

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-526849
(P2024-526849A)

(43)公表日 令和6年7月19日(2024.7.19)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D 401/06 (2006.01)		C 0 7 D 401/06		4 C 0 8 6	
A 6 1 P 7/00 (2006.01)		A 6 1 P 7/00			
A 6 1 P 31/04 (2006.01)		A 6 1 P 31/04			
A 6 1 P 31/12 (2006.01)		A 6 1 P 31/12			
A 6 1 P 9/10 (2006.01)		A 6 1 P 9/10			
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全249頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-503400(P2024-503400)	(71)出願人	399052796		
(86)(22)出願日	令和4年7月20日(2022.7.20)		デyna ファーバー キャンサー インス		
(85)翻訳文提出日	令和6年2月9日(2024.2.9)		ティチュート, インコーポレイテッド		
(86)国際出願番号	PCT/US2022/037756		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2		
(87)国際公開番号	WO2023/003973		2 1 5, ボストン, ブルックライン ア		
(87)国際公開日	令和5年1月26日(2023.1.26)		ベニュー 4 5 0		
(31)優先権主張番号	63/223,788	(74)代理人	100078282		
(32)優先日	令和3年7月20日(2021.7.20)		弁理士 山本 秀策		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100113413		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA		弁理士 森下 夏樹		
	,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(	(74)代理人	100181674		
	AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A		弁理士 飯田 貴敏		
	T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR	(74)代理人	100181641		
	,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,		弁理士 石川 大輔		
	最終頁に続く	(74)代理人	230113332		
			最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 ユビキチン特異的プロテアーゼ7 (U S P 7) を標的とする阻害剤

(57)【要約】

脱ユビキチン化 (DUB) 酵素であるU S P 7 (ユビキチン特異的プロテアーゼ7) の阻害剤が本明細書に開示される。また、U S P 7によって調節される疾患又は障害を治療する方法も提供される。

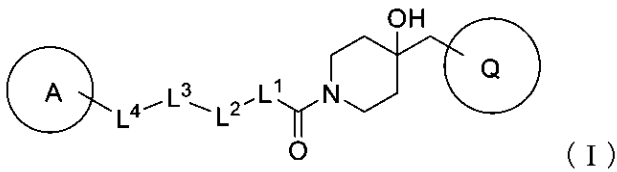
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物：

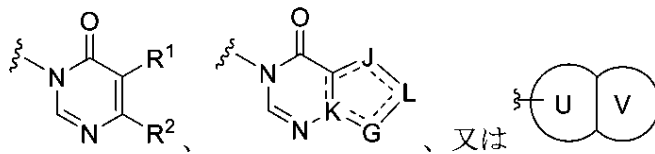
【化 1 4 6】



10

又はその薬学的に許容される塩であって、式中、
Q が、

【化 1 4 7】



20

であり、
G が、 CR^{10} 、 NR^{10} 、又は N であり、
J が、 CR^{10} 、 NR^{10} 、N、又は S であり、
L が、 NR^{10} 、 CR^{10} 、 CR^{11} 、又は N であり、
K が、C 又は N であり、

【化 1 4 8】

||
||

は、J、L、及び G を含有する環が芳香族であることを条件とし、価が許す場合、単結合
又は二重結合であり、

30

U が、1 つ以上の H a l、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、オキソ、又は $C_{1\sim3}$
アルキルで任意選択的に置換された 5 ～ 6 員のヘテロシクリルであり、

V が、5 ～ 6 員のヘテロアリール又は $C_{3\sim6}$ シクロアルキルであり、前記 5 ～ 6 員のヘ
テロアリール又は $C_{5\sim6}$ シクロアルキルが、1 つ以上の H a l、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-$
 CF_3 、 $-OH$ 、オキソ、又は $C_{1\sim3}$ アルキルで任意選択的に置換されており、

R^1 が、H であり、

R^2 が、H 若しくは $-NHC_{1\sim3}$ アルキレン ($C_{5\sim7}$ ヘテロシクリル) であるか、

又は R^1 及び R^2 が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 $C_{6\sim10}$ アリール
若しくは 5 ～ 6 員のヘテロアリールを形成し、前記 $C_{6\sim10}$ アリール若しくは前記 5 ～
6 員のヘテロアリールが、H a l、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ、 $C_{6\sim10}$ ア
リール、5 ～ 6 員のヘテロアリール、4 ～ 7 員のヘテロシクリル、 $-NHC(=O)C_{1\sim3}$
アルキレン (NR^3R^4)、 $-C(=O)NHC_{1\sim3}$ アルキレン (NR^3R^4)、 $-$
 $NHC_{1\sim3}$ アルキレン (4 ～ 7 員のヘテロシクリル)、 $-OC_{1\sim3}$ アルキレン (4 ～
7 員のヘテロシクリル)、 $-OC_{1\sim3}$ アルキレン $-O-$ (NR^3R^4)、 $-NHC_{1\sim3}$
アルキレン (NR^3R^4)、若しくは $-OC_{1\sim3}$ アルキレン (NR^3R^4) から独立し
て選択される 1 つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、前記 $C_{1\sim3}$ アルキル、
前記 $C_{6\sim10}$ アリール、前記 5 ～ 6 員のヘテロアリール、若しくは前記 4 ～ 7 員のヘテ
ロシクリルが、独立して、1 つ以上の H a l、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $C_{1\sim3}$ ア
ルキル、若しくは $-C_{0\sim2}$ アルキル (5 ～ 6 員のヘテロシクリル) で任意選択的に置換
されており、

40

50

R^3 が、 $C_1 \sim 3$ アルキルであり、

R^4 が、 $C_1 \sim 3$ アルキルであるか、

又は R^3 及び R^4 が、それらが結合する窒素原子と一緒に、5～7員のヘテロシクリル若しくは5～7員のヘテロアリールを形成し、前記5～7員のヘテロシクリルが、1つ以上の $C_1 \sim 3$ アルキルで任意選択的に置換されており、

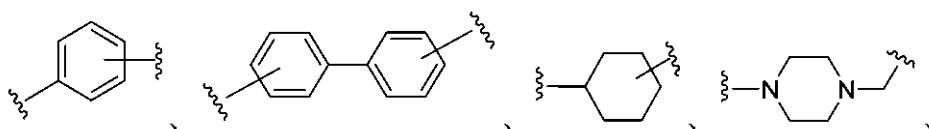
L^1 が、1つ以上の $-C_0 \sim 2$ アルキル (C_6 アリール)、 $-NHC_0 \sim 2$ アルキル (C_6 アリール)、

若しくは $-C_0 \sim 2$ アルキル (5～6員のヘテロアリール) で置換された $C_2 \sim 4$ アルキレンであり、前記 $C_2 \sim 4$ アルキレン中の1つ以上の炭素が、 $C_1 \sim 3$ アルキルで任意選択的に置換されているNで任意選択的に置き換えられているか、

10

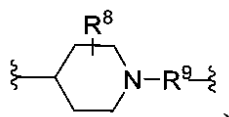
又は L^1 が、いずれかの方向において

【化149】



いずれかの方向において

【化150】



20

若しくはいずれかの方向において

【化151】



であり、

30

前記 $-C_0 \sim 2$ アルキル (C_6 アリール) 又は前記 $-C_0 \sim 2$ アルキル (5～6員のヘテロアリール) が、独立して、1つ以上の Hal 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、又は $C_1 \sim 3$ アルキルで任意選択的に置換されており、Zが、 $C_1 \sim 4$ アルキレンであり、

【化152】



が、 $C_6 \sim 10$ アリーレン、5～7員のヘテロシクリレン、又は5～7員のヘテロアリーレンであり、前記 $C_1 \sim 4$ アルキレン、前記5～7員のヘテロシクリレン、及び前記5～7員のヘテロアリーレンが、各々独立して、 $C_0 \sim 2$ アルキル (C_6 アリール) 又は $C_3 \sim 6$ シクロアルキルで任意選択的に置換されており、

40

L^2 が、 $-NH-$ 、結合、又は

【化153】



であり、

50

【化 1 5 4】

C

が、5員のヘテロアリーレンであり、

L³が、-C(=O)-、-S(=O)₂-、C₆~10アリーレン、又は結合であり、

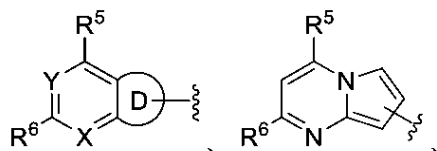
L⁴が、C₁~3アルキレン、C₂~4アルケニレン、又は結合であり、

【化 1 5 5】

A

が、H、

【化 1 5 6】



C₆~10アリール、又は5~7員のヘテロアリールであり、前記C₆~10アリール又は前記5~7員のヘテロアリールが、1つ以上のHal、-CN、C₁~3ハロアルキル、-NHC(=O)C₁~3アルケニルで任意選択的に置換されており、

Xが、N又はCHであり、

Yが、N又はCR⁷であり、

R⁵が、Hal、-NH₂、-NH₂(C₁~3アルキル)、-OH、C₁~3アルコキシ、又はC₁~3アルキルであり、

R⁶が、H、Hal、-NH₂、-OH、-C(O)NH₂、C₁~3アルキル、C₁~3アルコキシ、C₆~10アリール、5~6員のヘテロアリール、若しくはC₃~5シクロアルキルであり、-NH₂、-OH、前記C₁~3アルキル、前記C₆~10アリール、前記5~6員のヘテロアリール、若しくは前記C₃~5シクロアルキルが、1つ以上のHal、-NH₂、-CN、-CF₃、C₁~3アルキル、C₁~3アルキル(NH₂)、若しくはC₁~3アルキル(CF₃)で任意選択的に置換されており、

R⁷が、H、Hal、C₁~3アルキル、C₁~3ハロアルキル、シアノ、C₃~5シクロアルキル、-C(O)NH₂、-C(O)N(C₁~3アルキル)₂、-C(O)NHC₃~5シクロアルキル、若しくは-C(=O)NHC₁~3アルキルであり、R⁷が-C(O)N(C₁~3アルキル)₂である場合、2つのC₁~3アルキル基が、任意選択的に、それらが結合するN原子と一緒にあって、3~7員のヘテロシクリルを形成するか、又はR⁷及びR⁶が、それらが結合する前記炭素原子と一緒にあって、C₅~7シクロアルキル、C₆~8架橋二環式シクロアルキル、若しくは5~6員のヘテロシクリルを形成し、前記C₅~7シクロアルキル若しくは前記5~6員のヘテロシクリルが、1つ以上のC₁~3アルキル、オキソ、若しくは

-C(=O)C₁~3アルキルで任意選択的に置換されており、同じ炭素上の2つのC₁~3アルキルが、任意選択的に、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、スピロ環を形成し、

【化 1 5 7】

D

が、C₆~10アリール、5~6員のヘテロシクリル、又は5~6の員ヘテロアリールであり、

10

20

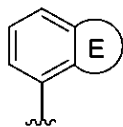
30

40

50

R^8 が、1つ以上の Hal 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルキル (NH_2)、又は $C_1\sim 3$ アルキル (CF_3) で任意選択的に置換された $C_6\sim 10$ アリールであり、

R^9 が、結合、 $C_2\sim 4$ アルキレン、 $C_6\sim 10$ アリーレン、又は
【化 1 5 8】



10

であり、

【化 1 5 9】



が、1つ以上の Hal 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、

$-CF_3$ 、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルキル (NH_2)、又は $C_1\sim 3$ アルキル (CF_3) で任意選択的に置換された 5～6 員のヘテロシクリルであり、

R^{10} が、 H 、 $C_1\sim 3$ アルキレン ($C_5\sim 7$ ヘテロシクリル)、又は $C_6\sim 10$ アリールであり、 $C_1\sim 3$ アルキレン ($C_5\sim 7$ ヘテロシクリル) 又は $C_6\sim 10$ アリールが、1つ以上の Hal 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルキル (NH_2)、 $C_1\sim 3$ アルキル (CF_3)、又は $C_1\sim 3$ アルキル (NH_2) (CF_3) で任意選択的に置換されており、

20

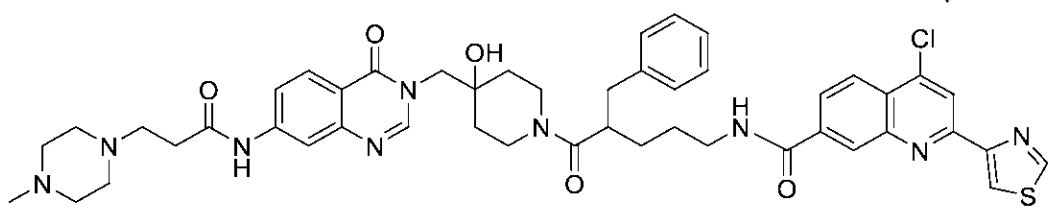
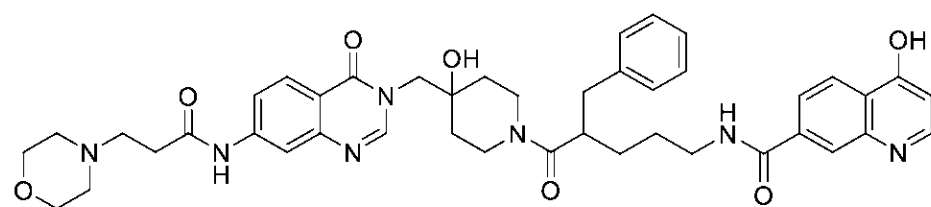
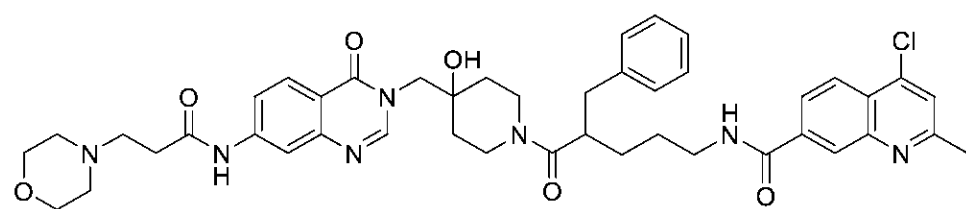
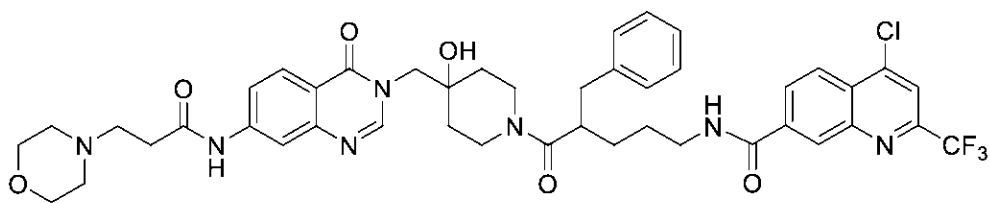
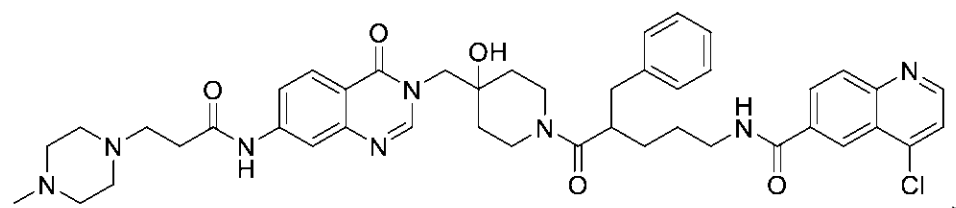
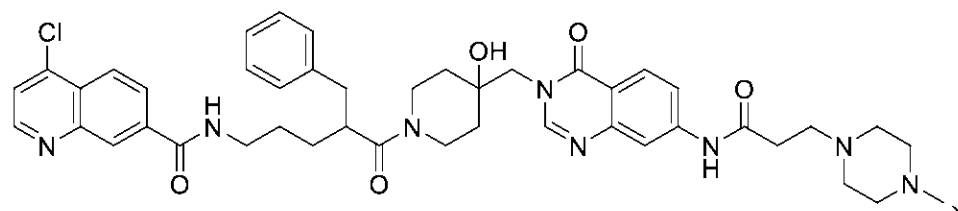
R^{11} が、 Hal 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、又は $C_1\sim 3$ アルキルであり、
ただし、前記化合物が、

30

40

50

【化 1 6 0】



10

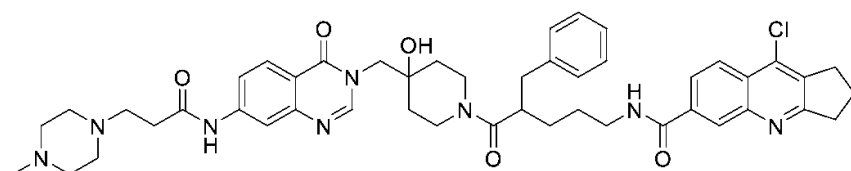
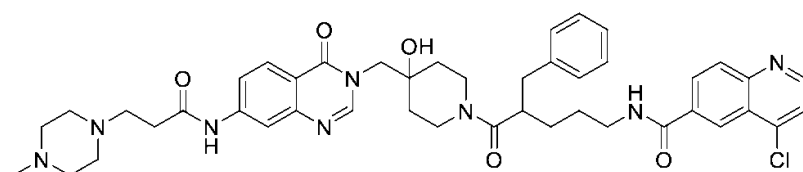
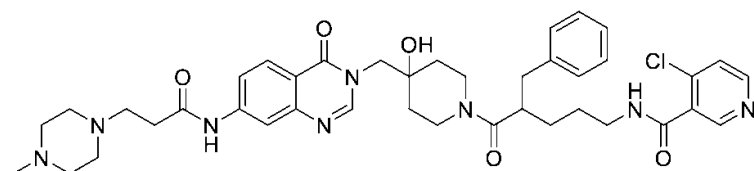
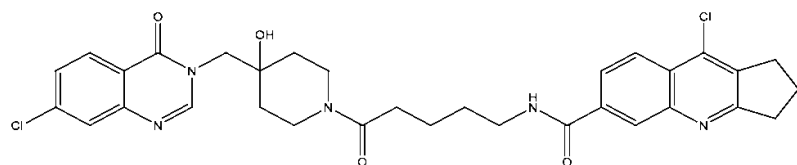
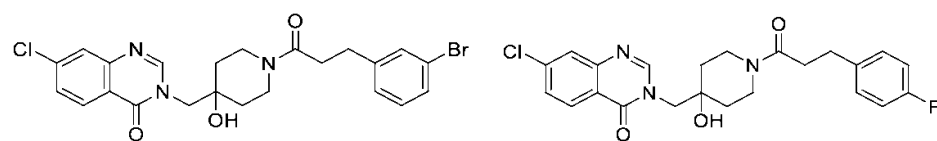
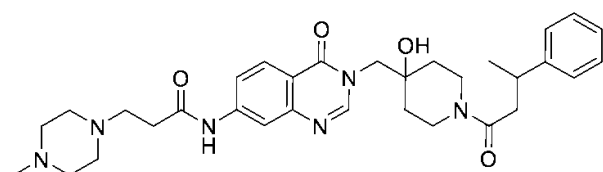
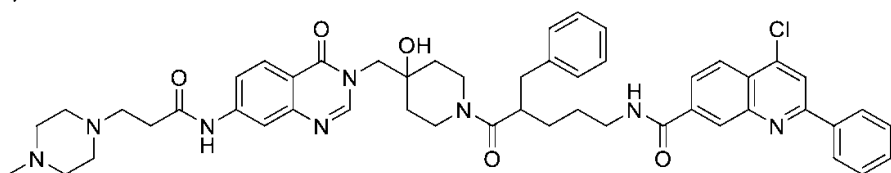
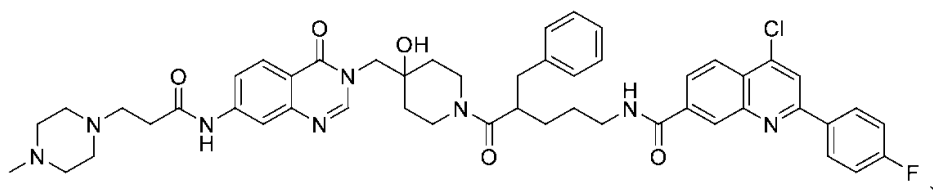
20

30

40

50

【化 1 6 1】



10

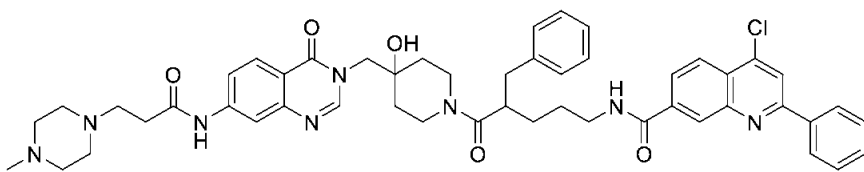
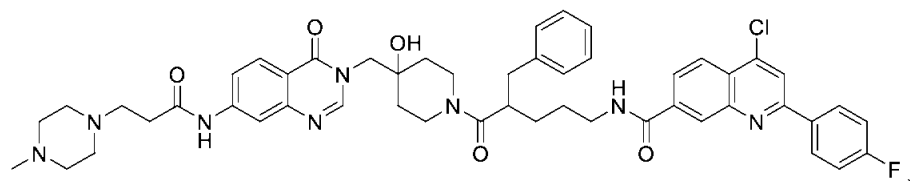
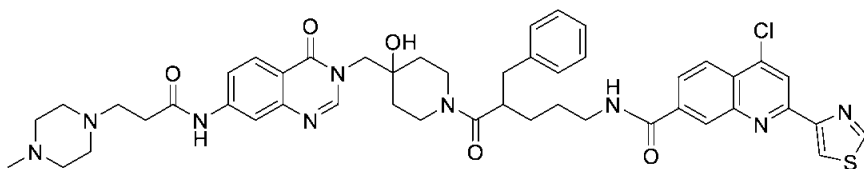
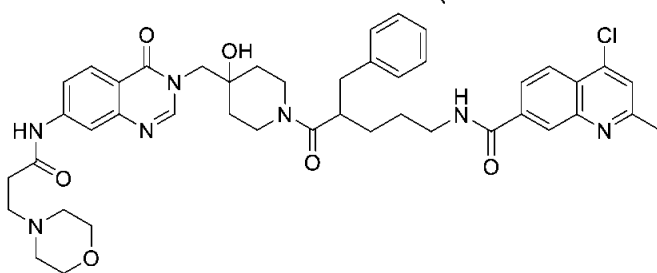
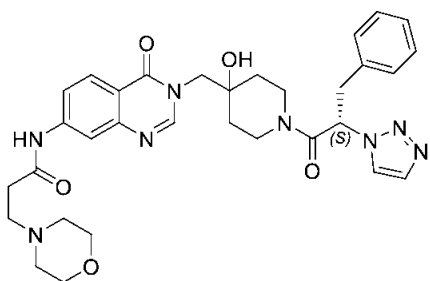
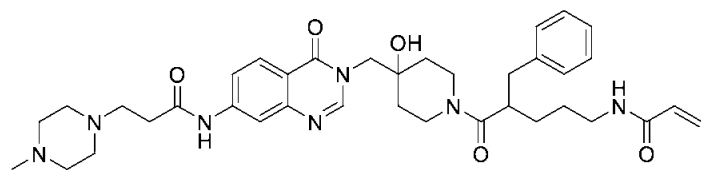
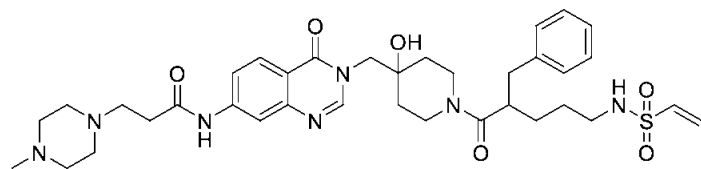
20

30

40

50

【化 1 6 2】



10

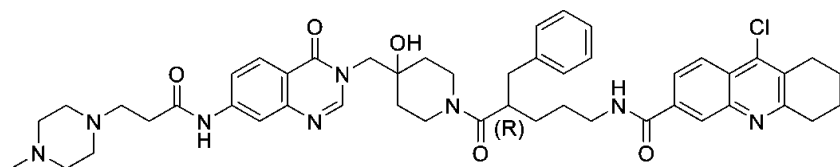
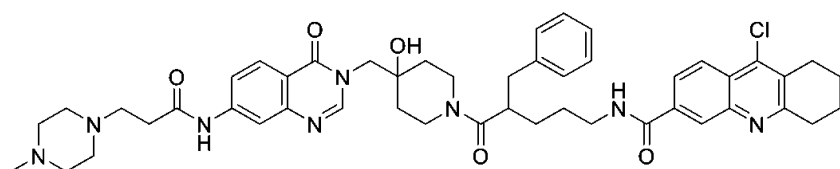
20

30

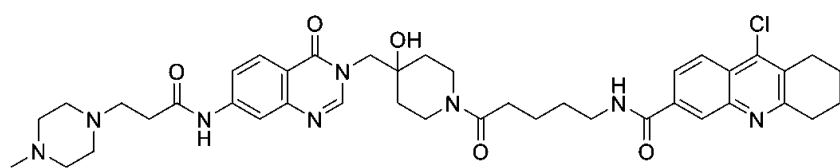
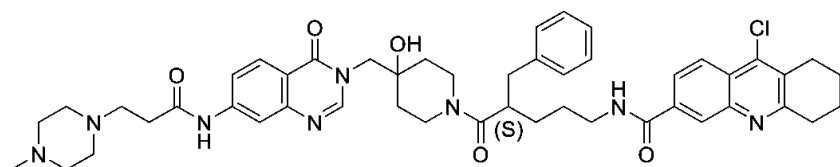
40

50

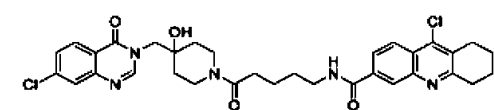
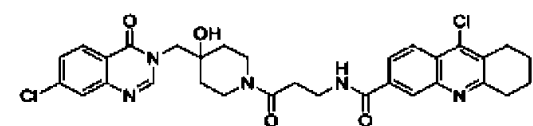
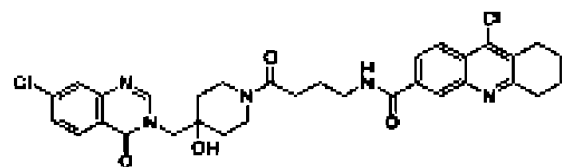
【化 1 6 3】



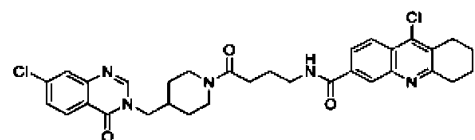
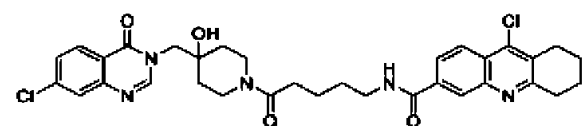
10



20



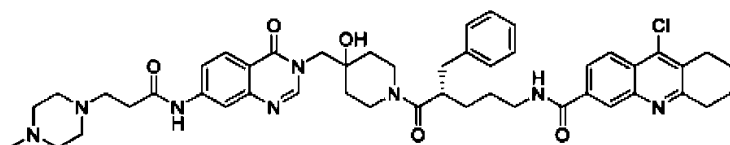
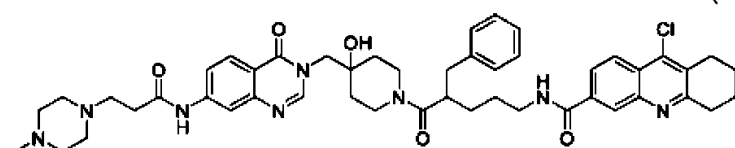
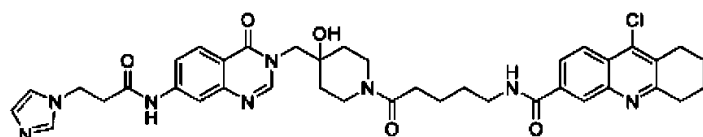
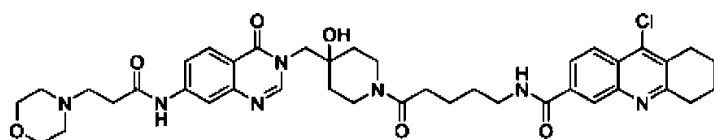
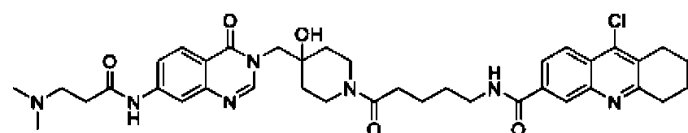
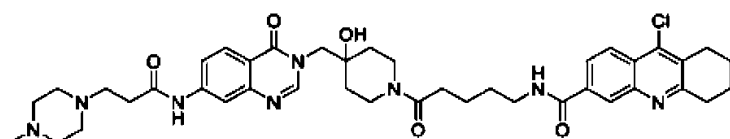
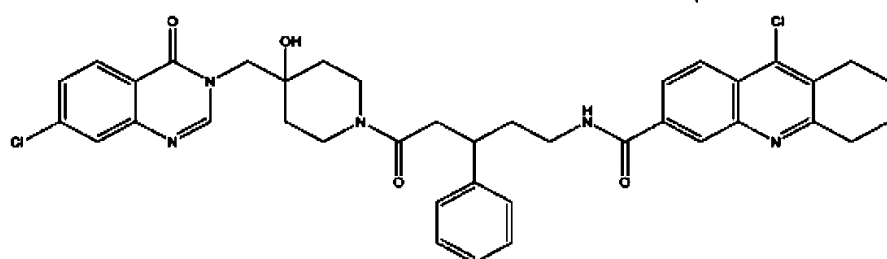
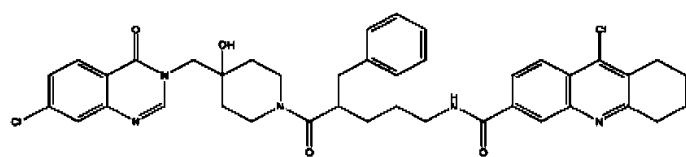
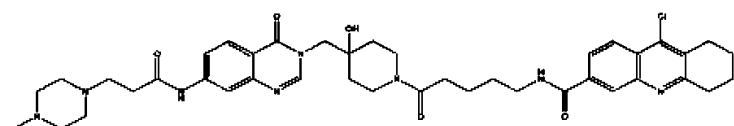
30



40

50

【化 1 6 4】



10

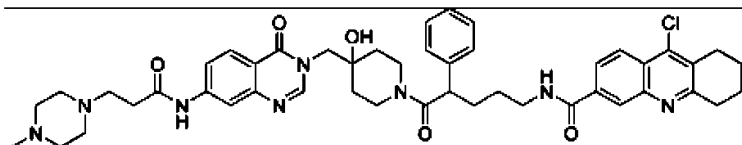
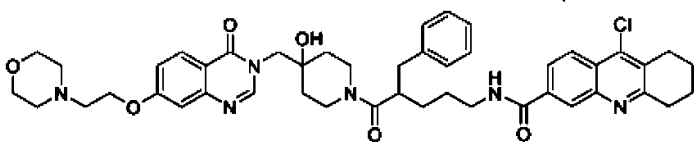
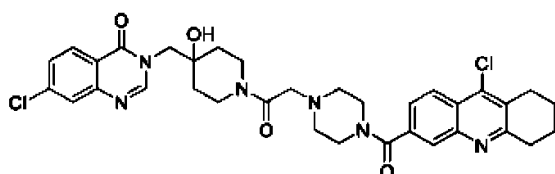
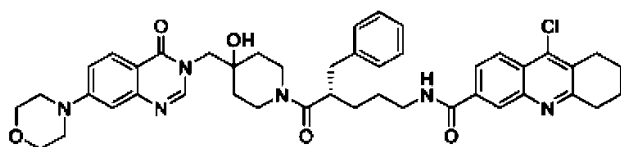
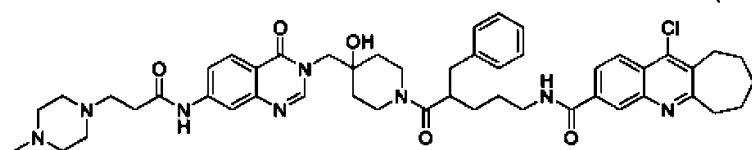
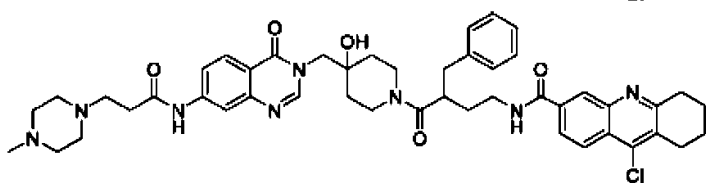
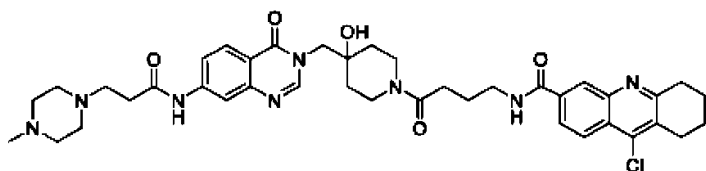
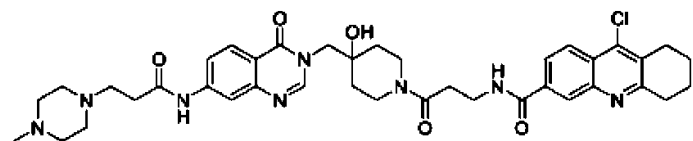
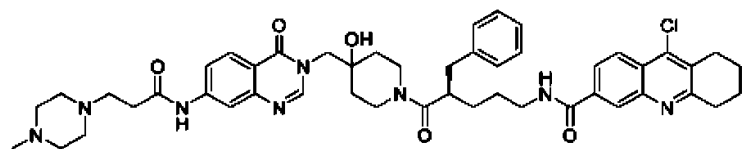
20

30

40

50

【化 1 6 5】



10

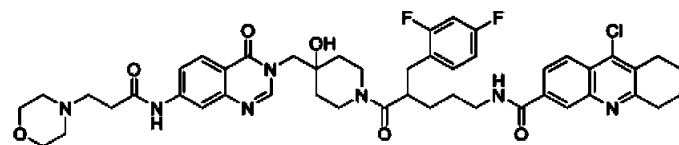
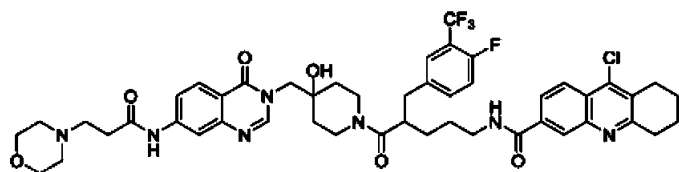
20

30

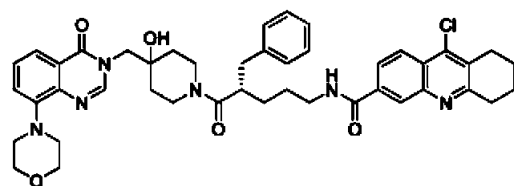
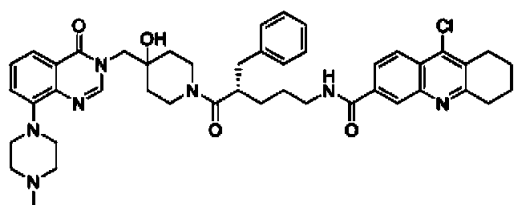
40

50

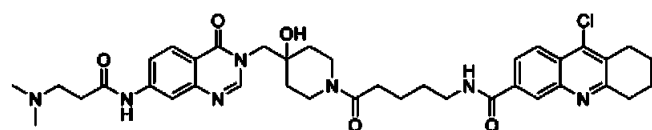
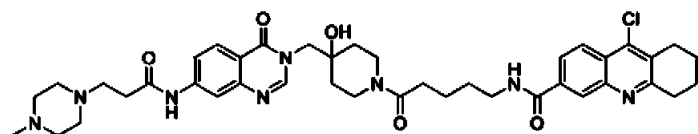
【化 1 6 6】



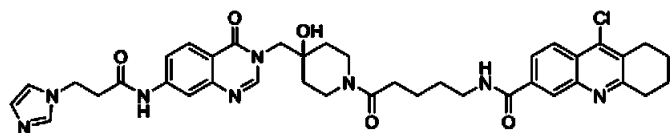
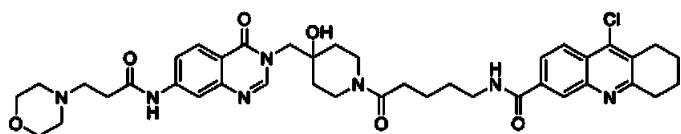
10



20



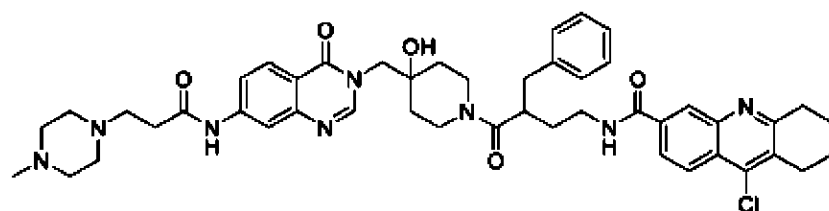
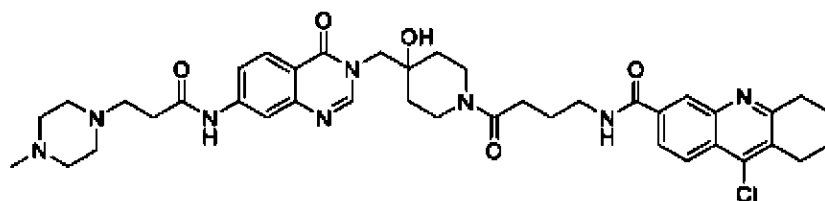
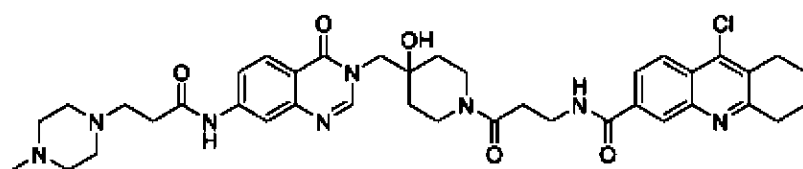
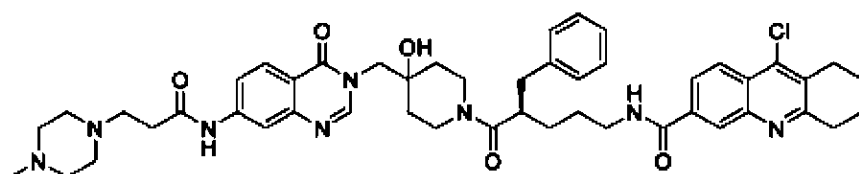
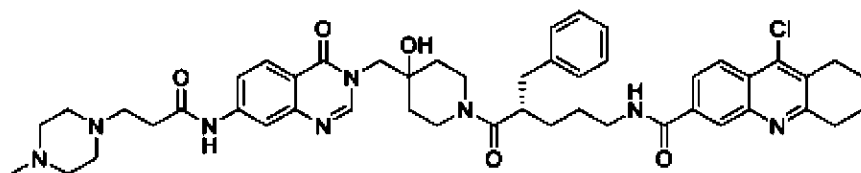
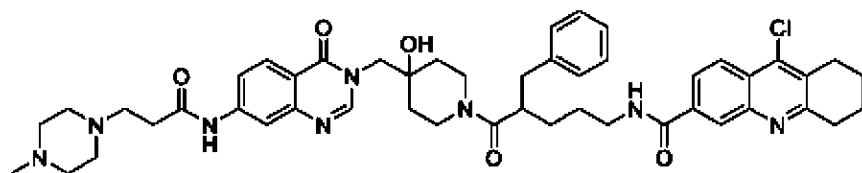
30



40

50

【化 1 6 7】



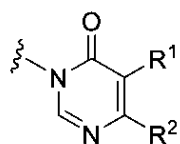
、又は

ではないことを条件とする、化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

Q が、

【化 1 6 8】



10

20

30

40

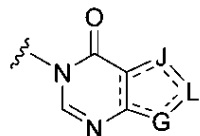
50

である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

Q が、

【化 1 6 9】



である、請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 4】

Q が、

【化 1 7 0】



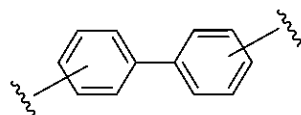
である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

L¹ が、

20

【化 1 7 1】



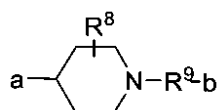
である、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

L¹ が、

【化 1 7 2】

30



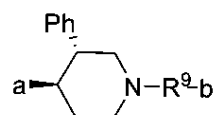
であり、式中、a が、カルボニル基への結合点であり、b が、L² への結合点である、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

L¹ が、

【化 1 7 3】

40



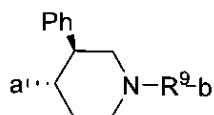
であり、式中、a が、カルボニル基への結合点であり、b が、L² への結合点である、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

L¹ が、

50

【化 1 7 4】



であり、式中、a が、カルボニル基への結合点であり、b が、 L^2 への結合点である、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

R^9 が、 $C_2 \sim 4$ アルキレンである、請求項 6 ～ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

R^9 が、 $C_6 \sim 10$ アリーレンである、請求項 6 ～ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

L^2 が、 $-NH-$ である、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

L^3 が、 $-S(=O)_2-$ である、請求項 1 ～ 11 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

L^3 が、 $-C(=O)-$ である、請求項 1 ～ 11 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 14】

【化 1 7 5】



が、H であり、 L^4 が、 $C_1 \sim 3$ アルキル又は $C_3 \sim 4$ アルケニルである、請求項 1 ～ 13 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 15】

L^4 が、 $C_3 \sim 4$ アルケニルである、請求項 1 ～ 14 のいずれか一項に記載の化合物。

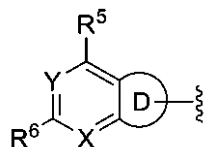
【請求項 16】

【化 1 7 6】



が、

【化 1 7 7】



である、請求項 1 ～ 13 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 17】

【化 1 7 8】



が、5 ～ 6 員のヘテロシクリル又は 5 ～ 6 員のヘテロアリールである、請求項 16 に記載の化合物。

【請求項 18】

10

20

30

40

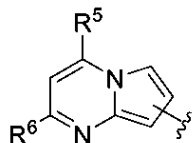
50

【化 1 7 9】



が、

【化 1 8 0】



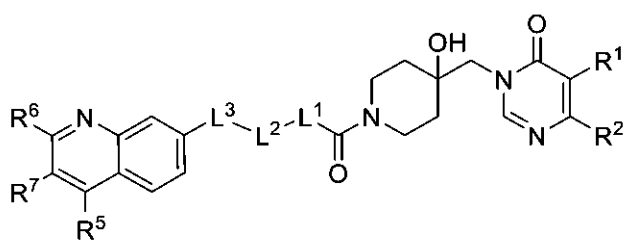
10

である、請求項 1 ～ 1 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 9】

前記式 (I) の化合物が、式 (I a) の化合物：

【化 1 8 1】



20

(I a)

又はその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の化合物。

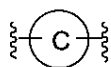
【請求項 2 0】

 L^2 が、 $-NH-$ である、請求項 1 9 に記載の化合物。

【請求項 2 1】

 L^2 が、

【化 1 8 2】



30

である、請求項 1 9 に記載の化合物。

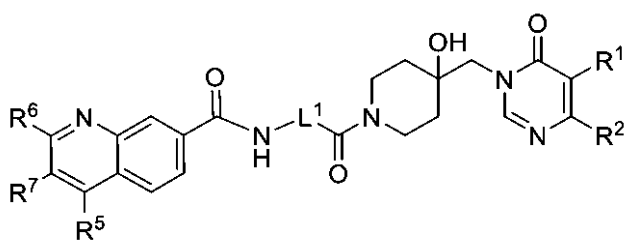
【請求項 2 2】

 L^3 が、 $-C(=O)-$ である、請求項 1 9 ～ 2 1 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 3】

前記式 (I) の化合物が、式 (I b) の化合物：

【化 1 8 3】



40

(I b)

又はその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 4】

 R^5 が、 H である、請求項 1 ～ 2 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 5】

50

R⁵ が、C₁ である、請求項 24 に記載の化合物。

【請求項 26】

R⁵ が、-OH である、請求項 1～23 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 27】

R⁵ が、Me である、請求項 1～23 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 28】

R⁷ が、H である、請求項 1～27 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 29】

R⁶ が、H である、請求項 1～28 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 30】

R⁶ が、F、-NH₂、又は -OH であり、-NH₂ 又は -OH が、C₁～₃ アルキルで任意選択的に置換されている、請求項 1～28 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 31】

R⁶ が、C₁～₃ アルキルであり、前記 C₁～₃ アルキルが、1つ以上の H a l 又は -NH₂ で任意選択的に置換されている、請求項 1～28 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 32】

R⁶ が、C₆～₁₀ アリールであり、前記 C₆～₁₀ アリールが、1つ以上の H a l、-NH₂、-CN、-CF₃、C₁～₃ アルキル、C₁～₃ アルキル (NH₂)、又は C₁～₃ アルキル (CF₃) で任意選択的に置換されている、請求項 1～28 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 33】

R⁶ が、5～6 員のヘテロアリールである、請求項 1～28 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 34】

R⁶ が、C₃～₅ シクロアルキルであり、前記 C₃～₅ シクロアルキルが、1つ以上の H a l で任意選択的に置換されている、請求項 1～28 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 35】

R⁷ 及び R⁶ が、それらが結合する前記炭素原子と一緒にあって、C₅ シクロアルキル又は 5～6 員のヘテロシクリルを形成し、前記 C₅ シクロアルキル又は前記 5～6 員のヘテロシクリルが、1つ以上の C₁～₃ アルキル、オキソ、又は -C(=O) C₁～₃ アルキルで任意選択的に置換されている、請求項 1～28 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 36】

R⁷ 及び R⁶ が、それらが結合する前記炭素原子と一緒にあって、5～6 員のヘテロシクリルを形成し、前記 5～6 員のヘテロシクリルが、1つ以上の C₁～₃ アルキル、オキソ、又は -C(=O) C₁～₃ アルキルで任意選択的に置換されている、請求項 1～28 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 37】

R⁷ 及び R⁶ が、それらが結合する前記炭素原子と一緒にあって、C₅ シクロアルキルを形成する、請求項 1～28 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 38】

L¹ が、1つ以上の -C₀～₂ アルキル (C₆ アリール) で置換された C₂～₄ アルキレンである、請求項 1～4 及び 11～37 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 39】

前記 1つ以上の -C₀～₂ アルキル (C₆ アリール) が、1つ以上の H a l、-NH₂、-CN、-CF₃、又は C₁～₃ アルキルで置換されている、請求項 38 に記載の化合物。

【請求項 40】

L¹ が、-CH₂ Ph で置換された C₂～₄ アルキレンである、請求項 1～4 及び 11～37 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 41】

10

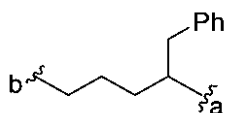
20

30

40

50

L^1 が、
【化 1 8 4】

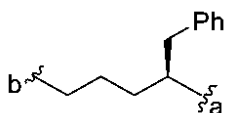


であり、式中、 a が、カルボニル基への結合点であり、 b が、 L^2 への結合点である、請求項 1～4 及び 11～37 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 2】

10

L^1 が、
【化 1 8 5】

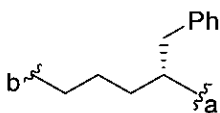


であり、式中、 a が、カルボニル基への結合点であり、 b が、 L^2 への結合点である、請求項 1～4 及び 11～37 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 3】

20

L^1 が、
【化 1 8 6】

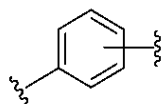


であり、式中、 a が、カルボニル基への結合点であり、 b が、 L^2 への結合点である、請求項 1～4 及び 11～37 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 4】

30

L^1 が、
【化 1 8 7】



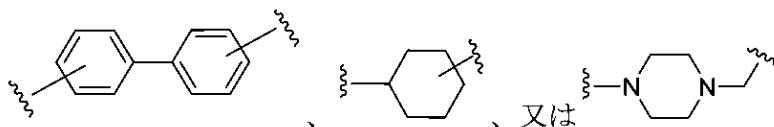
である、請求項 1～4 及び 11～37 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 5】

L^1 が、いずれかの方向において

【化 1 8 8】

40



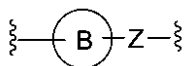
である、請求項 1～4 及び 11～37 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 6】

L^1 が、いずれかの方向において

50

【化 1 8 9】

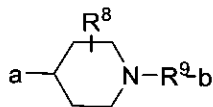


である、請求項 1 ～ 4 及び 1 1 ～ 3 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 7】

L¹ が、

【化 1 9 0】



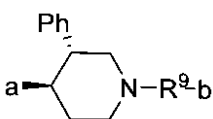
10

であり、式中、a が、カルボニル基への結合点であり、b が、L² への結合点である、請求項 1 ～ 4 及び 1 1 ～ 3 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 8】

L¹ が、

【化 1 9 1】



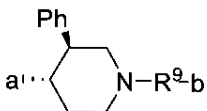
20

であり、式中、a が、カルボニル基への結合点であり、b が、L² への結合点である、請求項 1 ～ 4 及び 1 1 ～ 3 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 9】

L¹ が、

【化 1 9 2】



30

であり、式中、a が、カルボニル基への結合点であり、b が、L² への結合点である、請求項 1 ～ 4 及び 1 1 ～ 3 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 0】

R⁹ が、C₂ ～ 4 アルキレンである、請求項 4 7 ～ 4 9 のいずれか一項に記載の化合物

。

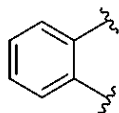
【請求項 5 1】

R⁹ が、C₆ ～ 10 アリーレンである、請求項 4 7 ～ 4 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 2】

R⁹ が、

【化 1 9 3】



40

である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 5 3】

L² が、結合である、請求項 1 ～ 1 0 のいずれか一項に記載の化合物。

50

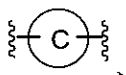
【請求項 54】

L^2 が、 $-NH-$ である、請求項 1～10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 55】

L^2

【化 194】



請求項 1～10 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 56】

L^3 が、 $-C(=O)-$ である、請求項 1～11 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 57】

R^1 が、Hである、請求項 1～56 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 58】

R^2 が、 $-NHC_{1\sim3}$ アルキレン ($C_{5\sim7}$ ヘテロシクリル)である、請求項 1～57 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 59】

R^1 及び R^2 が、それらが結合する前記炭素原子と一緒にあって、 $C_{6\sim10}$ アリールを形成する、請求項 1～56 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 60】

前記 $C_{6\sim10}$ アリールが、1つ以上の $-NHC(=O)C_{1\sim3}$ アルキレン (NR^3R^4) で置換されている、請求項 59 に記載の化合物。

【請求項 61】

前記 $C_{6\sim10}$ アリールが、1つ以上の $-NHC(=O)C_2$ アルキレン (NMe_2) で置換されている、請求項 59 に記載の化合物。

【請求項 62】

前記 $C_{6\sim10}$ アリールが、1つ以上の $-OC_{1\sim3}$ アルキレン (NR^3R^4) で置換されている、請求項 59 に記載の化合物。

【請求項 63】

各 R^3 及び R^4 が、独立して、 $C_{1\sim3}$ アルキルである、請求項 60 又は 62 に記載の化合物。

30

【請求項 64】

各 R^3 及び R^4 が、Meである、請求項 63 に記載の化合物。

【請求項 65】

R^3 及び R^4 が、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、5～7員のヘテロシクリルを形成する、請求項 60 又は 62 に記載の化合物。

【請求項 66】

前記 5～7員のヘテロシクリルが、1つ以上の $C_{1\sim3}$ アルキルで置換されている、請求項 65 に記載の化合物。

40

【請求項 67】

R^3 及び R^4 が、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、5～7員のヘテロアリールを形成する、請求項 60 又は 62 に記載の化合物。

【請求項 68】

R^1 及び R^2 が、それらが結合する前記炭素原子と一緒にあって、5～6員のヘテロアリールを形成する、請求項 1～56 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 69】

前記 5～6員のヘテロアリールが、1つ以上の $C_{6\sim10}$ アリールで置換されている、請求項 68 に記載の化合物。

【請求項 70】

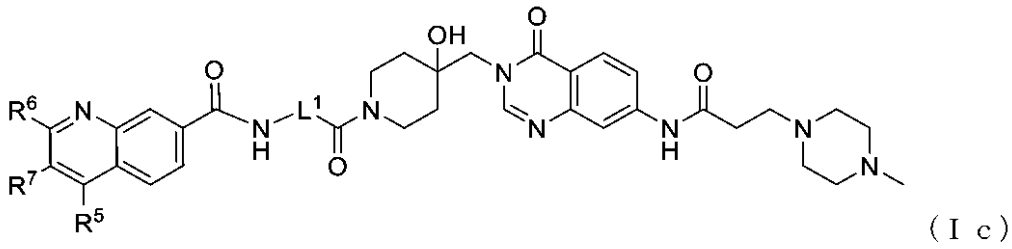
50

前記 C₆～₁₀ アリールが、1つ以上の Hal、-NH₂、-CN、-CF₃、又は C₁～₃ アルキルで置換されている、請求項 68 に記載の化合物。

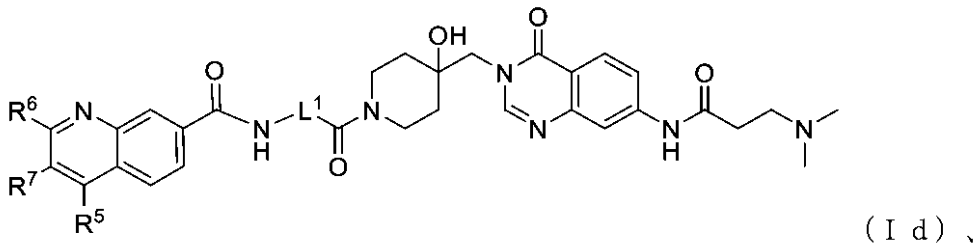
【請求項 71】

前記式 (I) の化合物が、式 (Ic) の化合物又は式 (Id) の化合物：

【化 195】



10



20

又はその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 72】

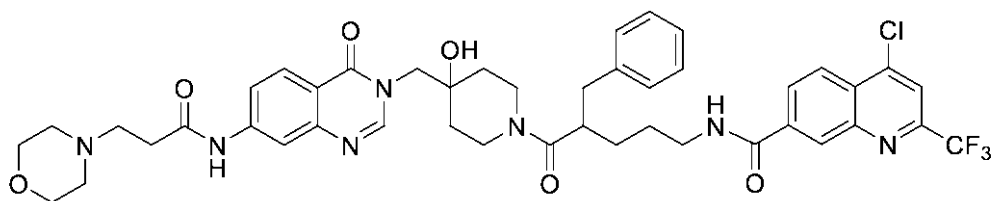
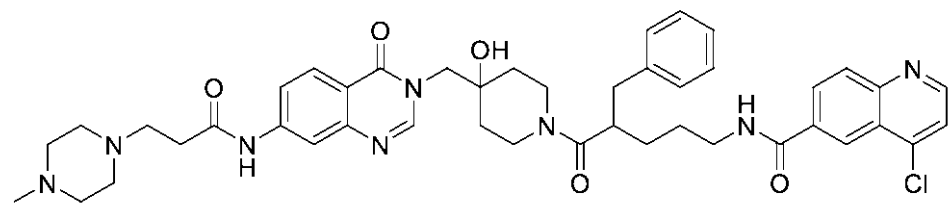
前記化合物が、

30

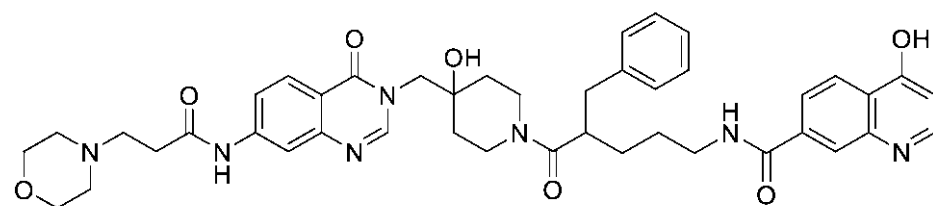
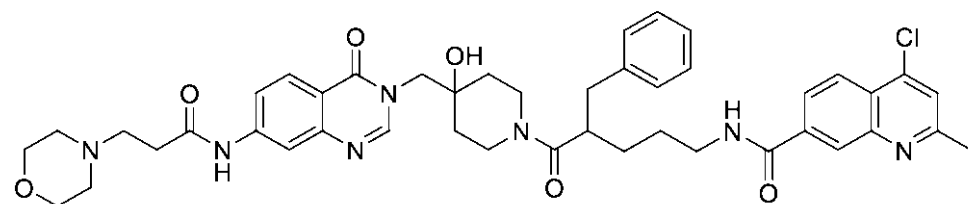
40

50

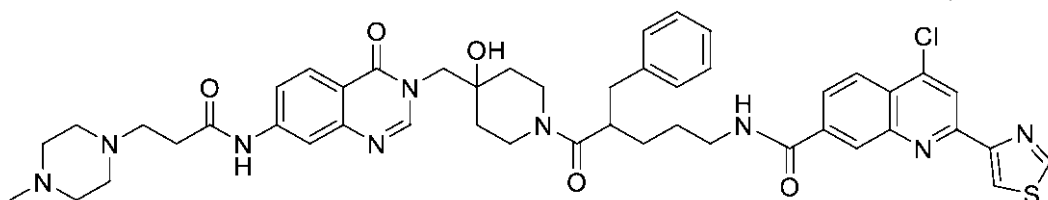
【化 1 9 6】



10



20

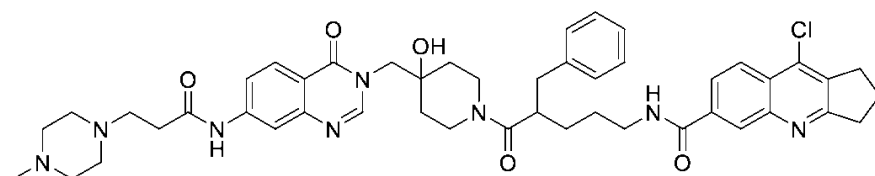
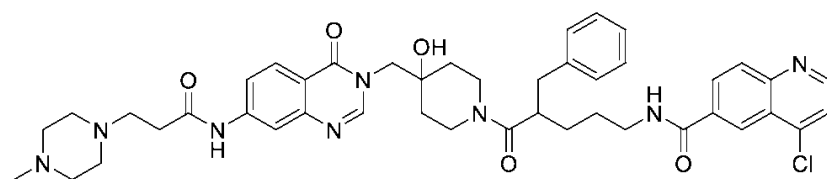
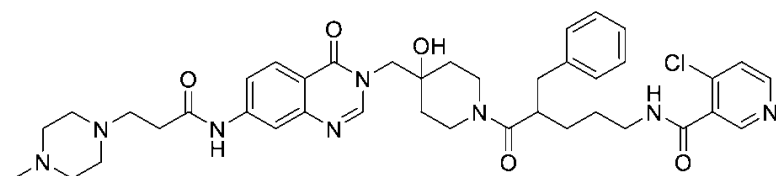
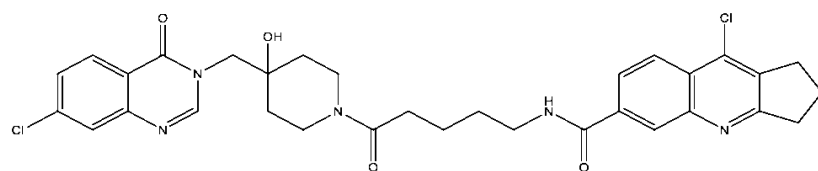
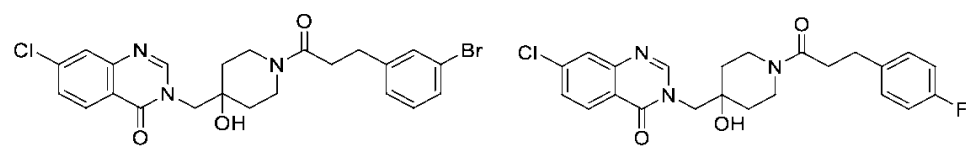
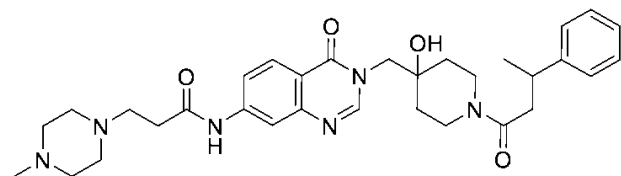
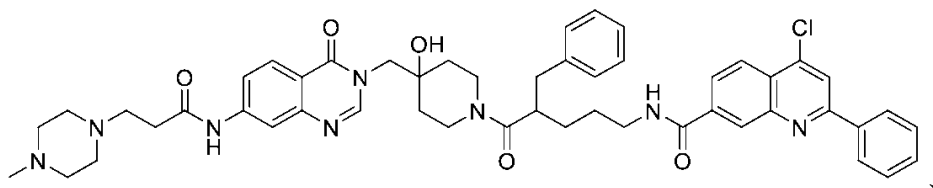
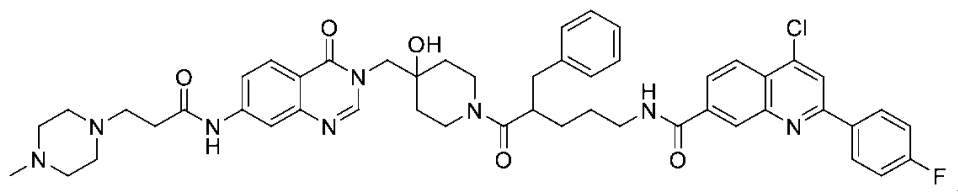


30

40

50

【化 1 9 7】



10

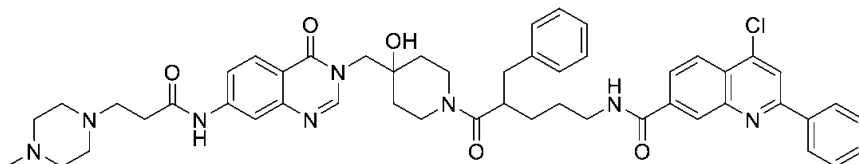
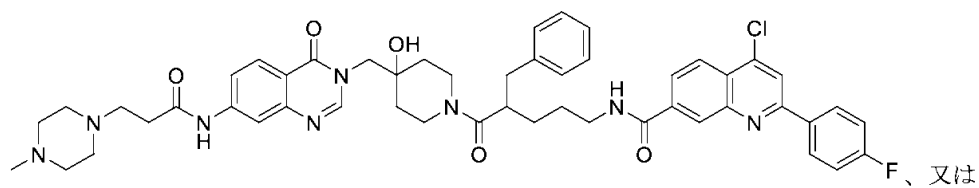
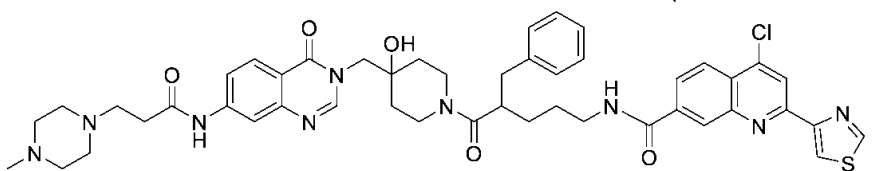
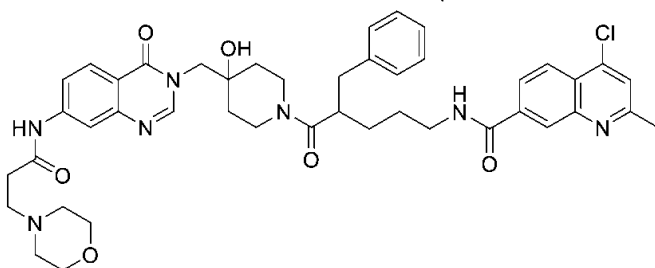
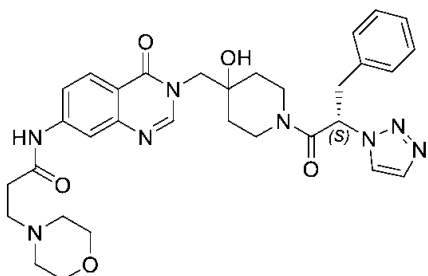
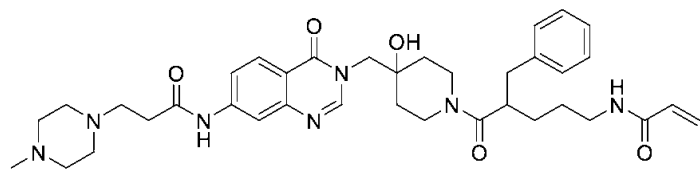
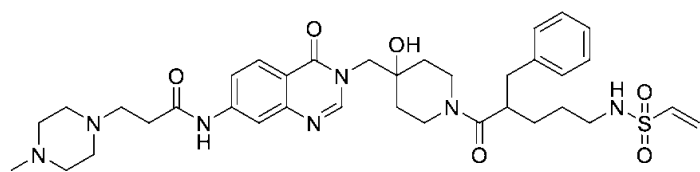
20

30

40

50

【化 1 9 8】



ではない、請求項 1 ～ 7 1 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7 3】

10

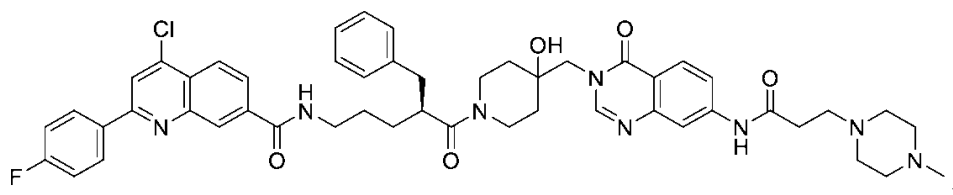
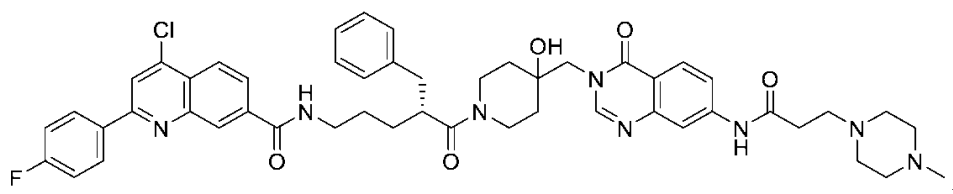
20

30

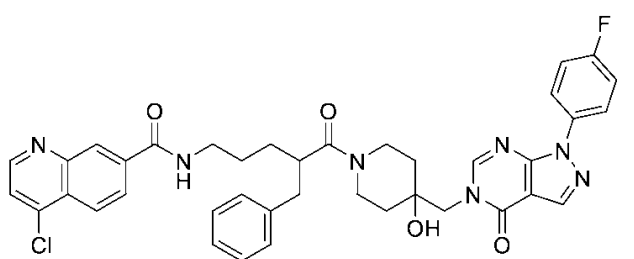
40

50

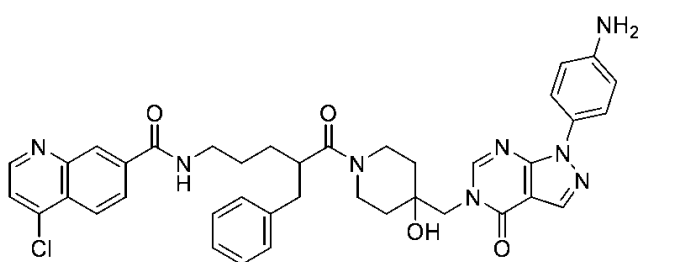
【化 1 9 9】



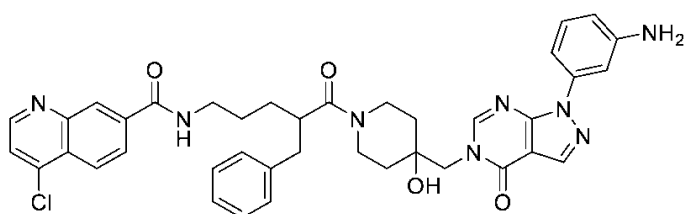
10



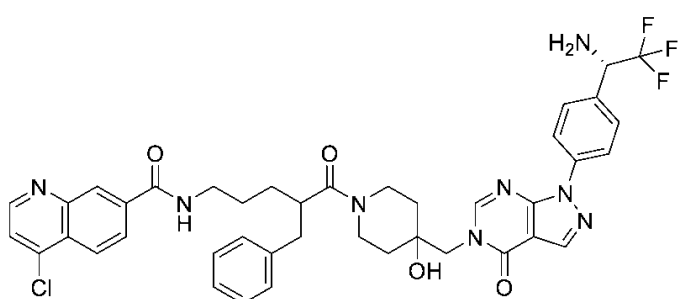
20



30

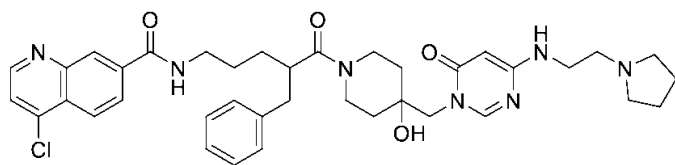
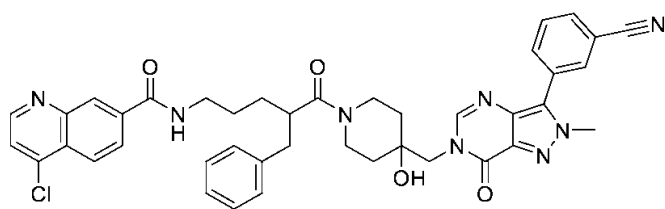


40

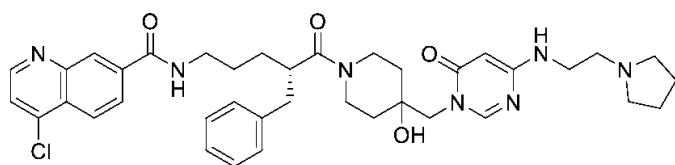
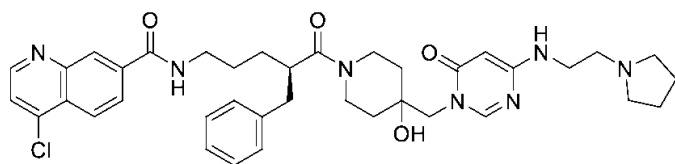


50

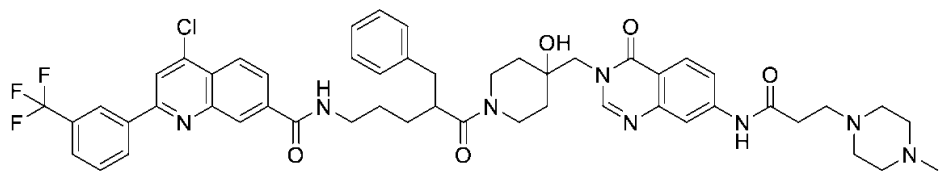
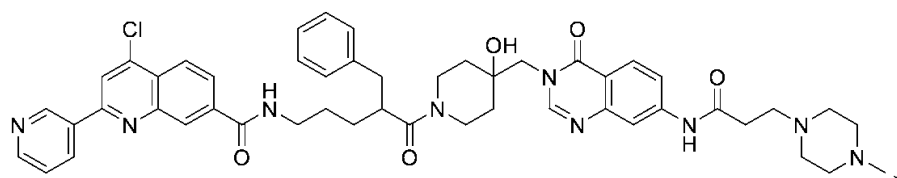
【化 200】



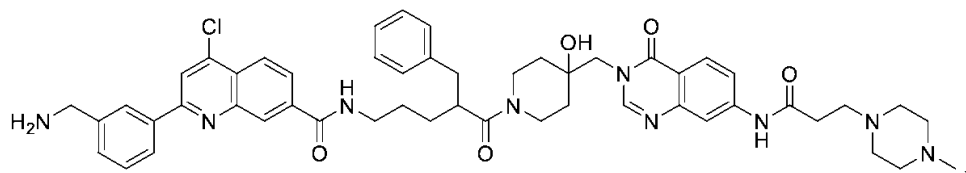
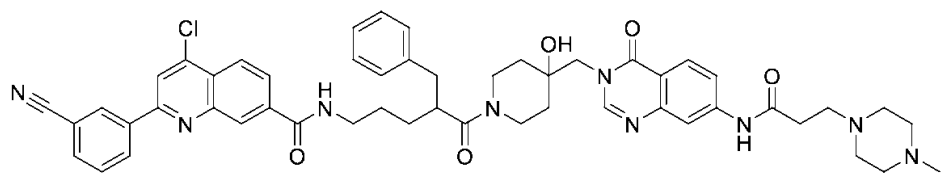
10



20



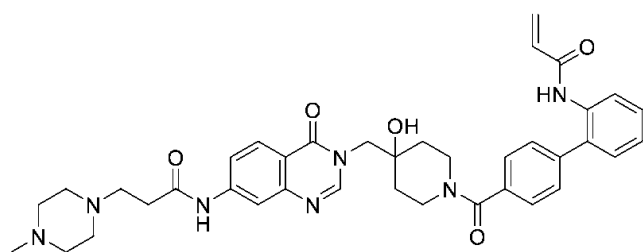
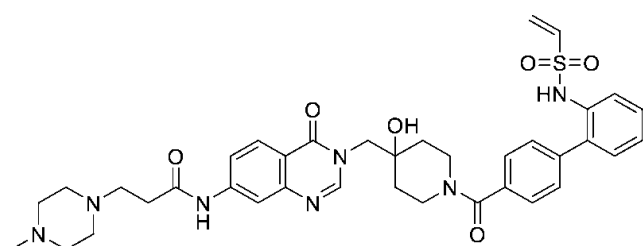
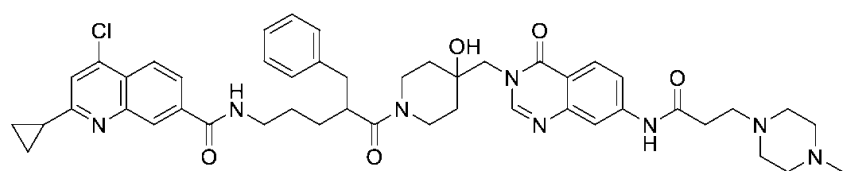
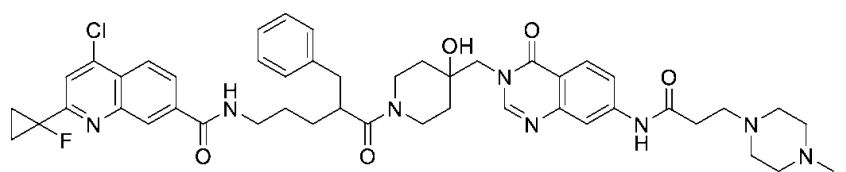
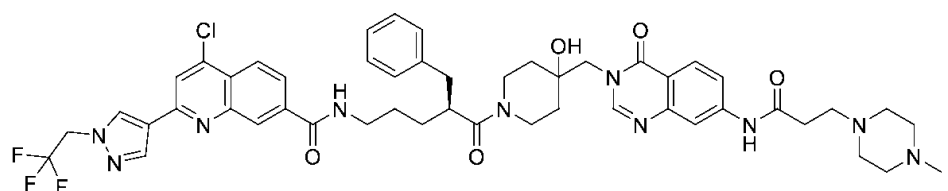
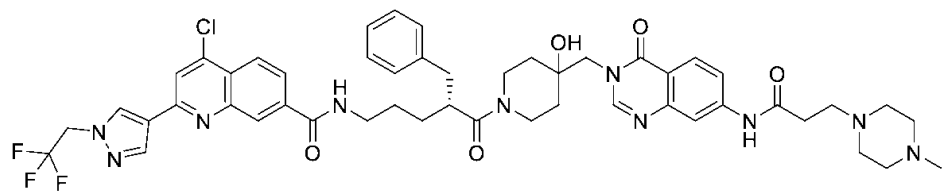
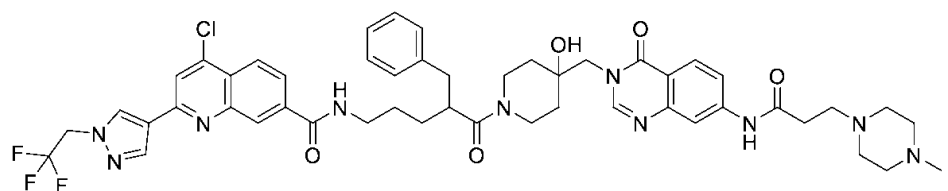
30



40

50

【化 2 0 1】



10

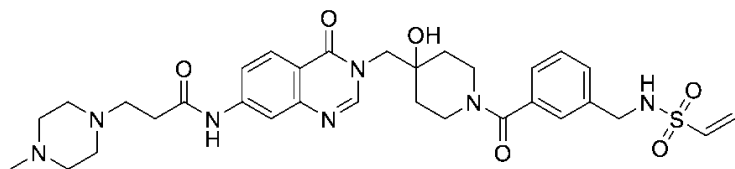
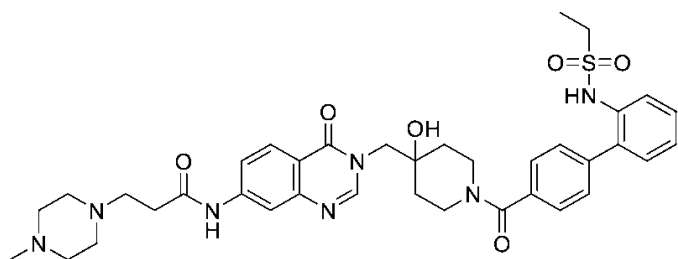
20

30

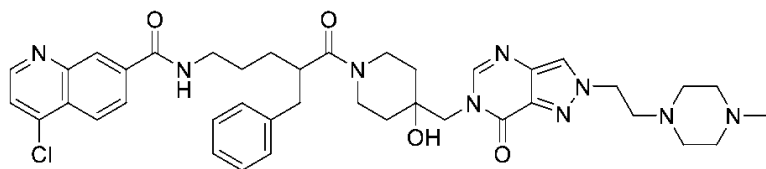
40

50

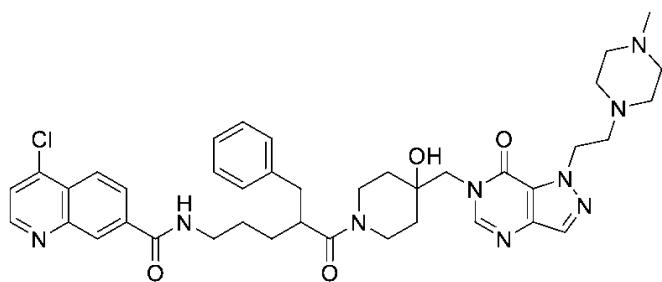
【化 2 0 2】



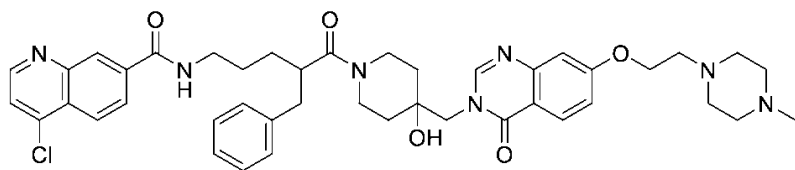
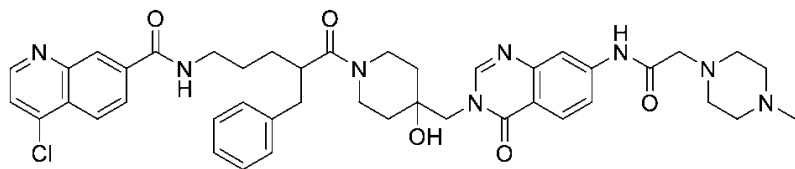
10



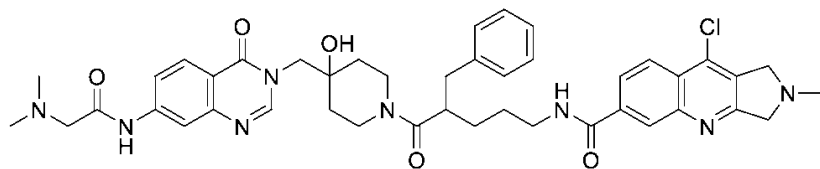
20



30

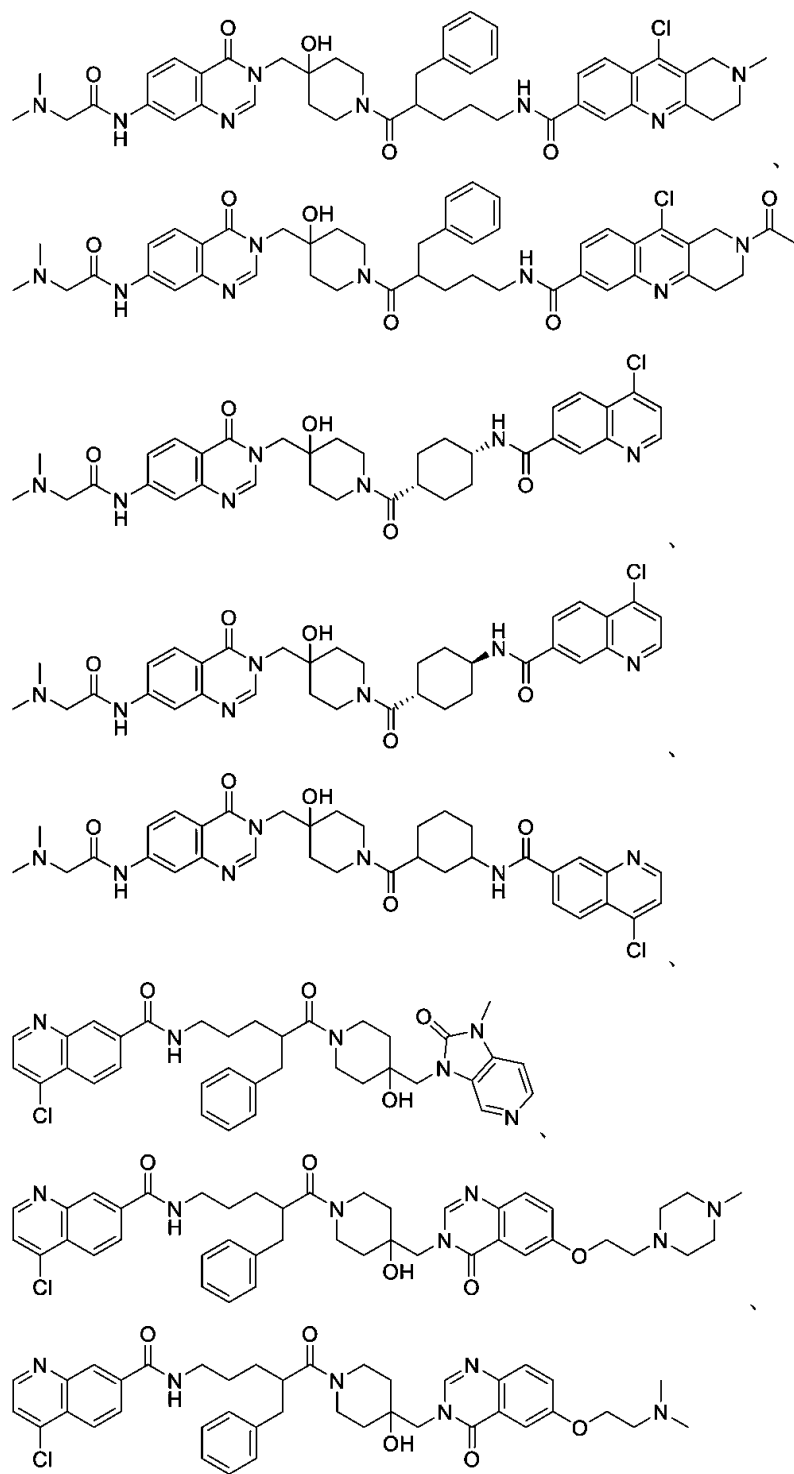


40

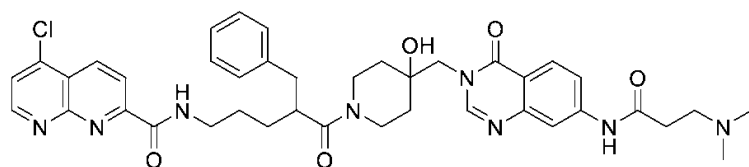
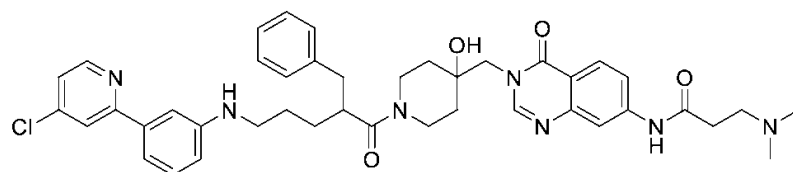
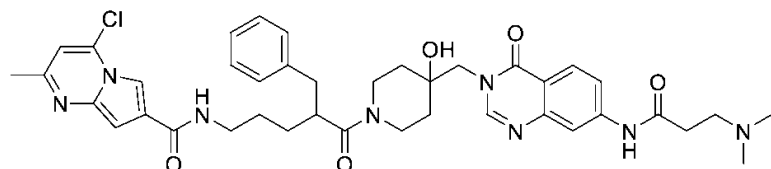
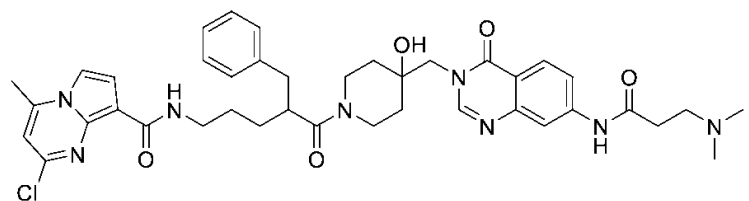
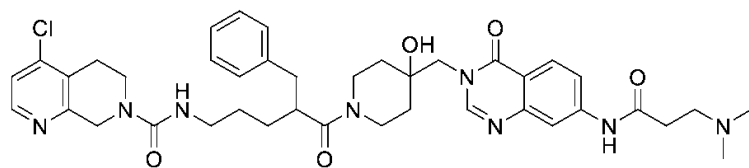
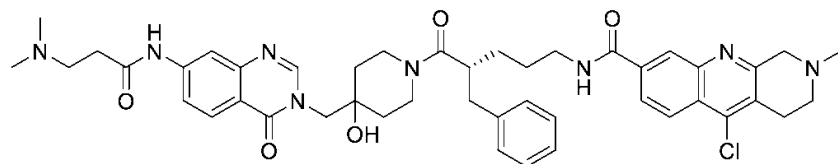
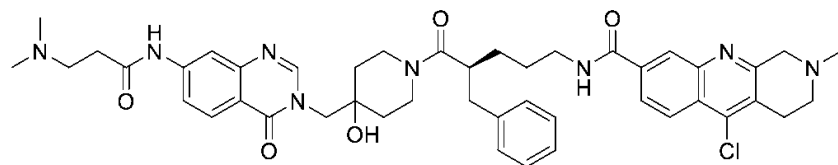
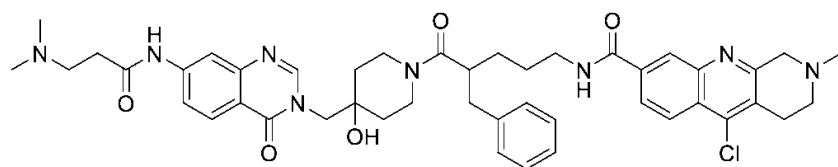


50

【化 2 0 3】



【化 2 0 4】



10

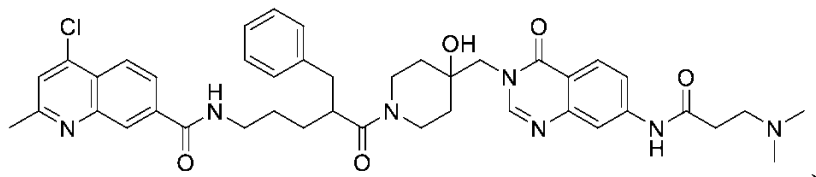
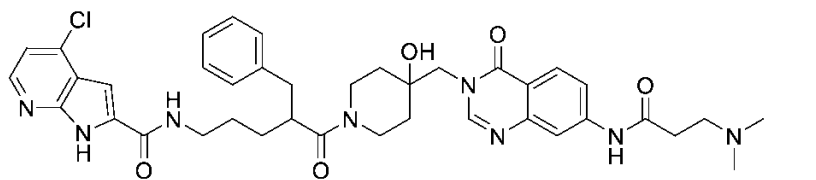
20

30

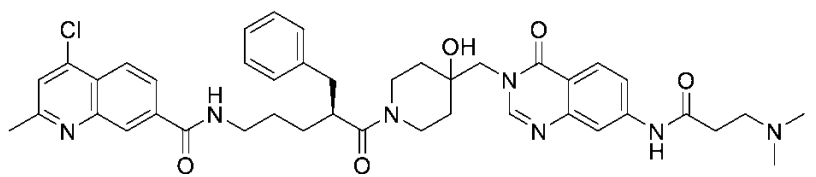
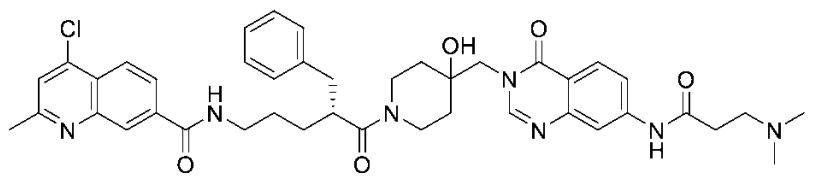
40

50

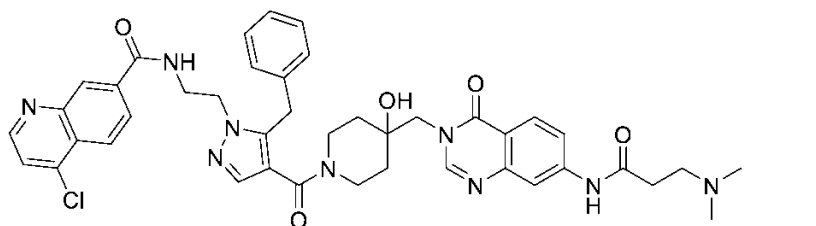
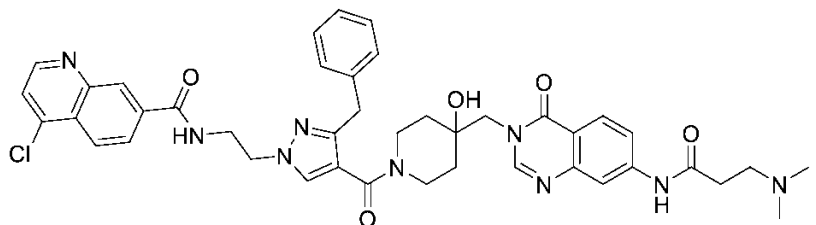
【化 2 0 5】



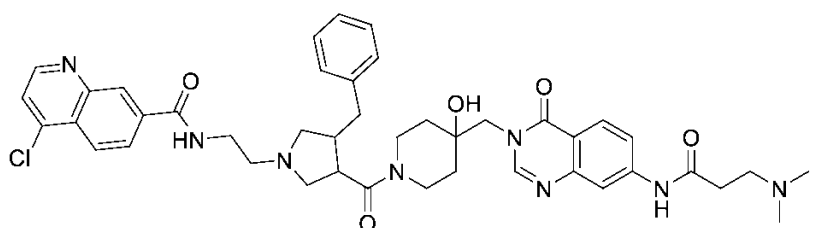
10



20



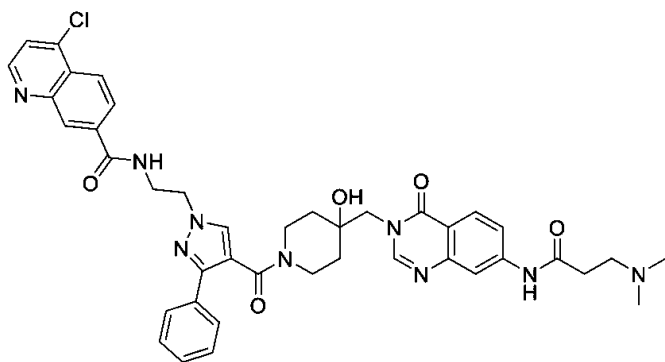
30



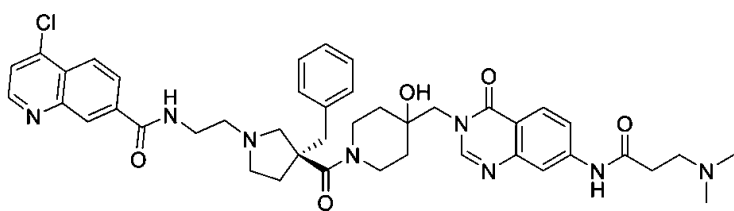
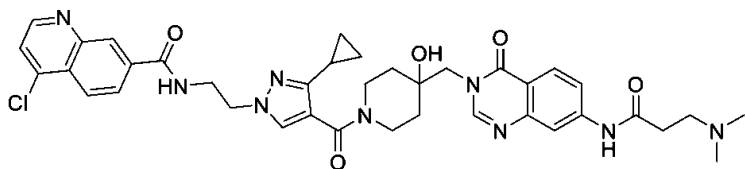
40

50

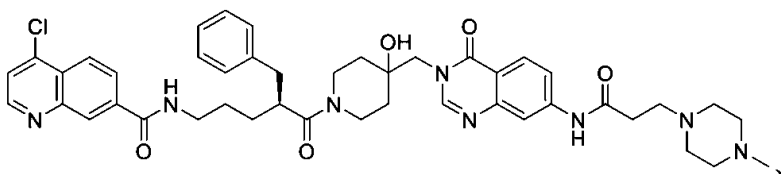
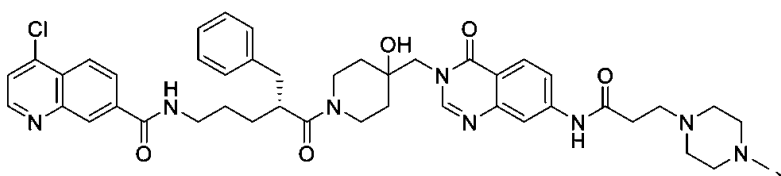
【化 2 0 6】



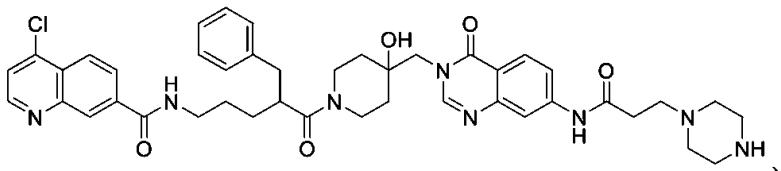
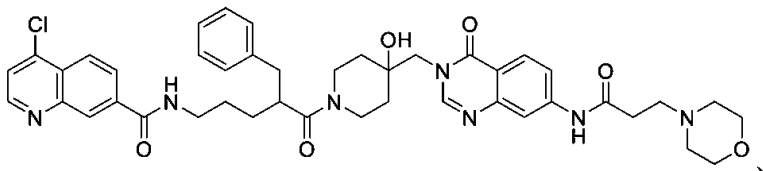
10



20



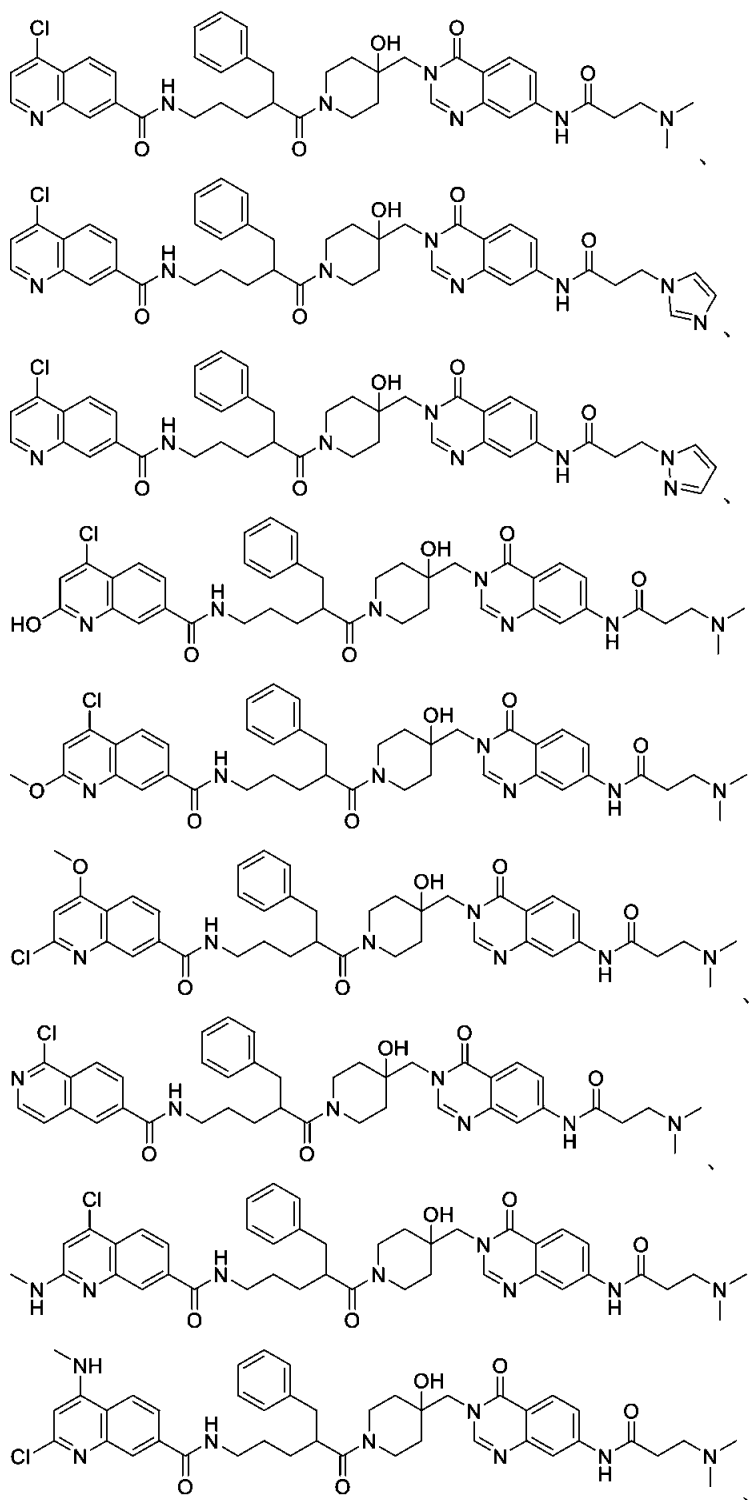
30



40

50

【化 2 0 7】



10

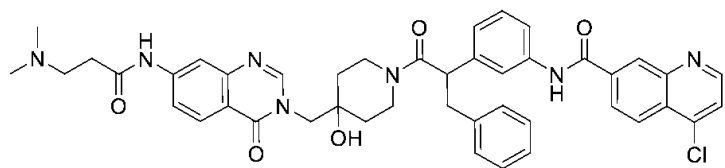
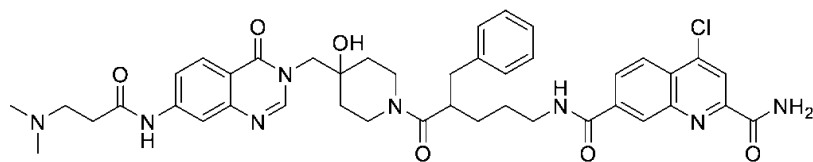
20

30

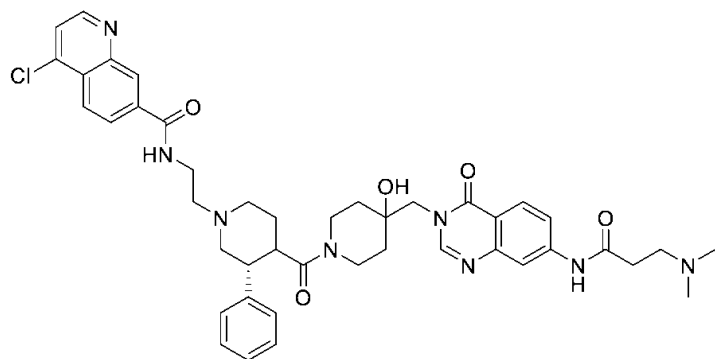
40

50

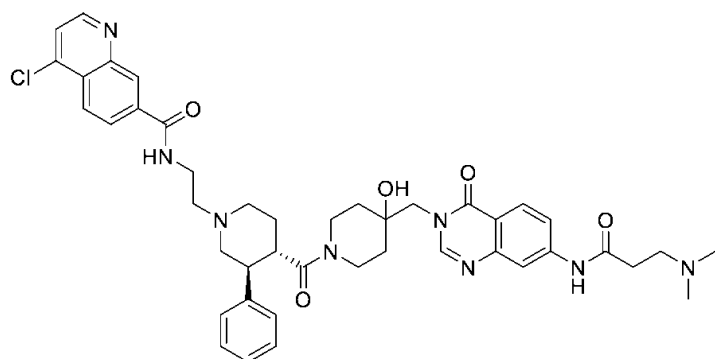
【化 2 0 8】



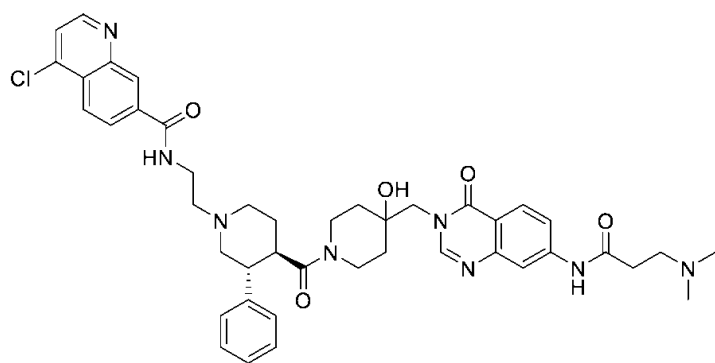
10



20



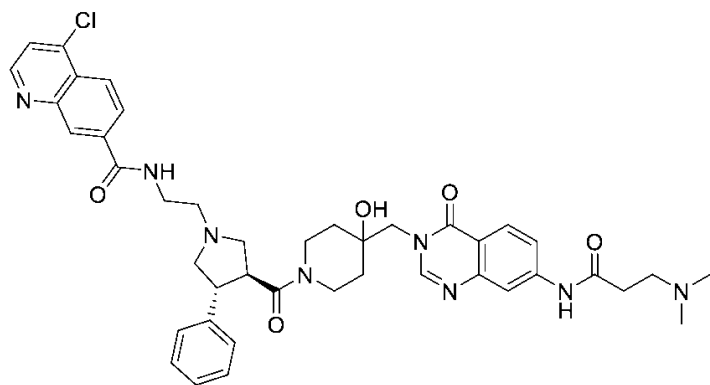
30



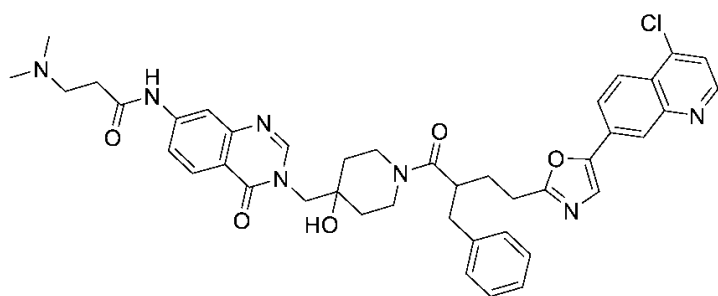
40

50

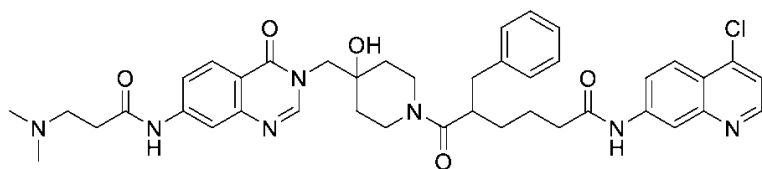
【化 2 0 9】



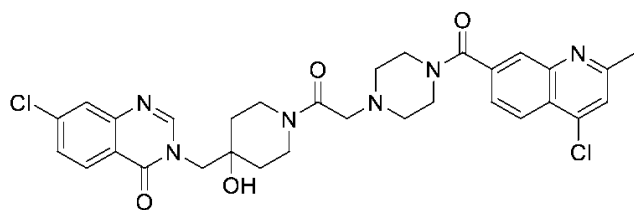
10



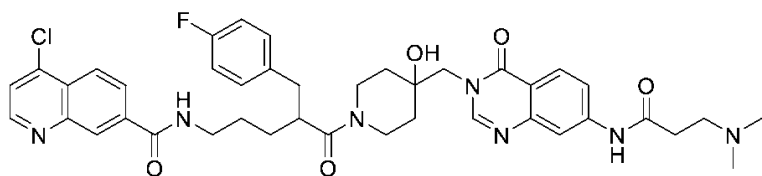
20



30

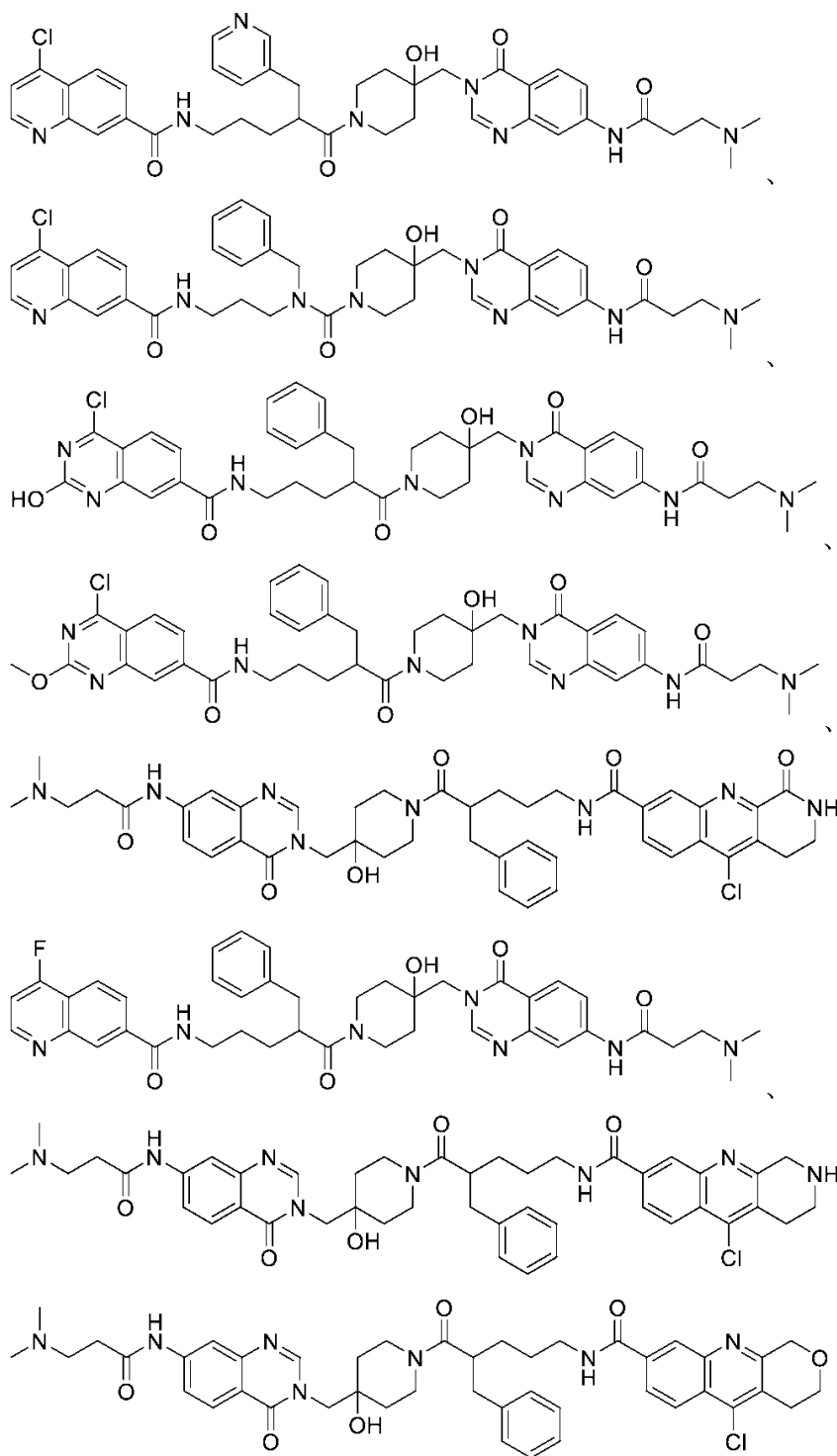


40



50

【化 2 1 0】



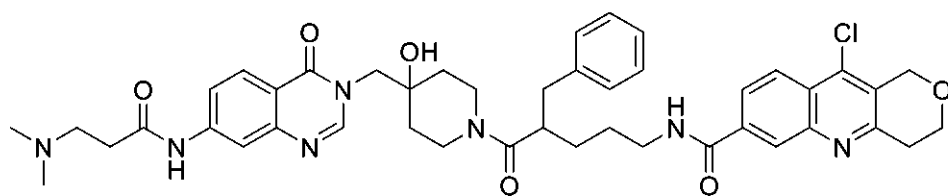
10

20

30

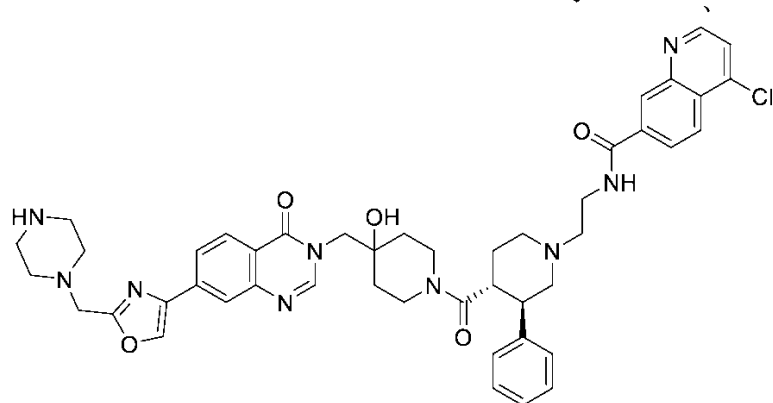
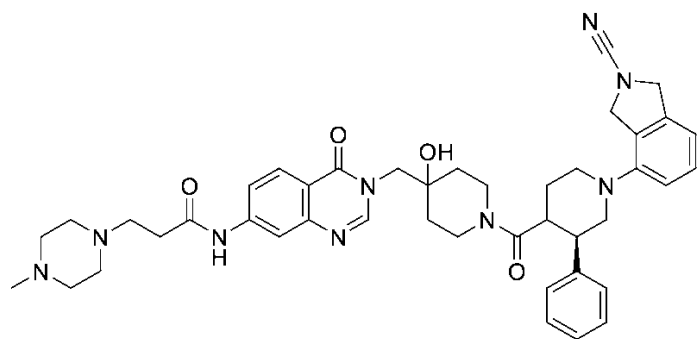
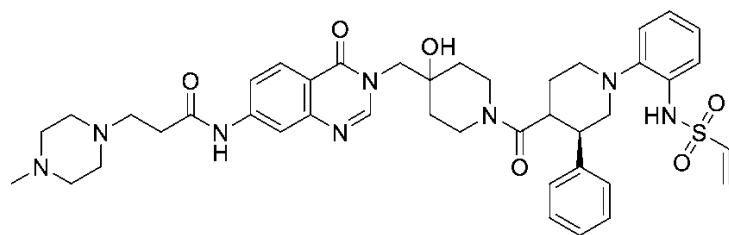
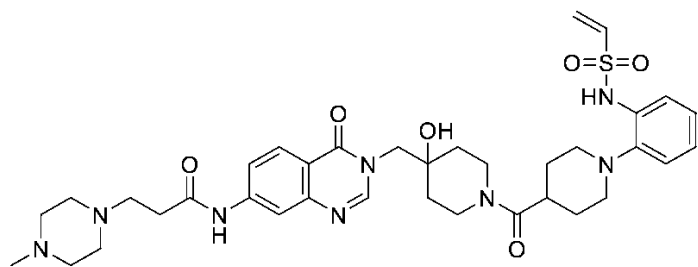
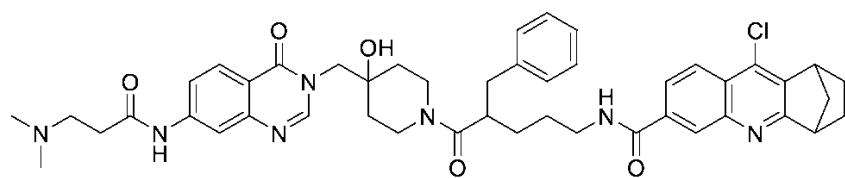
40

【化 2 1 1】



50

【化 2 1 2】



10

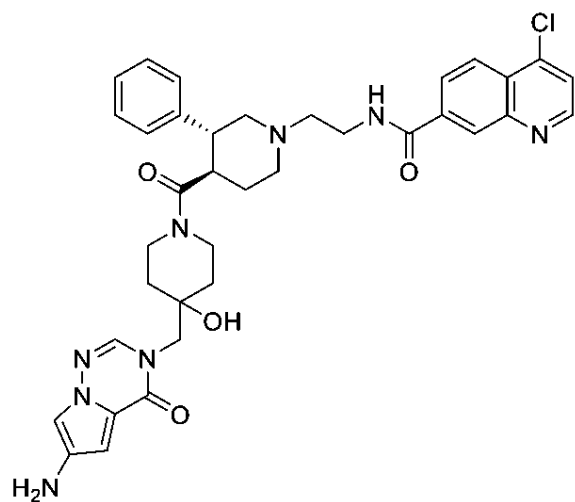
20

30

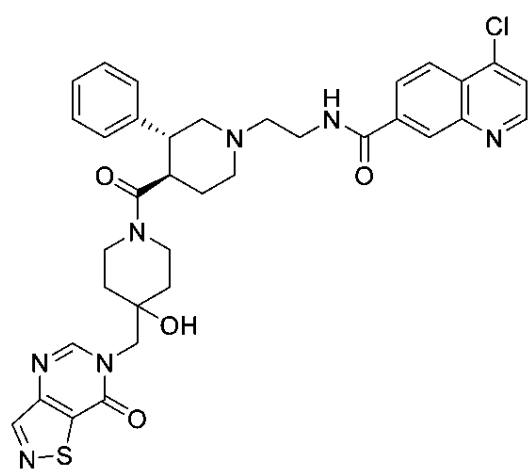
40

50

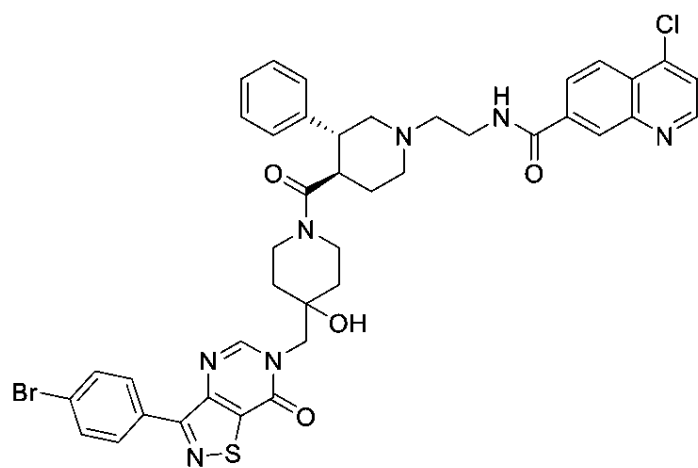
【化 2 1 3】



10



20

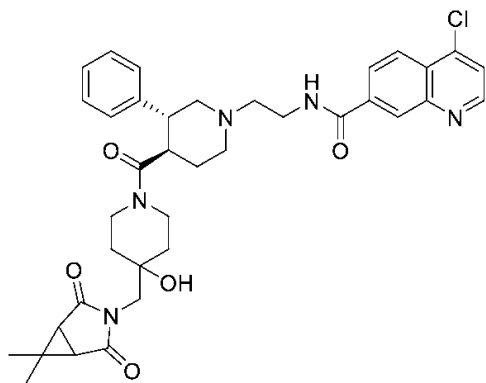


30

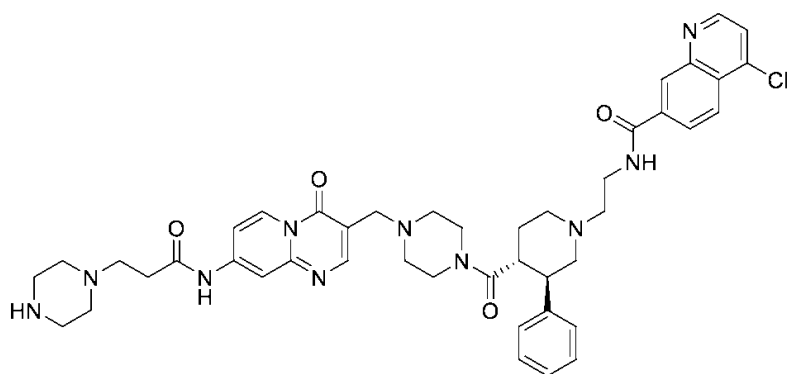
40

50

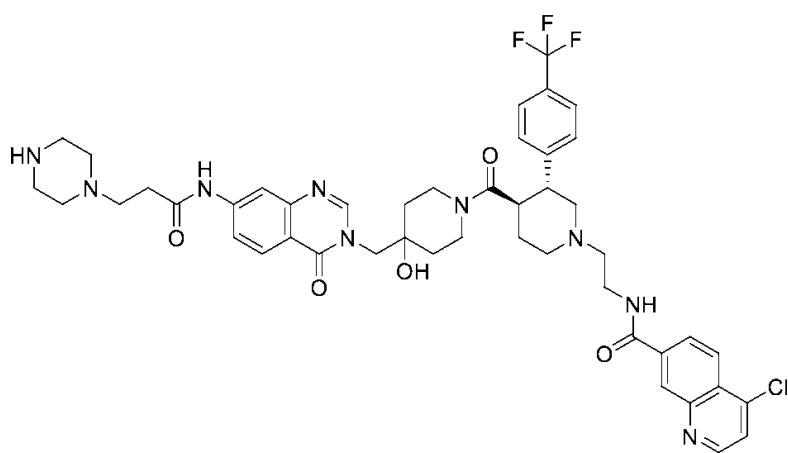
【化 2 1 4】



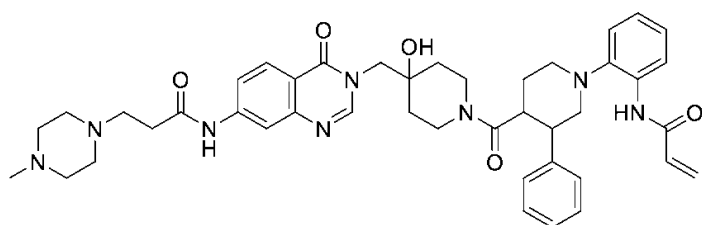
10



20



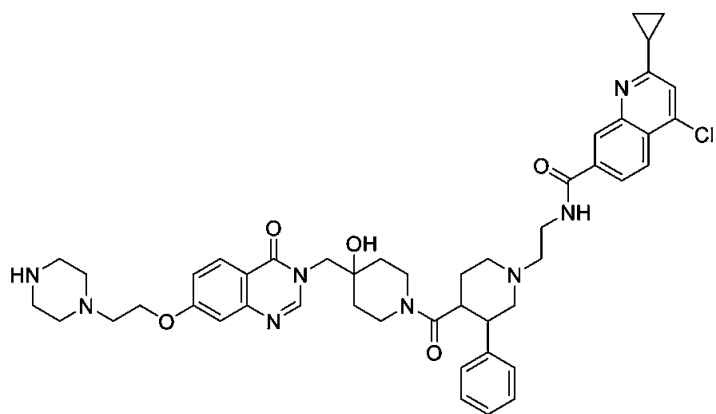
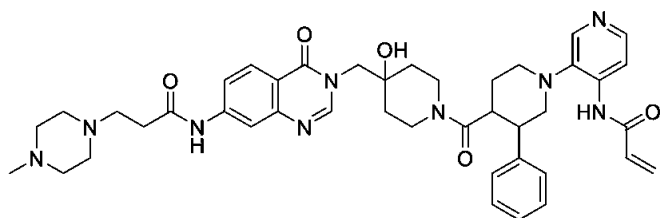
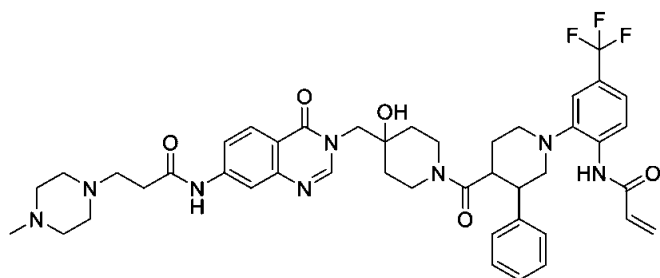
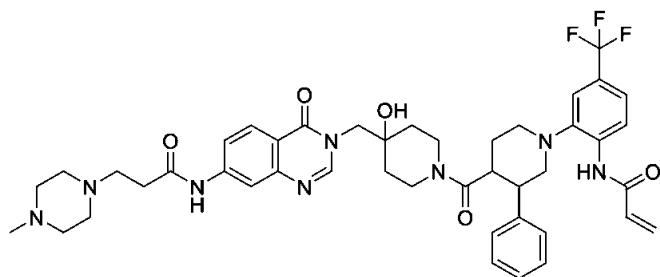
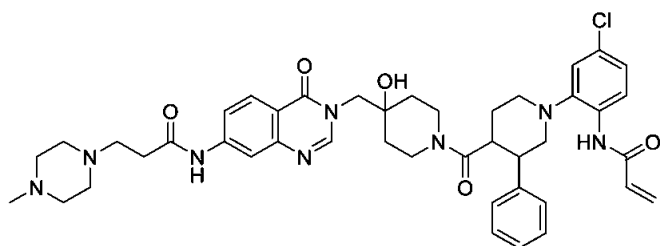
30



40

50

【化 2 1 5】



10

20

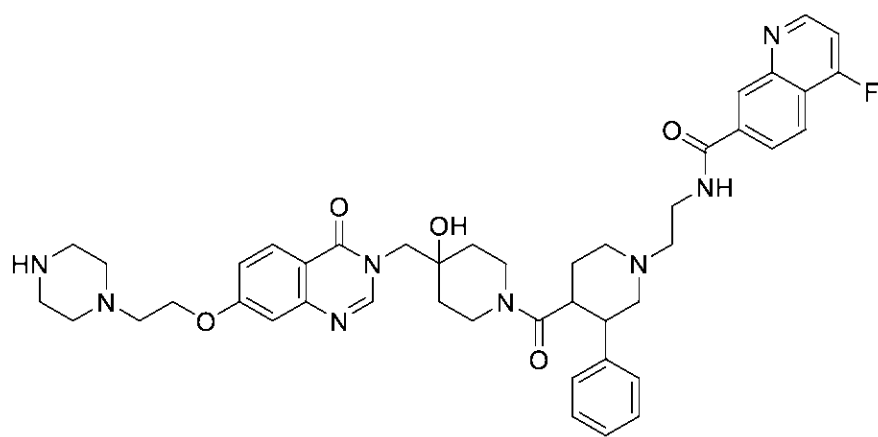
30

40

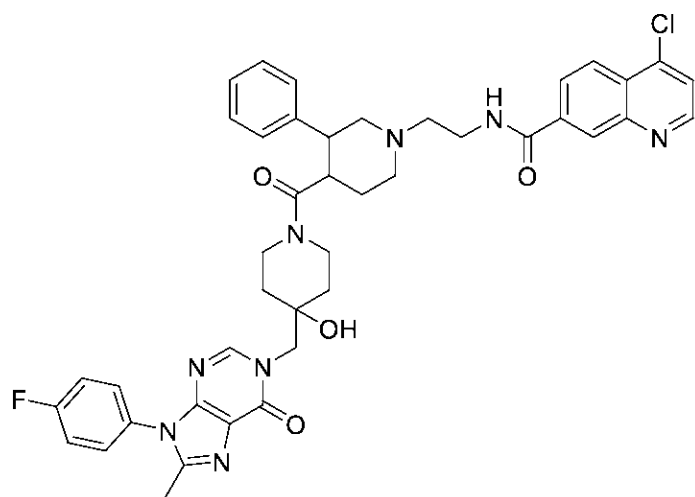
50

CC(C)c1nc2ccc(cc2n1)C(=O)NCCN3CCc4c(cnc4C(=O)N3Cc5nc6cc(OC7CCNCC7)ccc6=O)cc5

10



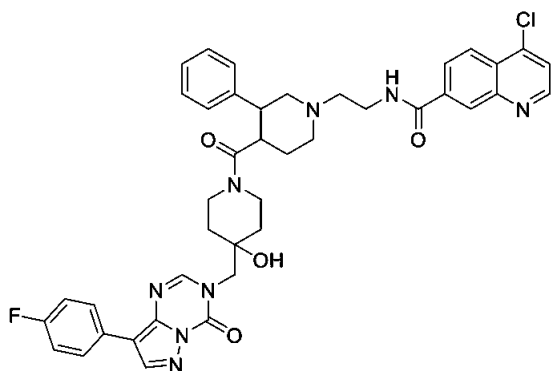
20



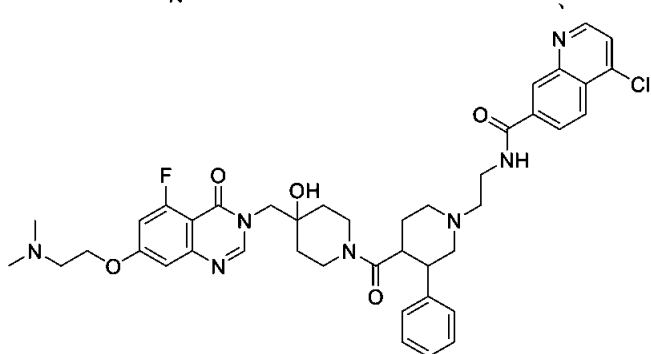
30

40

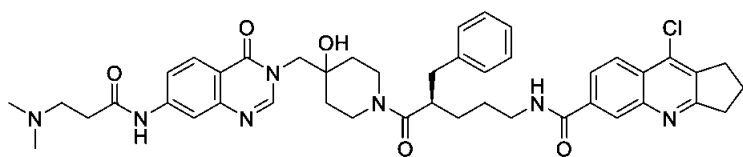
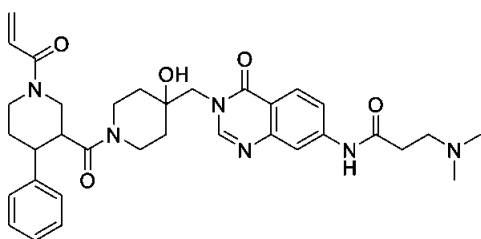
【化 2 1 7】



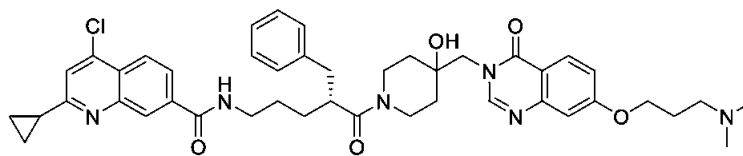
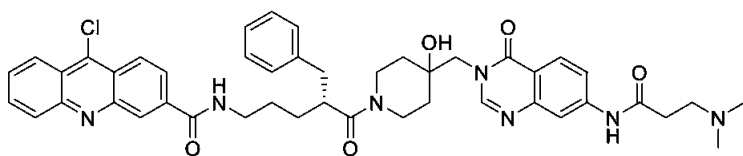
10



20



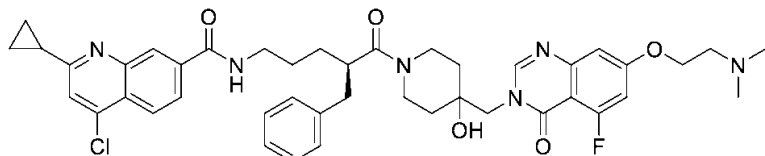
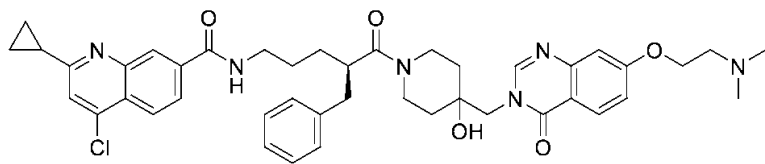
30



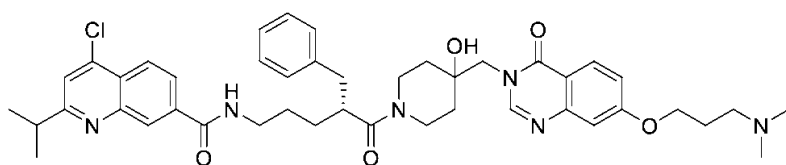
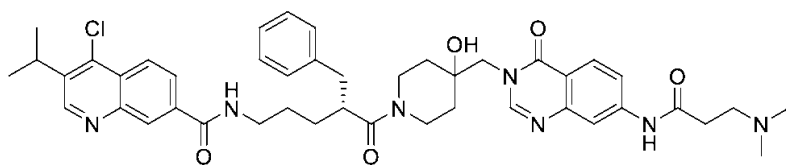
40

50

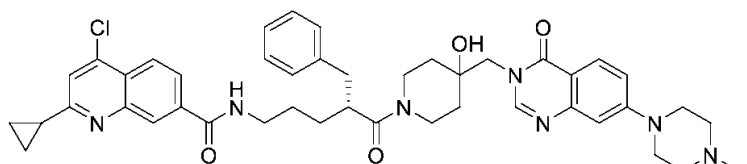
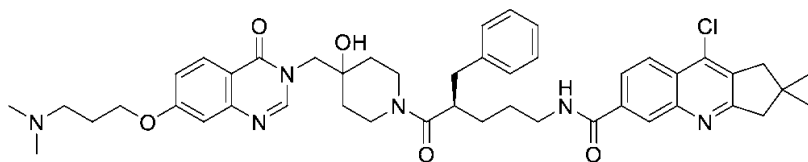
【化 2 1 8】



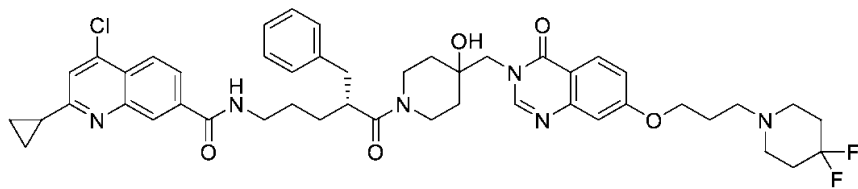
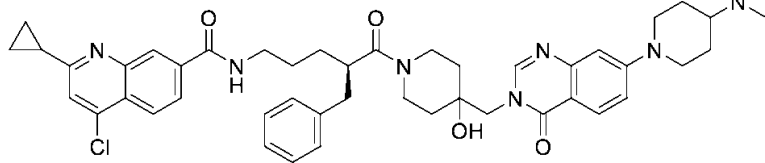
10



20



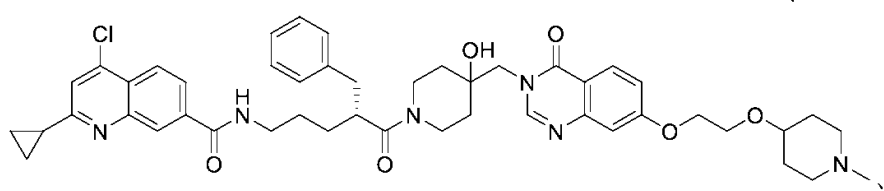
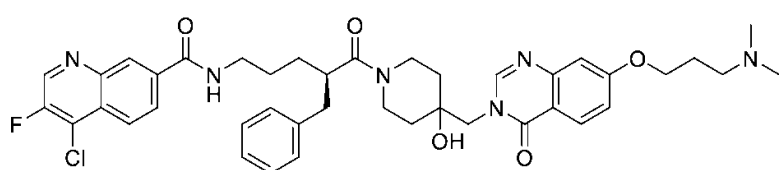
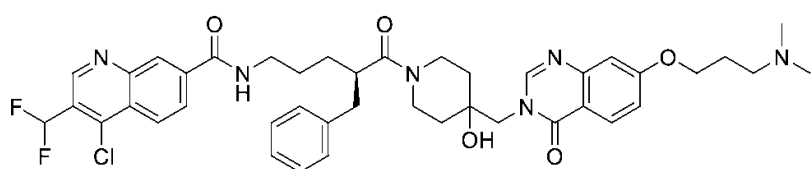
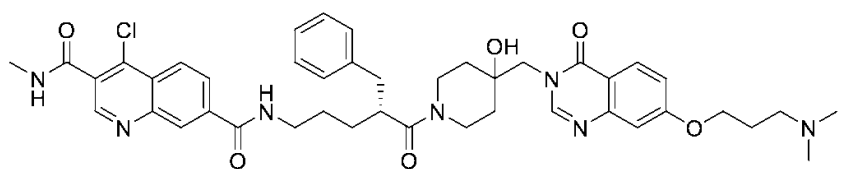
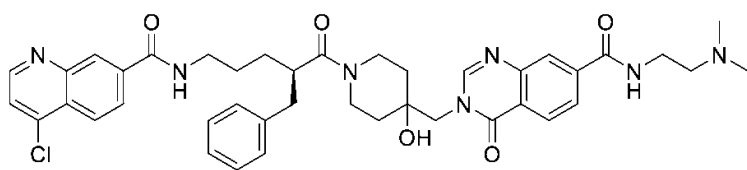
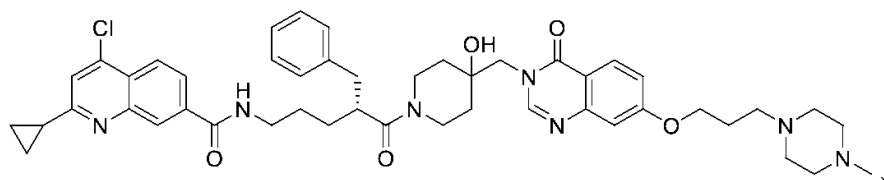
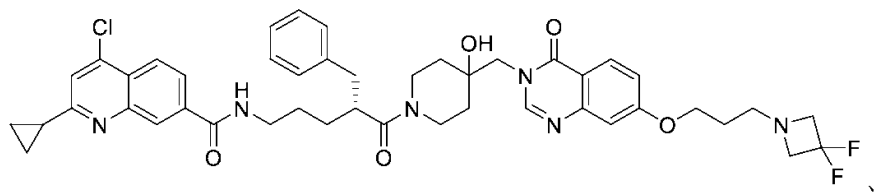
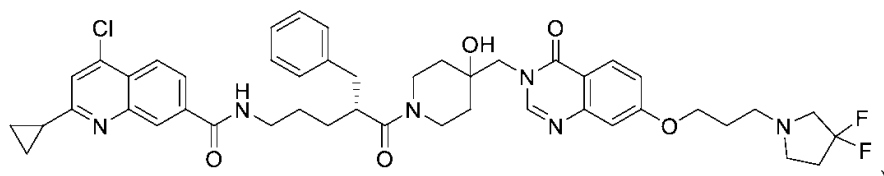
30



40

50

【化 2 1 9】



10

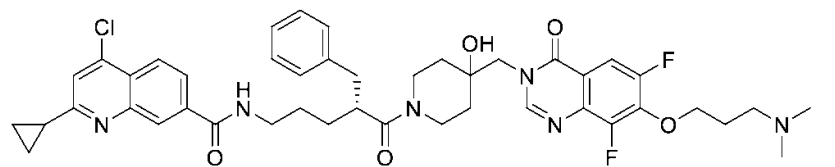
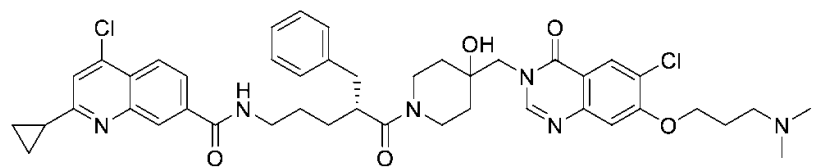
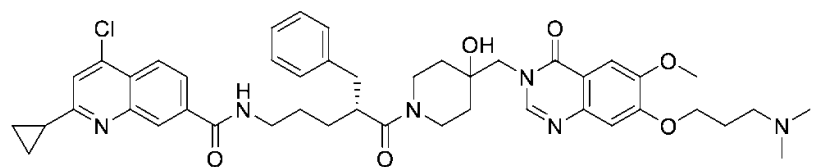
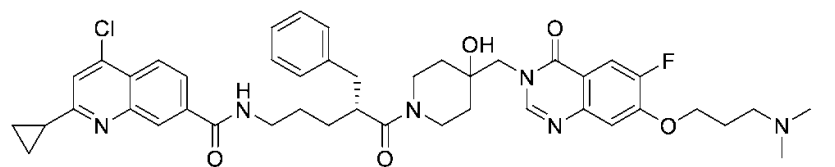
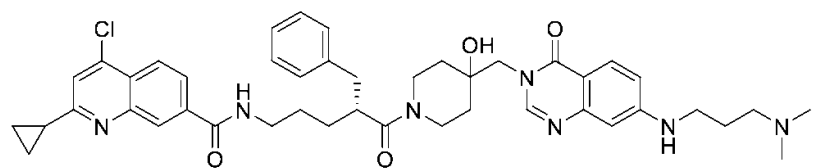
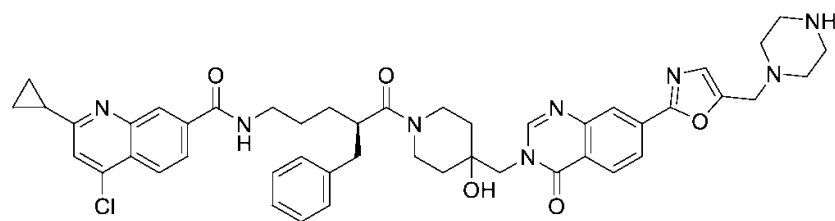
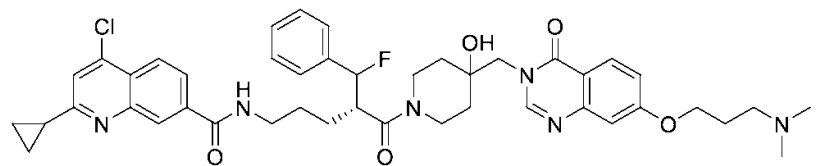
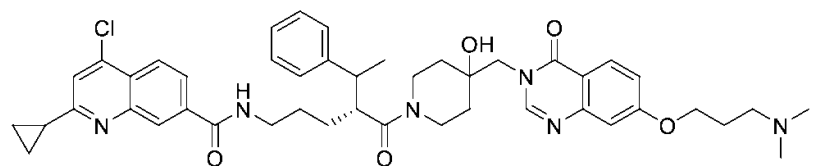
20

30

40

50

【化 2 2 0】



10

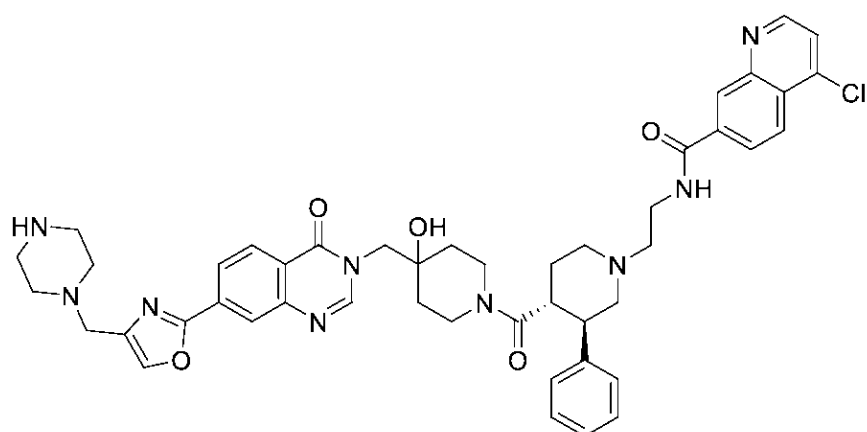
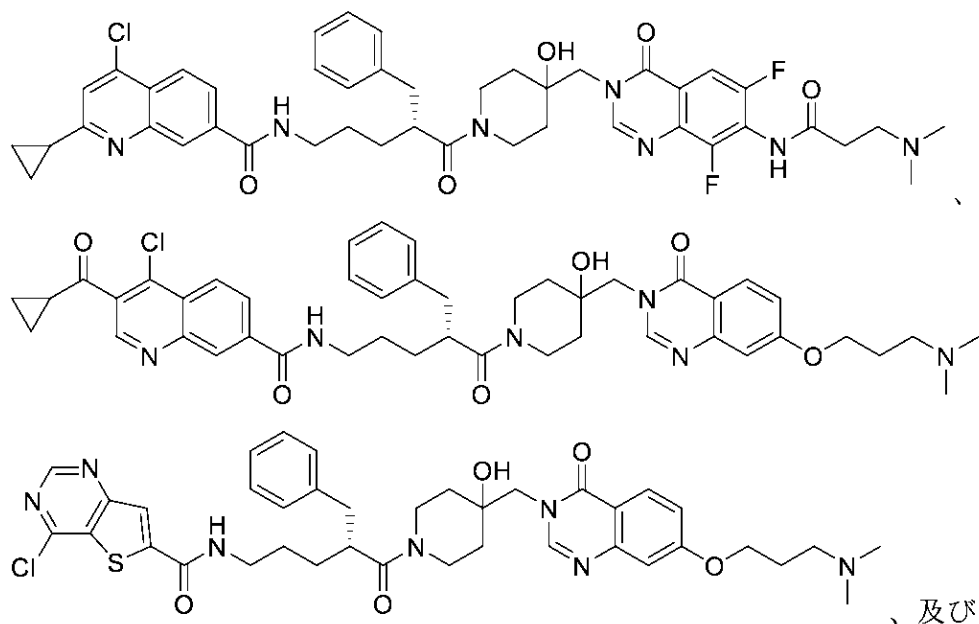
20

30

40

50

【化 2 2 1】

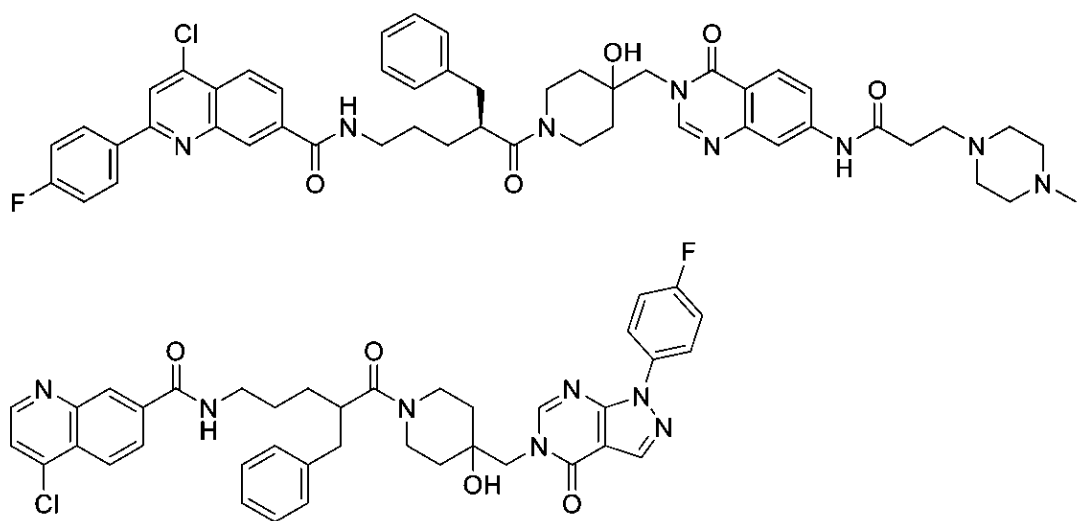


又はその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7 4】

前記化合物が、

【化 2 2 2】



10

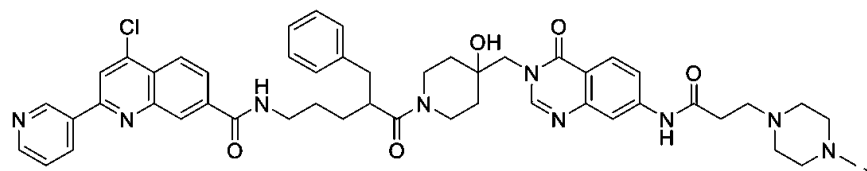
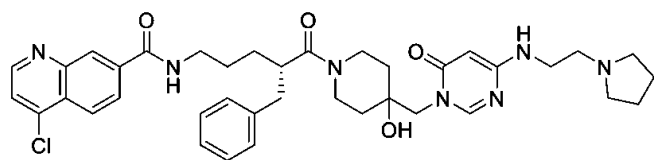
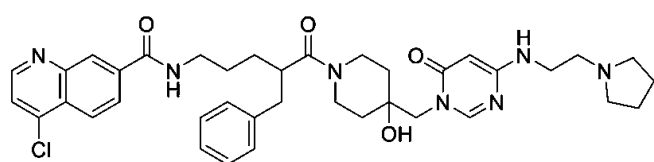
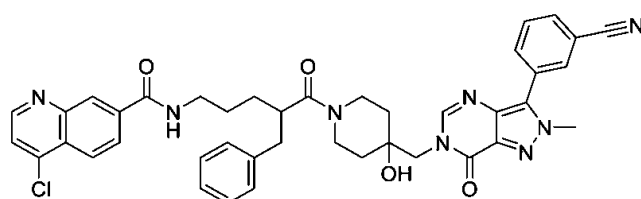
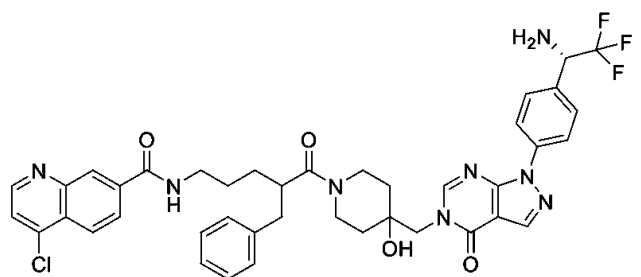
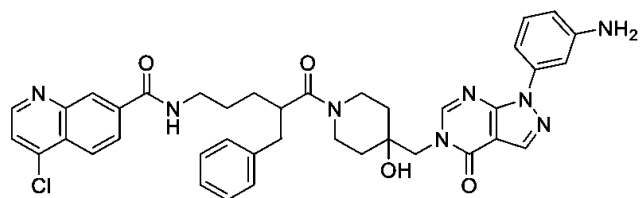
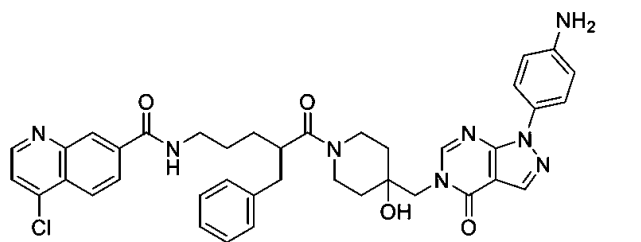
20

30

40

50

【化 2 2 3】



10

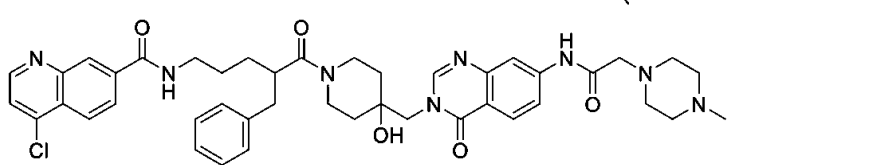
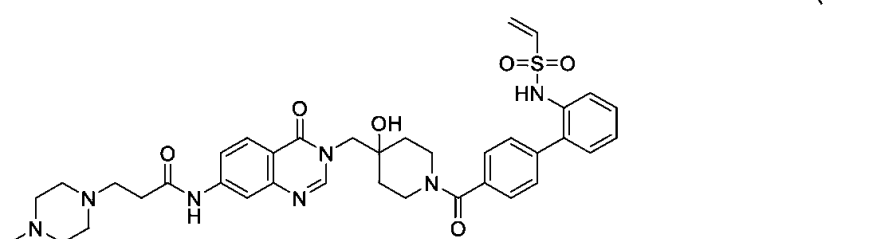
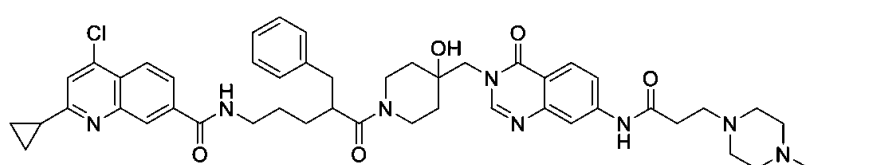
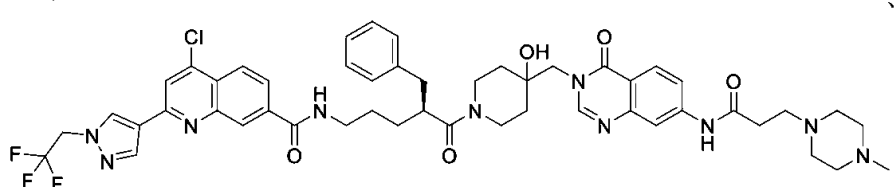
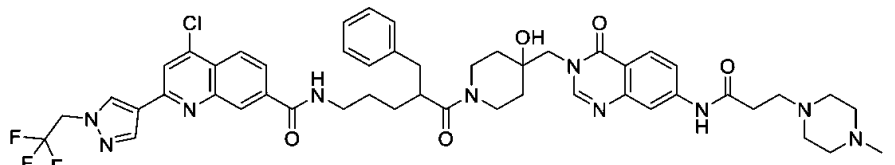
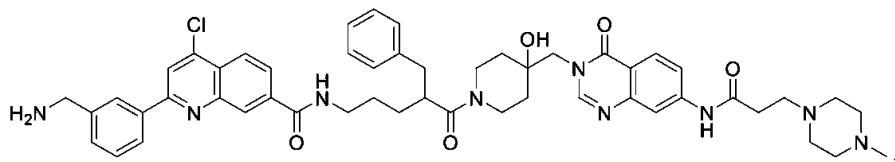
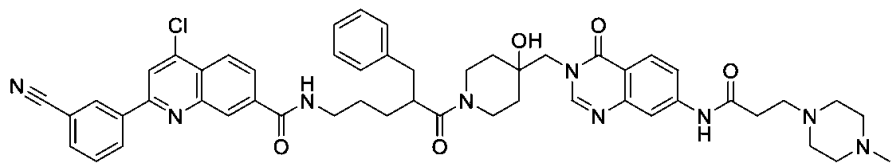
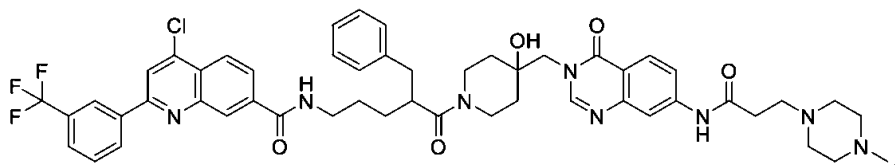
20

30

40

50

【化 2 2 4】



10

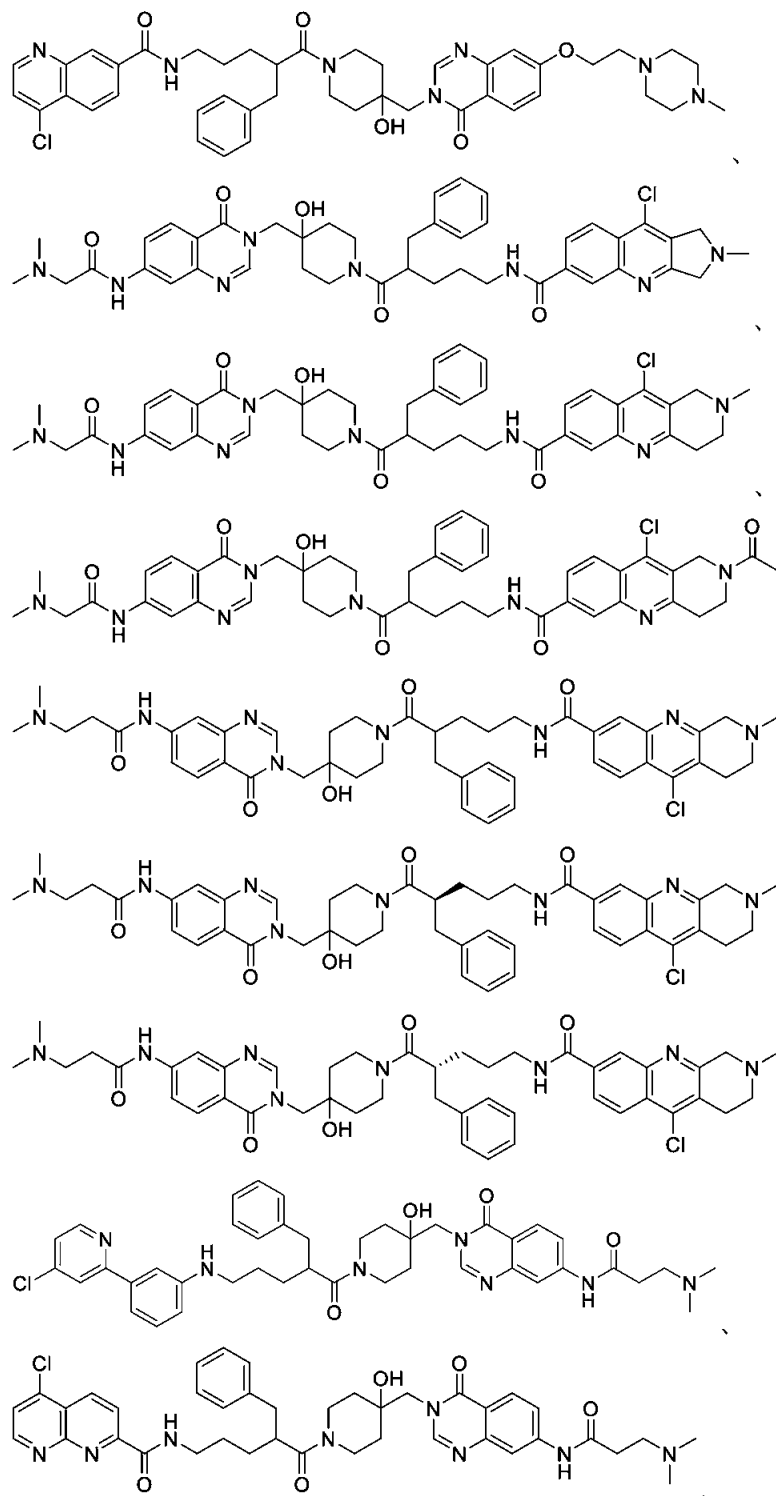
20

30

40

50

【化 2 2 5】



10

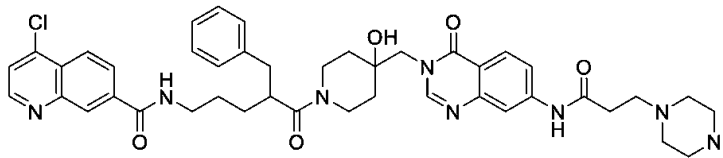
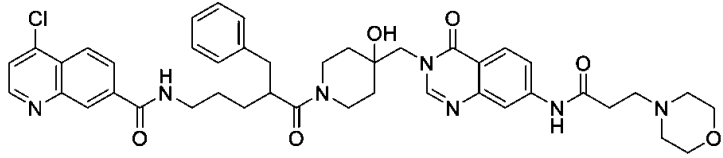
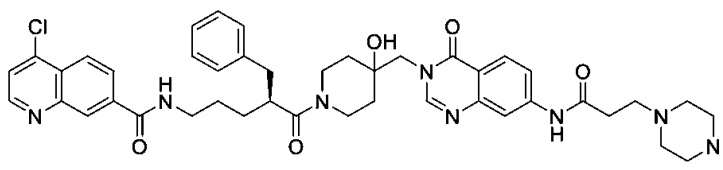
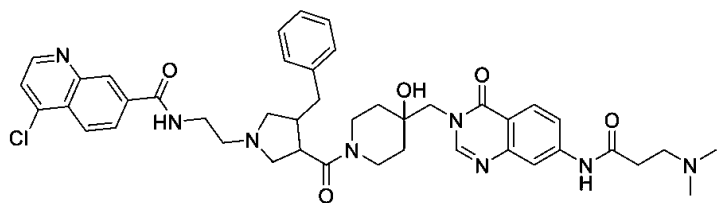
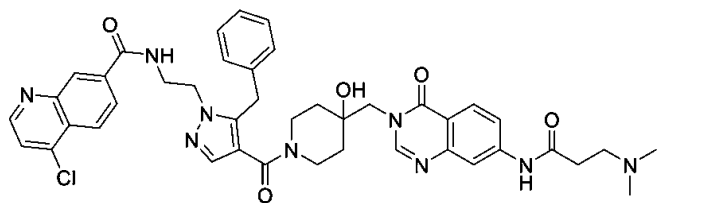
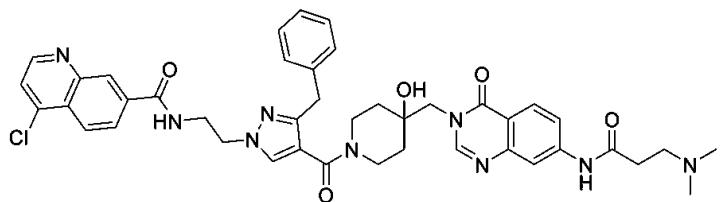
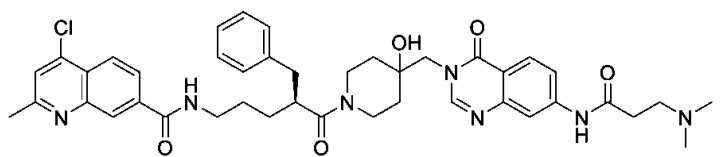
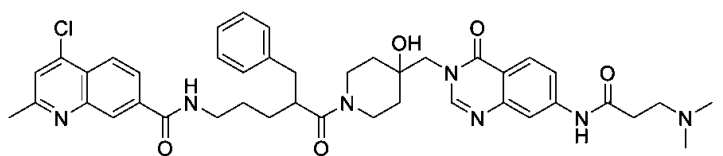
20

30

40

50

【化 2 2 6】



10

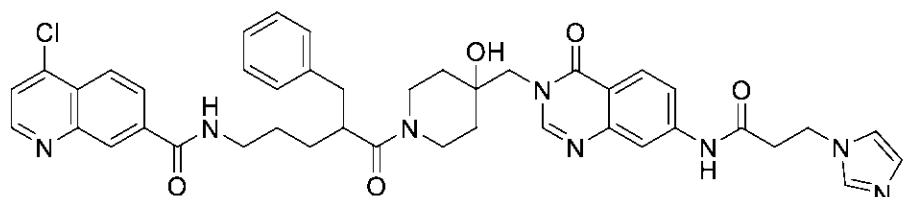
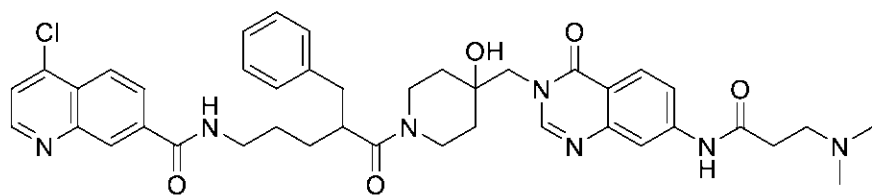
20

30

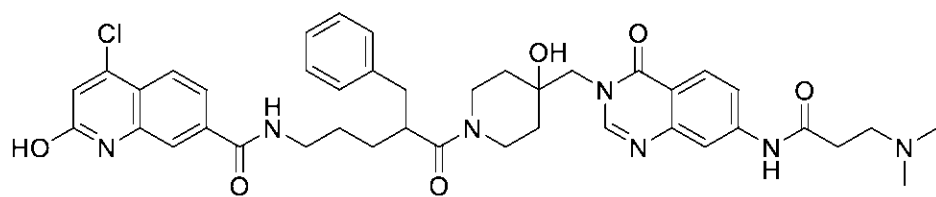
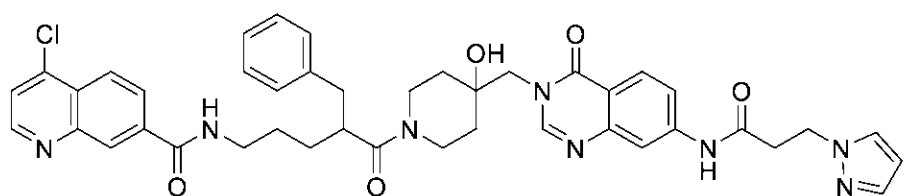
40

50

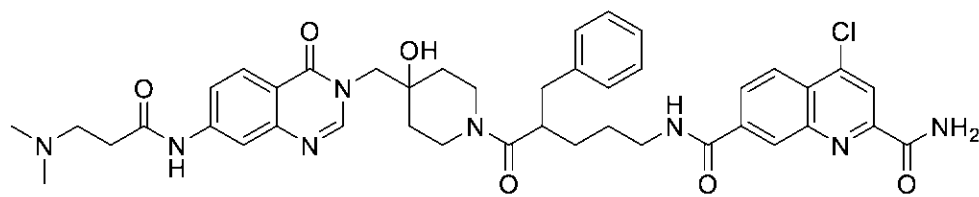
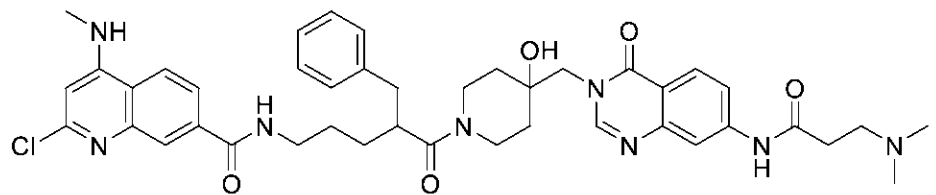
【化 2 2 7】



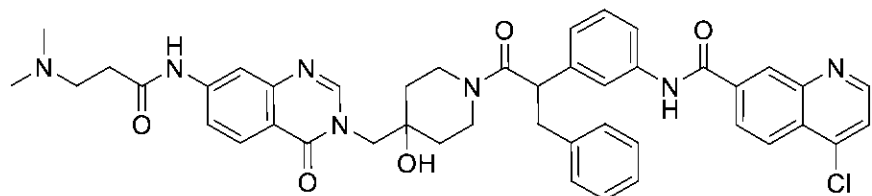
10



20



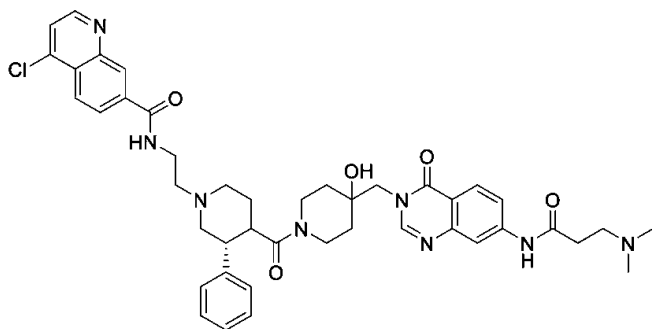
30



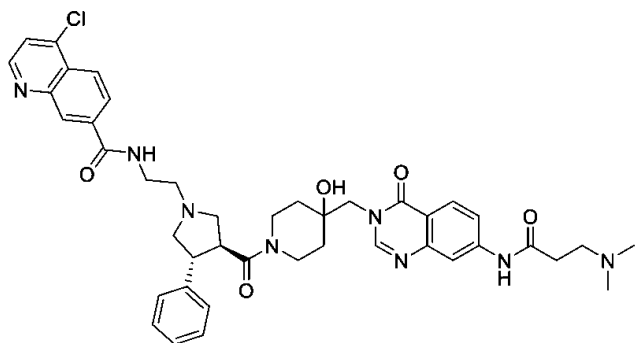
40

50

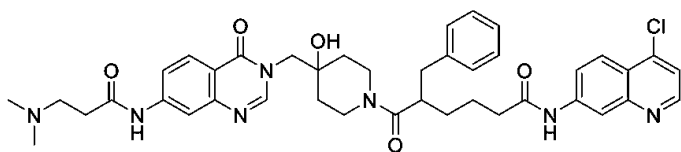
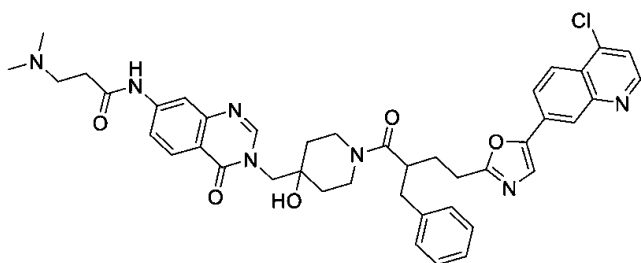
【化 2 2 8】



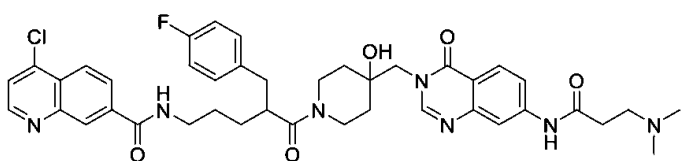
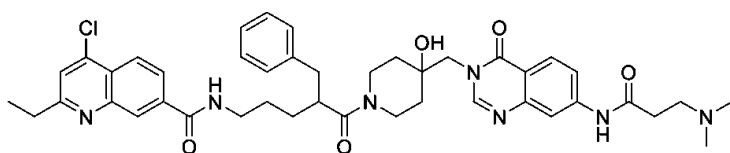
10



20



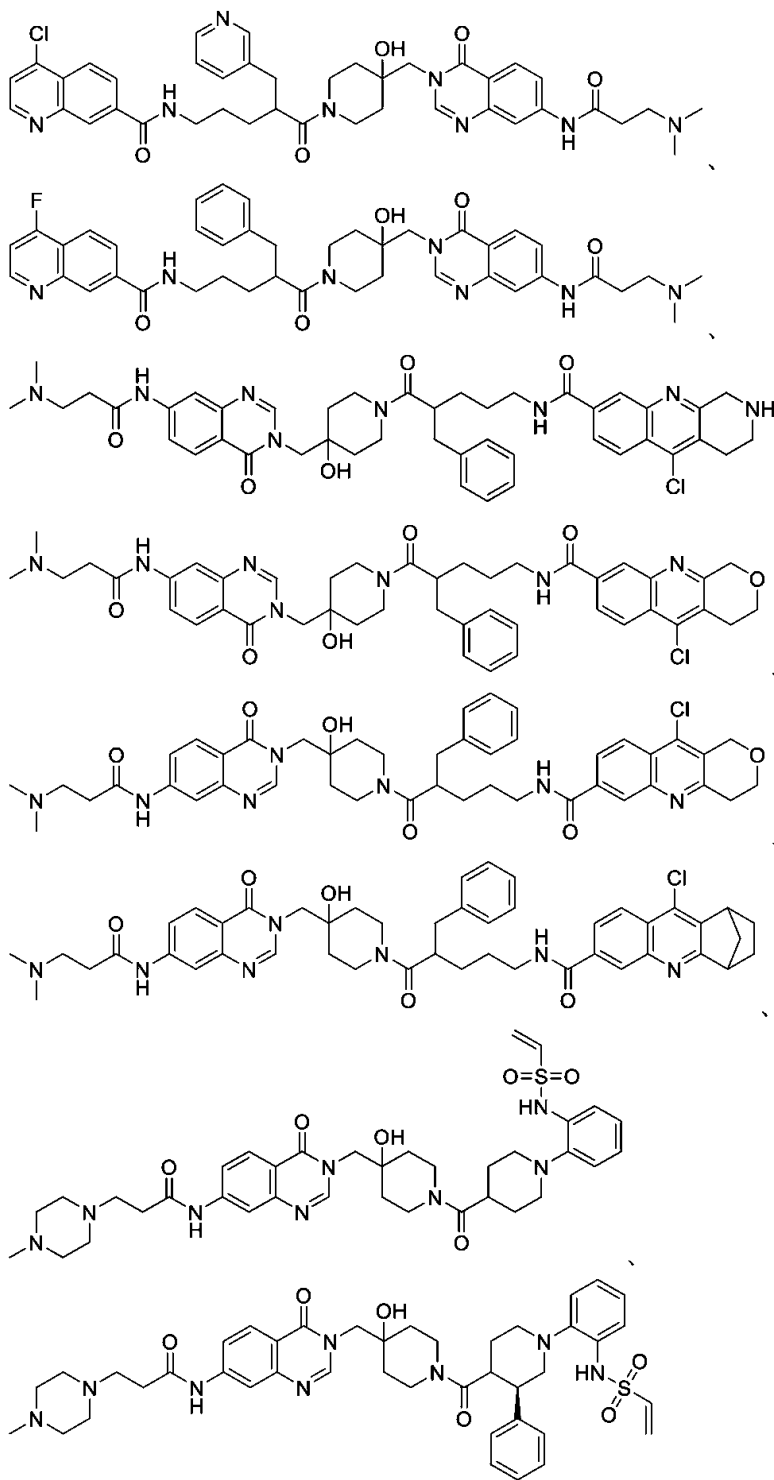
30



40

50

【化 2 2 9】



10

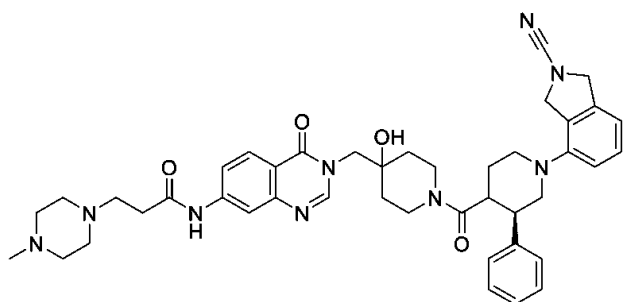
20

30

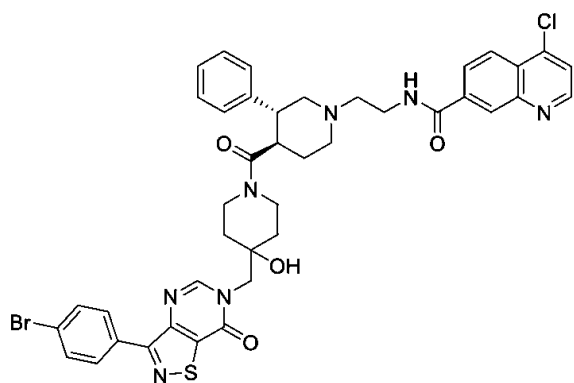
40

50

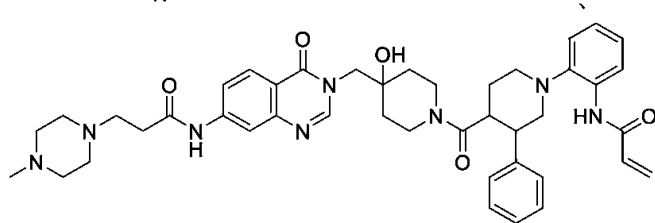
【化 2 3 0】



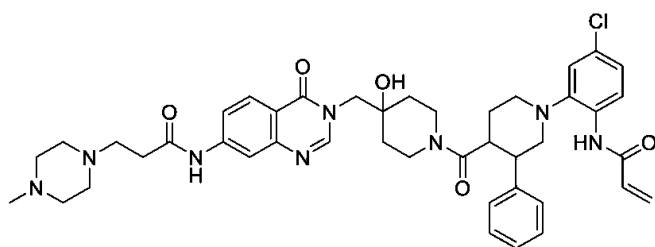
10



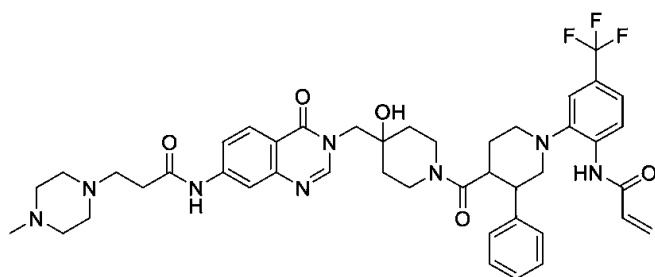
20



30

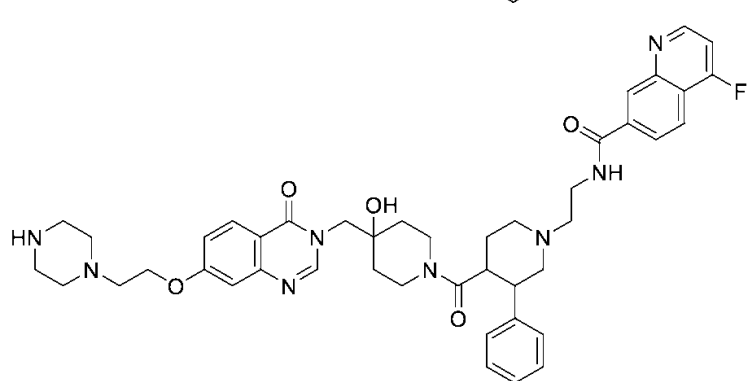
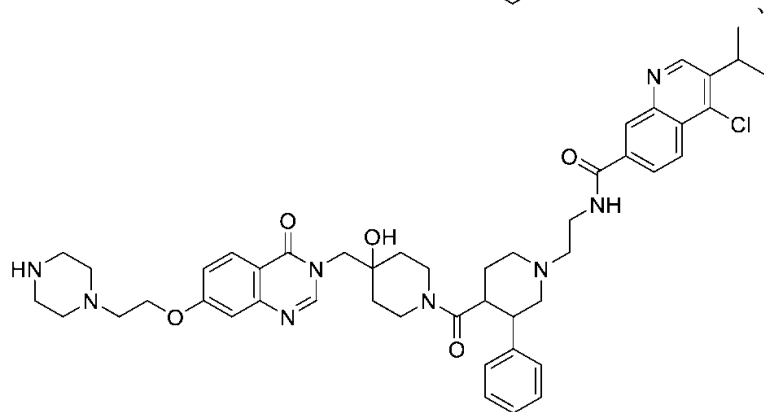
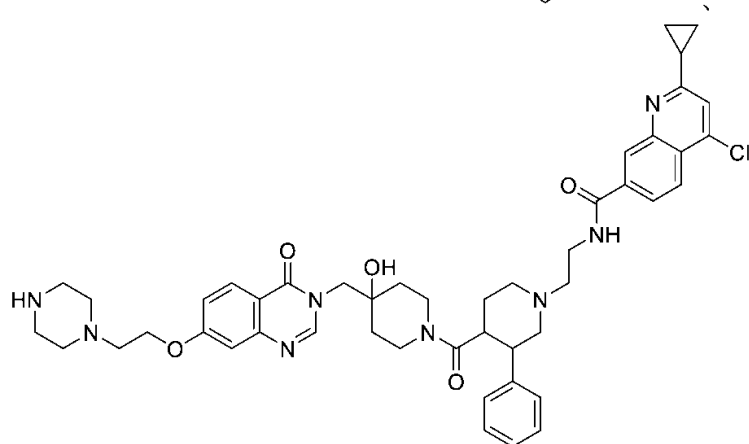
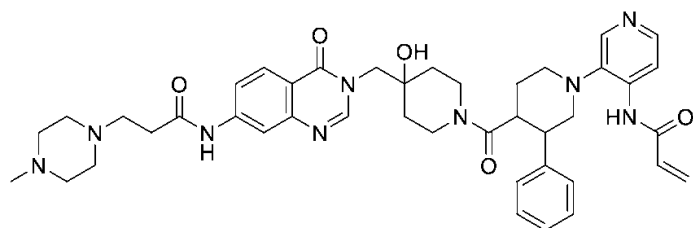


40

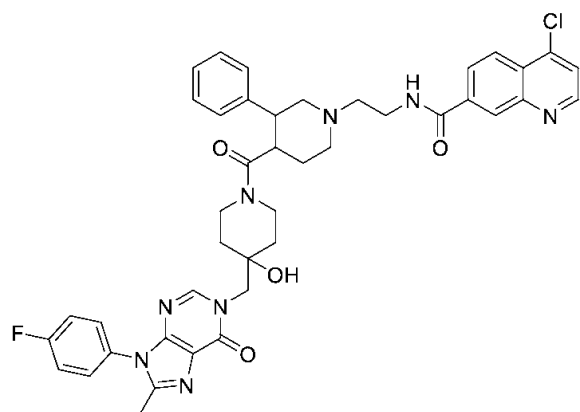


50

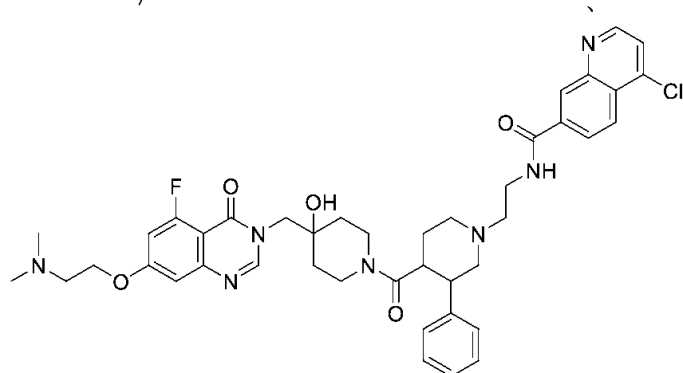
【化 2 3 1】



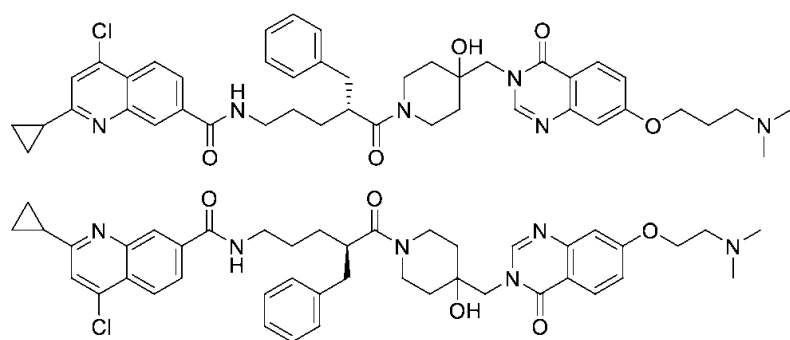
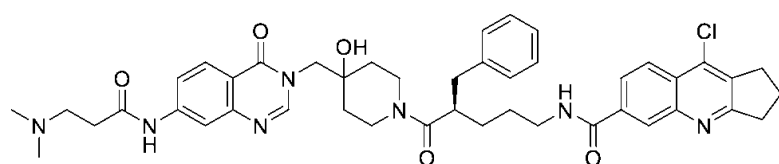
【化 2 3 2】



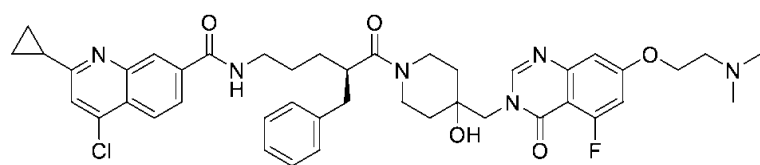
10



20



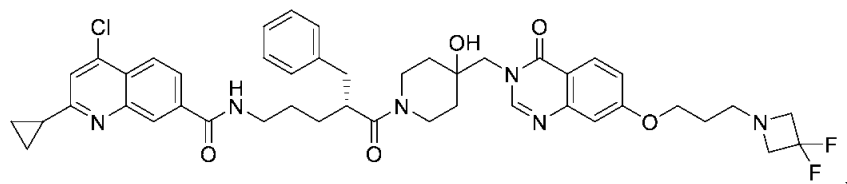
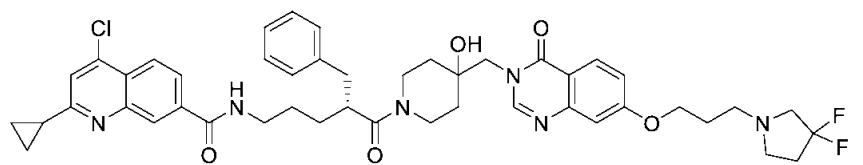
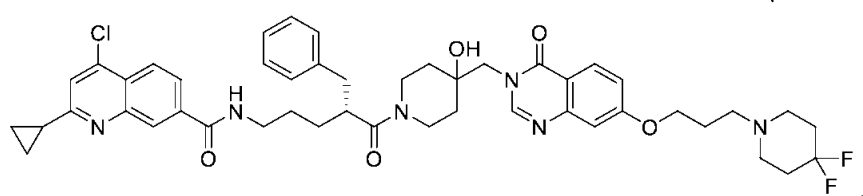
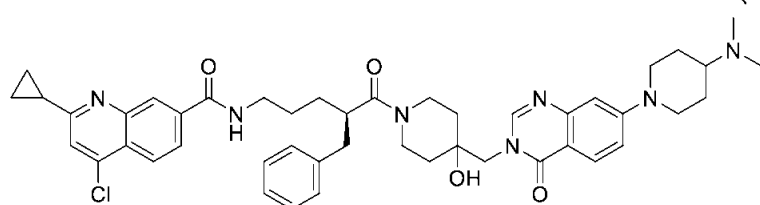
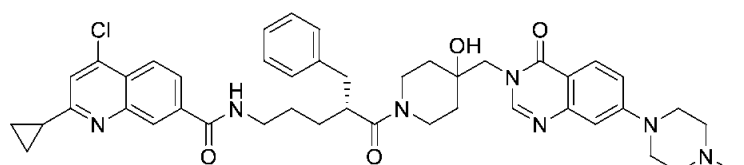
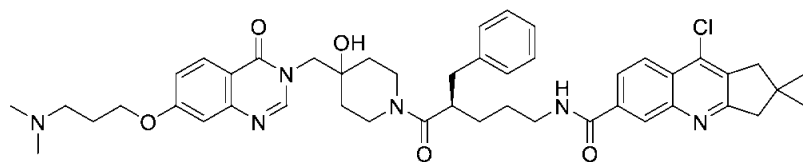
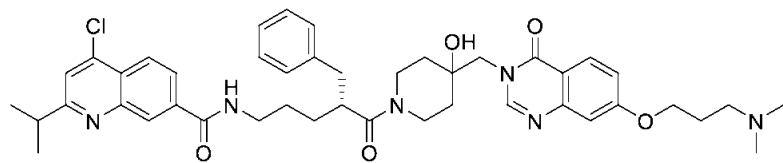
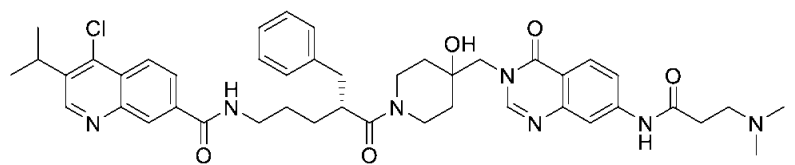
30



40

50

【化 2 3 3】



10

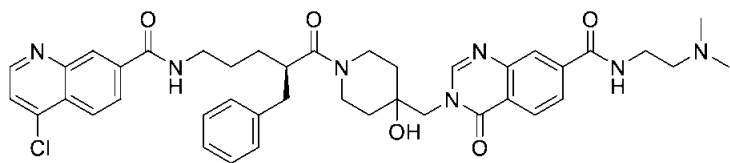
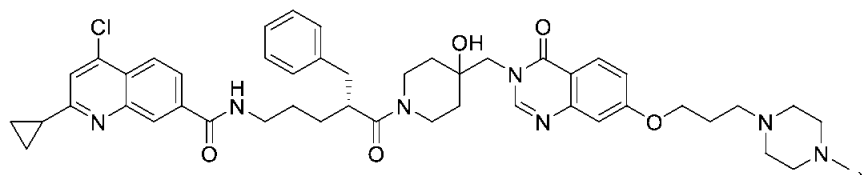
20

30

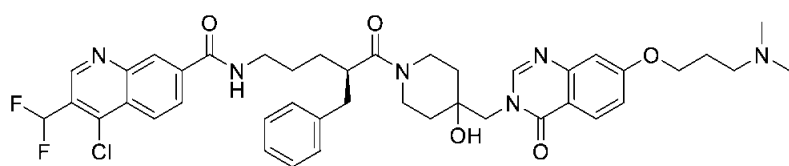
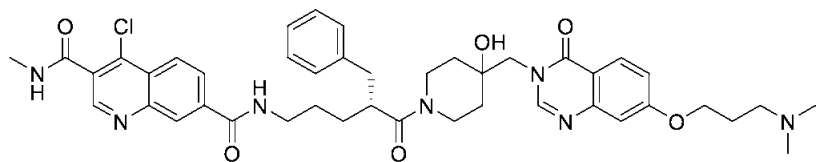
40

50

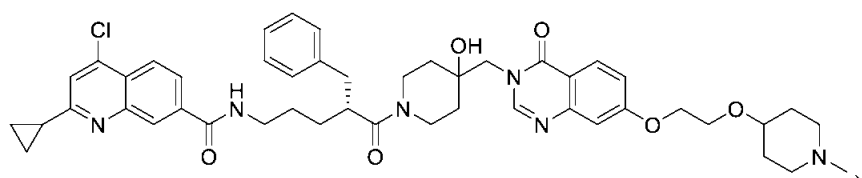
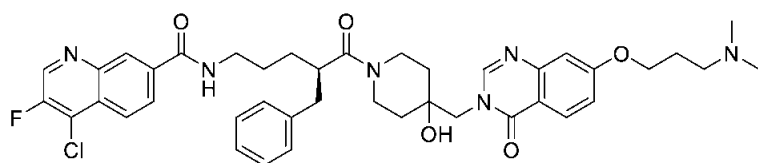
【化 2 3 4】



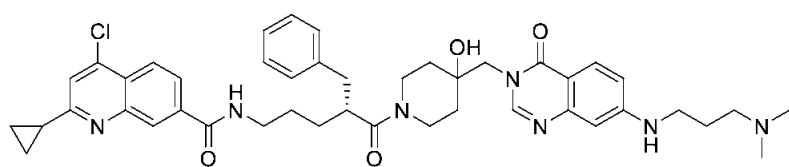
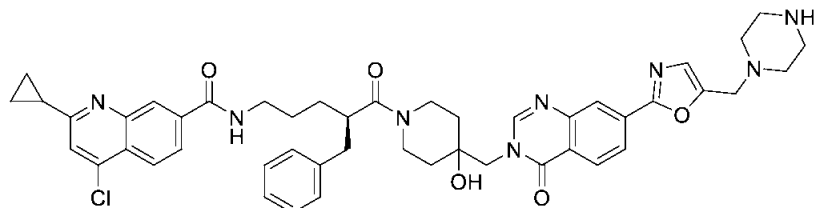
10



20



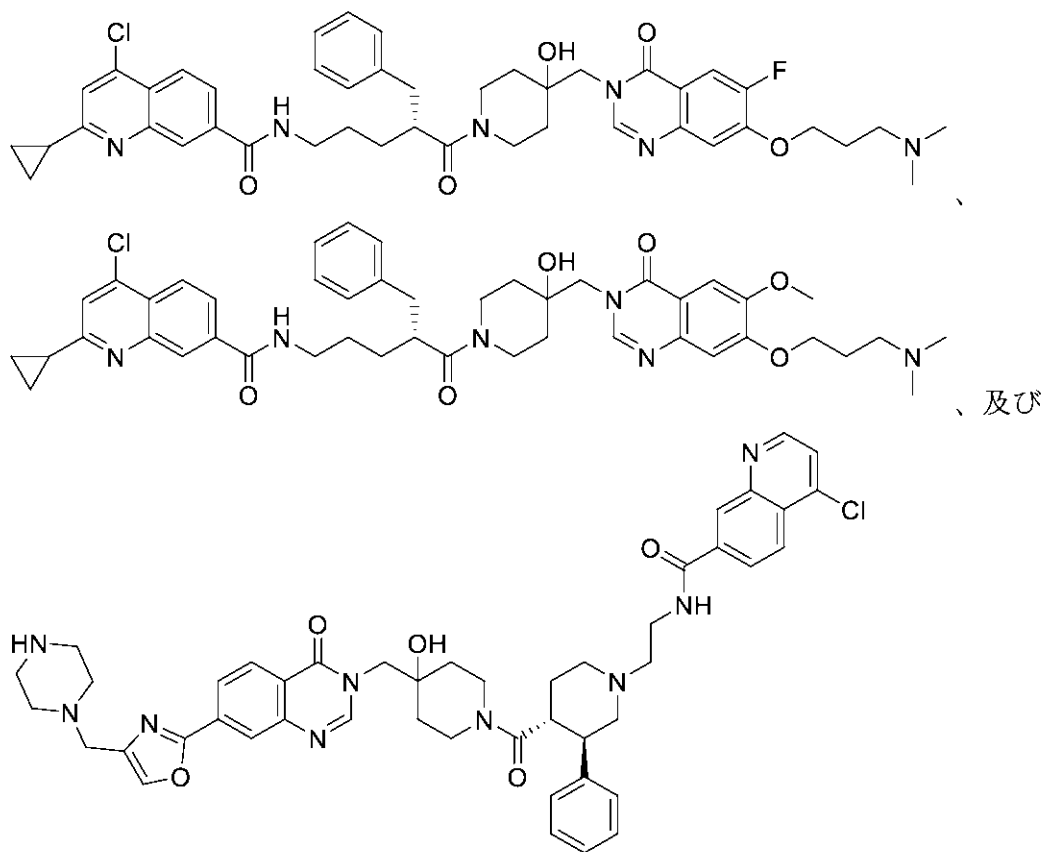
30



40

50

【化 2 3 5】



10

20

又はその薬学的に許容される塩から選択される、請求項 7 3 に記載の化合物。

【請求項 7 5】

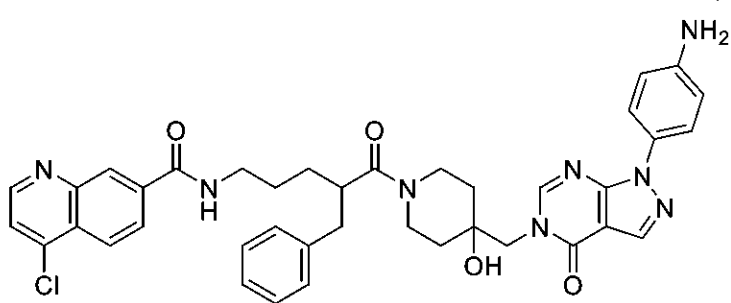
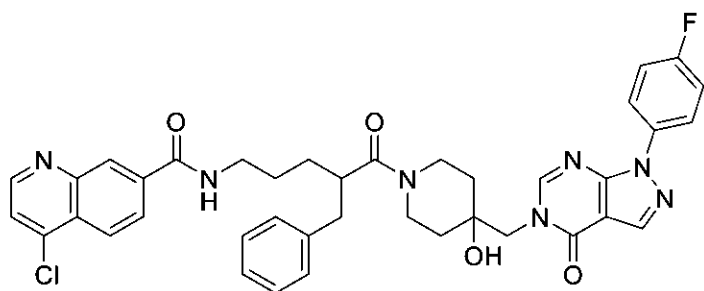
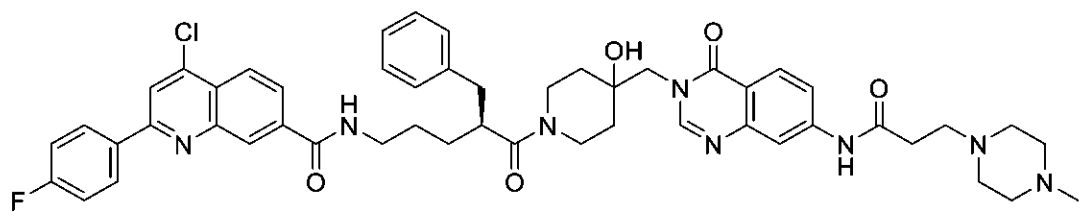
前記化合物が、

30

40

50

【化 2 3 6】



10

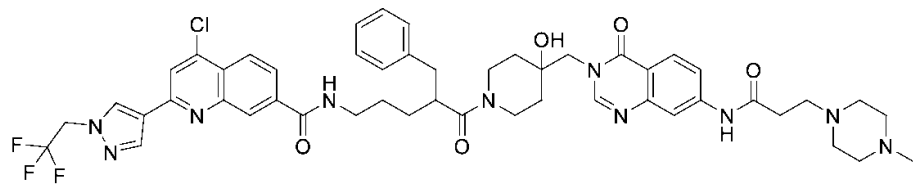
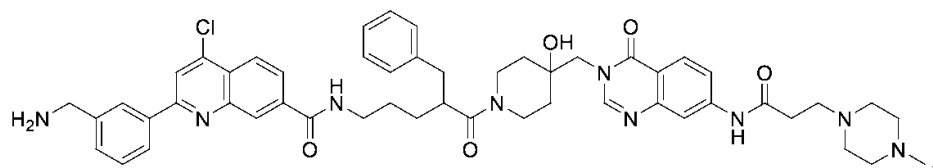
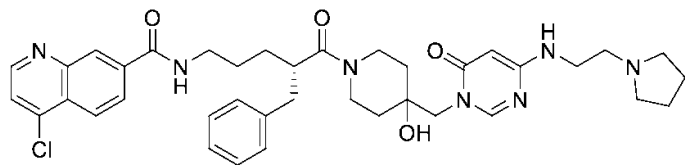
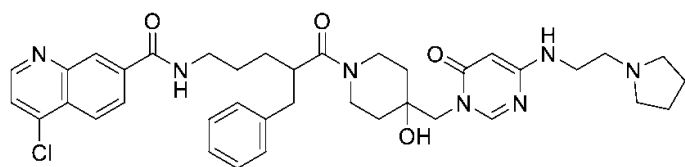
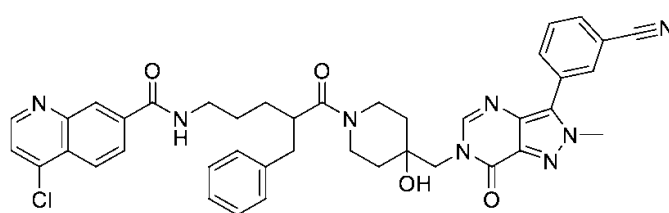
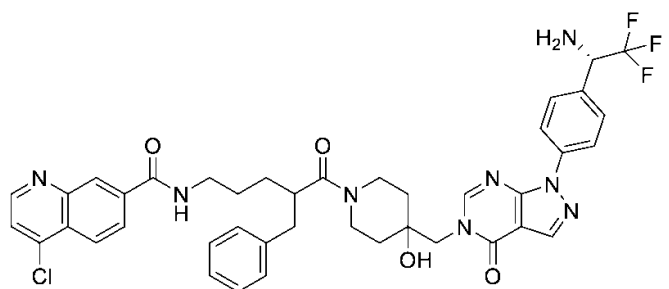
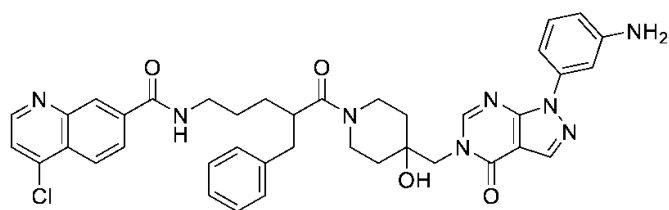
20

30

40

50

【化 2 3 7】



10

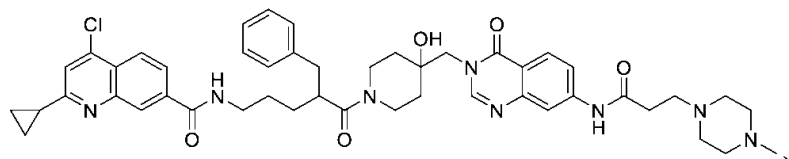
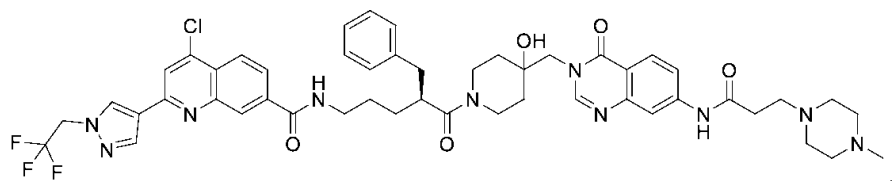
20

30

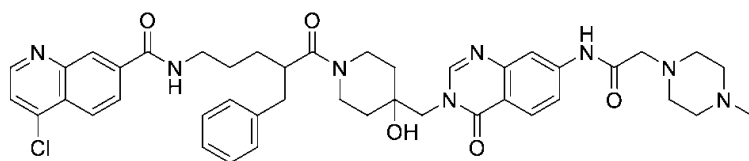
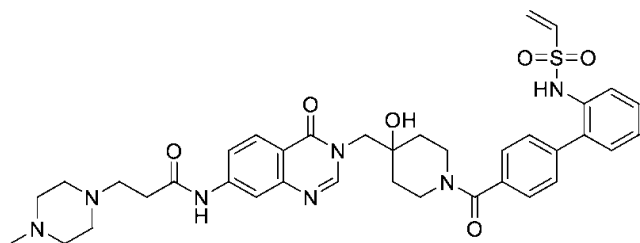
40

50

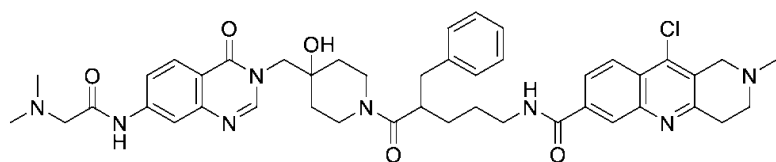
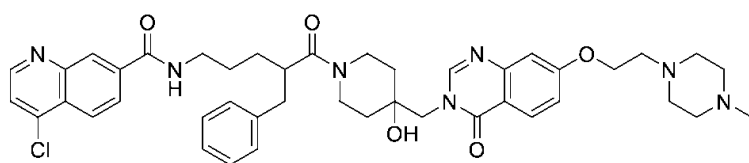
【化 2 3 8】



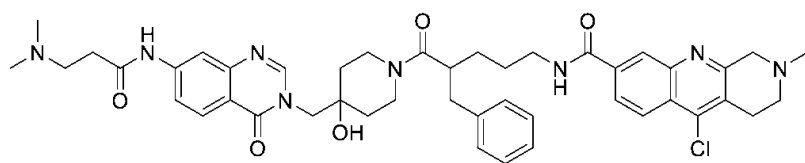
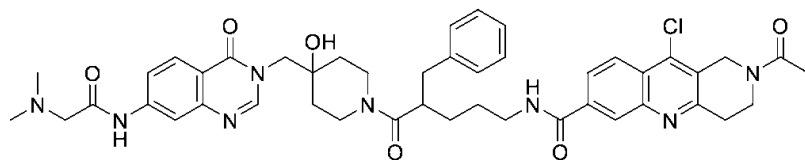
10



20



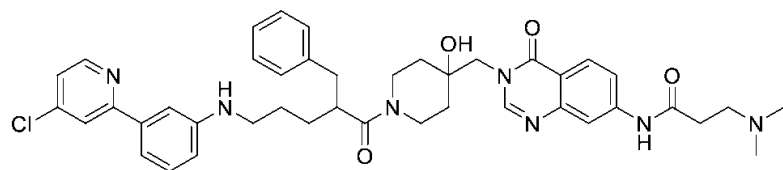
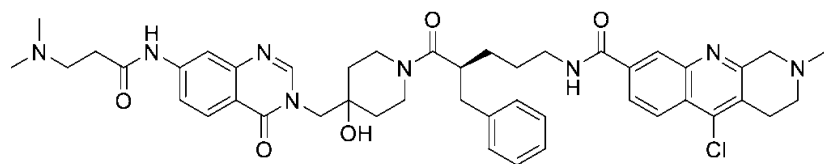
30



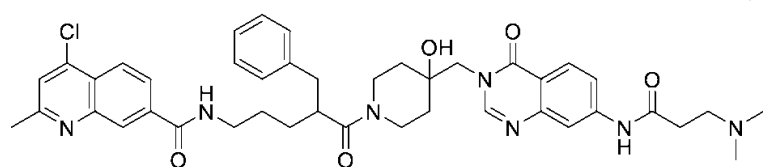
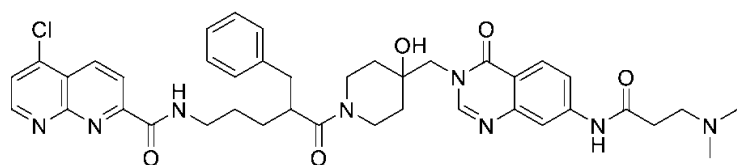
40

50

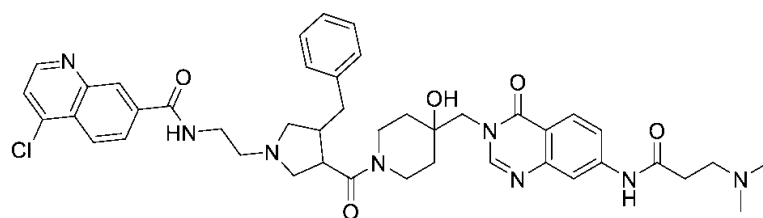
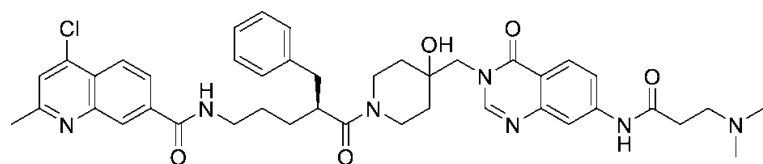
【化 2 3 9】



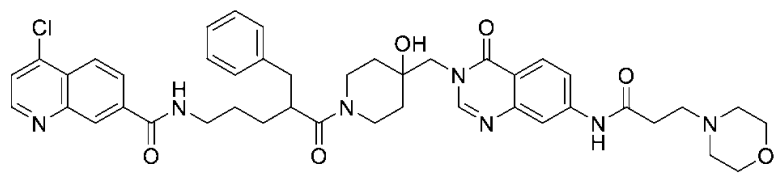
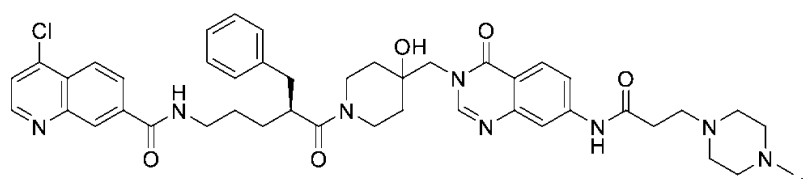
10



20



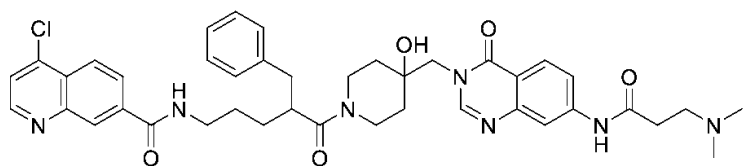
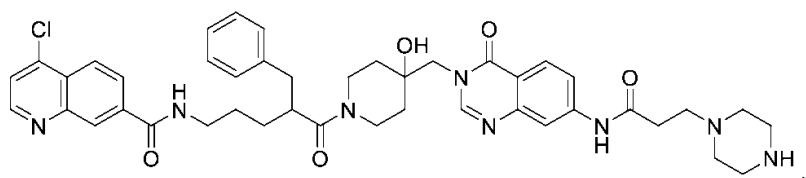
30



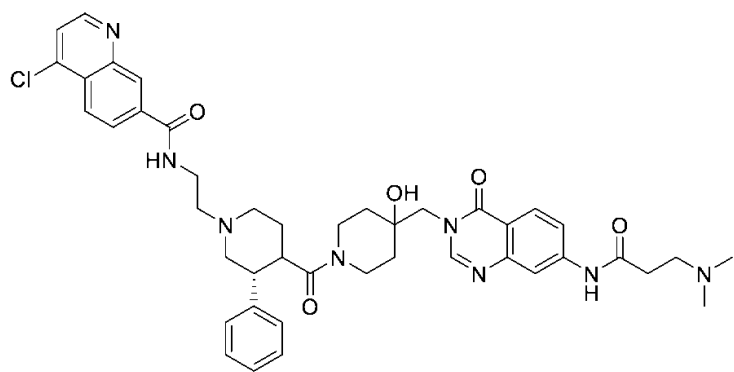
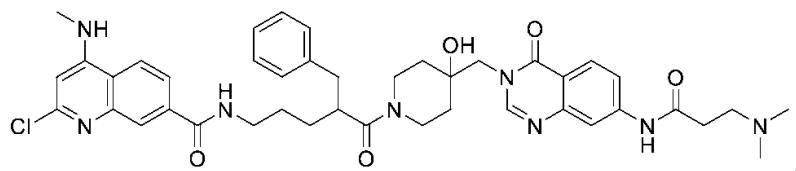
40

50

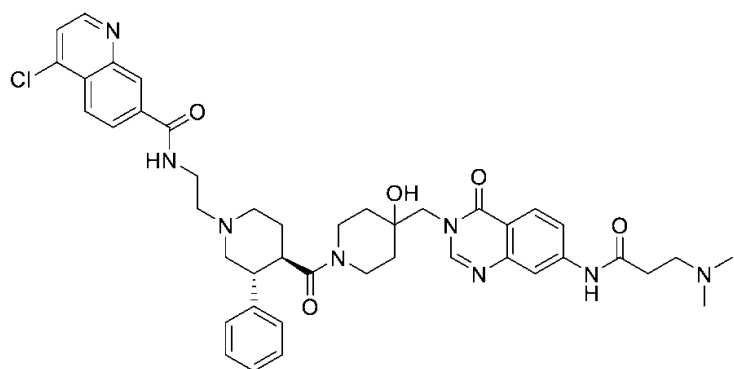
【化 2 4 0】



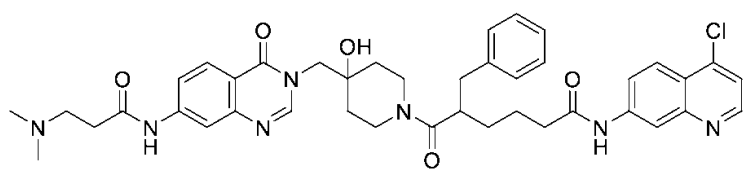
10



20



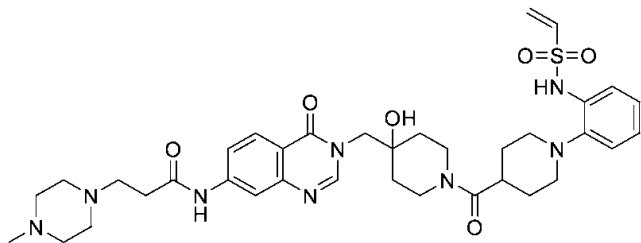
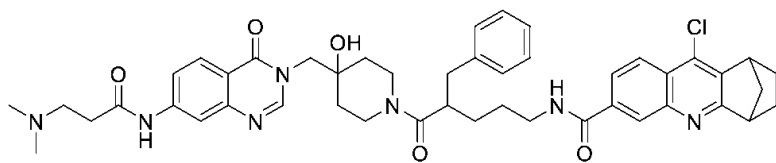
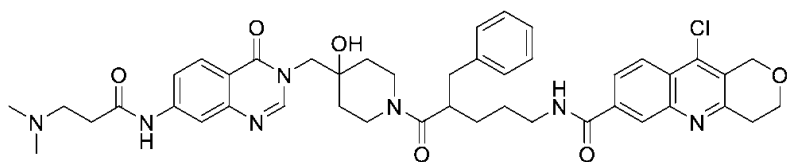
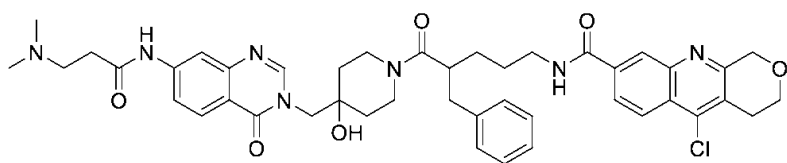
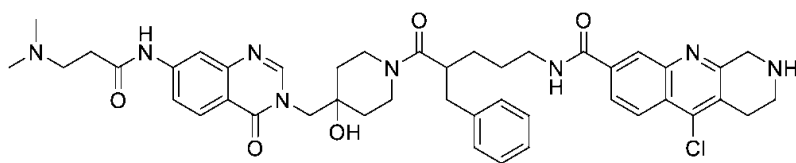
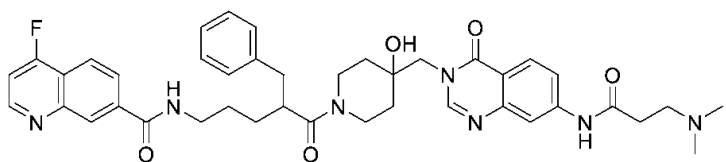
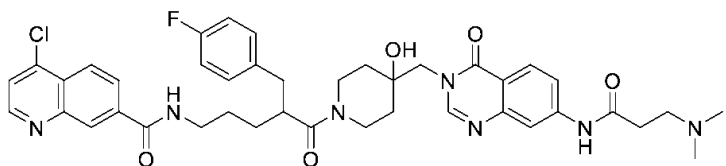
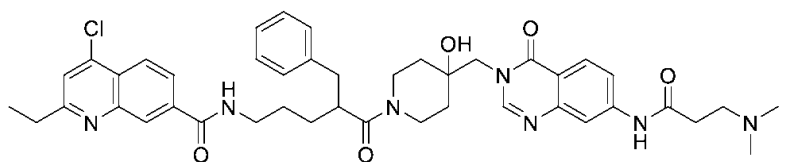
30



40

50

【化 2 4 1】



10

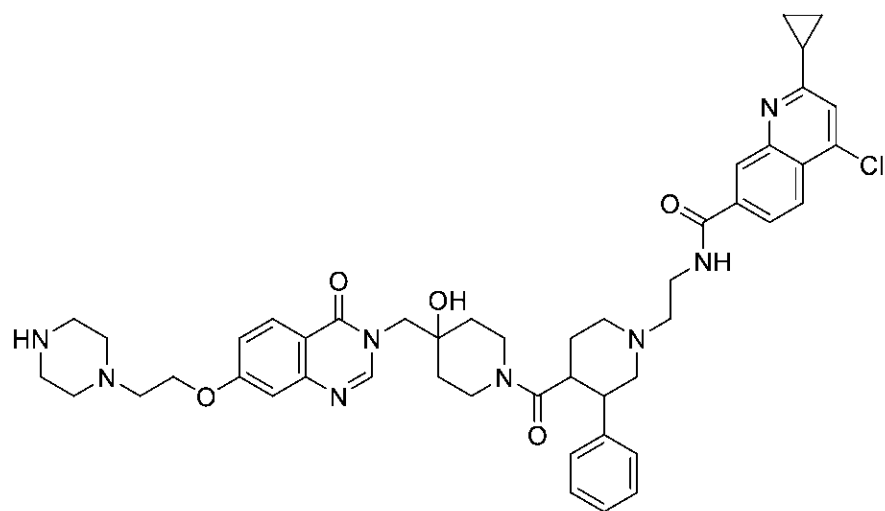
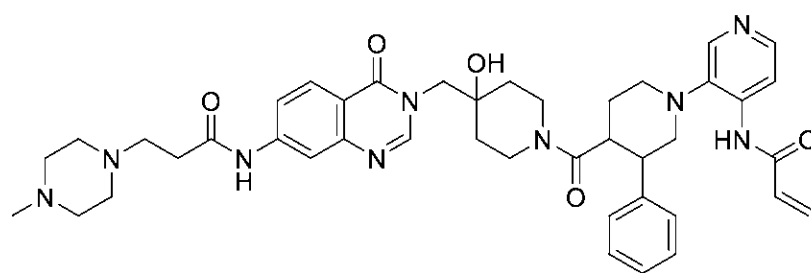
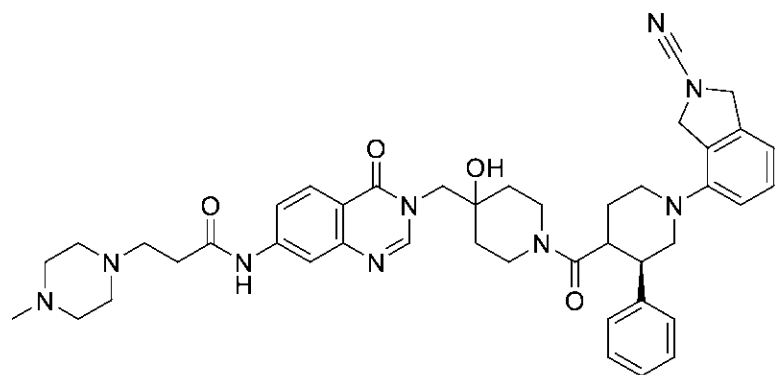
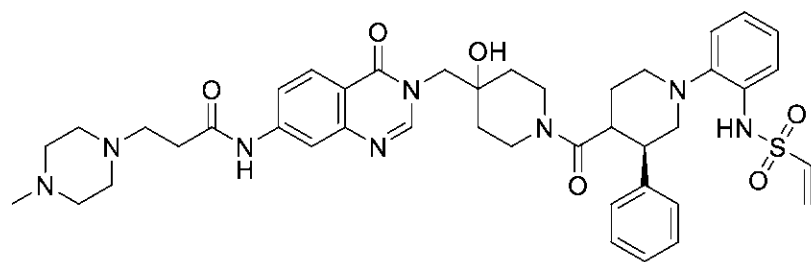
20

30

40

50

【化 2 4 2】



10

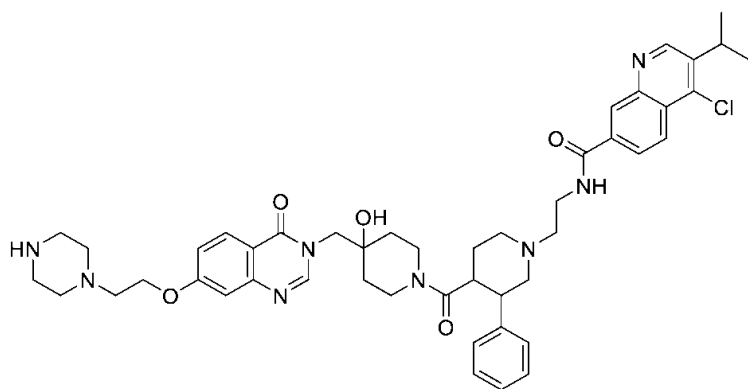
20

30

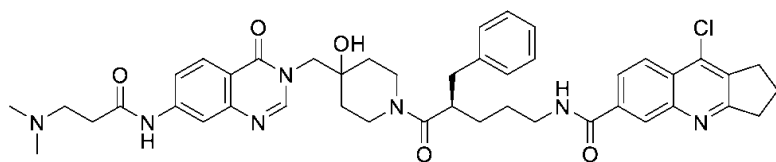
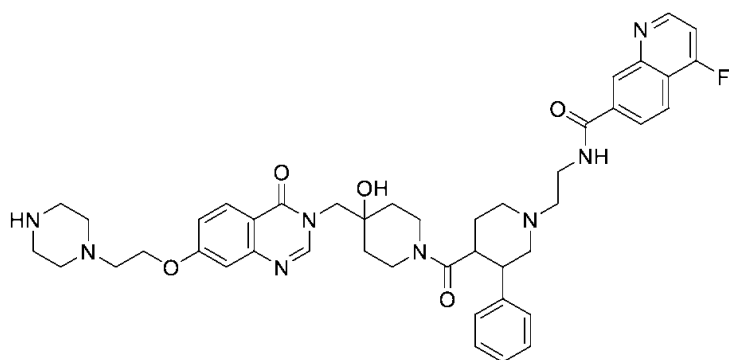
40

50

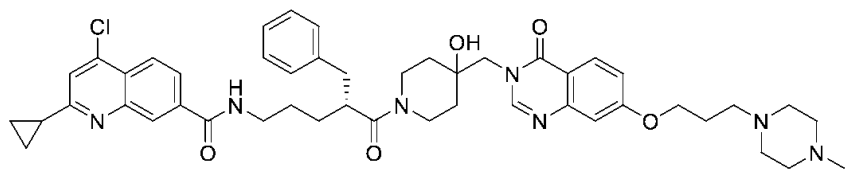
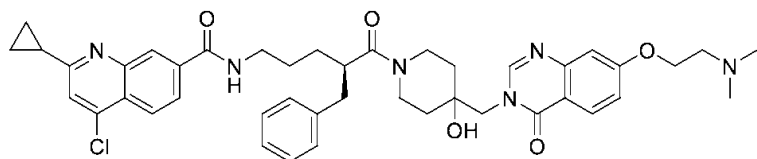
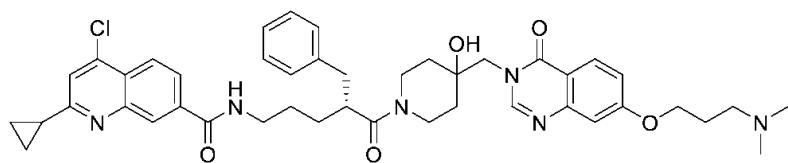
10



20

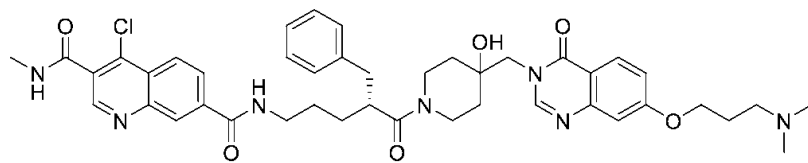
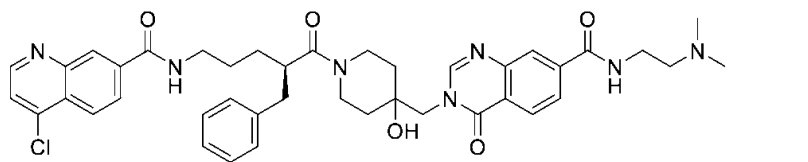


30

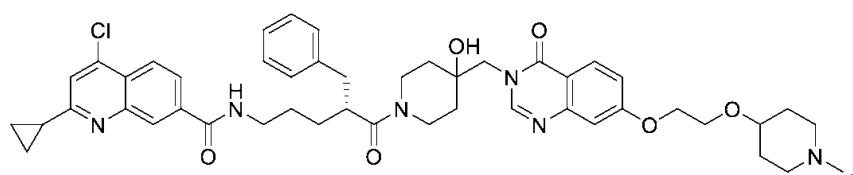
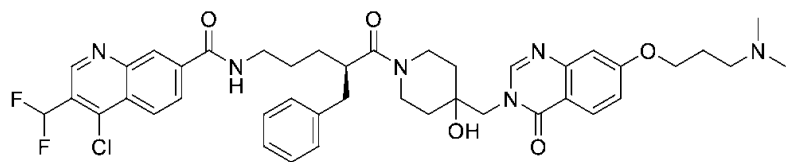


40

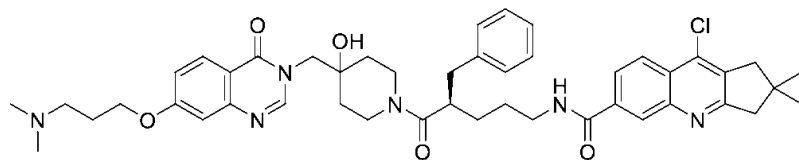
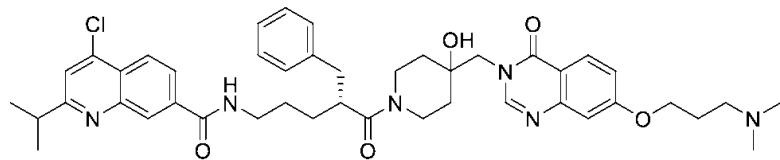
【化 2 4 4】



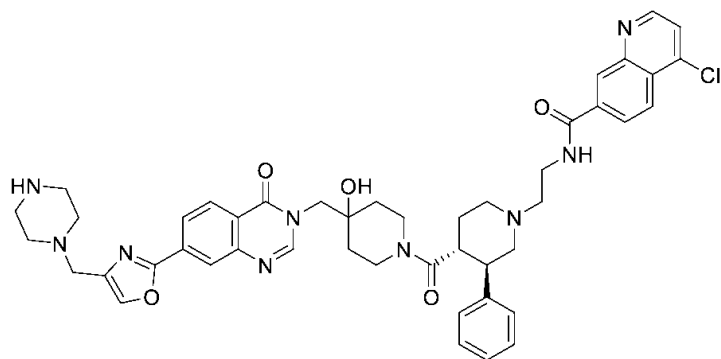
10



20



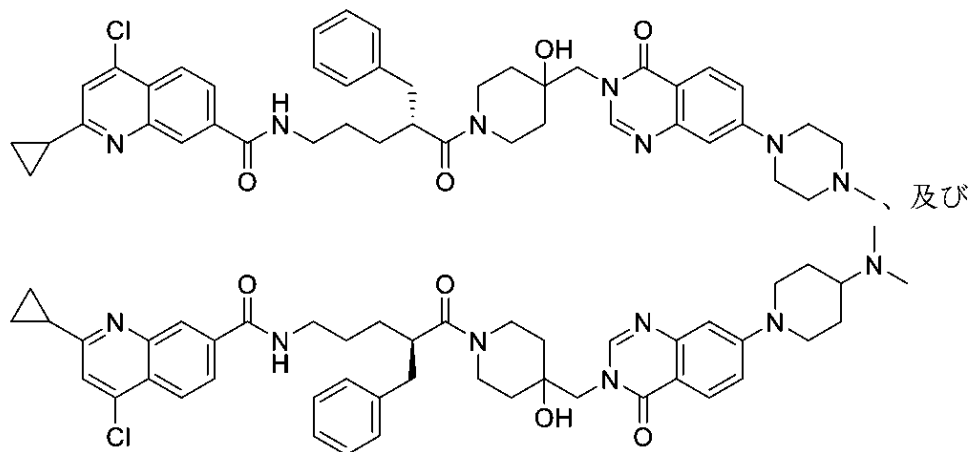
30



40

50

【化 2 4 5】



10

又はその薬学的に許容される塩から選択される、請求項 7 3 又は 7 4 に記載の化合物。

【請求項 7 6】

請求項 1 ～ 7 5 のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容される担体と、を含む、薬学的組成物。

【請求項 7 7】

USP 7 によって調節される疾患又は障害を治療する方法であって、請求項 1 ～ 7 5 のいずれか一項に記載の化合物又は請求項 7 6 に記載の薬学的組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。

20

【請求項 7 8】

USP 7 を阻害する方法であって、請求項 1 ～ 7 5 のいずれか一項に記載の化合物又は請求項 7 6 に記載の薬学的組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。

【請求項 7 9】

USP 7 の阻害に関連する前記疾患又は障害が、がん及び転移、神経変性疾患、免疫学的障害、糖尿病、骨及び関節疾患、骨粗鬆症、関節炎炎症性障害、心血管疾患、虚血性疾患、ウイルス感染症及びウイルス性疾患、ウイルス感染性及び／又はウイルス潜伏性、並びに細菌感染症及び細菌性疾患である、請求項 7 7 に記載の方法。

30

【請求項 8 0】

がんを治療する方法であって、請求項 1 ～ 7 5 のいずれか一項に記載の化合物又は請求項 7 6 に記載の薬学的組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。

【請求項 8 1】

前記がんが、脂肪肉腫、神経芽腫、神経膠芽腫、乳がん、膀胱がん、神経膠腫、副腎皮質がん、多発性骨髄腫、大腸がん、結腸がん、前立腺がん、非小細胞肺癌、ヒトパピローマウイルス関連子宮頸がん、中咽頭がん、陰茎がん、卵巣がん、肛門がん、甲状腺がん、膣がん、エプスタイン・バーウイルス関連上咽頭がん、胃がん、直腸がん、甲状腺がん、ホジキンリンパ腫、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、及びユーイング肉腫である、請求項 8 0 に記載の方法。

40

【請求項 8 2】

前記がんが、神経芽腫、多発性骨髄腫、乳がん、神経膠腫、結腸がん、前立腺がん、又は卵巣がんである、請求項 8 0 に記載の方法。

【請求項 8 3】

前記がんが、多発性骨髄腫である、請求項 8 0 に記載の方法。

【請求項 8 4】

前記がんが、ユーイング肉腫である、請求項 8 0 に記載の方法。

【請求項 8 5】

50

USP 7を阻害する方法であって、請求項1～75のいずれか一項に記載の化合物が、USP 7と共有結合を形成する、方法。

【請求項86】

前記共有結合が、USP 7のシステイン残基と形成される、請求項85に記載の方法。

【請求項87】

USP 7によって調節される疾患を治療するための薬剤の製造のための、請求項1～75のいずれか一項に記載の化合物の、使用。

【請求項88】

USP 7によって調節される疾患の治療に使用するための、請求項1～75のいずれか一項に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2021年7月20日に出願された米国仮出願第63／223，788号に対する優先権の利益を主張し、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

脱ユビキチン化酵素（DUB）は、過去5～10年間で薬物標的として顕著な注目を集めている。DUB阻害剤は、発がん性タンパク質、特に、DUBファミリーメンバーによって安定化されるために直接標的化することが困難なタンパク質の分解を効果的に促進する。したがって、高度に最適化され、十分に特徴付けられたDUB阻害剤は、非常に求められるツールとなっている。しかしながら、報告されているほとんどのDUB阻害剤は、一次標的に対する弱い（マイクロモル）効力を有する複合薬剤であるため、標的の検証及び機構の研究におけるそれらの有用性が制限される。

【0003】

DUB酵素USP 7（ユビキチン特異的プロテアーゼ7）は、エピジェネティクス、細胞周期、DNA修復、免疫、ウイルス感染及び腫瘍発生を含む多数の細胞プロセスの調節に関与することが示されている。USP 7、別名ヘルペスウイルス関連ユビキチン特異的プロテアーゼ（HAUSP）は、ウイルスの溶解性増殖において役割を果たすタンパク質として最初に発見された。USP 7が、p53に対する主要なE3リガーゼであるMDM2を安定化させることによって腫瘍抑制因子p53の分解を調節していることが関連付けられると、この酵素への関心が高まった。

【0004】

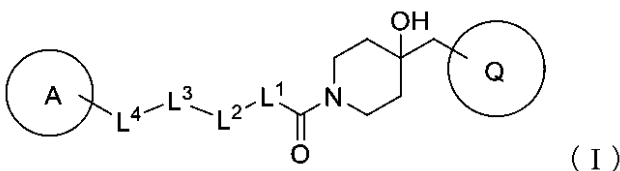
USP 7は、多様な基質及び生物学的プロセスのその調節と一致して、多発性骨髄腫、乳がん、神経芽腫、神経膠腫、及び卵巣がんを含む幅広い悪性腫瘍における薬物標的として浮かび上がってきた。しかしながら、既知のUSP 7阻害剤は、USP 7に対する効力が控えめであり、他のDUBに対して選択性が低いことが示されている。控えめな効力及び選択性に加えて、既知のUSP 7阻害剤化合物の欠点としては、低溶解性及び一般毒性が挙げられる。したがって、より強力で選択的な不可逆的USP 7阻害剤の開発が必要とされる。

【発明の概要】

【0005】

一部の実施形態では、本開示は、式（I）の化合物

【化1】



10

20

30

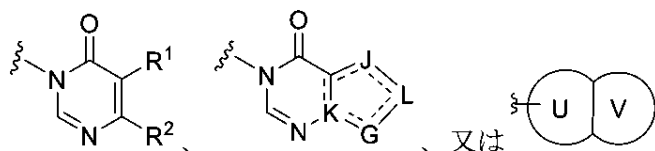
40

50

又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

Qは、

【化2】



であり、

Gは、 CR^{10} 、 NR^{10} 、又はNであり、

Jは、 CR^{10} 、 NR^{10} 、N、又はSであり、

Lは、 NR^{10} 、 CR^{10} 、 CR^{11} 、又はNであり、

Kは、C又はNであり、

【化3】

は、J、L、及びGを含有する環が芳香族であることを条件とし、価が許す場合、単結合又は二重結合であり、

Uは、1つ以上のHal、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、オキソ、又は $\text{C}_{1\sim3}$ アルキルで任意選択的に置換された5～6員のヘテロシクリルであり、

Vは、5～6員のヘテロアリール又は $\text{C}_{3\sim6}$ シクロアルキルであり、5～6員のヘテロアリール又は $\text{C}_{5\sim6}$ シクロアルキルは、1つ以上のHal、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、オキソ、又は $\text{C}_{1\sim3}$ アルキルで任意選択的に置換されており、
 R^1 は、Hであり、

R^2 は、H若しくは $-\text{NHC}_{1\sim3}$ アルキレン ($\text{C}_{5\sim7}$ ヘテロシクリル) であるか、

又は R^1 及び R^2 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 $\text{C}_{6\sim10}$ アリール若しくは5～6員のヘテロアリールを形成し、 $\text{C}_{6\sim10}$ アリール若しくは5～6員のヘテロアリールは、Hal、 $\text{C}_{1\sim3}$ アルキル、 $\text{C}_{1\sim3}$ アルコキシ、 $\text{C}_{6\sim10}$ アリール、5～6員のヘテロアリール、4～7員のヘテロシクリル、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{C}_{1\sim3}$ アルキレン (NR^3R^4)、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_{1\sim3}$ アルキレン (NR^3R^4)、 $-\text{NHC}_{1\sim3}$ アルキレン (4～7員のヘテロシクリル)、 $-\text{OC}_{1\sim3}$ アルキレン (4～7員のヘテロシクリル)、 $-\text{OC}_{1\sim3}$ アルキレン- $\text{O}-$ (NR^3R^4)、 $-\text{NHC}_{1\sim3}$ アルキレン (NR^3R^4)、若しくは $-\text{OC}_{1\sim3}$ アルキレン (NR^3R^4) から独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、 $\text{C}_{1\sim3}$ アルキル、 $\text{C}_{6\sim10}$ アリール、5～6員のヘテロアリール、若しくは4～7員のヘテロシクリルは、独立して、1つ以上のHal、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_{1\sim3}$ アルキル、若しくは $-\text{C}_{0\sim2}$ アルキル (5～6員のヘテロシクリル) で任意選択的に置換されており、

R^3 は、 $\text{C}_{1\sim3}$ アルキルであり、

R^4 は、 $\text{C}_{1\sim3}$ アルキルであるか、

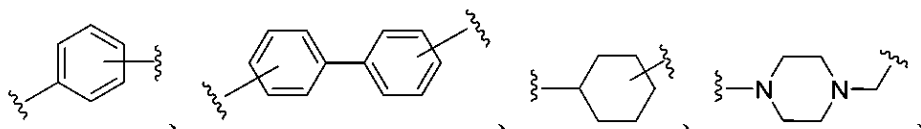
又は R^3 及び R^4 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあり、5～7員のヘテロシクリル若しくは5～7員のヘテロアリールを形成し、5～7員のヘテロシクリルは、1つ以上の $\text{C}_{1\sim3}$ アルキルで任意選択的に置換されており、

L^1 は、1つ以上の $-\text{C}_{0\sim2}$ アルキル (C_6 アリール)、 $-\text{NHC}_{0\sim2}$ アルキル (C_6 アリール)、

若しくは $-\text{C}_{0\sim2}$ アルキル (5～6員のヘテロアリール) で置換された $\text{C}_{2\sim4}$ アルキレンであり、 $\text{C}_{2\sim4}$ アルキレン中の1つ以上の炭素は、 $\text{C}_{1\sim3}$ アルキルで任意選択的に置換されているNで任意選択的に置き換えられているか、

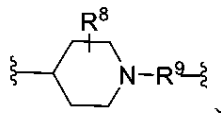
又は L^1 は、いずれかの方向において

【化 4】



いずれかの方向において

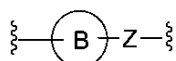
【化 5】



10

若しくはいずれかの方向において

【化 6】



であり、

—C₀～₂アルキル（C₆アリール）又は—C₀～₂アルキル（5～6員のヘテロアリー
ール）は、独立して、1つ以上のH a l、—NH₂、—CN、—CF₃、又はC₁～₃ア
ルキルで任意選択的に置換されており、Zは、C₁～₄アルキレンであり、

20

【化 7】



は、C₆～₁₀アリーレン、5～7員のヘテロシクリレン、又は5～7員のヘテロアリー
レンであり、C₁～₄アルキレン、5～7員のヘテロシクリレン、及び5～7員のヘテロ
アリーレンは、各々独立して、C₀～₂アルキル（C₆アリール）又はC₃～₆シクロア
ルキルで任意選択的に置換されており、

30

L²は、—NH—、結合、又は

【化 8】



であり、

【化 9】



40

は、5員のヘテロアリーレンであり、

L³は、—C(=O)—、—S(=O)₂—、C₆～₁₀アリーレン、又は結合であり、

L⁴は、C₁～₃アルキレン、C₂～₄アルケニレン、又は結合であり、

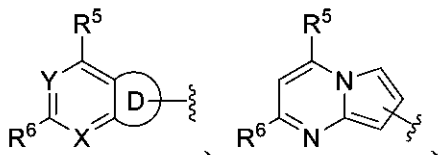
【化 10】



は、H、

50

【化 1 1】



C₆～₁₀アリール、又は5～7員のヘテロアリールであり、C₆～₁₀アリール又は5～7員のヘテロアリールは、1つ以上のHal、-CN、C₁～₃ハロアルキル、-NH C(=O) C₁～₃アルケニルで任意選択的に置換されており、

10

Xは、N又はCHであり、

Yは、N又はCR⁷であり、

R⁵は、Hal、-NH₂、-NH₂ (C₁～₃アルキル)、-OH、C₁～₃アルコキシ、又はC₁～₃アルキルであり、

R⁶は、H、Hal、-NH₂、-OH、-C(O)NH₂、C₁～₃アルキル、C₁～₃アルコキシ、C₆～₁₀アリール、5～6員のヘテロアリール、若しくはC₃～₅シクロアルキルであり、-NH₂、-OH、C₁～₃アルキル、C₆～₁₀アリール、5～6員のヘテロアリール、若しくはC₃～₅シクロアルキルは、1つ以上のHal、-NH₂、-CN、-CF₃、C₁～₃アルキル、C₁～₃アルキル(NH₂)、若しくはC₁～₃アルキル(CF₃)で任意選択的に置換されており、

20

R⁷は、H、Hal、C₁～₃アルキル、C₁～₃ハロアルキル、シアノ、C₃～₅シクロアルキル、-C(O)NH₂、-C(O)N(C₁～₃アルキル)₂、-C(O)NHC₃～₅シクロアルキル、若しくは-C(=O)NHC₁～₃アルキルであり、R⁷が-C(O)N(C₁～₃アルキル)₂である場合、2つのC₁～₃アルキル基が、任意選択的に、それらが結合するN原子と一緒にあって、3～7員のヘテロシクリルを形成するか、

又はR⁷及びR⁶は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、C₅～₇シクロアルキル、C₆～₈架橋二環式シクロアルキル、若しくは5～6員のヘテロシクリルを形成し、C₅～₇シクロアルキル若しくは5～6員のヘテロシクリルは、1つ以上のC₁～₃アルキル、オキソ、若しくは

-C(=O) C₁～₃アルキルで任意選択的に置換されており、同じ炭素上の2つのC₁～₃アルキルが、任意選択的に、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、スピロ環を形成し、

30

【化 1 2】



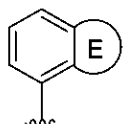
は、C₆～₁₀アリール、5～6員のヘテロシクリル、又は5～6の員ヘテロアリールであり、

R⁸は、1つ以上のHal、-NH₂、-CN、-CF₃、C₁～₃アルキル、C₁～₃アルキル(NH₂)、又はC₁～₃アルキル(CF₃)で任意選択的に置換されたC₆～₁₀アリールであり、

40

R⁹は、結合、C₂～₄アルキレン、C₆～₁₀アリーレン、又は

【化 1 3】



であり、

50

【化 1 4】

E

は、1つ以上のHal、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、

$-CF_3$ 、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルキル(NH_2)、又は $C_1\sim 3$ アルキル(CF_3)で任意選択的に置換された5～6員のヘテロシクリルであり、

R^{10} は、H、 $C_1\sim 3$ アルキレン($C_5\sim 7$ ヘテロシクリル)、又は $C_6\sim 10$ アリールであり、 $C_1\sim 3$ アルキレン($C_5\sim 7$ ヘテロシクリル)又は $C_6\sim 10$ アリールは、1つ以上のHal、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルキル(NH_2)、 $C_1\sim 3$ アルキル(CF_3)、又は $C_1\sim 3$ アルキル(NH_2)(CF_3)で任意選択的に置換されており、

R^{11} は、Hal、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、又は $C_1\sim 3$ アルキルであり、ただし、化合物は、以下ではないことを条件とする。

10

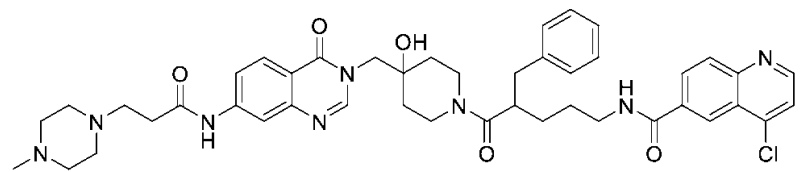
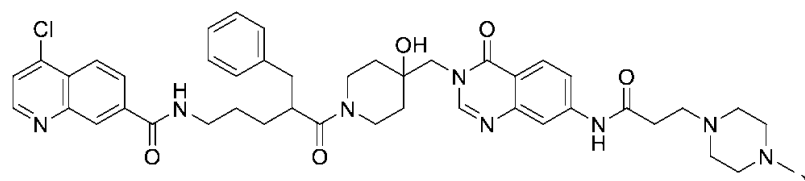
20

30

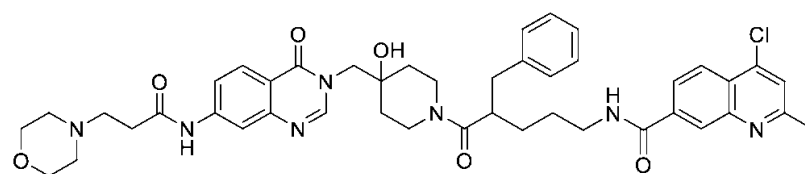
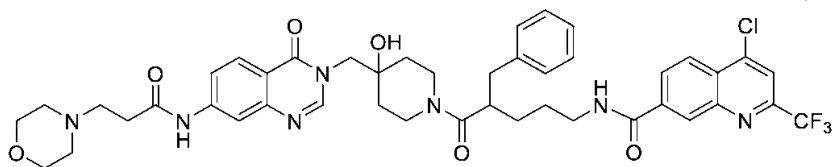
40

50

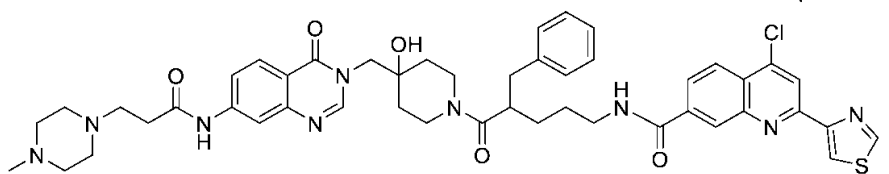
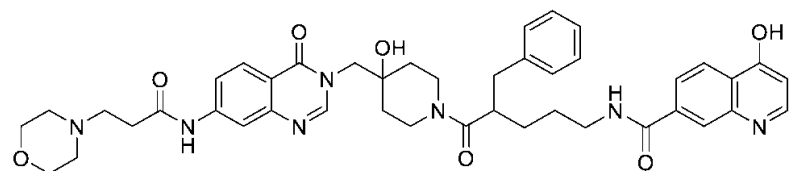
【化 1 5】



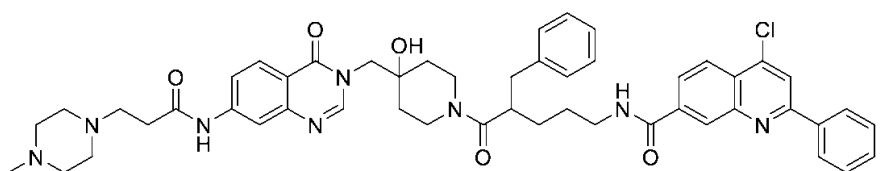
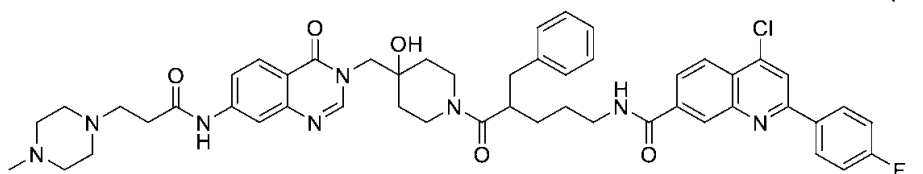
10



20



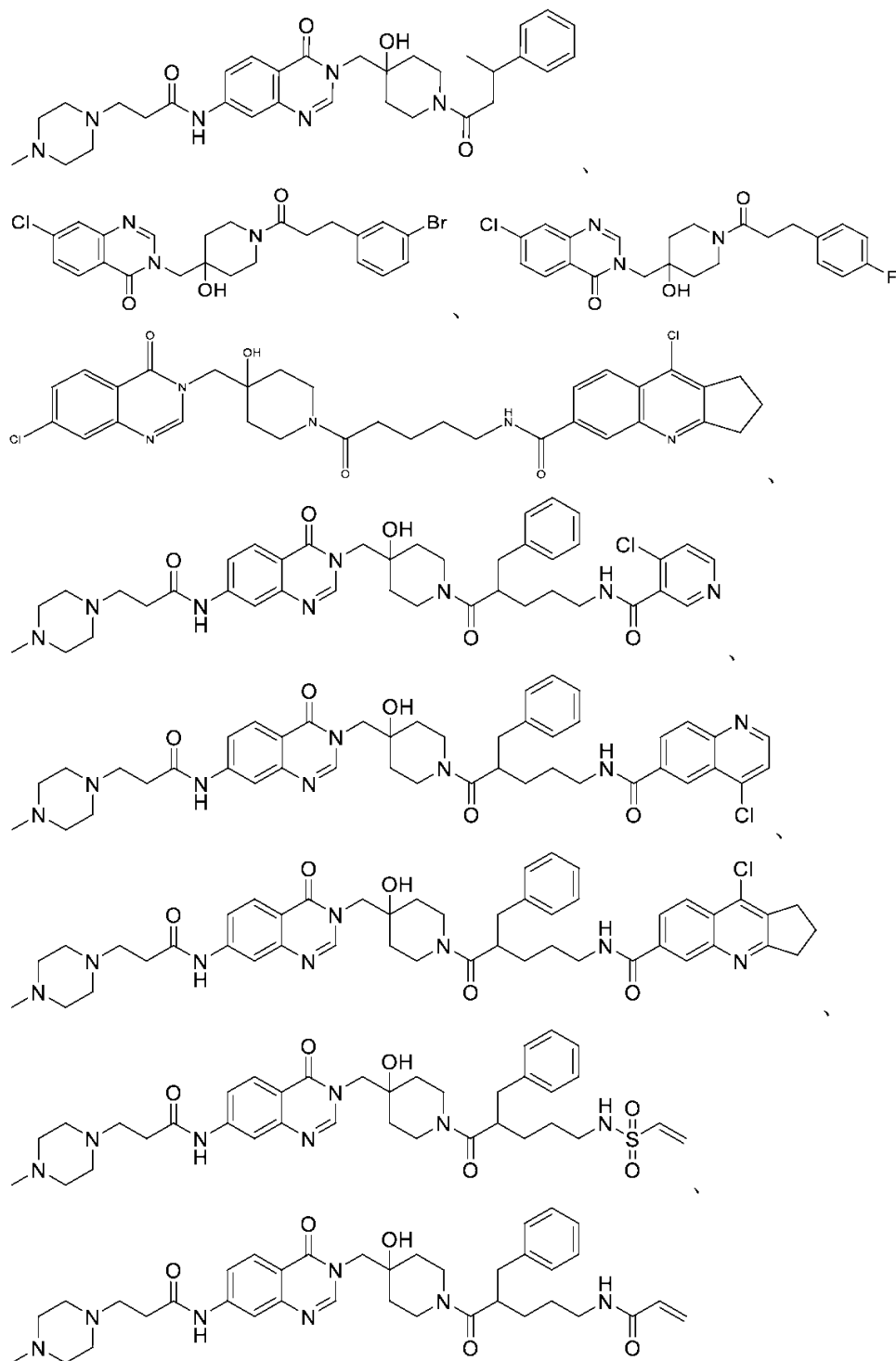
30



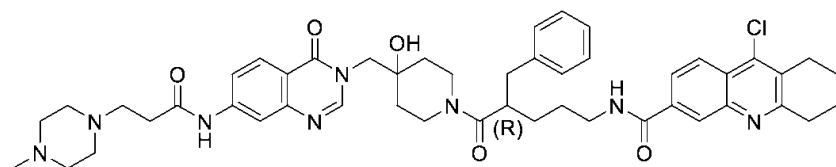
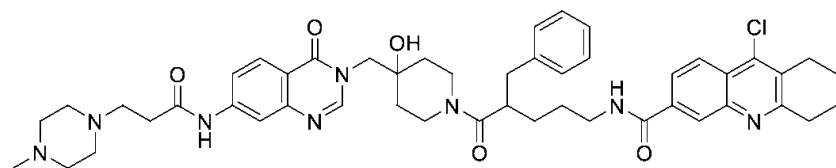
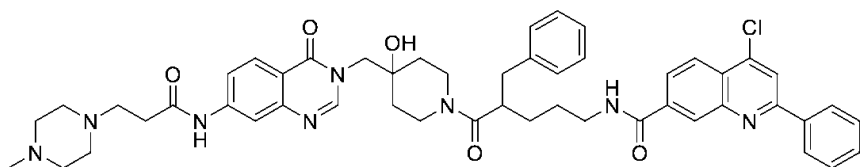
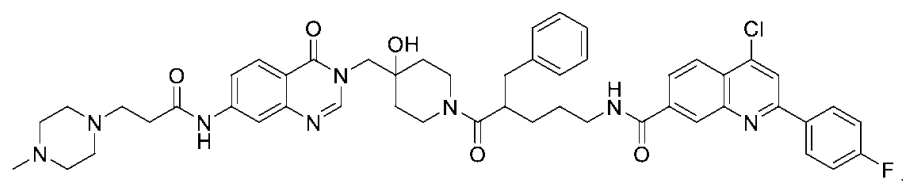
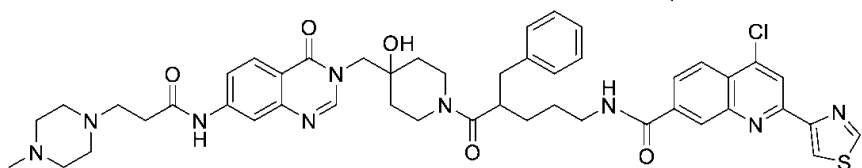
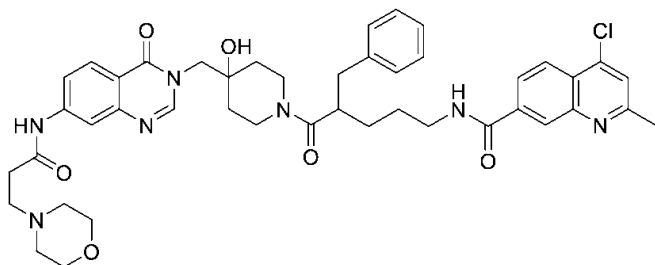
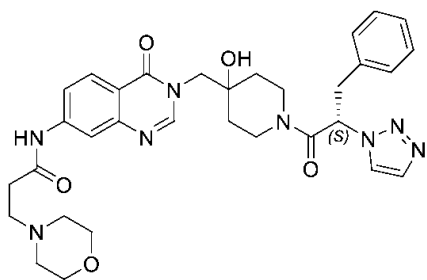
40

50

【化 1 6】



【化 17】



10

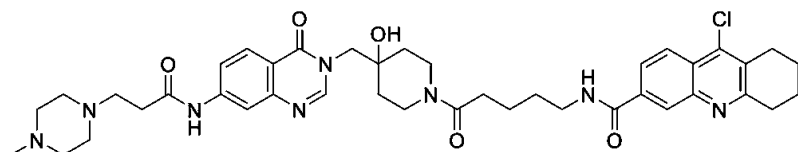
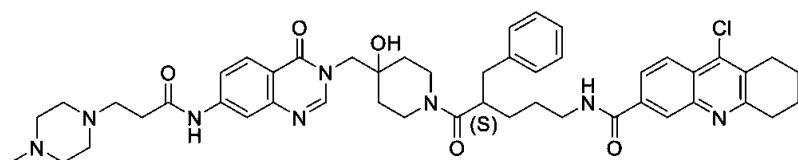
20

30

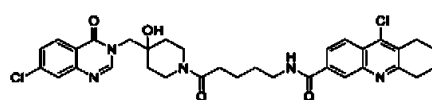
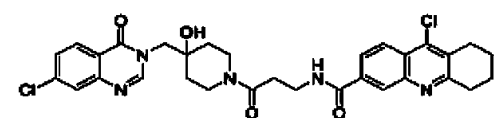
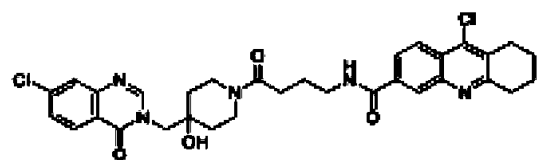
40

50

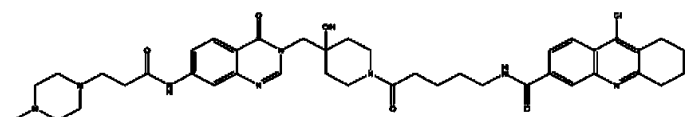
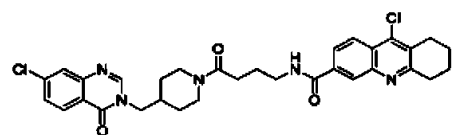
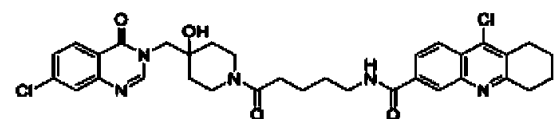
【化 18】



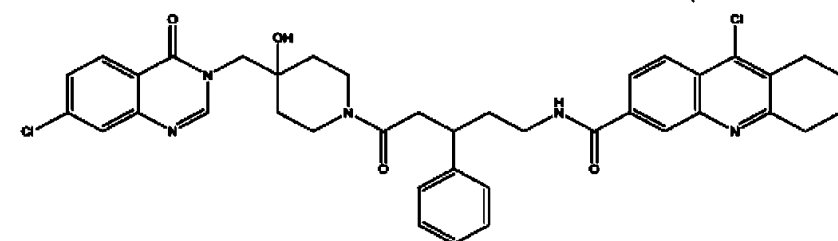
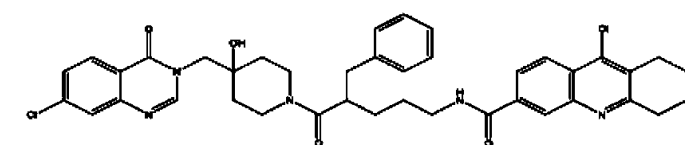
10



20



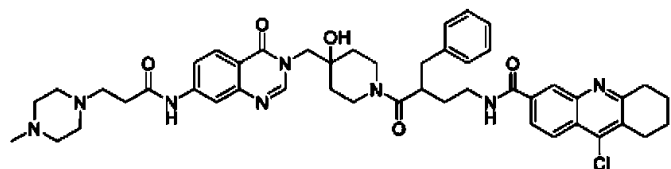
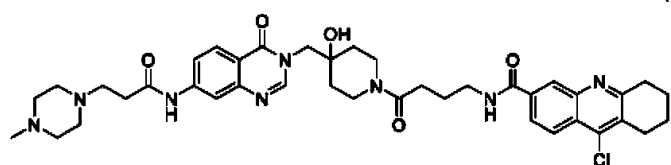
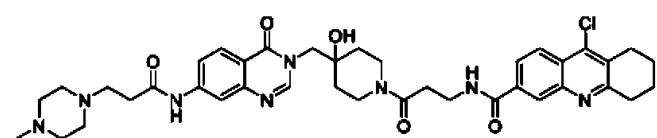
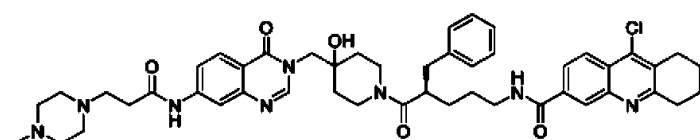
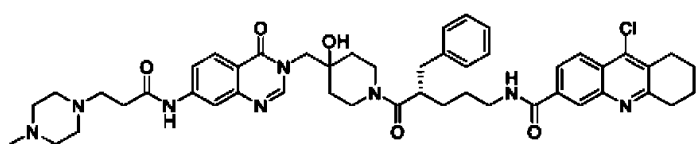
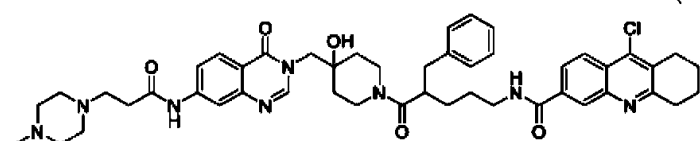
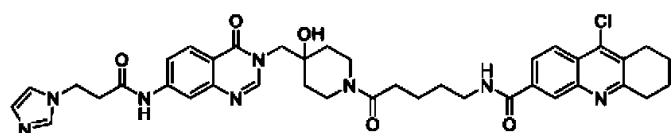
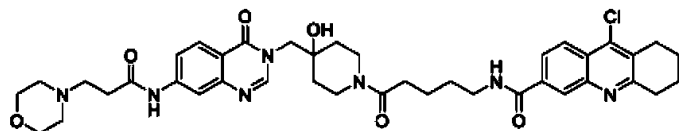
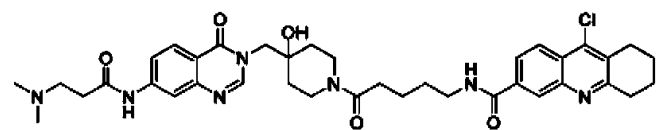
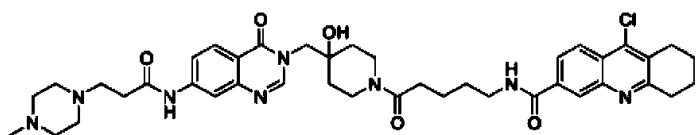
30



40

50

【化 19】



10

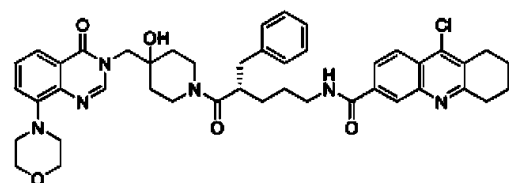
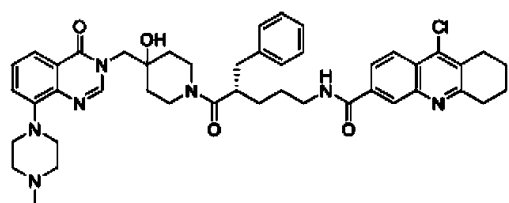
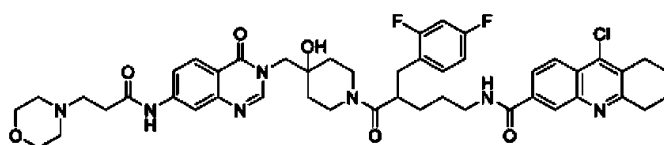
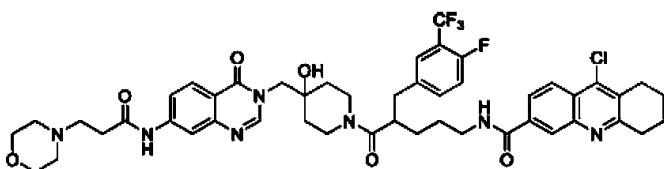
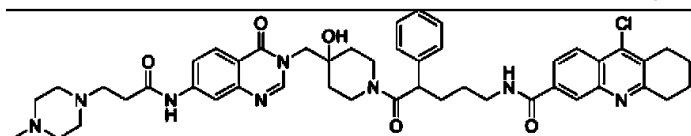
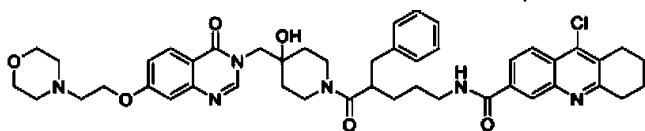
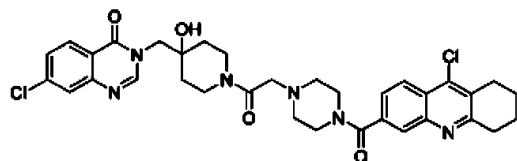
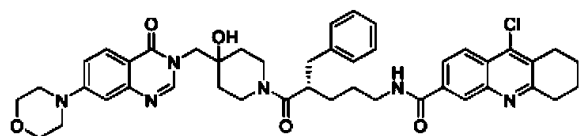
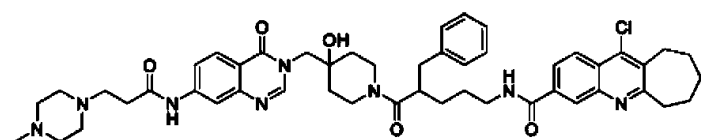
20

30

40

50

【化 20】



10

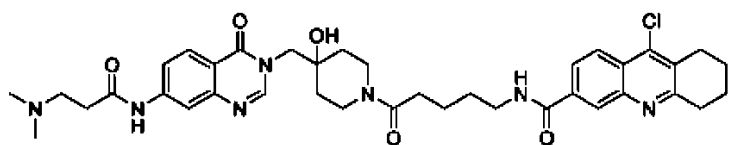
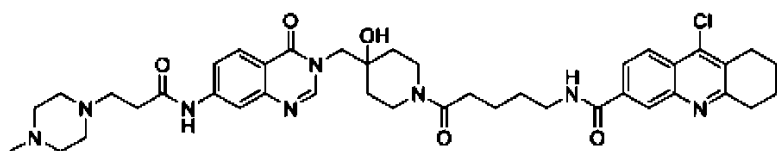
20

30

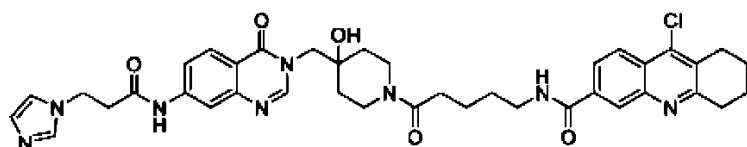
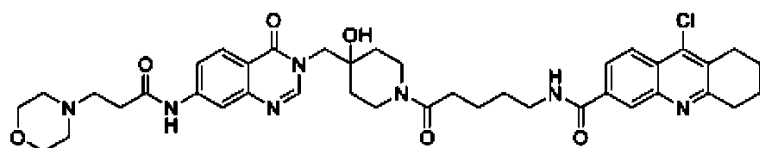
40

50

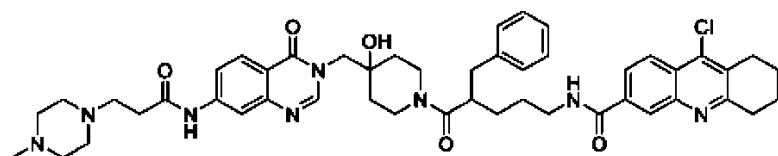
【化 2 1】



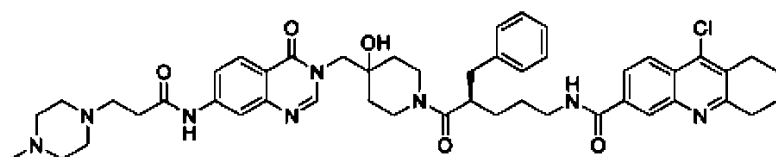
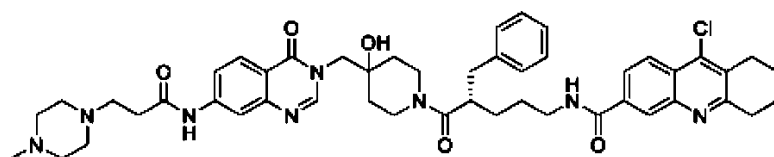
10



20



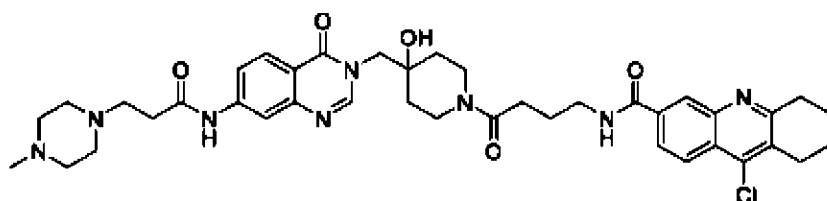
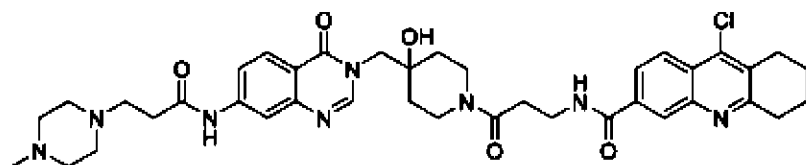
30



40

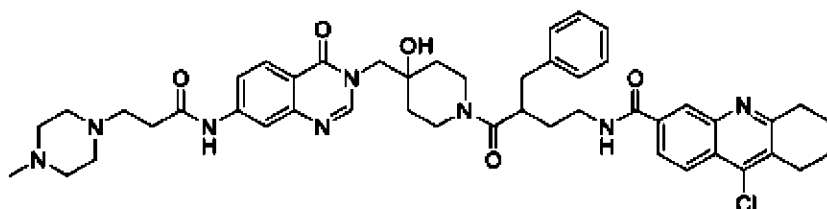
50

【化 2 2】



10

、又は



20

【0006】

一部の実施形態では、本開示は、化合物 4～144 から選択される化合物などの式 (I) の化合物と、薬学的に許容される担体と、を含む、薬学的組成物に関する。

【0007】

一部の実施形態では、本開示は、USP7 によって調節される疾患又は障害を治療する方法であって、化合物 4～144 から選択される化合物などの式 (I) の化合物、又は化合物 4～144 から選択される化合物などの式 (I) の化合物を含む薬学的組成物を、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。

【0008】

一部の実施形態では、本開示は、USP7 を阻害する方法であって、式 (I) の化合物又は式 (I) の化合物を含む薬学的組成物を、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。

30

【0009】

一部の実施形態では、本開示は、がんを治療する方法であって、式 (I) の化合物又は式 (I) の化合物を含む薬学的組成物を、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】

一部の実施形態では、本開示は、USP7 を阻害する方法に関し、その式 (I) の化合物が、USP7 と共有結合を形成する。一部の実施形態では、共有結合は、USP7 のシステイン残基と形成される。

40

【0011】

一部の実施形態では、本開示は、USP7 によって調節される疾患を治療するための薬剤の製造のための、その式 (I) の化合物の使用に関する。

【0012】

一部の実施形態では、本開示は、USP7 によって調節される疾患の治療に使用するための、その式 (I) の化合物に関する。

【発明を実施するための形態】

【0013】

USP7 (ユビキチン特異的プロテアーゼ 7) / HAUSP (ヘルペス関連ユビキチン特異的プロテアーゼ) は、135 kDa の USP ファミリーのタンパク質である。USP

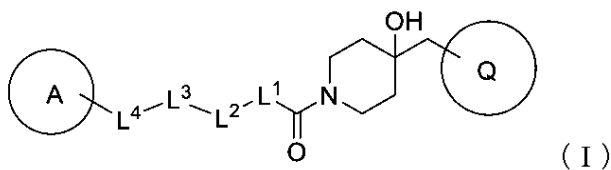
50

7 は、ICP0 (Vmw110)、ウイルス溶解サイクルの開始を刺激する単純ヘルペスウイルス最初期遺伝子、及びEBNA1 (エプスタイン・バー核抗原-1) などのウイルスタンパク質と相互作用することが示されている。DUB USP7 は、エピジェネティクス、細胞周期、DNA 修復、免疫、ウイルス感染及び腫瘍形成を含む多数の細胞プロセスの調節に関与することが示されている。USP7 が、p53 に対する主要な E3 リガーゼである MDM2 を安定化させることによって腫瘍抑制因子 p53 の分解を調節していることが関連付けられると、この酵素への関心が高まった。最近の報告と一致して、USP7 サイレンシングはまた、MDM2 の分解を促進することによって定常状態の p53 レベルを増加させることが示されている。USP7 の p53 への結合は、最近、TSPYL5 により調節されることが示されており、TSPYL5 は、USP7 の同じ領域への結合について p53 との競合を通して乳房の発がんに関連するタンパク質である。より最近、USP7 の上方調節及び下方調節の両方が、構成的に高い p53 レベルをもたらすことによって、インビトロでの結腸がんの細胞増殖及びインビボでの腫瘍増殖を阻害することが示されている。

10

【0014】

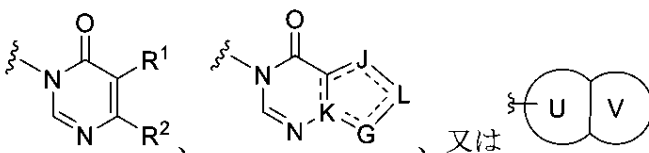
一部の実施形態では、本開示は、式 (I) の化合物、
【化23】



20

又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、
Q は、

【化24】



30

であり、

G は、 CR^{10} 、 NR^{10} 、又は N であり、

J は、 CR^{10} 、 NR^{10} 、N、又は S であり、

L は、 NR^{10} 、 CR^{10} 、 CR^{11} 、又は N であり、

K は、C 又は N であり、

【化25】

40

は、J、L、及び G を含有する環は芳香族であることを条件とし、価は許す場合、単結合又は二重結合であり、

U は、1 つ以上の H a l、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、オキソ、又は $C_{1\sim3}$ アルキルで任意選択的に置換された 5～6 員のヘテロシクリルであり、

V は、5～6 員のヘテロアリール又は $C_{3\sim6}$ シクロアルキルであり、5～6 員のヘテロアリール又は $C_{5\sim6}$ シクロアルキルは、1 つ以上の H a l、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、オキソ、又は $C_{1\sim3}$ アルキルで任意選択的に置換されており、

R^1 は、H であり、

R^2 は、 $-NHC_{1\sim3}$ アルキレン ($C_{5\sim7}$ ヘテロシクリル) であるか、

又は R^1 及び R^2 は、それらが結合する炭素原子と一緒に、 $C_{6\sim10}$ アリール

50

若しくは5～6員のヘテロアリールを形成し、 $C_6 \sim 10$ アリール若しくは5～6員のヘテロアリールは、Hal、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～6員のヘテロアリール、4～7員のヘテロシクリル、 $-NHC(=O)C_1 \sim 3$ アルキレン(NR^3R^4)、 $-C(=O)NHC_1 \sim 3$ アルキレン(NR^3R^4)、 $-NHC_1 \sim 3$ アルキレン(4～7員のヘテロシクリル)、 $-OC_1 \sim 3$ アルキレン(4～7員のヘテロシクリル)、 $-OC_1 \sim 3$ アルキレン- $O-$ (NR^3R^4)、若しくは $-OC_1 \sim 3$ アルキレン(NR^3R^4)から独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～6員のヘテロアリール、若しくは4～7員のヘテロシクリルは、独立して、1つ以上のHal、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、若しくは $-C_0 \sim 2$ アルキル(5～6員のヘテロシクリル)で任意選択的に置換されており、

10

R^3 は、 $C_1 \sim 3$ アルキルであり、

R^4 は、 $C_1 \sim 3$ アルキルであるか、

又は R^3 及び R^4 は、それらが結合する窒素原子と一緒に、5～7員のヘテロシクリル若しくは5～7員のヘテロアリールを形成し、5～7員のヘテロシクリルは、1つ以上の $C_1 \sim 3$ アルキルで任意選択的に置換されており、

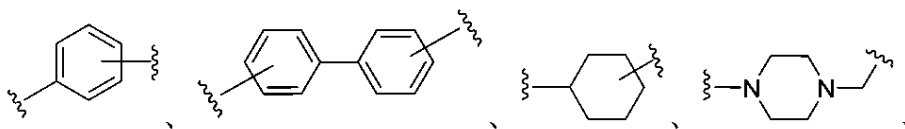
L^1 は、1つ以上の $-C_0 \sim 2$ アルキル(C_6 アリール)、 $-NHC_0 \sim 2$ アルキル(C_6 アリール)、

若しくは $-C_0 \sim 2$ アルキル(5～6員のヘテロアリール)で置換された $C_2 \sim 4$ アルキレン、

20

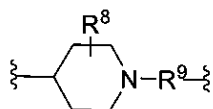
いずれかの方向において

【化26】



いずれかの方向において

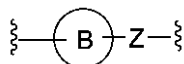
【化27】



30

、又はいずれかの方向において

【化28】



であり、

$-C_0 \sim 2$ アルキル(C_6 アリール)又は $-C_0 \sim 2$ アルキル(5～6員のヘテロアリール)は、独立して、1つ以上のHal、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、又は $C_1 \sim 3$ アルキルで任意選択的に置換されており、Zは、 $C_1 \sim 4$ アルキレンであり、

40

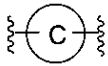
【化29】



は、 $C_6 \sim 10$ アリーレン、5～7員のヘテロシクリレン、又は5～7員のヘテロアリーレンであり、 $C_1 \sim 4$ アルキレン、5～7員のヘテロシクリレン、及び5～7員のヘテロアリーレンは、各々独立して、 $C_0 \sim 2$ アルキル(C_6 アリール)又は $C_3 \sim 6$ シクロアルキルで任意選択的に置換されており、

50

L^2 は、 $-NH-$ 、結合、又は
【化 3 0】



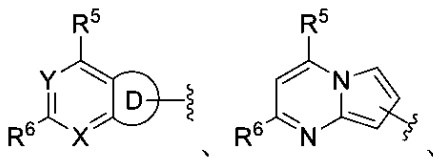
であり、
【化 3 1】



は、5 員のヘテロアリーレンであり、
 L^3 は、 $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $C_6 \sim 10$ アリーレン、又は結合であり、
 L^4 は、 $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $C_2 \sim 4$ アルケニレン、又は結合であり、
【化 3 2】



は、H、
【化 3 3】



$C_6 \sim 10$ アリール、又は 5 ～ 7 員のヘテロアリールであり、 $C_6 \sim 10$ アリール又は 5 ～ 7 員のヘテロアリールは、1 つ以上の H a l、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $-NHC(=O)C_1 \sim 3$ アルケニルで任意選択的に置換されており、

X は、N 又は CH であり、

Y は、N 又は CR^7 であり、

R^5 は、H a l、 $-NH_2$ 、 $-NH_2(C_1 \sim 3$ アルキル)、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、又は $C_1 \sim 3$ アルキルであり、

R^6 は、H、H a l、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、 $C_6 \sim 10$ アリール、5 ～ 6 員のヘテロアリール、若しくは $C_3 \sim 5$ シクロアルキルであり、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5 ～ 6 員のヘテロアリール、若しくは $C_3 \sim 5$ シクロアルキルは、1 つ以上の H a l、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルキル (NH_2)、若しくは $C_1 \sim 3$ アルキル (CF_3) で任意選択的に置換されており、

R^7 は、H、H a l、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、若しくは $-C(=O)NHC_1 \sim 3$ アルキルであるか、

又は R^7 及び R^6 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 C_5 シクロアルキル、 $C_6 \sim 8$ 架橋二環式シクロアルキル、若しくは 5 ～ 6 員のヘテロシクリルを形成し、 C_5 シクロアルキル若しくは 5 ～ 6 員のヘテロシクリルは、1 つ以上の $C_1 \sim 3$ アルキル、オキソ、若しくは

$-C(=O)C_1 \sim 3$ アルキルで任意選択的に置換されており、

【化 3 4】



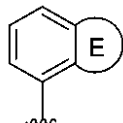
は、 $C_6 \sim 10$ アリール、5 ～ 6 員のヘテロシクリル、又は 5 ～ 6 の員ヘテロアリールで

あり、

R^8 は、1つ以上の Hal 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルキル (NH_2)、又は $C_1 \sim 3$ アルキル (CF_3) で任意選択的に置換された $C_6 \sim 10$ アリールであり、

R^9 は、結合、 $C_2 \sim 4$ アルキレン、 $C_6 \sim 10$ アリーレン、又は

【化 3 5】



10

であり、

【化 3 6】



は、1つ以上の Hal 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、

$-CF_3$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルキル (NH_2)、又は $C_1 \sim 3$ アルキル (CF_3) で任意選択的に置換された 5 ～ 6 員のヘテロシクリルであり、

R^{10} は、 H 、 $C_1 \sim 3$ アルキレン ($C_5 \sim 7$ ヘテロシクリル)、又は $C_6 \sim 10$ アリールであり、 $C_1 \sim 3$ アルキレン ($C_5 \sim 7$ ヘテロシクリル) 又は $C_6 \sim 10$ アリールは、1つ以上の Hal 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルキル (NH_2)、 $C_1 \sim 3$ アルキル (CF_3)、又は $C_1 \sim 3$ アルキル (NH_2) (CF_3) で任意選択的に置換されており、

R^{11} は、 Hal 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、又は $C_1 \sim 3$ アルキルであり、ただし、化合物は、以下ではないことを条件とする。

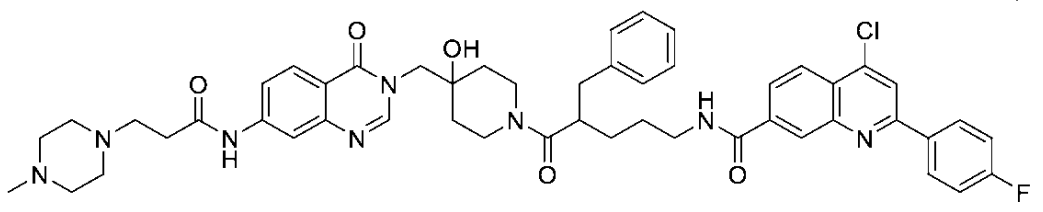
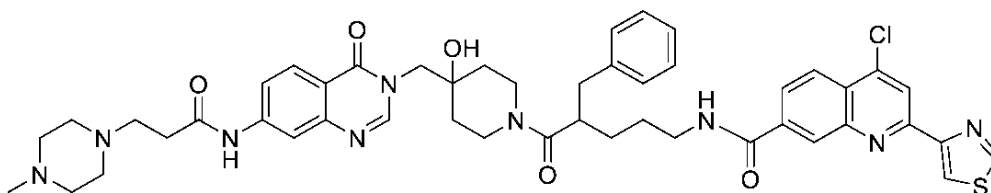
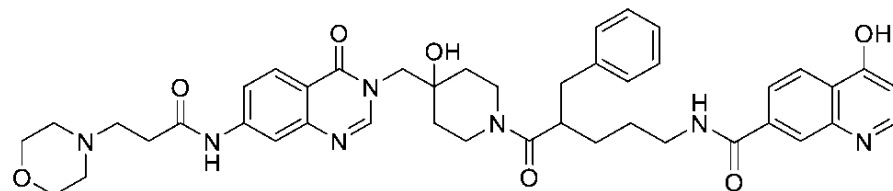
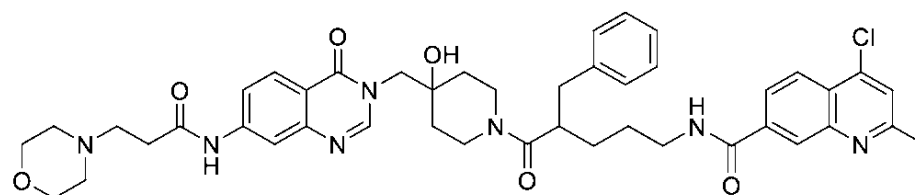
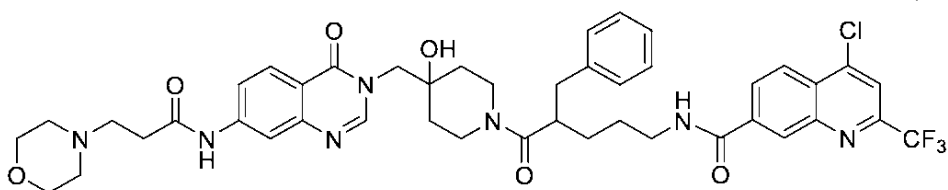
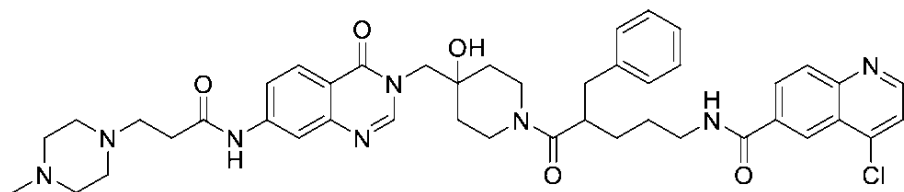
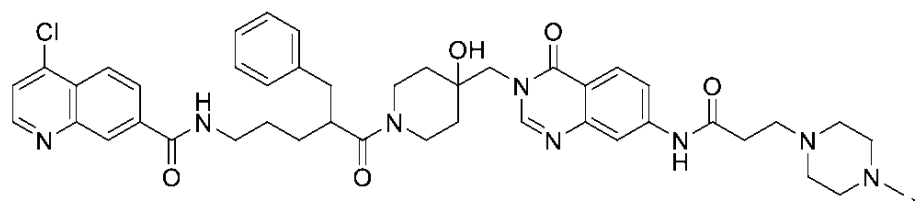
20

30

40

50

【化 3 7】



10

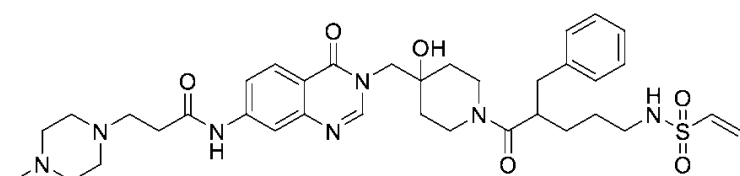
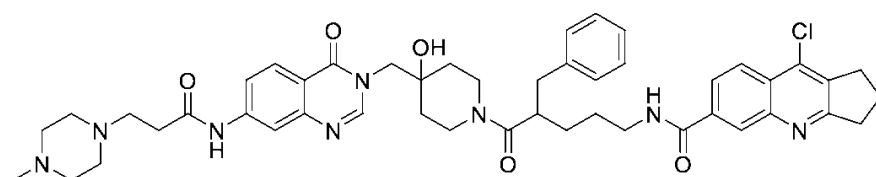
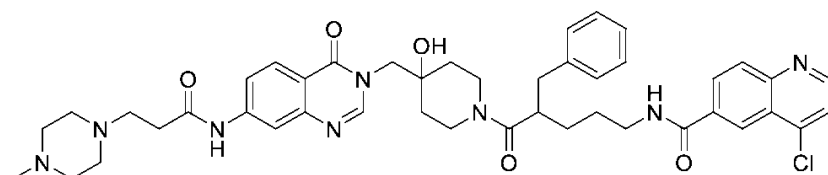
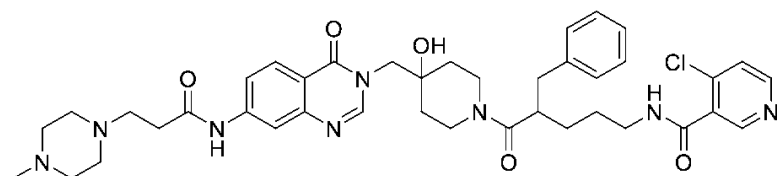
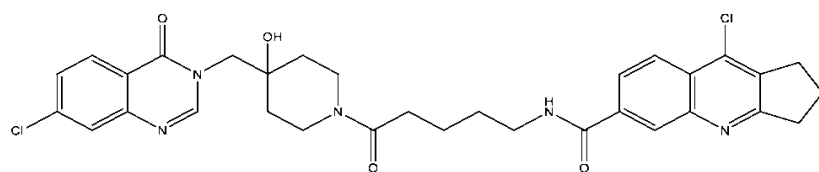
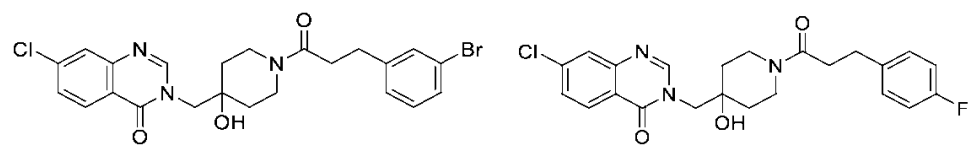
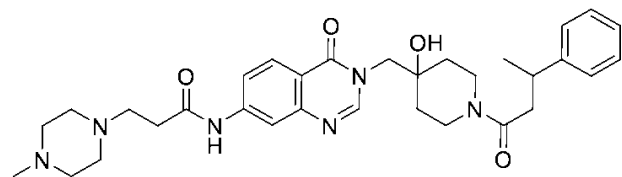
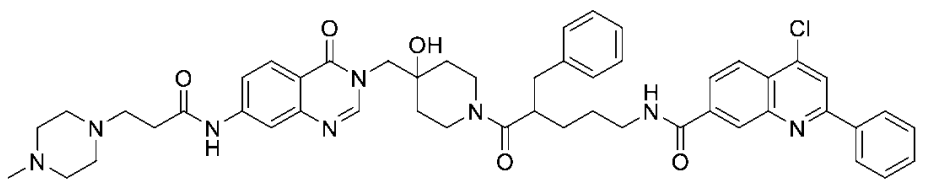
20

30

40

50

【化 3 8】



10

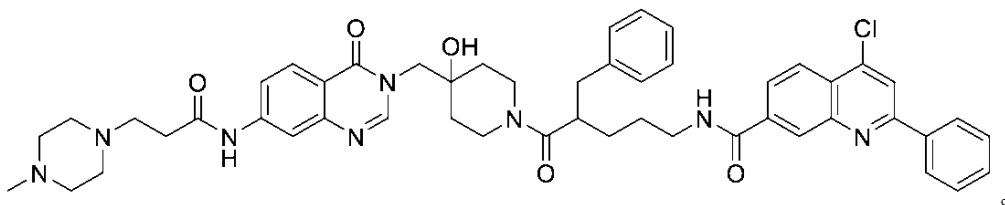
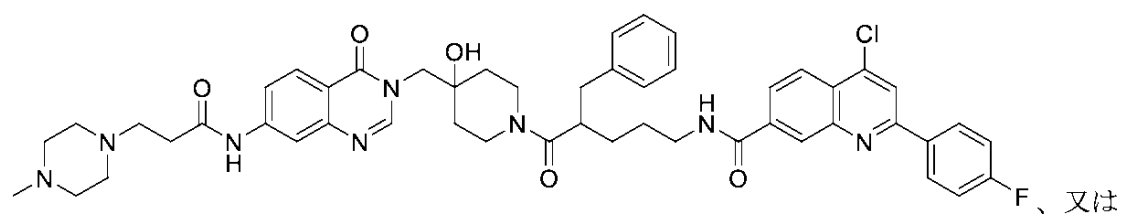
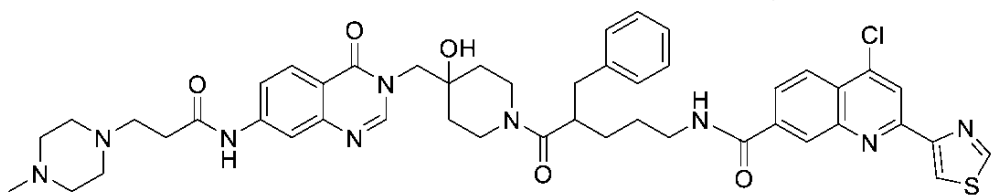
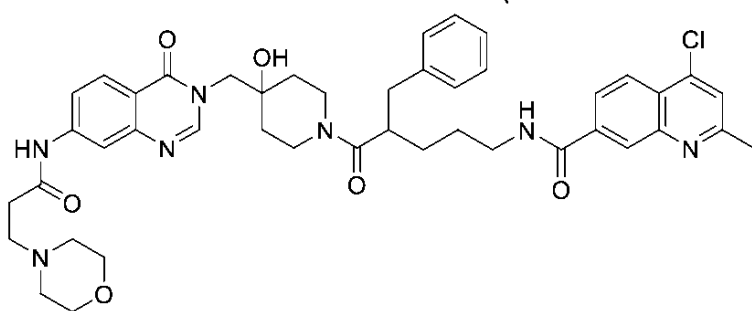
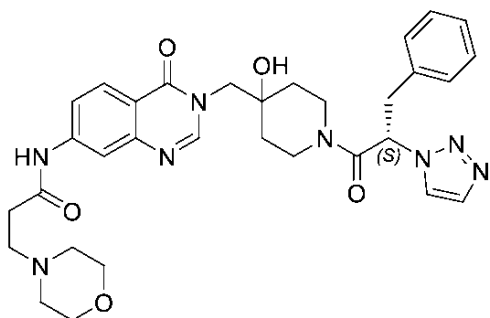
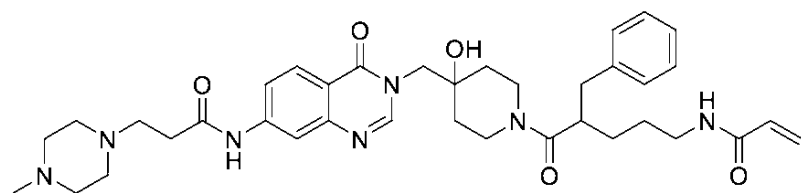
20

30

40

50

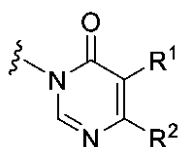
【化 3 9】



【 0 0 1 5】

一部の実施形態では、Qは、

【化 4 0】



である。一部の実施形態では、Qは、

10

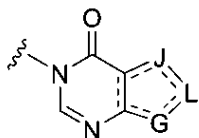
20

30

40

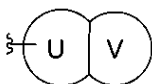
50

【化 4 1】



である。一部の実施形態では、Qは、

【化 4 2】



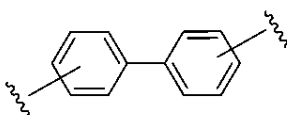
10

である。

【0 0 1 6】

一部の実施形態では、 L^1 は、

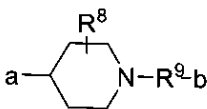
【化 4 3】



20

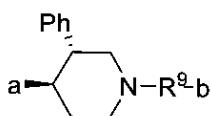
である。一部の実施形態では、 L^1 は、

【化 4 4】



であり、式中、aは、カルボニル基への結合点であり、bは、 L^2 への結合点である。一部の実施形態では、 L^1 は、

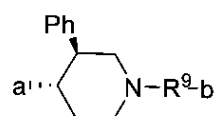
【化 4 5】



30

であり、式中、aは、カルボニル基への結合点であり、bは、 L^2 への結合点である。一部の実施形態では、 L^1 は、

【化 4 6】



40

であり、式中、aは、カルボニル基への結合点であり、bは、 L^2 への結合点である。

【0 0 1 7】

一部の実施形態では、 R^9 は、 $C_2 \sim 4$ アルキレンである。一部の実施形態では、 R^9 は、 $C_6 \sim 10$ アリーレンである。

【0 0 1 8】

一部の実施形態では、 L^2 は、 $-NH-$ である。

【0 0 1 9】

一部の実施形態では、 L^3 は、 $-S(=O)_2-$ である。一部の実施形態では、 L^3 は、 $-C(=O)-$ である。

50

【0020】

一部の実施形態では、

【化47】



は、Hであり、 L^4 は、 $C_1 \sim 3$ アルキル又は $C_3 \sim 4$ アルケニルである。一部の実施形態では、 L^4 は、 $C_3 \sim 4$ アルケニルである。一部の実施形態では、

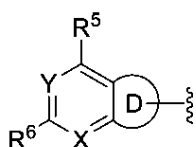
【化48】



10

は、

【化49】



である。一部の実施形態では、

【化50】



20

は、5～6員のヘテロシクリル又は5～6員のヘテロアリールである。一部の実施形態では、

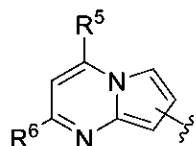
【化51】



30

は、

【化52】

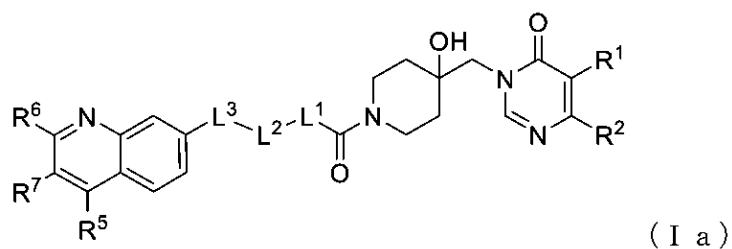


である。

【0021】

一部の実施形態では、式(I)の化合物は、式(Ia)の化合物：

【化53】



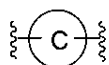
40

又はその薬学的に許容される塩である。

50

【0022】

一部の実施形態では、 L^2 は、 $-NH-$ である。一部の実施形態では、 L^2 は、
【化54】



である。

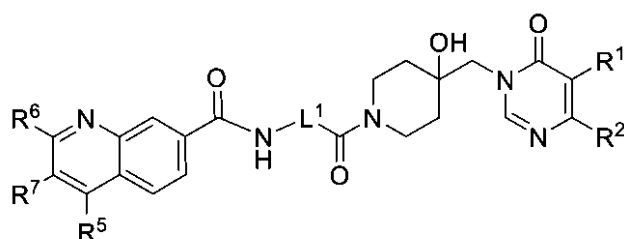
【0023】

一部の実施形態では、 L^3 は、 $-C(=O)-$ である。

【0024】

一部の実施形態では、式(I)の化合物は、式(Ib)の化合物：

【化55】



(I b)

又はその薬学的に許容される塩である。

【0025】

一部の実施形態では、 R^5 は、 H 又は Me であり、例えば、 R^5 は、 CH_3 である。一部の実施形態では、 R^5 は、 $-OH$ である。一部の実施形態では、 R^5 は、 Me である。

【0026】

一部の実施形態では、 R^7 は、 H である。

【0027】

一部の実施形態では、 R^6 は、 H である。一部の実施形態では、 R^6 は、 F 、 $-NH_2$ 、又は $-OH$ であり、 $-NH_2$ 又は $-OH$ は、 $C_1 \sim 3$ アルキルで任意選択的に置換されている。一部の実施形態では、 R^6 は、 $C_1 \sim 3$ アルキルであり、 $C_1 \sim 3$ アルキルは、1つ以上の H 又は $-NH_2$ で任意選択的に置換されている。一部の実施形態では、 R^6 は、 $C_6 \sim 10$ アリールであり、 $C_6 \sim 10$ アリールは、1つ以上の H 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルキル(NH_2)、又は $C_1 \sim 3$ アルキル(CF_3)で任意選択的に置換されている。一部の実施形態では、 R^6 は、5～6員のヘテロアリールである。一部の実施形態では、 R^6 は、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキルであり、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキルは、1つ以上の H で任意選択的に置換されている。

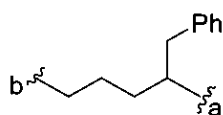
【0028】

一部の実施形態では、 R^7 及び R^6 は、それらが結合する炭素原子と一緒に、 C_5 シクロアルキル又は5～6員のヘテロシクリルを形成し、 C_5 シクロアルキル又は5～6員のヘテロシクリルは、1つ以上の $C_1 \sim 3$ アルキル、オキソ、又は $-C(=O)C_1 \sim 3$ アルキルで任意選択的に置換されている。一部の実施形態では、 R^7 及び R^6 は、それらが結合する炭素原子と一緒に、5～6員のヘテロシクリルを形成し、5～6員のヘテロシクリルは、1つ以上の $C_1 \sim 3$ アルキル、オキソ、又は $-C(=O)C_1 \sim 3$ アルキルで任意選択的に置換されている。一部の実施形態では、 R^7 及び R^6 は、それらが結合する炭素原子と一緒に、 C_5 シクロアルキルを形成する。

【0029】

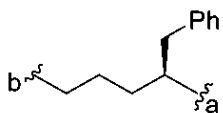
一部の実施形態では、 L^1 は、1つ以上の $-C_0 \sim 2$ アルキル(C_6 アリール)で置換された $C_2 \sim 4$ アルキレンである。一部の実施形態では、1つ以上の $-C_0 \sim 2$ アルキル(C_6 アリール)は、1つ以上の H 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、又は $C_1 \sim 3$ アルキルで置換されている。一部の実施形態では、 L^1 は、 $-CH_2Ph$ で置換された C_2

～4 アルキレンである。一部の実施形態では、 L^1 は、
【化56】



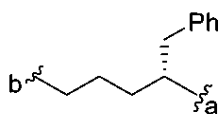
であり、式中、 a は、カルボニル基への結合点であり、 b は、 L^2 への結合点である。一
部の実施形態では、 L^1 は、

【化57】



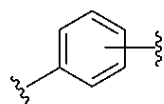
であり、式中、 a は、カルボニル基への結合点であり、 b は、 L^2 への結合点である。一
部の実施形態では、 L^1 は、

【化58】



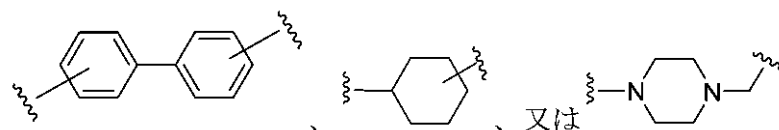
であり、式中、 a は、カルボニル基への結合点であり、 b は、 L^2 への結合点である。一
部の実施形態では、 L^1 は、

【化59】



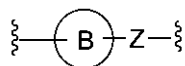
である。一部の実施形態では、 L^1 は、いずれかの方向において

【化60】



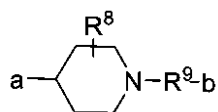
である。一部の実施形態では、 L^1 は、いずれかの方向において

【化61】



である。一部の実施形態では、 L^1 は、

【化62】



であり、式中、 a は、カルボニル基への結合点であり、 b は、 L^2 への結合点である。一
部の実施形態では、 L^1 は、

10

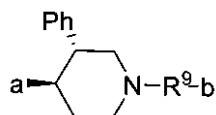
20

30

40

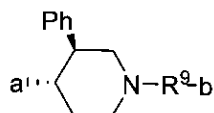
50

【化 6 3】



であり、式中、a は、カルボニル基への結合点であり、b は、 L^2 への結合点である。一部の実施形態では、 L^1 は、

【化 6 4】



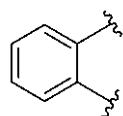
10

であり、式中、a は、カルボニル基への結合点であり、b は、 L^2 への結合点である。

【0030】

一部の実施形態では、 R^9 は、 $C_2 \sim 4$ アルキレンである。一部の実施形態では、 R^9 は、 $C_6 \sim 10$ アリーレンである。一部の実施形態では、 R^9 は、

【化 6 5】



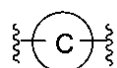
20

である。

【0031】

一部の実施形態では、 L^2 は、結合である。一部の実施形態では、 L^2 は、 $-NH-$ である。一部の実施形態では、 L^2 は、

【化 6 6】



30

。

【0032】

一部の実施形態では、 L^3 は、 $-C(=O)-$ である。

【0033】

一部の実施形態では、 R^1 は、H である。

【0034】

一部の実施形態では、 R^2 は、 $-NHC_1 \sim 3$ アルキレン ($C_5 \sim 7$ ヘテロシクリル) である。一部の実施形態では、 R^1 及び R^2 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 $C_6 \sim 10$ アリールを形成する。一部の実施形態では、 $C_6 \sim 10$ アリールは、1つ以上の $-NHC(=O)C_1 \sim 3$ アルキレン (NR^3R^4) で置換されている。一部の実施形態では、 $C_6 \sim 10$ アリールは、1つ以上の $-NHC(=O)C_2$ アルキレン (NMe_2) で置換されている。一部の実施形態では、 $C_6 \sim 10$ アリールは、1つ以上の $-OC_1 \sim 3$ アルキレン (NR^3R^4) で置換されている。

40

【0035】

一部の実施形態では、各 R^3 及び R^4 は、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキルである。一部の実施形態では、各 R^3 及び R^4 は、Me である。一部の実施形態では、 R^3 及び R^4 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、5～7 員のヘテロシクリルを形成する。一部の実施形態では、5～7 員のヘテロシクリルは、1つ以上の $C_1 \sim 3$ アルキルで置換されている。一部の実施形態では、 R^3 及び R^4 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、5～7 員のヘテロアリールを形成する。

50

【 0 0 3 6 】

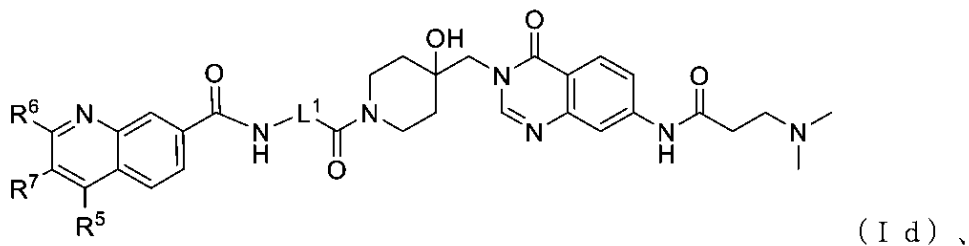
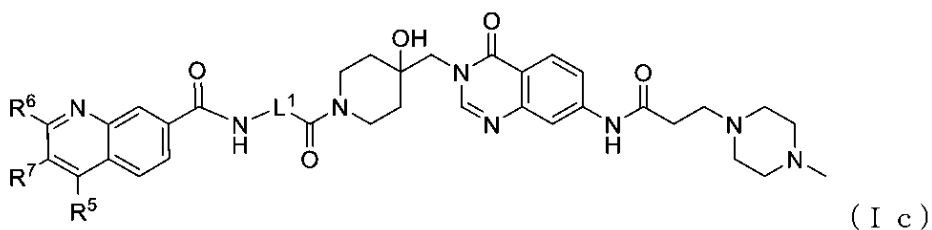
一部の実施形態では、 R^1 及び R^2 は、それらが結合する炭素原子と一緒に、5～6員のヘテロアリールを形成する。一部の実施形態では、5～6員のヘテロアリールは、1つ以上の $C_{6\sim10}$ アリールで置換されている。一部の実施形態では、 $C_{6\sim10}$ アリールは、1つ以上の Hal 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、又は $C_{1\sim3}$ アルキルで置換されている。

【 0 0 3 7 】

一部の実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I c) の化合物又は式 (I d) の化合物：

【化 6 7】

10



20

又はその薬学的に許容される塩である。

【 0 0 3 8 】

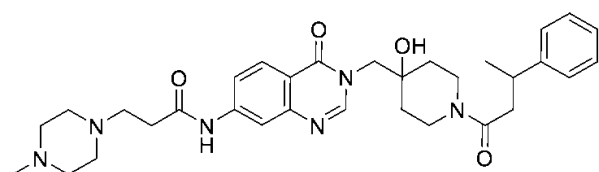
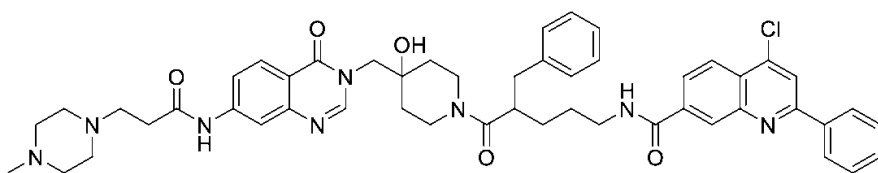
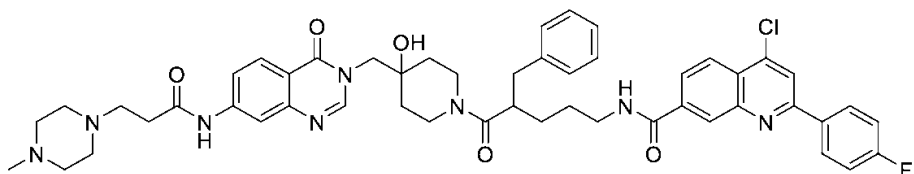
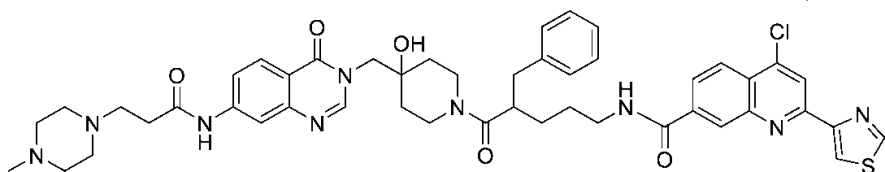
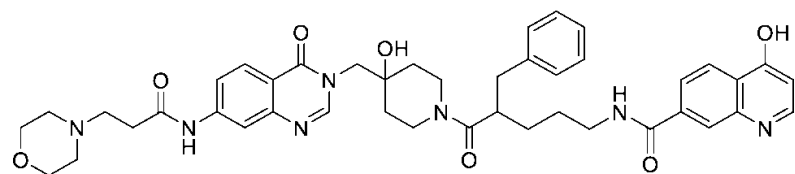
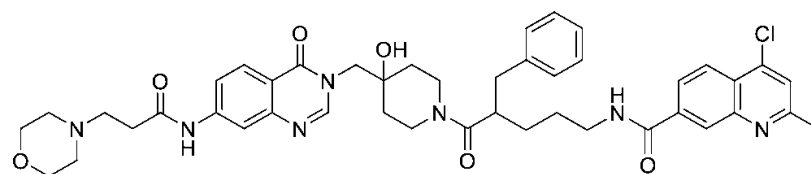
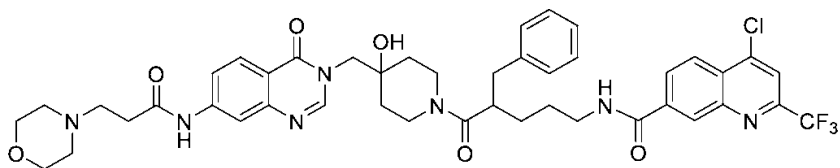
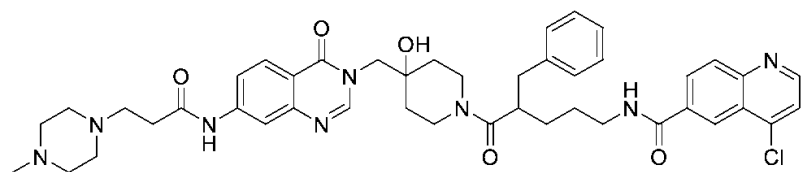
一部の実施形態では、式 (I) の化合物は、以下ではない。

30

40

50

【化 6 8】



10

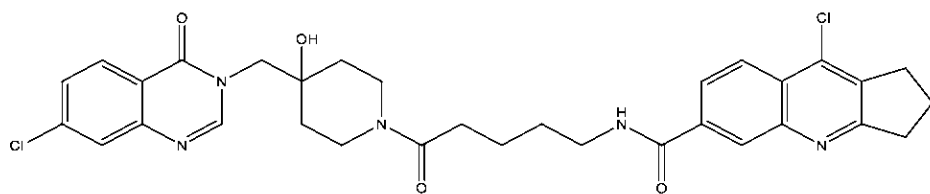
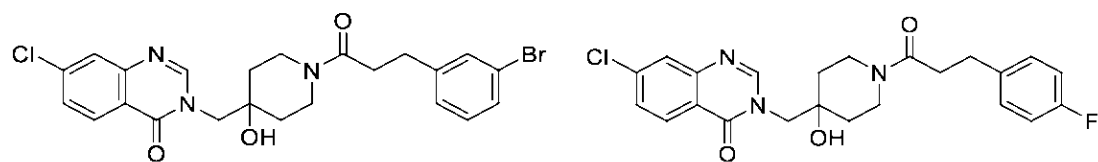
20

30

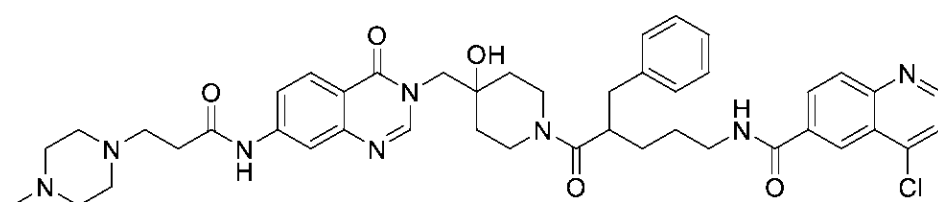
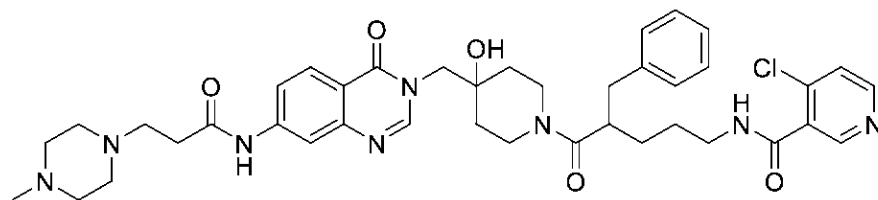
40

50

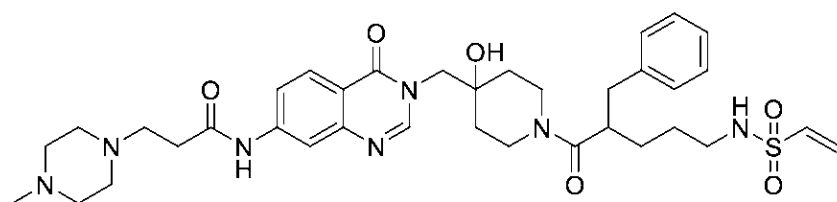
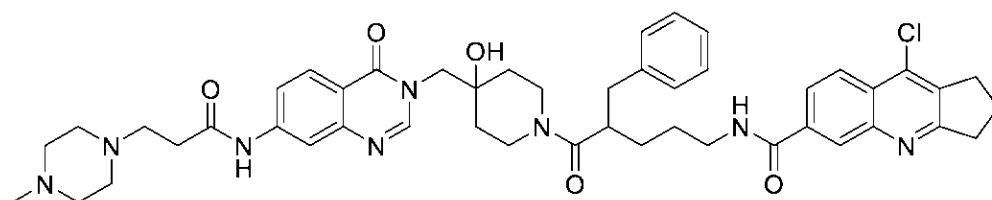
【化 6 9】



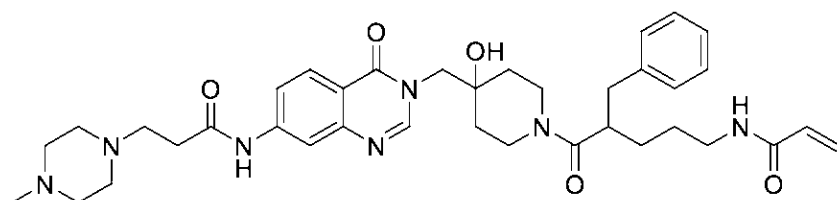
10



20



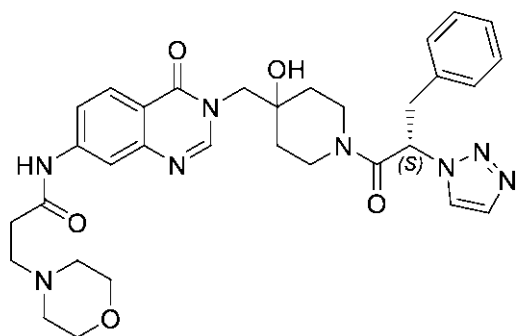
30



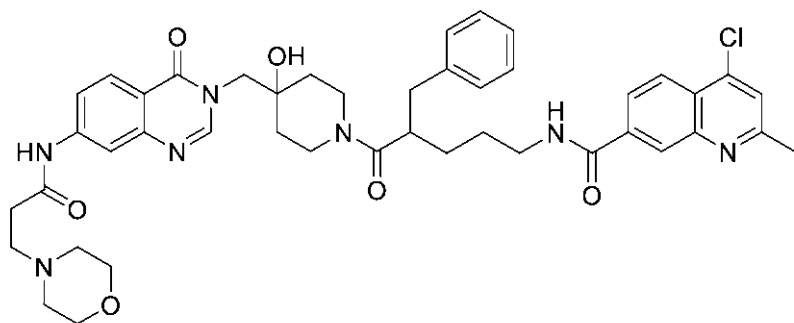
40

50

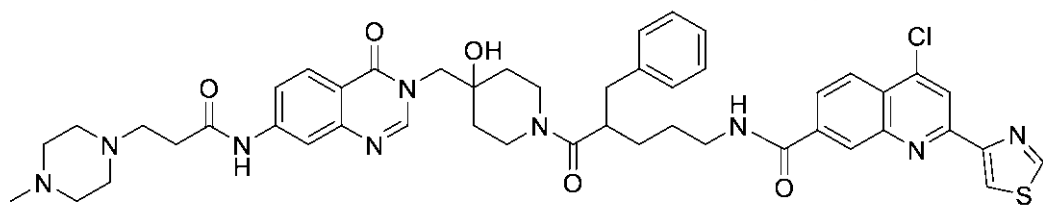
【化 7 0】



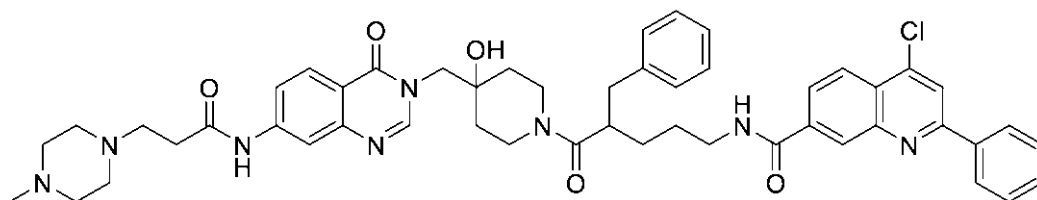
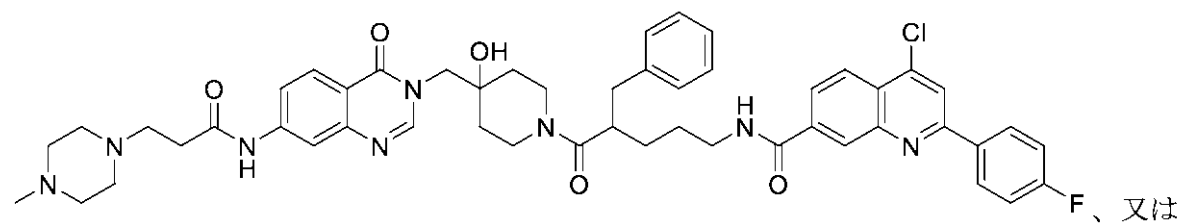
10



20



30



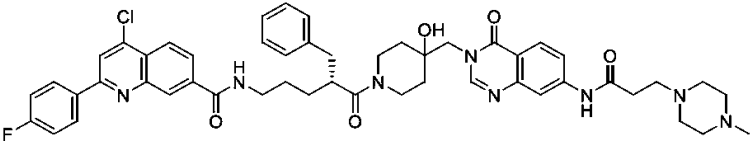
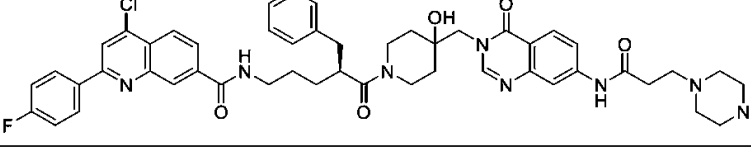
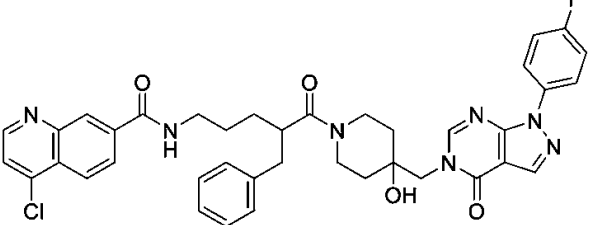
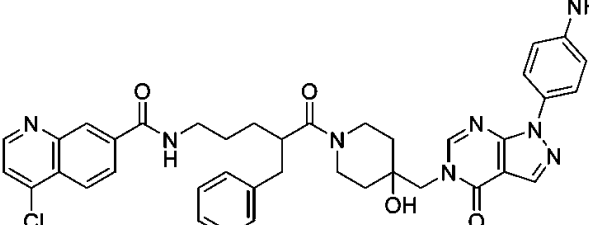
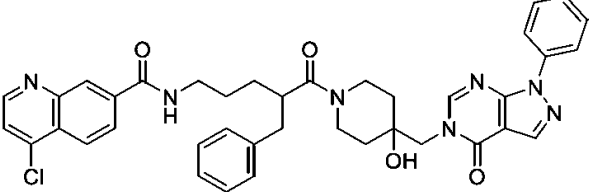
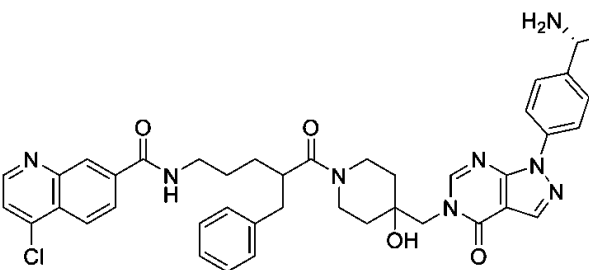
【 0 0 3 9】

ある特定の実施形態では、式（I）の化合物は、以下からなる群から選択される。

40

50

【表 3 - 1】

化合物 番号	化合物構造
4	
5	
6	
7	
8	
9	 (一級アミンにおける絶対立体化学)

10

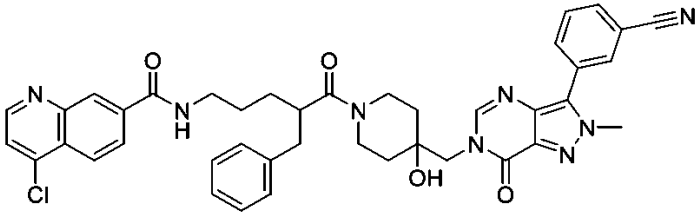
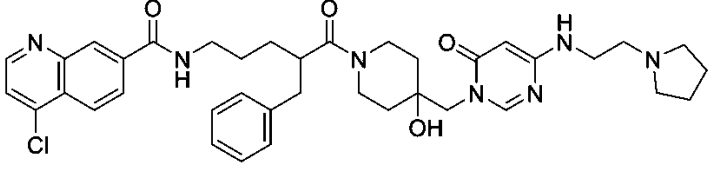
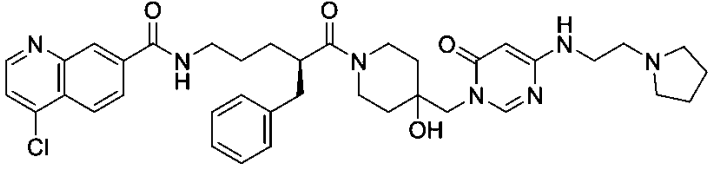
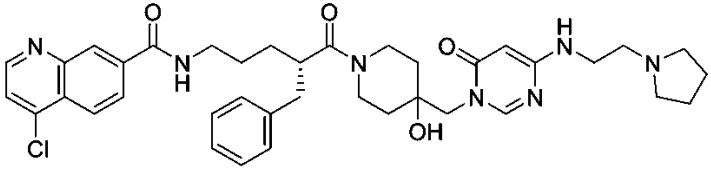
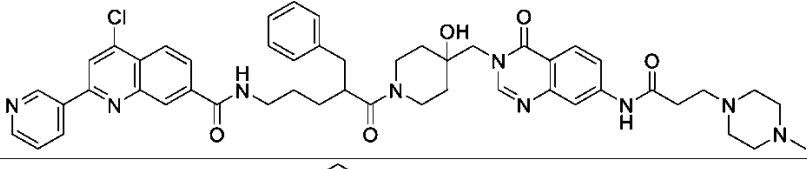
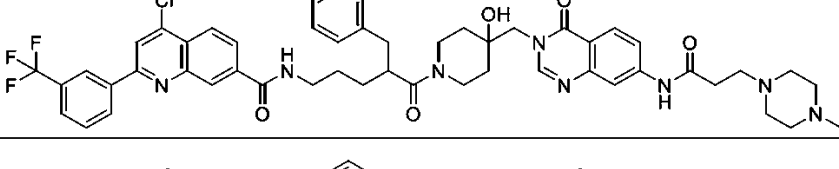
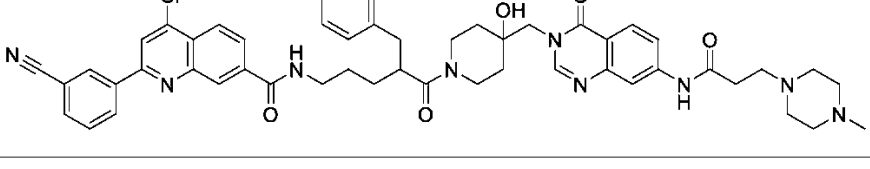
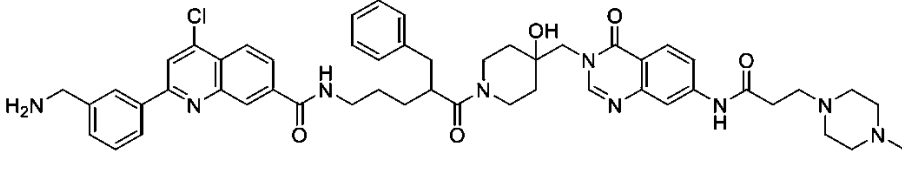
20

30

40

50

【表 3 - 2】

10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	

10

20

30

40

50

【表 3 - 3】

18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	

10

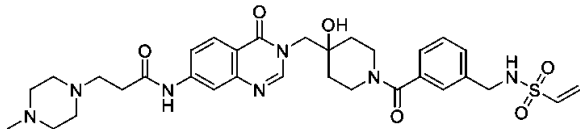
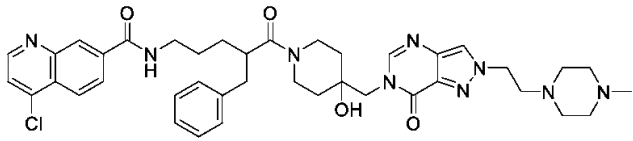
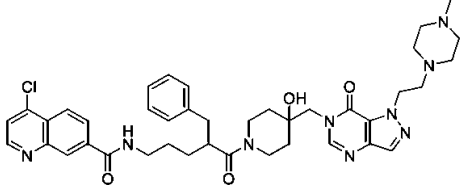
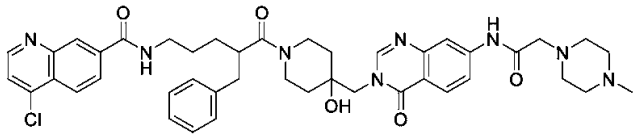
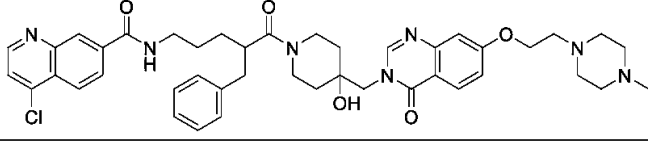
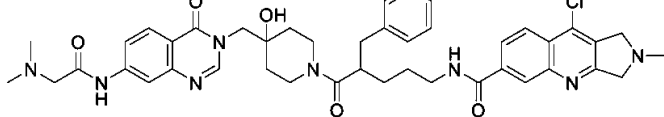
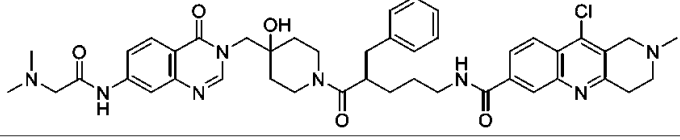
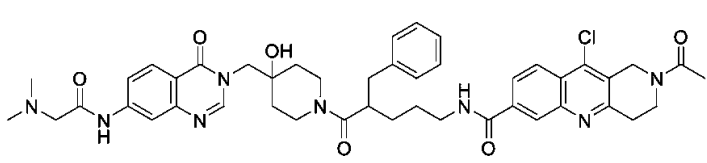
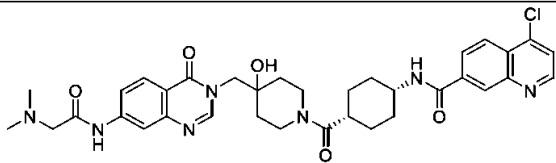
20

30

40

50

【表 3 - 4】

26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	
34	

10

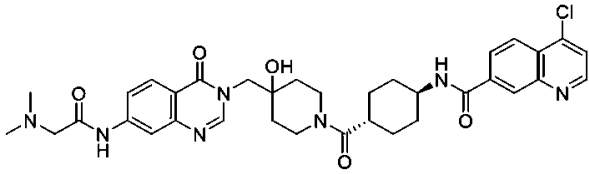
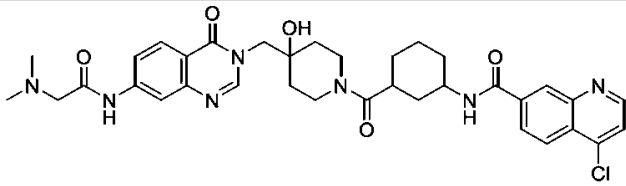
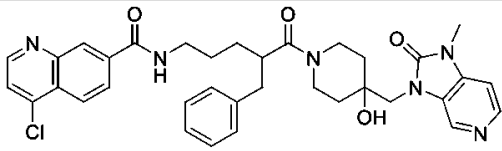
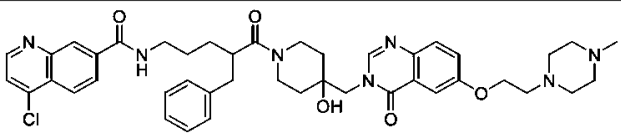
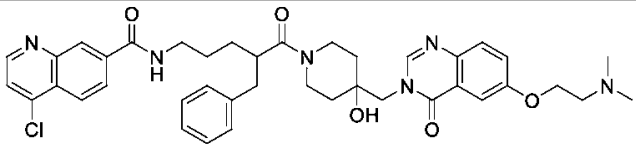
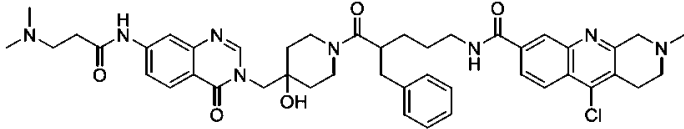
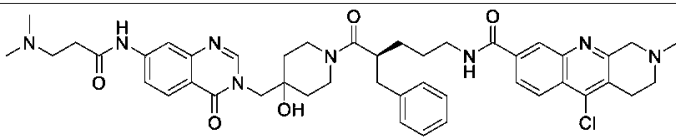
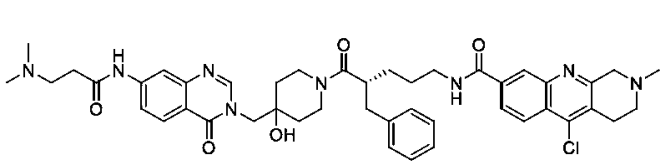
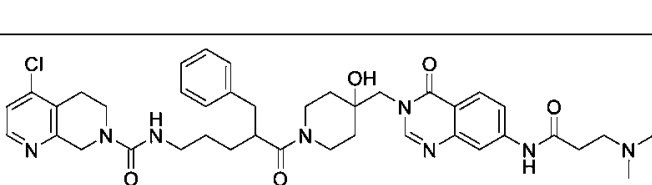
20

30

40

50

【表 3 - 5】

35	
36	
37	
38	
39	
40	
41	
42	
43	

10

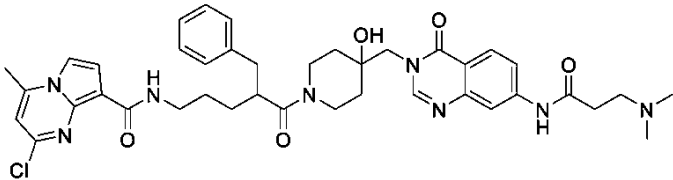
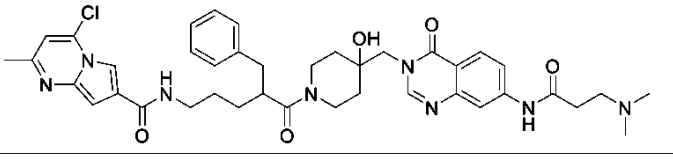
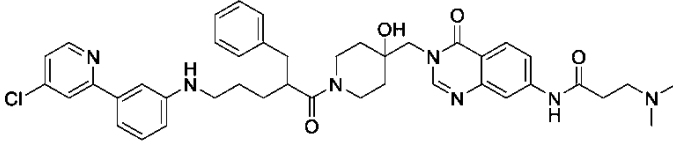
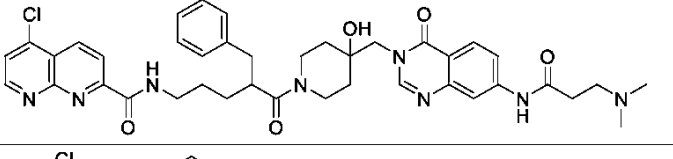
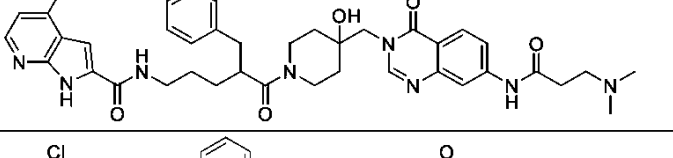
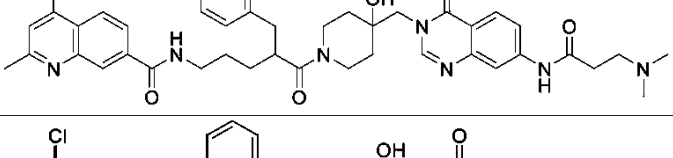
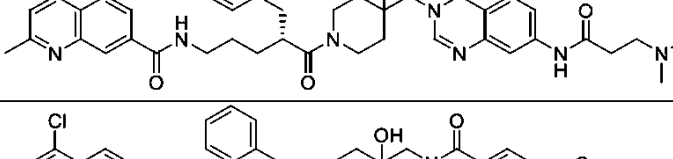
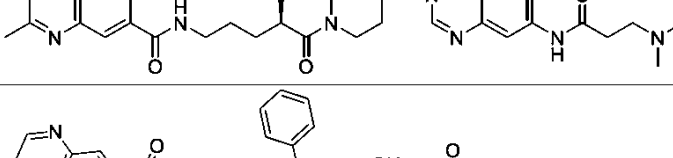
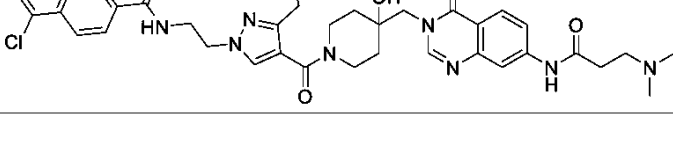
20

30

40

50

【表 3 - 6】

44	
45	
46	
47	
48	
49	
50	
51	
52	

10

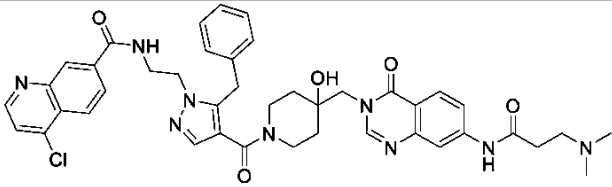
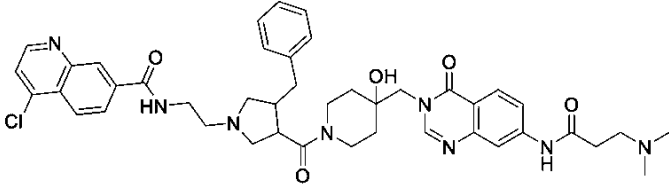
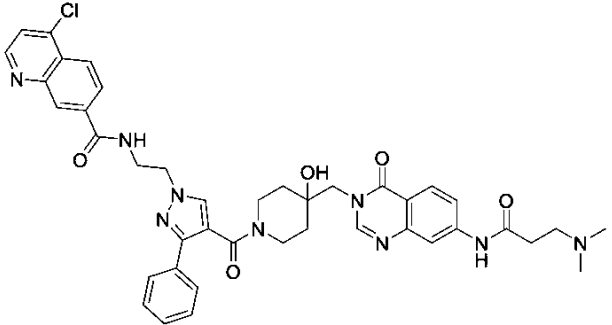
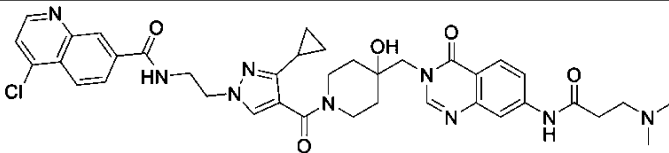
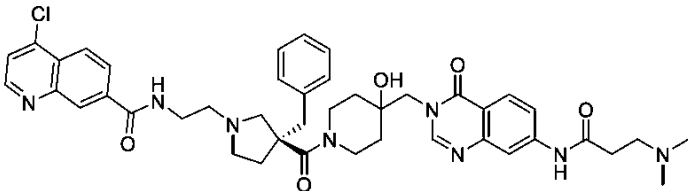
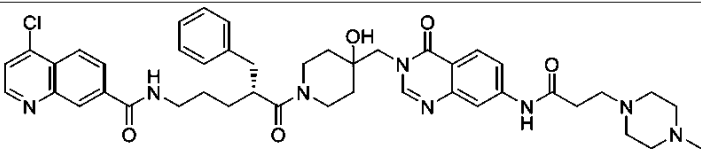
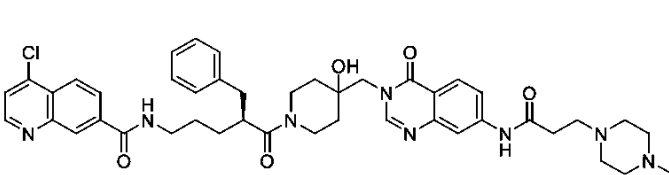
20

30

40

50

【表 3 - 7】

53	
54	
55	
56	
57	
58	
59	

10

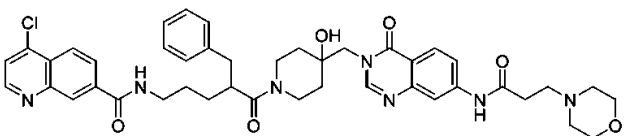
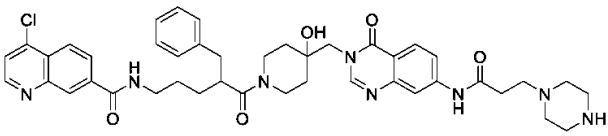
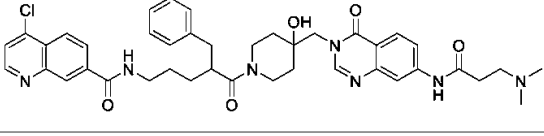
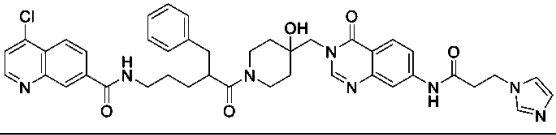
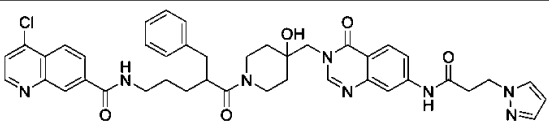
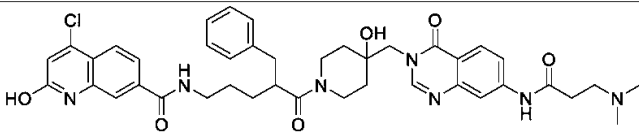
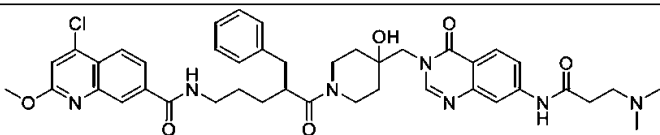
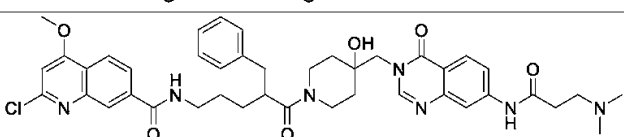
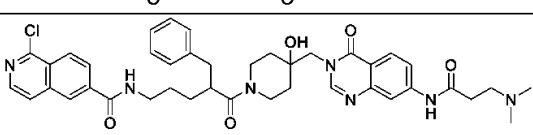
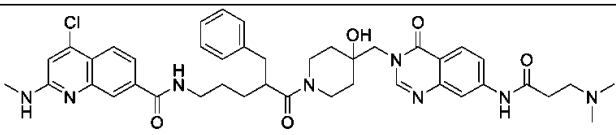
20

30

40

50

【表 3 - 8】

60	
61	
62	
63	
64	
65	
66	
67	
68	
69	

10

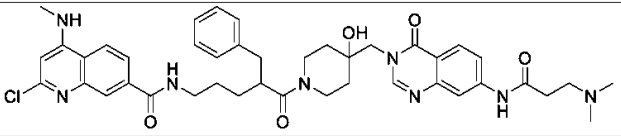
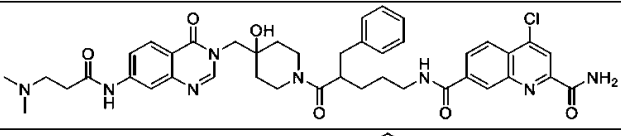
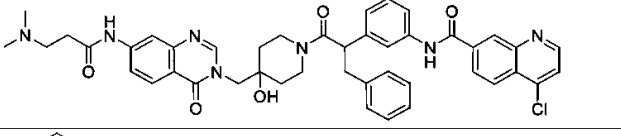
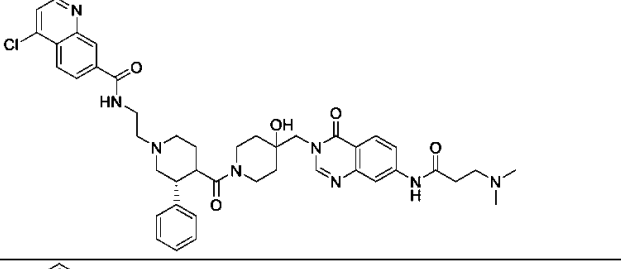
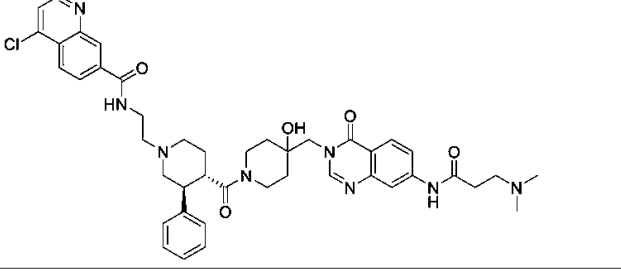
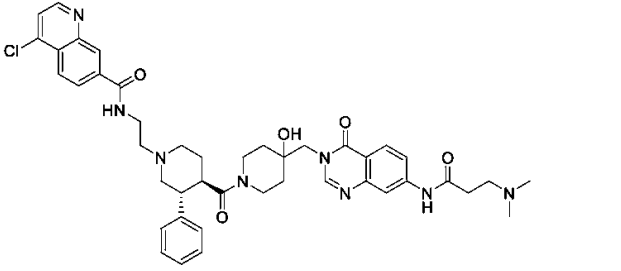
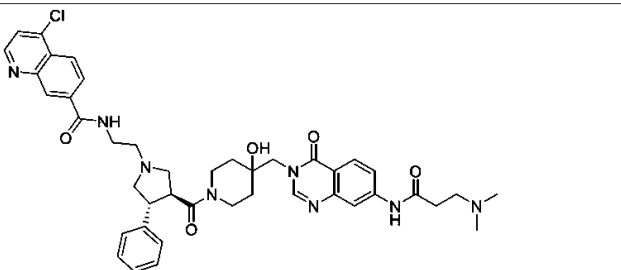
20

30

40

50

【表 3 - 9】

70	
71	
72	
73	
74	
75	
76	

10

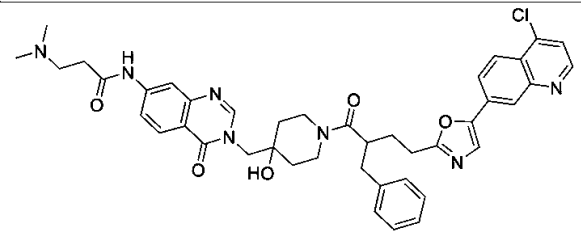
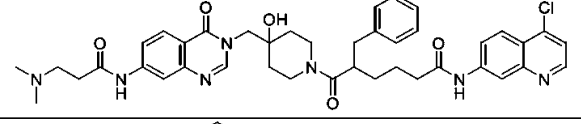
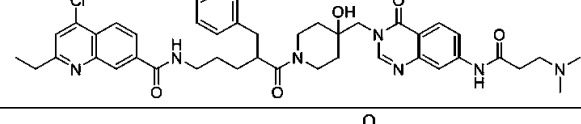
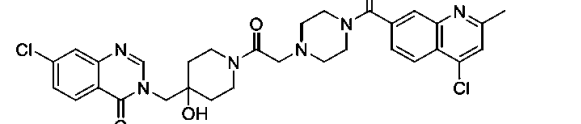
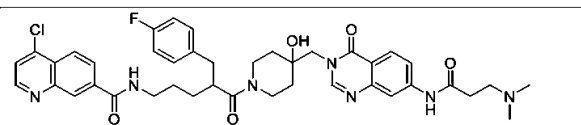
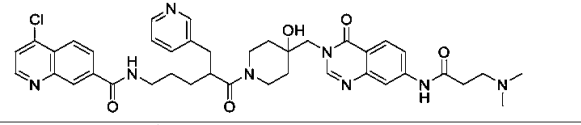
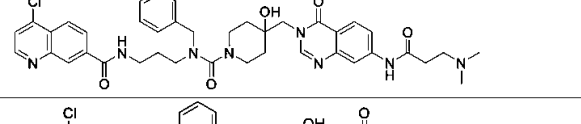
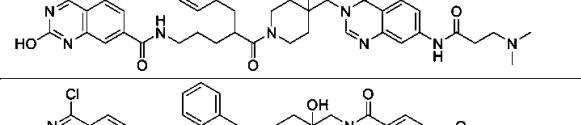
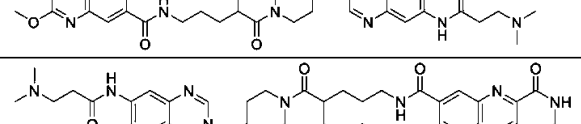
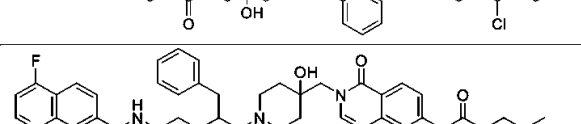
20

30

40

50

【表 3 - 1 0】

77	
78	
79	
80	
81	
82	
83	
84	
85	
86	
87	

10

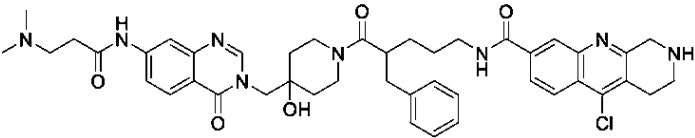
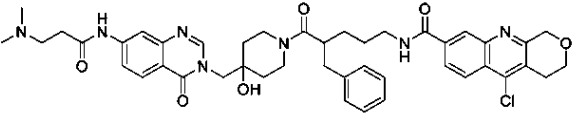
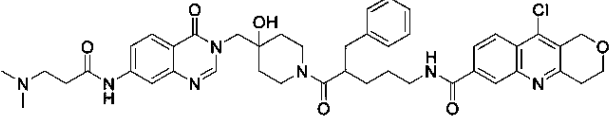
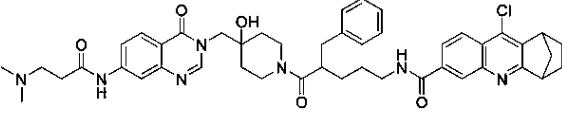
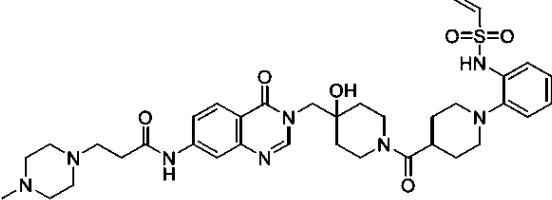
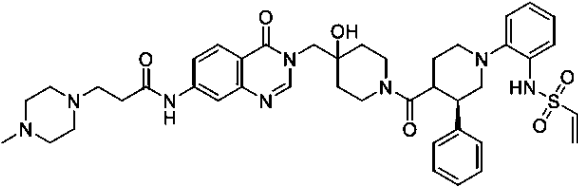
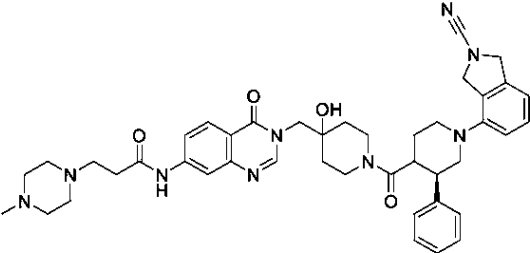
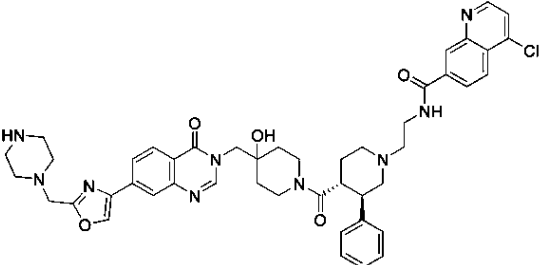
20

30

40

50

【表 3 - 1 1】

88	
89	
90	
91	
92	
93	
94	
95	

10

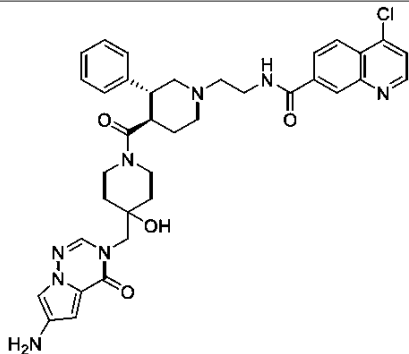
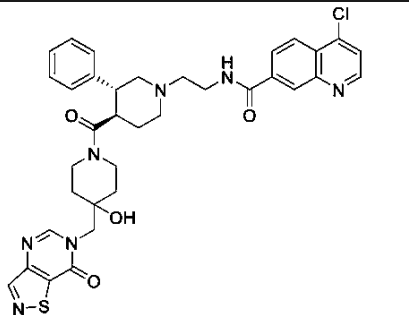
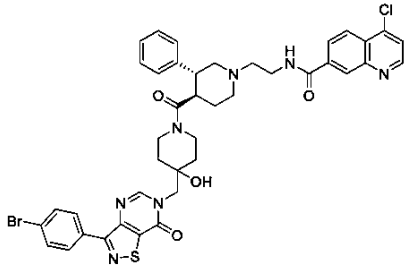
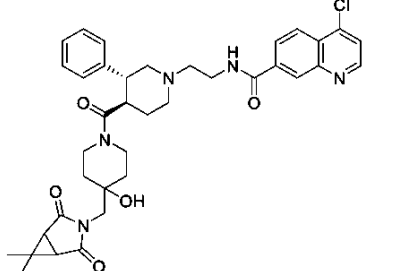
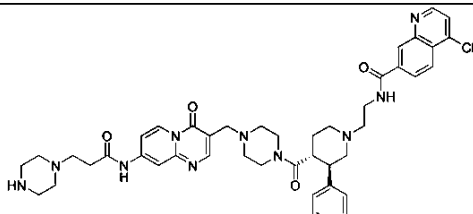
20

30

40

50

【表 3 - 1 2】

96		10
97		20
98		30
99		40
100		

10

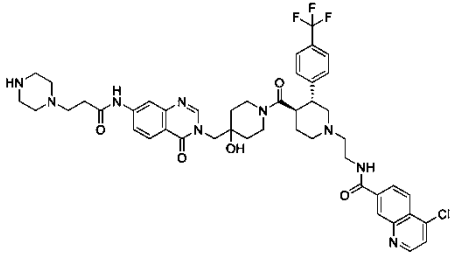
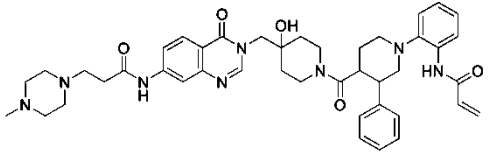
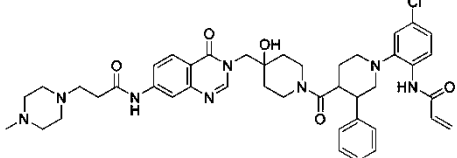
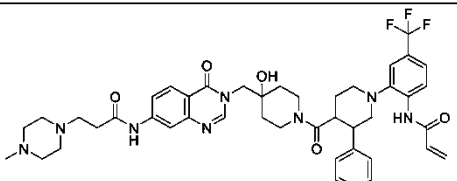
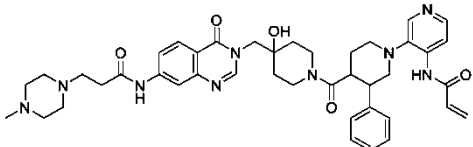
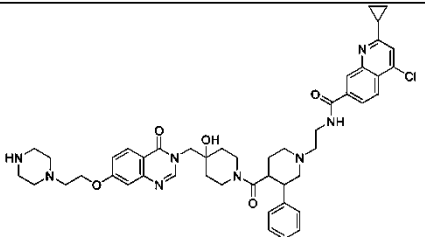
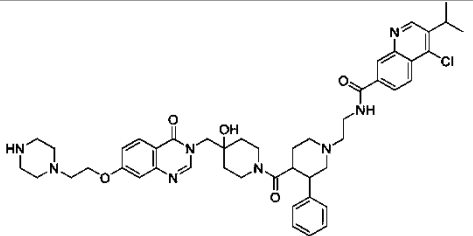
20

30

40

50

【表 3 - 1 3】

101	
102	
103	
104	
106	
107	
108	

10

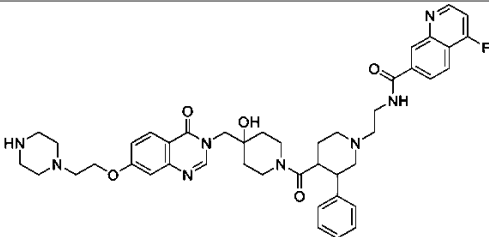
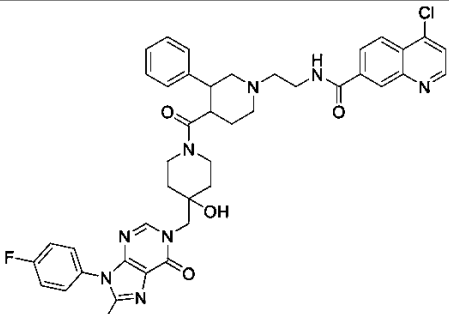
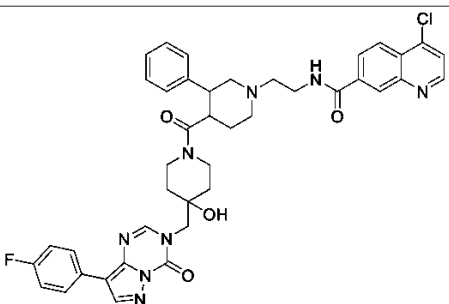
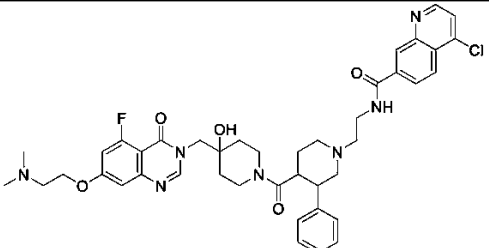
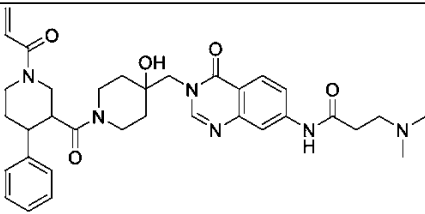
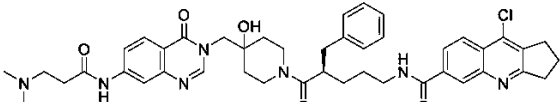
20

30

40

50

【表 3 - 1 4】

109	
110	
111	
112	
113	
114	

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 5】

115	
116	 (絶対立体化学は未検証、 C*において次の化合物とは反対の立体化学)
117	 (絶対立体化学は未検証、 C*において 116 とは反対の立体化学)
118	
119	
120	
121	
122	
123	

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 6】

124	
125	
126	
127	
128	
129	
130	
131	

10

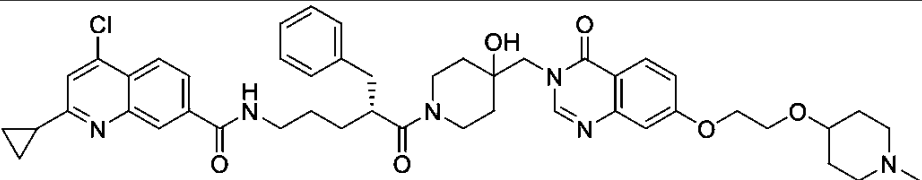
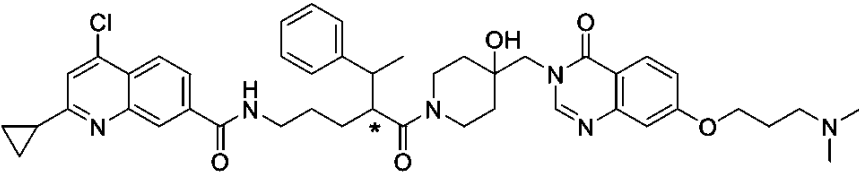
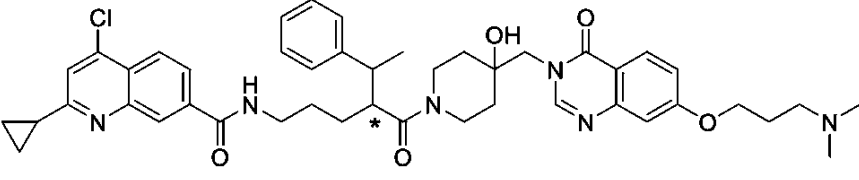
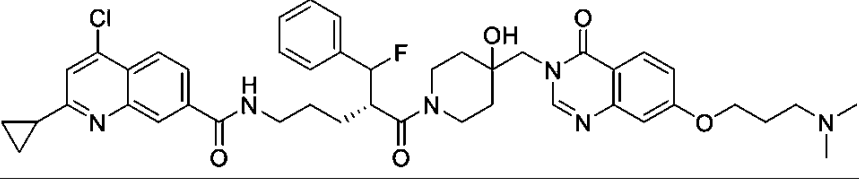
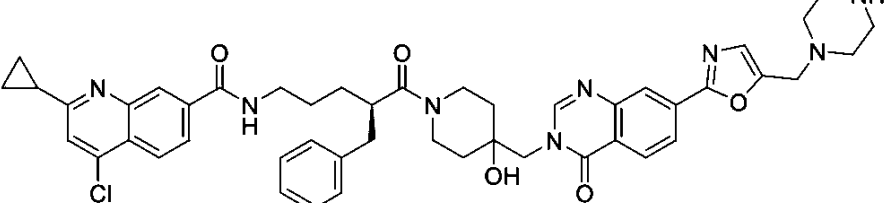
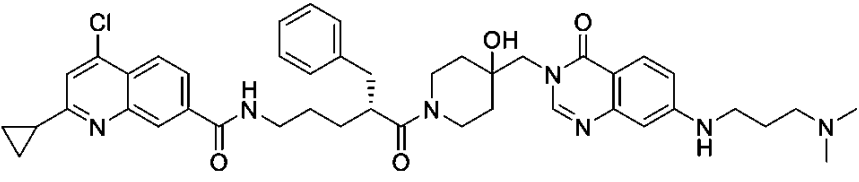
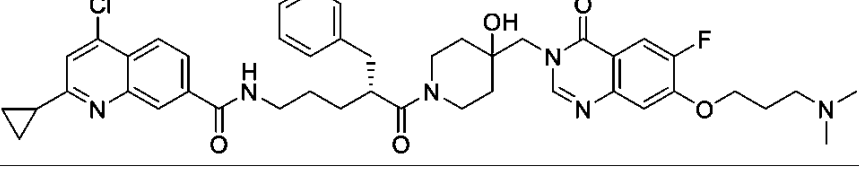
20

30

40

50

【表 3 - 1 7】

132	
133	 (絶対立体化学は未検証、 C*において次の化合物とは反対の立体化学)
	 (絶対立体化学は未検証、C*において 133 とは反対の立体化学)
134	
135	
136	
137	

10

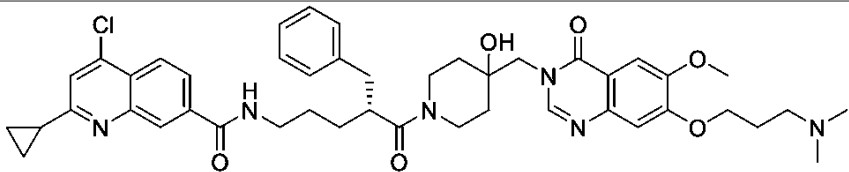
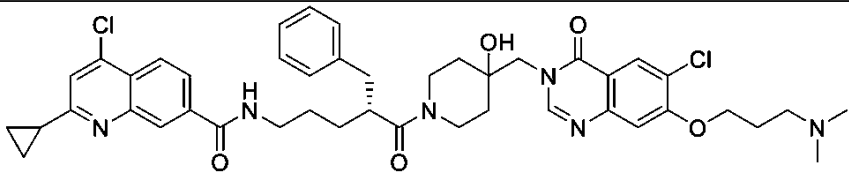
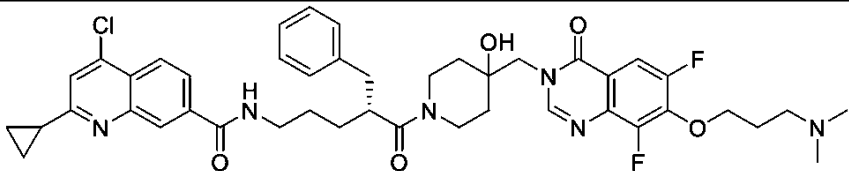
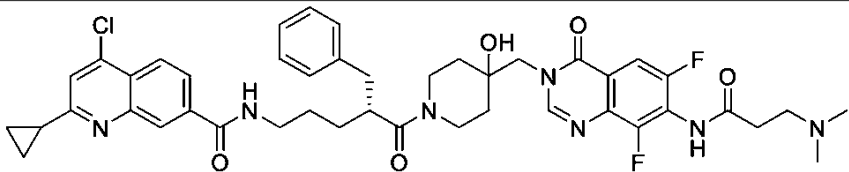
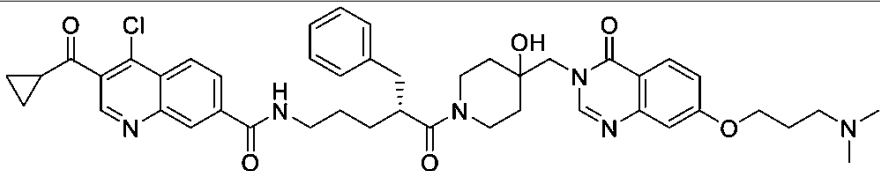
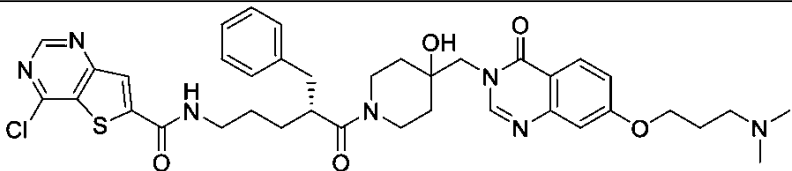
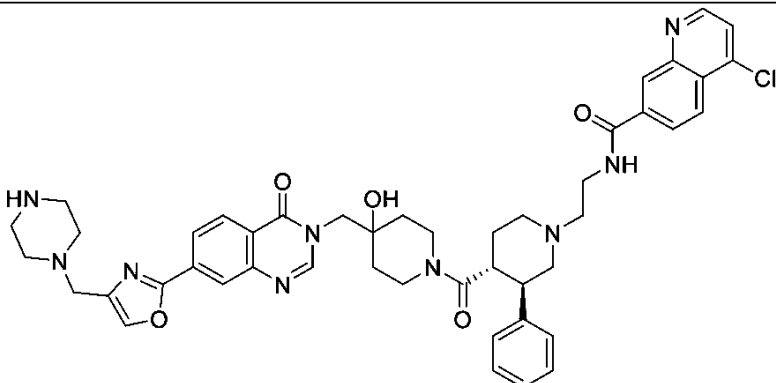
20

30

40

50

【表 3 - 1 8】

138	
139	
140	
141	
142	
143	
144	

10

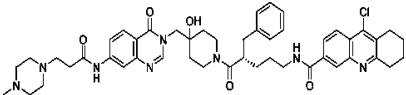
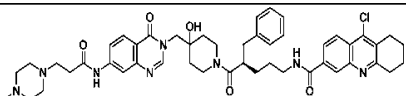
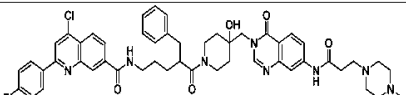
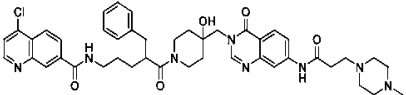
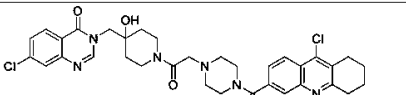
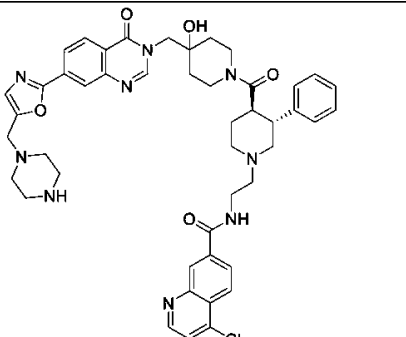
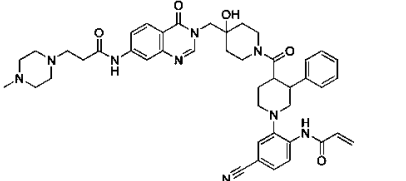
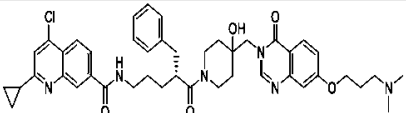
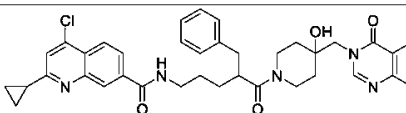
20

30

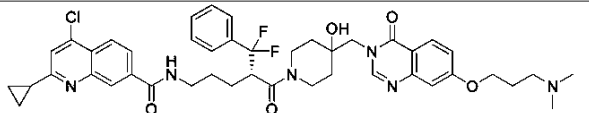
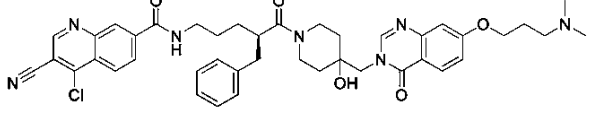
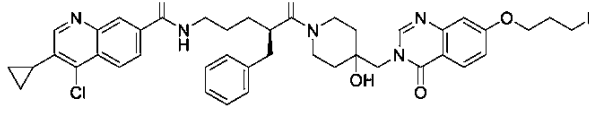
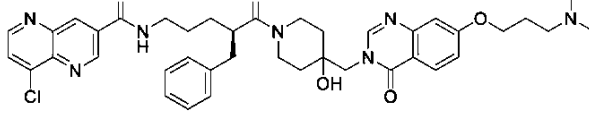
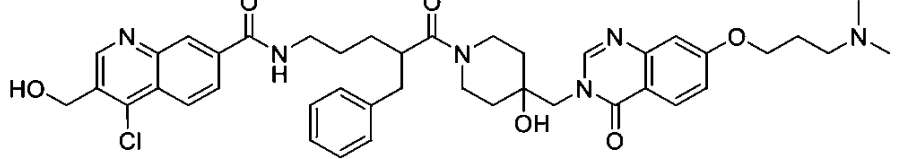
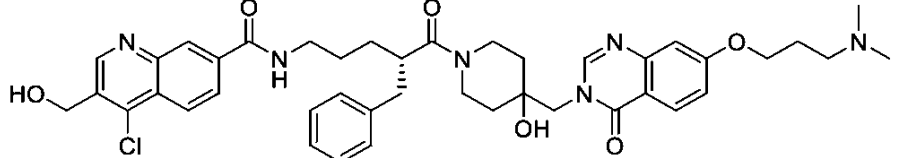
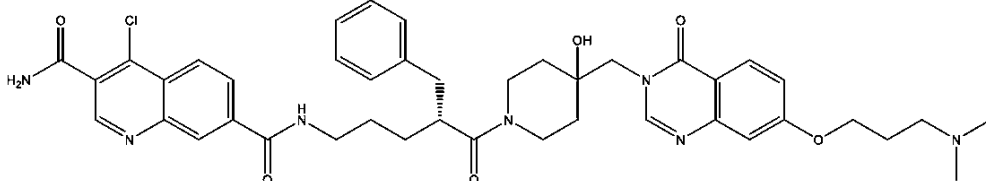
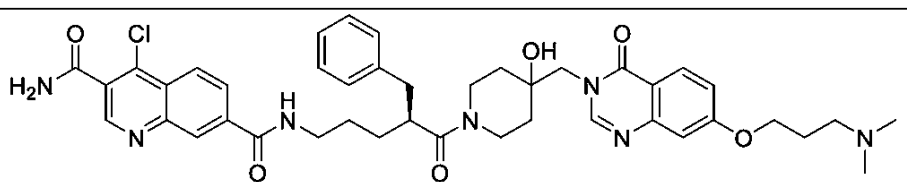
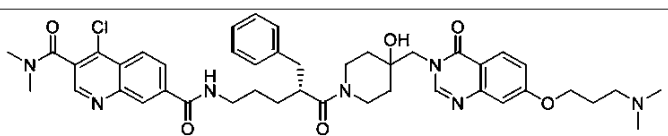
40

50

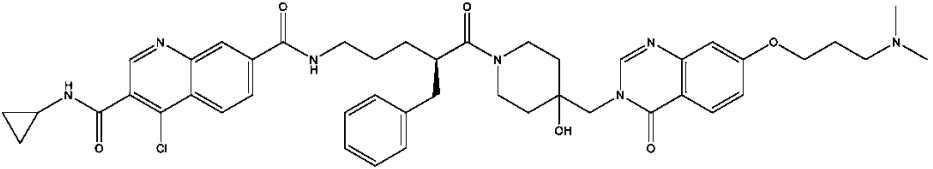
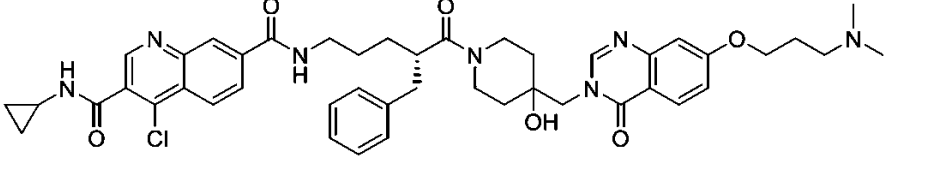
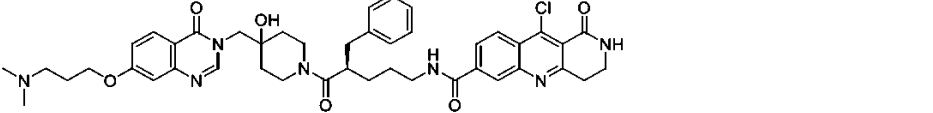
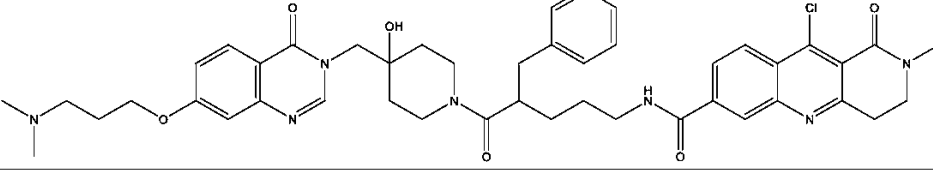
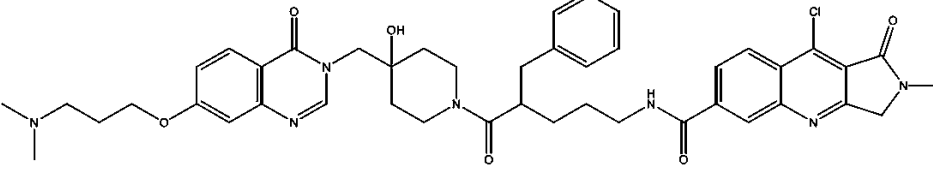
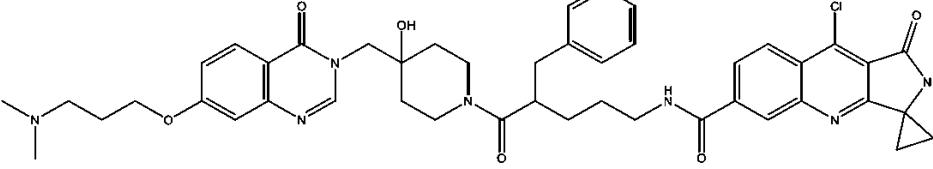
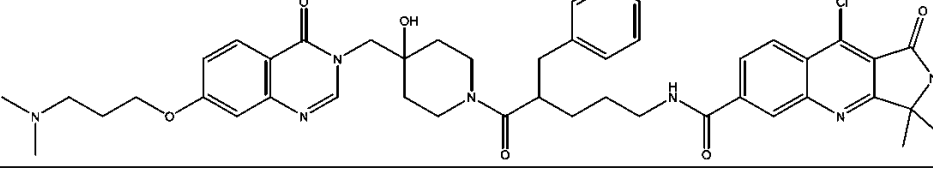
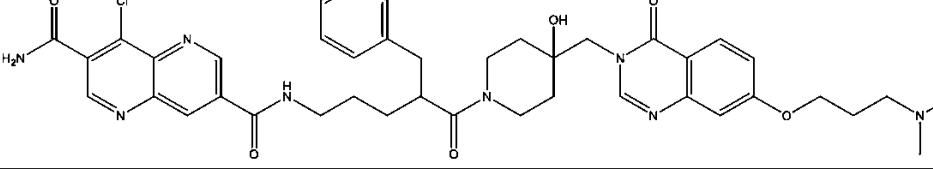
【表 3 - 1 9】

	 *絶対立体化学は未検証、 次の化合物と反対の立体化学	
	 *絶対立体化学は未検証、 上の化合物とは反対の立体化学	10
		
		
		20
		
		30
		
		40

【表 3 - 2 0】

	
	
	10
	
	20
	
 (立体化学は未検証、次の化合物の反対の立体化学)	30
 (立体化学は未検証、上の化合物の反対の立体化学)	
	40

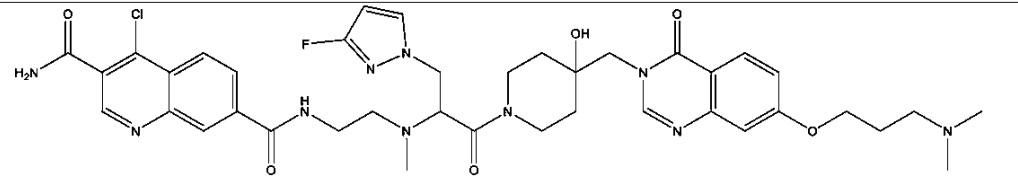
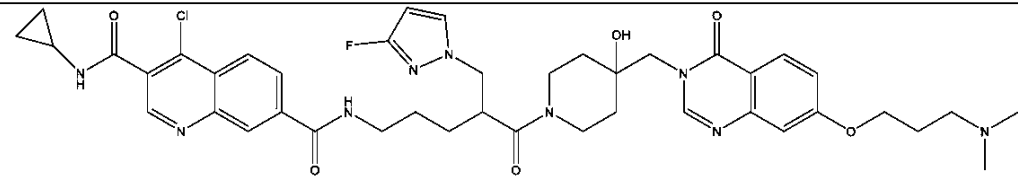
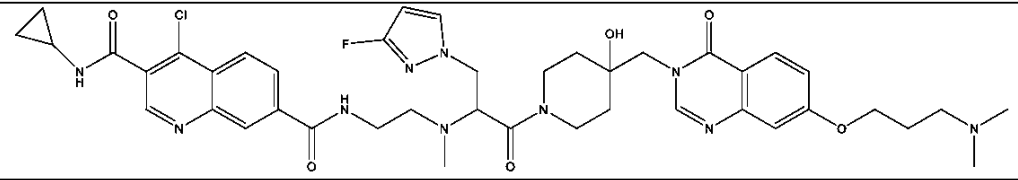
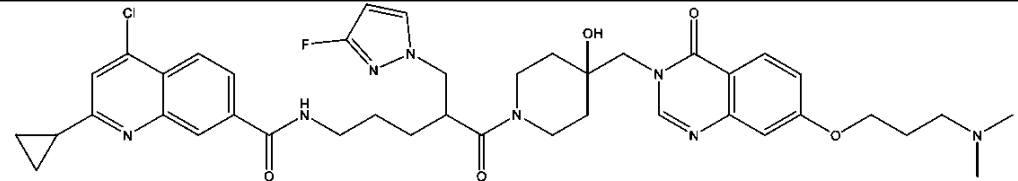
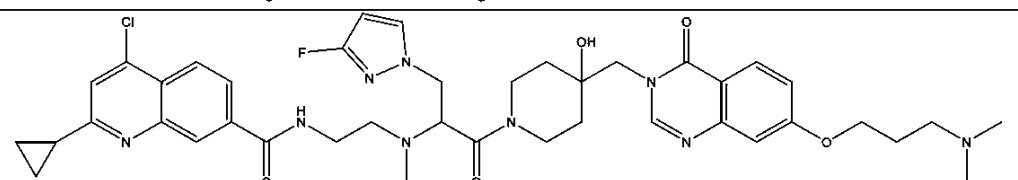
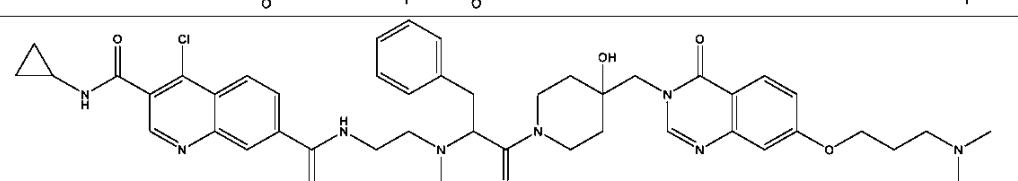
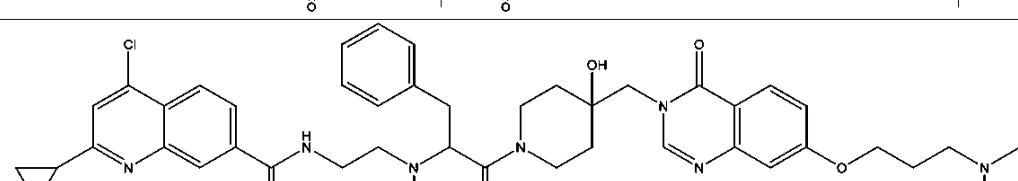
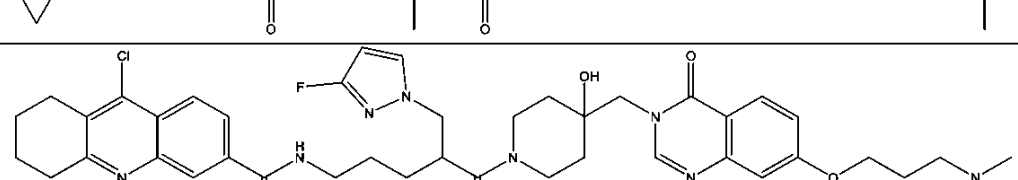
【表 3 - 2 1】

	 (立体化学は未検証、次の化合物の反対の立体化学)	
	 (立体化学は未検証、上の化合物の反対の立体化学)	10
		
		20
		
		30
		
		40

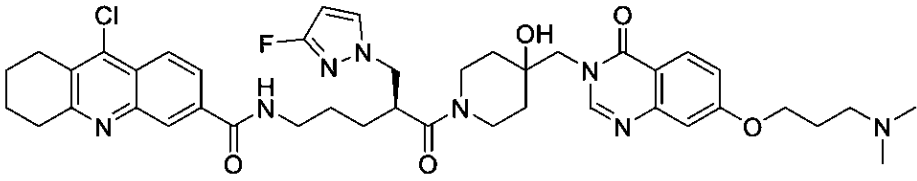
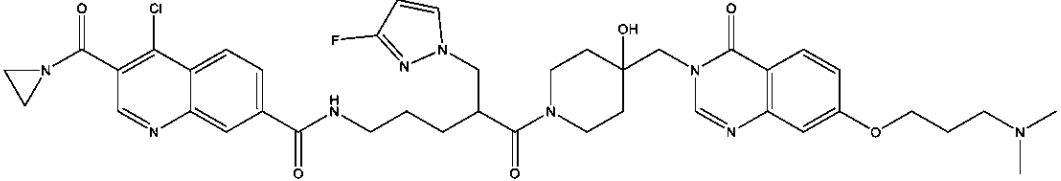
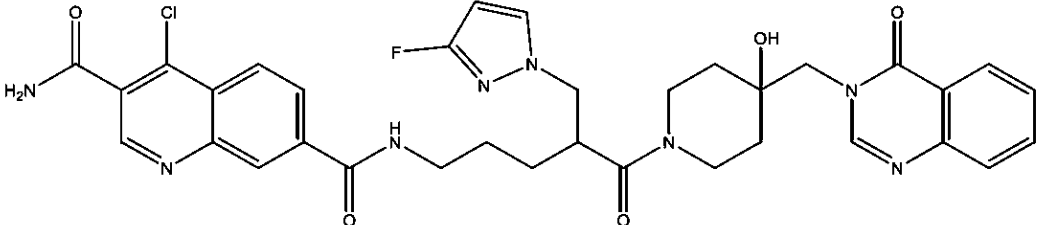
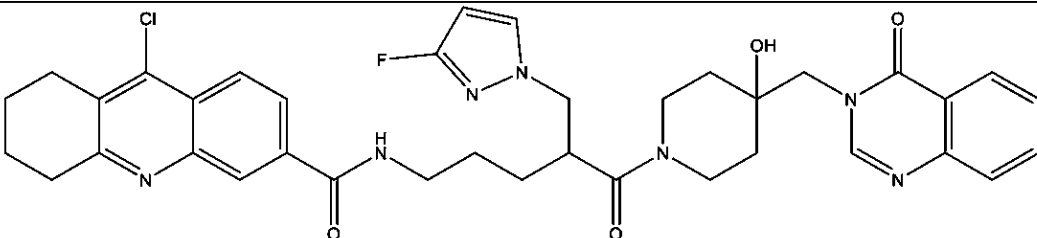
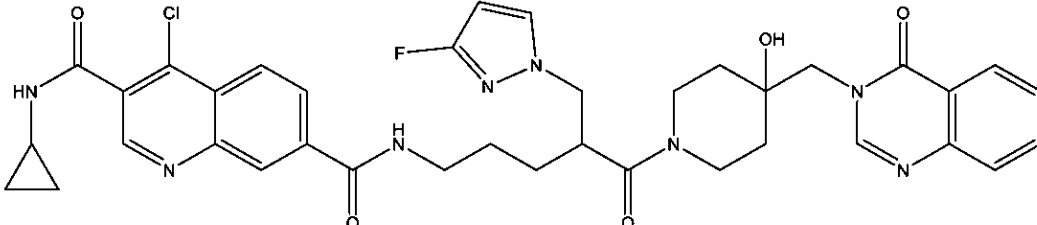
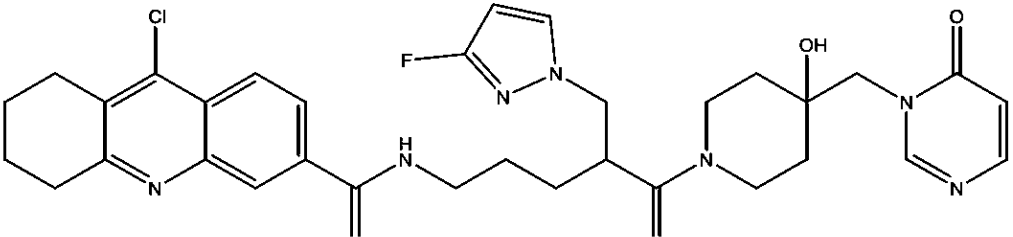
【表 3 - 2 2】

		10
		20
		30
		40

【表 3 - 2 3】

	
	10
	
	20
	
	30
	
	40

【表 3 - 2 4】

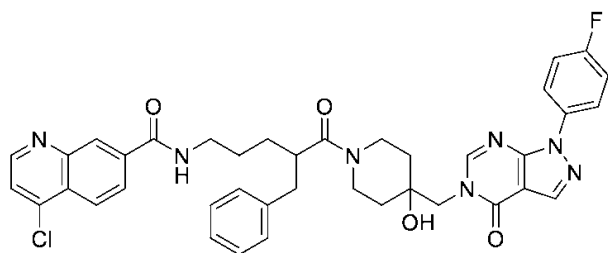
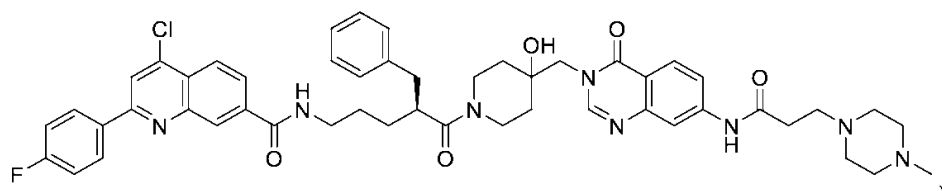
		
		10
		
		20
		30
		

【 0 0 4 0 】

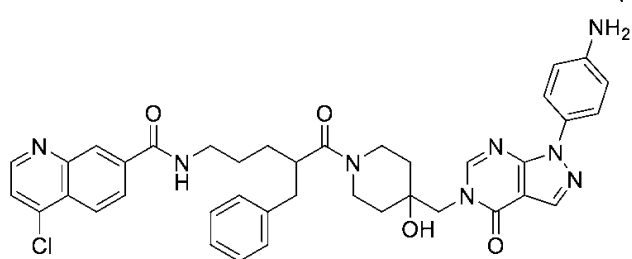
一部の実施形態では、式（I）の化合物は、

40

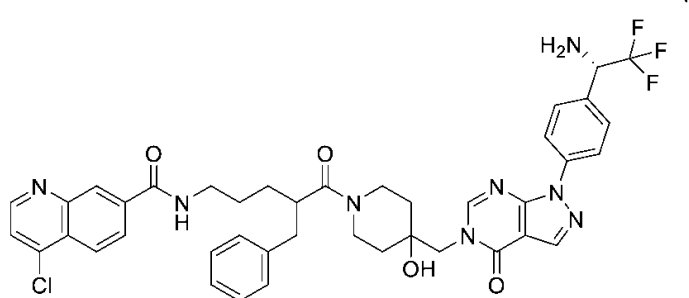
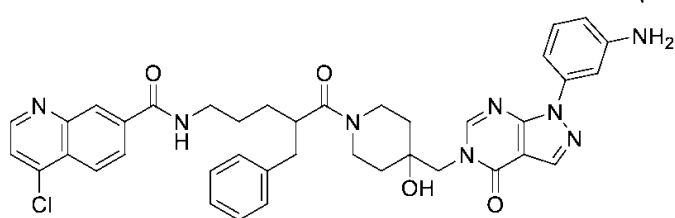
【化 7 1】



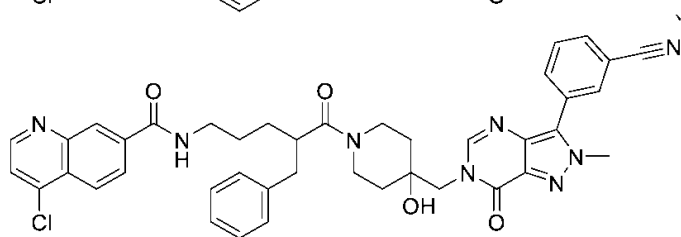
10



20



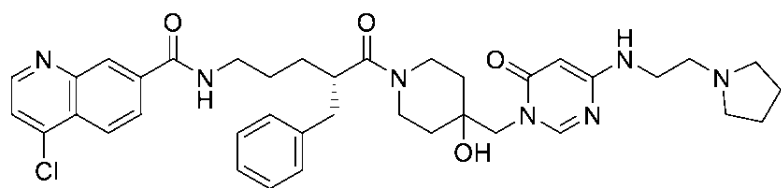
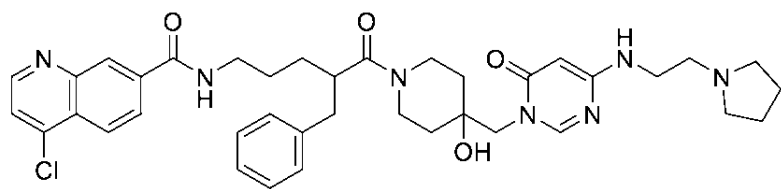
30



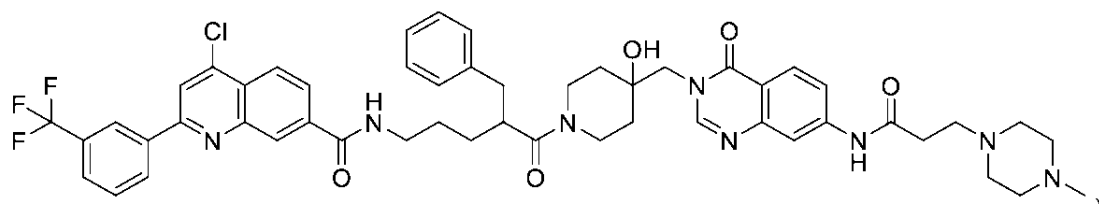
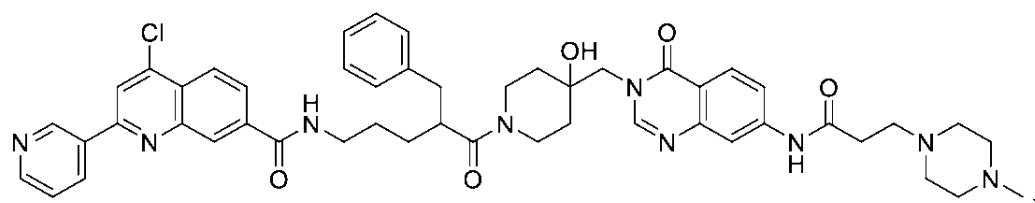
40

50

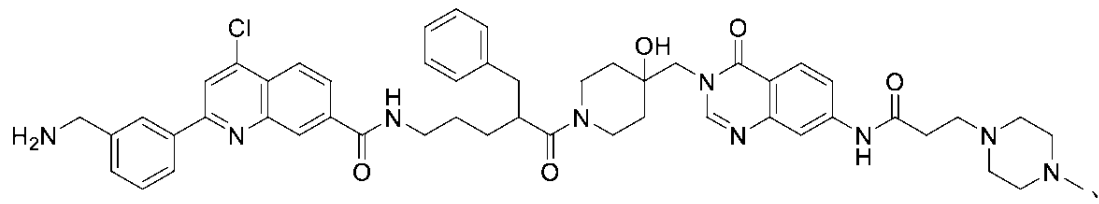
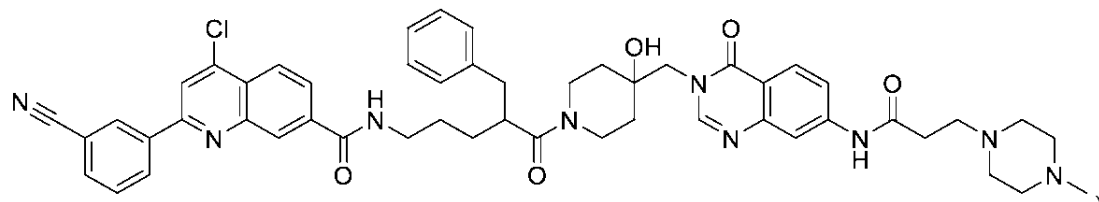
【化 7 2】



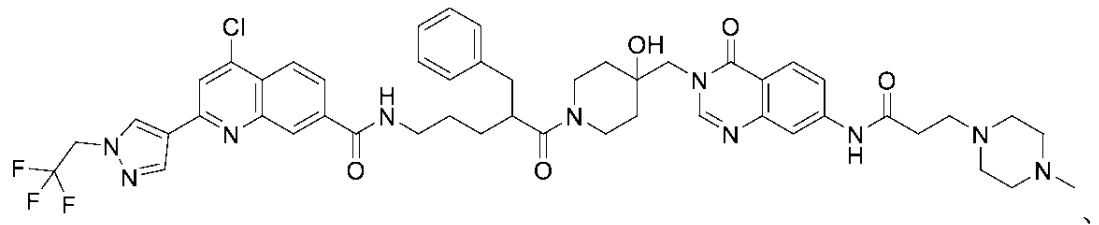
10



20



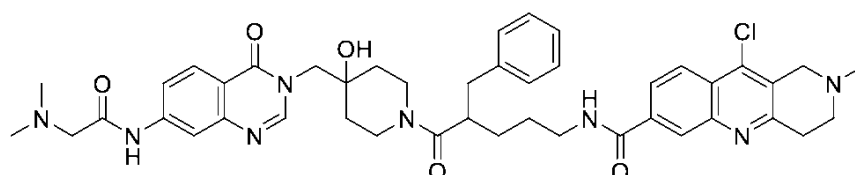
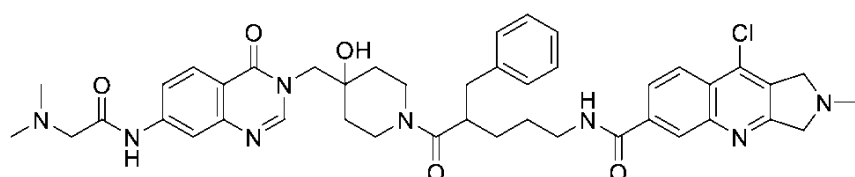
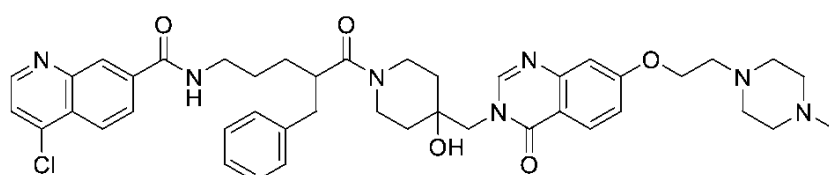
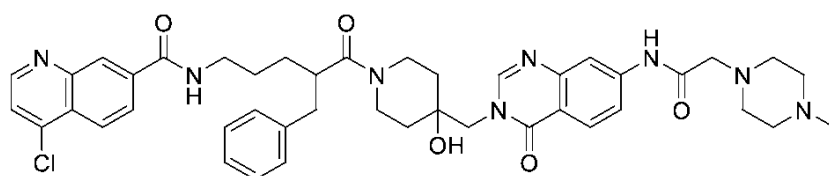
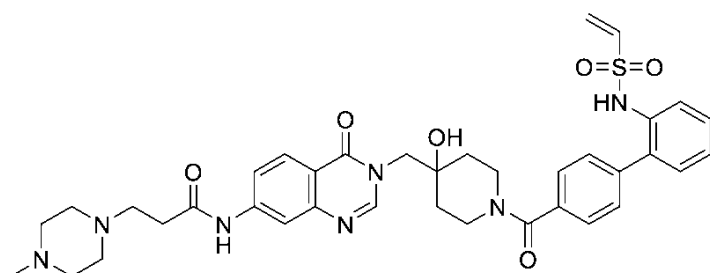
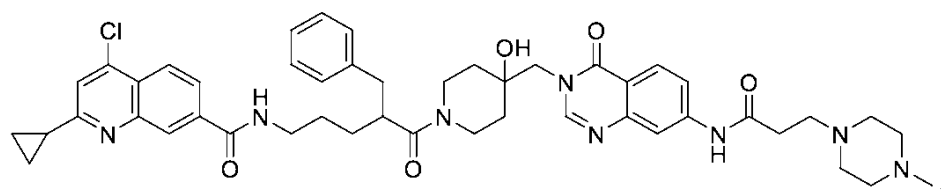
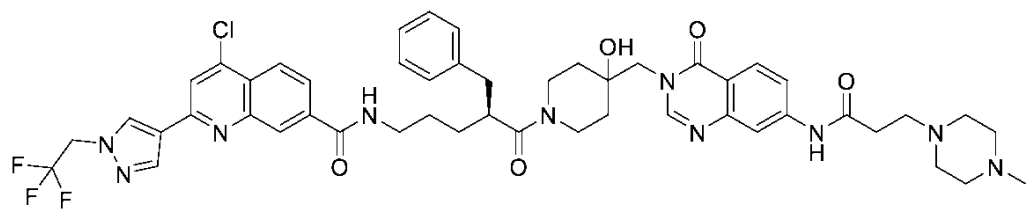
30



40

50

【化 7 3】



10

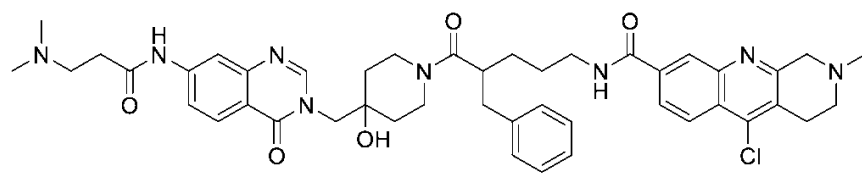
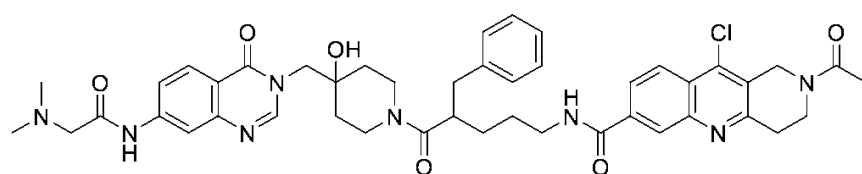
20

30

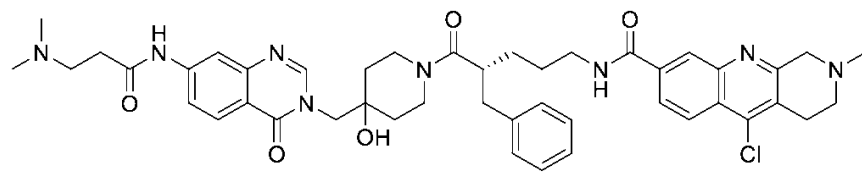
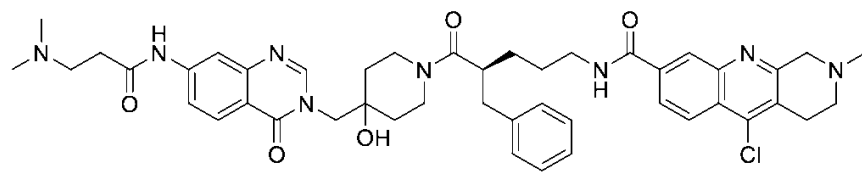
40

50

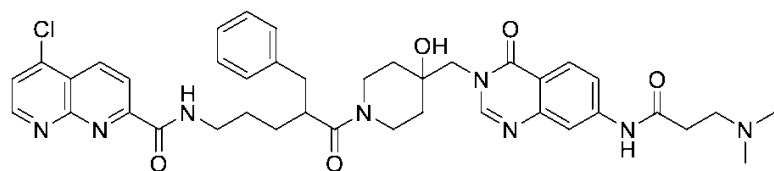
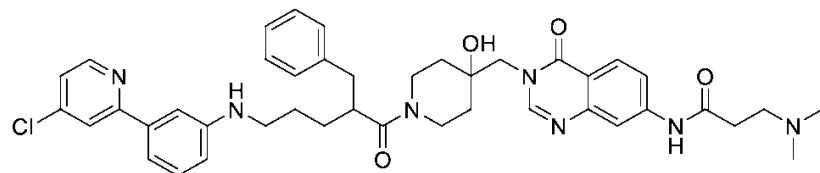
【化 7 4】



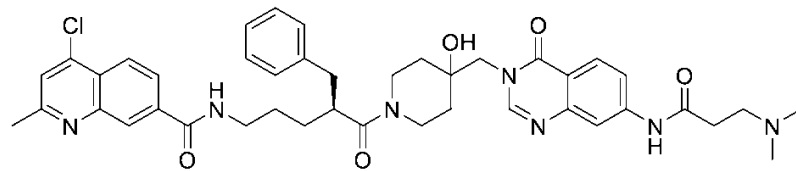
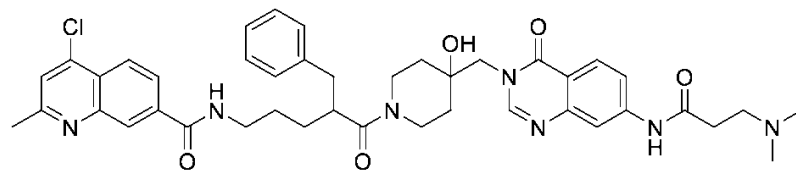
10



20



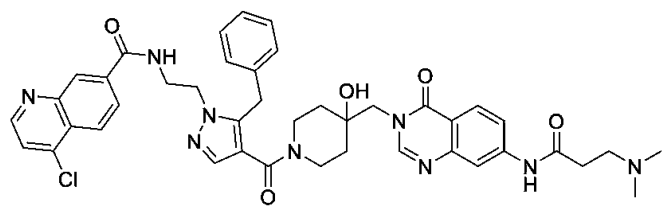
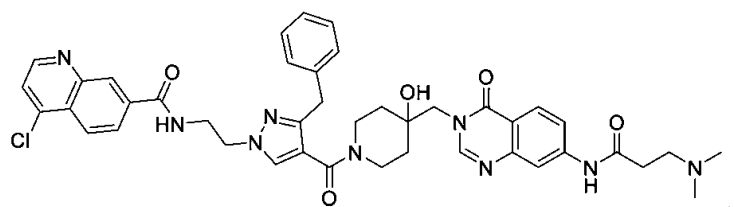
30



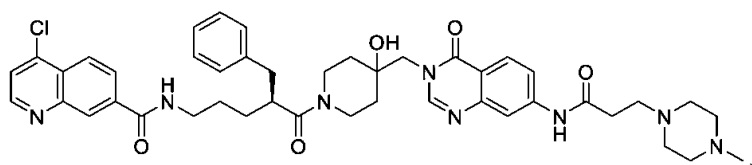
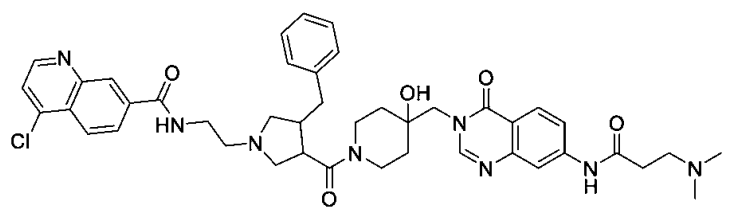
40

50

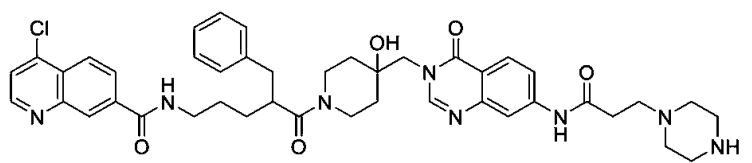
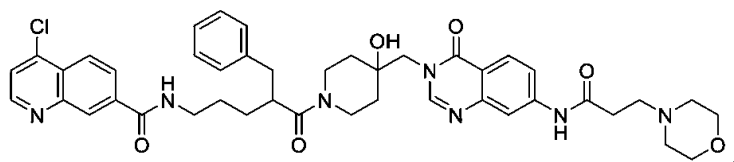
【化 7 5】



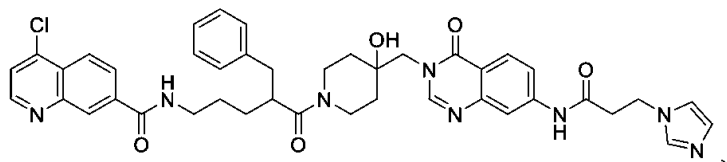
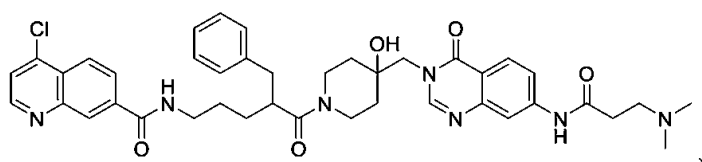
10



20



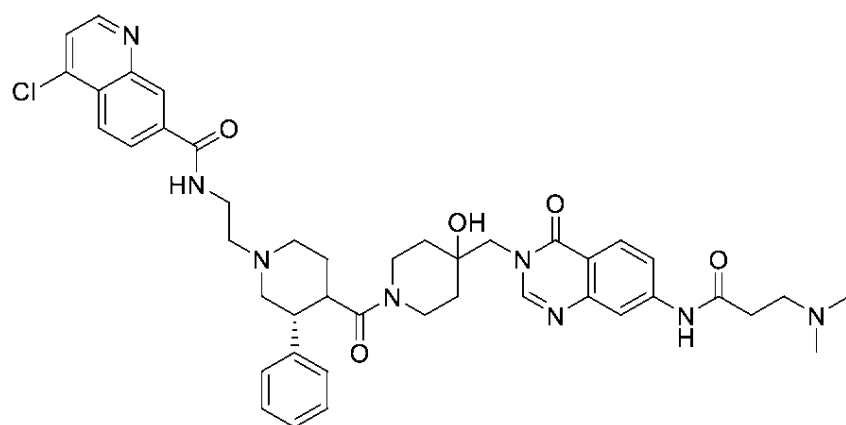
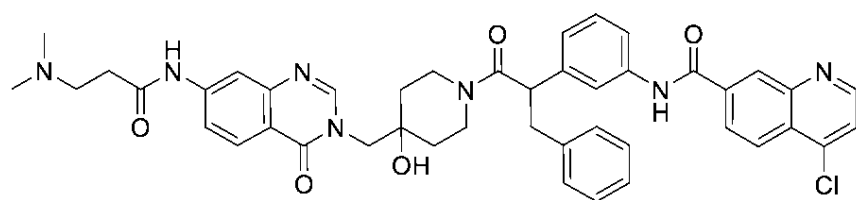
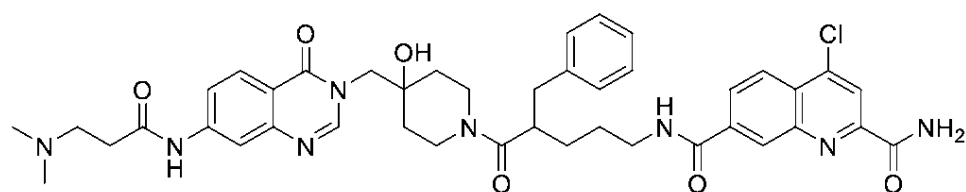
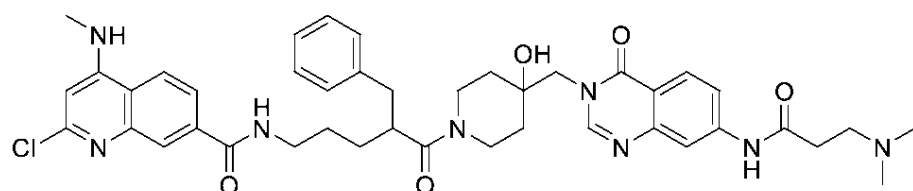
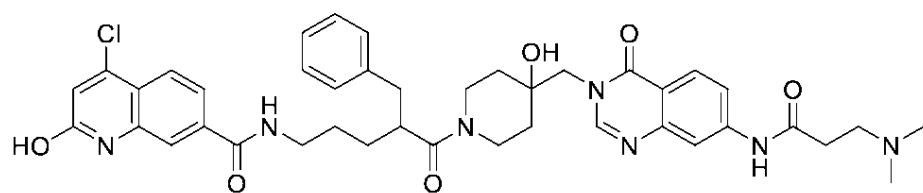
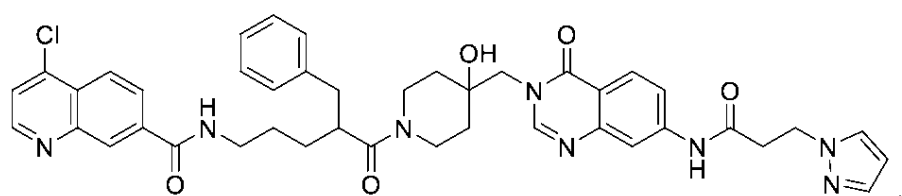
30



40

50

【化 7 6】



10

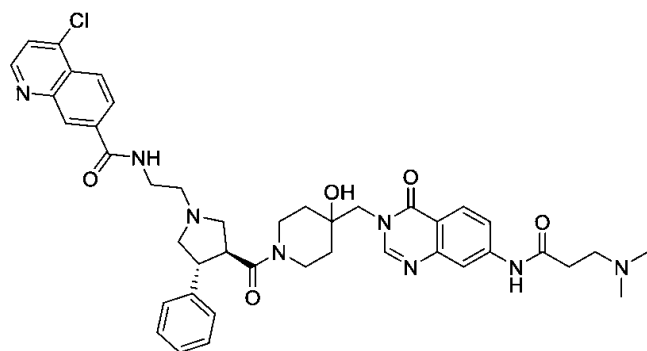
20

30

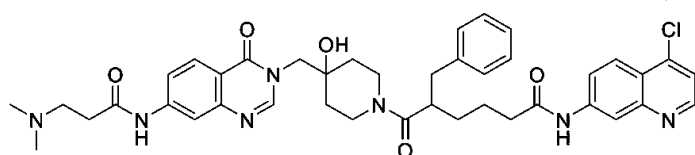
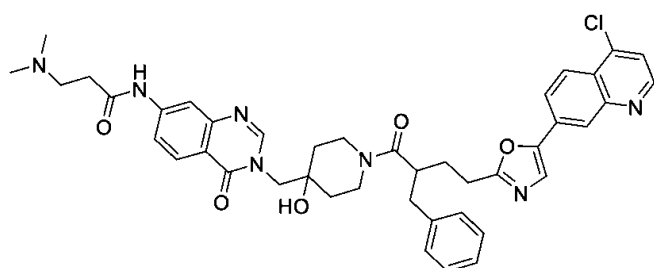
40

50

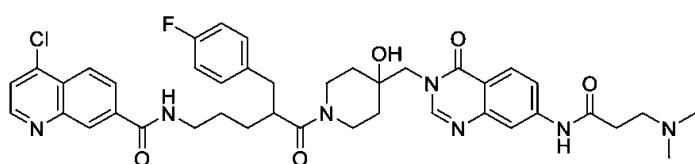
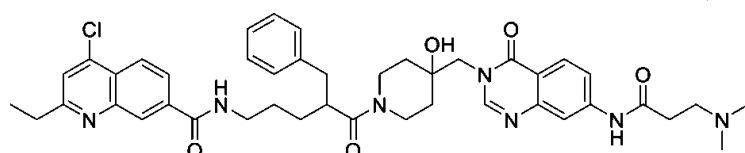
【化 7 7】



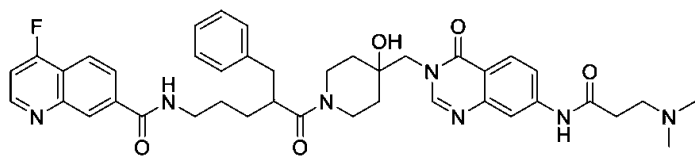
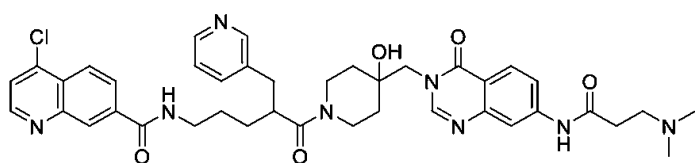
10



20



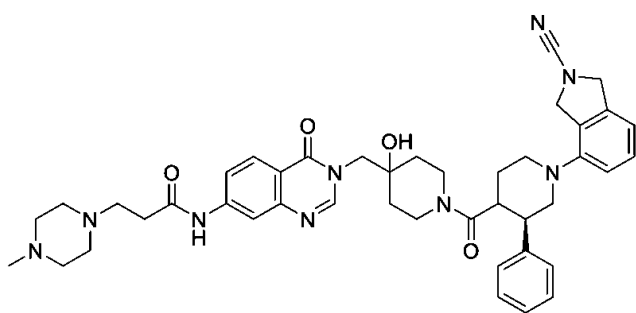
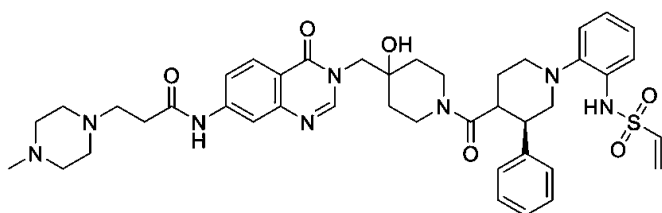
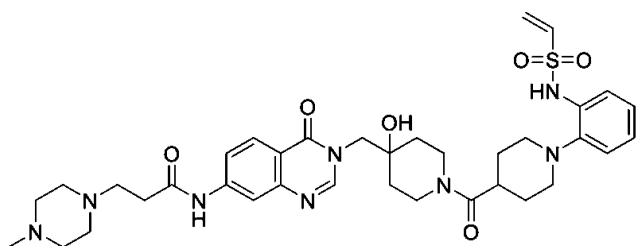
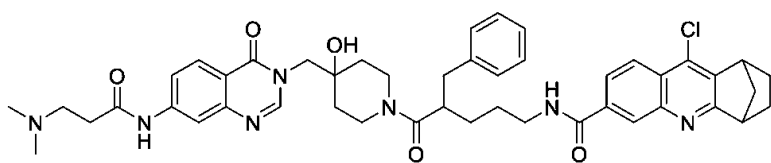
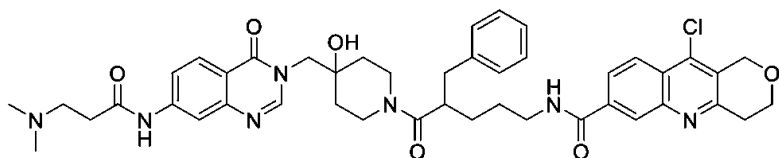
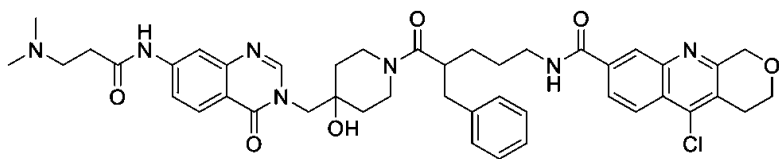
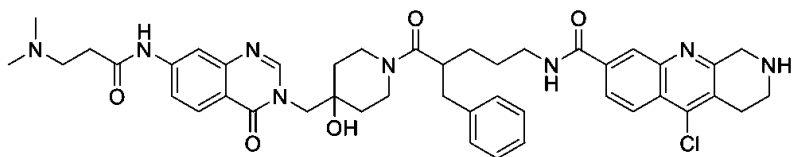
30



40

50

【化 7 8】



10

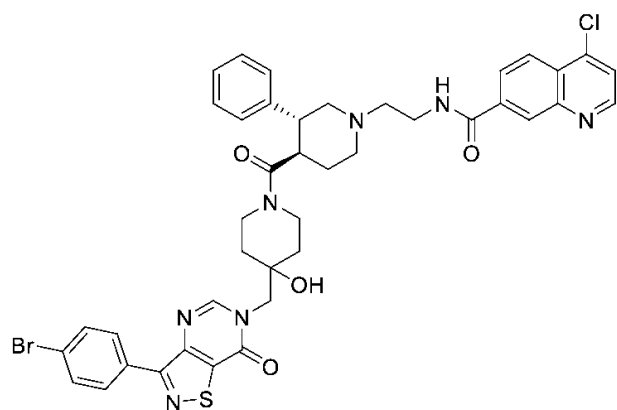
20

30

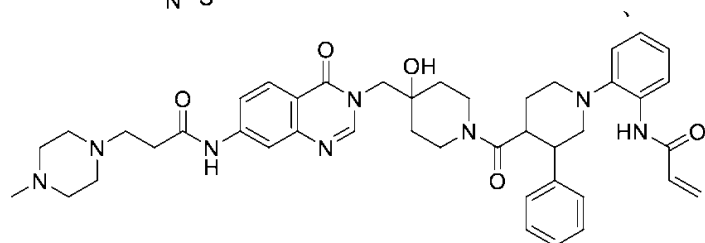
40

50

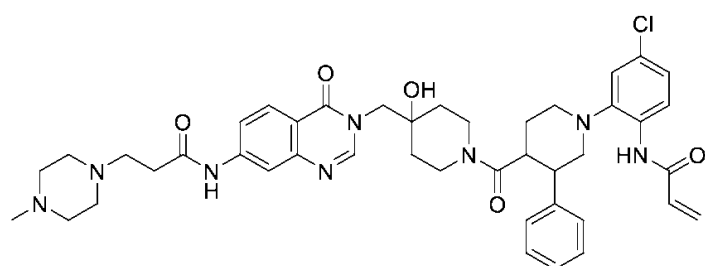
【化 7 9】



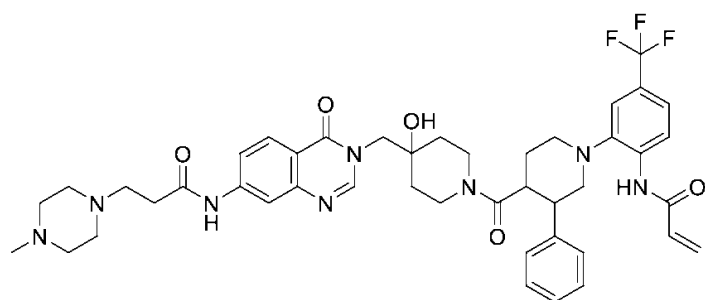
10



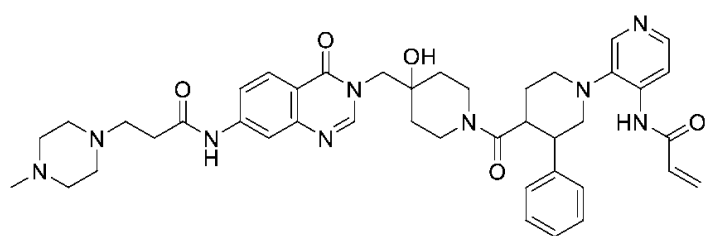
20



30

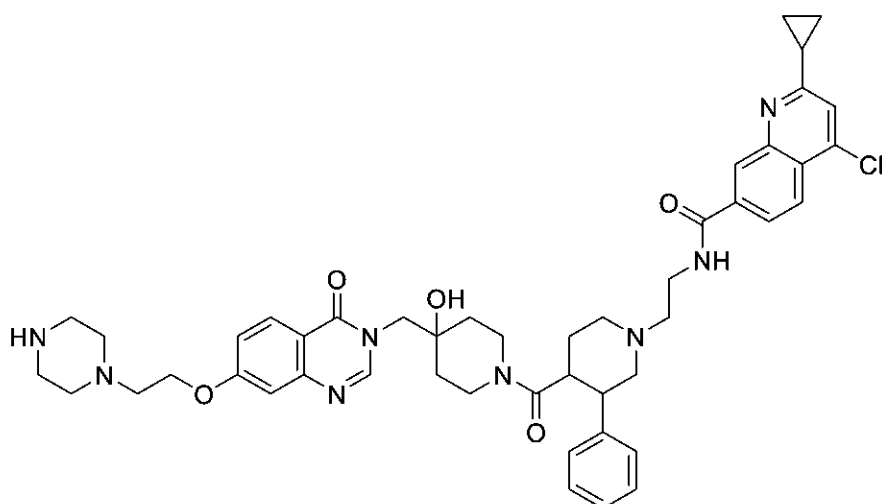


40

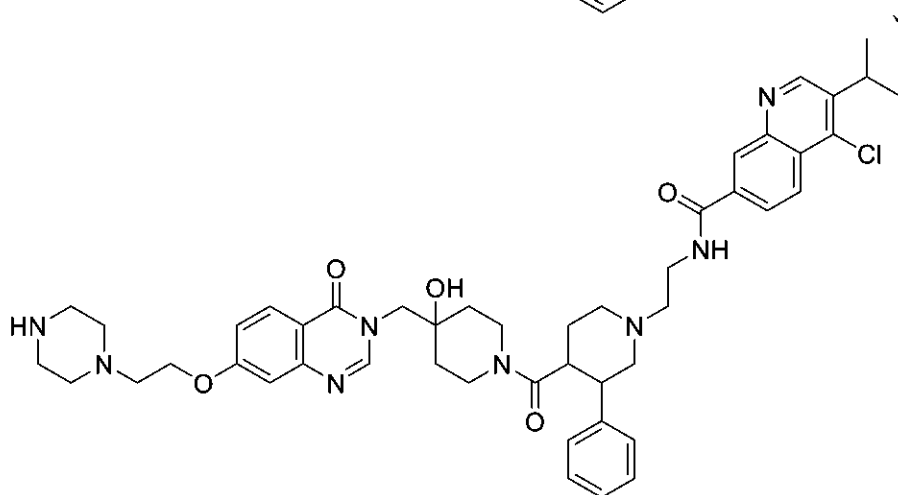


50

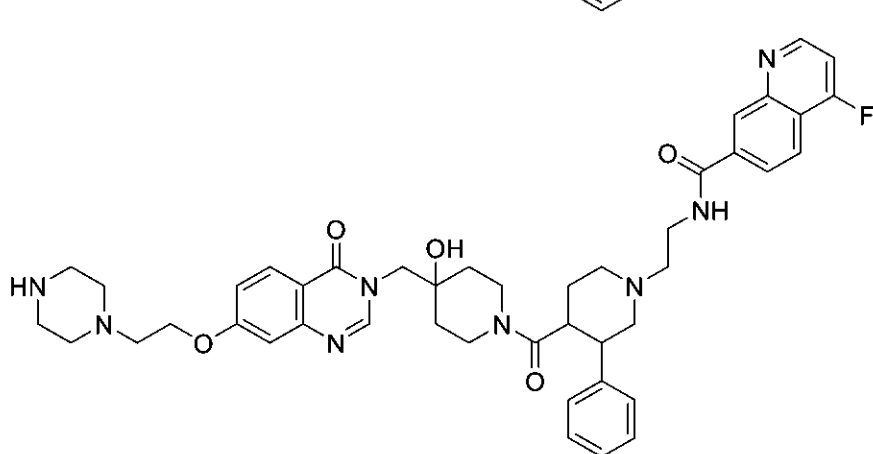
【化 8 0】



10



20

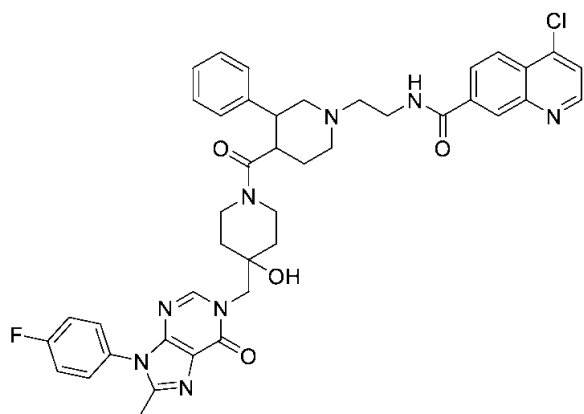


30

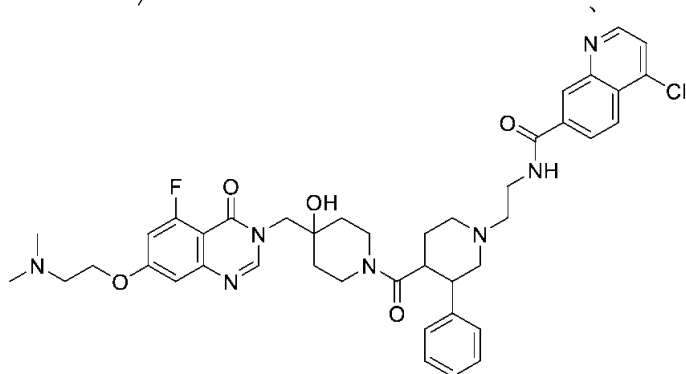
40

50

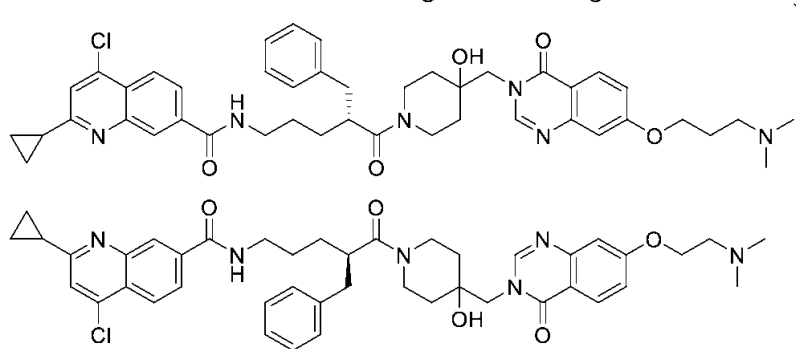
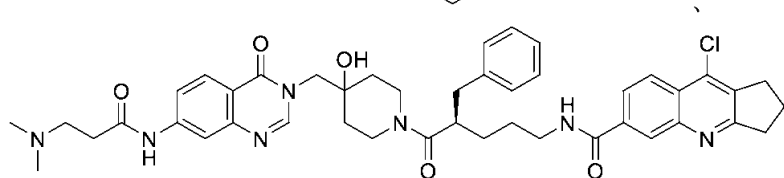
【化 8 1】



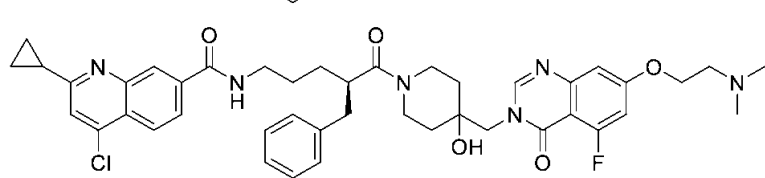
10



20



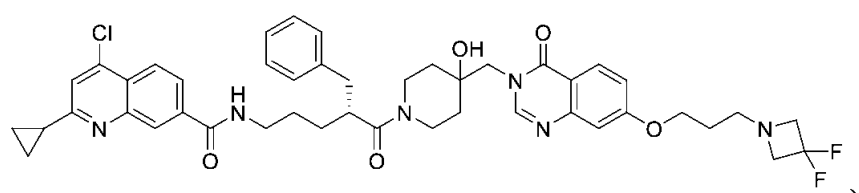
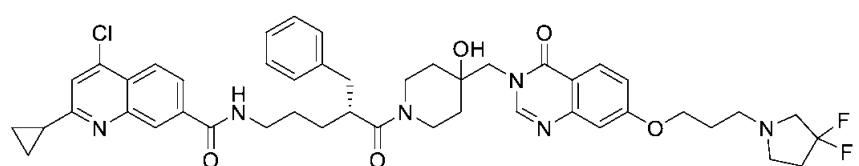
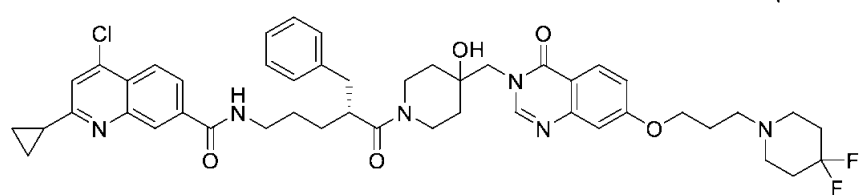
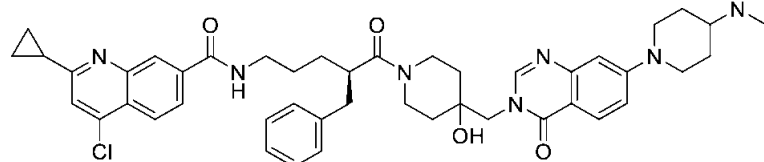
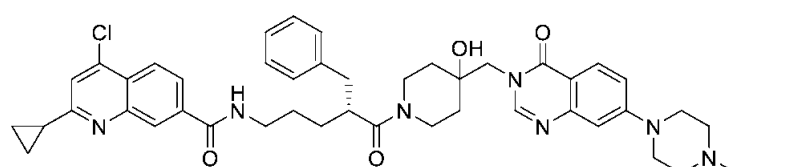
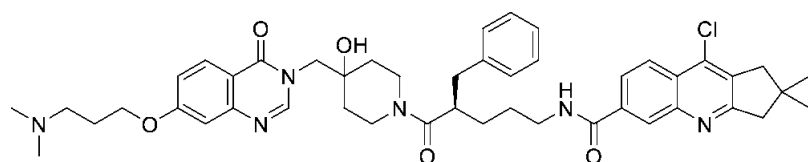
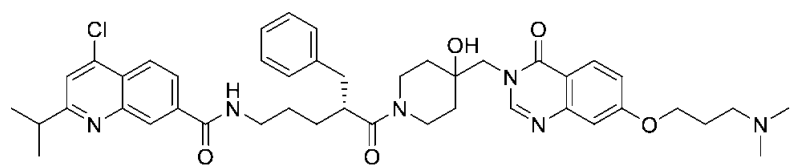
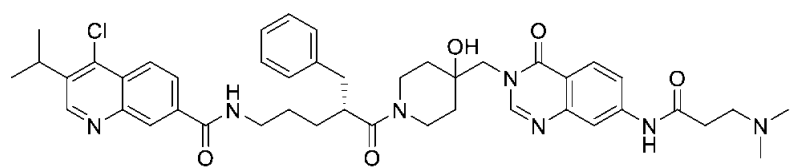
30



40

50

【化 8 2】



10

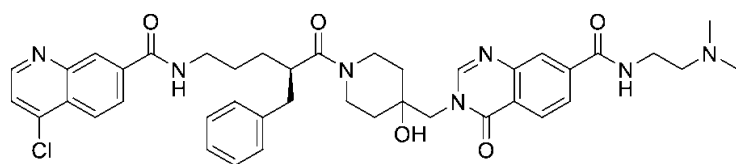
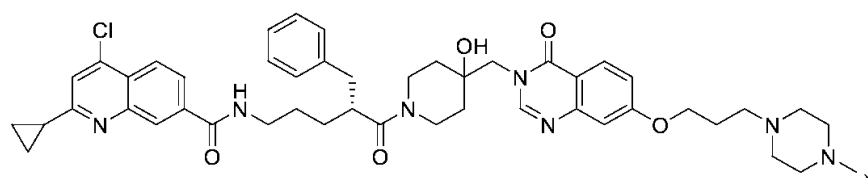
20

30

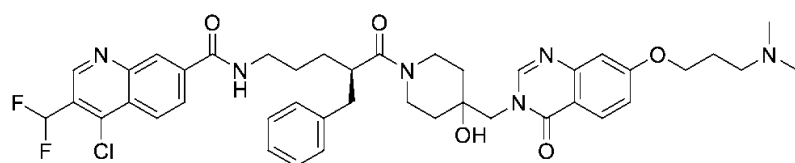
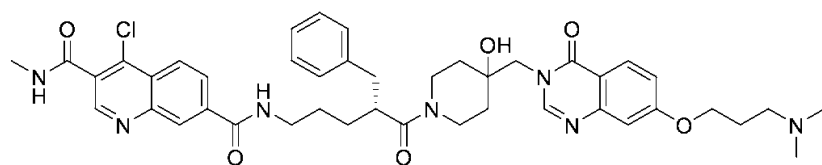
40

50

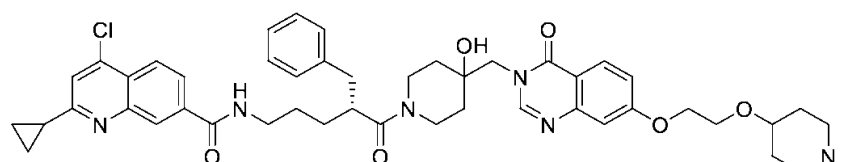
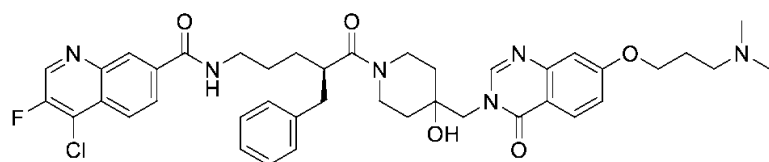
【化 8 3】



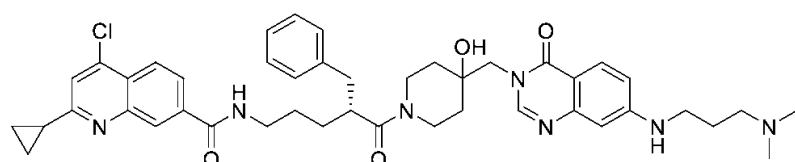
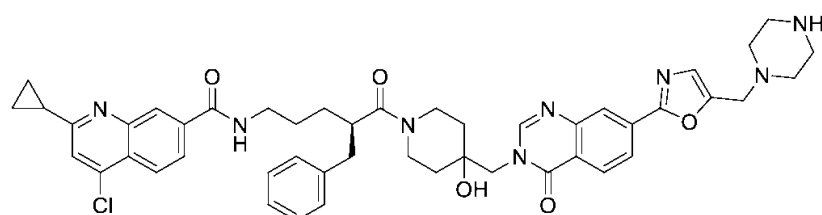
10



20



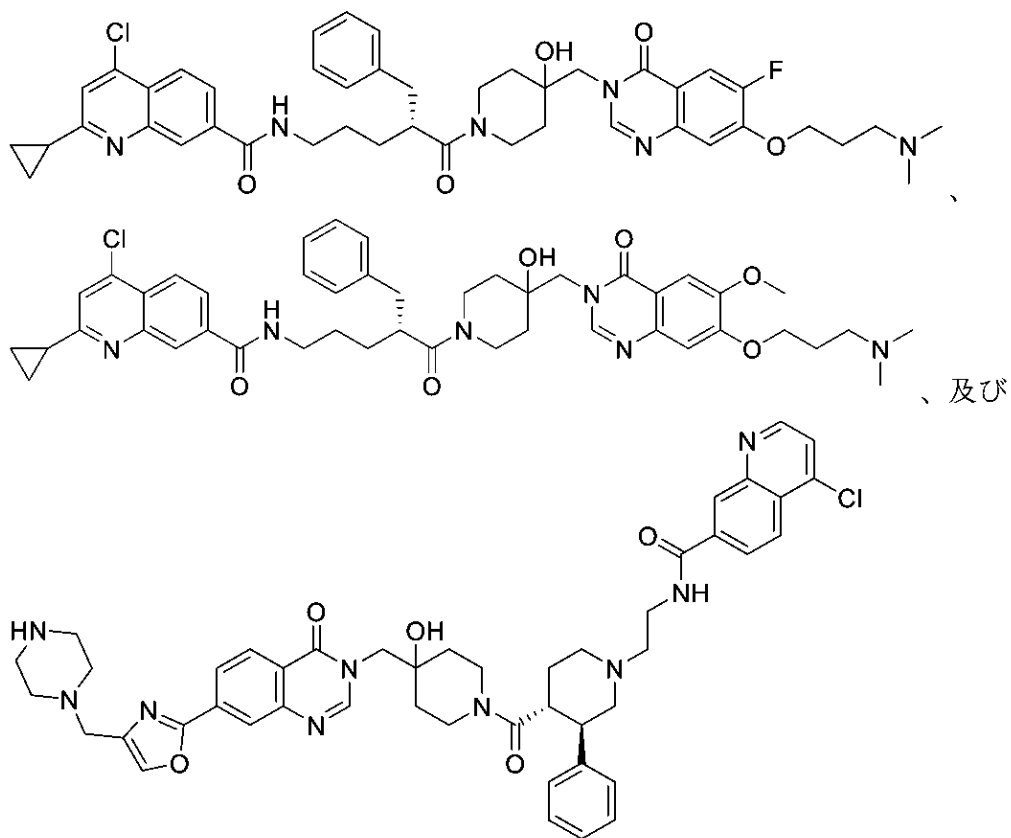
30



40

50

【化 8 4】



10

20

又はその薬学的に許容される塩から選択される。

【0041】

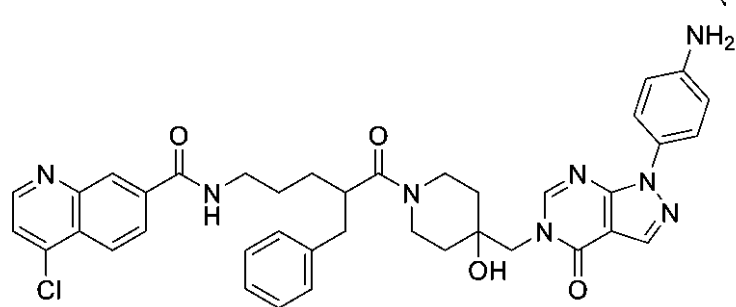
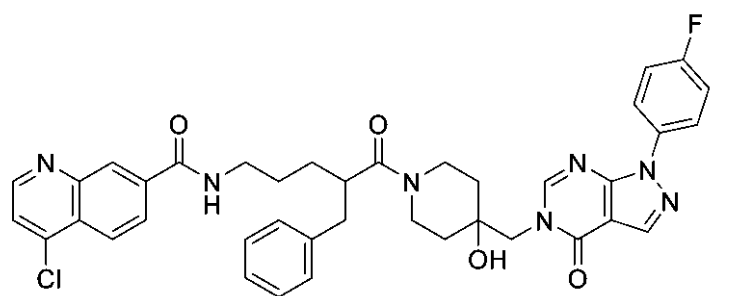
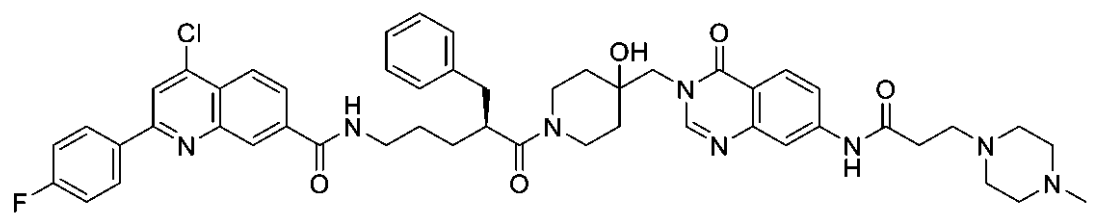
一部の実施形態では、式（I）の化合物は、

30

40

50

【化 8 5】



10

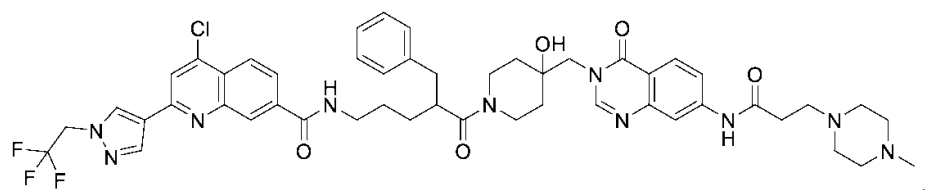
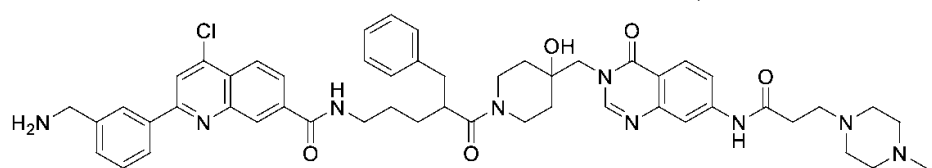
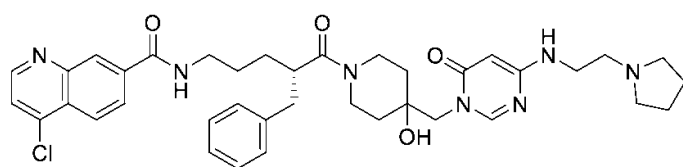
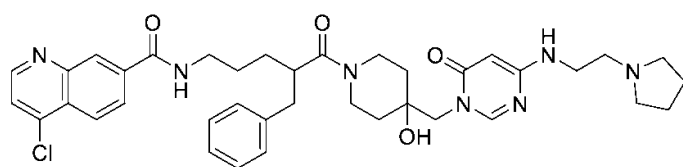
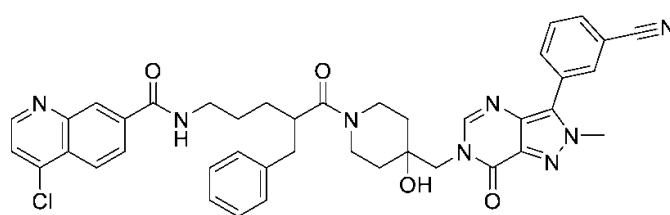
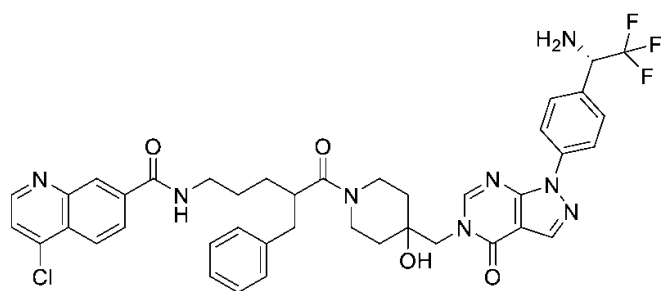
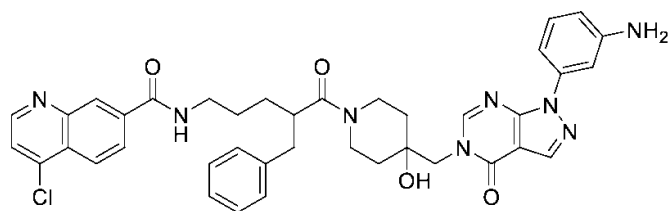
20

30

40

50

【化 8 6】



10

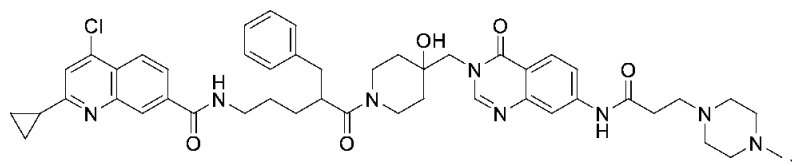
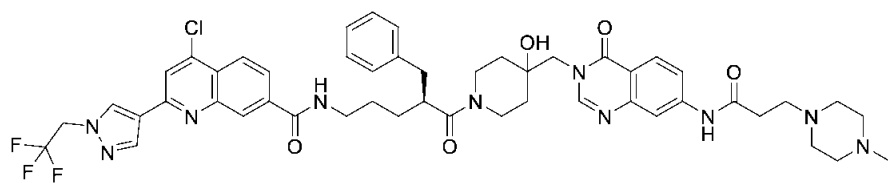
20

30

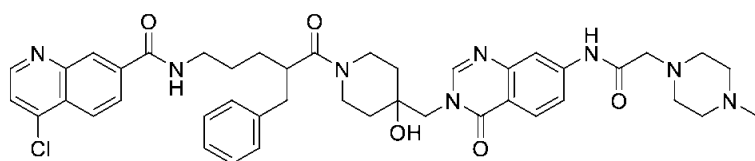
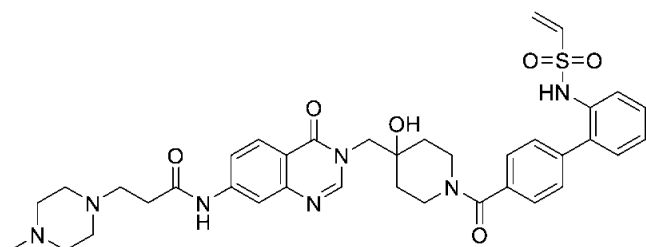
40

50

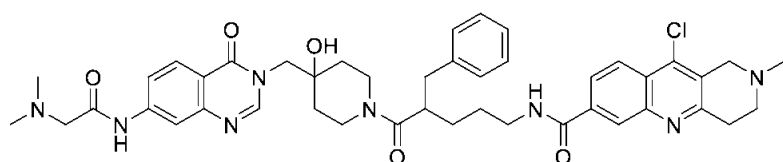
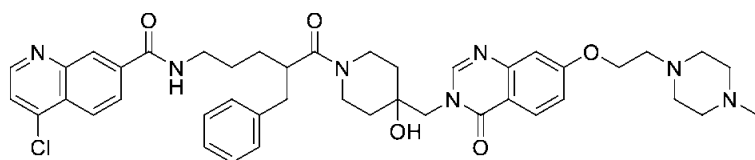
【化 8 7】



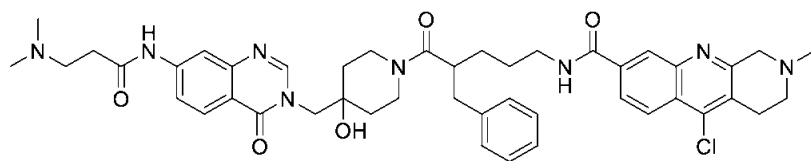
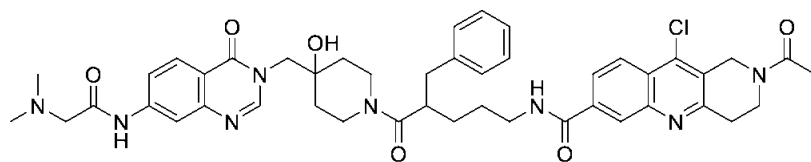
10



20



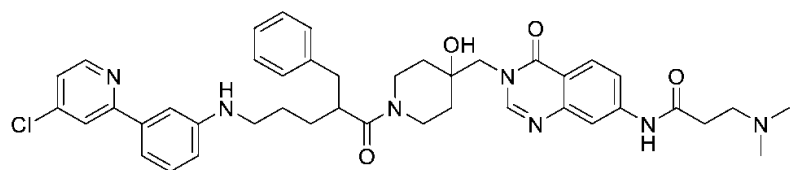
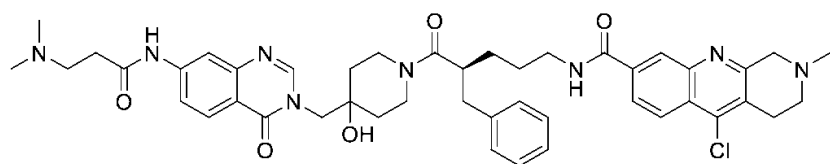
30



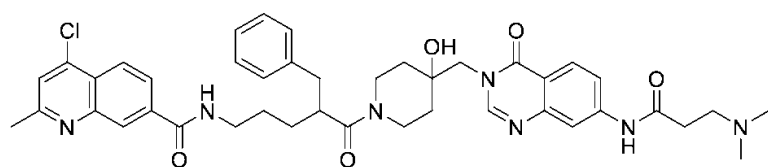
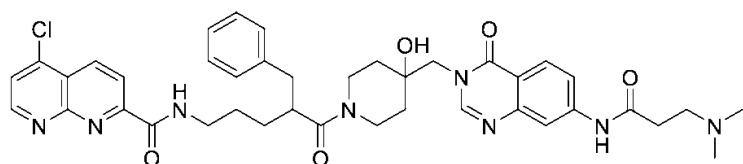
40

50

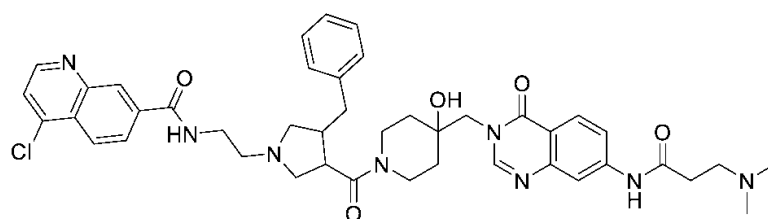
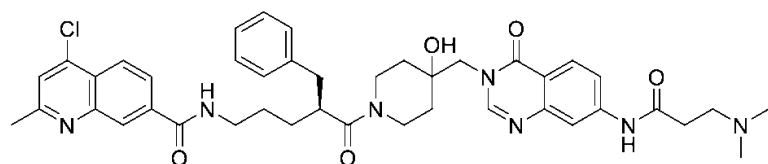
【化 8 8】



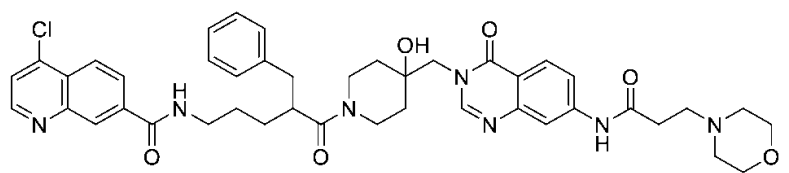
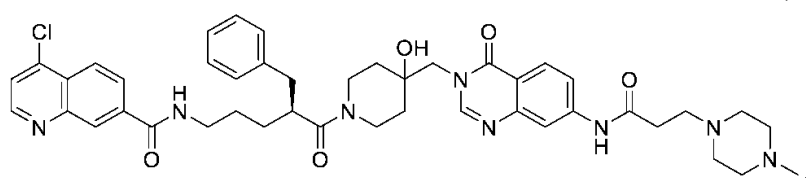
10



20



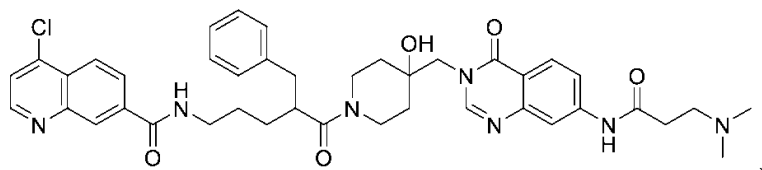
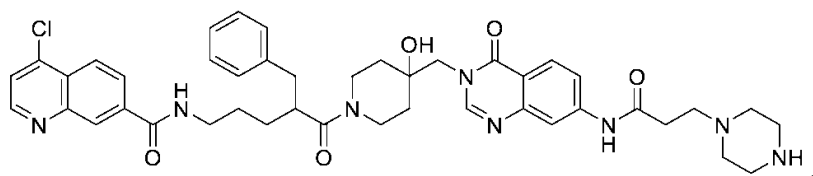
30



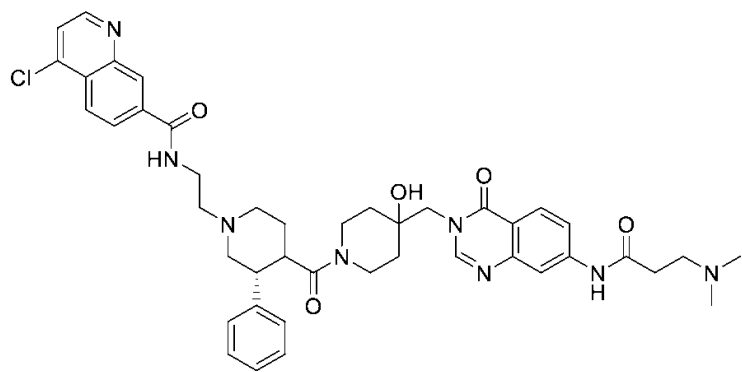
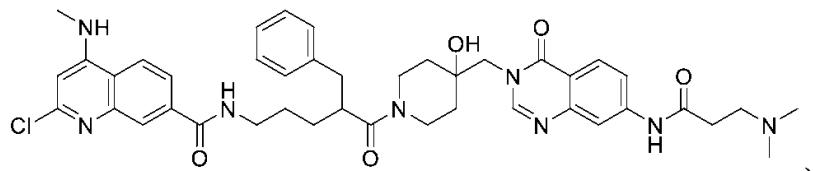
40

50

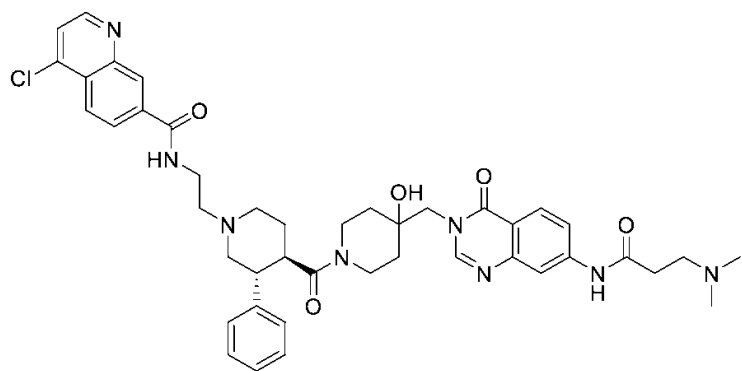
【化 8 9】



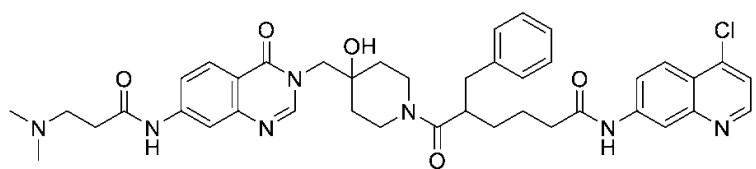
10



20



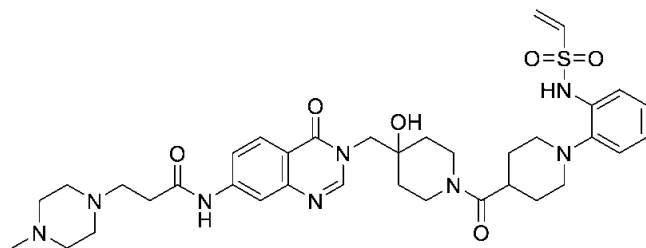
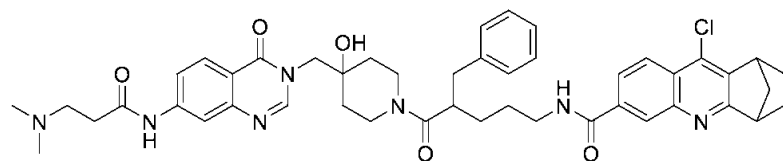
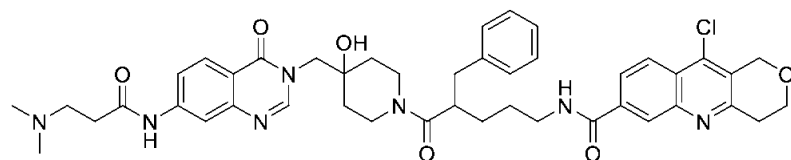
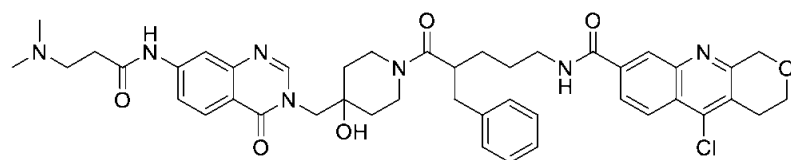
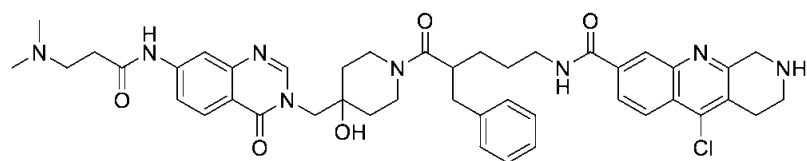
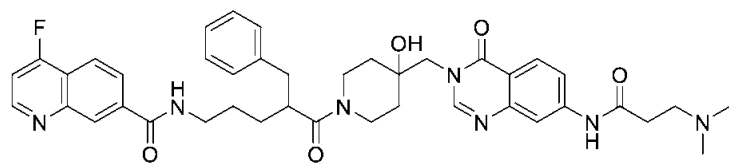
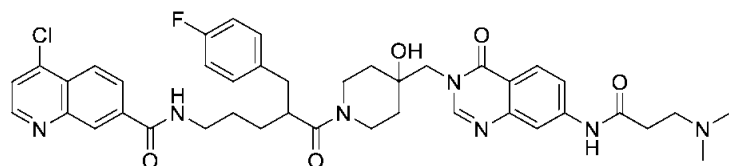
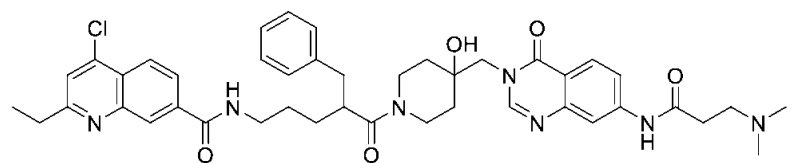
30



40

50

【化 9 0】



10

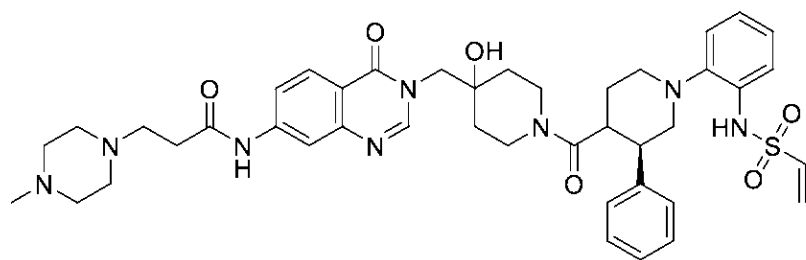
20

30

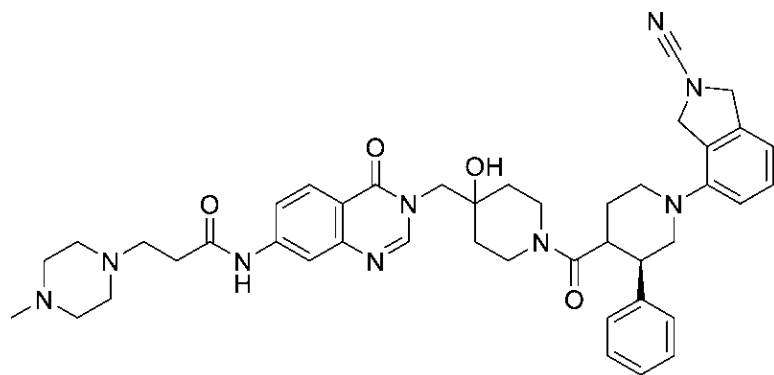
40

50

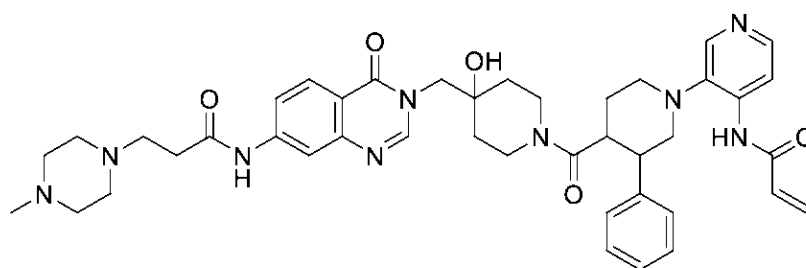
【化 9 1】



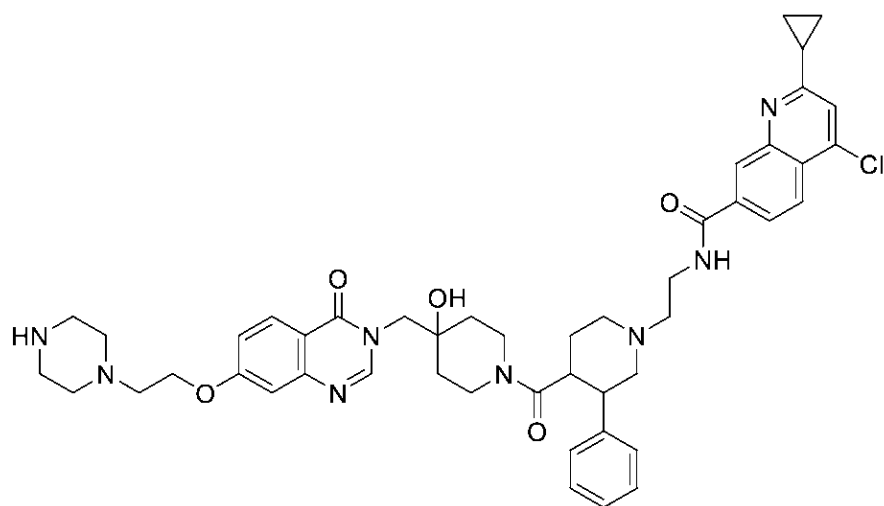
10



20



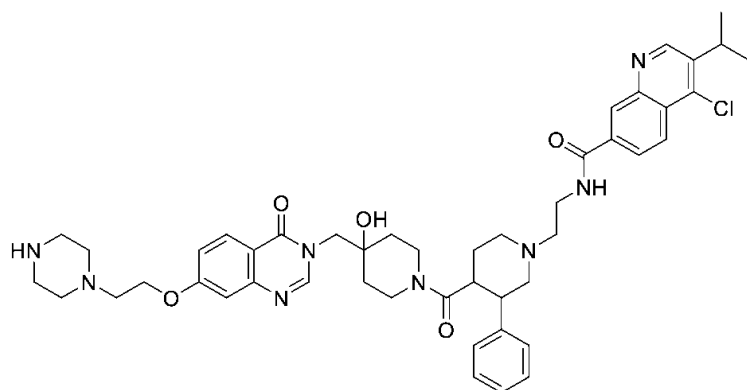
30



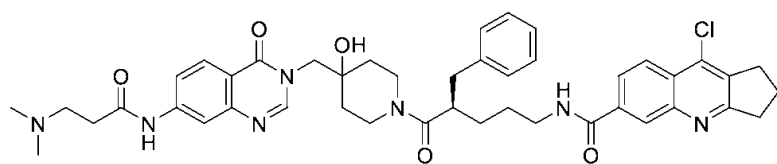
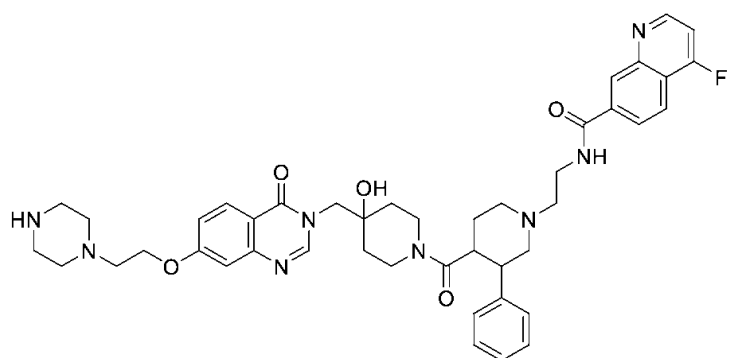
40

50

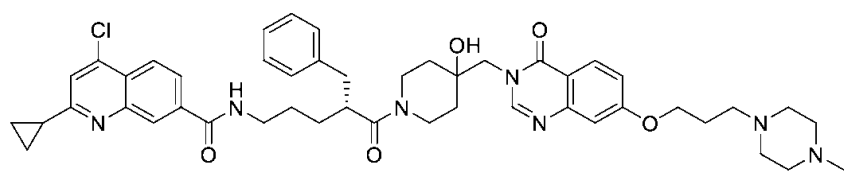
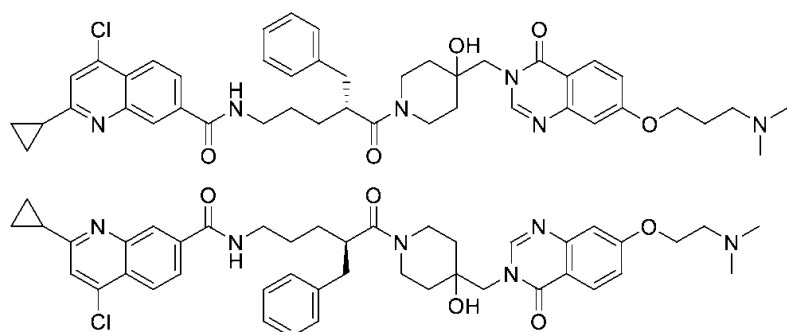
10



20

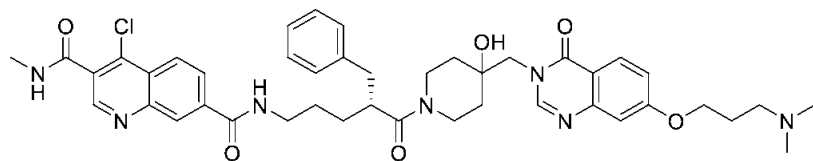
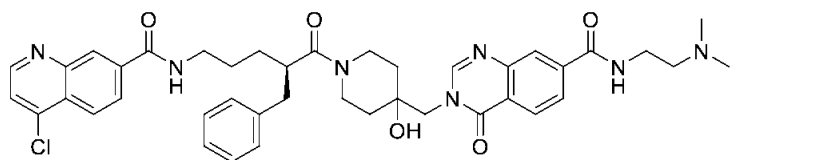


30

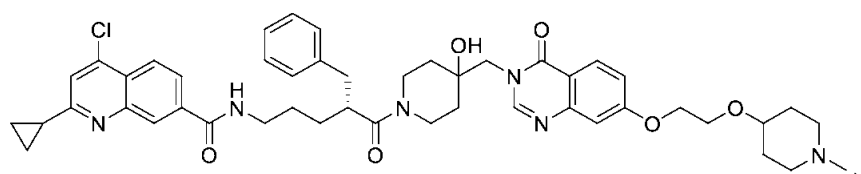
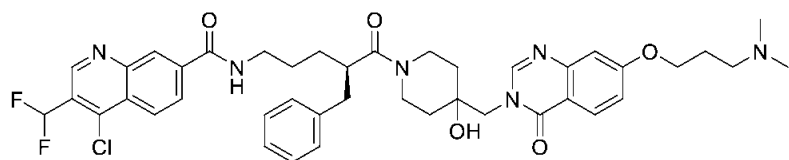


40

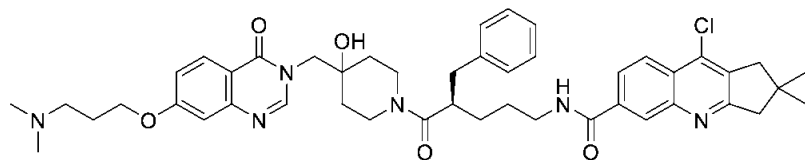
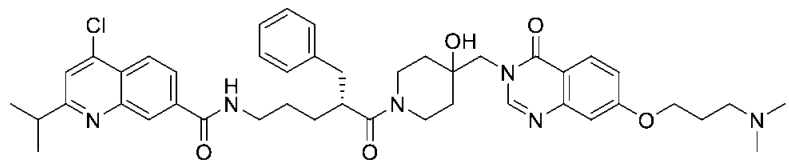
【化 9 3】



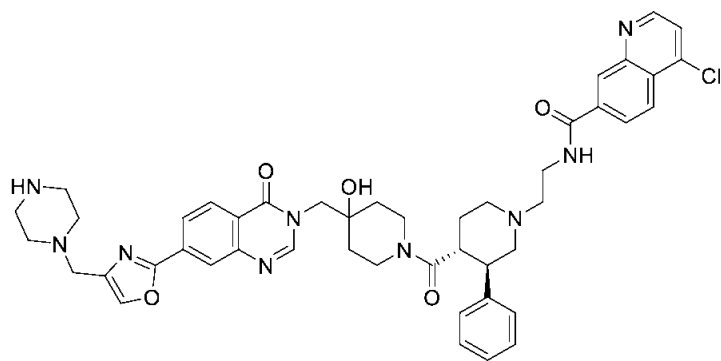
10



20



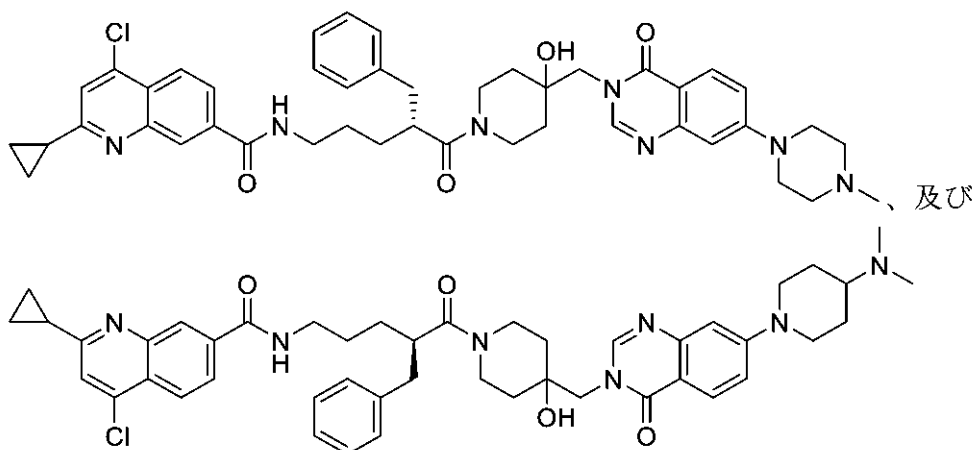
30



40

50

【化 9 4】



10

又はその薬学的に許容される塩から選択される。

【0042】

一部の実施形態では、本開示は、化合物 4～144 から選択される化合物などの式 (I) の化合物と、薬学的に許容される担体と、を含む、薬学的組成物に関する。

【0043】

一部の実施形態では、本開示は、USP 7 によって調節される疾患又は障害を治療する方法であって、化合物 4～144 から選択される化合物などの式 (I) の化合物、又は化合物 4～144 から選択される化合物などの式 (I) の化合物を含む薬学的組成物を、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。

20

【0044】

一部の実施形態では、本開示は、USP 7 を阻害する方法であって、化合物 4～144 から選択される化合物などの式 (I) の化合物、又は化合物 4～144 から選択される化合物などの式 (I) の化合物を含む薬学的組成物を、それを必要としている対象に投与することを含む、方法に関する。一部の実施形態では、USP 7 の阻害に関連する疾患又は障害は、がん及び転移、神経変性疾患、免疫学的障害、糖尿病、骨及び関節疾患、骨粗鬆症、関節炎炎症性障害、心血管疾患、虚血性疾患、ウイルス感染症及びウイルス性疾患、ウイルス感染性及び／又はウイルス潜伏性、並びに細菌感染症及び細菌性疾患である。

30

【0045】

一部の実施形態では、本開示は、がんを治療する方法であって、化合物 4～144 から選択される化合物などの式 (I) の化合物、又は化合物 4～144 から選択される化合物などの式 (I) の化合物を含む薬学的組成物を、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。一部の実施形態では、がんは、脂肪肉腫、神経芽腫、神経膠芽腫、乳がん、膀胱がん、神経膠腫、副腎皮質がん、多発性骨髄腫、大腸がん、結腸がん、前立腺がん、非小細胞肺癌、ヒトパピローマウイルス関連子宮頸がん、中咽頭がん、陰茎がん、卵巣がん、肛門がん、甲状腺がん、膣がん、エプスタイン・バーウイルス関連上咽頭がん、胃がん、直腸がん、甲状腺がん、ホジキンリンパ腫、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、及びユーイング肉腫である。一部の実施形態では、がんは、神経芽腫、多発性骨髄腫、乳がん、神経膠腫、結腸がん、前立腺がん、又は卵巣がんである。一部の実施形態では、がんは、多発性骨髄腫である。一部の実施形態では、がんは、ユーイング肉腫である。

40

【0046】

一部の実施形態では、本開示は、USP 7 を阻害する方法であって、化合物 4～144 から選択される化合物などのその式 (I) の化合物は、USP 7 と共有結合を形成する方法に関する。一部の実施形態では、共有結合は、USP 7 のシステイン残基と形成される。

【0047】

50

一部の実施形態では、本開示は、USP 7によって調節される疾患を治療するための薬剤の製造のための、化合物 4～144から選択される化合物などのその式 (I) の化合物の使用に関する。

【0048】

一部の実施形態では、本開示は、USP 7によって調節される疾患の治療に使用するための、化合物 4～144から選択される化合物などのその式 (I) の化合物に関する。

【0049】

使用方法

ユビキチンは、76残基のタンパク質であり、イソペプチド結合を介してタンパク質に動的にコンジュゲートされる。正準的には、ユビキチンのC末端のグリシンは、基質であるリジンの側鎖に連結され、ユビキチンはまた、システイン、セリン及びスレオニンの側鎖並びにN末端アミンを介して基質にコンジュゲートされ得る。McDowell, G. S. & Philpott, A. Non-canonical ubiquitylation: Mechanisms and consequences. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 45, 1833–1842 (2013)。ユビキチン自体は、7つのリジン側鎖を有し、これらのリジン側鎖又はN末端メチオニン残基を通してコンジュゲートされたユビキチンの天然の直鎖又は混合鎖が存在する。ユビキチンのコンジュゲーションは、ユビキチン活性化酵素 (E1)、結合酵素 (E2)、連結酵素 (E3) の協調作用によって達成され、脱ユビキチン化酵素 (DUB) によって元に戻すことができる。異なるトポロジーのモノユビキチンタグ又はユビキチン鎖は、タンパク質の立体構造の変化並びに多数の足場形成及びアダプタータンパク質への結合を媒介し、ユビキチン化は、プロテアソーム分解 (Nandi, D., et al., *The Ubiquitin-Proteasome System. J Biosci* 31, 137–155 (2016))、膜輸送 (Hurley, J. H. & Stenmark, H. *Molecular Mechanisms of Ubiquitin-Dependent Membrane Traffic. Annu. Rev. Biophys.* 40, 119–142 (2011))、クロマチン動態 (Shilatifard, A. *Chromatin Modifications by Methylation and Ubiquitination: Implications in the Regulation of Gene Expression. Annu. Rev. Biochem.* 75, 243–269 (2006))、及びDNA修復 (Jackson, S. P. & Durocher, D. *Review Regulation of DNA Damage Responses by Ubiquitin and SUMO. Mol. Cell* 49, 795–807 (2013)) を含む多くの細胞プロセスにおいて重要な役割を果たす。ユビキチンシグナル伝達はまた、がん (Senft, D., Qi, J. & Ronai, Z. A. *Ubiquitin ligases in oncogenic transformation and cancer therapy. Nat. Rev. Cancer* 18, 69–88 (2018))、Pinto-Fernandez, A. & Kessler, B. M. *DUBbing cancer: Deubiquitylating enzymes involved in epigenetics, DNA damage and the cell cycle as therapeutic targets. Front. Genet.* 7, 1–13 (2016))、感染 (Isaacson, M. K. & Ploegh, H. L. *Ubiquitination, Ubiquitin-like Modifiers, and Deubiquitination in Viral Infection. Cell Host Microbe* 5, 559–570 (2009))、及び神経変性 (Ciechanover, A. & Brundin, P. *The ubiquitin proteasome system in neurodegenerative diseases: sometimes the chicken, sometimes the egg. Neuron* 40, 427–446 *The ubiquitin proteasome*

10

20

30

40

50

system in neurodeg (2003)) を含む多数の疾患環境においても関与する。特に、プロテアソーム阻害剤及び二価基質-E3リガンドの両方が標的がん療法として承認されているように、ユビキチン-プロテアソーム系(UPS)は、腫瘍学における興味の対象となっている(Manasanch, E. E. & Orłowski, R. Z. Proteasome inhibitors in cancer therapy. Nat. Rev. Clin. Oncol. 14, 417-433 (2017)、Bartlett, J. B., et al. The evolution of thalidomide and its IMiD derivatives as anticancer agents. Nat. Rev. Cancer 4, 314-322 (2004))。現在、臨床においてDUB阻害剤は存在しない。これは、部分的には、前臨床疾患モデルにおける基本的なDUB生物学の探索及び標的検証の両方に対処するための高品質なプローブ化合物の欠如によって導かれる現実である。

10

【0050】

7つの異なるファミリーに属する約100個のヒトDUBが存在し、そのうちの6つは、システインプロテアーゼ(ユビキチン特異的プロテアーゼ[USP]、ユビキチンC末端ヒドロラーゼ[UCH]、卵巣腫瘍プロテアーゼ[OTU]、Josephin、Mindy、及びZUFSP)であり、そのうちの1つは、亜鉛メタロプロテアーゼのファミリー(JAB/MPN/MOV34[JAMM/MPN])である。最近、USP7を標的とするいくつかの高品質プローブが開発されている。これらのプローブは、USP7に対する1桁又は2桁のnMの効力、USP7触媒ドメイン結合の共構造確認、及び40超のDUBに対する選択性を検証する活性プロファイリングの特性を共有する。Lamberto, I. et al. Structure-Guided Development of a Potent and Selective Non-covalent Active-Site Inhibitor of USP7. Cell Chem. Biol. 24, 1490-1500 (2017)、Katagaya, L. et al. USP7 small-molecule inhibitors interfere with ubiquitin binding. Nature 550, 534-538 (2017)、Turnbull, A. P. et al. Molecular basis of USP7 inhibition by selective small-molecule inhibitors. Nature 550, 481-486 (2017)、及びGavory, G. et al. Discovery and characterization of highly potent and selective allosteric USP7 inhibitors. 7, (2017)。まとめると、この研究は、USP7及びDUBの創薬可能性についてより広く考える上で目覚ましい変化を表した。2017年以前、タンパク質データベース(PDB)に公開されたUSP:小分子の共結晶構造はなく、研究によって報告されたDUBプロファイリングでは、以前に報告されたDUB阻害剤が典型的には弱い親和性(1µM以上)を有し、DUB間で高い程度の選択性を欠いていることが一貫して見出されていた。Ritorto, M. S. et al. Screening of DUB activity and specificity by MALDI-TOF mass spectrometry. Nat. Commun. 5, 4763 (2014)。

20

30

40

【0051】

USP7は、最も広く研究されたDUBのうちの1つであり、複数の基質、細胞経路、及び病態と関連付けられている。USP7は、ヘルペスウイルスE3リガーゼICP0の相互作用パートナー及び安定剤として最初に発見された。Everett, R. D. et al. A novel ubiquitin-specific protease is dynamically associated with the PML nuclear domain and binds to a herpesvirus regulatory protein. 16, 1519-1530 (1997)。それ以来、USP7はまた、MDM2(Li, M., et al. A dynamic rol

50

e of HAUSP in the p53-Mdm2 pathway. Mol. Cell 13, 879–886 (2004))、UHRF1 (Ma, H. et al. M phase phosphorylation of the epigenetic regulator UHRF1 regulates its physical association with the deubiquitylase USP7 and stability. Proc. Natl. Acad. Sci. 109, 4828–4833 (2012))、TRIM27 (Zaman, M. M. –U. et al. Ubiquitination-Deubiquitination by the TRIM27-USP7 Complex Regulates Tumor Necrosis Factor Alpha-Induced Apoptosis. Mol. Cell Biol. 33, 4971–4984 (2013))、RING1B (de Bie, P. et al. Regulation of the Polycomb protein RING1B ubiquitination by USP7. Biochem. Biophys. Res. Commun. 400, 389–395 (2010))、RAD18 (Zlatanou, A. et al. USP7 is essential for maintaining Rad18 stability and DNA damage tolerance. 35, 965–976 (2015))、RNF220 (Ma, P. et al. The Ubiquitin Ligase RNF220 Enhances Canonical Wnt Signaling through USP7-Mediated Deubiquitination of Catenin. Mol. Cell Biol. 34, 4355–4366 (2014))、MARCH7 (Nathan, J. A. et al. The ubiquitin E3 ligase MARCH7 is differentially regulated by the deubiquitylating enzymes USP7 and USP9X. Traffic 9, 1130–1145 (2008))、RNF168 (Zhu, Q., Sharma, N., He, J., Wani, G. & Wani, A. A. USP7 deubiquitinase promotes ubiquitin-dependent DNA damage signaling by stabilizing RNF168. Cell Cycle 14, 1413–1425 (2015))、及びRNF169 (An, L. et al. Dual-utility NLS drives RNF169-dependent DNA damage responses. Proc. Natl. Acad. Sci. 114, E2872–E2881 (2017))を含む多数の哺乳動物E3リガーゼと相互作用し、それらを調節することが報告されている。更に、USP7は、GMP及びUVSSAの両方とのバイナリー複合体において見出されており、USP7の結合は、これらのタンパク質の細胞機能に不可欠であると思われる。Van Der Knaap, J. A. et al. GMP synthetase stimulates histone H2B deubiquitylation by the epigenetic silencer USP7. Mol. Cell 17, 695–707 (2005)、Schwertman, P. et al. UV-sensitive syndrome protein UVSSA recruits USP7 to regulate transcription-coupled repair. Nat. Genet. 44, 598–602 (2012)。

【0052】

これら全ての可能性のある基質のうち、USP7のMDM2との相互作用は、機構的及び治療的な観点から、最も関心を集めている。USP7は、そのTRAFドメインを介してMDM2及びp53の両方に結合し、これらのタンパク質の両方に対してDUB活性を有することが示されている。USP7が分子スイッチとして機能するという新たな仮説が浮上しており、そこでUSP7は、正常な細胞増殖中にMDM2を脱ユビキチン化して安定化させるが、細胞ストレスシグナルの存在下では、その好ましい基質がp53へと変化

10

20

30

40

50

する。Brazhnik, P. & Kohn, K. W. HAUSP-regulated switch from auto- to p53 ubiquitination by Mdm2 (in silico discovery). *Math. Biosci.* 210, 60–77 (2007)、Kim, R. Q. & Sixma, T. K. Regulation of USP7: A high incidence of E3 complexes. *J. Mol. Biol.* 429, 3395–3408 (2017)。腫瘍抑制におけるp53の重要な役割を考慮すると、USP7は、TP53-WT腫瘍における治療標的として提案されており、MDM2-p53相互作用阻害剤であるRG-7388及びMDM2/MDM4二重阻害剤であるATSP-7041（両方とも現在臨床試験中）の効果と同様に、p53タンパク質レベルの増加を伴う推定上の作用機序を有する。Ding, Q. et al. Discovery of RG7388, a potent and selective p53-MDM2 inhibitor in clinical development. *J. Med. Chem.* 56, 5979–5983 (2013)、Chang, Y. S. et al. Stapled α -helical peptide drug development: A potent dual inhibitor of MDM2 and MDMX for p53-dependent cancer therapy. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 110, E3445–E3454 (2013)。しかしながら、USP7が複数の基質を標的とすることを考慮すると、USP7阻害に対する応答を予測する際のp53変異状態の相対的重要性について、多くの議論がある。非選択的USP7阻害剤に関するいくつかの以前の研究では、USP7阻害剤がp53 WT及び変異型疾患の両方に対して有効であることが示されている。Chauhan, D. et al. Article A Small Molecule Inhibitor of Ubiquitin-Specific Protease-7 Induces Apoptosis in Multiple Myeloma Cells and Overcomes Bortezomib Resistance. *Cancer Cell* 22, 345–358 (2012)、Wang, M. et al. The USP7 Inhibitor P5091 Induces Cell Death in Ovarian Cancers with Different P53 Status. *Cell. Physiol. Biochem.* 43, 1755–1766 (2018)。これらの結果は、GenentechのDUB選択的USP7阻害剤であるGNE-6640を使用する研究で支持されており、GNE-6640は、181細胞のパネルでスクリーニングした場合、TP53-WT又は変異体細胞株において顕著に異なる応答は生じなかった。Kategaya, L. et al. USP7 small-molecule inhibitors interfere with ubiquitin binding. *Nature* 550, 534–538 (2017)。他方、選択的USP7阻害剤である化合物42の場合、TP53の状態は、ユーイング肉腫及び他のがん細胞型における応答の重要な予測因子であることが見出されている。Roti, G. et al., *J. Exp. Med.*, 215, 197–216 (2018)。

【0053】

選択的USP7阻害剤の以前の報告で欠けていた主要な部分のうちの1つは、DUBファミリー外のオフターゲットのスペクトルであった。十分に注解されたオフターゲットプロファイルは、USP7阻害剤のp53非依存的な効果が、他のUSP7基質又は他の化合物標的に起因するかどうかを明らかにするのに役立つであろう。USP7の触媒ドメインに結合した化合物42の構造に基づいて、USP7/p53生物学に関するプロテオームワイドのプロファイリング実験及びフォローアップ研究に十分であろう不可逆的でアフィニティタグ化可能な類似体の合理的な合成を設計した。

【0054】

USP7はまた、Bmi1/Mel18安定化を介してp16INK4a腫瘍抑制因子のレベルを変化させる。Maertens et al., *Embo J.* 29, 2553

10

20

30

40

50

ー2565 (2010)。DNMT1 DNAメチラーゼ及びクラスピンアダプターなどのゲノム完全性／調節に關与する追加のタンパク質もまた、USP7によって安定化される。Du et al., *Science Signaling*, 3 (146):ra80 (2010)、Faustrup et al., *J. Cell Biol.*, 184 (1):13-9 (2009)。重要なことに、発生及びがんに關与する遺伝子の発現を抑制するために必要なエピジェネティックなメチル化の維持に關与するタンパク質であるUSP7及びDNMT1の豊富さは、ヒト結腸がんにおいて相関する (Du et al., 2010)。また、USP7は、ヒト細胞において、よく知られた腫瘍抑制遺伝子であるPTENを脱ユビキチン化することも示されており、これは、その核外移行、したがってその不活性化を誘発する。Song et al., *Nature*, 455 (7214), 813-7 (2008)。より重要なことに、USP7の過剰発現は、前立腺がんにおいて初めて報告され、この過剰発現は腫瘍侵襲性と直接的に關連した (Song et al., 2008)。

10

【0055】

最近、メチルトランスフェラーゼPHF8 (Wang et al., 2016a)、デメチラーゼDNMT1 (Du et al., 2010、Felle et al., *Nucleic Acids Res*, 39, 8355-65, 2011、Qin et al., *J Cell Biochem*, 112, 439-44, 2011)、及びアセチルトランスフェラーゼTip60 (Dar et al., *Mol Cell Biol*, 33, 3309-20, 2013)、並びにH2B自体 (van der Knaap et al., *Mol Cell*, 17, 695-707, 2005) は、USP7の直接的な標的として同定されている。USP7の他の注目すべき標的としては、Treg細胞においてこのDUB酵素を免疫応答に關連付ける転写因子であるFOXP3 (van Loosdregt et al., *Immunity*, 39, 259-71, 2013)、及び神経芽腫細胞で安定化されるN-Mycが挙げられる。Tavana et al., *Nat Med*, 22, 1180-1186, 2016。多様な基質及び生物学的プロセスのその調節と一致して、USP7は、多発性骨髄腫 (Chauhan et al., *Cancer Cell*, 22, 345-58, 2012)、乳がん (Wang et al., 2016a)、神経芽腫 (Tavana et al., 2016)、神経膠腫 (Cheng et al., *Oncol Rep*, 29, 1730-6, 2013)、及び卵巣がん (Zhang et al., *Tohoku J Exp Med*, 239, 165-75, 2016) を含む幅広い悪性腫瘍における薬物標的として浮上してきた。USP7はまた、ヒト細胞においてFOXO4を脱ユビキチン化して、その核外移行、したがってその不活性化を誘発し、結果として、発がん性PI3K／PKBのシグナル伝達経路を活性化する (van der Horst et al., *Nat Cell Biol*, 2006, 8, 1064-1073) ことが示されている。最後に、USP7は、DNA損傷及び酸化ストレスなどの様々な種類のストレスに対するp53媒介性細胞応答において重要な役割を果たす (Marchenko et al., *Embo J*, 2007, 26, 923-934、Meulmeester et al., *Mol Cell*, 2005, 18, 565-576、van der Horst et al., *Nat Cell Biol*, 2006, 8, 1064-1073)。

20

30

40

【0056】

多発性骨髄腫 (MM) は、正常な血液細胞の産生を妨害する、骨髄における異常な形質細胞の蓄積を特徴とする不治の血液悪性腫瘍である。MM患者の平均生存率は、プロテアソーム阻害剤及び免疫調節剤を治療レジメンに導入した結果、近年改善しているが、依然としてかなり低く、わずか5年である。プロテアソーム阻害剤ボルテゾミブは、MM薬物開発の治療標的としてユビキチンプロテアソーム系の有効性を確証する。USP7は、そのp53の分解における役割から、MMにおける治療標的である。USP7は、MM患者の腫瘍細胞及びMM細胞株において、正常骨髄細胞と比較して高度に発現する。TP53における変異又は欠失は、MMにおける後期事象であり、USP7の薬理的阻害を介し

50

て p 5 3 を増加させることが、この悪性腫瘍の有効な治療方針であり得ることを示唆する。

【 0 0 5 7 】

ユーイング肉腫は、骨又は骨の周囲の軟組織に発生する稀な種類のがんである。ユーイング肉腫は、青少年及び若年成人により多く見られる。ユーイング肉腫のための現在の標準治療は、化学療法、放射線療法、及び手術である。

【 0 0 5 8 】

U S P 7 の調節から利益を受ける疾患及び病態を治療及び予防するための方法が本明細書に開示され、本明細書に開示される化合物又はその薬学的に許容される塩のうちのいずれか 1 つを、それを必要とする対象に投与することを含む。

10

【 0 0 5 9 】

U S P 7 の阻害から利益を受ける疾患及び病態を治療及び予防するための方法が本明細書に開示され、本明細書に開示される化合物又はその薬学的に許容される塩のうちのいずれか 1 つを、それを必要とする対象に投与することを含む。

【 0 0 6 0 】

U S P 7 を阻害するための方法が本明細書に開示され、本明細書に開示される化合物又はその薬学的に許容される塩のうちのいずれか 1 つを、それを必要とする対象に投与することを含む。

【 0 0 6 1 】

一部の実施形態では、U S P 7 によって調節される疾患又は障害を治療する方法が本明細書に開示され、本明細書に開示される化合物又はその薬学的に許容される塩のうちのいずれか 1 つを、それを必要とする対象に投与することを含む。一部の実施形態では、U S P 7 によって調節される疾患又は障害を予防する方法が本明細書に開示され、本明細書に開示される化合物又はその薬学的に許容される塩のうちのいずれか 1 つを、それを必要とする対象に投与することを含む。一部の実施形態では、U S P 7 の調節は、U S P 7 の阻害を伴う。

20

【 0 0 6 2 】

一部の実施形態では、疾患又は障害は、がん及び転移、神経変性疾患、免疫学的障害、糖尿病、骨及び関節疾患、骨粗鬆症、関節炎炎症性障害、心血管疾患、虚血性疾患、ウイルス感染症及びウイルス性疾患、ウイルス感染性及び／又はウイルス潜伏性、並びに細菌感染症及び細菌性疾患から選択される。

30

【 0 0 6 3 】

U S P 7 によって調節される疾患又は病態を治療又は予防するための薬剤の調製のための U S P 7 の阻害剤の使用が本明細書に開示され、薬剤は、本明細書に開示される化合物又はその薬学的に許容される塩のうちのいずれか 1 つを含む。

【 0 0 6 4 】

U S P 7 によって調節される疾患又は病態の治療に使用するための、開示される化合物又はその薬学的に許容される塩のうちのいずれか 1 つが本明細書に開示される。

【 0 0 6 5 】

がんを治療する方法が本明細書に開示され、本明細書に開示される化合物又はその薬学的に許容される塩のうちのいずれか 1 つを、それを必要とする対象に投与することを含む。

40

【 0 0 6 6 】

U S P 7 を阻害する方法が本明細書に開示され、本明細書に開示される化合物又はその薬学的に許容される塩のうちのいずれか 1 つが、U S P 7 と共有結合を形成する。一部の実施形態では、共有結合は、U S P 7 のシステイン残基と形成される。一部の実施形態では、U S P 7 のシステイン残基は、システイン 2 2 3 (C 2 2 3) である。

【 0 0 6 7 】

本明細書に開示される方法及び使用の一部の実施形態では、U S P 7 の調節は、U S P 7 を阻害することを伴う。一部の実施形態では、U S P 7 の阻害は、不可逆的である。一

50

部の実施形態では、USP 7を阻害することは、疾患又は病態の新規治療である。

【0068】

一部の実施形態では、例示的ながんには、p53 WTがんが含まれるが、これに限定されない。

【0069】

一部の実施形態では、例示的ながんには、固形腫瘍が含まれるが、これに限定されない。

【0070】

一部の実施形態では、例示的ながんとしては、脂肪肉腫、神経芽腫、神経膠芽腫、乳がん、膀胱がん、神経膠腫、副腎皮質がん、多発性骨髄腫、大腸がん、結腸がん、前立腺がん、非小細胞肺癌、ヒトパピローマウイルス関連子宮頸がん、中咽頭がん、陰茎がん、卵巣がん、肛門がん、甲状腺がん、膈がん、エプスタイン・バーウイルス関連上咽頭がん、胃がん、直腸がん、甲状腺がん、ホジキンリンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、及びユーイング肉腫が挙げられるが、これらに限定されない。

【0071】

一部の実施形態では、がんは、神経芽腫、多発性骨髄腫、乳がん、神経膠腫、結腸がん、前立腺がん、及び卵巣がんから選択される。一部の実施形態では、がんは、神経芽腫、乳がん、神経膠腫、多発性骨髄腫、又は卵巣がんである。一部の実施形態では、がんは、多発性骨髄腫である。一部の実施形態では、がんは、ユーイング肉腫である。

【0072】

神経変性疾患を治療する方法が本明細書に開示され、本明細書に開示される化合物又はその薬学的に許容される塩のうちのいずれか1つを、それを必要とする対象に、投与することを含む。

【0073】

一部の実施形態では、神経変性疾患としては、アルツハイマー病、多発性硬化症、ハンチントン病、感染性髄膜炎、脳脊髄炎、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、又は脳炎が挙げられるが、これらに限定されない。

【0074】

ある特定の実施形態では、本発明の化合物は、単独で、又は別の種類の治療剤と併用して投与され得る。本明細書で使用される場合、「併用投与 (conjoint administration)」という語句は、以前に投与された治療用化合物が依然として体内で有効であるなか、第2の化合物が投与されるように、2つ以上の異なる治療用化合物の任意の形態の投与を指す (例えば、2つの化合物が対象において同時に有効であり、2つの化合物の相乗効果を含み得る)。例えば、異なる治療用化合物は、同じ製剤で、又は同時若しくは逐次のいずれかで、別個の製剤での、いずれかで投与され得る。ある特定の実施形態では、異なる治療用化合物は、互いに1時間、12時間、24時間、36時間、48時間、72時間、又は1週間以内に投与され得る。したがって、かかる治療を受ける対象は、異なる治療用化合物の併用効果から利益を得ることができる。

【0075】

ある特定の実施形態では、本発明の化合物と1つ以上の追加の治療剤との併用投与は、本発明の化合物 (例えば、式I又はIaの化合物) 又は1つ以上の追加の治療剤の各個別投与と比べて、改善された有効性を提供する。ある特定のそのような実施形態では、併用投与は、相加効果を提供し、相加効果は、本発明の化合物と1つ以上の追加の治療剤との個別投与の効果の各々の和を指す。一部の実施形態では、併用投与は、相乗効果を提供する。一部の実施形態では、この併用指標 (combination index) は0.6未満である。

【0076】

一部の実施形態では、追加の治療剤は、DNA損傷剤である。一部の実施形態では、追加の治療剤は、p53安定化剤である。一部の実施形態では、追加の治療剤は、RG7388、エトポシド、GSK2830371、及びドキソルビシンから選択される。

【0077】

定義

別段の定義がない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本開示の技術分野の当業者によって一般的に理解される意味を有する。以下の参考文献は、当業者に、本開示で使用される用語の多くの一般的な定義を提供する：Singleton et al., Dictionary of Microbiology and Molecular Biology (2nd ed. 1994)、The Cambridge Dictionary of Science and Technology (Walker ed., 1988)、The Glossary of Genetics, 5th Ed., R. Rieger et al. (eds.), Springer Verlag (1991)、及びHale & Marham, The Harper Collins Dictionary of Biology (1991)。本明細書で使用される場合、以下の用語は、別段の指定がない限り、以下にそれらに帰属する意味を有する。

10

【0078】

本開示において、「含む (comprises)」、「含む (comprising)」、「含有する (containing)」、及び「有する (having)」などは、米国特許法においてそれらに帰属する意味を有することができ、「含む (includes)」、「含む (including)」などを意味することができる。「から本質的になる (consisting essentially of)」又は「本質的になる (consists essentially)」も同様に、米国特許法に帰属する意味を有し、この用語は、オープンエンドであり、列挙されるものの基本的又は新規な特徴が、列挙されるものよりも多い存在によって変化しないが、先行技術の実施形態を除外する限り、列挙されるものよりも多い存在を可能にする。

20

【0079】

「又は」という用語は、本明細書で使用される場合、具体的に記載されていないか、又は文脈から明らかでない限り、包含的であると理解される。「a」、「an」、及び「the」という用語は、本明細書で使用される場合、具体的に記載されていないか、又は文脈から明らかでない限り、単数又は複数であると理解される。

30

【0080】

「及び／又は」という用語は、別段の指定がない限り、「及び」又は「又は」のいずれかを意味するように本開示で使用される。

【0081】

「アシル」という用語は、当該技術分野で認識され、一般式ヒドロカルビルC(=O)－、好ましくはアルキルC(=O)－によって表される基を指す。

【0082】

「アシルアミノ」という用語は、当該技術分野で認識され、アシル基で置換されたアミノ基を指し、例えば、式ヒドロカルビルC(=O)NH－によって表され得る。

【0083】

「アルコキシ」という用語は、結合した酸素を有するアルキル基、好ましくは低級アルキル基を指す。代表的なアルコキシ基は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、tert-ブトキシなどを含む。

40

【0084】

「アルコシアルキル」という用語は、アルコキシ基で置換されたアルキル基を指し、一般式アルキル－O－アルキルによって表され得る。

【0085】

本明細書で使用される「アルケニル」という用語は、少なくとも1つの二重結合を含む脂肪族基を指し、「非置換アルケニル」及び「置換アルケニル」の両方を含むことを意図し、後者は、アルケニル基の1個以上の炭素上の水素を置き換える置換基を有するアルケニル部分を指す。そのような置換基は、1つ以上の二重結合に含まれるか、又は含まれな

50

い1つ以上の炭素上で生じ得る。更に、そのような置換基には、安定性が禁制的である場合を除いて、以下で考察されるように、アルキル基に対して企図される全ての置換基が含まれる。例えば、1つ以上のアルキル、カルボシクリル、アリール、ヘテロシクリル、又はヘテロアリール基によるアルケニル基の置換が企図される。

【0086】

「アルキル」基又は「アルカン」は、完全に飽和した直鎖状又は分岐状の非芳香族炭化水素である。典型的には、直鎖状又は分岐状のアルキル基は、別段の定義がない限り、1～約20個の炭素原子、好ましくは1～約10個の炭素原子を有する。直鎖状及び分岐状のアルキル基の例としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ペンチル、及びオクチルが挙げられる。C1～C6の直鎖状又は分岐状のアルキル基は、「低級アルキル」基とも称される。

【0087】

更に、本明細書、実施例、及び特許請求の範囲を通して使用される「アルキル」（又は「低級アルキル」）という用語は、「非置換アルキル」及び「置換アルキル」の両方を含むことが意図され、後者は、炭化水素骨格の1つ以上の炭素上に水素を置き換える置換基を有するアルキル部分を指す。そのような置換基は、別段の指定がない場合、例えば、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボニル（カルボキシル、アルコキシカルボニル、ホルミル、又はアシルなど）、チオカルボニル（チオエステル、チオアセテート、又はチオホルメートなど）、アルコキシル、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、アミノ、アミド、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド、スルフヒドリル、アルキルチオ、スルフェート、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシクリル、アラルキル、又は芳香族若しくは複素芳香族部分を含むことができる。適切であれば、炭化水素鎖上で置換された部分自体が置換され得ることが当業者には理解されるであろう。例えば、置換アルキルの置換基には、アミノ、アジド、イミノ、アミド、ホスホリル（ホスホネート及びホスフィネートを含む）、スルホニル（スルフェート、スルホンアミド、スルファモイル及びスルホネートを含む）、及びシリル基、並びに、エーテル、アルキルチオ、カルボニル（ケトン、アルデヒド、カルボキシレート、及びエステルを含む）、 $-CF_3$ 、 $-CN$ などの、置換及び非置換形態も含まれる場合がある。例示的な置換アルキルを以下に記載する。シクロアルキルは、アルキル、アルケニル、アルコキシ、アルキルチオ、アミノアルキル、カルボニル置換アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CN$ などで更に置換されていてもよい。更に、価が許す限り、「アルキル」はジラジカル（例えば、「アルキレン」）も指す。

【0088】

「 $C_x \sim y$ 」という用語は、アシル、アシルオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、又はアルコキシなどの化学部分と組み合わせて使用される場合、鎖中に $x \sim y$ 個の炭素を含有する基を含むことを意味する。例えば、「 $C_x \sim y$ アルキル」という用語は、例えば、トリフルオロメチル及び2, 2, 2-トリフルオロエチルなどのハロアルキル基を含む、鎖中に $x \sim y$ 個の炭素を含有する直鎖アルキル及び分岐鎖アルキル基を含む、置換又は非置換の飽和炭化水素基を指す。C0アルキルは、基が末端位置にある水素、内部であれば結合を示す。「 $C_2 \sim y$ アルケニル」及び「 $C_2 \sim y$ アルキニル」という用語は、上記のアルキルと長さ及び可能な置換が類似しているが、それぞれ少なくとも1つの二重結合又は三重結合を含む置換又は非置換不飽和脂肪族基を指す。

【0089】

「ヘテロアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、炭素原子及び少なくとも1つのヘテロ原子の飽和又は不飽和鎖を指し、2つのヘテロ原子は隣接していない。

【0090】

更に、本明細書、実施例、及び特許請求の範囲を通して使用される「ヘテロアルキル」（又は「低級ヘテロアルキル」）という用語は、「非置換ヘテロアルキル」及び「置換ヘテロアルキル」の両方を含むことが意図され、後者は、骨格の1つ以上の炭素又はヘテロ

原子上に水素を置き換える置換基を有するヘテロアルキル部分を指す。そのような置換基は、別段の指定がない場合、例えば、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボニル（カルボキシル、アルコキシカルボニル、ホルミル、又はアシルなど）、チオカルボニル（チオエステル、チオアセテート、又はチオホルメートなど）、アルコキシル、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、アミノ、アミド、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド、スルフヒドリル、アルキルチオ、スルフェート、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシクリル、アラルキル、又は芳香族若しくは複素芳香族部分を含むことができる。適切であれば、ヘテロアルキル鎖上で置換された部分自体が置換され得ることが当業者には理解されるであろう。例えば、置換ヘテロアルキルの置換基は、アミノ、アジド、イミノ、アミド、ホスホリル（ホスホネート及びホスフィネートを含む）、スルホニル（スルフェート、スルホンアミド、スルファモイル及びスルホネートを含む）、並びにシリル基、並びにエーテル、アルキルチオ、カルボニル（ケトン、アルデヒド、カルボキシレート、及びエステルを含む）、 $-CF_3$ 、 $-CN$ などの置換及び非置換形態を含み得る。

10

【0091】

「アルキルアミノ」という用語は、本明細書で使用される場合、少なくとも1つのアルキル基で置換されたアミノ基を指す。

【0092】

「アルキルチオ」という用語は、本明細書で使用される場合、アルキル基で置換されたチオール基を指し、一般式アルキルS-によって表され得る。

20

【0093】

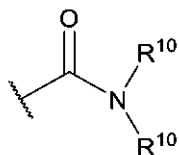
「アルキニル」という用語は、本明細書で使用される場合、少なくとも1つの三重結合を含有する脂肪族基を指し、「非置換アルキニル」及び「置換アルキニル」の両方を含むことが意図され、後者は、アルキニル基の1つ以上の炭素上に水素を置き換える置換基を有するアルキニル部分を指す。そのような置換基は、1つ以上の三重結合に含まれるか、又は含まれない1つ以上の炭素上で生じ得る。更に、そのような置換基には、安定性が禁制的である場合を除いて、上で考察されたように、アルキル基に対して企図される全ての置換基が含まれる。例えば、1つ以上のアルキル、カルボシクリル、アリール、ヘテロシクリル、又はヘテロアリール基によるアルキニル基の置換が企図される。

【0094】

30

「アミド」という用語は、本明細書で使用される場合、

【化95】



という基を指し、

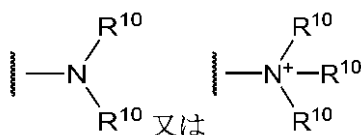
式中、各 R^{10} は、独立して、水素若しくはヒドロカルビル基を表すか、又は2つの R^{10} は、それらが結合するN原子と一緒にあって、環構造中に4～8個の原子を有する複素環を完成させる。

40

【0095】

「アミン」及び「アミノ」という用語は、当該技術分野で認識され、非置換及び置換アミン、並びにそれらの塩の両方を指し、例えば

【化96】



50

で表すことができる部分であり、

式中、各 R^{10} は、独立して、水素若しくはヒドロカルビル基を表すか、又は2つの R^{10} は、それらが結合するN原子と一緒にあって、環構造中に4～8個の原子を有する複素環を完成させる。「アミノアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、アミノ基で置換されたアルキル基を指す。

【0096】

「アラルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、アリール基で置換されたアルキル基を指す。

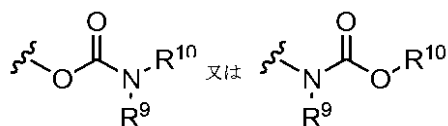
【0097】

本明細書で使用される「アリール」という用語は、環の各原子が炭素である置換又は非置換の単環芳香族基を含む。好ましくは、環は5～7員環、より好ましくは6員環である。また、「アリール」という用語は、2つ以上の炭素が2つの隣接する環で共通している2つ以上の環式環を有する多環式環系を含み、環のうちの少なくとも1つは芳香族であり、例えば、他の環式環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、及び／又はヘテロシクリルであり得る。アリール基は、ベンゼン、ナフタレン、フェナントレン、フェノール、アニリンなどを含む。更に、価が許す限り、「アリール」はジラジカル（例えば、「アリーレン」）も指す。

【0098】

「カルバメート」という用語は、当該技術分野で認識され、基を指し

【化97】



式中、 R^9 及び R^{10} は、独立して、水素若しくはアルキル基などのヒドロカルビル基を表すか、又は R^9 及び R^{10} は、介在する原子（複数可）と一緒にあって、環構造中に4～8個の原子を有する複素環を完成する。

【0099】

「炭素環」及び「炭素環式」という用語は、本明細書で使用される場合、環の各原子が炭素である飽和環又は不飽和環を指す。炭素環という用語は、芳香族炭素環及び非芳香族炭素環の両方を含む。非芳香族炭素環としては、全ての炭素原子が飽和しているシクロアルカン環、及び少なくとも1つの二重結合を含有するシクロアルケン環の両方が挙げられる。

【0100】

「炭素環」という用語は、5～7員単環式及び8～12員二環式環を含む。二環式炭素環の各環は、飽和環、不飽和環、及び芳香族環から選択され得る。炭素環は、2つの環の間で1つ、2つ又は3つ以上の原子が共有される二環式分子を含む。「縮合炭素環」という用語は、環の各々が他方の環と2つの隣接する原子を共有する二環式炭素環を指す。縮合炭素環の各環は、飽和環、不飽和環、及び芳香族環から選択され得る。例示的な実施形態では、芳香族環、例えば、フェニルは、飽和環又は不飽和環、例えば、シクロヘキサン、シクロペンタン、又はシクロヘキセンに融合され得る。価が許す限り、飽和、不飽和及び芳香族の二環式環の任意の組み合わせが炭素環式の定義に含まれる。例示的な「炭素環」としては、シクロペンタン、シクロヘキサン、ビスシクロ[2.2.1]ヘプタン、1,5-シクロオクタジエン、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、ビスシクロ[4.2.0]オクト-3-エン、ナフタレン、及びアダマンタンが挙げられる。例示的な縮合炭素環としては、デカリン、ナフタレン、1,2,3,4-テトラヒドロアクリジン、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、ビスシクロ[4.2.0]オクタン、4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インデン、及びビスシクロ[4.1.0]ヘプタ-3-エンが挙げられる。「炭素環」は、水素原子を有し得る任意の1つ以上の位置で置換され得る。

【0101】

「シクロアルキル」基は、完全に飽和した環式炭化水素である。「シクロアルキル」には、単環式及び二環式の環が含まれる。典型的には、単環式シクロアルキル基は、別途定義されない限り、3～約10個の炭素原子、より典型的には3～8個の炭素原子を有する。二環式シクロアルキルの第2の環は、飽和環、不飽和環、及び芳香族環から選択され得る。シクロアルキルは、2つの環の間で1つ、2つ又は3つ以上の原子が共有される二環式分子を含む。更に、価が許す限り、「シクロアルキル」はジラジカル（例えば、「シクロアルキレン」）も指す。「縮合シクロアルキル」という用語は、環の各々が他方の環と2つの隣接する原子を共有する二環式シクロアルキルを指す。縮合二環式シクロアルキルの第2の環は、飽和環、不飽和環、及び芳香族環から選択され得る。「シクロアルケニル」基は、1つ以上の二重結合を含有する環式炭化水素である。

10

【0102】

「カルボシクリルアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、炭素環基で置換されたアルキル基を指す。

【0103】

「カーボネート」という用語は、当該技術分野で認識され、基-OCO₂-R₁₀を指し、式中、R₁₀は、ヒドロカルビル基を表す。

【0104】

「カルボキシ」という用語は、本明細書で使用される場合、式-CO₂Hで表される基を指す。

20

【0105】

「エステル」という用語は、本明細書で使用される場合、基-C(O)OR₁₀を指し、式中、R₁₀はヒドロカルビル基を表す。

【0106】

「エーテル」という用語は、本明細書で使用される場合、酸素を介して別のヒドロカルビル基に連結されたヒドロカルビル基を指す。したがって、ヒドロカルビル基のエーテル置換基は、ヒドロカルビル-O-であり得る。エーテルは、対称又は非対称のいずれであってもよい。エーテルの例としては、複素環-O-複素環及びアリール-O-複素環が挙げられるが、これらに限定されない。エーテルとしては、一般式アルキル-O-アルキルによって表され得る「アルコキシアルキル」基が挙げられる。

30

【0107】

「ハロ」、「Hal」、「及び「ハロゲン」という用語は、本明細書で使用される場合、ハロゲンを意味し、クロロ、フルオロ、ブロモ、及びヨードを含む。

【0108】

「ヘタラルキル」及び「ヘテロアラルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、ヘタリール基で置換されたアルキル基を指す。

【0109】

「ヘテロアリール」及び「ヘタリール」という用語は、置換又は非置換の芳香族単環構造、好ましくは5～7員環、より好ましくは5～6員環を含み、その環構造は、少なくとも1つのヘテロ原子、好ましくは1～4つのヘテロ原子、より好ましくは1つ又は2つのヘテロ原子を含む。また、「ヘテロアリール」及び「ヘタリール」という用語は、2つ以上の炭素が2つの隣接する環で共通している2つ以上の環式環を有する多環式環系を含み、環のうちの少なくとも1つは、複素芳香族であり、例えば、他の環式環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、及び／又はヘテロシクリルであり得る。ヘテロアリール基は、例えば、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、及びピリミジンなどを含む。更に、価が許す限り、「ヘテロアリール」は、ジラジカル（例えば、「ヘテロアリーレン」）も指す。

40

【0110】

本明細書で使用される「ヘテロ原子」という用語は、炭素又は水素以外の任意の元素の

50

原子を意味する。好ましいヘテロ原子は、窒素、酸素、及び硫黄である。

【0111】

「ヘテロシクリル」、「複素環」、及び「複素環式」という用語は、置換又は非置換の非芳香族環構造、好ましくは3～10員環、より好ましくは3～7員環を指し、その環構造は、少なくとも1つのヘテロ原子、好ましくは1～4つのヘテロ原子、より好ましくは1つ又は2つのヘテロ原子を含む。また、「ヘテロシクリル」及び「複素環式」という用語は、2つ以上の炭素が2つの隣接する環で共通している2つ以上の環式環を有する多環式環系を含み、環のうちの少なくとも1つは複素環式であり、例えば、他の環式環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、及び／又はヘテロシクリルであり得る。ヘテロシクリル基として、例えば、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、モルホリン、ラクトン、ラクタムなどが挙げられる。更に、価が許す限り、「ヘテロシクリル」は、ジラジカル（例えば、「ヘテロシクリレン」）も指す。

10

【0112】

「ヘテロシクロアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、複素環基で置換されたアルキル基を指す。

【0113】

「ヒドロカルビル」という用語は、本明細書で使用される場合、=O又は=S置換基を有さず、典型的には少なくとも1つの炭素－水素結合及び主に炭素骨格を有するが、任意選択的にヘテロ原子を含み得る炭素原子を介して結合される基を指す。したがって、メチル、エトキシエチル、2-ピリジル、及びトリフルオロメチルなどの基は、本出願の目的ではヒドロカルビルと見なされるが、アセチル（連結している炭素上に=O置換基を有する）及びエトキシ（炭素ではなく酸素を介して連結される）などの置換基は、ヒドロカルビルではない。ヒドロカルビル基には、アリール、ヘテロアリール、炭素環、ヘテロシクリル、アルキル、アルケニル、アルキニル、及びこれらの組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。

20

【0114】

「ヒドロキシアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、ヒドロキシ基で置換されたアルキル基を指す。

【0115】

「低級」という用語は、化学部分、例えば、アシル、アシルオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、又はアルコキシと併用する場合、置換基中に10個以下、好ましくは6個以下の非水素原子が存在する基を含むことを意味する。「低級アルキル」は、例えば、10個以下、好ましくは6個以下の炭素原子を含有するアルキル基を指す。ある特定の実施形態では、本明細書で定義されるアシル、アシルオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、又はアルコキシ置換基は、単独で現れるか、又はヒドロキシアルキル及びアラキルなどの他の置換基と組み合わせて現れるかにかかわらず、それぞれ、低級アシル、低級アシルオキシ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、又は低級アルコキシである（この場合、例えば、アリール基内の原子は、アルキル置換基中の炭素原子をカウントする際に、カウントされない）。

30

【0116】

「ポリシクリル」、「多環」、及び「多環式」という用語は、2つ以上の原子が2つの隣接する環で共通しており、例えば、環が「縮合環」である、2つ以上の環（例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、及び／又はヘテロシクリル）を指す。多環の環の各々は、置換又は非置換であり得る。ある特定の実施形態では、多環の各環は、環内に3～10個の原子、好ましくは5～7個の原子を含有する。

40

【0117】

「置換された」という用語は、骨格の1つ以上の炭素上に水素を置き換える置換基を有する部分を指す。「置換」又は「で置換された」は、かかる置換が置換された原子及び置換基の許容される価に従い、置換が、例えば、転位、環化、脱離などによって自発的に変

50

換を受けない安定した化合物をもたらすという暗黙の条件を含むことが理解されるであろう。本明細書で使用される場合、「置換された」という用語は、有機化合物の全ての許容される置換基を含むことが企図される。広い観点では、許容される置換基としては、有機化合物の非環式及び環式、分岐及び非分岐、炭素環式及び複素環式、芳香族及び非芳香族置換基が挙げられる。許容される置換基は、1つ以上で、同じ又は異なる適切な有機化合物であり得る。本発明の目的のために、窒素などのヘテロ原子は、ヘテロ原子の価を満たす本明細書に記載の有機化合物の水素置換基及び／又は任意の許容される置換基を有し得る。置換基は、本明細書に記載の任意の置換基、例えば、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボニル（カルボキシル、アルコキシカルボニル、ホルミル、又はアシルなど）、チオカルボニル（チオエステル、チオアセテート、又はチオホルメートなど）、アルコキシル、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、アミノ、アミド、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド、スルフヒドリル、アルキルチオ、スルフェート、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシクリル、アラルキル、又は芳香族若しくは複素芳香族部分を含むことができる。適切であれば、置換基自体が置換され得ることは、当業者には理解されるであろう。「非置換」と具体的に記載されない限り、本明細書における化学部分への言及は、置換バリエーションを含むと理解される。例えば、「アリアル」基又は部分への言及は、置換及び非置換バリエーションの両方を暗黙的に含む。

10

【0118】

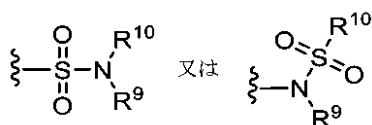
「スルフェート」という用語は、当該技術分野で認識され、基 $-OSO_3H$ 、又はその薬学的に許容される塩を指す。

20

【0119】

「スルホンアミド」という用語は、当該技術分野で認識され、一般式

【化98】



によって表される基を指し、式中、 R^9 及び R^{10} は、独立して、水素若しくはアルキルなどのヒドロカルビルを表すか、又は R^9 及び R^{10} は、介在する原子（複数可）と一緒に、環構造中に4～8個の原子を有する複素環を完成する。

30

【0120】

「スルホキシド」という用語は、当該技術分野で認識され、基 $-S(O)-R^{10}$ を指し、式中、 R^{10} はヒドロカルビルを表す。

【0121】

「スルホネート」という用語は、当該技術分野で認識され、基 SO_3H 、又はその薬学的に許容される塩を指す。

【0122】

「スルホン」という用語は、当該技術分野で認識され、基 $-S(O)_2-R^{10}$ を指し、式中、 R^{10} はヒドロカルビルを表す。

40

【0123】

「チオアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、チオール基で置換されたアルキル基を指す。

【0124】

「チオエステル」という用語は、本明細書で使用される場合、基 $-C(O)SR^{10}$ 又は $-SC(O)R^{10}$ を指し、式中、 R^{10} はヒドロカルビルを表す。

【0125】

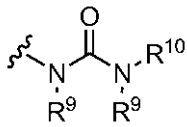
「チオエーテル」という用語は、本明細書で使用される場合、酸素が硫黄で置き換えられるエーテルと同等である。

50

【0126】

「尿素」という用語は、当該技術分野で認識され、一般式

【化99】



によって表すことができ、式中、 R^9 及び R^{10} は、独立して、水素若しくはアルキルなどのヒドロカルビルを表すか、又は R^9 のいずれかの出現は、 R^{10} 及び介在する原子（複数可）と一緒にあって、環構造中に4～8個の原子を有する複素環を完成する。

10

【0127】

「保護基」という用語は、分子中の反応性官能基に結合すると、官能基の反応性を遮蔽、低減、又は阻止する原子の基を指す。典型的には、保護基は、合成の過程中、所望に応じて選択的に除去され得る。保護基の例は、Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 3rd Ed., 1999, John Wiley & Sons, NY and Harrison et al., *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Vols. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NYに見出すことができる。代表的な窒素保護基としては、ホルミル、アセチル、トリフルオロアセチル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル（「CBZ」）、tert-ブトキシカルボニル（「Boc」）、トリメチルシリル（「TMS」）、2-トリメチルシリル-エタンスルホニル（「TES」）、トリチル及び置換トリチル基、アリルオキシカルボニル、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル（「FMOC」）、ニトロベラトリルオキシカルボニル（「NVOC」）などが挙げられるが、これらに限定されない。代表的なヒドロキシル保護基としては、ヒドロキシル基がいずれかアシル化（エステル化）又はアルキル化されているもの、例えば、ベンジル及びトリチルエーテル、並びにアルキルエーテル、テトラヒドロピラニルエーテル、トリアルキルシリルエーテル（例えば、TMS又はTIPS基）、グリコールエーテル、例えば、エチレングリコール及びプロピレングリコール誘導体並びにアリルエーテルが挙げられるが、これらに限定されない。

20

30

【0128】

「プロドラッグ」という用語は、生理学的条件下で、本発明の治療活性剤（例えば、式Iの化合物）に変換される化合物を包含することが意図される。プロドラッグを作製するための一般的な方法は、生理学的条件下で加水分解されて所望の分子が現れるように1つ以上の選択された部分を含むことである。他の実施形態では、プロドラッグは、対象の酵素活性によって変換される。例えば、エステル又はカーボネート（例えば、アルコール又はカルボン酸のエステル又はカーボネート）は、本発明の好ましいプロドラッグである。ある特定の実施形態では、上で表された製剤中の式Iの化合物のいくつか又は全ては、対応する好適なプロドラッグで置き換えることができ、例えば、親化合物中のヒドロキシルがエステルとして提示されるか、又は親化合物中に存在するカーボネート若しくはカルボン酸がエステルとして提示される。

40

【0129】

本発明は、本明細書に記載の薬学的に許容される同位体標識化合物を全て含み、1つ以上の原子が同じ原子番号を有する原子で置き換えられるが、通常天然に見られる原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数である。ある特定の実施形態では、本発明の化合物は、そのような同位体標識物質で濃縮される（例えば、組成物中の化合物の同位体の分布が、同位体の天然の分布又は典型的な分布と異なる化合物）。

【0130】

本発明の化合物に含まれるのに好適な同位体の例としては、水素の同位体、例えば ^2H

50

及び ^3H 、炭素の同位体、例えば ^{11}C 、 ^{13}C 及び ^{14}C 、塩素の同位体、例えば ^{36}Cl 、フッ素の同位体、例えば ^{18}F 、ヨウ素の同位体、例えば ^{123}I 及び ^{125}I 、窒素の同位体、例えば ^{13}N 及び ^{15}N 、酸素の同位体、例えば ^{15}O 、 ^{17}O 及び ^{18}O 、リンの同位体、例えば ^{32}P 、並びに硫黄の同位体、例えば ^{35}S が挙げられる。

【0131】

本明細書に開示される、ある特定の同位体標識化合物、例えば、放射性同位体を組み込んだ化合物は、薬物及び／又は基質の組織分布の研究において有用である。放射性同位体であるトリチウム、すなわち ^3H 、及び炭素-14、すなわち ^{14}C は、それらの組み込み易さ、及び検出手段の容易さを考慮すると、この目的に有用である。

【0132】

重水素、すなわち ^2H などのより重い同位体での置換は、より高い代謝安定性、例えば、インビボ半減期の増加又は用量要件の減少から生じる、ある特定の治療上の利点を提供することができ、したがって、いくつかの状況において好ましい場合がある。

【0133】

^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及び ^{13}N などの陽電子放射同位体による置換は、基質受容体占有率を検査するための陽電子放射断層撮影（PET）研究において有用であり得る。

【0134】

本発明の化合物は、1つ以上の不斉炭素原子を有し得、光学的に純粋な鏡像異性体、鏡像異性体の混合物、例えば、ラセミ体、光学的に純粋なジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、ジアステレオマーのラセミ体、又はジアステレオマーのラセミ体の混合物の形態で存在し得る。光学的に活性な形態は、例えば、ラセミ体の分割によって、不斉合成又は不斉クロマトグラフィー（キラル吸着剤又は溶出液を用いるクロマトグラフィー）によって得ることができる。すなわち、開示される化合物の、ある特定のものは、様々な立体異性の形態で存在し得る。

【0135】

立体異性体は、それらの空間配置においてのみ異なる化合物である。鏡像異性体は、鏡像が重ね合わせ不能な立体異性体の対であり、最も一般的には、それらがキラル中心として機能する非対称に置換された炭素原子を含有するためである。「鏡像異性体」とは、互いに鏡像であり、重ね合わせ不能な一对の分子のうちの1つを意味する。「ジアステレオマー」は、鏡像として関連しない立体異性体であり、最も一般的には、それらが2つ以上の非対称に置換された炭素原子を含有し、1つ以上のキラル炭素原子の周りの置換基の立体配置を表すためである。化合物の鏡像異性体は、例えば、1つ以上の周知の技術及び方法、例えば、キラルクロマトグラフィー及びそれに基づく分離方法などを使用して、ラセミ体から鏡像異性体を分離することによって調製することができる。本明細書に記載の化合物の鏡像異性体をラセミ混合物から分離するための適切な技術及び／又は方法は、当業者によって容易に決定することができる。

【0136】

「幾何異性体」とは、炭素-炭素二重結合、シクロアルキル環、又は架橋二環式系との関係で置換基原子の配向が異なる異性体を意味する。炭素-炭素二重結合の各側の原子（H以外）は、E（置換基は炭素-炭素二重結合の反対側にある）又はZ（置換基は同じ側に配向される）の立体配置であり得る。「R」、「S」、「S*」、「R*」、「E」、「Z」、「シス」、及び「トランス」は、コア分子に対する立体配置を示す。開示される化合物のうちのあるものは、アトロプ異性の形態で存在し得る。アトロプ異性体は、回転に対する立体ひずみの障壁が配座異性体の分離を可能にするのに十分に高く、単結合の周りの回転の障害から生じる立体異性体である。本発明の化合物は、異性体特異的合成によって個々の異性体として調製され得るか、又は異性体混合物から分割され得るかのいずれかである。従来の分割技術は、光学的に活性の酸を使用して異性体対の各異性体の遊離塩基の塩を形成すること（続いて、遊離塩基の分別結晶化及び再生）、光学的に活性のアミンを使用して異性体対の各異性体の酸形態の塩を形成すること（続いて、遊離酸の分別結晶化及び再生）、光学的に純粋な酸、アミン又はアルコールを使用して異性体対の各異

10

20

30

40

50

性体のエステル又はアミドを形成すること（続いて、キラル補助剤のクロマトグラフィー分離及び除去）、又は様々な周知のクロマトグラフィーの方法を使用して出発物質又は最終生成物のいずれかの異性体混合物を分割することを含む。

【0137】

ジアステレオマー純度は、1つのジアステレオマーの重量の比率、又は全てのジアステレオマーの重量に対する比率である。開示される化合物の立体化学が構造によって命名又は描写される場合、命名又は描写される立体異性体は、他の立体異性体と比較して、少なくとも約60重量%、約70重量%、約80重量%、約90重量%、約99重量%、又は約99.9重量%である。単一の鏡像異性体が構造によって命名又は描写される場合、描写又は命名される鏡像異性体は、少なくとも約60重量%、約70重量%、約80重量%、約90重量%、約99重量%、又は約99.9重量%光学的に純粋である。単一のジアステレオマーが構造によって命名又は描写される場合、描写される又は命名されるジアステレオマーは、少なくとも約60重量%、約70重量%、約80重量%、約90重量%、約99重量%、又は約99.9重量%純粋である。光学純度のパーセントは、鏡像異性体の重量の比率、又は鏡像異性体の重量及びその光学異性体の重量の和に対する比率である。

10

【0138】

モル分率による純度のパーセントは、鏡像異性体（又はジアステレオマー）のモルの比率、又は鏡像異性体（又はジアステレオマー）及びその光学異性体のモルの和に対する比率である。開示される化合物の立体化学が構造によって命名又は描写される場合、命名又は描写される立体異性体は、他の立体異性体と比較して、モル分率で少なくとも約60%、約70%、約80%、約90%、約99%、又は約99.9%純粋である。単一の鏡像異性体が構造によって命名又は描写される場合、描写又は命名される鏡像異性体は、モル分率で少なくとも約60%、約70%、約80%、約90%、約99%、又は約99.9%純粋である。単一のジアステレオマーが構造によって命名又は描写される場合、描写又は命名されるジアステレオマーは、モル分率で少なくとも約60%、約70%、約80%、約90%、約99%、又は約99.9%純粋である。

20

【0139】

開示される化合物が立体化学を示すことなく構造によって命名又は描写され、化合物が少なくとも1つのキラル中心を有する場合、その名称又は構造は、対応する光学異性体を含まない化合物の鏡像異性体、化合物のラセミ混合物、又は対応する光学異性体と比較して1つの鏡像異性体が濃縮された混合物のいずれかを包含することが理解されるべきである。開示される化合物が立体化学を示すことなく構造によって命名又は描写され、2つ以上のキラル中心を有する場合、その名称又は構造は、他のジアステレオマーを含まないジアステレオマー、他のジアステレオマー対を含まないいくつかのジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、ジアステレオマー対の混合物、1つのジアステレオマーが他のジアステレオマー（複数可）と比較して濃縮されているジアステレオマーの混合物、又は1つ以上のジアステレオマーが他のジアステレオマーと比較して濃縮されているジアステレオマーの混合物を包含することが理解されるべきである。本発明は、これらの形態の全てを包含する。

30

40

【0140】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」という用語は、式(I)の化合物の任意の薬学的に許容される塩を意味する。例えば、本明細書に記載の化合物のいずれかの薬学的に許容される塩には、健全な医学的判断の範囲内であり、過度の毒性、刺激、アレルギー反応なしにヒト及び動物の組織と接触して使用するのに好適であり、妥当な利益／リスク比に見合うものが含まれる。薬学的に許容される塩は、当該技術分野で既知である。例えば、薬学的に許容される塩は、Berge et al., J. Pharmaceutical Sciences 66:1-19, 1977及びPharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Eds. P. H. Stahl and C. G. Wermuth), Wiley-

50

VCH, 2008に記載されている。塩は、本明細書に記載の化合物の最終単離及び精製中に、又は遊離塩基を好適な有機酸と反応させることによって別個に、インサイツで調製することができる。

【0141】

本発明の化合物は、薬学的に許容される塩として調製することができるように、イオン化可能な基を有し得る。これらの塩は、無機若しくは有機酸を伴う酸付加塩であってもよく、又はその塩は、本発明の化合物が酸性形態の場合、無機又は有機塩基から調製されてもよい。多くの場合、化合物は、薬学的に許容される酸又は塩基の付加生成物として調製された薬学的に許容される塩として調製又は使用される。適切な塩を調製するための好適な薬学的に許容される酸及び塩基並びに方法は、当該技術分野で既知である。塩は、無機及び有機の酸及び塩基を含む薬学的に許容される非毒性の酸及び塩基から調製されてもよい。

10

【0142】

代表的な酸付加塩としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、及び吉草酸塩が挙げられる。代表的なアルカリ又はアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、及びマグネシウム、並びに、限定されないが、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、及びエチルアミンを含む無毒アンモニウム、第四級アンモニウム、及びアミン陽イオンが挙げられる。

20

【0143】

投与が企図される「対象」という用語としては、ヒト（すなわち、任意の年齢群の男性若しくは女性、例えば、小児対象（例えば、乳児、子供、青少年）若しくは成人対象（例えば、若年成人、中年成人若しくは高齢成人））並びに／又は他の霊長類（例えば、カニクイザル、アカゲザル）、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ネコ、及び／若しくはイヌなどの商業上関連する哺乳動物を含む哺乳動物、並びに／又はニワトリ、アヒル、ガチョウ、ウズラ、及び／若しくはシチメンチョウなどの商業上関連する鳥が挙げられるが、これらに限定されない。好ましい対象はヒトである。

30

【0144】

本明細書で使用される場合、障害又は病態を「予防する」治療薬は、統計的サンプル中で、未治療の対照サンプルと比較して、治療されたサンプル中の障害若しくは病態の発生を減少させるか、又は未治療の対照サンプルと比較して、障害若しくは病態の1つ以上の症状の発症を遅らせるか、若しくは重症度を減少させる化合物を指す。

40

【0145】

治療において、目的は、望ましくない生理学的状態、障害、若しくは疾患を阻止若しくは遅延（軽減）するか、又は有益若しくは所望の臨床結果を得ることである。有益又は所望の臨床結果としては、症状の軽減（病態、障害、又は疾患の程度の低下）、病態、障害、又は疾患の安定化（すなわち、悪化しない）、発症の遅延又は病態、障害、若しくは疾患の進行の遅延、検出可能であるか検出不能であるかにかかわらず、病態、障害、又は疾患の状態の改善若しくは寛解（部分的又は全体にかかわらず）、患者によって必ずしも識別可能ではない、少なくとも1つの測定可能な身体パラメータの改善、あるいは病態、障

50

害、又は疾患の増強若しくは改善が挙げられるが、これらに限定されない。治療は、過剰なレベルの副作用なく臨床的に顕著な応答を誘発することを含む。治療は、治療を受けていない場合の予想生存期間と比較して、生存期間を延長することを含む。

【実施例】

【0146】

実施例1：本開示の例示的な化合物の調製

分析方法、材料、及び計装

全ての試薬は、中国で商業的に入手し、更に精製することなく使用した。 $^1\text{H-NMR}$ スペクトルは、参照標準 (0.0 ppm) としてテトラメチルシラン (TMS) を使用して、Bruker 機器 (400 MHz 又は 500 MHz) で CDCl_3 、 CD_3OD 、又は $\text{DMSO}-d_6$ 溶液 (ppm で報告した) において記録した。

10

【0147】

質量分析 (mass spectrometry) 測定は、エレクトロスプレーイオン化源を使用して、Agilent G6100 シリーズ質量分析計を使用して実行した。

【0148】

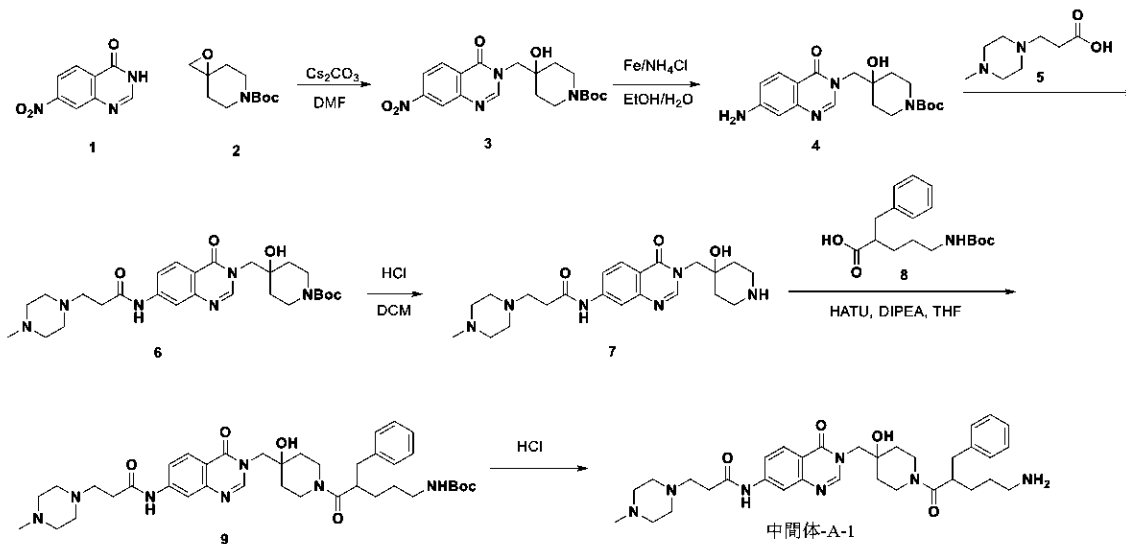
カラムクロマトグラフィーは、シリカゲルカラムを使用して、Biotage システム (製造業者: Biotage Sweden AB) で行った。

【0149】

中間体 A-1 の合成

【化100】

20



30

【0150】

tert-ブチル 4-ヒドロキシ-4-((7-ニトロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (中間体 3)

DMF (60.0 mL) 中の 7-ニトロキナゾリン-4(3H)-オン (5.0 g、26.0 mmol) 及び tert-ブチル 1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-カルボキシレート (6.9 g、32.0 mmol) の混合物を、80℃で16時間攪拌した。室温まで冷却させた後、混合物を水 (200 mL) に注ぎ、得られた固体を収集し、シリカゲル上でカラムクロマトグラフィー (EA/PE = 2/1) によって更に精製して、化合物 3 (3.0 g、収率 28%) を黄色固体として得た。LCMS (m/z): 349.1 [$M-56+H$] $^+$ 。

40

【0151】

tert-ブチル 4-((7-アミノ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)メチル)-4-ヒドロシピペリジン-1-カルボキシレート (中間体 4)

EtOH (50.0 mL) 及び H_2O (6.0 mL) 中の中間体 3 (2700 mg、6

50

、6 mmol)、Fe (1848 mg、6.6 mmol) 及びNH₄Cl (1848 mg、6.6 mmol) の混合物を、80℃で2時間撹拌した。室温まで冷却させた後、混合物をEtOAc (100 mL) で希釈し、飽和NaHCO₃ 溶液 (100 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、化合物4 (2.0 g、収率：83%) を白色固体として得た。LCMS (m/z) : 375.2 [M+H]⁺。

【0152】

tert-ブチル4-ヒドロキシ-4-((7-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (中間体6)

塩化オキサリル (1142 mg、9.0 mmol) を、DCM (30.0 mL) 中の中間体5 (1032 mg、6.0 mmol) 及びDMF (0.2 mL) の混合物に0℃で滴加し、混合物を室温で1時間撹拌し、溶媒を真空下で除去した。残渣を、DCM (20 mL) 中に溶解させ、DCM (30.0 mL) 中の中間体4 (748 mg、2.0 mmol)、Et₃N (1200 mg、12.0 mmol) 及びDMAP (24 mg、0.2 mmol) の溶液に0℃で滴加し、混合物を0℃で2時間撹拌し、飽和NaHCO₃ 溶液 (100 mL) で希釈し、DCM (100 mL×2) で抽出した。組み合わせた有機物を、無水Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮し、シリカゲル上でカラムクロマトグラフィー (MeOH/DCM=1/20) によって精製して、中間体6 (1000 mg、収率：65%) を黄色固体として得た。LCMS (m/z) : 529.3 [M+H]⁺。

【0153】

N-(3-((4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド (中間体7)

DCM (9.0 mL) 中の中間体6 (1000 mg、1.9 mmol)、HCl-ジオキサン (4 M、9.5 mL) の混合物を、室温で2時間撹拌した。混合物を真空下で濃縮して、粗中間体7 (900 mg、収率100%) を白色固体として残した。LCMS (m/z) : 429.2 [M+H]⁺。

【0154】

tert-ブチル(4-ベンジル-5-(4-ヒドロキシ-4-((7-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-オキソペンチル)カルバメート (中間体9)

DCM (20.0 mL) 中の中間体8 (645 mg、2.1 mmol)、HATU (878 mg、2.3 mmol) 及びDIPEA (1.8 mL、10.5 mmol) の混合物を、室温で1時間撹拌し、次いで、混合物を、DCM (20.0 mL) 中の中間体7 (900 mg、2.1 mmol) 及びDIPEA (1.8 mL、10.5 mmol) の混合物に滴加し、得られた混合物を室温で2時間撹拌し、水 (100 mL) で希釈し、DCM (100 mL×2) で抽出した。組み合わせた有機物を、無水Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮し、シリカゲル上でカラムクロマトグラフィー (MeOH/DCM=1/10) によって精製して、中間体9 (1.4 g、収率93%) を黄色固体として得た。LCMS (m/z) : 718.5 [M+H]⁺。

【0155】

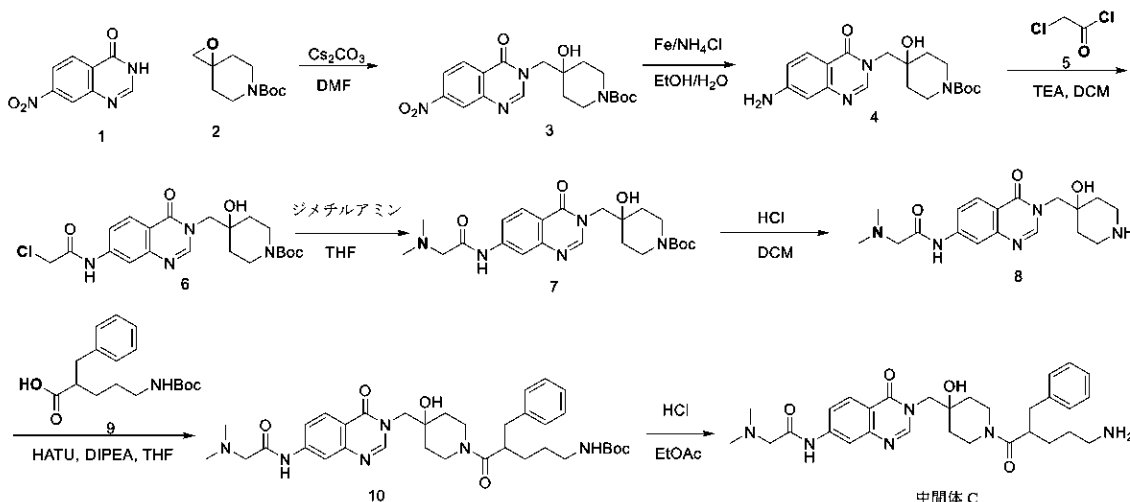
N-(3-((1-(5-アミノ-2-ベンジルペンタノイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド (中間体A-1)

DCM (10.0 mL) 中の中間体9 (1400 mg、1.9 mmol) の混合物に、1,4-ジオキサン (4 M、5.0 mL) 中のHCl 溶液を添加し、混合物を室温で2時間撹拌し、真空中で濃縮して、中間体A-1 (1.4 g、収率100%) を白色固体として得た。LCMS (m/z) : 618.3 [M+H]⁺。

【0156】

中間体Cの合成

【化 101】



10

【0157】

tert-ブチル 4-ヒドロキシ-4-((7-ニトロ-4-オキソキノザリン-3(4H)-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (中間体 3)

DMF (60 mL) 中の 7-ニトロキノザリン-4(3H)-オン (5.0107 g、26.21 mmol、1.0 当量)、tert-ブチル 1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-カルボキシレート (6.7786 g、31.78 mmol、1.2 当量) 及び Cs_2CO_3 (12.7185 g、39.04 mmol、1.5 当量) の混合物を、80℃で16時間攪拌した。得られた混合物を氷水 (200 mL) に注いだ。酢酸エチル (500 mL) を、得られた混合物に添加した。層を分離し、水相を酢酸エチル (150 mL) で抽出した。有機相を飽和 NaCl 溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させた。濾液を回転蒸発 (40℃) によって濃縮して、標的中間体 3 (9.88 g、24.455 mmol、収率 93.31%) を褐色固体として得た。LCMS (m/z): 349.3 $[\text{M}-55]^+$ 。

20

【0158】

tert-ブチル 4-((7-アミノ-4-オキソキノザリン-3(4H)-イル)メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (中間体 4)

エタノール/ H_2O (75 mL/15 mL) 中の中間体 3 (9.88 g、24.445 mmol、1.0 当量)、Fe (6.8292 g、122.28 mmol、5.0 当量) 及び NH_4Cl (6.5353 g、122.18 mmol、5.0 当量) の混合物を、80℃で2時間攪拌した。攪拌しながら、酢酸エチル (100 mL) を添加し、得られた混合物を真空下で濾過した。濾液を酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出し、組み合わせた有機層を飽和 NaCl 溶液 (100 mL) で洗浄した。有機物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 10/1) によって精製して、標的中間体 4 (6.48 g、17.326 mmol、収率 70.88%) を暗褐色固体として得た。LCMS (m/z): 375.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

30

40

【0159】

tert-ブチル 4-((7-(2-クロロアセトアミド)-4-オキソキノザリン-3(4H)-イル)メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (中間体 6)

無水 DCM (10 mL) 中の中間体 5 (0.112 g、1.0 mmol、2.0 当量) の混合物を、氷水浴中で攪拌しながら、無水 DCM (10 mL) 中の 4 (0.1871 g、0.5 mmol、1.0 当量) 及び Et_3N (0.32 mL、3.0 当量) の溶液に一滴ずつ添加した。次いで、氷水浴を除去し、得られた混合物を室温で更に4時間攪拌した。水 (10 mL) 及び DCM (50 mL) を反応混合物に添加し、層を分離した。水性物を DCM (50 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機相を飽和 NaCl 溶液 (10 mL

50

L) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過した。濾液を回転蒸発 (30°C) によって濃縮して、標的中間体 6 (0.272 g 、 0.604 mmol 、収率 60.44%) を暗灰色固体として得た。LCMS (m/z) : 451.1 [M+H]^+ .

【0160】

tert-ブチル 4-((7-(2-(ジメチルアミノ)アセトアミド)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (中間体 7)

マイクロ波チューブにおいて、THF (8 mL) 中のジメチルアミン (2 M 、 3 mL 、 6 mmol 、 4.0 当量) 及び中間体 6 (0.675 g 、 1.5 mmol 、 1.0 当量) の混合物を、 25°C で 16 時間撹拌した。有機溶媒を真空下で除去した。酢酸エチル (200 mL) を、反応混合物に添加した。次いで、混合物を水 (10 mL) で洗浄し、層を分離した。水相を酢酸エチル ($100\text{ mL} \times 3$) で抽出した。組み合わせた有機相を飽和 NaCl 溶液 (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過した。濾液を、回転蒸発 (40°C) を使用して濃縮して、中間体 7 (0.645 g 、 1.404 mmol 、収率 93.62%) を暗褐色固体として得た。LCMS (m/z) : 460.3 [M+H]^+ .

10

【0161】

2-(ジメチルアミノ)-N-(3-((4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)アセトアミド (中間体 8)

DCM (8 mL) 中の 1,4-ジオキサン (4 M 、 2 mL 、 20.0 当量) 中の中間体 7 (0.1191 g 、 0.259 mmol 、 1.0 当量) 及び HCl 溶液の混合物を、室温で 2 時間撹拌した。反応混合物を、回転蒸発 (50°C) を使用して濃縮して、中間体 8 (0.093 g 、 0.259 mmol 、収率 99.86%) を白色固体として得た。LC-MS (m/z) : 360.2 [M+H]^+ .

20

【0162】

tert-ブチル 4-ベンジル-5-(4-((7-(2-(ジメチルアミノ)アセトアミド)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-5-オキソペンチルカルバメート (中間体 10)

THF (10 mL) 中の中間体 8 (0.6636 g 、 1.847 mmol 、 1.2 当量) 及び DIPEA (0.4200 g 、 3.250 mmol 、 3.0 当量) の混合物を室温で撹拌し、一方、THF (15 mL) 中の中間体 9 (0.3312 g 、 1.078 mmol 、 1.0 当量)、HATU (0.4532 g 、 1.192 mmol 、 1.2 当量) 及び DIPEA (0.2633 g 、 2.037 mmol 、 2.0 当量) の混合物を室温で撹拌した。1 時間後、2つの混合物を一緒に混合し、得られた混合物を室温で更に 2 時間撹拌した。水 (10 mL) 及び DCM (100 mL) を反応混合物に添加し、層を分離した。水相を DCM ($100\text{ mL} \times 3$) で抽出した。組み合わせた有機相を飽和 NaCl 溶液 (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー ($\text{EA}/\text{MeOH} = 9/1$) によって精製して、中間体 10 (0.453 g 、 0.699 mmol 、収率 64.85%) を黄色固体として得た。LC-MS (m/z) : 649.4 [M+H]^+ .

30

40

【0163】

N-(3-((1-(5-アミノ-2-ベンジルペンタノイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-2-(ジメチルアミノ)アセトアミド (中間体 C)

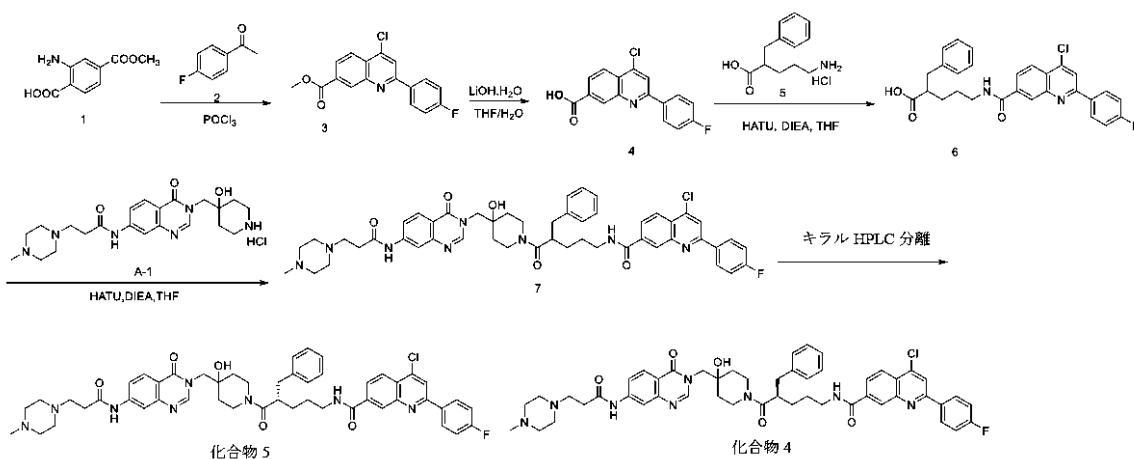
EtOAc (10 mL) 中の中間体 10 (0.453 g 、 0.7 mmol 、 1.0 当量) 及び $\text{HCl}/1,4$ -ジオキサン (4 M 、 3.5 mL 、 20.0 当量) の混合物を、室温で 5 時間撹拌した。次いで、溶媒を真空下で除去して、標的化合物中間体 C (0.3832 g 、 0.699 mmol 、収率 100%) を白色固体として得た。LC-MS (m/z) : 649.4 [M+H]^+ .

【0164】

50

化合物 4 及び 5 の合成

【化 102】



10

【0165】

メチル 4-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)キノリン-7-カルボキシレート (中間体 3)

POCl₃ (10 mL) 中の 2-アミノ-4-(メトキシカルボニル)安息香酸 (585 mg、5.0 mmol) 及び 1-(4-フルオロフェニル)エタノン (1036 mg、7.5 mmol) の混合物を、100℃で3時間攪拌した。室温まで冷却させた後、混合物を真空中で濃縮し、残渣を氷水 (20 mL) 中に取り、固体 NaHCO₃ で pH 8~9 に調整し、DCM (3×50 mL) で抽出した。組み合わせた有機物を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮し、シリカゲル上でフラッシュクロマトグラフ (DCM/MeOH = 40/1) によって精製して、中間体 3 (174 mg、収率 11%) を得た。LCMS: (m/z) 316.0 [M+H]⁺

20

【0166】

4-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)キノリン-7-カルボン酸 (中間体 4)

THF (20 mL) 中のメチル 4-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)キノリン-7-カルボキシレート (255 mg、0.808 mmol) の溶液に、H₂O (5 mL) 中の LiOH·H₂O (68 mg、1.616 mmol) の溶液を添加した。混合物を室温で16時間攪拌し、溶媒を真空中で除去した。残渣を水に取り込み、1 M の HCl で pH 4~5 に酸性化し、得られた混合物を酢酸エチル (3×50 mL) で抽出し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗生成物 (233 mg、収率 95.8%) を厚いガムとして残した。LCMS: (m/z) 330.2 [M+Na]⁺

30

【0167】

2-ベンジル-5-(4-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)キノリン-7-カルボキサミド)ペンタン酸 (中間体 6)

THF (10 mL) 中の 4-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)キノリン-7-カルボン酸 (203 mg、0.67 mmol)、HATU (255 mg、0.67 mmol) 及び DIEA (173 mg、1.34 mmol) の混合物を、室温で30分間攪拌し、次いで、THF (10 mL) 中の DIEA (134 mg、1.34 mmol) 及び 5-アミノ-2-ベンジルペンタン酸塩酸塩 (163 mg、0.67 mmol) の混合物に添加した。混合物を室温で16時間攪拌し、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフ (DCM/CH₃OH = 20/1) によって精製して、中間体 6 (265 mg、収率 70%) を白色固体として得た。LCMS: (m/z) 491.2 [M+H]⁺

40

【0168】

N-(4-ベンジル-5-(4-ヒドロキシ-4-((7-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド)-4-オキソキノザリン-3(4H)-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-5-オキソペンチル)-4-クロロ-2-(4-フルオロフェ

50

ニル) キノリン-7-カルボキサミド (中間体7)

THF (10 mL) 中のN-(3-((4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド塩酸塩 (240 mg、0.49 mmol)、2-ベンジル-5-(4-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)キノリン-7-カルボキサミド)ペンタン酸 (210 mg、0.49 mmol)、HATU (205 mg、0.539 mmol) 及びDIEA (190 mg、1.47 mmol) の混合物を、室温で16時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフ (DCM/MeOH=10/1) によって精製して、粗生成物を得、これを分取HPLC (C18カラム、0.05%のNH₄HCO₃を含有するCH₃CN/H₂O) によって更に精製して、中間体7 (115 mg、収率26%) を白色固体として得た。LCMS: (m/z) 901.8 [M+H]⁺

10

【0169】

(S)-N-(4-ベンジル-5-(4-ヒドロキシ-4-((7-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-オキソペンチル)-4-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)キノリン-7-カルボキサミド (化合物5)

(R)-N-(4-ベンジル-5-(4-ヒドロキシ-4-((7-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-オキソペンチル)-4-クロロ-2-(4-フル

20

オロフェニル)キノリン-7-カルボキサミド (92 mg、0.102 mmol) を、キラル-HPLC (機器: Gilson-281、カラム: SA20*250、10 μm、移動相: MeOH (0.2%のメタノールアンモニア): ACN (0.2%のメタノールアンモニア) = 70:30、流量: 40 mL/分、注入当たりの実行時間: 22分、注入: 1.5 mL、サンプル溶液: 45 mLのMeOH中に100 mg) によって精製して、化合物5 (29.5 mg) 及び化合物4 (9.0 mg) を固体として得た。

30

【0170】

化合物5:

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10.57 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.94-8.86 (m, 1H), 8.65-8.61 (m, 1H), 8.50-8.35 (m, 3H), 8.28-8.23 (m, 1H), 8.17-7.97 (m, 4H), 7.65-7.57 (m, 1H), 7.44-7.35 (m, 2H), 7.27-7.07 (m, 4H), 4.88 (s, 1H), 4.17-3.99 (m, 1H), 3.91-3.57 (m, 3H), 3.31-3.10 (m, 4H), 2.89-2.52 (m, 9H), 2.47-2.20 (m, 6H), 2.13 (s, 3H), 1.72-1.03 (m, 8H), LCMS: (m/z) 901.4 [M+H]⁺

40

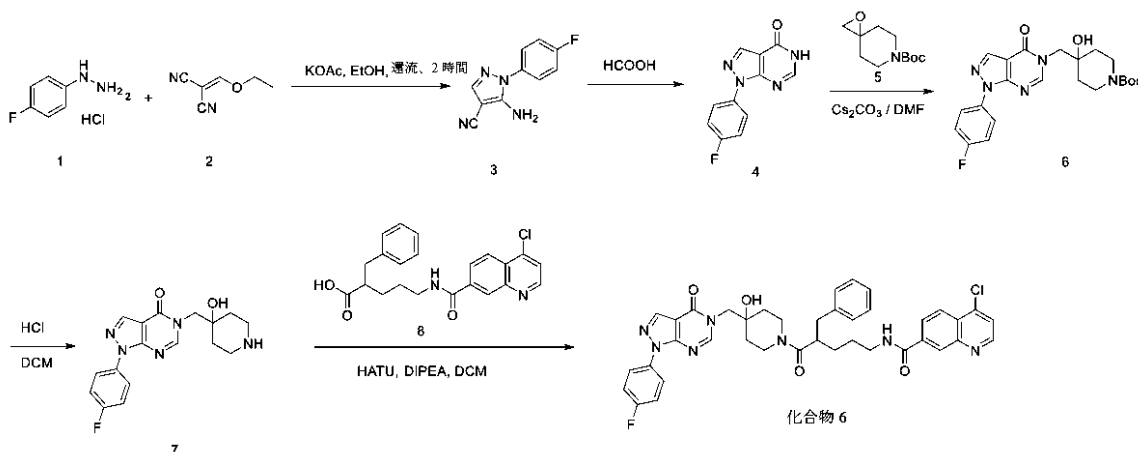
【0171】

化合物4:

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 8.99-8.88 (m, 1H), 8.66-8.63 (m, 1H), 8.54-8.47 (m, 1H), 8.45-8.36 (m, 2H), 8.30-8.21 (m, 1H), 8.20-7.98 (m, 4H), 7.69-7.58 (m, 1H), 7.46-7.35 (m, 2H), 7.27-7.07 (m, 4H), 4.18-3.97 (m, 1H), 3.94-3.38 (m, 6H), 3.23-3.29 (m, 4H), 2.91-2.54 (m, 6H), 2.45-2.18 (m, 6H), 2.13 (s, 3H), 1.71-1.00 (m, 8H)

50

， LCMS：(m/z) 901.4 [M+H]⁺，
 【0172】
 化合物6の合成
 【化103】



10

【0173】

5-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (中間体3)

20

EtOH (80.0 mL) 中の (4-フルオロフェニル) ヒドラジン (1.6 g、10.0 mmol) 及び KOAc (0.98 g、10.0 mmol) の混合物を、80℃で20分間攪拌し、次いで、2-(エトキシメチレン) マロノニトリル (1.2 g、10.0 mmol) を添加し、混合物を80℃で2時間攪拌し、濃縮し、シリカゲル上でカラムクロマトグラフィー (EA/PE=1/3) によって精製して、中間体3 (1.5 g、収率：75%) を黄色固体として得た。LCMS (m/z)：203.1 [M+H]⁺。

【0174】

1-(4-フルオロフェニル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (中間体4)

30

中間体3 (808 mg、4.0 mmol) 及び HCOOH (8.0 mL) の混合物を100℃で16時間攪拌した。室温まで冷却させた後、混合物を氷冷水 (100 mL) で希釈し、濾過し、空气中で乾燥させて、中間体4 (600 mg、収率：65%) を白色固体として得た。LCMS (m/z)：231.1 [M+H]⁺。

【0175】

tert-ブチル 4-((1-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-5-イル)メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (中間体6)

40

DMF (15.0 mL) 中の中間体4 (400 mg、1.45 mmol)、tert-ブチル 1-オキサー-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-カルボキシレート (370 mg、1.73 mmol) 及び Cs₂CO₃ (709 mg、2.1 mmol) の混合物を、80℃で16時間攪拌した。室温まで冷却させた後、混合物を水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (100 mL × 2) で抽出し、組み合わせた有機物を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲル上でカラムクロマトグラフィー (EA/PE=1/2) によって精製して、中間体6 (500 mg、収率：77.7%) を白色固体として得た。LCMS (m/z)：344.1 [M-100+H]⁺。

【0176】

1-(4-フルオロフェニル)-5-((4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (中間体7)

50

DCM (6.0 mL) 中の1,4-ジオキサン (4 M、0.6 mL) 中の中間体6 (6

0 mg、0.13 mmol) 及び HCl 溶液の混合物を、室温で 2 時間攪拌し、混合物を濃縮して、粗中間体 7 (60 mg、100%) を白色固体として残した。LCMS (m/z): 344.1 $[M+H]^+$.

【0177】

N-(4-ベンジル-5-(4-(1-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-5-イル)メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-5-オキソペンチル)-4-クロロキノリン-7-カルボキサミド (化合物 6)

DCM (6.0 mL) 中の 2-ベンジル-5-(4-クロロキノリン-7-カルボキサミド)ペンタン酸 (中間体 8) (39.6 mg、0.1 mmol)、化合物 7 (34.3 mg、0.1 mmol)、HATU (41.8 mg、0.11 mmol) 及び DIPEA (0.1 mL、0.5 mmol) の混合物を、室温で 1 時間攪拌した。混合物を DCM (30 mL) で希釈し、水 (20.0 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、分取 HPLC (C18 カラム、0.05% の NH_4HCO_3 を含有する CH_3CN/H_2O) によって精製して、化合物 6 (40 mg、収率 55%) を白色固体として得た。 ^1H NMR ($DMSO-d_6$, 400 MHz): δ (ppm) 8.94–8.88 (m, 2H), 8.61–8.59 (m, 1H), 8.39–8.35 (m, 1H), 8.29–8.25 (m, 2H), 8.20–8.15 (m, 1H), 8.09–8.04 (m, 2H), 7.86 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.45–7.40 (m, 2H), 7.29–7.12 (m, 5H), 4.84 (s, 1H), 4.17–3.83 (m, 2H), 3.72–3.59 (m, 2H), 3.32–3.10 (m, 3H), 2.86–2.51 (m, 3H), 1.70–1.05 (m, 9H). LCMS (m/z): 722.2 $[M+H]^+$

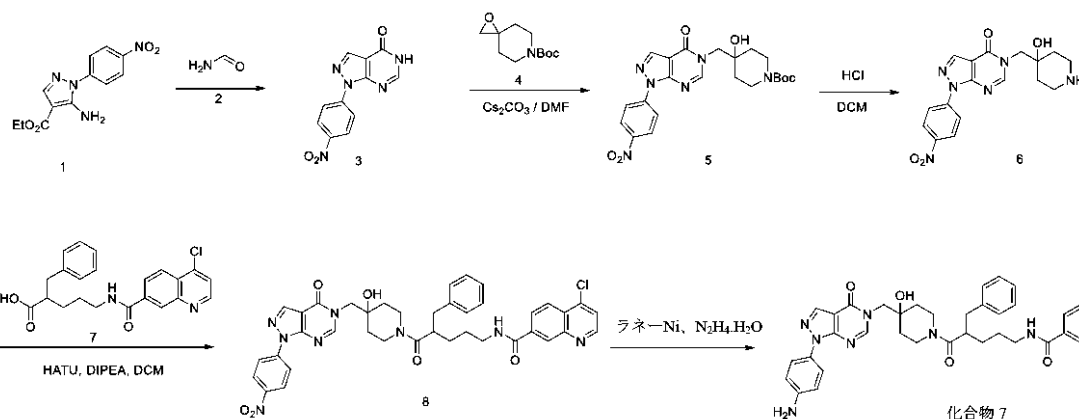
10

20

【0178】

化合物 7 の合成

【化104】



30

【0179】

1-(4-ニトロフェニル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (中間体 3)

ホルムアミド (10.0 mL) 中のエチル 5-アミノ-1-(4-ニトロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (中間体 1) (500 mg、1.8 mmol) の混合物を、150°C で 8 時間攪拌し、室温まで冷却させた後、混合物を氷冷水 (100 mL) に注ぎ、得られた固体を濾過し、空气中で乾燥させて、中間体 3 (400 mg、収率: 86%) を褐色固体として得た。LCMS (m/z): 258.1 $[M+H]^+$.

40

【0180】

tert-ブチル 4-ヒドロキシ-4-(1-(4-ニトロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-5-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (中間体 5)

50

DMF (10.0 mL) 中の中間体 3 (400 mg、1.5 mmol)、tert-ブチル 1-オキサ-6-アザスピロ [2.5] オクタン-6-カルボキシレート (490 mg、2.3 mmol) 及び Cs_2CO_3 (758 mg、2.3 mmol) の混合物を、80°C で 16 時間撹拌した。室温まで冷却させた後、混合物を水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (100 mL * 2) で抽出し、組み合わせた有機物を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲル上でカラムクロマトグラフィー (EA/PE = 1/2) によって精製して、化合物中間体 5 (130 mg、収率：18%) を白色固体として得た。LCMS (m/z) : 371.1 [M-100+H]⁺.

【0181】

5-((4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-1-(4-ニトロフェニル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3,4-d] ピリミジン-4-オン (中間体 6)

10

DCM (6.0 mL) 中の 1,4-ジオキサン (4 M、1.5 mL) 中の中間体 5 (120 mg、0.25 mmol) 及び HCl 溶液の混合物を、室温で 2 時間撹拌し、混合物を濃縮して、粗生成物を残し、これを分取 HPLC によって更に精製して、純粋な中間体 6 (40 mg、収率：43%) を黄色固体として得た。LCMS (m/z) : 371.2 [M+H]⁺.

【0182】

N-(4-ベンジル-5-(4-ヒドロキシ-4-((1-(4-ニトロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [3,4-d] ピリミジン-5-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-オキソペンチル)-4-クロロキノリン-7-カルボキサミド (中間体 8)

20

DCM (6.0 mL) 中の中間体 7 (39.6 mg、0.1 mmol)、中間体 6 (37 mg、0.1 mmol)、HATU (41.8 mg、0.11 mmol) 及び DIPEA (0.1 mL、0.5 mmol) の混合物を、室温で 2 時間撹拌し、懸濁液を濾過し、ケーキを空气中で乾燥させて、中間体 8 (60 mg、収率：80%) を白色固体として得た。LCMS (m/z) : 749.4 [M+H]⁺.

【0183】

N-(5-(4-((1-(4-アミノフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [3,4-d] ピリミジン-5-イル)メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-4-ベンジル-5-オキソペンチル)-4-クロロキノリン-7-カルボキサミド (中間体 7)

30

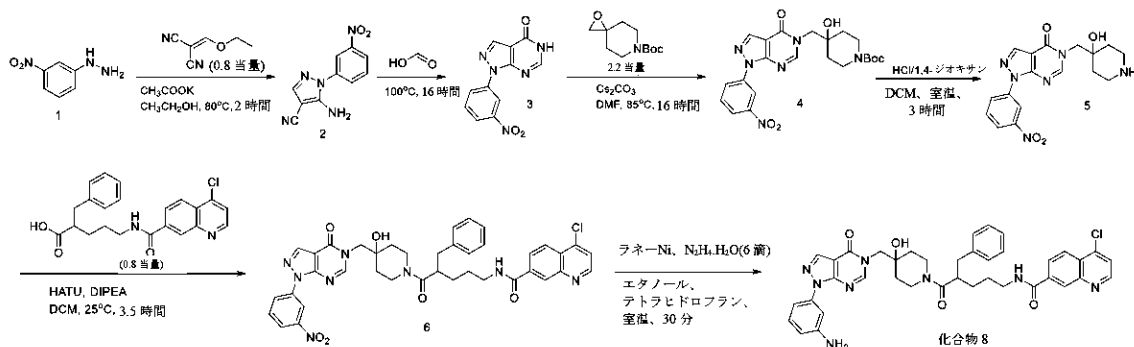
EtOH (3.0 mL) 及び THF (3.0 mL) 中の中間体 8 (60 mg、0.08 mmol)、ラネー Ni (30 mg) 及び $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.9 mL) の混合物を、室温で 3 時間撹拌し、混合物を濾過し、濾液を濃縮し、分取 HPLC (C18 カラム、0.05% の NH_4HCO_3 を含有する $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) によって精製して、中間体 7 (21 mg、収率 36%) を白色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) : δ (ppm) 8.93-8.88 (m, 2H), 8.61-8.59 (m, 1H), 8.28-8.16 (m, 4H), 7.86 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.53-7.51 (m, 2H), 7.26-7.12 (m, 5H), 6.68 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.39 (s, 2H), 4.81 (s, 1H), 4.16-3.61 (m, 4H), 3.15-3.13 (m, 3H), 2.86-2.62 (m, 4H), 1.65-1.09 (m, 8H). LCMS (m/z) : 719.2 [M+H]⁺;

40

【0184】

化合物 8 の合成

【化 105】



10

【0185】

5-アミノ-1-(3-ニトロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (中間体2)

CH₃CH₂OH (50 mL) 中の (3-ニトロフェニル) ヒドラジン (1002.8 mg、5.289 mmol、1.0 当量) 及び KOAc (517.3 mg、5.271 mmol、0.8 当量) の混合物を、丸底フラスコ中、80℃で30分間攪拌した。次いで、5-アミノ-1-(3-ニトロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (537.1 mg、4.398 mmol、0.8 当量) を反応混合物に添加し、得られた混合物を80℃で更に2時間攪拌した。濾過後、濾液を乾燥するまで真空下で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (EA/PE=2/8) によって精製して、中間体2を褐色固体として得た (0.236 g、収率19.47%)。LCMS: (m/z) 230.7 [M+H]⁺

20

【0186】

1-(3-ニトロフェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4 (5H)-オン (中間体3)

丸底フラスコ中、5-アミノ-1-(3-ニトロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (236 mg、1.030 mmol、1.0 q) をギ酸 (15 mL) 中に溶解させた。得られた混合物を100℃で16時間攪拌した。反応混合物を、攪拌しながら氷水 (50 mL) に注ぎ、得られた固体を収集し、真空下で乾燥させて、中間体3を白色固体として得た (93 mg、収率35.15%)。LCMS: (m/z) 257.7 [M+H]⁺

30

【0187】

tert-ブチル 4-ヒドロキシ-4-((1-(3-ニトロフェニル)-4-オキソ-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-5 (4H)-イル) メチル) ピペリジン-1-カルボキシレート (中間体4)

1-(3-ニトロフェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4 (5H)-オン (169 mg、0.657 mmol、1.0 当量)、tert-ブチル 1-オキサ-6-アザスピロ [2.5] オクタン-6-カルボキシレート (308.6 mg、1.446 mmol、2.2 当量) 及び Cs₂CO₃ (535.2 mg、1.643 mmol、2.5 当量) の混合物を、85℃で16時間攪拌した。酢酸エチル (100 mL) を反応混合物に添加し、得られた混合物を水 (10 mL × 4) で洗浄した。水性物を酢酸エチル (50 mL × 6) で抽出した。組み合わせた有機相を飽和 NaCl 溶液 (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させた。濾過後、濾液を回転蒸発 (40℃) によって濃縮した。粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (EA/PE=1/2) によって精製して、中間体4を白色固体として得た (231 mg、0.491 mmol、収率74.78%)。LC-MS: (m/z) 371.1 [M-100+H]⁺

40

【0188】

5-((4-ヒドロキシピペリジン-4-イル) メチル)-1-(3-ニトロフェニル)

50

－1H－ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン－4(5H)－オン(中間体5)

ジクロロメタン(5 mL)中のtert-ブチル4-ヒドロキシ-4-((1-(3-ニトロフェニル)-4-オキソ-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-5(4H)-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(231 mg、0.491 mmol、1.0当量)の溶液に、1, 4-ジオキサン(4 M、15 mL、20.0当量)中のHCl溶液を添加し、混合物を室温で3時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮して、中間体5を白色固体として得た(181.7 mg、0.491 mmol、収率100%)。LC-MS: (m/z) 371.1 [M+H]⁺

【0189】

N-(4-ベンジル-5-(4-ヒドロキシ-4-((1-(3-ニトロフェニル)-4-オキソ-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-5(4H)-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-オキソペンチル)-4-クロロキノリン-7-カルボキサミド(中間体6)

10

ジクロロメタン(2 mL)中の2-ベンジル-5-(4-クロロキノリン-7-カルボキサミド)ペンタン酸(57.0 mg、0.144 mmol、0.8当量)、HATU(65.5 mg、0.172 mmol、1.0当量)及びDIPEA(93.0 mg、0.720 mmol、5.0当量)の混合物を、25℃で30分間攪拌した。次いで、5-((4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-1-(3-ニトロフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4(5H)-オン(67.8 mg、0.183 mmol、1.0当量)を反応混合物に添加し、得られた混合物を25℃で更に3.5時間攪拌した。ジクロロメタン(50 mL)及び水(10 mL)を反応混合物に添加し、層を分離した。水相をジクロロメタン(50 mL×3)で抽出した。組み合わせた有機相を飽和NaCl溶液(10 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。濾過後、濾液を回転蒸発(40℃)によって濃縮した。粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=1/5)によって精製して、中間体6を白色固体として得た(115 mg、0.153 mmol、収率83.61%)。LCMS (m/z): 749.2 [M+H]⁺

20

【0190】

N-(5-(4-((1-(3-アミノフェニル)-4-オキソ-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-5(4H)-イル)メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-4-ベンジル-5-オキソペンチル)-4-クロロキノリン-7-カルボキサミド(化合物8)

30

エタノール(2 mL)及びテトラヒドロフラン(2 mL)中のN-(4-ベンジル-5-(4-ヒドロキシ-4-((1-(3-ニトロフェニル)-4-オキソ-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-5(4H)-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-オキソペンチル)-4-クロロキノリン-7-カルボキサミド(97 mg、0.1296 mmol、1.0当量)、ラネーNi(100 mg)及びN₂H₄・H₂O(6滴)の混合物を、室温で30分間攪拌した。次いで、反応混合物を回転蒸発(40℃)によって濃縮し、分取HPLC(C18カラム、0.05%のNH₄HCO₃を含有するCH₃CN/H₂O)によって更に精製して、標的化合物8(10.6 mg、0.015 mmol、収率11.39%)を白色固体として得た。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ(ppm) 8.94-8.89(m, 2H), 8.62-8.58(m, 1H), 8.32-8.15(m, 4H), 7.86(d, J=4.4 Hz, 1H), 7.28-7.12(m, 8H), 6.57(br, 1H), 5.44(s, 2H), 4.83(s, 1H), 4.16-3.58(m, 4H), 3.31-3.09(m, 3H), 2.86-2.62(m, 4H), 1.67-1.07(m, 8H)。LCMS (m/z): 719.3 [M+H]⁺

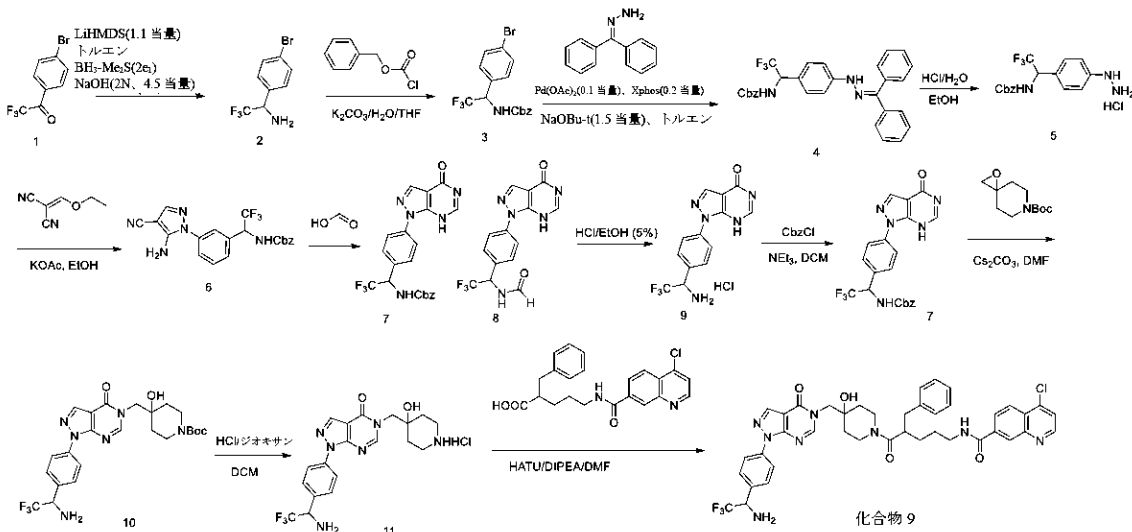
40

【0191】

化合物9の合成

50

【化 106】



10

【0192】

1- (4-ブロモフェニル) - 2, 2, 2-トリフルオロエタンアミン (中間体 2)

トルエン (60 mL) 中の 1- (4-ブロモフェニル) - 2, 2, 2-トリフルオロエタノール (2530 mg、10.0 mmol) の混合物に、LiHMDS (11 mL、11 mmol) を滴加した。室温で 15 分間攪拌した後、ボラン-THF (10 mL、20 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で 20 分間攪拌し、0 °C まで冷却させ、次いで、2 N NaOH 溶液 (23 mL) を添加した。室温で 90 分間攪拌した後、混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、有機層を分離し、2 N NaOH 溶液 (100 mL)、水 (100 mL) 及びブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 10 % の EtOAc) によって精製して、中間体 2 (2.22 g、収率 87.4) を油として得た。LCMS: (m/z) 254.0, 256.0 [M+H]⁺

20

【0193】

ベンジル 1- (4-ブロモフェニル) - 2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバメート (中間体 3)

THF (25 mL) 中の中間体 2 (1967 mg、7.74 mmol) の溶液に、水 (25 mL) 中の K₂CO₃ (1451 mg、8.51 mmol) の溶液を 0 °C で添加し、次いで、ベンジルカルボノクロリド (1451 mg、8.51 mmol) を滴加した。混合物を室温で 16 時間攪拌した。ブライン (20 mL) 及び EtOAc (50 mL) を混合物に添加し、相を分離した。水相を EtOAc (40 mL × 2) で抽出した。組み合わせた有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフ (PE/EtOAc = 10/1) によって精製して、中間体 3 (2.05 g、収率 68.6 %) を油として得た。LCMS: (m/z) 410.0 [M+Na]⁺

30

【0194】

ベンジル 1- (4- (2- (ジフェニルメチレン) ヒドラジニル) フェニル) - 2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバメート (中間体 4)

アルゴン雰囲気下で、トルエン (20 mL) 中のベンジル 1- (4-ブロモフェニル) - 2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバメート (2.126 g、5.48 mmol) の溶液を、トルエン (30 mL) 中の (ジフェニルメチレン) ヒドラジン (1.129 g、6.58 mmol)、ナトリウム-tert-ブトキシド (790 mg、8.22 mmol)、酢酸パラジウム (II) (123 mg、0.55 mmol) 及び X-phos (524 mg、1.1 mmol) の混合物に添加した。反応混合物を 90 °C で 16 時間攪拌した。室温まで冷却させた後、混合物を EtOAc (200 mL) で希釈し、ブライン (2

40

50

00 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフ ($\text{DCM}/\text{MeOH}=30/1$) によって精製して、中間体 4 (1.575 g、収率 52.3%) を淡黄色固体として得た。LCMS: (m/z) 504.2 [$\text{M}+\text{H}$]⁺

【0195】

ベンジル 2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-ヒドラジニルフェニル) エチルカルバメート塩酸塩 (中間体 5)

EtOH (32 mL) 中のベンジル 1-(4-(2-(ジフェニルメチレン) ヒドラジニル) フェニル)-2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバメート (805 mg、1.6 mmol) の混合物に、濃縮 HCl 溶液 (8.0 mL、96.0 mmol) を添加した。混合物を 45 °C で 4 時間攪拌した。室温まで冷却させた後、混合物を H_2O (40 mL) で希釈し、DCM (3×50 mL) で抽出した。組み合わせた有機物を H_2O (2×25 mL) で抽出し、組み合わせた水性物を濃縮し、凍結乾燥させて、中間体 5 (300 mg) を淡褐色固体として得た。LCMS: (m/z) 340.1 [$\text{M}+\text{H}$]⁺

10

【0196】

ベンジル 1-(3-(5-アミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル) フェニル)-2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバメート (中間体 6)

EtOH (20 mL) 中のベンジル 2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-ヒドラジニルフェニル) エチルカルバメート塩酸塩 (350 mg、0.93 mmol)、2-(エトキシメチレン) マロノニトリル (114 mg、0.93 mmol) 及び KOAc (91 mg、0.93 mmol) の混合物を、80 °C で 2 時間攪拌した。室温まで冷却させた後、混合物を濾過し、EtOH (10 mL) で洗浄した。組み合わせた濾液及び洗浄を濃縮して、粗中間体 6 (330 mg、収率 80%) を淡黄色固体として残した。LCMS: (m/z) 416.1 [$\text{M}+\text{H}$]⁺

20

【0197】

ベンジル 2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-(4-オキソ-4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1 (7H)-イル) フェニル) エチルカルバメート (7) 及び N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-(4-オキソ-4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1 (7H)-イル) フェニル) エチル) ホルムアミド (中間体 8)

HCOOH (10 mL) 中のベンジル 1-(3-(5-アミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル) フェニル)-2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバメート (330 mg、0.79 mmol) の混合物を、100 °C で 16 時間攪拌した。混合物を室温まで冷却させた後、混合物を氷水 (30 mL) に注ぎ、EtOAc (3×50 mL) で抽出した。組み合わせた有機物をブライン (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、中間体 7 (LCMS 中 26%) 及び 8 (LCMS 中 60%) (合計 270 mg) の混合物を淡黄色固体として得、これを、次のステップにおいて直接使用した。LCMS: 7: (m/z) 441.3 [$\text{M}+\text{H}$]⁺、8: (m/z) 338.1 [$\text{M}+\text{H}$]⁺

30

【0198】

1-(4-(1-アミノ-2, 2, 2-トリフルオロエチル) フェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4 (7H)-オン (中間体 9)

HCl/EtOH (5%、10 mL) 中の化合物 7 及び 8 (243 mg、0.72 mmol) の混合物を、80 °C で 2 時間攪拌した。混合物を濃縮して、中間体 9 を褐色固体として得た (260 mg)。LCMS: (m/z) 310.1 [$\text{M}+\text{H}$]⁺

40

【0199】

ベンジル 2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-(4-オキソ-4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1 (7H)-イル) フェニル) エチルカルバメート (中間体 7)

DCM (20 mL) 中の 1-(4-(1-アミノ-2, 2, 2-トリフルオロエチル) フェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4 (7H)-オン塩酸塩 (260 mg、0.84 mmol) 及び NEt_3 (255 mg、2.521 mmol) の攪拌混

50

合物に、CbzCl (172 mg、1.00 mmol) の溶液を添加した。混合物を室温で16時間攪拌し、DCM (100 mL) で希釈し、NaHCO₃ 水溶液 (50 mL) 及びブライン (50 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフ (DCM/MeOH=30/1) によって精製して、中間体7 (158 mg、収率47%) を褐色固体として得た。LCMS: (m/z) 444.1 [M+H]⁺

【0200】

tert-ブチル4-((1-(4-(1-アミノ-2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル)-4-オキソ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-5(4H)-イル)メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (中間体10)

10

DMF (10 mL) 中のベンジル2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(4-オキソ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1(7H)-イル)フェニル)エチルカルバメート (136 mg、0.306 mmol) 及び1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-カルボン酸、1,1-ジメチルエチルエステル (85 mg、0.398 mmol) の攪拌混合物に、Cs₂CO₃ (150 mg、0.459 mmol) を添加した。混合物を90℃で7時間攪拌した。室温まで冷却させた後、混合物をH₂O (30 mL) で希釈し、EtOAc (3×30 mL) で抽出し、組み合わせた有機物を無水Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮し、分取HPLC (C18カラム、0.05%のNH₄HCO₃ を含有するCH₃CN/H₂O) によって精製して、中間体10 (46.9 mg、収率25.2%) を白色固体として得た。LCMS: (m/z) 545.3 [M+Na]⁺

20

【0201】

1-(4-(1-アミノ-2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル)-5-((4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4(5H)-オン塩酸塩 (中間体11)

DCM (5 mL) 中のtert-ブチル4-((1-(4-(1-アミノ-2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル)-4-オキソ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-5(4H)-イル)メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (46.9 mg、0.09 mmol) の混合物に、1,4-ジオキサン (4 M、0.45 mL、1.8 mmol) 中のHCl 溶液を0℃で添加した。混合物を室温で4時間攪拌し、真空中で濃縮して、中間体11 (42 mg、収率100%) を白色固体として得た。LCMS: (m/z) 423.1 [M+H]⁺,

30

【0202】

N-(5-(4-((1-(4-(1-アミノ-2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル)-4-オキソ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-5(4H)-イル)メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-4-ベンジル-5-オキソペンチル)-4-クロロキノリン-7-カルボキサミド (化合物9)

DMF (5 mL) 中の1-(4-(1-アミノ-2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル)-5-((4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4(5H)-オン塩酸塩 (42 mg、0.091 mmol)、2-ベンジル-5-(4-クロロキノリン-7-カルボキサミド)ペンタン酸 (28 mg、0.07 mmol)、HATU (29 mg、0.077 mmol) 及びDIPEA (36 mg、0.091 mmol) の混合物を、室温で1時間攪拌した。混合物を分取HPLC (C18カラム、0.05%のNH₄HCO₃ を含有するCH₃CN/H₂O) によって直接精製して、化合物9 (18.2 mg、収率24.8%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 8.96-8.84 (m, 2H), 8.61-8.58 (m, 1H), 8.39-8.35 (m, 1H), 8.31-8.24 (m, 2H), 8.20-8.13 (m, 1H), 8.09-8.01 (m, 2H), 7.86 (d, 4.8 Hz), 7.70-7.68 (m, 2H), 7.29-7.09 (m, 5H), 4.84 (s, 1H), 4.65-4.54 (m, 1H), 4.18-3.56 (m, 4H), 3.19-3.08 (m, 2H), 2.88-2.55 (

40

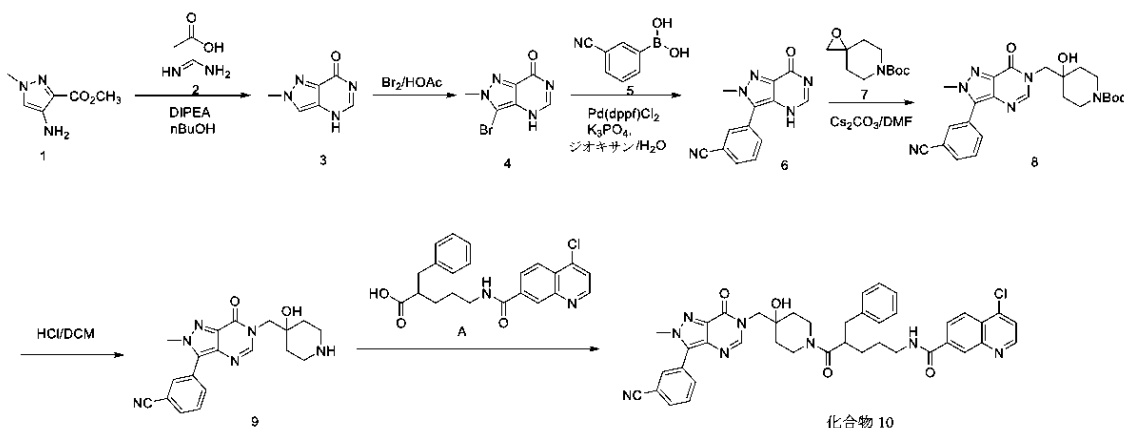
50

m, 6 H), 1.70–1.04 (m, 8 H). LCMS: (m/z) 801.3 [M+H]⁺

【0203】

化合物10の合成

【化107】



10

【0204】

1-(4-ニトロフェニル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(中間体3)

20

n-BuOH(4.0mL)中のメチル4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(500mg、3.2mmol)、酢酸ホルムイミドアミド(370mg、3.5mmol)及びDIPEA(3.0mL)の混合物を、110℃で1時間攪拌した。室温まで冷却させた後、混合物を濾過して、中間体3(450mg、収率93%)をオフホワイト固体として得た。LCMS(m/z):151.1[M+H]⁺。

【0205】

3-プロモ-2-メチル-2,4-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン(中間体4)

AcOH(15.0mL)中の中間体3(400mg、2.6mmol)及びBr₂(853mg、5.2mmol)の混合物を、95℃で16時間攪拌した。室温まで冷却させた後、混合物を濾過して、粗化合物4(800mg)を黄色固体として得た。LCMS(m/z):229.1[M+H]⁺。

30

【0206】

3-(2-メチル-7-オキソ-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-3-イル)ベンズニトリル(中間体6)

1,4-ジオキサン(20.0mL)及びH₂O(4.0mL)中の化合物4(700mg、3.0mmol)、(3-シアノフェニル)ボロン酸(1100mg、7.5mmol)、K₃PO₄(1900mg、9.0mmol)及びPd(dppf)Cl₂(220mg、0.3mmol)の混合物を、マイクロ波反応器中、150℃で40分間加熱し、混合物を水(50mL)で希釈し、EtOAc(50mL×2)で抽出した。組み合わせた有機物を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲル上でカラムクロマトグラフィー(MeOH/DCM=1/30)によって精製して、中間体6(300mg、収率40%)を白色固体として得た。LCMS(m/z):252.2[M+H]⁺。

40

【0207】

tert-ブチル4-((3-(3-シアノフェニル)-2-メチル-7-オキソ-2,7-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-6-イル)メチル)-4-ヒドロキシペリジン-1-カルボキシレート(中間体8)

DMF(10.0mL)中の中間体6(125mg、0.5mmol)、tert-ブチル1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-カルボキシレート(127m

50

g、0.6 mmol) 及び Cs_2CO_3 (244 mg、0.75 mmol) の混合物を、 80°C で 16 時間攪拌した。室温まで冷却させた後、混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、水 (20 mL * 4) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲル上でカラムクロマトグラフィー ($\text{EA}/\text{PE}=1/2$) によって精製して、中間体 8 (150 mg、収率 64%) を黄色固体として得た。LCMS (m/z): 409.2 $[\text{M}-55+\text{H}]^+$ 。

【0208】

3-(6-((4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-2-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-3-イル)ベンゾニトリル (中間体 9)

DCM (4.0 mL) 中の中間体 8 (92.8 mg、0.2 mmol) の混合物に、1,4-ジオキサソ (4 M、1.0 mL) 中の HCl 溶液を添加し、混合物を室温で 2 時間攪拌し、真空中で濃縮して、粗中間体 9 (80 mg) を油として残した。LCMS (m/z): 365.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0209】

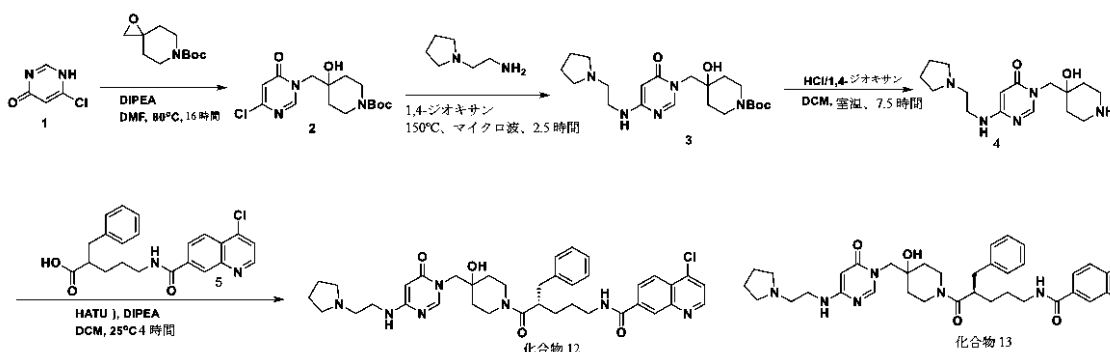
N-(4-ベンジル-5-(4-((3-(3-シアノフェニル)-2-メチル-7-オキソ-2,7-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-6-イル)メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-5-オキソペンチル)-4-クロロキノリン-7-カルボキサミド (化合物 10)

DCM (10.0 mL) 中の化合物 A (79.2 mg、0.2 mmol)、HATU (83.6 mg、0.22 mmol) 及び DIPEA (0.2 mL、1.0 mmol) の混合物を、室温で 30 分間攪拌した。混合物を DCM (10.0 mL) 中の中間体 9 (72.8 mg、0.2 mmol) 及び DIPEA (0.1 mL、0.2 mmol) の溶液に添加し、得られた混合物を室温で 2 時間攪拌し、 DCM (20 mL) で希釈し、水 (20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲル上でカラムクロマトグラフィー ($\text{MeOH}/\text{DCM}=1/20$) によって、及び分取 HPLC (C18 カラム、0.05% の NH_4HCO_3 を含有する $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) によって精製して、化合物 10 を白色固体として得た (43.3 mg、収率 29%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ (ppm) 8.93–8.88 (m, 2H), 8.61–8.58 (m, 1H), 8.30–8.26 (m, 1H), 8.21–8.15 (m, 2H), 8.09–8.05 (m, 1H), 8.01–7.95 (m, 2H), 7.86 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.82–7.78 (m, 1H), 7.29–7.12 (m, 5H), 4.80 (s, 1H), 4.17–4.15 (m, 4H), 3.95–3.60 (m, 3H), 3.28–3.16 (m, 3H), 3.13–2.67 (m, 4H), 1.65–1.09 (m, 8H)。LCMS (m/z): 743.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0210】

化合物 11、12、及び 13 の合成

【化108】



【0211】

tert-ブチル4-((4-クロロ-6-オキソピリミジン-1(6H)-イル)メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート(中間体2)

DMF(50mL)中のtert-ブチル1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-カルボキシレート(5026mg、23.6mmol)、6-クロロピリミジン-4(1H)-オン(1536mg、11.8mmol)及びDIEA(3mL)の混合物を、80℃で一晩攪拌した。混合物をEtOAc(100mL)で希釈し、水(100mL)及びブライン(100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮し、シリカゲル上でカラムクロマトグラフィー(EA/PE=1/2)によって精製して、中間体2(2.7g、収率66%)を白色固体として得た。LCMS:(m/z)366 [M+Na]⁺

10

[0212]

tert-ブチル4-ヒドロキシ-4-((6-オキソ-4-((2-(ピロリジン-1-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-1(6H)-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(中間体3)

1,4-ジオキサン(10mL)中の化合物2(498mg、1.45mmol)及び2-(ピロリジン-1-イル)エタン-1-アミン(550mg、4.8mmol)の混合物を、マイクロ波反応器中、150℃で2.5時間加熱した。反応混合物を濃縮し、HPLCによって精製して、中間体3(200mg、収率32.6%)を白色固体として得た。LCMS:(m/z)422 [M+H]⁺

20

[0213]

3-((4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-6-((2-(ピロリジン-1-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-4(3H)-オン(中間体4)

DCM(4mL)中の化合物3(200mg、0.47mmol)の混合物にHCl-ジオキサン(2mL)を添加し、混合物を室温で2時間攪拌し、濃縮して、粗中間体4(250mg)を黄色固体として残した。LCMS(m/z):322 [M+H]⁺

[0214]

N-(4-ベンジル-5-(4-ヒドロキシ-4-((6-オキソ-4-((2-(ピロリジン-1-イル)エチルアミノ)ピリミジン-1(6H)-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-オキソペンチル)-4-クロロキノリン-7-カルボキサミド(化合物11、12、13)

30

DMF(4mL)中の中間体4(180mg、0.5mmol)、中間体5(200mg、0.5mmol)、DIEA(0.5mL)及びHATU(198mg、0.55mmol)の混合物を、室温で30分間攪拌した。反応混合物を分取HPLC(C18カラム、0.05%のNH₄HCO₃を含有するCH₃CN/H₂O)によって直接精製して、100mgの化合物11を得、これをキラルHPLCによって分離して、2つの鏡像異性体:化合物12(異性体1:29.6mg)を白色固体として、及び化合物13(異性体2:24mg)を白色固体として得た。

[0215]

化合物12:

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm) 8.99-8.81(m, 2H), 8.59(d, J=4.8Hz, 1H), 8.28(dd, J=8.7, 2.0Hz, 1H), 8.22-8.13(m, 1H), 7.90(dd, J=30.3, 14.0Hz, 2H), 7.31-7.07(m, 5H), 6.96(s, 1H), 5.08(s, 1H), 4.11-3.94(m, 1H), 3.75-3.65(m, 3H), 3.31-3.13(m, 6H), 2.73(ddd, J=26.2, 24.9, 16.8Hz, 9H), 1.78-1.39(m, 9H), 1.20(ddd, J=53.0, 32.7, 12.5Hz, 4H). LC-MS:(m/z)700 [M+H]⁺

40

[0216]

化合物13:

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm) 8.99-8.81(m, 2H), 8.59(d, J=4.8Hz, 1H), 8.28(dd, J=8.7, 2.0Hz, 1H), 8.22-8.13(m, 1H), 7.90(dd, J=30.3, 14.0Hz, 2H), 7.31-7.07(m, 5H), 6.96(s, 1H), 5.08(s, 1H), 4.11-3.94(m, 1H), 3.75-3.65(m, 3H), 3.31-3.13(m, 6H), 2.73(ddd, J=26.2, 24.9, 16.8Hz, 9H), 1.78-1.39(m, 9H), 1.20(ddd, J=53.0, 32.7, 12.5Hz, 4H). LC-MS:(m/z)700 [M+H]⁺

50

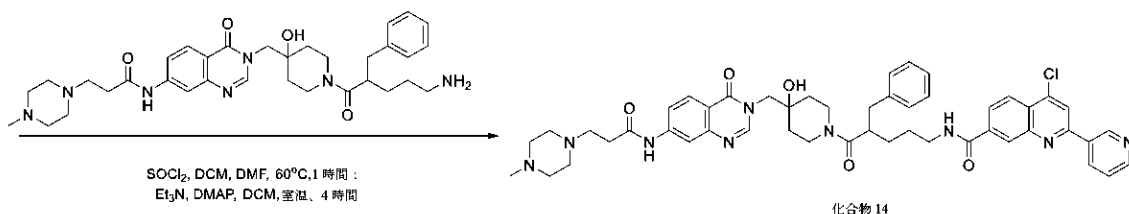
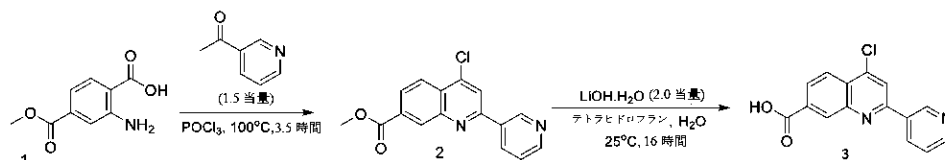
m, 2 H), 8.59 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 8.28 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1 H), 8.22–8.13 (m, 1 H), 7.90 (dd, J = 30.3, 14.0 Hz, 2 H), 7.31–7.07 (m, 5 H), 6.96 (s, 1 H), 5.08 (s, 1 H), 4.11–3.94 (m, 1 H), 3.75–3.65 (m, 3 H), 3.31–3.13 (m, 6 H), 2.73 (ddd, J = 26.2, 24.9, 16.8 Hz, 9 H), 1.80–1.60 (m, 5 H), 1.50 (s, 3 H), 1.38–1.00 (m, 4 H). LC-MS: (m/z) 700 [M+H]⁺

【0217】

化合物14の合成

【化109】

10



20

【0218】

メチル 4-クロロ-2-(ピリジン-3-イル)キノリン-7-カルボキシレート (中間体2)

POCl₃ (8 mL) 中の 2-アミノ-4-(メトキシカルボニル)安息香酸 (506.1 mg、2.593 mmol) 及び 1-(ピリジン-3-イル)エタノン (322.4 mg、2.661 mmol) の混合物を、100°C で 3.5 時間撹拌した。氷水 (50 mL) を撹拌しながら反応混合物に注いだ。溶液に、飽和 Na₂CO₃ 溶液を添加し、pH 8 に調整した。DCM (50 mL) を溶液に添加し、層を分離した。水相を DCM (40 mL × 6) で抽出し、組み合わせた有機相を飽和 NaCl 溶液 (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (EA/PE = 1/4) によって精製して、中間体 2 (0.260 g、収率 33.63%) を黄色固体として得た。LCMS: (m/z) 299.1 [M+H]⁺

30

【0219】

4-クロロ-2-(ピリジン-3-イル)キノリン-7-カルボン酸 (中間体3)

テトラヒドロフラン (10 mL) 及び水 (3 mL) 中のメチル 4-クロロ-2-(ピリジン-3-イル)キノリン-7-カルボキシレート (260 mg、0.872 mmol、1.0 当量) 及び LiOH·H₂O (74.9 mg、1.785 mmol、2.0 当量) の混合物を、25°C で 16 時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を水 (50 mL) で希釈し、希釈した HCl 溶液で pH 4 に調整し、次いで、一晚凍結乾燥させて、中間体 3 (180 mg、収率 72.68%) を黄色固体として得た。LCMS: (m/z) 285.0 [M+H]⁺

40

【0220】

N-(4-ベンジル-5-(4-ヒドロキシ-4-((7-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-オキソペンチル)-4-クロロ-2-(ピリジン-3-イル)キノリン-7-カルボキサミド (化合物14)

氷水浴中で撹拌しながら、無水ジクロロメタン (10 mL) 及び N, N-ジメチルホル

50

10

20

20



40

50

ー（トリフルオロメチル）フェニル）キノリンー7ーカルボキシレート（250mg、0.685mmol、1.0当量）及びLiOH・H₂O（56.4mg、1.344mmol、2.0当量）の混合物を、25℃で16時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、水（50mL）で希釈し、希釈したHCl溶液で約pH5に調整した。混合物を酢酸エチル（50mL×3）で抽出し、組み合わせた有機相を飽和NaCl溶液（100mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗中間体3（173mg、0.493mmol、収率71.95%）を白色固体として残した。LC-MS（m/z）：352.0 [M+H]⁺

【0224】

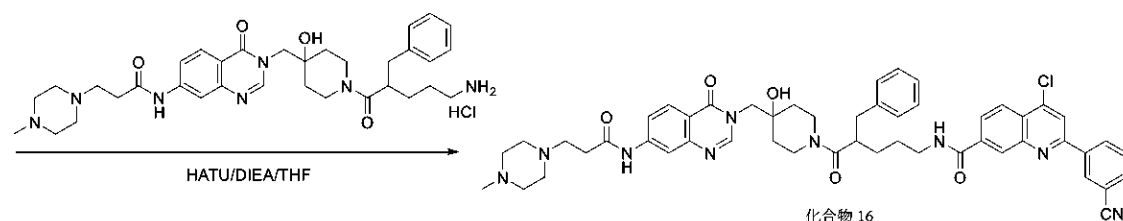
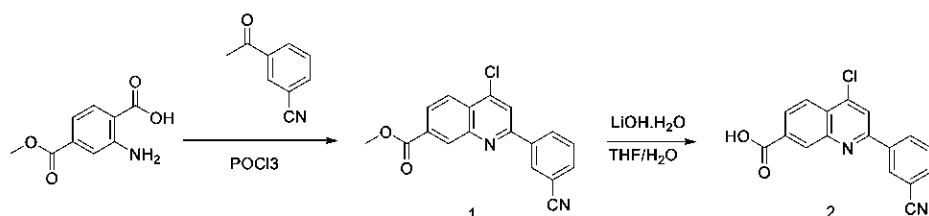
N-（4-ベンジル-5-（4-ヒドロキシ-4-（（7-（3-（4-メチルピペラジン-1-イル）プロパンアミド）-4-オキソキナゾリン-3（4H）-イル）メチル）ピペリジン-1-イル）-5-オキソペンチル）-4-クロロ-2-（3-（トリフルオロメチル）フェニル）キノリン-7-カルボキサミド（化合物15）

ジクロロメタン（2mL）中の4-クロロ-2-（3-（トリフルオロメチル）フェニル）キノリン-7-カルボン酸（32mg、0.091mmol、1.0当量）、DIP EA（75.8mg、0.587mmol、5.0当量）及びHATU（41.6mg、0.109mmol、1.2当量）の混合物を、25℃で30分間撹拌し、次いで、N-（3-（（1-（5-アミノ-2-ベンジルペンタノイル）-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル）メチル）-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル）-3-（4-メチルピペラジン-1-イル）プロパンアミド（57.1mg、0.093mmol、1.0当量）を添加した。得られた混合物を25℃で3.5時間撹拌し、ジクロロメタン（10mL）及び水（50mL）で希釈した。層を分離し、水相をジクロロメタン（50mL×3）で抽出した。組み合わせた有機物を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、分取HPLCによって精製して、標的化合物15（27.9mg、収率32.26%）を白色固体として得た。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆） δ（ppm） 10.52（d, J=7.6Hz, 1H）, 8.95-8.90（m, 1H）, 8.73-8.62（m, 4H）, 8.31-8.27（m, 1H）, 8.22-8.16（m, 1H）, 8.12-7.98（m, 3H）, 7.93-7.89（m, 1H）, 7.85-7.80（m, 1H）, 7.64-7.56（m, 1H）, 7.26-7.10（m, 5H）, 4.85-4.84（m, 1H）, 4.16-3.60（m, 5H）, 3.20-3.10（m, 2H）, 2.85-2.60（m, 7H）, 2.45-2.20（m, 7H）, 1.75-0.95（m, 10H）。LC-MS（m/z）：951.3 [M+H]⁺

【0225】

化合物16の合成

【化111】



化合物 16

【0226】

メチル 4-クロロ-2-(3-シアノフェニル)キノリン-7-カルボキシレート (中間体 1)

POCl₃ (10 mL) 中の 2-アミノ-4-(メトキシカルボニル)安息香酸 (558 mg、2.86 mmol) 及び 3-アセチルベンゾニトリル (623 mg、4.29 mmol) の混合物を、100℃で3時間攪拌し、室温まで冷却させた後、混合物を濃縮し、残渣を氷水 (20 mL) 中に取り、固体 NaHCO₃ で pH 8~9 に調整し、DCM (50 mL×3) で抽出した。組み合わせた有機物を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフ (DCM/MeOH=40/1) によって精製して、中間体 1 (245 mg、収率 11%) を淡黄色固体として得た。LCMS: (m/z) 323.1 [M+H]⁺,

10

【0227】

4-クロロ-2-(3-シアノフェニル)キノリン-7-カルボン酸 (中間体 2)

THF (10 mL) 中のメチル 4-クロロ-2-(3-シアノフェニル)キノリン-7-カルボキシレート (245 mg、0.759 mmol) の溶液に、H₂O (5 mL) 中の LiOH・H₂O (48 mg、1.138 mmol) の溶液を添加した。混合物を室温で16時間攪拌し、次いで、真空中で濃縮した。残渣を水 (20 mL) で希釈し、1MのHCl溶液 (pH 4~5) で酸性化し、得られた混合物を酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。組み合わせた有機相を乾燥させ、真空中で濃縮して、粗中間体 2 (120 mg、収率 51.3%) を黄色固体として残した。LCMS: (m/z) 309.1 [M+Na]⁺

20

【0228】

N-(4-ベンジル-5-(4-ヒドロキシ-4-((7-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-オキソペンチル)-4-クロロ-2-(3-シアノフェニル)キノリン-7-カルボキサミド (化合物 16)

THF (5 mL) 中の中間体 2 (62 mg、0.2 mmol)、SM-2 (124 mg、0.2 mmol)、HATU (84 mg、0.22 mmol) 及び DIEA (78 mg、0.6 mmol) の混合物を、室温で2時間攪拌した。混合物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフ (DCM/MeOH=10/1) によって、及び分取 HPLC (C18 カラム、0.05%のNH₄HCO₃を含有するCH₃CN/H₂O) によって精製して、化合物 16 (24 mg、収率 13%) を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10.52 (d, J=9.5 Hz, 1H), 8.98-8.89 (m, 1H), 8.79 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.70 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.68-8.62 (m, 2H), 8.31-8.27 (m, 1H), 8.21-8.14 (m, 1H), 8.12-7.97 (m, 4H), 7.82-7.75 (m, 1H), 7.63-7.55 (m, 1H), 7.26-7.08 (m, 5H), 4.84 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.18-3.98 (m, 1H), 3.90-3.58 (m, 3H), 3.32-3.09 (m, 4H), 2.91-2.52 (m, 9H), 2.47-2.18 (m, 6H), 2.14 (s, 3H), 1.70-1.02 (m, 8H). LCMS: (m/z) 908.3 [M+H]⁺

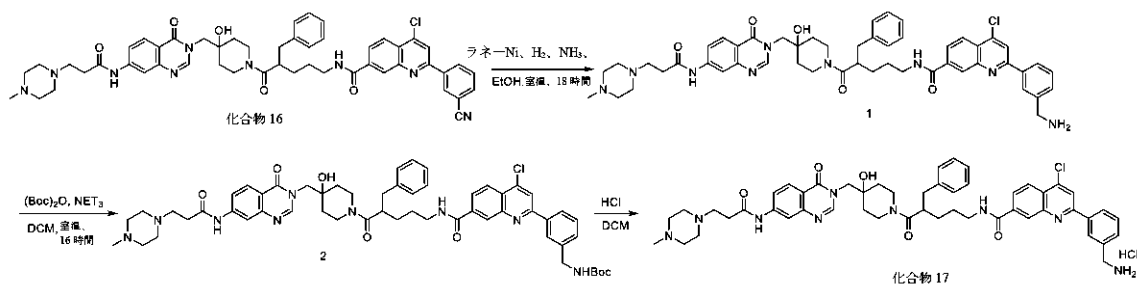
30

40

【0229】

化合物 17 の合成

【化 1 1 2】



10

【0 2 3 0】

2- (3- (アミノメチル) フェニル) -N- (4-ベンジル-5- (4-ヒドロキシ-4- ((7- (3- (4-メチルピペラジン-1-イル) プロパンアミド) -4-オキソキナゾリン-3 (4H) -イル) メチル) ピペリジン-1-イル) -5-オキソペンチル) -4-クロロキノリン-7-カルボキサミド (中間体 1)

EtOH (40 mL) 中の化合物 16 (239 mg、0.263 mmol) の混合物に、CH₃OH (7 M、5 mL) 中のラネー-Ni (309 mg、5.26 mmol) 及び NH₃ 溶液を添加した。混合物を H₂ (1 atm) 下、50 °C で 16 時間撹拌した。混合物を室温まで冷却させ、濾過し、ケーキを EtOH (20 mL) で洗浄し、組み合わせた濾液及び洗浄を濃縮して、粗中間体 1 (254 mg) を灰色固体として残した。LCMS: (m/z) 912.3 [M+H]⁺,

20

【0 2 3 1】

tert-ブチル 3- (7- (4-ベンジル-5- (4-ヒドロキシ-4- ((7- (3- (4-メチルピペラジン-1-イル) プロパンアミド) -4-オキソキナゾリン-3 (4H) -イル) メチル) ピペリジン-1-イル) -5-オキソペンチルカルバモイル) -4-クロロキノリン-2-イル) ベンジルカルバメート (中間体 2)

DCM (20 mL) 中の 2- (3- (アミノメチル) フェニル) -N- (4-ベンジル-5- (4-ヒドロキシ-4- ((7- (3- (4-メチルピペラジン-1-イル) プロパンアミド) -4-オキソキナゾリン-3 (4H) -イル) メチル) ピペリジン-1-イル) -5-オキソペンチル) -4-クロロキノリン-7-カルボキサミド (254 mg、0.278 mmol) 及び TEA (56 mg、0.556 mmol) の混合物に、(Boc)₂O (67 mg、0.306 mmol) を室温で添加した。混合物を室温で 16 時間撹拌し、DCM (100 mL) で希釈し、NaHCO₃ 水溶液 (100 mL) 及びブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮し、分取 HPLC (C18 カラム、0.05 % の NH₄HCO₃ を含有する CH₃CN/H₂O) によって精製して、中間体 2 (48 mg、収率 17 %) を白色固体として得た。LCMS: (m/z) 1012.5 [M+Na]⁺

30

【0 2 3 2】

2- (3- (アミノメチル) フェニル) -N- (4-ベンジル-5- (4-ヒドロキシ-4- ((7- (3- (4-メチルピペラジン-1-イル) プロパンアミド) -4-オキソキナゾリン-3 (4H) -イル) メチル) ピペリジン-1-イル) -5-オキソペンチル) -4-クロロキノリン-7-カルボキサミド塩酸塩 (化合物 17)

DCM (5 mL) 中の tert-ブチル 3- (7- (4-ベンジル-5- (4-ヒドロキシ-4- ((7- (3- (4-メチルピペラジン-1-イル) プロパンアミド) -4-オキソキナゾリン-3 (4H) -イル) メチル) ピペリジン-1-イル) -5-オキソペンチルカルバモイル) -4-クロロキノリン-2-イル) ベンジルカルバメート (40 mg、0.04 mmol) の撹拌混合物に、1, 4-ジオキサン (4 M、0.5 mL、2 mmol) 中の HCl 溶液を添加した。混合物を室温で 3 時間撹拌し、真空中で濃縮し、残渣を Et₂O で粉砕して、化合物 17 (36 mg、収率 95 %) を白色固体として得た。

40

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 9.95 (d, J = 12.

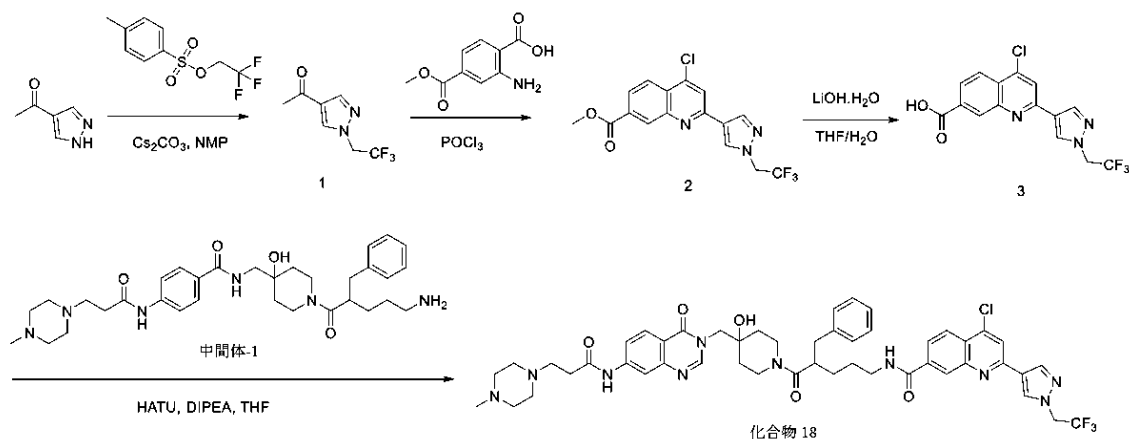
50

0 H z , 1 H) , 8 . 4 9 - 8 . 4 6 (m , 1 H) , 8 . 2 5 - 8 . 1 5 (m , 4 H) , 8 . 1 2 - 7 . 9 2 (m , 3 H) , 7 . 5 7 - 7 . 4 7 (m , 3 H) , 7 . 2 1 - 6 . 9 2 (m , 5 H) , 4 . 1 0 (s , 2 H) , 3 . 9 8 - 3 . 2 3 (m , 1 5 H) , 3 . 0 8 - 2 . 9 2 (m , 3 H) , 2 . 8 4 (s , 3 H) , 2 . 7 0 - 2 . 5 8 (m , 3 H) , 1 . 7 2 - 0 . 9 1 (m , 8 H) . L C M S : (m / z) 9 1 2 . 4 [M + H] ⁺

【 0 2 3 3 】

化合物 1 8 の合成

【 化 1 1 3 】



【 0 2 3 4 】

1 - (1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) エタノン (中間体 1)

NMP (1 0 m L) 中の 1 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) エタノン (5 0 0 m g 、 4 . 5 4 m m o l) 及び 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (1 2 7 0 m g 、 4 . 9 9 m m o l) の混合物に、C s ₂ C O ₃ (2 2 1 9 m g 、 6 . 8 1 m m o l) を添加した。混合物を 6 0 ° C で 1 8 時間攪拌し、室温まで冷却させた後、混合物を H ₂ O (3 0 m L) で希釈し、E t O A c (3 × 4 0 m L) で抽出した。組み合わせた有機物をブライン (2 × 2 0 m L) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフ (P E 中 0 ~ 5 0 % の E t O A c) によって精製して、中間体 1 (7 2 0 m g 、 収率 8 2 . 6 %) を油として得た。L C M S : (m / z) 1 9 3 . 1 [M + H] ⁺,

【 0 2 3 5 】

メチル 4 - クロロ - 2 - (1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) キノリン - 7 - カルボキシレート (中間体 2)

P O C l ₃ (1 0 m L) 中の中間体 1 (7 2 0 m g 、 3 . 7 5 m m o l) 及び 2 - アミノ - 4 - (メトキシカルボニル) 安息香酸 (1 0 9 8 m g 、 5 . 6 2 5 m m o l) の混合物を、1 0 0 ° C で 3 時間攪拌し、室温まで冷却させた後、混合物を真空中で濃縮し、残渣を氷水 (2 0 m L) 中に取り、固体 N a H C O ₃ で p H 8 ~ 9 に調整し、D C M (5 0 m L × 3) で抽出した。組み合わせた有機物を無水 N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフ (D C M / M e O H = 4 0 / 1) によって精製して、中間体 2 (1 0 5 m g 、 収率 7 . 5 %) を淡黄色固体として得た。L C M S : (m / z) 3 7 0 . 1 [M + H] ⁺

【 0 2 3 6 】

4 - クロロ - 2 - (1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) キノリン - 7 - カルボン酸 (中間体 3)

T H F (5 0 m L) 中のメチル 4 - クロロ - 2 - (1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) キノリン - 7 - カルボキシレート (1 0 5 m g 、 0 . 2 8 4 m m o l) の溶液に、H ₂ O (2 m L) 中の L i O H . H ₂ O (1 8 m g 、 0

10

20

30

40

50

． 4 2 6 m m o l) の溶液を添加した。混合物を室温で 1 6 時間攪拌し、次いで、真空中で濃縮した。残渣を水 (2 0 m L) に取り込み、1 M の H C l 溶液 (p H 4 ~ 5) で酸性化し、得られた混合物を酢酸エチル (5 0 m L × 3) で抽出し、組み合わせた有機相を無水 N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗中間体 3 (9 5 m g 、収率 9 4 . 2 %) を固体として残した。L C M S : (m / z) 3 5 6 . 0 [M + H] ⁺

【 0 2 3 7 】

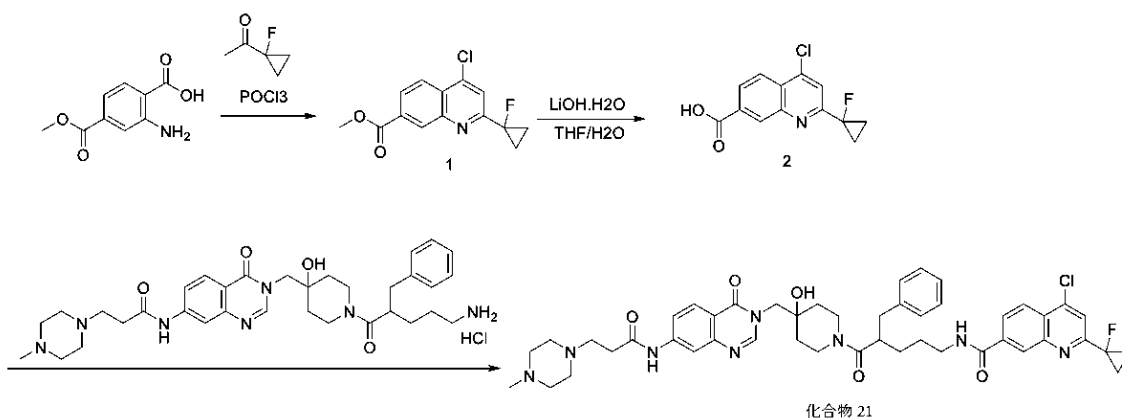
N - (4 - ベンジル - 5 - (4 - ヒドロキシ - 4 - ((7 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド) - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H) - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 5 - オキソペンチル) - 4 - クロロ - 2 - (1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) キノリン - 7 - カルボキサミド (化合物 1 8)

T H F (1 0 m L) 中の 4 - クロロ - 2 - (1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) キノリン - 7 - カルボン酸 (9 5 m g 、 0 . 2 6 7 m m o l) 、 N - ((1 - (5 - アミノ - 2 - ベンジルペンタノイル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イル) メチル) - 4 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド) ベンズアミド塩酸塩 (1 7 8 m g 、 0 . 2 6 7 m m o l) 、 H A T U (1 1 2 m g 、 0 . 2 9 4 m m o l) 及び D I P E A (1 0 3 m g 、 0 . 8 0 1 m m o l) の混合物を、室温で 2 時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取 H P L C (C 1 8 カラム、0 . 0 5 % の N H ₄ H C O ₃ を含有する C H ₃ C N / H ₂ O) によって精製して、化合物 1 8 (3 2 . 5 m g 、収率 1 3 %) を白色固体として得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D ₃ O D) δ (p p m) 1 0 . 5 3 (d , J = 4 . 8 H z , 1 H) , 8 . 9 3 - 8 . 8 6 (m , 1 H) , 8 . 7 1 (s , 1 H) , 8 . 5 3 (d , J = 1 0 . 4 H z , 1 H) , 8 . 4 1 (s , 1 H) , 8 . 3 0 (d , J = 3 . 2 H z , 1 H) , 8 . 2 3 - 8 . 1 8 (m , 1 H) , 8 . 1 5 - 8 . 9 8 (m , 4 H) , 7 . 6 5 - 7 . 5 7 (m , 1 H) , 7 . 2 8 - 7 . 0 7 (m , 5 H) , 5 . 2 9 (q , J = 8 . 4 H z , 2 H) , 4 . 8 8 (s , 1 H) , 4 . 1 8 - 3 . 9 8 (m , 1 H) , 3 . 9 7 - 3 . 5 4 (m , 3 H) , 3 . 3 5 - 3 . 1 0 (m , 4 H) , 2 . 9 2 - 2 . 5 3 (m , 9 H) , 2 . 4 9 - 2 . 2 0 (m , 6 H) , 2 . 1 4 (s , 3 H) , 1 . 7 1 - 1 . 0 0 (m , 8 H) . L C M S : (m / z) 9 5 5 . 3 [M + H] ⁺

【 0 2 3 8 】

化合物 2 1 の合成

【 化 1 1 4 】



【 0 2 3 9 】

メチル 4 - クロロ - 2 - (1 - フルオロシクロプロピル) キノリン - 7 - カルボキシレート (中間体 1)

P O C l ₃ (6 m l) 中の 1 - (1 - フルオロシクロプロピル) エタノン (1 6 9 m g 、 1 . 6 6 m m o l) の混合物に、2 - アミノ - 4 - (メトキシカルボニル) 安息香酸 (1 6 2 m g 、 0 . 8 3 m m o l) を室温で添加した。混合物をマイクロ波反応器中、1 0

0℃で30分間加熱した。室温まで冷却すると、混合物を濃縮し、残渣を氷水(20 mL)中に取り、NaHCO₃溶液でpH8~9に調整し、DCM(50 mL×3)で抽出した。組み合わせた有機物を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフ(DCM/MeOH=40/1)によって精製して、中間体(12 mg、収率2.76%)を固体として得た。LCMS:(m/z)280.1[M+H]⁺
【0240】

4-クロロ-2-(1-フルオロシクロプロピル)キノリン-7-カルボン酸(中間体2)

THF(3 mL)及びH₂O(1.0 mL)中のメチル4-クロロ-2-(1-フルオロシクロプロピル)キノリン-7-カルボキシレート(12 mg、0.043 mmol)の混合物に、LiOH・H₂O(2.7 mg、0.065 mmol)を添加した。混合物を室温で16時間攪拌し、1,4-ジオキサン(4 M、0.02 mL、0.08 mmol)中のHCl溶液でクエンチした。混合物を濃縮して、粗中間体2(19 mg、収率100%)を白色固体として残した。LCMS:(m/z)266.1[M+H]⁺
【0241】

N-(4-ベンジル-5-(4-ヒドロキシ-4-((7-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-オキソペンチル)-4-クロロ-2-(1-フルオロシクロプロピル)キノリン-7-カルボキサミド(化合物21)

DMF(5 mL)中の4-クロロ-2-(1-フルオロシクロプロピル)キノリン-7-カルボン酸(19 mg、粗製物0.071 mmol)、N-((1-(5-アミノ-2-ベンジルペンタノイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド)ベンズアミド塩酸塩(46 mg、0.071 mmol)及びDIEA(37 mg、0.284 mmol)の攪拌溶液に、HATU(30 mg、0.078 mmol)を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、EtOAc(100 mL)で希釈し、NaHCO₃水溶液(50 mL)及びブライン(50 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、分取HPLC(C18カラム、0.05%のNH₄HCO₃を含有するCH₃CN/H₂O)によって精製して、化合物21(12.4 mg、収率20%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ(ppm) 10.52(s, 1H), 8.89-8.82(m, 1H), 8.48(dd, J=1.2 Hz, 10.0 Hz, 1H), 8.28-8.23(m, 1H), 8.17-7.95(m, 5H), 7.65-7.57(m, 1H), 7.27-7.07(m, 5H), (m, 5H), 4.84(s, 1H), 4.16-3.97(m, 1H), 3.94-3.55(m, 3H), 3.30-3.08(m, 4H), 2.90-2.79(m, 1H), 2.79-2.60(m, 5H), 2.57-2.52(m, 2H), 2.47-2.22(m, 7H), 2.14(s, 3H), 1.72-1.02(m, 12H). LCMS:(m/z)865.3[M+H]⁺
【0242】

化合物23の合成

10

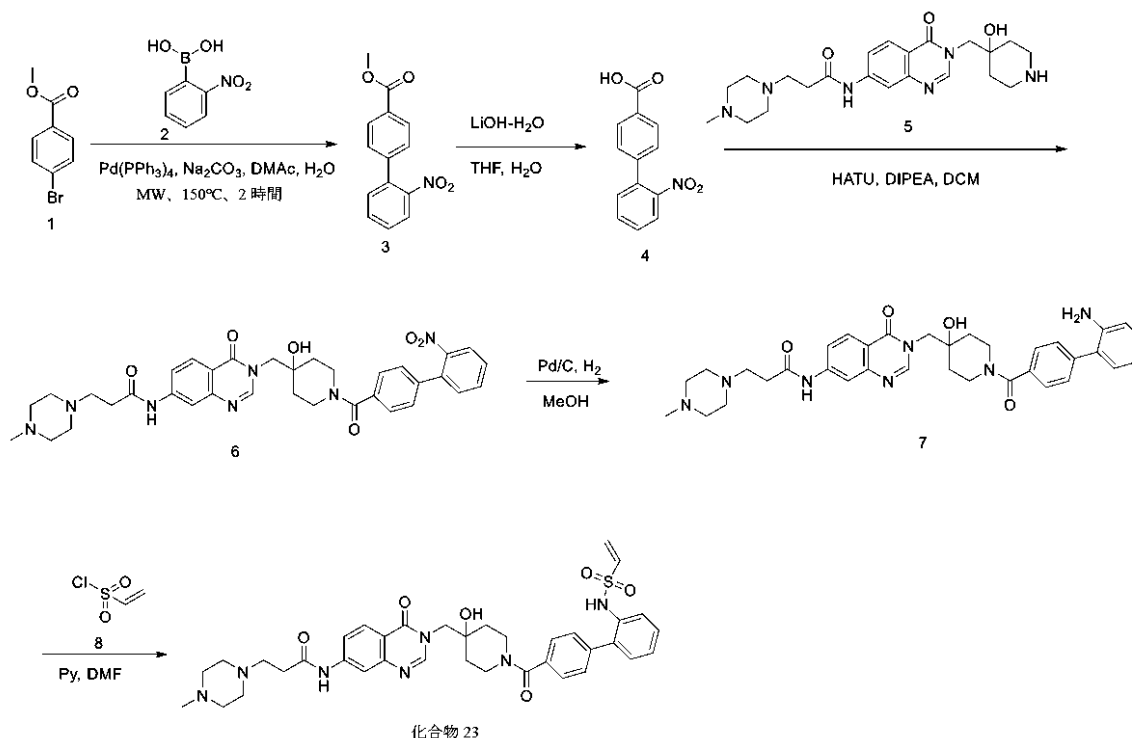
20

30

40

50

【化 1 1 5】



10

20

【0 2 4 3】

メチル 2'-ニトロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボキシレート (中間体 3)

DMAc (20.0 mL) 及び H₂O (4.0 mL) 中のメチル 4-ブロモベンゾエート (1500 mg、7.0 mmol)、(2-ニトロフェニル) ボロン酸 (1520 mg、9.1 mmol)、NaHCO₃ (1806 mg、21.0 mmol) 及び Pd(PPh₃)₄ (404 mg、0.35 mmol) の混合物を、マイクロ波反応器中、150℃で2時間加熱した。混合物を H₂O (30 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL) で抽出し、有機物を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲル上でカラムクロマトグラフィー (EA/PE=1/2) によって精製して、中間体 3 (1.2 g、収率 67%) を白色固体として得た。LCMS (m/z): 258.1 [M+H]⁺.

30

【0 2 4 4】

2'-ニトロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボン酸 (中間体 4)

THF (15.0 mL) 及び H₂O (3.0 mL) 中の化合物 3 (1000 mg、3.8 mmol) 及び LiOH (186 mg、7.7 mmol) の混合物を、40℃で16時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣を水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL) で洗浄し、水相を濃縮 HCl 溶液で pH 5 に調整し、得られた固体を収集し、真空中で乾燥させて、中間体 4 (800 mg、収率 86%) を白色固体として得た。LCMS (m/z): 244.1 [M+H]⁺.

40

【0 2 4 5】

N-(3-((4-ヒドロキシ-1-(2'-ニトロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド (中間体 6)

DCM (10.0 mL) 中の中間体 4 (122 mg、0.5 mmol)、HATU (209 mg、0.55 mmol) 及び DIPEA (0.6 mL、2.5 mmol) の混合物を、室温で1時間攪拌し、次いで、反応溶液を、DCM (5.0 mL) 中の中間体 5 (214 mg、0.1 mmol) 及び DIPEA (0.1 mL、0.5 mmol) の混合物に滴加した。混合物を室温で2時間攪拌し、DCM (50 mL) で希釈し、水 (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲル上でカラムクロマトグラフィー (MeOH/DCM=1/20) によって精製して、中間体 6 (250 mg、収率 67%) を白色固体として得た。LCMS (m/z): 458.2 [M+H]⁺.

50

g、収率 76%) を黄色固体として得た。LCMS (m/z) : 654.3 [M+H]⁺

【0246】

N-(3-((1-(2'-アミノ-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド(中間体7)

MeOH (30.0 mL) 中の化合物 6 (250 mg、0.38 mmol) 及び Pd/C (120 mg) の混合物を、H₂ (1 atm) 下、室温で 16 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、中間体 7 (200 mg、収率 84%) を黄色固体として得た。LCMS (m/z) : 624.3 [M+H]⁺.

10

【0247】

N-(3-((4-ヒドロキシ-1-(2'-(ビニルスルホンアミド)-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド(化合物 23)

脱水 DMF (1.0 mL) 中のエテンスルホニルクロリド (100 mg、0.8 mmol) の溶液を、脱水 DMF (3.0 mL) 中の中間体 7 (100 mg、0.16 mmol) 及び脱水ピリジン (252 mg、3.2 mmol) の混合物に室温で滴加し、混合物を室温で 16 時間攪拌し、溶媒を N₂ でパージし、残渣を DMF 中に溶解させ、分取 HPLC (C18 カラム、0.05% の NH₄HCO₃ を含有する CH₃CN/H₂O) によって精製して、化合物 23 (34.3 mg、収率 30%) を白色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) : δ (ppm) 10.52 (s, 1H), 9.26 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.09-8.02 (m, 3H), 7.62-7.60 (m, 1H), 7.50-7.43 (m, 4H), 7.38-7.29 (m, 4H), 6.60 (dd, J₁=16.4 Hz, J₂=10.0 Hz, 1H), 5.93 (d, J=16.8 Hz, 1H), 5.95 (d, J=10.0 Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.25-4.15 (m, 1H), 4.02 (br, 2H), 3.60-3.45 (m, 1H), 3.25-3.10 (m, 1H), 2.66-2.62 (m, 3H), 2.60-2.54 (m, 2H), 2.42-2.33 (m, 7H), 2.14 (s, 3H), 1.63-1.238 (m, 5H). LCMS (m/z) : 714.1 [M+H]⁺

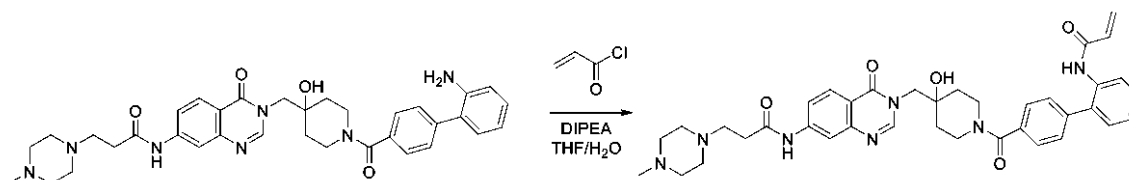
20

30

【0248】

化合物 24 の合成

【化 116】



化合物 24

40

【0249】

N-(4'-(4-ヒドロキシ-4-((7-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)ビフェニル-2-イル)アクリルアミド(化合物 24)

THF/H₂O (6 mL/2 mL) 中の N-(3-((1-(2'-アミノビフェニルカルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド (40 mg、0.064 mmol) 及び DIPEA (24 mg、0.192 mmol) の混合物に、塩化アクリロイル (17.4 mg、0.192 mmol) を 0℃ で添加し

50

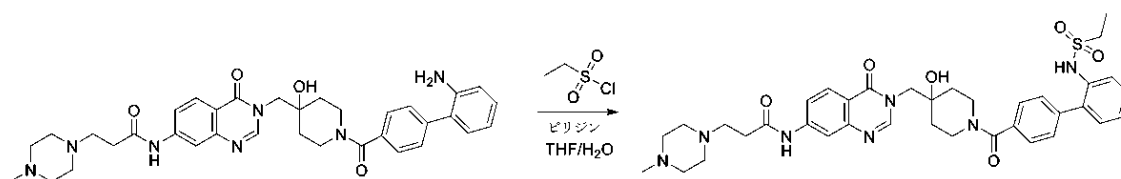
た。混合物を室温で3時間攪拌し、EtOAc (50 mL) で希釈し、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮し、分取HPLC (C18カラム、0.05%のNH₄HCO₃を含有するCH₃CN/H₂O) によって精製して、化合物24 (8 mg、収率18.5%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10.51 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.08 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.01 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.63–7.53 (m, 2H), 7.46–7.29 (m, 7H), 6.36–6.27 (m, 1H), 6.16–6.09 (m, 1H), 5.68–5.61 (m, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.26–3.96 (m, 4H), 3.24–3.10 (m, 1H), 2.69–2.54 (m, 4H), 2.46–2.20 (m, 7H), 2.14 (s, 3H), 1.71–1.17 (m, 5H). LCMS: (m/z) 678.3 [M+H]⁺

10

【0250】

化合物25の合成

【化117】



化合物 25

20

【0251】

N-(3-((1-(2'-(エチルスルホンアミド)ビフェニルカルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド (化合物25)

THF/H₂O (5 mL/1 mL) 中のN-(3-((1-(2'-アミノビフェニルカルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド (60 mg、0.096 mmol) 及びピリジン (38 mg、0.48 mmol) の混合物に、エタンスルホニルクロリド (123 mg、0.96 mmol) を0℃で添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。混合物をEtOAc (50 mL) で希釈し、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮し、分取HPLC (C18カラム、0.05%のNH₄HCO₃を含有するCH₃CN/H₂O) によって精製して、化合物25 (20.3 mg、収率29.6%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10.52 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.08 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.61 (dd, J=2.0 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.45 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.42–7.38 (m, 2H), 7.37–7.31 (m, 2H), 5.04 (s, 1H), 4.20 (bs, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.24–3.11 (m, 2H), 2.80 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.64 (t, J=8.0 Hz, 3H), 2.53 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.48–2.23 (m, 7H), 2.15 (s, 3H), 1.73–1.29 (m, 5H), 0.97 (t, J=7.2 Hz, 3H). LCMS: (m/z) 716.7 [M+H]⁺

30

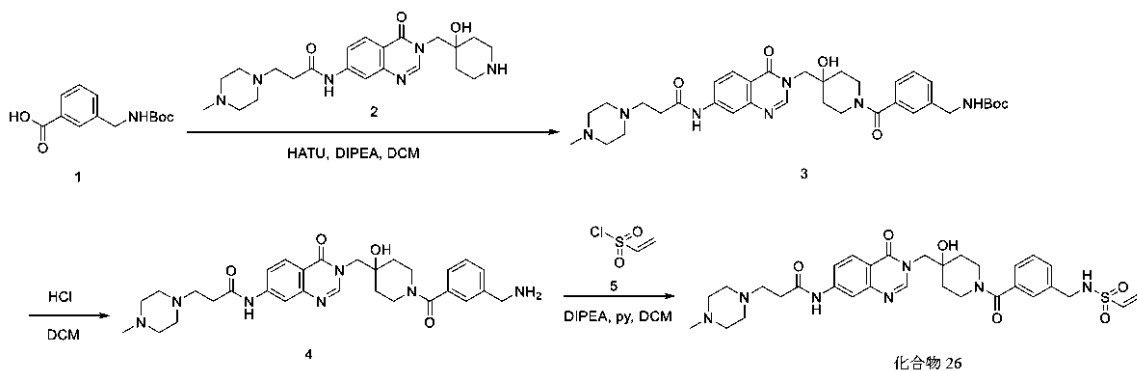
40

【0252】

化合物26の合成

50

【化 1 1 8】



【0 2 5 3】

tert-ブチル (3- (4-ヒドロキシ-4- ((7- (3- (4-メチルピペラジン-1-イル) プロパンアミド) -4-オキソキナゾリン-3 (4H) -イル) メチル) ピペリジン-1-カルボニル) ベンジル) カルバメート (中間体 3)

3- (((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) 安息香酸 (200 mg、0.8 mmol)、HATU (334 mg、0.88 mmol)、DIPEA (0.5 mL、2.0 mmol) 及び DCM (20.0 mL) の混合物を、室温で 1 時間攪拌し、反応混合物を DCM (20.0 mL) 中の化合物 2 (340 mg、0.8 mmol) 及び DIPEA (0.5 mL、2.0 mmol) の混合物に滴加した。混合物を室温で 2 時間攪拌し、DCM (50 mL) で希釈し、水 (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲル上でカラムクロマトグラフィー (MeOH/DCM = 1/20) によって精製して、中間体 3 (400 mg、収率 75%) を黄色固体として得た。LCMS (m/z) : 662.3 [M+H]⁺.

20

【0 2 5 4】

N- (3- ((1- (3- (アミノメチル) ベンゾイル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル) メチル) -4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-イル) -3- (4-メチルピペラジン-1-イル) プロパンアミド (中間体 4)

1, 4-ジオキサン (3.0 mL) 及び DCM (5.0 mL) 中の化合物 3 (400 mg、0.6 mmol)、HCl 溶液の混合物を室温で 2 時間攪拌し、混合物を真空中で濃縮して、粗生成物 (300 mg) を固体として得た。LCMS (m/z) : 562.3 [M+H]⁺.

30

【0 2 5 5】

N- (3- ((4-ヒドロキシ-1- (3- (ビニルスルホンアミドメチル) ベンゾイル) ピペリジン-4-イル) メチル) -4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-イル) -3- (4-メチルピペラジン-1-イル) プロパンアミド (化合物 26)

エチレンスルホンクロリド (220 mg、1.75 mmol) を、化合物 4 (200 mg、0.35 mmol)、DIPEA (225 mg、1.75 mmol) 及び Py (4.0 mL)、並びに脱水 DCM (2.0 mL) の混合物に滴加し、混合物を室温で 2 時間攪拌し、水 (0.5 mL) でクエンチし、溶媒を N₂ で吹き飛ばし、残渣を DMSO (1 mL) 中に溶解させ、分取 HPLC (C18 カラム、0.05% の NH₄HCO₃ を含有する CH₃CN/H₂O) によって精製して、化合物 26 (15 mg、収率 6.6%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

40

10.52 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.08-7.89 (m, 3H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.43-7.27 (m, 4H), 6.69 (dd, J₁ = 16.4 Hz, J₂ = 10.0 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.27-4.00 (m, 5H), 3.20-3.09 (m, 3H), 2.67-2.62 (m, 2H), 2.54-2.50 (m, 2H), 2.42-2.17 (m, 7H), 2.13 (s

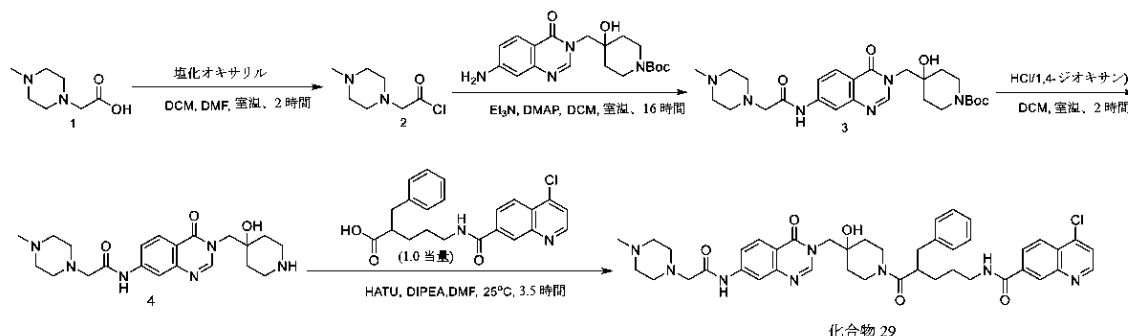
50

, 3 H), 1.59–1.29 (m, 5 H). LCMS (m/z): 652.1 $[M+H]^+$

【0256】

化合物29の合成

【化119】



10

【0257】

2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセチルクロリド (中間体2)

氷水浴中で攪拌しながら、無水ジクロロメタン (30 mL) 及び N, N-ジメチルホルムアミド (0.1 mL) 中の 2-(4-メチルピペラジン-1-イル)酢酸 (474.9 mg、3.002 mmol、1.0 当量) の溶液に塩化オキサリル (0.41 mL、1.0 当量) を添加した。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで、真空中で濃縮して、粗中間体 2 (525.21 mg、2.983 mmol、収率 99%) を褐色固体として残した。LCMS (m/z): 173.2 $[M-Cl+OCH_3]^+$

20

【0258】

tert-ブチル 4-ヒドロキシ-4-((7-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセトアミド)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート (中間体3)

氷水浴中で攪拌しながら、無水ジクロロメタン (20 mL) 中の tert-ブチル 4-((7-アミノ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)メチル)-4-ヒドロキシピペラジン-1-カルボキシレート (374.3 mg、1.0 mmol、0.33 当量)、Et₃N (1.06 mL、2.67 当量) 及び DMAP (12.3 mg、0.107 mmol、0.03 当量) の混合物に、無水ジクロロメタン (30 mL) 中の 2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセチルクロリド (525.21 mg、2.983 mmol、1.0 当量) の溶液を滴加した。得られた混合物を室温で更に 16 時間攪拌し、次いで、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH=9/1) によって精製して、標的中间体 3 (286 mg、0.556 mmol、収率 55.6%) を褐色固体として得た。LCMS (m/z): 515.3 $[M+H]^+$

30

【0259】

N-(3-((4-ヒドロキシピペラジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセトアミド (中間体4)

ジクロロメタン (5 mL) 中の tert-ブチル 4-ヒドロキシ-4-((7-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセトアミド)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート (276 mg、0.537 mmol、1.0 当量) の溶液に、1,4-ジオキサン (4 M、30 mL、20.0 当量) 中の HCl 溶液を添加した。得られた混合物を室温で更に 2 時間攪拌し、次いで、真空中で濃縮して、粗中間体 4 (222.3 mg、0.537 mmol、収率 100%) を白色固体として残した。LCMS (m/z): 208.2 $[M/2+H]^+$

40

【0260】

N-(4-ベンジル-5-(4-ヒドロキシ-4-((7-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセトアミド)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート (中間体5)

50

ン-1-イル) アセトアミド) -4-オキソキナゾリン-3 (4H) -イル) メチル) ピペリジン-1-イル) -5-オキソペンチル) -4-クロロキノリン-7-カルボキサミド (化合物 29)

N, N-ジメチルロムアミド (dimethylromamide) (2 mL) 中の 2-ベンジル-5-(4-クロロキノリン-7-カルボキサミド) ペンタン酸 (47.9 mg、0.121 mmol、1.0 当量)、HATU (55.1 mg、0.145 mmol、1.2 当量) 及び DIPEA (31.3 mg、0.242 mmol、2.0 当量) の混合物を、25℃で 1.5 時間攪拌し、次いで、N, N-ジメチルロムアミド (2 mL) 中の N-(3-((4-ヒドロキシピペリジン-4-イル) メチル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル) アセトアミド (0.05 g、0.121 mmol、1.0 当量) 及び DIPEA (0.0469 g、0.363 mmol、3.0 当量) の混合物に滴加し、得られた混合物を 25℃で更に 3.5 時間攪拌し、濃縮し、分取 HPLC によって精製して、標的化合物 29 (11.3 mg、収率 11.79%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 10.15 (br s, 1H), 8.98-8.84 (m, 2H), 8.60 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.32-8.01 (m, 5H), 7.86 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.74-7.65 (m, 1H), 7.28-7.07 (m, 5H), 4.86 (s, 1H), 4.17-3.57 (m, 6H), 3.21-3.07 (m, 5H), 2.89-2.64 (m, 5H), 2.45-2.26 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.69-1.03 (m, 10H). LC-MS (m/z): 793.3 [M+H]⁺

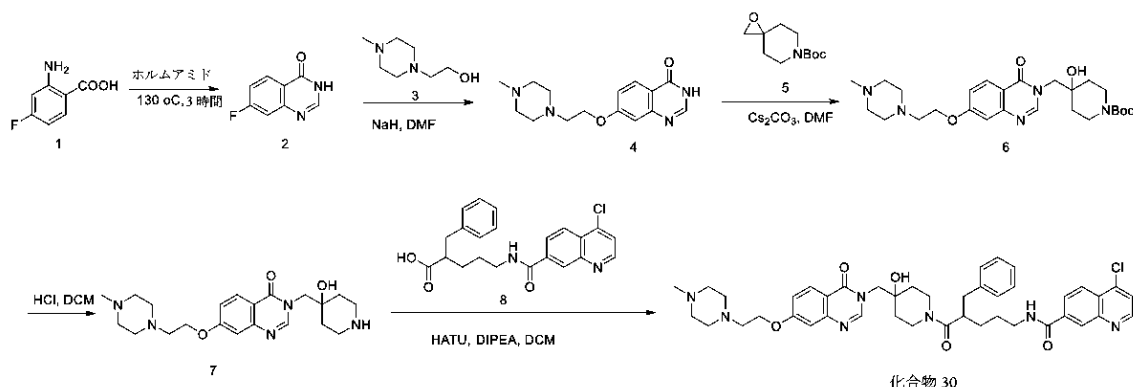
10

20

【0261】

化合物 30 の合成

【化120】



30

【0262】

7-フルオロキナゾリン-4 (3H) -オン (中間体 2)

ホルムアミド (6.0 mL) 中の 2-アミノ-4-フルオロ安息香酸 (1550 mg、10 mmol) の混合物を、130℃で 3 時間攪拌した。室温まで冷却させた後、反応混合物を水 (100 mL) に注ぎ、得られた固体を収集し、真空下で乾燥させて、中間体 2 (1.3 g、収率 78%) を褐色固体として得た。LCMS (m/z): 165.1 [M+H]⁺.

40

【0263】

7-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル) エトキシ) キナゾリン-4 (3H) -オン (中間体 4)

NaH (1100 mg、27.5 mmol) を、DMF (20.0 mL) 中の中間体 3 (1584 mg、11.0 mmol) の混合物に分割して添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで、2-(4-メチルピペラジン-1-イル) エタン-1-オール (900 mg、5.5 mmol) を添加し、得られた混合物を 100℃で 2 時間攪拌した。室温まで冷却させた後、反応混合物を水 (100 mL) で希釈し、DCM (50 mL) で洗浄し

50

、水相を真空中で濃縮し、残渣を混合物（DCM／EA＝3／1（80 mL））中に溶解させ、室温で3時間攪拌し、濾過して、中間体4（1.2 g、収率75%）を黄色固体として得た。LCMS（m/z）：289.2 [M+H]⁺。

【0264】

tert-ブチル4-ヒドロキシ-4-（（7-（2-（4-メチルピペラジン-1-イル）エトキシ）-4-オキソキナゾリン-3（4H）-イル）メチル）ピペリジン-1-カルボキシレート（中間体6）

DMF（12.0 mL）中の中間体4（800 mg、2.8 mmol）、tert-ブチル1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-カルボキシレート（715 mg、3.3 mmol）及びCs₂CO₃（1369 mg、4.2 mmol）の混合物を、80℃で16時間攪拌した。室温まで冷却させた後、反応混合物をEtOAc（100 mL）で希釈し、水（20 mL×4）で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲル上でカラムクロマトグラフィー（MeOH／DCM＝1／20）によって精製して、中間体6（290 mg、収率21%）を黄色固体として得た。LCMS（m/z）：502.4 [M+H]⁺。

10

【0265】

3-（（4-ヒドロキシピペリジン-4-イル）メチル）-7-（2-（4-メチルピペラジン-1-イル）エトキシ）キナゾリン-4（3H）-オン（中間体7）

DCM（2.0 mL）中の中間体6（90 mg、0.18 mmol）の混合物に、1,4-ジオキサン（4 M、1.0 mL）中のHCl溶液を添加し、混合物を室温で2時間攪拌し、真空中で濃縮して、粗中間体7（80 mg、）を固体として残した。LCMS（m/z）：402.1 [M+H]⁺。

20

【0266】

N-（4-ベンジル-5-（4-ヒドロキシ-4-（（7-（2-（4-メチルピペラジン-1-イル）エトキシ）-4-オキソキナゾリン-3（4H）-イル）メチル）ピペリジン-1-イル）-5-オキソペンチル）-4-クロロキノリン-7-カルボキサミド（化合物30）

DCM（10.0 mL）中の中間体8（79 mg、0.2 mmol）、HATU（84 mg、0.22 mmol）及びDIPEA（1.0 mL、0.5 mmol）の混合物を、室温で30分間攪拌し、次いで、混合物を、DCM（10.0 mL）中の中間体7（80 mg、0.2 mmol）及びDIPEA（1.0 mL、0.5 mmol）の溶液に滴加し、得られた混合物を室温で2時間攪拌し、水（20 mL）で希釈し、DCM（20 mL×3）で抽出した。組み合わせた有機物を、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、分取HPLC（C18カラム、0.05%のNH₄HCO₃を含有するCH₃CN／H₂O）によって精製して、化合物30（38 mg、収率24%）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）：δ（ppm） 8.94-8.87（m，2H），8.61-8.59（m，1H），8.29-8.26（m，1H），8.20-7.98（m，3H），7.86（d，J＝4.8 Hz，1H），7.26-7.07（m，7H），4.84（s，1H），4.23-4.19（m，2H），4.15-3.60（m，4H），3.31-3.13（m，4H），2.87-2.65（m，6H），2.51-2.40（m，7H），2.15（s，3H），1.64-1.06（m，8H）。LCMS（m/z）：780.2 [M+H]⁺。

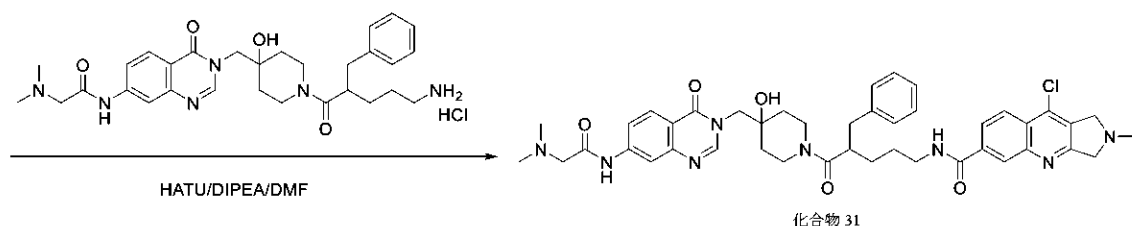
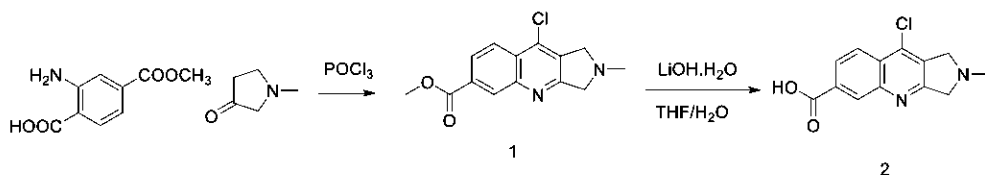
30

40

【0267】

化合物31の合成

【化 1 2 1】



10

【0 2 6 8】

メチル 9-クロロ-2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]キノリン-6-カルボキシレート (中間体 1)

POCl₃ (10 mL) 中の 2-アミノ-4-(メトキシカルボニル)安息香酸 (390 mg、2.0 mmol) 及び 1-メチルピロリジン-3-オン (990 mg、10.0 mmol) の混合物を、マイクロ波照射下、100℃で 30 分間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣を DCM (100 mL) で希釈し、Na₂CO₃ 水溶液で pH 7~8 に調整した。有機層を分離し、水層を DCM (50 mL×3) で抽出した。組み合わせた有機物をブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮し、フラッシュクロマトグラフ (DCM/MeOH=30/1) によって精製して、中間体 1 (62 mg、収率 10.7%) を褐色固体として得た。LCMS: (m/z) 277.1 [M+H]⁺

20

【0 2 6 9】

9-クロロ-2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]キノリン-6-カルボン酸 (中間体 2)

THF/H₂O (10 mL/2 mL) 中のメチル 9-クロロ-2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]キノリン-6-カルボキシレート (62 mg、0.224 mmol) の混合物に、LiOH·H₂O (14 mg、0.336 mmol) を添加した。混合物を室温で 16 時間攪拌し、次いで、1,4-ジオキサン (4 M、0.1 mL、0.4 mmol) 中の HCl 溶液を添加し、混合物を濃縮し、真空下で乾燥させて、粗中間体 2 (70 mg、収率 100%) を黄色固体として残した。LCMS: (m/z) 263.0 [M+H]⁺

30

【0 2 7 0】

N-(4-ベンジル-5-(4-(7-(2-(ジメチルアミノ)アセトアミド)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-5-オキソペンチル)-9-クロロ-2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]キノリン-6-カルボキサミド (化合物 31)

40

DMF (5 mL) 中の 9-クロロ-2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]キノリン-6-カルボン酸 (32 mg、粗製物 0.1 mmol)、N-(3-(1-(5-アミノ-2-ベンジルペンタノイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-2-(ジメチルアミノ)アセトアミド塩酸塩 (58 mg、0.1 mmol) 及び DIEA (52 mg、0.4 mmol) の攪拌溶液に、HATU (421 mg、0.11 mmol) を添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで、濃縮し、残渣を分取 HPLC (C18 カラム、0.05% の NH₄HCO₃ を含有する CH₃CN/H₂O) によって精製して、化合物 31 (34.5 mg、収率 43%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz

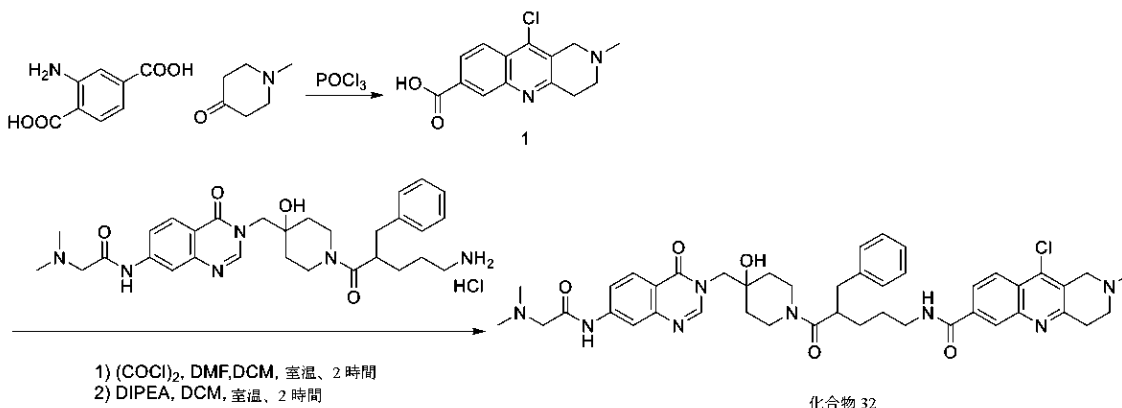
50

, DMSO- d_6) δ (ppm) 10.20 (d, 4.8 Hz, 1H), 8.85–8.77 (m, 1H), 8.52 (dd, $J=1.2$ Hz, 11.6 Hz, 1H), 8.22–8.16 (m, 1H), 8.15–8.00 (m, 4H), 7.79–7.00 (m, 1H), 7.27–7.07 (m, 5H), 4.83 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 4.16–3.96 (m, 5H), 3.95–3.76 (m, 2H), 3.67–3.56 (m, 2H), 3.30–3.23 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.90–2.60 (m, 3H), 2.59–2.53 (m, 3H), 2.30 (s, 6H), 1.69–0.99 (m, 8H). LCMS: (m/z) 793.3 [$M+H$] $^+$

【0271】

化合物32の合成

【化122】



【0272】

10-クロロ-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 6] ナフチリジン-7-カルボン酸 (中間体 1)

POCl $_3$ (8 mL) 中の 2-アミノテレフタル酸 (181 mg、1.0 mmol) 及び 1-メチルピペリジン-4-オン (226 mg、2.0 mmol) の混合物を、マイクロ波照射下、100℃で30分間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣をH $_2$ O (10 mL) で希釈し、分取HPLC (C18カラム、0.05%のNH $_4$ HCO $_3$ を含有するCH $_3$ CN/H $_2$ O) によって精製して、中間体 1 (47.8 mg、収率15.7%) を白色固体として得た。LCMS: (m/z) 277.1 [$M+H$] $^+$

【0273】

N-(4-ベンジル-5-(4-((7-(2-(ジメチルアミノ)アセトアミド)-4-オキソキノザリン-3(4H)-イル)メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-5-オキソペンチル)-10-クロロ-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 6] ナフチリジン-7-カルボキサミド (化合物 32)

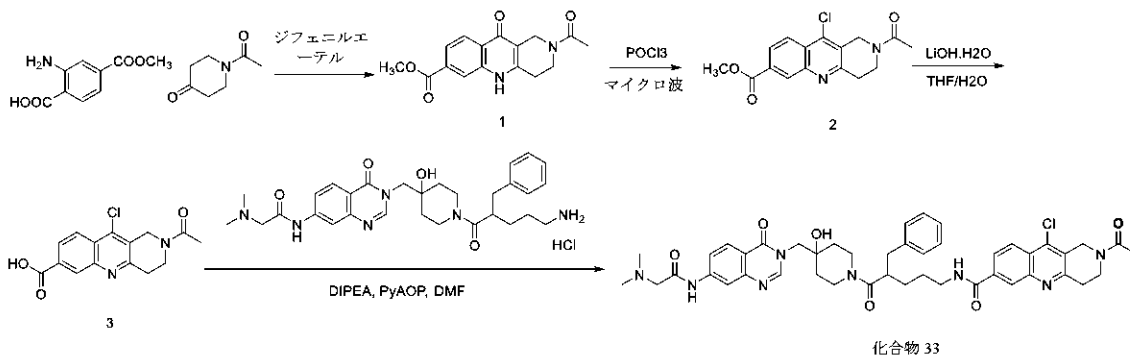
脱水DCM (10 mL) 中の10-クロロ-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 6] ナフチリジン-7-カルボン酸 (47.8 mg、0.173 mmol) の攪拌溶液に、脱水DMF (0.05 mL) を添加し、続いて、(COCl) $_2$ (33 mg、0.26 mmol) を0℃で添加した。混合物を室温で3時間攪拌し、真空中で濃縮し、残渣をDCM (10 mL) で希釈し、DCM (10 mL) 中のN-(3-((1-(5-アミノ-2-ベンジルペンタノイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキノザリン-7-イル)-2-(ジメチルアミノ)アセトアミド塩酸塩 (101 mg、0.173 mmol) 及びDIPEA (89 mg、0.692 mmol) の混合物に滴加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌し、濃縮し、分取HPLC (C18カラム、0.05%のNH $_4$ HCO $_3$ を含有するCH $_3$ CN/H $_2$ O) によって精製して、化合物 32 (20.7 mg、収率15%) を白色固体として得た。 ^{1} H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 10.20 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.84–8.73 (m, 1H), 8.48 (d, $J=$

11.2 Hz, 1H), 8.23–7.98 (m, 5H), 7.79–7.70 (m, 1H), 7.30–7.05 (m, 5H), 4.83 (s, 1H), 4.17–3.95 (m, 1H), 3.95–3.54 (m, 5H), 3.29–3.22 (m, 2H), 3.20–2.60 (m, 11H), 2.47 (s, 3H), 2.29 (s, 6H), 1.71–0.99 (m, 8H). LCMS: (m/z) 807.3 [M+H]⁺

【0274】

化合物33の合成

【化123】



【0275】

メチル2-アセチル-10-オキソ-1,2,3,4,5,10-ヘキサヒドロベンゾ [b] [1,6] ナフチリジン-7-カルボキシレート (中間体1)

ジフェニルエーテル (30 mL) 中の2-アミノ-4-(メトキシカルボニル)安息香酸 (586 mg、3.0 mmol) 及び1-アセチルピペリジン-4-オン (847 mg、6.0 mmol) の混合物を、200℃で4時間攪拌した。室温まで冷却させた後、PE (200 mL) を添加し、混合物を室温で30分間攪拌し、濾過し、ケーキをフラッシュクロマトグラフ (DCM/MeOH=30/1) によって精製して、中間体1 (300 mg、収率33%) を褐色固体として得た。LCMS: (m/z) 301.1 [M+H]⁺

【0276】

メチル2-アセチル-10-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ [b] [1,6] ナフチリジン-7-カルボキシレート (中間体2)

POCl₃ (10 mL) 中の1-アセチルピペリジン-4-オン (300 mg、1.0 mmol) の混合物を、マイクロ波照射下、80℃で20分間攪拌した。室温まで冷却させた後、混合物を真空中で濃縮し、残渣をH₂O (20 mL) で希釈し、pH 5~6に調整し、DCM (3×50 mL) で抽出し、組み合わせた有機物をブライン (100 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフ (DCM/MeOH=30/1) によって精製して、中間体2 (125 mg、収率39%) を褐色固体として得た。LCMS: (m/z) 319.1 [M+H]⁺

【0277】

2-アセチル-10-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ [b] [1,6] ナフチリジン-7-カルボン酸 (中間体3)

THF/H₂O (10 mL/2 mL) 中のメチル2-アセチル-10-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ [b] [1,6] ナフチリジン-7-カルボキシレート (125 mg、0.393 mmol) の混合物に、LiOH·H₂O (25 mg、0.59 mmol) を添加した。混合物を室温で16時間攪拌し、次いで、1,4-ジオキサン (4 M、0.2 mL、0.8 mmol) 中のHCl溶液を添加し、混合物を濃縮し、真空中で乾燥させて、粗中間体3 (100 mg、収率84%) を黄色固体として残した。LCMS: (m/z) 305.1 [M+H]⁺

【0278】

2-アセチル-N-(4-ベンジル-5-(4-(7-(2-(ジメチルアミノ)アセトアミド)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-5-オキソペンチル)-10-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b][1,6]ナフチリジン-7-カルボキサミド(化合物33)

DMF(5mL)中の2-アセチル-10-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b][1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸(80mg、0.263mmol)及びN-(3-(1-(5-アミノ-2-ベンジルペンタノイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-2-(ジメチルアミノ)アセトアミド塩酸塩(154mg、0.263mmol)の攪拌混合物に、DIPEA(93mg、0.72mmol)及びPyAOP(137mg、0.289mmol)を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、次いで、分取HPLC(C18カラム、0.05%のNH₄HCO₃を含有するCH₃CN/H₂O)によって精製して、化合物33(24.4mg、収率12.1%)を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆, 60°C) δ(ppm) 10.00(s, 1H), 8.61(s, 1H), 8.48(s, 1H), 8.21(d, J=8.8Hz, 1H), 8.16-7.97(m, 4H), 7.73(d, J=7.6Hz, 1H), 7.27-7.05(m, 5H), 4.88(s, 2H), 4.70(s, 1H), 4.15-3.54(m, 6H), 3.37-3.18(m, 7H), 3.06-2.60(m, 5H), 2.31(s, 6H), 2.16(s, 2H), 1.76-1.06(m, 8H). LCMS: (m/z) 835.3 [M+H]⁺

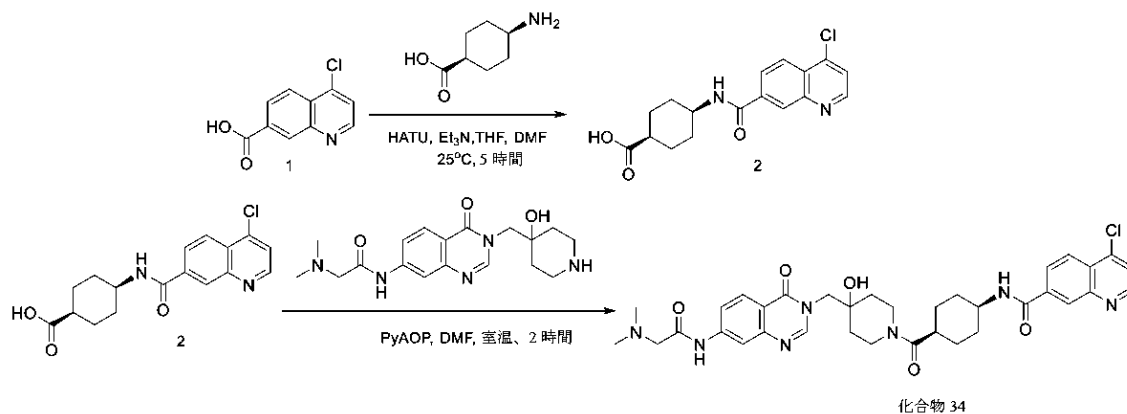
10

20

【0279】

化合物34の合成

【化124】



30

【0280】

(1s, 4s)-4-(4-クロロキノリン-7-カルボキサミド)シクロヘキサンカルボン酸(中間体2)

テトラヒドロフラン(15mL)及びN,N-ジメチルホルムアミド(0.1mL)中の4-クロロキノリン-7-カルボン酸(0.1235g、0.592mmol、1.0当量)、HATU(0.2399g、0.631mmol、1.05当量)及びEt₃N(0.1236g、1.221mmol、2.0当量)の混合物を、25°Cで1時間攪拌し、次いで、(1s, 4s)-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸(0.1269g、0.887mmol、1.5当量)を添加した。得られた混合物を25°Cで更に5時間攪拌した。水(10mL)を混合物に添加し、層を分離した。水相を酢酸エチル(150mL×3)で抽出した。組み合わせた有機相を飽和NaCl溶液(100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、分取HPLCによって精製して、標的中間体2(43mg、0.129mmol、21.87%)を白色固体として得た。LCMS(m/z): 333.1 [M+H]⁺

40

【0281】

50

4-クロロ-N-((1s, 4s)-4-(4-(7-(2-(ジメチルアミノ)アセトアミド)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル)シクロヘキシル)キノリン-7-カルボキサミド (化合物34)

N, N-ジメチルホルムアミド (8 mL) 中の中間体2 (43 mg、0.129 mmol、1.0当量) 及び2-(ジメチルアミノ)-N-(3-((4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)アセトアミド (55.7 mg、0.155 mmol、1.2当量) の混合物を、室温で1時間攪拌した。次いで、PyAOP (73.5 mg、0.141 mmol、1.1当量) を添加した。得られた混合物を室温で更に2時間攪拌し、酢酸エチル (50 mL) で希釈し、飽和 Na_2CO_3 溶液 (100 mL) 及びブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、分取HPLCによって精製して、標的化合物34 (22.4 mg、25.79%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 60°C) δ (ppm) 10.23 (s, 1H), 8.94 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.70–8.62 (m, 2H), 8.28–8.07 (m, 5H), 7.86 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J=7.6$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 5.009 (s, 1H), 4.07–3.93 (m, 4H), 3.73–3.68 (m, 1H), 3.168 (s, 2H), 3.02–2.95 (m, 2H), 2.74 (br, 1H), 2.306 (s, 6H), 1.91–1.65 (m, 4H), 1.65–1.53 (m, 2H), 1.53–1.43 (m, 6H). LC-MS (m/z): 674.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

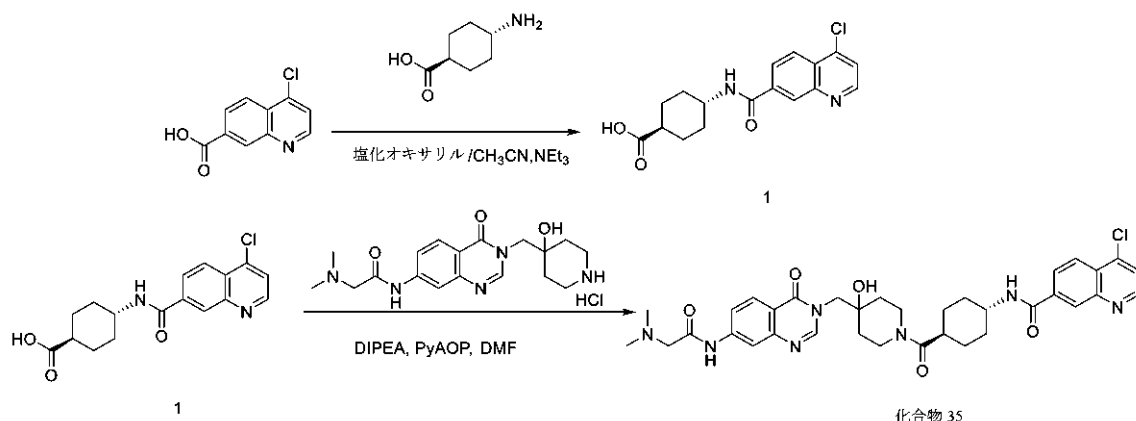
10

20

【0282】

化合物35の合成

【化125】



30

【0283】

(1R, 4R)-4-(4-クロロキノリン-7-カルボキサミド)シクロヘキサancarボン酸 (中間体1)

脱水 CH_3CN (10 mL) 中の4-クロロキノリン-7-カルボン酸 (104 mg、0.5 mmol) の混合物に、塩化オキサリル (70 mg、0.55 mmol) を室温で添加した。混合物を室温で3時間攪拌し、次いで、脱水 THF (10 mL) 中のトランス-4-アミノシクロヘキサancarボン酸 (143 mg、1.0 mmol) 及びTEA (202 mg、2.0 mmol) の混合物に滴加した。混合物を室温で4時間攪拌し、真空中で濃縮し、残渣をDCM (100 mL) で希釈し、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、分取HPLC (C_{18} カラム、0.05%の NH_4HCO_3 を含有する $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) によって精製して、中間体1 (60 mg、収率36%) を白色固体として得た。LCMS: (m/z) 333.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$,

40

【0284】

50

4-クロロ-N-((1R, 4R)-4-(4-(7-(2-(ジメチルアミノ)アセトアミド)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル)シクロヘキシル)キノリン-7-カルボキサミド (化合物35)

DMF (5 mL) 中の (1R, 4R)-4-(4-クロロキノリン-7-カルボキサミド)シクロヘキサンカルボン酸 (80 mg、0.24 mmol) 及び 2-(ジメチルアミノ)-N-(3-((4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)アセトアミド塩酸塩 (95 mg、0.24 mmol) の攪拌混合物に、DIPEA (93 mg、0.72 mmol) 及び PyAOP (138 mg、0.264 mmol) を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、次いで、分取 HPLC (C18 カラム、0.05% の NH_4HCO_3 を含有する $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) によって精製して、標的化合物 35 (27.2 mg、収率 16.6%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 10.19 (s, 1H), 8.93 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.70 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.17 (dd, $J=1.6$ Hz, 8.8 Hz, 1H), 8.12-8.05 (m, 2H), 7.86 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J=2.0$ Hz, 8.8 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.13-4.02 (m, 2H), 3.99-3.88 (m, 1H), 3.86-3.68 (m, 2H), 3.14 (s, 2H), 3.02-2.91 (m, 1H), 2.64-2.53 (m, 1H), 2.29 (s, 6H), 1.94 (s, 2H), 1.73 (s, 2H), 1.61-1.37 (m, 8H). LCMS: (m/z) 674.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

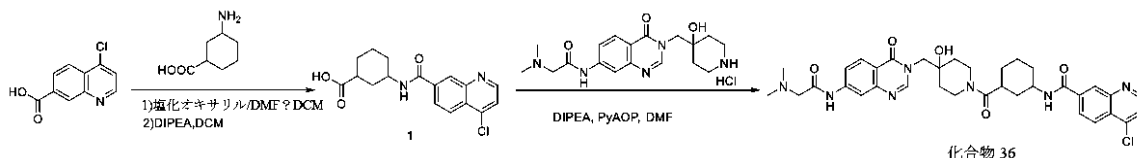
10

20

【0285】

化合物36の合成

【化126】



30

【0286】

3-(4-クロロキノリン-7-カルボキサミド)シクロヘキサンカルボン酸 (中間体1)

脱水DCM (15 mL) 中の 4-クロロキノリン-7-カルボン酸 (207 mg、1.0 mmol) の攪拌溶液に、脱水DMF (0.05 mL) を添加し、続いて、 $(\text{COCl})_2$ (190 mg、1.5 mmol) を 0°C で添加した。混合物を室温で3時間攪拌し、真空中で濃縮し、残渣を脱水DCM (15 mL) で希釈し、脱水DCM (15 mL) 中の 3-アミノシクロヘキサンカルボン酸 (143 mg、1.0 mmol) 及び DIEA (517 mg、4.0 mmol) の混合物に滴加した。得られた混合物を室温で16時間攪拌し、MeOH (5 mL) でクエンチし、濃縮し、分取 HPLC (C18 カラム、0.05% の NH_4HCO_3 を含有する $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) によって精製して、中間体1 (90 mg、収率 27%) を白色固体として得た。LCMS: (m/z) 333.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

40

【0287】

4-クロロ-N-(3-(4-(7-(2-(ジメチルアミノ)アセトアミド)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル)シクロヘキシル)キノリン-7-カルボキサミド (化合物36)

DMF (5 mL) 中の 3-(4-クロロキノリン-7-カルボキサミド)シクロヘキサンカルボン酸 (90 mg、0.27 mmol) 及び 2-(ジメチルアミノ)-N-(3-

50

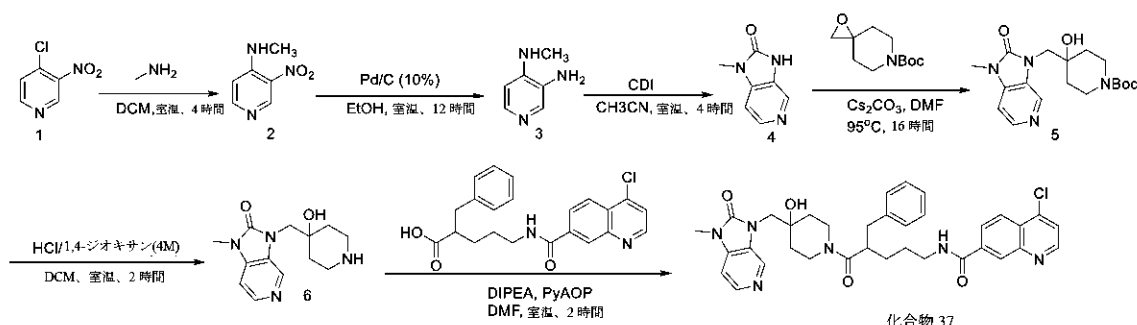
((4 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イル) メチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - イル) アセトアミド塩酸塩 (107 mg、0.27 mmol) の攪拌混合物に、DIPEA (105 mg、0.81 mmol) 及び PyAOP (155 mg、0.297 mmol) を添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで、分取 HPLC (C18 カラム、0.05 % の NH_4HCO_3 を含有する $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) によって直接精製して、標的化合物 36 (23.9 mg、収率 13 %) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 10.20 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 8.93 (t, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.72 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.27 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.23–8.14 (m, 3H), 8.12–8.03 (m, 2H), 7.86 (t, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.75 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.13–3.89 (m, 4H), 3.83–3.72 (m, 1H), 3.32–3.27 (m, 1H), 3.14 (s, 2H), 3.02–2.90 (m, 1H), 2.88–2.77 (m, 1H), 2.29 (s, 6H), 1.94–1.21 (m, 12H). LCMS : (m/z) 674.3 [$M+H$]⁺

10

【0288】

化合物 37 の合成

【化127】



20

【0289】

N-メチル-3-ニトロピリジン-4-アミン (中間体 2)

30

DCM (20 mL) 中の 4-クロロ-3-ニトロピリジン (2 g、12.73 mmol、1.0 当量)、メチルアミン (12.7 mL、THF 中 2 M、2.0 当量) の混合物を、室温で 4 時間攪拌した。水 (50 mL) を反応混合物に添加し、得られた懸濁液を濾過し、ケーキを真空下で乾燥させて、標的中間体 2 (1.74 g、11.36 mmol、収率 89.31 %) を固体として得た。LCMS (m/z) : 154.1

【0290】

N4-メチルピリジン-3,4-ジアミン (中間体 3)

EtOH (10 mL) 中の中間体 2 (1 g、6.7 mmol、1.0 当量) 及び Pd/C (10 %、0.21 g、0.03 当量) の混合物を、 H_2 (1 atm) 下、室温で 12 時間攪拌した。混合物をセライトに通して濾過し、濾液を真空下で濃縮して、標的中間体 3 (0.72 g、5.9 mmol、収率 88.06 %) を固体として得た。LCMS (m/z) : 124.1

40

【0291】

1-メチル-1H-イミダゾ [4,5-c] ピリジン-2 (3H) -オン (中間体 4)

CH_3CN (10 mL) 中の中間体 3 (0.4 g、3.2 mmol、1.0 当量) 及び CDI (0.53 g、3.36 mmol、1.05 当量) の混合物を、室温で 4 時間攪拌した。混合物を濾過し、収集した固体を CH_3CN で洗浄して、標的中間体 4 (0.28 g、1.9 mmol、収率 59.4 %) を白色粉末として得た。LCMS (m/z) : 150.1

【0292】

50

tert-ブチル 4-ヒドロキシ-4-((1-メチル-2-オキソ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-3(2H)-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (中間体5)

DMF (4 mL) 中の中間体4 (80 mg、0.54 mmol、1.0当量)、tert-ブチル 1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-カルボキシレート (170 mg、0.8 mmol、1.5当量) 及び Cs₂CO₃ (300 mg、0.8 mmol、1.5当量) の混合物を、95℃で16時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取HPLCによって精製して、中間体5 (169 mg、0.468 mmol、86.69%) を白色固体として得た。LCMS (m/z): 363.2

【0293】

3-((4-ヒドロシピペリジン-4-イル)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2(3H)-オン (中間体6)

DCM (10 mL) 中の中間体5 (208 mg、0.574 mmol、1.0当量) の混合物に、1,4-ジオキサン (4 M、3.0 mL、20.0当量) 中の HCl 溶液を添加し、混合物を室温で2時間攪拌した。次いで、溶媒を真空下で除去して、中間体6 (150 mg、0.573 mmol、99%) を淡黄色固体として得た。LC-MS (m/z): 263.2 [M+H]⁺

【0294】

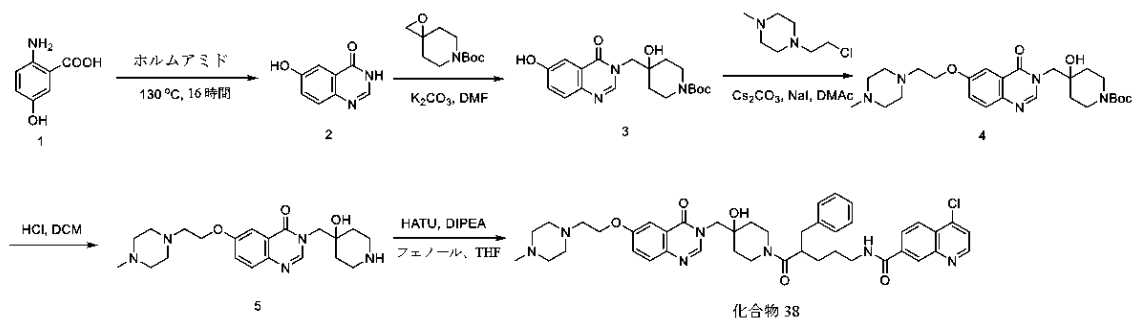
N-(4-ベンジル-5-(4-ヒドロキシ-4-((1-メチル-2-オキソ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-3(2H)-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-オキソペンチル)-4-クロロキノリン-7-カルボキサミド (化合物37)

DMF (5 mL) 中の中間体6 (54.5 mg、0.208 mmol、1.0当量)、2-ベンジル-5-(4-クロロキノリン-7-カルボキサミド)ペンタン酸 (66.3 mg、0.167 mmol、1.2当量) 及び DIPEA (133.7 mg、1.035 mmol、5.0当量) の混合物を、室温で攪拌した。10分後、PyAOP (99.4 mg、0.191 mmol、1.1当量) を反応混合物に添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。酢酸エチル (50 mL) を反応混合物に添加した。飽和 Na₂CO₃ 溶液 (20 mL) を混合物に添加し、層を分離した。有機相を飽和 NaCl 溶液 (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、分取HPLCによって精製して、標的化合物37 (16.3 mg、収率12.24%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm), 8.92 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.91-8.85 (m, 1H), 8.60 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.45-8.13 (m, 4H), 7.80-7.82 (m, 1H), 7.27-7.01 (m, 6H), 4.76 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.22-4.01 (m, 1H), 3.77-3.50 (m, 4H), 3.33-3.23 (m, 4H), 3.21-3.07 (m, 2H), 2.86-2.63 (m, 3H), 1.72-0.99 (m, 8H). LC-MS (m/z): 641.3 [M+H]⁺

【0295】

化合物38の合成

【化128】



【0296】

6-ヒドロキシキナゾリン-4(3H)-オン(中間体2)

2-アミノ-5-ヒドロキシ安息香酸(3000mg、19.6mmol)及びホルムアミド(15.0mL)の混合物を、130℃で16時間攪拌した。室温まで冷却させた後、混合物を水(100mL)に注ぎ、ケーキを収集し、MeOH(20mL)で洗浄して、中間体2(2.0g、収率62%)を褐色固体として得た。LCMS(m/z): 163.1 [M+H]⁺.

[0297]

tert-ブチル4-ヒドロキシ-4-((6-ヒドロキシ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(中間体3)

DMF(15.0mL)中の中間体2(600mg、3.7mmol)、tert-ブチル1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-カルボキシレート(606mg、2.8mmol)及びK₂CO₃(580mg、4.2mmol)の混合物を、60℃で16時間攪拌した。室温まで冷却させた後、混合物をEtOAc(50mL)で希釈し、水(20mL×4)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、分取HPLC(C18カラム、0.05%のNH₄HCO₃を含有するCH₃CN/H₂O)によって精製して、中間体3(600mg、収率57%)を白色固体として得た。LCMS(m/z): 376.3 [M+H]⁺.

10

[0298]

tert-ブチル4-ヒドロキシ-4-((6-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(中間体4)

20

DMAc(6.0mL)中の中間体3(300mg、0.8mmol)、1-(2-クロロエチル)-4-メチルピペラジン(225mg、0.96mmol)、Cs₂CO₃(521mg、1.6mmol)及びNaI(24mg、0.16mmol)の混合物を、120℃で16時間攪拌した。混合物を水(2.0mL)で希釈し、分取HPLC(C18カラム、0.05%のNH₄HCO₃を含有するCH₃CN/H₂O)によって直接精製して、中間体3(170mg、収率42%)を白色固体として得た。LCMS(m/z): 502.2 [M+H]⁺.

[0299]

3-((4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-6-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ)キナゾリン-4(3H)-オン(中間体5)

30

DCM(15mL)中の中間体4(170mg、0.339mmol)の混合物に、1,4-ジオキサン(2.0mL、4M、8.0mmol)中のHCl溶液を添加し、混合物を室温で2.5時間攪拌し、真空下で濃縮して、標的中間体5(134mg、収率98%)を白色固体として得た。LCMS(m/z): 402.1 [M+H]⁺.

[0300]

N-(4-ベンジル-5-(4-ヒドロキシ-4-((6-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-オキソペンチル)-4-クロロキノリン-7-カルボキサミド(化合物38)

40

THF(4mL)中の2-ベンジル-5-(4-クロロキノリン-7-カルボキサミド)ペンタン酸(0.0463g、0.1167mmol、1.0当量)、HATU(0.0524g、0.1378mmol、1.2当量)及びDIPEA(0.0459g、0.3552mmol、2.0当量)の混合物を、室温で1時間攪拌し、次いで、THF(4mL)中の中間体5(0.1150g、0.2864mmol、1.2当量)、フェノール(46.3mg、0.4920mmol、3.6当量)及びDIPEA(0.0665g、0.5146mmol、3.0当量)の混合物に滴加し、混合物を室温で2時間攪拌した。水(100mL)及びDCM(100mL)を反応混合物に添加し、層を分離した。水相をDCM(50mL×3)で抽出した。組み合わせた有機相を飽和NaCl溶液(100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮し、分取HPLC(C1

50

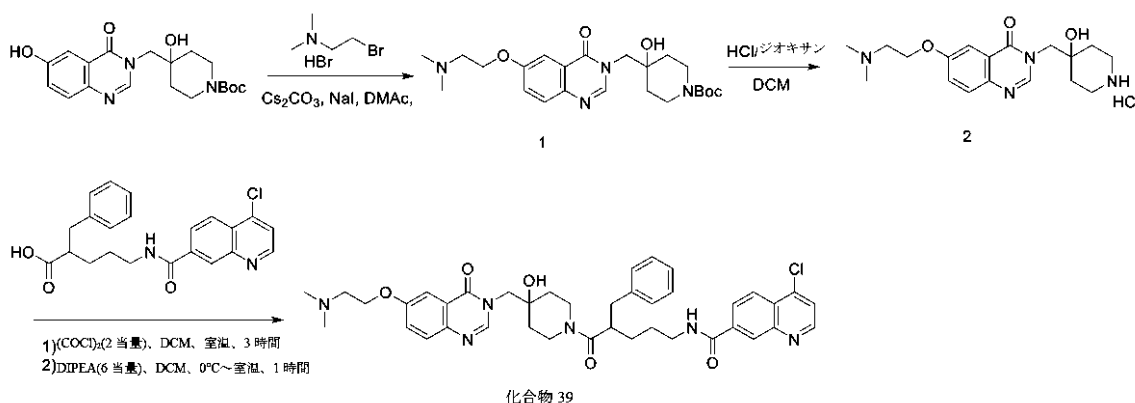
8 カラム、0.05%の NH_4HCO_3 を含有する $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ によって精製して、標的化合物38(14mg、収率15.38%)を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 8.92(d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.87(t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 8.58(d, $J=10.8\text{Hz}$, 1H), 8.29–8.25(m, 1H), 8.16(t, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 8.09–8.04(m, 1H), 7.83(d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 7.60(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.59–7.49(m, 1H), 7.45–7.38(m, 1H), 7.28–7.07(m, 5H), 4.86(br, 1H), 4.24–3.80(m, 5H), 3.68–3.55(m, 2H), 3.34–3.25(m, 2H), 3.30–3.07(m, 2H), 2.90–2.60(m, 6H), 2.45–2.09(m, 9H), 1.74–1.01(m, 8H). LCMS(m/z): 780.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

【0301】

化合物39の合成

【化129】



20

【0302】

tert-ブチル4-((6-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート(中間体1)

30

DMAc(6.0mL)中のtert-ブチル4-ヒドロキシ-4-((6-ヒドロキシ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(275mg、0.73mmol)、2-ブロモ-N,N-ジメチルエタンアミンヒドロブミド(172mg、0.74mmol)、 Cs_2CO_3 (476mg、1.46mmol)及びNaI(25mg、0.17mmol)の混合物を、120°Cで16時間攪拌した。混合物を水(30mL)で希釈し、DCM(20mL×2)で抽出し、組み合わせた有機物を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮し、分取HPLC(C18カラム、0.05%の NH_4HCO_3 を含有する $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$)によって精製して、中間体1(91mg、収率28%)を褐色固体として得た。LCMS(m/z): 447.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40

【0303】

6-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-3-((4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)キナゾリン-4(3H)-オン塩酸塩(中間体2)

DCM(3mL)中のN-(4-ベンジル-5-(4-((6-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-5-オキソペンチル)-4-クロロキノリン-7-カルボキサミド(91mg、0.2mmol)の溶液に、1,4-ジオキサン(4M、1mL、4mmol)中のHCl溶液を室温で添加した。混合物を室温で3時間攪拌し、真空中で濃縮して、粗中間体2(77mg、収率100%)を淡黄色固体として残した。LCMS:

50

m/z) 347.2 $[M+H]^+$

【0304】

N-(4-ベンジル-5-(4-(6-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-5-オキソペンチル)-4-クロロキノリン-7-カルボキサミド(化合物39)

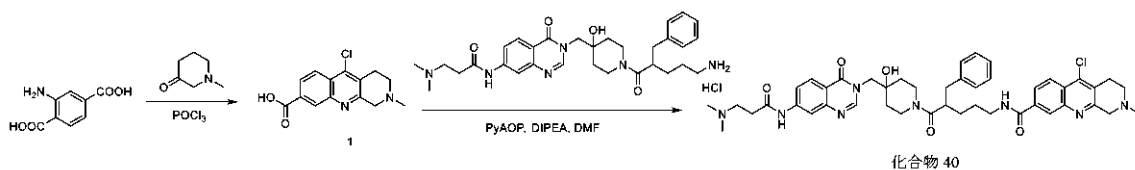
脱水DCM(10mL)中の2-ベンジル-5-(4-クロロキノリン-7-カルボキサミド)ペンタン酸(38mg、0.096mmol)の攪拌溶液に、脱水DMF(0.05mL)を添加し、続いて、 $(COCl)_2$ (18.3mg、0.144mmol)を0℃で添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌し、真空中で濃縮し、残渣を脱水DCM(10mL)で希釈し、脱水DCM(10mL)中の6-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-3-((4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)キナゾリン-4(3H)-オン塩酸塩(38.5mg、0.096mmol)及びDIEA(50mg、0.384mmol)の混合物に滴加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌し、濃縮し、分取HPLC(C18カラム、0.05%の NH_4HCO_3 を含有する CH_3CN/H_2O)によって精製して、生成物(18.5mg、収率26.6%)を白色固体として得た。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 8.93 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.88 (q, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 8.30-8.24 (m, 1H), 8.20-8.13 (m, 1H), 8.11-8.05 (m, 1H), 7.85 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.64-7.49 (m, 2H), 7.45-7.37 (m, 1H), 7.28-7.06 (m, 5H), 4.83 (bs, 1H), 4.30-3.80 (m, 5H), 3.79-3.36 (m, 10H), 3.22-3.06 (m, 2H), 2.91-2.80 (m, 1H), 2.80-2.60 (m, 4H), 2.23 (d, $J=10.0$ Hz, 6H), 1.75-1.01 (m, 8H). LCMS: (m/z) 725.3 $[M+H]^+$

【0305】

化合物40の合成

【化130】



【0306】

5-クロロ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b][1,7]ナフチリジン-8-カルボン酸(中間体1)

$POCl_3$ (5mL)中の2-アミノテレフタル酸(181mg、1.0mmol)及び1-メチルピペリジン-3-オン(226mg、2.0mmol)の混合物を、マイクロ波照射下、100℃で30分間攪拌した。室温まで冷却させた後、混合物を濃縮し、分取HPLC(C18カラム、0.05%の NH_4HCO_3 を含有する CH_3CN/H_2O)によって精製して、中間体1(56mg、収率18.4%)を白色固体として得た。LCMS(m/z): 277.1 $[M+H]^+$.

【0307】

N-(4-ベンジル-5-(4-(7-(3-(ジメチルアミノ)プロパンアミド)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-5-オキソペンチル)-5-クロロ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b][1,7]ナフチリジン-8-カルボキサミド(化合物40)

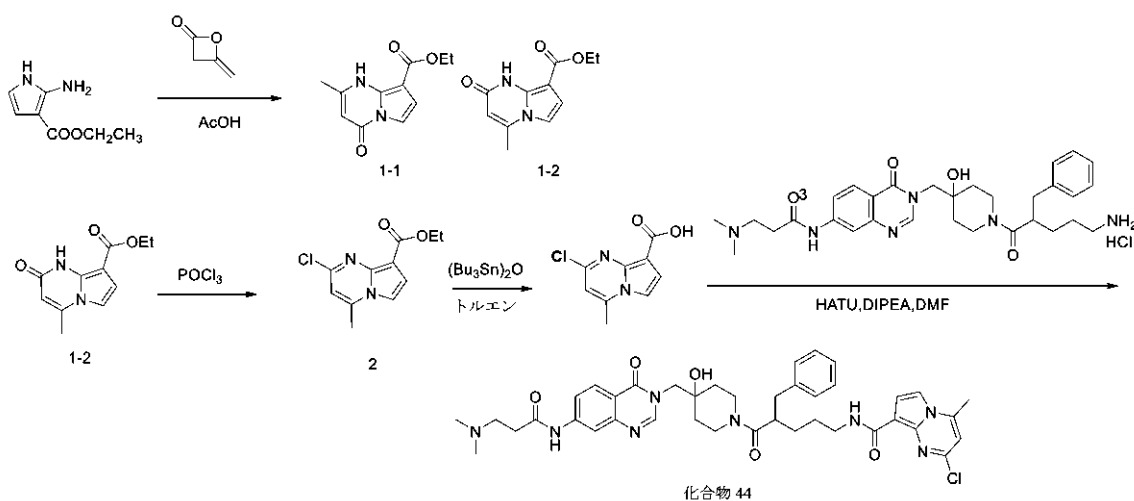
脱水DMF(5mL)中の5-クロロ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b][1,7]ナフチリジン-8-カルボン酸(30mg、0.108mmol)、N-(3-((1-(5-アミノ-2-ベンジルペンタノイル)-4-ヒドロキシピペ

リジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-3-(ジメチルアミノ)プロパンアミド塩酸塩(65mg、0.108mmol)及びDIPEA(56mg、0.432mmol)の攪拌溶液に、PyAOP(62mg、0.119mmol)を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、EtOAc(100mL)で希釈し、Na₂CO₃溶液(50mL)及びブライン(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮し、分取HPLC(C18カラム、0.05%のNH₄HCO₃を含有するCH₃CN/H₂O)によって精製して、化合物40(23mg、収率26%)を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm) 10.48(d, J=6.0Hz, 1H), 8.84-8.76(m, 1H), 8.51-8.44(m, 1H), 8.20-8.00(m, 5H), 7.66-7.58(m, 1H), 7.28-7.08(m, 5H), 4.84(d, J=2.8Hz, 1H), 4.17-3.97(m, 1H), 3.90-3.55(m, 5H), 3.33-3.24(m, 2H), 3.20-3.09(m, 2H), 3.06-2.98(m, 2H), 2.92-2.52(m, 9H), 2.41(d, J=9.2Hz, 3H), 2.18(s, 6H), 1.72-1.02(m, 8H). LCMS: (m/z) 821.3 [M+H]⁺.

【 0 3 0 8 】

化合物 44 の合成

【化 1 3 1】



【 0 3 0 9 】

5-クロロ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ [b] [1,7] ナフチ
リジン-8-カルボン酸 (中間体1)

HOAc (12 mL) 中のエチル 2-アミノ-1H-ピロール-3-カルボキシレート (846 mg、6.5 mmol) の混合物に、4-メチレンオキサタン-2-オン (1295 mg、18.1 mmol) を添加した。混合物を 110℃ (予熱) で 2 時間攪拌した。室温まで冷却させた後、混合物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフ (PE/EA = 1/1) によって精製して、エチル 2-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピロロ [1, 2-a] ピリミジン-8-カルボキシレート (1-1、530 mg、収率 36.9%) を黄色固体として、及びエチル 4-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ [1, 2-a] ピリミジン-8-カルボキシレート (1-2、360 mg、収率 25%) を赤色固体として得た。LCMS (m/z) : 1-2, 221.1 [M+H]⁺.

【 0 3 1 0 】

エチル 2-クロロ-4-メチルピロロ [1, 2-a] ピリミジン-8-カルボキシレート
(中間体 2)

POCl₃ (5 mL) 中のエチル 4-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ [1, 2-a] ピリミジン-8-カルボキシレート (120 mg、0.54 mmol) の混

合物を、マイクロ波照射下、80℃で45分間攪拌した。冷却すると、混合物を真空中で濃縮し、残渣をDCM(100mL)で希釈し、NaHCO₃溶液でpH7~8に調整し、有機相を分離し、水性物をDCM(50mL×2)で抽出し、組み合わせた有機物をブライン(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗中間体2(130mg、収率99%)を褐色固体として残した。LCMS:(m/z)239.1[M+H]⁺.

【0311】

2-クロロ-4-メチルピロロ[1,2-a]ピリミジン-8-カルボン酸(中間体3) 脱水トルエン(3mL)中のエチル2-クロロ-4-メチルピロロ[1,2-a]ピリミジン-8-カルボキシレート(82mg、0.343mmol)及び(Bu₃Sn)₂O(818mg、1.372mmol)の混合物を、48時間加熱還流させた。冷却すると、混合物を真空中で濃縮し、残渣をEtOAc(50mL)で希釈し、飽和NaHCO₃溶液(50mL×3)で抽出した。組み合わせた水相を3N HCl溶液でpH4~5に調整し、DCM(50mL×3)で抽出した。組み合わせた有機物を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗中間体3(31.6mg、収率43.9%)を黄色固体として残した。LCMS:(m/z)211.0[M+H]⁺.

10

【0312】

N-(4-ベンジル-5-(4-(7-(3-(ジメチルアミノ)プロパンアミド)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-5-オキソペンチル)-2-クロロ-4-メチルピロロ[1,2-a]ピリミジン-8-カルボキサミド(化合物44)

20

DMF(5mL)中の2-クロロ-4-メチルピロロ[1,2-a]ピリミジン-8-カルボン酸(31.6mg、0.15mmol)、N-(3-(1-(5-アミノ-2-ベンジルペンタノイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-3-(ジメチルアミノ)プロパンアミド塩酸塩(90mg、0.15mmol)及びDIPEA(78mg、0.6mmol)の攪拌溶液に、HATU(63mg、0.17mmol)を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、EtOAc(100mL)で希釈しNaHCO₃水溶液(50mL)及びブライン(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、分取HPLC(C18カラム、0.05%のNH₄HCO₃を含有するCH₃CN/H₂O)によって精製して、化合物44(24.8mg、収率22%)を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm) 10.48(d, J=5.2Hz, 1H), 8.16-7.99(m, 3H), 7.92-7.86(m, 1H), 7.65-7.58(m, 1H), 7.54-7.50(m, 1H), 7.38-7.33(m, 1H), 7.25-7.06(m, 5H), 7.02(d, J=2.8Hz, 1H), 4.82(s, 1H), 4.15-3.96(m, 1H), 3.96-3.54(m, 4H), 3.19-3.06(m, 2H), 2.89-2.63(m, 7H), 2.62-2.52(m, 4H), 2.19(s, 6H), 1.71-0.98(m, 8H). LCMS:(m/z)755.9[M+H]⁺.

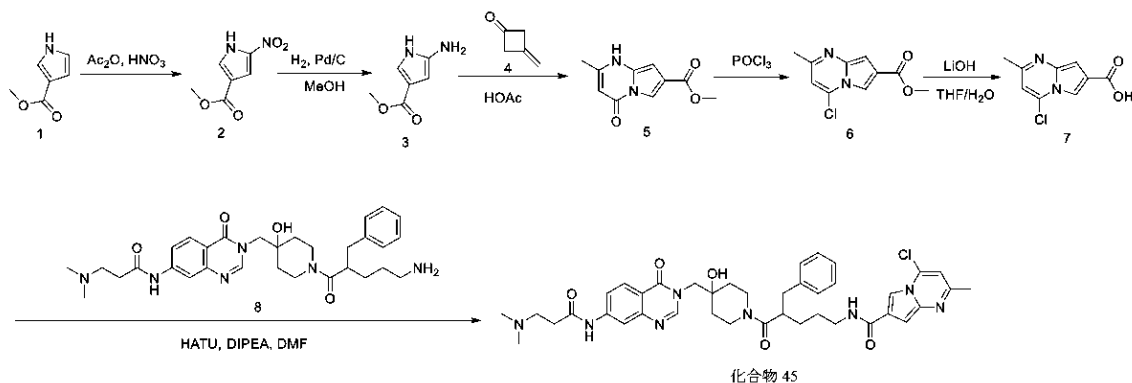
30

【0313】

化合物45の合成

40

【化 1 3 2】



10

【0 3 1 4】

メチル 5-ニトロ-1H-ピロール-3-カルボキシレート (中間体 2)

無水酢酸 (4.8 mL) 中のメチル 1H-ピロール-3-カルボキシレート (500 mg、4.00 mmol) の溶液を、硝酸 (70%、1.0 mL) 及び無水酢酸 (2.4 mL) の混合物に 50℃ で滴加した。混合物を 60℃ で一晩攪拌した。室温まで冷却させた後、反応混合物を砕いた氷に注ぎ、混合物を EtOAc (50 mL) で抽出し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：石油エーテル = 1：1) によって精製して、中間体 2 (130 mg、収率 19.1%) を黄色固体として得た。LCMS (m/z)：171.7 [M+1]⁺。

20

【0 3 1 5】

メチル 5-アミノ-1H-ピロール-3-カルボキシレート (中間体 3)

MeOH (10 mL) 中のメチル 5-ニトロ-1H-ピロール-3-カルボキシレート (130.0 mg、0.76 mmol) の溶液に、Pd/C (10%、13 mg) を添加し、混合物を H₂ (1 atm) 下、室温で一晩攪拌し、セライトを通して濾過し、濾液を真空中で濃縮して、中間体 3 (80 mg、収率 74.8%) を灰色固体として得た。LCMS (m/z)：141.1 [M+H]⁺。

【0 3 1 6】

メチル 2-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピロロ [1, 2-a] ピリミジン-7-カルボキシレート (中間体 5)

HOAc (10 mL) 中のメチル 5-アミノ-1H-ピロール-3-カルボキシレート (80.0 mg、0.57 mmol) の溶液に、3-メチレンシクロブタン-1-オン (134.4 mg、1.60 mmol) を一度に添加した。反応混合物を 110℃ で 2 時間攪拌し、真空中で濃縮し、残渣をシリカゲル上でフラッシュカラムクロマトグラフィー (PE/EA：20～10：1) によって精製して、中間体 5 (70 mg、収率 59.5%) を白色固体として得た。LCMS：(m/z) 207.1 [M+H]⁺。

30

【0 3 1 7】

メチル 4-クロロ-2-メチルピロロ [1, 2-a] ピリミジン-7-カルボキシレート (中間体 6)

POCl₃ (5 mL) 中のメチル 2-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピロロ [1, 2-a] ピリミジン-7-カルボキシレート (70.0 mg、0.34 mmol) の混合物を、80℃ で 1 時間加熱した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を飽和 NaHCO₃ 溶液で pH 6～7 に調整し、酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出し、組み合わせた有機物をブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗中間体 6 (70 mg、収率 92.1%) を白色固体として残した。LCMS：(m/z) 225.1 [M+H]⁺。

40

【0 3 1 8】

4-クロロ-2-メチルピロロ [1, 2-a] ピリミジン-7-カルボン酸 (中間体 7)

H₂O (5 mL) 中の LiOH (11.2 mg、0.312 mmol) の溶液を、TH

50

F (5 mL) 中のメチル 4-クロロ-2-メチルピロロ [1, 2-a] ピリミジン-7-カルボキシレート (70.0 mg、0.312 mmol) の溶液に添加し、混合物を室温で一晩攪拌し、1 N HCl 溶液で pH 1~2 に調整し、酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出し、組み合わせた有機物をブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、中間体 7 (56 mg、収率 85.4%) を白色固体として残した。LCMS: (m/z) 211.1 [M+H]⁺.

【0319】

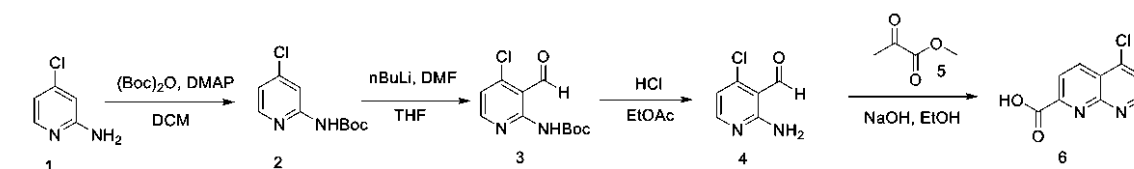
N-(4-ベンジル-5-(4-(7-(3-(ジメチルアミノ)プロパンアミド)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-5-オキソペンチル)-4-クロロ-2-メチルピロロ [1, 2-a] ピリミジン-7-カルボキサミド (化合物 45)

DMF (10 mL) 中の 4-クロロ-2-メチルピロロ [1, 2-a] ピリミジン-7-カルボン酸 (20.1 mg、0.10 mmol)、N-(3-(1-(5-アミノ-2-ベンジルペンタノイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-3-(ジメチルアミノ)プロパンアミド (56.3 mg、0.10 mmol) 及び DIPEA (41.5 mg、0.30 mmol) の混合物に、HATU (41.8 mg、0.11 mmol) を添加した。混合物を室温で 30 分間攪拌し、EtOAc (80 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 溶液 (5 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、分取 HPLC (C18 カラム、0.05% の NH₄HCO₃ を含有する CH₃CN/H₂O) によって精製して、化合物 45 (15 mg、収率 20.0%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10.48 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.35 (dt, J = 11.3, 5.8 Hz, 1H), 8.18-7.99 (m, 3H), 7.88 (dd, J = 15.6, 1.5 Hz, 1H), 7.62 (td, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.27-7.19 (m, 2H), 7.17-7.08 (m, 3H), 6.91 (dd, J = 13.0, 1.5 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.13 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.04-3.76 (m, 2H), 3.63 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.11 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 2.70 (ddd, J = 17.2, 12.9, 6.8 Hz, 3H), 2.60 (t, J = 5.8 Hz, 5H), 2.54 (s, 1H), 2.19 (s, 6H), 1.69-1.56 (m, 1H), 1.45 (dd, J = 17.0, 13.2 Hz, 4H), 1.33-1.05 (m, 3H). LCMS (m/z): 756.3 [M+H]⁺.

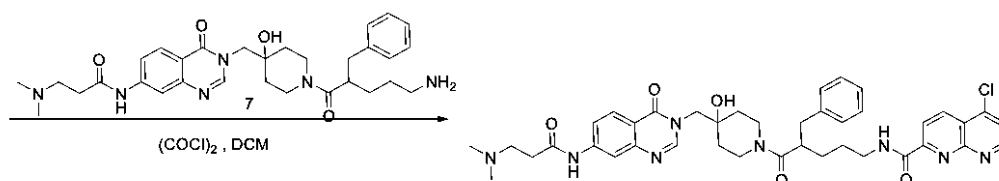
【0320】

化合物 47 の合成

【化 133】



40



化合物 47

【0321】

50

tert-ブチル(4-クロロピリジン-2-イル)カルバメート(中間体2)

DCM(100mL)中の4-クロロピリジン-2-アミン(3.0g、23.3mmol)の溶液に、tert-ブチルジカーボネート(5.6g、25.7mmol)を添加し、続いて、DMAP(0.57g、4.66mmol)をゆっくりと添加した。激しい泡立ちが約1時間持続し、その後、反応物を真空中で濃縮した。残渣をシリカゲル上でフラッシュカラムクロマトグラフィー(PE/EA:20~10:1)によって精製して、中間体2(2.8g、収率52.4%)を白色固体として得た。LCMS(m/z):173.1[M-55]⁺

【0322】

tert-ブチル(4-クロロ-3-ホルミルピリジン-2-イル)カルバメート(中間体3)

-60℃でのTHF(30mL)中のtert-ブチル(4-クロロピリジン-2-イル)カルバメート(1.8g、7.87mmol)の溶液に、n-ブチルリチウム溶液(ヘキサン中2.5M、7.4mL、18.50mmol)を滴加した。溶液を-60℃で1時間攪拌し、次いで、DMF(2.7g、36.99mmol)を滴加した。-60℃で1時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム溶液(50mL)を滴加することによって反応混合物をクエンチした。混合物を酢酸エチル(50mL×3)で抽出し、組み合わせた有機物を無水MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/PE、1:10での溶出)によって精製して、中間体3(1g、収率49.5%)を白色固体として得た。LCMS(m/z):201.0[M-55]⁺

【0323】

2-アミノ-4-クロロニコチンアルデヒド(中間体4)

tert-ブチル(4-クロロ-3-ホルミルピリジン-2-イル)カルバメート(1.0g、3.90mmol)に、EtOAc(20mL)中のHCl溶液を添加し、混合物を室温で一晩攪拌し、濾過し、ケーキを真空下で乾燥させて、中間体4(600mg、収率98.5%)を白色固体として得た。LCMS:(m/z)157.1[M+H]⁺

【0324】

5-クロロ-1,8-ナフチリジン-2-カルボン酸(中間体6)

EtOH(10mL)及びH₂O(2mL)中の2-アミノ-4-クロロニコチンアルデヒド(450mg、2.87mmol)及びメチル2-オキソプロパノエート(322.5mg、5.75mmol)の混合物に、H₂O(10mL)中のNaOH溶液(420.2mg、10.5mmol)を添加した。混合物を室温で更に3時間攪拌し、1NHCl溶液でpH1~2に調整し、減圧下で濃縮し、残渣を酢酸エチル(20mL×3)で抽出し、組み合わせた有機物をブライン(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、中間体6(280mg、収率46.7%)を白色固体として得た。LCMS:(m/z)291.1[M+Na]⁺.

【0325】

N-(4-ベンジル-5-(4-(7-(3-(ジメチルアミノ)プロパンアミド)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-5-オキソペンチル)-5-クロロ-1,8-ナフチリジン-2-カルボキサミド(化合物47)

脱水DCM(5mL)中の5-クロロ-1,8-ナフチリジン-2-カルボン酸(40mg、0.192mmol)の混合物に、DMFを1滴、N₂下、0℃で添加し、次いで、(COCl)₂(36.5mg、0.290mmol)を添加し、混合物を0℃で10分間攪拌し、次いで、室温に更に1時間温めた。混合物を、脱水DCM(5mL)中のN-(3-(1-(5-アミノ-2-ベンジルペンタノイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-3-(ジメチルアミノ)プロパンアミド(70mg、0.124mmol)の混合物に0~5℃で滴加し、次いで、室温に更に1時間温めた。反応混合物をDCM(80mL)で希釈し、飽和NaHCO₃溶液(5mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮し

10

20

30

40

50

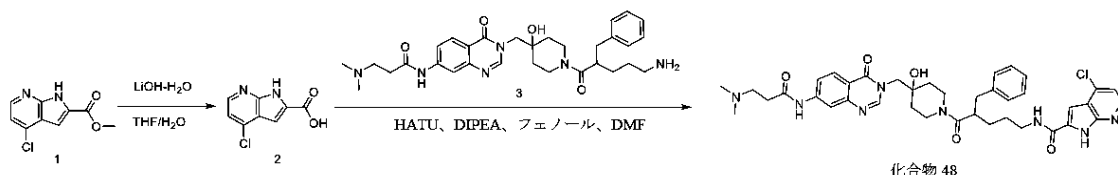
、カラムクロマトグラフィー（DCM：MeOH 10：1）によって精製して、化合物 47（14.1mg、収率18.6%）を白色固体として得た。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆） δ 10.51（d，J=6.5Hz，1H），9.15（t，J=4.5Hz，2H），8.85（dd，J=8.6，2.8Hz，1H），8.39（dd，J=11.9，8.6Hz，1H），8.19-7.90（m，4H），7.62（dd，J=11.5，9.4Hz，1H），7.32-6.98（m，5H），4.82（s，1H），4.17-3.74（m，4H），3.64-3.60（m，2H），3.16（s，2H），2.82-2.65（m，6H），2.57（s，1H），2.30（s，6H），1.75-1.30（m，6H），1.2-1.1（m，2H）。LCMS（m/z）：753.3 [M+H]⁺。

10

【0326】

化合物 48 の合成

【化134】



化合物 48

【0327】

20

4-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボン酸（2）

H₂O（5mL）中のLiOH（17.1mg、0.71mmol）の溶液を、THF（5mL）中のメチル4-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキシレート（100.0mg、0.47mmol）の溶液に添加し、混合物を室温で一晩攪拌し、1N HCl溶液でpH1～2に調整し、濃縮して、粗中間体2（110mg、粗製物）を白色固体として残し、これを、次のステップにおいて直接使用した。LCMS（m/z）：197.1 [M+H]⁺。

【0328】

N-（4-ベンジル-5-（4-（（7-（3-（ジメチルアミノ）プロパンアミド）-4-オキソキノザリン-3（4H）-イル）メチル）-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル）-5-オキソペンチル）-4-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド（化合物48）

30

DMF（10mL）中のN-（3-（（1-（5-アミノ-2-ベンジルペンタノイル）-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル）メチル）-4-オキソ-3，4-ジヒドロキノザリン-7-イル）-3-（ジメチルアミノ）プロパンアミド（69.0mg、0.12mmol）、4-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボン酸（40.1mg、0.20mmol）、DIPEA（41.5mg、0.30mmol）及びフェノール（28.2mg、0.30mmol）の混合物に、HATU（41.8mg、0.11mmol）を添加し、混合物を室温で30分間攪拌し、飽和NaHCO₃溶液（30mL）で希釈し、酢酸エチル（20mL×3）で抽出し、組み合わせた有機物をブライン（50mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮し、分取HPLCによって精製して、化合物48（5.9mg、収率7.96%）を白色固体として得た。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆） δ（ppm） 12.49（s，1H），10.65（d，J=4.2Hz，1H），9.40（s，1H），8.63（dd，J=12.1，6.1Hz，1H），8.33-7.96（m，4H），7.68-7.57（m，1H），7.26（d，J=5.2Hz，1H），7.21（dd，J=9.9，4.6Hz，2H），7.15（dd，J=12.3，4.8Hz，2H），7.09（dd，J=13.8，6.6Hz，1H），4.82（s，1H），4.17-3.91（m，2H），3.82（d，J=13.6Hz，1H），3.63（d，J=13.7Hz，2H），3.41（d，J=5.2Hz，2H），3.25（d，J=5.6Hz

40

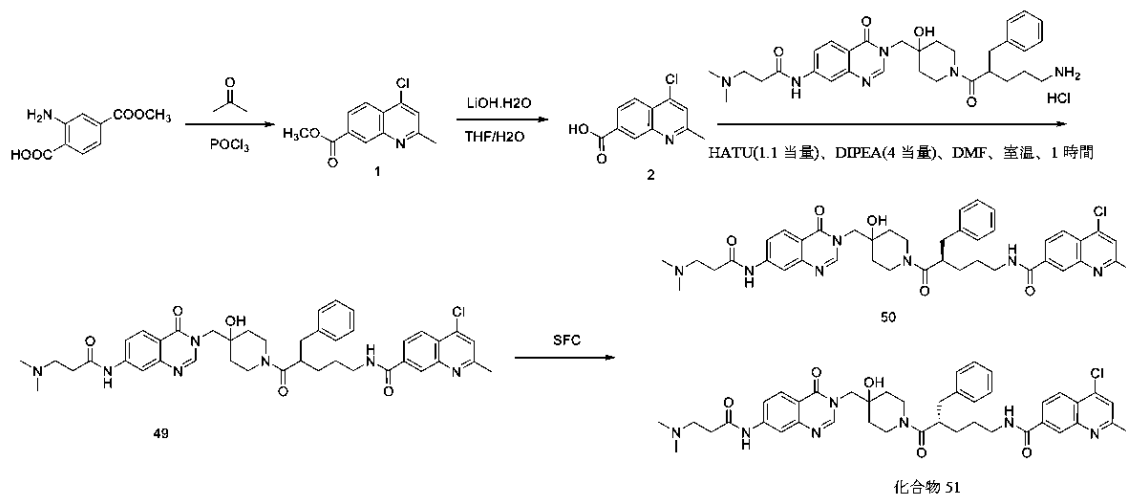
50

, 2 H), 3.15 (d, J=11.0 Hz, 2 H), 2.91 (t, J=6.9 Hz, 2 H), 2.83 (d, J=4.3 Hz, 6 H), 2.75–2.71 (m, 1 H), 2.67 (dd, J=12.7, 5.1 Hz, 1 H), 1.65–1.55 (m, 1 H), 1.55–1.35 (m, 4 H), 1.33–1.06 (m, 3 H). LCMS (m/z): 741.3 [M+H]⁺.

【0329】

化合物49、50、及び51の合成

【化135】



【0330】

5-クロロ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b][1,7]ナフチリジン-8-カルボン酸 (中間体1)

POCl₃ (10 mL) 中の2-アミノ-4-(メトキシカルボニル)安息香酸 (605 mg、3.1 mmol) 及びアセトン (1.8 g、31 mmol) の混合物を、マイクロ波照射下、100℃で30分間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣をDCM (100 mL) で希釈し、Na₂CO₃ 溶液でpH 7~8に調整し、DCM (50 mL×3) で抽出した。組み合わせた有機物をブライン (100 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフ (DCM/MeOH=30/1) によって精製して、中間体1 (237 mg、収率32.2%) を褐色固体として得た。LCMS (m/z): 236.1 [M+H]⁺.

【0331】

4-クロロ-2-メチルキノリン-7-カルボン酸 (中間体2)

THF/H₂O (10 mL/2 mL) 中のメチル4-クロロ-2-メチルキノリン-7-カルボキシレート (237 mg、1.0 mmol) の混合物に、LiOH·H₂O (63 mg、1.5 mmol) を添加した。混合物を室温で16時間撹拌し、次いで、1,4-ジオキサン (4 M、0.4 mL、1.6 mmol) 中のHCl溶液を添加し、混合物を濃縮して、粗中間体2 (280 mg、収率100%) を黄色固体として残した。LCMS: (m/z) 222.0 [M+H]⁺,

【0332】

N-(4-ベンジル-5-(4-(7-(3-(ジメチルアミノ)プロパンアミド)-4-オキソキノザリン-3(4H)-イル)メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-5-オキソペンチル)-4-クロロ-2-メチルキノリン-7-カルボキサミド (化合物49)

DMF (5 mL) 中の4-クロロ-2-メチルキノリン-7-カルボン酸 (28 mg、粗製物0.1 mmol)、N-(3-(1-(5-アミノ-2-ベンジルペンタノイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキノザリン-7-イル)-3-(ジメチルアミノ)プロパンアミド塩酸塩 (60 mg、0.

10

20

30

40

50

1 mmol) 及び DIPEA (52 mg、0.4 mmol) の攪拌溶液に、HATU (42 mg、0.11 mmol) を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、次いで、分取 HPLC ((C18 カラム、0.05% の TFA を含有する CH₃CN/H₂O) によって直接精製して、化合物 49 (33.9 mg、収率 44%) を固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10.71 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.87–8.79 (m, 1H), 8.53–8.47 (m, 1H), 8.23–8.01 (m, 5H), 7.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.68–7.59 (m, 1H), 7.27–7.06 (m, 5H), 4.18–3.88 (m, 4H), 3.67–3.52 (m, 3H), 3.46–3.37 (m, 2H), 3.35–3.24 (m, 2H), 3.21–3.08 (m, 2H), 2.98–2.89 (m, 2H), 2.84 (d, J = 4.0 Hz, 6H), 2.79–2.59 (m, 5H), 1.77–0.99 (m, 7H). LCMS: (m/z) 766.3 [M+H]⁺.

10

【0333】

(R)–N–(4–ベンジル–5–(4–((7–(3–(ジメチルアミノ)プロパンアミド)–4–オキソキナゾリン–3(4H)–イル)メチル)–4–ヒドロキシピペリジン–1–イル)–5–オキソペンチル)–4–クロロ–2–メチルキノリン–7–カルボキサミド (化合物 50)

(S)–N–(4–ベンジル–5–(4–((7–(3–(ジメチルアミノ)プロパンアミド)–4–オキソキナゾリン–3(4H)–イル)メチル)–4–ヒドロキシピペリジン–1–イル)–5–オキソペンチル)–4–クロロ–2–メチルキノリン–7–カルボキサミド (化合物 51)

20

N–(4–ベンジル–5–(4–((7–(3–(ジメチルアミノ)プロパンアミド)–4–オキソキナゾリン–3(4H)–イル)メチル)–4–ヒドロキシピペリジン–1–イル)–5–オキソペンチル)–4–クロロ–2–メチルキノリン–7–カルボキサミド (21 mg、0.1 mmol) を、キラル HPLC (機器: Gilson–281、カラム: IC20*250、10 μm、移動相: MeOH (0.2% のメタノールアンモニア): CAN (0.2% のメタノールアンモニア) = 50:50、流量: 50 mL/分、注入当たりの実行時間: 26 分、注入: 1 mL、サンプル溶液: 3 mL の MeOH 中に 20 mg) によって精製して、2つの鏡像異性体化合物 50 (8.5 mg)、LCMS: (m/z) 766.3 [M+H]⁺、及び化合物 51 (8.5 mg)、LCMS: (m/z) 766.3 [M+H]⁺ を得た。

30

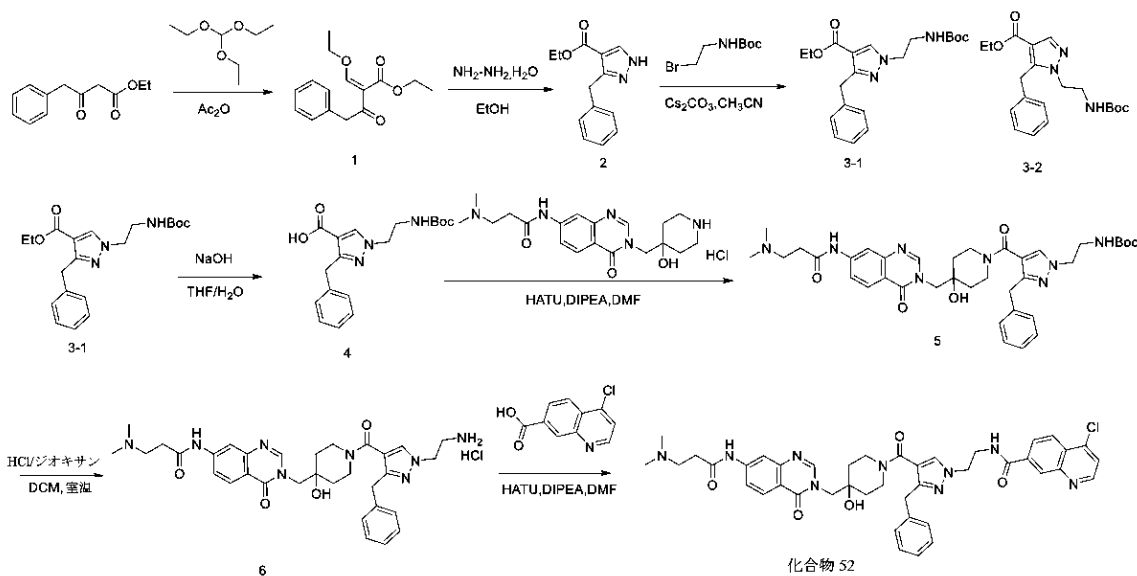
【0334】

化合物 52 の合成

40

50

【化 1 3 6】



10

【0 3 3 5】

(Z)-エチル 2-(エトキシメチレン)-3-オキソ-4-フェニルブタノエート (中間体 1)

20

エチル 3-オキソ-4-フェニルブタノエート (2062 mg、10 mmol)、トリエトキシメタン (4456 mg、30 mmol) 及び Ac_2O (1633 mg、16 mmol) の混合物を、 100°C で 17 時間攪拌した。冷却すると、混合物を EtOAc (1000 mL) 及び H_2O (1000 mL) で希釈し、混合物を室温で 10 分間攪拌し、有機相を分離し、 NaHCO_3 水溶液 (50 mL) 及びブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗中間体 1 (2.62 g) を赤色油として残した。LCMS (m/z): 263.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0 3 3 6】

エチル 3-ベンジル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (中間体 2)

30

脱水 EtOH (30 mL) 中の (Z)-エチル 2-(エトキシメチレン)-3-オキソ-4-フェニルブタノエート (2358 mg、9.0 mmol) の攪拌溶液に、 $\text{NH}_2\text{-NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (85%、583 mg、9.9 mmol) を 0°C で添加した。混合物を室温で 12 時間攪拌し、混合物を真空中で濃縮し、残渣を EtOAc (1000 mL) で希釈し、 H_2O (1000 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフ ($\text{PE}/\text{EA}=1/1$) によって精製して、中間体 2 (1.346 g、収率 65%) を固体として得た。LCMS: (m/z) 231.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$,

【0 3 3 7】

エチル 3-ベンジル-1-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (中間体 3-1)

40

エチル 5-ベンジル-1-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (中間体 3-2)

CH_3CN (40 mL) 中のエチル 3-ベンジル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (1.26 g、5.47 mmol) 及び Cs_2CO_3 (3.564 g、10.94 mmol) の混合物に、tert-ブチル 2-ブロモエチルカルバメート (1.838 g、8.20 mmol) を添加した。混合物を室温で 16 時間攪拌し、濾過した。固体を DCM で洗浄し、組み合わせた濾液及び洗浄を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフ ($\text{DCM}/\text{CH}_3\text{OH}=10/1$) によって精製して、エチル 3-ベンジル-1-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (3-1、920 mg、収率 38%) 及びエチル 5-ベンジル-1-(2-(tert-

50

t-ブトキシカルボニルアミノ)エチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (3-2、430mg、収率17.8%)を得た。LCMS: 3-1, (m/z) 374.0 [M+H]⁺, 3-2, (m/z) 374.0 [M+H]⁺,
【0338】

3-ベンジル-1-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (中間体4)

THF/H₂O (10mL/2mL) 中のエチル3-ベンジル-1-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (460mg、1.23mmol) 及びNaOH (197mg、4.92mmol) の混合物を、16時間加熱還流させた。混合物を室温まで冷却させ、1N HCl溶液で酸性化し、EtOAc (50mL) で抽出した。有機物を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗中間体4 (390mg、収率92%) を白色固体として残した。LCMS: (m/z) 346.2 [M+H]⁺.

【0339】

Tert-ブチル2-(3-ベンジル-4-(4-(7-(3-(ジメチルアミノ)プロパンアミド)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチルカルバメート (中間体5)

DMF (6mL) 中の3-ベンジル-1-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (138mg、0.4mmol)、3-(ジメチルアミノ)-N-(3-(4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)プロパンアミド塩酸塩 (164mg、0.4mmol) 及びDIPEA (207mg、1.6mmol) の攪拌溶液に、HATU (167mg、0.44mmol) を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、EtOAc (100mL) で希釈し、H₂O (50mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフ (DCM/MeOH=10/1) によって精製して、中間体5 (216mg、収率77%) を白色固体として得た。LCMS: (m/z) 701.4 [M+H]⁺.

【0340】

N-(3-(1-(1-(2-アミノエチル)-3-ベンジル-1H-ピラゾール-4-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-3-(ジメチルアミノ)プロパンアミド塩酸塩 (中間体6)

DCM (10mL) 中のtert-ブチル2-(3-ベンジル-4-(4-(7-(3-(ジメチルアミノ)プロパンアミド)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチルカルバメート (216mg、0.308mmol) の溶液に、1,4-ジオキサン (4M、1.5mL、6.0mmol) 中のHCl溶液を添加した。混合物を室温で3時間攪拌し、濃縮して、中間体6 (220mg、収率100%) をHCl塩として得た。LCMS: (m/z) 601.3 [M+H]⁺.

【0341】

N-(2-(3-ベンジル-4-(4-(7-(3-(ジメチルアミノ)プロパンアミド)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-4-クロロキノリン-7-カルボキサミド (化合物52)

DMF (6mL) 中のN-(3-(1-(1-(2-アミノエチル)-3-ベンジル-1H-ピラゾール-4-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-3-(ジメチルアミノ)プロパンアミド塩酸塩 (74mg、0.116mmol)、4-クロロキノリン-7-カルボン酸 (24mg、0.116mmol) 及びDIPEA (60mg、0.464mmol)

10

20

30

40

50

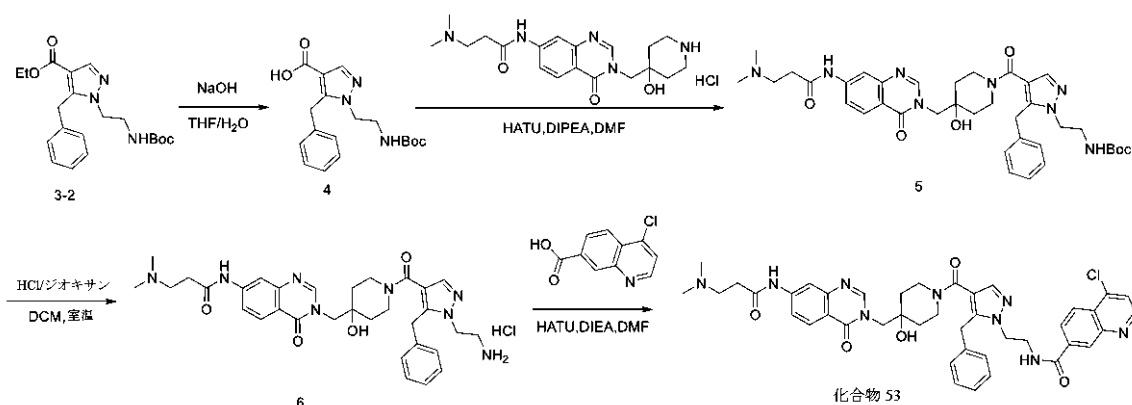
l) の攪拌溶液に、HATU (48 mg、0.128 mmol) を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、EtOAc (100 mL) で希釈し、H₂O (50 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、分取HPLC (C18カラム、0.05%のNH₄HCO₃を含有するCH₃CN/H₂O) によって精製して、化合物52 (18.8 mg、収率20.5%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10.47 (s, 1H), 9.00 (t, J=5.6 Hz, 1H), 8.88 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.54 (d, J=1.2 Hz, 1H), 8.23 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.11–8.03 (m, 3H), 7.84 (s, 1H), 7.82 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.61 (dd, J=2.0 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.19–7.05 (m, 5H), 4.87 (s, 1H), 3.30 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.96–3.69 (m, 8H), 3.01 (bs, 2H), 2.61–2.52 (m, 4H), 2.18 (s, 6H), 1.22 (bs, 4H). LCMS: (m/z) 790.3 [M+H]⁺.

10

【0342】

化合物53の合成

【化137】



20

【0343】

5-ベンジル-1-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (中間体4)

THF/H₂O (10/2 mL) 中のエチル 5-ベンジル-1-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (430 mg、1.15 mmol) 及び NaOH (184 mg、4.60 mmol) の混合物を、還流で16時間攪拌した。混合物を室温まで冷却させ、1N HCl 溶液で酸性化し、EtOAc (50 mL×3) で抽出し、組み合わせた有機物を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗中間体4 (400 mg、収率100%) を白色固体として残した。LCMS (m/z): 346.1 [M+H]⁺.

【0344】

tert-ブチル 2-(5-ベンジル-4-(4-(7-(3-(ジメチルアミノ)プロパンアミド)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチルカルバメート (中間体5)

DMF (6 mL) 中の5-ベンジル-1-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (138 mg、0.4 mmol)、3-(ジメチルアミノ)-N-(3-(4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)プロパンアミド塩酸塩 (164 mg、0.4 mmol) 及び DIPEA (207 mg、1.6 mmol) の攪拌溶液に、HATU (167 mg、0.44 mmol) を添加した。混合物を室温で1時間攪拌した

30

40

50

。混合物をEtOAc (100 mL) で希釈し、H₂O (50 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフ (DCM/MeOH=10/1) によって精製して、中間体5 (100 mg、収率35.7%) を白色固体として得た。LCMS: (m/z) 701.4 [M+H]⁺

【0345】

N-(3-((1-(1-(2-アミノエチル)-5-ベンジル-1H-ピラゾール-4-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-3-(ジメチルアミノ)プロパンアミド塩酸塩 (中間体6)

DCM (5 mL) 中のtert-ブチル2-(5-ベンジル-4-(4-(7-(3-(ジメチルアミノ)プロパンアミド)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチルカルバメート (100 mg、0.143 mmol) の溶液に、1,4-ジオキサン (4 M、0.8 mL、3.2 mmol) 中のHCl溶液を添加した。混合物を室温で3時間攪拌し、濃縮して、粗生成物 (101 mg、収率100%) をHCl塩として残した。LCMS: (m/z) 301.0 [M/2+H]⁺.

【0346】

N-(2-(5-ベンジル-4-(4-(7-(3-(ジメチルアミノ)プロパンアミド)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-4-クロロキノリン-7-カルボキサミド (化合物53)

DMF (5 mL) 中のN-(3-((1-(1-(2-アミノエチル)-5-ベンジル-1H-ピラゾール-4-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-3-(ジメチルアミノ)プロパンアミド塩酸塩 (101 mg、0.158 mmol)、4-クロロキノリン-7-カルボン酸 (32.8 mg、0.158 mmol) 及びDIEA (82 mg、0.632 mmol) の攪拌溶液に、HATU (66 mg、0.174 mmol) を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、EtOAc (100 mL) で希釈し、H₂O (50 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、分取HPLC (C18カラム、0.05%のNH₄HCO₃を含有するCH₃CN/H₂O) によって精製して、生成物 (42.2 mg、収率34%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10.52 (s, 1H), 9.07 (t, J=5.6 Hz, 1H), 8.92 (d, J=4.4 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.27 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.15-8.04 (m, 3H), 7.84 (d, J=4.4 Hz, 1H), 7.64 (dd, J=1.6 Hz, 9.2 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.29-7.10 (m, 5H), 4.99 (s, 1H), 4.26 (t, J=5.6 Hz, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.99-3.57 (m, 6H), 3.29-2.98 (m, 2H), 2.61 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.54 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.08 (bs, 4H). LCMS: (m/z) 790.3 [M+H]⁺.

【0347】

化合物55の合成

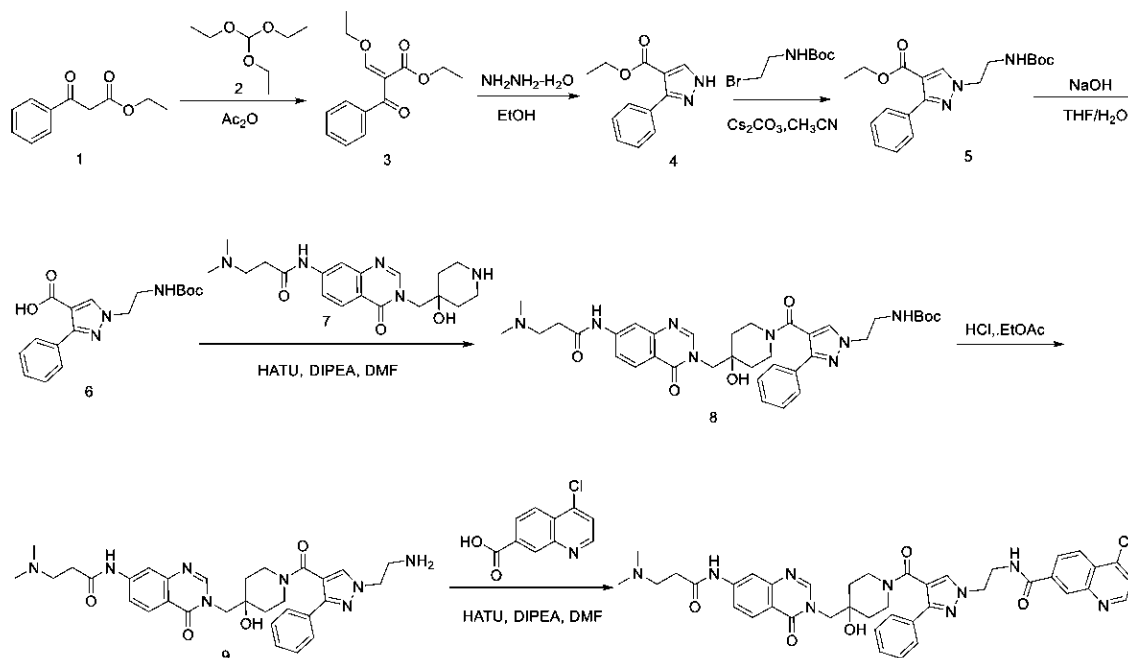
10

20

30

40

【化 1 3 8】



化合物 55

10

20

【0 3 4 8】

エチル (Z) - 2 - ベンゾイル - 3 - エトキシアクリレート (中間体 3)

エチル 3 - オキソ - 3 - フェニルプロパノエート (1.0 g、5.20 mmol) 及び オルトギ酸トリエチル (1.6 g、8.32 mmol) の混合物を、30 分間加熱還流させ、次いで、無水酢酸 (1.6 g、15.60 mmol) を添加し、得られた混合物を 12 時間加熱還流させた。混合物を室温まで冷却させ、EtOAc (100 mL) 及び水 (50 mL) で希釈し、混合物を室温で 10 分間攪拌して、過剰なオルトギ酸トリエチルを分解した。有機相を分離し、水層を EtOAc (50 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を水 (50 mL) 及びブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗中間体 3 (1.5 g、粗製物) を黄色固体として残した。LCMS (m/z) : 249.1 [M+H]⁺

30

【0 3 4 9】

エチル 3 - フェニル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート (中間体 4)

エタノール (1 mL) 中のヒドラジン - 水和物 (1.2 g、2.21 mmol) の溶液を、エタノール (5 mL) 中のエチル (Z) - 2 - ベンゾイル - 3 - エトキシアクリレート (0.5 g、2.01 mmol) の溶液に 0℃ で滴加した。反応混合物を室温で 12 時間攪拌し、次いで濾過し、ケーキを水及び冷エタノールで洗浄し、真空下で乾燥させて、中間体 4 (0.35 g、収率 80.4%) を黄色固体として得た。LCMS (m/z) : 217.1 [M+H]⁺

40

【0 3 5 0】

エチル 1 - (2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) エチル) - 3 - フェニル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート (中間体 5)

MeCN (10 mL) 中のエチル 3 - フェニル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート (230.0 mg、1.06 mmol)、tert - ブチル (2 - ブロモエチル) カルバメート (238.4 mg、1.06 mmol) 及び Cs₂CO₃ (345.4 mg、1.06 mmol) の混合物を、80℃で一晩攪拌した。混合物を室温まで冷却させ、H₂O (30 mL) で希釈し、酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出し、組み合わせた有機物をブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮し、シリカゲル上でフラッシュカラムクロマトグラフィー (EA/PE : 5 ~ 20 : 1) によって精製し

50

て、中間体 5 (360 mg、収率 94.2%) を白色固体として得た。LCMS: (m/z) 360.2 [M+H]⁺

【0351】

1-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (中間体 6)

H₂O (5 mL) 中の NaOH (57.9 mg、40.00 mmol) の溶液を、THF (5 mL) 中のエチル 1-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (260.0 mg、0.72 mmol) の溶液に添加し、混合物を 70℃で一晩攪拌した。室温まで冷却させた後、混合物を 1N HCl 溶液で pH 1~2 に調整し、酢酸エチル (20 mL×3) で抽出し、組み合わせた有機物をブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、180 mg の粗生成物を得、これを HPLC によって精製して、中間体 6 (80 mg、収率 33%) を白色固体として得た。LCMS: (m/z) 332.2 [M+H]⁺.

10

【0352】

tert-ブチル (2-(4-(4-((7-(3-(ジメチルアミノ)プロパンアミド)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)カルバメート (中間体 8)

DMF (10 mL) 中の 1-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (37.0 mg、0.112 mmol)、3-(ジメチルアミノ)-N-(3-((4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)プロパンアミド (41.7 mg、0.112 mmol) 及び DIPEA (46.3 mg、0.336 mmol) の混合物に、HATU (46.8 mg、0.123 mmol) を添加し、混合物を室温で 30 分間攪拌し、EtOAc (80 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 溶液 (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗中間体 8 (52.1 mg、収率 67.9%) を残し、これを、次のステップにおいて直接使用した。LCMS: (m/z) 687.4 [M+H]⁺.

20

【0353】

N-(3-((1-(1-(2-アミノエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-3-(ジメチルアミノ)プロパンアミド (中間体 9)

30

粗中間体 8 (52.1 mg、0.0759 mmol) に、EtOAc (1 M、5 mL) 中の HCl 溶液を添加し、混合物を室温で一晩攪拌し、減圧下で濃縮して、粗中間体 9 (45.3 mg、粗製物) を白色固体として残した。LCMS: (m/z) 587.3 [M+H]⁺.

【0354】

4-クロロ-N-(2-(4-(4-((7-(3-(ジメチルアミノ)プロパンアミド)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)キノリン-7-カルボキサミド (化合物 55)

40

DMF (10 mL) 中の N-(3-((1-(1-(2-アミノエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-3-(ジメチルアミノ)プロパンアミド (45.3 mg、0.0772 mmol)、4-クロロキノリン-7-カルボン酸 (16.1 mg、0.0772 mmol) 及び DIPEA (32.1 mg、0.2316 mmol) の混合物に、HATU (32.3 mg、0.0849 mmol) を添加し、混合物を室温で 30 分間攪拌し、EtOAc (80 mL) で希釈し、飽和 NaHCl

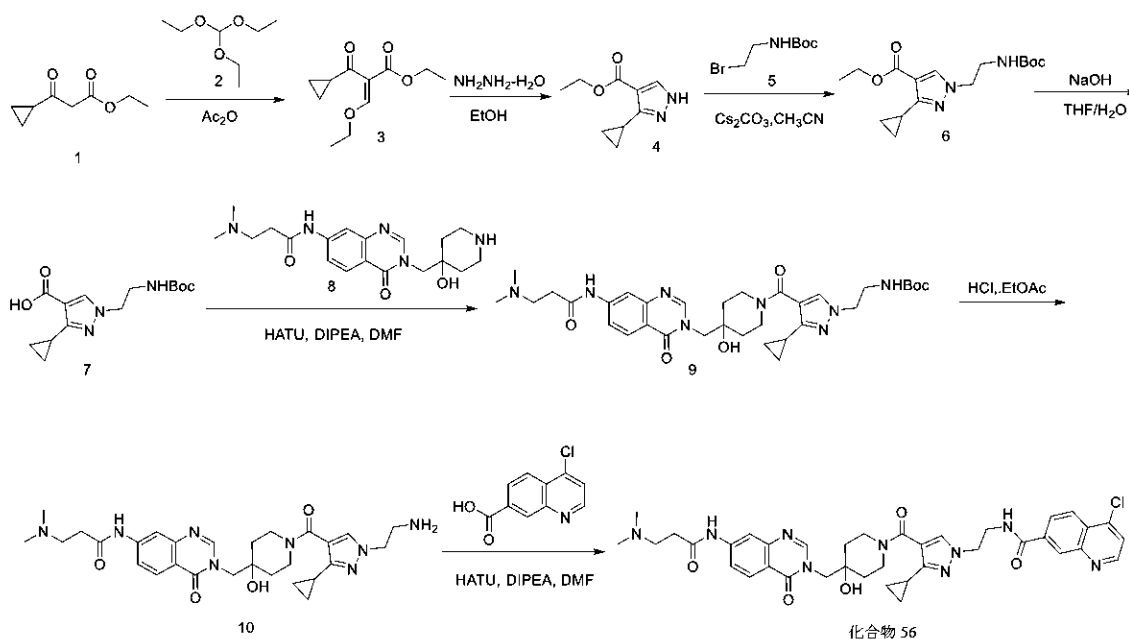
50

O₃ 溶液 (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮し、分取 HPLC によって精製して、化合物 55 (10.2 mg、収率 17.0%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10.62 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.88 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.16–8.10 (m, 2H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.82 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.40 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.18 (br, 1H), 4.0–3.75 (m, 5H), 3.05–1.95 (m, 2H), 2.81 (br, 2H), 2.66–2.55 (m, 2H), 2.35 (s, 6H), 1.42 (br, 2H), 1.20–0.95 (m, 2H). LCMS (m/z): 775.7 [M+H]⁺.

【0355】

化合物 56 の合成

【化139】



【0356】

エチル (E) - 2 - (シクロプロパンカルボニル) - 3 - エトキシアクリレート (中間体 3)

エチル 3 - シクロプロピル - 3 - オキソプロパノエート (1.0 g、6.40 mmol) 及びオルトギ酸トリエチル (1.1 g、7.68 mmol) の混合物を、30 分間加熱還流させ、次いで、無水酢酸 (1.96 g、19.2 mmol) を添加し、得られた混合物を 12 時間加熱還流させた。混合物を室温まで冷却させ、EtOAc (100 mL) 及び水 (50 mL) で希釈し、混合物を室温で 10 分間攪拌して、過剰なオルトギ酸トリエチルを分解した。有機相を分離し、水層を EtOAc (50 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を水 (50 mL) 及びブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗中間体 3 (1 g、収率 73.6%) を黄色固体として残した。LCMS (m/z): 213.1 [M+H]⁺

【0357】

エチル 3 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート (中間体 4)

エタノール (10 mL) 中のヒドラジン - 水和物 (0.25 g、5.18 mmol) の溶液を、エタノール (10 mL) 中のエチル (E) - 2 - (シクロプロパンカルボニル)

－3－エトキシアクリレート（1.0 g、4.71 mmol）の溶液に0℃で滴加した。反応混合物を室温で12時間攪拌し、得られた固体を収集し、水及び冷エタノールで洗浄し、真空下で乾燥させて、粗生成物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー（PE：EA 20～10：1）によって更に精製して、中間体4（560 mg、収率66.0%）を黄色固体として得た。LCMS（m/z）：181.1 [M+H]⁺

【0358】

エチル1－（2－（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）－3－シクロプロピル－1H－ピラゾール－4－カルボキシレート（中間体6）

CH₃CN（10 mL）中のエチル3－シクロプロピル－1H－ピラゾール－4－カルボキシレート（560.0 mg、3.11 mmol）、tert-ブチル（2-ブロモエチル）カルバメート（1044.6 mg、4.66 mmol）及びCs₂CO₃（1013.3 mg、3.11 mmol）の混合物を、80℃で一晩攪拌した。混合物を室温まで冷却させ、H₂O（30 mL）で希釈し、酢酸エチル（20 mL×3）で抽出し、組み合わせた有機物をブライン（50 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、シリカゲル上でフラッシュカラムクロマトグラフィー（PE/E A：20：1～10：1）によって精製して、中間体6（250 mg、収率25.0%）を白色固体として得た。LCMS：（m/z）324.2 [M+H]⁺

10

【0359】

1－（2－（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）－3－シクロプロピル－1H－ピラゾール－4－カルボン酸（中間体7）

20

H₂O（10 mL）中のNaOH（49.5 mg、1.24 mmol）の溶液を、EtOH（5 mL）中のエチル1－（2－（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）－3－シクロプロピル－1H－ピラゾール－4－カルボキシレート（200.0 mg、0.62 mmol）の溶液に添加し、混合物を90℃で一晩攪拌した。室温まで冷却させた後、混合物を1 N HCl溶液でpH 1～2に調整し、酢酸エチル（20 mL×3）で抽出し、組み合わせた有機物をブライン（50 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、中間体7（138 mg、収率75.4%）を白色固体として残した。LCMS：（m/z）296.2 [M+H]⁺.

【0360】

tert-ブチル（2－（3－シクロプロピル－4－（4－（（7－（3－（ジメチルアミノ）プロパンアミド）－4－オキソキナゾリン－3（4H）－イル）メチル）－4－ヒドロキシピペリジン－1－カルボニル）－1H－ピラゾール－1－イル）エチル）カルバメート（中間体9）

30

DMF（10 mL）中の1－（2－（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）－3－シクロプロピル－1H－ピラゾール－4－カルボン酸（59.1 mg、0.20 mmol）、3－（ジメチルアミノ）－N－（3－（（4－ヒドロキシピペリジン－4－イル）メチル）－4－オキソ－3，4－ジヒドロキナゾリン－7－イル）プロパンアミド（74.1 mg、0.20 mmol）及びDIPEA（77.6 mg、0.60 mmol）の混合物に、HATU（83.7 mg、0.22 mmol）を添加した。混合物を室温で30分間攪拌し、EtOAc（80 mL）で希釈し、飽和NaHCO₃溶液（50 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗化合物を残し、これをシリカゲル上でフラッシュカラムクロマトグラフィー（DCM/MeOH：10：1）によって精製して、中間体9（50 mg、収率38.5%）を白色固体として得た。LCMS：（m/z）651.3 [M+H]⁺.

40

【0361】

N－（3－（（1－（1－（2－アミノエチル）－3－シクロプロピル－1H－ピラゾール－4－カルボニル）－4－ヒドロキシピペリジン－4－イル）メチル）－4－オキソ－3，4－ジヒドロキナゾリン－7－イル）－3－（ジメチルアミノ）プロパンアミド（中間体10）

粗化合物9（50.0 mg、0.077 mmol）に、EtOAc（1 M、5 mL）中

50

の HCl 溶液を添加し、混合物を室温で一晩攪拌し、減圧下で濃縮して、粗中間体 10 (50 mg、粗製物) を白色固体として残した。LCMS: (m/z) 551.3 [M+H]⁺.

【0362】

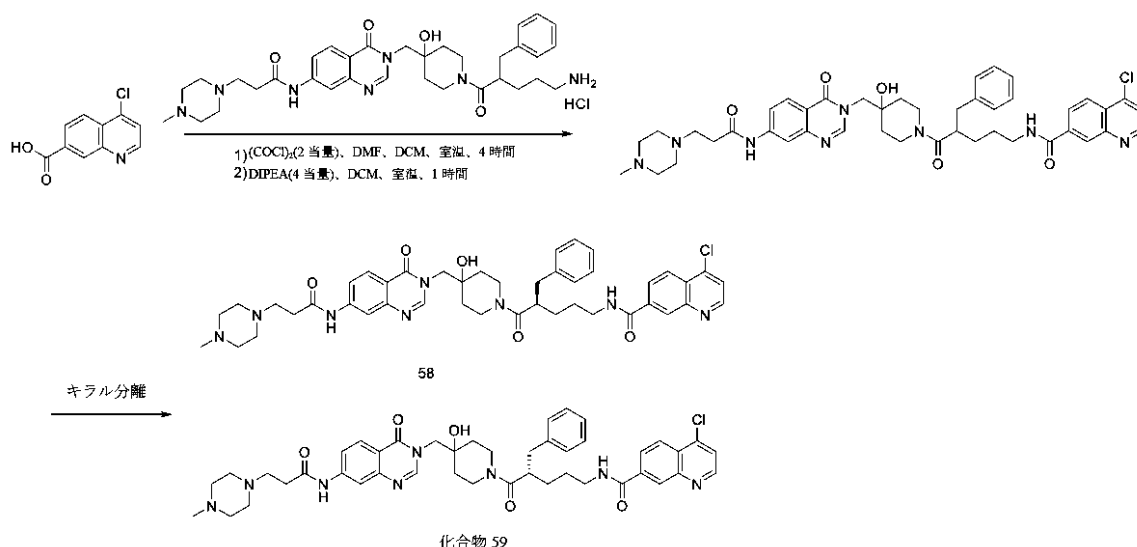
4-クロロ-N-(2-(3-シクロプロピル-4-(4-(7-(3-(ジメチルアミノ)プロパンアミド)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)キノリン-7-カルボキサミド (化合物 56)

DMF (10 mL) 中の N-(3-(1-(1-(2-アミノエチル)-3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-3-(ジメチルアミノ)プロパンアミド (50.0 mg、0.10 mmol)、4-クロロキノリン-7-カルボン酸 (20.8 mg、0.10 mmol) 及び DIPEA (38.8 mg、0.30 mmol) の混合物に、HATU (41.8 mg、0.11 mmol) を添加した。混合物を室温で 30 分間攪拌し、EtOAc (80 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 溶液 (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮し、分取 HPLC によって精製して、化合物 56 (1.3 mg、収率 1.93%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10.49 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.88 (d, J=4.6 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.27-8.16 (m, 2H), 8.08 (dd, J=19.2, 8.7 Hz, 3H), 7.86-7.76 (m, 2H), 7.62 (d, J=8.7 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.23 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.75-3.6 (m, 2H), 3.25-3.10 (m, 4H), 2.58 (d, J=5.9 Hz, 2H), 2.54 (s, 1H), 2.18 (s, 6H), 1.99-1.88 (m, 2H), 1.55-1.45 (m, 2H), 1.45-1.30 (m, 2H), 0.78 (d, J=8.0 Hz, 2H), 0.72 (d, J=2.7 Hz, 2H). LCMS (m/z): 740.3 [M+H]⁺.

【0363】

化合物 58 及び 59 の合成

【化140】



【0364】

N-(4-ベンジル-5-(4-ヒドロキシ-4-(7-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-オキソペンチル)-4-クロロキノリン-7-カルボキサミド

脱水DCM (10 mL) 中の4-クロロキノリン-7-カルボン酸 (83 mg、0.4 mmol) の混合物に、DMF (2 滴) を添加し、続いて、(COCl)₂ (101 mg、0.8 mmol) を添加した。混合物を室温で4時間攪拌し、真空中で濃縮し、残渣をDCM (10 mL) 中に再溶解させ、DCM (10 mL) 中のN-(3-((1-(5-アミノ-2-ベンジルペンタノイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド塩酸塩 (209 mg、0.32 mmol) 及びDIPEA (155 mg、1.2 mmol) の混合物に0℃で滴加した。混合物を室温で1時間攪拌し、濃縮し、分取HPLC (C18カラム、0.05%のNH₄HCO₃を含有するCH₃CN/H₂O) によって精製して、N-(4-ベンジル-5-(4-ヒドロキシ-4-((7-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド)-4-オキソキノリン-3(4H)-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-オキソペンチル)-4-クロロキノリン-7-カルボキサミド (75.7 mg、収率29%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10.52 (d, J=4.0 Hz, 1H), 8.95-8.85 (m, 2H), 8.60 (dd, J=1.2 Hz, 10.8 Hz, 1H), 8.28 (dd, J=5.6 Hz, 10.8 Hz, 1H), 8.21-7.98 (m, 5H), 7.85 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.65-7.58 (m, 1H), 7.27-7.07 (m, 5H), 4.84 (s, 1H), 4.20-3.98 (m, 1H), 3.97-3.56 (m, 3H), 3.34-3.08 (m, 4H), 2.91-2.60 (m, 6H), 2.58-2.52 (m, 2H), 2.48-2.21 (m, 7H), 2.15 (s, 3H), 1.72-1.02 (m, 8H). LCMS (m/z): 807.4 [M+H]⁺.

10

20

30

40

【0365】

(R)-N-(4-ベンジル-5-(4-ヒドロキシ-4-((7-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド)-4-オキソキノリン-3(4H)-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-オキソペンチル)-4-クロロキノリン-7-カルボキサミド (化合物58)

(S)-N-(4-ベンジル-5-(4-ヒドロキシ-4-((7-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド)-4-オキソキノリン-3(4H)-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-オキソペンチル)-4-クロロキノリン-7-カルボキサミド (化合物59)

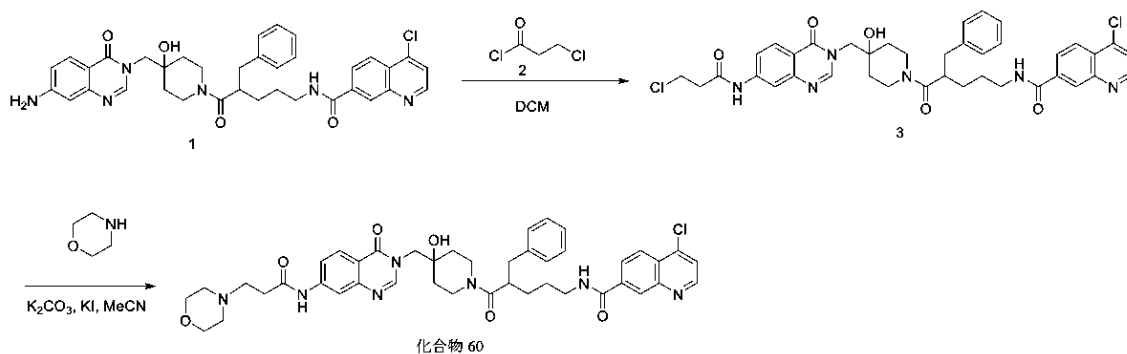
N-(4-ベンジル-5-(4-ヒドロキシ-4-((7-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド)-4-オキソキノリン-3(4H)-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-オキソペンチル)-4-クロロキノリン-7-カルボキサミド (20 mg、0.025 mmol) を、キラルHPLC (機器: Gilson-281、カラム: IC、20*250、10 μm、移動相: MeOH (0.2%のメタノールアンモニア): CAN (0.2%のメタノールアンモニア) = 50:50、流量: 50 mL/分、実行時間: 注入当たり: 30分) によって分離して、(R)-N-(4-ベンジル-5-(4-ヒドロキシ-4-((7-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド)-4-オキソキノリン-3(4H)-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-オキソペンチル)-4-クロロキノリン-7-カルボキサミド (8.8 mg) を固体として、及び(S)-N-(4-ベンジル-5-(4-ヒドロキシ-4-((7-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド)-4-オキソキノリン-3(4H)-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-オキソペンチル)-4-クロロキノリン-7-カルボキサミド (9.1 mg) を固体として得た。LCMS (m/z): 化合物58、807.4 [M+H]⁺; 化合物59、807.4 [M+H]⁺.

【0366】

化合物60の合成

50

【化 1 4 1】



10

【0 3 6 7】

N- (4-ベンジル-5- (4- ((7- (3-クロロプロパンアミド) -4-オキソキナゾリン-3 (4H) -イル) メチル) -4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) -5-オキソペンチル) -4-クロロキノリン-7-カルボキサミド (中間体 3)

脱水 DCM (10 mL) 中の N- (5- (4- ((7-アミノ-4-オキソキナゾリン-3 (4H) -イル) メチル) -4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) -4-ベンジル-5-オキソペンチル) -4-クロロキノリン-7-カルボキサミド (400.0 mg、0.6124 mmol) の混合物に、3-クロロプロパノイルクロリド (233.2 mg、1.8372 mmol) を滴加し、混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで、MTBE (10 mL) を添加し、得られた懸濁液を濾過し、ケーキを真空下で乾燥させて、中間体 3 (350 mg、収率 76.9%) を白色固体として得た。LCMS (m/z) : 743.2 [M+H]⁺

20

【0 3 6 8】

N- (4-ベンジル-5- (4-ヒドロキシ-4- ((7- (3-モルホリノプロパンアミド) -4-オキソキナゾリン-3 (4H) -イル) メチル) ピペリジン-1-イル) -5-オキソペンチル) -4-クロロキノリン-7-カルボキサミド (化合物 60)

MeCN (5 mL) 中の N- (4-ベンジル-5- (4- ((7- (3-クロロプロパンアミド) -4-オキソキナゾリン-3 (4H) -イル) メチル) -4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) -5-オキソペンチル) -4-クロロキノリン-7-カルボキサミド (60.0 mg、0.0807 mmol)、モルホリン (21.1 mg、0.242 mmol)、K₂CO₃ (55.7 mg、0.403 mmol) 及び KI (77.0 mg、0.403 mmol) の混合物を、マイクロ波照射下、120℃で 3 時間加熱した。混合物を真空中で濃縮し、残渣を H₂O (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出し、組み合わせた有機物をブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮し、分取 HPLC によって精製して、化合物 60 (19.5 mg、収率 30.5%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10.66 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.98-8.84 (m, 2H), 8.60 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 8.7 Hz, 5.4 Hz, 1H), 8.19-8.12 (m, 2H), 8.08-8.03 (m, 1H), 7.86 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.70-7.57 (m, 1H), 7.25-7.07 (m, 5H), 4.83 (s, 1H), 4.13 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.94-3.87 (m, 1H), 3.82 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.68-3.60 (m, 5H), 3.30 (s, 2H), 3.14 (s, 4H), 2.94 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.88-2.81 (m, 1H), 2.80-2.61 (m, 4H), 1.65 (s, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.28-1.23 (m, 2H), 4.96 (s, 1H), 1.15-1.0 (m, 2H). LCMS (m/z) : 794.3 [M+H]⁺.

30

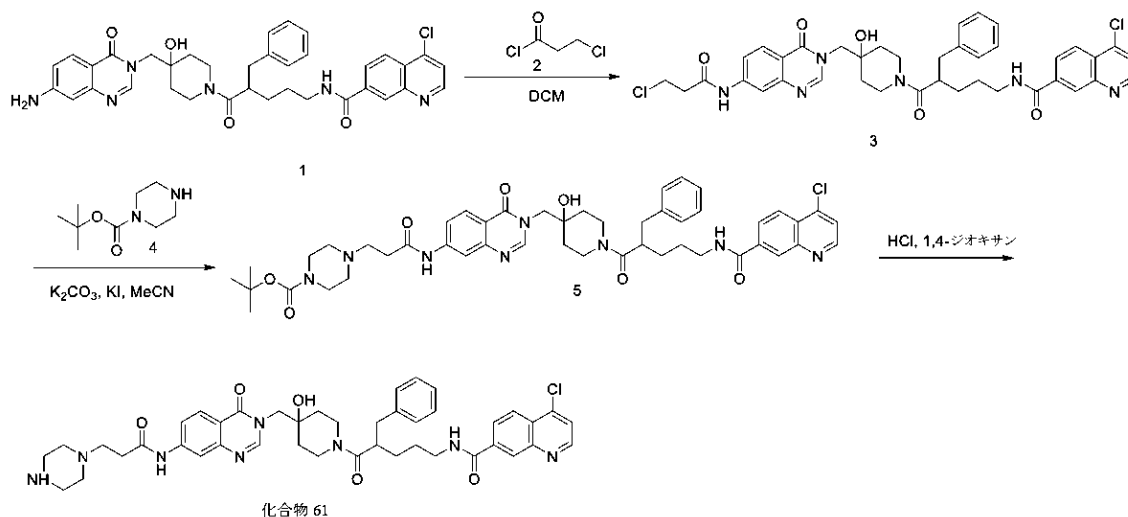
40

【0 3 6 9】

化合物 61 の合成

50

【化 1 4 2】



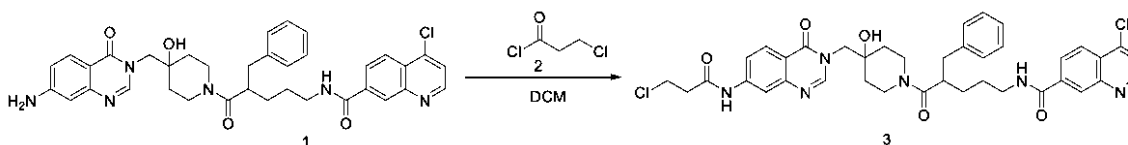
10

【0 3 7 0】

N-(4-ベンジル-5-(4-(7-(3-クロロプロパンアミド)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-5-オキソペンチル)-4-クロロキノリン-7-カルボキサミド (中間体 3)

20

【化 1 4 3】



【0 3 7 1】

脱水 DCM (10 mL) 中の N-(5-(4-(7-アミノ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-4-ベンジル-5-オキソペンチル)-4-クロロキノリン-7-カルボキサミド (400 mg、0.612 mmol) の混合物に、3-クロロプロパノイルクロリド (233 mg、1.837 mmol) を滴加し、混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで、MTBE (10 mL) を添加し、得られた懸濁液を濾過し、ケーキを真空下で乾燥させて、中間体 3 (350 mg、収率 76.9%) を白色固体として得た。LCMS (m/z): 743.2 [M+H]⁺

30

【0 3 7 2】

tert-ブチル 4-(3-((3-((1-(2-ベンジル-5-(4-クロロキノリン-7-カルボキサミド)ペンタノイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)ピペラジン-1-カルボキシレート (中間体 5)

40

MeCN (5 mL) 中の N-(4-ベンジル-5-(4-(7-(3-クロロプロパンアミド)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-5-オキソペンチル)-4-クロロキノリン-7-カルボキサミド (60.0 mg、0.081 mmol)、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (45.1 mg、0.242 mmol)、K₂CO₃ (55.7 mg、0.403 mmol) 及び KI (66.9 mg、0.403 mmol) の混合物を、マイクロ波照射下、120℃で 3 時間加熱した。混合物を真空中で濃縮し、残渣を H₂O (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出し、組み合わせた有機物をブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮し、分取 HPLC によって精製して、中間体 5 (30 mg、収率 41.6%) を白色固体として得た。LCMS (m/z):

50

893.4 [M+H]⁺.

【0373】

N-(4-ベンジル-5-(4-ヒドロキシ-4-((4-オキソ-7-(3-(ピペラジン-1-イル)プロパンアミド)キナゾリン-3(4H)-イル)メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-5-オキソペンチル)-4-クロロキノリン-7-カルボキサミド(化合物61)

1,4-ジオキサン(5mL)中のtert-ブチル4-(3-((3-((1-(2-ベンジル-5-(4-クロロキノリン-7-カルボキサミド)ペンタノイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)ピペラジン-1-カルボキシレート(30mg、0.03mmol)の混合物に、1,4-ジオキサン(5mL)中のHCl溶液を添加し、混合物を室温で5時間攪拌し、濃縮し、分取HPLCによって精製して、化合物61(5.2mg、収率19.5%)を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm) 10.59(d, J=4.8Hz, 1H), 8.93(dd, J=4.7, 1.5Hz, 1H), 8.89(dt, J=11.2, 5.7Hz, 1H), 8.63-8.55(m, 1H), 8.28(dd, J=8.7, 5.3Hz, 1H), 8.16(dd, J=26.6, 17.5, 5.5Hz, 3H), 8.01(dd, J=6.6, 1.8Hz, 1H), 7.85(d, J=4.7Hz, 1H), 7.65-7.58(m, 1H), 7.17(dtd, J=23.6, 15.5, 7.4Hz, 6H), 4.85(s, 1H), 4.17-3.97(m, 1H), 3.94-3.79(m, 1H), 3.63(d, J=13.7Hz, 2H), 3.15(d, J=9.7Hz, 2H), 2.88-2.82(m, 1H), 2.79-2.73(m, 2H), 2.69(s, 4H), 2.63-2.58(m, 4H), 2.56-2.53(m, 2H), 2.36(s, 4H), 1.75-1.60(m, 1H), 1.50(s, 3H), 1.40-1.25(m, 2H), 1.20-1.0(m, 2H). LCMS(m/z): 793.3 [M+H]⁺.

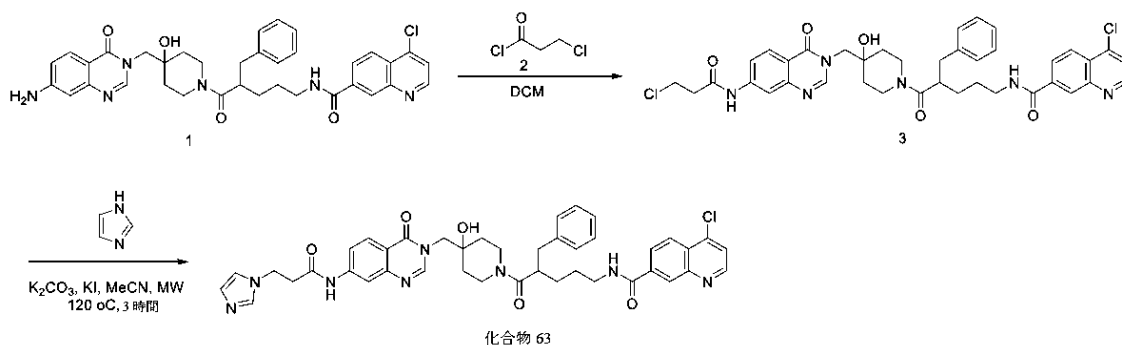
10

20

【0374】

化合物63の合成

【化144】



30

【0375】

N-(4-ベンジル-5-(4-((7-(3-クロロプロパンアミド)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-5-オキソペンチル)-4-クロロキノリン-7-カルボキサミド(中間体3)

脱水DCM(10mL)中のN-(5-(4-((7-アミノ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-4-ベンジル-5-オキソペンチル)-4-クロロキノリン-7-カルボキサミド(400mg、0.612mmol)の混合物に、3-クロロプロパノイルクロリド(233.2mg、1.837mmol)を滴加し、混合物を室温で1時間攪拌し、次いで、MTBE(10mL)を添加し、得られた懸濁液を濾過し、ケーキを真空下で乾燥させて、中間体3(350mg、収率76.9%)を白色固体として得た。LCMS(m/z): 743.2 [M+

40

50

H] +

【0376】

N-(5-(4-((7-(3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロパンアミド)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-4-ベンジル-5-オキソペンチル)-4-クロロキノリン-7-カルボキサミド(化合物63)

MeCN(5mL)中のN-(4-ベンジル-5-(4-((7-(3-クロロプロパンアミド)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-5-オキソペンチル)-4-クロロキノリン-7-カルボキサミド(60.0mg、0.081mmol)、1H-イミダゾール(45.1mg、0.242mmol)、K₂CO₃(55.7mg、0.403mmol)及びKI(66.9mg、0.403mmol)の混合物を、マイクロ波照射下、120℃で3時間加熱した。混合物を真空中で濃縮し、残渣をH₂O(20mL)で希釈し、酢酸エチル(20mL×3)で抽出し、組み合わせた有機物をブライン(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮し、分取HPLCによって精製して、化合物63(2.0mg、収率4.0%)を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm) 10.60(d, J=4.7Hz, 1H), 9.06(s, 1H), 8.97-8.83(m, 2H), 8.60(d, J=9.7Hz, 1H), 8.28(dd, J=8.6, 4.8Hz, 1H), 8.20-7.97(m, 4H), 7.86(d, J=4.7Hz, 1H), 7.76(s, 1H), 7.60(d, J=17.3Hz, 2H), 7.26-7.08(m, 5H), 4.85(s, 1H), 4.51(t, J=5.8Hz, 2H), 4.10-4.05(m, 1H), 3.90-3.75(m, 1H), 3.63(d, J=13.6Hz, 2H), 3.14(s, 2H), 3.07(s, 2H), 2.84(d, J=10.9Hz, 1H), 2.75-2.60(m, 2H), 2.69-2.52(m, 2H), 1.65(s, 1H), 1.50(s, 3H), 1.35-1.25(m, 2H), 1.18-1.00(m, 2H). LCMS(m/z): 775.3 [M+H]⁺.

10

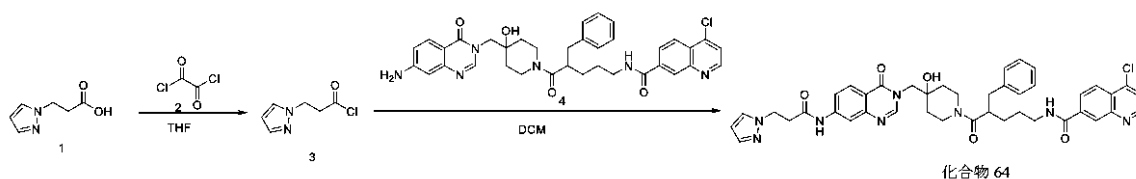
20

【0377】

化合物64の合成

【化145】

30



【0378】

3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノイルクロリド(中間体3)

THF(5.0mL)中の3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパン酸(14.0mg、0.10mmol)の氷冷溶液に、二塩化オキサリル(63.5mg、0.50mmol)を添加し、混合物を0~5℃で10分間攪拌し、次いで、室温で更に1時間攪拌した。混合物を濃縮して、粗中間体3(18mg、粗製物)を赤色固体として残した。LCMS(m/z): 155.1 [M+H]⁺

40

【0379】

N-(5-(4-((7-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパンアミド)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-4-ベンジル-5-オキソペンチル)-4-クロロキノリン-7-カルボキサミド(化合物64)

脱水DCM(2mL)中の上記の粗製3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノイルクロリド(18.0mg、0.113mmol)の溶液を、DCM(5mL)中のN-

50

(5-(4-((7-アミノ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-4-ベンジル-5-オキソペンチル)-4-クロロキノリン-7-カルボキサミド (37.1 mg、0.0567 mmol) の溶液に 0℃ で滴加した。混合物を室温で 2 時間攪拌し、H₂O (10 mL) で希釈し、DCM (20 mL × 3) で抽出し、組み合わせた有機物をブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮し、分取 HPLC によって精製して、化合物 64 (3.1 mg、収率 7.0%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10.46 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.88 (dt, J = 11.0, 5.6 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 8.7, 5.3 Hz, 1H), 8.21-8.04 (m, 3H), 8.03-7.99 (m, 1H), 7.85 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.64-7.55 (m, 1H), 7.44 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 15.7, 8.2 Hz, 2H), 7.18-7.07 (m, 3H), 6.21 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.45 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.20-4.0 (m, 1H), 3.94-3.79 (m, 1H), 3.63 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 3.35-3.25 (m, 2H), 3.20-3.10 (m, 2H), 2.97 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 2.76-2.65 (m, 2H), 1.75-1.60 (m, 1H), 1.55-1.0 (m, 7H). LCMS (m/z): 775.3 [M+H]⁺.

10

20

【0380】

実施例 2：本開示の例示的な化合物を使用するインビトロアッセイ

例示的な USP 7 不可逆的阻害剤を用いる酵素アッセイ

表 1 及び 2：USP 7 アッセイにおける例示的な化合物の USP 7 活性。++++は、約 20 nM 未満の IC₅₀ を示し、+++は、約 20 nM～約 100 nM の IC₅₀ を示し、++は、約 100 nM～約 1 μM の IC₅₀ を示し、+は、1 μM を超える IC₅₀ を示す；例示的な化合物のマウスの肝ミクロソーム安定性；例示的な化合物の血漿安定性。ND は、開示されていないことを指す。

30

40

50

【表 1 - 1】

表 1

化合物	IC ₅₀ 、 μM	MLM t _{1/2} 、 分	血漿 t _{1/2} 、 分	化合物	IC ₅₀ 、 μM	MLM t _{1/2} 、 分	血漿 t _{1/2} 、 分
4	+	ND	ND	58	+	ND	ND
5	++	18	320	59	+++	ND	78.9
6	+++	1.0	ND	60	+++	2.71	ND
7	++++	4.3	ND	61	+++	28.41	193.37
8	+++	ND	ND	62	+++	12.28	193.72
9	+++	ND	ND	63	++	4.16	ND
10	+++	1.5	ND	64	++	ND	ND
11	+++	12.1	ND	65	++	12.8	ND
12	+	ND	ND	66	+	ND	ND
13	+++	ND	91.9	67	+	ND	ND
14	++	ND	ND	68	+	ND	ND
15	++	ND	ND	69	+	4.5	ND
16	++	ND	ND	70	+++	10.3	ND
17	+++	ND	ND	71	++	54.6	ND
18	+++	21.2	ND	72	++	29.5	ND
19	+	ND	ND	73	+++	46.84	191.17
20	+++	25.8	226.0	74	+	ND	ND
21	+	18.5	ND	75	++++	69.41	67.42
22	+++	18.3	134.9	76	++	ND	ND
23	+++	49.3	10.5	78	++++	14.55	77.26
24	+	ND	23.0	79	+++	10.48	234.31
25	+	ND	ND	80	+	5.41	ND
26	+	ND	ND	81	+++	11.85	ND
27	+	20.0	ND	82	++	ND	ND
28	+	ND	ND	83	+	ND	ND
29	+++	16.7	ND	87	++++	23.17	60.79
30	+++	15.7	6706.0	88	+	ND	ND
31	++	2.9	ND	89	+++	3.34	ND
32	+++	2.5	ND	90	+++	ND	ND
33	++++	2.1	ND	91	+++	2.97	335.22
34	+	ND	ND	92	+++	ND	ND
35	+	ND	ND	93	++++	14.68	10.31
36	+	ND	ND	94	++	30.78	1.31
37	+	ND	ND	98	++	ND	ND
38	+	ND	ND	99	+	ND	ND
39	+	ND	ND	100	+	ND	ND
40	+++	7.4	ND	101	+	ND	ND
41	++++	ND	ND	102	++	26.91	4.25
42	++	ND	ND	103	++	ND	ND
43	+++	8.3	185.7	104	++	ND	ND

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

44	+	ND	ND				
45	+	ND	ND	106	++ (1 時間) ++++ (6 時間) ++++ (16 時間)	38.95	6.8
46	+	ND	ND	107	+++	ND	ND
47	+++	12.4		108	++++	14	∞^*
48	+	ND	ND	109	++++	22.41	101.85
49	++++	13.5	ND	110	++	2.21	ND
50	+	ND	ND	112	++	45.26	305.08
51	+++	ND	ND	114	++++	4.13	702.27
52	++	15.1	ND	116	++++	27.08	∞^*
53	++	ND	ND	117	+++	20.28	∞^*
54	+++	36.5	ND	118	++	ND	ND
55	+	35.6	ND	119	++++	3.04	ND
77	+++	1.73	160.8	120	++++	5.89	ND
130	++++	ND	ND	121	++++	6	ND
131	++	ND	ND	122	+++	3091	226.19
56	+	95.9	ND	123	++++	24.26	177.72
57	+	ND	ND	136	++++	ND	ND
132	+++	6.96	∞^*	138	+++	ND	ND
135	+++	ND	ND	136	++++	ND	ND
144	+++	ND	ND				

*60 分での残存パーセントが 50%よりも高い場合、 $t_{1/2}$ は外挿法を使用して計算され、60 分での残存パーセンテージが 100%に近く、 $t_{1/2}$ の値がエクセルのデフォルトで 0 未満である場合、 $t_{1/2}$ は「 ∞ 」として報告された。

10

20

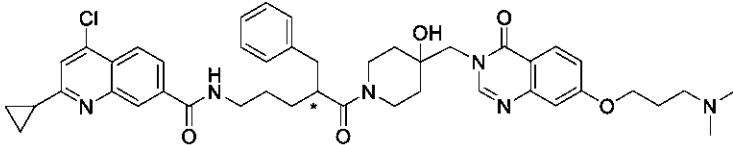
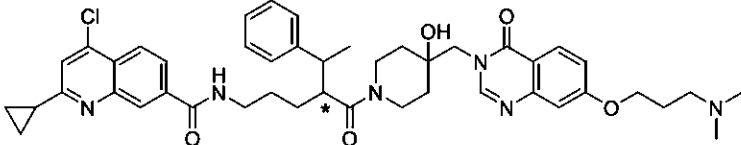
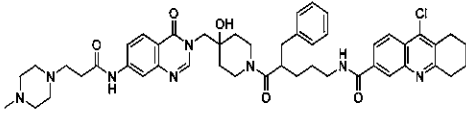
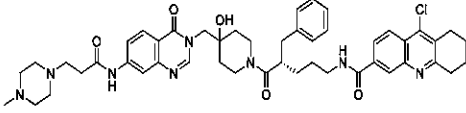
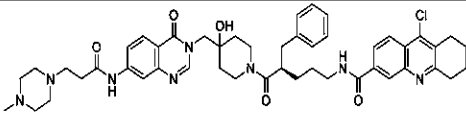
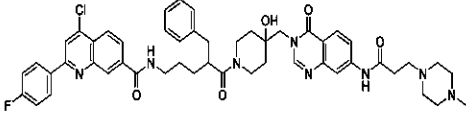
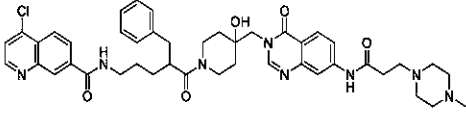
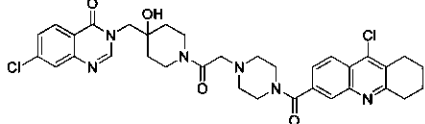
30

40

50

【表 2 - 1】

表 2

化合物	IC ₅₀ 、 μM	MLM t _{1/2} 、 分	血漿 t _{1/2} 、 分
 (絶対立体化学は未検証、116 とは反対の立体化学)	ND	ND	ND
 (絶対立体化学は未検証、133 とは反対の立体化学)	+++	7.27	ND
	++++	NA	NA
 (立体化学は未検証、次の化合物と反対の立体化学)	++++	2	>500
 (立体化学は未検証、上の化合物とは反対の立体化学)	++	NA	NA
	++	22.7	NA
	+++	11.0	327.6
	+	2.31	NA

10

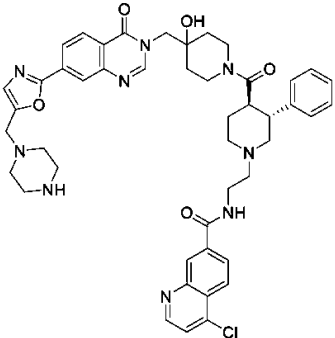
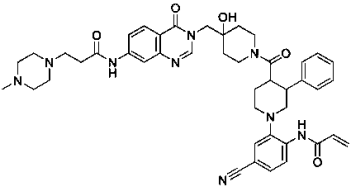
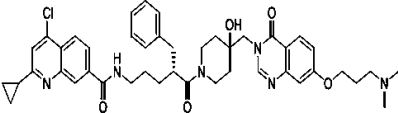
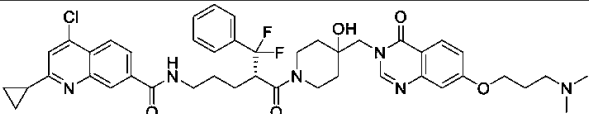
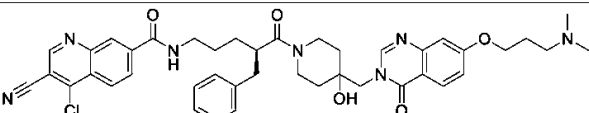
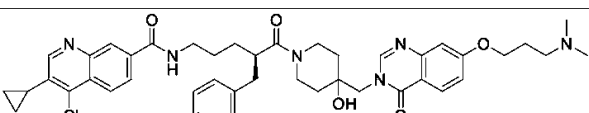
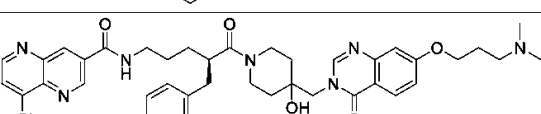
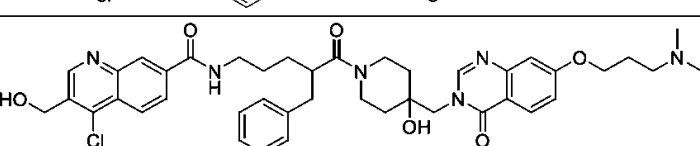
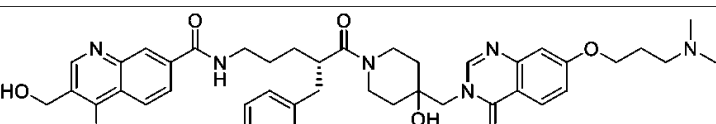
20

30

40

50

【表 2 - 2】

	+++	ND	ND
	+	ND	ND
	++++	27.08	∞^*
	ND	ND	ND
	++++	1.67	ND
	++++	31.86	ND
	++	43.96	ND
	++++	57.64	ND
	++++	ND	ND

10

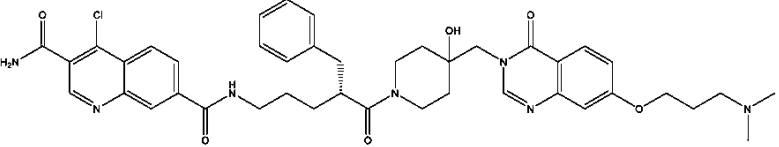
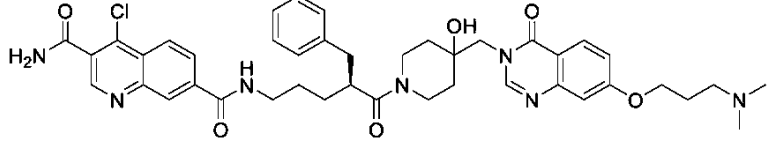
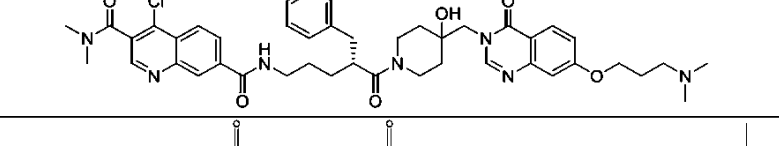
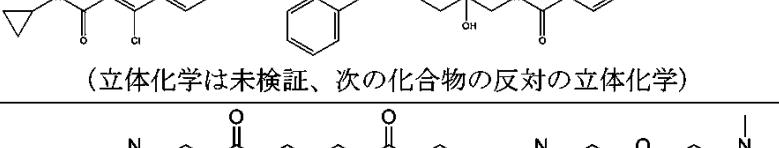
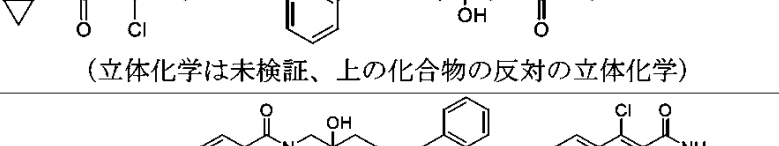
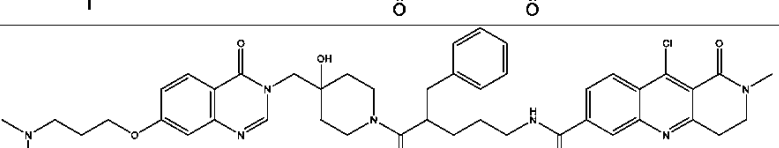
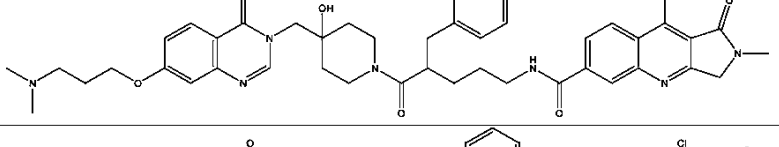
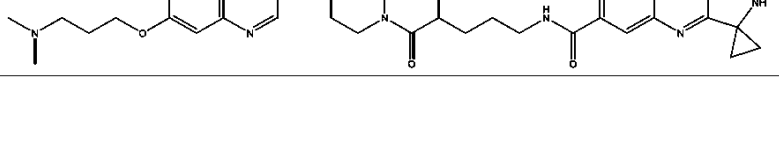
20

30

40

50

【表 2 - 3】

 (立体化学は未検証、次の化合物の反対の立体化学)	++++	46.65	111.74
 (立体化学は未検証、上の化合物の反対の立体化学)	++++	30.25	
 (立体化学は未検証、次の化合物の反対の立体化学)	++	33.75	
 (立体化学は未検証、次の化合物の反対の立体化学)	++++	44.14	28.89
 (立体化学は未検証、上の化合物の反対の立体化学)	++++	62.44	
 (立体化学は未検証、次の化合物の反対の立体化学)	++	10.17	NA
 (立体化学は未検証、上の化合物の反対の立体化学)	+++	14.43	NA
 (立体化学は未検証、次の化合物の反対の立体化学)	++++	11.27	NA
 (立体化学は未検証、上の化合物の反対の立体化学)	ND	ND	ND

10

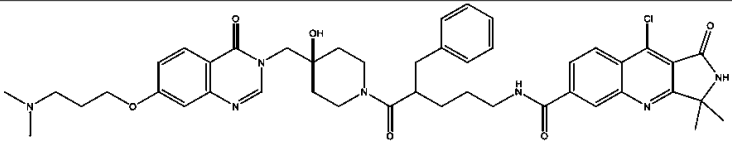
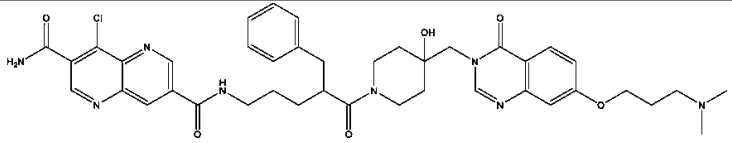
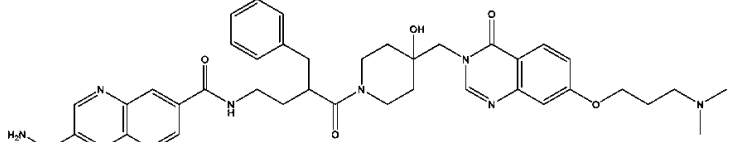
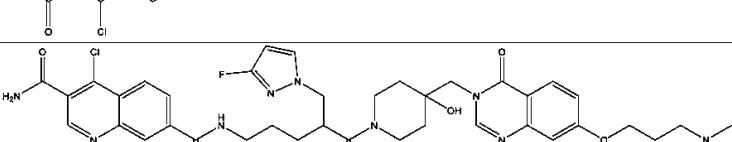
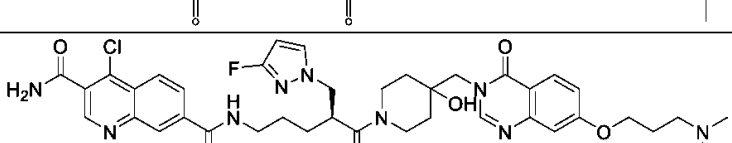
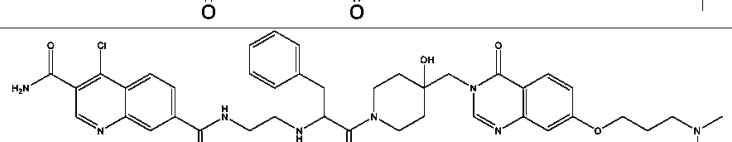
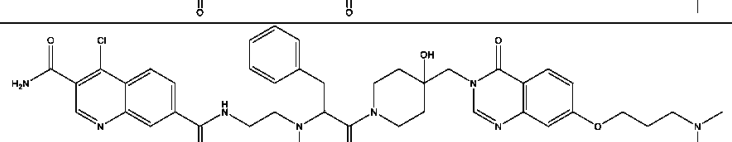
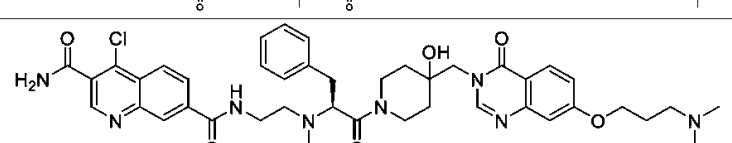
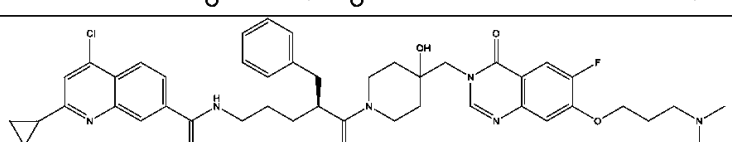
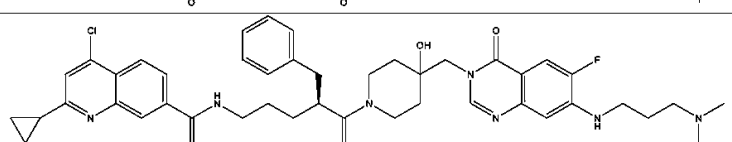
20

30

40

50

【表 2 - 4】

	+	16.3	NA
	ND	ND	ND
	++++	28.21	NA
	++++	130.56	85.92
	++++	223.19	85.92
	++++	65.45	
	++++	36.41	
	+	100.97	148.99
	++++	22.09	
	++++	18.56	

10

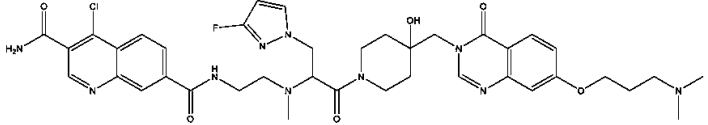
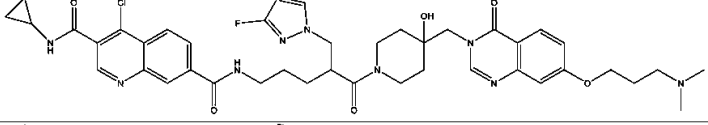
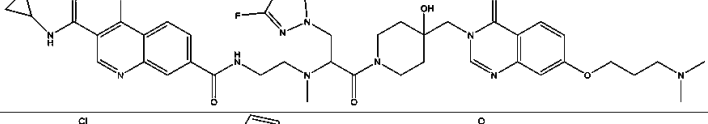
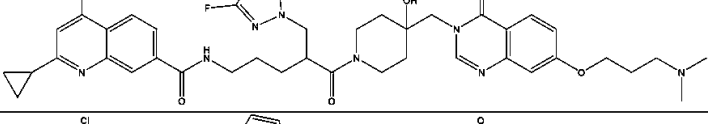
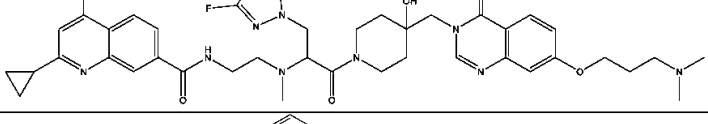
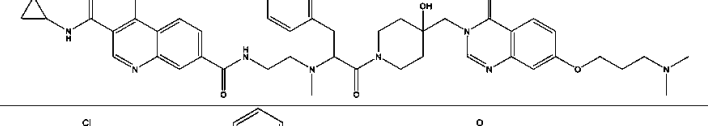
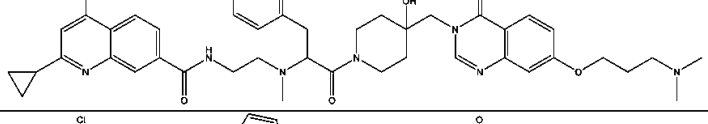
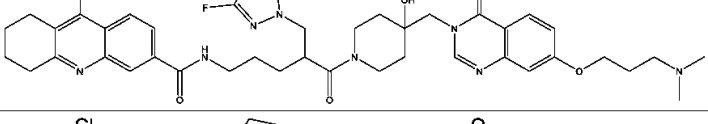
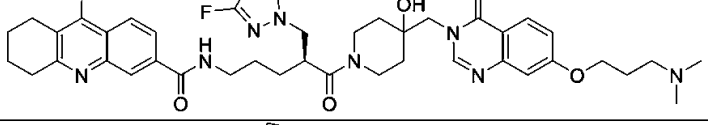
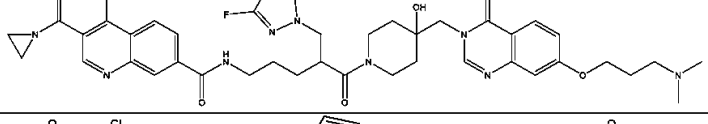
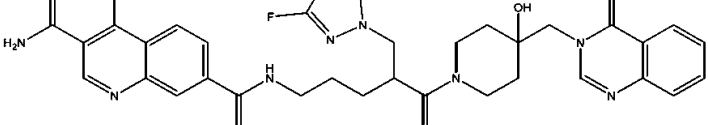
20

30

40

50

【表 2 - 5】

	+++	106.24	
	++++	151.51	
	ND	ND	ND
	++++	16.99	188.25
	++	NA	NA
	+++	46.55	NA
	++	NA	NA
	++++	2.46	396.23
	ND	6.96	127.44
	ND	ND	ND
	++++	6.51	ND

10

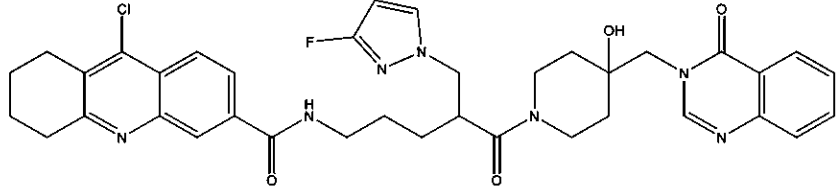
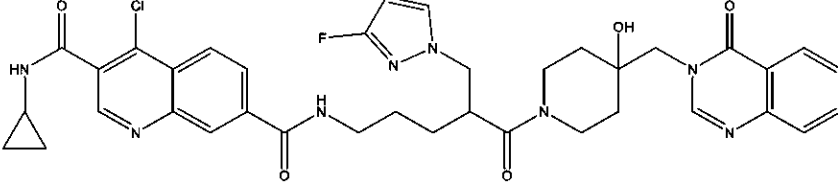
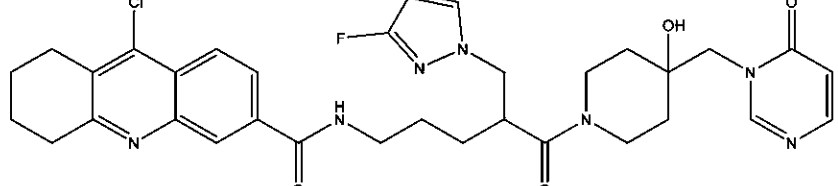
20

30

40

50

【表 2 - 6】

	++++	0.56	393.74
	+++	4.61	ND
	ND	ND	ND

10

【0381】

USP7 アッセイプロトコル

20

1. 材料：

USP7、活性ヒト組換えタンパク質（CP、ロット20200225001）、Ubiquitin-Rhodamine 110（Rh110）（Boston Biochem、カタログ番号U-555）、DMSO（Sigma、カタログ番号N34869）、DTT（Sangon Biotech、カタログ番号A620058-0005）、1M Tris pH 8.0（Sigma、カタログ番号T2694-1L）、Tween（登録商標）-20（Sigma、カタログ番号P2287-100ML）、EDTA（Invitrogen、カタログ番号15575020）、BSA（Sigma、カタログ番号B2064-100G）、384ウェルアッセイプレート（Corning、カタログ番号3573）、Echo Qualified 384-Well Polypropylene Microplate 2.0, Clear, Flat Bottom（LABCYTE、カタログ番号001-14555）。

30

【0382】

2. 機器情報：

【表 4】

名称	モデル	製造業者	SN
Precision	PRC384U	BioTek	214145
Echo 550 液体ハンドラ	Echo 550	Labcyte	E5XX-1045
遠心分離機	Avanti J-15R	BECKMAN COULTER	JBR20A055
マルチモード検出プラットフォーム	SpectraMax パラダイム	Molecular	33270~2051

40

【0383】

3. 実験方法：

化合物を、100%のDMSOによる反応における最終的な所望の最高阻害剤濃度の400倍に希釈する。全ての化合物について、化合物を384ウェルEchoプレート内の1つのウェルに移し、次のウェル内で100%のDMSOの3倍希釈によって化合物を連続的に希釈し、Precisionにより合計10濃度になるようにする。同じ384ウェルEchoプレート内の2つの空のウェルに、化合物なし対照及び酵素なし対照につい

50

て 30 μ L の 100% の DMSO を添加する。このプレートをソースプレートとする。

【0384】

USP7 アッセイについて、Echo 550 液体ハンドラによって、ソースプレートから各ウェルの 50 nL を 384 ウェルアッセイプレート (OptiPlate™-384 F 黒色アッセイプレート) に移す。

1×アッセイ緩衝液を調製する：

【表 5】

50mM	Tris-HCl pH8.0
0.5mM	EDTA
0.01%	BSA
0.01%	Tween(登録商標)-20

10

【0385】

1×アッセイ緩衝液中に適切な量の USP7 を添加して、2×酵素溶液を調製した (USP7 最終濃度：0.05 nM)。1×アッセイ緩衝液中に適切な量のユビキチン-ローダミン 110 を添加して、2×基質溶液を調製した (ユビキチン-ローダミン 110 の最終濃度：190 nM)。酵素を含まない対照ウェル (低対照として、代わりに 10 μ L の 1×アッセイ緩衝液を添加する) を除き、10 μ L の 2×酵素溶液を 384 ウェルアッセイプレートの各反応ウェルに添加した。1000 rpm で 1 分間遠心分離し、室温で 15 分間インキュベートする。2×基質溶液をアッセイプレートに移した。反応を開始するために、10 μ L の 2×基質溶液を 384 ウェルアッセイプレートの各ウェルに添加した。1000 rpm で 1 分間遠心分離した。485 nm での励起及び 535 nm での発光を伴う SpectraMax パラダイム上で 20 分間、プレートを動力学的に読み取る。リーダーから生データ (傾き) をコピーして、エクセルで数式 (1) を使用して阻害値を取得した。

20

数式 (1) : $Inh\% = (\text{最大シグナル}) / (\text{最大} - \text{最小}) * 100$

最大シグナルは、酵素及び基質の作用から取得した。最小シグナルは、基質のみから取得した。IC₅₀ 値を取得するために、XLFit エクセルアドインバージョン 5.4.0

30

数式 (2) : $Y = Bottom + (Top - Bottom) / (1 + ((IC_{50} / X) * HillSlope))$

Y は、阻害%であり、X は、化合物濃度である。

【0386】

血漿アッセイプロトコル

1. 0.05 M のリン酸ナトリウム及び 0.07 M の NaCl 緩衝液、pH 7.4 を予熱した。14.505 g/L の Na₂HPO₄・12H₂O、1.483 g/L の NaH₂PO₄・2H₂O 及び 4.095 g/L の NaCl を、脱イオン水中に溶解させた。次いで、塩基性溶液をリン酸で pH 7.40 まで滴定した。最長 7 日間、冷蔵庫に保管した。

40

【0387】

2. 血漿調製：

37℃に置くことによって凍結血漿を素早く解凍した。血漿を 3,000 rpm で 8 分間遠心分離して血餅を除去し、ピペットし、実験で使用される血漿として上清をプールした。血漿の pH を確認して記録した。pH 7.4 ~ pH 8 の範囲内の血漿のみを使用した。pH 8 より高い場合、血漿を廃棄した。5% の CO₂ のインキュベーター及び PBS 緩衝液を使用することによって、4 時間の平衡透析時間後に 7.4 の pH に達した。使用するまで血漿を氷上に置いた。

【0388】

50

3. 試験した化合物及び参照化合物のスパイク溶液：

0.5 mMの試験化合物スパイク溶液A：190 μ LのDMSOに、10 μ Lの10 mMの試験化合物原液を添加した。

0.02 mMのスパイク溶液B：0.5%のBSAを含む960 μ Lの0.05 mMのリン酸ナトリウム緩衝液に、40 μ Lのスパイク溶液Aを添加した。

【0389】

血漿及びスパイク溶液Bを37℃で5分間予備加温した。全ての時点（5、15、30、45、60分）に指定されたウェルに、10 μ Lの予備加温したスパイク溶液Bを添加した。

【0390】

0分について、0分プレートのウェルに、内部標準（IS）を含有する400 μ Lのアセトニトリル（ACN）を添加し、次いで、90 μ Lの血漿を添加した。時点（0、5、15、30、45、60分）に指定されたウェルに、90 μ Lの予備加温した血漿を添加し、タイミングを開始した。5、15、30、45、60分で、それぞれ、対応するプレートのウェルにISを含有する400 μ LのACNを添加して、反応を停止させた。クエンチ後、バイブレータ（IKA、MTS 2/4）でプレートを10分間（600 rpm/分）振盪し、次いで、5594 gで15分間遠心分離した（Thermo Multifuge $\times$ 3 R）。LC/MS分析のために、各ウェルから50 μ Lの上清を、50 μ Lの超純水（Millipore ZMQS50F01）を含有する96ウェルサンプルプレートに移した。

【0391】

ミクロソームアッセイプロトコル

1. 緩衝液A：1.0 mMのEDTAを含有する1.0 Lの0.1 Mの一塩基性リン酸カリウム緩衝液 緩衝液B：1.0 mMのEDTAを含有する1.0 Lの0.1 Mの二塩基性リン酸カリウム緩衝液

緩衝液C：pHメータでモニタリングしながら、700 mLの緩衝液Bを緩衝液Aで滴定することによる、0.1 Mのリン酸カリウム緩衝液、1.0 mMのEDTA、pH 7.4。

【0392】

2. 参照化合物（Ketanserin）及び試験化合物のスパイク溶液：

500 μ Mのスパイク溶液：190 μ LのACNに、10 μ Lの10 mMのDMSO原液を添加した。

【0393】

ミクロソーム中の1.5 μ Mのスパイク溶液（0.75 mg/mL）：氷上の479.75 μ Lの緩衝液Cに、1.5 μ Lの500 μ Mのスパイク溶液及び18.75 μ Lの20 mg/mLの肝ミクロソームを添加した。

【0394】

3. NADPHを緩衝液Cに溶解させることによって、NADPH原液（6 mM）を調製した。0.75 mg/mLのミクロソーム溶液を含有する30 μ Lの1.5 μ Mのスパイク溶液を、異なる時点（0分、5分、15分、30分、45分）に指定された氷上のアッセイプレートに分配した。0分について、0分プレートのウェルに、ISを含有する135 μ LのACNを添加し、次いで、15 μ LのNADPH原液（6 mM）を添加した。他の全てのプレートを37℃で5分間プレインキュベートした。15 μ LのNADPH原液（6 mM）をプレートに添加して、反応及びタイミングを開始した。5分、15分、30分、及び45分で、それぞれ、対応するプレートのウェルにISを含有する135 μ LのACNを添加して、反応を停止させた。クエンチ後、バイブレータ（IKA、MTS 2/4）でプレートを10分間（600 rpm/分）振盪し、次いで、5594 gで15分間遠心分離した（Thermo Multifuge $\times$ 3 R）。LC/MS分析のために、各ウェルから50 μ Lの上清を、50 μ Lの超純水（Millipore、ZMQS50F01）を含有する96ウェルサンプルプレートに移した。

【 0 3 9 5 】

参照による組み込み

本明細書で言及される全ての刊行物及び特許は、各個別の刊行物又は特許が、参照により組み込まれることが具体的かつ個別に示されたかのように、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。矛盾する場合、本明細書におけるあらゆる定義を含む本出願が優先する。

【 0 3 9 6 】

均等物

主題の発明の特定の実施形態が考察されているが、上記明細書は、例示的であり、制限的ではない。本発明の多くの変形形態が、本明細書及び以下の特許請求の範囲を見直すと当業者には明白になるであろう。本発明の全範囲は、それらの均等物の全範囲及び本明細書と共に、また、かかる変形形態と共に、特許請求の範囲を参照することによって判断されるべきである。

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/037756

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/06 C07D401/14 C07D413/14 C07D417/14 C07D471/04
C07D487/04 C07D491/052 C07D513/04 A61P35/00 A61K31/506

ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2018/073602 A1 (ALMAC DISCOVERY LTD [GB]) 26 April 2018 (2018-04-26) examples 89, 111, 114, 132, 145, 146, 154, 162, 163, 183; page 263 - page 266; examples 11, 52, 58, 59-61, 65, 66, 69, 70, 71, 73, 74, 86 ----- -/--	1, 2, 5-58, 73-88

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

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 October 2022

Date of mailing of the international search report

21/12/2022

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gavriliu, Daniela

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/037756

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	COLIN R. O’DOWD ET AL: "Identification and Structure-Guided Development of Pyrimidinone Based USP7 Inhibitors", ACS MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 9, no. 3, 21 February 2018 (2018-02-21), pages 238-243, XP055565198, US ISSN: 1948-5875, DOI: 10.1021/acsmmedchemlett.7b00512 table 4-compounds 35, 44, 46 -----	1, 2, 5-58, 73-88
Y	WO 2020/086595 A1 (DANA FARBER CANCER INST INC [US]) 30 April 2020 (2020-04-30) claims; example 7; tables 1-3 -----	1, 2, 5-58, 73-88
Y	WO 2016/109480 A1 (FORMA THERAPEUTICS INC [US]) 7 July 2016 (2016-07-07) claims; examples; tables 2-3 -----	1, 2, 5-58, 73-88
Y	WO 2016/109515 A1 (FORMA THERAPEUTICS INC [US]) 7 July 2016 (2016-07-07) claims; examples; table 37 -----	1, 2, 5-58, 73-88

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/037756**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

20

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

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

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims;; it is covered by claims Nos.:
57, 58 (completely); 1, 2, 5-56, 73-88 (partially)

30

40

Remark on Protest

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

International Application No. PCT/US2022 /037756

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 57, 58(completely); 1, 2, 5-56, 73-88(partially)

Compounds of formula (I) wherein Q is a pyrimidinyl-4-one ring and wherein R1 and R2 taken together do not form a ring, their pharmaceutical compositions and uses.

2. claims: 1-4, 11-43, 53-56, 59-88(all partially)

Compounds of formula (I) wherein Q is a bicycle ring and wherein L1 is C2-C4 alkylene group and one or more of the C atom could be replaced by N, their pharmaceutical compositions and uses.

3. claims: 1-4, 11-37, 44, 53-56, 59-73, 76-88(all partially)

Compounds of formula (I) wherein Q is a bicycle ring and wherein L1 is a phenyl group, their pharmaceutical compositions and uses.

4. claims: 1-5, 11-37, 45, 53-56, 59-73, 75-88(all partially)

Compounds of formula (I) wherein Q is a bicycle ring and wherein L1 is a biphenyl moiety, their pharmaceutical compositions and uses.

5. claims: 1-4, 11-37, 45, 53-56, 59-71, 73, 76-88(all partially)

Compounds of formula (I) wherein Q is a bicycle ring and wherein L1 is cyclohexyl group, their pharmaceutical compositions and uses.

6. claims: 1-4, 11-37, 45, 53-56, 59-71, 73, 76-88(all partially)

Compounds of formula (I) wherein Q is a bicycle ring and wherein L1 is piperazine ring, their pharmaceutical compositions and uses.

7. claims: 1-4, 6-37, 47-56, 59-71, 73-88(all partially)

Compounds of formula (I) wherein Q is a bicycle ring and wherein L1 is a piperidine-R9 group, their pharmaceutical compositions and uses.

8. claims: 1-4, 11-37, 46, 53-56, 59-71, 73-88(all partially)

10

20

30

40

50

International Application No. PCT/US2022/037756

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Compounds of formula (I) wherein Q is a bicycle ring and
wherein L1 is a B-Z moiety, their pharmaceutical
compositions and uses.

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/037756

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2018073602 A1	26-04-2018	AU 2017346516 A1	02-05-2019
		BR 112019007977 A2	09-07-2019
		CA 3040805 A1	26-04-2018
		CN 110088096 A	02-08-2019
		DK 3529241 T3	11-07-2022
		EP 3529241 A1	28-08-2019
		EP 4026832 A1	13-07-2022
		ES 2914284 T3	08-06-2022
		IL 266146 A	30-06-2019
		JP 7073359 B2	23-05-2022
		JP 2019535664 A	12-12-2019
		JP 2022106953 A	20-07-2022
		KR 20190069529 A	19-06-2019
		RU 2019115115 A	24-11-2020
		SG 11201903456W A	30-05-2019
		US 2019256518 A1	22-08-2019
		WO 2018073602 A1	26-04-2018
WO 2020086595 A1	30-04-2020	AU 2019368263 A1	29-04-2021
		CA 3113547 A1	30-04-2020
		EP 3870179 A1	01-09-2021
		JP 2022503821 A	12-01-2022
		US 2021347761 A1	11-11-2021
		WO 2020086595 A1	30-04-2020
WO 2016109480 A1	07-07-2016	EP 3240790 A1	08-11-2017
		HK 1246285 A1	07-09-2018
		JP 2018500377 A	11-01-2018
		MA 41291 A	07-11-2017
		US 2016185786 A1	30-06-2016
		US 2018339991 A1	29-11-2018
		US 2019308980 A1	10-10-2019
		US 2022033403 A1	03-02-2022
		WO 2016109480 A1	07-07-2016
WO 2016109515 A1	07-07-2016	AR 103297 A1	03-05-2017
		AU 2015374170 A1	27-07-2017
		AU 2021200346 A1	18-03-2021
		BR 112017013692 A2	09-01-2018
		CA 2972797 A1	07-07-2016
		CL 2017001687 A1	23-03-2018
		CN 107406451 A	28-11-2017
		CO 2017006997 A2	20-10-2017
		EA 201791507 A1	31-01-2018
		EP SP17049010 A	30-11-2017
		EP 3240791 A1	08-11-2017
		EP 3623372 A1	18-03-2020
		ES 2768996 T3	24-06-2020
		HK 1246284 A1	07-09-2018
		JP 6649388 B2	19-02-2020
		JP 2018500376 A	11-01-2018
		KR 20170106981 A	22-09-2017
		MA 40706 A1	28-02-2018
		PH 12017501224 A1	15-01-2018
		SA 517381839 B1	30-05-2022
		SG 11201704897Q A	28-07-2017
		TW 201639847 A	16-11-2016
		TW 202115067 A	16-04-2021

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	19/10 (2006.01)	A 6 1 P	19/10	
A 6 1 P	19/00 (2006.01)	A 6 1 P	19/00	
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	35/04 (2006.01)	A 6 1 P	35/04	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K	31/517 (2006.01)	A 6 1 K	31/517	
C 0 7 D	401/14 (2006.01)	C 0 7 D	401/14	C S P
C 0 7 D	487/04 (2006.01)	C 0 7 D	487/04	1 4 3
A 6 1 K	31/519 (2006.01)	A 6 1 K	31/519	
A 6 1 K	31/506 (2006.01)	C 0 7 D	487/04	1 4 2
C 0 7 D	471/04 (2006.01)	A 6 1 K	31/506	
A 6 1 K	31/4709 (2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 4 H
A 6 1 K	31/5377 (2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 1 3
		A 6 1 K	31/4709	
		C 0 7 D	471/04	1 0 7 A
		C 0 7 D	487/04	1 4 0
		C 0 7 D	471/04	1 0 4 Z
		A 6 1 K	31/5377	

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

弁護士 山本 健策

(72)発明者 バーレージ, サラ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 4 4, サマービル, ジョセフィーン アベニュー 2 8

(72)発明者 リウ, シャオシー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 8 0 3, バーリントン, リトルス ブルック コート 3
, アpartment 5 0

(72)発明者 ショーンフェルド, ライアン シー.

アメリカ合衆国 ニューヨーク 1 0 0 1 9, ニューヨーク, アベニュー オブ ジ アメリカス
1 3 5 0, スイート 2 9 0 2, ザ マーク ファウンデーション フォー キャンサー リサーチ

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC42 BC46 BC73 CB05 CB06 CB09 GA07

GA08 GA12 GA16 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA36 ZA40 ZA51 ZA96

ZA97 ZB07 ZB11 ZB26 ZB33 ZB35 ZC35 ZC41