

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-525740
(P2024-525740A)

(43)公表日 令和6年7月12日(2024.7.12)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D	471/04 (2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 1 6	4 C 0 7 6
A 6 1 K	47/54 (2017.01)	C 0 7 D	471/04		C S P 4 C 0 8 6
A 6 1 K	9/20 (2006.01)	A 6 1 K	47/54		
A 6 1 K	9/48 (2006.01)	A 6 1 K	9/20		
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 K	9/48		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全54頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-501799(P2024-501799)		(71)出願人	507183952	
(86)(22)出願日	令和4年7月15日(2022.7.15)			ダナーファーバー キャンサー インステ	
(85)翻訳文提出日	令和6年3月11日(2024.3.11)			イテュート, インコーポレイテッド	
(86)国際出願番号	PCT/US2022/073782			アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2	
(87)国際公開番号	WO2023/288305			2 1 5 - 5 4 5 0, ボストン ブルック	
(87)国際公開日	令和5年1月19日(2023.1.19)			ライン アヴェニュー 4 5 0	
(31)優先権主張番号	63/222,646		(74)代理人	100189131	
(32)優先日	令和3年7月16日(2021.7.16)			弁理士 佐伯 拓郎	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		(74)代理人	100182486	
	米国(US)			弁理士 中村 正展	
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA		(74)代理人	100147289	
	,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(			弁理士 佐伯 裕子	
	AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A		(72)発明者	ベラーノ, アリッサ	
	T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR			アメリカ合衆国 0 2 1 3 4 マサチュー	
	,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,			セッツ州 オールストン, コモンウェル	
	最終頁に続く			最終頁に続く	

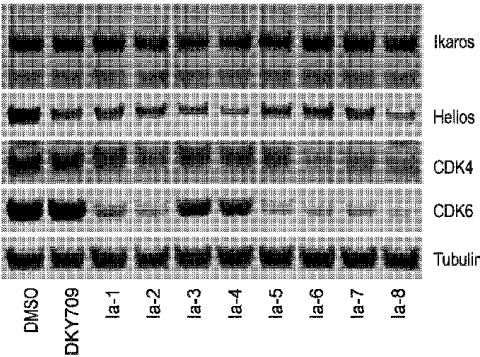
(54)【発明の名称】 小分子サイクリン依存性キナーゼ4／6（CDK4／6）およびIKZF2（HELIOS）分解剤並びにその使用方法

(57)【要約】

本出願は、サイクリン依存性キナーゼ4（CDK4）、サイクリン依存性キナーゼ6（CDK6）およびHeliosとしても知られるIkarosファミリージクフィンガー2（IKZF2）のタンパク質分解誘導部分として作用する二官能性化合物を提供する。CDK4、CDK6、およびIKZF2によって調節される障害の処置のための方法もまた開示される。

【選択図】 図1A

FIG. 1A

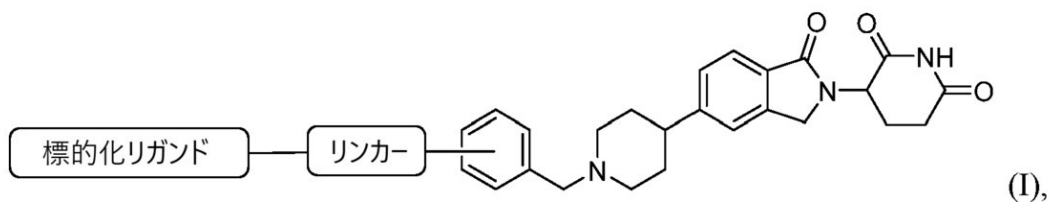


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) で表される構造を有する二官能性化合物：

【化 1】



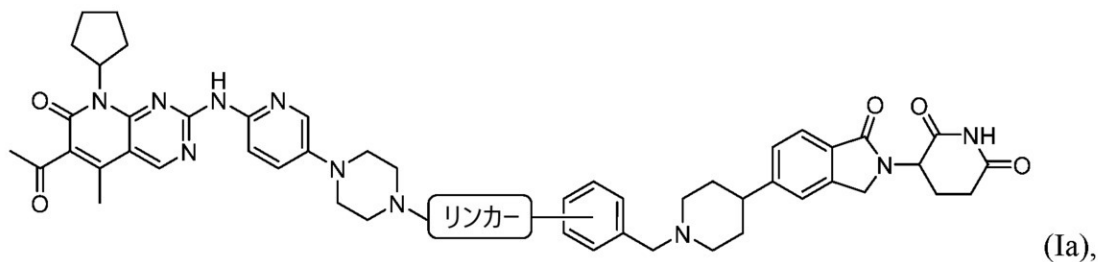
10

またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体であって、式中、標的化リガンドが CDK 4 および／または CDK 6 に結合し、リンカーがアルキレン鎖またはポリエチレングリコール鎖を含む、薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。

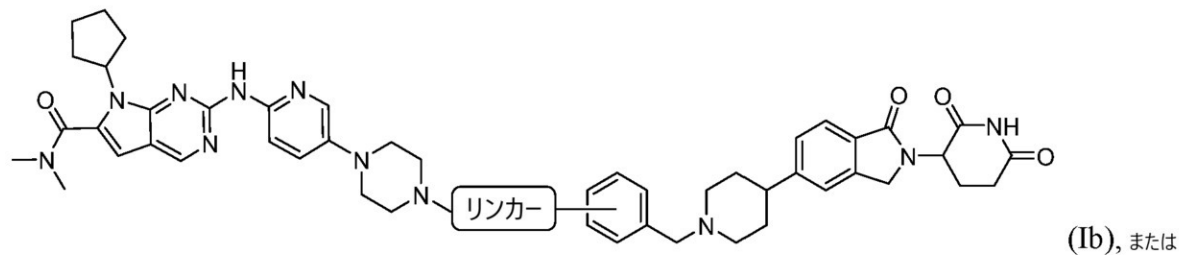
【請求項 2】

式 (I a)、式 (I b)、または式 (I c) によって表される構造を有する、請求項 1 に記載の二官能性化合物：

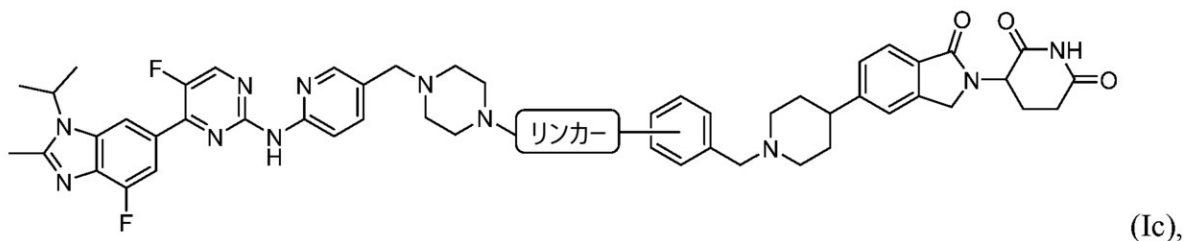
【化 2】



20



30



40

またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。

【請求項 3】

前記リンカーがアルキレン鎖を含む、請求項 1 に記載の二官能性化合物。

【請求項 4】

前記アルキレン鎖が、 $-O-$ または $-NH-$ の少なくとも 1 つによって中断され、および／または $-O-$ または $-NH-$ の少なくとも 1 つによりいずれかの末端または両方の末端が終結する、請求項 3 に記載の二官能性化合物。

【請求項 5】

前記リンカーが 1 ～ 6 個のアルキレン単位を含む、請求項 1 に記載の二官能性化合物。

50

【請求項 6】

前記リンカーがポリエチレングリコール鎖を含む、請求項 1 に記載の二官能性化合物。

【請求項 7】

前記リンカーが、 $-O-$ または $-NH-$ のうちの少なくとも 1 つによりいずれかの末端または両方の末端で終結する、請求項 6 に記載の二官能性化合物。

【請求項 8】

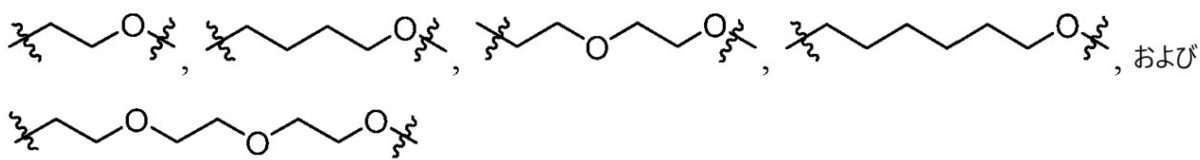
前記リンカーが 2 ～ 3 個のエチレングリコール単位を含む、請求項 6 に記載の二官能性化合物。

【請求項 9】

前記リンカーが、構造：

【化 3】

10



のいずれか 1 つである、請求項 1 に記載の二官能性化合物。

【請求項 10】

20

前記リンカーが、3 位（メタ）で前記フェニル基に結合している、請求項 1 に記載の二官能性化合物。

【請求項 11】

前記リンカーが、4 位（パラ）で前記フェニル基に結合している、請求項 1 に記載の二官能性化合物。

【請求項 12】

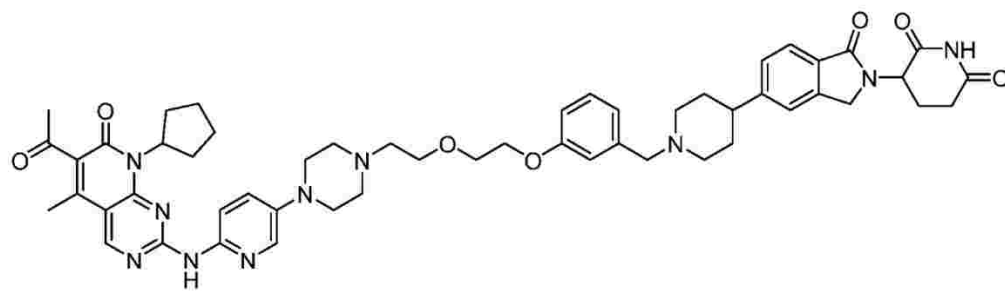
式：

30

40

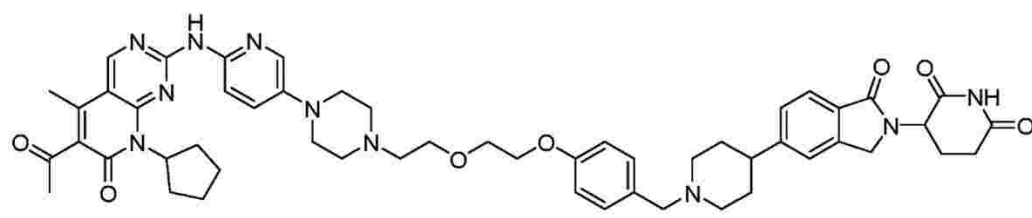
50

【化 4】



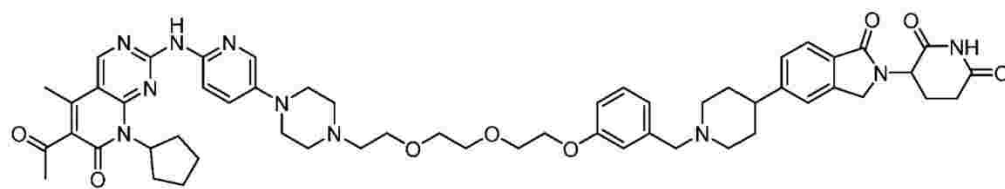
(Ia-1),

10

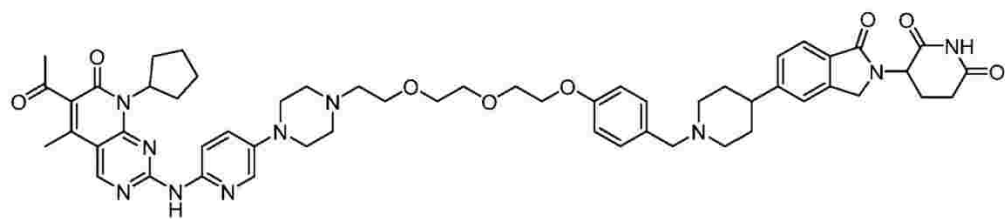


(Ia-2),

20

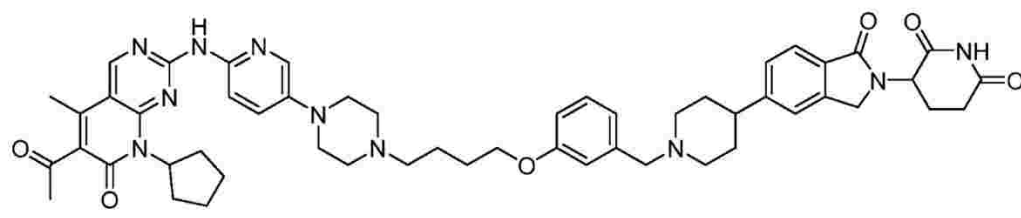


(Ia-3),



(Ia-4),

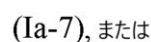
30



(Ia-5),

40

10



30

40

50

、子宮癌、肝細胞癌、脂肪肉腫、および黒色腫から選択される、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 21】

前記癌が血液癌である、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 22】

前記血液癌が、白血病、リンパ腫、および骨髄腫から選択される、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

細胞を請求項 1 に記載の二官能性化合物と接触させることを含む、*in vitro* または *in vivo* のいずれかで、細胞中の CDK 4 および／または CDK 6、ならびに Helios のレベルを減少させる方法。

10

【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 16 日に提出された米国仮特許出願第 63 / 222, 646 号に対する米国特許法第 119 条 (e) 項に基づく優先権の利益を主張するものであり、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

政府の支援

20

本開示は、国立衛生研究所 (The National Institutes of Health) によって授与された助成金番号 R01 CA218278 の下で政府の支援を受けてなされた。政府は、本開示において一定の権利を有する。

【背景技術】

【0003】

IKZF ジンクフィンガー転写因子ファミリー (IKZF) ファミリーのメンバーである Helios (IKZF2) は、T 細胞の活性および機能の重要な調節因子である。Helios の遺伝子欠失は、抗腫瘍免疫応答の増強をもたらした (Kim et al., Science 350:334-339 (2015))。特に、Helios は、調節性 T 細胞において高度に発現される (Elkord et al. Biol. Ther. 12:1423-1425 (2012))、エフェクター T 細胞の活性を制限する T 細胞の亜集団である。制御性 T 細胞 (Treg) における Helios の選択的欠失は、抑制活性の喪失およびエフェクター T 細胞機能の獲得の両方をもたらした (Najagawa et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 113:6248-6253 (2016); Yates et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 115:2162-2167 (2018))。このように、Helios は、Treg における T 細胞エフェクター機能を制限する重要な因子である。

30

【0004】

Helios の発現はまた、慢性ウイルス感染 (Crawford et al., Immunity 40:289-302 (2014), Doering et al., Immunity 37:1130-1144 (2012); Scott-Browne et al., Immunity 45:1327-1340 (2016)) および腫瘍 (Martinez et al., Immunity 42:265-278 (2015); Mognol et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 114:E2776-E2785 (2017); Pereira et al., J. Leukoc. Biol. 102:601-615 (2017); Singer et al., Cell 166:1500-1511 (2016); Schietinger et al., Immunity 45:389-401 (2016))、ならびに機能不全キメラ抗原受容体 (C

40

50

AR) T細胞 (Long et al., Nat. Med. 21:581-590 (2015)) においても同様である。Helios および様々なスプライスアイソフォームの過剰発現又は異常発現が、T細胞白血病およびリンパ腫を含むいくつかの血液悪性腫瘍において報告されている (Nakase et al., Exp. Hematol. 30:313-317 (2002); Tabayashi et al., Cancer Sci. 98:182-188 (2007); Asanuma et al., Cancer Sci. 104:1097-1106 (2013))。さらに、混合系統白血病 (MLL) 駆動性骨髄性白血病のモデルにおける Helios のノックダウンは、増殖を強力に抑制し、細胞死を増加させた (Park et al., J. Clin. Invest. 125:1286-1298 (2015); Park et al., Cell Stem Cell 24:153-165 (2019))。

10

【0005】

サイクリン依存性キナーゼ (CDK) は、細胞周期または遺伝子転写のいずれかを制御するために複数のシグナル伝達経路を統合する。CDK 1、2、4 および 6 は、細胞周期移行を駆動する重要な酵素である。例えば、CDK 1 は有糸分裂進行の重要な決定因子であり、CDK 2 は S 期における DNA 複製を調節し、CDK 4/6 は、Rb タンパク質のリン酸化によって細胞周期を G0 または G1 期から S 期に駆動して、細胞周期制御に関与する遺伝子の発現を活性化する。CDK 4/6 阻害剤は、ex vivo ヒト T 細胞および複数の in vivo マウス腫瘍モデルの両方において、T 細胞に対して強力な免疫刺激効果を有することが示されている。CDK 7、9 および 12 は、細胞周期を直接促進する代わりに転写を調節する。CDK 7 は、転写開始の調節を担う TFIIF 複合体の酵素成分であり、CDK 9 および CDK 12 は、転写伸長およびプロセッシングを調節する。

20

【0006】

CDK の脱調節は、細胞状態に対して有意な影響を有することが示されており、しばしば発癌性として同定される。多数の選択的または pan-CDK 小分子阻害剤が同定されているが、既知の阻害剤のほとんどは、高い全身薬物濃度がないために臨床試験で失敗している。より最近では、3つの CDK 4/6 阻害剤、アベマシクリブ、パルボシクリブ、およびリボシクリブが、ホルモン受容体 (HR) 陽性ヒト上皮成長因子受容体 2 (HER-2) 陰性転移性乳癌を処置するためのホルモン療法と組み合わせて臨床応用されている。

30

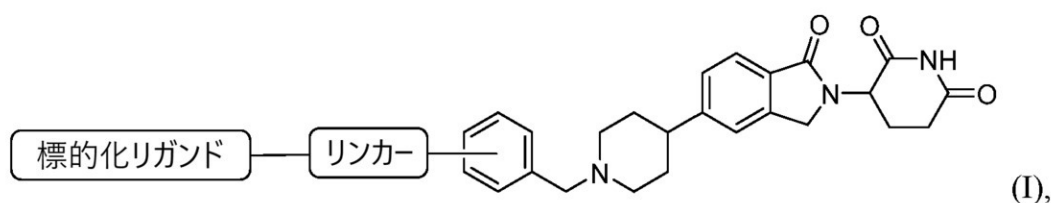
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

本開示の第一の態様は、式 (I) によって表される構造：

【化 1】



40

を有する二官能性化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を対象とし、式中、標的化リガンドが CDK 4 および/または CDK 6 に結合し、リンカーがアルキレン鎖またはポリエチレングリコール鎖を含む。

【0008】

本開示の別の態様は、治療有効量の式 (I) の二官能性化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物を対象とす

50

る。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、固体の形態である。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、錠剤またはカプセルの形態である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は液体の形態である。

【0009】

本開示の別の態様は、式（I）の二官能性化合物ならびにそれらの薬学的に許容される塩および立体異性体を作製する方法を対象とする。

【0010】

本開示のさらなる態様は、CDK4および／またはCDK6、ならびにHeliosの異常な活性を特徴とする疾患または障害を治療する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の式（I）の二官能性化合物または薬学的に許容されるその塩もしくはは立体異性体を投与することを含む方法を対象とする。いくつかの実施形態では、疾患または障害は癌である。いくつかの実施形態では、癌は固形腫瘍を特徴とする。いくつかの実施形態では、癌は、乳癌、脳腫瘍、子宮内膜癌、頭頸部癌、消化管癌、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、子宮癌、肝細胞癌、脂肪肉腫、および黒色腫から選択される。いくつかの実施形態では、癌は血液癌である。いくつかの実施形態では、血液癌は、白血病、リンパ腫、および骨髄腫から選択される。

10

【0011】

本開示のなおさらなる態様は、細胞を、有効量の式（I）の二官能性化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはは立体異性体またはその薬学的に許容される塩もしくはは立体異性体と接触させることを含む、*in vitro*または*in vivo*のいずれかで、細胞におけるCDK4および／またはCDK6、ならびにHeliosのレベルを低減させる方法を対象とする。

20

【0012】

CDK4／6阻害剤は、*ex vivo*ヒトT細胞および複数の*in vivo*マウス腫瘍モデルの両方において、T細胞に対して強力な免疫刺激効果を有することが示されている。従来のCDK4／6阻害剤は、Heliosの分解を誘導することが示されていない。Heliosの従来の小分子分解剤は、調節性T細胞のアネルギー表現型および抑制性表現型を不安定化することが示されている。本開示の二官能性化合物は、ユビキチン化およびその後のプロテアソーム分解のためにHelios、CDK4、および／またはCDK6を標的とするようにCRL4（CRBN）E3リガーゼ複合体を再プログラムし、したがって抗腫瘍免疫を促進し得る。それらはまた、免疫チェックポイント阻害剤（例えば、抗PD-1、抗PD-L1）または細胞療法（例えば、CAR-T細胞）などの既存の免疫療法と組み合わせて使用され得る。

30

【0013】

いかなる特定の作用理論にも束縛されることを意図しないが、Heliosの分解を引き起こすことによって、本開示の二機能性化合物は、調節性T細胞をエフェクターT細胞に変換することによって、および疲弊したT細胞またはCAR-T細胞におけるエフェクターT細胞機能をレスキューすることによって、抗腫瘍免疫応答を増強し得ると考えられる。さらに、本開示の化合物は、抗増殖効果と免疫調節効果との組み合わせによって、それらの治療的（例えば、抗癌）効果または利益を発揮すると考えられる。機構的に、開示される化合物は、セレブロン（CRBN）と「分子接着剤」を形成することによってHeliosの分解を誘導すると考えられる。

40

【0014】

分子接着剤化合物は、ユビキチンリガーゼの状況において、タンパク質分解をもたらすタンパク質-タンパク質相互作用を誘導する（Stanton et al., Science 359: eaa05902 (2018)）。タンパク質分解標的キメラ分子（PROTAC）とは異なり、分子グルー化合物は、E3ユビキチンリガーゼの基質受容体と標的タンパク質との間の相互作用を誘導して標的のタンパク質分解をもたらす小分子（小分子分解剤としても知られる）である。標的のタンパク質分解を誘導する分子接着剤の例としては、IMiD（免疫調節薬物；例えば、サリドマイド）が挙げられ、これは、

50

基質（例えば、IKZF1／3）と、Cullin-RINGユビキチンリガーゼ4（CRL4）の基質受容体（DCAFとしても知られる）であるセレブロンとの間の新規な相互作用を生じる（Besten and Lipford, Nat. Chem. Biol. 16 (11): 1157-1158 (2020)）。従来の酵素阻害剤とは異なり、これらの分子接着剤分解剤は、化学量論的に作用して、以前は到達できなかった標的の急速な枯渇を触媒する（Chopra et al., Drug Discov. Today. Technol. 31: 5-13 (2019)）。非常に望ましいが、分子接着剤分解剤は思いがけなく見出されただけである。これらの化合物を同定または設計するために利用可能な戦略は限られている（Slabicki et al., Nature DOI: 10.1038/s41586-020-2374-x (2020)）。

10

【0015】

本開示の文脈において、式（I）の化合物は、ユビキチンリガーゼ（この場合はCRBN）を標的タンパク質（この場合はHelios）に動員して、標的タンパク質分解の触媒として機能するという意味で、分子接着剤として作用する。そうすることで、化合物は、標的タンパクが新基質（neosubstrate）になるように、CRBNの基質結合部位を変化させると考えられている（Burslem et al., Chem. Rev. 117: 11269-11301 (2017)）。ユビキチン化工程後の分子接着剤の解離は、標的タンパク質の異なる分子上でのその後の機能を可能にする（Chen et al. Med. Chem. Lett. 28: 2585-2592 (2018)）。

20

【0016】

本明細書の実施例に示されるように、式（I）の二官能性化合物（本明細書では分解剤とも呼ばれる）は、CDK4、CDK6、およびHeliosの共分解を促進する一方で、他のCDKおよびIKZFアイソフォームを実質的に温存する。したがって、本開示の二官能性化合物は、CDK4、CDK6、およびHeliosノックダウンのための一連の新しい化学的ツールとして機能し、非選択的結合リガンドよりも選択的である分解剤に到達するための広範に適用可能なアプローチを例示し、CDK4、CDK6、およびHelios媒介性疾患および障害、例えば、癌、神経変性疾患、および自己免疫疾患の有効な治療を提供し得る。

30

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図1A】図1Aは、1 μ Mの標的化合物（DKY709およびIa-1～Ia-8）で4時間処理したJurkat細胞の一組のイムノプロットであり、各化合物についてのIkaros、Helios、CDK4、CDK6、およびチューブリンのレベルを示す。

【0018】

【図1B】図1Bは、Helios分解剤DKY709、トリプル分解剤Ia-8、および対の陰性対照化合物17で4時間処理したJurkat細胞の一組の免疫プロットであり、0.1 μ Mおよび1 μ Mでの各化合物についてのIkaros、Helios、CDK4、CDK6、およびチューブリンのレベルを示す。

40

【0019】

【図2】図2は、0.1 μ Mおよび1 μ Mの標的化合物（パルボシクリブ、DKY709、Ia-8、および17）で16時間処理したJurkat細胞の一組の免疫プロットである。

【0020】

【図3A】図3Aは、Jurkat細胞を100 nMの標的化合物（パルボシクリブ、DKY709、18、Ia-6、16、Ia-8、および17）で24時間処理した後の、ヨウ化プロピジウム（PI）染色を使用したDNA含有量のヒストグラムおよび定量化のセットである。

【0021】

50

【図 3 B】図 3 B は、J u r k a t 細胞を 3 日間処理した後に C e l l T i t e r G l o によって評価した、標的化合物（パルボシクリブ、I a - 8、および 17）の濃度（l o g [阻害剤]、M）に対する正規化した発光のグラフである。

【0022】

【図 4】図 4 は、 α -C D 3 / C D 2 8 での T C R 刺激の際の J u r k a t 細胞における標的化合物についての [I L 2] のグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0023】

別段の定義がない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語および科学用語は、本明細書の主題が属する技術分野の当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書および添付の特許請求の範囲において使用される場合、反対のことが明記されない限り、以下の用語は、本開示の理解を容易にするために示される意味を有する。

10

【0024】

本明細書および添付の特許請求の範囲で使用される場合、単数形「a」、「an」、および「the」は、文脈が明らかに他を指示しない限り、複数の指示対象を含む。したがって、例えば、「組成物（a c o m p o s i t i o n）」への言及は、2 つ以上のそのような組成物の混合物を含み、「阻害剤（a n i n h i b i t o r）」への言及は、2 つ以上のそのような阻害剤の混合物を含む、などである。

【0025】

特に明記しない限り、用語「約」は、用語「約」によって修飾される特定の値の 10 % 以内（例えば、5 %、2 % または 1 % 以内）を意味する。

20

【0026】

「含む（i n c l u d i n g）」、「含有する（c o n t a i n i n g）」、または「特徴とする（c h a r a c t e r i z e d b y）」と同義である移行句「含む（c o m p r i s i n g）」は、包括的またはオープンエンドであり、追加の列挙されていない要素または方法ステップを除外しない。対照的に、移行句「からなる」は、特許請求の範囲に特定されていない任意の要素、ステップ、または成分を除外する。移行句「から本質的になる」は、特許請求の範囲を、特許請求される開示の「特定の材料またはステップ」および基本的かつ新規な特徴に実質的に影響を及ぼさないものに限定する。

【0027】

30

本開示の化合物に関して、以下の用語がそれらをさらに記載するために本明細書で使用される範囲で、以下の定義が適用される。

【0028】

本明細書で使用される場合、用語「アルキル」は、飽和直鎖または分枝鎖一価炭化水素ラジカルを指す。式（I）の化合物中のいずれの特定の基についても他に定義されない限り、一実施形態において、アルキル基は C₁ ~ C₁₈ 基である。他の実施形態において、アルキル基は、C₀ ~ C₆、C₀ ~ C₅、C₀ ~ C₃、C₁ ~ C₁₂、C₁ ~ C₈、C₁ ~ C₆、C₁ ~ C₅、C₁ ~ C₄ または C₁ ~ C₃ 基（ここで、C₀ アルキルは結合を意味する）。アルキル基の例としては、メチル、エチル、1-プロピル、2-プロピル、i-プロピル、1-ブチル、2-メチル-1-プロピル、2-ブチル、2-メチル-2-プロピル、1-ペンチル、n-ペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、2-メチル-2-ブチル、3-メチル-2-ブチル、3-メチル-1-ブチル、2-メチル-1-ブチル、1-ヘキシル、2-ヘキシル、3-ヘキシル、2-メチル-2-ペンチル、3-メチル-2-ペンチル、4-メチル-2-ペンチル、3-メチル-3-ペンチル、2-メチル-3-ペンチル、2,3-ジメチル-2-ブチル、3,3-ジメチル-2-ブチル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシルおよびドデシルが挙げられる。いくつかの実施形態において、アルキル基は C₁ ~ C₃ アルキル基である。

40

【0029】

本明細書で使用される場合、用語「アルキレン」は、炭素および水素のみからなり、不飽和を含まず、1 ~ 12 個の炭素原子を有する、分子の残りをラジカル基に連結する直鎖

50

または分枝鎖の二価の炭化水素鎖を指し、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、 n -ブチレンなどである。いくつかの実施形態において、アルキレン鎖または二価アルキレン鎖は、少なくとも1つの他の基によって中断されてもよく、および／または少なくとも1つの他の基で（いずれかまたは両方の末端で）終結してもよい。いくつかの実施形態において、アルキレン鎖または二価アルキレン鎖は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R')$ 、 $-C \equiv C-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-C(NOR')$ 、 $-C(O)N(R')$ 、 $-C(O)N(R')C(O)-$ 、 $-C(O)N(R')C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')$ 、 $-C(NR')$ 、 $-N(R')C(NR')$ 、 $-C(NR')N(R')$ 、 $-N(R')C(NR')N(R')$ 、 $-B(Me)O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-OS(O)-$ 、 $-S(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-OS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2O-$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')$ 、 $-N(R')S(O)-$ 、 $-S(O)N(R')$ 、 $-N(R')S(O)N(R')$ 、 $-C \sim C_{12}$ カルボシクレン、3～12員ヘテロシクレン、5～12員ヘテロアリーレンまたはそれらの任意の組合せの少なくとも1つによって中断されていてもよく、および／または（いずれかまたは両方の末端で）それらで終端していてもよく、ここで、 R' は、 H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、中断基および一方または両方の終端基は、同じであっても異なってもよい。式(I)の化合物中のいずれかの特定の基について他に定義されない限り、アルキレン鎖は、単結合を介して分子の残りに、および単結合を介してラジカル基に結合していてもよい。いくつかの実施形態では、アルキレン基は、1～8個の炭素原子を含有する($C_1 \sim C_8$ アルキレン)。他の実施形態では、アルキレン基は、1～5個の炭素原子を含有する($C_1 \sim C_5$ アルキレン)。他の実施形態において、アルキレン基は、1～4個の炭素原子を含有する($C_1 \sim C_4$ アルキレン)。他の実施形態において、アルキレンは、1～3個の炭素原子を含有する($C_1 \sim C_3$ アルキレン)。他の実施形態において、アルキレン基は、1～2個の炭素原子を含有する($C_1 \sim C_2$ アルキレン)。他の実施形態において、アルキレン基は、1つの炭素原子を含有する(C_1 アルキレン)。

【0030】

本明細書で使用される場合、用語「アルケニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する直鎖または分枝鎖の一価炭化水素ラジカルを指す。式(I)の化合物中の任意の特定の基について他に定義されない限り、アルケニルは、「シス」および「トランス」配向、あるいは「E」および「Z」配向を有するラジカルを含む。一例において、アルケニルラジカルは、 $C_2 \sim C_{18}$ 基である。他の実施形態では、アルケニル基は、 $C_2 \sim C_{12}$ 、 $C_2 \sim C_{10}$ 、 $C_2 \sim C_8$ 、 $C_2 \sim C_6$ または $C_2 \sim C_3$ 基である。例としては、エテニルまたはビニル、プロプ-1-エニル、プロプ-2-エニル、2-メチルプロプ-1-エニル、ブト-1-エニル、ブト-2-エニル、ブト-3-エニル、ブタ-1, 3-ジエニル、2-メチルブタ-1, 3-ジエン、ヘキサ-1-エニル、ヘキサ-2-エニル、ヘキサ-3-エニル、ヘキサ-4-エニルおよびヘキサ-1, 3-ジエニルが挙げられる。

【0031】

本明細書で使用される「アルコキシル」または「アルコキシ」という用語は、結合点である酸素ラジカルが結合している、上で定義されたアルキル基を指す。代表的なアルコキシル基には、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、tert-ブトキシなどが含まれる。「エーテル」は、酸素によって共有結合された2つの炭化水素である。したがって、アルキルをエーテルにするアルキルの置換基は、 $-O$ -アルキル、 $-O$ -アルケニル、および $-O$ -アルキニルの1つによって表すことができるようなアルコキシルであるか、またはアルコキシルに類似している。

【0032】

本明細書で使用される場合、「アルコキシレン」という用語は、一般式($-O-C_nH_{2n-}$)（式中、 n は整数（例えば、1、2、3、4、5、6、または7）を表し、直鎖

20

30

40

50

および分岐鎖基の両方を含む)の飽和一価脂肪族基を指す。式(I)の化合物中のいずれかの特定の基について他に定義されない限り、アルコキシレン鎖は、単結合を介して分子の残りに、および単結合を介してラジカル基に結合していてもよい。いくつかの実施形態では、アルコキシレン基は、1~3個の炭素原子を含む($-O-C_1 \sim C_3$ アルコキシレン)。他の実施形態において、アルコキシレン基は、1~5個の炭素原子を含有する($-O-C_1 \sim C_5$ アルコキシレン)。

【0033】

本明細書で使用される場合、用語「ハロゲン」(または「ハロ」または「ハロゲン化物」)は、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素を指す。

【0034】

本明細書で使用される場合、用語「環状基」は、単独でまたはより大きな部分の一部として使用され、飽和、部分飽和または芳香族環系を含む任意の基、例えば、炭素環式(シクロアルキル、シクロアルケニル)、複素環式(ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル)、アリアルおよびヘテロアリアル基を広く指す。式(I)の化合物中のいずれかの特定の基について他に定義されない限り、環状基は、1つまたは複数の(例えば、縮合)環系を有し得る。したがって、例えば、環状基は、1つ以上の炭素環式基、複素環式基、アリアル基またはヘテロアリアル基を含み得る。

【0035】

本明細書で使用される場合、「炭素環」(「カルボシクリル」ともいう)という用語は、単独でまたはより大きな部分の一部として使用され、炭素数3~20の飽和、部分的に不飽和、または芳香族の環系を含む基を指し、これは単独でまたはより大きな部分の一部である(例えば、アルク炭素環式(*alk carbocyclic*)基)。式(I)の化合物中のいずれかの特定の基について他に定義されない限り、カルボシクリルという用語は、単環式、二環式、三環式、縮合環式、架橋環式、およびスピロ環式、ならびにそれらの組合せを含む。一実施形態では、カルボシクリルは、3~15個の炭素原子($C_3 \sim C_{15}$)を含む。一実施形態において、カルボシクリルは、3~12個の炭素原子($C_3 \sim C_{12}$)を含む。別の実施形態では、カルボシクリルは、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_{10}$ または $C_5 \sim C_{10}$ を含む。別の実施形態において、カルボシクリルは、単環として、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ または $C_5 \sim C_6$ を含む。いくつかの実施形態では、二環としてのカルボシクリルは、 $C_7 \sim C_{12}$ を含む。別の実施形態において、カルボシクリルは、スピロ系として、 $C_5 \sim C_{12}$ を含む。単環カルボシクリルの代表例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、1-シクロペント-1-エニル、1-シクロペント-2-エニル、1-シクロペント-3-エニル、シクロヘキシル、パー重水素シクロヘキシル、1-シクロヘキス-1-エニル、1-シクロヘキス-2-エニル、1-シクロヘキス-3-エニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロウンデシル、フェニル、およびシクロドデシルが挙げられ; 7~12個の環原子を有する二環カルボシクリルとしては、[4, 3]、[4, 4]、[4, 5]、[5, 5]、[5, 6]または[6, 6]環系、例えば、ビシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビシクロ[2.2.2]オクタン、ナフタレン、およびビシクロ[3.2.2]ノナンが挙げられる。スピロカルボシクリルの代表例としては、スピロ[2.2]ペンタン、スピロ[2.3]ヘキサン、スピロ[2.4]ヘプタン、スピロ[2.5]オクタンおよびスピロ[4.5]デカンが挙げられる。カルボシクリルという用語は、本明細書で定義されるアリアル環系を含む。カルボシクリルという用語はまた、シクロアルキル環(例えば、飽和または部分的に不飽和の単環式、二環式、またはスピロ環式炭素環)を含む。用語炭素環式基はまた、1つ以上(例えば、1、2または3個)の異なる環状基(例えば、アリアルまたは複素環式環)に縮合した炭素環式環を含み、ここで、ラジカルまたは結合点は、炭素環式環上にある。

【0036】

したがって、用語炭素環式はまた、本明細書で使用される場合、式- R^C -カルボシクリル(式中、 R^C はアルキレン鎖である)の基を指すカルボシクリルアルキル基を包含す

10

20

30

40

50

る。用語炭素環式はまた、本明細書で使用されるとき、式 $-O-R^C-$ カルボシクリル（式中、 R^C はアルキレン鎖である）の酸素原子を介して結合している基を指すカルボシクリルアルコキシ基を包含する。

【0037】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクリル」という用語は、単独でまたはより大きな部分の一部として使用され、飽和、部分不飽和または芳香族環系を含有し、1個または複数（例えば、1、2、3または4個）の炭素原子がヘテロ原子（例えば、O、N、N（O）、S、S（O）またはS（O）₂）で置き換えられている「カルボシクリル」を指す。ヘテロシクリルという用語は、単環、二環、三環、縮合環、架橋環、およびスピロ環系、ならびにそれらの組み合わせを含む。式（I）の化合物中の任意の特定の基について他に定義されない限り、いくつかの実施形態において、ヘテロシクリルは、3～15員のヘテロシクリル環系をいう。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリルは、3～12員のヘテロシクリル環系を指す。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリルは、3～12員の飽和ヘテロシクリル環系などの飽和環系を指す。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリルは、5～14員ヘテロアリール環系などのヘテロアリール環系を指す。ヘテロシクリルという用語はまた、3～8個の炭素および1個または複数（1、2、3または4個）のヘテロ原子を含有する飽和または部分不飽和の単環系、二環系またはスピロ環系であるC₃～C₈ヘテロシクロアルキルも含む。

【0038】

いくつかの実施形態において、ヘテロシクリル基は、3～12個の環原子を含み、単環、二環、三環およびスピロ環系を含み、ここで、環原子は炭素であり、1～5個の環原子は、ヘテロ原子（例えば、窒素、硫黄または酸素）である。いくつかの実施形態において、ヘテロシクリルは、窒素、硫黄、または酸素から選択される1つ以上のヘテロ原子を有する3～7員の単環を含む。いくつかの実施形態において、ヘテロシクリルは、窒素、硫黄、または酸素から選択される1つ以上のヘテロ原子を有する4～6員の単環を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリルは、3員の単環を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリルは、4員の単環を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリルは、5～6員の単環を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、0～3個の二重結合を含む。前述の実施形態のいずれかにおいて、ヘテロシクリルは、1、2、3または4個のヘテロ原子を含む。任意の窒素または硫黄ヘテロ原子は、任意選択で酸化されていてもよく（例えば、NO、SO、SO₂）、任意の窒素ヘテロ原子は、任意選択で四級化されていてもよい（例えば、[NR₄]⁺Cl⁻、[NR₄]⁺OH⁻）。ヘテロシクリルの代表例には、オキシラニル、アジリジニル、チイラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、1,2-ジチエタニル、1,3-ジチエタニル、ピロリジニル、ジヒドロ-1H-ピロリル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、テトラヒドロチエニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、1,1-ジオキソ-チオモルホリニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、ヘキサヒドロチオピラニル、ヘキサヒドロピリミジニル、オキサジナニル、チアジナニル、チオキサニル、ホモピペラジニル、ホモピペリジニル、アゼパニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、オキサゼパニル、ジアゼパニル、1,4-ジアゼパニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、チアゼパニル、テトラヒドロチオピラニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、1,1-ジオキソイソチアゾリジノニル、オキサゾリジノニル、イミダゾリジノニル、4,5,6,7-テトラヒドロ[2H]インダゾリル、テトラヒドロベンゾイミダゾリル、4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]イミダゾリル、1,6-ジヒドロイミダゾール[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジニル、チアジニル、チオフェニル、オキサジニル、チアジニル、オキサジニル、ジチアジニル、ジオキサジニル、オキサチアジニル、チアトリアジニル、オキサトリアジニル、ジチアジニル、イミダゾリニル、ジヒドロピリミジニル、テトラヒドロピリミジニル、1-ピロリニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、インドリニル、チアピラニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ジオキサニル、1,3-ジオキソラ

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

【0039】

したがって、用語「複素環式」は、N-ヘテロシクリル基を包含し、これは、本明細書で使用される場合、少なくとも1個の窒素を含有するヘテロシクリル基を指し、ヘテロシクリル基の分子の残りの部分への結合点は、ヘテロシクリル基中の窒素原子を介する。N-ヘテロシクリル基の代表例としては、1-モルホリニル、1-ピペリジニル、1-ピペラジニル、1-ピロリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニルおよびイミダゾリジニルが挙げられる。用語「ヘテロ環式」はまた、C-ヘテロシクリル基を包含し、これは、本明細書中で使用される場合、少なくとも1個のヘテロ原子を含むヘテロシクリル基をいい、ここで、ヘテロシクリル基の残りの部分への結合点は、ヘテロシクリル基中の炭素の原子を介する。C-ヘテロシクリル基の代表例としては、2-モルホリニル、2-または3-または4-ピペリジニル、2-ピペラジニル、および2-または3-ピロリジニルが挙げられる。用語「複素環」はまた、上記で開示されたように、式-R^Cヘテロシクリル（式中、R^Cはアルキレン鎖である）の基を指すヘテロシクリルアルキル基を包含する。用語「複素環」はまた、本明細書で使用される場合、式-O-R^C-ヘテロシクリル（式中、R^Cはアルキレン鎖である）の酸素原子を介して結合しているラジカルを指す、ヘテロシクリルアルコキシ基を包含する。

10

20

30

40

50

【0040】

本明細書で使用される場合、単独でまたはより大きな部分の一部として使用される用語「アリール」（例えば、アルキル上の末端炭素の原子が結合点である「アラルキル」、例えば、ベンジル基）、酸素が結合点である「アラルコキシ」、または結合点のアリール上にある「アラルコキシアルキル」）は、縮合環を含む単環、二環または三環の炭素環系を含む基を指し、ここで、系中の少なくとも1つの環は芳香族である。式（I）の化合物中の任意の特定の基について別段定義されない限り、いくつかの実施形態において、アラルコキシ基はベンゾキシ基である。用語「アリール」は、用語「アリール環」と互換的に使用され得る。一実施形態において、アリールは、6～18個の炭素原子を有する基を含む。別の実施形態において、アリールは、6～10個の炭素原子を有する基を含む。アリール基の例としては、フェニル、ナフチル、アントラシル、ビフェニル、フェナントレニル、ナфтаセニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレニル、1H-インデニル、2, 3-ジヒドロ-1H-インデニル、ナフチリジニルなどが挙げられ、これらは、本明細書に記載される1つ以上の置換基によって置換されていてもよく、または独立して置換されていてもよい。特定のアリールはフェニルである。いくつかの実施形態において、アリール基は、1つ以上（例えば、1、2または3つ）の異なる環状基（例えば、炭素環式環または複素環式環）に縮合したアリール環を含み、ここで、ラジカルまたは結合点は、アリール環上にある。異なって位置する二重結合を有することができる任意のアリール基の構造は、任意のおよび全てのそのような共鳴構造を包含すると考えられる。

10

【0041】

したがって、アリールという用語は、上記に開示されたように、式-R^cアリール（式中、R^cは、メチレンまたはエチレンなどのアルキレン鎖である）の基を指すアラルキル基（例えば、ベンジル）を包含する。いくつかの実施形態では、アラルキル基は、任意に置換されたベンジル基である。アリールという用語はまた、本明細書で使用される場合、式-O-R^c-アリール（式中、R^cは、メチレンまたはエチレンなどのアルキレン鎖である）の酸素原子を介して結合している基を指すアラルコキシ基を包含する。

20

【0042】

本明細書で使用される場合、単独でまたはより大きな部分（例えば、「ヘテロアリールアルキル」（「ヘテロアラルキル」ともいう）、または「ヘテロアリールアルコキシ」（「ヘテロアラルコキシ」ともいう）の一部として使用される用語「ヘテロアリール」は、5～14個の環原子を有する単環式、二環式または三環式の環系をいい、ここで、少なくとも1つの環は、芳香族であり、そして少なくとも1つのヘテロ原子を含む。一実施形態において、ヘテロアリールは、1個または複数の環原子が、独立して任意選択で置換されている窒素、硫黄または酸素である5～6員単環式芳香族基を含む。別の実施形態において、ヘテロアリールは、1個または複数の環原子が窒素、硫黄または酸素である5～6員単環式芳香族基を含む。ヘテロアリール基の代表例には、チエニル、フリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、チアトリアゾリル、オキサトリアゾリル、ピリジル、ピリミジル、イミダゾピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、テトラジニル、テトラゾロ[1, 5-b]ピリダジニル、プリニル、デアザプリニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、1, 3-チアゾール-2-イル、1, 3, 4-トリアゾール-5-イル、1, 3-オキサゾール-2-イル、1, 3, 4-オキサジアゾール-5-イル、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、1, 3, 4-チアジアゾール-5-イル、1H-テトラゾール-5-イル、1, 2, 3-トリアゾール-5-イルおよびピリド-2-イルN-オキシドが含まれる。用語「ヘテロアリール」はまた、ヘテロアリールが1つ以上の環式（例えば、カルボシクリル、またはヘテロシクリル）環に縮合している基を含み、ここで、ラジカルまたは結合点は、ヘテロアリール環上にある。非限定的な例としては、インドリル、インドリジニル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾチオフエニル、メチレンジオキシフェニル、ベンゾフラニル

30

40

50

、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾジオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、4H-キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニルおよびピリド[2,3-b]-1,4-オキサジン-3(4H)-オンが挙げられる。ヘテロアリール基は、単環式、二環式、三環式であってもよい。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、1つまたは複数（例えば、1、2または3つ）の異なる環状基（例えば、炭素環または複素環）に縮合したヘテロアリール環を含み、ここで、ラジカルまたは結合点は、ヘテロアリール環上にあり、いくつかの実施形態では、結合点は、複素環中に含有されるヘテロ原子である。異なって位置する二重結合を有することができる任意のヘテロアリール基の構造は、任意のおよび全てのそのような共鳴構造を包含すると考えられる。

10

【0043】

ヘテロアリールという用語はまた、本明細書で使用される場合、上記で定義されたヘテロアリール基を指し、少なくとも1個の窒素原子を含有し、N-ヘテロアリール基の分子の残りへの結合点がヘテロアリール基中の窒素原子を介する、N-ヘテロアリール基を包含する。ヘテロアリールという用語は、さらに、本明細書で使用される場合、上で定義されたヘテロアリール基を指すC-ヘテロアリール基を包含し、ヘテロアリール基の残りの部分への結合点は、ヘテロアリール基中の炭素の原子を介する。ヘテロアリールという用語は、さらに、ヘテロアリールアルキル基を包含し、これは、上で開示されているように、式-R^C-ヘテロアリールの基を指し、ここで、R^Cは、上で定義されているようなアルキレン鎖である。ヘテロアリールという用語は、本明細書で使用される場合、式-O-R^C-ヘテロアリール（式中、R^Cは、上で定義されたアルキレン基である）の酸素原子を介して結合した基を指すヘテロアラルコキシ（またはヘテロアリールアルコキシ）基をさらに包含する。

20

【0044】

別段の記載がない限り、任意の特定の基（複数可）についてさらに定義されない限り、本明細書に記載される基のいずれも、置換されていても置換されていなくてもよい。本明細書で使用される場合、「置換された」という用語は、そのような置換が置換された原子および置換基の許容される原子価に従い、置換が安定な化合物、すなわち、転位、環化、脱離などによる変換を自発的に受けない化合物をもたらすという暗黙の条件で、許容されるすべての置換基を広く指す。代表的な置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシル基、および任意の数の炭素原子、例えば、1~14個の炭素原子を含有する任意の他の有機基が挙げられ、これらは、直鎖、分岐、または環状構造形式で分類される酸素、硫黄、および窒素などの1つまたは複数（例えば、1、2、3、または4個）のヘテロ原子を含んでもよい。

30

【0045】

従って、任意の特定の基についてさらに定義されない限り、置換基の代表的な例としては、アルキル、置換アルキル（例えば、C₁~C₆、C₁~5、C₁~4、C₁~3、C₁~2、C₁）、アルコキシ（例えば、C₁~C₆、C₁~5、C₁~4、C₁~3、C₁~2、C₁）、置換アルコキシ（例えば、C₁~C₆、C₁~5、C₁~4、C₁~3、C₁~2、C₁）、ハロアルキル（例えば、CF₃）、アルケニル（例えば、C₂~C₆、C₂~5、C₂~4、C₂~3、C₂）、置換アルケニル（例えば、C₂~C₆、C₂~5、C₂~4、C₂~3、C₂）、アルキニル（例えば、C₂~C₆、C₂~5、C₂~4、C₂~3、C₂）、置換アルキニル（例えば、C₂~C₆、C₂~5、C₂~4、C₂~3、C₂）、環状（例えば、C₃~C₁₂、C₅~C₆）、置換環状（例えば、C₃~C₁₂、C₅~C₆）、炭素環（例えば、C₃~C₁₂、C₅~C₆）、置換炭素環（例えば、C₃~C₁₂、C₅~C₆）、複素環（例えば、C₃~C₁₂、C₅~C₆）、置換複素環（例えば、C₃~C₁₂、C₅~C₆）、アリール（例えば、ベンジルおよびフェニル）、置換アリール（例えば、置換ベンジルまたはフェニル）、ヘテロアリール（例えば、ピリジルまたはピ

40

50

リミジル)、置換ヘテロアリール(例えば、置換ピリジルまたはピリミジル)、アラルキル(例えば、ベンジル)、置換アラルキル(例えば、置換ベンジル)、ハロ、ヒドロキシル、アリールオキシ(例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 C_6)、置換アリールオキシ(例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 C_6)、アルキルチオ(例えば、 $C_1 \sim C_6$)、置換アルキルチオ(例えば、 $C_1 \sim C_6$)、アリールチオ(例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 C_6)、置換アリールチオ(例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 C_6)、シアノ、カルボニル、置換カルボニル、カルボキシル、置換カルボキシル、アミノ、置換アミノ、アミド、置換アミド、チオ、置換チオ、スルフィニル、置換スルフィニル、スルホニル、置換スルホニル、スルフィンアミド、置換スルフィンアミド、スルホンアミド、置換スルホンアミド、尿素、置換尿素、カルバメート、置換カルバメート、アミノ酸、およびペプチド基が挙げられ得る。

10

【0046】

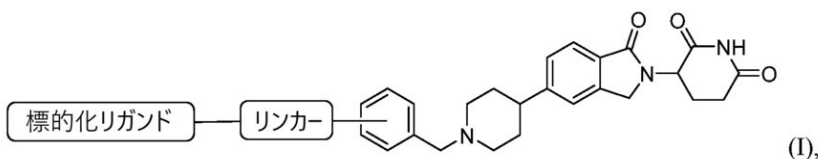
ジnkフィンガー転写因子Heliosは、調節性T細胞の同一性、アネルギー表現型、および抑制活性を維持するために重要であり[P M I D : 2 6 4 7 2 9 1 0、2 7 1 8 5 9 1 7、2 9 4 4 0 3 8 0]、Heliosの急性薬理学的分解は、調節性T細胞をex vivoで不安定化させ得る[P M I D : 3 4 0 3 5 5 2 2]。別に、サイクリン依存性キナーゼ4/6(CDK4/6)が細胞周期進行の調節において有する基本的な役割を考慮すると、CDK4/6の阻害剤は、強力な抗増殖効果を有することが見出されている[P M I D : 2 7 0 3 0 0 7 7、2 9 9 3 5 9 0 1、2 6 6 5 8 9 6 4]。最近、これらのCDK4/6阻害剤は、T細胞活性を直接促進すること[P M I D : 2 9 1 0 1 1 6 3]、メモリーT細胞の形成を増強すること[P M I D : 3 3 9 4 1 5 9 1]、調節性T細胞増殖を調節すること[P M I D : 2 8 8 1 3 4 1 5]、および腫瘍細胞免疫原性を調節すること[P M I D : 2 8 8 1 3 4 1 5、2 9 1 6 0 3 1 0、3 0 3 8 8 4 5 5]を含む免疫調節効果を有することも発見された。したがって、HeliosおよびCDK4/6の両方を標的とすることは、腫瘍細胞の増殖を減少させることおよび抗腫瘍免疫応答を促進することの両方に対して重大な効果を有し得る。

20

【0047】

本開示の第一の態様は、式(I)によって表される構造：

【化2】



30

を有する二官能性化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を対象とし、式中、標的化リガンドがCDK4および/またはCDK6に結合し、リンカーがアルキレン鎖またはポリエチレングリコール鎖を含む。

【0048】

標的リガンドは、CDK4および/またはCDK6に結合する部分を表す。いくつかの実施形態では、標的化リガンドは、パルボシクリブ、リボシクリブ、またはアベマシクリブに由来する。パルボシクリブの誘導体は、当技術分野で公知であり、例えば、米国特許第6,936,612号、同第7,456,168号、同第10,723,730号、およびRE47739に記載されている。リボシクリブの誘導体は、当該技術分野において公知であり、例えば、米国特許第8,324,225号、第8,415,355号、第8,685,980号、第8,962,630号、第9,193,732号、第9,416,136号、第9,868,739号、および第10,799,506号に記載されている。アベマシクリブの誘導体は、当該技術分野において公知であり、例えば、米国特許第7,855,221号に記載されている。

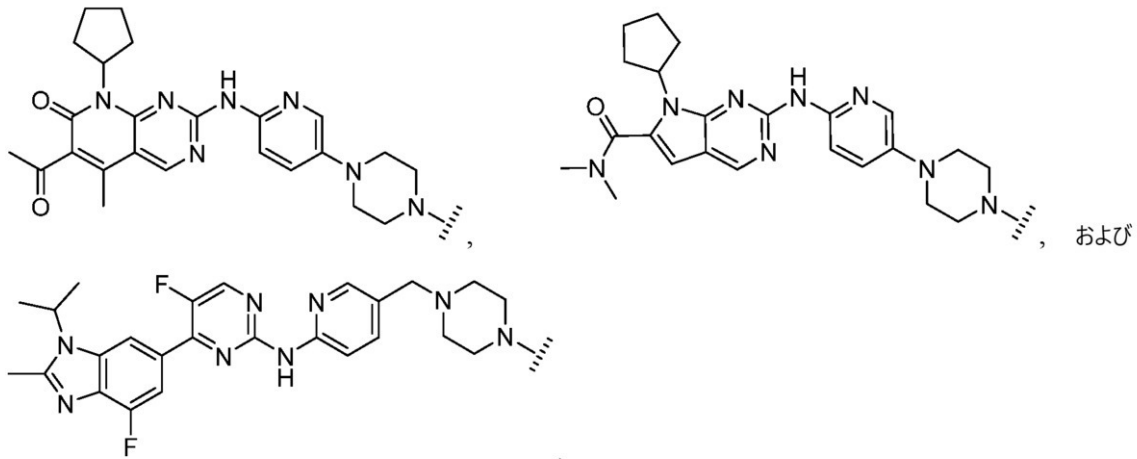
40

【0049】

いくつかの実施形態では、標的化リガンドは、以下の構造のいずれか1つによって表さ

50

れる：
【化3】



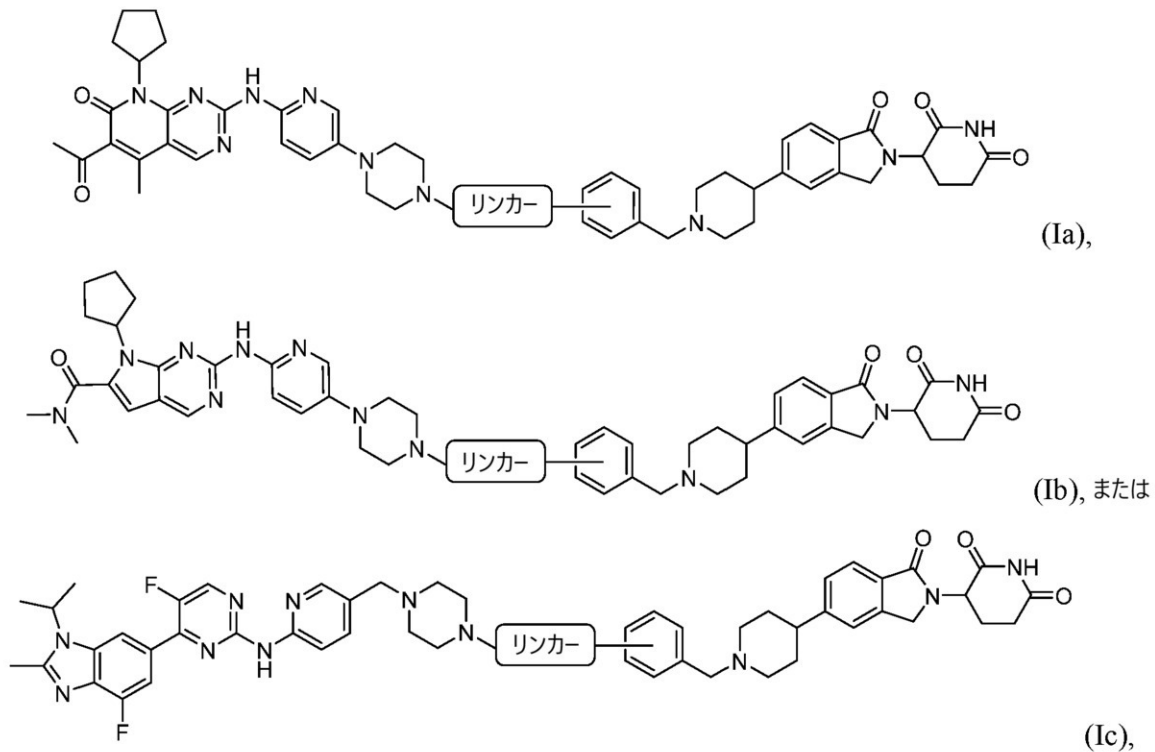
10

【0050】

したがって、いくつかの実施形態では、二官能性化合物は、式（Ia）、式（Ib）、または式（Ic）によって表される構造を有する：

【化4】

20



30

40

またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。

【0051】

いくつかの実施形態では、リンカーは、アルキレン鎖（例えば、1～20個のアルキレン単位を有する）を含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、1～6個のアルキレン単位を含む。いくつかの実施形態において、アルキレン鎖または二価アルキレン鎖は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R')$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-C(NOR')$ 、 $-C(O)N(R')$ 、 $-C(O)N(R')C(O)-$ 、 $-C(O)N(R')C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)$

$\text{—N(R')} \text{C(O)N(R')} \text{—}$ 、 $\text{—N(R')} \text{C(O)O—}$ 、 $\text{—OC(O)N(R')} \text{—}$ 、 $\text{—C(NR')} \text{—}$ 、 $\text{—N(R')} \text{C(NR')} \text{—}$ 、 $\text{—C(NR')} \text{N(R')} \text{—}$ 、 $\text{—N(R')} \text{C(NR')} \text{N(R')} \text{—}$ 、 —OB(Me)O— 、 —S(Q)— 、 —OS(O)— 、 —S(O)O— 、 —S(O)— 、 $\text{—OS(O)}_2 \text{—}$ 、 $\text{—S(O)}_2 \text{O—}$ 、 $\text{—N(R')} \text{S(O)}_2 \text{—}$ 、 $\text{—S(O)}_2 \text{N(R')} \text{—}$ 、 $\text{—N(R')} \text{S(O)—}$ 、 $\text{—S(O)N(R')} \text{—}$ 、 $\text{—N(R')} \text{S(O)}_2 \text{N(R')} \text{—}$ 、 $\text{—N(R')} \text{S(O)N(R')} \text{—}$ 、 —C_{12} カルボシクレン、3～12員ヘテロシクレン、5～12員ヘテロアリーレンまたはそれらの任意の組合せの少なくとも1つによって中断されていてもよく、および／または（いずれかまたは両方の末端で）それらで終端していてもよく、ここで、 R' は、 H または $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルであり、中断基および一方または両方の終端基は、同じであっても異なってもよい。

10

【0052】

いくつかの実施形態では、アルキレン鎖は、 —O— または —NH— のうちの少なくとも1つによって中断され、および／またはそれによっていずれかもしくは両方の末端で終結する。

【0053】

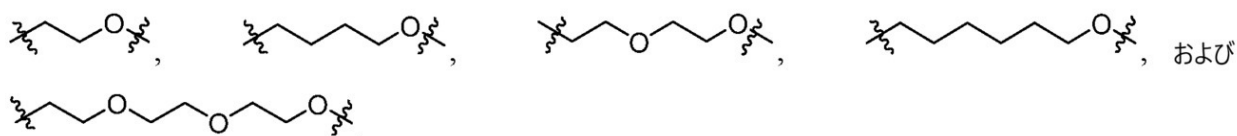
他の実施形態では、リンカーは、ポリエチレングリコール鎖を含む。ポリエチレングリコール鎖は、 —S— 、 $\text{—N(R')} \text{—}$ 、 $\text{—C}\equiv\text{C—}$ 、 —C(O)— 、 —C(O)O— 、 —OC(O)— 、 —OC(O)O— 、 $\text{—C(NOR')} \text{—}$ 、 $\text{—C(O)N(R')} \text{—}$ 、 $\text{—C(O)N(R')} \text{C(O)—}$ 、 $\text{—C(O)N(R')} \text{C(O)N(R')} \text{—}$ 、 $\text{—N(R')} \text{C(O)—}$ 、 $\text{—N(R')} \text{C(O)N(R')} \text{—}$ 、 $\text{—N(R')} \text{C(O)O—}$ 、 $\text{—OC(O)N(R')} \text{—}$ 、 $\text{—C(NR')} \text{—}$ 、 $\text{—N(R')} \text{C(NR')} \text{—}$ 、 $\text{—C(NR')} \text{N(R')} \text{—}$ 、 $\text{—N(R')} \text{C(NR')} \text{N(R')} \text{—}$ 、 —OB(Me)O— 、 —S(Q)— 、 —OS(O)— 、 —S(O)O— 、 —S(O)— 、 $\text{—OS(O)}_2 \text{—}$ 、 $\text{—S(O)}_2 \text{O—}$ 、 $\text{—N(R')} \text{S(O)}_2 \text{—}$ 、 $\text{—S(O)}_2 \text{N(R')} \text{—}$ 、 $\text{—N(R')} \text{S(O)—}$ 、 $\text{—S(O)N(R')} \text{—}$ 、 $\text{—N(R')} \text{S(O)}_2 \text{N(R')} \text{—}$ 、 $\text{—N(R')} \text{S(O)N(R')} \text{—}$ 、 —C_{12} カルボシクレン、3～12員ヘテロシクレン、5～12員ヘテロアリーレンまたはそれらの任意の組合せの少なくとも1つで（いずれかの末端または両方の末端で）終結していてもよく、ここで、 R' は、 H または $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルであり、一方または両方の末端基は、同じであっても異なってもよい。

30

【0054】

いくつかの実施形態では、ポリエチレングリコール鎖は、 —O— または —NH— のうちの少なくとも1つを有するいずれかまたは両方の末端で終結する。いくつかの実施形態では、リンカーは、1～3個のエチレングリコール単位を含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、構造：

【化5】



40

のいずれか1つである。いくつかの実施形態では、リンカーは、3位（メタ）でフェニル基に結合している。いくつかの実施形態では、リンカーは、4位（パラ）でフェニル基に結合している。

【0055】

「結合」という用語は、標的化リガンドと、本開示ではCDK4および／またはCDK6である2つの標的化タンパク質との間の相互作用に関する場合、典型的には、標的化リガンドと、他のCDKアイソフォームを含む細胞内に存在する他のタンパク質との結合が、少なくとも分解の観点から、実質的に少なく、機能的に重要でないという点で優先的で

50

ある（本明細書では「選択的」とも呼ばれる）分子間相互作用を指す。用語「選択的」および「選択性」は、二官能性化合物が分子標的を識別する能力をいう。本明細書に記載される選択的二重CDK4／6分解剤は、CDK1、CDK2、CDK7、CDK8、CDK9、CDK11、CDK12、CDK13、CDK14など、および他のキナーゼのうちの1つ以上に対するDC₅₀よりも少なくとも約1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10倍低いCDK4／6活性に対するDC₅₀（最大半量分解濃度）を有し得る。したがって、本開示の様々な二官能性化合物は、他のCDKタンパク質に結合するが、類似のまたははるかに低い親和性であっても、それらはCDK4／6の選択的分解を示す。

【0056】

式（I）の標的化リガンドの反対側のリンカーに結合した基とE3ユビキチンリガーゼとの間の相互作用に関する用語「結合」は、典型的には、標的化リガンドと標的タンパク質との間の親和性に等しいかまたはそれを超える親和性レベルを示しても示さなくてもよいが、それにもかかわらず、親和性は、標的化分解および標的化タンパク質の選択的分解へのリガーゼの動員を達成するのに十分である分子間相互作用をいう。

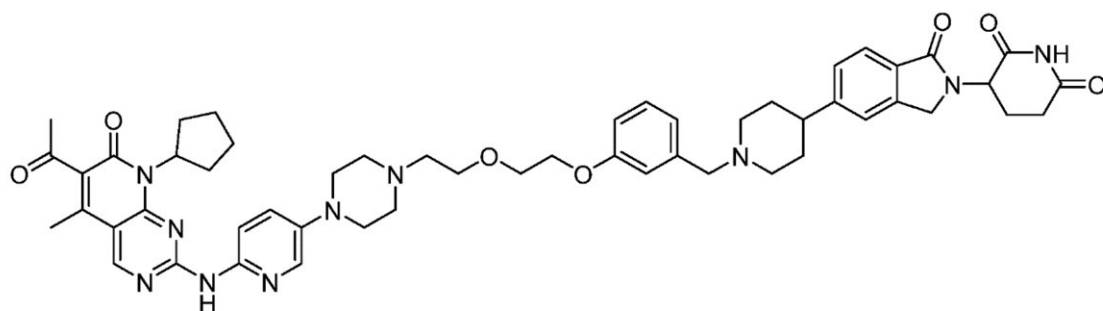
【0057】

式（I）の標的化リガンドの反対側のリンカーに結合した基とHeliosとの間の相互作用に関する場合の用語「結合」は、典型的には、標的化タンパク質分解の触媒として機能するために、ユビキチンリガーゼ（この場合はCRBN）を標的タンパク質（この場合はHelios）に動員するという意味で分子接着剤として作用する化合物を指す。

【0058】

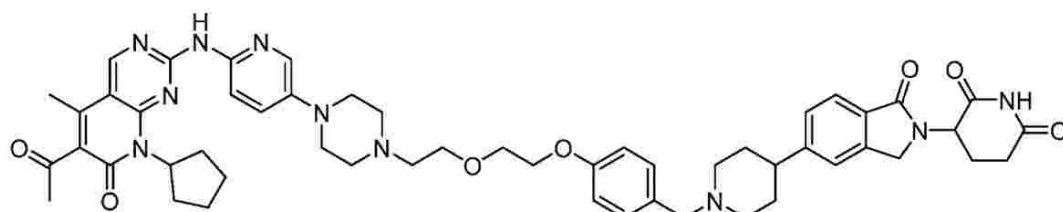
本開示の代表的な二官能性化合物は、以下の通りである：

【化6】

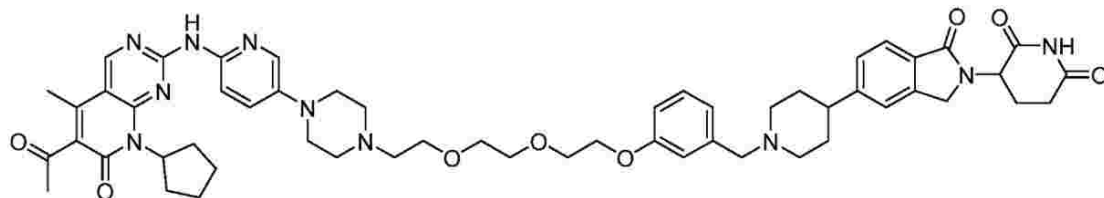


(Ia-1),

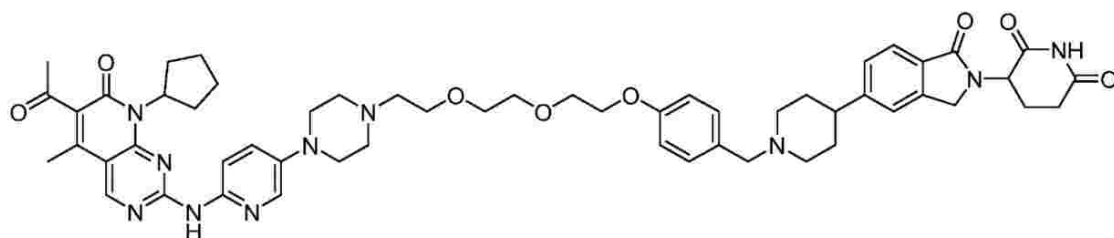
【化 7】



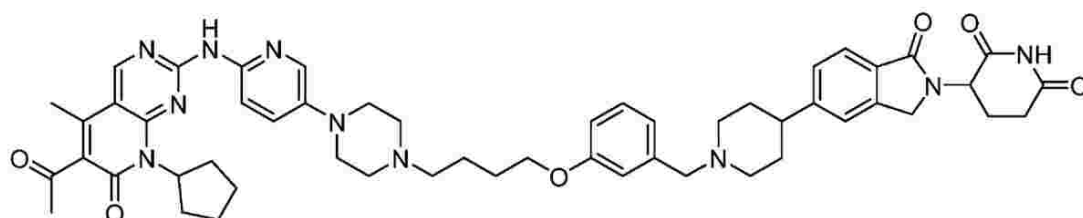
(Ia-2),



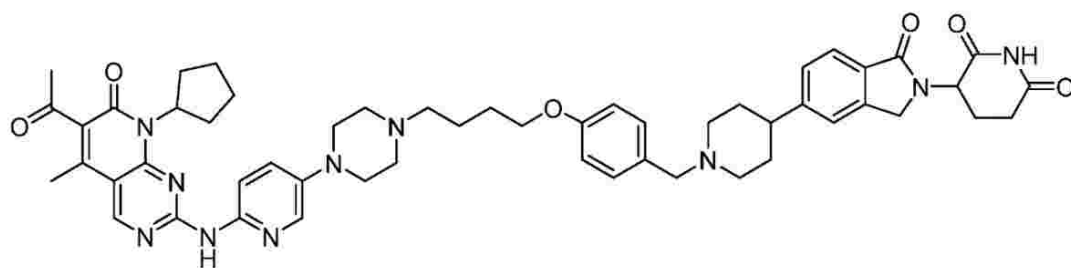
(Ia-3),



(Ia-4),



(Ia-5),



(Ia-6),

10

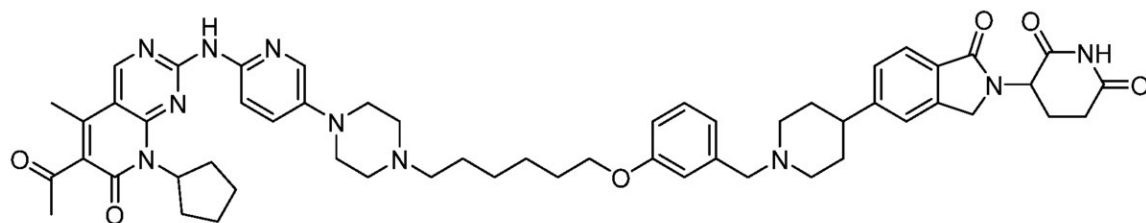
20

30

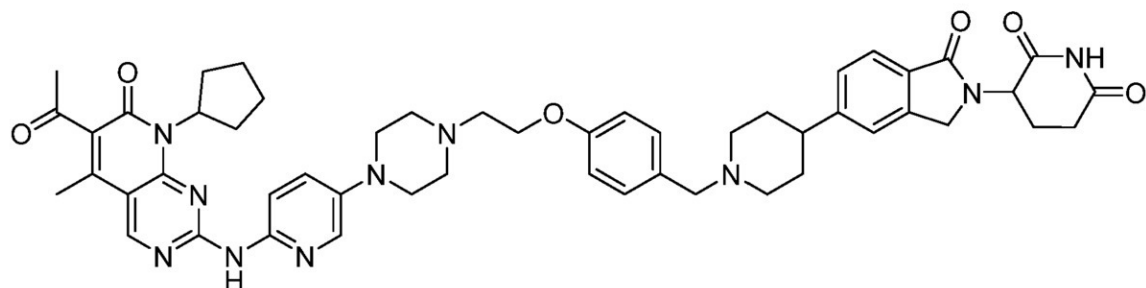
40

50

【化 8】



(Ia-7), および



(Ia-8),

10

20

またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。

【0059】

式 (I) の二官能性化合物は、遊離酸もしくは遊離塩基、または薬学的に許容される塩の形態であってもよい。本明細書で使用される場合、塩の文脈における「薬学的に許容される」という用語は、化合物の生物学的活性または特性を抑止せず、比較的無毒性である化合物の塩を指し、すなわち、塩形態の化合物は、望ましくない生物学的効果（眩暈または胃の不調など）を引き起こすことなく、またはそれが含有される組成物の他の成分のいずれかと有害な様式で相互作用することなく、対象に投与され得る。用語「薬学的に許容される塩」は、本開示の化合物と適切な酸または塩基との反応によって得られる生成物を指す。本開示の化合物の薬学的に許容される塩の例としては、Li、Na、K、Ca、Mg、Fe、Cu、Al、Zn および Mn 塩などの適切な無機塩基から誘導されるものが挙げられる。薬学的に許容される非毒性酸付加塩の例は、無機酸と形成されるアミノ基の塩、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、パントテン酸塩、重酒石酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、糖酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、4-メチルベンゼンスルホン酸塩またはp-トルエンスルホン酸塩などである。本開示の特定の化合物は、リシン、アルギニン、グアニジン、ジエタノールアミンまたはメトホルミンなどの様々な有機塩基と薬学的に許容される塩を形成することができる。

30

40

【0060】

式 (I) の二官能性化合物は、少なくとも1つのキラル中心を有し得、従って、立体異性体の形態であり得、これは、本明細書中で使用される場合、空間におけるそれらの原子の配向のみが異なる個々の化合物の全ての異性体を包含する。立体異性体という用語は、鏡像異性体（化合物の (R-) または (S-) 配置を含むエナンチオマー）、化合物の鏡像異性体の混合物（エナンチオマーの物理的混合物、およびラセミ体またはラセミ混合物）、化合物の幾何（シス／トランスまたは E／Z、R／S）異性体、および互いに鏡像ではない2つ以上のキラル中心を有する化合物の異性体（ジアステレオ異性体）を含む。化合物のキラル中心は、in vivo でエピマー化を受け得る；従って、これらの化合物について、その (R-) 形態での化合物の投与は、その (S-) 形態での化合物の投与と

50

等価であると考えられる。したがって、本開示の化合物は、個々の異性体の形態で、他の異性体を実質的に含まずに、または様々な異性体の混合物、例えば立体異性体のラセミ混合物の形態で作製および使用され得る。

【0061】

いくつかの実施形態において、式（I）の二官能性化合物は、同位体の天然存在度を超える量で、すなわち、濃縮された、原子の少なくとも1つの所望の同位体置換を有するという点で、同位体誘導体である。一実施形態では、化合物は、重水素または複数の重水素原子を含む。重水素、すなわち²Hなどのより重い同位体での置換は、より大きな代謝安定性、例えば、*in vivo*半減期の増加または必要投与量の減少から生じるある種の治療上の利点をもたらすことができ、したがって、いくつかの状況において有利であり得る。

10

【0062】

さらに、式（I）の二官能性化合物は、化合物のN-オキシド、結晶形態（多形体としても知られる）、同じタイプの活性を有する化合物の活性代謝物、互変異性体、ならびに水、エタノールなどの薬学的に許容される溶媒との非溶媒和形態および溶媒和形態の使用を包含する。本明細書に提示されるコンジュゲートの溶媒和形態もまた、本明細書に開示されると考えられる。

【0063】

合成方法

いくつかの実施形態において、本開示は、式（I）の二官能性化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を作製するための方法を対象とする。概して、化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体は、化学的に関連する化合物の調製に適用可能であることが知られている任意のプロセスによって調製することができる。本開示の化合物は、様々な実施例に記載され、本開示の化合物を調製することができる非限定的な方法を例示する合成スキームと関連してよりよく理解されるであろう。

20

【0064】

医薬組成物

本開示の別の態様は、治療有効量の式（I）の二官能性化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物を対象とする。当該技術分野で知られている用語「薬学的に許容される担体」は、本開示の化合物を哺乳動物に投与するのに好適な薬学的に許容される材料、組成物またはビヒクルを指す。適切な担体としては、例えば、液体（水性および非水性の両方、ならびにそれらの組み合わせ）、固体、カプセル化材料、気体、およびそれらの組み合わせ（例えば、半固体）、ならびに気体が挙げられ、これらは、化合物を、身体の1つの器官または部分から、身体の別の器官または部分に運搬または輸送するように機能する。担体は、製剤の他の成分に対して生理学的に不活性であり、かつ適合性であり、対象または患者に対して有害でないという意味で「許容される」。製剤のタイプに応じて、組成物は、1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含み得る。

30

【0065】

概して、式（I）の二官能性化合物ならびにそれらの薬学的に許容される塩および立体異性体は、従来の混合、溶解、造粒、糖衣錠作製、研和、乳化、カプセル化、封入および圧縮プロセスなどの従来の製薬実務に従って、所与のタイプの組成物に製剤化され得る（例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20th ed.), ed. A. R. gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000およびEncyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New Yorkを参照されたい）。製剤のタイプは、経腸（例えば、経口、口腔、舌下および直腸）、非経口（例えば、皮下（s.c.）、静脈内（i.v.）、筋肉内（i.m.）および胸骨内注射または注入技術、眼内、

40

50

動脈内、髄内、くも膜下腔内、脳室内、経皮、皮内、腔内、腹腔内、粘膜、鼻腔内、気管内注入、気管支注入および吸入)および局所(例えば、経皮)を含み得る投与の様式に依存する。一般に、最も適切な投与経路は、例えば、薬剤の性質(例えば、胃腸管の環境におけるその安定性)、および／または対象の状態(例えば、対象が経口投与に耐えることができるかどうか)を含む様々な要因に依存する。例えば、非経口(例えば、静脈内)投与はまた、化合物が、単回投与処置および／または急性状態の場合などに比較的迅速に投与され得るという点で有利であり得る。

【0066】

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

10

【0067】

したがって、本開示の二官能性化合物は、固体組成物(例えば、粉末、錠剤、分散性顆粒、カプセル、カシェ剤、および坐剤)、液体組成物(例えば、化合物が溶解されている溶液、化合物の固体粒子が分散されている懸濁液、エマルジョン、ならびにリポソーム、ミセル、またはナノ粒子を含有する溶液、シロップおよびエリキシル剤);半固体組成物(例えば、ゲル、懸濁液およびクリーム);ならびに気体(例えば、エアロゾル組成物のための噴射剤)に製剤化され得る。化合物はまた、急速、中間、または持続放出のために製剤化され得る。

【0068】

経口投与用の固体剤形には、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、および顆粒剤が含まれる。このような固体剤形において、活性化合物は、クエン酸ナトリウムまたはリン酸ニカルシウムなどの担体、およびa)デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、およびケイ酸などの充填剤または増量剤、b)例えば、メチルセルロース、微結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、およびアカシアなどの結合剤、c)グリセロールなどの湿潤剤、d)架橋ポリマー(例えば、架橋ポリビニルピロリドン(クロスボビドン)、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム(クロスカルメロースナトリウム)、デンプングリコール酸ナトリウム、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩、および炭酸ナトリウム)などの崩壊剤、e)パラフィンなどの溶解遅延剤、f)第四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、g)例えば、セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロールなどの湿潤剤、h)カオリンおよびベントナイト粘土などの吸収剤、ならびにi)タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびそれらの混合物などの潤滑剤などの追加の担体または賦形剤と混合される。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、剤形は緩衝剤も含み得る。同様のタイプの固体組成物はまた、ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を使用して、軟質および硬質充填ゼラチンカプセル中の充填剤として使用され得る。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、および顆粒剤の固体剤形は、腸溶コーティングおよび他のコーティングなどのコーティングおよびシェルを用いて調製することができる。それらはさらに不透明化剤を含有してもよい。

20

30

40

【0069】

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

【0070】

経口投与用の液体剤形には、溶液、懸濁液、エマルジョン、マイクロエマルジョン、シロップ、およびエリキシルが含まれる。化合物に加えて、液体剤形は、例えば、水または

50

他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、およびソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物などの、当技術分野において一般に使用される水性または非水性担体（化合物の溶解度に応じて）を含有してもよい。経口組成物はまた、湿潤剤、懸濁剤、着色剤、甘味剤、香味剤、および香料などの賦形剤を含んでもよい。

【0071】

注射用製剤は、滅菌水溶液または油性懸濁液を含み得る。それらは、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を使用して、標準的な技術に従って製剤化され得る。無菌の注射可能な調製物はまた、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の無菌の注射可能な溶液、懸濁液またはエマルジョン、例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液であってもよい。使用され得る許容されるビヒクルおよび溶媒の中には、水、リンゲル液、U.S.P. および等張性塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌固定油が、溶媒または懸濁媒体として従来から使用されている。この目的のために、合成モノまたはジグリセリドを含む任意の無刺激性の不揮発性油を使用することができる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸が、注射可能な調製物において使用される。注射可能な製剤は、例えば、細菌保持フィルターを通して濾過することによって、または使用前に滅菌水もしくは他の滅菌注射可能媒体に溶解もしくは分散させることができる滅菌固体組成物の形態で滅菌剤を組み込むことによって、滅菌することができる。化合物の効果は、その吸収を遅くすることによって延長され得、これは、水溶性の低い液体懸濁液または結晶性もしくは非晶質材料の使用によって達成され得る。非経口投与された製剤からの化合物の長期吸収はまた、化合物を油性ビヒクル中に懸濁することによって達成され得る。

【0072】

ある実施形態において、式（I）の二官能性化合物は、全身的ではなく局所的に、例えば、しばしばデポー製剤または徐放性製剤で、臓器への直接の結合体の注射を介して投与され得る。特定の実施形態において、長時間作用型製剤は、移植（例えば、皮下または筋肉内）によって、または筋肉内注射によって投与される。注射用デポー形態は、生分解性ポリマー、例えば、ポリラクチド-ポリグリコリド、ポリ（オルトエステル）およびポリ（無水物）中に化合物のマイクロカプセルマトリックスを形成することによって作製される。化合物の放出速度は、化合物対ポリマーの比および使用される特定のポリマーの性質を変化させることによって制御され得る。デポー注射可能製剤はまた、体組織と適合性であるリポソームまたはマイクロエマルジョン中に化合物を捕捉することによって調製される。さらに、他の実施形態では、化合物は、標的化薬物送達系、例えば、臓器特異的抗体でコーティングされたリポソームで送達される。このような実施形態において、リポソームは、器官に標的化され、器官によって選択的に取り込まれる。

【0073】

二官能性化合物は、口腔内または舌下投与用に製剤化することができ、その例としては、錠剤、ロゼンジ剤、およびゲル剤が挙げられる。

【0074】

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

【0075】

式(I)の二官能性化合物は、局所投与用に製剤化することができ、本明細書で使用される局所投与とは、製剤を表皮に適用することによる皮内投与を指す。これらのタイプの組成物は、典型的には、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、溶液、およびスプレーの形態である。

【0076】

局所適用のための組成物を製剤化するのに有用な担体の代表例としては、溶媒（例えば、アルコール、ポリアルコール、水）、クリーム、ローション、軟膏、油、硬膏剤、リポソーム、粉末、エマルジョン、マイクロエマルジョン、および緩衝溶液（例えば、低張または緩衝生理食塩水）が挙げられる。クリームは、例えば、ステアリン酸、パルミチン酸、オレイン酸、パルミトール酸、セチル、またはオレイルアルコールなどの飽和または不飽和脂肪酸を用いて製剤化することができる。クリームはまた、ポリオキシ-40-ステアレートなどの非イオン性界面活性剤を含有してもよい。

10

【0077】

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

20

30

【0078】

局所製剤ならびに他のタイプの製剤に（それらが適合する程度まで）含まれ得るさらに他の賦形剤の代表的な例としては、保存剤、抗酸化剤、保湿剤、皮膚軟化剤、緩衝剤、可溶化剤、皮膚保護剤、および界面活性剤が挙げられる。適切な保存剤には、アルコール、第四級アミン、有機酸、パラベン、およびフェノールが含まれる。適切な抗酸化剤としては、アスコルビン酸およびそのエステル、亜硫酸水素ナトリウム、ブチル化ヒドロキソトルエン、ブチル化ヒドロキシアニソール、トコフェロール、ならびに EDTA およびクエン酸のようなキレート剤が挙げられる。適切な保湿剤には、グリセリン、ソルビトール、ポリエチレングリコール、尿素、およびプロピレングリコールが含まれる。適切な緩衝剤には、クエン酸、塩酸、および乳酸緩衝液が含まれる。適切な可溶化剤としては、第四級アンモニウムクロリド、シクロデキストリン、安息香酸ベンジル、レシチン、およびポリソルベートが挙げられる。適切な皮膚保護剤としては、ビタミン E 油、アラトイン、ジメチコン、グリセリン、ワセリン、および酸化亜鉛が挙げられる。

40

【0079】

経皮製剤は、典型的には、化合物が、ポリマーまたは接着剤中に溶解および／または分散された親油性エマルジョンまたは緩衝水溶液中に製剤化されている経皮送達デバイスお

50

よび経皮送達パッチを用いる。パッチは、医薬品の連続的、拍動性、またはオンデマンド送達のために構築され得る。化合物の経皮送達は、イオン導入パッチによって達成され得る。経皮パッチは、化合物の制御された送達を提供し得、ここで、吸収速度は、速度制御膜を使用することによって、またはポリマーマトリックスもしくはゲル内に化合物を捕捉することによって、遅くされる。吸収促進剤を使用して吸収を増加させることができ、その例としては、皮膚の通過を助ける吸収性の薬学的に許容される溶媒が挙げられる。

【0080】

眼科用製剤には、点眼薬が含まれる。

【0081】

直腸投与用の製剤には、浣腸剤、直腸ゲル剤、直腸フォーム剤、直腸エアロゾル剤、および停留浣腸剤が含まれ、これらは、ココアバターまたは他のグリセリドなどの従来の坐剤基剤、ならびにポリビニルピロリドン、PEGなどの合成ポリマーを含有し得る。直腸または腔投与用の組成物は、化合物を、ココアバター、脂肪酸グリセリドの混合物、ポリエチレングリコール、坐剤ワックス、およびそれらの組み合わせなどの適切な非刺激性担体および賦形剤と混合することによって調製することができる坐剤として製剤化することもでき、それらはすべて、周囲温度では固体であるが、体温では液体であり、したがって、直腸または腔内内で融解し、化合物を放出する。

【0082】

投与量

本明細書で使用される場合、用語「治療有効量」は、CDK4／6およびHeliosのいずれか1つまたは複数の異常な活性によって特徴付けられるかまたは媒介される疾患または障害に罹患している特定の患者において所望の治療応答を生じさせるのに有効な、式(I)の二官能性化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは立体異性体；あるいは式(I)の二官能性化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは立体異性体を含む組成物の量を指す。したがって、「治療有効量」という用語は、投与された場合に、治療される疾患もしくは障害において正の改変を誘導するか、または疾患もしくは障害の発症もしくは進行を予防するか、もしくは対象において治療される疾患もしくは障害の症状の1つもしくは複数にある程度緩和するのに十分であるか、または罹患（例えば、神経芽細胞腫）細胞を単に死滅させるかもしくはその成長を阻害するか、または罹患細胞におけるCDK4／6およびHeliosの量を低減する、本開示の二官能性化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体の量を含む。

【0083】

二官能性化合物の1日の総投与量およびその用法は、標準的な医療の実施に従って、例えば、主治医が健全な医学的判断を用いて決定することができる。任意の特定の対象に対する具体的な治療有効用量は、治療される疾患または障害およびその重症度（例えば、その現在の状態）；対象の年齢、体重、全般的な健康、性別および食事；投与時間、投与経路、および用いられる具体的な化合物の排出速度；治療期間；二官能性化合物と組み合わせてまたは同時に使用される薬物；ならびに医学分野で周知の同様の因子を含む様々な因子に依存し得る（例えば、Goodman and Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th Edition, A. Gilman, J. Hardman and L. Limbird, eds., McGraw-Hill Press, 155-173, 2001を参照されたい）。

【0084】

式(I)の二官能性化合物ならびにそれらの薬学的に許容される塩および立体異性体は、広い投与量範囲にわたって有効であり得る。いくつかの実施形態では、総1日投与量（例えば、成人のヒトの場合）は、約0.001～約1600mg、0.01～約1600mg、0.01～約500mg、約0.01～約100mg、約0.5～約100mg、1日あたり1～約100～400mg、1日あたり約1～約50mg、および1日あたり約5～約40mgの範囲であってもよく、さらに他の実施形態では、1日あたり約10～

約 30 mg の範囲であってもよい。個々の投与量は、化合物が 1 日あたりに投与される回数に依存して、所望の投与量を含むように処方され得る。例として、カプセルは、約 1 ～ 約 200 mg の二官能性化合物（例えば、1、2、2.5、3、4、5、10、15、20、25、50、100、150、および 200 mg）を用いて製剤化され得る。いくつかの実施形態では、個々の投与量は、化合物が 1 日あたりに投与される回数に応じて、所望の投与量を含むように製剤化され得る。

【0085】

使用方法

いくつかの態様において、本開示は、異常な（例えば、機能不全または調節不全の）CDK4／6 および／または Helios 活性を伴う疾患または障害を治療する方法であって、治療有効量の式（I）の二官能性化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を、それを必要とする対象に投与することを伴う方法を対象とする。いくつかの実施形態において、本開示は、細胞を式（I）の二官能性化合物と接触させることを含む、*in vitro* または *in vivo* のいずれかで、細胞中の CDK4 および／または CDK6、ならびに Helios のレベルを低減させる方法を対象とする。

【0086】

疾患または障害は、CDK4／6 および／または Helios の異常な活性（例えば、非病的状態と比較して、CDK4／6 および／または Helios のレベルの上昇、またはそうでなければ機能的に異常な CDK4／6 および／または Helios）を特徴とするか、またはそれによって媒介される。「疾患」は、一般に、対象が恒常性を維持することができず、疾患が改善されない場合、対象の健康が悪化し続ける、対象の健康状態とみなされる。対照的に、対象における「障害」は、対象が恒常性を維持することができるが、対象の健康状態が障害の非存在下である場合よりも好ましくない健康状態である。治療せずに放置しても、障害は必ずしも動物の健康状態のさらなる低下を引き起こさない。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、細胞増殖性疾患および障害（例えば、癌または良性新生物）の処置において有用であり得る。本明細書で使用される場合、「細胞増殖性疾患または障害」という用語は、新生物、前癌状態、良性腫瘍、および癌などの非癌性状態を含む、調節解除されたもしくは異常な細胞増殖、またはその両方を特徴とする状態を指す。

【0087】

本明細書で使用される「対象」（または「患者」）という用語は、示された疾患または障害に罹患しやすいまたは罹患している動物界の全てのメンバーを含む。いくつかの実施形態では、対象は、哺乳動物、例えば、ヒトまたは非ヒト哺乳動物である。本方法はまた、イヌおよびネコなどのコンパニオンアニマル、ならびにウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタなどの家畜、ならびに他の飼育慣らされた動物および野生動物にも適用可能である。本開示による治療を「必要とする」対象は、特定の疾患または障害を「患っているかまたは患っている疑いがある」ことがあり、陽性と診断されたことがあり、またはそうでなければ、医療専門家が、対象が疾患または障害を患っていると診断または疑うことができるように、十分な数の危険因子または十分な数もしくは組み合わせの徴候もしくは症状を示すことがある。したがって、特定の疾患または障害に罹患している、および罹患している疑いのある対象は、必ずしも 2 つの異なる群ではない。

【0088】

本開示の化合物による処置に適し得る非癌性（例えば、細胞増殖性）疾患または障害の例示的なタイプとしては、炎症性疾患および状態、自己免疫疾患、神経変性疾患、心疾患、ウイルス性疾患、慢性および急性腎臓疾患または傷害、代謝性疾患、ならびにアレルギー性疾患および遺伝性疾患が挙げられる。

【0089】

特定の非癌性疾患および障害の代表的な例としては、リウマチ性関節炎、円形脱毛症、リンパ球増殖性状態、自己免疫血液障害（例えば、溶血性貧血、再生不良性貧血、無汗性外胚葉性異形成症、純粋赤血球貧血および突発性血小板減少症）、胆嚢炎、末端肥大症、

10

20

30

40

50

リウマチ様脊椎炎、骨関節炎、痛風、強皮症、セプシス、セプティックショック、涙のう
 炎、クリオピリン関連周期性症候群（CAPS）、内毒素ショック、子宮内膜炎、グラム
 陰性セプシス、乾性角結膜炎、毒素性ショック症候群、ぜんそく、成人呼吸促迫症候群、
 慢性閉塞性肺病、慢性肺炎、慢性移植拒絶、化膿性汗腺炎、炎症性腸疾患、クローン病、
 ベーチェット病、全身性エリテマトーデス、糸球体腎炎、多発性硬化、若年性発症糖尿病
 、自己免疫性ブドウ膜網膜炎、自己免疫性脈管炎、甲状腺炎、アジソン病、扁平苔癬、虫
 垂炎、水疱性天疱瘡、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、腫瘍随伴性天疱瘡、重症筋無力症、
 免疫グロブリンA腎症、橋本病、シェーグレン症候群、白斑、ウェゲナー肉芽腫症、肉芽
 腫性睪丸炎、自己免疫性卵巣炎、サルコイドーシス、リウマチ性心炎、強直性脊椎炎、グ
 レーブス病、自己免疫性血小板減少性紫斑病、乾せん、乾癬性関節炎、湿疹、疱疹状皮膚
 炎、潰瘍性大腸炎、脾線維症、肝炎、肝線維症、CD14介在性敗血症、非CD14介在
 性敗血症、急性および慢性腎疾患、過敏性腸症候群、蓄膿症、再狭窄、子宮頸管炎、脳卒
 中および虚血性損傷、神経外傷、急性および慢性疼痛、アレルギー性鼻炎、アレルギー性
 結膜炎、慢性心不全、うっ血性心不全、急性冠症候群、悪液質、マラリア、らい病、リー
 シュマニア症、ライム病、ライター症候群、急性滑膜炎、筋変性、滑液囊炎、腱炎、腱鞘
 炎、椎間板ヘルニア、椎間板破裂・椎間板脱出症候群、骨ペトロ症、鼻副鼻腔炎、血栓症
 、珪肺症、肺サルコーシス、骨粗鬆症などの骨吸収疾患、線維筋痛症、AIDSおよび帯
 状疱疹、単純ヘルペスIまたはII、インフルエンザウイルス、サイトメガロウイルスな
 どのその他のウイルス性疾患、I型およびII型糖尿病、肥満、インスリン抵抗性および
 糖尿病性網膜症、22q11.2欠失症候群、アンジェルマン症候群、カナヴァン病、セ
 リアック病、シャルコー・マリー・トゥース病、色覚異常、クリ・ドゥ・チャット、ダウ
 ン症、嚢胞性繊維症、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、血友病、クラインフェルター症
 候群、神経線維腫症、フェニルケトン尿症、プラダー・ウィリー症候群、鎌状赤血球症、
 テイ・サックス病、ターナー症候群、尿素サイクル障害、サラセミア、耳炎、脾炎、耳下
 腺炎、心膜炎、腹膜炎、咽頭炎、胸膜炎、静脈炎、肺炎、ブドウ膜炎、多発性筋炎、直腸
 炎、間質性肺線維症、皮膚筋炎、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化、筋萎縮性側索硬化
 症、非社会性、静脈瘤、膣炎、うつ病、および乳児突然死症候群が挙げられる。

10

20

30

40

50

【0090】

いくつかの実施形態において、二官能性化合物は、神経変性疾患および障害の処置にお
 いて有用であり得る。本明細書で使用される場合、「神経変性疾患および障害」という用
 語は、神経細胞の進行性変性もしくは死、またはその両方を特徴とする状態を指し、運動
 （運動失調）または精神機能（認知症）に伴う問題を含む。そのような疾患および障害の
 代表的な例には、アルツハイマー病（AD）およびAD関連認知症、パーキンソン病（P
 D）およびPD関連認知症、プリオン病、運動ニューロン疾患（MND）、ハンチントン
 病（HD）、ピック症候群、脊髄小脳失調（SCA）、脊髄性筋萎縮症（SMA）、原発
 性進行性失語症（PPA）、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、外傷性脳損傷（TBI）、
 多発性硬化症（MS）、認知症（例えば、血管性認知症（VaD）、レビー小体認知症（
 LBD）、意味認知症、および前頭側頭葉認知症（FTD）が含まれる。

【0091】

いくつかの実施形態において、二官能性化合物は、自己免疫疾患および障害の処置にお
 いて有用であり得る。本明細書で使用される場合、「自己免疫疾患」という用語は、免疫
 系が正常な体組織を攻撃する抗体を産生する状態を指す。このような疾患の代表的な例と
 しては、シェーグレン症候群、橋本甲状腺炎、慢性関節リウマチ、若年性（1型）糖尿病
 、多発性筋炎、強皮症、アジソン病、全身性エリテマトーデスを含む狼瘡、白斑、悪性貧
 血、糸球体腎炎、肺線維症、セリアック病、リウマチ性多発筋痛症、多発性硬化症、強直
 性脊椎炎、円形脱毛症、脈管炎、および側頭動脈炎が挙げられる。

【0092】

他の実施形態では、方法は、癌を有する対象を処置することを対象とする。概して、本
 開示の二官能性化合物は、癌腫（原発性腫瘍および転移性腫瘍の両方を含む固形腫瘍）、
 肉腫、黒色腫、ならびに白血病、リンパ腫および多発性骨髄腫などの血液癌（リンパ球、

骨髄および／またはリンパ節を含む血液に影響を及ぼす癌)の処置において有効であり得る。成人の腫瘍／癌および小児の腫瘍／癌が含まれる。癌は、血管が新生された、またはまだ実質的に血管が新生されていない、または血管が新生されていない腫瘍であり得る。

【0093】

癌の代表例としては、副腎皮質癌、AIDS関連の癌(例えば、カポジ肉腫およびAIDS関連のリンパ腫)、虫垂癌、小児癌(例えば、小児性小脳星状細胞腫、小児性大脳星状細胞腫)、基底細胞癌、皮膚(非メラノーマ)癌、胆道癌、肝外胆管癌、肝内胆管癌、膀胱癌、泌尿器膀胱癌、脳腫瘍(例えば、神経膠腫および膠芽細胞腫(例えば、脳幹膠腫、妊娠性栄養膜腫瘍膠腫、小脳星状細胞腫、大脳星細胞腫／悪性膠腫、上衣腫、髄芽細胞腫、テント上原始神経外胚葉腫瘍、視覚経路および視床下部膠腫)、乳癌、気管支腺腫/カルチノイド、カルチノイド腫瘍、神経系癌(例えば、中枢神経系癌、中枢神経系リンパ腫)、子宮頸癌、慢性骨髄増殖性障害、結腸直腸癌(例えば、結腸癌、直腸癌)、リンパ系腫瘍、菌状息肉腫、セザリー症候群、子宮内膜癌、食道癌、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、肝外胆管癌、眼癌、眼内メラノーマ、網膜芽細胞腫、胆嚢癌、胃腸癌(例えば、胃癌、小腸癌、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍(GIST))、胆管癌、胚細胞腫瘍、卵巣胚細胞腫瘍、頭部および頸部癌、神経内分泌腫瘍、ホジキン癌、Ann Arbor病期ⅠⅠⅠ期およびⅠⅤ期の小児非ホジキンリンパ腫、ROS1陽性難治性非ホジキンリンパ腫、白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫、下咽頭癌、眼内黒色腫、眼球癌、脾臓細胞腫瘍(脾内分泌腫瘍)、腎臓癌(例えば、ウィルムス腫瘍、腎臓細胞癌)、肝臓癌、肺癌(例えば、非小細胞肺癌および小細胞肺癌)、ALK陽性未分化大細胞癌、ALK陽性進行性悪性充実性腫瘍、ウォルデンストローム型マクログロブリン腫、メラノーマ、眼内(眼)メラノーマ、メルケル細胞癌、中皮腫、原発性潜在性転移扁平上皮頸部癌、多発性内分泌腫瘍(MEN)、骨髄異形成症候群、骨髄異形成/骨髄増殖性疾患、上咽頭癌、神経芽細胞腫、口腔癌(例えば、口唇癌、口腔癌、舌癌、中咽頭癌、咽頭癌、喉頭癌)、卵巣癌(例えば、卵巣上皮癌、卵巣胚細胞腫瘍、卵巣低悪性度腫瘍)、脾臓癌、島細胞脾臓癌、副鼻腔および鼻腔癌、副甲状腺癌、陰茎癌、咽頭癌、褐色細胞腫、松果体芽細胞腫、転移性甲状腺未分化癌、甲状腺未分化癌、甲状腺乳頭癌、下垂体腫瘍、形質細胞新生物/多発性骨髄腫、胸膜肺芽腫、前立腺癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺癌、子宮癌、(例えば、子宮内膜子宮癌、子宮肉腫、子宮体癌)、扁平上皮癌、精巣癌、胸腺腫、胸腺癌、甲状腺癌、若年性黄色肉芽腫、腎盂・尿管およびその他の泌尿器の移行細胞癌、尿道癌、妊娠性絨毛腫瘍、膣癌、外陰癌、肝芽腫、横紋体腫瘍、ウィルムス腫瘍が挙げられる。

10

20

30

【0094】

本開示の二官能性化合物で治療可能であり得る肉腫としては、軟組織癌および骨癌の両方が挙げられ、その代表例としては、骨肉腫または骨原性肉腫(骨)(例えば、ユーイング肉腫)、軟骨肉腫(軟骨)、平滑筋肉腫(平滑筋)、横紋筋肉腫(骨格筋)、中皮肉腫または中皮腫(体腔の膜性内層)、線維肉腫(線維組織)、血管肉腫または血管内皮腫(血管)、脂肪肉腫(脂肪組織)、神経膠腫または星状細胞腫(脳に見られる神経原性結合組織)、粘液肉腫(原始胚性結合組織)、間葉性腫瘍または混合中胚葉腫瘍(混合結合組織型)、および組織球性肉腫(免疫癌)が挙げられる。

40

【0095】

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

【0096】

本明細書で使用される場合、「血液系の細胞増殖疾患または障害」は、リンパ種、白血病、骨髄新生物、マスト細胞新生物、骨髄異形成、良性単クローン性ガンマグロブリン血症、リンパ腫様丘疹症、真性赤血球増加症、慢性骨髄性白血病、原因不明骨髄様化生、および本態性血小板血症を含む。血液癌の代表的な例は、したがって、多発性骨髄腫、リンパ腫(T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫(びまん性大細胞型B細胞

50

胞リンパ腫（DLBCL）、濾胞性リンパ腫（FL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）およびALK＋未分化大細胞型リンパ腫（例えば、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（例えば、胚中心B細胞様びまん性大細胞型B細胞リンパ腫または活性化B細胞様びまん性大細胞型B細胞リンパ腫）から選択されるB細胞非ホジキンリンパ腫）を含む）、バーキットリンパ腫／白血病、マントル細胞リンパ腫、縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫／ウォルデンストローム型マクログロブリン血症、転移性膵臓腺癌、難治性B細胞非ホジキンリンパ腫、および再発性B細胞非ホジキンリンパ腫、小児リンパ腫、ならびにリンパ球および皮膚起源のリンパ腫（例えば、小リンパ球性リンパ腫）、白血病（小児白血病、ヘアリー細胞白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄球性白血病、急性骨髄性白血病（例えば、急性単球性白血病）、慢性リンパ性白血病、小リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、および肥満細胞白血病を含む）、骨髄新生物および肥満細胞新生物を含み得る。

10

【0097】

本明細書で使用される場合、「肝臓の細胞増殖性疾患または障害」は、肝臓に影響を及ぼす細胞増殖性障害の全ての形態を含む。肝臓の細胞増殖性障害としては、肝臓癌（例えば、肝細胞癌、肝内胆管癌および肝芽腫）、肝臓の前癌または前癌状態、肝臓の良性増殖または病変、および肝臓の悪性増殖または病変、ならびに肝臓以外の身体の組織および器官における転移性病変が挙げられ得る。肝臓の細胞増殖性障害は、肝臓の過形成、化生、および異形成を含み得る。

【0098】

20

本明細書で使用される場合、「脳の細胞増殖性疾患または障害」は、脳に影響を及ぼす細胞増殖性障害の全ての形態を含む。脳の細胞増殖性障害としては、脳癌（例えば、神経膠腫、膠芽細胞腫、髄膜腫、下垂体腺腫、前庭神経鞘腫、および原始神経外胚葉性腫瘍（髄芽腫））、脳の前癌または前癌性状態、脳の良性増殖または病変、および脳の悪性増殖または病変、ならびに脳以外の身体の組織および臓器における転移性病変が挙げられ得る。脳の細胞増殖性障害としては、脳の過形成、化生、および異形成が挙げられ得る。

【0099】

本明細書で使用される場合、「肺の細胞増殖性疾患または障害」は、肺細胞に影響を及ぼす細胞増殖性障害の全ての形態を含む。肺の細胞増殖性障害には、肺癌、肺の前癌状態および前癌性状態、肺の良性の成長または病変、肺の過形成、化生、および異形成、ならびに肺以外の体内の組織および臓器における転移性病変が含まれる。肺癌は、肺の癌の全ての形態、例えば、悪性肺新生物、上皮内癌、典型的なカルチノイド腫瘍、および非定型カルチノイド腫瘍を含む。肺癌には、小細胞肺癌（「SCLC」）、非小細胞肺癌（「NSCLC」）、腺癌、小細胞癌、大細胞癌、扁平上皮癌、および中皮腫が含まれる。肺の癌は、「瘢痕癌」、気管支肺泡癌、巨細胞癌、紡錘細胞癌、および大細胞神経内分泌癌を含み得る。肺癌はまた、組織学的および超微細構造的な不均一性（例えば、混合細胞型）を有する肺新生物を含む。いくつかの実施形態において、本開示の化合物は、非転移性または転移性肺癌（例えば、NSCLC、ALK陽性NSCLC、ROS1再構成を有するNSCLC、肺腺癌、および肺扁平上皮癌）を処置するために使用され得る。

30

【0100】

40

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

【0101】

50

本明細書で使用される場合、「膵臓の細胞増殖性疾患または障害」は、膵臓細胞に影響を及ぼす細胞増殖性障害の全ての形態を含む。膵臓の細胞増殖性障害としては、膵臓癌、膵臓の前癌または前癌性状態、膵臓の過形成、膵臓の異形成、膵臓の良性の増殖または病変、および膵臓の悪性の増殖または病変、ならびに膵臓以外の体内の組織および臓器における転移性病変が挙げられ得る。膵臓癌は、管腺癌、腺扁平上皮癌、多形性巨細胞癌、粘液性腺癌、破骨細胞様巨細胞癌、粘液性嚢胞腺癌、腺房癌、未分類大細胞癌、小細胞癌、膵芽細胞腫、乳頭状腫瘍、粘液性嚢胞腺腫、乳頭状嚢胞腫瘍、および漿液性嚢胞腺腫、ならびに組織化学的および超微細構造的異質性（例えば、混合細胞）を有する膵臓腫瘍を含む。

【0102】

10

本明細書で使用される場合、「前立腺の細胞増殖性疾患または障害」は、前立腺に影響を及ぼす細胞増殖性障害の全ての形態を含む。前立腺の細胞増殖性障害としては、前立腺癌、前立腺の前癌または前癌状態、前立腺の良性の増殖または病変、および前立腺の悪性の増殖または病変、ならびに前立腺以外の身体の組織および器官における転移性病変が挙げられ得る。前立腺の細胞増殖性障害は、前立腺の過形成、化生、および異形成を含み得る。

【0103】

本明細書で使用される場合、「卵巣の細胞増殖性疾患または障害」は、卵巣の細胞に影響を及ぼす細胞増殖性障害の全ての形態を含む。卵巣の細胞増殖性障害は、卵巣の前癌または前癌状態、卵巣の良性増殖または病変、卵巣癌、ならびに卵巣以外の体内の組織および臓器における転移性病変を含み得る。卵巣の細胞増殖性障害は、卵巣の過形成、化生、および異形成を含み得る。

20

【0104】

本明細書で使用される場合、「乳房の細胞増殖性疾患または障害」は、乳房細胞に影響を及ぼす細胞増殖性障害の全ての形態を含む。乳房の細胞増殖性障害としては、乳癌、乳房の前癌または前癌状態、乳房の良性増殖または病変、ならびに乳房以外の身体の組織および器官における転移性病変が挙げられ得る。乳房の細胞増殖性障害は、乳房の過形成、化生、および異形成を含み得る。

【0105】

本明細書で使用される場合、「皮膚の細胞増殖性疾患または障害」は、皮膚細胞に影響を及ぼす細胞増殖性障害の全ての形態を含む。皮膚の細胞増殖性障害は、皮膚の前癌または前癌状態、皮膚の良性増殖または病変、黒色腫、悪性黒色腫または皮膚の他の悪性増殖または病変、ならびに皮膚以外の体内の組織および臓器における転移性病変を含み得る。皮膚の細胞増殖性障害は、皮膚の過形成、化生、および異形成を含み得る。

30

【0106】

本明細書で使用される場合、「子宮内膜の細胞増殖性疾患または障害」は、子宮内膜の細胞に影響を及ぼす細胞増殖性障害の全ての形態を含む。子宮内膜の細胞増殖性障害は、子宮内膜の前癌または前癌状態、子宮内膜の良性増殖または病変、子宮内膜癌、ならびに子宮内膜以外の体内の組織および臓器における転移性病変を含み得る。子宮内膜の細胞増殖性障害は、子宮内膜の過形成、化生、および異形成を含み得る。

40

【0107】

いくつかの実施形態では、疾患または障害は癌である。いくつかの実施形態では、癌は固形腫瘍を特徴とする。いくつかの実施形態では、癌は、乳癌、脳腫瘍、子宮内膜癌、頭頸部癌、消化管癌、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、子宮癌、肝細胞癌、脂肪肉腫、および黒色腫から選択される。いくつかの実施形態では、癌は血液癌である。いくつかの実施形態では、血液癌は、白血病、リンパ腫、および骨髄腫から選択される。

【0108】

式(I)の二官能性化合物は、患者、例えば、癌患者に、単独療法として、または併用療法によって投与され得る。治療は、「フロント／第一選択」、すなわち、単独でまたは他の処置と組み合わせて、以前の抗癌処置レジメンを受けていない患者における最初の処

50

置として；あるいは単独でまたは他の処置と組み合わせて、以前の抗癌処置レジメンを受けた患者における処置としての「第二選択」；あるいは単独でまたは他の処置と組み合わせて、「第三選択」、「第四選択」などの処置であり得る。治療はまた、以前に不成功または部分的に成功した処置を受けたが、その処置に対して不耐性になった患者に対しても与えられ得る。治療はまた、アジュバント処置として、すなわち、現在検出可能な疾患を有さない患者における癌の再発を予防するために、または腫瘍の外科的除去後に、与えられ得る。したがって、いくつかの実施形態では、二官能性化合物は、化学療法、放射免疫療法、外科的療法、免疫療法、放射線療法、標的療法、またはそれらの任意の組み合わせなどの別の療法を受けた患者に投与され得る。

【0109】

本開示の方法は、式（I）の二官能性化合物またはその医薬組成物を患者に単回投与または複数回投与（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、10、15、20回またはそれ以上の投与）で投与することを伴い得る。例えば、投与頻度は、1日1回から8週間毎に約1回までの範囲であり得る。いくつかの実施形態では、投与頻度は、1日約1回から1、2、3、4、5、または6週間の範囲であり、他の実施形態では、3週間（21日間）の毎日の投与と、それに続く7日間の「オフ」期間とを含む28日サイクルを伴う。他の実施形態では、二官能性化合物は、2日半の間にわたって1日2回（BID）（合計5回の投与）、または2日の間にわたって1日1回（QD）（合計2回の投与）投与され得る。他の実施形態では、二官能性化合物は、5日間にわたって1日1回（QD）投与され得る。

【0110】

併用療法

式（I）の二官能性化合物は、疾患および障害の治療において、少なくとも1つの他の活性薬剤、例えば、抗癌剤またはレジメンと組み合わせて、または同時に使用され得る。いくつかの実施形態において、式（I）の二官能性化合物は、免疫チェックポイント阻害剤（例えば、抗PD-1または抗PD-L1）または細胞療法（例えば、CAR-T細胞）などの既存の免疫療法と組み合わせて使用され得る。この文脈における「組み合わせて」および「同時に」という用語は、薬剤が同時投与されることを意味し、これは、同じまたは別々の剤形によって、および同じまたは異なる投与様式によって、または連続的に、例えば、同じ処置レジメンの一部として、または連続的な処置レジメンによって、実質的に同時期の投与を含む。したがって、第2の化合物の投与の開始時に逐次的に与えられる場合、2つの化合物のうちの第1の化合物は、場合によっては、治療部位において有効濃度で依然として検出可能である。順序および時間間隔は、それらが一緒に作用して（例えば、相乗的に）、それらが別の方法で投与された場合よりも高い利益を提供することができるよう決定され得る。例えば、治療剤は、同時に、または異なる時点で任意の順序で連続的に投与され得るが、同時に投与されない場合、それらは、相乗的な様式であり得る所望の治療効果を提供するように、十分に近い時間で投与され得る。したがって、これらの用語は、正確に同時に活性薬剤を投与することに限定されない。

【0111】

いくつかの実施形態では、治療レジメンは、疾患または状態（例えば、癌）の治療に使用することが知られている1つまたは複数の追加の治療薬と組み合わせた式（I）の二官能性化合物の投与を含み得る。追加の抗癌治療剤の投与量は、既知のまたは推奨される用量と同じであってもよく、またはそれよりも低くてもよい。Hardman et al., eds., Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th ed., McGraw-Hill, New York, 2001; Physician's Desk Reference 60th ed., 2006を参照のこと。例えば、二官能性化合物と組み合わせて使用するのに好適であり得る抗癌剤は、当該技術分野において既知である。例えば、米国特許第9,101,622号（その第5.2節）および米国特許第9,345,705 B2号（その第12～18欄）を参照されたい。追加の活

10

20

30

40

50

性薬剤および処置レジメンの代表的な例としては、放射線療法、化学療法剤（例えば、有糸分裂阻害剤、血管新生阻害剤、抗ホルモン、オートファジー阻害剤、アルキル化剤、インターカレート抗生物質、増殖因子阻害剤、抗アンドロゲン、シグナル伝達経路阻害剤、抗微小管剤、白金配位錯体、H D A C 阻害剤、プロテアソーム阻害剤、およびトポイソメラーゼ阻害剤）、免疫調節剤、治療用抗体（例えば、単一特異性および二機能性抗体）、ならびに C A R - T 療法が挙げられる。

【0112】

いくつかの実施形態では、式（I）の二官能性化合物および追加の（例えば、抗癌）治療薬は、5分未満の間隔、30分未満の間隔、1時間未満の間隔、約1時間の間隔、約1～約2時間の間隔、約2時間～約3時間の間隔、約3時間～約4時間の間隔、約4時間～約5時間の間隔、約5時間～約6時間の間隔、約6時間～約7時間の間隔、約7時間～約8時間の間隔、約8時間～約9時間の間隔、約9時間～約10時間の間隔、約10時間～約11時間の間隔、約11時間～約12時間の間隔、約12時間～18時間の間隔、18時間～24時間の間隔、24時間～36時間の間隔、36時間～48時間の間隔、48時間～52時間の間隔、52時間～60時間の間隔、60時間～72時間の間隔、72時間～84時間の間隔、84時間～96時間の間隔、または96時間～120時間の間隔で投与され得る。2つ以上の（例えば、抗癌）治療剤は、同じ患者訪問内に投与され得る。

10

【0113】

癌治療を含むいくつかの実施形態において、式（I）の二官能性化合物およびさらなる抗癌剤または治療剤は、周期的に投与される。サイクリング療法は、ある期間の1つの抗癌治療剤の投与、続いてある期間の第2の抗癌治療剤の投与、およびこの連続投与を繰り返すこと（すなわち、サイクル）を含み、その結果、抗癌治療剤の一方または両方に対する耐性の発生を減少させ、抗癌治療剤の一方または両方の副作用を回避または減少させ、そして／あるいは治療の効力を改善する。一例では、サイクリング療法は、ある期間の第1の抗癌治療薬の投与、その後のある期間の第2の抗癌治療薬の投与、任意選択でその後のある期間の第3の抗癌治療薬の投与など、およびこの逐次投与を繰り返すこと、すなわち、抗癌治療薬の1つに対する耐性の発生を低減するため、抗癌治療薬の1つの副作用を回避もしくは低減するため、および／または抗癌治療薬の有効性を改善するためのサイクルを含む。

20

【0114】

いくつかの実施形態において、治療される特定の癌に応じて、本開示の化合物は、パクリタキセル（例えば、卵巣癌、乳癌、肺癌、カポジ肉腫、子宮頸癌、および膀胱癌）、トポテカン（例えば、卵巣癌および肺癌）、イリノテカン（例えば、結腸癌および小細胞肺癌）、エトポシド（例えば、精巣癌、肺癌、リンパ腫、および非リンパ球性白血病）、ビンクリスチン（例えば、白血病）、ロイコボリン（例えば、結腸癌）、アルトレタミン（例えば、卵巣癌）、ダウノルビシン（例えば、急性骨髄白血病（AML）、急性リンパ球性白血病（ALL）、慢性骨髄性白血病（CML）、およびカポジ肉腫）、トラスツズマブ（例えば、乳癌、胃癌、食道癌）、リツキシマブ（例えば、非ホジキンリンパ腫）、セツキシマブ（例えば、結腸直腸癌、転移性非小細胞肺癌、頭頸部癌）、ペルツズマブ（例えば、転移性HER2陽性乳癌）、アレムツズマブ（例えば、慢性リンパ性白血病（CLL）、皮膚T細胞リンパ腫（CTCL）およびT細胞リンパ腫）、パニツムマブ（例えば、結腸および直腸癌）、タモキシフェン（例えば、乳癌）、フルベストラント（例えば、乳癌）、レトロゾール（例えば、乳癌）、エキセメスタン（例えば、乳癌）、アザシチジン（例えば、骨髄異形成症候群）、マイトマイシンC（例えば、胃腸管癌、肛門癌、および乳癌）、ダクチノマイシン（例えば、ウィルムス腫瘍、横紋筋肉腫、ユーイング肉腫、栄養膜腫瘍、精巣癌、および卵巣癌）、エルロチニブ（例えば、非小細胞肺癌および膀胱癌）、ソラフェニブ（例えば、腎臓癌および肝臓癌）、テムシロリムス（例えば、腎臓癌）、ボルテゾミブ（例えば、多発性ミエローマおよびマンツル細胞リンパ腫）、ペガスパガーゼ（例えば、急性リンパ芽球性白血病など）、カボメチクス（例えば、肝細胞癌、甲状腺髄様癌、腎細胞癌など）、ペンブロリズマブ（例えば、子宮頸癌、胃癌、肝細胞癌、

30

40

50

ホジキンリンパ腫、メラノーマ、メルケル細胞癌、非小細胞肺癌、尿路上皮癌、および頭頸部扁平上皮癌)、ニボルマブ(例えば、大腸癌、肝細胞癌、メラノーマ、非小細胞肺癌、腎細胞癌、小細胞肺癌、および尿路上皮癌)、レゴラフェニブ(例えば、大腸癌、消化管間質腫瘍、肝細胞癌)、Cemiplimab(例えば、皮膚扁平上皮癌(CSCC))、アベルマブ(例えば、メルケル細胞癌、尿路上皮癌、および腎臓細胞癌)、デュルバルマブ(例えば、膀胱および肺癌)、アテゾリズマブ(例えば、尿路上皮癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、トリプルネガティブ乳癌(TNBC)、小細胞肺癌(SCLC)、および肝細胞癌(HCC))、ならびにイピリムマブ(例えば、黒色腫、非小細胞肺癌(NSCLC)、小細胞肺癌(SCLC)、膀胱癌、および前立腺癌)などの少なくとも1つの他の抗癌剤と組み合わせて使用され得る。

10

【0115】

医薬キット

本発明の二官能性化合物および／またはそれらを含む組成物は、キットまたは医薬システムに組み立てることができる。本開示のこの態様によるキットまたは医薬システムは、式(I)の二官能性化合物またはその医薬組成物を含有するバイアル、チューブ、アンブル、またはボトルなどの1つまたは複数の容器をその中に厳重に閉じ込めて有する、箱、カートン、チューブなどの担体またはパッケージを含む。本開示のキットまたは医薬システムはまた、二官能性化合物および組成物を使用するための印刷された説明書を含んでもよい。

20

【実施例】

【0116】

本開示のこれらの態様および他の態様は、以下の実施例を考慮することでさらに理解されるであろう。実施例は、本開示のある特定の実施形態を例示することを意図しているが、特許請求の範囲によって定義されるようなその範囲を限定することを意図していない。

【0117】

一般的方法

【0118】

特に記載のない限り、試薬および溶媒は、商業的供給業者から受け取ったまま使用した。全ての反応は、Acquity UPLC(登録商標)BEH C18カラム(2.1×50mm、1.7μm粒径)を使用するWaters(登録商標)Acquity超高速液体クロマトグラフィー／質量分析(UPLC/MS)システムを使用してモニターした。UPLC方法A:溶媒勾配=0分で90%A、1.8分で5%A;方法B:溶媒勾配=0分で85%A、1.8分で1%A;溶媒A=H₂O中の0.1%ギ酸;溶媒B=アセトニトリル中の0.1%ギ酸;流量:0.6mL/分。反応生成物の精製は、Teledyne ISCO RediSep(登録商標)順相シリカフラッシュカラムを備えたCombiflash(登録商標)Rfを使用するフラッシュクロマトグラフィー;またはSunFire(商標)C18カラム(19×100mm、5μm粒子サイズ):溶媒勾配H₂O中0%~99%アセトニトリル(添加剤として0.035%トリフルオロ酢酸(TFA));流量:20mL/分、またはSunFire(商標)C18カラム(30×250mm、5μm粒子サイズ):溶媒勾配H₂O中0%~99%アセトニトリル(添加剤として0.035%TFA);流量:40mL/分を使用するWaters(登録商標)超高速液体クロマトグラフィー(HPLC)システムによって実施した。全ての化合物の純度は95%超であり、Waters(登録商標)UPLCシステムで分析した。¹H NMRおよび¹³C NMRスペクトルは、Bruker Avance III分光計(¹Hについては500MHz、¹³Cについては125MHz)を用いて得た。化学シフトは、¹H NMRについて重水素化メタノール(δ=3.31)またはジメチルスルホキシド(DMSO)(δ=2.50)に対して報告される。スペクトルはppm(δ)で与えられ、br=ブロード、s=シングレット、d=ダブルット、t=トリプレット、q=カルテット、m=マルチプレットとして与えられ、カップリング定数(J)はヘルツで報告される。

30

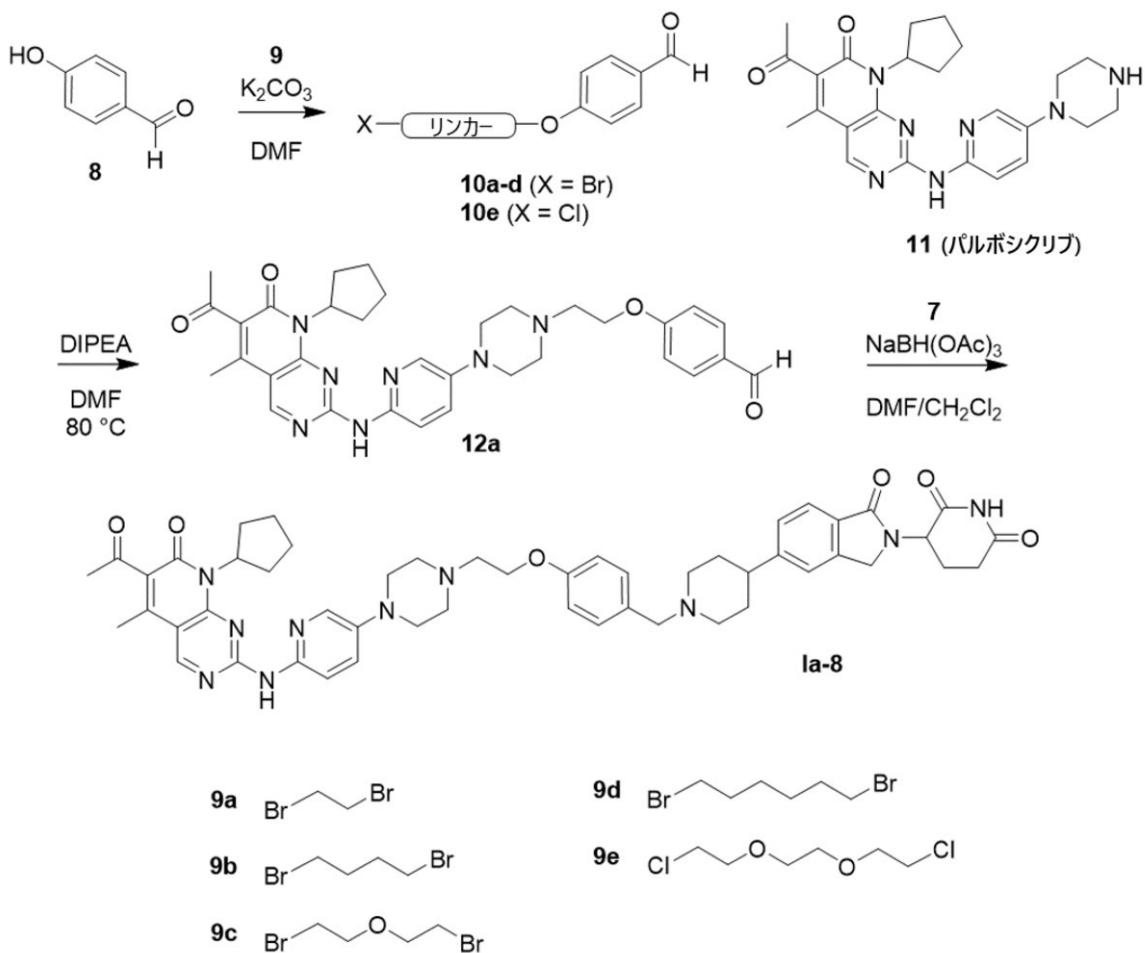
40

50

【 0 1 1 9 】

実施例 1：一般的合成経路。

【化 9】



10

20

30

【 0 1 2 0 】

化合物 Ia-1～Ia-8 は、適切なヒドロキシベンズアルデヒド、例えば 4-ヒドロキシベンズアルデヒド 8、または 3-ヒドロキシベンズアルデヒド、適切なジブromoまたはジクロロ化合物、例えば 9a～9e、および実施例 2 において以下に記載される中間体 7 を使用して、上記の一般的合成経路に従って調製され得る。Ia-8 の例示的な合成は、実施例 3 に記載されている。

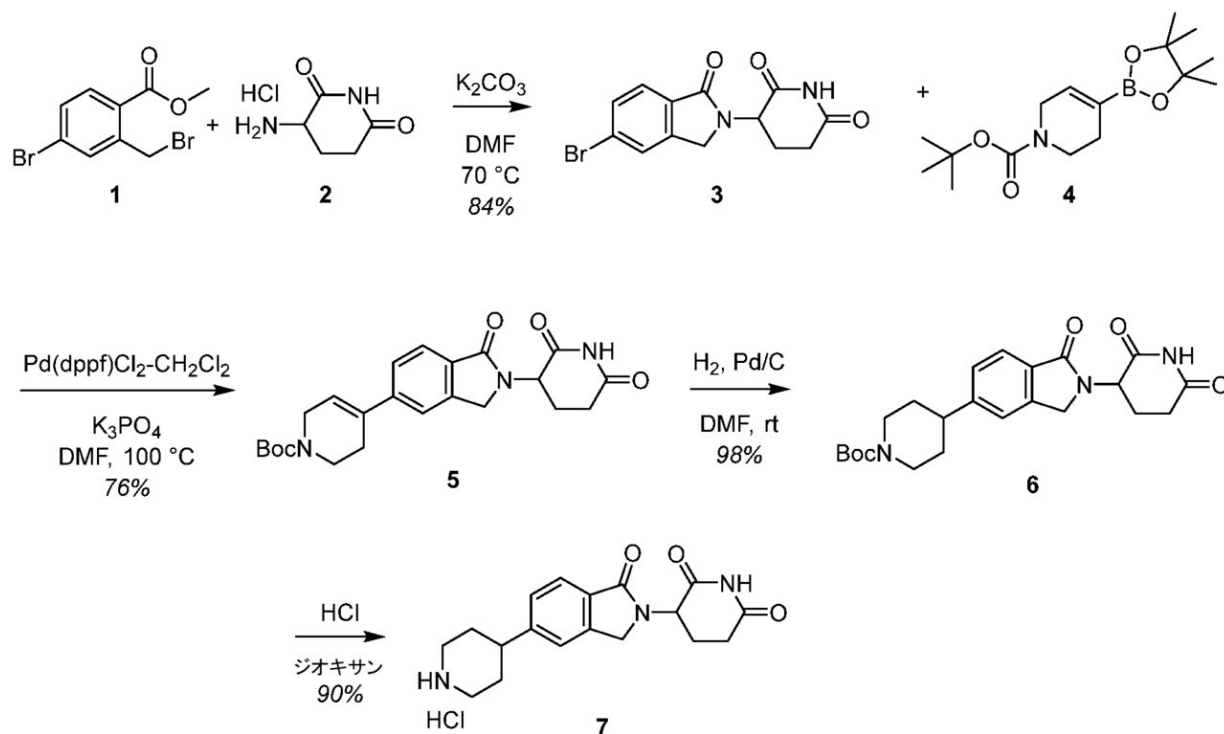
【 0 1 2 1 】

実施例 2：中間体 7 の合成。

40

50

【化 1 0】



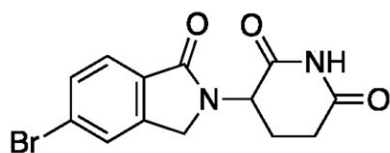
10

20

【0 1 2 2】

3-(5-ブロモ-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(3)。

【化 1 1】



30

【0 1 2 3】

炭酸カリウム(2.29 g、16.57 mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF、18.4 mL、0.30 M)中のメチル 4-ブロモ-2-(ブロモメチル)ベンゾエート 1(1.70 g、5.52 mmol)および3-アミノピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩 2(1 g、6.08 mmol)の溶液に添加し、70 °Cで17時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣に水を加えて沈殿を得、これを重力濾過により回収し、乾燥させて、表題化合物を固体として得た(1.5 g、収率84%)。LC-MS(ES+) : 322.9 m/z [M+H]⁺。

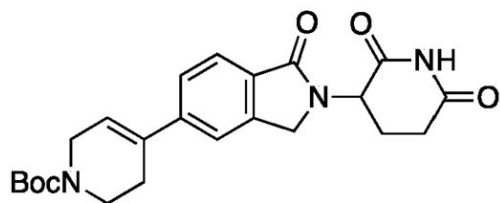
40

【0 1 2 4】

tert-ブチル 4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸(5)。

50

【化 1 2】



【0 1 2 5】

3- (5-ブromo-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン 3 (1.5 g、4.64 mmol) および tert-ブチル 4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -3, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -カルボキシレート 4 (1.87 g、6.03 mmol) を、窒素雰囲気下で DMF (30 mL、0.155 M) に溶解した。Pd (dppf) Cl₂-CH₂Cl₂ (189 mg、0.232 mmol) およびリン酸カリウム (K₃PO₄、1.182 g、5.57 mmol) を加え、反応混合物を 100 °C で 15 時間攪拌した。室温に冷却したら、反応混合物を EtOAc で希釈した。有機層を水 2 ×、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。精製 (SiO₂: ヘキサン中 0 ~ 100 % EtOAc) して、標記化合物を明褐色の固体 (1.5 g、76 %) として得た。LC-MS (ES+) : 426.2 m/z [M+H]⁺。

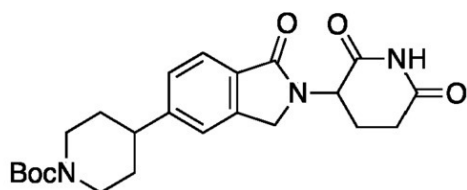
10

20

【0 1 2 6】

tert-ブチル 4- (2- (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) -1-オキソイソインドリン-5-イル) ピペリジン-1-カルボン酸 (6)。

【化 1 3】



30

【0 1 2 7】

攪拌子を備えた 100 mL 丸底フラスコ中、N₂ 雰囲気下で、tert-ブチル 4- (2- (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) -1-オキソイソインドリン-5-イル) -3, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -カルボキシレート 5 (1.5 g、3.53 mmol) を DMF (20 mL、0.18 M) に溶解した。パラジウム炭素 (10 重量%、375 mg、0.10 当量) を加え、フラスコに H₂ バルーンを取り付け、H₂ でフラッシュした。H₂ 雰囲気下、室温で 20 時間攪拌した後、反応混合物をセライトで濾過して Pd 触媒を除去し、DMF ですすいだ。濾液を真空下で濃縮して、標記化合物をオフホワイトの固体 (1.51 g、99 %) として得て、それを精製しないで次に使用した。LC-MS 372.1 m/z [M+H-tBu]⁺、328.11 m/z [M+H-Boc]⁺。

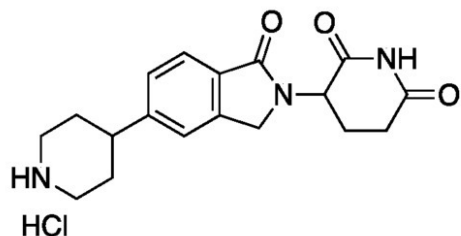
40

【0 1 2 8】

3- (1-オキソ-5- (ピペリジン-4-イル) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン塩酸塩 (7)。

50

【化 1 4】



【0129】

10

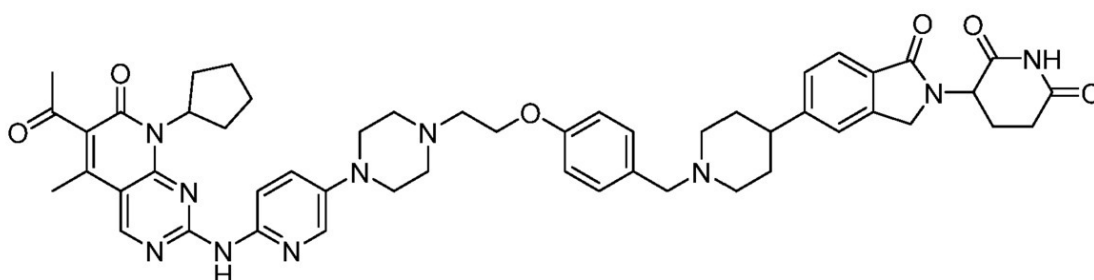
4 M HCl のジオキサン (10 mL) 溶液を、tert-ブチル 4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート 6 (1.51 g、3.53 mmol) の CH₂Cl₂ (10 mL、0.35 M) 溶液に加え、室温で 12 時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮して、標記化合物を固体 (1.156 g、90%) として得て、それを精製しないで次に進めた。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.98 (s, 1H)、8.95 (d, J=9.7 Hz, 1H)、8.88-8.72 (m, 1H)、7.70 (d, J=7.9 Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.41-7.34 (m, 1H)、5.11 (dd, J=13.3, 5.1 Hz, 1H)、4.45 (d, J=17.3 Hz, 1H)、4.32 (d, J=17.3 Hz, 1H)、3.44-3.36 (m, 2H)、3.04-2.88 (m, 4H)、2.63-2.57 (m, 1H)、2.39 (ddd, J=13.3, 4.5 Hz, 1H)、2.03-1.85 (m, 5H)。LC-MS (ES⁺): 328.05 m/z [M+H]⁺。

20

【0130】

実施例 3: (Ia-8) の合成。

【化 1 5】



30

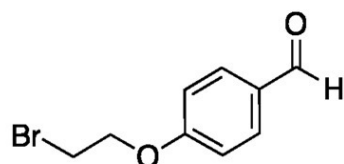
3-(5-(1-(4-(2-(4-(6-(6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (Ia-8)

40

【0131】

4-(2-ブロモエトキシ)ベンズアルデヒド (10a)。

【化 1 6】



【0132】

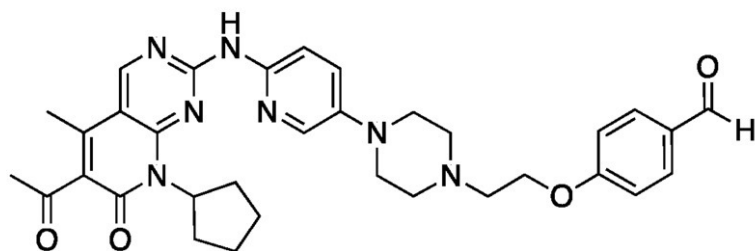
50

4-ヒドロキシベンズアルデヒド 8 (302 mg、2.47 mmol) の DMF (10 mL、0.25 M) 溶液に、炭酸カリ (410 mg、2.96 mmol) を加え、室温で10分間攪拌した。1,2-ジブromoエタン 9a をシリンジを介して添加し、反応混合物を室温で15時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (EtOAc) で抽出し、飽和水溶液 NH_4Cl 、水2×、およびブラインで洗浄した。有機層を集め、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。シリカフラッシュクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色固体として得た (376 mg、67% 収率)。LC-MS (ES+) : 228.9 m/z [M+H]⁺。

【0133】

4-(2-(4-(6-(6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)ベンズアルデヒド (12a)。

【化17】



10

20

【0134】

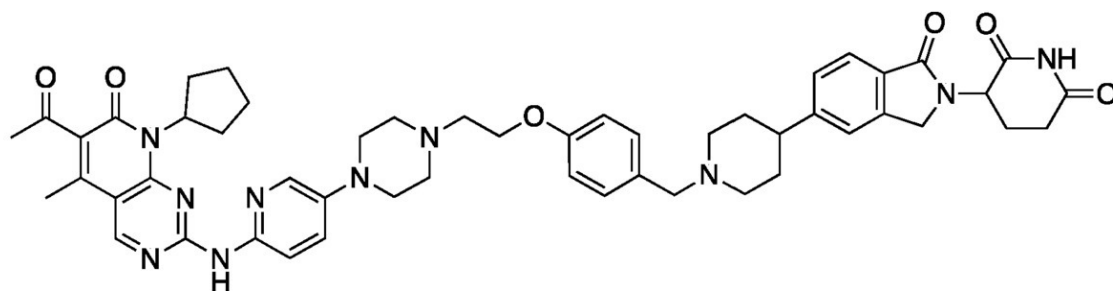
N,N-ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA、440 μL 、2.52 mmol) を、DMF (4 mL、0.21 M) 中の4-(2-ブromoエトキシ)ベンズアルデヒド 10a (376 mg、0.839 mmol) およびパルボシクリブ 11 (250 mg、1.09 mmol) の溶液に添加し、80°Cで15時間攪拌した。室温に冷却したら、反応混合物をEtOAcで抽出し、水2×、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。シリカフラッシュクロマトグラフィー (0~80% EtOAc / CH_2Cl_2 、次いで0~20% MeOH / CH_2Cl_2) により精製して、黄色固体として標記化合物を得た (310 mg、62%)。LC-MS (ES+) : 596.23 m/z [M+H]⁺、298.68 m/z [M+2H]²⁺。

30

【0135】

3-(5-(1-(4-(2-(4-(6-(6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (Ia-8)。

【化18】



40

【0136】

トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 、64 mg、0.30

50

0 mmol) を、4-(2-(4-(6-(6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)-ベンズアルデヒド 12a (89.5 mg、0.150 mmol) および 3-(1-オキソ-5-(ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩 7 (59 mg、0.180 mmol) の 4:1 DMF/CH₂Cl₂ (3 mL、0.05 M) 溶液に加えた。シリカフラッシュクロマトグラフィー (0~80% EtOAc/CH₂Cl₂、次いで 0~20% MeOH/CH₂Cl₂) で精製すると、黄色固形物 (5.1 mg) として、表題化合物が得られた。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.97 (s, 1H)、10.08 (s, 1H)、8.94 (s, 1H)、8.05 (d, J=3.0 Hz, 1H)、7.84 (d, J=9.0 Hz, 1H)、7.63 (d, J=7.9 Hz, 1H)、7.49-7.45 (m, 2H)、7.39 (d, J=8.0 Hz, 1H)、7.23 (t, J=8.4 Hz, 2H)、6.92 (d, J=8.5 Hz, 2H)、5.81 (p, J=8.5 Hz, 1H)、5.09 (dd, J=13.3, 5.1 Hz, 1H)、4.41 (d, J=17.2 Hz, 1H)、4.28 (d, J=17.4 Hz, 1H)、4.12 (t, J=5.7 Hz, 2H)、3.18-3.16 (m, 3H)、2.95-2.86 (m, 4H)、2.77 (t, J=5.6 Hz, 2H)、2.69-2.64 (m, 4H)、2.62-2.56 (m, 2H)、2.43-2.36 (m, 4H)、2.30 (s, 2H)、2.26-2.21 (m, 2H)、2.20-2.16 (m, 2H)、2.09-2.03 (m, 2H)、2.01-1.95 (m, 2H)、1.89-1.84 (m, 2H)、1.80-1.74 (m, 4H)、1.72-1.67 (m, 2H)、1.61-1.55 (m, 2H)。LC-MS (ES+) : 907.48 m/z [M+H]⁺, 454.44 m/z [M+2H]²⁺。

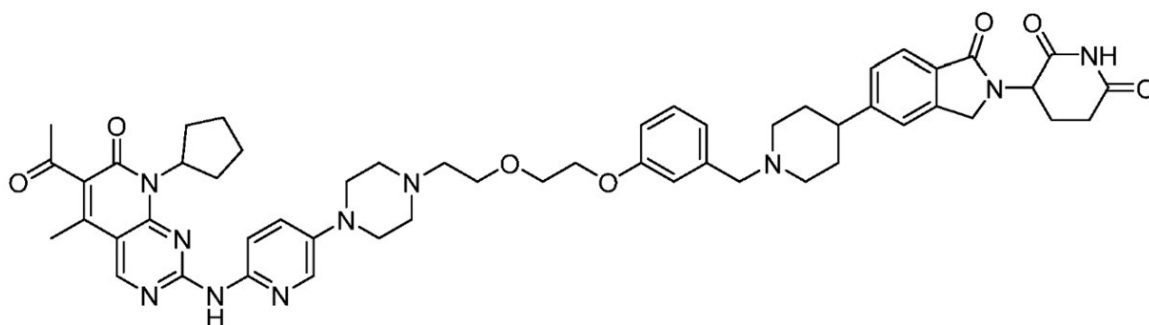
10

20

【0137】

実施例 4 : (Ia-1) の合成。

【化 19】



30

3-(5-(1-(3-(2-(2-(4-(6-(6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)エトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (Ia-1)。

40

【0138】

表題化合物を実施例 1 に従って調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.96 (s, 1H)、10.08 (s, 1H)、8.94 (s, 1H)、8.03 (d, J=2.8 Hz, 1H)、7.84 (d, J=9.0 Hz, 1H)、7.61 (d, J=7.8 Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.44 (dd, J=9.1, 2.8 Hz, 1H)、7.37 (d, J=7.9 Hz, 1H)、7.23 (t, J=8.0 Hz, 1H)、6.94-6.87 (m, 2H)、6.83 (dd, 1H)、5.81 (p, J=8.8 Hz, 1H)、5.08 (dd, J=13.3, 5.0 Hz, 1H)、4.39 (d, J=17.2 Hz, 1H)、4.26 (d, J=17.2 Hz, 1H)、

50

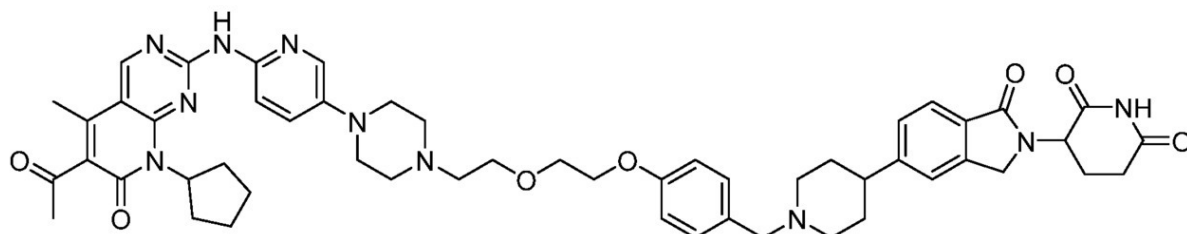
4.12-4.07 (m, 2H)、3.77-3.72 (m, 2H)、3.63 (t, J=5.6 Hz, 2H)、3.47 (s, 2H)、3.15-3.09 (m, 4H)、2.95-2.85 (m, 3H)、2.64-2.54 (m, 8H)、2.42 (s, 3H)、2.37 (dd, J=13.2, 4.5 Hz, 1H)、2.30 (s, 3H)、2.27-2.19 (m, 2H)、2.09-1.94 (m, 3H)、1.90-1.83 (m, 2H)、1.81-1.64 (m, 6H)、1.62-1.53 (m, 2H)。LC-MS (ES+) : 951.54 m/z [M+H]⁺, 476.48 m/z [M+2H]²⁺

【0139】

実施例5：(Ia-2)の合成。

10

【化20】



3-(5-(1-(4-(2-(2-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)エトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (Ia-2))。

20

【0140】

表題化合物を実施例1に従って調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.97 (s, 1H)、10.09 (s, 1H)、8.94 (s, 1H)、8.04 (d, J=2.9 Hz, 1H)、7.84 (d, J=9.0 Hz, 1H)、7.62 (d, J=7.9 Hz, 1H)、7.48-7.42 (m, 2H)、7.37 (d, J=7.8 Hz, 1H)、7.33-7.20 (m, 2H)、6.93 (d, J=8.1 Hz, 2H)、5.81 (p, J=8.8 Hz, 1H)、5.09 (dd, J=13.3, 5.1 Hz, 1H)、4.40 (d, J=17.2 Hz, 1H)、4.27 (d, J=17.2 Hz, 1H)、4.14-4.05 (m, 2H)、3.76-3.72 (m, 2H)、3.69-3.42 (m, 4H)、3.21-2.84 (m, 7H)、2.74-2.54 (m, 8H)、2.42 (s, 3H)、2.40-2.33 (m, 1H)、2.30 (s, 3H)、2.28-2.18 (m, 3H)、2.02-1.94 (m, 1H)、1.93-1.68 (m, 9H)、1.62-1.53 (m, 2H)。LC-MS (ES+) : 951.56 m/z [M+H]⁺, 476.48 m/z [M+2H]²⁺。

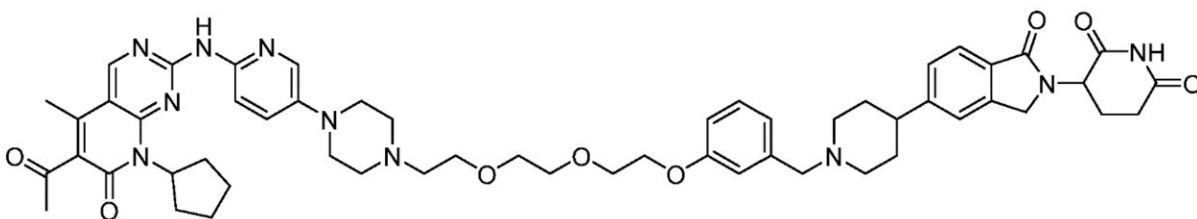
30

【0141】

実施例6：(Ia-3)の合成。

40

【化21】



3-(5-(1-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロ

50

ペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)エトキシ)エトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(Ia-3)。

【0142】

表題化合物を実施例1に従って調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.97 (s, 1H)、10.08 (s, 1H)、8.94 (s, 1H)、8.02 (d, J=2.9 Hz, 1H)、7.84 (d, J=9.0 Hz, 1H)、7.61 (d, J=7.8 Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.42 (dd, J=9.1, 3.0 Hz, 1H)、7.36 (d, J=7.9 Hz, 1H)、7.23 (t, J=8.0 Hz, 1H)、6.91-6.88 (m, 2H)、6.83 (dd, J=8.1, 2.3 Hz, 1H)、5.83-5.78 (m, 1H)、5.09 (dd, J=13.3, 5.1 Hz, 1H)、4.39 (d, J=17.2 Hz, 1H)、4.27 (d, J=17.2 Hz, 1H)、4.08 (dd, J=5.5, 3.7 Hz, 2H)、3.76 (dd, J=5.5, 3.7 Hz, 2H)、3.62-3.59 (m, 3H)、3.58-3.54 (m, 6H)、3.13-3.10 (m, 4H)、2.92-2.89 (m, 2H)、2.59-2.53 (m, 8H)、2.42 (s, 3H)、2.30 (s, 3H)、1.90 (s, 3H)、1.78-1.67 (m, 8H)、1.59-1.54 (m, 3H)。LC-MS (ES⁺): 995.58 m/z [M+H]⁺, 498.47 m/z [M+2H]²⁺。

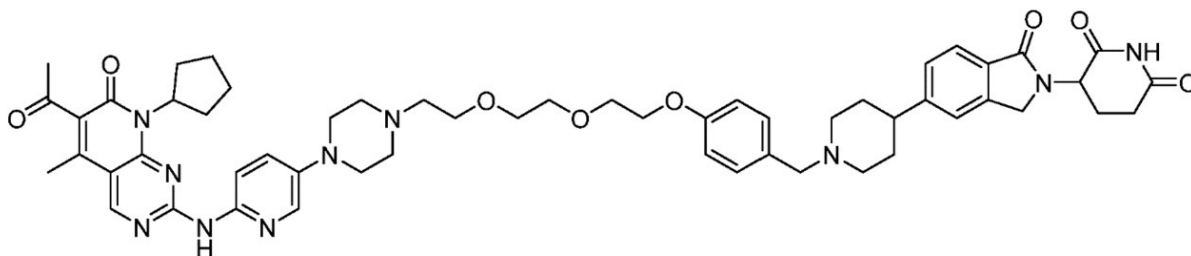
10

20

【0143】

実施例7: (Ia-4)の合成。

【化22】



30

3-(5-(1-(4-(2-(2-(2-(4-(6-(6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)エトキシ)エトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(Ia-4)。

【0144】

表題化合物を実施例1に従って調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.97 (s, 1H)、10.16 (s, 1H)、8.95 (s, 1H)、8.02 (s, 1H)、7.88 (d, J=8.5 Hz, 1H)、7.65 (d, J=7.8 Hz, 1H)、7.60-7.51 (m, 2H)、7.47 (d, J=7.6 Hz, 1H)、7.41 (s, 1H)、7.33 (d, J=7.6 Hz, 1H)、7.02 (d, J=8.4 Hz, 2H)、5.81 (p, J=8.8 Hz, 1H)、5.08 (dd, J=13.2, 5.0 Hz, 1H)、4.41 (d, J=17.3 Hz, 1H)、4.28 (d, J=17.3 Hz, 1H)、4.16-4.10 (m, 2H)、3.80-3.74 (m, 3H)、3.65-3.57 (m, 6H)、3.23-3.08 (m, 5H)、3.04 (q, J=7.2 Hz, 3H)、3.00-2.85 (m, 4H)、2.63-2.55 (m, 2H)、2.41 (s, 4H)、2.30 (s, 3H)、2.27-2.05 (m, 5H)、1.99-1.84 (m, 6H)、1.79-1.72 (m, 2H)、

40

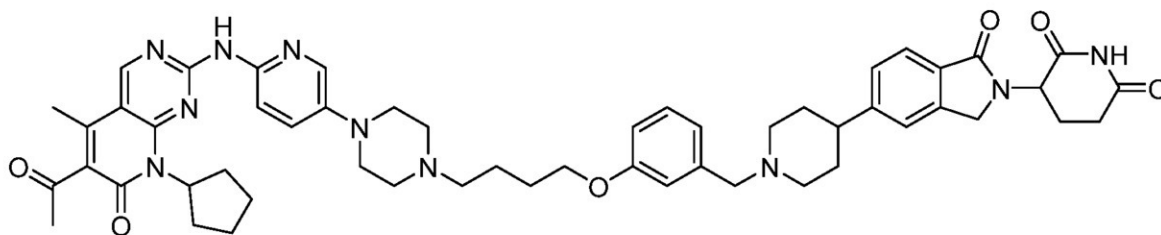
50

1.59-1.54 (m, 2H)。LC-MS (ES+) : 995.58 m/z [M+H]⁺, 498.48 m/z [M+2H]²⁺。

【0145】

実施例8 : (Ia-5) の合成。

【化23】



10

3-(5-(1-(3-(4-(4-(6-(6-acetyl-8-cyclopentyl-5-methyl-7-oxo-7,8-dihydropyridine[2,3-d]pyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)butoxy)benzyl)piperidine)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dione (Ia-5)。

【0146】

表題化合物を実施例1に従って調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.97 (s, 1H)、10.08 (s, 1H)、8.94 (s, 1H)、8.04 (d, J=2.8 Hz, 1H)、7.84 (d, J=9.0 Hz, 1H)、7.62 (d, J=7.8 Hz, 1H)、7.48-7.43 (m, 2H)、7.38 (d, J=7.8 Hz, 1H)、7.23 (t, J=7.8 Hz, 1H)、6.93-6.87 (m, 2H)、6.82 (d, J=7.1 Hz, 1H)、5.81 (p, J=8.8 Hz, 1H)、5.09 (dd, J=13.3, 5.1 Hz, 1H)、4.40 (d, J=17.2 Hz, 1H)、4.27 (d, J=17.2 Hz, 1H)、4.05-3.96 (m, 3H)、3.17-3.12 (m, 4H)、2.99-2.84 (m, 3H)、2.61-2.52 (m, 4H)、2.44-2.35 (m, 7H)、2.30 (s, 3H)、2.27-2.17 (m, 4H)、1.98-1.94 (m, 1H)、1.90-1.83 (m, 3H)、1.79-1.71 (m, 8H)、1.65-1.56 (m, 5H)。LC-MS (ES+) : 935.53 m/z [M+H]⁺, 468.45 m/z [M+2H]²⁺。

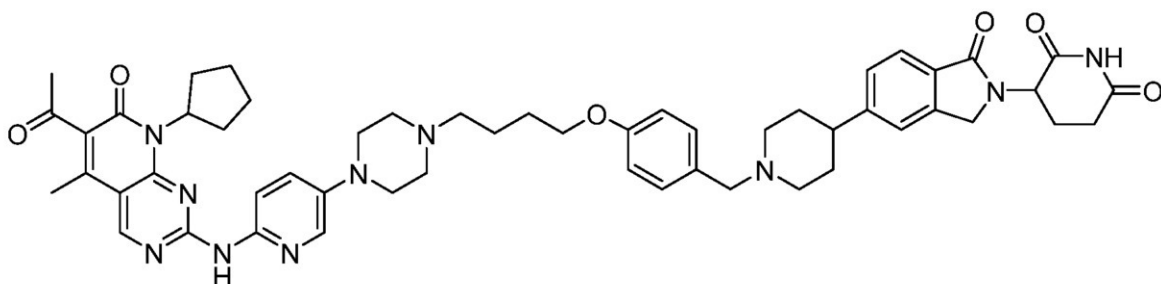
20

30

【0147】

実施例9 : (Ia-6) の合成。

【化24】



40

3-(5-(1-(4-(4-(4-(6-(6-acetyl-8-cyclopentyl-5-methyl-7-oxo-7,8-dihydropyridine[2,3-d]pyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)butoxy)benzyl)piperidine)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dione (Ia-6)。

50

【0148】

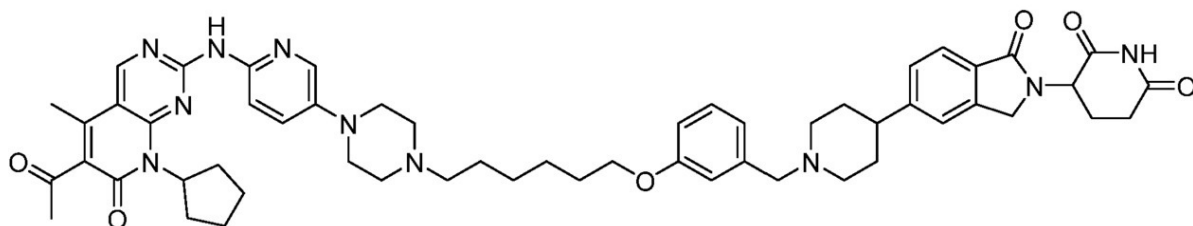
表題化合物を実施例1に従って調製した。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.97 (s, 1H)、10.09 (s, 1H)、8.94 (s, 1H)、8.05 (d, $J=2.8$ Hz, 1H)、7.84 (d, $J=9.0$ Hz, 1H)、7.63 (d, $J=7.8$ Hz, 1H)、7.50–7.43 (m, 2H)、7.38 (d, $J=7.8$ Hz, 1H)、7.28 (s, 2H)、6.92 (d, $J=6.7$ Hz, 2H)、5.81 (p, $J=8.7$ Hz, 1H)、5.09 (dd, $J=13.3, 5.1$ Hz, 1H)、4.41 (d, $J=17.3$ Hz, 1H)、4.28 (d, $J=17.2$ Hz, 1H)、4.05–3.94 (m, 3H)、3.16 (s, 4H)、3.04–2.85 (m, 3H)、2.62–2.53 (m, 4H)、2.46–2.35 (m, 7H)、2.34–2.19 (m, 7H)、2.01–1.96 (m, 1H)、1.87 (s, 3H)、1.82–1.53 (m, 13H)。LC-MS (ES+) : 935.54 m/z [M+H]⁺, 468.46 m/z [M+2H]²⁺。

10

【0149】

実施例10：(Ia-7)の合成。

【化25】



20

3-(5-(1-(4-(2-(4-(6-(6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(Ia-7)。

【0150】

表題化合物を実施例1に従って調製した。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.97 (s, 1H)、10.08 (s, 1H)、8.95 (s, 1H)、8.04 (d, $J=2.6$ Hz, 1H)、7.84 (d, $J=9.0$ Hz, 1H)、7.62 (d, $J=7.8$ Hz, 1H)、7.48–7.43 (m, 2H)、7.38 (d, $J=7.9$ Hz, 1H)、7.21 (d, $J=8.1$ Hz, 2H)、6.87 (d, $J=8.3$ Hz, 2H)、5.82 (p, $J=8.8$ Hz, 1H)、5.09 (dd, $J=13.3, 5.1$ Hz, 1H)、4.40 (d, $J=17.2$ Hz, 1H)、4.27 (d, $J=17.2$ Hz, 1H)、3.94 (t, $J=6.3$ Hz, 2H)、3.16–3.12 (m, 4H)、2.95–2.86 (m, 3H)、2.59 (d, $J=16.9$ Hz, 2H)、2.42 (s, 3H)、2.38 (dd, $J=13.4, 4.7$ Hz, 1H)、2.35–2.28 (m, 6H)、2.28–2.20 (m, 3H)、2.05–1.95 (m, 3H)、1.92–1.85 (m, 3H)、1.78–1.67 (m, 8H)、1.60–1.55 (m, 2H)、1.51–1.41 (m, 5H)、1.39–1.34 (m, 2H)。LC-MS (ES+) : 963.60 m/z [M+H]⁺, 482.50 m/z [M+2H]²⁺。

30

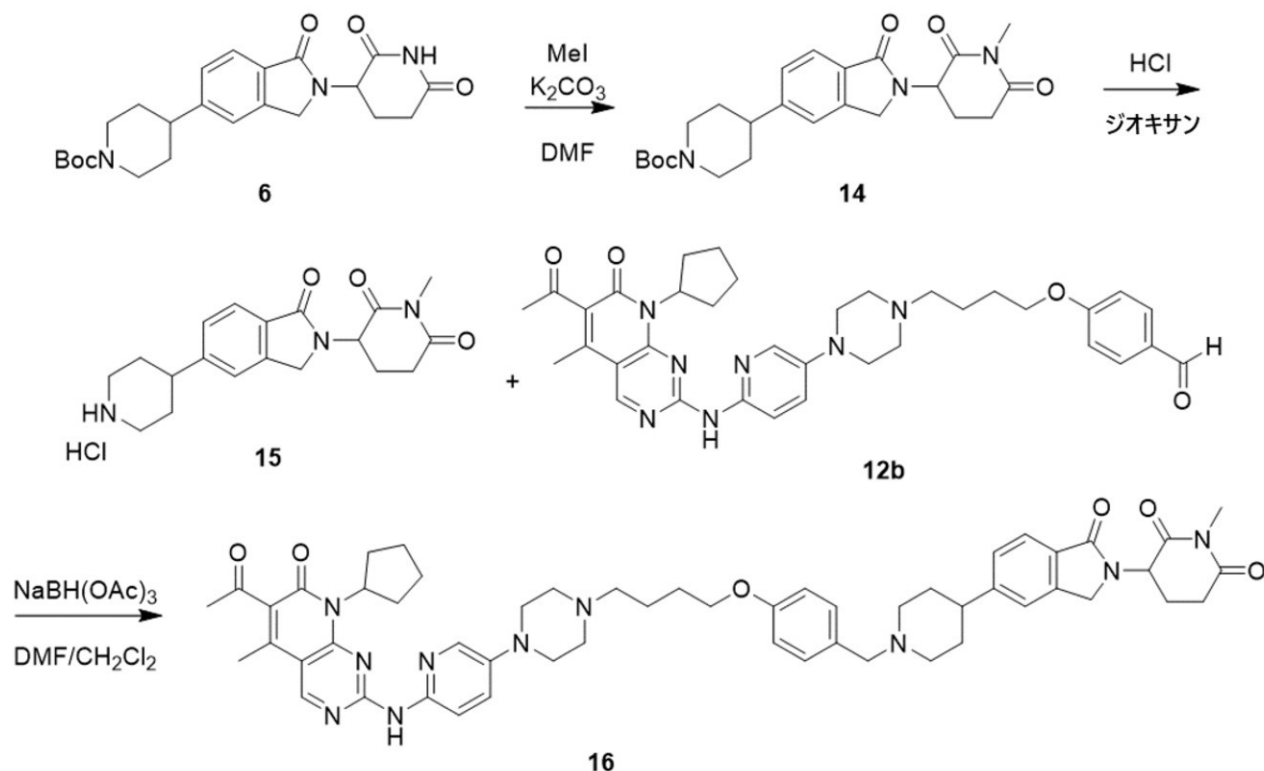
40

【0151】

実施例11：合成(16)。

50

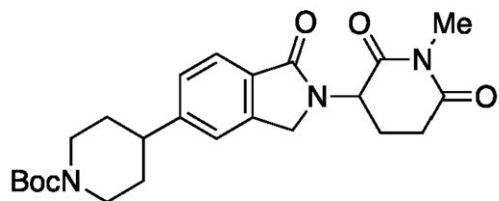
【化 2 6】



【0152】

tert-ブチル 4-(2-(1-メチル-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-1-カルボン酸(14)。

【化 2 7】



【0153】

炭酸カリウムを、DMF(12mL、0.07M)中のtert-ブチル 4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート 6(350mg、0.819mmol)の溶液に添加し、室温で10分間攪拌した。ヨウ化メチル(0.080mL、1.23mmol)を加え、室温で6時間攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、水2×およびブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。精製(SiO₂:0-100%EtOAc/ヘキサン)により精製して、標題化合物(340mg、94%)を得た。LC-MS(ES⁺):386.14m/z[M+H-tBu]⁺、342.15m/z[M+H-Boc]⁺。

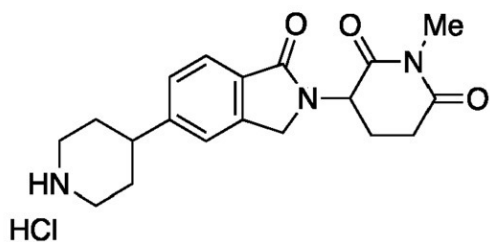
40

【0154】

1-メチル-3-(1-オキソ-5-(ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩(15)。

50

【化 28】



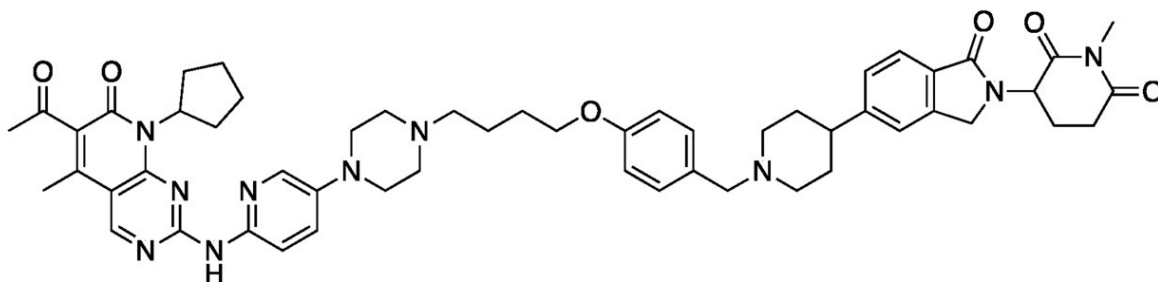
【0155】

4 M HCl のジオキサン (4 mL) 溶液を、tert-ブチル 4- (2- (1-メチル-2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) -1-オキソイソインドリン-5-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート 14 (340 mg、0.77 mmol) の CH₂Cl₂ (4 mL) 溶液に加え、室温で12時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮して、標記化合物を固体 (278 mg、91%) として得て、それを精製しないで次に進めた。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.14-9.01 (m, 2H)、7.70 (d, J=7.5 Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.37 (s, 1H)、5.17 (dd, J=12.8, 4.2 Hz, 1H)、4.44 (d, J=17.1 Hz, 1H)、4.31 (d, J=17.0 Hz, 1H)、3.36 (d, J=11.2 Hz, 2H)、3.03-2.94 (m, 7H)、2.76 (d, J=16.7 Hz, 1H)、2.43-2.34 (m, 1H)、2.02-1.90 (m, 5H)。LC-MS (ES+) : 342.1 m/z [M+H]⁺。

【0156】

3- (5- (1- (4- (4- (4- (6- ((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-2-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) ピペラジン-1-イル) ブトキシ) ベンジル) ピペリジン-4-イル) -1-オキソイソインドリン-2-イル) -1-メチルピペリジン-2, 6-ジオン (16)。

【化 29】



【0157】

1-メチル-3- (1-オキソ-5- (ピペリジン-4-イル) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン塩酸塩 15 および 4- (4- (4- (6- ((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-2-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) ピペラジン-1-イル) ブトキシ) ベンズアルデヒド 12b の還元的アミノ化を、実施例 3 に記載の方法に従って実施して、標記化合物を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.97 (s, 1H)、10.08 (s, 1H)、8.94 (s, 1H)、8.05 (d, J=3.0 Hz, 1H)、7.84 (d, J=9.0 Hz, 1H)、7.63 (d, J=7.9 Hz, 1H)、7.49-7.45 (m, 2H)、7.39 (d, J=8.0 Hz, 1H)、7.23 (t, J=8.4 Hz, 2H)、6.92 (d, J=8.5 Hz, 2H)、5.81 (p, J=8.5 Hz, 1H)、5.09 (dd, J=13.3, 5.

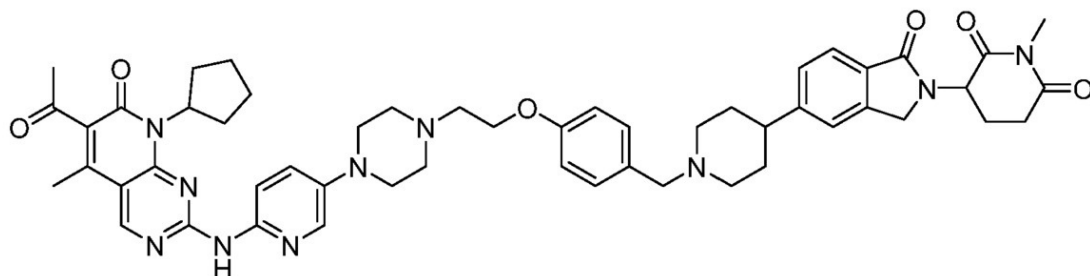
1 Hz, 1 H)、4.41 (d, J=17.2 Hz, 1 H)、4.28 (d, J=17.4 Hz, 1 H)、4.12 (t, J=5.7 Hz, 2 H)、3.19-3.15 (m, 4 H)、2.97-2.86 (m, 5 H)、2.77 (t, J=5.6 Hz, 2 H)、2.69-2.56 (m, 7 H)、2.42-2.36 (m, 4 H)、2.30 (s, 3 H)、2.26-2.21 (m, 2 H)、2.18 (s, 2 H)、2.09-2.03 (m, 2 H)、2.01-1.95 (m, 2 H)、1.89-1.84 (m, 2 H)、1.81-1.53 (m, 11 H)。LC-MS (ES+) : 949.6 m/z [M+H]⁺, 475.5 m/z [M+2H]²⁺。

【0158】

実施例12 : (17) の合成。

10

【化30】



20

3-(5-(1-(4-(2-(4-(6-(6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-1-メチルピペリジン-2,6-ジオン(17)。

【0159】

1-メチル-3-(1-オキソ-5-(ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩 15 および 12a の還元的アミノ化を、実施例3に記載の方法に従って実施して、標題化合物を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.08 (s, 1 H)、8.95 (s, 1 H)、8.05 (d, J=3.0 Hz, 1 H)、7.84 (d, J=9.0 Hz, 1 H)、7.64 (d, J=7.8 Hz, 1 H)、7.50-7.45 (m, 2 H)、7.39 (d, J=7.9 Hz, 1 H)、7.24 (d, J=8.1 Hz, 2 H)、6.92 (d, J=8.1 Hz, 2 H)、5.81 (p, J=8.8 Hz, 1 H)、5.16 (dd, J=13.4, 5.1 Hz, 1 H)、4.41 (d, J=17.2 Hz, 1 H)、4.27 (d, J=17.1 Hz, 1 H)、4.12 (t, J=5.7 Hz, 2 H)、3.45 (s, 2 H)、3.17 (t, J=5.1 Hz, 4 H)、3.00 (s, 3 H)、2.95 (d, J=5.5 Hz, 2 H)、2.77 (d, J=5.2 Hz, 3 H)、2.73 (d, J=3.8 Hz, 1 H)、2.66 (t, J=5.0 Hz, 4 H)、2.42 (s, 3 H)、2.40-2.35 (m, 1 H)、2.30 (s, 3 H)、2.24 (t, J=9.7 Hz, 2 H)、2.02-1.97 (m, 2 H)、1.88 (q, J=8.5, 7.4 Hz, 2 H)、1.76 (d, J=9.3 Hz, 5 H)、1.70 (d, J=11.8 Hz, 1 H)、1.57 (q, J=6.0 Hz, 2 H)、1.23 (d, J=2.8 Hz, 1 H)。LC-MS (ES+) : 920.51 m/z [M+H]⁺。

30

40

【0160】

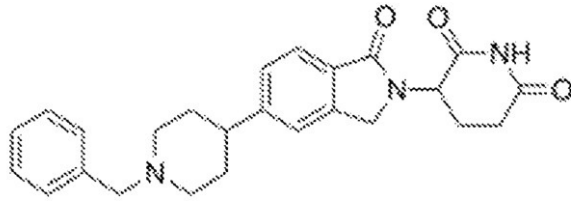
実施例13 : Ia-1 から Ia-8 による CDK4、CDK6、および Helios の共分解

【0161】

図1Aに示すように、標記化合物(DKY709、および Ia-1 ~ Ia-8)で4時間処理した Jurkat 細胞からのイムノプロットは、Ikaro s を残しながら CDK

50

4、CDK6、およびHeliosの共分解を明らかにし、二機能性分解分子のE3リガーゼ結合成分の新基質特異性を再指向することの実行可能性を実証した。DKY709（3-（5-（1-ベンジルピペリジン-4-イル）-1-オキソイソインドリン-2-イル）ピペリジン-2，6-ジオン）の構造をここに示す：



(DKY709).

10

【0162】

実施例14：Ia-8によるCDK4、CDK6、およびHeliosの共分解

【0163】

図1Bに示されるように、1 μMの標記化合物（DKY709、トリプル分解剤Ia-8、および対の陰性対照化合物17）で4時間処理されたJurkat細胞からの免疫ブロットを示す。親Helios分解剤DKY709はHeliosの分解を誘導しただけで、CDK4またはCDK6の存在量に影響を与えなかったのに対し、トリプル分解剤Ia-8は、Jurkat細胞においてCDK4、CDK6およびHeliosの分解を誘導したが、Ikarsosの分解は誘導しなかった。陰性対照化合物17は分解活性を有していなかった。

20

【0164】

実施例15：CDK4、CDK6、Helios、およびリン酸化Rbのタンパク質存在量

【0165】

図2（1 μMの示された化合物で16時間処理したJurkat細胞からのイムノブロット）に示されるように、パルボシクリブ（CDK4／6阻害剤）は、Helios、CDK4、またはCDK6のタンパク質存在量に影響を及ぼすことなく、リン酸化Rbのレベルを低減したが、DKY709は、リン酸化Rbのレベルに影響を及ぼすことなく、Helios分解を誘導した。Ia-8は、Helios、CDK4、およびCDK6のトリプル分解を誘導し、リン酸化Rbのレベルを低下させたが、陰性対照化合物17はほとんど効果を有さなかった。

30

【0166】

実施例16：G1期停止の誘導

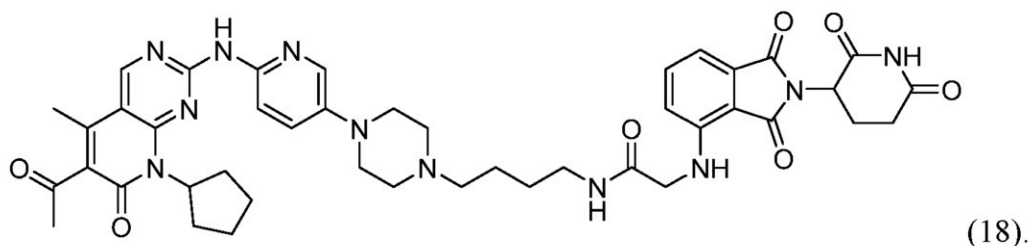
【0167】

図3A（100 nMの示された化合物で24時間処理したJurkat細胞のDNA含有量についてのヨウ化プロビジウム染色）に示されるように、パルボシクリブはG1停止を誘導したが、DKY709は誘導せず、一方、18およびIa-8はG1停止を誘導し、一方、陰性対照化合物17は誘導しなかった。18（N-（4-（4-（6-（（6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7，8-ジヒドロピリド[2，3-d]ピリミジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ピペラジン-1-イル）ブチル）-2-（（2-（1-メチル-2，6-ジオキソピペリジン-3-イル）-1，3-ジオキソイソインドリン-4-イル）アミノ）アセトアミド）の構造をここに示す：

40

50

【化 3 2】



【0168】

10

実施例 17：抗増殖活性の測定

【0169】

図 3 B に示すように、Jurkat 細胞を、3 日間、示された化合物の用量曲線で処理し、細胞増殖を Cell Titer-Glo によって定量したところ、陰性対照化合物 17 の抗増殖活性 (244 nM) は Ia-8 (166 nM) よりも強力でないことが明らかになった。

【0170】

実施例 18：CDK4-CDK6-Helios 共分解は IL-2 分泌を増強する

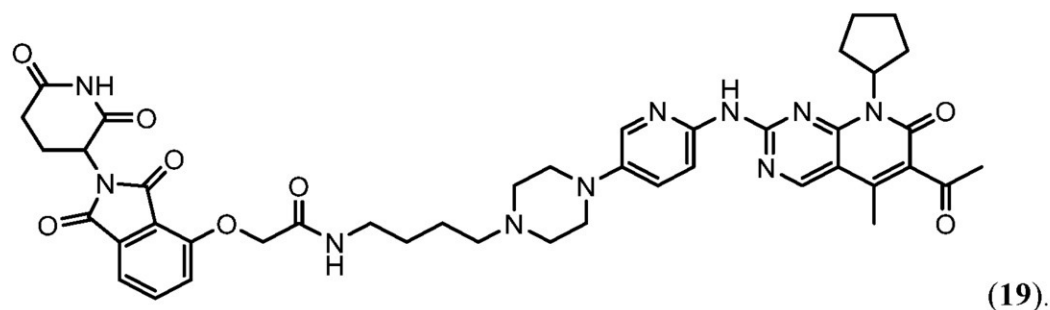
【0171】

1 μM の示された化合物で 24 時間前処理し、次いで 18 時間 TCR 刺激した Jurkat 細胞からの ELISA による IL-2 レベルの定量。結果を図 4 に平均 ± SD (未処理、n = 3 ; 他の条件、n = 4) (*p < 0.05) として示す。レナリドマイドおよび DKY709 処置は両方とも、IL-2 分泌の上昇をもたらしたが、統計的有意性には達しなかった。CDK4/CDK6 選択的分解剤 19 による処理はパルボシクリブと同様の活性を有するが、CDK4/CDK6/Ikaros/Aiolos 分解剤 18 は、さらにより多くの IL-2 分泌を誘導した。特に、CDK4/CDK6/Helios トリプル分解剤、Ia-8 での処理は、18 のものに匹敵する IL2 のレベルの上昇を誘導したが、不活性化学対照化合物、17 は、パルボシクリブのものと同様の活性を有した。19 (N-(4-(4-(6-(6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ブチル)-2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)オキシ)アセトアミド) の構造をここに示す：

20

30

【化 3 3】



40

【0172】

全ての特許公報および非特許文献 これらの特許公報は、本開示が属する技術分野の当業者の技術レベルを示す。これらの刊行物 (参照されるその任意の特定の部分を含む) は全て、個々の刊行物が参照により組み込まれると具体的かつ個別に示されているのと同程度に、参照により本明細書に組み込まれる。

【0173】

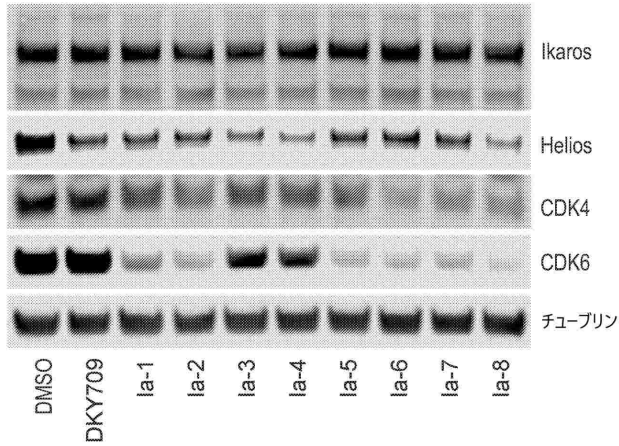
50

本明細書の開示は、特定の実施形態を参照して説明されているが、これらの実施形態は、本開示の原理および用途の単なる例示であることを理解されたい。したがって、添付の特許請求の範囲によって定義される本開示の趣旨および範囲から逸脱することなく、例示的な実施形態に対して多数の修正を行うことができ、他の構成を考案することができることを理解されたい。

【図面】

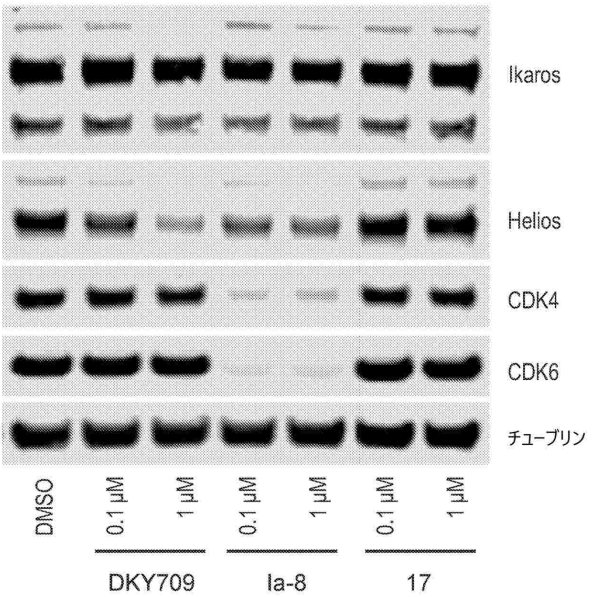
【図 1 A】

図1A



【図 1 B】

図1B



10

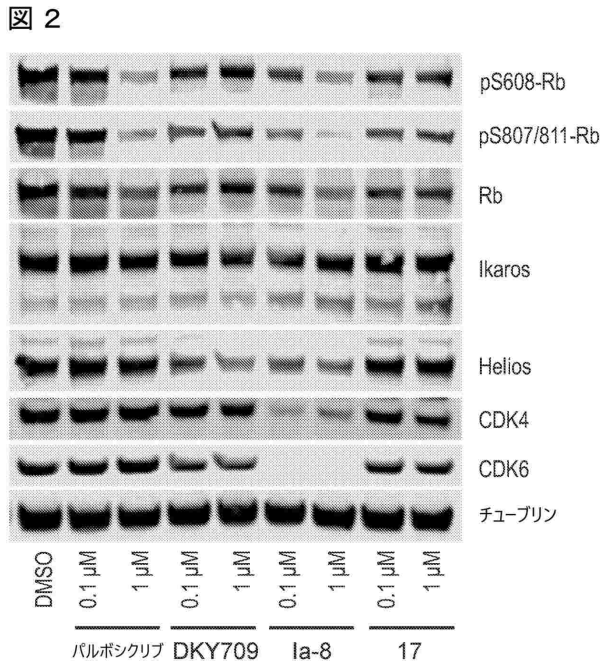
20

30

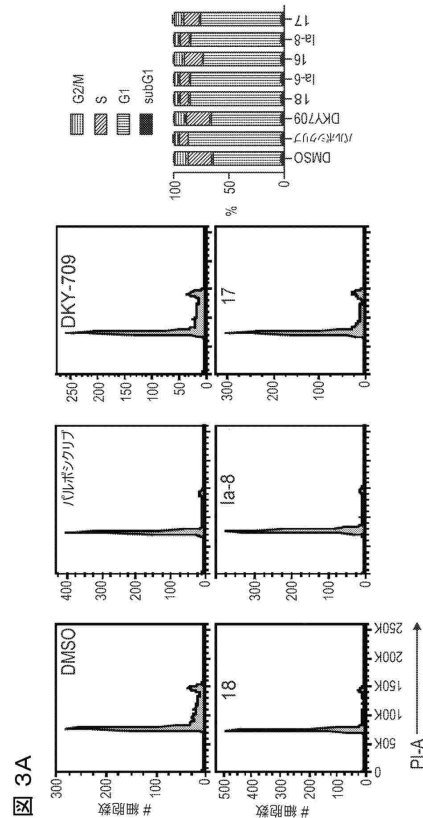
40

50

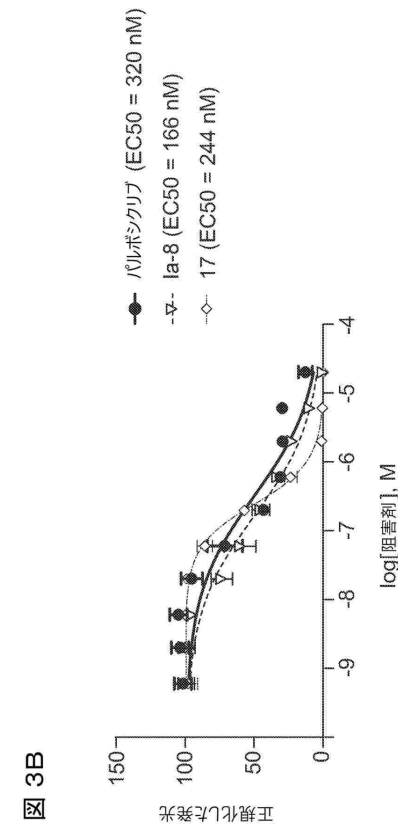
【 図 2 】



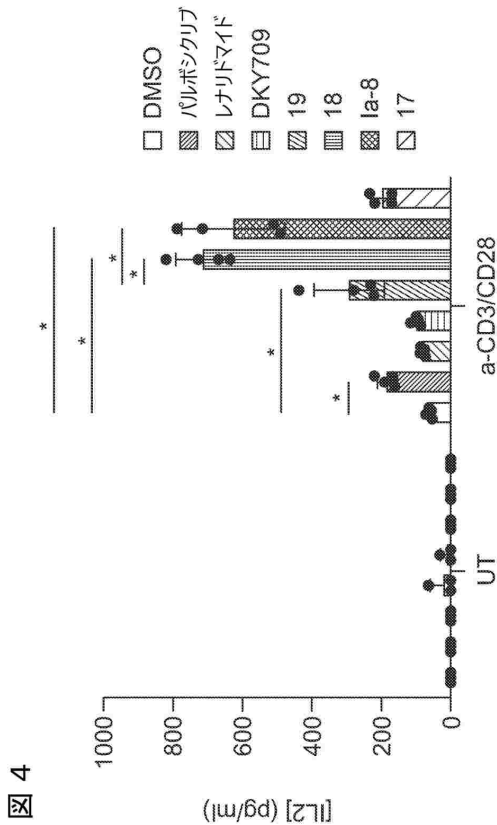
【 図 3 A 】



【 図 3 B 】



【 図 4 】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 22/73782
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC - INV. A61K 31/519, C07D 471/04, C07D 487/04 (2022.01) ADD. A61P 35/00 (2022.01) CPC - INV. A61K 31/519, C07D 471/04, C07D 487/04 ADD. A61P 35/00 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) See Search History document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	BRAND, et al. "Homolog-Selective Degradation as a Strategy to Probe the Function of CDK8 in AML", Cell Chemical Biology, 2019, Vol. 26, pp. 300-306. abstract; pg. 301, Figure 1C; pg. 302, Figure 2B; pg. 302, Col 2, para 1; pg. 305, Col 1, para 1	1-23
Y	US 2020/0339704 A1 (JAMES E. BRADNER, et al.) 29 October 2020 (29.10.2020) para [0008];[0076]; [0125]; [0310];[0332];[0394];[0395];[0608];[0758];[0787]-[0788]; pg. 80, Table 29	1-23
Y	WO 2017/185023 A1 (DANA-FARBER CANCER INSTITUTE, Inc.) 26 October 2017 (26.10.2017) pg. 2, ln 16 to pg. 3, ln 4; pg. 45, ln 27-30;pg. 62, ln 15-31	14-16
A	RANA, et al. "Selective Degradation of CDK8 by a Palbociclib based PROTAC", Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2019, Vol. 29, pp. 1373-1379. ENTIRE DOCUMENT	1-23
A	US 2009/0030005 A1 (KAMB, et al.) 29 January 2009 (29.01.2009) ENTIRE DOCUMENT	1-23
☐ 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 "D" document cited by the applicant in the international application "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 07 SEPTEMBER 2022		Date of mailing of the international search report OCT 13 2022
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Kari Rodriguez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

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 35/02 (2006.01)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)
A 6 1 K 9/08 (2006.01)
A 6 1 K 31/519 (2006.01)
A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 35/02
A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 K 9/08
A 6 1 K 31/519

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

ス アベニュー 1 3 7 9 , アパートメント 7

(72)発明者 ワン, エリック
アメリカ合衆国 0 2 4 4 5 マサチューセッツ州 ブルックライン, デイビス アベニュー 5 ,
アパートメント 5

(72)発明者 ユー, インチョル
アメリカ合衆国 0 2 1 3 5 マサチューセッツ州 ボストン, トレモント ストリート 9 9

(72)発明者 グレイ, ナサナエル
アメリカ合衆国 9 4 3 0 5 カリフォルニア州 スタンフォード, ジェーン スタンフォード ウ
ェイ 2 9 0 , スタンフォード シーエイチイーエムーエイチ ビルディング, オフィス エヌ 3 2 7

F ターム (参考) 4C076 AA11 AA36 AA53 BB01 CC27 CC41 EE59 FF70
4C086 AA01 AA02 AA03 CB09 MA01 MA04 MA16 MA35 MA37 MA52
NA14 ZB26 ZB27 ZC02