(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7667742号
(P7667742)

(45)発行日　令和7年4月23日(2025.4.23)

(24)登録日　令和7年4月15日(2025.4.15)

(51)国際特許分類

Ａ６１Ｋ　47/55　(2017.01)	Ａ６１Ｋ	47/55	
Ａ６１Ｐ　35/00　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	35/00	
Ａ６１Ｐ　35/04　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	35/04	
Ａ６１Ｐ　43/00　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１
Ａ６１Ｋ　31/337(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/337	

ＦＩ

請求項の数　11　（全119頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2021-559100(P2021-559100)
(86)(22)出願日　令和2年4月8日(2020.4.8)
(65)公表番号　特表2022-526979(P2022-526979A)
(43)公表日　令和4年5月27日(2022.5.27)
(86)国際出願番号　PCT/US2020/027236
(87)国際公開番号　WO2020/210337
(87)国際公開日　令和2年10月15日(2020.10.15)
審査請求日　令和5年4月6日(2023.4.6)
(31)優先権主張番号　62/831,267
(32)優先日　平成31年4月9日(2019.4.9)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者　507183952
ダナ－ファーバー キャンサー インスティテュート，インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１５－５４５０，ボストン ブルックライン アヴェニュー ４５０
(73)特許権者　301033259
ベス・イスラエル・ディーコネス・メディカル・センター，インコーポレイテッド
アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２２１５，ボストン，ブルックリン・アヴェニュー ３３０
(74)代理人　100189131
弁理士　佐伯 拓郎

最終頁に続く

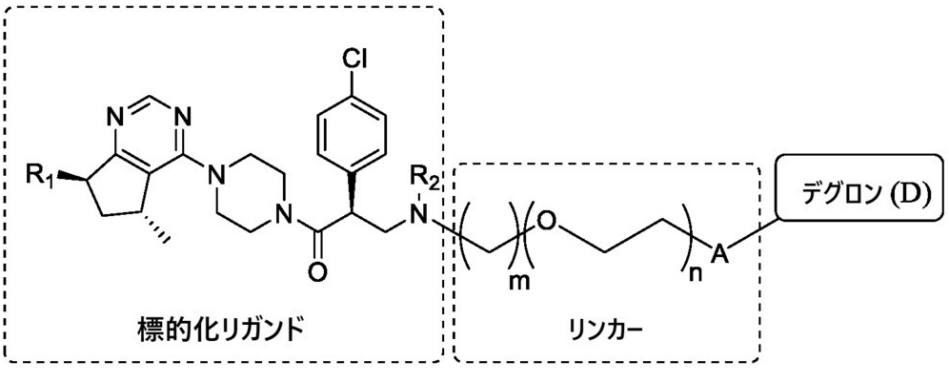
(54)【発明の名称】　ＡＴＰ競合性ＡＫＴ阻害剤ＧＤＣ－００６８とＥ３リガーゼリガンドとの結合によるＡＫＴの分解および使用方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

式Ｉ－５：

【化１】



(I-5)

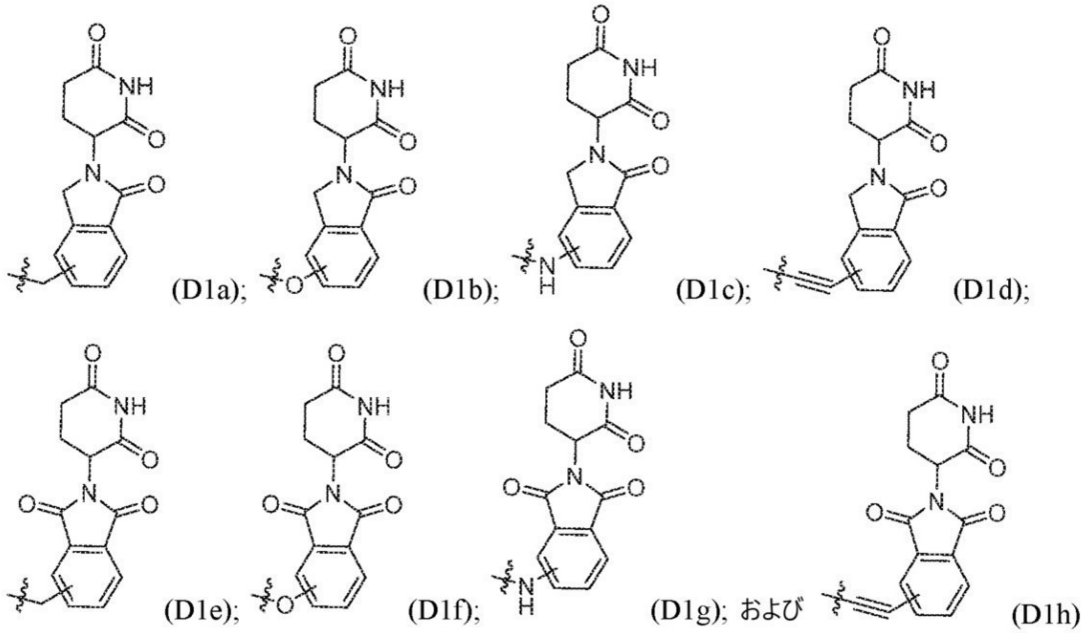
［式中、

Ｒ１が、ＨまたはＯＨであり；

Ｒ２が、Ｈ、メチル、エチルまたはイソプロピルであり；

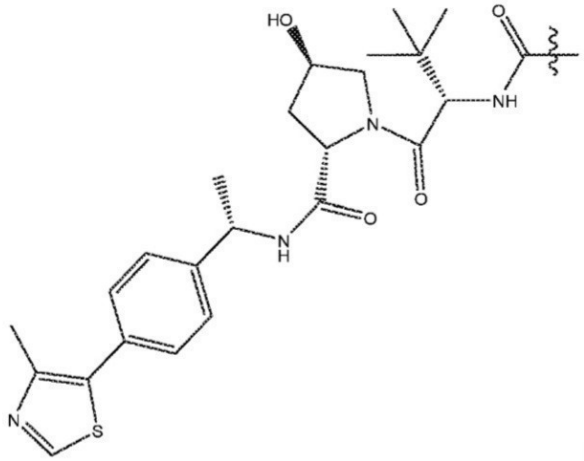
Ａが、存在しないか、ＣＯであるか、またはＮＲ３ＣＯＣＨ２であり、ここでＲ３が、Ｈまたはメチルであり；

ｍが、独立して１～１０であり；
ｎが、独立して０、１、２、または３であり、
前記デグロンが、構造Ｄ１ａ～Ｄ１ｈ：
【化１７】

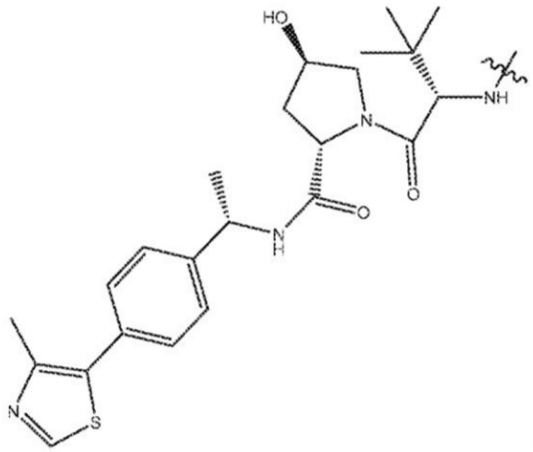


のいずれかによって表される、または
前記デグロンが、構造Ｄ２ａ～Ｄ２ｅ：

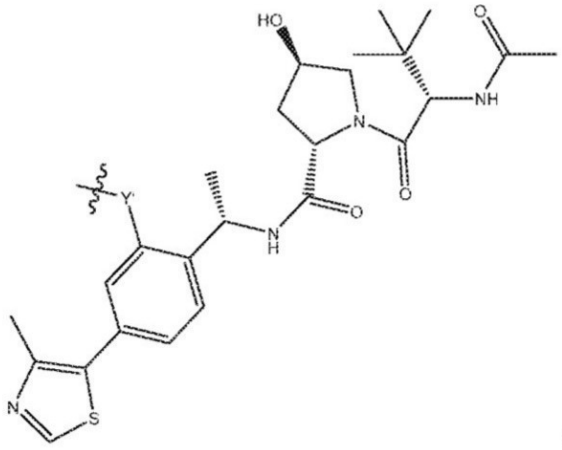
【化１８】



(D2a);



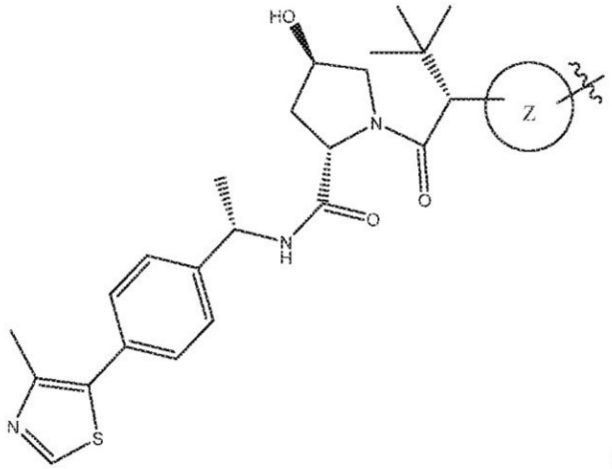
(D2b);



(D2c),

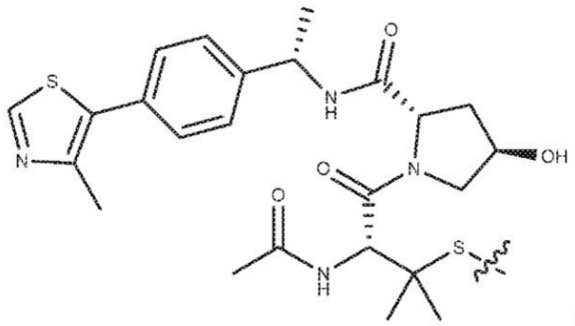
［式中、Ｙ’は結合、Ｎ、ＯまたはＣである］；

【化１９】



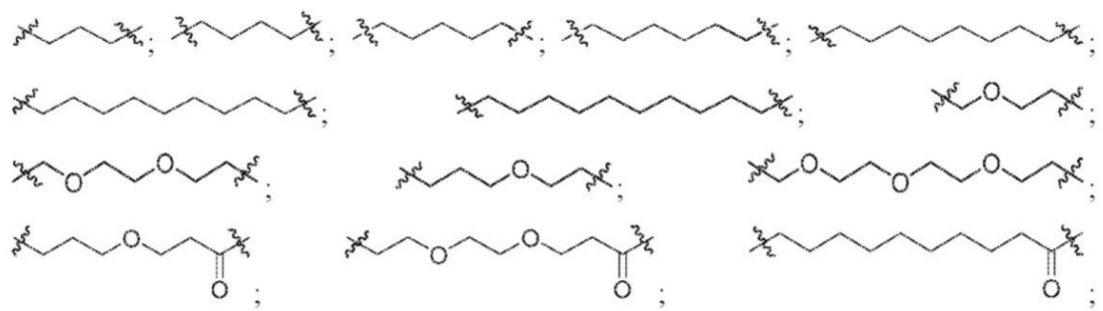
(D2d)

［式中、Ｚは環式基である］；
および
【化２０】

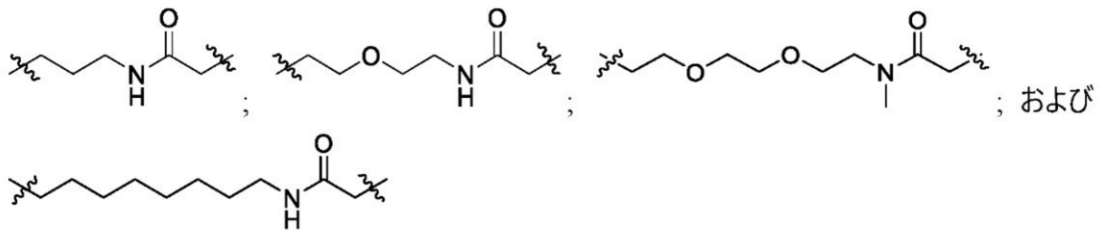


(D2e)

のいずれか１つによって表される］
で表される構造を有する二官能性化合物；またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。
【請求項２】
R_1およびR_2がＨである、または
R_1がＯＨであり、R_2がＨである、請求項１に記載の二官能性化合物。
【請求項３】
R_1がＨであり、R_2がメチルである、または
R_1がＯＨであり、R_2がメチルである、請求項１に記載の二官能性化合物。
【請求項４】
前記リンカーが構造：
【化１１】



【化１２】

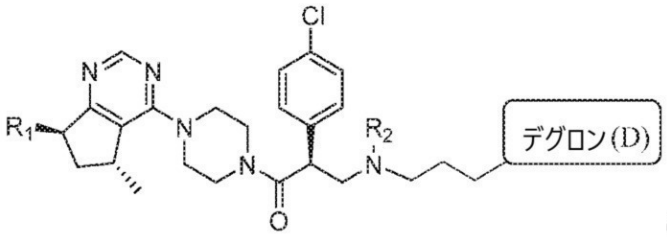


のいずれか１つによって表される、請求項３に記載の二官能性化合物。

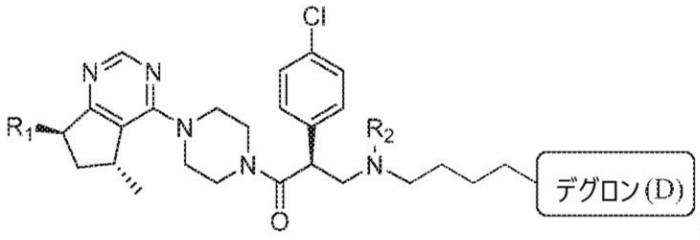
【請求項５】

構造Ｉ－６～Ｉ－２１：

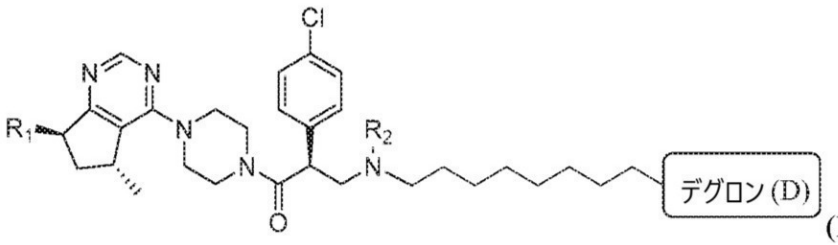
【化１４】



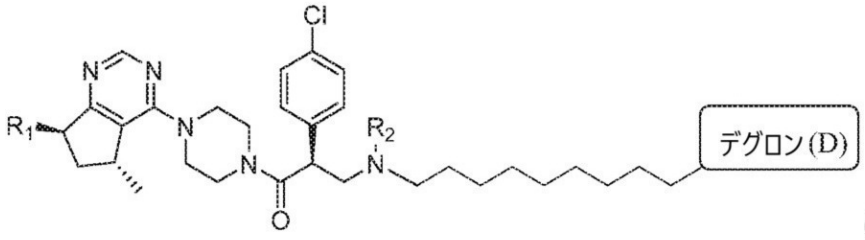
(I-6);



(I-7);

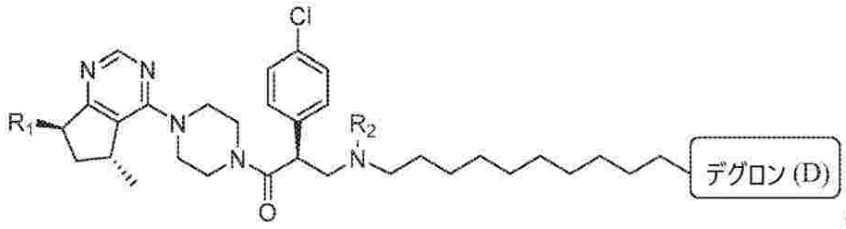


(I-8);

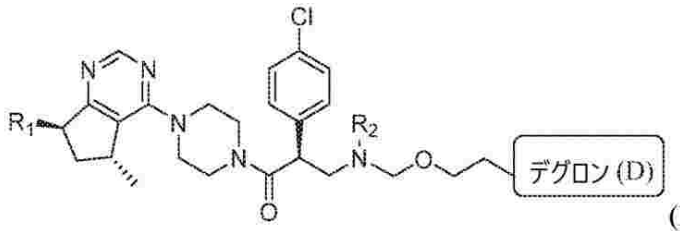


(I-9);

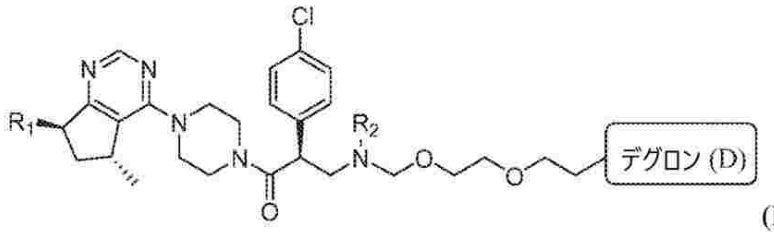
【化１５】



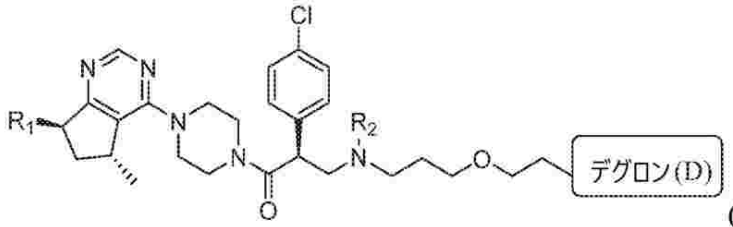
(I-10);



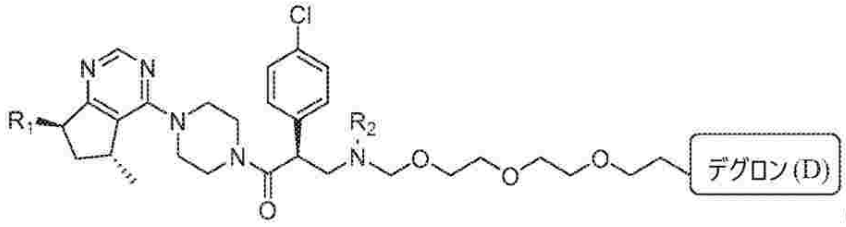
(I-11);



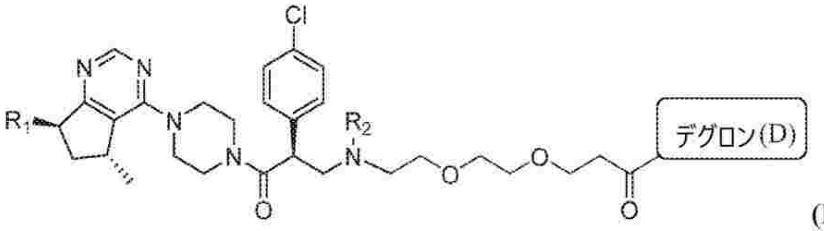
(I-12);



(I-13);

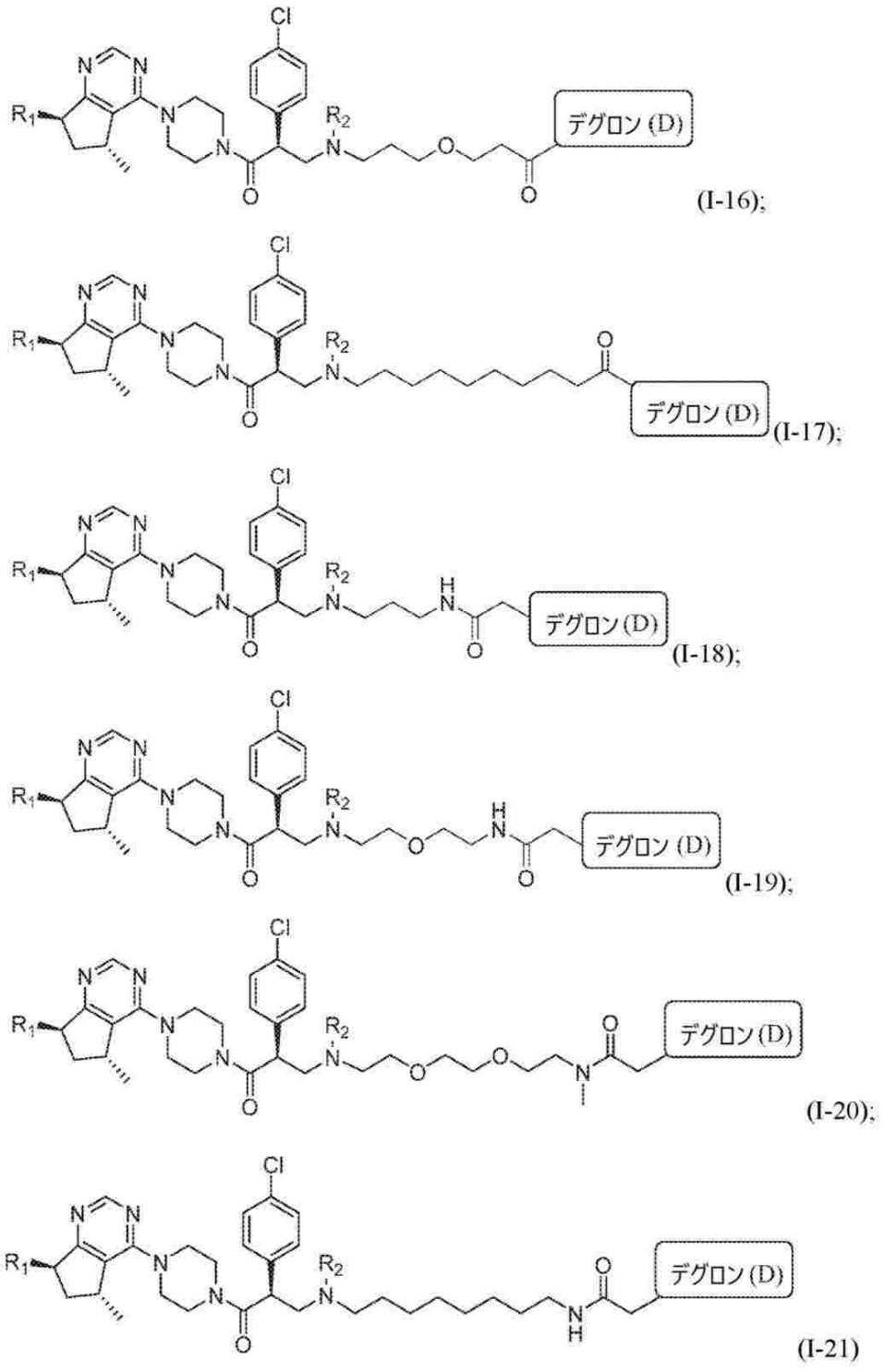


(I-14);



(I-15);

【化１６】

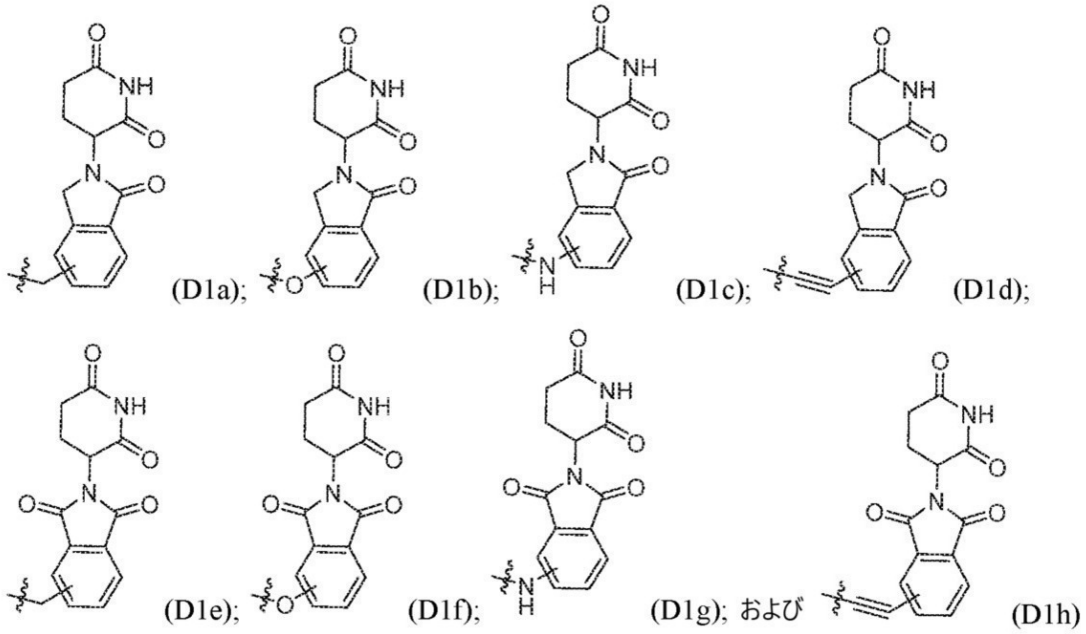


［式中、
Ｒ１が、ＨまたはＯＨであり；
Ｒ２が、Ｈ、メチル、エチルまたはイソプロピルである］のいずれか１つで表される、請求項１に記載の二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。

【請求項６】

前記デグロンが、構造Ｄ１ａ～Ｄ１ｈ：

【化１７】

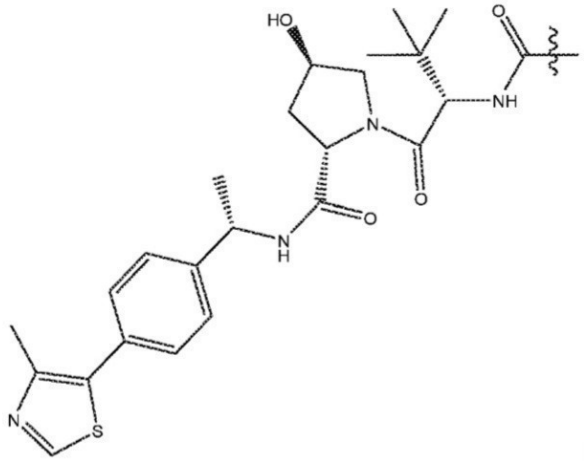


のいずれかによって表される、請求項１に記載の二官能性化合物。

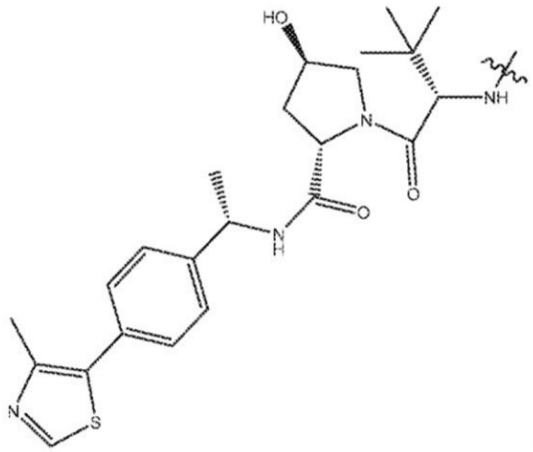
【請求項７】

前記デグロンが、構造Ｄ２ａ～Ｄ２ｅ：

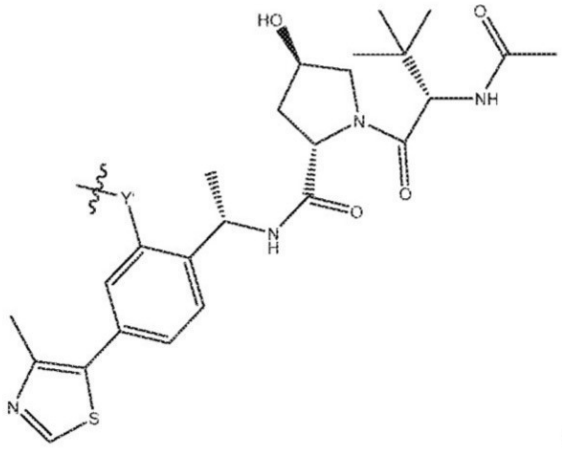
【化１８】



(D2a);



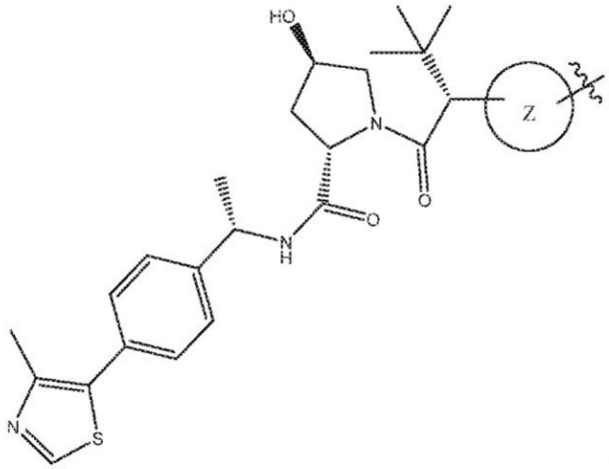
(D2b);



(D2c),

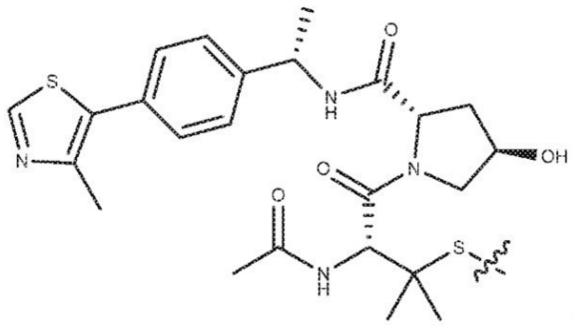
［式中、Ｙ’は結合、Ｎ、ＯまたはＣである］；

【化１９】



(D2d)

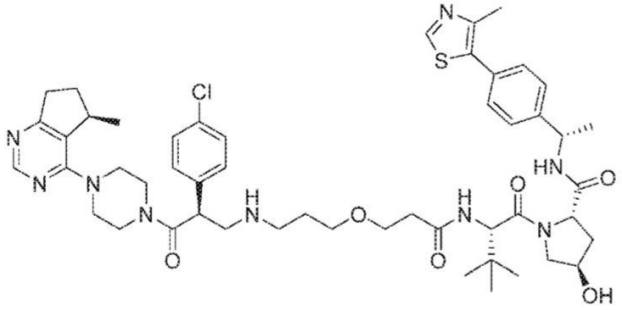
［式中、Ｚは環式基である］；
および
【化２０】



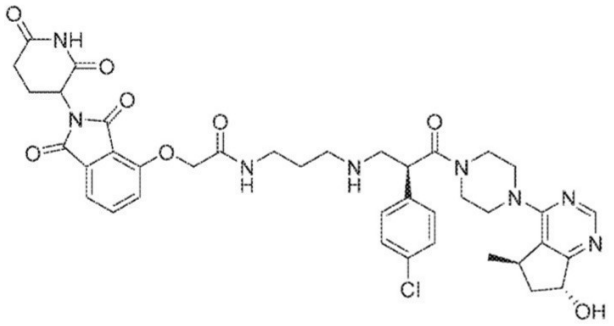
(D2e)

のいずれか１つによって表される、請求項１に記載の二官能性化合物。
【請求項８】
構造１～２９：

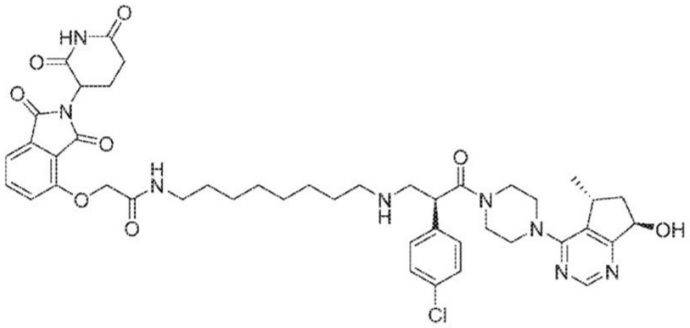
【化２５】



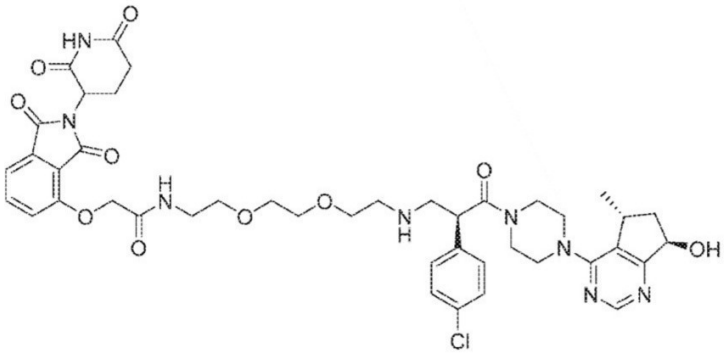
(**1**);



(**2**);

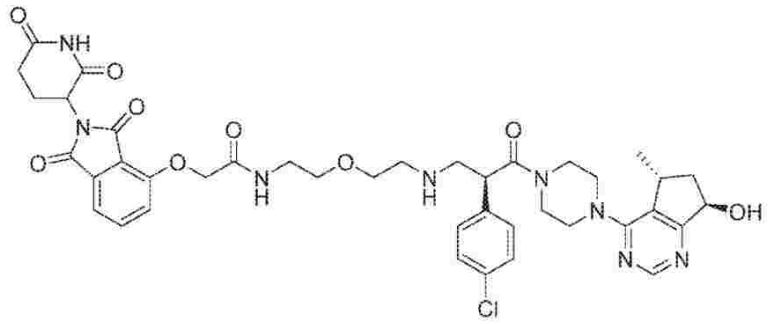


(**3**);

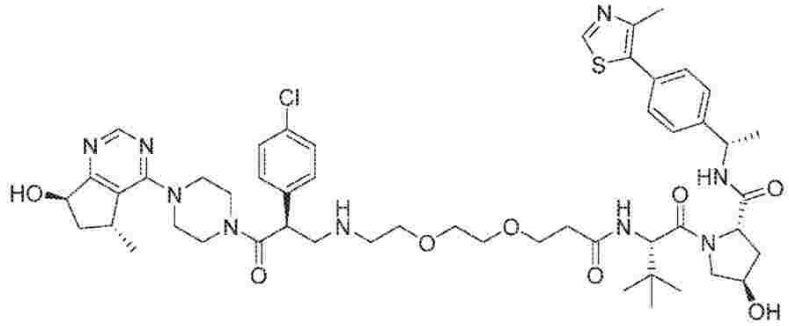


(**4**);

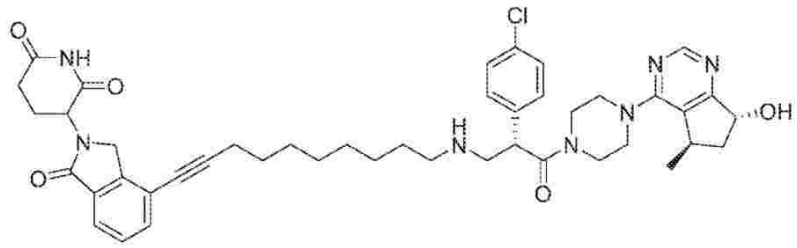
【化２６】



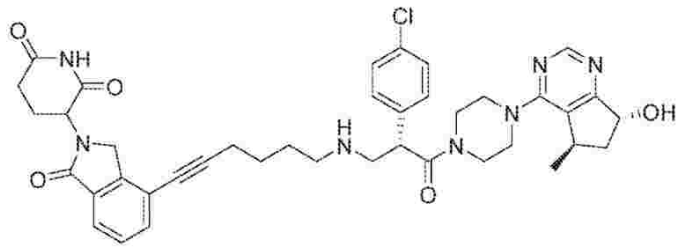
(5);



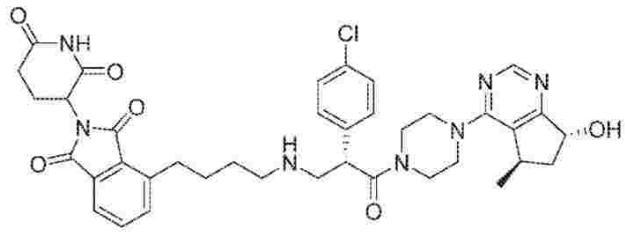
(6);



(7);

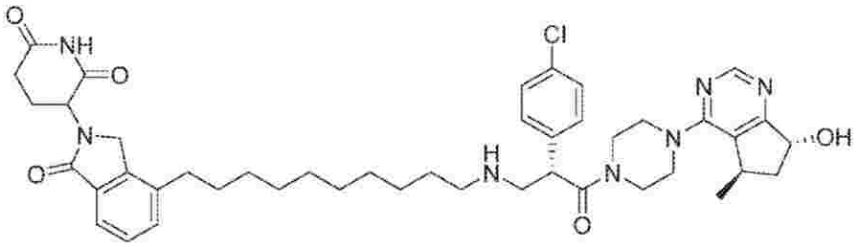


(8);

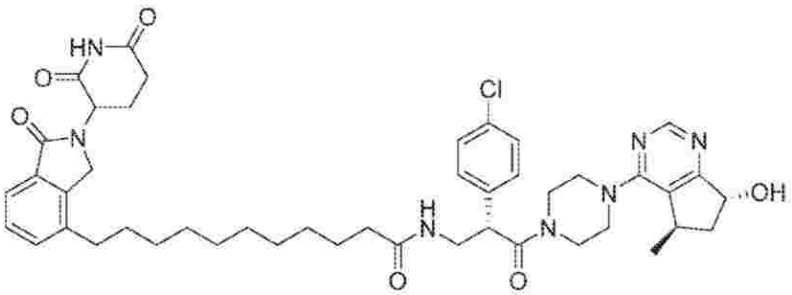


(9);

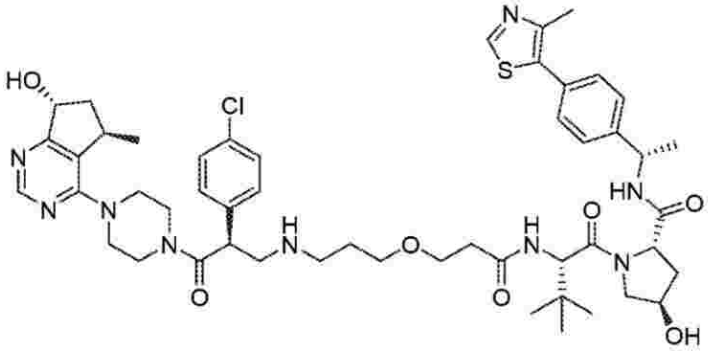
【化２７】



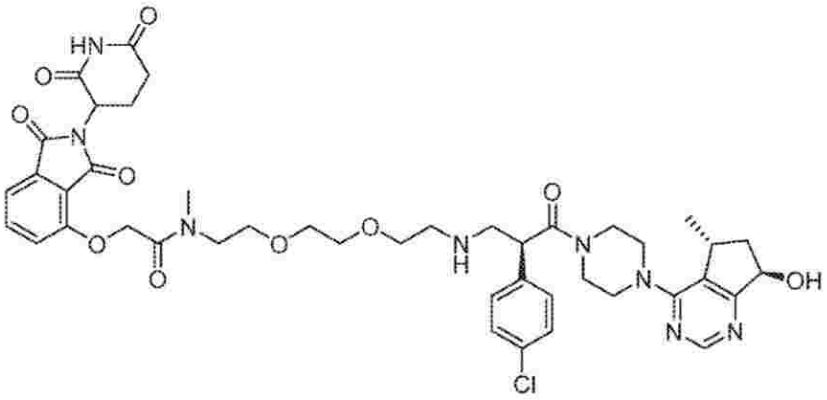
(10);



(11);

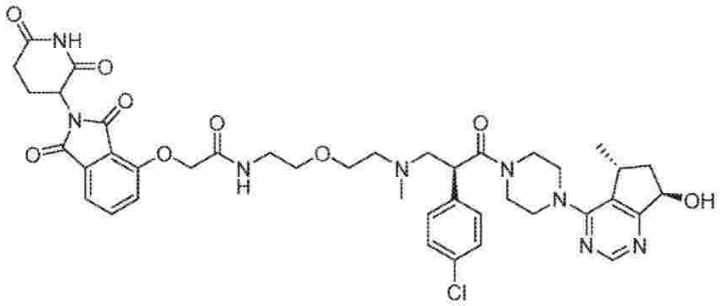


(12);

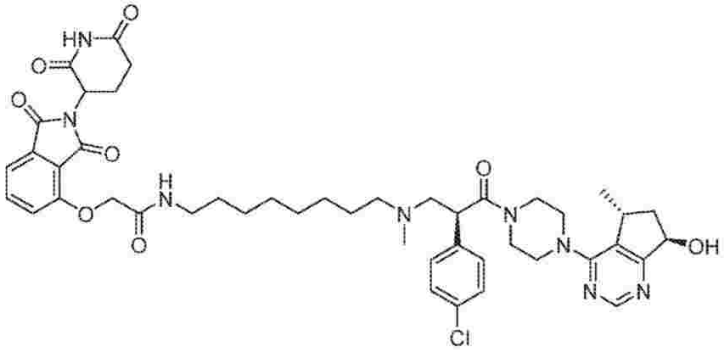


(13);

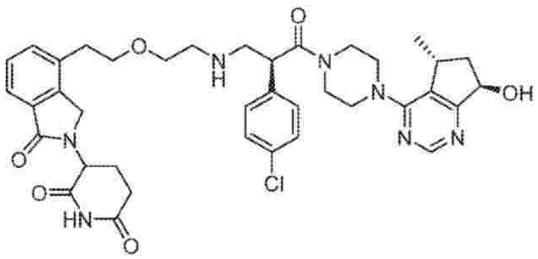
【化２８】



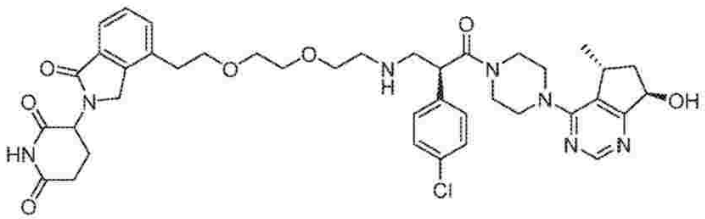
(14);



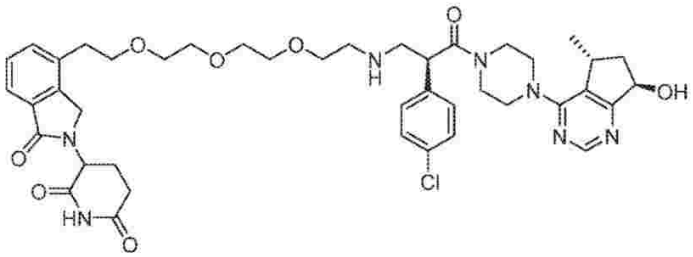
(15);



(16);

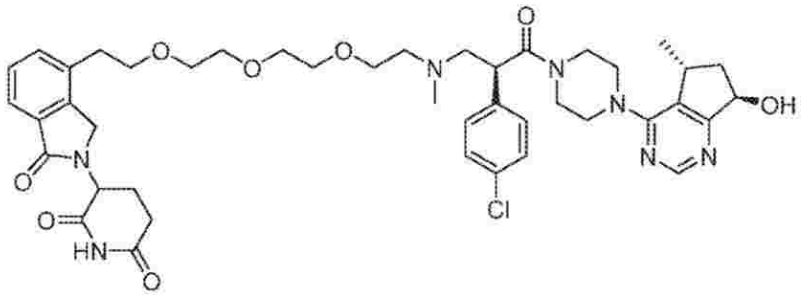


(17);

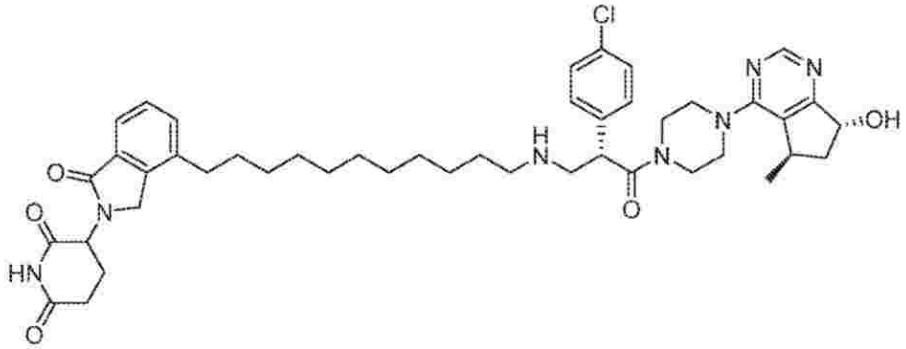


(18);

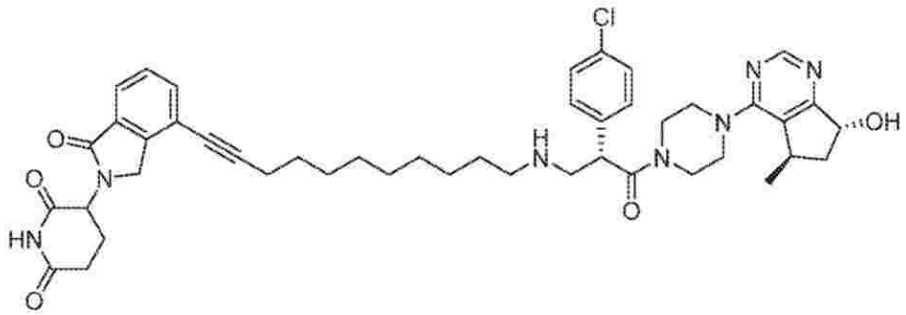
【化２９】



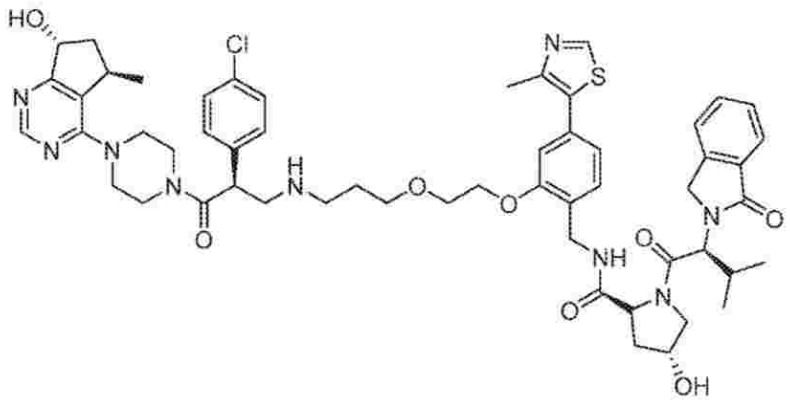
(19);



(20);

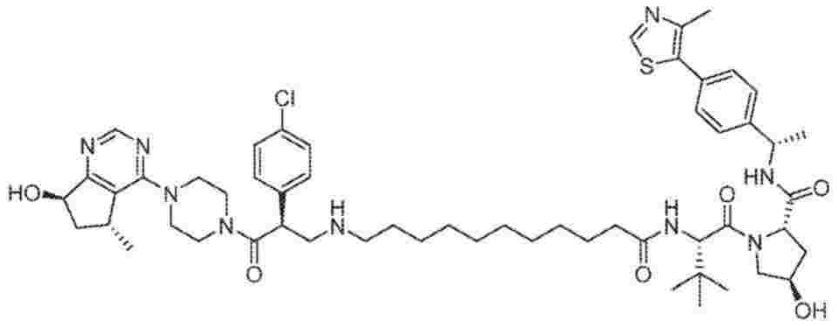


(21);

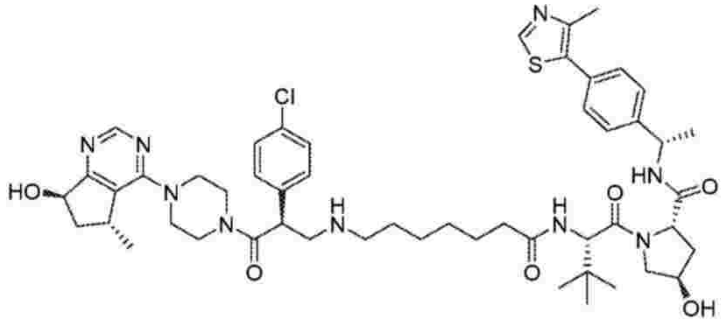


(22);

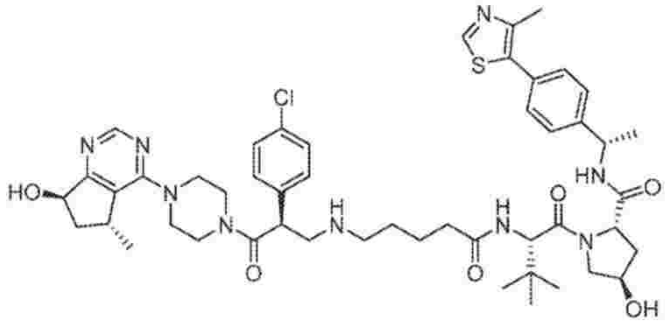
【化３０】



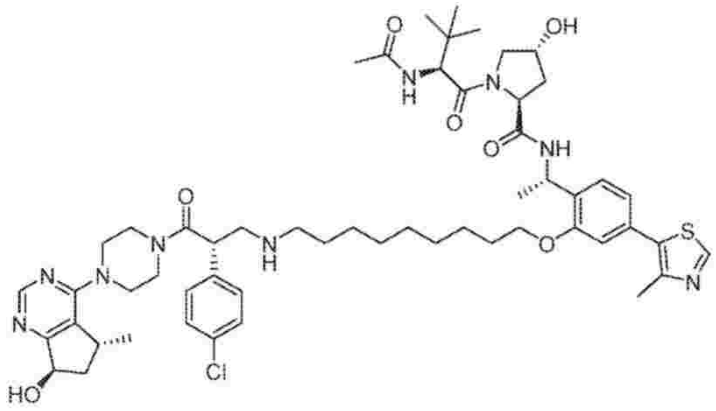
(23);



(24);

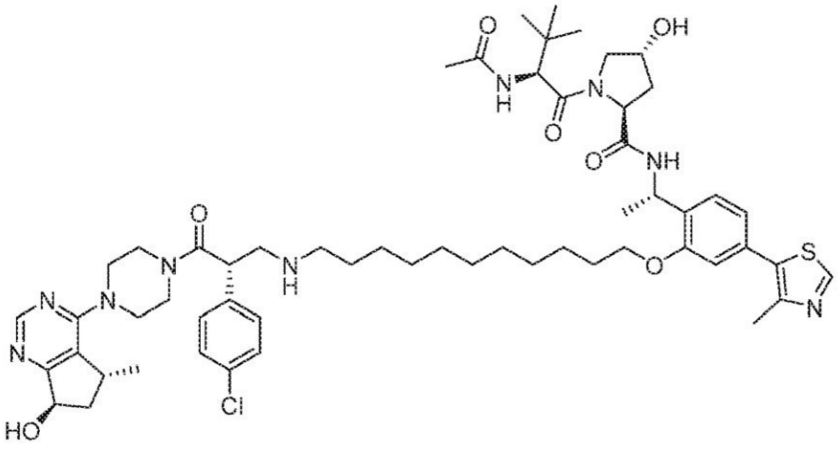


(25);

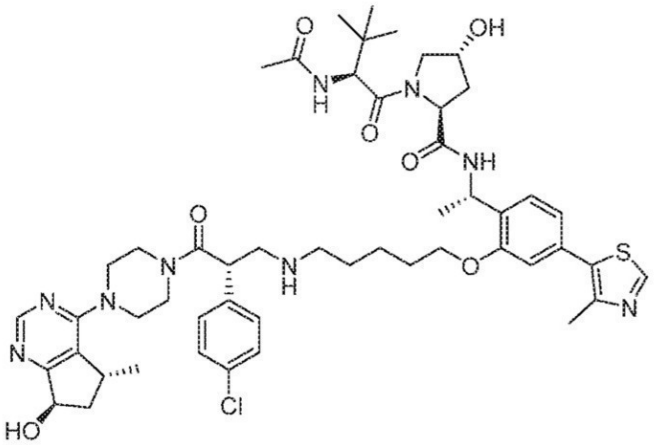


(26);

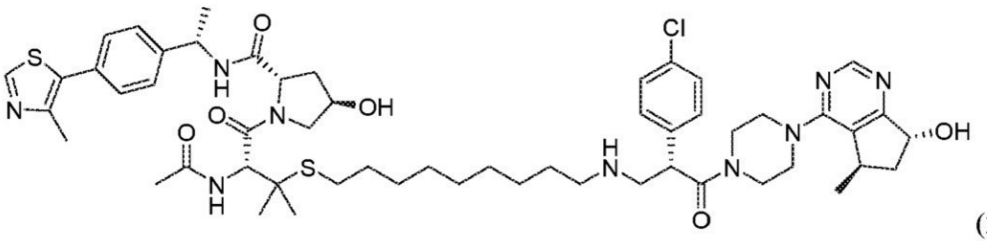
【化３１】



(27);



(28); および

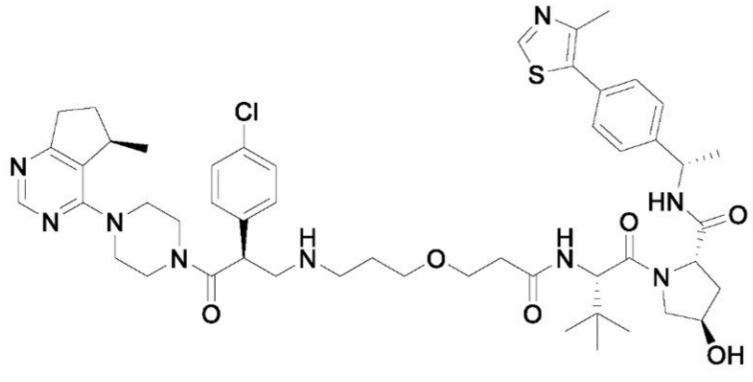


(29),

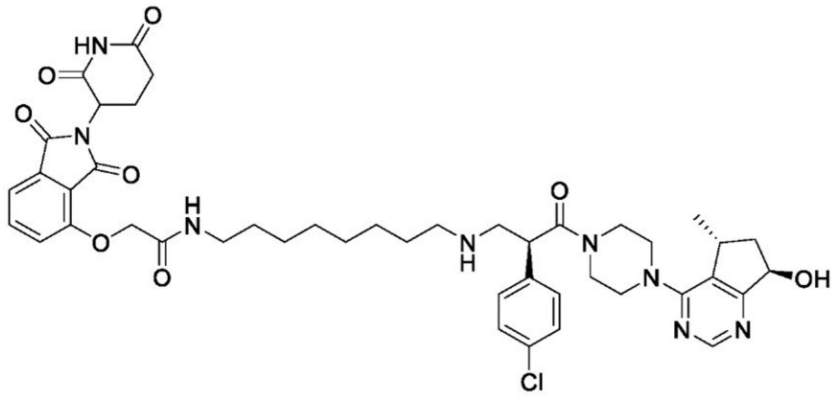
のいずれか１つによって表される化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。

【請求項９】

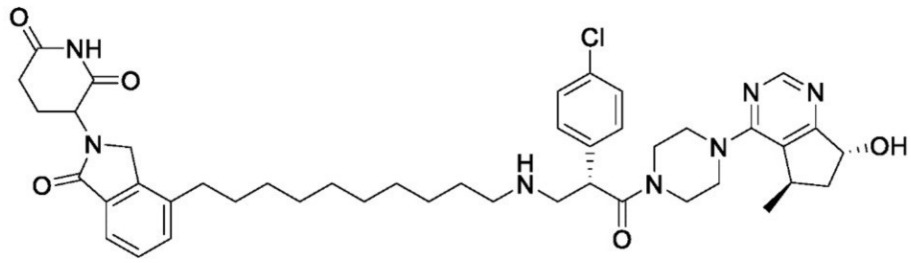
【化３２】



(1),



(3), または



(10),

である、請求項８に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。

【請求項１０】

治療有効量の請求項１～９のいずれか一項に記載の二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項１１】

治療有効量の請求項１～９のいずれか一項に記載の二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を含む、機能不全のＡＫＴによってもたらされる疾患または障害を治療するための医薬組成物であって、

前記疾患が癌であり、

前記癌が、乳癌、子宮内膜癌もしくは子宮頸癌、肺癌、リンパ腫、黒色腫、または前立腺癌であり、

前記乳癌が、初期トリプルネガティブ乳癌または転移性トリプルネガティブ乳癌であり、

場合によって、前記患者に化学療法剤、特にパクリタキセルを同時投与することをさらに含む、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願

本出願は、２０１９年４月９日に出願され、その全体が参照により本明細書に組み込まれる米国仮特許出願第６２／８３１，２６７号に対する３５ Ｕ．Ｓ．Ｃ．第１１９条（ｅ）に基づく優先権の利益を主張する。

【０００２】

政府のライセンス権

本発明は、国立衛生研究所によって授与された助成金番号Ｒ０１ ＣＡ２００６７１およびＲ０１ ＣＡ２１８２７８の下、政府の支援を受けてなされた。政府は、本発明に一定の権利を有する。

【背景技術】

【０００３】

プロテインキナーゼＢ（ＰＫＢ）としても知られているＡＫＴの過剰活性化が、様々な固形腫瘍および血液悪性腫瘍において頻繁に認められる（Ｍａｎｎｉｎｇ ａｎｄ Ｔｏｋｅｒ，Ｃｅｌｌ １６９：３８１－４０５（２０１７））。過剰活性化ＡＫＴは、癌細胞をアポトーシスから保護するだけでなく、無制御の細胞周期進行を促進し、ＡＫＴを癌の魅力的な治療標的とする（Ｋａｎｄｅｌ ｅｔ ａｌ．、Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．２２：７８３１－７８４１（２００８））。

【０００４】

いくつかのＡＴＰ競合性阻害剤およびアロステリックＡＫＴ阻害剤が現在臨床試験中であるが、阻害剤は、特に単剤としていくつかの制約に直面している。ＧＳＫ６９０６９３などのＡＴＰ競合性阻害剤は、ＡＫＴのキナーゼ非依存性機能を阻害することができず、がん細胞の生存をもたらす（Ｖｉｖａｎｃｏ ｅｔ ａｌ．、ｅＬｉｆｅ、３：ｅ ０３７５１（２０１４））。一方、アロステリックＡＫＴ阻害剤は、Ｅ１７Ｋ変異ＡＫＴ１を有する癌細胞において有効性の低下を示す（Ｐａｒｉｋｈ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．１０９：１９３６８－１９３７３（２０１２））。

【０００５】

したがって、癌治療目的のために、ＡＫＴの３つすべてのアイソフォーム（ＡＫＴ１、ＡＫＴ２およびＡＫＴ３）をより効果的に標的化し、阻害することが依然として必要とされている。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【０００６】

【文献】Ｍａｎｎｉｎｇ ａｎｄ Ｔｏｋｅｒ，Ｃｅｌｌ １６９：３８１－４０５（２０１７）

【文献】Ｋａｎｄｅｌ ｅｔ ａｌ．、Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．２２：７８３１－７８４１（２００８）

【文献】Ｖｉｖａｎｃｏ ｅｔ ａｌ．、ｅＬｉｆｅ、３：ｅ ０３７５１（２０１４）

【文献】Ｐａｒｉｋｈ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．１０９：１９３６８－１９３７３（２０１２）

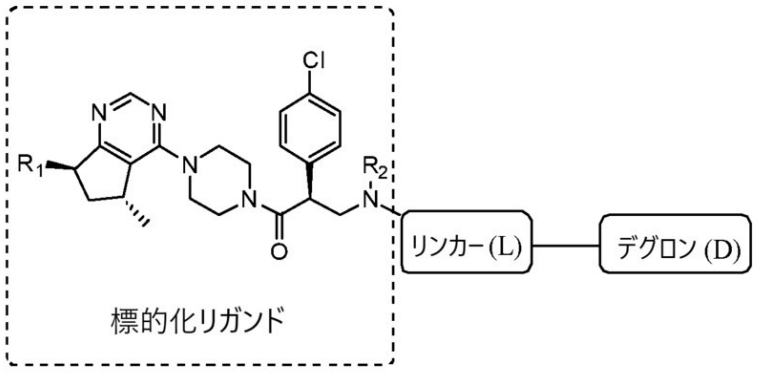
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【０００７】

本発明の第１の態様は、リンカーによって互いに共有結合された、ＡＫＴ１、２および３に結合する標的化リガンドと、Ｅ３ユビキチンリガーゼに結合する部分を表すデグロンとを含む二官能性化合物、ここで、前記化合物は式Ｉ：

【化１】



(I)

［式中、
R_1は、ＨまたはＯＨであり；
R_2は、Ｈまたはメチルである］で表される構造を有する化合物；
またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体に関する。

【０００８】

本発明の第２の態様は、治療有効量の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体、および薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物に関する。

【０００９】

本発明のさらなる態様は、調節不全または機能不全のＡＫＴ（プロテインキナーゼＢ（ＰＫＢ）としても知られる）活性によってもたらされる疾患または障害を治療する方法であって、治療有効量の本発明の二官能性化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を、それを必要とする対象に投与することを含む方法に関する。

【００１０】

本発明のさらなる態様は、二官能性化合物を製造する方法に関する。

【００１１】

本明細書の実施例で実証されるように、本出願人は、驚くべきことに、汎ＡＫＴ阻害剤ＧＤＣ－００６８自体とは異なる、ＡＫＴ標的化リガンドとしてＧＤＣ－００６８またはその類似体を含む本発明の二官能性化合物が、３つすべてのＡＫＴアイソフォームに対して分解活性を示し、ＧＤＣ－００６８と比較して強化された抗増殖効果を示すことを発見した。特に、二官能性化合物１０は、化合物のウォッシュアウト後でも、持続的なＡＫＴ分解および下流のシグナル伝達効果の阻害を最大９６時間促進した。これらの結果は、ＡＫＴの分解が阻害に匹敵する長期の薬理学的効果をもたらし得ることを示唆し、ＡＫＴを標的とした分解の潜在的な利点を強調する。

【００１２】

いかなる特定の作動理論にも拘束されることを意図せずに、本発明の式Ｉの二官能性化合物は、損傷したタンパク質を定期的に特定して除去する機能を有する、細胞のユビキチン／プロテアソーム系を介してＡＫＴの３つすべてのアイソフォーム（ＡＫＴ１、ＡＫＴ２およびＡＫＴ３）を分解すると考えられる。デグロン機能部分は、ユビキチン化、およびユビキチン化タンパク質を小さなペプチド断片に分解する大きな内因性複合体であるプロテアソームを介した分解のために、Ｅ３ユビキチンリガーゼをタグＡＫＴ（標的化リガンド機能によって結合される）に動員する。ＡＫＴ分子の破壊後、ディグレーダー（ｄｅｇｒａｄｅｒ）は放出され、活性を維持する。したがって、身体自体の天然タンパク質廃棄システムに関与し、利用することによって、本発明の二官能性化合物は、治療が困難であることが証明された、または証明され得る癌の治療において、従来のＡＫＴの小分子阻害剤を上回る潜在的な改善を示すことができる。さらに、ＡＫＴの化学的分解は、ＡＫＴ阻害剤によるキナーゼ阻害よりも有意な利点を有し得うるので、多くの癌におけるＡＫＴの抑止、足場作り、および核活性によって、より可能性の高い臨床適用性を有し得る。

【００１３】

本発明のＡＫＴディグレーダーは、既存のＡＫＴ阻害剤を上回る、いくつかのさらなる利点を提供し得る。例えば、ディグレーダーが触媒様式で作用する（すなわち、単一のディグレーダー分子が複数の標的タンパク質の分解を誘導することができる）ことを示唆するデータを考慮すると、ディグレーダーの有効な細胞内濃度は、従来のＡＫＴ阻害剤よりも著しく低下し得る。また、ディグレーダーはプロテアソームによるタンパク質の完全な除去を引き起こすので、ディグレーダーの薬力学的効果は、共有結合阻害剤について観察されるものと同様のタンパク質再合成速度によって決定される。さらに、低親和性の反応基（ｗａｒｈｅａｄ）でも効率的な分解が達成できることを考慮すると、ＡＫＴの選択的ディグレーダーに対するデノボ耐性変異が出現する可能性は低い。

【図面の簡単な説明】

【００１４】

【図１】異なる濃度の本発明の二官能性化合物１および３を用いた、ＭＤＡ－ＭＢ－４６８細胞株における３つすべてのＡＫＴ（プロテインキナーゼＢ（ＰＫＢ））アイソフォームの分解を示す免疫ブロットである。ＤＭＳＯおよびＡＫＴ阻害剤ＧＤＣ－００６８を、それぞれ陰性対照および陽性対照として使用した。

【図２】異なる濃度の本発明の二官能性化合物１および３を用いた、ＭＣＦ１０Ａ細胞株における３つすべてのＡＫＴアイソフォームの分解を示す免疫ブロットである。ＤＭＳＯおよびＡＫＴ阻害剤ＧＤＣ－００６８（ＧＤＣ）を、それぞれ陰性対照および陽性対照として使用した。

【図３】異なる濃度の本発明の二官能性化合物１０を用いた、ＭＤＡ－ＭＢ－４６８細胞株における３つすべてのＡＫＴアイソフォームの分解を示す免疫ブロットである。ＤＭＳＯおよびＡＫＴ阻害剤ＧＤＣ－００６８を、それぞれ陰性対照および陽性対照として使用した。

【図４】異なる濃度の本発明の二官能性化合物１０を用いた、ＭＣＦ１０Ａ細胞株における３つすべてのＡＫＴアイソフォームの分解を示す免疫ブロットである。ＤＭＳＯおよびＡＫＴ阻害剤ＧＤＣ－００６８を、それぞれ陰性対照および陽性対照として使用した。

【図５Ａ】ＤＭＳＯ、ＧＤＣ－００６８（ＧＤＣ）または示された濃度での本発明の二官能性化合物１０による１２時間の処理後のＭＤＡ－ＭＢ－４６８細胞における、ＡＫＴ１、ＡＫＴ２、ＡＫＴ３、汎－ＡＫＴおよびビンキュリンの分解を示す免疫ブロットである（ｎ＝４）。

【図５Ｂ】本発明の二官能性化合物１０（２５０ｎＭ）での処理後の示された時間の、またはＤＭＳＯでの処理後（２４時間）のＭＤＡ－ＭＢ－４６８細胞における、ＡＫＴ１、ＡＫＴ２、ＡＫＴ３、汎－ＡＫＴおよびビンキュリンの分解を示す免疫ブロットである（ｎ＝４）。

【図５Ｃ】ＭＤＡ－ＭＢ－４６８細胞をＤＭＳＯ、ボルテゾミブ（０．５ｍＭ）、ＭＬＮ－４９２４（１ｍＭ）、レナリドミド（１０ｍＭ）またはＧＤＣ－００６８（１０ｍＭ）と、本発明の二官能性化合物１０（２５０ｎＭ）またはＤＭＳＯのいずれかとで１２時間共処理した後のＡＫＴ１、ＡＫＴ２、ＡＫＴ３、汎－ＡＫＴ、およびビンキュリンの分解を示す免疫ブロットである（ｎ＝４）。

【図５Ｄ】本発明の二官能性化合物１０（２５０ｎＭ、４時間）で処理したＭＯＬＴ４細胞の、ＤＭＳＯビヒクル対照で処理した細胞と比較した相対タンパク質存在量の変化を示す散布図である。各処理の３つの独立した生物学的レプリケートについて、ｌｏｇ２倍数変化（ｌｏｇ２　ＦＣ）をｙ軸に示し、負のｌｏｇ１０　ｐ値（－ｌｏｇ１０　ｐ値）をｘ軸に示す。

【図６】図６Ａ～図６Ｆは、ＧＤＣ－００６８（青色）、本発明の二官能性化合物１０（赤色）、二官能性化合物１０－Ｍｅ（陰性対照）（緑色）およびレナリドミド（橙色）で７２時間処理した後のＺＲ－７５－１（図６Ａ）、Ｔ４７Ｄ（図６Ｂ）、ＬＮＣａＰ（図６Ｃ）、ＭＣＦ－７（図６Ｄ）、ＭＤＡ－ＭＢ－４６８（図６Ｅ）およびＨＣＣ１９３７（図６Ｆ）細胞中の濃度にわたる増殖阻害率（ＧＲ）値を示すグラフのセットである。エラーバーは、３つの技術的レプリケートの標準偏差を表す。

【図７Ａ】Ｔ４７Ｄ細胞を、示す濃度のＤＭＳＯ、本発明の二官能性化合物１０またはＧＤＣ－００６８で２４時間処理した後の汎ＡＫＴ、ホスホ－ＰＲＡＳ４０（Ｔ２４６）、総ＰＲＡＳ４０、ホスホ－ＧＳＫ３Ｉ３（Ｓ９）、総ＧＳＫ３Ｉ３、ホスホ－Ｓ６（Ｓ２４０／２４４）、総Ｓ６およびビンキュリンの分解を示す免疫ブロットである（ｎ＝３）。
【図７Ｂ】ＭＤＡ－ＭＢ－４６８細胞を、示す濃度のＤＭＳＯ、本発明の二官能性化合物１０またはＧＤＣ－００６８で２４時間処理した後の汎ＡＫＴ、ホスホ－ＰＲＡＳ４０（Ｔ２４６）、総ＰＲＡＳ４０、ホスホ－ＧＳＫ３Ｉ３（Ｓ９）、総ＧＳＫ３Ｉ３、ホスホ－Ｓ６（Ｓ２４０／２４４）、総Ｓ６およびビンキュリンの分解を示す免疫ブロットである（ｎ＝３）。
【図７Ｃ】Ｔ４７Ｄ細胞を２５０ｎＭの本発明の二官能性化合物１０またはＧＤＣ－００６８で処理した後の示す時点における、汎ＡＫＴ、ホスホ－ＰＲＡＳ４０（Ｔ２４６）、総ＰＲＡＳ４０、およびビンキュリンの分解を示す免疫ブロットである（ｎ＝３）。
【図７Ｄ】ＭＤＡ－ＭＢ－４６８細胞を２５０ｎＭの本発明の二官能性化合物１０またはＧＤＣ－００６８で処理した後の示す時点における、汎ＡＫＴ、ホスホ－ＰＲＡＳ４０（Ｔ２４６）、総ＰＲＡＳ４０、およびビンキュリンの分解を示す免疫ブロットである（ｎ＝３）。
【図７Ｅ】本発明の二官能性化合物１０またはＧＤＣ－００６８（２５０ｎＭ）で１２時間処理した後、示す時間ウォッシュアウトしたＴ４７Ｄ細胞またはＭＤＡ－ＭＢ－４６８細胞における汎ＡＫＴ、ホスホ－ＰＲＡＳ４０（Ｔ２４６）、総ＰＲＡＳ４０およびビンキュリンの分解を示す免疫ブロットである（ｎ＝４）。白い縦の実線は、試料が別々のゲル上で実行されることを示す。
【図７Ｆ】本発明の二官能性化合物１０またはＧＤＣ－００６８（２５０ｎＭ）で１２時間処理した後、示す時間ウォッシュアウトしたＴ４７Ｄ細胞またはＭＤＡ－ＭＢ－４６８細胞における汎ＡＫＴ、ホスホ－ＰＲＡＳ４０（Ｔ２４６）、総ＰＲＡＳ４０およびビンキュリンの分解を示す免疫ブロットである（ｎ＝４）。白い縦の実線は、試料が別々のゲル上で実行されることを示す。
【発明を実施するための形態】
【００１５】
他に定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語および科学用語は、本明細書の主題が属する技術分野の当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書および添付の特許請求の範囲で使用される場合、反対に指定されない限り、以下の用語は、本発明の理解を容易にするために示された意味を有する。
【００１６】
明細書および添付の特許請求の範囲で使用される場合、単数形「ａ」、「ａｎ」、および「ｔｈｅ」は、文脈上他に明確に指示されない限り、複数の指示対象を含む。したがって、例えば、「組成物」への言及は、２つ以上のそのような組成物の混合物を含み、「阻害剤」への言及は、２つ以上のそのような阻害剤の混合物などを含む。
【００１７】
特に明記しない限り、用語「約」は、用語「約」によって修飾された特定の値の１０％以内（例えば、５％、２％または１％以内）を意味する。
【００１８】
移行語「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」は、「含む（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」、「含有する（ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ）」または「特徴とする（ｃｈａｒａｃｔｅｒｉｚｅｄ ｂｙ）」と同義であり、包括的またはオープンエンドであり、追加の列挙されていない要素または方法工程を排除しない。対照的に、「からなる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ ｏｆ）」という移行句は、特許請求の範囲で指定されていない要素、工程、または成分を除外する。「から本質的になる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ ｅｓｓｅｎｔｉａｌｌｙ ｏｆ）」という移行句は、特許請求の範囲を、特許請求される発明の、特定の材料または工程、「および基本的かつ新規な特徴に実質的に影響を及ぼさないもの」に限定する。
【００１９】

本発明の化合物に関して、およびそれらをさらに説明するために以下の用語が本明細書で使用される範囲で、以下の定義が適用される。

【００２０】

本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は、飽和直鎖または分岐鎖の一価炭化水素ラジカルを指す。一実施形態では、アルキルラジカルはＣ１－Ｃ１８基である。他の実施形態では、アルキルラジカルは、Ｃ０－Ｃ６、Ｃ０－Ｃ５、Ｃ－０－Ｃ３、Ｃ１－Ｃ１２、Ｃ１－Ｃ８、Ｃ１－Ｃ６、Ｃ１－Ｃ５、Ｃ１－Ｃ４またはＣ１－Ｃ３基である（Ｃ０アルキルは結合を指す）。アルキル基の例としては、メチル、エチル、１－プロピル、２－プロピル、ｉ－プロピル、１－ブチル、２－メチル－１－プロピル、２－ブチル、２－メチル－２－プロピル、１－ペンチル、ｎ－ペンチル、２－ペンチル、３－ペンチル、２－メチル－２－ブチル、３－メチル－２－ブチル、３－メチル－１－ブチル、２－メチル－１－ブチル、１－ヘキシル、２－ヘキシル、３－ヘキシル、２－メチル－２－ペンチル、３－メチル－２－ペンチル、４－メチル－２－ペンチル、３－メチル－３－ペンチル、２－メチル－３－ペンチル、２，３－ジメチル－２－ブチル、３，３－ジメチル－２－ブチル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシルおよびドデシルが挙げられる。いくつかの実施形態では、アルキル基は、Ｃ１－Ｃ３アルキル基である。

【００２１】

本明細書で使用される場合、「アルキレン」という用語は、分子の残りをラジカル基に連結する直鎖または分岐鎖二価炭化水素鎖であって、炭素および水素のみからなり、不飽和を含まず、１～１２個の炭素原子を有する、例えばメチレン、エチレン、プロピレン、ｎ－ブチレンなどを指す。アルキレン鎖は、単結合を介して分子の残りの部分に結合しても、単結合を介してラジカル基に結合してもよい。いくつかの実施形態では、アルキレン基は、１～８個の炭素原子を含む（Ｃ１～Ｃ８アルキレン）。他の実施形態では、アルキレン基は、１～５個の炭素原子を含む（Ｃ１～Ｃ５アルキレン）。他の実施形態では、アルキレン基は、１～４個の炭素原子を含む（Ｃ１～Ｃ４アルキレン）。他の実施形態では、アルキレン基は、１～３個の炭素原子を含む（Ｃ１～Ｃ３アルキレン）。他の実施形態では、アルキレン基は、１～２個の炭素原子を含む（Ｃ１～Ｃ２アルキレン）。他の実施形態では、アルキレン基は、１つの炭素原子を含む（Ｃ１アルキレン）。

【００２２】

本明細書で使用される場合、「アルケニル」という用語は、少なくとも１つの炭素－炭素二重結合を有する直鎖または分岐鎖の一価炭化水素ラジカルを指す。アルケニルは、「シス」および「トランス」配向、または代替的に「Ｅ」および「Ｚ」配向を有するラジカルを含む。一例では、アルケニルラジカルはＣ２－Ｃ１８基である。他の実施形態では、アルケニルラジカルは、Ｃ２－Ｃ１２、Ｃ２－Ｃ１０、Ｃ２－Ｃ８、Ｃ２－Ｃ６またはＣ２－Ｃ３基である。例としては、エテニルまたはビニル、プロプ－１－エニル、プロプ－２－エニル、２－メチルプロプ－１－エニル、ブト－１－エニル、ブト－２－エニル、ブト－３－エニル、ブタ－１，３－ジエニル、２－メチルブタ－１，３－ジエン、ヘキサ－１－エニル、ヘキサ－２－エニル、ヘキサ－３－エニル、ヘキサ－４－エニルおよびヘキサ－１，３－ジエニルが挙げられる。

【００２３】

本明細書で使用される「アルコキシル」または「アルコキシ」という用語は、より大きな分子への結合点である結合した酸素ラジカルを有する、上で定義したアルキル基を指す。代表的なアルコキシル基としては、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシなどが挙げられる。「エーテル」は、酸素によって共有結合した２つのヒドロカルビル基である。したがって、アルキルをエーテルにするアルキルの置換基は、アルコキシルであるか、またはアルコキシルに類似しており、例えば、－Ｏ－アルキル、－Ｏ－アルケニル、および－Ｏ－アルキニルのうちの１つによって表すことができる。

【００２４】

本明細書で使用される場合、「アルコキシレン」という用語は、ｎが整数（例えば、１、２、３、４、５、６、または７）を表す一般式（－Ｏ－ＣｎＨ２ｎ－）の飽和一価脂肪

族ラジカルを指し、直鎖および分岐鎖ラジカルの両方を含む。アルコキシレン鎖は、単結合を介して分子の残りの部分に結合しても、単結合を介してラジカル基に結合してもよい。いくつかの実施形態では、アルコキシレン基は、１～３個の炭素原子を含む（－Ｏ－Ｃ１－Ｃ３アルコキシレン）。他の実施形態では、アルコキシレン基は、１～５個の炭素原子を含む（－Ｏ－Ｃ１～Ｃ５アルコキシレン）。

【００２５】

本明細書で使用される場合、「環式基」という用語は、単独でまたはより大きな部分の一部として使用され、飽和、部分飽和または芳香環系の、例えば炭素環基（シクロアルキル、シクロアルケニル）、複素環基（ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル）、アリール基およびヘテロアリール基を含む任意の基を広く指す。環式基は、１または複数の（例えば、縮合）環系を有し得る。したがって、例えば、環式基は、１または複数の炭素環基、複素環基、アリール基またはヘテロアリール基を含むことができる。

【００２６】

本明細書で使用される場合、「炭素環」（「カルボシクリル」も同じく）という用語は、単独でまたはより大きな部分の一部として使用され、３～２０個の炭素原子を有する飽和、部分不飽和、または芳香環（例えば、フェニル）系を含む、単独またはより大きな部分（例えば、アルキル炭素環基）の一部である基を指す。カルボシクリルという用語は、単環系、二環系、三環系、縮合環系、架橋環系、およびスピロ環系、およびそれらの組み合わせを含む。一実施形態では、カルボシクリルは、３～１５個の炭素原子を含む（C_3－C_{15}）。一実施形態では、カルボシクリルは、３～１２個の炭素原子を含む（C_3－C_{12}）。別の実施形態では、カルボシクリルは、C_3－C_8、C_3－C_{10}またはC_5－C_{10}を含む。別の実施形態では、カルボシクリルは、単環として、C_3－C_8、C_3－C_6またはC_5－C_6を含む。いくつかの実施形態では、カルボシクリルは、二環として、C_7－C_{12}を含む。別の実施形態では、カルボシクリルは、スピロ系として、C_5－C_{12}を含む。単環式カルボシクリルの代表例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、１－シクロペント－１－エニル、１－シクロペント－２－エニル、１－シクロペント－３－エニル、シクロヘキシル、ペルジュウテリオシクロヘキシル、１－シクロヘキサ－１－エニル、１－シクロヘキサ－２－エニル、１－シクロヘキサ－３－エニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロウンデシル、フェニルおよびシクロドデシルが挙げられる。７～１２個の環原子を有する二環式カルボシクリルとしては、［４，３］、［４，４］、［４，５］、［５，５］、［５，６］または［６，６］環系、例えばビシクロ［２．２．１］ヘプタン、ビシクロ［２．２．２］オクタン、ナフタレン、およびビシクロ［３．２．２］ノナンが挙げられる。スピロカルボシクリルの代表的な例としては、スピロ［２．２］ペンタン、スピロ［２．３］ヘキサン、スピロ［２．４］ヘプタン、スピロ［２．５］オクタンおよびスピロ［４．５］デカンが挙げられる。カルボシクリルという用語は、本明細書で定義されるアリール環系を含む。カルボシクル（ｃａｒｂｏｃｙｃｙｌ）という用語には、シクロアルキル環（例えば、飽和または部分的に不飽和の単環式、二環式、またはスピロ炭素環）も含まれる。炭素環基という用語はまた、１または複数（例えば、１、２または３つ）の異なる環式基（例えば、アリールまたは複素環）に縮合した炭素環式環を含み、ここでラジカルまたは結合点は、炭素環式環上にある。

【００２７】

したがって、炭素環という用語は、本明細書で使用される場合、R^cがアルキレン鎖である式－－R^c－カルボシクリルの基を指す、カルボシクリルアルキル基も包含する。炭素環という用語は、本明細書で使用される場合、R^cがアルキレン鎖である式－－Ｏ－－R^c－カルボシクリルの酸素原子を介して結合した基を指す、カルボシクリルアルコキシ基も包含する。

【００２８】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクリル」という用語は、単独でまたはより大きな部分の一部として使用される「カルボシクリル」を指し、飽和、部分不飽和または芳香

族環系を含み、１つまたは複数（例えば、１、２、３、または４）の炭素原子が、ヘテロ原子（例えば、Ｏ、Ｎ、Ｎ（Ｏ）、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、またはＳ（Ｏ）$_2$）で置き換えられている。ヘテロシクリルという用語は、単環系、二環系、三環系、縮合環系、架橋環系、およびスピロ環系、およびそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリルは、３～１５員のヘテロシクリル環系を指す。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリルは、３～１２員のヘテロシクリル環系を指す。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリルは、３～１２員飽和ヘテロシクリル環系などの飽和環系を指す。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリルは、５～１４員ヘテロアリール環系などのヘテロアリール環系を指す。ヘテロシクリルという用語はまた、３～８個の炭素および１または複数（１、２、３または４）のヘテロ原子を含む飽和または部分不飽和の単環系、二環系、またはスピロ環系であるC_3～C_8ヘテロシクロアルキルを含む。

【００２９】

いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、３～１２個の環原子を含み、単環系、二環系、三環系およびスピロ環系を含み、ここで環原子は炭素であり、１～５個の環原子は、窒素、硫黄または酸素などのヘテロ原子である。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリルは、窒素、硫黄または酸素から選択される１または複数のヘテロ原子を有する３～７員単環を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリルは、窒素、硫黄または酸素から選択される１または複数のヘテロ原子を有する４～６員単環を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリルは、３員単環を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリルは、４員単環を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリルは、５～６員単環を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、０～３個の二重結合を含む。前述の実施形態のいずれかにおいて、ヘテロシクリルは、１、２、３または４個のヘテロ原子を含む。任意の窒素または硫黄ヘテロ原子は、場合により酸化されていてもよく（例えば、ＮＯ、ＳＯ、SO_2）、任意の窒素ヘテロ原子は、場合により四級化されていてもよい（例えば、$[NR_4]^+Cl^-$、$[NR_4]^+OH^-$）。ヘテロシクリルの代表的な例には、オキシラニル、アジリジニル、チイラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、１，２－ジチエタニル、１，３－ジチエタニル、ピロリジニル、ジヒドロ－１Ｈ－ピロリル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、テトラヒドロチエニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、１，１－ジオキソ－チオモルホリニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、ヘキサヒドロチオピラニル、ヘキサヒドロピリミジニル、オキサジナニル、チアジナニル、チオキサニル、ホモピペラジニル、ホモピペリジニル、アゼパニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル（ｏｘａｚｅｐｉｎｙｌ）、オキサゼパニル（ｏｘａｚｅｐａｎｙｌ）、ジアゼパニル（ｄｉａｚｅｐａｎｙｌ）、１，４－ジアゼパニル（ｄｉａｚｅｐａｎｙｌ）、ジアゼピニル（ｄｉａｚｅｐｉｎｙｌ）、チアゼピニル（ｔｈｉａｚｅｐｉｎｙｌ）、チアゼパニル（ｔｈｉａｚｅｐａｎｙｌ）、テトラヒドロチオピラニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、１，１－ジオキソイソチアゾリジノニル、オキサゾリジノニル、イミダゾリジノニル、４，５，６，７－テトラヒドロ［２Ｈ］インダゾリル、テトラヒドロベンゾイミダゾリル、４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ［ｄ］イミダゾリル、１，６－ジヒドロイミダゾール［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジニル、チアジニル、チオフェニル、オキサジニル、チアジアジニル、オキサジアジニル、ジチアジニル、ジオキサジニル、オキサチアジニル、チアトリアジニル、オキサトリアジニル、ジチアジアジニル、イミダゾリニル、ジヒドロピリミジル、テトラヒドロピリミジル、１－ピロリニル、２－ピロリニル、３－ピロリニル、インドリニル、チアピラニル、２Ｈ－ピラニル、４Ｈ－ピラニル、ジオキサニル、１，３－ジオキソラニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ジチアニル（ｄｉｔｈｉａｎｙｌ）、ジチオラニル、ピリミジノニル、ピリミジンジオニル、ピリミジン－２，４－ジオニル、ピペラジノニル、ピペラジンジオニル、ピラゾリジニルイミダゾリニル、３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサニル、３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタニル、６－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタニル、３－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタニル、３－アザビシクロ

［４．１．０］ヘプタニル、アザビシクロ［２．２．２］ヘキサニル、２－アザビシクロ［３．２．１］オクタニル、８－アザビシクロ［３．２．１］オクタニル、２－アザビシクロ［２．２．２］オクタニル、８－アザビシクロ［２．２．２］オクタニル、７－オキサビシクロ［２．２．１］ヘプタン、アザスピロ［３．５］ノナニル、アザスピロ［２．５］オクタニル、アザスピロ［４．５］デカニル、１－アザスピロ［４．５］デカン－２－オンリー（ｏｎｌｙ）、アザスピロ［５．５］ウンデカニル、テトラヒドロインドリル、オクタヒドロインドリル、テトラヒドロイソインドリル、テトラヒドロインダゾリル、１，１－ジオキソヘキサヒドロチオピラニルが含まれる。硫黄原子または酸素原子および１～３個の窒素原子を含む５員ヘテロシクリルの例は、チアゾール－２－イルおよびチアゾール－２－イルＮ－オキシドを含むチアゾリル、１，３，４－チアジアゾール－５－イルおよび１，２，４－チアジアゾール－５－イルを含むチアジアゾリル、オキサゾリル、例えばオキサゾール－２－イル、ならびにオキサジアゾリル、例えば１，３，４－オキサジアゾール－５－イルおよび１，２，４－オキサジアゾール－５－イルである。２～４個の窒素原子を含む５員環ヘテロシクリルの例としては、イミダゾール－２－イルなどのイミダゾリル；１，３，４－トリアゾール－５－イルなどのトリアゾリル；１，２，３－トリアゾール－５－イル、１，２，４－トリアゾール－５－イル、およびテトラゾリル、例えば１Ｈ－テトラゾール－５－イルが挙げられる。ベンゾ縮合５員ヘテロシクリルの代表的な例は、ベンゾオキサゾール－２－イル、ベンズチアゾール－２－イルおよびベンズイミダゾール－２－イルである。６員ヘテロシクリルの例は、１～３個の窒素原子および場合により硫黄または酸素原子を含有し、例えばピリド－２－イル、ピリド－３－イルおよびピリド－４－イルなどのピリジル；ピリミド－２－イルおよびピリミド－４－イルなどのピリミジル；１，３，４－トリアジン－２－イルおよび１，３，５－トリアジン－４－イルなどのトリアジニル；特にピリダジン－３－イルなどのピリダジニル、およびピラジニルである。ピリジンＮ－オキシドおよびピリダジンＮ－オキシドおよびピリジル、ピリミド－２－イル、ピリミド－４－イル、ピリダジニルおよび１，３，４－トリアジン－２－イル基は、ヘテロシクリル基のさらなる他の例である。いくつかの実施形態では、複素環基は、１または複数の（例えば、１、２または３）異なる環式基（例えば、炭素環または複素環）に縮合した複素環を含み、ここで、ラジカルまたは結合点は複素環上にあり、いくつかの実施形態では、結合点は複素環に含まれるヘテロ原子である。

【００３０】

したがって、複素環という用語は、本明細書で使用される場合、少なくとも１つの窒素を含有するヘテロシクリル基を指すＮ－ヘテロシクリル基を包含し、ここで、ヘテロシクリル基と分子の残りの部分との結合点は、ヘテロシクリル基中の窒素原子を介する。Ｎ－ヘテロシクリル基の代表的な例としては、１－モルホリニル、１－ピペリジニル、１－ピペラジニル、１－ピロリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニルおよびイミダゾリジニルが挙げられる。複素環という用語はまた、本明細書で使用される場合、少なくとも１つのヘテロ原子を含有するヘテロシクリル基を指すＣ－ヘテロシクリル基を包含し、ここで、ヘテロシクリル基と分子の残りの部分との結合点は、ヘテロシクリル基中の炭素原子を介する。Ｃ－ヘテロシクリルラジカルの代表的な例としては、２－モルホリニル、２－または３－または４－ピペリジニル、２－ピペラジニル、および２－または３－ピロリジニルが挙げられる。複素環という用語は、上で開示されるように、R^Cがアルキレン鎖である式－－R^C－ヘテロシクリルの基を指す、ヘテロシクリルアルキル基も包含する。複素環という用語は、本明細書で使用される場合、R^Cがアルキレン鎖である式－－Ｏ－－R^C－ヘテロシクリルの酸素原子を介して結合したラジカルを指す、ヘテロシクリルアルコキシ基も包含する。

【００３１】

本明細書で使用される場合、単独でまたはより大きな部分の一部として使用される「アリール」（例えば、「アラルキル」、ここでアルキル基上の末端炭素原子は、結合点、例えば、ベンジル基である）、酸素原子が結合点である「アラルコキシ」、または結合点がアリール基上にある「アロキシアルキル」という用語は、単環式、二環式または三環式の

、縮合環を含む炭素環系を含む基を指し、系における少なくとも１つの環は芳香族である。いくつかの実施形態では、アラルコキシ基は、ベンゾキシ基である。「アリール」という用語は、「アリール環」という用語と互換的に使用され得る。一実施形態では、アリールは、６～１８個の炭素原子を有する基を含む。別の実施形態では、アリールは、６～１０個の炭素原子を有する基を含む。アリール基の例としては、フェニル、ナフチル、アントラシル、ビフェニル、フェナントレニル、ナフタセニル、１，２，３，４－テトラヒドロナフタレニル、１Ｈ－インデニル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデニル、ナフチリジニルなどが挙げられ、これらは本明細書に記載の１または複数の置換基で置換または独立して置換されてもよい。特定のアリールは、フェニルである。いくつかの実施形態では、アリール基は、１または複数（例えば、１、２または３つ）の異なる環式基（例えば、炭素環または複素環）に縮合したアリール環を含み、ここでラジカルまたは結合点は、アリール環上にある。

【００３２】

したがって、アリールという用語は、上記に開示されるように、Ｒｃがメチレンまたはエチレンなどのアルキレン鎖である式－Ｒｃ－アリールの基を指す、アラルキル基（例えば、ベンジル）を包含する。いくつかの実施形態では、アラルキル基は、場合により置換ベンジル基である。アリールという用語は、本明細書で使用される場合、Ｒｃがメチレンまたはエチレンなどのアルキレンである式－Ｏ－Ｒｃ－アリールの酸素原子を介して結合した基を指す、アラルコキシ基も包含する。

【００３３】

本明細書で使用される場合、単独でまたはより大きな部分（例えば、「ヘテロアリールアルキル」（同じく「ヘテロアラルキル」）または「ヘテロアリールアルコキシ」（同じく「ヘテロアラルコキシ」）の一部として使用される「ヘテロアリール」という用語は、５～１４個の環原子を有する単環式、二環式または三環式の環系を指し、ここで少なくとも１つの環は、芳香族であり、少なくとも１つのヘテロ原子を含む。一実施形態では、ヘテロアリールは、１または複数の環原子が独立して置換されていてもよい窒素、硫黄または酸素である５～６員単環式芳香族基を含む。別の実施形態では、ヘテロアリールは、１または複数の環原子が窒素、硫黄または酸素である５～６員の単環式芳香族基を含む。ヘテロアリール基の代表的な例としては、チエニル、フリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、チアトリアゾリル、オキサトリアゾリル、ピリジル、ピリミジル、イミダゾピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、テトラジニル、テトラゾロ［１，５－ｂ］ピリダジニル、プリニル、デアザプリニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、１，３－チアゾール－２－イル、１，３，４－トリアゾール－５－イル、１，３－オキサゾール－２－イル、１，３，４－オキサジアゾール－５－イル、１，２，４－オキサジアゾール－５－イル、１，３，４－チアジアゾール－５－イル、１Ｈ－テトラゾール－５－イル、１，２，３－トリアゾール－５－イル、およびピリド－２－イルＮ－オキシドが挙げられる。「ヘテロアリール」という用語はまた、ヘテロアリールが１または複数の環式（例えば、カルボシクリルまたはヘテロシクリル）環に縮合しており、ラジカルまたは結合点がヘテロアリール環上にある基を含む。非限定的な例としては、インドリル、インドリジニル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾチオフェニル、メチレンジオキシフェニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾジオキサゾリル、ベンズチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、４Ｈ－キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニルおよびピリド［２，３－ｂ］－１，４－オキサジン－３（４Ｈ）－オンが挙げられる。ヘテロアリール基は、単環式、二環式または三環式であり得る。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、１または複数の（例えば、１、２または３）異なる環式基（例えば、炭素環式

環（ｃａｒｂｏｃｙｃｌｉｃ　ｒｉｎｇ）または複素環式環（ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ　ｒｉｎｇ））に縮合したヘテロアリール環を含み、ここで、ラジカルまたは結合点はヘテロアリール環上にあり、いくつかの実施形態では、結合点は複素環式環に含まれるヘテロ原子である。

【００３４】

ヘテロアリールという用語はまた、本明細書で使用される場合、上記で定義された、少なくとも１つの窒素原子を含有するヘテロアリール基を指すＮ－ヘテロアリール基を包含し、ここで、Ｎ－ヘテロアリール基と分子の残りの部分との結合点は、ヘテロアリール基中の窒素原子である。ヘテロアリールという用語は、本明細書で使用される場合、上記で定義されたヘテロアリール基を指すＣ－ヘテロアリール基をさらに包含し、ここで、ヘテロアリール基と分子の残りの部分との結合点は、ヘテロアリール基中の炭素原子を介する。ヘテロアリールという用語は、上で開示されるように、Ｒｃが上記で定義されるアルキレン鎖である式－－Ｒｃ－ヘテロアリールの基を指す、ヘテロアリールアルキル基をさらに包含する。ヘテロアリールという用語は、本明細書で使用される場合、Ｒｃが上記で定義されたアルキレン鎖である式－－Ｏ－－Ｒｃ－ヘテロアリールの酸素原子を介して結合した基を指す、ヘテロアラルコキシ（またはヘテロアリールアルコキシ）基をさらに包含する。

【００３５】

本明細書に記載される基のいずれも、置換または非置換であり得る。本明細書で使用される場合、「置換された」という用語は、すべての許容される置換基を広く指すが、ただしそのような置換が、置換された原子および置換基の許容される原子価に合致すること、および置換によって安定した化合物、すなわち、転位、環化、脱離などによる変換を自発的に受けない化合物が生じることを暗黙の条件とする。代表的な置換基には、ハロゲン、ヒドロキシル基、および任意の炭素原子数、例えば１～１４個の炭素原子を含有するその他の任意の有機基が含まれ、これらは、直鎖、分岐鎖、または環式構造の形式で群化した、酸素、硫黄、および窒素などの１または複数（例えば、１、２、３、または４）のヘテロ原子が含まれ得る。

【００３６】

したがって、置換基の代表的な例には、アルキル、置換アルキル（例えば、Ｃ１－Ｃ６、Ｃ１－５、Ｃ１－４、Ｃ１－３、Ｃ１－２、Ｃ１）、アルコキシ（例えば、Ｃ１－Ｃ６、Ｃ１－５、Ｃ１－４、Ｃ１－３、Ｃ１－２、Ｃ１）、置換アルコキシ（例えば、Ｃ１－Ｃ６、Ｃ１－５、Ｃ１－４、Ｃ１－３、Ｃ１－２、Ｃ１）、ハロアルキル（例えば、CF_3）、アルケニル（例えば、Ｃ２－Ｃ６、Ｃ２－５、Ｃ２－４、Ｃ２－３、Ｃ２）、置換アルケニル（例えば、Ｃ２－Ｃ６、Ｃ２－５、Ｃ２－４、Ｃ２－３、Ｃ２）、アルキニル（例えば、Ｃ２－Ｃ６、Ｃ２－５、Ｃ２－４、Ｃ２－３、Ｃ２）、置換アルキニル（例えば、Ｃ２－Ｃ６、Ｃ２－５、Ｃ２－４、Ｃ２－３、Ｃ２）、環式（例えば、Ｃ３－Ｃ１２、Ｃ５－Ｃ６）、置換環式（例えば、Ｃ３－Ｃ１２、Ｃ５－Ｃ６）、炭素環式（例えば、Ｃ３－Ｃ１２、Ｃ５－Ｃ６）、置換炭素環式（例えば、Ｃ３－Ｃ１２、Ｃ５－Ｃ６）、複素環式（例えば、Ｃ３－Ｃ１２、Ｃ５－Ｃ６）、置換複素環式（例えば、Ｃ３－Ｃ１２、Ｃ５－Ｃ６）、アリール（例えば、ベンジルおよびフェニル）、置換アリール（例えば、置換ベンジルまたはフェニル）、ヘテロアリール（例えば、ピリジルまたはピリミジル）、置換ヘテロアリール（例えば、置換ピリジルまたはピリミジル）、アラルキル（例えば、ベンジル）、置換アラルキル（例えば、置換ベンジル）、ハロ、ヒドロキシル、アリールオキシ（例えば、Ｃ６－Ｃ１２、Ｃ６）、置換アリールオキシ（例えば、Ｃ６－Ｃ１２、Ｃ６）、アルキルチオ（例えば、Ｃ１－Ｃ６）、置換アルキルチオ（例えば、Ｃ１－Ｃ６）、アリールチオ（例えば、Ｃ６－Ｃ１２、Ｃ６）、置換アリールチオ（例えば、Ｃ６－Ｃ１２、Ｃ６）、シアノ、カルボニル、置換カルボニル、カルボキシル、置換カルボキシル、アミノ、置換アミノ、アミド、置換アミド、チオ、置換チオ、スルフィニル、置換スルフィニル、スルホニル、置換スルホニル、スルフィンアミド、置換スルフィンアミド、スルホンアミド、置換スルホンアミド、尿素、置換尿素、カルバメート、置換カルバメ

ート、アミノ酸、およびペプチド基が含まれ得る。

【００３７】

式Ｉの化合物の標的化リガンドと、１つまたは複数の標的タンパク質、本発明ではＡＫＴの３つすべてのアイソフォーム、すなわちＡＫＴ１、２および３との間の相互作用に関する「結合」という用語は、典型的には、標的化リガンドと細胞内に存在する他のタンパク質性実体との結合が機能的に重要ではないという点で、優先的または実質的に特異的であり得る分子間相互作用を指す。本発明の二官能性化合物は、標的分解のためにＡＫＴの３つすべてのアイソフォームを優先的に結合し、動員することができる。

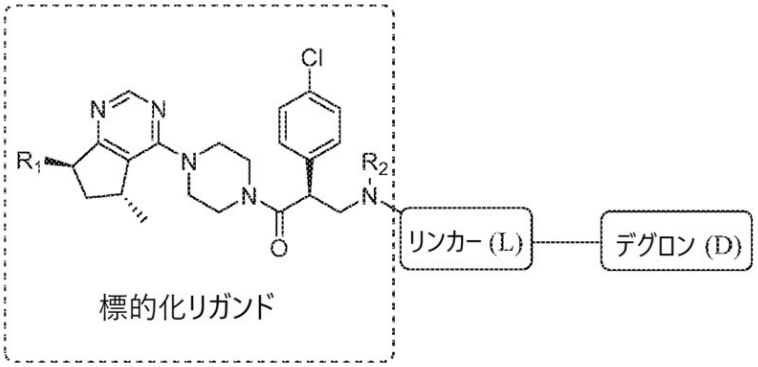
【００３８】

デグロンとＥ３ユビキチンリガーゼとの間の相互作用に関する「結合」という用語は、典型的には、標的化リガンドと標的タンパク質との間の親和性に等しいか、またはそれを超える親和性レベルを示しても示さなくてもよい分子間相互作用を指すが、それでもなお、親和性は、リガーゼの標的分解への動員、および標的タンパク質の選択的分解を達成するのに十分である。

【００３９】

概して、本発明は、リンカーによって互いに共有結合された、ＡＫＴ１、２および３を結合する標的化リガンドと、Ｅ３ユビキチンリガーゼに結合する部分を表すデグロンとを有する二官能性化合物、ここで前記化合物は式Ｉ：

【化２】



(I)

［式中、

R_1は、ＨまたはＯＨであり；

R_2は、Ｈ、メチル、エチル、またはイソプロピルである］で表される構造を有する；

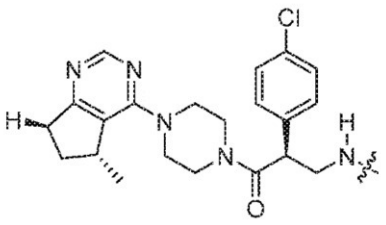
またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体に関する。

【００４０】

標的化リガンド

R_1およびR_2がＨであるいくつかの実施形態では、標的化リガンドは、構造ＴＬ１：

【化３】



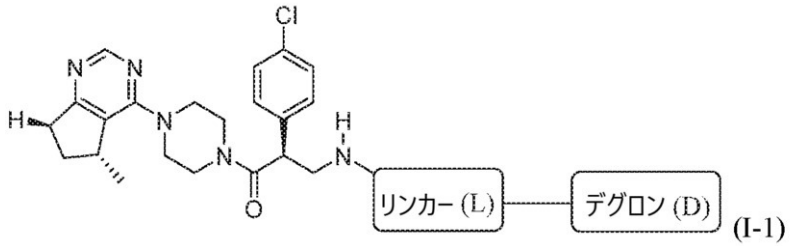
(TL-1)

によって表される構造を有する。

【００４１】

したがって、いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、式Ｉ－１：

【化４】



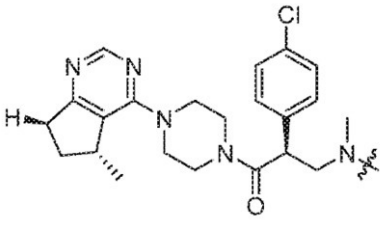
(I-1)

によって表される構造、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を有する。

【００４２】

R_1がＨであり、R_2がメチルであるいくつかの実施形態では、標的化リガンドは、構造ＴＬ１：

【化５】



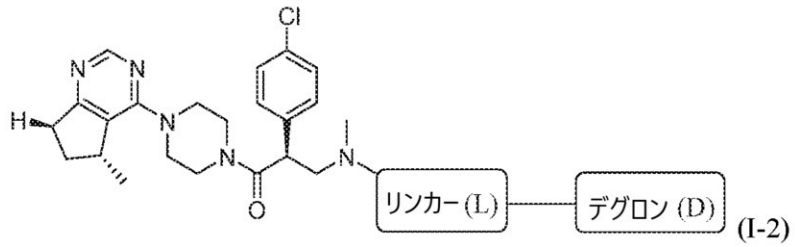
(TL-2)

によって表される構造を有する。

【００４３】

したがって、いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、式Ｉ－２：

【化６】



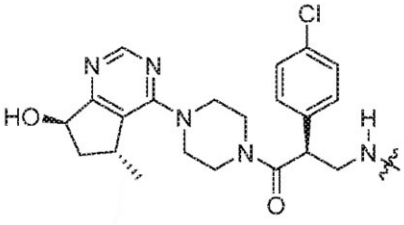
(I-2)

によって表される構造、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を有する。

【００４４】

R_1がＯＨであり、R_2がＨであるいくつかの実施形態では、標的化リガンドは、構造ＴＬ３：

【化７】



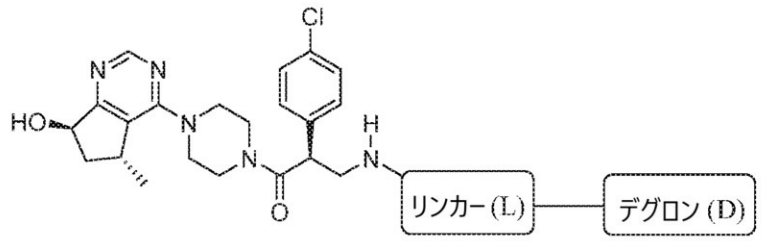
(TL-3)

によって表される構造を有する。

【００４５】

したがって、いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、式Ｉ－３：

【化８】



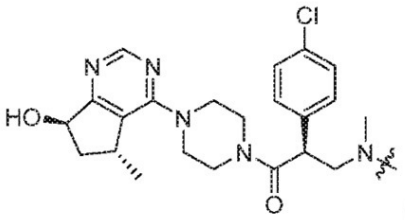
(I-3)

によって表される構造、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を有する。

【００４６】

R_1がＯＨであり、R_2がメチルであるいくつかの実施形態では、標的化リガンドは、構造ＴＬ４：

【化９】



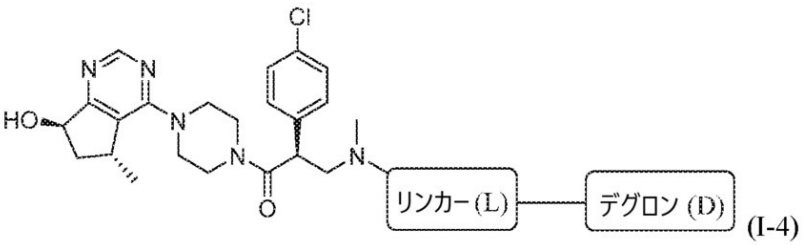
(TL-4)

によって表される構造を有する。

【００４７】

したがって、いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、式Ｉ－４：

【化１０】



(I-4)

によって表される構造、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を有する。

リンカー

【００４８】

リンカー（「Ｌ」）は、デグロンへの標的化リガンドの共有結合を提供する。リンカーの構造は、標的化リガンドまたはデグロンの活性を実質的に妨害しない限り、重要ではない可能性がある。いくつかの実施形態では、リンカーは、アルキレンリンカー（例えば、０～１１個の包括的なアルキレン単位を有する）を含む。他の実施形態では、リンカーは、－－Ｏ－－、－－Ｓ－－、－－Ｎ（Ｒ’）－－、－－Ｃ（Ｏ）－－、－－Ｃ（Ｏ）Ｏ－－、－－ＯＣ（Ｏ）－－、－－ＯＣ（Ｏ）Ｏ－－、－－Ｃ（ＮＯＲ’）－－、－－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－－、－－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－－、－－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－－、－－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－－、－－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－－、－－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－－、－－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－－、－－Ｃ（ＮＲ’）－－、－－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（ＮＲ’）－－、－－Ｃ（ＮＲ’）Ｎ（Ｒ’）－－、－－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（ＮＲ’）Ｎ（Ｒ’）－－、－－Ｓ（Ｏ）$_2$－－、－－ＯＳ（Ｏ）－－、－－Ｓ（Ｏ）Ｏ－－、－－Ｓ（Ｏ）－－、－－ＯＳ（Ｏ）$_2$－－、－－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｏ－－、－－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_2$－－、－－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－－、－－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）－－、－－Ｓ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－－、－－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－－、－－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－－$_3$Ｃ$_{12}$

カルボシクレン、３～１２員ヘテロシクレン、５～１２員ヘテロアリーレンのうち少なくとも１つまたはそれらの任意の組み合わせにおいて中断、または終了される（いずれかの、または両方の終端において）二価アルキレンリンカーを含み得、式中、Ｒ’は、ＨまたはC_1－C_6アルキルであり、中断基および一方または両方の末端基は同じであっても異なっていてもよい。

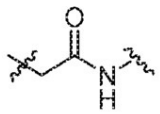
【００４９】

いくつかの実施形態では、リンカーは、ＮＨ基で終結する、Ｃ１～Ｃ１０アルキレンを含み得、ここで窒素はデグロンにも結合している。

【００５０】

いくつかの実施形態では、リンカーは、１～１０個のアルキレン単位を有し、

【化１１】



で中断または終了するアルキレン鎖を含む。

【００５１】

「カルボシクレン」は、場合により置換される二価の炭素環ラジカルを指す。

【００５２】

「ヘテロシクレン」は、場合により置換され得る二価のヘテロシクリルラジカルを指す。

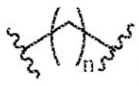
【００５３】

「ヘテロアリーレン」は、場合により置換され得る二価のヘテロアリールラジカルを指す。

【００５４】

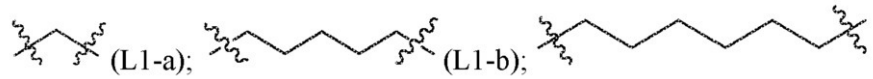
本発明での使用に好適であり得るアルキレンリンカーの代表的な例には、以下が含まれる：

【化１２】

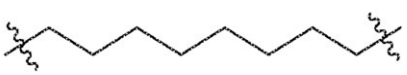

(L1)

［式中、ｎは１～１２の整数（「の（ｏｆ）」は包括を意味する）、例えば、１－１２、１－１１、１－１０、１－９、１－８、１－７、１－６、１－５、１－４、１－３、１－２、２－１０、２－９、２－８、２－７、２－６、２－５、２－４、２－３、３－１０、３－９、３－８、３－７、３－６、３－５、３－４、４－１０、４－９、４－８、４－７、４－６、４－５、５－１０、５－９、５－８、５－７、５－６、６－１０、６－９、６－８、６－７、７－１０、７－９、７－８、８－１０、８－９、９－１０および１、２、３、４、５、６、７、８、９および１０である］、例として以下が含まれる：

【化１３】

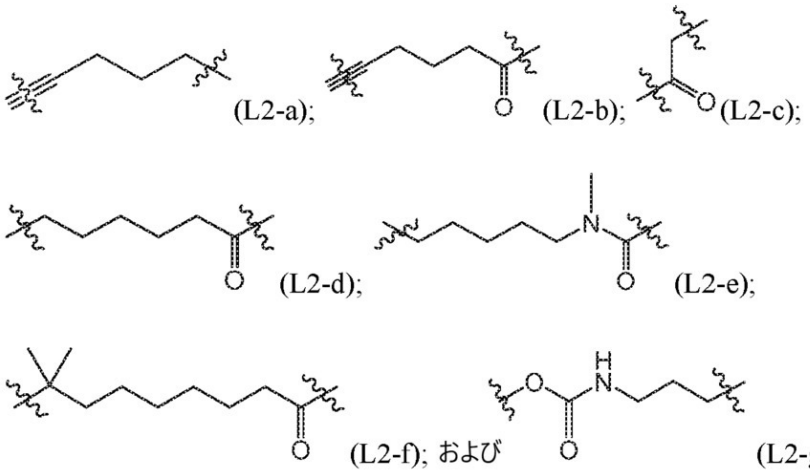

(L1-a); (L1-b); (L1-c);


(L1-d); および


(L1-e);

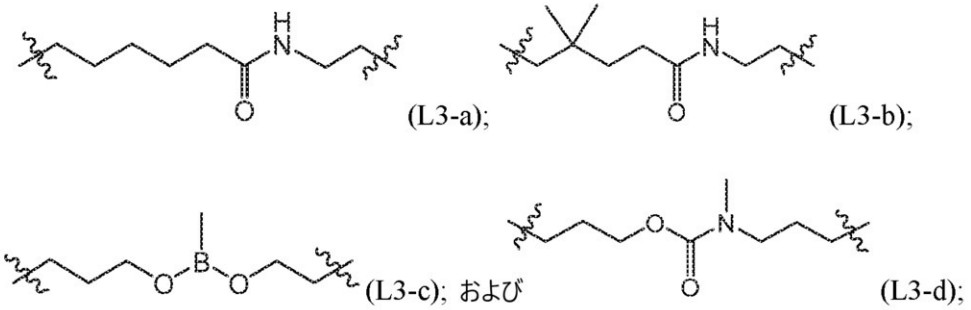
（上記のように）様々な官能基で終了するアルキレン鎖、その例は以下のとおり：

【化１４】



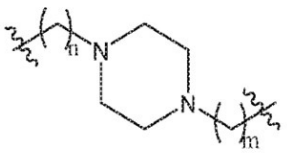
（上記のように）様々な官能基で中断されるアルキレン鎖、その例は以下のとおり：

【化１５】



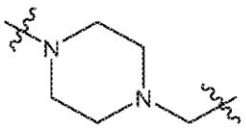
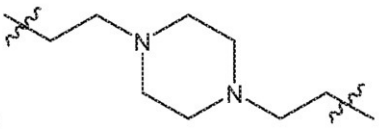
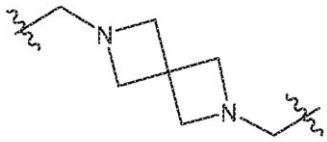
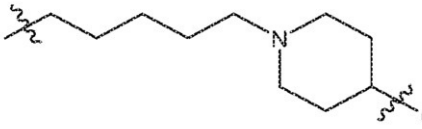
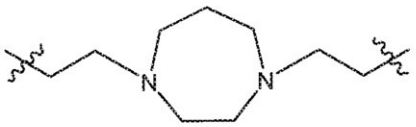
ヘテロシクレン基で中断されるまたは終了するアルキレン鎖、例えば、

【化１６】



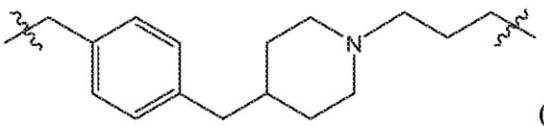
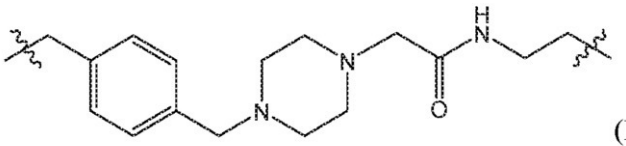
［式中、ｍおよびｎは、独立して０～１０の整数である］、その例には以下が含まれる：

【化１７】


(L4-a);

(L4-b);

(L4-c);

(L4-d); および

(L4-e);

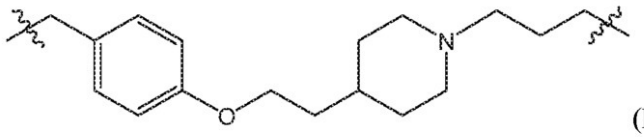
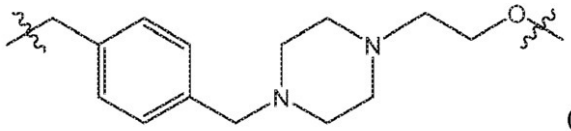
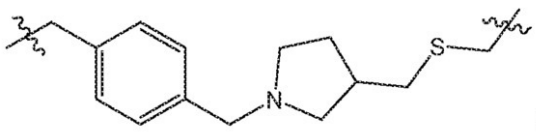
アミド、ヘテロシクレンおよび／またはアリール基によって中断されるアルキレン鎖、その例には以下が含まれる：

【化１８】


(L5-a); および

(L5-b);

ヘテロシクレンおよびアリール基、ならびにおよびヘテロ原子によって中断されるアルキレン鎖、その例には以下が含まれる：

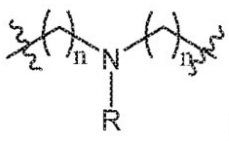
【化１９】


(L6-a);

(L6-b); および

(L6-c);

および

Ｎ、ＯまたはＢなどのヘテロ原子によって中断されるアルキレン鎖、例えば、

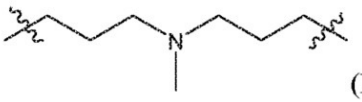
【化２０】



(L7)

［式中、各ｎは、独立して、１～１０の整数、例えば、１－９、１－８、１－７、１－６、１－５、１－４、１－３、１－２、２－１０、２－９、２－８、２－７、２－６、２－５、２－４、２－３、３－１０、３－９、３－８、３－７、３－６、３－５、３－４、４－１０、４－９、４－８、４－７、４－６、４－５、５－１０、５－９、５－８、５－７、５－６、６－１０、６－９、６－８、６－７、７－１０、７－９、７－８、８－１０、８－９、９－１０、および１、２、３、４、５、６、７、８、９および１０であり、Ｒは、ＨまたはＣ１～Ｃ４アルキルである］、その例は、

【化２１】



(L7-a)

である。

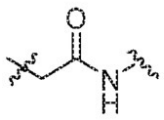
【００５５】

いくつかの実施形態では、リンカーは、－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（ＮＯＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（ＮＲ’）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（ＮＲ’）Ｎ（Ｒ’）－、－ＯＢ（Ｍｅ）Ｏ－、－S_2（Ｏ）－、－ＯＳ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｏ－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、Ｃ$_{3-12}$カルボシクレン、３～１２員ヘテロシクレン、５～１２員ヘテロアリーレンのうち少なくとも１つまたはそれらの任意の組み合わせで終了し得る（一方または両方の末端で）ポリエチレングリコール鎖を含み得、式中、Ｒ’はＨまたはＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルであり、一方または両方の末端基は同じであっても異なっていてもよい。

【００５６】

いくつかの実施形態では、リンカーは、２～８個のＰＥＧ単位を有し、

【化２２】

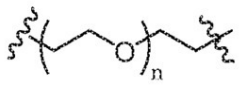


で終了するポリエチレングリコール鎖を含む。

【００５７】

ポリエチレングリコール鎖を含むリンカーの例は、以下を含み：

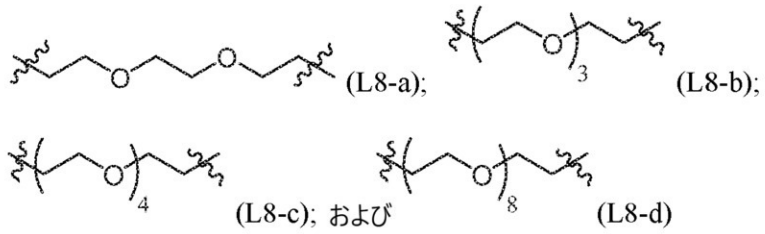
【化２３】



(L8)

［式中、ｎは２～１０の整数である］、その例は以下を含む：

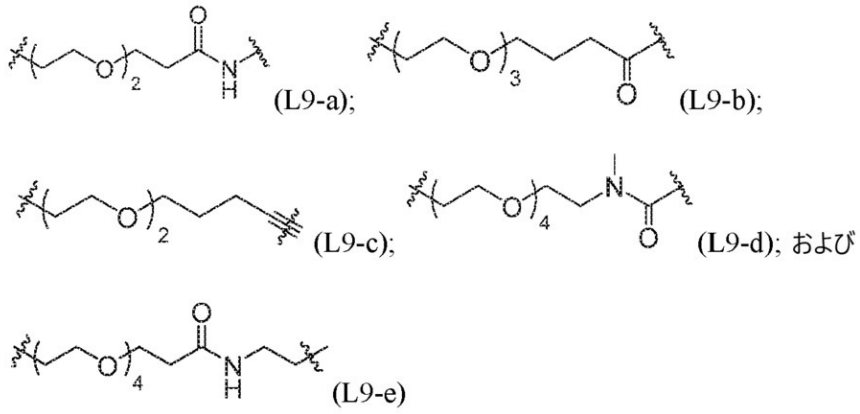
【化２４】



【００５８】

いくつかの実施形態では、ポリエチレングリコールリンカーは、官能基で終了してもよく、その例は以下のとおりである：

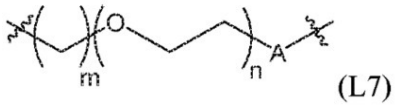
【化２５】



【００５９】

いくつかの実施形態では、リンカーは、式Ｌ１０：

【化２６】



［式中、

Ａは、存在しないか、ＣＯであるか、またはＮＲ$_3$ＣＯＣＨ$_2$であり、ここでＲ$_3$は、Ｈまたはメチルであり；

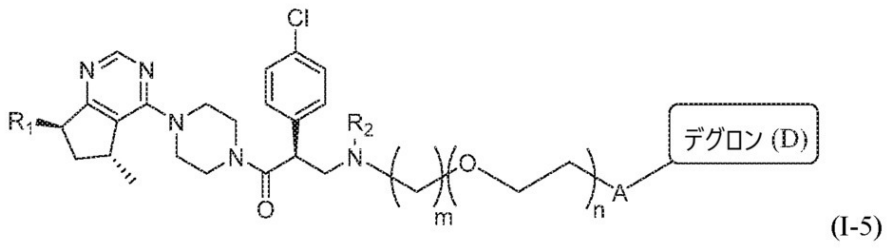
ｍは、独立して１～１０であり；

ｎは、独立して０、１、２、または３である］によって表される。

【００６０】

したがって、いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、構造Ｉ－５：

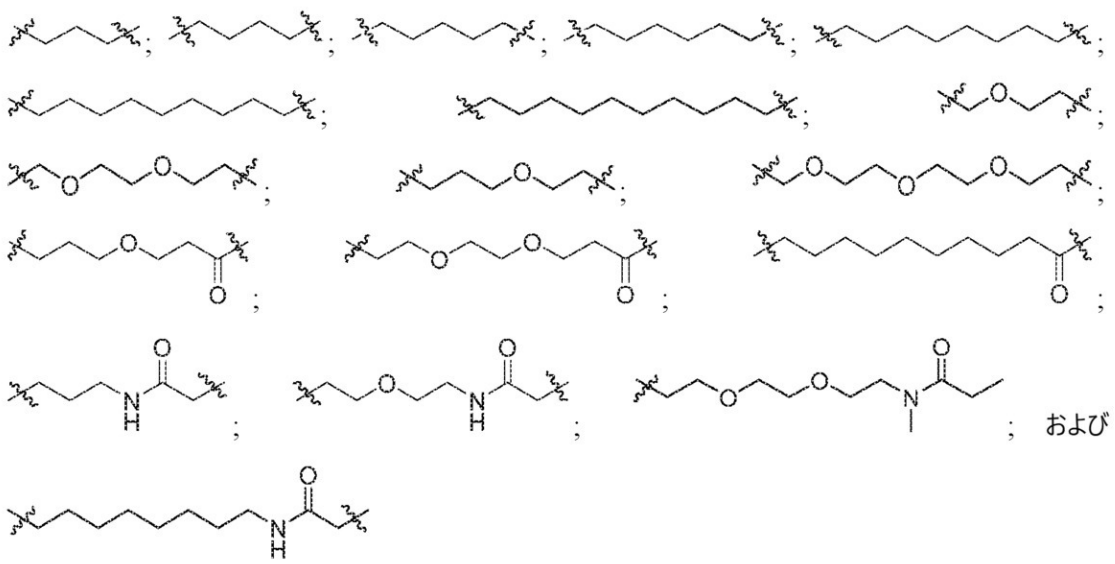
【化２７】



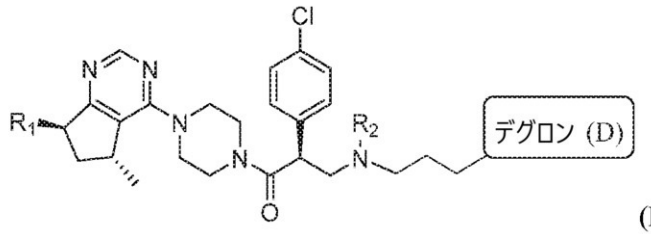
［式中、

Ａは、存在しないか、ＣＯであるか、またはＮＲ$_3$ＣＯＣＨ$_2$であり、ここでＲ$_3$は、Ｈ

またはメチルであり；
　R_1は、ＨまたはＯＨであり；
　R_2は、Ｈ、メチル、エチルまたはイソプロピルであり；
　ｍは、独立して１～１０であり；
　ｎは、独立して０、１、２、または３である］で表されるか、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体である。
【００６１】
　いくつかの実施形態では、リンカーは、以下の構造：
【化２８】

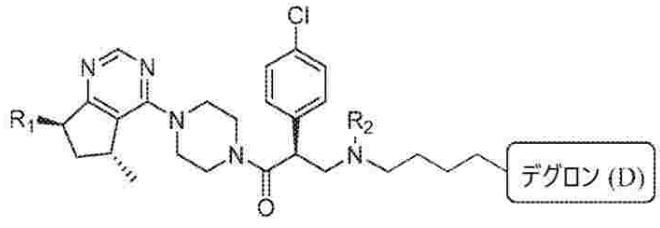


　のいずれか１つによって表される。
【００６２】
　したがって、いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、式Ｉ－６～Ｉ－２１：
【化２９】

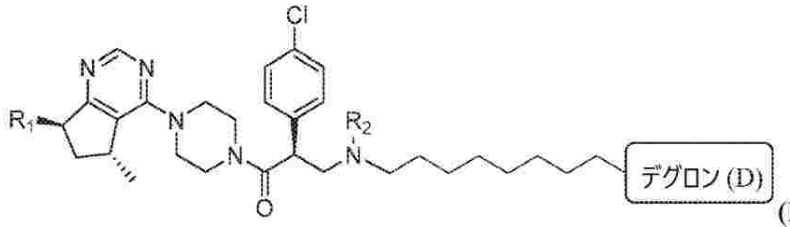


(I-6);

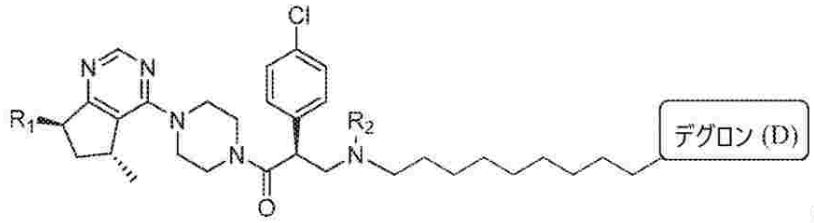
【化３０】



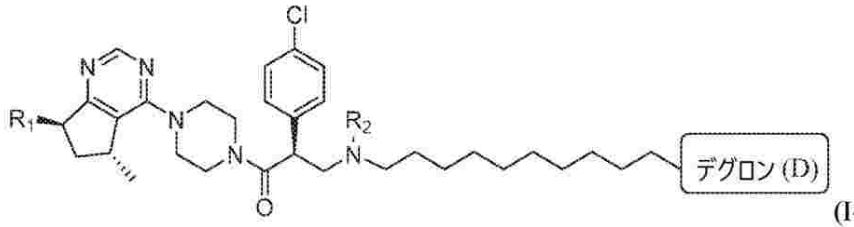
(I-7);



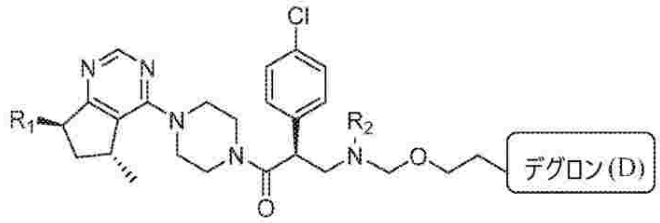
(I-8);



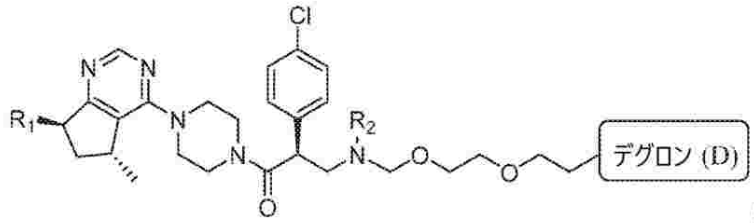
(I-9);



(I-10);

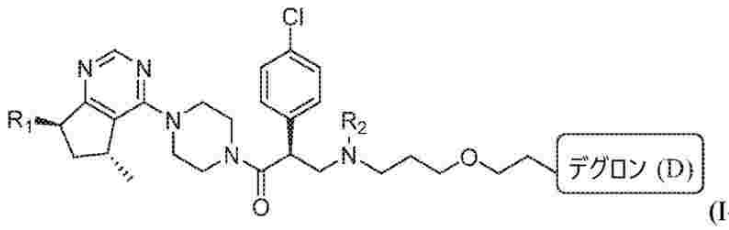


(I-11);

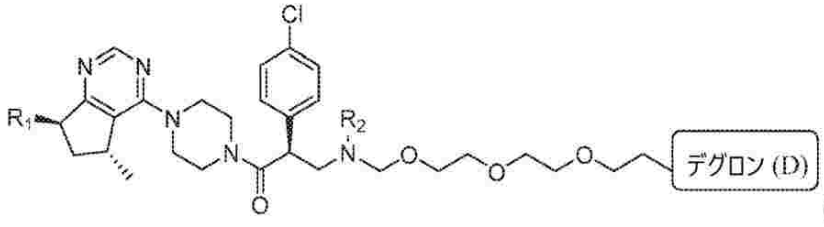


(I-12);

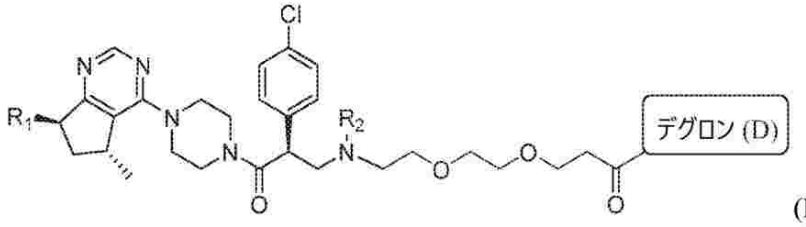
【化３１】



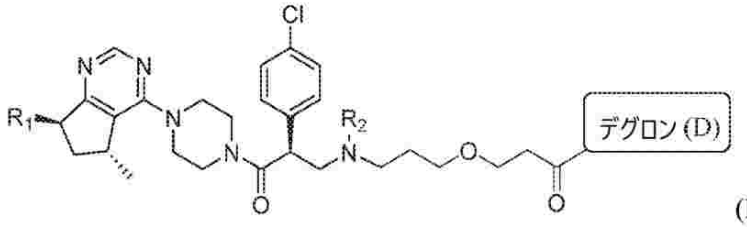
(I-13);



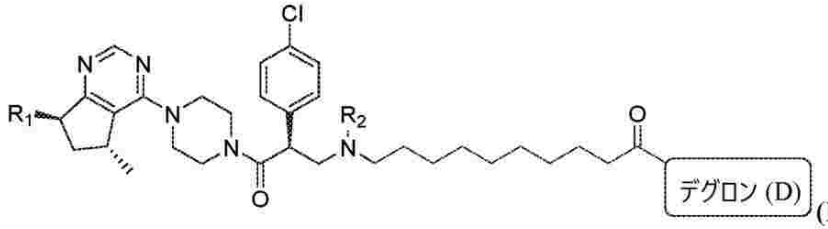
(I-14);



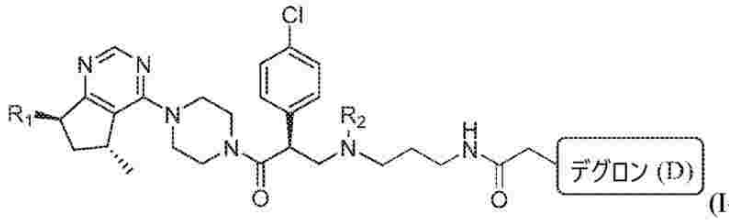
(I-15);



(I-16);

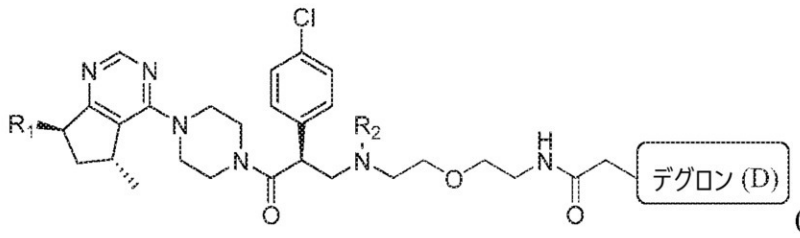


(I-17);

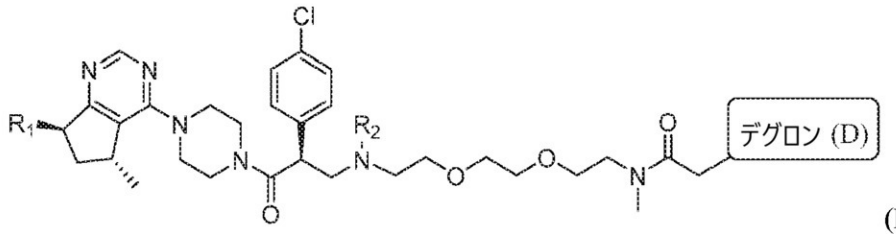


(I-18);

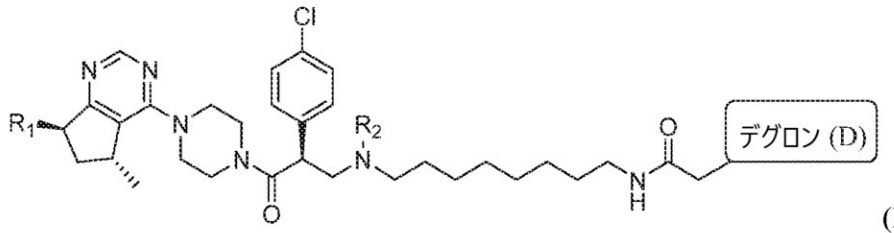
【化３２】



(I-19);



(I-20);



(I-21);

［式中、
R_1は、ＨまたはＯＨであり；および
R_2は、Ｈ、メチル、エチル、またはイソプロピルである］のいずれか１つによって表されるか、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体である。

【００６３】

デグロン

ユビキチン－プロテアソーム経路（ＵＰＰ）は、重要な調節因子タンパク質を調節し、ミスフォールディングまたは異常タンパク質を分解する重要な細胞経路である。ＵＰＰは、複数の細胞プロセスの中心である。ユビキチンの特定のタンパク質基質への共有結合は、Ｅ３ユビキチンリガーゼの作用によって達成される。これらのリガーゼは、５００を超える種々のタンパク質を含み、それらのＥ３機能活性の構造要素によって定義される複数のクラスに分類される。

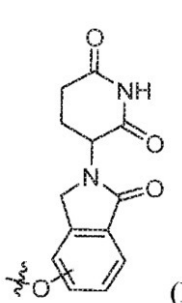
【００６４】

いくつかの実施形態では、デグロンは、セレブロンであるＥ３ユビキチンリガーゼを結合し、構造Ｄ１ａ～Ｄ１ｈ：

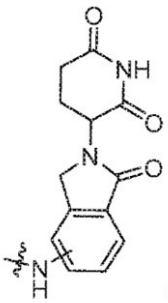
【化３３】



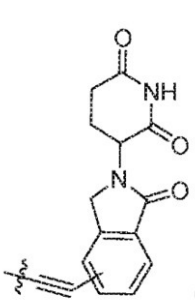
(D1a);



(D1b);

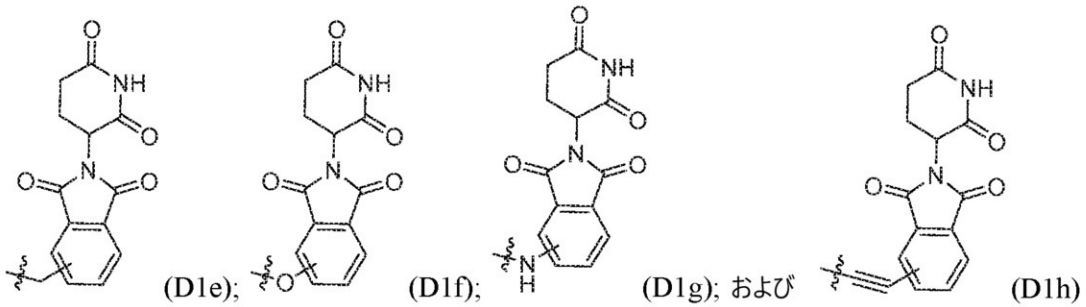


(D1c);



(D1d);

【化３４】



のいずれか１つによって表される。

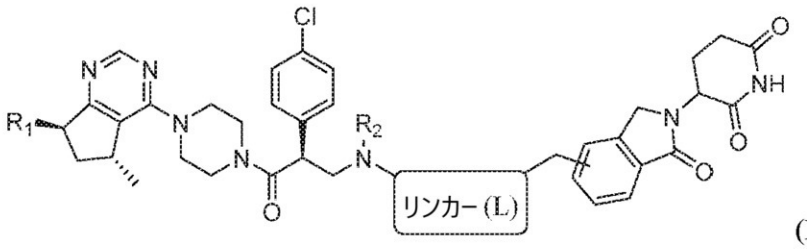
【００６５】

セレブロンを結合し、本発明での使用に適し得るさらに他のデグロンは、米国特許第９，７７０，５１２号、ならびに米国特許出願公開第２０１８／００１５０８７号、第２０１８／０００９７７９号、第２０１６／０２４３２４７号、第２０１６／０２３５７３１号、第２０１６／０２３５７３０号および第２０１６／０１７６９１６号、ならびに国際特許公開第２０１７／１９７０５５号、第２０１７／１９７０５１号、第２０１７／１９７０３６号、第２０１７／１９７０５６号および第２０１７／１９７０４６号に開示されている。

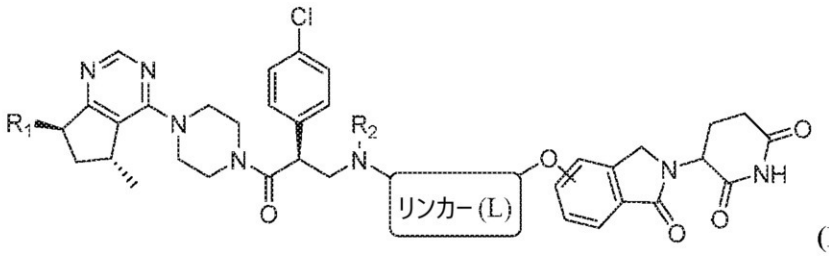
【００６６】

したがって、いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、式Ｉ－２１～Ｉ－２９：

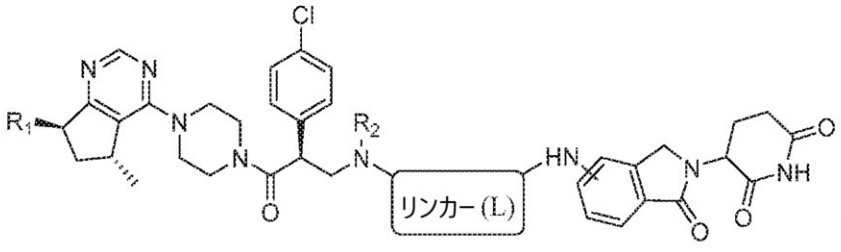
【化３５】



(I-22);

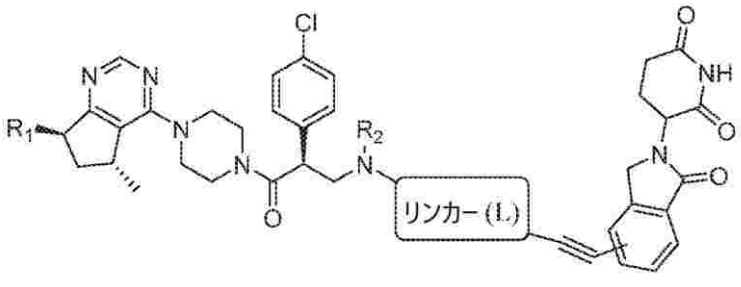


(I-23);

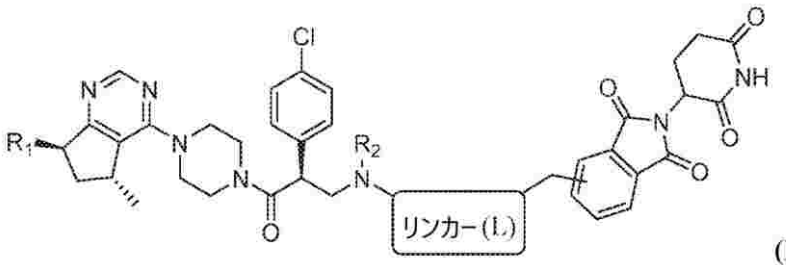


(I-24);

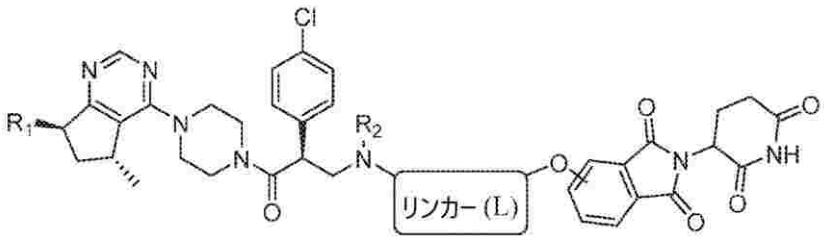
【化３６】



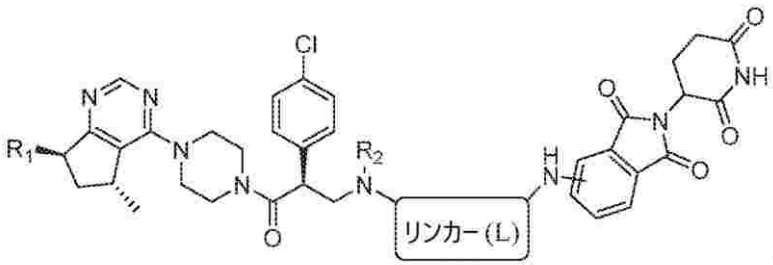
(I-25);



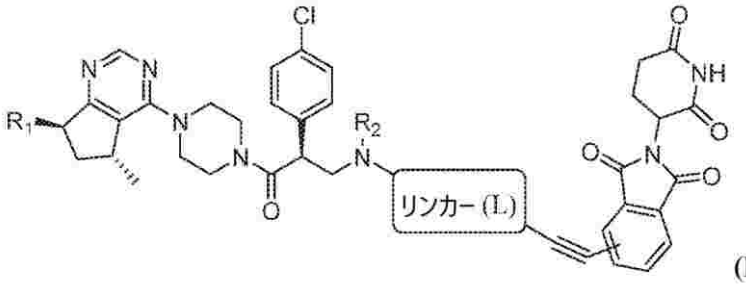
(I-26);



(I-27);



(I-28); および



(I-29);

［式中、
R_1は、ＨまたはＯＨであり；および
R_2は、Ｈ、メチル、エチル、またはイソプロピルである］のいずれか１つによって表されるか、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体である。

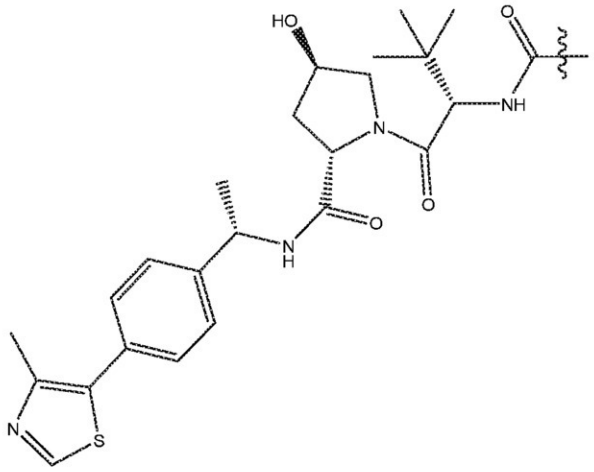
【００６７】

いくつかの実施形態では、デグロンによって結合されるＥ３ユビキチンリガーゼは、フォンヒッペルリンドウ（ＶＨＬ）腫瘍抑制因子である。Ｉｗａｉ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ’ｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　９６：１２４３６－４１（１９９９）を参照されたい。

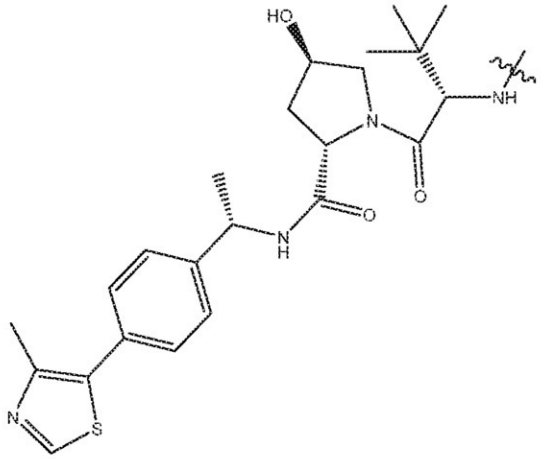
【００６８】

ＶＨＬに結合するデグロンのさらなる例は、以下の式：

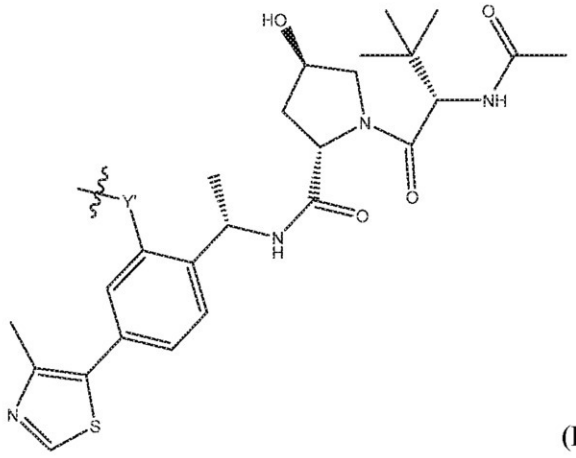
【化３７】



(D2a);



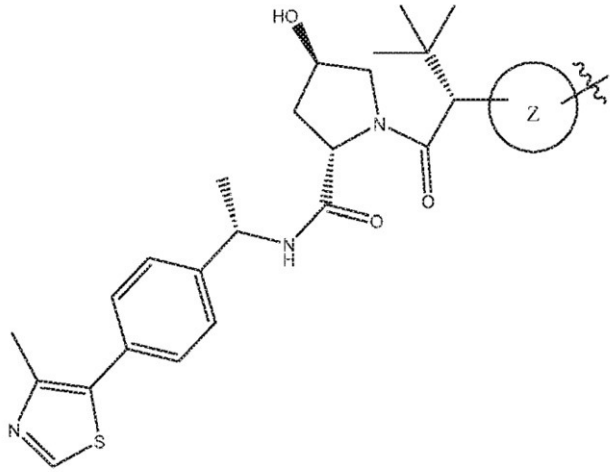
(D2b);



(D2c);

［式中、Ｙ’は結合、Ｎ、ＯまたはＣである］；

【化３８】

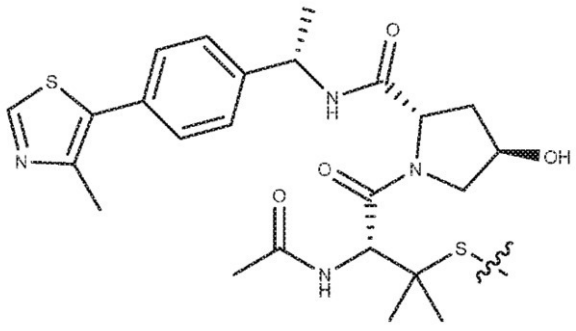


(D2d)

［式中、Ｚは環式基であり、いくつかの実施形態では、Ｃ$_5$～Ｃ$_6$炭素環または複素環基である］；

および

【化３９】



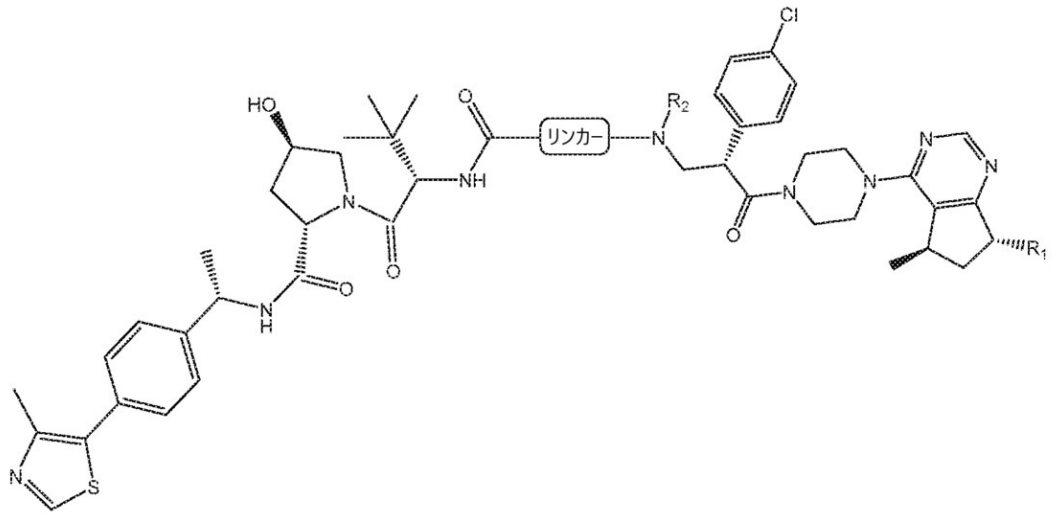
(D2e)

で表される。

【００６９】

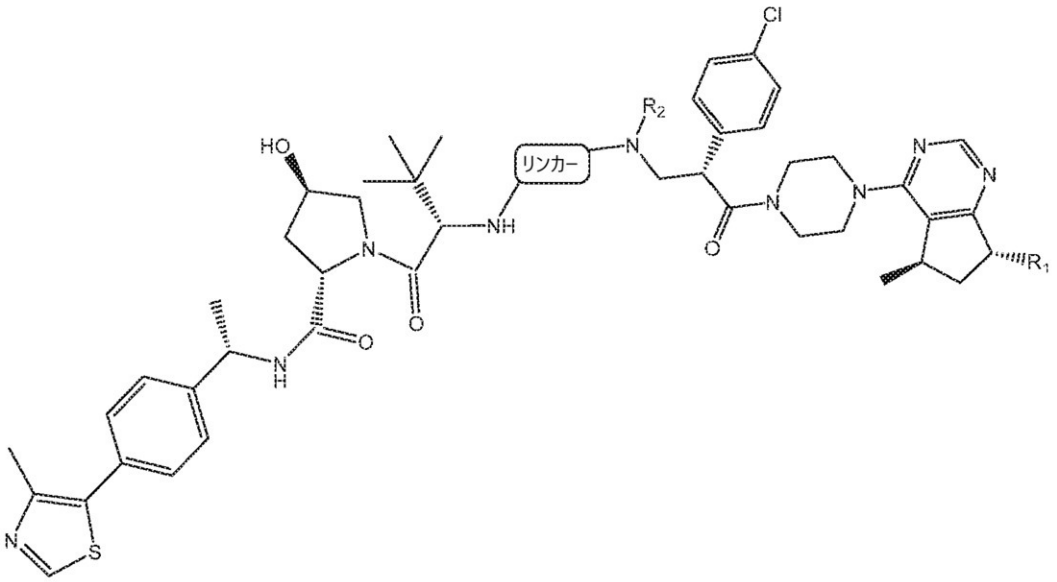
いくつかの実施形態では、本発明は、式Ｉ－３０～Ｉ－３４：

【化４０】

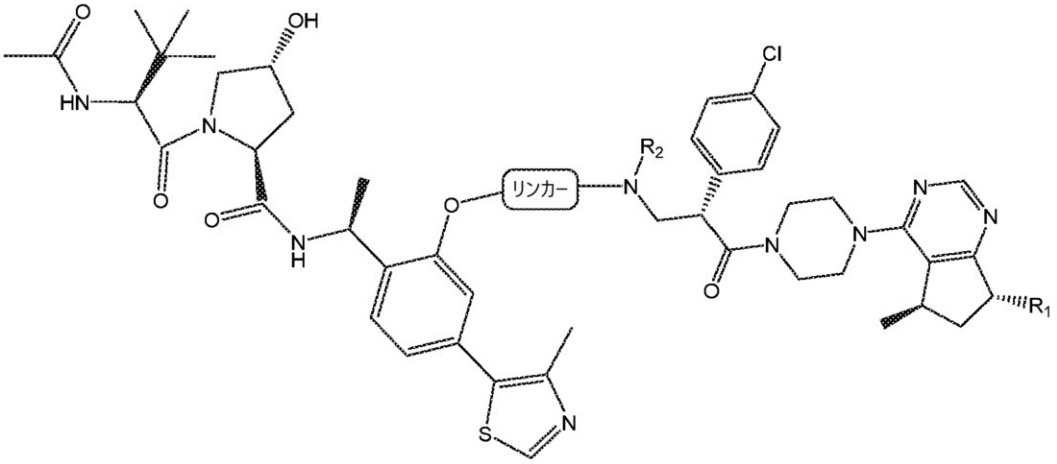


(I-30);

【化４１】

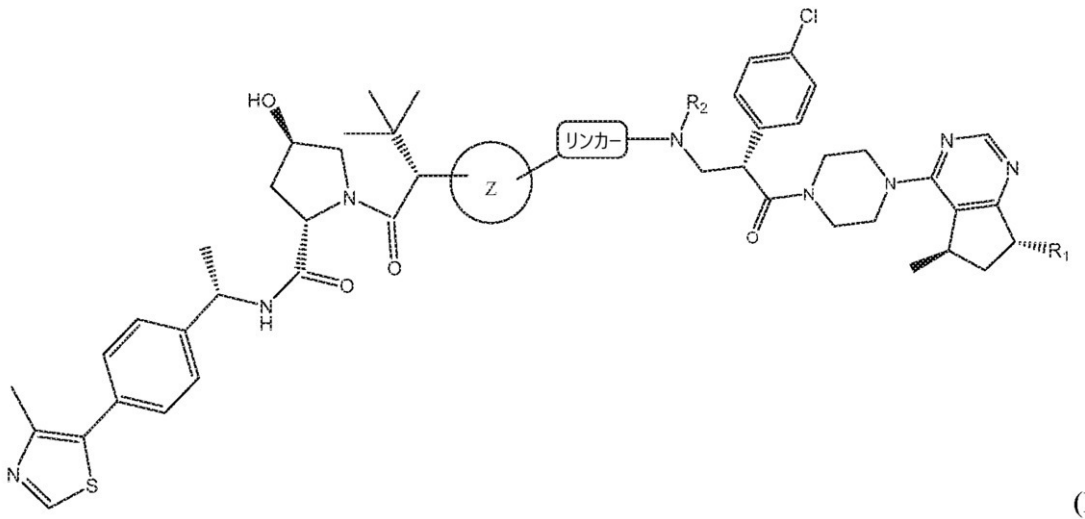


(I-31);

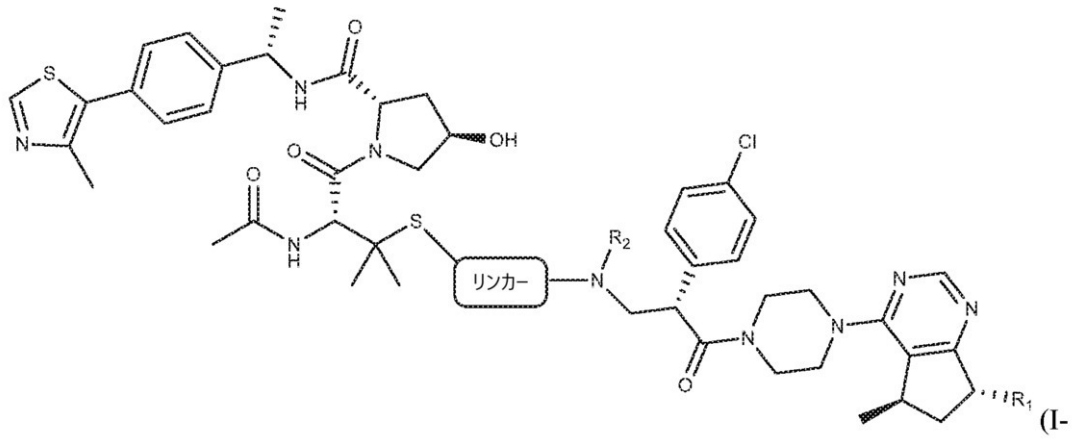


(I-32);

【化４２】



(I-33); および



(I-34),

［式中、Ｚは、Ｃ５～Ｃ６炭素環基または複素環基であり；
Ｒ１は、ＨまたはＯＨであり；および
Ｒ２は、Ｈ、メチル、エチルまたはイソプロピルである］のいずれか１つによって表される化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を提供する。

【００７０】

ＶＨＬを結合し、本発明での使用に適し得るさらに他のデグロンは、米国特許出願公開第２０１７／０１２１３２１　Ａ１号に開示されている。

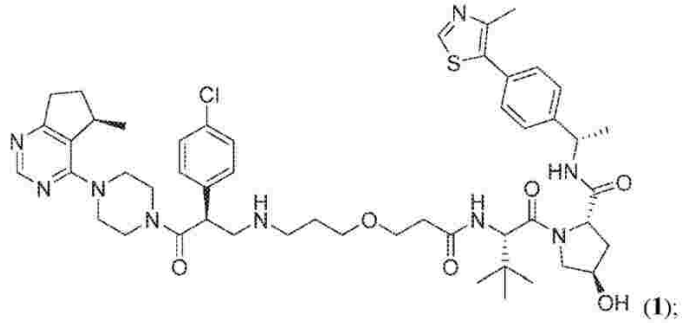
【００７１】

したがって、いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、構造ＴＬ－１～ＴＬ－４、Ｌ１～Ｌ７、およびＤ１ａ～Ｄ２ｄを含む本明細書に記載のデグロンの構造の組み合わせによって生成されるいずれかの構造で表されるか、またその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体である。

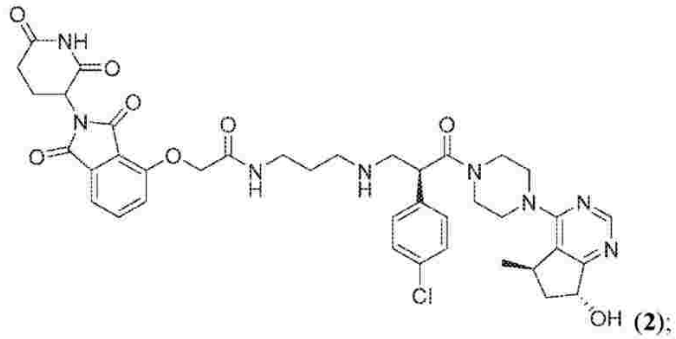
【００７２】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下の構造：

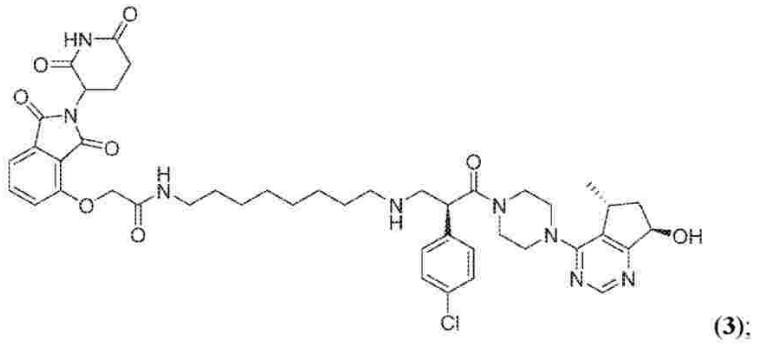
【化４３】



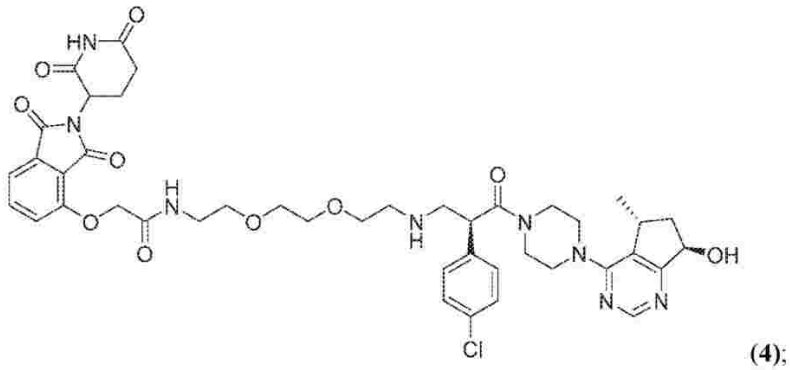
(1);



(2);

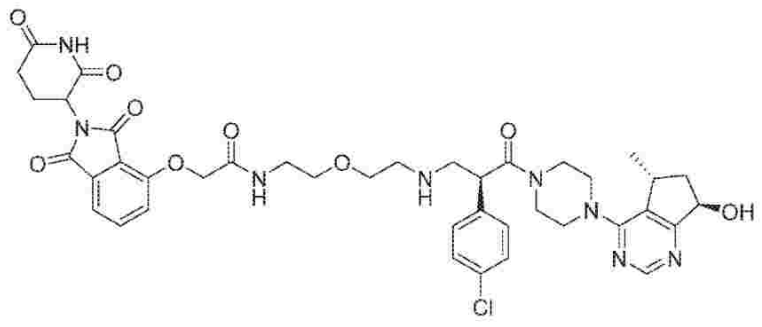


(3);

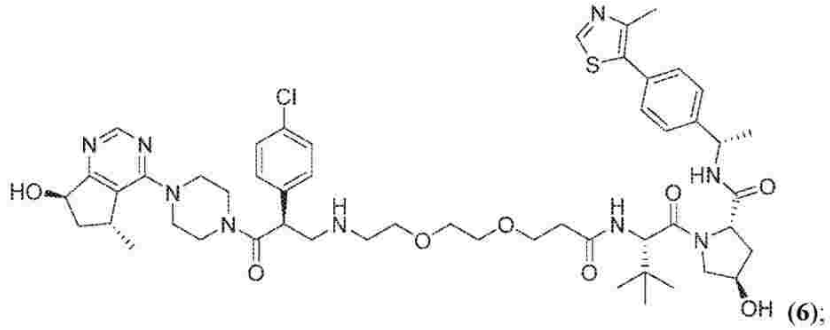


(4);

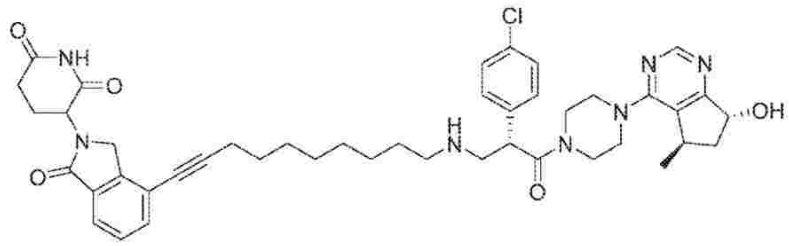
【化４４】



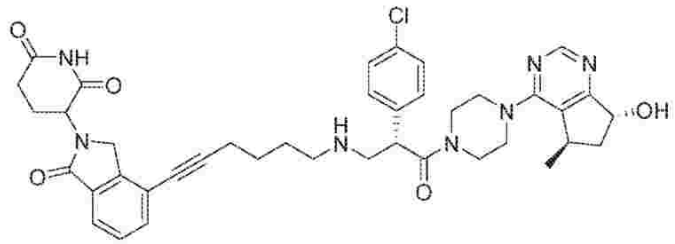
(5);



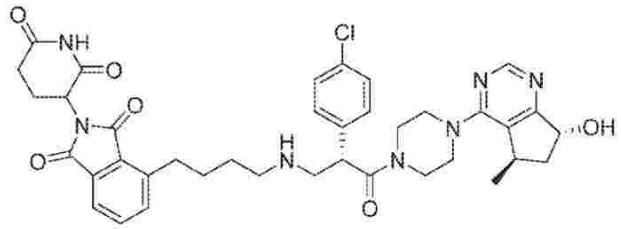
(6);



(7);

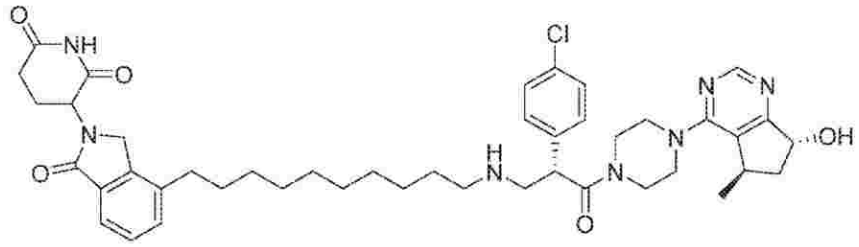


(8);

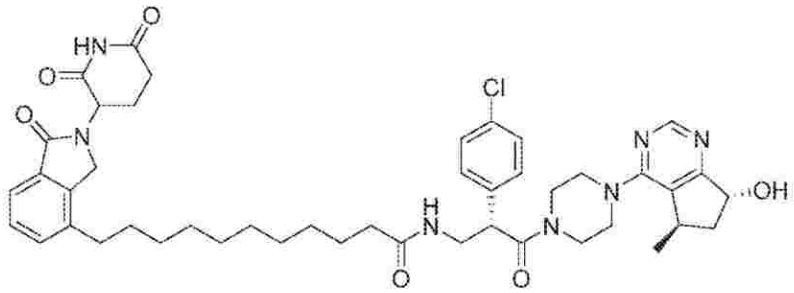


(9);

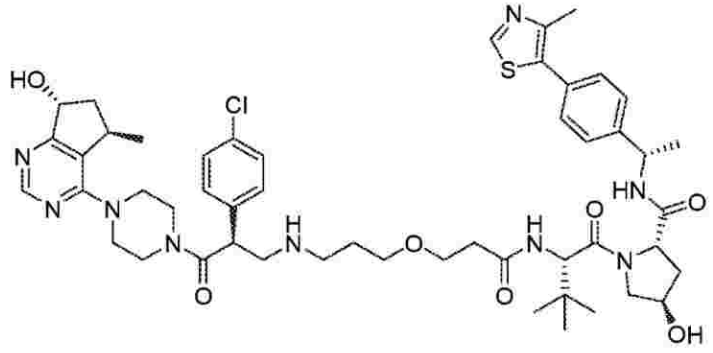
【化４５】



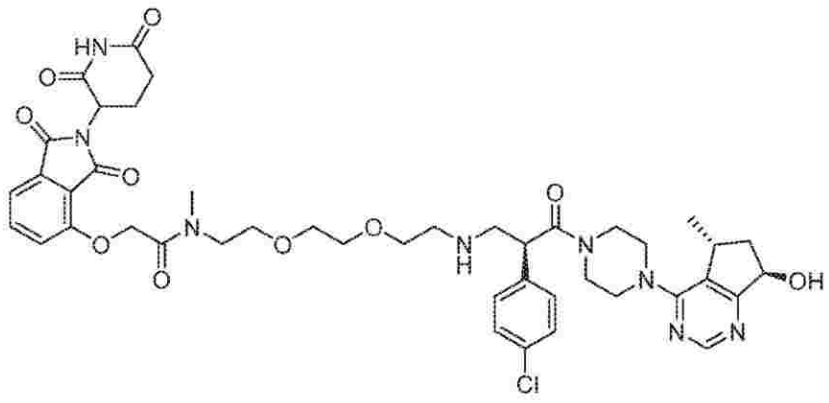
(10);



(11);

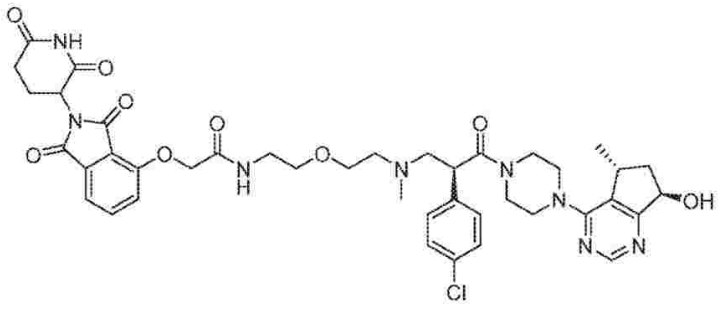


(12);

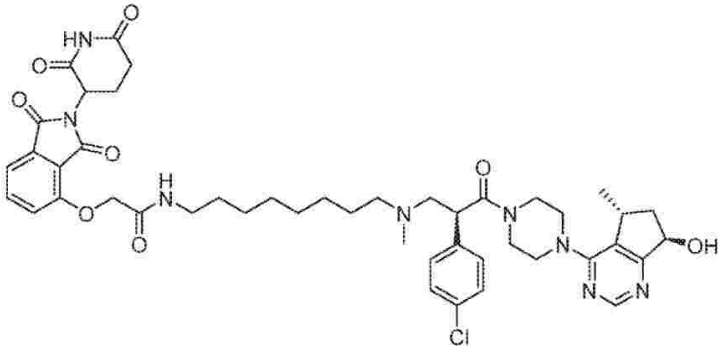


(13);

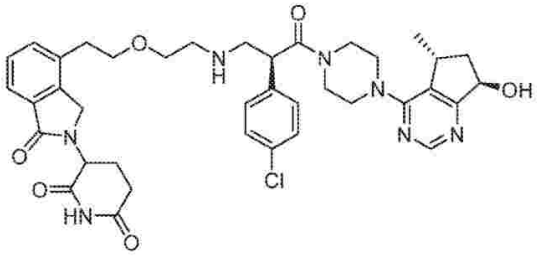
【化４６】



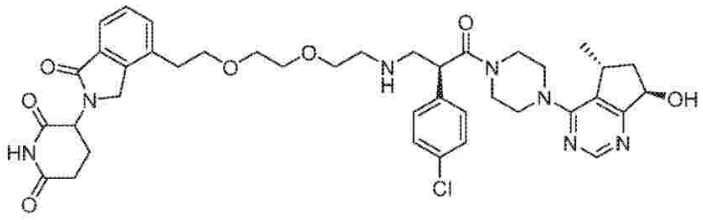
(14);



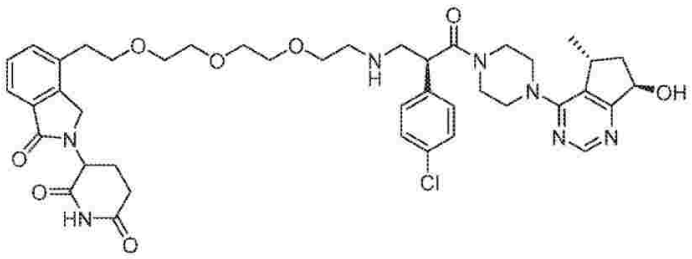
(15);



(16);

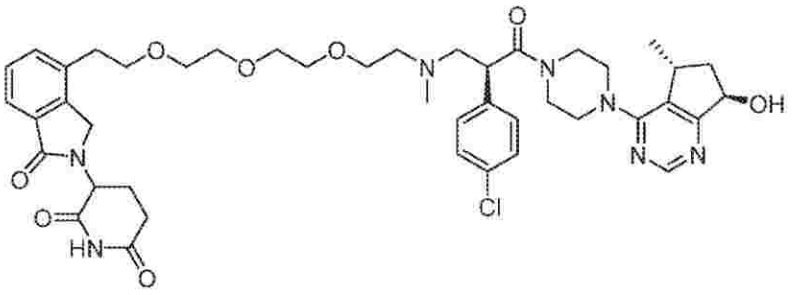


(17);

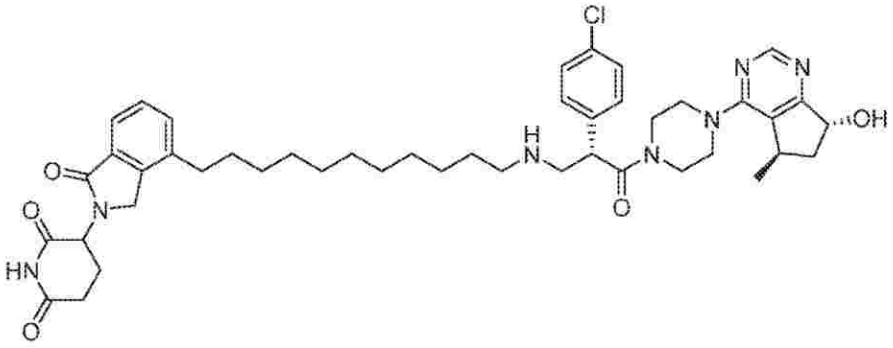


(18);

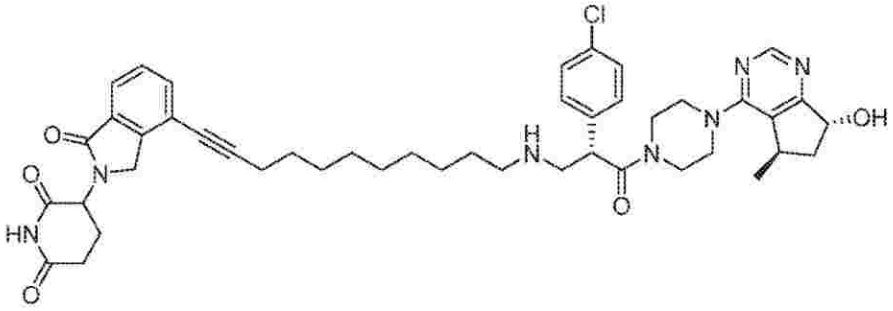
【化４７】



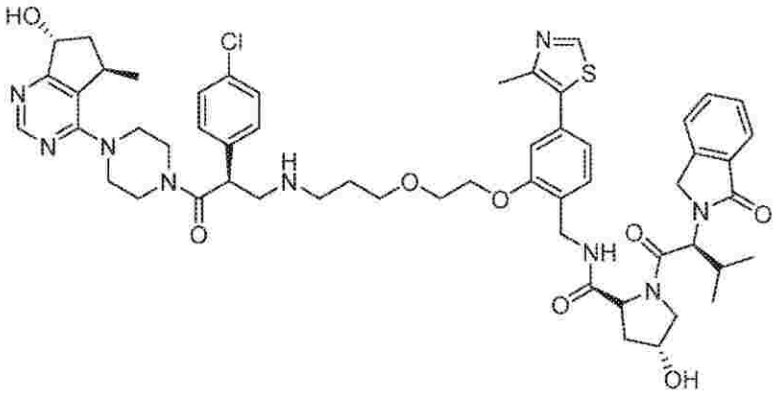
(19);



(20);

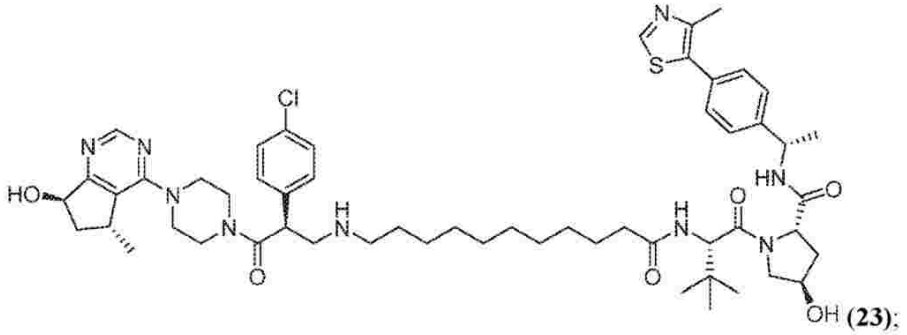


(21);

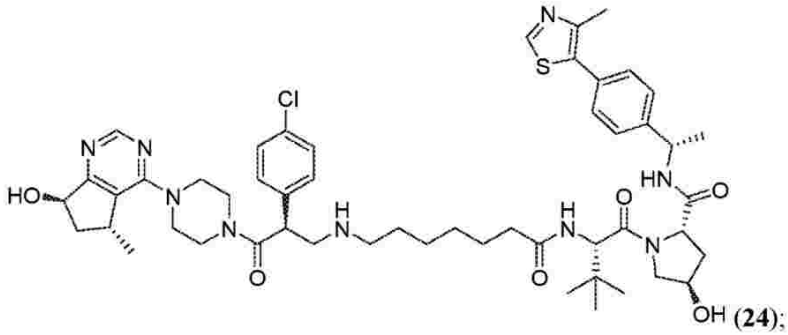


(22);

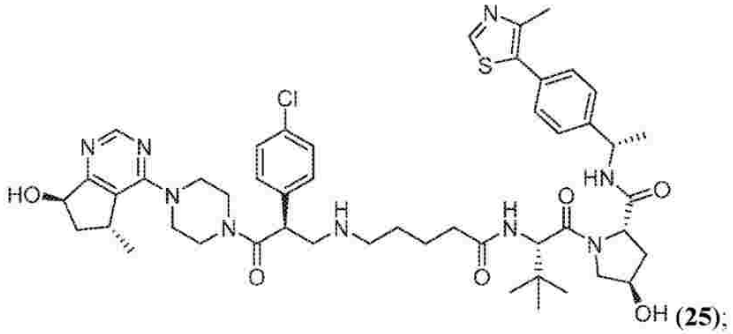
【化４８】



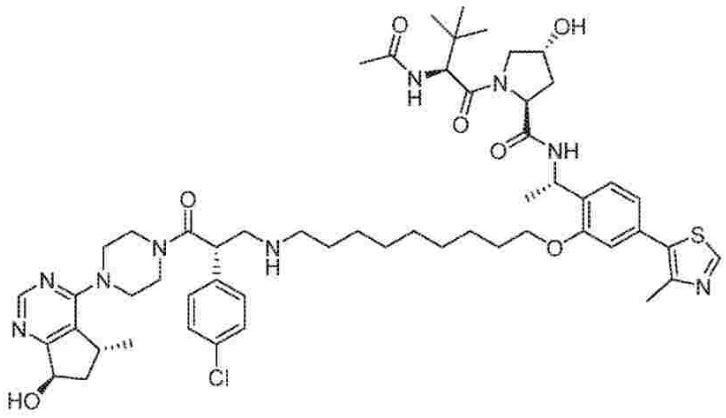
(23);



(24);

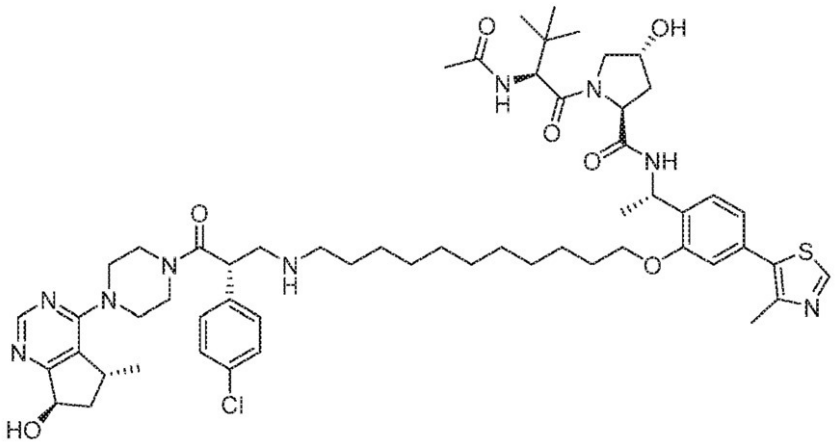


(25);

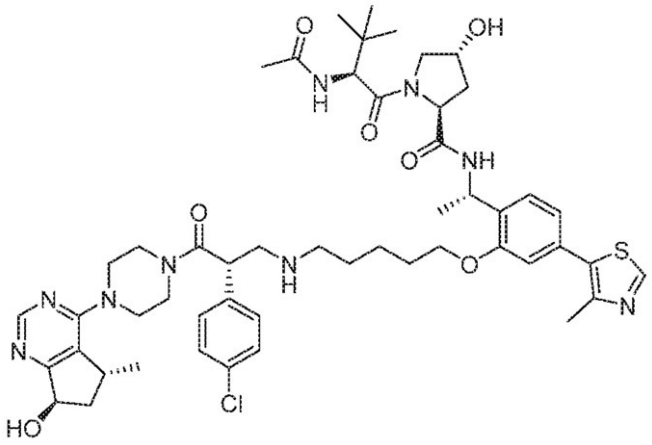


(26);

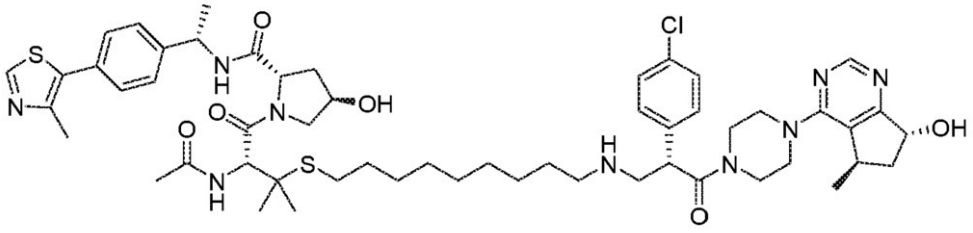
【化４９】



(27);



(28); および



(29),

のいずれかによって表される化合物、またはその薬学的に許容される塩および立体異性体を提供する。

【００７３】

式Ｉの二官能性化合物は、遊離酸または遊離塩基、または薬学的に許容される塩の形態であり得る。本明細書で使用される場合、塩の文脈における「薬学的に許容される」という用語は、化合物の生物学的活性または特性を無効にしない、比較的非毒性である化合物の塩を指す。すなわち、塩形態の化合物は、望ましくない生物学的効果（めまいまたは胃の不調など）を引き起こすことなく、またはそれが含まれる組成物の他の成分のいずれとも有害な様式で相互作用することなく対象に投与され得る。「薬学的に許容される塩」という用語は、本発明の化合物と適切な酸または塩基との反応によって得られる生成物を指す。本発明の化合物の薬学的に許容される塩の例としては、Ｌｉ、Ｎａ、Ｋ、Ｃａ、Ｍｇ、Ｆｅ、Ｃｕ、Ａｌ、ＺｎおよびＭｎ塩など、適切な無機塩基から誘導されるものが挙げられる。薬学的に許容される非毒性の酸付加塩の例は、無機酸で形成されたアミノ基の塩、例えば塩酸塩、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、イソニコチン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、パントテン酸塩、酒石酸水素塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルカロン酸塩、サッカリン酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、

グルタミン酸塩、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、４－メチルベンゼンスルホン酸塩またはｐ－トルエンスルホン酸塩などである。本発明の特定の化合物は、リジン、アルギニン、グアニジン、ジエタノールアミンまたはメトホルミンなどの様々な有機塩基と薬学的に許容される塩を形成することができる。

【００７４】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、同位体の天然存在比を超える、すなわち濃縮された量で、原子の少なくとも１つの所望の同位体置換を有するので、同位体誘導体である。一実施形態では、化合物は、重水素または複数の重水素原子を含む。重水素、すなわち^{2}Ｈなどのより重い同位体による置換は、より高い代謝安定性から生じる特定の治療上の利点、例えば、インビボ半減期の延長または必要な投与量の減少をもたらし得、したがって、状況によって有利である場合がある。

【００７５】

式Ｉの二官能性化合物は、少なくとも１つのキラル中心を有し得、したがって、本明細書で使用される場合、空間におけるそれらの原子の配向のみが異なる個々の化合物のすべての異性体を包含する、立体異性体の形態であり得る。立体異性体という用語は、鏡像異性体（化合物の（Ｒ－）または（Ｓ－）配置を含むエナンチオマー）、化合物の鏡像異性体の混合物（エナンチオマーの物理的混合物、およびラセミ化合物またはラセミ体混合物）、化合物の幾何（シス／トランスまたはＥ／Ｚ、Ｒ／Ｓ）異性体、および互いに鏡像ではない複数のキラル中心を有する化合物の異性体（ジアステレオ異性体）を含む。化合物のキラル中心は、インビボでエピマー化を受ける可能性がある。したがって、これらの化合物においては、化合物の（Ｒ－）形態での投与は、化合物の（Ｓ－）形態での投与と同等であると見なされる。したがって、式Ｉの二官能性化合物は、単一の異性体の、他の異性体を実質的に含まない形態で、または様々な異性体の混合物、例えば立体異性体のラセミ体混合物の形態で作製および使用され得る。

【００７６】

いくつかの実施形態では、式Ｉの本発明の二官能性化合物は、同位体の天然存在比を超える、すなわち濃縮された量で、原子の少なくとも１つの所望の同位体置換を有する点で、同位体誘導体である。一実施形態では、化合物は、重水素または複数の重水素原子を含む。重水素、すなわち^{2}Ｈなどのより重い同位体による置換は、より高い代謝安定性から生じる特定の治療上の利点、例えば、インビボ半減期の延長または必要な投与量の減少をもたらし得、したがって、状況によって有利である場合がある。

【００７７】

合成方法

いくつかの実施形態では、本発明は、式Ｉの二官能性化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を製造する方法に関する。概して、二官能性化合物またはその薬学的に許容され得る塩もしくは立体異性体は、化学的に関連する化合物の調製に適用できることが知られている任意のプロセスによって調製され得る。本発明の化合物は、様々な実施例に記載され、本発明の化合物を調製することができる非限定的な方法を示す合成スキームに関連してよりよく理解されるであろう。

【００７８】

医薬組成物

本発明の別の態様は、治療有効量の式Ｉの二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物に関する。当技術分野で知られている「薬学的に許容される担体」という用語は、本発明の化合物を哺乳動物に投与するのに適した薬学的に許容される材料、組成物またはビヒクルを指す。適切な担体には、例えば、液体（水性および非水性の両方、ならびにそれらの組み合わせ）、固体、カプセル化材料、ガス、およびそれらの組み合わせ（例えば、半固体）、およびガスが含まれ得、それらは、身体の１つの器官または部分から身体の別の器官または部分に化合物を運搬または輸送するように機能する。担体は、製剤の他の成分に対して生理学的に不活性であり、適合性があり、対象または患者に有害ではないという意味で「許容

される」。製剤の種類に応じて、組成物は、１または複数の薬学的に許容される賦形剤を含み得る。

【００７９】

概して、式Ｉの二官能性化合物ならびにそれらの薬学的に許容される塩および立体異性体は、従来の製薬慣行、例えば従来の混合、溶解、粒状化、糖衣錠製造、湿式粉砕、乳化、カプセル化、封入および圧縮プロセスに従って組成物の所与のタイプへと製剤化することができる（例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ（２０ｔｈ ｅｄ．），ｅｄ．Ａ．Ｒ．Ｇｅｎｎａｒｏ，Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ&Ｗｉｌｋｉｎｓ，２０００、およびＥｎｃｙｃｌｏｐｅｄｉａ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，ｅｄｓ．Ｊ．Ｓｗａｒｂｒｉｃｋ ａｎｄ Ｊ．Ｃ．Ｂｏｙｌａｎ，１９８８－１９９９，ＭａｒｃｅｌＤｅｋｋｅｒ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋを参照されたい）。製剤のタイプは、経腸（例えば、経口、頬側、舌下および直腸）、非経口（例えば、皮下（ｓ．ｃ．）、静脈内（ｉ．ｖ．）、筋肉内（ｉ．ｍ．））、および胸骨内注射、または注入技術、眼内、動脈内、髄内、髄腔内、脳室内、経皮、皮内、膣内、腹腔内、粘膜、鼻、気管内注入、気管支注入、および吸入）、および局所（例えば、経皮）を含み得る投与様式に依存する。一般に、最も適切な投与経路は、例えば、薬剤の性質（例えば、胃腸管の環境におけるその安定性）、および／または対象の状態（例えば、対象が経口投与に耐えられるかどうか）を含む様々な要因に依存するだろう。例えば、非経口（例えば、静脈内）投与はまた、単回投与治療および／または急性状態の場合などに、化合物が比較的迅速に投与され得るという点で有利であり得る。

【００８０】

いくつかの実施形態では、二官能性化合物は、経口または静脈内投与（例えば、全身静脈内注射）用に製剤化される。

【００８１】

したがって、式Ｉの二官能性化合物は、固体組成物（例えば、粉末、錠剤、分散性顆粒、カプセル、カシェおよび坐剤）、液体組成物（例えば、化合物が溶解された溶液、化合物の固体粒子を分散させた懸濁液、エマルジョン、およびリポソーム、ミセル、またはナノ粒子を含む溶液、シロップおよびエリキシル）；半固体組成物（例えば、ゲル、懸濁液およびクリーム）；およびガス（例えば、エアロゾル組成物用の噴射剤）に製剤化され得る。化合物はまた、急速、中程度または持続放出用に製剤化され得る。

【００８２】

経口投与用の固体剤形としては、カプセル、錠剤、丸剤、粉末および顆粒が挙げられる。そのような固体剤形では、活性化合物は、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウムなどの担体、および追加の担体または賦形剤、例えばａ）デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、およびケイ酸などの充填剤または増量剤、ｂ）例えばメチルセルロース、微結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、およびアカシアなどの結合剤、ｃ）グリセロールなどの湿潤剤、ｄ）架橋ポリマー（例えば、架橋ポリビニルピロリドン（クロスポビドン）、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム（クロスカルメロースナトリウム）、デンプングリコール酸ナトリウム、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のシリケート、および炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、ｅ）パラフィンなどの溶液遅延剤、ｆ）四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、ｇ）例えばセチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロールはどの湿潤剤、ｈ）カオリンおよびベントナイトなどの吸収剤、およびｉ）タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムなどの潤滑剤、ならびにこれらの混合物と混合される。カプセル、錠剤および丸剤の場合、剤形は緩衝剤も含み得る。同様のタイプの固体組成物は、ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を使用して、軟質および硬質充填ゼラチンカプセルの充

填剤として使用することもできる。錠剤、糖衣錠、カプセル、丸剤および顆粒の固体剤形は、腸溶コーティングおよび他のコーティングなどのコーティングおよびシェルで調製することができる。それらは、乳白剤をさらに含んでもよい。

【００８３】

いくつかの実施形態では、式Ｉの二官能性化合物は、硬質または軟質ゼラチンカプセルに製剤化され得る。使用され得る代表的な賦形剤としては、アルファ化デンプン、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、フマル酸ステアリルナトリウム、無水ラクトース、微結晶性セルロースおよびクロスカルメロースナトリウムが挙げられる。ゼラチンシェルは、ゼラチン、二酸化チタン、酸化鉄および着色剤を含み得る。

【００８４】

経口投与のための液体剤形には、溶液、懸濁液、エマルジョン、マイクロエマルジョン、シロップおよびエリキシルが含まれる。液体剤形は、化合物に加えて、当技術分野で一般的に使用される（化合物の溶解度に応じて）水性または非水性担体、例えば水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、１，３－ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物を含有し得る。経口組成物はまた、賦形剤、例えば湿潤剤、懸濁剤、着色剤、甘味剤、香味剤および芳香剤を含み得る。

【００８５】

非経口投与のための注射用調製物は、滅菌水溶液または油性懸濁液を含み得る。それらは、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を使用して、標準的な技術に従って製剤化することができる。滅菌注射用調製物はまた、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の滅菌注射用溶液、懸濁液またはエマルジョン、例えば１，３－ブタンジオール中の溶液であってもよい。使用され得る許容可能なビヒクルおよび溶媒の中には、水、リンゲル液、Ｕ．Ｓ．Ｐ．および等張塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌固定油は、溶媒または懸濁媒体として従来から使用されている。この目的のために、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む任意の低刺激性固定油を使用することができる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸が注射剤の調製に使用される。注射用製剤は、例えば、細菌保持フィルターによる濾過によって、または使用前に滅菌水または他の滅菌注射用媒体に溶解または分散させることができる滅菌固体組成物の形態の滅菌剤を組み込むことによって滅菌することができる。化合物の効果は、その吸収を遅らせることによって延長され得、これは、水溶性が低い液体懸濁液または結晶性もしくは非晶質材料の使用によって達成され得る。非経口的に投与された製剤からの化合物の持続性吸収はまた、化合物を油性ビヒクルに懸濁することによって達成され得る。

【００８６】

特定の実施形態では、式Ｉの二官能性化合物は、全身的ではなく局所的に、例えば、コンジュゲートを器官に直接注射することによって、多くはデポー調製物または持続放出製剤で投与され得る。特定の実施形態では、長時間作用型製剤は、注入（例えば、皮下または筋肉内）または筋肉内注射によって投与される。注射用デポー形態は、生分解性ポリマー、例えばポリラクチド－ポリグリコリド、ポリ（オルトエステル）およびポリ（無水物）中に化合物のマイクロカプセルマトリックスを形成することによって作製される。化合物の放出速度は、ポリマーに対する化合物の比率、および使用される特定のポリマーの性質を変えることによって制御することができる。デポー注射用製剤はまた、体組織に適合するリポソームまたはマイクロエマルジョンに化合物を封入することによって調製される。さらに、他の実施形態では、化合物は、標的薬物送達システム、例えば、器官特異的抗体でコーティングされたリポソームで送達される。そのような実施形態では、リポソームは、器官を標的とし、器官によって選択的に取り込まれる。

【００８７】

式Ｉの二官能性化合物は、頬側または舌下投与用に製剤化することができ、その例としては、錠剤、舐剤およびゲルが挙げられる。

【００８８】

式Ｉの二官能性化合物は、吸入による投与用に製剤化され得る。吸入による投与に適した様々な形態には、エアロゾル、ミストまたは粉末が含まれる。医薬組成物は、適切な噴射剤（例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素または他の適切なガス）を使用して、加圧パックまたはネブライザーからエアロゾルスプレーの形態で送達され得る。いくつかの実施形態では、加圧エアロゾルの投与単位は、計量された量を送達するための弁を提供することによって決定され得る。いくつかの実施形態では、例えば吸入器または注入器で使用するためのゼラチンを含むカプセルおよびカートリッジは、化合物と適切な粉末基剤、例えばラクトースまたはデンプンとの粉末混合物を含有して製剤化され得る。

【００８９】

式Ｉの二官能性化合物は、本明細書で使用される場合、表皮への製剤の塗布による皮内投与を指す局所投与用に製剤化され得る。これらのタイプの組成物は、典型的に、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、溶液およびスプレーの形態である。

【００９０】

局所適用のための組成物の製剤化に有用な担体の代表的な例としては、溶媒（例えば、アルコール、ポリアルコール、水）、クリーム、ローション、軟膏、油、プラスター、リポソーム、粉末、エマルジョン、マイクロエマルジョン、および緩衝溶液（例えば、低張性または緩衝生理食塩水）が挙げられる。例えば、クリームは、飽和または不飽和脂肪酸、例えばステアリン酸、パルミチン酸、オレイン酸、パルミトオレイン酸、セチルまたはオレイルアルコールを使用して製剤化され得る。クリームはまた、ポリオキシ－４０－ステアレートなどの非イオン性界面活性剤を含有してもよい。

【００９１】

いくつかの実施形態では、局所製剤はまた、賦形剤を含み得、その例は、浸透促進剤である。これらの薬剤は、薬理学的に活性な化合物を角質層を通して、好ましくは、ほとんどまたは全く全身吸収されずに表皮または真皮に輸送することができる。多種多様な化合物が、薬物の皮膚を通る浸透速度の向上におけるそれらの有効性に関して評価されている。例えば、様々な皮膚浸透促進剤の使用および試験を概説しているＰｅｒｃｕｔａｎｅｏｕｓ Ｐｅｎｅｔｒａｔｉｏｎ Ｅｎｈａｎｃｅｒｓ，Ｍａｉｂａｃｈ Ｈ．Ｉ．ａｎｄ Ｓｍｉｔｈ Ｈ．Ｅ．（ｅｄｓ．），ＣＲＣ Ｐｒｅｓｓ，Ｉｎｃ．，Ｂｏｃａ Ｒａｔｏｎ，Ｆｌａ．（１９９５）、およびＢｕｙｕｋｔｉｍｋｉｎ ｅｔ ａｌ．，Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｍｅａｎｓ ｏｆ Ｔｒａｎｓｄｅｒｍａｌ Ｄｒｕｇ Ｐｅｒｍｅａｔｉｏｎ Ｅｎｈａｎｃｅｍｅｎｔ ｉｎ Ｔｒａｎｓｄｅｒｍａｌ ａｎｄ Ｔｏｐｉｃａｌ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ，Ｇｏｓｈ Ｔ．Ｋ．，Ｐｆｉｓｔｅｒ Ｗ．Ｒ．，Ｙｕｍ Ｓ．Ｉ．（Ｅｄｓ．），Ｉｎｔｅｒｐｈａｒｍ Ｐｒｅｓｓ Ｉｎｃ．，Ｂｕｆｆａｌｏ Ｇｒｏｖｅ，Ｉｌｌ．（１９９７）を参照されたい。浸透促進剤の代表的な例としては、トリグリセリド（例えば、大豆油）、アロエ組成物（例えば、アロエベラゲル）、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、オクトリフェニルポリエチレングリコール、オレイン酸、ポリエチレングリコール４００、プロピレングリコール、Ｎ－デシルメチルスルホキシド、脂肪酸エステル（例えば、ミリスチン酸イソプロピル、ラウリン酸メチル、モノオレイン酸グリセロールおよびモノオレイン酸プロピレングリコール）、およびＮ－メチルピロリドンが挙げられる。

【００９２】

局所用および他のタイプの製剤に含まれ得るさらに他の賦形剤の代表的な例として（それらが適合する範囲で）、防腐剤、抗酸化剤、保湿剤、皮膚軟化剤、緩衝剤、可溶化剤、皮膚保護剤および界面活性剤が挙げられる。適切な防腐剤としては、アルコール、第四級アミン、有機酸、パラベンおよびフェノールが挙げられる。適切な抗酸化剤としては、アスコルビン酸およびそのエステル、亜硫酸水素ナトリウム、ブチル化ヒドロキシトルエン

、ブチル化ヒドロキシアニソール、トコフェロール、ならびにＥＤＴＡおよびクエン酸などのキレート剤が挙げられる。適切な保湿剤としては、グリセリン、ソルビトール、ポリエチレングリコール、尿素、およびプロピレングリコールが挙げられる。適切な緩衝剤としては、クエン酸緩衝液、塩酸緩衝液および乳酸緩衝液が挙げられる。適切な可溶化剤としては、塩化第四級アンモニウム、シクロデキストリン、安息香酸ベンジル、レシチンおよびポリソルベートが挙げられる。適切な皮膚保護剤としては、ビタミンＥ油、アラトイン（ａｌｌａｔｏｉｎ）、ジメチコン、グリセリン、ワセリン、および酸化亜鉛が挙げられる。

【００９３】

経皮製剤は、典型的には、経皮送達デバイスおよび経皮送達パッチを使用し、化合物は、親油性エマルションまたは緩衝水溶液中に製剤化され、ポリマーまたは接着剤中に溶解および／または分散される。パッチは、医薬品の連続的、拍動性、またはオンデマンド送達のために構築することができる。化合物の経皮送達は、イオン導入パッチによって達成され得る。経皮パッチは、化合物の制御された送達を提供することができ、吸収速度は、速度制御メンブレンを使用することによって、またはポリマーマトリックスもしくはゲル内に化合物を捕捉することによって遅くなる。吸収促進剤を使用して吸収を増加させることができ、その例には、皮膚の通過を助ける、薬学的に許容される吸収性の溶媒が含まれる。

【００９４】

眼科用製剤には点眼剤が含まれる。

【００９５】

直腸投与用の製剤には、浣腸、直腸ゲル、直腸フォーム、直腸エアロゾル、および保留浣腸が含まれ、これらは、カカオバターまたは他のグリセリドなどの従来の坐剤基剤、ならびにポリビニルピロリドン、ＰＥＧなどの合成ポリマーを含有し得る。直腸または膣投与用の組成物はまた、化合物を適切な非刺激性担体および賦形剤、例えばカカオバター、脂肪酸グリセリドの混合物、ポリエチレングリコール、坐剤ワックス、およびそれらの組み合わせと混合することによって調製することができる坐剤として製剤化することができる。これらのすべては、周囲温度では固体であるが体温では液体であるので、直腸または膣腔で融解し、化合物を放出する。

【００９６】

投与量

本明細書で使用される場合、「治療有効量」という用語は、疾患または障害に罹患している特定の患者において所望の治療反応をもたらすのに有効な、式Ｉの二官能性化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体、または式（Ｉ）の二官能性化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を含む組成物の量を指す。したがって、「治療有効量」という用語は、投与されると、治療される疾患もしくは障害の肯定的な変性を誘発する、または疾患もしくは障害の発症もしくは進行を予防するのに十分である、または対象において治療されている疾患もしくは障害の症状の１または複数をある程度緩和するのに十分である、または単に疾患（例えば、癌）細胞を死滅させるかもしくはその増殖を阻害する、または疾患細胞のＡＫＴ１、２および３の量を減少させる、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体の量を含む。

【００９７】

化合物の１日の総投与量およびその使用法は、標準的な医療行為に従って、例えば主治医が適切な医学的判断を使用して決定することができる。任意の特定の対象に対する特定の治療有効用量は、治療される疾患または障害およびその重症度（例えば、その現在の状態）；対象の年齢、体重、全般的な健康状態、性別および食事；使用される特定の化合物の投与時間、投与経路、および排泄速度；治療期間；使用される特定の化合物と併用して、または同時に使用される薬物；および医学分野で知られている類似の要因を含む様々な要因に依存し得る。（例えば、Ｇｏｏｄｍａｎ ａｎｄ Ｇｉｌｍａｎ’ｓ、Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ Ｂａｓｉｓ ｏｆ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，１０ｔｈ Ｅ

ｄｉｔｉｏｎ，Ａ．Ｇｉｌｍａｎ，Ｊ．Ｈａｒｄｍａｎ ａｎｄ Ｌ．Ｌｉｍｂｉｒｄ，ｅｄｓ．，ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ Ｐｒｅｓｓ，１５５－１７３，２００１を参照されたい）。

【００９８】

式Ｉの二官能性化合物は、広い投与量範囲にわたって有効であり得る。いくつかの実施形態では、１日の総投与量（例えば、成人の場合）は、約０．００１～約１６００ｍｇ、０．０１～約１６００ｍｇ、０．０１～約５００ｍｇ、約０．０１～約１００ｍｇ、約０．５～約１００ｍｇ、１～約１００～４００ｍｇ／日、約１～約５０ｍｇ／日、および約５～約４０ｍｇ／日、またはさらに他の実施形態では、約１０～約３０ｍｇ／日の範囲であり得る。いくつかの実施形態では、１日の総投与量は、４００ｍｇ～６００ｍｇの範囲であり得る。個々の用量は、１日当たりの化合物の投与回数に応じて所望の投与量を含むように製剤化され得る。例として、カプセルは、約１～約２００ｍｇの化合物（例えば、１、２、２．５、３、４、５、１０、１５、２０、２５、５０、１００、１５０および２００ｍｇ）で製剤化され得る。いくつかの実施形態では、個々の用量は、１日当たりの化合物の投与回数に応じて所望の投与量を含むように製剤化され得る。

【００９９】

使用方法

いくつかの態様では、本発明は、ＡＫＴ活性の機能不全または調節不全が関係する疾患または障害を治療する方法に関し、方法は、治療有効量の式Ｉの二官能性化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を、それを必要とする対象へ投与することを伴う。

【０１００】

疾患または障害は、機能不全のＡＫＴ活性（例えば、非病的状態と比較してレベルが上昇したか、そうでなければ機能的に異常なＡＫＴ）を特徴とするか、またはそれによってもたらされると言われてもよい。「疾患」は、一般に、対象が恒常性を維持することができず、疾患が改善されなければ対象の健康が悪化し続ける、対象の健康状態と考えられる。対照的に、対象における「障害」は、対象が恒常性を維持することはできるが、対象の健康状態が障害が存在しない場合よりも好ましくない健康状態である。治療しないままでも、障害は必ずしも動物の健康状態のさらなる低下を引き起こさない。

【０１０１】

本明細書で使用される「対象」（または「患者」）という用語は、示された疾患または障害に罹患しやすい、または罹患している動物界のすべてのメンバーを含む。いくつかの実施形態では、対象は、哺乳動物、例えばヒトまたは非ヒト哺乳動物である。方法は、イヌおよびネコなどのコンパニオンアニマル、ならびにウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、および他の飼育動物などの家畜、ならびに野生動物にも適用可能である。本発明による治療を「必要としている」対象は、特定の疾患または障害に「罹患しているかまたは罹患している疑いがある」可能性があり、肯定的に診断された可能性があり、そうでなければ、医療専門家が対象が疾患または障害に罹患していると診断または疑うことができるような、十分な数の危険因子、または兆候もしくは症状の十分な数または組み合わせを呈している。したがって、特定の疾患または障害に罹患している対象、および罹患が疑われる対象は、必ずしも２つの異なる集団ではない。

【０１０２】

いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物は、細胞増殖性疾患および障害（例えば、癌または良性新生物）の治療に有用であり得る。本明細書で使用される場合、「細胞増殖性疾患または障害」という用語は、新生物などの非癌性状態、前癌性状態、良性腫瘍、および癌を含む、無秩序な細胞増殖または異常な細胞増殖またはその両方を特徴とする状態を指す。

【０１０３】

本発明の化合物による治療に適し得る非癌性（例えば、細胞増殖性）疾患または障害の例示的なタイプには、炎症性疾患および状態、自己免疫疾患、神経変性疾患、心臓疾患、

ウイルス性疾患、慢性および急性の腎臓疾患または損傷、代謝性疾患、およびアレルギー性疾患および遺伝性疾患が含まれる。

【０１０４】

特定の非癌性疾患および障害の代表的な例には、関節リウマチ、円形脱毛症、リンパ増殖状態、自己免疫性血液障害（例えば、溶血性貧血、再生不良性貧血、無汗性外胚葉形成不全、真正赤血球性貧血および特発性血小板減少症）、胆嚢炎、先端巨大症、リウマチ様脊椎炎、骨関節炎、痛風、強皮症、敗血症、敗血症性ショック、涙腺炎、クリオピリン関連周期熱症候群（ＣＡＰＳ）、内毒素性ショック、子宮内膜炎、グラム陰性菌敗血症、乾性角結膜炎、毒性ショック症候群、喘息、成人呼吸窮迫症候群、慢性閉塞性肺疾患、慢性肺炎症、慢性移植片拒絶反応、化膿性汗腺炎、炎症性腸疾患、クローン病、ベーチェット病、全身性エリテマトーデス、糸球体腎炎、多発性硬化症、若年発症糖尿病、自己免疫性ブドウ膜網膜炎、自己免疫性血管炎、甲状腺炎、アディソン病、扁平苔癬、虫垂炎、水疱性天疱瘡、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、腫瘍随伴性天疱瘡、重症筋無力症、免疫グロブリンＡ腎症、橋本病、シェーグレン症候群、白斑、ウェゲナー肉芽腫症、肉芽腫性精巣炎、自己免疫性卵巣炎、サルコイドーシス、リウマチ性心炎、強直性脊椎炎、グレーブス病、自己免疫血小板減少性紫斑病、乾癬、乾癬性関節炎、湿疹、疱疹状皮膚炎、潰瘍性大腸炎、膵臓線維症、肝炎、肝線維症、ＣＤ１４媒介性敗血症、非ＣＤ１４媒介性敗血症、急性および慢性腎疾患、刺激性腸疾患、発熱（ｐｙｒｅｓｉｓ）、再狭窄、子宮頸管炎、脳卒中および虚血性損傷、神経外傷、急性および慢性疼痛、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、慢性心不全、うっ血性心不全、急性冠症候群、カヘキシー、マラリア、らい病、リーシュマニア症、ライム病、ライター症候群、急性滑膜炎、筋肉変性、滑液嚢炎、腱炎、滑液鞘炎、腱鞘炎新生児炎、ヘルニア、破裂または脱出性椎間板症候群、大理石骨病、鼻副鼻腔炎、血栓症、珪肺症、肺サルコシス（ｓａｒｃｏｓｉｓ）、骨粗鬆症などの骨吸収疾患、線維筋痛、ＡＩＤＳおよび他のウイルス疾患、例えば帯状疱疹、単純ヘルペス１型または２型、インフルエンザウイルスおよびサイトメガロウイルス、１型および２型糖尿病、肥満、インスリン抵抗性および糖尿病性網膜症、２２ｑ１１．２欠失症候群、エンジェルマン症候群、カナバン病、セリアック病、シャルコー－マリー－トゥース病、色盲、猫鳴き症候群、ダウン症候群、嚢胞性線維症、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、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、プラダーウィリー症候群、鎌状赤血球症、テイ－サックス病、ターナー症候群、尿素サイクル異常症、サラセミア、耳炎、膵炎、耳下腺炎、心膜炎、心膜炎、腹膜炎、咽頭炎、胸膜炎、静脈炎、間質性肺炎、ブドウ膜炎、多発性筋炎、直腸炎、間質性肺線維症、皮膚筋炎、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、筋萎縮性側索硬化症、非社会性、静脈瘤、膣炎、うつ病、および乳幼児突然死症候群が含まれる。

【０１０５】

他の実施形態では、方法は、癌を有する対象を治療することに関する。概して、本発明の化合物は、癌腫（原発性腫瘍および転移性腫瘍の両方を含む固形腫瘍）、肉腫、黒色腫、ならびに白血病、リンパ腫および多発性骨髄腫などの血液癌（リンパ球、骨髄および／またはリンパ節を含む血液に影響を及ぼす癌）の治療に有効であり得る。成人腫瘍／癌および小児腫瘍／癌が含まれる。癌は、血管新生した、またはまだ実質的に血管新生していない、または血管新生していない腫瘍であり得る。

【０１０６】

癌の代表的な例には、副腎皮質癌、ＡＩＤＳ関連癌（例えば、カポジおよびＡＩＤＳ関連リンパ腫）、虫垂癌、小児癌（例えば、小児小脳星細胞腫、小児大脳星細胞腫）、基底細胞癌、皮膚癌（非黒色腫）、胆管癌、肝外胆管癌、肝内胆管癌、膀胱癌（ｂｌａｄｄｅｒ ｃａｎｃｅｒ）、膀胱癌（ｕｒｉｎａｒｙ ｂｌａｄｄｅｒ ｃａｎｃｅｒ）、脳癌（例えば、グリオーマおよびグリオブラストーマ、例えば脳幹グリオーマ、妊娠性絨毛性腫瘍グリオーマ、小脳星細胞腫、大脳星細胞腫／悪性腫瘍グリオーマ、上衣細胞腫、髄芽細胞腫、テント上原始神経外胚葉性腫瘍、視覚経路および視床下部グリオーマ）、乳癌、気管支腺腫／カルチノイド、カルチノイド腫瘍、神経系癌（例えば、中枢神経系癌、中枢神

経系リンパ腫）、子宮頸癌、慢性骨髄増殖性疾患、結腸直腸癌（例えば、結腸癌、直腸癌）、リンパ系新生物、菌状息肉症、セザリー症候群、子宮内膜癌、食道癌、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、肝外胆管癌、眼癌、眼内黒色腫、網膜芽細胞腫、胆嚢癌、消化管癌（例えば、胃癌、小腸癌、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ））、胆管癌、胚細胞腫瘍、卵巣胚細胞腫瘍、頭頸部癌、神経内分泌腫瘍、ホジキンリンパ腫、Ａｎｎ　Ａｒｂｏｒ分類ＩＩＩおよび分類ＩＶ小児非ホジキンリンパ腫、ＲＯＳ１陽性難治性非ホジキンリンパ腫、白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫、下咽頭癌、眼内黒色腫、眼球癌、膵島細胞腫瘍（内分泌膵臓）、腎臓癌（例えば、ウィルムス腫瘍、腎細胞癌腫）、肝臓癌、肺癌（例えば、非小細胞肺癌および大細胞肺癌）、ＡＬＫ陽性未分化大細胞リンパ腫、ＡＬＫ陽性進行悪性固形新生物、ワルデンストレームマクログロブリン血症、黒色腫、眼内（目）黒色腫、メルケル細胞癌、中皮腫、原発不明の転移性頸部扁平上皮癌、多発性内分泌腺腫症（ＭＥＮ）、脊髄形成異常症候群、脊髄形成異常／骨髄増殖性疾患、鼻咽頭癌、神経芽細胞腫、口腔癌（例えば、口癌、口唇癌、口腔癌、舌癌、口咽頭癌、咽喉癌、咽頭癌）、卵巣癌（例えば、卵巣上皮癌、卵巣胚細胞腫瘍、卵巣低悪性度腫瘍）、膵臓癌、膵島細胞膵臓癌、副鼻腔および鼻腔癌、副甲状腺癌、陰茎癌、咽頭癌、褐色細胞腫、松果体芽細胞腫、転移性未分化甲状腺癌、未分化甲状腺癌、乳頭状甲状腺癌、下垂体腫瘍、形質細胞腫瘍／多発性骨髄腫、胸膜胚芽腫、前立腺癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺癌、子宮癌（例えば、子宮内膜癌、子宮肉腫、子宮体癌）、扁平上皮癌、精巣癌、胸腺腫、胸腺癌、甲状腺癌、若年性黄色肉芽腫、腎盂および尿管およびその他の泌尿器官の移行細胞癌、尿道癌、妊娠性絨毛性腫瘍、膣癌、外陰部癌、肝芽腫、棒状体腫瘍、およびウィルムス腫瘍が挙げられる。

【０１０７】

本発明の二官能性化合物で治療可能であり得る肉腫には、軟組織癌および骨癌の両方が同様に含まれ、その代表例には、骨肉腫または骨原性肉腫（骨）（例えば、ユーイング肉腫）、軟骨肉腫（軟骨）、平滑筋肉腫（平滑筋）、横紋筋肉腫（骨格筋）、中皮肉腫または中皮腫（体腔の膜状内張）、線維肉腫（線維組織）、血管肉腫または血管内皮腫（血管）、脂肪肉腫（脂肪組織）、神経膠腫または星細胞腫（脳に見られる神経原性結合組織）、粘液肉腫（原始胚結合組織）、間葉または混合中胚葉腫瘍（混合結合組織型）、および組織球性肉腫（免疫癌）が含まれる。

【０１０８】

いくつかの実施形態では、本発明の方法は、血液系、肝臓、脳、肺、結腸、膵臓、前立腺、皮膚、卵巣、乳房、皮膚および子宮内膜の細胞増殖性疾患または障害を有する対象の治療を伴う。

【０１０９】

本明細書で使用される場合、「血液系の細胞増殖性疾患または障害」には、リンパ腫、白血病、骨髄新生物、肥満細胞新生物、骨髄異形成、良性単クローン性ガンマグロブリン血症、リンパ腫様丘疹症、真性多血症、慢性骨髄性白血病、原発性骨髄線維症、および本態性血小板血症が含まれる。したがって、血液がんの代表的な例には、多発性骨髄腫、リンパ腫（Ｔ細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫（びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、濾胞性リンパ腫（ＦＬ）、マントル細胞リンパ腫（ＭＣＬ）およびＡＬＫ＋未分化大細胞リンパ腫（例えば、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫から選択されたＢ細胞非ホジキンリンパ腫（例えば、胚中心Ｂ細胞様びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫または活性化Ｂ細胞様びまん性大細胞型Ｂ－細胞リンパ腫）、バーキットリンパ腫／白血病、マントル細胞リンパ腫、縦隔（胸腺）大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫／ワルデンストレームマクログロブリン血症、転移性膵臓腺癌、難治性Ｂ細胞非ホジキンリンパ腫、および再発性Ｂ細胞非ホジキンリンパ腫、小児リンパ腫、およびリンパ球性および皮膚起源のリンパ腫、例えば、小リンパ球性リンパ腫、小児白血病、有毛細胞白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄球性白血病、急性骨髄性白血病（例えば、急性単球性白血病）、慢性リンパ性白血病、小リンパ球性白血病、慢性骨髄球性白血病、慢性骨髄性白血病、および肥満細胞白血病を含む白

血病、骨髄性新生物および肥満細胞新生物が含まれる。

【０１１０】

本明細書で使用される場合、「肝臓の細胞増殖性疾患または障害」は、肝臓に影響を及ぼすすべての形態の細胞増殖性障害を含む。肝臓の細胞増殖性障害には、肝臓癌（例えば、肝細胞癌、肝内胆管癌および肝芽腫）、肝臓の前癌状態または前癌性状態、肝臓の良性増殖または病変、ならびに肝臓の悪性増殖または病変、ならびに肝臓以外の体内の組織および器官における転移性病変が含まれ得る。肝臓の細胞増殖性障害には、肝臓の過形成、化生、および異形成が含まれ得る。

【０１１１】

本明細書で使用される場合、「脳の細胞増殖性疾患または障害」は、脳に影響を及ぼすすべての形態の細胞増殖性障害を含む。脳の細胞増殖性障害には、脳癌（例えば、神経膠腫、グリア芽細胞腫、髄膜腫、下垂体腺腫、前庭神経鞘腫、および未分化神経外胚葉性腫瘍（髄芽腫））、脳の前癌状態または前癌性状態、脳の良性増殖または病変、ならびに脳の悪性増殖または病変、ならびに脳以外の体内の組織および器官における転移性病変が含まれ得る。脳の細胞増殖性障害には、脳の過形成、化生、および異形成が含まれ得る。

【０１１２】

本明細書で使用される場合、「肺の細胞増殖性疾患または障害」は、胚細胞に影響を及ぼすすべての形態の細胞増殖性障害を含む。肺の細胞増殖性障害には、肺癌、肺の前癌および前癌性状態、肺の良性増殖または病変、肺の過形成、化生、および異形成、ならびに肺以外の体内の組織および器官における転移性病変が含まれる。肺癌には、肺のあらゆる形態の癌、例えば悪性肺新生物、上皮内癌、典型的なカルチノイド腫瘍、および非定型カルチノイド腫瘍が含まれる。肺癌には、小細胞肺癌（「ＳＬＣＬ」）、非小細胞肺癌（「ＮＳＣＬＣ」）、腺癌、小細胞癌、大細胞癌、扁平上皮癌、および中皮腫が含まれる。肺癌には、「瘢痕癌」、細気管支肺胞上皮（ｂｒｏｎｃｈｉｏｖｅｏｌａｒ）癌、巨細胞癌、紡錘細胞癌、および大細胞神経内分泌癌が含まれ得る。肺癌には、組織学的および超微細構造的不均一性（例えば、混合細胞型）を有する肺新生物も含まれる。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、非転移性または転移性肺癌（例えば、ＮＳＣＬＣ、ＡＬＫ陽性ＮＳＣＬＣ、ＲＯＳ１融合遺伝子を含むＮＳＣＬＣ、肺腺癌、および扁平上皮細胞肺癌）を治療するために使用され得る。

【０１１３】

本明細書で使用される場合、「結腸の細胞増殖性疾患または障害」は、結腸癌、結腸の前癌または前癌性状態、結腸の腺腫性ポリープ、および結腸の異時性病変を含む、結腸細胞に影響を及ぼす細胞増殖性障害のすべての形態を含む。結腸癌には、散発性および遺伝性結腸癌、悪性結腸新生物、上皮内癌、典型的なカルチノイド腫瘍、および非定型カルチノイド腫瘍、腺癌、扁平上皮癌、および扁平上皮癌が含まれる。結腸癌は、遺伝性症候群、例えば遺伝性非ポリポーシス結腸直腸癌、家族性腺腫性ポリポーシス、ＭＹＨ関連ポリポーシス、ガードナー症候群、ポイツ・ジェガース症候群、ターコット症候群および若年性ポリポーシスに関連し得る。結腸の細胞増殖性障害はまた、結腸の過形成、化生、または異形成によって特徴付けられ得る。

【０１１４】

本明細書で使用される場合、「膵臓の細胞増殖性疾患または障害」は、膵臓細胞に影響を及ぼすすべての形態の細胞増殖性障害を含む。膵臓の細胞増殖性障害には、膵臓癌、膵臓の前癌状態または前癌性状態、膵臓の過形成、膵臓の異形成、膵臓の良性増殖または病変、ならびに膵臓の悪性増殖または病変、ならびに膵臓以外の体内の組織および器官における転移性病変が含まれ得る。膵臓癌には、管腺癌、腺扁平上皮癌、多形性巨細胞癌、粘液性腺癌、破骨細胞様巨細胞癌、粘液性嚢胞腺癌、腺房癌、未分類大細胞癌、小細胞癌、膵臓芽腫、乳頭状新生物、粘液性嚢胞腺腫、乳頭状嚢胞新生物、および漿液性嚢胞腺腫、ならびに組織学的および超微細構造的不均一性を有する膵臓新生物（例えば、混合細胞）を含む、膵臓のすべての形態の癌が含まれる。

【０１１５】

本明細書で使用される場合、「前立腺の細胞増殖性疾患または障害」は、前立腺に影響を及ぼすすべての形態の細胞増殖性障害を含む。前立腺の細胞増殖性障害には、前立腺癌、前立腺の前癌状態または前癌性状態、前立腺の良性増殖または病変、ならびに前立腺の悪性増殖または病変、ならびに前立腺以外の体内の組織および器官における転移性病変が含まれ得る。前立腺の細胞増殖性障害には、前立腺の過形成、化生、および異形成が含まれ得る。

【０１１６】

本明細書で使用される場合、「卵巣の細胞増殖性疾患または障害」は、卵巣の細胞に影響を及ぼす細胞増殖性障害のすべての形態を含む。卵巣の細胞増殖性障害には、卵巣の前癌状態または前癌性状態、卵巣の良性増殖または病変、卵巣癌、ならびに卵巣以外の体内の組織および器官における転移性病変が含まれ得る。卵巣の細胞増殖性障害には、卵巣の過形成、化生、および異形成が含まれ得る。

【０１１７】

本明細書で使用される場合、「乳房の細胞増殖性疾患または障害」は、乳房細胞に影響を及ぼすすべての形態の細胞増殖性障害を含む。乳房の細胞増殖性障害には、乳癌、乳房の前癌状態または前癌性状態、乳房の良性増殖または病変、ならびに乳房以外の体内の組織および器官における転移性病変が含まれ得る。乳房の細胞増殖性障害には、乳房の過形成、化生、および異形成が含まれ得る。

【０１１８】

本明細書で使用される場合、「皮膚の細胞増殖性疾患または障害」は、皮膚細胞に影響を及ぼす細胞増殖性障害のすべての形態を含む。皮膚の細胞増殖性障害には、皮膚の前癌状態または前癌性状態、皮膚の良性増殖または病変、黒色腫、悪性黒色腫またはその他の皮膚の悪性増殖または病変、ならびに皮膚以外の体内の組織および器官における転移性病変が含まれ得る。皮膚の細胞増殖性障害には、皮膚の過形成、化生、および異形成が含まれ得る。

【０１１９】

本明細書で使用される場合、「子宮内膜の細胞増殖性疾患または障害」は、子宮内膜の細胞に影響を及ぼす細胞増殖性障害のすべての形態を含む。子宮内膜の細胞増殖性障害には、子宮内膜の前癌状態または前癌性状態、子宮内膜の良性増殖または病変、子宮内膜癌、ならびに子宮内膜以外の体内の組織および器官における転移性病変が含まれ得る。子宮内膜の細胞増殖性障害には、子宮内膜の過形成、化生、および異形成が含まれ得る。

【０１２０】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物または薬学的に許容される塩もしくは立体異性体は、高リスク神経芽細胞腫（ＮＢ）の治療において使用される。

【０１２１】

いくつかの実施形態では、疾患または障害は、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、多発性骨髄腫（ＭＭ）、黒色腫、横紋筋肉腫、またはびまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫である。他の実施形態では、疾患または障害は小さい固形腫瘍である。他の実施形態では、疾患または障害は、結腸癌、直腸癌、胃癌、乳癌または膵臓癌である。

【０１２２】

式（Ｉ）の二官能性化合物は、単独療法として、または併用療法によって患者、例えば癌患者に投与され得る。療法は、単独または他の治療との組み合わせで、抗がん治療レジメンを過去に受けたことがない患者の初期治療としての「フロント／ファーストライン」；または、単独もしくは他の治療との組み合わせのいずれかで、過去に抗がん治療レジメンを受けたことがある患者の治療としての「セカンドライン」；または単独もしくは他の治療と組み合わせた、「サードライン」、「フォースライン」などの治療であり得る。療法は、以前に不成功、または部分的に成功した治療を受けた患者にも、特定の治療に不耐性になった患者を除いて行われ得る。療法はまた、アジュバント治療として、すなわち、現在検出可能な疾患を有さない、または腫瘍の外科的切除後の患者における癌の再発を予防するために行われ得る。したがって、いくつかの実施形態では、二官能性化合物は、別

の療法、例えば化学療法、放射免疫療法、外科的療法、免疫療法、放射線療法、標的療法またはそれらの任意の組み合わせを受けた患者に投与され得る。

【０１２３】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物または薬学的に許容される塩もしくは立体異性体は、単一療法として単独で、またはパクリタキセルなどの化学療法剤と一緒に、トリプルネガティブ乳癌の治療に使用される。

【０１２４】

本発明の方法は、単回投与または複数回投与（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、１０、１５、２０回またはそれ以上の投与）での、式Ｉの二官能性化合物またはその医薬組成物の患者への投与を伴うことができる。例えば、投与頻度は、１日１回からおよそ８週間に１回までの範囲であり得る。いくつかの実施形態では、投与頻度は、１、２、３、４、５、または６週間、１日に約１回から変動し、他の実施形態では、３週間（２１日間）の毎日投与を含む２８日のサイクルを伴う。他の実施形態では、二官能性化合物は、２日半の期間にわたって１日２回（ＢＩＤ）（合計５回の投与）、または２日の期間にわたって１日１回（ＱＤ）（合計２回の投与）投与され得る。他の実施形態では、二官能性化合物は、５日間にわたって１日１回（ＱＤ）投与され得る。

【０１２５】

併用療法

式Ｉの二官能性化合物は、疾患および障害の治療において、少なくとも１つの他の活性薬剤、例えば抗癌剤またはレジメンと組み合わせて、または同時に使用することができる。この文脈において「組み合わせて」および「同時に」という用語は、薬剤が、同じまたは別々の剤形によって、同じまたは別々の投与様式によって、または順次に、例えば同じ治療レジメンの一部として、または連続的な治療レジメンによって、実質的に同時の投与を含む、同時投与されることを意味する。したがって、連続的に与えられる場合、第２の化合物の投与開始時に、２つの化合物のうちの第１の化合物は、場合によっては、治療部位において依然として有効濃度で検出可能である。順序および時間間隔は、それらが一緒に作用できるように決定することができる（例えば、それらが他の方法で投与された場合よりも高い利益を相乗作用で提供するように）。例えば、治療薬は、同時に、または異なる時点で任意の順序で連続的に投与され得る。しかしながら、同時に投与されない場合、それらは、相乗作用的な形態であり得る所望の治療効果を提供するように、十分時間を接近させて投与することができる。したがって、これらの用語は、活性薬剤を正確に同時に投与することに限定されない。

【０１２６】

いくつかの実施形態では、治療レジメンは、疾患または状態（例えば、癌）の治療に使用することが知られている１または複数の追加の治療薬と組み合わせた、式Ｉの化合物の投与を含み得る。追加の抗がん治療薬の投与量は、既知の用量または推奨される用量と同じか、またはそれより低くてもよい。Ｈａｒｄｍａｎ ｅｔ ａｌ．，ｅｄｓ．，Ｇｏｏｄｍａｎ＆Ｇｉｌｍａｎ’ｓ Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ Ｂａｓｉｓ Ｏｆ Ｂａｓｉｓ Ｏｆ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，１０ｔｈ ｅｄ．，ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，２００１；Ｐｈｙｓｉｃｉａｎ’ｓ Ｄｅｓｋ Ｒｅｆｅｒｅｎｃｅ ６０ｔｈ ｅｄ．，２００６を参照されたい。例えば、本発明の化合物と組み合わせて使用され得る抗癌剤は、当技術分野で公知である。例えば、米国特許第９，１０１，６２２号（そのセクション５．２）および米国特許第９，３４５，７０５ Ｂ２号（そのコラム１２～１８）を参照されたい。追加の活性薬剤および治療レジメンの代表的な例には、放射線療法、化学療法剤（例えば、有糸分裂阻害剤、血管新生阻害剤、抗ホルモン剤、オートファジー阻害剤、アルキル化剤、挿入抗生物質、成長因子阻害剤、抗アンドロゲン物質、シグナル伝達経路阻害剤、微小管阻害剤、白金配位錯体、ＨＤＡＣ阻害剤、プロテアソーム阻害剤、およびトポイソメラーゼ阻害剤）、免疫調節剤、治療用抗体（例えば、単一特異性抗体および二重特異性抗体）およびＣＡＲ－Ｔ療法が含まれる。

【０１２７】

いくつかの実施形態では、式Ｉの二官能性化合物および追加の抗癌治療薬は、５分未満の間隔で、３０分未満の間隔で、１時間未満の間隔で、約１時間の間隔で、約１～約２時間の間隔で、約２時間～約３時間の間隔で、約３時間～約４時間の間隔で、約４時間～約５時間の間隔で、約５時間～約６時間の間隔で、約６時間～約７時間の間隔で、約７時間～約８時間の間隔で、約８時間～約９時間の間隔で、約９時間～約１０時間の間隔で、約１０時間～約１１時間の間隔で、約１１時間～約１２時間の間隔で、約１２時間～１８時間の間隔で、１８時間～２４時間の間隔で、２４時間～３６時間の間隔で、３６時間～４８時間の間隔で、４８時間～５２時間の間隔で、５２時間～６０時間の間隔で、６０時間～７２時間の間隔で、７２時間～８４時間の間隔で、８４時間～９６時間の間隔で、９６時間～１２０時間の間隔で投与されてもよい。２つ以上の抗癌治療薬は、患者の一回の診察中に投与されてもよい。

【０１２８】

いくつかの実施形態では、式Ｉの二官能性化合物および追加の薬剤または治療薬（例えば、抗癌治療薬）は、周期的に投与される。周期的療法は、抗癌治療薬の一方または両方に対する耐性の発生を減少させるため、抗癌治療薬の一方または両方の副作用を回避または減少させるため、および／または療法の有効性を改善するために、１つの抗癌治療薬を一定期間投与すること、続いて第２の抗癌治療薬を一定期間投与すること、およびこの連続投与、すなわちサイクルを繰り返すことを含む。一例では、周期的療法は、１つの抗癌治療薬に対する耐性の発生を減少させるため、１つの抗癌治療薬の副作用を回避または減少させるため、および／または抗癌治療薬の有効性を改善するために、第１の抗癌治療薬を一定期間投与すること、続いて第２の抗癌治療薬を一定期間投与すること、場合により続いて第３の抗癌治療薬を一定期間投与することなど、およびこの連続投与、すなわちサイクルを繰り返すことを含む。

【０１２９】

いくつかの実施形態では、式Ｉの二官能性化合物は、他の抗癌剤と組み合わせて使用され得、その例は、トラメチニブ（例えば、再発性および未治療の成人急性骨髄性白血病、乳癌、形質細胞骨髄腫、子宮内膜腺癌、子宮体癌、黒色腫、子宮頸癌を治療するため）、ダブラフェニブおよびトラメチニブ（例えば、成人固形腫瘍、再発性結腸癌、再発性黒色腫、再発性卵巣癌、結腸癌、および皮膚黒色腫を治療するため）、ラパチニブジトシレート（例えば、エストロゲン受容体（ＥＲ）＋／－乳癌、ＨＥＲ／Ｎｅｕ＋乳癌、プロゲストロン受容体（ＰＲ）＋／－乳癌を治療するため）、ＧＳＫ１１２０２１２（例えば、プロテアソーム難治性多発性骨髄腫、および子宮内膜癌トリプルネガティブ乳癌を治療するため）、セルメチニブ（例えば、黒色腫、胆嚢腺癌、原発性胆管細胞癌、肝臓癌、肝外胆管の胆管癌、転移性肝外胆管癌、胆嚢癌、膵腺房細胞癌、膵管腺癌、および膵臓癌を治療するため）、ベンダムスチン塩酸塩およびリツキシマブ（例えば、リンパ性白血病を治療するため）、ジナシクリブ（例えば、膵臓腺癌の治療）、ヒドロキシクロロキン（例えば、進行性固形腫瘍、黒色腫、前立腺癌または腎臓癌の治療するため）、オラパリブ（例えば、乳癌および悪性新生物を治療するため）、エルロチニブ塩酸塩（例えば、肺腺扁平上皮癌、細気管支肺胞上皮癌、大細胞肺癌、肺腺癌、非小細胞肺癌、および扁平上皮細胞肺癌を治療するため）、トラスツズマブおよびラパチニブジトシレート（例えば、胃食道接合部の腺癌、ＨＥＲ２陽性乳癌、食道癌、胃癌を治療するため）、エベロリムス（例えば、腎細胞癌を治療するため）、ビカルタミド（例えば、前立腺癌を治療するため）、アナストロゾールおよび酢酸ゴセレリン（例えば、乳癌を治療するため）、アナストロゾールおよびフルベストラント（例えば、乳癌を治療するため）、アナストロゾール（例えば、卵巣癌および子宮内膜癌を治療するため）、パクリタキセル（例えば、固形新生物、卵巣癌、子宮内膜癌、および乳癌を治療するため）、トラメチニブおよびユプロセルチブ（例えば、ブドウ膜黒色腫を治療するため）、ボルテゾミブおよびデキサメタゾン（例えば、多発性骨髄腫を治療するため）、ＭＫ－２２０６（例えば、結腸直腸新生物を治療するため）、パクリタキセルおよびトラスツズマブ（例えば、ヒト表皮成長因子受容体２（ＨＥＲ２）過剰発現固形腫瘍悪性腫瘍を治療するため）、エキセメスタンおよびゴセレリン（

例えば、乳癌を治療するため）、ゲムシタビン（例えば、固形腫瘍および非ホジキンリンパ腫を治療するため）、ドセタキセルおよびプレドニゾロン（例えば、前立腺癌を治療するため）、カルボプラチンおよびパクリタキセル（例えば、プラチナ抵抗性卵巣癌、子宮内膜癌を治療するため）、ゲフィチニブ（例えば、非小細胞肺癌を治療するため）、カルボプラチン（例えば、卵巣癌を治療するため）、コビメチニブ（例えば、新生物を治療するため）、フルベストラント（例えば、乳癌を治療するため）、およびオキサリプラチン、５－フルオロウラシル、およびロイコボリン（ｍｏｄｉｆｉｅｄ　ＦＯＬＦＯＸ６［ｍＦＯＬＦＯＸ６］例えば、進行性または転移性の胃または胃食道接合部（ＧＥＪ）癌を治療するため）を含む。

【０１３０】

医薬品キット

本発明の二官能性化合物および／またはそれらを含む組成物は、キットまたは医薬システムに組み立てることができる。本発明のこの態様によるキットまたは医薬システムは、箱、カートン、チューブなどのキャリアまたはパッケージを含み、その中に式Ｉの化合物またはその医薬組成物を含有するバイアル、チューブ、アンプルまたはボトルなどの１または複数の容器が厳密に封入されている。本発明のキットまたは医薬システムはまた、化合物および組成物を使用するための印刷された説明書を含み得る。

【０１３１】

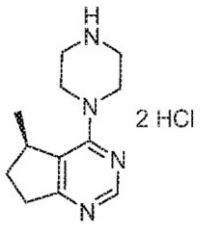
本発明のこれらおよび他の態様は、本発明の特定の実施形態を説明することを意図しているが、特許請求の範囲によって定義されるその範囲を限定することを意図していない以下の実施例を考慮するとさらに理解されるであろう。

【実施例】

【０１３２】

実施例１：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（３－（３－（（（Ｓ）－２－（４－クロロフェニル）－３－（４－（（Ｒ）－５－メチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）アミノ）プロポキシ）プロパンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（１）の合成。

【化５０】



【０１３３】

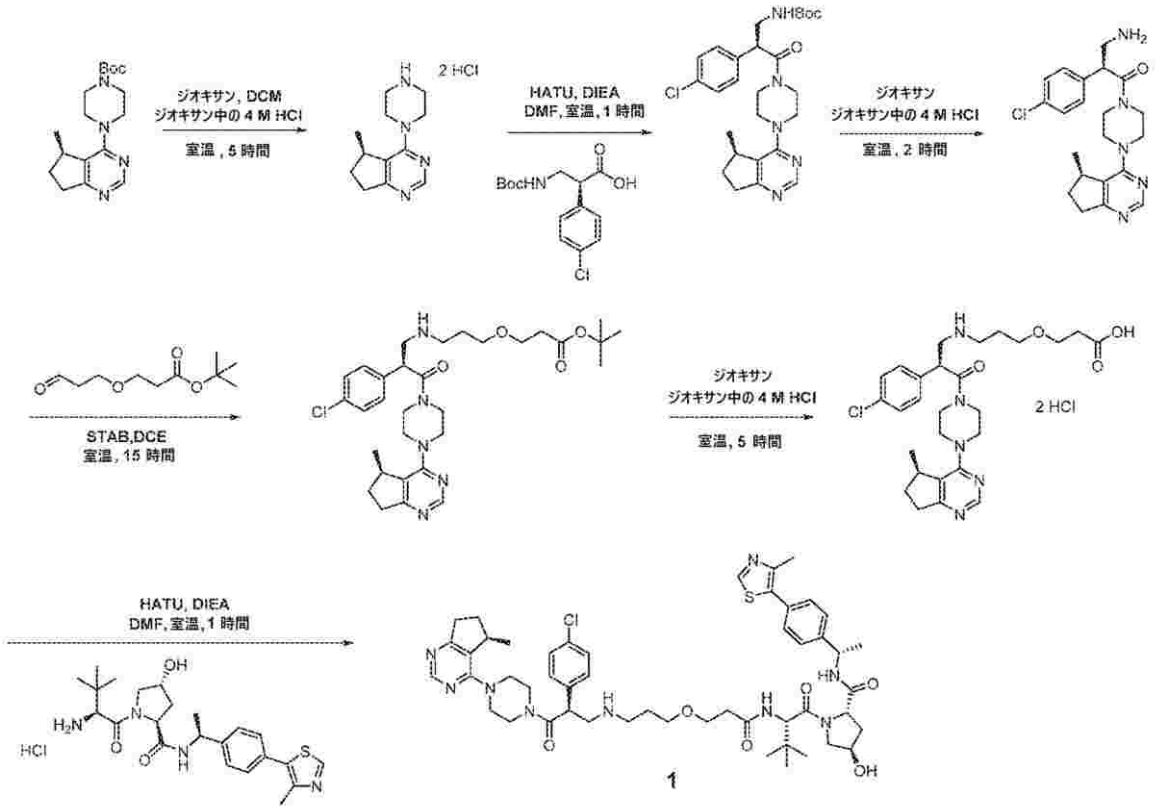
（Ｒ）－５－メチル－４－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン二塩酸塩

１，４－ジオキサン（２．７ｍＬ）およびＤＣＭ（３００μＬ）の溶液に、１，４－ジオキサン（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－４－（５－メチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２５０ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）および４Ｍ　ＨＣｌを添加した。反応物を５時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、粗（Ｒ）－５－メチル－４－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン二塩酸塩を淡黄褐色固体として得（２３０ｍｇ、定量的収率）、これをさらに精製することなく使用した。

【０１３４】

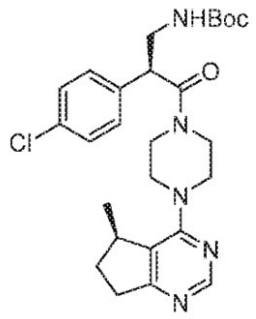
ＭＳ　ｍ／ｚ　２１９．１６　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【化５１】



スキーム１．化合物１の合成

【化５２】



【０１３５】

ｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－２－（４－クロロフェニル）－３－（４－（（Ｒ）－５－メチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］－ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）カルバメート

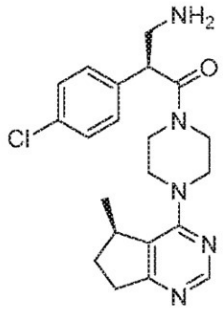
ＤＭＦ（５．５ｍＬ）の中の（Ｒ）－５－メチル－４－（ピペラジン－１－イル）－６、７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンター［ｄ］ピリミジン二塩酸塩（２３０ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）、（Ｓ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－（４－クロロフェニル）プロパン酸（２６０ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）、および１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（ＨＡＴＵ）（２９９ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＥＡ）（６８６μＬ、３．９３ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を１時間撹拌した。反応物を酢酸エチルで希釈し、ブライン（１０ｍＬ×４）で洗浄した。プールした有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィ（ＤＣＭ中、０－１０％

のＭｅＯＨ）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－２－（４－クロロフェニル）－３－（４－（（Ｒ）－５－メチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－ジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）カルバメート（３７５ｍｇ、収率９５％）を黄色油として得た。

【０１３６】

ＭＳ　ｍ／ｚ　５００．２６　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【化５３】



（Ｓ）－３－アミノ－２－（４－クロロフェニル）－１－（４－（（Ｒ）－５－メチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］－ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパン－１－オン

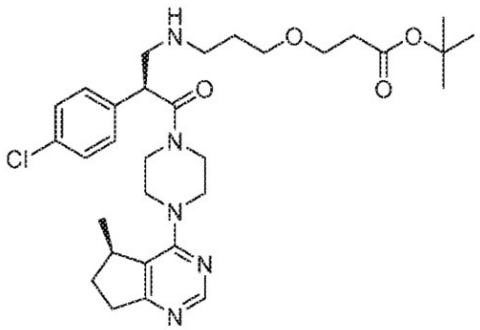
【０１３７】

１，４－ジオキサン（４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－２－（４－クロロフェニル）－３－（４－（（Ｒ）－５－メチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）カルバメート（３７５ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）の溶液に、１，４－ジオキサン（１．５ｍＬ）中の４Ｍ　ＨＣｌを加えた。反応物を２時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。粗残留物を４：１のクロロホルム：イソプロパノールに溶解し、飽和（ｓａｔ．）$NaHCO_3$水溶液（ａｑ．）で洗浄した。有機層を４：１のクロロホルム：イソプロパノール（２０ｍＬ×３回）で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。粗（Ｓ）－３－アミノ－２－（４－クロロフェニル）－１－（４－（（Ｒ）－５－メチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパン－１－オン（２９９ｍｇ、定量的収率）を黄色発泡体として得た。

【０１３８】

ＭＳ　ｍ／ｚ　４００．２０　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【化５４】



【０１３９】

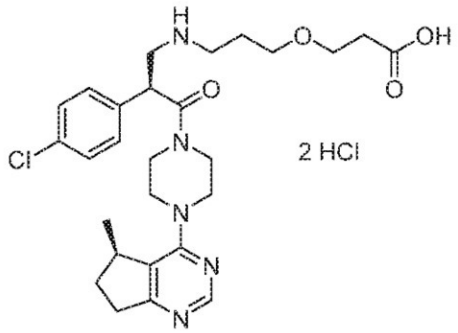
ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－（（（Ｓ）－２－（４－クロロフェニル）－３－（４－（（Ｒ）－５－メチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］－ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）アミノ）プロポキシ）プロパノエート

（Ｓ）－３－アミノ－２－（４－クロロフェニル）－１－（４－（（Ｒ）－５－メチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパン－１－オン（７４ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル３－（３－オキソプロポキシ）プロパノエート（２９ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）にジクロロエタン（ＤＣＥ）（３．８ｍＬ）を添加し、反応物を室温で２０分間撹拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（ＳＴＡＢ）（６０ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）を一度に添加し、反応物を１５時間撹拌した。反応物をｓａｔ．ＮａＨＣＯ$_3$（ａｑ）でクエンチし、４：１のクロロホルム：イソプロパノール（１０ｍＬ×３）で抽出した。粗製物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィ（ＤＣＭ中、０－２０％のＭｅＯＨ）で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－（（（Ｓ）－２－（４－クロロフェニル）－３－（４－（（Ｒ）－５－メチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）アミノ）－プロポキシ）プロパノエート（２７ｍｇ、収率３２％）を黄色油として得た。

【０１４０】

ＭＳ　ｍ／ｚ　５８６．３５　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【化５５】



【０１４１】

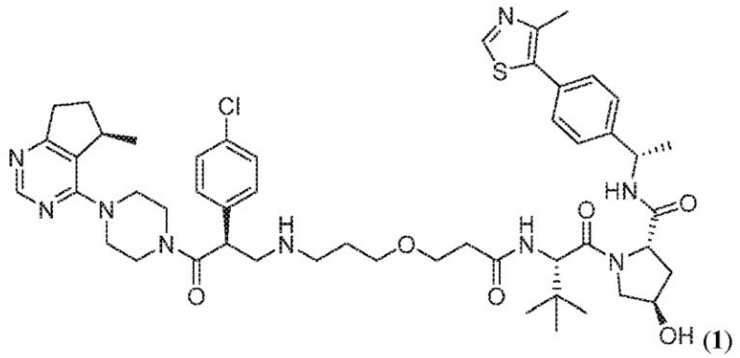
３－（３－（（（Ｓ）－２－（４－クロロフェニル）－３－（４－（（Ｒ）－５－メチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）アミノ）プロポキシ）プロパン酸二塩酸塩

ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－（（（Ｓ）－２－（４－クロロフェニル）－３－（４－（（Ｒ）－５－メチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）アミノ）プロポキシ）プロパノエート（２７ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）に、１，４－ジオキサン（７５０μＬ）および１，４－ジオキサン（２５０μＬ）中の４Ｍ　ＨＣｌを添加した。反応物を５時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、粗３－（３－（（（Ｓ）－２－（４－クロロフェニル）－３－（４－（（Ｒ）－５－メチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）アミノ）プロポキシ）プロパン酸（２２ｍｇ、収率７９％）を二塩酸塩として得た。

【０１４２】

ＭＳ　ｍ／ｚ　５３０．３０　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【化５６】



(1)

【０１４３】

３－（３－（（（Ｓ）－２－（４－クロロフェニル）－３－（４－（（Ｒ）－５－メチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］－ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）アミノ）プロポキシ）プロパン酸二塩酸塩（２２ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩（１６ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（１３ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）に、ＤＭＦ（１ｍＬ）およびＤＩＥＡ（３５μＬ、０．２ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を１時間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（H_2O中、２５～８５％のＭｅＯＨ）によって精製して、化合物１をオフホワイトの固体として得た（３．５ｍｇ、収率１１％）。

【０１４４】

１Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．９１（ｄ，Ｊ＝１．７　Ｈｚ，１Ｈ），８．３２－８．２６（ｍ，２Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝９．３　Ｈｚ，１Ｈ），７．４３－７．３９（ｍ，２Ｈ），７．３８－７．３５（ｍ，２Ｈ），７．３２－７．２８（ｍ，４Ｈ），５．０６（ｓ，１Ｈ），４．８５（ｑ，Ｊ＝７．１　Ｈｚ，１Ｈ），４．４７（ｄ，Ｊ＝２．１　Ｈｚ，１Ｈ），４．３６（ｔ，Ｊ＝１２．７　Ｈｚ，２Ｈ），４．２１（ｓ，１Ｈ），３．６７－３．５８（ｍ，２Ｈ），３．５１（ｄｄｔ，Ｊ＝１５．７，９．０，４．９　Ｈｚ，６Ｈ），３．３９（ｄｔｄ，Ｊ＝１８．９，９．４，４．０　Ｈｚ，６Ｈ），２．９７（ｄ，Ｊ＝１１．２　Ｈｚ，２Ｈ），２．８６（ｓ，２Ｈ），２．７５（ｄｔ，Ｊ＝１７．１，８．４　Ｈｚ，１Ｈ），２．６６－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．５１－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．３８（ｄ，Ｊ＝１．５　Ｈｚ，３Ｈ），２．２９（ｄｔ，Ｊ＝１４．７，６．０　Ｈｚ，２Ｈ），２．１１（ｄｑ，Ｊ＝１２．７，８．６　Ｈｚ，２Ｈ），１．９５（ｔ，Ｊ＝１０．５　Ｈｚ，１Ｈ），１．７３（ｔｔ，Ｊ＝８．３，４．７　Ｈｚ，３Ｈ），１．５１（ｄｄｔ，Ｊ＝１２．９，８．６，４．１　Ｈｚ，１Ｈ），１．３０（ｄ，Ｊ＝７．０　Ｈｚ，３Ｈ），０．９７（ｄ，Ｊ＝６．７　Ｈｚ，３Ｈ），０．８６（ｓ，９Ｈ）．

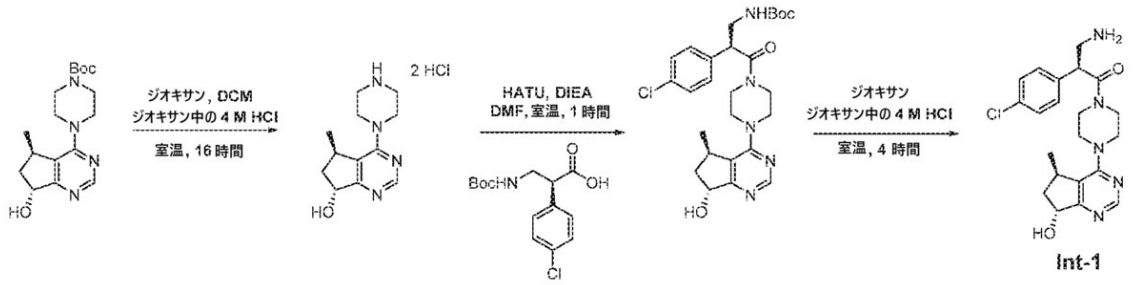
【０１４５】

ＭＳ　ｍ／ｚ　９５６．５１　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０１４６】

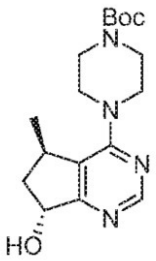
実施例２：Ｎ－（３－（（（Ｓ）－２－（４－クロロフェニル）－３－（４－（（５Ｒ，７Ｒ）－７－ヒドロキシ－５－メチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）－アミノ）プロピル）－２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセトアミド（２）の合成。

【化５７】



スキーム２．中間体１（Ｉｎｔ－１）の合成

【化５８】

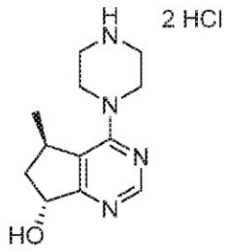


【０１４７】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（５Ｒ，７Ｒ）－７－ヒドロキシ－５－メチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－イル）－ピペラジン－１－カルボキシレート

国際公開第２００８００６０３２Ａ１号に報告されている手順に従って、出発物質ｔｅｒｔ－ブチル４－（（５Ｒ，７Ｒ）－７－ヒドロキシ－５－メチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートを調製した。

【化５９】



【０１４８】

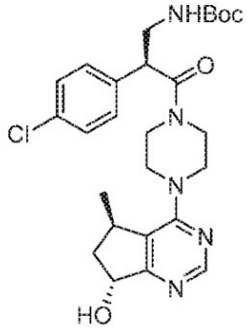
（５Ｒ，７Ｒ）－５－メチル－４－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－７－オール二塩酸塩

１，４－ジオキサン（７．５ｍＬ）およびＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（（５Ｒ，７Ｒ）－７－ヒドロキシ－５－メチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（４２６ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ）の溶液に、１，４－ジオキサン（２．５ｍＬ）中の４Ｍ　ＨＣｌを添加した。反応物を１６時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、粗（５Ｒ，７Ｒ）－５－メチル－４－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－７－オール（３７３ｍｇ、定量的収率）を二塩酸塩として得た。

【０１４９】

ＭＳ　ｍ／ｚ　２３５．２１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【化６０】



【０１５０】

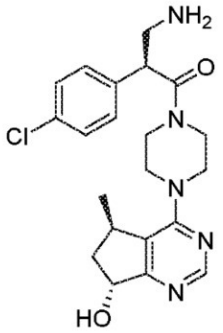
ｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－２－（４－クロロフェニル）－３－（４－（（５Ｒ，７Ｒ）－７－ヒドロキシ－５－メチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）カルバメート

ＤＭＦ（９ｍＬ）中の（５Ｒ，７Ｒ）－５－メチル－４－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－７－オール二塩酸塩（２７７ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）、（Ｓ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－アミノ）－２－（４－クロロフェニル）プロパン酸（２７０ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）、およびのＨＡＴＵ（３４３ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＥＡ（７８４μＬ、４．５ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を１時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、ブライン（１５ｍＬ×４）で洗浄した。プールした有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィ（ＤＣＭ中、０－１５％のＭｅＯＨ）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－２－（４－クロロフェニル）－３－（４－（（５Ｒ，７Ｒ）－７－ヒドロキシ－５－メチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）カルバメート（４３０ｍｇ、収率９３％）を白色発泡体として得た。

【０１５１】

ＭＳ　ｍ／ｚ　５１６．２５　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【化６１】



【０１５２】

（Ｓ）－３－アミノ－２－（４－クロロフェニル）－１－（４－（（５Ｒ，７Ｒ）－７－ヒドロキシ－５－メチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパン－１－オン（Ｉｎｔ－１）

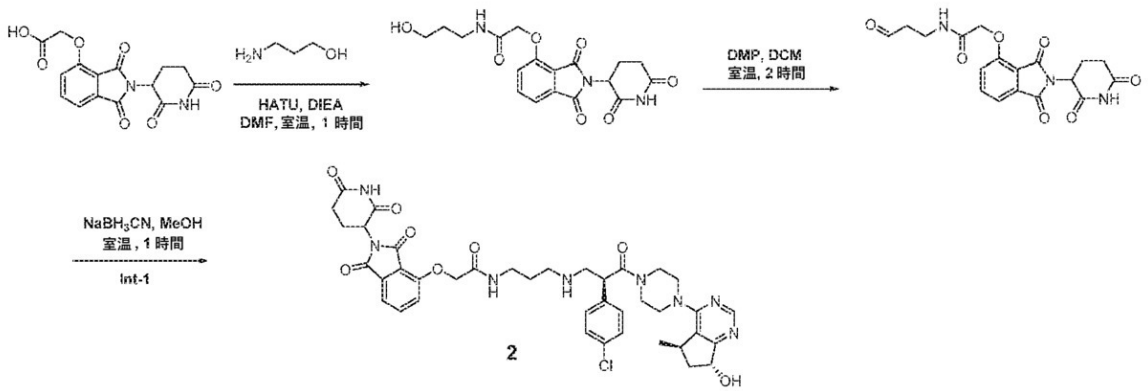
１，４－ジオキサン（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－２－（４－クロロフェニル）－３－（４－（（５Ｒ，７Ｒ）－７－ヒドロキシ－５－メチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）カルバメート（４３０ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）の溶液に、１，４－ジオキサン（１ｍＬ）中の４Ｍ　ＨＣｌを加えた。反応物を４時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。粗残留物を４：１のクロロホルム：イソプロパノールに溶解し、ｓａｔ．

ＮａＨＣＯ$_3$（ａｑ．）で洗浄した。有機層を４：１のクロロホルム：イソプロパノール（２０ｍＬ×３回）で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。粗（Ｓ）－３－アミノ－２－（４－クロロフェニル）－１－（４－（（５Ｒ，７Ｒ）－７－ヒドロキシ－５－メチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパン－１－オン（３３２ｍｇ、定量的収率）を黄褐色発泡体として得た。

【０１５３】

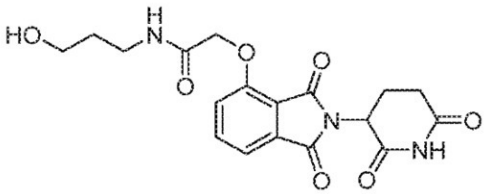
ＭＳ　ｍ／ｚ　４１６．２０　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【化６２】



スキーム３．Ｉｎｔ－１からの化合物２の合成

【化６３】



【０１５４】

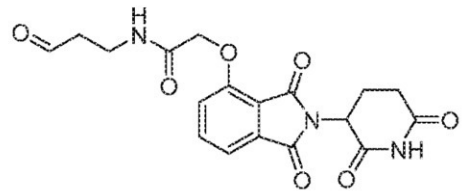
２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）－Ｎ－（３－ヒドロキシプロピル）アセトアミド

ＤＭＦ（３ｍＬ）中の２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）酢酸（１００ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、３－アミノプロパン－１－オール（２３ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（１１４ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＥＡ（１６０μＬ、０．９ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を１時間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（Ｈ$_2$Ｏ中、１０～７５％のＭｅＯＨ）によって精製して、２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）－Ｎ－（３－ヒドロキシプロピル）アセトアミドを白色固体として得た（７８ｍｇ、収率６６％）。

【０１５５】

ＭＳ　ｍ／ｚ　３９０．１６　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【化６４】



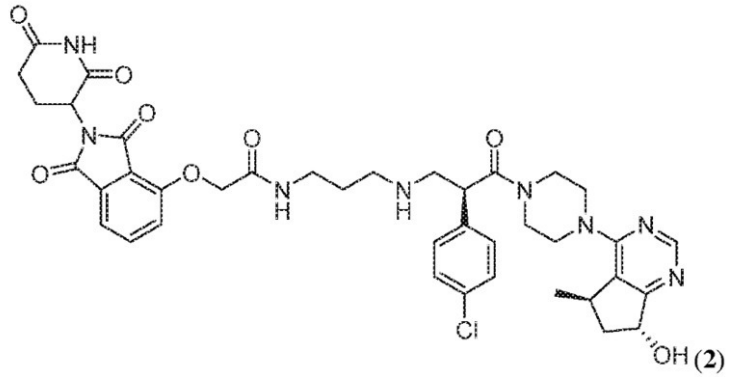
【０１５６】

２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）－Ｎ－（３－オキソプロピル）アセトアミド
ＤＣＭ（６ｍＬ）中の２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）－Ｎ－（３－ヒドロキシプロピル）アセトアミド（６０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）の溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（ＤＭＰ）（１３１ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮して、粗２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）－Ｎ－（３－オキソプロピル）アセトアミド（６０ｍｇ、定量的収率）を黄色固体として得た。

【０１５７】

ＭＳ　ｍ／ｚ　３８８．１２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【化６５】



(2)

【０１５８】

２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）－Ｎ－（３－オキソプロピル）アセトアミド（６０ｍｇ、０．１５４ｍｍｏｌ）および（Ｓ）－３－アミノ－２－（４－クロロフェニル）－１－（４－（（５Ｒ，７Ｒ）－７－ヒドロキシ－５－メチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパン－１－オン（Ｉｎｔ－１、９０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）に、ＭｅＯＨ（１．５ｍＬ）を添加した。反応物を３０分間撹拌した。反応混合物に$NaBH_3CN$（２０ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を１時間撹拌した。反応物をｓａｔ．$NaHCO_3$でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。プールした有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗製物を逆相ＨＰＬＣ（H_2O中、１５～８５％のＭｅＯＨ）によって精製して、化合物２を白色固体として得た（１２．６ｍｇ、収率９％）。

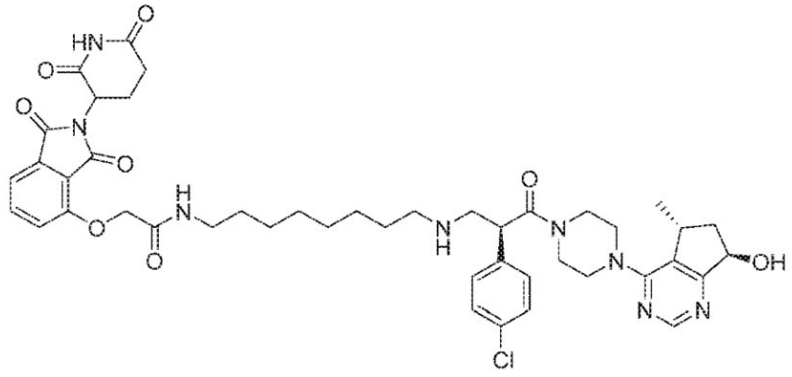
【０１５９】

ＭＳ　ｍ／ｚ　７８７．３４　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０１６０】

実施例３：Ｎ－（８－（（（Ｓ）－２－（４－クロロフェニル）－３－（４－（（５Ｒ，７Ｒ）－７－ヒドロキシ－５－メチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）アミノ）オクチル）－２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセトアミド（３）の合成

【化６６】



(3

【０１６１】

実施例２の化合物２と同様の方法で８－アミノオクタノールを使用して、化合物３を白色固体として得た（１１．１ｍｇ、１３％収率）。

【０１６２】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．３６（ｓ，１Ｈ），７．８４（ｔ，Ｊ＝５．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．７７－７．７１（ｍ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝７．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１．７ Ｈｚ，３Ｈ），７．２９－７．２５（ｍ，２Ｈ），５．３１（ｓ，１Ｈ），５．０５（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，５．５ Ｈｚ，１Ｈ），４．７６（ｔ，Ｊ＝６．７ Ｈｚ，１Ｈ），４．６９（ｓ，２Ｈ），４．１４（ｄｄ，Ｊ＝８．２，５．７ Ｈｚ，１Ｈ），３．６３－３．４４（ｍ，５Ｈ），３．３９（ｔｔ，Ｊ＝９．５，４．７ Ｈｚ，３Ｈ），３．１６－３．１２（ｍ，１Ｈ），３．０５（ｔｄ，Ｊ＝１２．１，１１．１，７．５ Ｈｚ，３Ｈ），２．８３（ｄｄｄ，Ｊ＝１６．８，１３．７，５．４ Ｈｚ，１Ｈ），２．５９－２．４６（ｍ，３Ｈ），２．００－１．８０（ｍ，４Ｈ），１．３７－１．１１（ｍ，１４Ｈ），０．９６（ｄ，Ｊ＝６．９ Ｈｚ，３Ｈ）．

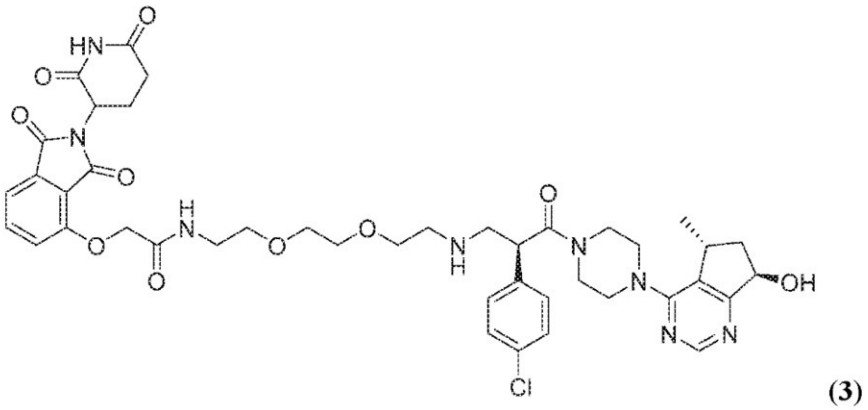
【０１６３】

ＭＳ ｍ／ｚ ８５７．４０ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０１６４】

実施例４：Ｎ－（２－（２－（２－（（（Ｓ）－２－（４－クロロフェニル）－３－（４－（（５Ｒ，７Ｒ）－７－ヒドロキシ－５－メチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）アミノ）エトキシ）エトキシ）エチル）－２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセトアミド（４）の合成

【化６７】



(3)

【０１６５】

実施例２の化合物２と同様の方法で２－（２－アミノエトキシ）エタン－１－オールを使用して、化合物４を白色固体として得た（２．５ｍｇ、８％収率）。

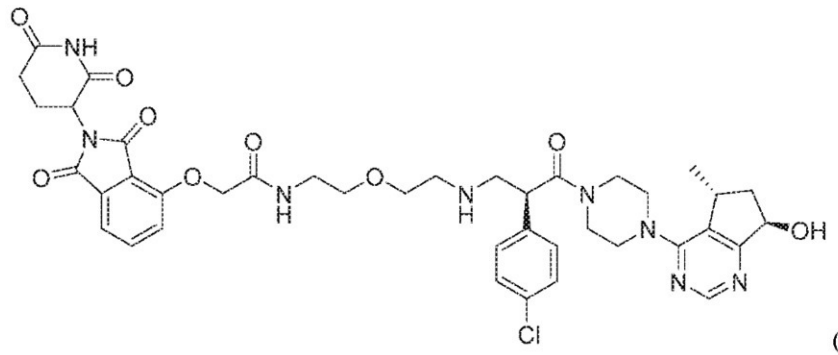
【０１６６】

ＭＳ ｍ／ｚ ８１７．３４ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０１６７】

実施例５：Ｎ－（２－（２－（（（Ｓ）－２－（４－クロロフェニル）－３－（４－（（５Ｒ，７Ｒ）－７－ヒドロキシ－５－メチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）アミノ）エトキシ）エチル）－２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセトアミド（５）の合成

【化６８】



(5)

【０１６８】

実施例２の化合物２と同様の方法で２－（２－（２－アミノエトキシ）エトキシ）エタン－１－オール）を使用して、化合物５を白色固体として得た（３．０ｍｇ、５％収率）。

【０１６９】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．３５（ｓ，１Ｈ），７．９２（ｔ，Ｊ＝５．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｔ，Ｊ＝７．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｔ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，３Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝８．１ Ｈｚ，２Ｈ），５．３１（ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，１Ｈ），５．０５（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，５．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．７６（ｑ，Ｊ＝６．２ Ｈｚ，１Ｈ），４．７２（ｓ，１Ｈ），４．２４（ｄ，Ｊ＝８．１ Ｈｚ，１Ｈ），３．６１（ｄｄ，Ｊ＝１２．９，５．５ Ｈｚ，１Ｈ），３．５２（ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，３Ｈ），３．４６－３．３５（ｍ，１２Ｈ），３．０６（ｔ，Ｊ＝９．９ Ｈｚ，１Ｈ），２．８７－２．７１（ｍ，４Ｈ），２．５７－２．４６（ｍ，２Ｈ），２．０１－１．８０（ｍ，４Ｈ），０．９５（ｄ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，３Ｈ）．

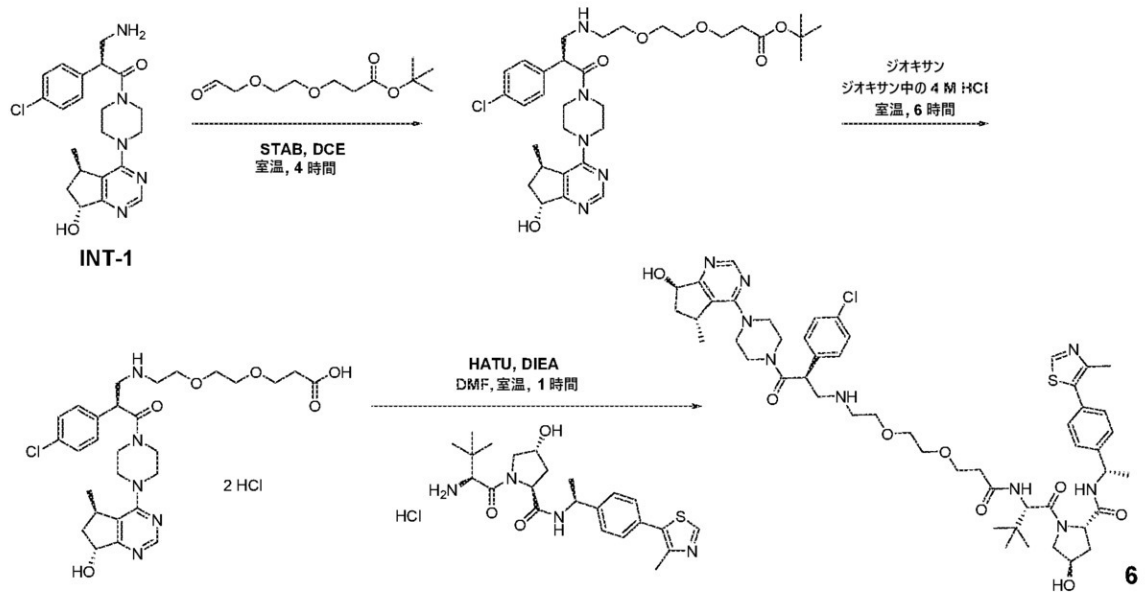
【０１７０】

ＭＳ ｍ／ｚ ８６１．３６ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０１７１】

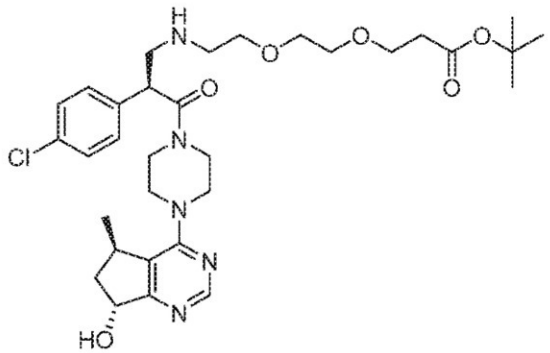
実施例６：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ，１５Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１５－（４－クロロフェニル）－１６－（４－（（５Ｒ，７Ｒ）－７－ヒドロキシ－５－メチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－４，１６－ジオキソ－７，１０－ジオキサ－３，１３－ジアザヘキサデカノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（６）の合成

【化６９】



スキーム４．化合物６の合成

【化７０】



【０１７２】

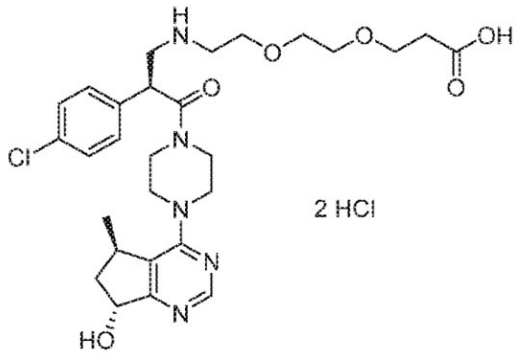
ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－（２－（（（Ｓ）－２－（４－クロロフェニル）－３－（４－（（５Ｒ，７Ｒ）－７－ヒドロキシ－５－メチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）アミノ）エトキシ）エトキシ）プロパノエート

（Ｓ）－３－アミノ－２－（４－クロロフェニル）－１－（４－（（５Ｒ，７Ｒ）－７－ヒドロキシ－５－メチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパン－１－オン（５７ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル３－（２－（２－オキソエトキシ）エトキシ）プロパノエート（２７ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）に、ＤＣＥ（３ｍＬ）を添加した。反応物を２０分間撹拌した。ＳＴＡＢ（４９ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）を一度に添加し、反応物を４時間撹拌した。反応物をｓａｔ．ＮａＨＣＯ$_3$でクエンチし、ＤＣＭ（１０ｍＬｘ３）で抽出した。プールした有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗残留物を逆相ＨＰＬＣ（Ｈ$_2$Ｏ中、０～８０％のＭｅＯＨ）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－（２－（（（Ｓ）－２－（４－クロロフェニル）－３－（４－（（５Ｒ，７Ｒ）－７－ヒドロキシ－５－メチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）アミノ）エトキシ）エトキシ）プロパノエートを黄色油として得た（４９ｍｇ、収率４７％）。

【０１７３】

ＭＳ　ｍ／ｚ　６３２．３３　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【化７１】



【０１７４】

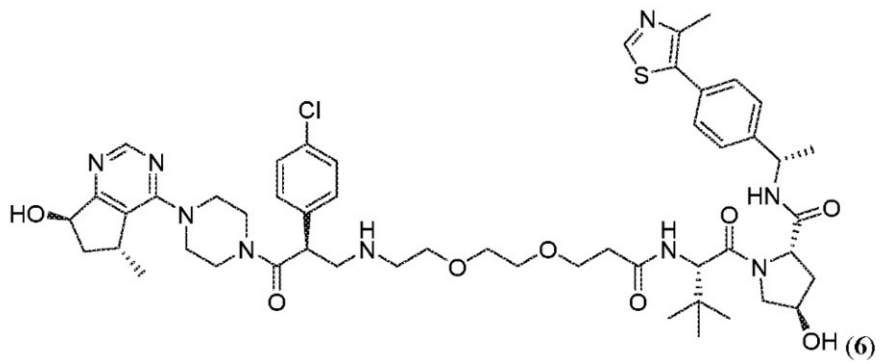
３－（２－（２－（（（Ｓ）－２－（４－クロロフェニル）－３－（４－（（５Ｒ，７Ｒ）－７－ヒドロキシ－５－メチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）アミノ）エトキシ）エトキシ）プロパン酸二塩酸塩

ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－（２－（（（Ｓ）－２－（４－クロロフェニル）－３－（４－（（５Ｒ，７Ｒ）－７－ヒドロキシ－５－メチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）アミノ）エトキシ）エトキシ）プロパノアート（４９ｍｇ、０．００６ｍｍｏｌ）に、１，４－ジオキサン（７００μＬ）および１，４－ジオキサン（３００μＬ）中の４Ｍ　ＨＣｌを加えた。反応物を６時間撹拌し、真空中で濃縮した。粗３－（２－（２－（（（Ｓ）－２－（４－クロロフェニル）－３－（４－（（５Ｒ，７Ｒ）－７－ヒドロキシ－５－メチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）アミノ）エトキシ）エトキシ）プロパン酸（４２ｍｇ、定量的収率）を二塩酸塩として得た。

【０１７５】

ＭＳ　ｍ／ｚ　５７６．３０　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【化７２】



【０１７６】

３－（２－（２－（（（Ｓ）－２－（４－クロロフェニル）－３－（４－（（５Ｒ，７Ｒ）－７－ヒドロキシ－５－メチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）アミノ）エトキシ）エトキシ）プロパン酸二塩酸塩（２１ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ）、（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩（２６ｍｇ、０．０５２ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（１０ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ）に、ＤＭＦ（１ｍＬ）およびＤＩＥＡ（３２μＬ、０．１８２ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を１時間撹拌した。反応物を逆相ＨＰＬＣ（H_2O中、２０～８

０％のＭｅＯＨ）によって精製して、化合物６を白色固体として得た（１０．８ｍｇ、収率３４％）。

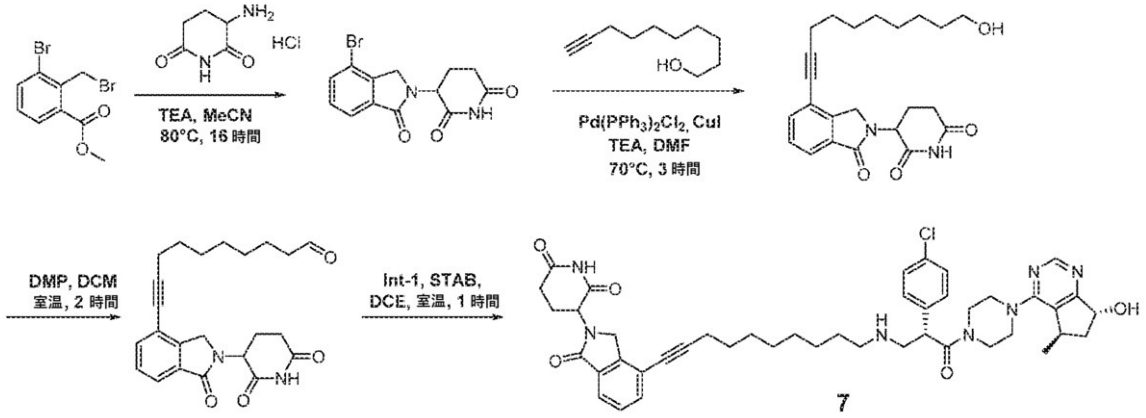
【０１７７】

ＭＳ　ｍ／ｚ　１００２．５２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０１７８】

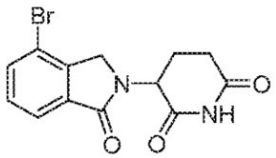
実施例７：３－（４－（１０－（（（Ｓ）－２－（４－クロロフェニル）－３－（４－（（５Ｒ，７Ｒ）－７－ヒドロキシ－５－メチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）アミノ）デカ－１－イン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（７）の合成

【化７３】



スキーム５．化合物７の合成

【化７４】



【０１７９】

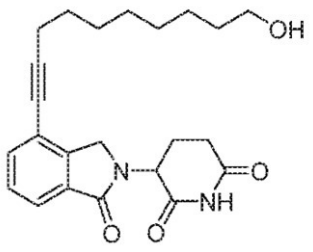
３－（４－ブロモ－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン

メチル３－ブロモ－２－（ブロモメチル）ベンゾエート（１ｇ、３．２５ｍｍｏｌ）および３－アミノピペリジン－２，６－ジオン塩酸塩（６４２ｍｇ、３．９ｍｍｏｌ）に、ＭｅＣＮ（６．５ｍＬ）およびトリエチルアミン（ＴＥＡ）（１．０４ｍＬ、７．５ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を８０°Ｃで１６時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、真空中で濃縮した。粗製物を酢酸エチルに懸濁し、濾過した。固体を酢酸エチル（５０ｍＬ×２回）およびH_2O（５０ｍＬ×３回）で洗浄した。固体を回収し、３－（４－ブロモ－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンを紫色固体として得た（８０３ｍｇ、収率７６％）。

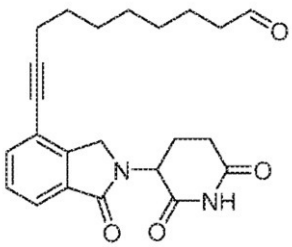
【０１８０】

ＭＳ　ｍ／ｚ　３２２．０９　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

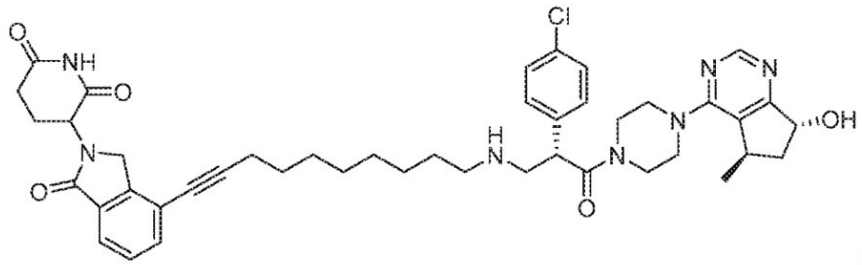
【化７５】



【０１８１】
３－（４－（１０－ヒドロキシデカ－１－イン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン
３－（４－ブロモ－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（５００ｍｇ、１．５５ｍｍｏｌ）、デカ－９－イン－１－オール（４７８ｍｇ、３．１０ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$（１１３ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）およびＣｕＩ（６１ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）に、ＤＭＦ（８ｍＬ）およびＴＥＡ（４ｍＬ）を添加した。反応物を７０°Ｃに加熱し、３時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈した。有機層をブライン（５ｍＬ×４）で洗浄した。プールした有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗製物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィ（ＤＣＭ中０～１５％のＭｅＯＨ）によって精製して、３－（４－（１０－ヒドロキシデカ－１－イン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンを黄色固体として得た（５０３ｍｇ、収率８２％）。
【０１８２】
ＭＳ ｍ／ｚ ３９７．２５ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
【化７６】



【０１８３】
１０－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）デカ－９－イナール
３－（４－（１０－ヒドロキシデカ－１－イン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１１９ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）に、ＤＣＭ（６ｍＬ）およびＤＭＰ（１９１ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮して、１０－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）デカ－９－イナールを白色固体として得た（４０ｍｇ、収率３４％）。
【０１８４】
ＭＳ ｍ／ｚ ３９５．２３ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
【化７７】



(7)

【０１８５】
Ｉｎｔ－１（２２ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）および１０－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）デカ－９－イナール（２１ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）に、ＤＣＥ（２ｍＬ）を添加した。反応物を３０分間撹拌した。ＳＴＡＢ（２３ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を一度に添加し、反応物を１時間撹拌した。反応物をｓａｔ．ＮａＨＣＯ$_3$（ａｑ）の添加によってクエンチし、ＤＣＭ（１０ｍＬ

ｘ３）で抽出した。プールした有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗製物を逆相ＨＰＬＣ（H_2O中、３０～９９％のＭｅＯＨ）によって精製して、化合物７を白色固体として得た（１２．５ｍｇ、収率２３％）。

【０１８６】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １０．９２（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｄ，Ｊ＝４０．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），７．６４（ｄｄ，Ｊ＝７．６，１．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｄｄ，Ｊ＝７．７，１．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．３４－７．２４（ｍ，２Ｈ），５．１６－５．０１（ｍ，２Ｈ），４．４８－４．３２（ｍ，３Ｈ），４．２３（ｄ，Ｊ＝１７．６ Ｈｚ，１Ｈ），３．８７（ｄ，Ｊ＝１０．１ Ｈｚ，１Ｈ），３．６９（ｄｄ，Ｊ＝１０．１，３．９ Ｈｚ，１Ｈ），３．５５－３．２６（ｍ，５Ｈ），３．０３（ｄｄｔ，Ｊ＝１２．１，８．１，４．２ Ｈｚ，１Ｈ），２．９３－２．７６（ｍ，３Ｈ），２．５６－２．４６（ｍ，１Ｈ），２．４２－２．３１（ｍ，３Ｈ），２．０９－１．８６（ｍ，３Ｈ），１．５８－１．４２（ｍ，４Ｈ），１．３５（ｑ，Ｊ＝７．０ Ｈｚ，２Ｈ），１．２２（ｄ，Ｊ＝７．７ Ｈｚ，６Ｈ），１．００（ｄ，Ｊ＝６．９ Ｈｚ，３Ｈ）．

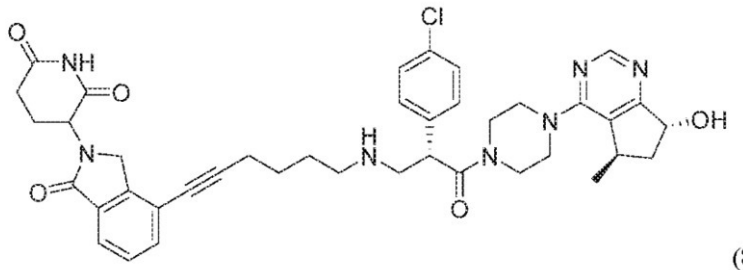
【０１８７】

ＭＳ ｍ／ｚ ７９４．４０ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０１８８】

実施例８：３－（４－（６－（（（Ｓ）－２－（４－クロロフェニル）－３－（４－（（５Ｒ，７Ｒ）－７－ヒドロキシ－５－メチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）アミノ）ヘキサ－１－イン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（８）の合成

【化７８】



(8)

【０１８９】

実施例７の化合物７と同様の方法でヘキサ－５－イン－１－オールを使用して、化合物８を白色固体として得た（５．２０ｍｇ、１２％収率）。

【０１９０】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １１．０１（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｄ，Ｊ＝３８．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．４５（ｓ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．５６－７．４４（ｍ，２Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝８．１ Ｈｚ，２Ｈ），５．１５（ｄｔ，Ｊ＝１５．１，７．５ Ｈｚ，２Ｈ），４．５５－４．４１（ｍ，２Ｈ），４．３２（ｄ，Ｊ＝１７．７ Ｈｚ，２Ｈ），３．９９－３．８６（ｍ，２Ｈ），３．８１－３．４９（ｍ，７Ｈ），３．３７（ｄｔ，Ｊ＝１４．９，８．３ Ｈｚ，２Ｈ），３．１３（ｄｄｔ，Ｊ＝１２．９，９．２，４．６ Ｈｚ，１Ｈ），３．０７－２．８７（ｍ，３Ｈ），２．６５－２．５２（ｍ，３Ｈ），２．４４（ｔｄ，Ｊ＝１３．２，４．６ Ｈｚ，１Ｈ），２．０３（ｔｄ，Ｊ＝１５．８，１２．６，６．６ Ｈｚ，２Ｈ），１．７８（ｄｄｔ，Ｊ＝１３．６，９．８，５．７ Ｈｚ，２Ｈ），１．６２（ｐ，Ｊ＝７．３ Ｈｚ，２Ｈ），１．２４（ｓ，１Ｈ），１．０７（ｄ，Ｊ＝６．９ Ｈｚ，３Ｈ）．

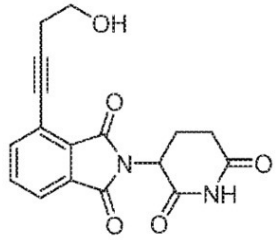
【０１９１】

ＭＳ　ｍ／ｚ　７３８．３８　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０１９２】

実施例９：４－（４－（（（Ｓ）－２－（４－クロロフェニル）－３－（４－（（５Ｒ，７Ｒ）－７－ヒドロキシ－５－メチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）アミノ）ブチル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（９）の合成

【化７９】



【０１９３】

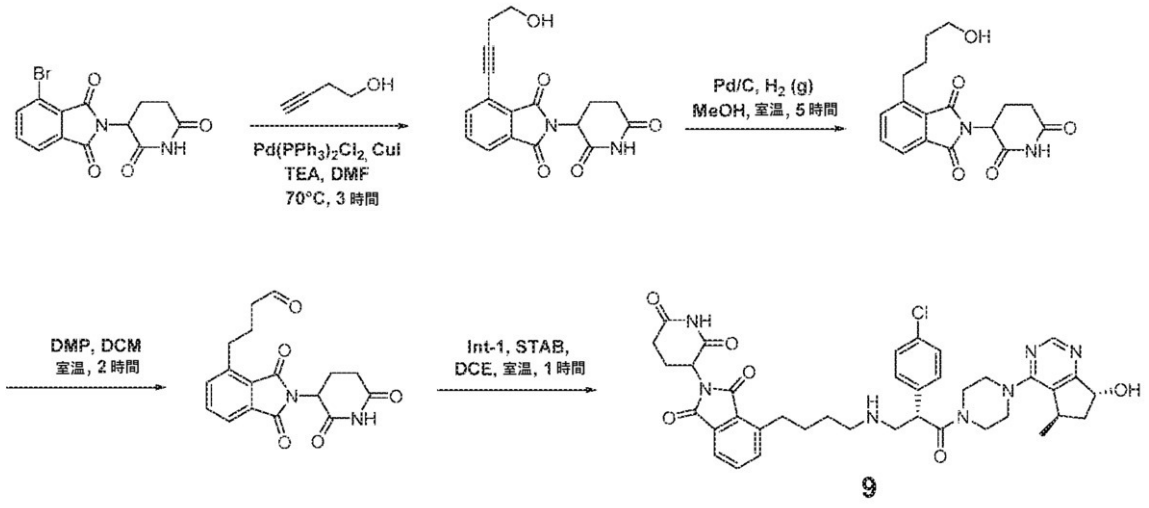
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（４－ヒドロキシブト－１－イン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン

４－ブロモ－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（３３７ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）、ブト－３－イン－１－オール（１４０ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$（７１ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）およびＣｕＩ（３８ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）に、ＤＭＦ（５ｍＬ）およびＴＥＡ（２．５ｍＬ）を加えた。反応物を７０°Ｃに加熱し、３時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈した。有機層をブライン（５ｍＬ×４）で洗浄した。プールした有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗製物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィ（ＤＣＭ中０～１５％ＭｅＯＨ）によって精製して、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（４－ヒドロキシブト－１－イン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオンを暗黄色固体として得た（２２８ｍｇ、７０％）。

【０１９４】

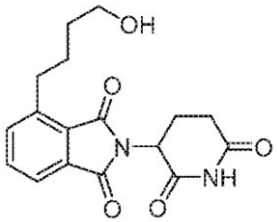
ＭＳ　ｍ／ｚ　３２７．１５　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【化８０】



スキーム６．化合物９の合成

【化８１】



【０１９５】

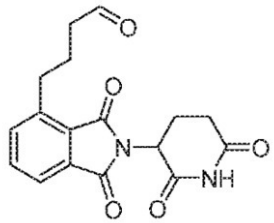
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（４－ヒドロキシブチル）イソインドリン－１，３－ジオン

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（４－ヒドロキシブト－１－イン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（２２８ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）に、ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）およびＰｄ／Ｃ（３０ｍｇ）を添加した。反応混合物にH_2（ｇ）を導入し、反応物を５時間撹拌した。反応物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）で濾過し、真空中で濃縮して、粗２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（４－ヒドロキシブチル）イソインドリン－１，３－ジオン（２３１ｍｇ、定量的収率）を得た。

【０１９６】

ＭＳ　ｍ／ｚ　３３１．１７　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【化８２】



【０１９７】

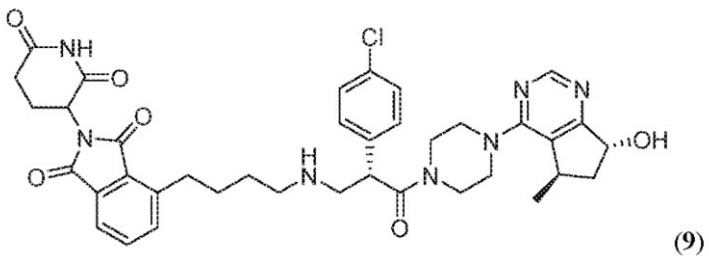
４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ブタナール

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（４－ヒドロキシブチル）イソインドリン－１，３－ジオン（２３１ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）に、ＤＣＭ（５ｍＬ）およびＤＭＰ（４４５ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を２時間撹拌し、濾過し、真空中で濃縮して、４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ブタナール（１３１ｍｇ、収率５７％）を得た。

【０１９８】

ＭＳ　ｍ／ｚ　３２９．１２　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【化８３】



(9)

【０１９９】

Ｉｎｔ－１（２０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ブタナール（１６ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）に、ＤＣＥ（１ｍＬ）を添加した。反応物を３０分間撹拌した。ＳＴ

ＡＢ（２０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）を一度に添加し、反応物を１時間撹拌した。反応物をｓａｔ．ＮａＨＣＯ$_3$（ａｑ）でクエンチし、ＤＣＭ（１０ｍＬｘ３）で抽出した。プールした有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗製物を逆相ＨＰＬＣ（Ｈ$_2$Ｏ中、２０～８０％のＭｅＯＨ）によって精製して、化合物９を白色固体として得た（６．３ｍｇ、収率１４％）。

【０２００】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １１．１２（ｄ，Ｊ＝３．４ Ｈｚ，１Ｈ），８．６７（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｄ，Ｊ＝５５．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．８９－７．８０（ｍ，１Ｈ），７．７６－７．６７（ｍ，１Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝８．２ Ｈｚ，２Ｈ），７．３５（ｄｄ，Ｊ＝８．８，３．２ Ｈｚ，２Ｈ），５．２２－５．０８（ｍ，２Ｈ），４．４６（ｄｔ，Ｊ＝８．７，４．２ Ｈｚ，１Ｈ），３．８１－３．４４（ｍ，７Ｈ），３．３９（ｄｔｄ，Ｊ＝２１．０，１０．７，１０．０，４．７ Ｈｚ，２Ｈ），３．１１（ｄｄｔ，Ｊ＝１２．６，８．７，４．３ Ｈｚ，１Ｈ），２．９６（ｔｔ，Ｊ＝１３．８，７．０ Ｈｚ，２Ｈ），２．９１－２．８５（ｍ，１Ｈ），２．８５－２．７３（ｍ，２Ｈ），２．６６－２．５２（ｍ，２Ｈ），２．１９－１．９３（ｍ，３Ｈ），１．６８（ｐ，Ｊ＝７．５ Ｈｚ，２Ｈ），１．６４－１．５２（ｍ，２Ｈ），１．２４（ｄ，Ｊ＝３．３ Ｈｚ，１Ｈ），１．０７（ｄｄ，Ｊ＝７．３，３．２ Ｈｚ，３Ｈ）．

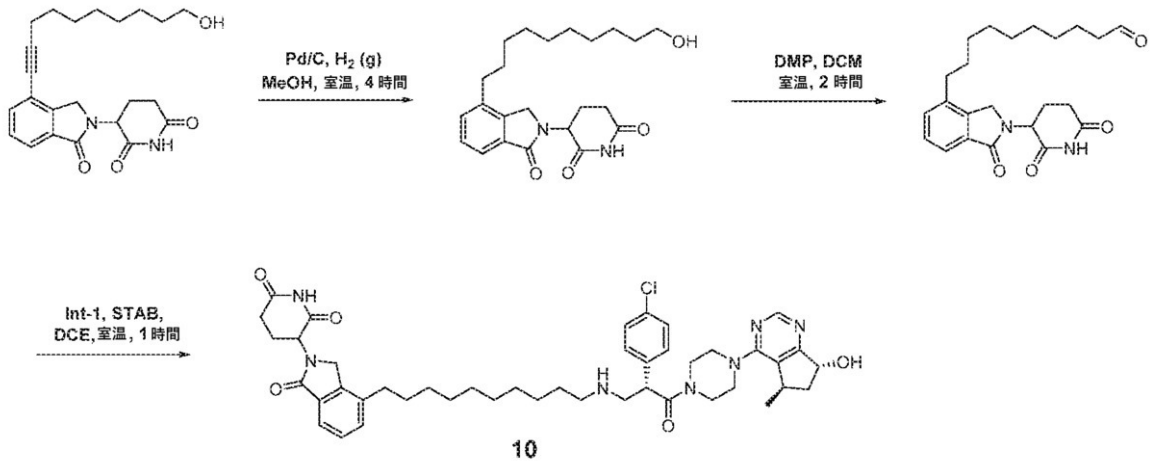
【０２０１】

ＭＳ ｍ／ｚ ７２８．３４ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２０２】

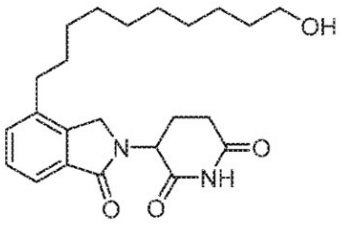
実施例１０：３－（４－（１０－（（（Ｓ）－２－（４－クロロフェニル）－３－（４－（（５Ｒ，７Ｒ）－７－ヒドロキシ－５－メチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）アミノ）デシル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１０）の合成

【化８４】



スキーム７．化合物１０の合成

【化８５】



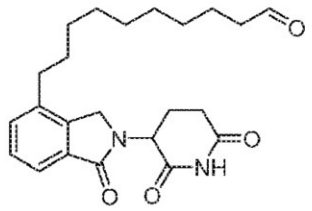
【０２０３】

３－（４－（１０－ヒドロキシデシル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン
３－（４－（１０－ヒドロキシデカ－１－イン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１００ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）およびＰｄ／Ｃ（１０ｍｇ）に、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）を加えた。H_2（ｇ）を反応混合物に導入し、４時間撹拌した。反応混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）で濾過し、真空中で濃縮して、粗３－（４－（１０－ヒドロキシデシル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１０５ｍｇ、定量的収率）を黄褐色固体として得た。

【０２０４】

ＭＳ ｍ／ｚ ４０１．３０ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【化８６】



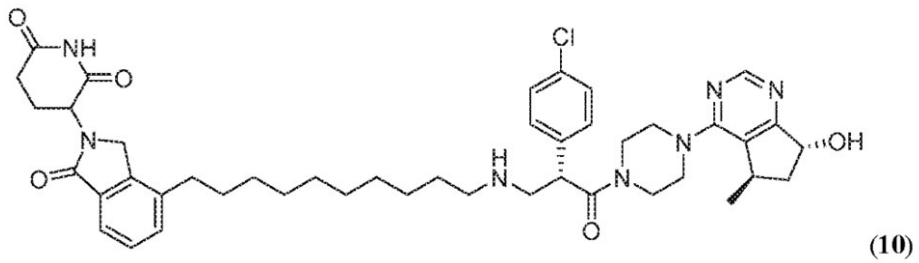
【０２０５】

１０－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）デカナール
３－（４－（１０－ヒドロキシデシル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（４０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）に、ＤＣＭ（２ｍＬ）およびＤＭＰ（６４ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮して、１０－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）デカナール（３６ｍｇ、収率９０％）を白色固体として得た。

【０２０６】

ＭＳ ｍ／ｚ ３９９．３５ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【化８７】



(10)

【０２０７】

Ｉｎｔ－１（３５ｍｇ、０．０８５ｍｍｏｌ）および１０－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）デカナール（３４ｍｇ、０．０８５ｍｍｏｌ）に、ＤＣＥ（１ｍＬ）を添加した。反応混合物を３０分間撹拌した。ＳＴＡＢ（３６ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を一度に添加し、反応物を１時間撹拌した。反応物をｓａｔ．$NaHCO_3$（ａｑ）の添加によってクエンチし、ＤＣＭ（２０ｍＬｘ３）で抽出した。プールした有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相ＨＰＬＣ（H_2O中、１５～８５％のＭｅＯＨ）によって精製して、化合物１０を白色固体として得た（１１ｍｇ、収率２５％）。

【０２０８】

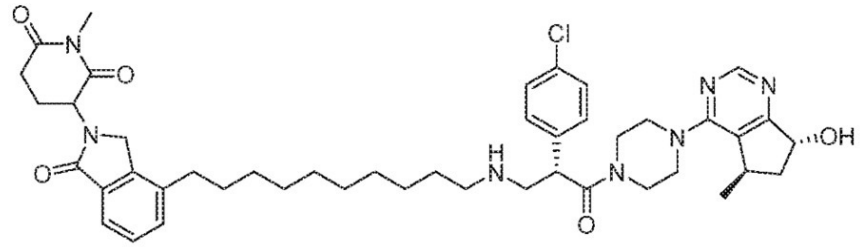
^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １０．９９（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｓ，１Ｈ），８．５２－８．３７（ｍ，１Ｈ），７．５７（ｄｄ，Ｊ＝５．９，２．７

Ｈｚ，１Ｈ），７．５１－７．４８（ｍ，１Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝６．０　Ｈｚ，２Ｈ），７．４０－７．３２（ｍ，２Ｈ），５．１９－５．１０（ｍ，２Ｈ），４．５１－４．４１（ｍ，２Ｈ），４．３０（ｄ，Ｊ＝１７．０　Ｈｚ，１Ｈ），３．９８－３．８９（ｍ，１Ｈ），３．７５－３．５０（ｍ，７Ｈ），３．４２－３．３３（ｍ，２Ｈ），３．１１（ｄｐ，Ｊ＝１２．６，４．２　Ｈｚ，１Ｈ），２．９８－２．８８（ｍ，３Ｈ），２．６６－２．５８（ｍ，３Ｈ），２．４３（ｑｄ，Ｊ＝１３．２，４．４　Ｈｚ，２Ｈ），２．０８（ｄｄｔ，Ｊ＝１０．８，５．３，２．７　Ｈｚ，１Ｈ），２．０２（ｄｄ，Ｊ＝１０．４，４．９　Ｈｚ，２Ｈ），１．６３－１．５３（ｍ，４Ｈ），１．３０（ｄ，Ｊ＝４．７　Ｈｚ，４Ｈ），１．２５（ｓ，８Ｈ），１．０７（ｄ，Ｊ＝６．９　Ｈｚ，３Ｈ）．

【０２０９】

ＭＳ　ｍ／ｚ　７９８．４５　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【化８８】



３－（４－（１０－（（（Ｓ）－２－（４－クロロフェニル）－３－（４－（（５Ｒ，７Ｒ）－７－ヒドロキシ－５－メチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）アミノ）デシル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）－１－メチルピペリジン－２，６－ジオン（１０－Ｍｅ）

【０２１０】

化合物１０と同様の方法で８－３－（４－（１０－ヒドロキシデシル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）－１－メチルピペリジン－２，６－ジオンを使用して、化合物１０－Ｍｅをオフホワイト固体として得た（９ｍｇ、収率１６％）。

【０２１１】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）８．４３（ｓ，１Ｈ），７．５７（ｄｄ，Ｊ＝５．８，２．８　Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．４３（ｍ，４Ｈ），７．３７－７．３２（ｍ，２Ｈ），５．４０（ｄ，Ｊ＝５．５　Ｈｚ，１Ｈ），５．２１（ｄｄ，Ｊ＝１３．４，５．１　Ｈｚ，１Ｈ），４．８３（ｑ，Ｊ＝６．３　Ｈｚ，１Ｈ），４．４５（ｄ，Ｊ＝１７．１　Ｈｚ，１Ｈ），４．３８（ｄｄ，Ｊ＝８．９，５．１　Ｈｚ，１Ｈ），４．２９（ｄ，Ｊ＝１７．１　Ｈｚ，１Ｈ），３．７６－３．４１（ｍ，８Ｈ），３．４１－３．３４（ｍ，３Ｈ），３．１０（ｔ，Ｊ＝１０．０　Ｈｚ，１Ｈ），３．０１（ｓ，３Ｈ），２．９９－２．９５（ｍ，１Ｈ），２．８３－２．７３（ｍ，３Ｈ），２．６３（ｔ，Ｊ＝７．７　Ｈｚ，２Ｈ），２．４３（ｑｄ，Ｊ＝１３．２，４．５　Ｈｚ，１Ｈ），２．０５－１．８７（ｍ，３Ｈ），１．５９（ｔ，Ｊ＝７．５　Ｈｚ，２Ｈ），１．５０（ｓ，２Ｈ），１．３３－１．２７（ｍ，４Ｈ），１．２３（ｓ，８Ｈ），１．０２（ｄ，Ｊ＝６．９　Ｈｚ，３Ｈ）．

【０２１２】

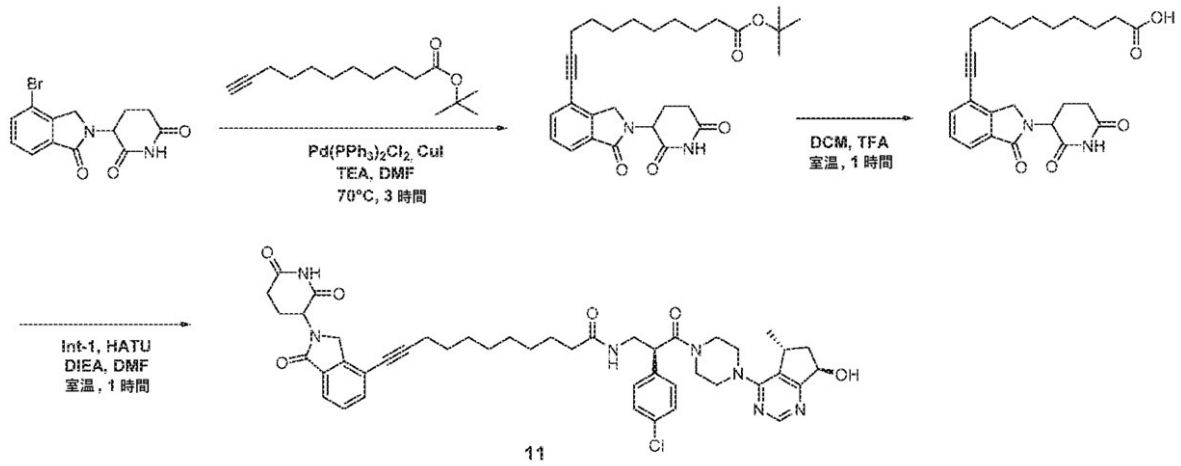
ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　８１２．４７　［Ｍ＋１］．

【０２１３】

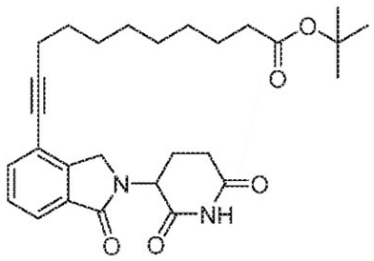
実施例１１：Ｎ－（（Ｓ）－２－（４－クロロフェニル）－３－（４－（（５Ｒ，７Ｒ）－７－ヒドロキシ－５－メチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）－１１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）ウンデカ

ナミド（１１）の合成。

【化８９】



【化９０】



【０２１４】

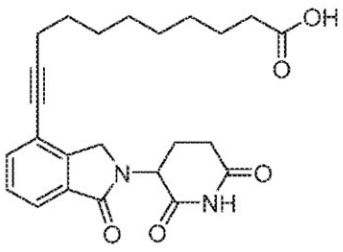
ｔｅｒｔ－ブチル１１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）ウンデカ－１０－イノエート

３－（４－ブロモ－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１６２ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチルウンデカ－１０－イノエート（２３８ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$（３５ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）およびＣｕＩ（１９ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）に、ＤＭＦ（２．５ｍＬ）およびＴＥＡ（１．３ｍＬ）を添加した。反応物を７０°Ｃに加熱し、３時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈した。有機層をブライン（５ｍＬ×４）で洗浄した。プールした有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗製物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィ（ＤＣＭ中０～１５％のＭｅＯＨ）で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル１１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）ウンデカ－１０－イノエート（１２０ｍｇ、収率５０％）を黒色固体として得た。

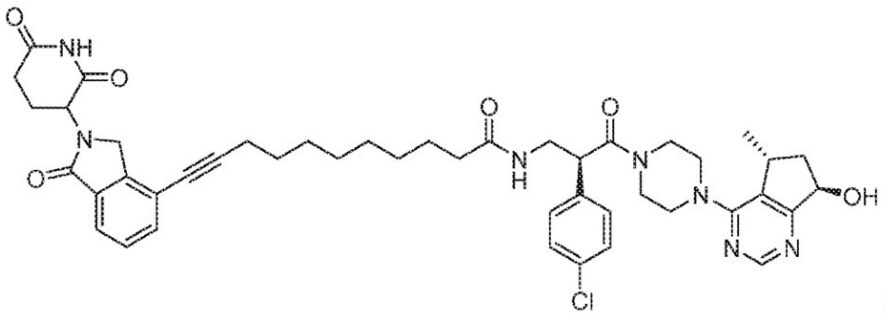
【０２１５】

ＭＳ　ｍ／ｚ　４８１．３１　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【化９１】



【０２１６】
１１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）ウンデカ－１０－イン酸
ｔｅｒｔ－ブチル１１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）ウンデカ－１０－イノエートに、ＤＣＭ（１ｍＬ）およびＴＦＡ（０．３ｍＬ）を添加した。反応物を室温で１時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、逆相ＨＰＬＣ（H_2O中１５～９０％のＭｅＯＨ）によって精製して、１１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）ウンデカ－１０－イン酸（６．５ｍｇ、収率２０％）を白色固体として得た。
【０２１７】
ＭＳ ｍ／ｚ ４２５．２８ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
【化９２】



(11)

【０２１８】
化合物１１
Ｉｎｔ－１（６ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）、１１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）ウンデカ－１０－イン酸（７ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（６ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）に、ＤＭＦ（１ｍＬ）およびＤＩＥＡ（１１μＬ、０．０６ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を１時間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（H_2O中、１５～９０％のＭｅＯＨ）によって精製して、化合物１１を白色固体として得た（１ｍｇ、収率６％）。
【０２１９】
ＭＳ ｍ／ｚ ８２２．４０ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
【０２２０】
実施例１２：本発明の二官能性化合物を用いた、ＭＤＡ－ＭＢ－４６８およびＭＣＦ１０Ａ細胞株におけるＡＫＴ１、ＡＫＴ２およびＡＫＴ３の分解。
【０２２１】
ＭＤＡ－ＭＢ－４６８（ヒト乳癌細胞株）細胞を、１０％ＦＢＳ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を補充したＲＰＭＩ１６４０（Ｗｉｓｅｎｔ Ｂｉｏｐｒｏｄｕｃｔｓ）中で維持し、ＭＣＦ１０Ａ（ヒト乳房上皮細胞株）細胞を、５％ウマ血清（Ｆｉｓｈｅｒ）、インスリン（１０μｇ／ｍｌ）（Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）、ヒドロコルチゾン（５００ｎｇ／ｍｌ）（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ（登録商標））、表皮成長因子（２０ｎｇ／ｍｌ）（Ｒ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍｓ）、およびコレラ毒素（１００ｎｇ／ｍｌ）（Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｌｉｓｔ Ｌａｂ）を補充したダルベッコ改変イーグル培地（ＤＭＥＭ）／Ｈａｍ’ｓ Ｆ １２（Ｗｉｓｅｎｔ Ｂｉｏｐｒｏｄｕｃｔｓ）中で維持した。ＭＤＡ－ＭＢ－４６８およびＭＣＦ１０Ａ細胞を、それぞれ２５０，０００細胞／ｍＬおよび２００，０００細胞／ｍＬで播種した。翌日、細胞を本発明の二官能性化合物で処理した。２４時間後、細胞を４°Ｃのリン酸緩衝生理食塩水で洗浄し、０．１％（ｗ／ｖ）ドデシル硫酸ナトリウム、１ｍＭピロリン酸ナトリウム、２０ｍＭフッ化ナトリウム、５０ｎＭカリクリン、および０．５％（ｖ／ｖ）プロテアーゼ阻害剤カクテル（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ（登録商標））を含有する放射免疫沈降アッセ

イ（ＲＩＰＡ）緩衝液（１５０ｍＭ　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ、１５０ｍＭ　ＮａＣｌ、０．５％（ｗ／ｖ）デオキシコール酸ナトリウム、１％（ｖ／ｖ）ＮＰ－４０、ｐＨ７．５）に溶解した。細胞抽出物を、４°Ｃで１０分間、１４，０００ｒｐｍで遠心分離することによって事前に清澄化した。Ｂｉｏ－Ｒａｄ　ＤＣタンパク質アッセイを使用してタンパク質濃度を評価し、ＳＤＳ試料緩衝液を使用して試料濃度を正規化した。溶解物を、ＳＤＳ－ポリアクリルアミドゲル電気泳動によってアクリルアミドゲル上で分離し、１００ボルトで９０分間、ニトロセルロースメンブレン（ＢｉｏＲａｄ）に電気泳動的に転写した。メンブレンを、トリス緩衝生理食塩水（ＴＢＳ）緩衝液中の５％（ｗ／ｖ）脱脂粉乳または５％（ｗ／ｖ）ウシ血清アルブミンで１時間ブロッキングし、次いで、ブロッキング緩衝液で希釈した特異的一次抗体と共に４°Ｃで一晩、振盪しながらインキュベートした。抗ＡＫＴ１（ＣＳＴ２９３８）、抗ＡＫＴ２（ＣＳＴ３０６３）、抗ＡＫＴ３（ＣＳＴ８０１８）、抗リン酸化－Ｔｈｒ２４６－ＰＲＡＳ４０（ＣＳＴ２９９７）、抗ＰＲＡＳ４０（ＣＳＴ２６９１）および抗ビンキュリン（ＣＳＴ１３９０１）抗体は、Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ（登録商標）から購入した。メンブレンをＴＢＳ－Ｔで３回洗浄し、フルオロフォア結合二次抗体（ＬＩ－ＣＯＲ（登録商標））と共に室温で１時間インキュベートした。メンブレンをＴＢＳ－Ｔで３回洗浄し、Ｏｄｙｓｓｅｙ（登録商標）ＣＬｘ（ＬＩ－ＣＯＲ（登録商標））を使用して画像化した。ＩｍａｇｅＳｔｕｄｉｏ（商標）（ＬＩ－ＣＯＲ（登録商標））ソフトウェアを使用して、画像を保存および分析した。

【０２２２】

ＭＤＡ－ＭＢ－４６８細胞におけるＡＫＴアイソフォームは、本発明の二官能性化合物１および３で２４時間処理した後、用量依存的に分解された（図１）。ＤＭＳＯ対照による処理は、ベースラインＡＫＴアイソフォーム発現を示す。ＧＤＣ００６８処理は、ＡＫＴ阻害を示す、４０ｋＤａのリン酸化プロリンリッチＡＫＴ基質（ＰＲＡＳ４０）シグナルの減少をもたらした。

【０２２３】

実施例１３：本発明の二官能性化合物を用いた、ＭＣＦ１０Ａ細胞株におけるＡＫＴ１、ＡＫＴ２およびＡＫＴ３の分解。

【０２２４】

本発明の二官能性化合物１および３を用いたＭＣＦ１０Ａ細胞株におけるＡＫＴ１、ＡＫＴ２およびＡＫＴ３の分解を、実施例１２に記載のように行った。

【０２２５】

ＭＣＦ１０Ａ細胞におけるＡＫＴアイソフォームは、本発明の二官能性化合物１および３で２４時間処理した後、用量依存的に分解された（図２）。ＤＭＳＯ対照による処理は、ベースラインＡＫＴアイソフォーム発現を示す。ＧＤＣ００６８処理によって、ＡＫＴ阻害を示す、リン酸化ＰＲＡＳ４０シグナルの減少が生じた。

【０２２６】

実施例１４：本発明の二官能性化合物１０を用いた、ＭＤＡ－ＭＢ－４６８およびＭＣＦ１０Ａ細胞株におけるＡＫＴ１、ＡＫＴ２およびＡＫＴ３の分解。

【０２２７】

ＭＤＡ－ＭＢ－４６８およびＭＣＦ１０Ａ細胞株におけるＡＫＴ１、ＡＫＴ２およびＡＫＴ３の分解を、本発明の二官能性化合物１０を用いて実施例１２に記載のように行った。

【０２２８】

ＭＤＡ－ＭＢ－４６８細胞（図３）およびＭＣＦ１０Ａ細胞（図４）におけるＡＫＴアイソフォームは、二官能性化合物１および３で２４時間処理した後、用量依存的に分解された。ＤＭＳＯ対照による処理は、ベースラインＡＫＴアイソフォーム発現を示す。ＧＤＣ００６８処理によって、ＡＫＴ阻害を示す、リン酸化ＰＲＡＳ４０シグナルの減少が生じた。

【０２２９】

実施例１５：ＡＫＴ結合アッセイ

【０２３０】
Ｚ’－ＬＹＴＥアッセイ（カタログ番号ＰＶ　３１９３、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ（商標））を、ＡＫＴ１、ＡＫＴ２、ＡＫＴ３、ＰＫＧ１、Ｓ６Ｋ１、ＰＫＮ１、βＭＳＫ２およびＨａｓｐｉｎについて、Ｋｍ　ＡＴＰ濃度を使用した１０点用量反応でＬｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ（商標）にて実施した。ＬａｎｔｈａＳｃｒｅｅｎ（商標）アッセイを、Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ（商標）で１０点用量反応で、ＲＥＴ（Ｖ８０４Ｍ）について実施した。

【０２３１】
ＡＫＴ結合アッセイの結果を表１に要約する。表１のデータは、本発明の化合物が低ナノモル濃度ですべてのＡＫＴアイソフォームを阻害したことを示す。

表１．本発明の二官能性化合物を用いたＡＫＴ結合アッセイ

【表１】

本願発明の化合物	化学的結合 (nM)		
	AKT1	AKT2	AKT3
化合物 1	1.58	15.1	4.94
化合物 2	3.93	31.4	20.4
化合物 3	1.03	4.04	1.23
化合物 4	6.97	N.T	N.T
化合物 5	3.4	N.T	N.T
化合物 6	3.8	N.T	N.T
化合物 7	2.46	N.T	N.T
化合物 8	N.T	N.T	N.T
化合物 9	1.8	N.T	N.T
化合物 10	N.T	N.T	N.T
化合物 11	N.T	N.T	N.T

N.T = 試験せず

【０２３２】
実施例１６：本発明の二官能性化合物１０は、ＣＲＢＮ、ネジレーション（ｎｅｄｄｙｌａｔｉｏｎ）、およびプロテアソームに依存するＡＫＴアイソフォームの強力な分解を誘導した。

【０２３３】
実験およびモデルおよび対象の詳細
ＭＯＬＴ４（ｍａｌｅ、ＣＶＣＬ＿００１３）、Ｊｕｒｋａｔ（ｍａｌｅ、ＣＶＣＬ＿００６５）、ＺＲ－７５－１（ｆｅｍａｌｅ、ＣＶＣＬ＿０５８８）、ＬＮＣａＰ（ｍａｌｅ、ＶＣＬ＿０３９５）、Ｔ４７Ｄ（ｆｅｍａｌｅ、ＣＶＣＬ＿０５５３）、ＭＣＦ－７（ｆｅｍａｌｅ、ＣＶＣＬ＿００３１）、ＭＤＡ－ＭＢ－４６８（ｆｅｍａｌｅ、ＣＶＣＬ＿０４１９）およびＨＣＣ１９３７（ｆｅｍａｌｅ、ＣＶＣＬ＿０２９０）細胞を、１０％熱不活性化ウシ胎児血清（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）および１００Ｕ／ｍＬペニシリン－ストレプトマイシン（Ｇｉｂｃｏ（登録商標））を補充したＲＰＭＩ培地（Ｗｉｓｅｎｔ　Ｂｉｏｐｒｏｄｕｃｔｓ）において、３７°Ｃで５％CO_2の存在下で培養した。ＩＧＲＯＶ１（ｆｅｍａｌｅ、ＣＶＣＬ＿１３０４）およびＰＣ３（ｍａｌｅ、ＣＶＣＬ＿００３５）細胞を、１０％の熱不活性化ウシ胎児血清（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）および１００Ｕ／ｍＬのペニシリン－ストレプトマイシン（Ｇｉｂｃｏ（登録商標））を補充したＤＭＥＭ培地（Ｇｉｂｃｏ（登録商標））において、５％CO_2の存在下、３７°Ｃで培養した。

【０２３４】
薬物処理実験
細胞を、６ウェル処理組織培養プレート（Ｇｒｅｉｎｅｒ、カタログ番号ＴＣＧ－６５７１６０）または６０mm処理組織培養プレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ（登録商標）、カタログ番号４３０１６６）中のウェルあたり２mＬの１０％血清を含むＲＰＭＩまたはＤＭＥＭ培地で、２５０，０００細胞／mＬ（ＭＤＡ－ＭＢ－４６８、ＭＯＬＴ４、ＩＧＲＯＶ１、ＰＣ３、およびＪｕｒｋａｔ）または２００，０００細胞／mＬ（Ｔ４７Ｄ）で平板培養し、一晩インキュベートした。翌日、細胞を適切な濃度の示された化合物で処理し、タンパク質溶解物を指定された時間に回収した。
【０２３５】
免疫ブロッティング
細胞を１ｘＰＢＳで一度洗浄し、次いで０．１％（ｗ／ｖ）ドデシル硫酸ナトリウム、１mMピロリン酸ナトリウム、２０mMフッ化ナトリウム、５０nMカリクリン、および０．５％（ｖ／ｖ）プロテアーゼ阻害剤カクテル（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ（登録商標））を含有するＲＩＰＡ緩衝液（１５０mM Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ、１５０mM ＮａＣｌ、０．５％（ｗ／ｖ）デオキシコール酸ナトリウム、１％（ｖ／ｖ）ＮＰ－４０、ｐＨ７．５）に１５分間溶解した。細胞抽出物を、４°Ｃで１０分間、１４，０００ｒｐｍで遠心分離することによって事前に清澄化した。Ｂｉｏ－Ｒａｄ ＤＣタンパク質アッセイを使用してタンパク質濃度を評価し、ＳＤＳ試料緩衝液を使用して試料濃度を正規化した。溶解物を、ＳＤＳ－ポリアクリルアミドゲル電気泳動によってアクリルアミドゲル上で分離し、１００ボルトで９０分間、ニトロセルロースメンブレン（ＢｉｏＲａｄ）に電気泳動的に転写した。メンブレンをトリス緩衝生理食塩水（ＴＢＳ）緩衝液中５％（ｗ／ｖ）脱脂粉乳で１時間ブロックし、次いで、ＴＢＳ－Ｔ（０．０５％ Ｔｗｅｅｎ（登録商標）－２０を含むＴＢＳ）中５％（ｗ／ｖ）脱脂粉乳で希釈した特異的一次抗体と共に４°Ｃで一晩、振盪しながらインキュベートした。翌日、メンブレンをＴＢＳ－Ｔで洗浄し、次いで、フルオロフォア結合二次抗体（ＬＩ－ＣＯＲ（登録商標）Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）と共に室温で１時間インキュベートした。メンブレンをＴＢＳ－Ｔで再度洗浄し、次いで、ＬＩ－ＣＯＲ（登録商標）Ｏｄｙｓｓｅｙ（登録商標）ＣＬｘ Ｉｍａｇｉｎｇ Ｓｙｓｔｅｍ（ＬＩ－ＣＯＲ（登録商標）Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）で画像化した。
【０２３６】
タンデム質量タグ（ＴＭＴ）ＬＣ－ＭＳ試料の調製
ＭＯＬＴ４細胞をＤＭＳＯ、２５０nMの本発明の二官能性化合物１０で４時間、生物学的三重試料（ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ ｔｒｉｐｌｉｃａｔｅ）にて処理した。遠心分離により細胞を回収した。溶解緩衝液（８M尿素、５０mM ＮａＣｌ、５０mM ４－（２ヒドロキシエチル）－１－ピペラジンエタンスルホン酸（ＥＰＰＳ）ｐＨ８．５、１ｘＲｏｃｈｅ（登録商標）プロテアーゼ阻害剤および１ｘＲｏｃｈｅ（登録商標）ＰｈｏｓＳｔｏｐ（商標）を細胞ペレットに添加し、２１ゲージ（長さ１．２５インチ）針を２０回通過させて細胞を均質化して、タンパク質濃度０．５～４mg mL^{-1}の細胞溶解物を得た。均質化された試料を、２０，０００ｘｇで１０分間、４°Ｃで遠心分離することによって清澄化した。
【０２３７】
Ｂｒａｄｆｏｒｄアッセイを使用して、細胞溶解物中の最終タンパク質濃度を決定した。各試料について２００mgのタンパク質を、前述のように還元およびアルキル化した（Ａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ．Ｃｏｍｍ．８：１５３９８（２０１７））。メタノール／クロロホルムを用いてタンパク質を沈殿させた。手短に言うと、細胞溶解物に４倍体積のメタノールを添加し、続いて１倍体積のクロロホルムを添加し、最後に３倍体積の水を添加した。混合物をボルテックスし、１４，０００ｘｇで５分間遠心分離してクロロホルム相を水相から分離した。沈殿したタンパク質を３倍体積のメタノールで洗浄し、１４，０００×ｇで５分間遠心分離し、得られた洗浄沈殿タンパク質を風乾させた。沈殿したタンパク質を４M尿素、５０mM ＨＥＰＥＳ ｐＨ７．４に再懸濁し、その後室温で１２時間Ｌ

ｙｓＣ（１：５０；酵素：タンパク質）で消化するために、２００ｍＭ　ＥＰＰＳ　ｐＨ８を添加して１Ｍ尿素に希釈した。ＬｙｓＣ消化物を０．５Ｍ尿素、２００ｍＭ　ＥＰＰＳ　ｐＨ８に希釈し、次いで、トリプシン（１：５０；酵素：タンパク質）で３７°Ｃにて６時間消化した。

【０２３８】

タンデム質量タグ（ＴＭＴ）試薬（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を、製造元の指示に従って無水アセトニトリル（ＡＣＮ）に溶解した。無水ＡＣＮを３０％　ｖ／ｖの最終濃度まで各ペプチド試料に添加し、ＴＭＴ試薬を１：４のペプチド：ＴＭＴ標識の比率で各試料に添加して標識を誘導した。１１－ｐｌｅｘ標識反応を室温で１．５時間実施し、０．３％ヒドロキシルアミンを室温で１５分間加えることによって反応をクエンチした。試料チャネルを１：１：１：１：１：１：１：１：１：１：１の比で合わせ、Ｃ１８固相抽出カートリッジ（Ｗａｔｅｒｓ）を用いて脱塩し、チャネル比の比較のためにＬＣ－ＭＳによって分析した。次いで、チャネル比分析で決定された調整体積を使用して試料を合わせ、速度真空中で乾燥させた。次いで、合わせた試料を１％ギ酸に再懸濁し、酸性化（ｐＨ２～３）した後、Ｃ１８　ＳＰＥ（Ｓｅｐ－Ｐａｋ（登録商標）、Ｗａｔｅｒｓ）で脱塩した。次いで試料を、ＬＣ－ＭＳグレードH_2O中に５％アセトニトリルおよび１０ｍＭ　NH_4HCO_3を含有する移動相Ａ、ならびにＬＣ－ＭＳグレードH_2O中に９０％アセトニトリルおよび１０ｍＭ　NH_4HCO_3を含有する移動相Ｂ（両方ともｐＨ８．０）を備えた、ａｅｒｉｓペプチドｘｂ－ｃ１８カラム（ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ（登録商標））を介する高ｐＨ逆相ＨＰＬＣ（Ａｇｉｌｅｎｔ　ＬＣ　１２６０）によって９６画分にオフライン分画した。次いで、得られた９６画分を非連続的に２４の画分にプールし、すべての画分をその後の質量分析に使用した。

【０２３９】

Ｐｒｏｘｅｏｎ　ＥＡＳＹ－ｎＬＣ（商標）１２００　ＬＣポンプ（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）と連結させたＯｒｂｉｔｒａｐ　Ｆｕｓｉｏｎ（商標）Ｌｕｍｏｓ（商標）質量分析計（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、ＳａｎＪｏｓｅ、ＣＡ、米国）を使用してデータを収集した。ペプチドを内径５０ｃｍおよび７５ｍｍのＥＡＳＹ－Ｓｐｒａｙ（商標）カラム（ＥＳ８０３ａ、ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）で分離した。流速３００ｎＬ／分の１．０％ギ酸中アセトニトリル６～２７％の１９０分勾配を用いてペプチドを分離した。

【０２４０】

各分析は、前述のようにＭＳ３ベースのＴＭＴ法を使用した（ＭｃＡｌｉｓｔｅｒ　ｅｔａｌ．、Ａｎａｌ．Ｃｈｅｍ．８６：７１５０－７１５８（２０１４））。データは、Ｏｒｂｉｔｒａｐでのペプチド測定について、ｍ／ｚ３４０－１３５０の質量範囲、分解能１２０，０００、ＡＧＣターゲット５×１０５、最大注入時間１００ｍｓ、１２０秒のダイナミックエクスクルージョンを使用して取得した。データ依存的ＭＳ２スペクトルは、正規化衝突エネルギー（ＮＣＥ）を３５％に設定し、ＡＧＣターゲットを１．８×１０４に設定し、最大注入時間を１２０ｍｓに設定して、イオントラップにおいて取得した。ＭＳ３スキャンは、ＨＣＤ衝突エネルギーを５５％に設定し、ＡＧＣターゲットを２×１０５に設定し、最大注入時間を１５０ｍｓに設定し、分解能を５０，０００に設定し、最大シンクロナスプリカーサーセレクション（ｓｙｎｃｈｒｏｎｏｕｓ　ｐｒｅｃｕｒｓｏｒ　ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ）（ＳＰＳ）プリカーサーを１０に設定して、Ｏｒｂｉｔｒａｐで取得した。

【０２４１】

ＬＣ－ＭＳデータ分析

Ｐｒｏｔｅｏｍｅ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｅｒ　２．２（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を、ＲＡＷファイルの処理、ならびにペプチドおよびタンパク質レベルの偽発見率の制御、ペプチドからのタンパク質の組み立て、およびペプチドからのタンパク質定量化のために使用した。ＭＳ／ＭＳスペクトルを、Ｕｎｉｐｒｏｔヒトデータベース（２０１６年９月）に対して順方向配列および逆方向配列の両方で検索した。データベ

ース検索基準は以下のとおり：２つの切断ミスを有するトリプシン、１０ｐｐｍのプリカーサー質量許容誤差、０．６Ｄａの断片イオン質量許容誤差、システインの静的アルキル化（５７．０２１４６Ｄａ）、リジン残基およびペプチドのＮ末端の静的ＴＭＴ標識（２２９．１６２９３Ｄａ）、セリン、トレオニンおよびチロシンの可変リン酸化（７９．９６６Ｄａ）、ならびにメチオニンの可変酸化（１５．９９４９１Ｄａ）である。ＴＭＴレポーターイオン強度を、ＭＳ３スキャンにおける各レポーターイオンについて理論上のｍ／ｚ周辺の０．００３Ｄａウィンドウを使用して測定した。低品質のＭＳ３スペクトルとのペプチドスペクトルの合致を定量から除外した（１０チャネルにわたる信号対雑音の合計＜２００、およびプリカーサー単離特異性＜０．５）。実験で同定された少なくとも２つの固有のペプチドを含むタンパク質のみを最終定量に含めた。

【０２４２】

図５Ａに示すデータは、本発明の二官能性化合物１０が、１２時間の処理後に用量依存的に３つすべてのＡＫＴアイソフォームの強力な分解を誘発し、最大分解が１００～２５０ｎＭの間で観察されたことを示す。ＭＤＡ－ＭＢ－４６８細胞を２５０ｎＭの本発明の二官能性化合物１０で時間をかけて処理すると、４時間以内にすべてのＡＫＴアイソフォームが部分的に分解され、２４時間までＡＫＴ存在量が徐々に減少することが明らかになった（図５Ｂ）。

【０２４３】

本発明の二官能性化合物１０と、プロテアソーム阻害剤であるボルテゾミブ、またはＣＲＬ４ＣＲＢＮなどのｃｕｌｌｉｎ　ＲＩＮＧリガーゼの機能に必要なネジレーション（ｎｅｄｄｙｌａｔｉｏｎ）を防止するＮＥＤＤ８活性化酵素阻害剤であるＭＬＮ－４９２４との共処理は（Ｓｏｕｃｙ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃｌｉｎ．Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．１５：３９１２－３９１６（２００９））、ＡＫＴ不安定化を防止し、分解がユビキチン－プロテアソーム系に依存していること示している（図５Ｃ）。本発明の二官能性化合物１０と、それぞれＡＫＴまたはＣＲＢＮへの結合を争う過剰量のＧＤＣ－００６８またはレナリドミドのいずれかとで共処理すると、両方ともＡＫＴ分解を予防し、本発明の二官能性化合物１０が誘発するＡＫＴ分解にはＡＫＴおよびＣＲＢＮの両方への関与が必要であることを実証している（図５Ｃ）。

【０２４４】

ディグレーダー選択性を広く評価するために、プロテオミクスに適し、３つすべてのＡＫＴアイソフォームを発現する細胞株であるＭＯＬＴ４細胞を２５０ｎＭの本発明の二官能性化合物１０で４時間処理し、偏りのない、多重質量分析ベースのプロテオミクス分析を上記のように行った。この分析により、３つすべてのＡＫＴアイソフォーム、およびレナリドミド処理によって下方制御されることが知られているｒｉｎｇフィンガータンパク質であるＲＮＦ１６６の有意な下方制御が特定された（図５Ｄ）（Ｋｒｏｎｋｅ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ　５２３：１８３－１８８（２０１５））。

【０２４５】

図６Ａに示すデータは、本発明の二官能性化合物１０の抗増殖効果が分解依存性であることを示している。ＣＲＢＮに結合することができない二官能性化合物１０－Ｍｅが本発明の二官能性化合物１０よりも著しく効力が低く（ＧＲ５０＝４１３ｎＭ）、ＧＤＣ－００６８と同等のＧＲ５０値を有したからである。同様の傾向がＡＫＴ阻害に感受性のある他の細胞株で見られ、本発明の二官能性化合物１０のＧＲ５０値は、ＧＤＣ－００６８と比較して１／８～１４であった（図６Ａ～図６Ｄ）。さらに、ＲＮＦ１６６、ＩＫＺＦ１およびＩＫＺＦ３分解の対照として使用したレナリドミドは、強力な抗増殖効果を有さず、抗増殖効果の増強がＡＫＴ分解によるものであることを示唆している（図６Ａ～図６Ｄ）。

【０２４６】

本発明の二官能性化合物１０は、ＭＤＡ－ＭＢ－４６８およびＨＣＣ１９３７細胞においてＧＤＣ－００６８と比較して増強された抗増殖効果を示したが、本発明の二官能性化合物１０と二官能性化合物１０－Ｍｅとの間でＧＲ５０値に明らかな差はなかった（図６

Ｅ～図６Ｆ）。したがって、これらの細胞株における本発明の二官能性化合物１０の抗増殖効果は、高濃度の本発明の二官能性化合物１０および二官能性化合物１０－Ｍｅで現れるＡＫＴ分解とは無関係のオフターゲット効果による可能性が高かった。これは、ＡＫＴ阻害に対するＭＤＡ－ＭＢ－４６８およびＨＣＣ１９３７の耐性を報告している以前の研究と一致しており（Ｌｉｎ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ．Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．１９：１７６０－１７７２（２０１３））、ＡＫＴ分解がこれらの細胞株におけるＡＫＴ阻害と同様の表現型効果を有することを示している。全体として、データは、本発明の二官能性化合物１０がＧＤＣ－００６８よりも強力に増殖を抑制したことを示し、標的化ＡＫＴ分解の潜在的な治療的価値を強調した。

【０２４７】

これらの効果が異なる細胞株にわたって一般化できるかどうかを試験するために、本発明者らはまた、ＭＤＡ－ＭＢ－４６８およびＴ４７Ｄ細胞における本発明の二官能性化合物１０およびＧＤＣ－００６８の効果を比較した（図７Ａ～図７Ｂ）。本発明の二官能性化合物１０は、２５０ｎＭでＰＲＡＳ４０、ＧＳＫ３Ｉ３およびＳ６のリン酸化を有意に減少させたが（図７Ａ）、同等の用量のＧＤＣ－００６８ではより弱い反応が見られた（図７Ｂ）。

【０２４８】

特に、図７Ｃ～図７Ｄに示されるデータは、本発明の二官能性化合物１０が、Ｔ４７Ｄ細胞およびＭＤＡ－ＭＢ－４６８細胞の両方において、２５０ｎＭの本発明の二官能性化合物１０による処理後少なくとも９６時間、３つすべてのＡＫＴアイソフォームの持続的な不安定化を促進したことを示す。ｐＰＲＡＳ４０レベルも最大９６時間有意に低下したので、この永続的なＡＫＴ分解は、下流シグナル伝達の持続的阻害をもたらした（図７Ｃ）。対照的に、等価用量のＧＤＣ－００６８による処理では、ｐＰＲＡＳ４０の阻害があまり顕著でなかっただけでなく、この効果の持続時間も短縮された（図７Ｄ）。

【０２４９】

本発明の二官能性化合物１０によって誘発される長期間のＡＫＴ分解の根底にある機構をさらに特徴付けるために、２５０ｎＭの本発明の二官能性化合物１０またはＧＤＣ－００６８のいずれかによる１２時間の処理後、化合物のウォッシュアウト実験を行った。図７Ｅ～図７Ｆに示されるデータは、本発明の二官能性化合物１０で処理した細胞において、ウォッシュアウト後９６時間までＡＫＴレベルの検出可能なリバウンドを示さず、ＡＫＴの再合成速度が遅いことを示唆している。一貫して、本発明の二官能性化合物１０は、ウォッシュアウト後９６時間までｐＰＲＡＳ４０のレベルを強力に抑制し（図７Ｅ）、一方、ＧＤＣ－００６８処理細胞におけるウォッシュアウトは、可逆的阻害剤に予想されるような、ｐＰＲＡＳ４０のリバウンドをもたらした（図７Ｆ）。まとめると、データは、本発明の二官能性化合物１０がもたらすＡＫＴ分解によって、ＡＫＴ阻害よりも強力かつ耐久性のある薬理学的効果が生じたことを示唆している。

【０２５０】

特許公報および非特許公報を含む本明細書で引用されたすべての刊行物は、本発明が関係する当業者の技術レベルを示す。これらのすべての刊行物は、個々の刊行物が参照により組み込まれるものとして具体的かつ個別に示されている場合と同程度に、参照により本明細書に組み込まれる。

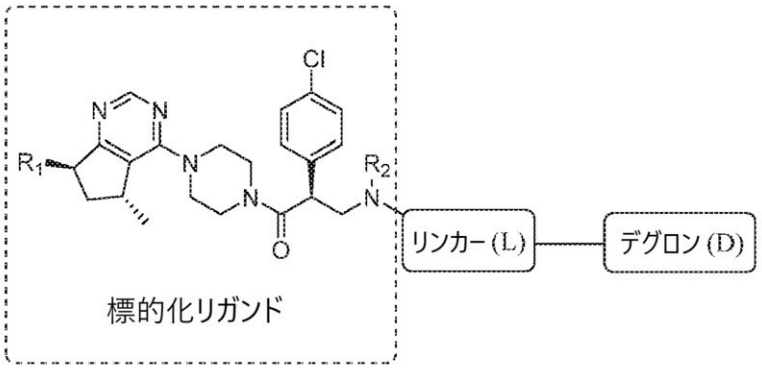
【０２５１】

本明細書に記載の発明を特定の実施形態を参照して説明したが、これらの実施形態は、本明細書に記載の原理および用途の単なる例示であることを理解されたい。したがって、例示的な実施形態に多くの修正を加えることができ、添付の特許請求の範囲によって定義される本明細書に記載の様々な実施形態の趣旨および範囲から逸脱することなく他の構成を考案することができることを理解されたい。

また、本発明は以下の実施形態を含む。

［１］式Ｉ：

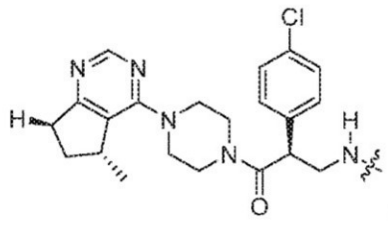
【化１】



(I)

［式中、標的化リガンドがＡＫＴ１、２および３を結合し、
R_1が、ＨまたはＯＨであり；
R_2が、Ｈ、メチル、エチルまたはイソプロピルであり；
リンカーが、デグロンと標的化リガンドとを共有結合的に連結する部分を表し；
デグロンが、Ｅ３ユビキチンリガーゼを結合する部分を表す］で表される構造を有する二官能性化合物；またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。
［２］R_1およびR_2がＨであり、前記標的化リガンドが構造（ＴＬ－１）：

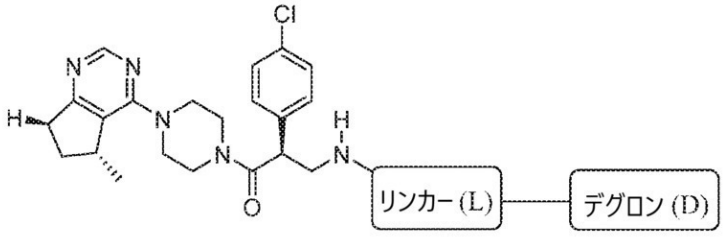
【化２】



(TL-1)

によって表される、［１］に記載の化合物。
［３］構造Ｉ－１：

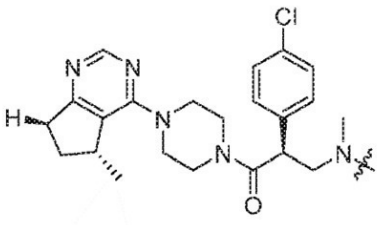
【化３】



(I-1)

によって表される、［２］に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。
［４］R_1がＨであり、R_2がメチルであり、前記標的化リガンドが構造（ＴＬ－２）：

【化４】

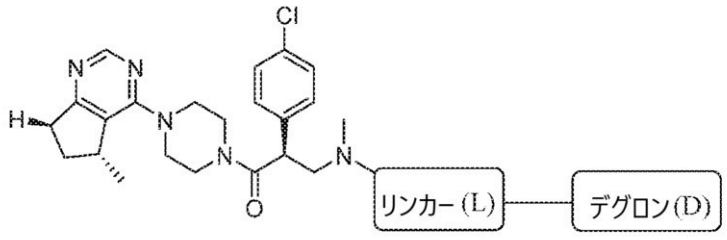


(TL-2)

によって表される、［１］に記載の化合物。

［５］構造Ｉ－２：

【化５】

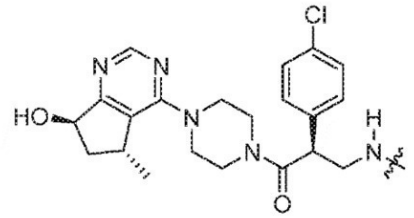


(I-2)

によって表される、［４］に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。

［６］R_1がＯＨであり、R_2がＨであり、前記標的化リガンドが構造（ＴＬ－３）：

【化６】

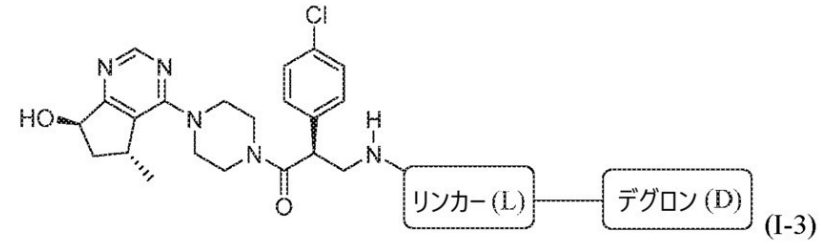


(TL-3)

によって表される、［１］に記載の化合物。

［７］構造Ｉ－３：

【化７】

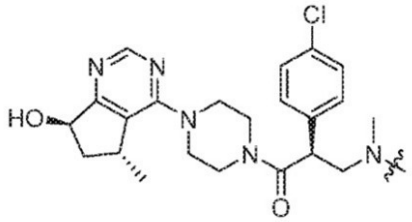


(I-3)

によって表される、［６］に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。

［８］Ｒ１がＯＨであり、Ｒ２がメチルであり、前記標的化リガンドが構造（ＴＬ－４）：

【化８】

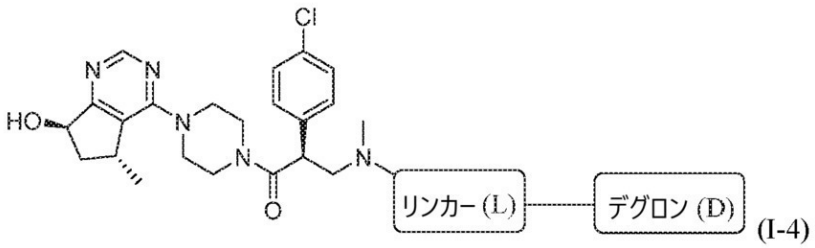


(TL-4)

によって表される、［１］に記載の化合物。

［９］構造Ｉ－４：

【化９】



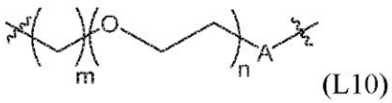
(I-4)

によって表される、［８］に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。

［１０］

前記リンカーが式Ｌ１０：

【化１０】



(L10)

［式中、

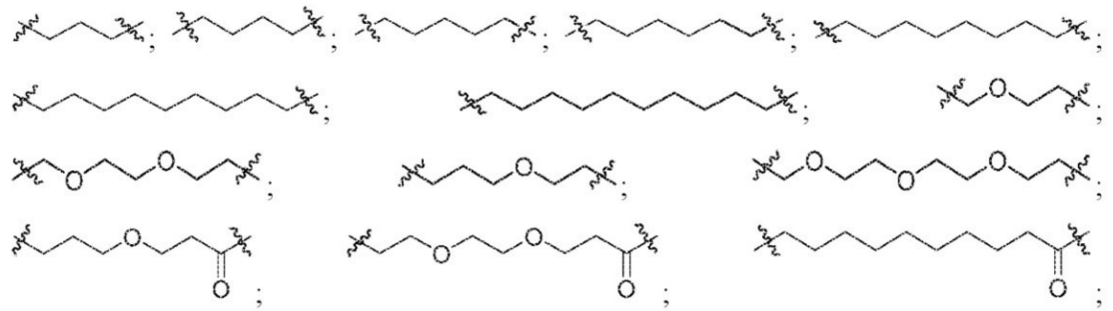
Ａが、存在しないか、ＣＯであるか、またはＮＲ$_3$ＣＯＣＨ$_2$であり、ここでＲ$_3$が、Ｈまたはメチルであり；

ｍが、独立して１～１０であり；

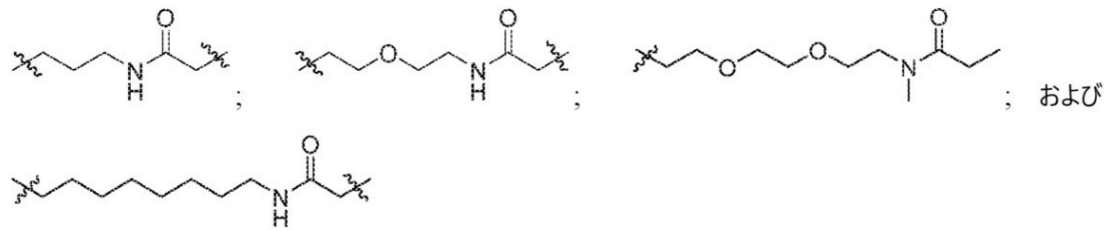
ｎが、独立して０、１、２、または３である］によって表される、［１］～［９］に記載の化合物。

［１１］前記リンカーが構造：

【化１１】



【化１２】

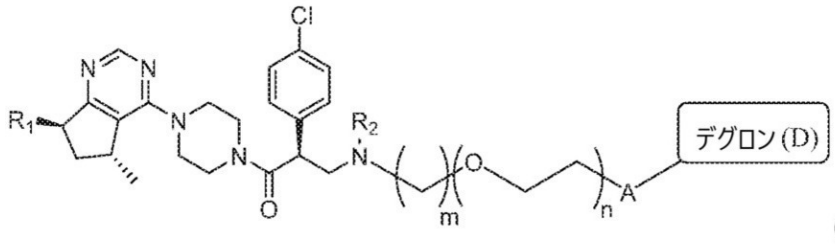


; および

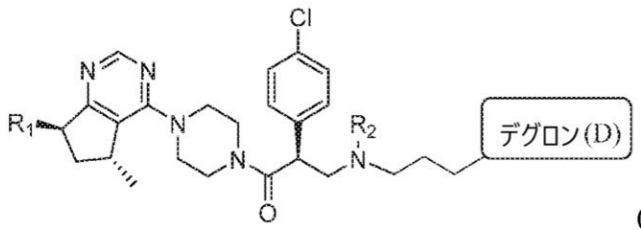
のいずれか１つによって表される、［１０］に記載の化合物。

［１２］式Ｉ－５～Ｉ－２１：

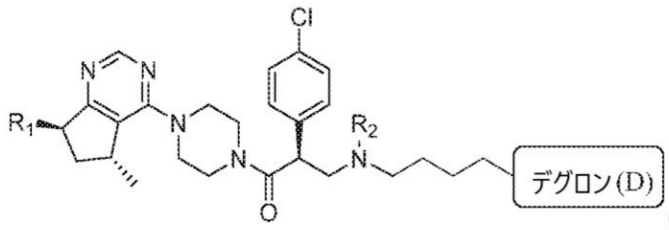
【化１３】



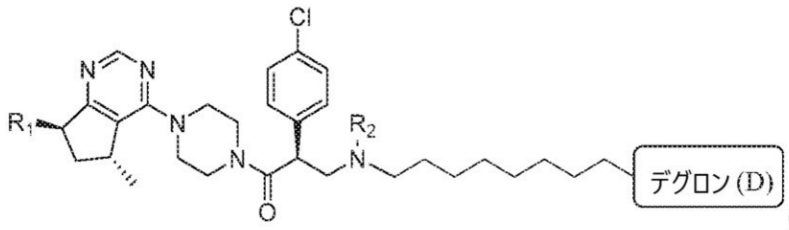
(I-5);



(I-6);

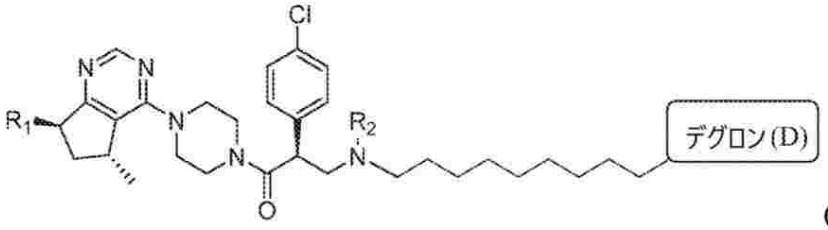


(I-7);

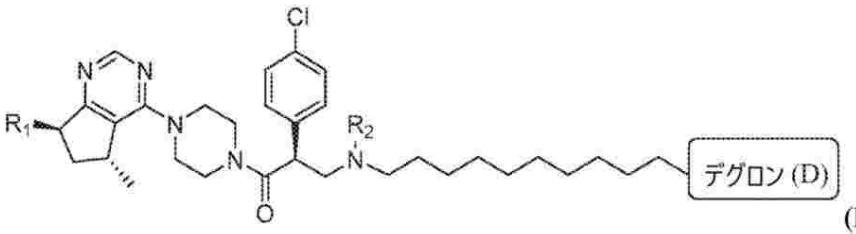


(I-8);

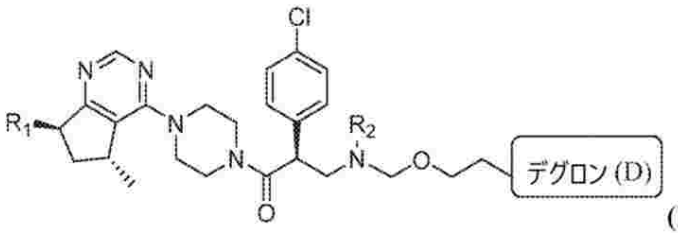
【化１４】



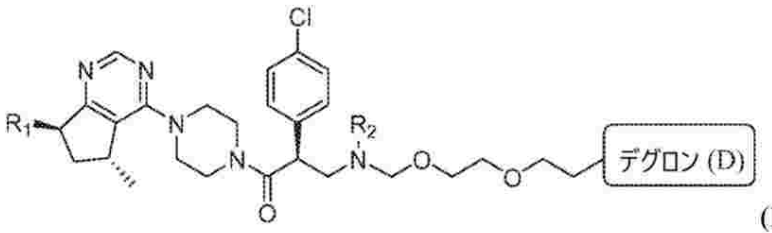
(I-9);



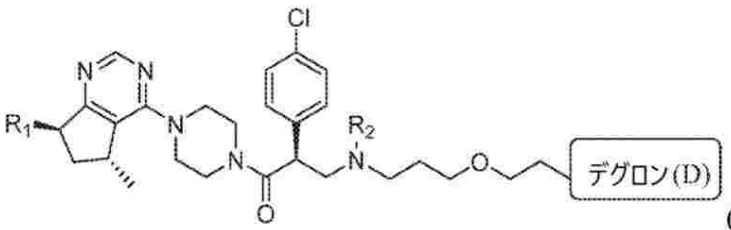
(I-10);



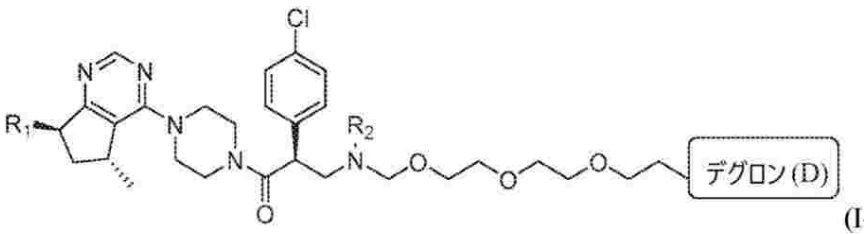
(I-11);



(I-12);

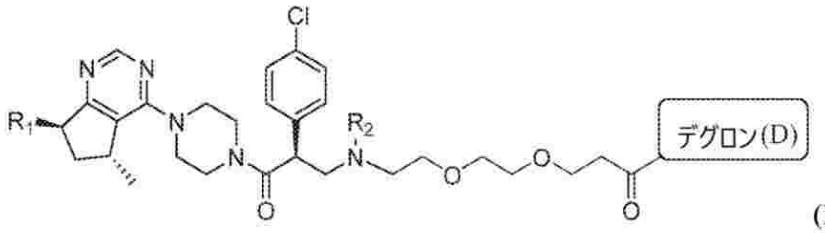


(I-13);

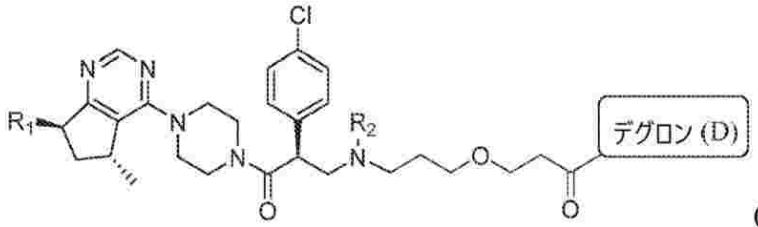


(I-14);

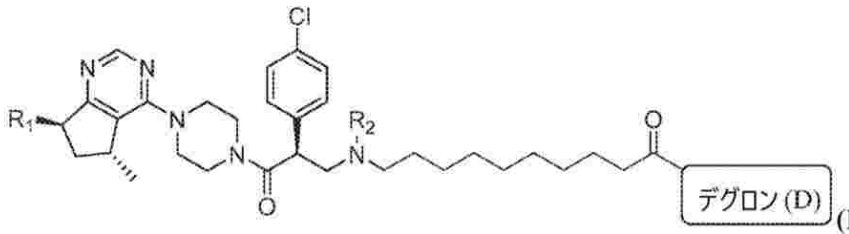
【化１５】



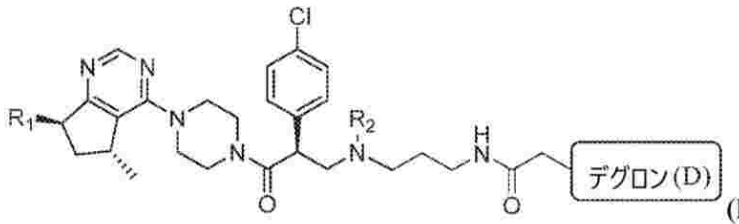
(I-15);



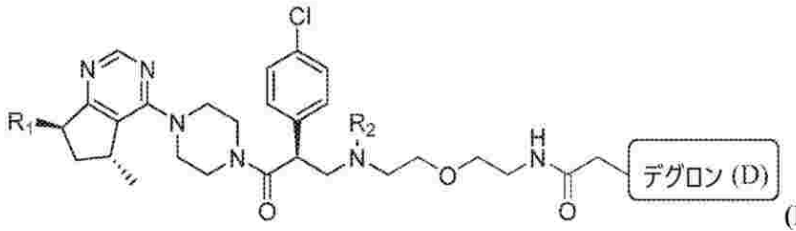
(I-16);



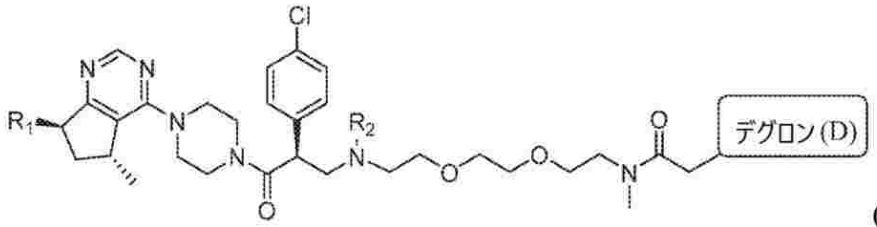
(I-17);



(I-18);

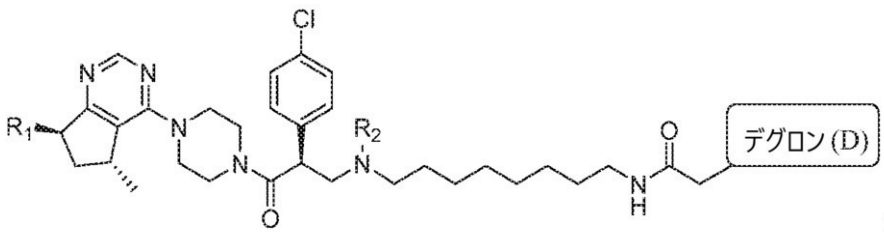


(I-19);



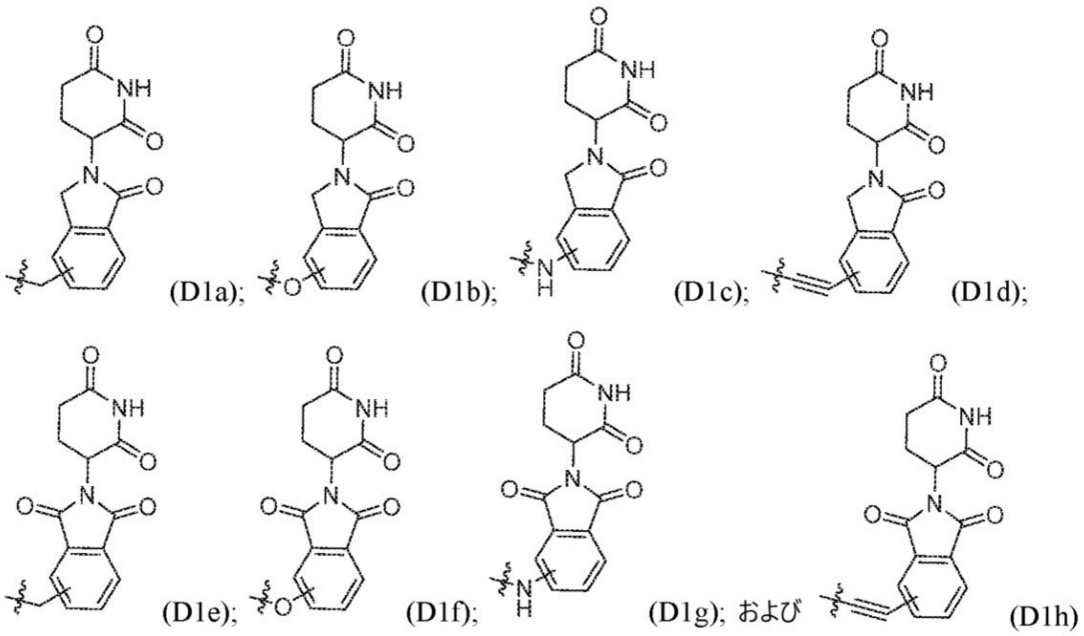
(I-20);

【化１６】



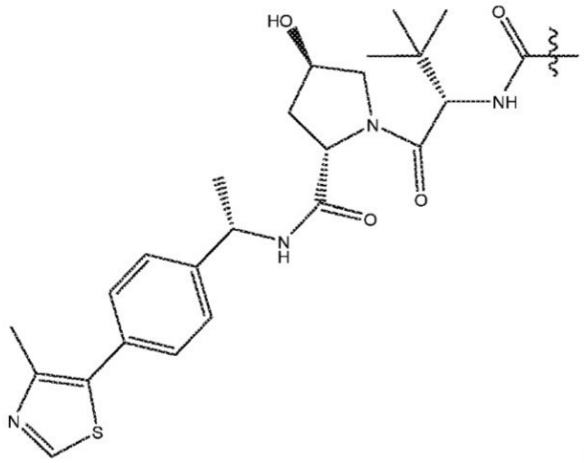
(I-21)

［式中、
Ａが、存在しないか、ＣＯであるか、またはＮＲ$_3$ＣＯＣＨ$_2$であり、ここでＲ$_3$が、Ｈまたはメチルであり；
Ｒ$_1$が、ＨまたはＯＨであり；
Ｒ$_2$が、Ｈ、メチル、エチルまたはイソプロピルであり；
ｍが、独立して１～１０であり；
ｎが、独立して０、１、２、または３である］のいずれか１つで表される、［１］に記載の二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。
［１３］前記デグロンが、セレブロンであるＥ３ユビキチンリガーゼを結合する、［１］に記載の二官能性化合物。
［１４］前記デグロンが、構造Ｄ１ａ～Ｄ１ｈ：
【化１７】

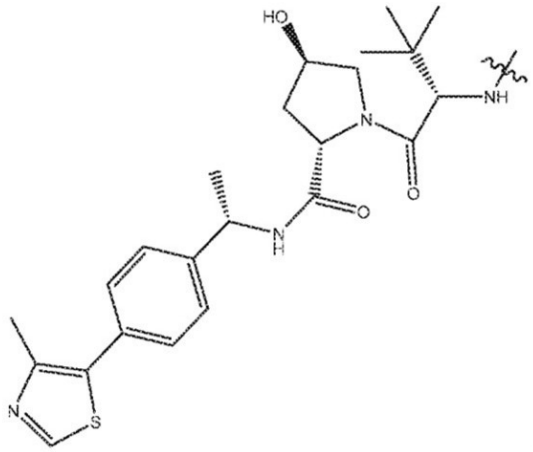


のいずれかによって表される、［１３］に記載の二官能性化合物。
［１５］前記デグロンが、フォンヒッペルリンドウ腫瘍抑制因子であるＥ３ユビキチンリガーゼを結合する、［１］に記載の二官能性化合物。
［１６］前記デグロンが、構造Ｄ２ａ～Ｄ２ｅ：

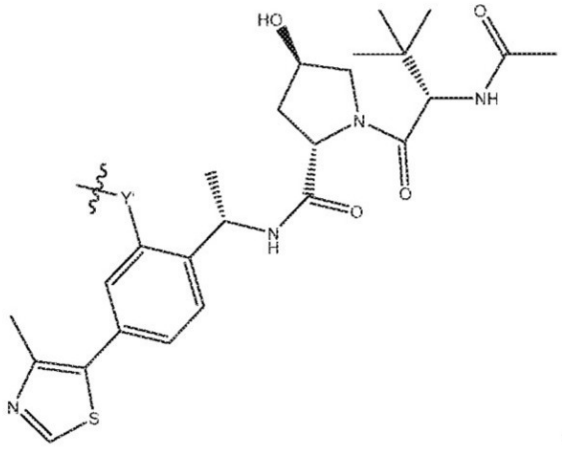
【化１８】



(D2a);



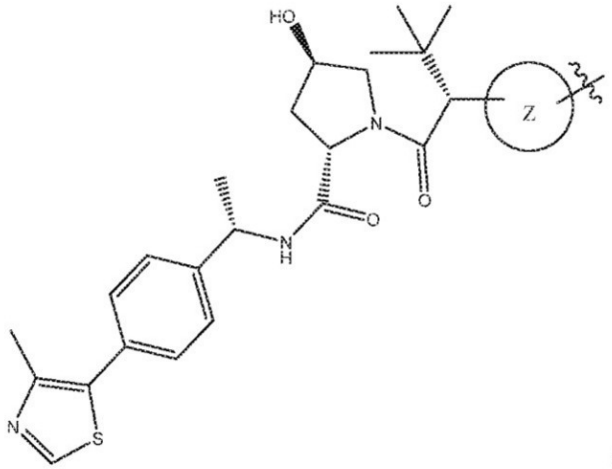
(D2b);



(D2c),

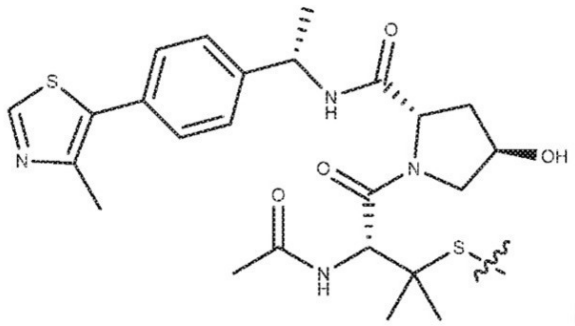
［式中、Ｙ’は結合、Ｎ、ＯまたはＣである］；

【化１９】



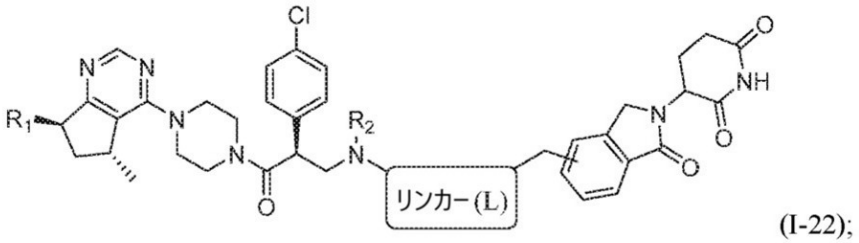
(D2d)

［式中、Ｚは環式基である］；
および
【化２０】

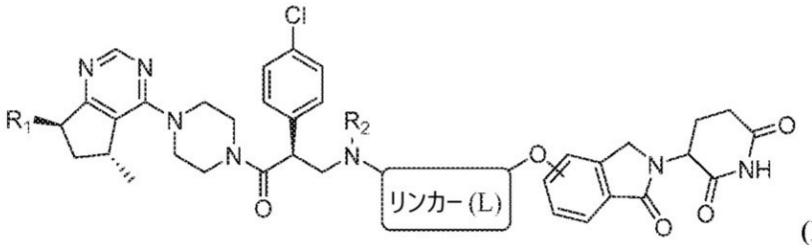


(D2e)

のいずれか１つによって表される、［１５］に記載の二官能性化合物。
［１７］式Ｉ－２２～Ｉ－３４：
【化２１】

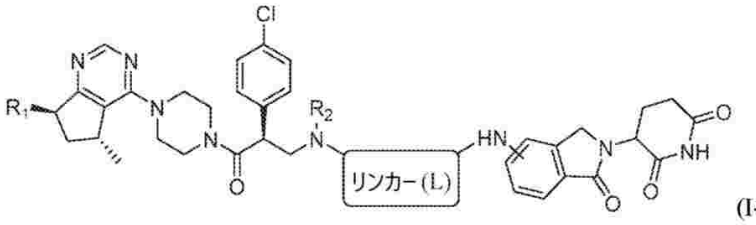


(I-22);

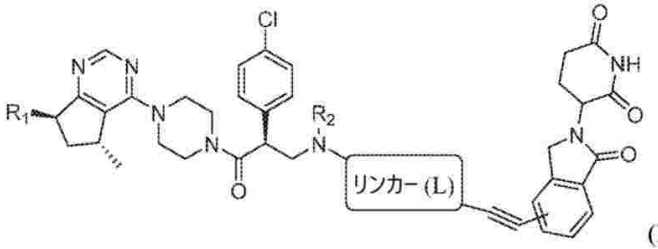


(I-23);

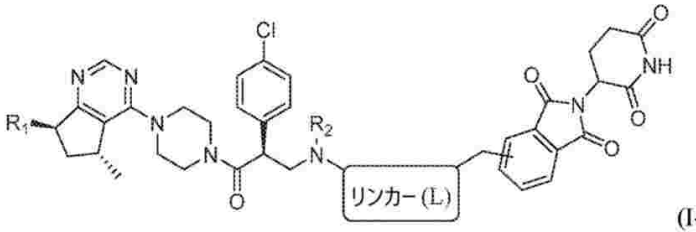
【化２２】



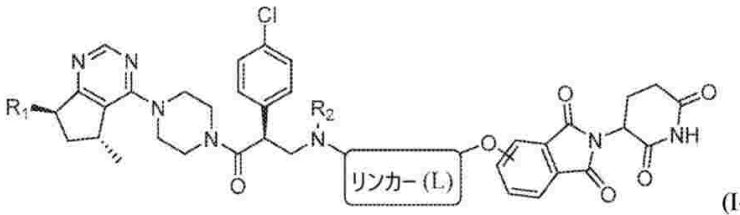
(I-24);



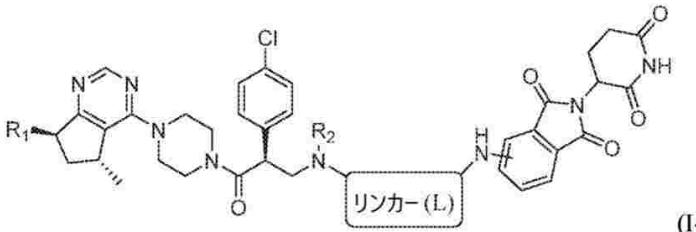
(I-25);



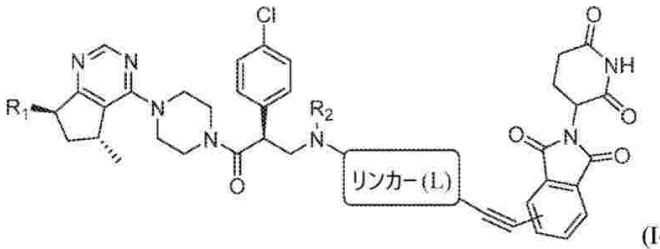
(I-26);



(I-27);

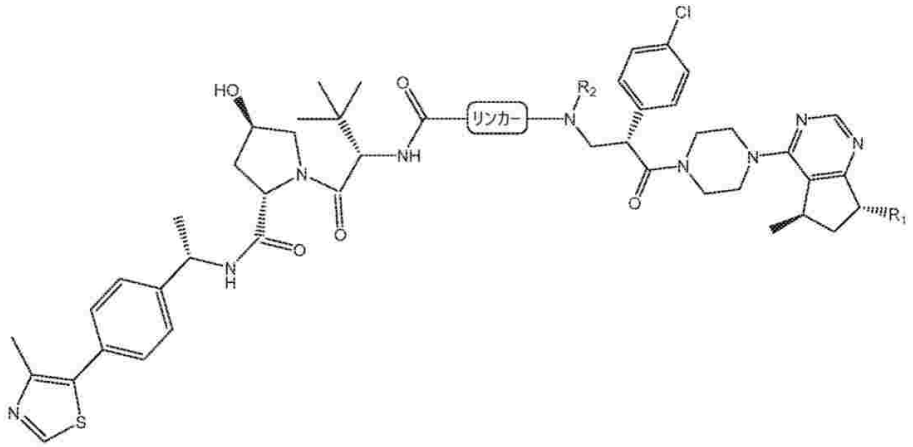


(I-28);

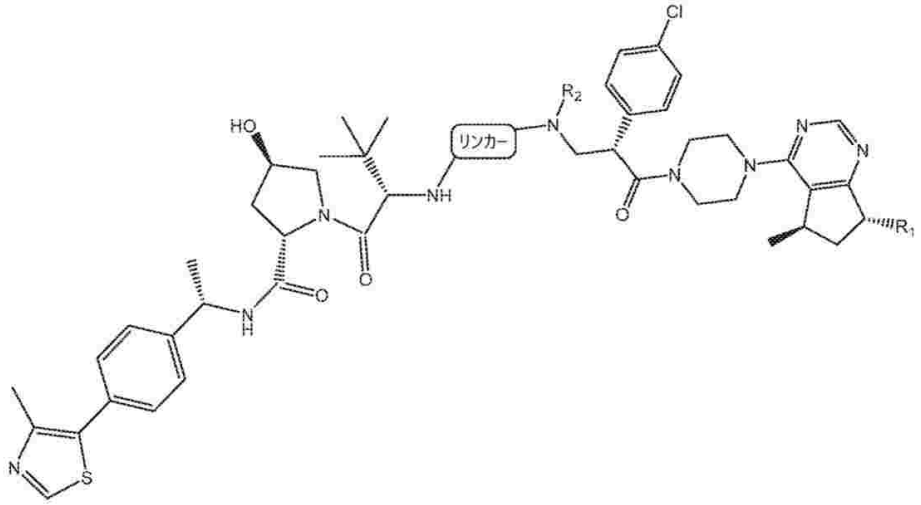


(I-29);

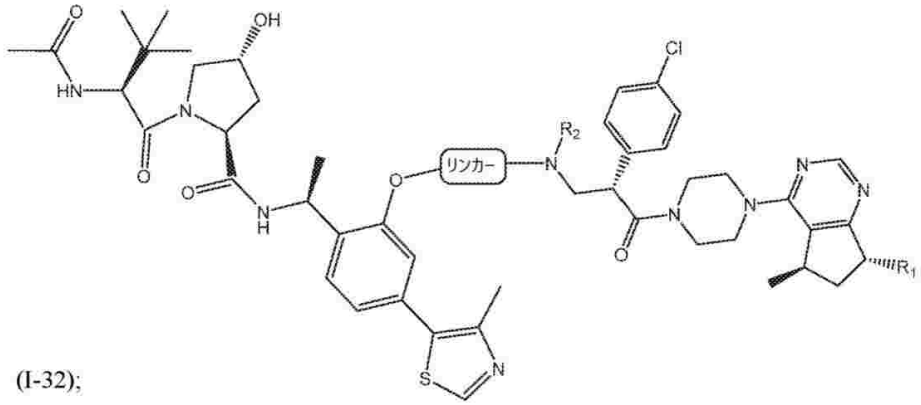
【化２３】



(I-30);

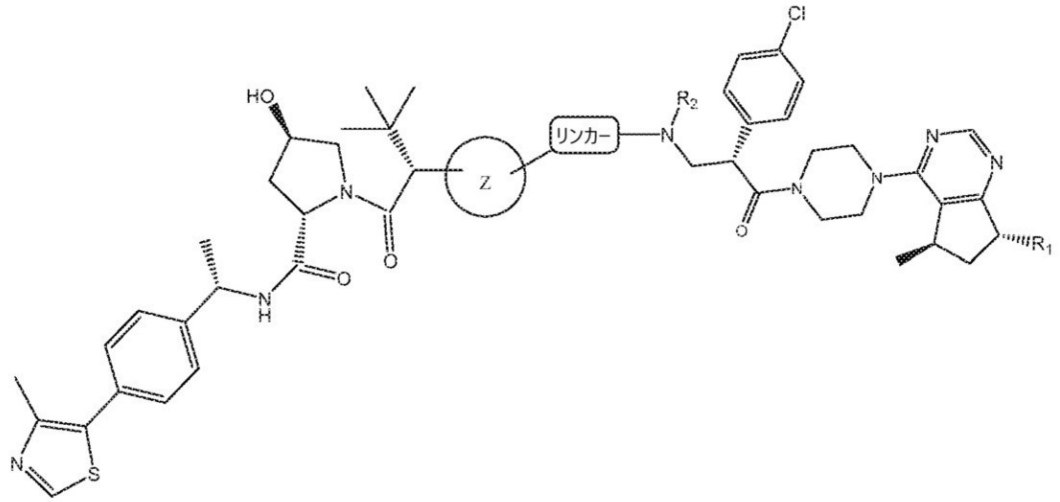


(I-31);

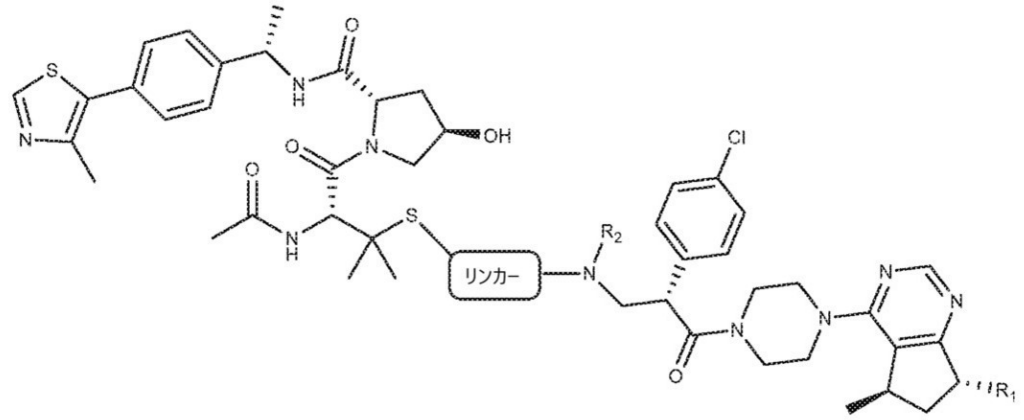


(I-32);

【化２４】



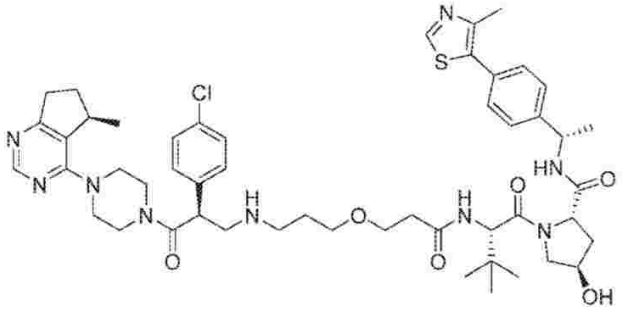
(I-33); および



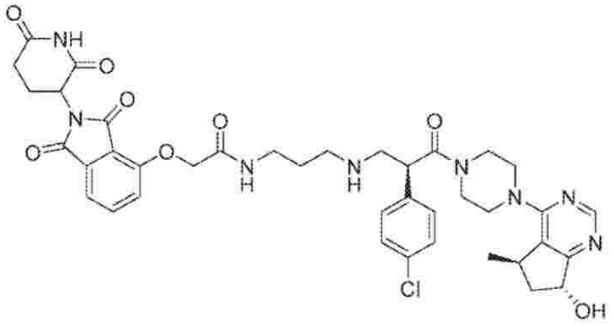
(I-34),

［式中、Ｚが、Ｃ５～Ｃ６炭素環基または複素環基であり；
Ｒ１が、ＨまたはＯＨであり；および
Ｒ２が、Ｈ、メチル、エチルまたはイソプロピルである］のいずれか１つによって表される、［１］に記載の二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。
［１８］構造１～２９：

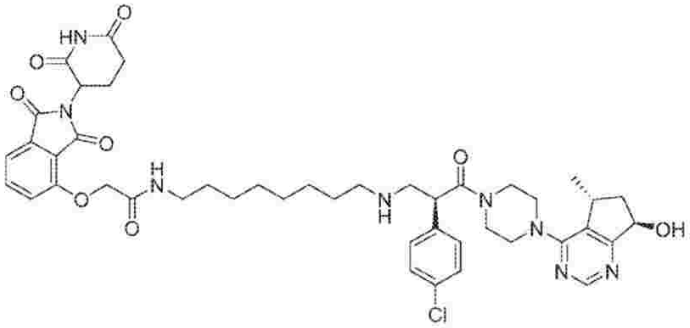
【化２５】



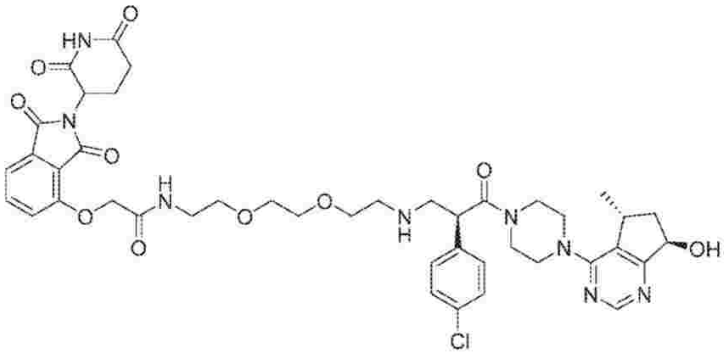
(1);



(2);

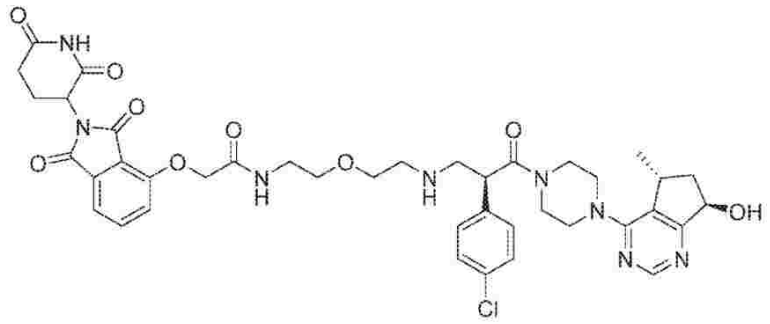


(3);

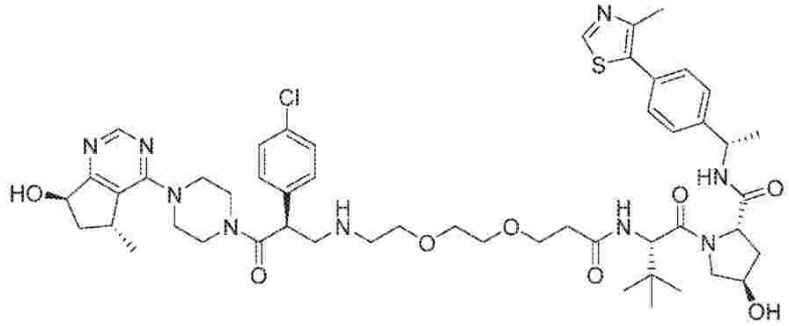


(4);

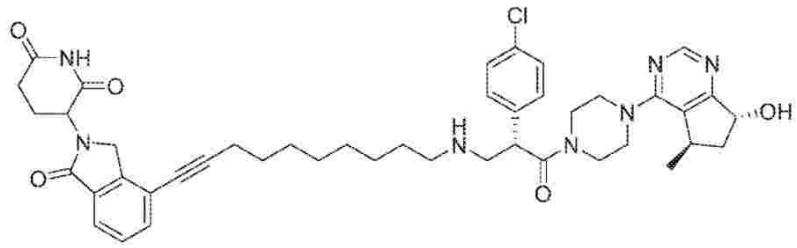
【化２６】



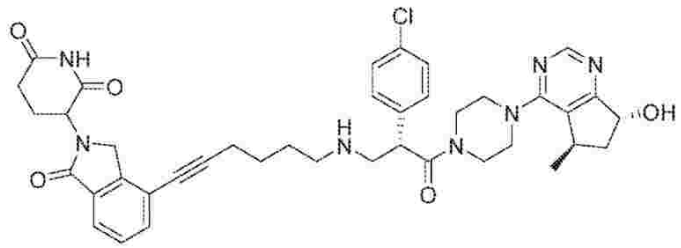
(5);



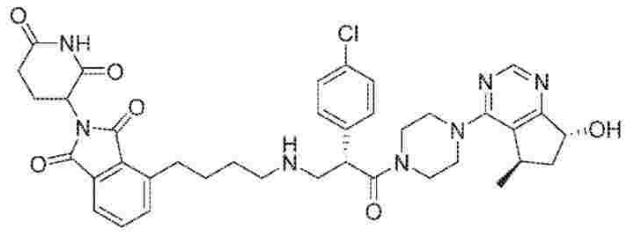
(6);



(7);

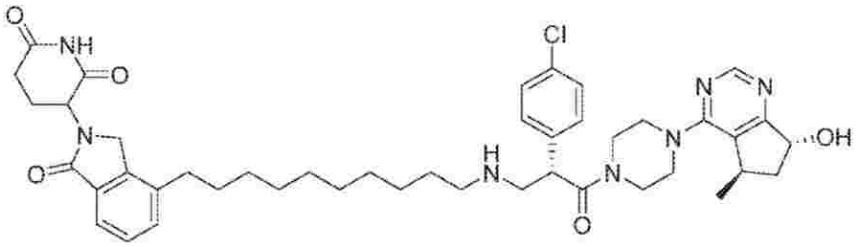


(8);

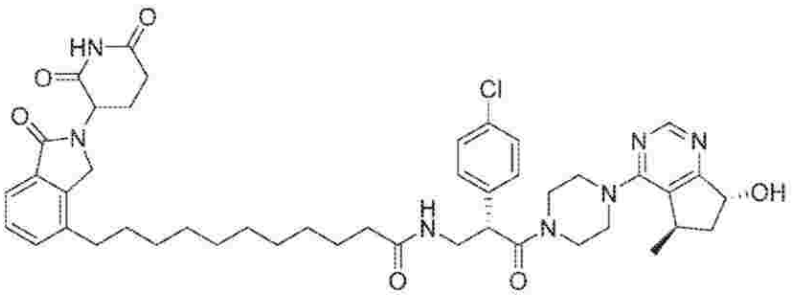


(9);

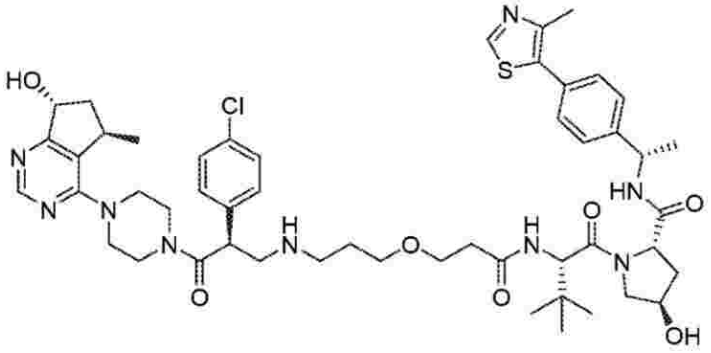
【化２７】



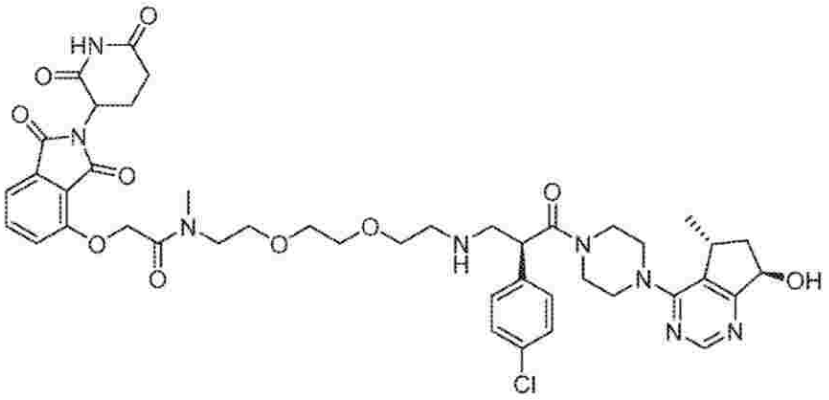
(10);



(11);

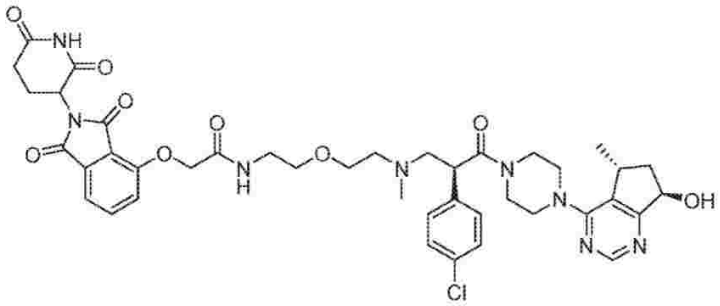


(12);

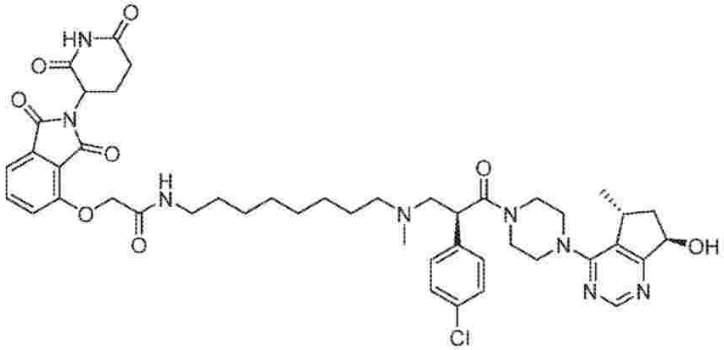


(13);

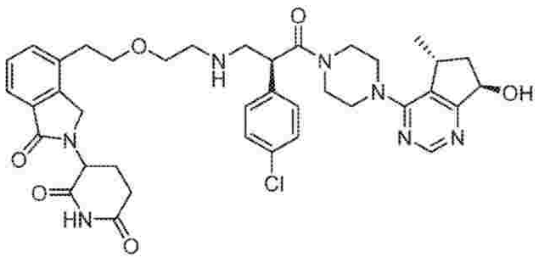
【化２８】



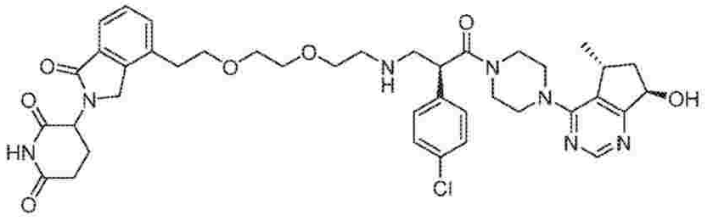
(14);



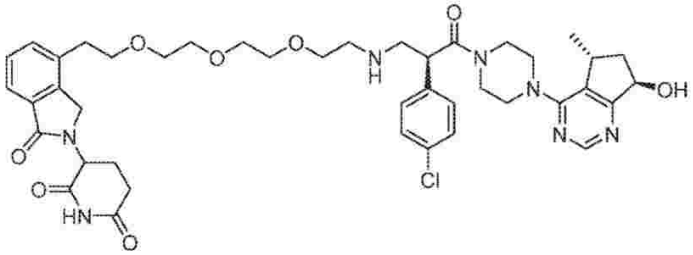
(15);



(16);

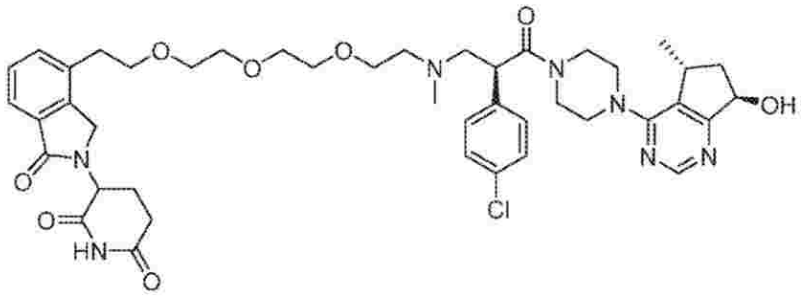


(17);

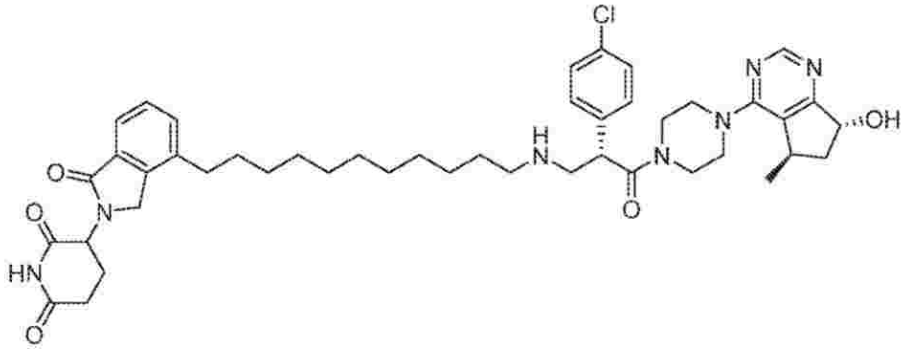


(18);

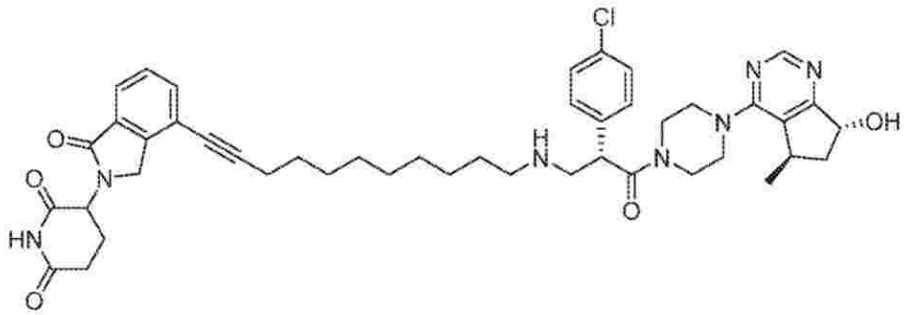
【化２９】



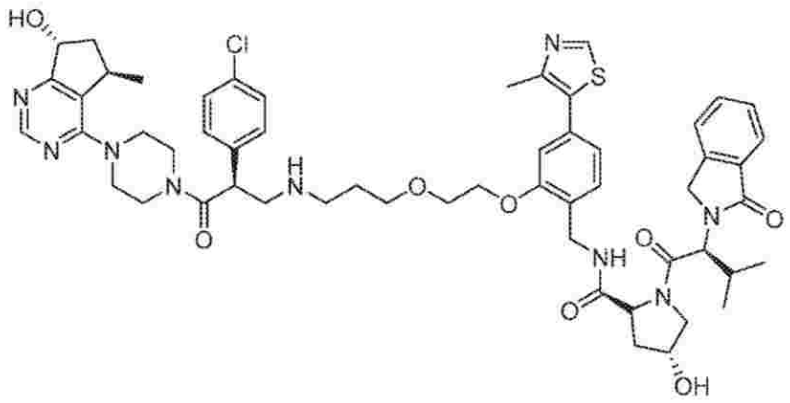
(19);



(20);

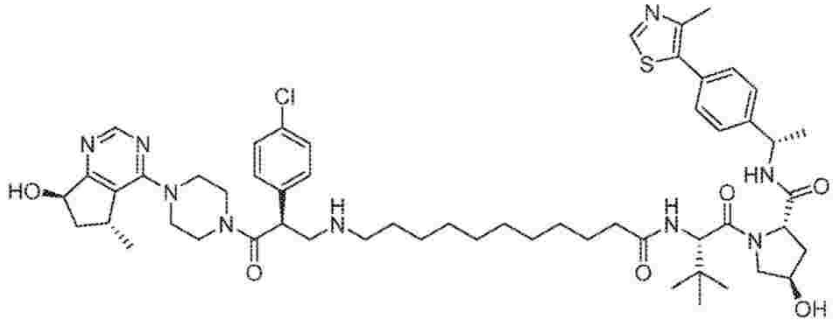


(21);

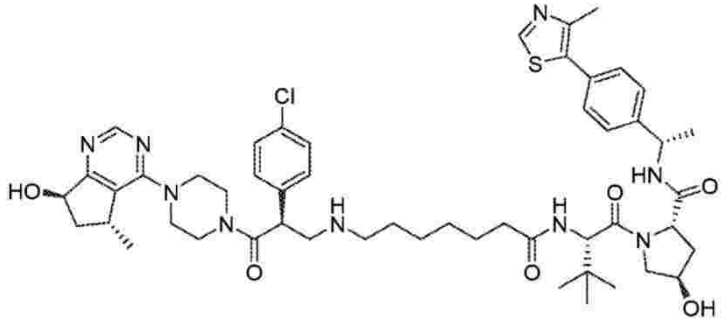


(22);

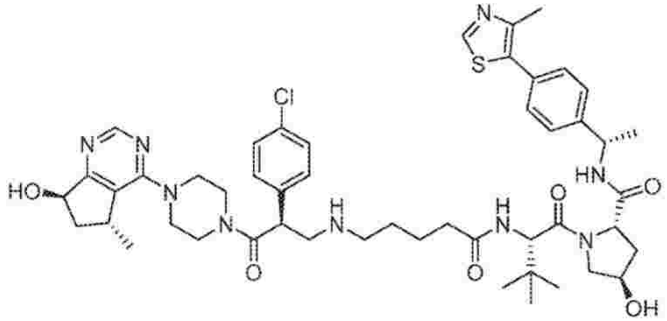
【化３０】



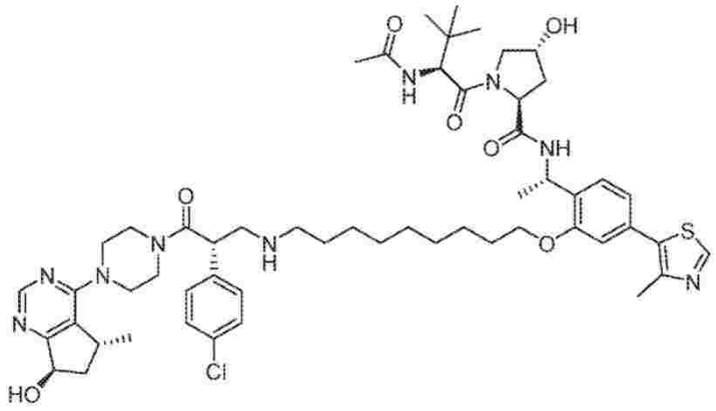
(23);



(24);

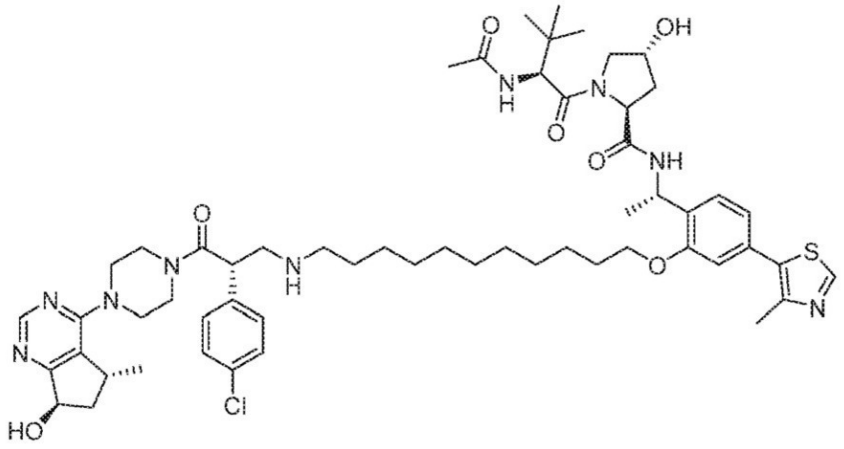


(25);

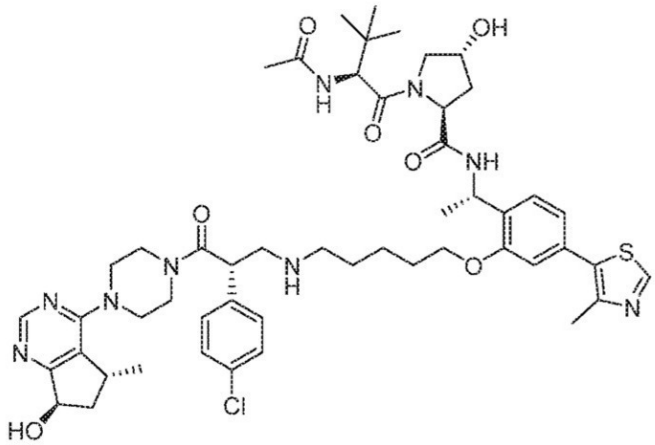


(26);

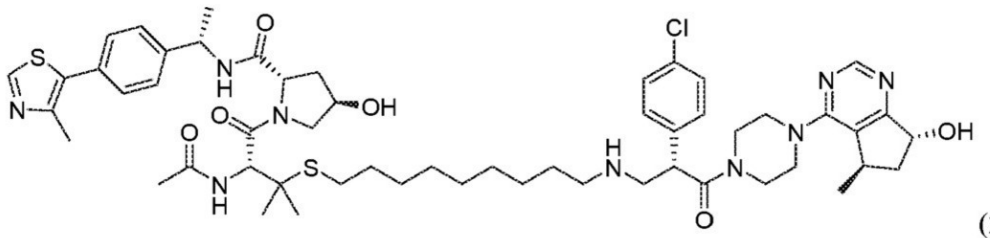
【化３１】



(27);



(28); および



(29),

のいずれか１つによって表される、［１］に記載の二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩および立体異性体。

［１９］治療有効量の［１］に記載の二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

［２０］治療有効量の［１］に記載の二官能性化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を、それを必要とする患者に投与することを含む、機能不全のＡＫＴによってもたらされる疾患または障害を治療する方法。

［２１］前記疾患が癌である、［２０］に記載の方法。

［２２］前記癌が、乳癌、子宮内膜もしくは子宮頸癌、肺癌、リンパ腫、黒色腫、または前立腺癌である、［２１］に記載の方法。

［２３］前記乳癌が、初期トリプルネガティブ乳癌または転移性トリプルネガティブ乳癌である、［２２］に記載の方法。

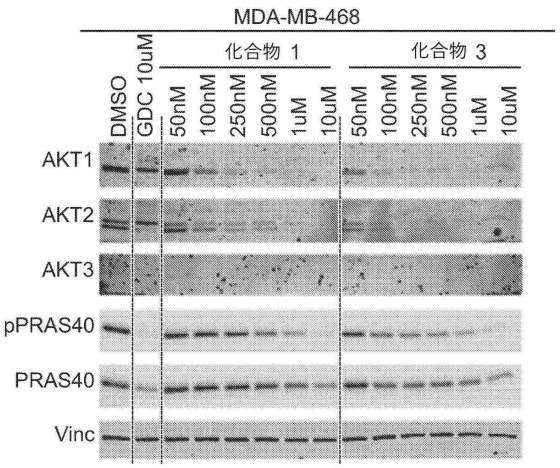
［２４］前記患者に化学療法剤を同時投与することをさらに含む、［２３］に記載の方法。

［２５］前記化学療法剤がパクリタキセルである、［２４］に記載の方法。

【図面】

【図１】

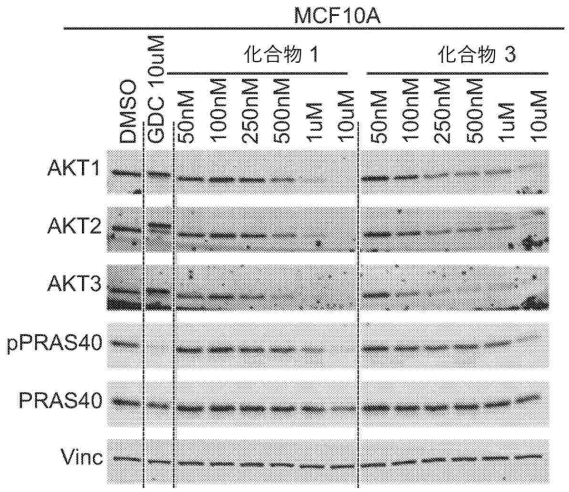
図 1



全血清中24時間
20ug タンパク質

【図２】

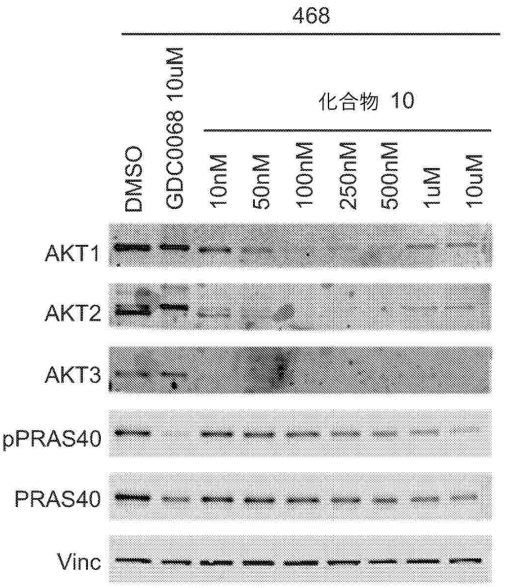
図 2



全血清中24時間
20ug タンパク質

【図３】

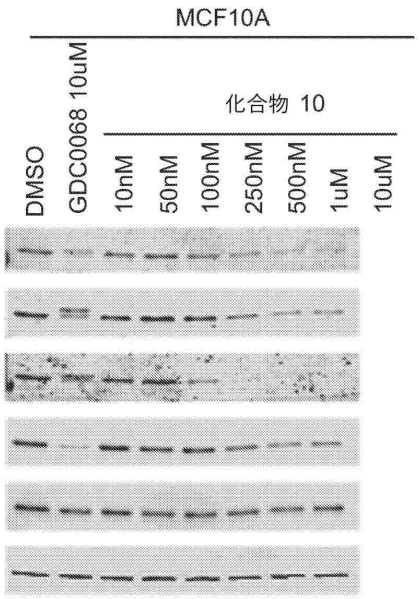
図 3



全血清中24時間
20ug タンパク質

【図４】

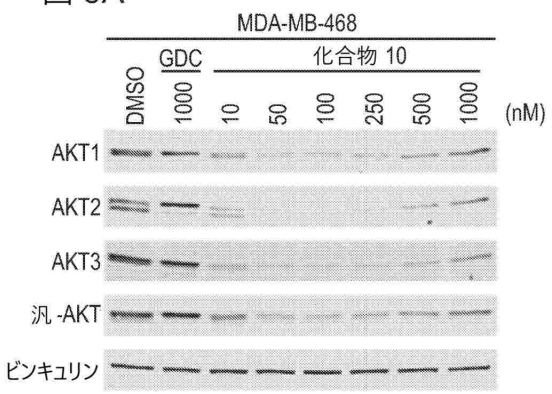
図 4



全血清中24時間
20ug タンパク質

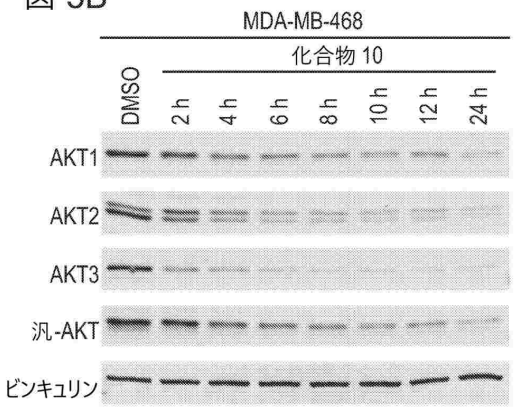
【図５Ａ】

図 5A



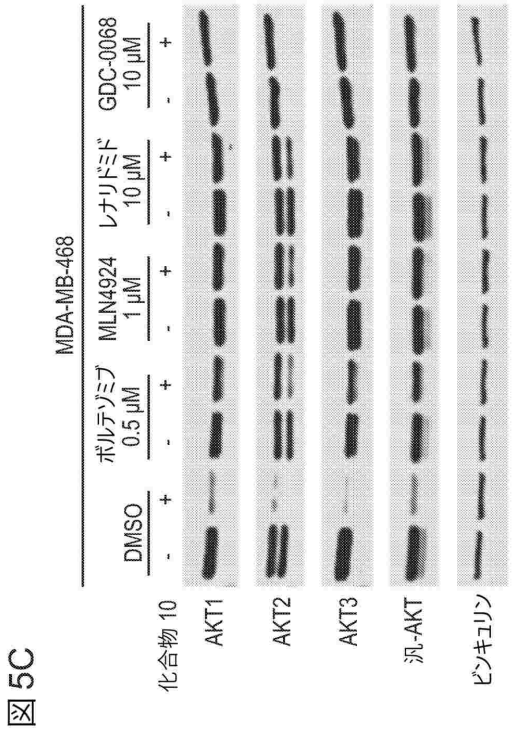
【図５Ｂ】

図 5B



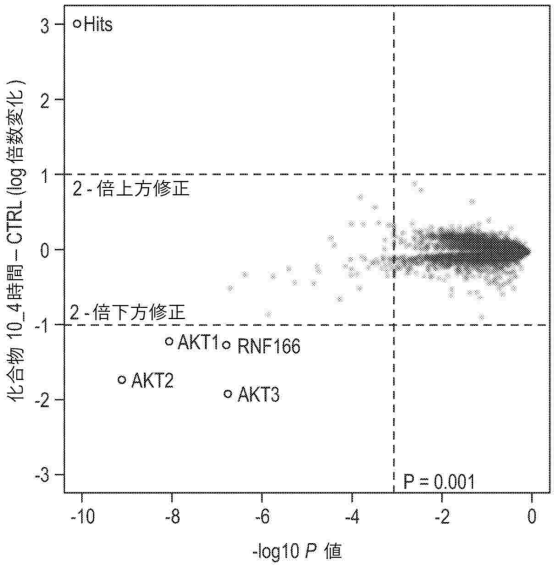
【図５Ｃ】

図 5C



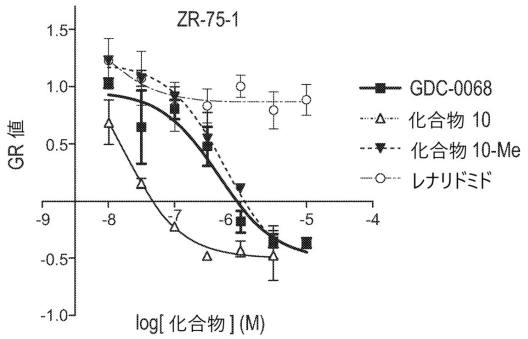
【図５Ｄ】

図 5D



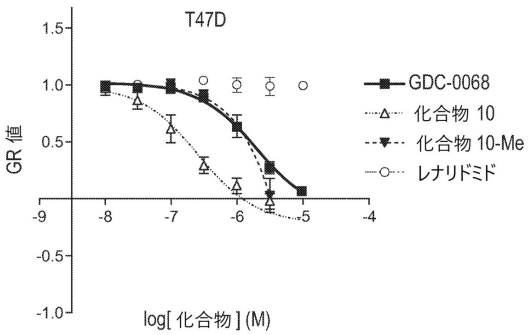
【図６Ａ】

図 6A



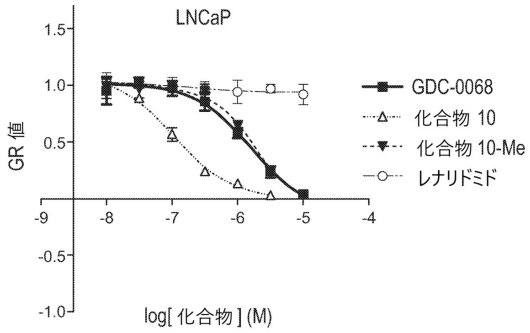
【図６Ｂ】

図 6B



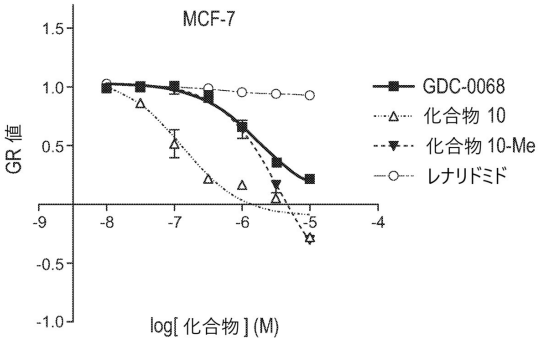
【図６Ｃ】

図 6C



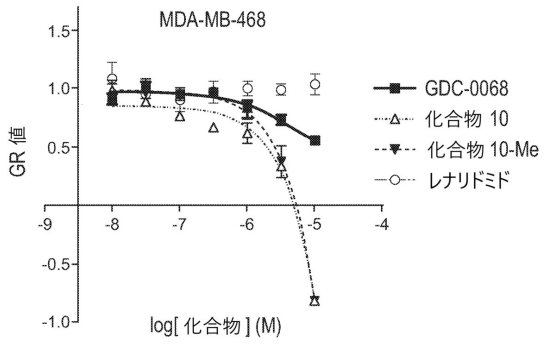
【図６Ｄ】

図 6D



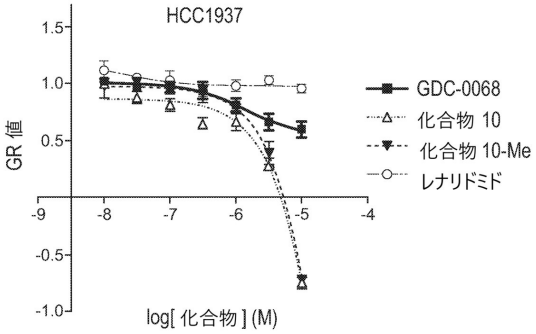
【図６Ｅ】

図 6E



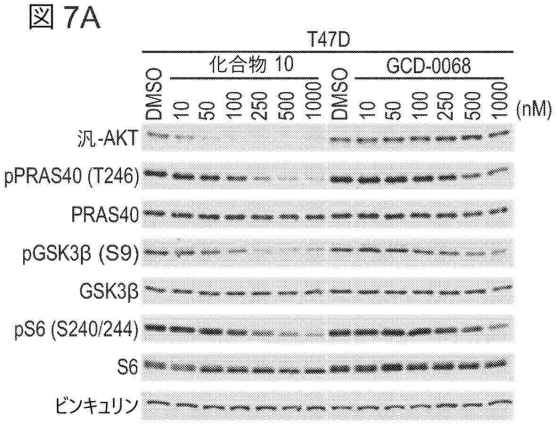
【図６Ｆ】

図 6F



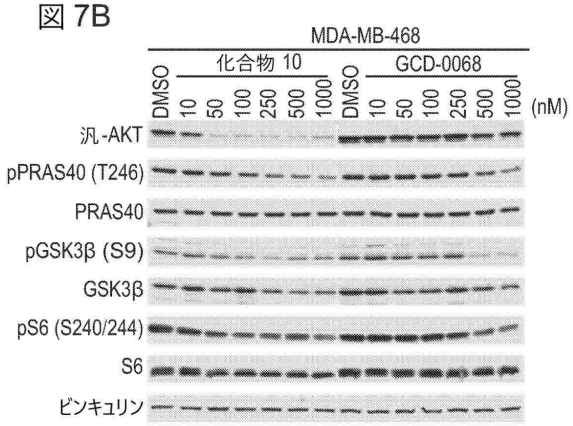
【図７Ａ】

図 7A



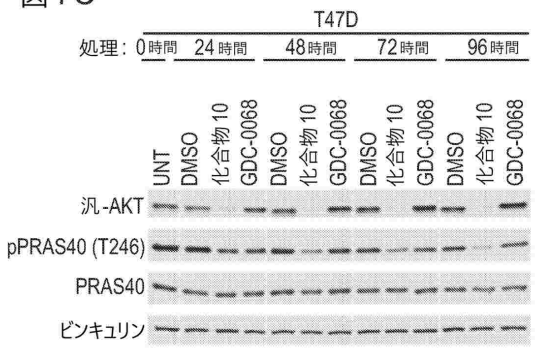
【図７Ｂ】

図 7B



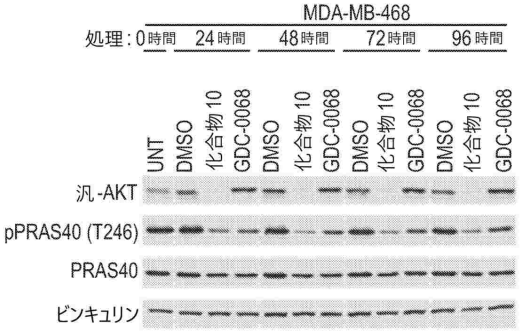
【図７Ｃ】

図7C



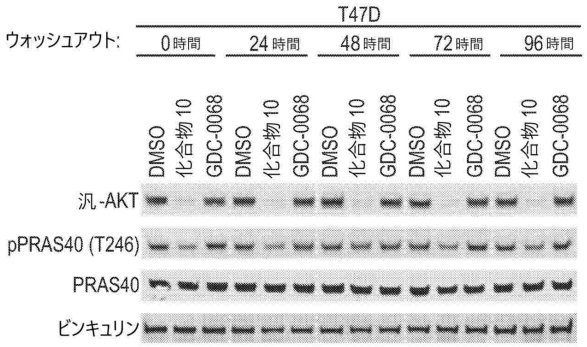
【図７Ｄ】

図7D



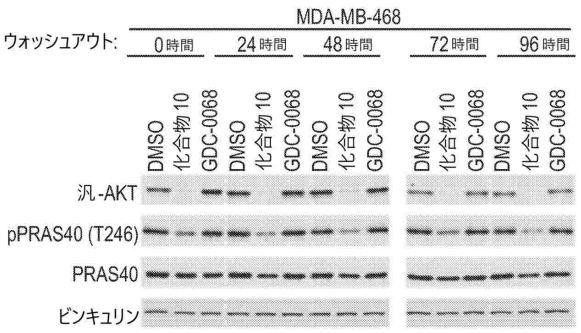
【図７Ｅ】

図7E



【図７Ｆ】

図7F



フロントページの続き

(51)国際特許分類
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)

FI
C07D 417/14 CSP
C07D 401/14
A61K 31/517

(74)代理人 100182486
弁理士 中村 正展
(74)代理人 100147289
弁理士 佐伯 裕子
(72)発明者 グレイ，ナサナエル
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２１３０ ボストン，グリーンビュー アベニュー ２６
(72)発明者 ユ，インチュル
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２１３５ ボストン，トレモント ストリート ９９
(72)発明者 ジャン，ティンフー
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２４４５ ブルックライン，チェスナット ストリート ９１
(72)発明者 フィッシャー，エリック
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２４６７ チェスナット ヒル，ポンド ブルック ロード ６９
(72)発明者 ドノヴァン，キャサリン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２２１５ ボストン，パーク ドライブ ２７，アパートメント ３
(72)発明者 エリクソン，エミリー
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２４４６ ブルックライン，ビルス ストリート ５
(72)発明者 トケル，アレックス
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２０２６ デッダム，グリーンロッジ ストリート ６０

審査官 長部 喜幸

(56)参考文献
国際公開第２０１７／１９７０５５（WO，A１）
BLAKE F. J. et al，Discovery and Preclinical Pharmacology of aSelective ATP Competitive Akt Inhibitor (GDC-0068) for the Treatment of Human Tumors，J. Med. Chem，2012年，vol 55, no 18，pp.8110-8127
OTTIS P. et al.，Proteolysis-Targeting Chimeras: Induced Protein Degradation as a Therapeutic Strategy，ACS Chem. Biol.，2017年，vol 12, no 4，pp.892-898

(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ９／００－３３／４４
Ａ６１Ｋ４７／００－４７／６９
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）