nilutamide
)、メゲストロール (megestrol) 酢酸塩、CP-724714; TAK-165、HKI-272、エルロチニブ 40
 (erlotinib)、ラパチニブ (lapatanib)、カネルチニブ (canertinib)、ABX-EGF抗体
 、アービタックス (erbitux)、EKB-569、PKI-166、GW-572016、ロナファルニブ (lonafa
 rnib)、BMS-214662、チピファルニブ (tipifarnib)、アミフォスチン (amifostine)、
 NVP-LAQ824、スベロイルアナリドヒドロキサム酸 (suberoyl analide hydroxamic acid)
 、バルプロ酸、トリコスタチンA、FK-228、SU11248、ソラフェニブ (sorafenib)、KRN95
 1、アミノグルテチミド (aminoglutethimide)、アルンサクリン (arnsacrine)、アナ
 グレリド (anagrelide)、L-アスパラギナーゼ、カルメット-ゲラン桿菌 (BCG) ワクチン
 、アドリアマイシン (adriamycin)、ブレオマイシン (bleomycin)、ブセレリン (buser
 elin)、ブスルファン (busulfan)、カルボプラチン (carboplatin)、カルムスチン (c
 armustine)、クロラムブシル (chlorambucil)、シスプラチン (cisplatin)、クラドリ 50

ビン (cladribine)、クロドロネート (clodronate)、シプロテロン (cyproterone)、
 シタラビン (cytarabine)、ダカルバジン (dacarbazine)、ダクチノマイシン (dactino-
 mycin)、ダウノルビシン (daunorubicin)、ジエチルスチルベストロール (diethylstil-
 bestrol)、エピルビシン (epirubicin)、フルダラビン (fludarabine)、フルドロコル
 チゾン (fludrocortisone)、フルオキシメステロン (fluoxymesterone)、フルタミド (flutamide)、グリバック (gleevec)、ゲムシタビン (gemcitabine)、ヒドロキシ尿素
 (hydroxyurea)、イダルビシン (idarubicin)、イホスファミド (ifosfamide)、イマ
 チニブ (imatinib)、ロイプロリド (leuprolide)、レバミゾール (levamisole)、ロム
 スチン (lomustine)、メクロレタミン (mechlorethamine)、メルファラン (melphalan)
)、6-メルカプトプリン (6-mercaptapurine)、メスナ (mesna)、メトトレキサート (m
 ethotrexate)、マイトマイシン (mitomycin)、ミトタン (mitotane)、ミトキサントロ
 ン (mitoxantrone)、ニルタミド (nilutamide)、オクトレオチド (octreotide)、オキ
 サリプラチン (oxaliplatin)、パミドロネート (pamidronate)、ペントスタチン (pent
 ostatin)、プリカマイシン (plicamycin)、ポルフィマー (porfimer)、プロカルバジ
 ン (procarbazine)、ラルチトレキセド (raltitrexed)、リツキシマブ (rituximab)、
 ストレプトゾシン (streptozocin)、テニポシド (teniposide)、テストステロン (test
 osterone)、サリドマイド (thalidomide)、チオグアニン (thioguanine)、チオテパ (thiotepa)、
 トレチノイン (tretinoin)、ビンデシン (vindesine)、13-シス-レチノイ
 ン酸 (13-cis-retinoic acid)、フェニルアラニンマスタード (phenylalanine mustard
)、ウラシルマスタード (uracil mustard)、エストラムスチン (estramustine)、アル
 トレタミン (altretamine)、フロクスウリジン (floxuridine)、5-デオキシウリジン (5-deoxyuridine)、
 シトシンアラビノシド、6-メカプトプリン (6-mecaptapurine)、デ
 オキシコホルマイシン (deoxycoformycin)、カルシトリオール (calcitriol)、バルル
 ビシン (valrubicin)、ミトラマイシン (mithramycin)、ビンブラスチン (vinblastine)
)、ビノレルビン (vinorelbine)、トポテカン (topotecan)、ラゾキシシン (razoxin)
 、マリマスタット (marimastat)、COL-3、ネオバスタット (neovastat)、BMS-275291、
 スクアラミン (squalamine)、エンドスタチン (endostatin)、SU5416、SU6668、EMD121
 974、インターロイキン-12、IM862、アンギオスタチン (angiostatin)、ビタキシシン (vi
 taxin)、ドロロキシフェン (droloxifene)、イドキシフェン (idoxifene)、スピロノ
 ラクトン (spironolactone)、フィナステリド (finasteride)、シミチジン (cimitidin
 e)、トラスツズマブ (trastuzumab)、デニロイキンジフチトクス (denileukin diftito
 x)、ゲフィチニブ (gefitinib)、ボルテジミブ (bortezomib)、パクリタキセル (pacl
 itaxel)、クレモホルを含まないパクリタキセル (cremophor-free paclitaxel)、ドセ
 タキセル (docetaxel)、エポチロンB (epithilone B)、BMS- 247550、 BMS-310705、ド
 ロロキシフェン (droloxifene)、4-ヒドロキシタモキシフェン (4-hydroxytamoxifen)
 、ピペンドキシフェン (pipendoxifene)、ERA-923、アルゾキシフェン (arzoixifene)、
 フルベストラント (fulvestrant)、アコルビフェン (acolbifene)、ラソフォキシフェ
 ン (lasofoixifene)、イドキシフェン (idoxifene)、TSE-424、HMR-3339、ZK186619、ト
 ポテカン (topotecan)、PTK787/ZK222584、VX-745、PD184352、ラパマイシン (rapamyci
 n)、40-0-(2-ヒドロキシエチル)-ラパマイシン、テムシロリムス (temsirrolimu)、AP-2
 3573、RAD001、ABT-578、BC-210、LY294002、LY292223、LY292696、LY293684、LY293646
 、ウォルトマニン (wortmannin)、ZM336372、L-779,450、PEG-フィルグラスチム (filgr
 astim)、ダルベポエチン (darbepoetin)、エリスロポエチン、顆粒球コロニー刺激因子
 、ゾレドロネート (zolendronate)、プレドニゾン (prednisone)、セツキシマブ (cetux
 imab)、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、ヒストレリン (histrelin)、ペグ化
 インターフェロンアルファ-2a、インターフェロンアルファ-2a、ペグ化インターフェロン
 アルファ-2b、インターフェロンアルファ-2b、アザシチジン (azacitidine)、PEG-L-ア
 スパラギナーゼ、レナリドミド (lenalidomide)、ゲムツズマブ (gemtuzumab)、ヒドロ
 コルチゾン (hydrocortisone)、インターロイキン-11、デクスラゾキサン (dexrazoxane)
)、アレムツズマブ (alemtuzumab)、オールトランスレチノイン酸 (all-transretinoic

10

20

30

40

50

acid)、ケトコナゾール(ketoconazole)、インターロイキン-2、メゲストロール(megestrol)、免疫グロブリン、ナイトロジェンマスタード(nitrogen mustard)、メチルプレドニゾロン(methylprednisolone)、イブリツモマブチウキセタン(ibritumomab tiuxetan)、アンドロゲン、デシタビン(decitabine)、ヘキサメチルメラミン(hexamethylmelamine)、ベキサロテン(bexarotene)、トシツモマブ(tositumomab)、三酸化砒素、コルチゾン、エチドロネート(editronate)、ミトタン(mitotane)、シクロスポリン(cyclosporine)、リポソームダウノルビシン(liposomal daunorubicin)、エドウィナ-アスパラギナーゼ(Edwina-asparaginase)、ストロンチウム89、カソピタント(casopitant)、ネツピタント(netupitant)、NK-1受容体拮抗薬、パロノセトロン(palonosetron)、アプレピタント(aprepitant)、ジフェンヒドラミン(diphenhydramine)、ヒドロキシジン(hydroxyzine)、メトクロプラミド(metoclopramide)、ロラゼパム(lorazepam)、アルプラゾラム(alprazolam)、ハロペリドール(haloperidol)、ドロペリドール(droperidol)、ドロナビノール(dronabinol)、デキサメタゾン(dexamethasone)、メチルプレドニゾロン(methylprednisolone)、プロクロルペラジン(prochlorperazine)、グラニセトロン(granisetron)、オンダンセトロン(ondansetron)、ドラセトロン(dolasetron)、トロピセトロン(tropisetron)、ペグフィルグラスチム(pegfilgrastim)、エリスロポエチン(erythropoietin)、エポエチンアルファ(epoetin alfa)、ダルベポエチンアルファ(darbepoetin alfa)、およびそれらの混合物からなる群から選択される。

10

【1390】

20

別の態様は、細胞中の標的タンパク質の分解を誘導する方法を開示しており、当該方法は、本開示の化合物の有効量を細胞に投与することを含み、この場合において当該化合物は、標的タンパク質の分解を生じさせる。

【1391】

さらなる態様は、癌の治療方法における使用のための本開示化合物の有効量を含む組成物を開示しており、当該方法は、その必要のある患者に当該組成物を投与することを含み、この場合において当該組成物は、当該患者の癌の少なくとも一つの症状の治療または改善に有効である。

【1392】

本明細書に開示される任意の態様または実施形態において、癌は、扁平上皮細胞癌、基底細胞癌、腺癌、肝細胞癌および腎細胞癌、膀胱癌、腸癌、乳癌、子宮頸癌、大腸癌、食道癌、頭部癌、腎癌、肝癌、肺癌、頸部癌、卵巣癌、膵癌、前立腺癌および胃癌；白血病；良性および悪性のリンパ腫、特にバーキットリンパ腫および非ホジキンリンパ腫；良性および悪性のメラノーマ；骨髄増殖性疾患；多発性骨髄腫；ユーイング肉腫、血管肉腫、カポジ肉腫、脂肪肉腫、筋肉腫、末梢神経腫、滑膜肉腫、グリオーマ、星膠細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫、グリア芽腫、神経芽細胞腫、神経節細胞腫、神経節膠腫、髄芽細胞腫、松果体細胞腫瘍、髄膜腫、髄膜肉腫、神経線維腫、および神経鞘腫を含む肉腫；大腸癌、乳癌、前立腺癌、子宮頸癌、子宮癌、肺癌、卵巣癌、精巣癌、甲状腺癌、星状細胞腫、食道癌、膵癌、胃癌、肝癌、大腸癌、メラノーマ；癌肉腫、ホジキン病、ウィルムス腫瘍または奇形癌、T細胞急性リンパ芽球性白血病(T-ALL)、T細胞リンパ芽球性リンパ腫(T-L

30

40

【1393】

本明細書に記載される態様または実施形態のいずれかにおいて、Lは、非直鎖、脂肪族または芳香族またはヘテロ芳香族の環状部分を含む。

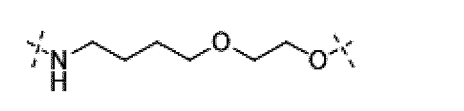
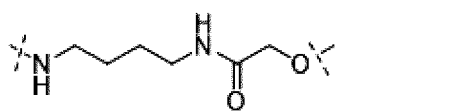
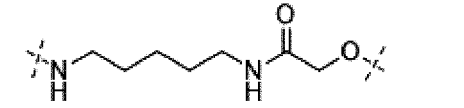
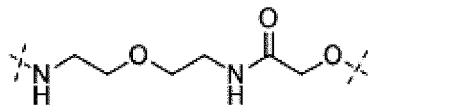
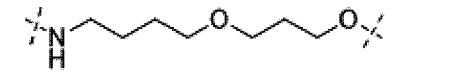
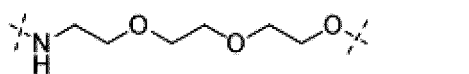
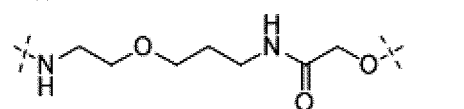
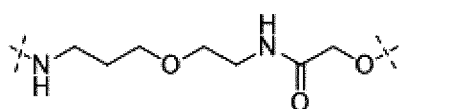
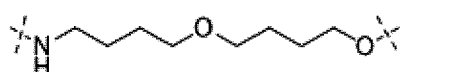
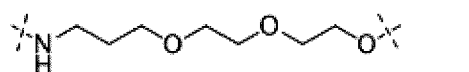
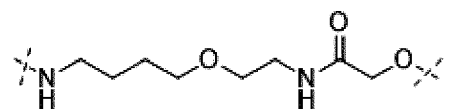
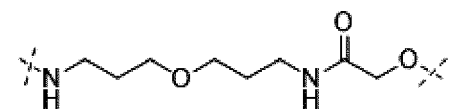
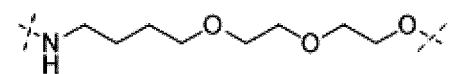
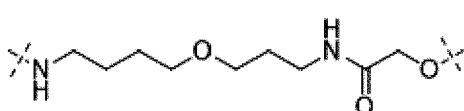
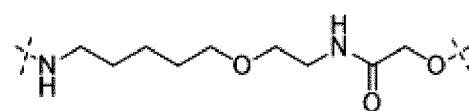
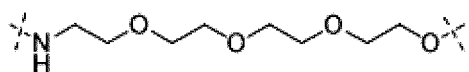
【1394】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、Lは、以下からなる群から選択される：

【1395】

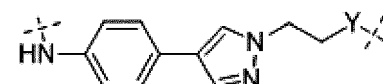
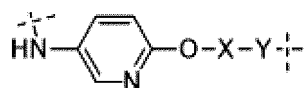
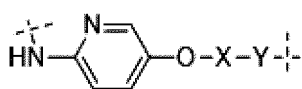
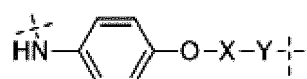
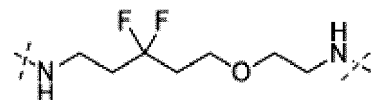
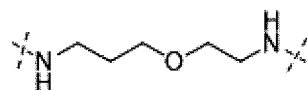
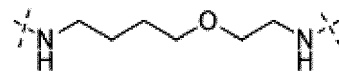
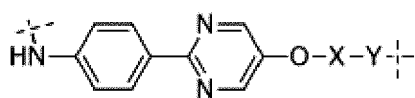
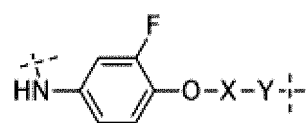
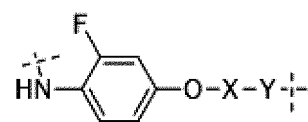
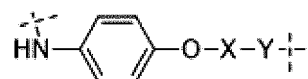
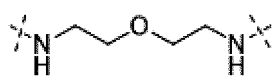
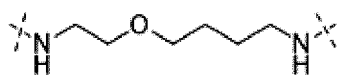
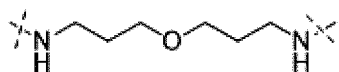
50

【化 4 0 3 - 1】



【 1 3 9 6 】

【化 4 0 3 - 2】

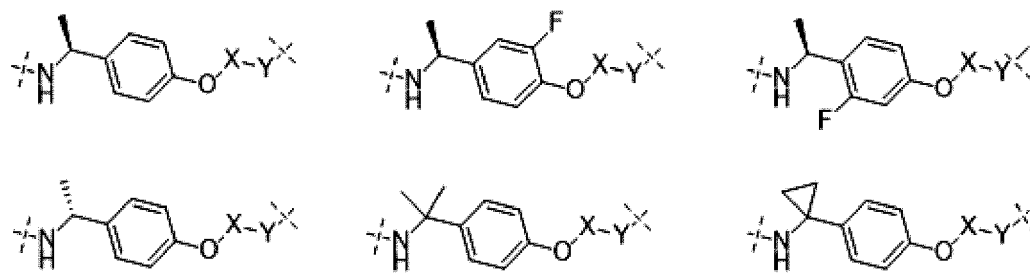


10

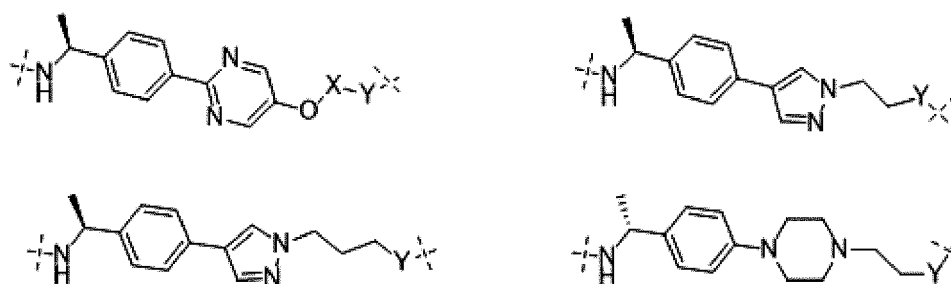
20

【 1 3 9 7 】

【化 4 0 3 - 3】



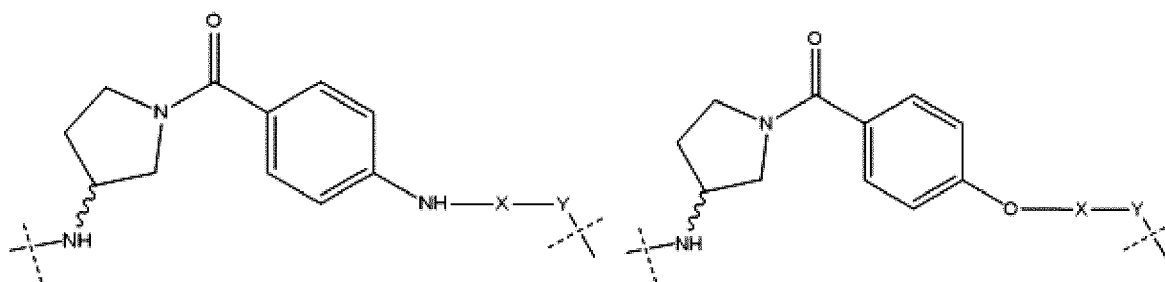
10



20



30



【1 3 9 8】

式中：

「X」は、2～14個の範囲の原子を伴う直鎖であり、それら原子は任意で置換されてヘテロ原子を含み；および

「Y」は、O、N、S(O)_n (n=0、1、2) からなる群から独立して選択される。

【実施例】

【1 3 9 9】

略語：

ACN：アセトニトリル

ADDP：1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン

BAST：N,N-ビス(2-メトキシエチル)アミノ硫黄トリフルオリド

BPO：過酸化ベンゾイル

Cbz：カルボニルベジルオキシ

DAST：ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド

DBE：1,2-ジブromoエタン

DCM：ジクロロメタン

DEAD：アゾジカルボン酸ジエチル

DIAD：アゾジプロピル酸ジイソプロピル

DIBAL：水素化ジシオブチルアルミニウム

40

50

DIEAまたはDIPEA: ジイソプロピルエチルアミン

DMA: N,N-ジメチルアセトアミド

DMF: N,N-ジメチルホルムアミド

DMP: デス-マーチンペルヨージナン

EA: 酢酸エチル

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

HBTU: N,N,N',N'-テトラメチル-O-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムヘキサフル
オロリン酸塩

HMDS: ビス(9トリメチルシリル)アミン

HMPA: ヘキサメチルホスホラミド

LDA: リチウムジイソプロピルアミド

MCPBA: メタ-クロロ過安息香酸

MsCl: 塩化メタンスルホン

M.W: マイクロ波

NBS: N-ブロモスクシンイミド

NMP: N-メチルピロリドン

PCC: クロロクロム酸ピリジニウム

Pd-118またはPd(dtpf)Cl₂: 1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセンジクロロ
パラジウム

Pd(dppf)Cl₂: 1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム

Pd(dba)₂: ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム

Pd₂(dba)₃: トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム

PPTS: p-トルンスルホン酸ピリジウム

PTSA: p-トルエンスルホン酸

RuPhos-Pd-G3: XPhos-Pd-G3: [(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシ
-1,1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II) メタンスルホン酸
塩

RuPhos-Pd-G2: クロロ[(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシ-1,1'-
ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)

SFC: 超臨界液体クロマトグラフィー

t-BuXPhos-Pd-G3: [(2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビ
フェニル)-2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホン酸塩

TEA: トリメチルアミン

TFA: トリフルオロ酢酸

TLC: 薄層クロマトグラフィー

TMP: 2,2,6,6-テトラメチルピペリジン

TEMPO: 2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-N-オキシド

TosClまたはTsCl: p-トルエンスルホンクロリド

TsOH: p-トルエンスルホン酸

XantPhos: 4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン

Xphos: 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル

XPhos-Pd-G3: [(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビ
フェニル)-2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II) メタンスルホン酸塩

12354-85-7: ビス(ペンタメチルシクロペンタジエニルロジウム二塩化物)

A. ヒトCRBNおよびDDB1のクローニング、発現および精製。手順は、当業者にとって標準
的なものであり、Lopez-Girona et al. (Cereblon is a direct protein target for imm
unomodulatory and antiproliferative activities of lenalidomide and pomalidomide,

A Lopez-Girona, D Mendy, T Ito, K Miller, A K Gandhi, J Kang, S Karasawa, G Car
mel, P Jackson, M Abbasian, A Mahmoudi, B Cathers, E Rychak, S Gaidarova, R Chen
, P H Schafer, H Handa, T O Daniel, J F Evans and R Chopra, Leukemia 26: 2326-23

10

20

30

40

50

35, 2012)に典型例が示されている。

【1400】

CRBNおよびDDB1のcDNAは、ポリメラーゼとしてPfusion (NEB社)、および以下のプライマー配列を使用したPCRにより増幅させることができる：

【1401】

【表1】

プライマー	配列
CRBN-フォワード	GTGCCGCGTGGCTCCATGGCCGGCGAAGGAGATCAGCAGGA (配列番号1)
CRBN-リバーズ	GCTTCCTTTCGGGCTTATTACAAGCAAAGTATTACTTTGTC (配列番号2)
DDB1-フォワード	TCGGGCGCGGCTCTCGGTCCGAAAAGGATGTCGTACAACACTACGTGGTAAC (配列番号3)
DDB1-リバーズ	GCTTCCTTTCGGGCTATTTTTCGAACTGCGGGTGGCTCCAATGGATCCGAGTTAGCTCCT (配列番号4)
CRBN-フラグ-リバーズ	GCTTCCTTTCGGGCTTACTTATCGTCATCGTCCTTGTAGTCCAAGCAAAGTATTACTTTGT (配列番号5)

10

【1402】

ライゲーション非依存型クローニング26を使用して、CRBNはpBV-ZZ-HT-LIC、pBV-GST-LIC、pMA-HT-LICへと、DDB1はpBV-notag-LICへとクローニングされることが出来る。哺乳類ベクターのpMA-HT-LICへのクローニングを行うために、CRBN-フラグ-リバーズオリゴは免疫検出用のC末端FLAGタグを加えている。DDB1-リバーズは、StrepTag27を加えている。ZZ-タグ28は可溶性CRBNの高発現を実現するために必要である。これが無ければHis-CRBNは低レベルで発現され、一方でGST-CRBNは凝集タンパク質を生じさせる。ZZ-His-CRBNおよびDDB1-StrepTag (ST) の組換えバキュロウイルスは、Sf9昆虫細胞において、Invitrogen社のBac-to-Bacバキュロウイルス発現系を使用して生成および増幅される。ZZ-His-CRBNおよびDDB1-STは、10Lのwaveバッグにおいて、発現系からの非補充ESF921培地を使用して27℃でHigh Five (Tni) 昆虫において共発現される。感染後48時間で遠心分離により細胞を回収し、ペーストをPBS plus5X Protease Inhibitor cocktail (Roche社、インディアナ州、インディアナポリス) 中に再懸濁させる。

20

30

【1403】

その後のすべてのタンパク質精製工程は、4℃で行われる。凍結細胞を解凍し、5体積の溶解緩衝液 (50mM トリスHCl pH 8.0、0.5M NaCl、10%グリセロール、2mM DTT) ならびに20mMイミダゾールおよびプロテアーゼ阻害剤中に再懸濁し、溶解させ、遠心分離して透明な上清を得た。CRBN-DDB1は、Nickel-SepharoseおよびS200 Sephacrylクロマトグラフィーを使用してAKTA-xpress系 (GE Healthcare社) で精製される。次いで複合体を、8mlのMonoQカラム上での陰イオン交換クロマトグラフィーを使用してさらに精製し、2回目のS-200ゲル濾過を行う。CRBN-DDB1は、SDS-PAGEにより特定され、CRBN-DDB1含有分画を集めて-70℃に保存した。

40

【1404】

2. 組換えCRBNへの化合物の結合を測定する蛍光サーマルメルトアッセイ

アッセイは当業者にとって標準的なものであり、Lopez-Girona et al. (Cereblon is a direct protein target for immunomodulatory and antiproliferative activities of lenalidomide and pomalidomide, A Lopez-Girona, D Mendy, T Ito, K Miller, A K Gandhi, J Kang, S Karasawa, G Carmel, P Jackson, M Abbasian, A Mahmoudi, B Cathers, E Rychak, S Gaidarova, R Chen, P H Schafer, H Handa, T O Daniel, J F Evans and R Chopra, Leukemia 26: 2326-2335, 2012)に典型例が示されている。

【1405】

被験化合物の存在下、または非存在下でのCRBN-DDB1の熱安定性は、Pantoliano et al.

50

(Pantoliano MW, Petrella EC, Kwasnoski JD, Lobanov VS, Myslik J, Graf E et al. High-density miniaturized thermal shift assays as a general strategy for drug discovery. J Biomol Screen 2001; 6: 429-440.)に従いマイクロプレートフォーマット中でSypro Orangeの存在下で行われる。20mlのアッセイ緩衝液(25mM トリスHCl、pH 8.0、150mM NaCl、2uM Sypro Orange)中、2mgのタンパク質を、20℃から70℃に温度を段階的に上昇させ、1℃ごとに蛍光をABIPrism 7900HT (Applied Biosystems社、米国カリフォルニア州カールスバッド)で読み取る。化合物をDMSO (アッセイにおいて最終1%)に溶解し、30nM~1000uMの濃度範囲で四重に試験する。対照は1%DMSOのみを含有した。

【1406】

3. LCMS法

10

分析は、45℃で、Poroshell 120 EC C18カラム(50mm x 3.0mm 内部直径 2.7μm パッキング直径)で行われる。

【1407】

採用された溶媒は以下である：

A =0.1% v/vのギ酸水溶液。

B =0.1% v/vのギ酸のアセトニトリル溶液。

【1408】

採用された勾配は以下である：

【1409】

【表2】

20

時間 (分)	流速 (mL/分)	%A	%B
0	1	95	5
0.5	1	95	5
3.0	1	1	99
3.75	1	1	99
4.0	1	95	5

30

【1410】

UV検出は、210nm~350nmの波長からの平均シグナルであり、質量スペクトルは、陽性モードの電気スプレーイオン化を使用して質量分析計上に記録される。

【1411】

以下は、分取的HPLCにより化合物が精製される場合に使用される移動相と勾配を示す。

4. 分取的HPLC(ギ酸モディファイアー)

HPLC解析は、周囲温度で、X Bridge RP18 OBDカラム(150 mm x 19 mm内部直径、5μmパッキング直径)で行われる。

40

【1412】

採用された溶媒は以下である：

A =0.1%v/vのギ酸水溶液。

B =アセトニトリル。

【1413】

5. 分取的HPLC (重炭酸アンモニウムモディファイアー)

HPLC解析は、周囲温度で、X Bridge RP18 OBDカラム(150 mm x 19 mm内部直径、5μmパッキング直径)で行われる。

【1414】

採用された溶媒は以下である：

50

A = 10mM 重炭酸アンモニウム水溶液

B = アセトニトリル。

【1415】

分取的精製の各々に関し、解析的LCMSに記録されるように、使用されるモディファイアーに関係なく、採用される勾配は、精製を受ける特定化合物の保持時間に依っている。流速は20mL/分である。

【1416】

UV検出は、254nmまたは220nmの波長からのシグナルである。

この発明の好ましい実施形態を示して本明細書において説明したが、こうした実施形態は単に例として提供したものであるということが理解されるであろう。当業者にとっては、この発明の趣旨から逸脱することなく、様々な変形、変更及び置き換えが想到されるであろう。したがって、添付の請求項は、この発明の範囲及び趣旨の範囲内に当てはまるようなそうした変形の全てを包含していることを意図している。

10

【1417】

B. 合成

以下に含まれる実施例に対する合成の詳細は、広範な合成実施例のセットに関する情報を与えるための一般的手順の代表である。

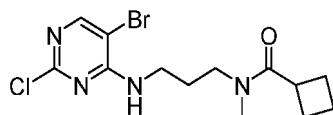
【1418】

1. N-(3-(5-ブロモ-2-クロロピリミジン-4-イルアミノ)プロピル)-N-メチルシクロブタンカルボキサミド

20

【1419】

【化404】

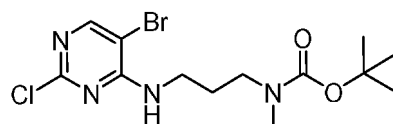


【1420】

工程1: N-{3-[(5-ブロモ-2-クロロピリミジン-4-イル)アミノ]プロピル}-N-メチルカルバミン酸tert-ブチル

【1421】

【化405】



【1422】

N-(3-アミノプロピル)-N-メチルカルバミン酸tert-ブチル (826mg、4.40 mmol) および 5-ブロモ-2,4-ジクロロピリミジン (400mg、1.76 mmol) のメタノール (10mL) の混合液を室温で1時間攪拌した。次いで、反応混合液を真空中で濃縮し、残留物をTeledyne ISCO クロマトグラフィー [0→35% EtOAc/ヘプタン類] を使用して精製し、N-{3-[(5-ブロモ-2-クロロピリミジン-4-イル)アミノ]プロピル}-N-メチルカルバミン酸tert-ブチル (615mg、収率92%) を得た。LC-MS (ES⁺): m/z = 381.05/383.05 [MH⁺], t_R = 2.55分。

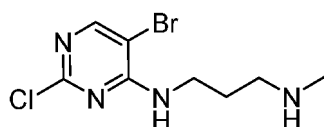
40

【1423】

工程2: {3-[(5-ブロモ-2-クロロピリミジン-4-イル)アミノ]プロピル}メチルアミン

【1424】

【化406】



50

【1425】

N-{3-[(5-ブromo-2-クロロピリミジン-4-イル)アミノ]プロピル}-N-メチルカルバミン酸tert-ブチル (615mg、1.62mmol) のDCM (5mL) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.54mL、6.5 mmol) を室温で加えた。混合液を1時間攪拌した後、真空中で濃縮した。残留物をTel edyne ISCOクロマトグラフィー[0→ DCM中、15%メタノール]を使用して精製し、{3-[(5-ブromo-2-クロロピリミジン-4-イル)アミノ]プロピル} (メチル)アミン (371mg、収率82%) を得た。LC-MS (ES⁺): m/z = 280.99/282.99 [MH⁺], t_R= 1.13分。

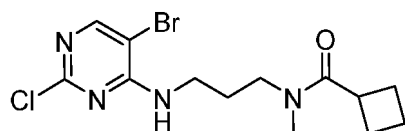
【1426】

工程3: N-{3- [(5-ブromo-2-クロロピリミジン-4-イル) アミノ] プロピル}-N-メチルシクロブタンカルボキサミド

10

【1427】

【化407】



【1428】

{3-[(5-ブromo-2-クロロピリミジン-4-イル)アミノ]プロピル}(メチル)アミンの溶液 (371mg、1.33 mmol) とシクロブタンカルボニルクロリド (188mg、1.60 mmol) のDCM (10mL) の室温の溶液に、トリエチルアミン (0.41mL、2.92 mmol) を加えた。反応混合物を、16時間室温で攪拌させ、その後真空中で濃縮した。残留物をTeledyne ISCOクロマトグラフィー[0→ 100% EtOAc/ヘプタン類]を使用して精製し、N-{3- [(5-ブromo-2-クロロピリミジン-4-イル) アミノ] プロピル}-N-メチルシクロブタンカルボキサミド (268mg、56%) を得た。LC-MS (ES⁺): m/z = 363.04/365.04 [MH⁺], t_R= 2.18分。

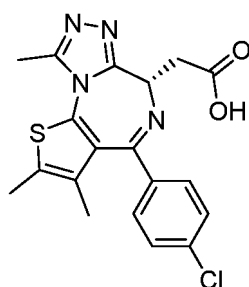
20

【1429】

2. (S)-2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)酢酸

【1430】

【化408】



30

【1431】

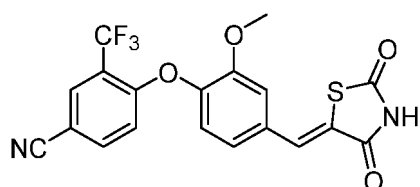
W02011/143660に記載の手順に従って表題化合物を調製した。

3. (Z)-4-(4-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)-2-メトキシフェノキシ)-3-(トリフルオロメチル)ベンズニトリル

40

【1432】

【化409】



【1433】

50

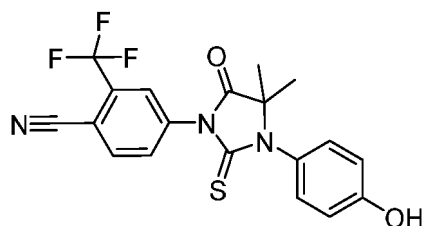
表題化合物を、Patch, R. J. et al J. Med. Chem. 2011, 54, 788-808に記載される手順に従って調製した。

【1434】

4. 4-[3-(4-ヒドロキシフェニル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-スルファニリデンイミダゾリジン-1-イル]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

【1435】

【化410】



10

【1436】

表題化合物を、Jung, M. E. et al J. Med. Chem. 2010, 53, 2779-2796に記載される手順に従って調製した。

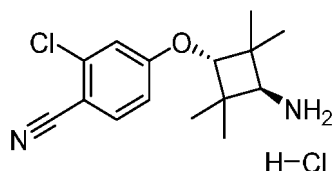
【1437】

5. 2-クロロ-4-(トランス-3-アミノ-2,2,4,4-テトラメチルシクロブトキシ)ベンゾニトリル塩酸塩

20

【1438】

【化411】



【1439】

表題化合物を、Guo, C. et al J. Med. Chem. 2011, 54, 7693-7704に記載される手順に従って調製した。

30

【1440】

C. タンパク質分解バイオアッセイ：

以下のバイオアッセイは、本明細書に開示される代表的化合物を使用して、様々な細胞型で観察されるタンパク質分解のレベルを評価する。

【1441】

各バイオアッセイにおいて、細胞は、本開示に包含される化合物の量を変化させて処置された。以下のタンパク質の分解が評価され得る：TANK結合キナーゼ1 (TBK1)、エストロゲン受容体α (ERα)、プロモドメイン含有タンパク質4 (BRD4)、アンドロゲン受容体 (AR)、c-Myc、およびタウタンパク質。

【1442】

40

1. 表2の化合物に対するEREルシフェラーゼアッセイ。

T47D-KBluc細胞 (ATCC (登録商標) #CRL_2865、エストロゲン応答因子／プロモーター／ルシフェラーゼレポーター遺伝子を用いて安定的に形質移入されたT47Dヒト乳ガン細胞) を、10% ウシ胎児血清 (FBS) を補充したRPMI増殖培地中、96ウェルの白色不透明プレートに播種し、37℃の加湿インキュベーター中で一晩付着させた。翌日、12点濃度曲線 (本アッセイにおいて最も高い最終濃度は300nMであり、次いで濃度を3倍希釈して、最も低い濃度は2pMとした) において、PROTACで細胞を処理した。各PROTACは96ウェルプレート上、二回の実験で独立して試験された。24時間後、培地を除去し、溶解緩衝液をウェルに添加した。溶解後、Bright-Glo™ルシフェラーゼアッセイ気質 (Promega社、マジソン、ウィスコンシン州) を加え、ルシフェラーゼ活性をCytation 3プレートリーダー (BioTek™

50

社、ウィヌースキー、バーモント州)を使用して計測した。各化合物は二重でアッセイされ、活性は、GraphPad Prismソフトウェア(サンディエゴ、カリフォルニア州)を使用してIC50として算出された。

【1443】

2. 表5に関する、MCF-7細胞におけるウェスタンブロット法を使用したエストロゲン受容体-アルファ(ER α)の分解アッセイ。

【1444】

例示的な新規ER α 分解物質を、ウェスタンブロットによりMCF-7細胞でのER α の分解活性に関して評価した。アッセイは、10%のFBSの存在下、または高い割合のヒトもしくはマウスの血清の存在下で実施された。ウェスタンブロットアッセイのプロトコルを以下に記載する。

10

【1445】

MCF7細胞を10%FBSを含むDMEM/F12中で増殖させ、100 μ l中、1ウェル当たり24,000個の細胞で、96ウェルの透明な組織培養プレートに播種した。翌日、細胞を7点濃度曲線でPROTACを用いて処理した。当該7点濃度曲線は、最高濃度が100nMで、これから他の濃度を作製した(30nM、10nM、3nM、1nM、および0.3nM)。すべての濃度で、0.01%のDMSOが、ウェルの最終濃度である。翌日、プレートを吸引し、50 μ lの冷却PBSで洗浄する。50 μ l/ウェルの4℃の細胞溶解緩衝液(カタログ番号9803; Cell Signaling Technology社、ダンバー、マサチューセッツ州)(20mM Tris-HCL (Ph7.5)、150mM NaCl、1mM Na₂EDTA、1mM EGTA、1%Triton、2.5mMピロリン酸ナトリウム、1mM B-グリセロリン酸塩、1mM バナジン酸ナトリウム、1 μ g/ml ロイペプチン)で細胞を溶解させた。溶解物を、16,000xgで10分間遠心し、2 μ gのタンパク質をSDS-PAGE分析にかけ、その後、標準的なプロトコルに従ってイムノブロッティングを行った。使用された抗体は、ER α (Cell Signaling Technologies社、カタログ #8644)、およびTubulin (Sigma社、カタログ #T9026; セントルイス、ミズーリ州)であった。検出試薬は、Clarity Western ECL基質(Bio-Rad社、カタログ#170-5060; ハーキュリーズ、カリフォルニア州)であった。

20

【1446】

あるいはMCF7細胞を10%FBSを含むDMEM/F12中で増殖させ、500 μ l中、1ウェル当たり24,000個の細胞で、24ウェルの透明な組織培養プレートに播種した。翌日、細胞を、0.01% DMSOの存在下、5点濃度曲線(100nM、33nM、11nM、3.7nM、および1.2nM)でPROTACを用いて処理した。72時間後、ウェルを吸引し、500 μ lのPBSで洗浄する。100 μ l/ウェルの4℃の細胞溶解緩衝液(カタログ番号9803; Cell Signaling Technology社、ダンバー、マサチューセッツ州)(20mM トリス-HCL (Ph7.5)、150mM NaCl、1mM Na₂EDTA、1mM EGTA、1%Triton、2.5mMピロリン酸ナトリウム、1mM B-グリセロリン酸塩、1mM バナジン酸ナトリウム、1 μ g/ml ロイペプチン)を用いて細胞を溶解させる。溶解物を、16,000xgで10分間遠心し、2 μ gのタンパク質をSDS-PAGE分析にかけ、その後、標準的なプロトコルに従ってイムノブロッティングを行った。使用された抗体は、ER α (Cell Signaling Technologies社、カタログ #8644)、およびTubulin (Sigma社、カタログ #T9026; セントルイス、ミズーリ州)であった。検出試薬は、Clarity Western ECL基質(Bio-Rad社、カタログ#170-5060; ハーキュリーズ、カリフォルニア州)であった。

30

40

【1447】

3. 表5に関する、In-Cell WesternTMアッセイを使用したエストロゲン受容体-アルファ(ER α)分解アッセイ。

【1448】

請求される化合物によるER α の分解は、In-Cell Western(商標)アッセイを使用してMCF7細胞中で決定された。簡潔に述べると、MCF7細胞を96ウェルプレート(100 μ l培地中、1ウェル当たり2000個の細胞)に播種し、加湿インキュベーター中、5% CO₂の雰囲気下で一晩37℃でインキュベートした。被験化合物(2x濃度)を含有する100 μ lの培地を適切なウェルに加え、11個の連続漸減濃度(最高最終濃度は1 μ M、それから3倍希釈して10個の濃度)を作製した。ビヒクル対照(DMSO)も各化合物に対して加えた。各実験に対し、全

50

ての化合物が二重のプレートでアッセイされた。次いで、上述の環境で3日間または5日間細胞をインキュベートした。培地を除去し、氷冷PBSで単回洗浄し、50 μ lのパラホルムアルデヒド (PFA: 4% PBS溶液) を加えることによりアッセイを終了させた。PFA中、室温で15分後、Tween (0.1%) を含み、TritonX-100 (0.5%) を補充したトリス-リン酸緩衝生理食塩水 (TBST) 中で細胞を15分間透過処理した。次いで、細胞をBSA (BSAを含むTBST、3%) 中で1時間ブロッキングした。ERaを検出するための一次抗体 (ウサギモノクローナル、1:1000、Cell Signaling Technology社、カタログ#8644) とチューブリンを検出するための一次抗体 (マウスモノクローナル、1:5000、Sigma社、カタログ#T6074) のBSA (3%) を含むTBST溶液を加えた。細胞を4°Cで一晩インキュベートした。次いで室温で細胞をTBSTを用いて三回洗浄し、その後、LI-CORブロッキング緩衝液 (カタログ #927-50000) 中、抗ウサギ蛍光標識二次抗体と、抗マウス蛍光標識二次抗体 (IRDye (登録商標) ; LI-COR ; リンカーン、ネブラスカ州) と共に、室温で1時間インキュベートした。TBSTで3回洗浄した後、緩衝液を除去し、プレートを、Odyssey (登録商標) 赤外線撮像システム (LI-COR (登録商標) ; リンカーン、ネブラスカ州) にて700nmと800nmで読み取った。市販のソフトウェア (ImageStudio™ ; LI-COR、リンカーン、ネブラスカ州) を使用して、各ウェルにおけるERaとチューブリンの染色強度を定量し、分析用にエクスポートした。各データポイントに対し、ERaの強度をチューブリン強度に対し標準化した。各化合物に対し、標準化された強度値はすべてビヒクル対照に対して標準化された。DC₅₀とD_{max}の値は、ACAS用量応答モジュール (McNeil & Co Inc.) を使用した4-パラメータIC₅₀の曲線の当てはめに従い決定した。

10

20

【1449】

4. BRD4のウェスタンのプロトコール

VCaP細胞をATCCから購入し、10%FBS (ATCC社) およびペニシリン/ストレプトマイシン (Life Technologies社) を補充したダルベッコ改変イーグル培地 (ATCC社) 中で培養した。DMSO対照および化合物処理 (0.003 μ M、0.01 μ M、0.03 μ Mおよび0.1 μ M) は、12ウェルプレートにおいて16時間行われた。細胞を回収し、プロテアーゼおよびホスファターゼ阻害剤を補充したRIPA緩衝液 (50mMトリス pH8、150mM NaCl、1%Tx-100、0.1%SDS、0.5%のデオキシコール酸ナトリウム) において溶解させた。溶解物を16,000gで10分間、清澄化させ、タンパク質濃度を決定した。等量のタンパク質 (20 μ g) をSDS-PAGE分析にかけ、その後、標準的なプロトコルに従ってイムノブロッティングを行った。使用された抗体は、BRD4 (Cell Signaling社 #13440) およびアクチン (Sigma社 #5441) であった。検出試薬は、Clarity Western ECL基質 (Bio-Rad社、#170-5060) であった。

30

【1450】

5. AR ELISAアッセイプロトコール

化合物は、同様のプロトコールを利用して、LNCaPおよび/またはVCaP細胞においてこのアッセイで評価された。VCaP細胞で使用するプロトコルを以下に記載する。アンドロゲン受容体ELISAアッセイは、PathScan AR Sandwich ELISA (Cell Signaling社、カタログ番号12850) を使用し、以下のアッセイ工程に従い行われた:

VCaP細胞を、Corning 3904プレートにおいて、VCaPアッセイ培地 [フェノールレッドを含有しないRPMI (Gibco社、カタログ番号11835-030) ; 5% 活性炭処理済み (デキストラン処置) FBS (Omega Scientific社、カタログ番号FB-04) ; 1% penstrep (Life Technologies社、Gibco社 カタログ番号10378-016)] 中、100 μ L/ウェルの体積、40,000細胞/ウェルで播種した。細胞を最短でも3日間インキュベートした。0.01%DMSOで希釈されたPROTACを用いて細胞に投与し、薬物処置を5時間にわたって行った。

40

【1451】

AR ELISA (Cell Signaling社) を以下のように行った。1xのCell Signaling 細胞溶解緩衝液を作製した (カタログ番号9803、キットに同梱)。処置ウェルの培地を吸引し、100 μ Lの1x細胞溶解緩衝液/ウェルを添加する。細胞を4°Cで10分間、振とう器上に置いた。20マイクロリットルの溶解物を、ELISAプレート中の100 μ lの希釈液に移した (0.15 μ g/ml - 0.075 μ g/ml)。溶解物-希釈液混合物を37°Cで30分間振とうさせた。マウスAR抗体

50

、抗マウス抗体、TMB、及び停止溶液を室温にさせる。キットに含まれる1XELISA緩衝液を作製し、容器内に入れた。プレートから培地を捨て、E L I S Aプレートをペーパータオル上でしっかりとタップし、プレート洗浄機を用いて4x200 μ l のELISA洗浄緩衝液で洗浄した。

【1452】

100 μ L／ウェルのマウスAR検出Abを加えた。プレートを覆い、37℃で1時間振とうさせた。プレートから培地を捨てペーパータオル上でプレートをタップし、200 μ LのELISA洗浄緩衝液を用いて4回、プレート洗浄機で洗浄した。

【1453】

100 μ L／ウェルの抗マウス-HRP結合Ab（キットに同梱）を加えた。プレートを覆い、37℃で30分間振とうさせた。TMB試薬を室温にした。プレートから培地を捨てペーパータオル上でプレートをタップし、200 μ LのELISA洗浄緩衝液を用いて4回洗浄した。プレートをペーパータオル上でタップした。100 μ LのTMBを加え、プレートを2分間振とうさせながら、発色を観察した。明青色が発色したら、100 μ Lの停止溶液を加えた。プレートを振とうし、450nmで読み取った。

【1454】

抗アンドロゲン療法で治療された患者における前立腺癌の進行は通常、腫瘍内アンドロゲン合成の増加、AR発現とAR突然変異の増加をはじめとするアンドロゲン受容体（AR）シグナル伝達強化に関するいくつかの機序の内の一つが関与する。PROTAC（PROteolysis Targeting Chimera）は、選択標的とE3リガーゼに同時に結合する二官能性分子を使用し、標的の病的タンパク質への誘導近接を介したユビキチン化と分解を生じさせる。競合のプロセスである従来の標的阻害とは対照的に、分解は進行的なプロセスである。従って内因性リガンド、標的発現、または標的中の突然変異の増加の影響は低くなる。ゆえにこの技術は、前立腺癌患者におけるAR抵抗性機序に対する理想的な対処法と思われる。GraphPad Prismソフトウェアを使用してデータを分析およびプロットした。

【1455】

6. BRD4ヒトc-Myc ELISAアッセイプロトコール

22RV-1細胞を、96ウェルプレートにおいて、10%FBSを含むRPMI培地中、75 μ L／ウェルの体積、30,000細胞／ウェルで播種し、37℃で一晩増殖させた。0.4%DMSO中で希釈された4x濃度の化合物を細胞に投与した。化合物は、8点の用量曲線に対して1：3で連続希釈した。細胞に25 μ lの化合物を、0.1%DMSO中、300nM～0.3nMまたは1 μ M～1nMで始まる最終濃度で添加し、18時間インキュベートした。培地を吸引し、細胞をPBSを用いて1回洗浄し、吸引した。プロテアーゼおよびホスファターゼ阻害剤を補充した50 μ lのRIPA緩衝液（50 mM トリス pH8、150mM NaCl、1%Tx-100、0.1%SDS、0.5%のデオキシコール酸ナトリウム）において細胞を溶解させた。プレートを15分間氷上でインキュベートし、次いで4℃で10分間、4000rpmで遠心分離した。96ウェルアッセイプレートからの清澄化させた溶解物50 μ lを、96ウェル c-myc ELISAプレート（Novex、Life Technologies社 カタログ番号 #KH02041）に添加した。c-myc標準は、標準希釈緩衝液中で再構築させた。333pg/ml～0pg/mlの標準曲線範囲を調製し、8点用量曲線に対し1：2に希釈した。アッセイの残りの部分は、c-myc ELISAキットのプロトコールに従い実施した。GraphPad Prismソフトウェアを使用してデータを分析およびプロットした。本開示に記載される化合物を評価し、c-myc抑制力を表4に列記する。

【1456】

7. BRD4免疫ブロッキング

22Rv1細胞株およびVCaP細胞株はATCCから購入した。BRD2（#5848）抗体、BRD4（#13440）抗体、PARP（#9532）抗体、c-Myc（#5605）抗体は、cell signaling社から購入した。BRD3（sc-81202）抗体は、Santa Cruz Biotech社から購入した。免疫組織化学法に使用された抗体は、c-MYC（abcam社 #ab32072）およびBRD4（Bethyl Laboratories社 #a301-985a50）であった。アクチン抗体およびチューブリン抗体はSigma社から購入した。

【1457】

プロテアーゼ阻害剤 (Pierce (商標) プロテアーゼ阻害剤錠剤、無EDTA カタログ番号# 88266) を補充したRIPA緩衝液 (Thermo Fisher社 カタログ番号#89900) 中で細胞を溶解した。溶解物を16,000×gで遠心分離し、上清をSDS-PAGEに使用した。標準的なプロトコールに従ってウェスタンブロッティングを実施した。

【1458】

8. BRD4細胞増殖アッセイ

22RV-1細胞を、96ウェルプレートにおいて、10%FBSを含むRPMI培地中、75 µL/ウェルの体積、5,000細胞/ウェルで播種し、37°Cで一晩増殖させた。0.4%DMSO中で希釈された4つの濃度の化合物を細胞に投与した。化合物は、10点の用量曲線に対して1:3で連続希釈した。細胞に25ulの化合物を、0.1%DMSO中、300nM~0.3nMで始まる最終濃度で添加し、72時間インキュベートした。別のプレートで、5,000細胞/ウェルで100ulを8ウェルに播種し、100ulのCellTiter-Glo (CellTiter-Glo (登録商標) Luminescent Cell Viability Assay、Promega社 # G7573) を添加し、30分間インキュベーションし、次いでルミノメーターで読み取り、細胞増殖に関する初期シグナルを評価した。72時間後、100ulのCellTiter-Glo (登録商標) を添加し、30分間インキュベートして、ルミノメーターで読み取った。GraphPad Prismソフトウェアを使用してデータを分析およびプロットした。

10

【1459】

9. BRD4アポトーシスアッセイ

22RV-1細胞を、96ウェルプレートにおいて、10%FBSを含むRPMI培地中、75 µL/ウェルの体積、5,000細胞/ウェルで播種し、37°Cで一晩増殖させた。0.4%DMSO中で希釈された4x濃度の化合物を細胞に投与した。化合物は、8点の用量曲線に対して1:3で連続希釈した。細胞に25ulの化合物を、0.1%DMSO中、300nM~0.3nMで始まる最終濃度で添加し、48時間インキュベートした。48時間後、100ulのCaspase-Glo (登録商標) 3/7 (Promega社 Caspase-Glo (登録商標) 3/7 Assay #G8093) を添加し、30分間インキュベートして、ルミノメーターで読み取った。GraphPad Prismソフトウェアを使用してデータを分析およびプロットした。

20

【1460】

10. タウタンパク質 インビトロ分解アッセイ

タウタンパク質の分解に対するPROTACの有効性を決定するために、SK-N-SH細胞を、化合物添加前の少なくとも18時間、24ウェルの組織培養処理プレートに播種した。タウPROTACとともに72時間インキュベーションした後、プロテアーゼ阻害剤を含むRIPA緩衝液中で細胞を溶解させることにより、タウPROTACをタウ分解に関して評価した。細胞溶解物を標準的なSDS-PAGEゲル上で泳動し、タウレベルを、全ての型のヒトタウに結合するAbcam社 (ケンブリッジ、英国) のTau-13抗体を使用したウェスタンブロッティングにより検出した。データを表6に示した。

30

【1461】

低分子阻害剤は、腫瘍薬剤開発の礎であり、一般的に酵素活性を阻害することにより作用する (キナーゼ阻害剤など) か、またはタンパク質-タンパク質相互作用に干渉することにより作用する (BRD4阻害剤など)。ほとんどの低分子阻害剤が可逆的結合であることを考慮すると、十分な機能的阻害を確保するためには多くの場合、全身的に高濃度の薬剤が必要とされる。さらにインビボの効能に必要な高い全身薬剤レベルを達成し、維持することは、多くの標的で困難であることが明らかとなっている。

40

【1462】

BRD4は、プロモドメイン繰り返し配列および特異的末端配列 (BET) ファミリーの1種であり、N末端の2個プロモドメイン (BDドメイン) と、C末端の特異的末端ドメイン (ETドメイン) が特徴のタンパク質である。2個のBDドメインは、ヒストンタンパク質のN末端尾部のアセチル化リシン残基を認識し、それと相互作用する。ETドメインは、多様な転写調節因子のリクルートにおける足場の機能に役立つと考えられているが、まだ完全には解析されていない。BRD4は多くの場合、例えばc-MYC、Bcl-xLおよびBCL-6などの重要な癌遺伝子の上流に存在し、その発現の制御に重要な役割を果たすスーパーエンハンサー領域に位

50

置することが示されている。特定のゲノム座位へ関連転写調節因子をリクルートさせることにより遺伝子発現を調節するというその役割に基づくと、BRD4は、正中線癌、急性骨髄性白血病（AML）、多発性骨髄腫（MM）、バーキットリンパ腫（BL）、および前立腺癌などの多数のヒトの癌を治療および／または予防するための候補薬剤標的である。

【1463】

例えばJQ1、iBET、およびOTX15などのいくつかの低分子BETプロモドメイン阻害剤が開発されており、これらはBLを含む様々な癌の特定の前臨床モデルにおいて治療効果が示されている。ほぼすべてのBL症例が、IgHの上流に位置するスーパーエンハンサーの制御下に置かれるc-myc遺伝子の転座を含んでおり、これゆえにc-MYCの異常な高レベル発現、腫瘍の発生と維持が誘導される。BRD4阻害剤を用いた前臨床試験では、BL細胞株においてc-MYCと増殖を抑制する能力が示されているが、これら阻害剤のIC₅₀値は多くの場合、100nM～1μMの範囲にある。

10

【1464】

材料および方法

実験設計および手順の詳細を以下に提供する：

阻害剤のJQ1、OTX-15、およびポマリドミドは公開された方法に従い合成された。

【1465】

1. K_D決定

表面プラズモン共鳴（SPR）実験は、Biacore3000（GE Healthcare社）で行った。Mycタグ付セレブロンを、Mycタグを認識する抗Myc抗体に連結されたカルボキシメチル化デキストラン表面（CM5）アミン上に固定した。Hisタグ付セレブロンタンパク質を、ニトリロ酢酸（NTA）と共にカルボキシメチル化デキストラン表面上に固定し、NTA/Ni²⁺キレート化を利用した。調製された表面をランニング緩衝液（10mM HEPES緩衝液、pH7.4、150mM NaCl、0.005% P20、2% DMSO）中で3時間にわたり平衡化した。

20

【1466】

すべての化合物が、100%DMSOストックプレート中、5mMの最高濃度の3x連続希釈において調製された。化合物をストックプレートからアッセイプレートに移し、DMSOを含まないランニング緩衝液中に希釈した。すべての化合物を、最終アッセイ最高濃度100μMで、6濃度系として実施した。

【1467】

データ解析は、Scrubber 2（BioLogic software社、オーストラリア、キャンベル）において行われた。ブランクを引き、データは、標準DMSO曲線を背景に、DMSOに対して補正された。すべての報告されるKD値は、少なくともN=2の平均を表しており、1:1の適合アルゴリズムを使用し、5つの濃度の最小値に対して適合することにより取得された。データを以下の表1に示す。表中、「a」は、K_Dが<1μMであり、「b」は、K_Dが1μM～10μMを表し、「c」は、K_Dが>10μM～100μMを表し、「d」は、K_Dが>100μMまたは反応無しを表す。

30

【1468】

【表 3 - 1】

表 1. 例示的 CLM の表面プラズモン共鳴データ

例の番号	化学構造	K_D SPR アッセイにおける固定 CRBN タンパク質への結合
対照-1 (ポマリドミド)		a
対照-2 (レナリドミド)		a
1		b
2		b
3		c
4		c

10

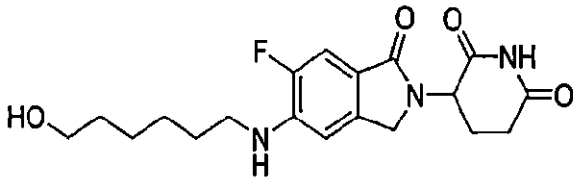
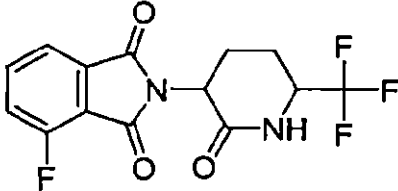
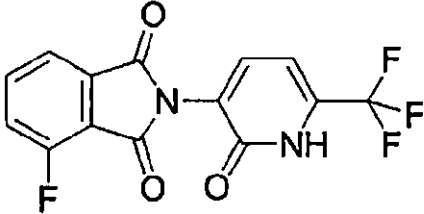
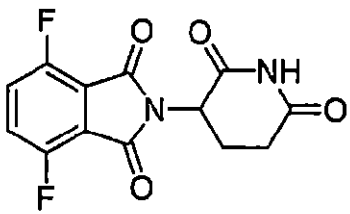
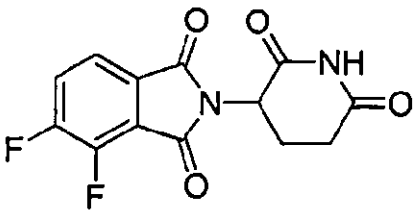
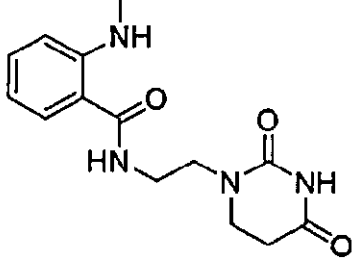
20

30

40

【 1 4 6 9 】

【表 3 - 2】

5		c
6		d
7		d
8		d
9		b
10		d

10

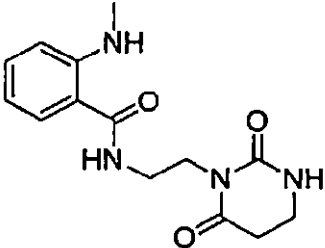
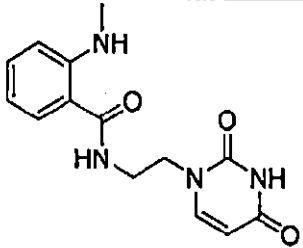
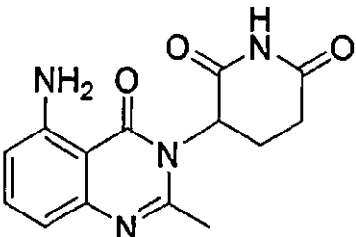
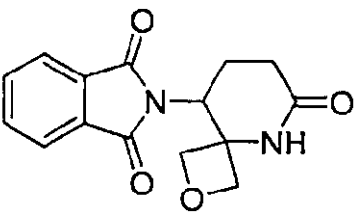
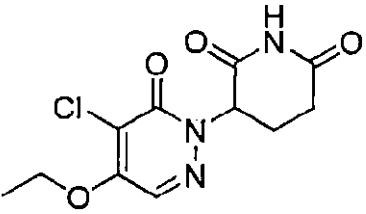
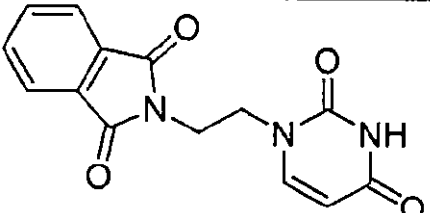
20

30

40

【 1 4 7 0 】

【表 3 - 3】

11		d
12		d
13		d
14		d
15		d
16		d

10

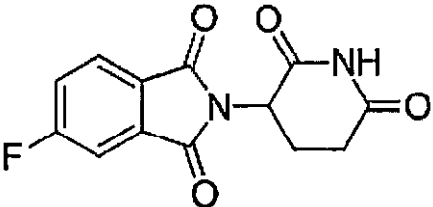
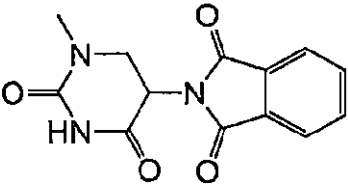
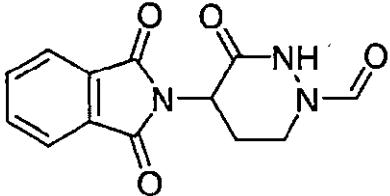
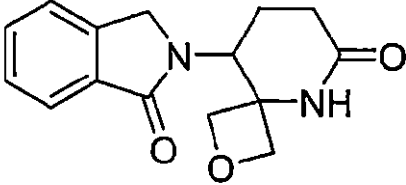
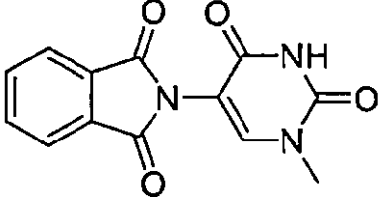
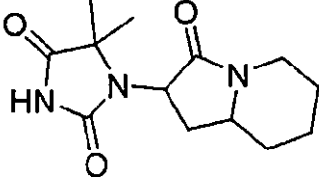
20

30

40

【 1 4 7 1 】

【表 3 - 4】

17		d
18		d
19		d
20		d
21		d
22		d

10

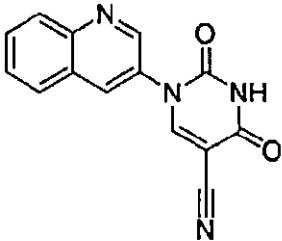
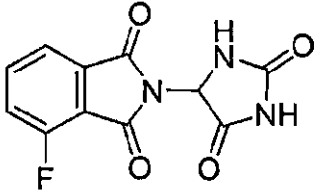
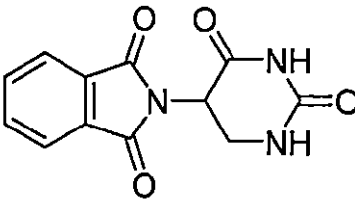
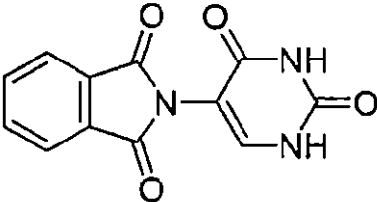
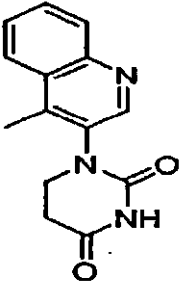
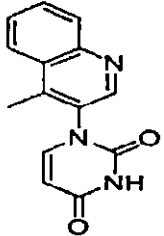
20

30

40

【 1 4 7 2 】

【表 3 - 5】

23		c
24		d
25		d
26		d
27		d
28		c

10

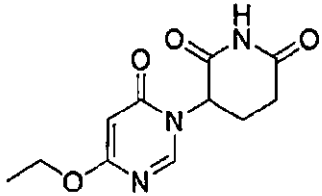
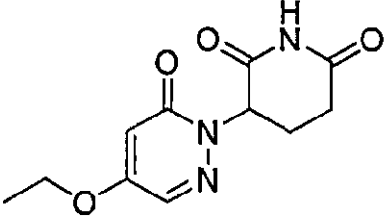
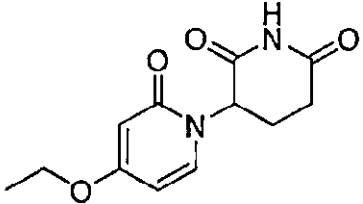
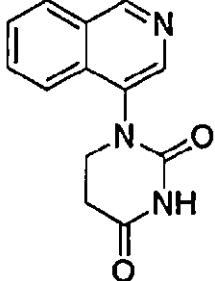
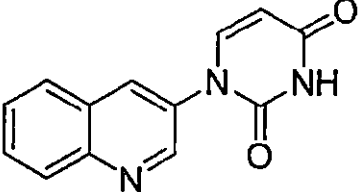
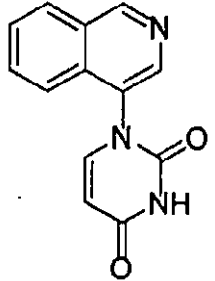
20

30

40

【 1 4 7 3 】

【表 3 - 6】

29		c
30		b
31		d
32		b
33		d
34		c

10

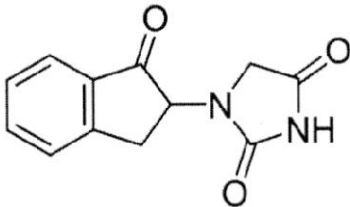
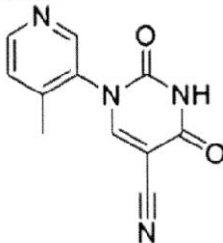
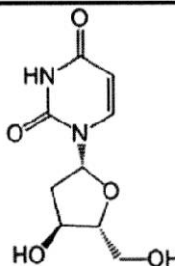
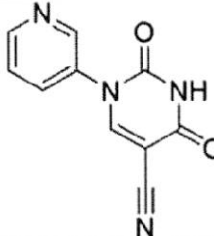
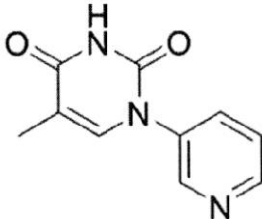
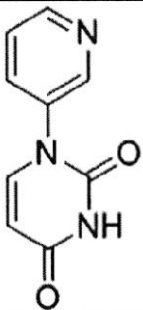
20

30

40

【 1 4 7 4 】

【表 3 - 7】

35		d
36		d
37		d
38		d
39		d
40		c

10

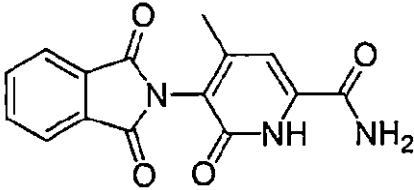
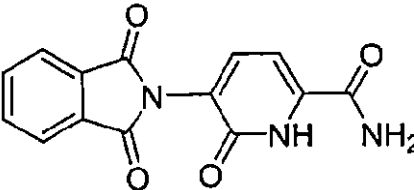
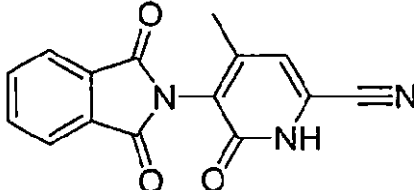
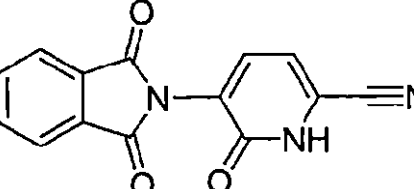
20

30

40

【 1 4 7 5 】

【表 3 - 8】

41		d
42		d
43		c
44		c

【1476】

2. 細胞および試薬

NAMALWA、Ramos、CA-46およびDAUDI細胞は、ATCCから購入し、指示される通りに維持された。BRD4 (#E2A7X)、c-MYC (#D84C12)、PARP (#46D11)に対する抗体は、Cell Signaling Technology社から購入した。アクチン (#A5441) 抗体はSigmaAldrich社から購入した。二次抗体 (#7074、#7076) はCell Signaling Technology社から購入した。MG132 (#M7449) は、SigmaAldrich社から購入した。カルフィルゾミブ (Carfizomib) (#S2853) はSelleck社から購入した。

【1477】

2. ウェスタンブロット解析

培養細胞は、40mM HEPES (pH 7.4)、140mM NaCl、2.5mM EDTA、1% NP-40、0.1% SDSおよびプロテアーゼ阻害剤カクテルを含有する溶解緩衝液中に集められた。10分間の遠心分離 (14000rpm) 後、BCA法によるタンパク質濃度決定のために上清を採取し、標準プロトコールによる免疫ブロッティングが行われる。ウェスタンブロットの結果は、Bio-Rad ChemiDoc™ MPイメージングシステム上でBio-Rad Clarity ECL Western Blotting Substrateを使用して可視化される。

【1478】

3. RT-PCR

RNA抽出は、Bio-Rad社のAurum (商標) Total RNA Mini Kit (#732-6820) を用いて行われる。総RNAからの第一ストランドcDNAは、メーカーの指示に従ってLife Technologies社のHigh-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (#4368813)を用いて合成される。定量的PCRは、Bio-rad Sso Advanced (商標) Universal SYBR (登録商標) Green Supermix (#172-5271)を使用して実施される。以下のプライマーが使用される：

【1479】

10

20

30

40

50

【表 4】

4. 増殖アッセイ

プライマー	配列
GAPDH-フォワード	GAAGGTGAAGGTCGGAGTC (配列番号 6)
GAPDH-リバース	GAAGATGGTGATGGGATTTC (配列番号 7)
SLC19A1-フォワード	ATGGCCCCAAGAAGTAGAT (配列番号 8)
SLC19A1-リバース	GTCAACACGTTCTTTGCCAC (配列番号 9)

10

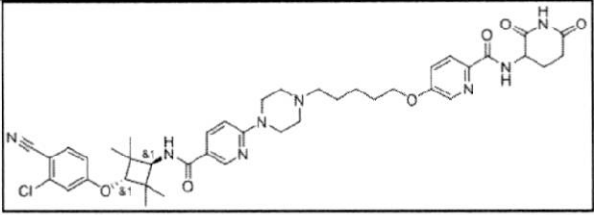
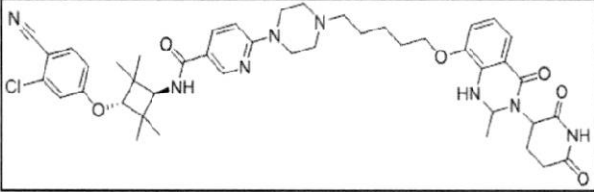
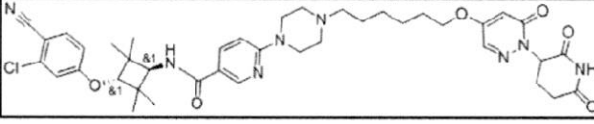
【1480】

増殖に対する阻害剤の効果を評価するために、細胞（50,000個／100 μ l）を96ウェルの組織培養プレートに播種し、その後、指定濃度の化合物を添加する。72時間後、再構成されたCellTiter-Glo（CTG）試薬（Promega社、#G7572）を1ウェル当たり100 μ L添加して、BioTek社のCytation 3イメージングリーダーで読み取る。相対的な細胞増殖は、処理細胞の読み取り値と、対照DMSO処理細胞の読み取り値を比較することにより決定される。

【1481】

【表 5 - 1】

表2. 本開示の例示的PROTAC

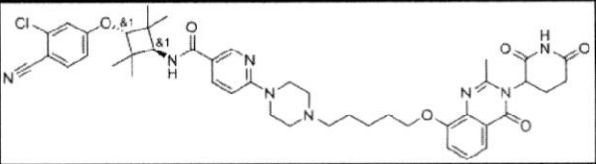
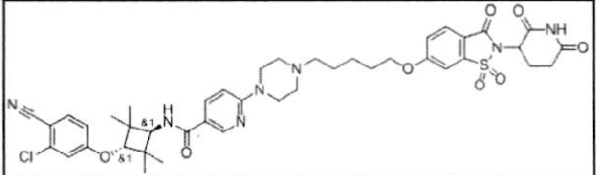
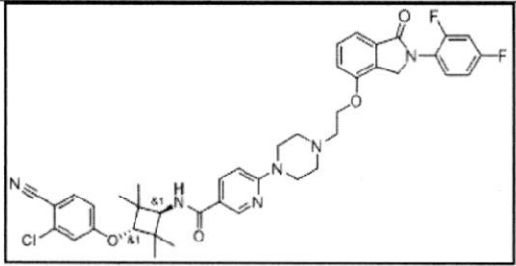
PROTAC -番号	化学構造	名称	合成
PROTAC- 27		rac-5-((5-(4-(5- (((1r, 3r)-3-(3-クロロ 4-シアノフェノキシ)- 2, 2, 4, 4-テトラメチルシ クロブチル)カルバモイ ル)ピリジン-2-イル)ピ ペラジン-1-イル)ペンチ ル)オキシ)-N-(2, 6-ジオ キソピペリジン-3-イル) ピコリンアミド	PROTAC50 に記載の 経路に従 う
PROTAC- 28		rac-N-((1r, 3r)-3-(3-ク ロロ-4-シアノフェノキシ)-2, 2, 4, 4-テトラメチ ルシクロブチル)-6-(4- (5-((3-(2, 6-ジオキソピ ペリジン-3-イル)-2-メ チル-4-オキソ-1, 2, 3, 4- テトラヒドロキナゾリン -8-イル)オキシ)ペンチ ル)ピペラジン-1-イル) ニコチンアミド	PROTAC- 30 の合成 由来の副 産物
PROTAC- 29		rac-N-((1r, 3r)-3-(3-ク ロロ-4-シアノフェノキシ)-2, 2, 4, 4-テトラメチ ルシクロブチル)-6-(4- (6-((1-(2, 6-ジオキソピ ペリジン-3-イル)-6-オ キソ-1, 6-ジヒドロピリ ダジン-4-イル)オキシ) ヘキシル)ピペラジン-1- イル)ニコチンアミド	詳細に記 載される

10

20

30

【表 5 - 2】

PROTAC-30		rac-N-((1r, 3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-(5-((3-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-2-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-8-イル)オキシ)ペンチル)ピペラジン-1-イル)ニコチンアミド	詳細に記載される
PROTAC-33		rac-N-((1r, 3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-(5-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,1-ジオキシド-3-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-6-イル)オキシ)ペンチル)ピペラジン-1-イル)ニコチンアミド	詳細に記載される
PROTAC-39		rac-N-((1r, 3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-(2-((2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-オキシインドリン-4-イル)オキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)ニコチンアミド	詳細に記載される

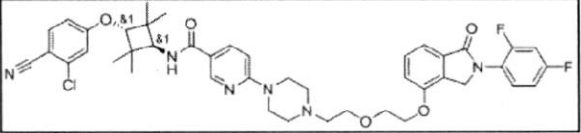
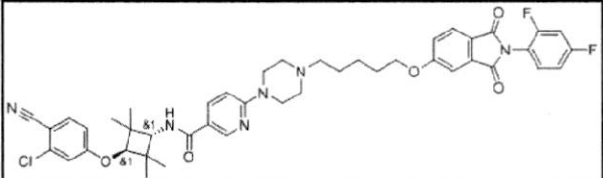
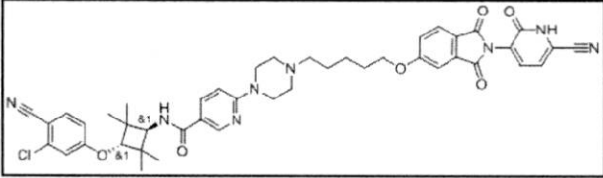
10

20

30

【 1 4 8 3 】

【表 5-3】

PROTAC-40		rac-N-((1r, 3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2, 2, 4, 4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-(2-(2-((2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)オキシ)エトキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)ニコチンアミド	PROTAC40に記載の経路に従う
PROTAC-41		rac-N-((1r, 3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2, 2, 4, 4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-(5-((2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1, 3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)ペンチル)ピペラジン-1-イル)ニコチンアミド	詳細に記載される
PROTAC-42		rac-N-((1r, 3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2, 2, 4, 4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-(5-((2-(6-シアノ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)-1, 3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)ペンチル)ピペラジン-1-イル)ニコチンアミド	詳細に記載される

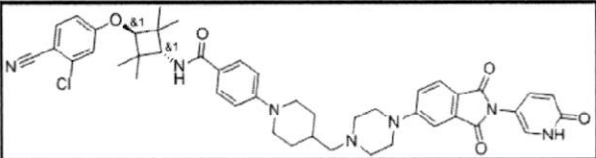
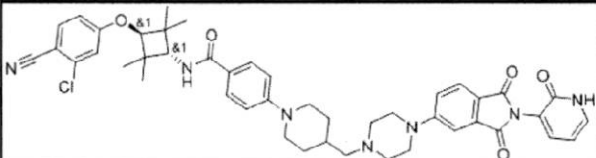
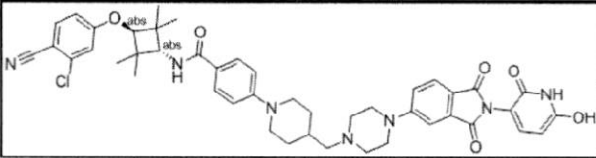
10

20

30

【 1 4 8 4 】

【表 5 - 4】

PROTAC-43		rac-N-((1r, 3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2, 2, 4, 4-テトラメチルシクロブチル)-4-(4-((4-(1, 3-ジオキソ-2-(6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)イソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ベンズアミド	詳細に記載される
PROTAC-44		rac-N-((1r, 3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2, 2, 4, 4-テトラメチルシクロブチル)-4-(4-((4-(1, 3-ジオキソ-2-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)イソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ベンズアミド	PROTAC43に記載の経路に従う
PROTAC-45		N-((1r, 3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2, 2, 4, 4-テトラメチルシクロブチル)-4-(4-((4-(2-(6-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)-1, 3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ベンズアミド	PROTAC 43 に記載される経路に従う (脱メチル化工程に対し HBr/HOAc を使用)

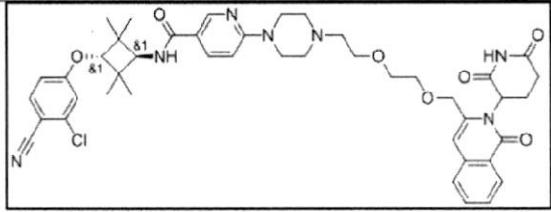
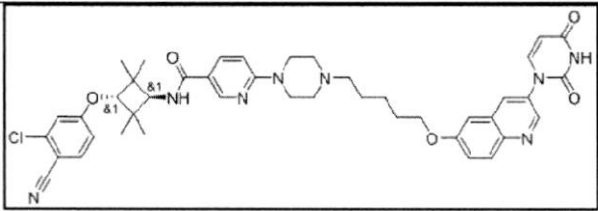
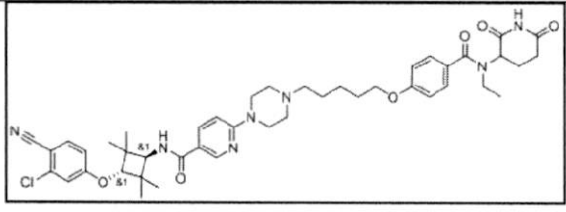
10

20

30

【 1 4 8 5 】

【表 5 - 5】

PROTAC-46		rac-N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-(2-(2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)メトキシ)エトキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)ニコチンアミド	詳細に記載される
PROTAC-47		rac-N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-(5-((3-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)キノリン-6-イル)オキシ)ペンチル)ピペラジン-1-イル)ニコチンアミド	詳細に記載される
PROTAC-48		rac-N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-(5-(4-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)(エチル)カルバモイル)フェノキシ)ペンチル)ピペラジン-1-イル)ニコチンアミド	詳細に記載される

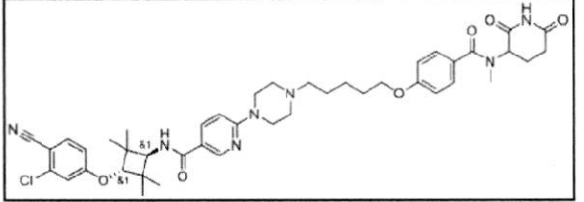
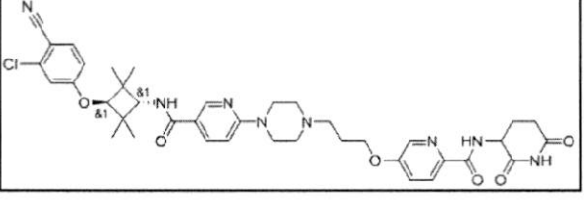
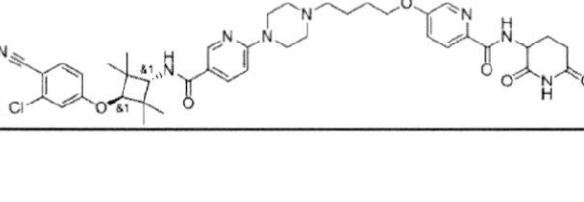
10

20

30

【1486】

【表 5 - 6】

PROTAC- 49		rac-N-((1r, 3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2, 2, 4, 4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-(5-(4-((2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)(メチル)カルバモイル)フェノキシ)ペンチル)ピペラジン-1-イル)ニコチンアミド	PROTAC48 に記載の 経路に従 う
PROTAC- 50		rac-5-(3-(4-(5-((1r, 3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2, 2, 4, 4-テトラメチルシクロブチル)カルバモイル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)プロボキシ)-N-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)ピコリンアミド	詳細に記 載される
PROTAC- 51		rac-5-(4-(4-(5-((1r, 3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2, 2, 4, 4-テトラメチルシクロブチル)カルバモイル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)プトキシ)-N-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)ピコリンアミド	PROTAC50 に記載の 経路に従 う

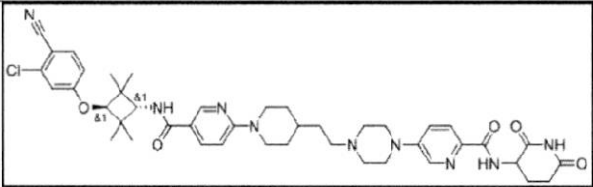
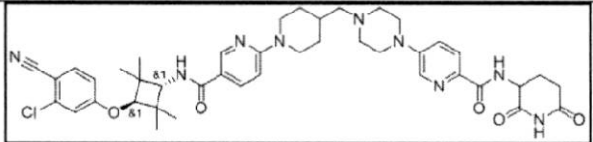
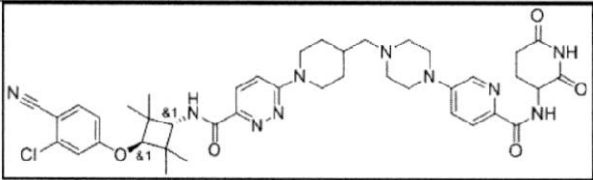
【 1 4 8 7 】

10

20

30

【表 5 - 7】

PROTAC-52		rac-5-(4-(2-(1-(5-((1r, 3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)カルバモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)-N-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)ピコリンアミド	PROTAC53 に記載の 経路に従 う
PROTAC-53		rac-5-(4-(1-(5-((1r, 3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)カルバモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)ピコリンアミド	詳細に記 載される
PROTAC-54		rac-N-((1r, 3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-(4-(6-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボキサミド	PROTAC53 に記載の 経路に従 う

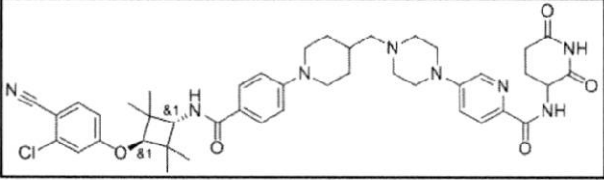
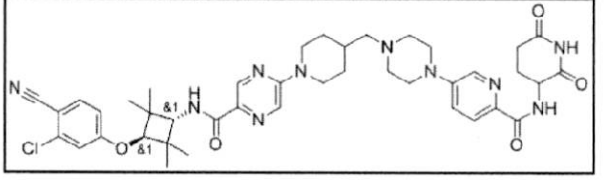
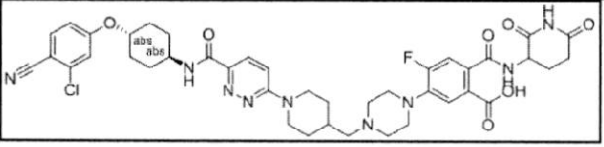
10

20

30

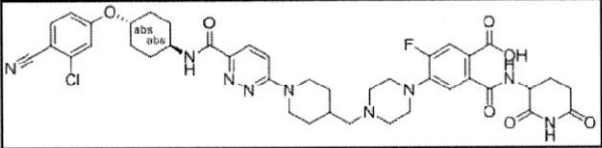
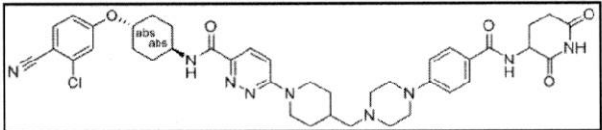
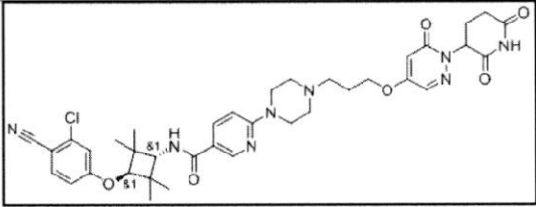
【 1 4 8 8 】

【表 5 - 8】

PROTAC-55		rac-5-(4-((1-(4-((1r, 3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2, 2, 4, 4-テトラメチルシクロブチル)カルバモイル)フェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)ピコリンアミド	PROTAC53 に記載の 経路に従 う	10
PROTAC-56		rac-N-((1r, 3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2, 2, 4, 4-テトラメチルシクロブチル)-5-(4-((4-(6-((2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	PROTAC53 に記載の 経路に従 う	20
PROTAC-57		5-(4-((1-(6-((1r, 4r)-4-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)シクロヘキシル)カルバモイル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-2-((2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)カルバモイル)-4-フルオロ安息香酸	PROTAC53 に記載の 経路に従 う	30

【 1 4 8 9 】

【表 5 - 9】

PROTAC-58		4-(4-((1-(6-((1r, 4r)-4-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)シクロヘキシル)カルバモイル)ピリダジン-3-イル)ピペラジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-2-((2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)カルバモイル)-5-フルオロ安息香酸	PROTAC53 に記載の 経路に従 う
PROTAC-59		N-((1r, 4r)-4-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)シクロヘキシル)-6-(4-((4-(4-((2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)カルバモイル)フェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボキサミド	PROTAC53 に記載の 経路に従 う
PROTAC-60		rac-N-((1r, 3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2, 2, 4, 4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-(3-((1-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-4-イル)オキシ)プロピル)ピペラジン-1-イル)ニコチンアミド	PROTAC29 に記載の 経路に従 う

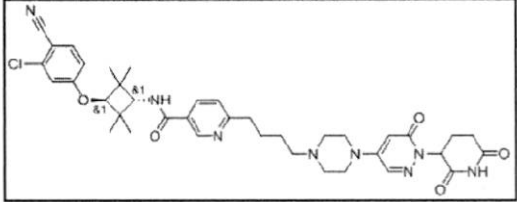
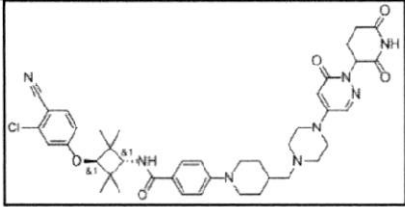
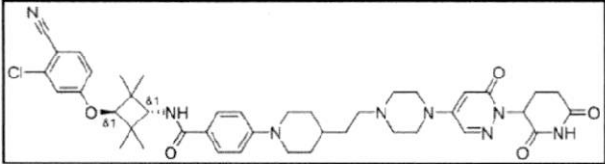
10

20

30

【 1 4 9 0 】

【表 5 - 1 0】

PROTAC-61		rac-N-((1r, 3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-(4-(1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブチル)ニコチンアミド	詳細に記載される
PROTAC-62		rac-N-((1r, 3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-4-(4-(4-(1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ベンズアミド	PROTAC61に記載の経路に従う
PROTAC-63		rac-N-((1r, 3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-4-(4-(2-(4-(1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)ベンズアミド	PROTAC61に記載の経路に従う

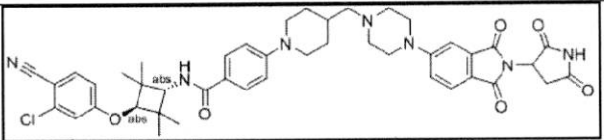
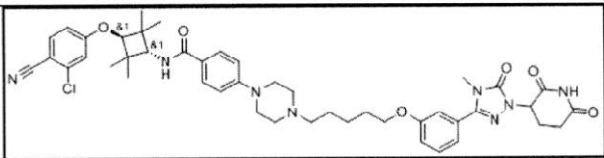
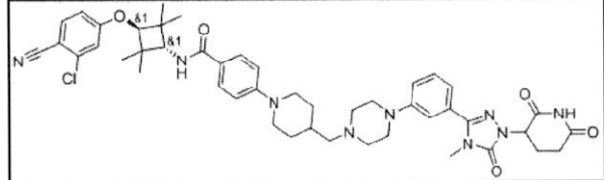
10

20

30

【 1 4 9 1 】

【表 5 - 1 1】

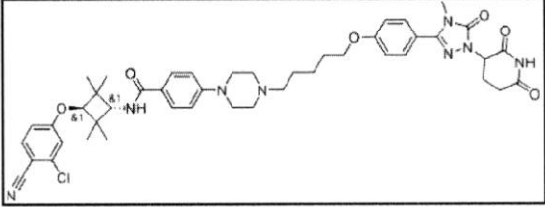
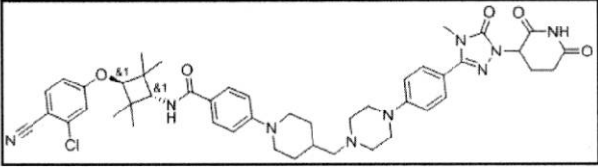
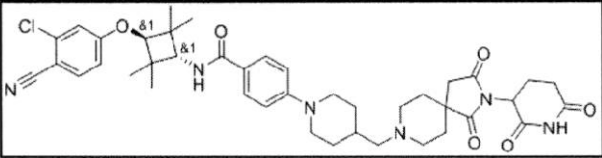
PROTAC-66		N-((1r, 3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2, 2, 4, 4-テトラメチルシクロブチル)-4-(4-(2-(2, 5-ジオキソピロリジン-3-イル)-1, 3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ベンズアミド	PROTAC43 に記載の 経路に従 う。開始 物質とし て3-アミ ノピロリ ジン2, 5- ジオンを使 用する
PROTAC-67		rac-N-((1r, 3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2, 2, 4, 4-テトラメチルシクロブチル)-4-(4-(5-(3-(1-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-メチル-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェノキシ)ペンチル)ピペラジン-1-イル)ベンズアミド	PROTAC70 に記載の 経路に従 う
PROTAC-68		rac-N-((1r, 3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2, 2, 4, 4-テトラメチルシクロブチル)-4-(4-(4-(3-(1-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-メチル-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ベンズアミド	PROTAC70 に記載の 経路に従 う

10

20

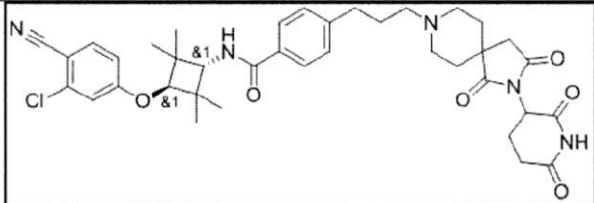
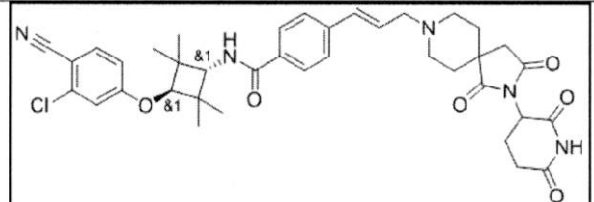
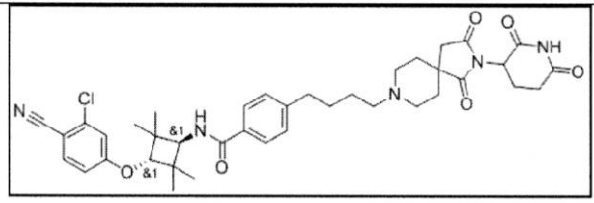
30

【表 5 - 1 2】

PROTAC-69		rac-N-((1r, 3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2, 2, 4, 4-テトラメチルシクロブチル)-4-(4-(5-(4-(1-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-メチル-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェノキシ)ペンチル)ピペラジン-1-イル)ベンズアミド	PROTAC70 に記載の 経路に従 う	10
PROTAC-70		rac-N-((1r, 3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2, 2, 4, 4-テトラメチルシクロブチル)-4-(4-((4-(4-(1-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-メチル-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ベンズアミド	詳細に記 載される	20
PROTAC-75		rac-N-((1r, 3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2, 2, 4, 4-テトラメチルシクロブチル)-4-(4-((2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキソ-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ベンズアミド	PROTAC53 および 112 に記 載の経路 に従う	30

【 1 4 9 3 】

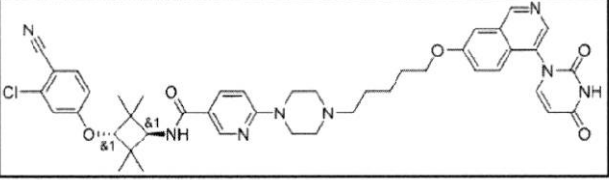
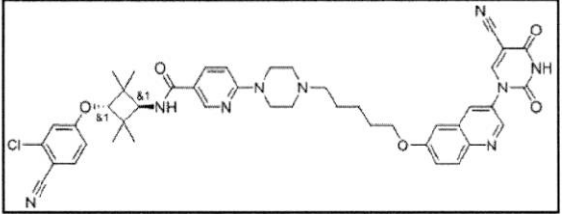
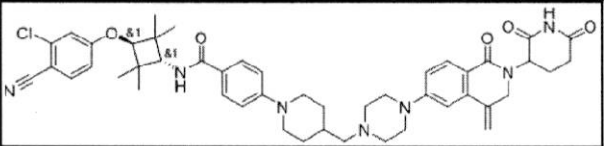
【表 5 - 1 3】

PROTAC-76		rac-N-((1r, 3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2, 2, 4, 4-テトラメチルシクロブチル)-4-(3-(2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキソ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5]デカン-8-イル)プロピル)ベンズアミド	PROTAC61 および 112 に記載の経路に従う
PROTAC-77		rac-N-((1r, 3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2, 2, 4, 4-テトラメチルシクロブチル)-4-((E)-3-(2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキソ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5]デカン-8-イル)プロパ-1-エン-1-イル)ベンズアミド	PROTAC61 および 112 に記載の経路に従う
PROTAC-78		rac-N-((1r, 3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2, 2, 4, 4-テトラメチルシクロブチル)-4-(4-(2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキソ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5]デカン-8-イル)ブチル)ベンズアミド	PROTAC61 および 112 に記載の経路に従う

10

20

【表 5 - 1 4】

PROTAC-79		rac-N-((1r, 3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2, 2, 4, 4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-(5-((4-(2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)イソキノリン-7-イル)オキシ)ペンチル)ピペラジン-1-イル)ニコチンアミド	詳細に記載される
PROTAC-80		rac-N-((1r, 3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2, 2, 4, 4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-(5-((3-(5-シアノ-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)キノリン-6-イル)オキシ)ペンチル)ピペラジン-1-イル)ニコチンアミド	詳細に記載される
PROTAC-81		rac-N-((1r, 3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2, 2, 4, 4-テトラメチルシクロブチル)-4-(4-((4-(2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-メチレン-1-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ベンズアミド	詳細に記載される

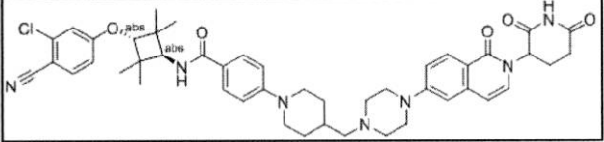
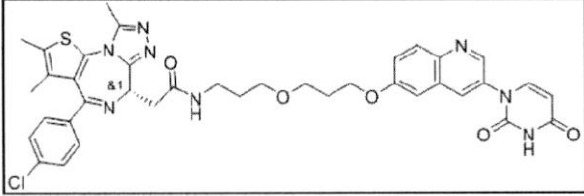
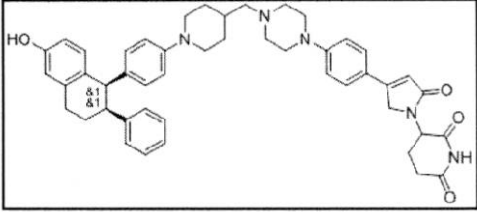
10

20

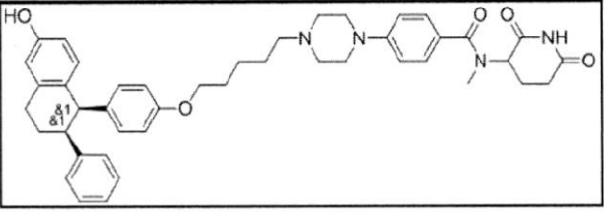
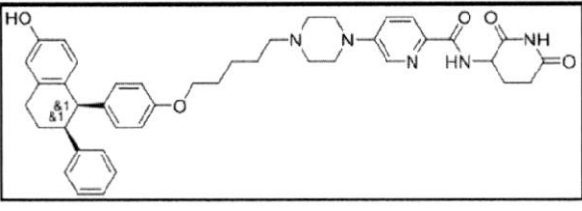
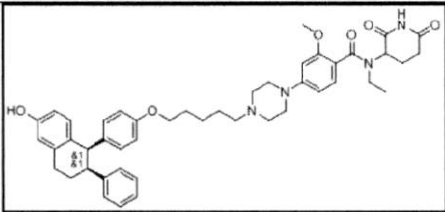
30

【 1 4 9 5】

【表 5 - 1 5】

PROTAC-82		N-((1r, 3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2, 2, 4, 4-テトラメチルシクロブチル)-4-(4-((2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ベンズアミド	詳細に記載される	10
PROTAC-1		rac-(R)-2-(4-(4-クロロフェニル)-2, 3, 9-トリメチル-6H-チエノ[3, 2-f][1, 2, 4]トリアゾールo[4, 3-a][1, 4]ジアゼピン-6-イル)-N-(3-(3-((3-(2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)キノリン-6-イル)オキシ)プロポキシ)プロピル)アセトアミド	詳細に記載される	20
PROTAC-89		rac-3-(4-(4-(4-((1-(4-((1R, 2S)-6-ヒドロキシ-2-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)フェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-2-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン	詳細に記載される。スキーム 2-30、3-58 も参照のこと	30

【表 5 - 1 6】

PROTAC-90		rac-N-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(4-(5-(4-((1R,2S)-6-ヒドロキシ-2-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)フェノキシ)ペンチル)ピペラジン-1-イル)-N-メチルベンズアミド	スキーム 2-45、3-10
PROTAC-91		rac-N-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-(4-(5-(4-((1R,2S)-6-ヒドロキシ-2-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)フェノキシ)ペンチル)ピペラジン-1-イル)ピコリンアミド	スキーム 2-45、3-10
PROTAC-92		rac-N-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-N-エチル-4-(4-(5-(4-((1R,2S)-6-ヒドロキシ-2-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)フェノキシ)ペンチル)ピペラジン-1-イル)-2-メトキシベンズアミド	スキーム 2-45、3-10

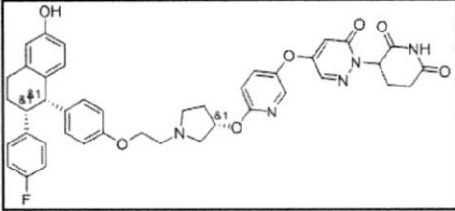
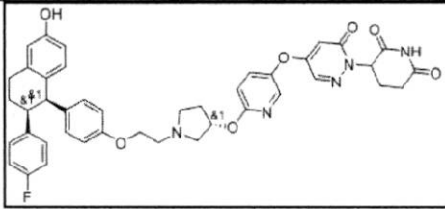
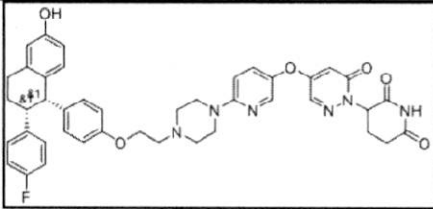
10

20

【 1 4 9 7 】

30

【表 5 - 1 7】

PROTAC-93		rac-3-(4-((6-((R)-1-(2-(4-((1R, 2S)-2-(4-フルオロフェニル)-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)フェノキシ)エチル)ピロリジン-3-イル)オキシ)ピリジン-3-イル)オキシ)-6-オキシピリダジン-1(6H)-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	スキーム 2-40、3- 10
PROTAC-94		rac-3-(4-((6-((S)-1-(2-(4-フルオロフェニル)-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)フェノキシ)エチル)ピロリジン-3-イル)オキシ)ピリジン-3-イル)オキシ)-6-オキシピリダジン-1(6H)-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	スキーム 2-40、3- 10
PROTAC-95		rac-3-(4-((6-((R)-1-(2-(4-((1R, 2S)-2-(4-フルオロフェニル)-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)フェノキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)-6-オキシピリダジン-1(6H)-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	スキーム 2-41、3- 10

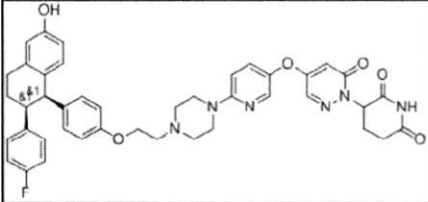
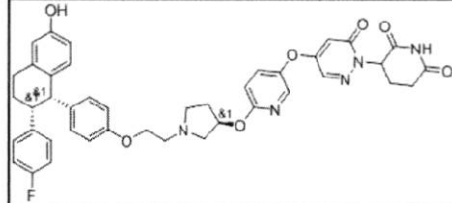
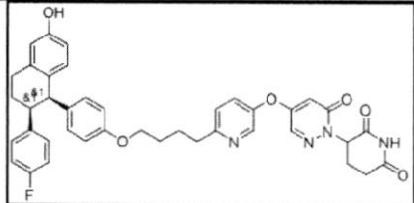
10

20

30

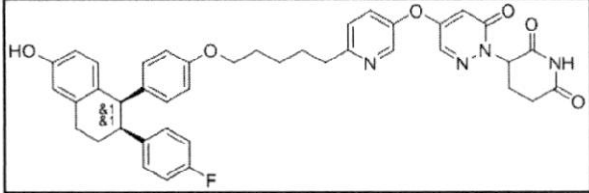
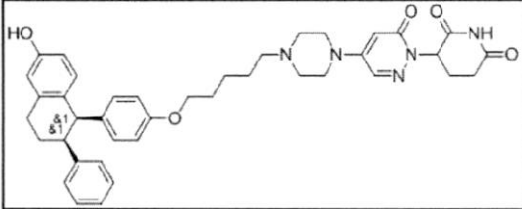
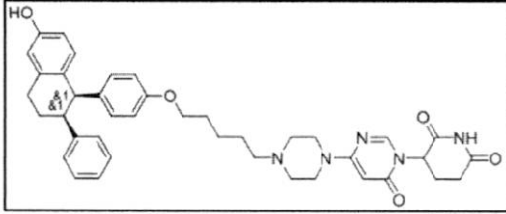
【 1 4 9 8】

【表 5 - 1 8】

PROTAC-96		rac-3-(4-((6-(4-(2-(4-((1R, 2S)-2-(4-フルオロフェニル)-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)フェノキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)-6-オキシピリダジン-1(6H)-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	スキーム 2-41、3-10
PROTAC-97		rac-3-(4-((6-((R)-1-(2-(4-((1S, 2R)-2-(4-フルオロフェニル)-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)フェノキシ)エチル)ピロリジン-3-イル)オキシ)ピリジン-3-イル)オキシ)-6-オキシピリダジン-1(6H)-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	スキーム 2-40、3-10
PROTAC-98		rac-3-(4-((6-(4-(4-((1R, 2S)-2-(4-フルオロフェニル)-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)フェノキシ)ブチル)ピリジン-3-イル)オキシ)-6-オキシピリダジン-1(6H)-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	スキーム 3-56

【 1 4 9 9 】

【表 5 - 1 9】

PROTAC-99		rac-3-(4-((6-(5-(4-((1R, 2S)-2-(4-フルオロフェニル)-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)フェノキシ)ペンチル)ピリジン-3-イル)オキシ)-6-オキシピリダジン-1(6H)-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	スキーム 3-56
PROTAC-100		rac-3-(4-(4-(5-(4-((1R, 2S)-6-ヒドロキシ-2-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)フェノキシ)ペンチル)ピペラジン-1-イル)-6-オキシピリダジン-1(6H)-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	スキーム 2-31、3-10
PROTAC-101		rac-3-(4-(4-(5-(4-((1R, 2S)-6-ヒドロキシ-2-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)フェノキシ)ペンチル)ピペラジン-1-イル)-6-オキソピリミジン-1(6H)-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	スキーム 2-46、3-10

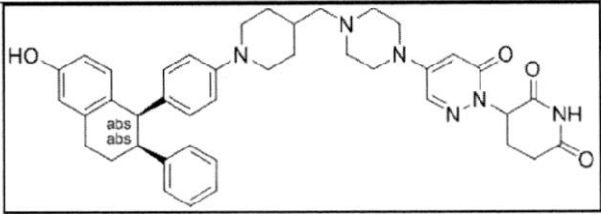
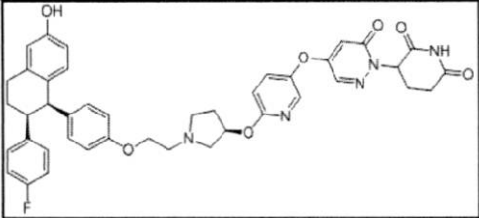
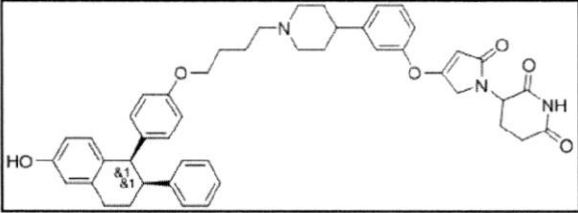
【 1 5 0 0 】

10

20

30

【表 5 - 2 0】

PROTAC-102		3-(4-(4-((1-(4-((1R, 2S)-6-ヒドロキシ-2-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)フェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-6-オキシピリダジン-1(6H)-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン	詳細に記載される。スキーム 2-31、3-58 も参照のこと
PROTAC-103		3-(4-(6-((R)-1-(2-(4-((1R, 2S)-2-(4-フルオロフェニル)-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)フェノキシ)エチル)ピロリジン-3-イル)オキシ)ピリジン-3-イル)オキシ)-6-オキシピリダジン-1(6H)-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン	スキーム 2-40、3-10
PROTAC-104		rac-3-(4-(3-(1-(4-(4-((1R, 2S)-6-ヒドロキシ-2-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)フェノキシ)ブチル)ピペリジン-4-イル)フェノキシ)-2-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン	PROTAC106 に記載の経路に従う

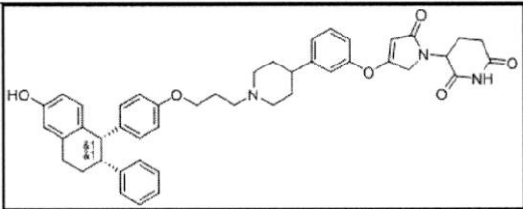
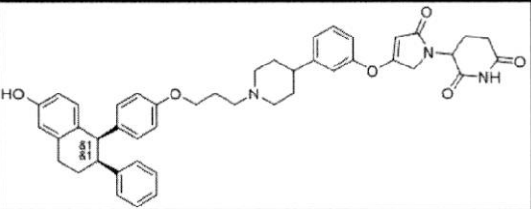
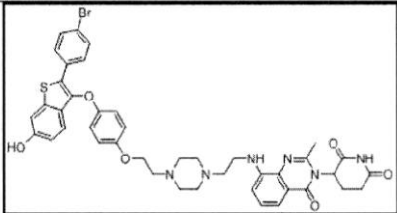
10

20

30

【 1 5 0 1 】

【表 5 - 2 1】

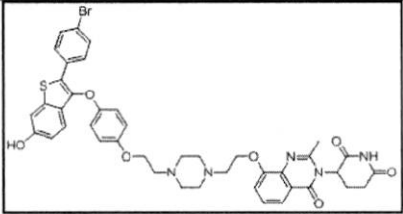
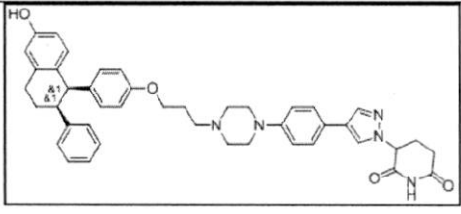
PROTAC-105		rac-3-(4-(3-(1-(3-(4-((1R, 2S)-6-ヒドロキシ-2-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)フェノキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)フェノキシ)-2-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン	PROTAC106に記載の経路に従う
PROTAC-106		rac-3-(4-(3-(1-(3-(4-((1R, 2S)-6-ヒドロキシ-2-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)フェノキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)フェノキシ)-2-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン	詳細に記載される
PROTAC-107		3-(8-((2-(4-(2-(4-((2-(4-ブロモフェニル)-6-ヒドロキシベンゾ[b]チオフェン-3-イル)オキシ)フェノキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-メチル-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン	詳細に記載される

10

20

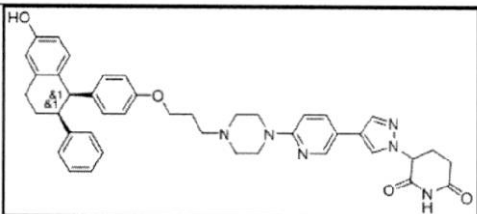
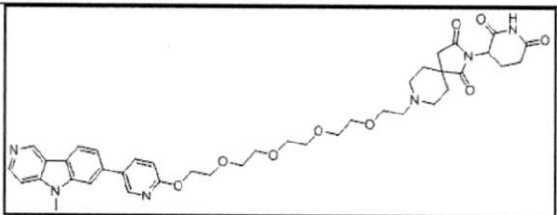
30

【表 5 - 2 2】

PROTAC-108		3-(8-(2-(4-(2-(4-((2-(4-プロモフェニル)-6-ヒドロキシベンゾ[b]チオフェン-3-イル)オキシ)フェノキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)-2-メチル-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン	詳細に記載される
PROTAC-109		rac-3-(4-(3-(1-(4-(4-((1R, 2S)-6-ヒドロキシ-2-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)フェノキシ)ブチル)ピペリジン-4-イル)フェノキシ)-2-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン	PROTAC106に記載の経路に従う
PROTAC-110		rac-3-(4-(4-(4-(3-(4-((1R, 2S)-6-ヒドロキシ-2-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)フェノキシ)プロピル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン	スキーム 3-72

【1503】

【表 5 - 2 3】

PROTAC-111		rac-3-(4-(6-(4-(3-(4-((1R, 2S)-6-ヒドロキシ-2-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)フェノキシ)プロピル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン	スキーム 3-72
PROTAC-112		2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-8-(14-((5-(5-メチル-5H-ピリド[4, 3-b]インドール-7-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)-3, 6, 9, 12-テトラオキサテトラデシル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1, 3-ジオン	詳細に記載される合成

10

20

30

40

50

【 1 5 0 4 】

【 表 6 - 1 】

表3. 例示的アンドロゲン受容体PROTACの特性

PROTAC- 番号	AR DC50 (nM)*	AR Dmax %**	MS シ グナル 1 m/e+ [M+H] ⁺	NMR
PROTAC- 27	B	B	785.06	¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO) δ 1.11 (6H, s), 1.21 (6H, s), 1.46-1.54 (4H, m), 1.77-1.81 (2H, m), 1.96-2.00 (1H, m), 2.14-2.25 (1H, m), 2.33 (2H, t, J = 6.8), 2.44 (5H, s), 2.75-2.83 (1H, m), 3.59 (1H, s), 4.03 (1H, d, J = 6.0 Hz), 4.15 (2H, t, J = 6.8), 4.30 (1H, s), 4.73-4.80 (1H, m), 6.86 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 2.8, 5.6 Hz), 7.63 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 2.4, 6.8 Hz), 8.01 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.33 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.62 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.89 (1H, d, J = 6.8 Hz), 10.87 (1H, brs).
PROTAC- 28	D	C	825.36	
PROTAC- 29	A	B	773.33	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.21 (6H, s), 1.25 (6H, s), 1.39-1.44 (2H, m), 1.49-1.62 (4H, m), 1.87-1.93 (2H, m), 2.24-2.28 (1H, m), 2.36-2.43 (2H, m), 2.56 (4H, s), 2.70-2.81 (2H, m), 2.87-2.92 (1H, m), 3.66-3.69 (4H, m), 4.00-4.04 (3H, m), 4.14 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.74 (1H, dd, J = 11.2, 5.6 Hz), 6.07 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.40 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.66 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.80 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 6.96 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.71 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.16 (1H, brs), 8.58 (1H, d, J = 2.4 Hz),

【 1 5 0 5 】

【表 6 - 2】

PROTAC-30	D	C	823.34	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.21 (6H, s), 1.25 (6H, s), 1.59-1.62 (4H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.14-2.17 (1H, m), 2.70-2.79 (5H, m), 2.86-2.96 (6H, m), 3.15 (1H, dd, <i>J</i> = 14.8, 7.2 Hz), 3.88 (4H, s), 4.05 (1H, s), 4.13-4.20 (3H, m), 4.82 (1H, dd, <i>J</i> = 11.2, 5.6 Hz), 6.14 (1H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz), 6.68 (1H, d, <i>J</i> = 9.2 Hz), 6.80 (1H, dd, <i>J</i> = 8.8, 2.4 Hz), 6.96 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 7.20 (1H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.38 (1H, t, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.57 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.74 (1H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.94 (1H, dd, <i>J</i> = 8.8, 2.0 Hz), 8.30 (1H, brs), 8.57 (1H, d, <i>J</i> = 2.0 Hz).
PROTAC-33	B	B	846.18	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.19 (6H, s), 1.22 (6H, s), 1.46-1.55 (4H, m), 1.79-1.80 (2H, m), 2.34-2.40 (3H, m), 2.45 (4H, s), 2.54-2.92 (3H, m), 3.59 (4H, s), 4.06 (1H, d, <i>J</i> = 9.2 Hz), 4.20-4.25 (2H, m), 4.30 (1H, s), 5.23-5.28 (0.5H, m), 5.98 (0.5H, t, <i>J</i> = 9.2 Hz), 6.87 (1H, d, <i>J</i> = 9.2 Hz), 6.99-7.02 (1H, m), 7.21 (1H, d, <i>J</i> = 2.0 Hz), 7.35-7.50 (1H, m), 7.63 (1H, d, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.81-7.83 (1H, m), 7.90-8.02 (3H, m), 8.62 (1H, d, <i>J</i> = 2.0 Hz), 11.19 (1H, t, <i>J</i> = 9.6 Hz).
PROTAC-39	D	OC	755.23	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 1.23 (s, 6H), 1.29 (s, 6H), 2.67-2.82 (m, 4H), 2.92-3.01 (m, 2H), 3.72 (s, 4H), 4.15 (s, 1H), 4.29-4.39 (m, 3H), 4.88 (s, 2H), 6.85-6.87 (m, 2H), 7.10-7.34 (m, 4H), 7.47-7.75 (m, 4H), 7.96-7.98 (m, 1H), 8.61 (s, 1H).

10

20

30

【 1 5 0 6 】

【表 6 - 3】

PROTAC-40	D	C	799.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 1.21 (s, 6H), 1.27 (s, 6H), 2.68-2.73 (m, 6H), 3.61 (br, 4H), 3.75-3.76 (m, 2H), 3.87-.89 (m, 2H), 4.12 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.33-4.34 (m, 2H), 6.74 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 6.95-6.98 (m, 1H), 7.06-7.16 (m, 3H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.51-7.75 (m, 3H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H).
PROTAC-41	D	C	811.23	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 1.12 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.48-1.61 (m, 4H), 1.80-1.83 (m, 2H), 2.35-2.44 (m, 6H), 3.59 (br, 4H), 4.06 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.22 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 4.31 (s, 1H), 6.88-6.90 (m, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.20-7.21 (m, 1H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.40-7.42 (m, 1H), 7.52-7.55 (m, 2H), 7.63-7.65 (m, 2H), 7.89-7.93 (m, 2H), 7.97-7.99 (m, 1H), 8.64 (br, 1H).
PROTAC-42	OC	C	817.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.12 (6H, s), 1.22 (6H, s), 1.42-1.60 (4H, m), 1.77-1.82 (2H, m), 2.36-2.44 (2H, m), 3.30-3.35 (4H, m), 3.58-3.66 (4H, m), 4.06 (1H, d, <i>J</i> = 9.2 Hz), 4.21 (1H, t, <i>J</i> = 6.2 Hz), 4.30 (1H, s), 6.88 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 6.99-7.02 (1H, m), 7.21 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 7.38-7.41 (1H, m), 7.48-7.52 (2H, m), 7.64 (1H, d, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.89-7.98 (4H, m), 8.63 (1H, d, <i>J</i> = 2.0 Hz).

10

20

【 1 5 0 7 】

30

【表 6 - 4】

PROTAC-43	D	C	802.57	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7.91 (d, <i>J</i> = 8.80 Hz, 1H), 7.72 (t, <i>J</i> = 8.41 Hz, 3H), 7.56 (d, <i>J</i> = 2.54 Hz, 1H), 7.44 - 7.53 (m, 2H), 7.38 (d, <i>J</i> = 1.96 Hz, 1H), 7.28 (dd, <i>J</i> = 2.05, 8.71 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 2.35 Hz, 1H), 7.00 (dd, <i>J</i> = 2.35, 8.80 Hz, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 9.00 Hz, 2H), 6.41 (d, <i>J</i> = 9.78 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.05 (d, <i>J</i> = 9.00 Hz, 1H), 3.86 (d, <i>J</i> = 12.52 Hz, 2H), 3.45 (br. s., 4H), 2.79 (t, <i>J</i> = 11.74 Hz, 2H), 2.21 (d, <i>J</i> = 6.46 Hz, 2H), 1.81 (d, <i>J</i> = 11.15 Hz, 3H), 1.21 (s, 6H), 1.12 (s, 6H)
PROTAC-44	D	C	802.57	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.76 (d, <i>J</i> = 8.41 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 9.00 Hz, 2H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.80 Hz, 1H), 7.51 - 7.55 (m, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 1.96, 6.65 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 2.15 Hz, 1H), 7.10 (dd, <i>J</i> = 2.05, 8.71 Hz, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> = 2.35 Hz, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> = 9.00 Hz, 2H), 6.82 (dd, <i>J</i> = 2.45, 8.71 Hz, 1H), 6.37 (t, <i>J</i> = 6.85 Hz, 1H), 6.12 (d, <i>J</i> = 8.02 Hz, 1H), 4.16 (d, <i>J</i> = 8.22 Hz, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.83 - 3.91 (m, 2H), 3.40 - 3.50 (m, 4H), 2.85 (t, <i>J</i> = 11.44 Hz, 2H), 2.55 - 2.66 (m, 4H), 2.30 (d, <i>J</i> = 7.04 Hz, 2H), 1.92 (d, <i>J</i> = 12.91 Hz, 2H), 1.27 (s, 6H), 1.23 (s, 6H)
PROTAC-45	D	C	818.56	
PROTAC-46	D	C	823.96	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.81 (s, 1H), 8.58-8.57 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.23-8.21 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.92-7.89 (m, 1H), 7.57-7.48 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 6.97-6.96 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.81-6.78 (m, 1H), 6.61-6.59 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.11-6.09 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.82-4.79 (m, 1H), 4.32-4.29 (m, 2H), 4.26-4.23 (m, 1H), 4.15-4.13 (m, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.76-3.67 (m, 10H), 2.95-2.90 (m, 1H), 2.70-2.62 (m, 7H), 2.23-2.19 (m, 2H), 1.25 (s, 6H), 1.21 (s, 6H);

10

20

30

【表 6 - 5】

PROTAC-47	B	C	791.3	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.21 (6H, s), 1.25 (6H, s), 1.58-1.66 (4H, m), 1.90-1.94 (2H, m), 2.43-2.47 (2H, m), 2.56-2.58 (4H, m), 3.67-3.70 (4H, m), 4.04 (1H, s), 4.09-4.15 (3H, m), 5.93 (1H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.07 (1H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.66 (1H, d, <i>J</i> = 9.2 Hz), 6.80 (1H, dd, <i>J</i> = 8.8, 2.4 Hz), 6.96 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 7.09 (1H, d, <i>J</i> = 2.8 Hz), 7.41-7.46 (2H, m), 7.57 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.93 (1H, dd, <i>J</i> = 9.2, 2.4 Hz), 8.05-8.07 (2H, m), 8.58 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.73 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz).
PROTAC-48	D	C	812.15	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.10-1.13 (9H, m), 1.21 (6H, s), 1.44-1.53 (4H, m), 1.74-1.77 (2H, m), 1.99-2.08 (1H, m), 2.31-2.34 (3H, m), 2.42-2.45 (5H, m), 2.67-2.68 (1H, m), 3.29-3.34 (3H, m), 3.58-3.59 (4H, m), 4.00-4.07 (3H, m), 4.30 (1H, s), 6.86 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 6.98-7.02 (3H, m), 7.22 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 7.31 (2H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.63 (1H, d, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.91 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.95 (1H, dd, <i>J</i> = 8.8, 2.4 Hz), 8.62 (1 H, d, <i>J</i> = 2.0 Hz), 10.78 (1H, s).
PROTAC-49	D	C	798.33	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.12 (6H, s), 1.21-1.26 (8H, m), 1.45-1.53 (4H, m), 1.74-1.76 (2H, m), 1.96-1.98 (1H, m), 2.33-2.44 (7H, m), 2.78-2.87 (4H, m), 3.58-3.59 (4H, m), 4.01-4.07 (3H, m), 4.30 (1H, s), 6.87 (1H, d, <i>J</i> = 9.2 Hz), 6.98-7.02 (3H, m), 7.21 (1H, d, <i>J</i> = 2.8 Hz), 7.41 (2H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.63 (1H, d, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.91 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.96 (1H, dd, <i>J</i> = 8.8, 2.4 Hz), 8.62 (1 H, d, <i>J</i> = 2.0 Hz), 10.89 (1H, s).

10

20

30

【表 6 - 6】

PROTAC-50	A	B	757.54	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.12 (6H, s), 1.22 (6H, s), 1.94-2.01 (3H, m), 2.18-2.22 (1H, m), 2.49-2.50 (6H, m), 2.75-2.83 (1H, m), 2.99 (1H, d, <i>J</i> = 4.8 Hz), 3.61 (4H, s), 4.06 (1H, d, <i>J</i> = 9.2 Hz), 4.19-4.23 (2H, m), 4.31 (1H, s), 4.74-4.80 (1H, m), 6.88 (1H, d, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.01 (1H, dd, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 7.21 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 7.58 (1H, dd, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 7.63 (1H, d, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.90 (1H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.96 (1H, dd, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 8.02 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 8.34 (1H, d, <i>J</i> = 2.8 Hz), 8.63 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.89 (1H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz), 10.87 (1H, s).
PROTAC-51	A	C	771.55	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.12 (6H, s), 1.21 (6H, s), 1.62-1.66 (2H, m), 1.79-1.83 (2H, m), 1.97-2.01 (1H, m), 2.18-2.22 (1H, m), 2.37-2.41 (2H, m), 2.46-2.50 (5H, m), 2.77-2.80 (1H, m), 3.60 (4H, s), 4.05 (1H, d, <i>J</i> = 9.2 Hz), 4.18 (2H, t, <i>J</i> = 6.0 Hz), 4.30 (1H, s), 4.74-4.79 (1H, m), 6.87 (1H, d, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.01 (1H, dd, <i>J</i> = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.21 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 7.57 (1H, dd, <i>J</i> = 2.8 Hz, 8.8 Hz), 7.64 (1H, d, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.91 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.96 (1H, dd, <i>J</i> = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 8.02 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 8.34 (1H, d, <i>J</i> = 2.8 Hz), 8.62 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.90 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 10.88 (1H, s).
PROTAC-52	A	B	810.61	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.12 (6H, s), 1.22 (6H, s), 1.42-1.43 (2H, m), 1.61-1.63 (1H, m), 1.75-1.78 (2H, m), 1.96-2.01 (1H, m), 2.14-2.22 (1H, m), 2.33-2.40 (3H, m), 2.45-2.49 (5H, m), 2.51-2.55 (5H, m), 2.85-2.91 (3H, m), 4.05 (1H, d, <i>J</i> = 9.6 Hz), 4.30 (1H, s), 4.41 (2H, d, <i>J</i> = 13.2 Hz), 4.72-4.76 (1H, m), 6.85 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.01 (1H, dd, <i>J</i> = 8.8, 2.4 Hz), 7.21 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 7.42 (1H, dd, <i>J</i> = 8.8, 2.4 Hz), 7.60 (1H, d, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.85-7.94 (3 H, m), 8.32 (1H, d, <i>J</i> = 2.8 Hz), 8.61 (1H, d, <i>J</i> = 2.0 Hz), 8.74 (1H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz), 10.86 (1H, s).

10

20

30

40

【1510】

【表 6 - 7】

PROTAC-53	A	A	796.59	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 0.76-0.81 (1H, m), 1.15-1.21 (16H, m), 1.80-2.23 (5H, m), 2.53-2.59 (4H, m), 2.71-2.78 (2H, m), 2.85-2.91 (2H, m), 3.29 (3H, brs), 3.97 (1H, s), 4.07 (1H, d, J = 8 Hz), 4.38 (2H, d, J = 12.8 Hz), 4.69-4.75 (1H, m), 5.98 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.60 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.73 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 6.89 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.14-7.17 (1H, m), 7.50 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.84 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.92 (1H, s), 7.97 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.15 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.38 (1H, d, J = 6.8 Hz), 8.50 (1H, d, J = 2.4 Hz).
PROTAC-54	B	B	797.59	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.07-1.23 (14H, m), 1.84-2.03 (4H, m), 2.16-2.23 (3H, m), 2.51-2.60 (5H, m), 2.75-2.80 (1H, m), 3.02-3.08 (2H, m), 3.36 (4H, s), 4.01 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.46-4.52 (3H, m), 4.72-4.78 (1H, m), 7.03 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.25 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.36-7.44 (2H, m), 7.81-7.92 (3H, m), 8.24 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.33 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.73 (1H, d, J = 8.4 Hz), 10.85 (1H, s).
PROTAC-55	A	B	795.59	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.13 (6H, s), 1.15-1.22 (8H, m), 1.80-1.83 (3H, m), 1.99-2.03 (1H, m), 2.16-2.23 (3H, m), 2.50-2.51 (5H, m), 2.76-2.82 (3H, m), 3.36 (4H, s), 3.86 (2H, d, J = 12.4 Hz), 4.05 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.32 (1H, s), 4.71-4.78 (1H, m), 6.95-7.02 (3H, m), 7.21 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.49 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.74 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.86-7.92 (2H, m), 8.32 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.73 (1H, d, J = 8.4 Hz), 10.85 (1H, s).

10

20

30

【 1 5 1 1 】

【表 6 - 8】

PROTAC-56	B	B	797.58	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.13 (6H, s), 1.19 (6H, s), 1.83-1.86 (2H, m), 1.90-2.02 (2H, m), 2.16-2.23 (3H, m), 2.48-2.51 (6H, m), 2.76-2.82 (1H, m), 2.99-3.05 (3H, m), 3.35 (4H, s), 3.96 (1H, d, <i>J</i> = 9.2 Hz), 4.43 (1H, s), 4.47-4.50 (2H, m), 4.71-4.78 (1H, m), 7.03 (1H, dd, <i>J</i> = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.25 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 7.42 (1H, dd, <i>J</i> = 2.8 Hz, 8.8 Hz), 7.80-7.91 (3H, m), 8.33 (2H, d, <i>J</i> = 4.8 Hz), 8.60 (1H, d, <i>J</i> = 1.2 Hz), 8.72 (1H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 10.85 (1H, s).
PROTAC-57	B	A	830.53	
PROTAC-58	OC	B	830.53	
PROTAC-59	A	A	768.53	
PROTAC-60	D	C	731.51	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.12 (6H, s), 1.22 (6H, s), 1.92-2.08 (3H, m), 2.41-2.50 (7H, m), 2.55-2.60 (1H, m), 2.83-2.91 (1H, m), 3.61 (4H, s), 4.05-4.13 (3H, m), 4.30 (1H, s), 5.65 (1H, dd, <i>J</i> = 12.4, 5.2 Hz), 6.36 (1H, d, <i>J</i> = 2.8 Hz), 6.87 (1H, d, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.00 (1H, dd, <i>J</i> = 8.8, 2.4 Hz), 7.21 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 7.63 (1H, d, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.82 (1H, d, <i>J</i> = 2.8 Hz), 7.91 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.96 (1H, dd, <i>J</i> = 8.8, 2.8 Hz), 8.63 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 11.03 (1H, s).

10

20

【 1 5 1 2 】

30

【表 6 - 9】

PROTAC-61	A	B	729.53	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.16 (7H, s), 1.21 (7H, s), 1.71-1.75 (2H, m), 2.13-2.16 (1H, m), 2.34-2.37 (2H, m), 2.45-2.47 (4H, m), 2.55-2.71 (2H, m), 2.77-2.84 (3H, m), 3.25-3.28 (4H, m), 3.99 (1H, s), 4.09 (1H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz), 5.63-5.68 (1H, m), 5.82 (1H, d, <i>J</i> = 2.8 Hz), 6.11 (1H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.74 (1H, dd, <i>J</i> = 8.8, 2.4 Hz), 6.90 (1H, d, <i>J</i> = 2.0 Hz), 7.21 (1H, s), 7.50 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.64 (1H, d, <i>J</i> = 3.2 Hz), 7.91 (1H, brs), 7.96 (1H, dd, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz), 8.83 (1H, d, <i>J</i> = 1.6 Hz).
PROTAC-62	A	B	769.57	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.12 (6H, s), 1.22 (6H, s), 1.78-1.81 (3H, m), 1.97-2.01 (1H, m), 2.19-2.21 (2H, m), 2.44 (6H, brs), 2.75-2.81 (3H, m), 3.35 (6H, brs), 3.85 (2H, d, <i>J</i> = 11.2 Hz), 4.05 (1H, d, <i>J</i> = 9.2 Hz), 4.32 (1H, s), 5.57-5.61 (1H, m), 5.87 (1H, d, <i>J</i> = 2.8 Hz), 6.95-7.02 (3H, m), 7.21 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 7.50 (1H, d, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.73 (2H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.91 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 8.06 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 10.98 (1H, s).
PROTAC-63	A	A	783.59	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.12 (6H, s), 1.22-1.26 (8H, m), 1.39-1.44 (3H, m), 1.74-1.77 (2H, m), 1.98-2.00 (1H, m), 2.33-2.45 (8H, m), 2.72-2.85 (3H, m), 3.32-3.34 (4H, m), 3.83-3.86 (2H, m), 4.05 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 4.32 (1H, s), 5.58-5.61 (1H, m), 5.85-5.86 (1H, m), 6.95 (2H, d, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.00 (1H, dd, <i>J</i> = 9.2, 2.4 Hz), 7.21 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 7.50 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.73 (2H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.91 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 8.05 (1H, d, <i>J</i> = 2.8 Hz), 10.97 (1H, s).

10

20

30

【 1 5 1 3 】

【表 6 - 1 0】

PROTAC-66	D	C	806.57	
PROTAC-67	B	C	837.61	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.13 (6H, s), 1.22 (6H, s), 1.46-1.54 (4H, m), 1.75-1.79 (2H, m), 2.07-2.17 (1H, m), 2.33-2.41 (3H, m), 2.60-2.70 (1H, m), 2.85-2.94 (1H, m), 3.22-3.28 (4H, m), 3.30-3.36 (7H, m), 4.03-4.07 (3H, m), 4.33 (1H, s), 5.21-5.25 (1H, m), 6.95-7.02 (3H, m), 7.12-7.14 (1H, m), 7.20-7.26 (3H, m), 7.45 (1H, t, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.52 (1H, d, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.75 (2H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.91 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 11.1 (1H, s).
PROTAC-68	A	A	848.62	¹ H NMR (400 MHz, D6-DMSO): δ 1.13 (s, 6H), 1.18-1.27 (m, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.76-1.83 (m, 3H), 2.07-2.15 (m, 1H), 2.18-2.25 (m, 2H), 2.42-2.50 (m, 4H), 2.50-2.56 (m, 3H), 2.59-2.67 (m, 1H), 2.75-2.82 (m, 2H), 2.84-2.93 (m, 1H), 3.16-3.26 (m, 4H), 3.29 (s, 1H), 3.86 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 4.05 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 5.19-5.24 (m, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.00 (dd, <i>J</i> = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.11-7.14 (m, 2H), 7.21 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.37 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 11.04 (s, 1H), .
PROTAC-69	A	B	837.61	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.13 (6H, s), 1.22 (6H, s), 1.37-1.59 (4H, m), 1.74-1.81 (2H, m), 2.09-2.13 (1H, m), 2.31-2.38 (3H, m), 2.59-2.67 (1H, m), 2.80-2.93 (1H, m), 3.22-3.27 (4H, m), 3.30 (3H, m), 3.30-3.34 (4H, m), 4.02-4.08 (3H, m), 4.32 (1H, s), 5.18-5.22 (1H, m), 6.95-7.02 (3H, m), 7.06-7.10 (2H, m), 7.21 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 7.51 (1H, d, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.60-7.64 (2H, m), 7.75 (2H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.91 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 11.03 (1H, s).

10

20

30

【 1 5 1 4 】

【表 6 - 1 1】

PROTAC-70	A	A	848.62	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.12 (7H, brs), 1.21 (8H, brs), 1.79-1.82 (3H, m), 2.08-2.12 (1H, m), 2.20-2.22 (2H, m), 2.41-2.45 (3H, m), 2.59-2.63 (1H, m), 2.76-2.87 (3H, m), 3.26-3.27 (5H, m), 3.30 (3H, s), 3.84-3.87 (2H, m), 4.04-4.06 (1H, m), 4.32 (1H, s), 5.18 (1H, dd, <i>J</i> = 5.6, 12.8 Hz), 6.94-7.05 (5H, m), 7.20 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 7.47-7.53 (3H, m), 7.73 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.90 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 11.0 (1H, s).
PROTAC-75	D	6C	757.55	
PROTAC-76	D	C	702.5	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 7.74 (dd, <i>J</i> = 8.51, 12.03 Hz, 3H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.22 Hz, 2H), 7.13 (d, <i>J</i> = 2.54 Hz, 1H), 6.99 (dd, <i>J</i> = 2.45, 8.71 Hz, 1H), 4.95 (dd, <i>J</i> = 5.48, 12.72 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 2.96 (d, <i>J</i> = 11.93 Hz, 2H), 2.66 - 2.82 (m, 6H), 2.61 (dd, <i>J</i> = 4.40, 13.40 Hz, 1H), 2.41 - 2.48 (m, 2H), 2.14 - 2.24 (m, 2H), 1.98 - 2.11 (m, 3H), 1.85 - 1.94 (m, 2H), 1.68 (d, <i>J</i> = 12.91 Hz, 2H), 1.29 (s, 6H), 1.23 (s, 6H)
PROTAC-77	D	C	700.48	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 7.81 (d, <i>J</i> = 8.41 Hz, 2H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.61 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.41 Hz, 2H), 7.13 (d, <i>J</i> = 2.54 Hz, 1H), 6.99 (dd, <i>J</i> = 2.45, 8.71 Hz, 1H), 6.77 (d, <i>J</i> = 15.85 Hz, 1H), 6.40 - 6.50 (m, 1H), 4.97 (dd, <i>J</i> = 5.58, 12.62 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.45 (d, <i>J</i> = 6.26 Hz, 2H), 3.12 - 3.22 (m, 2H), 2.56 - 2.86 (m, 6H), 2.52 (br. s., 1H), 2.09 - 2.21 (m, 2H), 1.98 - 2.05 (m, 1H), 1.80 (d, <i>J</i> = 13.50 Hz, 2H), 1.29 (s, 6H), 1.24 (s, 6H)

10

20

30

【表 6 - 1 2】

PROTAC-78	D	C	716.52	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 7.74 (dd, <i>J</i> = 8.51, 11.25 Hz, 3H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.22 Hz, 2H), 7.13 (d, <i>J</i> = 2.35 Hz, 1H), 6.99 (dd, <i>J</i> = 2.35, 8.80 Hz, 1H), 4.95 (dd, <i>J</i> = 5.48, 12.72 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 2.99 (d, <i>J</i> = 11.54 Hz, 2H), 2.67 - 2.86 (m, 6H), 2.61 (dd, <i>J</i> = 4.21, 13.21 Hz, 1H), 2.46 - 2.54 (m, 2H), 2.25 (t, <i>J</i> = 11.25 Hz, 2H), 1.97 - 2.12 (m, 3H), 1.65 - 1.75 (m, 4H), 1.55 - 1.64 (m, 2H), 1.29 (s, 6H), 1.23 (s, 6H)
PROTAC-79	B	C	791.23	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.12 (6H, s), 1.21 (6H, s), 1.49-1.57 (4H, m), 1.83-1.86 (2H, m), 2.31-2.40 (5H, m), 2.67-2.68 (1H, m), 3.58-3.60 (4H, m), 4.05 (1H, d, <i>J</i> = 9.2 Hz), 4.17-4.20 (2H, m), 4.30 (1H, s), 5.76 (1H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz), 6.86 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 6.99-7.02 (1H, m), 7.21 (1H, d, <i>J</i> = 2.0 Hz), 7.50-7.52 (1H, m), 7.63 (1H, d, <i>J</i> = 9.6 Hz), 7.70-7.76 (3H, m), 7.90-7.97 (2H, m), 8.44 (1H, s), 8.62 (1H, d, <i>J</i> = 1.6 Hz), 9.31 (1H, s).
PROTAC-80	D	C	816.23	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.11 (6H, s), 1.21 (6H, s), 1.50-1.57 (4H, m), 1.81-1.86 (2H, m), 2.33-2.37 (2H, m), 2.45-2.50 (4H, m), 3.59 (4H, s), 4.05 (1H, d, <i>J</i> = 9.2 Hz), 4.15 (2H, t, <i>J</i> = 6.4 Hz), 4.30 (1H, s), 6.86 (1H, d, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.00 (1H, dd, <i>J</i> = 8.8, 2.0 Hz), 7.21 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 7.45 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 7.50 (1H, dd, <i>J</i> = 5.2, 2.4 Hz), 7.63 (1H, d, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.91 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.95 (1H, dd, <i>J</i> = 8.8, 2.0 Hz), 8.00 (1H, d, <i>J</i> = 9.2 Hz), 8.37 (1H, d, <i>J</i> = 2.0 Hz), 8.62 (1H, d, <i>J</i> = 2.0 Hz), 8.78 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.96 (1H, s), 12.28 (1H, brs).

10

20

30

【1516】

【表 6 - 1 3】

PROTAC-81	A	A	832.62	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.88(s, 1H), 7.91-7.89 (m, 1H), 7.78-7.72(m, 3H), 7.50-7.47 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.09-6.94(m, 5H), 5.75 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.15-4.95(m, 1H), 4.32(s, 1H), 4.21-4.04 (m, 3H), 3.87-3.84 (m, 2H), 3.32-3.30 (m, 7H), 2.84-2.76 (m, 3H), 2.65-2.56 (m, 1H), 2.48-2.37 (m, 1H), 2.22-2.18 (m, 2H), 1.90-1.79 (m, 4H), 1.40-1.16 (m, 9H), 1.16-1.09 (m, 6H);
PROTAC-82	A	A	818.59	¹ H NMR: (400MHz, DMSO-d ₆) δ : 11.07 - 10.90 (m, 1H), 10.57 (s, 1H), 8.10 - 8.01 (m, 1H), 7.91 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.58 (br d, J=9.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 7.21 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.16 - 7.05 (m, 3H), 7.01 (dd, J=2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.56 - 6.37 (m, 1H), 6.56 - 6.37 (m, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.06 (d, J=9.2 Hz, 3H), 3.87 (br d, J=12.8 Hz, 2H), 3.68 - 3.60 (m, 1H), 3.22 - 3.08 (m, 4H), 3.00 - 2.76 (m, 3H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 2.54 - 2.52 (m, 2H), 2.47 - 2.43 (m, 1H), 2.23 - 2.11 (m, 1H), 2.05 - 1.90 (m, 3H), 1.55 - 1.30 (m, 2H), 1.23 (s, 6H), 1.14 (s, 6H)

【 1 5 1 7】

*DC50(nM) および IC50(nM) :

A<1

1<=B<10

10<=C<100

D>=100

**Dmax (分解率%)

A>75

50<B<=75

C<=50

【 1 5 1 8】

【表 7】

表4. 例示的BDR4 PROTACの特性

PROTAC-番号	IC ₅₀ Myc (nM)*	I _{Max} Myc (%)**	MS シグナル 1 m/e+ [M+H] ⁺	NMR
PROTAC-1	>1D	40C	753.35	

【 1 5 1 9】

*DC50(nM) および IC50(nM) :

A<1

1<=B<10

10<=C<100

D>=100

**Dmax (分解率%)

A>75

50<B≤75

C≤50

【 1 5 2 0 】

【 表 8 - 1 】

表5. 例示的エストロゲン受容体PROTACの特性

PROTAC- 番号*	ER 標的エ ンゲージ メント IC ₅₀ (nM)*	ER 分解 DC ₅₀ (nM)* ⁺	ER 分解 D _{max} (%)**	MS シ グナル 1 m/e+ [M+H] ⁺	NMR
PROTAC- 89	B	B	8A	750.6	¹ H NMR: (400 MHz, DMSO-d ₆) δ : 10.95 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.50 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.21 - 7.06 (m, 3H), 6.96 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.83 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.64 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.59 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.53 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.47 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.19 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.91 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.45 - 4.33 (m, 1H), 4.29 - 4.19 (m, 1H), 4.12 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.52 (s, 1H), 3.49 - 3.48 (m, 1H), 3.30 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.04 - 2.79 (m, 3H), 2.60 (s, 1H), 2.52 (d, J=2.0 Hz, 2H), 2.47 (b s, 4H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.18 (d, J=6.8 Hz, 2H), 2.13 - 2.03 (m, 1H), 1.99 - 1.88 (m, 1H), 1.80 - 1.59 (m, 4H), 1.22 - 1.06 (m, 2H).
PROTAC- 90	B	B	A	715.58	¹ H NMR: (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 10.86 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.42 - 7.21 (m, 2H), 7.18 - 7.07 (m, 3H), 6.97 (d, J=7.5 Hz, 2H), 6.82 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.69 - 6.57 (m, 2H), 6.56 - 6.44 (m, 3H), 6.26 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.13 - 4.56 (m, 1H), 4.17 (d, J=5.2 Hz, 1H), 3.81 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.53 - 3.38 (m, 7H), 3.05 - 2.70 (m, 9H), 2.55 (d, J=12.0 Hz, 2H), 2.43 - 2.35 (m, 1H), 2.18 - 1.92 (m, 2H), 1.77 - 1.61 (m, 3H), 1.55 (s, 2H), 1.44 - 1.31 (m, 2H)

【 1 5 2 1 】

【表 8 - 2】

PROTAC-91	B	B	A	702.56	¹ H NMR: (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 10.85 (s, 1H), 8.73 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.30 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.85 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.40 (dd, J=2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.19 - 7.08 (m, 3H), 6.82 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.64 (d, J=7.6 Hz, 2H), 6.60 (s, 2H), 6.55 - 6.46 (m, 3H), 6.25 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.79 - 4.65 (m, 1H), 4.17 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.81 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.03 - 2.88 (m, 2H), 2.87 - 2.72 (m, 1H), 2.70 - 2.59 (m, 1H), 2.55 - 2.52 (m, 4H), 2.46 - 2.27 (m, 4H), 2.24 - 1.96 (m, 4H), 1.77 - 1.58 (m, 3H), 1.54 - 1.42 (m, 2H), 1.39 (d, J=6.4 Hz, 2H)
PROTAC-92		D	C	759.62	¹ H NMR: (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 10.69 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.18 - 7.04 (m, 3H), 6.90 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.65 - 6.56 (m, 2H), 6.54 - 6.42 (m, 5H), 6.23 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.26 (s, 1H), 4.15 (d, J=4.8 Hz, 1H), 4.38 - 4.06 (m, 1H), 3.86 - 3.68 (m, 5H), 3.23 - 3.04 (m, 6H), 3.00 - 2.87 (m, 2H), 2.72 (s, 1H), 2.50 (s, 5H), 2.31 (d, J=1.6 Hz, 2H), 2.15 - 1.85 (m, 2H), 1.73 - 1.58 (m, 3H), 1.53 - 1.42 (m, 1H), 1.36 (d, J=6.8 Hz, 2H), 1.07 (br s, 1H), 0.97 (t, J=6.8 Hz, 2H)

10

20

30

【 1 5 2 2 】

【表 8 - 3】

PROTAC-93	C		C	746.5	¹ H NMR: (400MHz, DMSO-d ₆) δ : 11.06 (s, 1H), 10.93 - 10.63 (m, 1H), 8.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.85 - 7.76 (m, 1H), 7.04 - 6.94 (m, 3H), 6.90 - 6.81 (m, 2H), 6.69 - 6.58 (m, 4H), 6.50-6.48 (m, 1H), 6.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.87 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.70-5.65 (m, 1H), 5.61 - 5.45 (m, 1H), 4.30 - 4.16 (m, 3H), 3.74 (d, J = 18.1 Hz, 2H), 3.65 - 3.56 (m, 3H), 3.40 - 3.22 (m, 1H), 3.05 - 2.82 (m, 3H), 2.65 - 2.54 (m, 4H), 2.33 - 1.90 (m, 4H), 1.71 (d, J = 7.3 Hz, 1H).	10
PROTAC-94	A		C	746.5	¹ H NMR: (400MHz, DMSO-d ₆) δ : 11.28 - 10.91 (m, 2H), 8.21 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.82-7.80 (m, 1H), 7.05 - 6.94 (m, 3H), 6.89 - 6.78 (m, 2H), 6.68 - 6.58 (m, 4H), 6.51-6.49 (m, 1H), 6.33 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.87 (s, 1H), 5.69-6.57 (m, 1H), 5.61 - 5.45 (m, 1H), 4.30 - 4.14 (m, 3H), 3.62 - 3.49 (m, 3H), 3.45 - 3.27 (m, 3H), 3.07 - 2.80 (m, 3H), 2.63 - 2.54 (m, 4H), 2.28 - 1.94 (m, 4H), 1.70 (d, J = 6.6 Hz, 1H).	20 30

【 1 5 2 3 】

【表 8 - 4】

PROTAC-95	D		C	745.52	¹ H NMR: (400MHz, DMSO) δ 11.05 (s, 1H), 9.19 (br s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.09 (t, J=2.6 Hz, 2H), 7.56 (dd, J=2.9, 9.2 Hz, 1H), 7.03 - 6.91 (m, 3H), 6.85 (dd, J=5.8, 8.5 Hz, 2H), 6.68 - 6.55 (m, 4H), 6.49 (dd, J=2.5, 8.3 Hz, 1H), 6.29 (d, J=8.7 Hz, 2H), 5.81 (d, J=2.8 Hz, 1H), 5.67 (br dd, J=5.2, 12.2 Hz, 1H), 4.17 (br d, J=4.9 Hz, 1H), 3.98 (br t, J=5.6 Hz, 2H), 3.57 (s, 1H), 3.49 (br s, 3H), 3.33 (br dd, J=3.2, 12.7 Hz, 1H), 3.17 - 2.80 (m, 4H), 2.70 - 2.68 (m, 2H), 2.64 - 2.61 (m, 1H), 2.58 - 2.52 (m, 4H), 2.19 - 1.94 (m, 2H), 1.70 (br d, J=7.0 Hz, 1H).	10
PROTAC-96	A		C	745.52	¹ H NMR: (400MHz, DMSO) δ 11.05 (s, 1H), 9.19 (br s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.09 (t, J=2.6 Hz, 2H), 7.56 (dd, J=2.9, 9.2 Hz, 1H), 7.03 - 6.91 (m, 3H), 6.85 (dd, J=5.8, 8.5 Hz, 2H), 6.68 - 6.55 (m, 4H), 6.49 (dd, J=2.5, 8.3 Hz, 1H), 6.29 (d, J=8.7 Hz, 2H), 5.81 (d, J=2.8 Hz, 1H), 5.67 (br dd, J=5.2, 12.2 Hz, 1H), 4.17 (br d, J=4.9 Hz, 1H), 3.98 (br t, J=5.6 Hz, 2H), 3.57 (s, 1H), 3.49 (br s, 3H), 3.33 (br dd, J=3.2, 12.7 Hz, 1H), 3.17 - 2.80 (m, 4H), 2.70 - 2.68 (m, 2H), 2.64 - 2.61 (m, 1H), 2.58 - 2.52 (m, 4H), 2.19 - 1.94 (m, 2H), 1.70 (br d, J=7.0 Hz, 1H).	20 30

【 1 5 2 4 】

【表 8 - 5】

PROTAC-97	C		C	746.5	¹ H NMR: (400MHz, DMSO-d ₆) δ : 11.06 (s, 1H), 10.95 - 10.67 (m, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.20 (d, J=2.9 Hz, 1H), 8.14 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.80 (dd, J=2.8, 8.9 Hz, 1H), 7.03 - 6.92 (m, 3H), 6.85 (dd, J=5.7, 8.4 Hz, 2H), 6.66 - 6.60 (m, 4H), 6.49 (dd, J=2.2, 8.3 Hz, 1H), 6.32 (d, J=8.7 Hz, 2H), 5.86 (d, J=2.8 Hz, 1H), 5.68 (dd, J=5.0, 12.2 Hz, 1H), 5.60 - 5.46 (m, 1H), 4.28 - 4.14 (m, 3H), 4.11 - 3.98 (m, 1H), 3.81 - 3.67 (m, 2H), 3.65 - 3.55 (m, 3H), 3.38 - 3.21 (m, 1H), 2.97 - 2.91 (m, 3H), 2.67 - 2.61 (m, 2H), 2.57 - 2.5 (m, 1H), 2.33 - 2.06 (m, 3H), 1.71 - 1.69 (m, 1H)
PROTAC-98	B		C	689.47	¹ H NMR: (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.06 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.47 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 2.4, 8.6 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.88 - 6.78 (m, 2H), 6.67 - 6.60 (m, 2H), 6.56 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.49 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.88 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 4.6, 12.0 Hz, 1H), 4.16 (br d, J = 4.6 Hz, 1H), 3.86 (br t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.32 - 3.26 (m, 1H), 3.05 - 2.87 (m, 3H), 2.82 (br t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.62 (br s, 1H), 2.46 - 2.39 (m, 1H), 2.06 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.80 (br d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.70 (br d, J = 6.4 Hz, 3H)

10

20

30

40

【 1 5 2 5 】

【表 8 - 6】

PROTAC-99	C		C	703.49	¹ H NMR: (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.07 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.51 - 8.38 (m, 1H), 8.14 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 2.8, 8.4 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.01 - 6.92 (m, 2H), 6.88 - 6.76 (m, 2H), 6.67 - 6.59 (m, 2H), 6.55 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.49 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.27 (br d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.86 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.69 (br dd, J = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 3.82 (br t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.99 - 2.85 (m, 3H), 2.78 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.59 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.47 - 2.40 (m, 1H), 2.08 - 2.00 (m, 2H), 1.78 - 1.65 (m, 5H), 1.42 (d, J = 6.4 Hz, 2H)
PROTAC-100	B	B	B	676.54	¹ H NMR: (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 10.95 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.02 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.18 - 7.08 (m, 3H), 6.81 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.66 - 6.58 (m, 2H), 6.57 - 6.42 (m, 4H), 6.28 - 6.22 (m, 2H), 5.83 (d, J=2.4 Hz, 1H), 5.57 (m, 1H), 4.16 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.79 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.02 - 2.77 (m, 4H), 2.59 - 2.50 (m, 5H), 2.44 - 2.39 (m, 4H), 2.33 - 2.26 (m, 2H), 2.14 - 1.96 (m, 2H), 1.74 - 1.61 (m, 3H), 1.50 - 1.31 (m, 4H)

10

20

30

【 1 5 2 6 】

【表 8 - 7】

PROTAC-101	B	B	B	676.54	¹ H NMR: (400MHz, DMSO) δ 10.93 (s, 1 H) 9.13 (br s, 1 H) 8.22 (d, J=3.51 Hz, 2 H) 7.09 - 7.19 (m, 3 H) 6.83 (br d, J=6.53 Hz, 2 H) 6.65 (d, J=8.68 Hz, 1 H) 6.61 (s, 1 H) 6.46 - 6.57 (m, 3 H) 6.26 (d, J=8.66 Hz, 2 H) 6.16 (s, 1 H) 5.87 - 5.94 (m, 1 H) 4.18 (d, J=4.77 Hz, 1 H) 3.81 (br t, J=6.40 Hz, 2 H) 3.56 (br s, 3 H) 3.30 (br s, 1 H) 2.76 - 3.03 (m, 3 H) 2.56 - 2.58 (m, 1 H) 2.58 (br d, J=17.69 Hz, 1 H) 2.35 - 2.41 (m, 1 H) 2.29 (br t, J=7.03 Hz, 4 H) 1.99 - 2.21 (m, 3 H) 1.56 - 1.77 (m, 3 H) 1.43 - 1.54 (m, 2 H) 1.38 (br d, J=7.15 Hz, 2 H)	10
PROTAC-102	B	B	A	687.55	¹ H NMR: (400MHz, DMSO-d ₆) δ : 10.96 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.18 - 7.10 (m, 3H), 6.83 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.64 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.59 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.52 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.47 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.19 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.84 (d, J=2.8 Hz, 1H), 5.58 (dd, J=5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.12 (d, J=4.4 Hz, 1H), 3.27 (s, 4H), 3.02 - 2.79 (m, 3H), 2.57 (d, J=4.0 Hz, 1H), 2.52 (d, J=2.0 Hz, 4H), 2.46 (s, 1H), 2.42 (d, J=4.8 Hz, 5H), 2.20 - 2.06 (m, 3H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.73 (d, J=14.0 Hz, 3H), 1.61 (s, 1H), 1.19 - 1.07 (m, 2H)	20 30

【 1 5 2 7 】

【表 8 - 8】

PROTAC-103	A		C	746.5	¹ H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ : 11.33 - 10.84 (m, 2H), 8.20 (t, J=2.9 Hz, 1H), 8.13 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J=2.9, 8.3 Hz, 1H), 7.03 - 6.92 (m, 3H), 6.85 (dd, J=5.7, 8.3 Hz, 2H), 6.68 - 6.58 (m, 4H), 6.49 (dd, J=2.1, 8.3 Hz, 1H), 6.32 (d, J=8.6 Hz, 2H), 5.86 (d, J=2.0 Hz, 1H), 5.72 - 5.62 (m, 1H), 5.60 - 5.46 (m, 1H), 4.26 - 4.12 (m, 3H), 4.10 - 3.99 (m, 1H), 3.63 - 3.51 (m, 1H), 3.46 - 3.21 (m, 4H), 3.06 - 2.80 (m, 3H), 2.61 (d, J=3.2 Hz, 3H), 2.61 - 2.60 (m, 1H), 2.60 - 2.50 (m, 1H), 2.18 - 1.96 (m, 2H), 1.69 (d, J=7.7 Hz, 1H)
PROTAC-104	6B	D	C	740.58	¹ H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ : 10.93 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.41 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.24 - 7.08 (m, 6H), 6.83 (d, J=7.2 Hz, 2H), 6.67 - 6.60 (m, 2H), 6.56 - 6.45 (m, 3H), 6.27 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.94 - 4.85 (m, 2H), 4.20 - 4.00 (m, 3H), 3.84 (d, J=5.6 Hz, 2H), 3.37 - 3.23 (m, 2H), 2.96 (d, J=8.0 Hz, 5H), 2.58 (s, 1H), 2.38 - 2.22 (m, 4H), 2.15 - 1.86 (m, 4H), 1.80 - 1.53 (m, 9H)

10

20

30

【 1 5 2 8 】

【表 8 - 9】

PROTAC- 105	B	D	C	726.56	¹ H NMR: (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 10.93 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.24 - 7.07 (m, 6H), 6.83 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.68 - 6.59 (m, 2H), 6.56 - 6.45 (m, 3H), 6.27 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.94 - 4.84 (m, 2H), 4.20 - 3.99 (m, 3H), 3.86 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.04 - 2.84 (m, 5H), 2.59 - 2.53 (m, 3H), 2.41 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.28 (dd, J=4.8, 13.6 Hz, 1H), 2.13 - 1.60 (m, 11H)
PROTAC- 106	A	B	C	726.56	¹ H NMR: (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 10.92 (s, 1H), 9.48 - 8.87 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.23 - 7.06 (m, 6H), 6.82 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.66 - 6.57 (m, 2H), 6.55 - 6.44 (m, 3H), 6.25 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.91 - 4.82 (m, 2H), 4.18 - 3.97 (m, 3H), 3.84 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.30 - 3.27 (m, 2H), 3.02 - 2.82 (m, 5H), 2.55 - 2.52 (m, 3H), 2.39 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.26 (dd, J=4.8, 13.6 Hz, 1H), 2.11 - 1.58 (m, 11H)

10

20

【 1 5 2 9 】

30

【表 8 - 1 0】

PROTAC-107	C	D	C	837.14	<i>¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ :</i> 11.01 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 7.62 (s, 4H), 7.33 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 7.21 - 7.11 (m, 2H), 7.01 (br d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 6.92 (q, <i>J</i> =8.8 Hz, 4H), 6.85 (dd, <i>J</i> =2.0, 8.8 Hz, 1H), 5.25 (dd, <i>J</i> =5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.68 - 3.45 (m, 14H), 2.87 - 2.79 (m, 1H), 2.69 - 2.61 (m, 5H), 2.19 - 2.10 (m, 1H)
PROTAC-108	B	D	C	838.12	<i>¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ :</i> 11.06 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 7.63 (s, 4H), 7.54 - 7.42 (m, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 6.97 - 6.91 (m, 4H), 6.84 (dd, <i>J</i> =2.0, 8.8 Hz, 1H), 5.28 (dd, <i>J</i> =5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.27 (s, 4H), 3.56 - 3.49 (m, 10H), 2.82 - 2.80 (m, 1H), 2.65 - 2.59 (m, 5H), 2.21 - 2.14 (m, 1H)
PROTAC-109	D	D	C	740.58	<i>¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ :</i> 10.90 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 7.20 - 7.05 (m, 6H), 6.80 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 2H), 6.64 - 6.55 (m, 2H), 6.53 - 6.43 (m, 3H), 6.23 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 2H), 4.91 - 4.80 (m, 2H), 4.17 - 3.97 (m, 3H), 3.83 - 3.77 (m, 2H), 3.25 (d, <i>J</i> =3.6 Hz, 1H), 3.01 - 2.79 (m, 5H), 2.55 - 2.50 (m, 3H), 2.39 - 2.23 (m, 4H), 2.11 - 1.85 (m, 4H), 1.75 - 1.51 (m, 8H)

10

20

30

【表 8 - 1 1】

PROTAC-110	A	A	B	696.54	¹ H NMR: (400 MHz, DMSO-d ₆) δ.: 11.08 (s, 1H), 9.13 (br s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.42 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.20 - 7.08 (m, 3H), 6.93 (d, J=8.9 Hz, 2H), 6.83 (br d, J=6.7 Hz, 2H), 6.68 - 6.58 (m, 2H), 6.54 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.48 (dd, J=2.4, 8.3 Hz, 1H), 6.26 (d, J=8.5 Hz, 2H), 5.35 (dd, J=5.1, 11.9 Hz, 1H), 4.18 (d, J=5.3 Hz, 1H), 3.87 (br t, J=6.3 Hz, 2H), 3.30 - 3.21 (m, 4H), 3.13 (br s, 4H), 3.04 - 2.76 (m, 3H), 2.66 - 2.55 (m, 2H), 2.45 (br s, 3H), 2.30 - 2.19 (m, 1H), 2.17 - 2.02 (m, 1H), 1.90 - 1.77 (m, 2H), 1.76 - 1.66 (m, 1H)
PROTAC-111	A		C	697.54	¹ H NMR: (400 MHz, DMSO-d ₆) δ.: 11.08 (br s, 1H), 9.40 - 8.74 (m, 1H), 8.37 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.21 (br s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 (dd, J=2.1, 8.8 Hz, 1H), 7.20 - 7.07 (m, 3H), 6.88 - 6.77 (m, 3H), 6.68 - 6.58 (m, 2H), 6.57 - 6.45 (m, 3H), 6.26 (br d, J=8.4 Hz, 2H), 5.37 (br dd, J=5.0, 11.9 Hz, 1H), 4.17 (br d, J=4.8 Hz, 1H), 3.87 (br t, J=6.1 Hz, 2H), 3.48 - 3.46 (m, 4H), 3.32 - 3.30 (m, 4H), 3.00 - 2.74 (m, 5H), 2.33 - 2.19 (m, 4H), 2.16 - 2.01 (m, 1H), 1.90 - 1.79 (m, 2H), 1.70 (br d, J=7.2 Hz, 1H)

【1 5 3 1】

*例示的PROTACS 93-97、103、107、および108を、MCF7細胞において3日のインキュベーションで評価した。例示的PROTAC 89-91、98-102、110、および111をMCF7細胞において5日間のインキュベーションで評価した。例示的PROTAC 92、104-106および109をT47Dにおいて5日間のインキュベーションで評価した。

*DC50(nM)およびIC50(nM)：

A<1

1<=B<10

10<=C<100

D>=100

**Dmax (分解率%)

A>75

50<B<=75

C<=50

【1 5 3 2】

【表 9】

表6. 例示的タウPROTACの特性

PROTAC一 番 号	タウ分解% DMax**	MS シグ ナル 1 m/e+ [M+H] ⁺	NMR
PROTAC-112	C	757.57	HNMR: (400MHz, DMSO-d6) δ : 11.03 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.23 - 8.19 (m, 3H), 7.99 (s, 1H), 7.63 - 7.62 (m, 2H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.90 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.79 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.61 - 3.54 (m, 6H), 3.51 - 3.47 (m, 7H), 2.84 - 2.76 (m, 3H), 2.67 - 2.66 (m, 2H), 2.54 - 2.53 (m, 1H), 2.47 - 2.33 (m, 4H), 2.03 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 1.87 - 1.75 (m, 3H), 1.52 - 1.49 (m, 2H).

10

【 1 5 3 3 】

**Dmax (分解率%)

20

A>75

50<B<=75

C<=50

5. 工業的適用性

PROTAC技術を介した、BRD4またはアンドロゲン受容体リクルート部分、およびE3リガーゼセレブロンリクルート部分を含有する新規二官能性分子を記載する。本開示の二官能性分子は能動的にBRD4を分解し、それに伴い意義深く持続的な下流MYCの抑制と、堅固な細胞増殖抑制およびアポトーシスの誘導がもたらされる。PROTAC介在性タンパク質分解は、従来の方法では「新薬の開発に繋がらない」病的タンパク質の標的化において有望な戦略を提供する。

30

【 1 5 3 4 】

本出願にわたって引用した全ての参考文献、特許、係属中の特許出願、公開された特許の内容が、参照によりここに明文で組み込まれているものとする。

【 1 5 3 5 】

当業者は、ほんのわずかな通例の実験により、本明細書に記載の発明の特定の実施形態についての多くの均等物を認識するであろうし、又は確かめることができるであろう。かかる均等物は、以下の請求項に包含されることが意図される。本明細書に記載される詳細な実施例および実施形態は、解説目的のための例示としてのみ提供され、決して本発明を限定するものとはみなされないことを理解されたい。その観点での様々な改変または変更は、当分野の当業者に提案されるものであり、本出願の主旨および範囲内に含まれ、添付の請求項の範囲内で考慮される。例えば、成分の相対量は、望ましい効果を最適化するために変更されてもよく、追加的な成分が加えられてもよく、および／または類似した成分が、記載される成分のうちの一つ以上と置き換えられてもよい。本開示のシステム、方法、およびプロセスに関連付けられた追加的な有益な特徴および機能は、添付の請求項から明らかであろう。さらに、当業者は、ほんのわずかな日常的な実験により、本明細書に記載の発明の特定の実施形態についての多くの均等物を認識するであろうし、又は確かめることができるであろう。かかる均等物は、以下の請求項に包含されることが意図される。

40

【図 1 A】

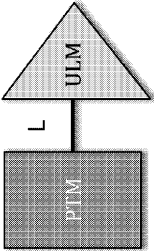


FIG. 1A

【図 1 B】

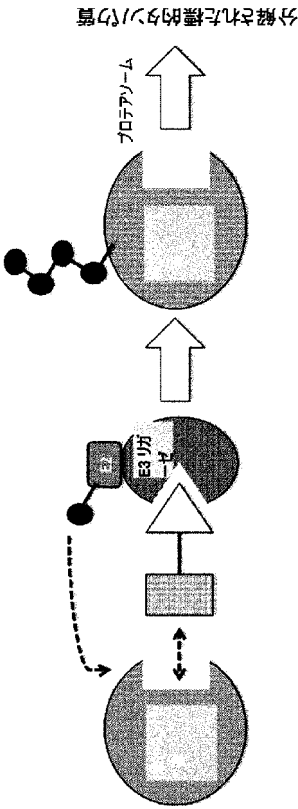


図 1B

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2018/016315

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.: 6, 23, 25, 30, 31, 34
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:
Claims 6, 23, 25, 30, 31, 34 refer to an unsearchable claim which is not drafted in accordance with PCT Rule 6.4(a).

3. ☒ Claims Nos.: 5, 7-19, 21, 22, 24, 26-29, 32, 33
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 any 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 SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2018/016315

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 401/04(2006.01)i, A61K 31/454(2006.01)i, A61K 31/4725(2006.01)i, A61P 35/00(2006.01)i		
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 401/04; C07D 223/00; C07D 231/12; C07D 413/12; C07K 19/00; A61K 31/454; A61K 38/12; A61K 47/48; C07D 401/14; C40B 30/04; A61K 31/4725; A61P 35/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(KIPO internal) & Keywords:Bifunctional compound, E3 ubiquitin ligase, cereblon, protein targeting ligand, linker, PROTAC		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2016-0243247 A1 (DANA-FARBER CANCER INSTITUTE, INC.) 25 August 2016 See claim 1; paragraphs [0007]-[0015], [0125], [0191]-[0195], [0486].	1-4, 20
X	WO 2016-197032 A1 (ARVINAS, INC.) 08 December 2016 See claims 1-18; paragraph [0162]; Table 1.	1-4, 20
X	WO 2017-011371 A1 (ARVINAS, INC) 19 January 2017 See claims 1-22; paragraph [0028].	1-4, 20
A	WO 2013-106643 A2 (YALE UNIVERSITY et al.) 18 July 2013 See the whole document.	1-4, 20
A	WO 2011-008260 A2 (PRESIDENT AND FELLOWS OF HARVARD COLLEGE et al.) 20 January 2011 See the whole document.	1-4, 20
☐ 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 11 May 2018 (11.05.2018)		Date of mailing of the international search report 11 May 2018 (11.05.2018)
Name and mailing address of the ISA/KR International Application Division Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon, 35208, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-481-8578		Authorized officer KAM, Yoo Lim Telephone No. +82-42-481-3516

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2018/016315

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2016-0243247 A1	25/08/2016	CN 107257800 A	17/10/2017
		EP 3256470 A1	20/12/2017
		JP 2018-502097 A	25/01/2018
		US 2016-0176916 A1	23/06/2016
		US 2016-0235730 A1	18/08/2016
		US 2016-0235731 A1	18/08/2016
		US 9694084 B2	04/07/2017
		US 9750816 B2	05/09/2017
		US 9770512 B2	26/09/2017
		US 9821068 B2	21/11/2017
		WO 2016-105518 A1	30/06/2016
		WO 2017-007612 A1	12/01/2017
WO 2016-197032 A1	08/12/2016	AU 2015-247817 A1	27/10/2016
		AU 2016-270442 A1	07/12/2017
		CA 2945975 A1	22/10/2015
		CA 2988414 A1	08/12/2016
		CN 106458993 A	22/02/2017
		EP 3131588 A2	22/02/2017
		JP 2017-513862 A	01/06/2017
		KR 10-2017-0002446 A	06/01/2017
		MX 2016013563 A	09/05/2017
		US 2015-0291562 A1	15/10/2015
		US 2016-0058872 A1	03/03/2016
		WO 2015-160845 A2	22/10/2015
		WO 2015-160845 A3	10/12/2015
WO 2017-011371 A1	19/01/2017	AU 2016-291578 A1	07/12/2017
		CA 2988430 A1	19/01/2017
		US 2017-0008904 A1	12/01/2017
WO 2013-106643 A2	18/07/2013	AU 2013-207900 A1	24/07/2014
		AU 2013-207900 A8	31/07/2014
		AU 2013-207900 B2	07/12/2017
		CA 2861066 A1	18/07/2013
		CN 104736569 A	24/06/2015
		EP 2802608 A2	19/11/2014
		EP 2802608 A4	05/08/2015
		HK 1208875 A1	18/03/2016
		JP 2015-508414 A	19/03/2015
		KR 10-2015-0010935 A	29/01/2015
		MX 2014008520 A	14/08/2015
		RU 2014133019 A	27/02/2016
		US 2014-0356322 A1	04/12/2014
		WO 2013-106643 A3	06/09/2013
WO 2011-008260 A2	20/01/2011	AU 2012-273220 A1	08/03/2012
		AU 2012-273220 B2	15/10/2015
		CA 2768299 A1	20/01/2011

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2018/016315

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		CN 102510755 A	20/06/2012
		EP 2356139 A2	17/08/2011
		EP 2356139 A4	09/01/2013
		EP 2453908 A2	23/05/2012
		EP 2453908 A4	13/11/2013
		EP 2453908 B1	14/03/2018
		JP 2012-532929 A	20/12/2012
		US 2012-0270800 A1	25/10/2012
		US 2015-0376227 A1	31/12/2015
		US 2016-0257725 A1	08/09/2016
		US 9163330 B2	20/10/2015
		US 9458189 B2	04/10/2016
		WO 2010-011313 A2	28/01/2010
		WO 2010.011313 A3	09/12/2010
		WO 2011-008260 A3	24/03/2011

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/505 (2006.01)
 A 6 1 K 31/517 (2006.01)
 C 0 7 D 491/107 (2006.01)
 A 6 1 K 31/501 (2006.01)
 A 6 1 K 31/438 (2006.01)
 C 0 7 D 403/04 (2006.01)
 C 0 7 D 471/04 (2006.01)
 A 6 1 K 31/437 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4178 (2006.01)
 C 0 7 D 405/04 (2006.01)
 A 6 1 K 31/506 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4166 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4439 (2006.01)
 A 6 1 K 47/54 (2017.01)
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)
 A 6 1 P 1/04 (2006.01)
 A 6 1 P 1/00 (2006.01)
 A 6 1 P 3/04 (2006.01)
 A 6 1 P 9/00 (2006.01)
 A 6 1 P 15/00 (2006.01)
 A 6 1 P 21/00 (2006.01)
 A 6 1 P 21/04 (2006.01)
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)
 A 6 1 P 31/10 (2006.01)
 A 6 1 P 31/04 (2006.01)
 A 6 1 P 31/12 (2006.01)
 A 6 1 P 31/18 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 37/02 (2006.01)
 A 6 1 P 7/00 (2006.01)
 A 6 1 P 7/04 (2006.01)
 A 6 1 P 3/00 (2006.01)
 A 6 1 P 1/14 (2006.01)
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)
 A 6 1 P 9/12 (2006.01)
 A 6 1 P 17/06 (2006.01)
 A 6 1 P 25/08 (2006.01)
 A 6 1 P 25/14 (2006.01)
 A 6 1 P 25/16 (2006.01)
 A 6 1 P 25/18 (2006.01)
 A 6 1 P 25/22 (2006.01)
 A 6 1 P 19/02 (2006.01)
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)
 A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/505
 A 6 1 K 31/517
 C 0 7 D 491/107
 A 6 1 K 31/501
 A 6 1 K 31/438
 C 0 7 D 403/04
 C 0 7 D 471/04 1 0 4 A
 A 6 1 K 31/437
 A 6 1 K 31/4178
 C 0 7 D 405/04
 A 6 1 K 31/506
 A 6 1 K 31/4166
 A 6 1 K 31/4439
 A 6 1 K 47/54
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 1/00 1 7 1
 A 6 1 P 3/04
 A 6 1 P 9/00
 A 6 1 P 15/00
 A 6 1 P 21/00
 A 6 1 P 21/04
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 31/10
 A 6 1 P 31/04
 A 6 1 P 31/12
 A 6 1 P 31/18
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 37/02
 A 6 1 P 7/00
 A 6 1 P 7/04
 A 6 1 P 3/00
 A 6 1 P 1/14
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 9/12
 A 6 1 P 17/06
 A 6 1 P 25/08
 A 6 1 P 25/14
 A 6 1 P 25/16
 A 6 1 P 25/18
 A 6 1 P 25/22
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 29/00 1 0 1
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 11/00

4 C 0 8 6

A 6 1 P	19/08	(2006.01)	A 6 1 P	19/08
A 6 1 P	7/06	(2006.01)	A 6 1 P	7/06
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	27/02
A 6 1 P	27/16	(2006.01)	A 6 1 P	27/16
A 6 1 P	19/00	(2006.01)	A 6 1 P	19/00
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	1/16
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/06
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/02

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. TRITON
2. TWEEN

- (72)発明者 バーリン, マイケル
アメリカ合衆国、08822 ニュー・ジャージー州、フレミントン、ヘン德里ック・ロード、14
- (72)発明者 ドン, ハンチン
アメリカ合衆国、06443 コネチカット州、マディソン、オープニング・ヒル・ロード、248
- (72)発明者 ホーンバーガー, キース・アール
アメリカ合衆国、06488 コネチカット州、サウスベリー、ウルフ・ピット・ドライブ、182
- (72)発明者 チエン, イミン
アメリカ合衆国、08536 ニュー・ジャージー州、プレインズボロ、カマス・コート、5
- (72)発明者 スナイダー, ローレンス・ビー
アメリカ合衆国、06419 コネチカット州、キリングワース、ローレル・リッジ・トレイル、85
- (72)発明者 ワン, ジン
アメリカ合衆国、06460 コネチカット州、ミルフォード、エルム・ストリート、25
- (72)発明者 ジーマン, カート
アメリカ合衆国、06422 コネチカット州、ダーラム、スキートフィールド・ポイント・ロード、5

Fターム(参考) 4C050 AA04 BB07 CC15 EE01 FF01 GG03 HH01
4C063 AA01 BB02 CC10 CC25 CC28 CC29 CC31 CC73 DD06 DD07
DD10 DD14 DD15 DD29 EE01
4C065 AA03 BB04 CC01 DD01 EE02 HH01 JJ01 KK01 LL08 PP09
4C076 AA95 CC01 CC04 CC07 CC10 CC11 CC14 CC15 CC16 CC17
CC18 CC21 CC27 CC31 CC32 CC35 CC41 DD80 EE59
4C084 AA19 NA05 ZA011 ZA012 ZA021 ZA051 ZA061 ZA121 ZA161 ZA181
ZA331 ZA341 ZA361 ZA421 ZA451 ZA511 ZA531 ZA551 ZA591 ZA661
ZA671 ZA691 ZA701 ZA751 ZA811 ZA891 ZA941 ZA961 ZB071 ZB151

	ZB261	ZB262	ZB271	ZB322	ZB331	ZB332	ZC211	ZC351	ZC552	
4C086	AA01	AA02	AA03	BC17	BC21	BC38	BC41	BC42	BC46	CB05
	CB22	GA02	GA07	GA08	MA01	MA04	NA14	ZA01	ZA02	ZA05
	ZA06	ZA12	ZA16	ZA18	ZA33	ZA34	ZA36	ZA42	ZA45	ZA51
	ZA53	ZA55	ZA59	ZA66	ZA67	ZA69	ZA70	ZA75	ZA81	ZA89
	ZA94	ZA96	ZB07	ZB15	ZB26	ZB27	ZB33	ZC21	ZC35	