

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7644139号
(P7644139)

(45)発行日 令和7年3月11日(2025.3.11)

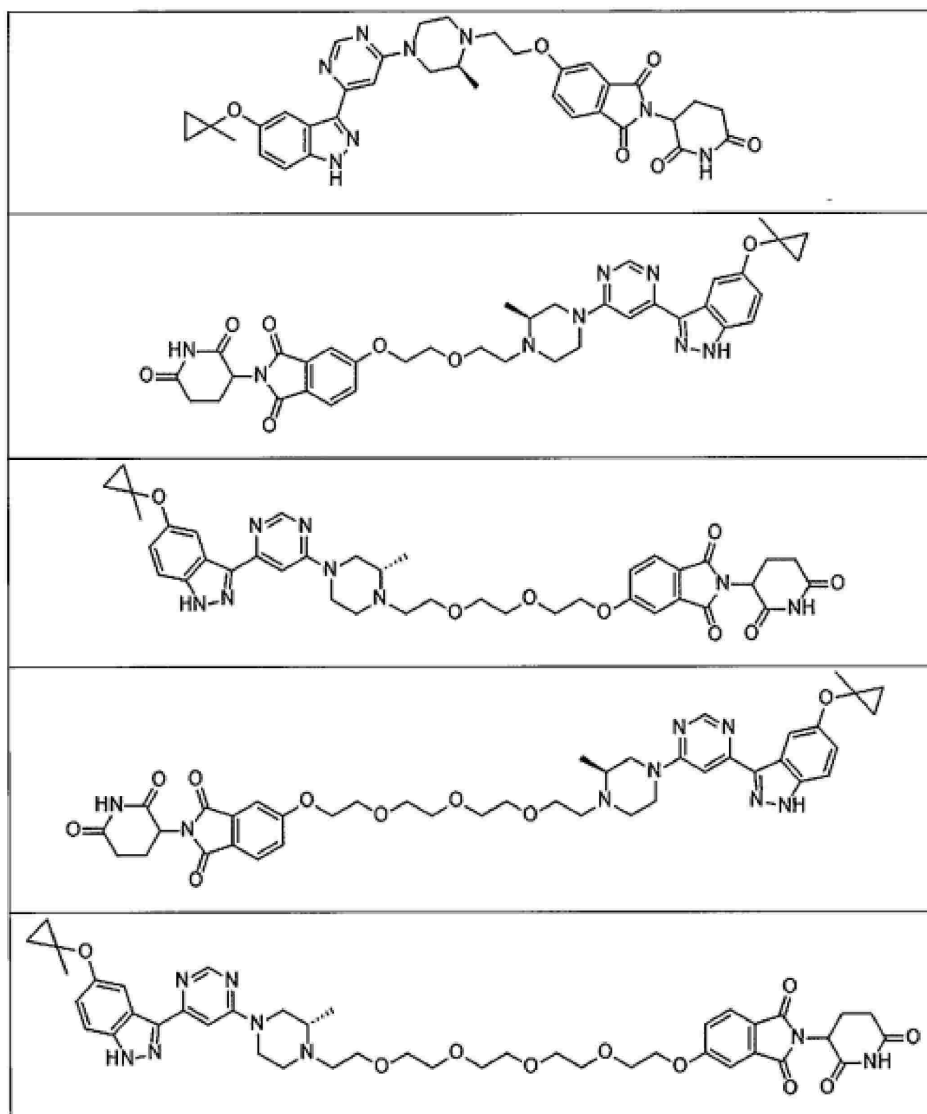
(24)登録日 令和7年3月3日(2025.3.3)

(51)国際特許分類			F I					
C 0 7 D 401/14 (2006.01)			C 0 7 D 401/14			C S P		
C 0 7 D 413/14 (2006.01)			C 0 7 D 413/14					
C 0 7 D 487/10 (2006.01)			C 0 7 D 487/10					
A 6 1 P 43/00 (2006.01)			A 6 1 P 43/00			1 1 1		
A 6 1 P 25/16 (2006.01)			A 6 1 P 25/16					
						請求項の数 5 (全323頁) 最終頁に続く		
(21)出願番号 特願2022-557169(P2022-557169)			(73)特許権者 517423442					
(86)(22)出願日 令和3年3月19日(2021.3.19)						アルヴィナス・オペレーションズ・イン		
(65)公表番号 特表2023-518830(P2023-518830 A)						コーポレイテッド		
(43)公表日 令和5年5月8日(2023.5.8)						アメリカ合衆国・コネチカット・0 6 5		
(86)国際出願番号 PCT/US2021/023183						1 1 ・ニュー・ヘヴン・サイエンス・パーク・5		
(87)国際公開番号 WO2021/194879			(74)代理人 100108453					
(87)国際公開日 令和3年9月30日(2021.9.30)						弁理士 村山 靖彦		
審査請求日 令和6年3月4日(2024.3.4)			(74)代理人 100110364					
(31)優先権主張番号 62/992,952						弁理士 実広 信哉		
(32)優先日 令和2年3月21日(2020.3.21)			(74)代理人 100133400					
(33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)						弁理士 阿部 達彦		
			(72)発明者 エリカ・アラウジヨ					
						アメリカ合衆国・コネチカット・0 6 5		
						2 5 ・ウッドブリッジ・オールド・クワ		
						最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 インダゾール系化合物及び関連使用方法

(57)【特許請求の範囲】
【請求項1】
以下のもの：

【化 1】



10

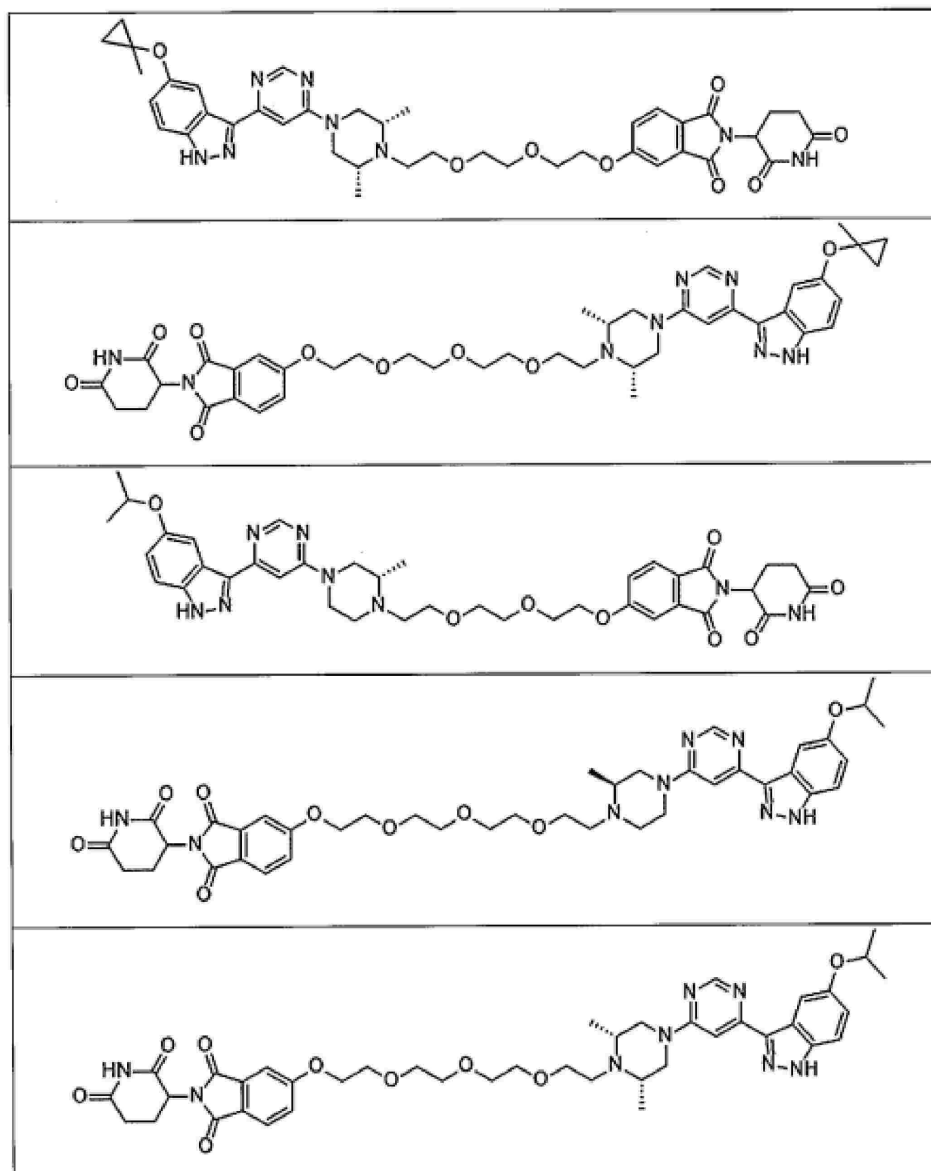
20

30

40

50

【化 2】



10

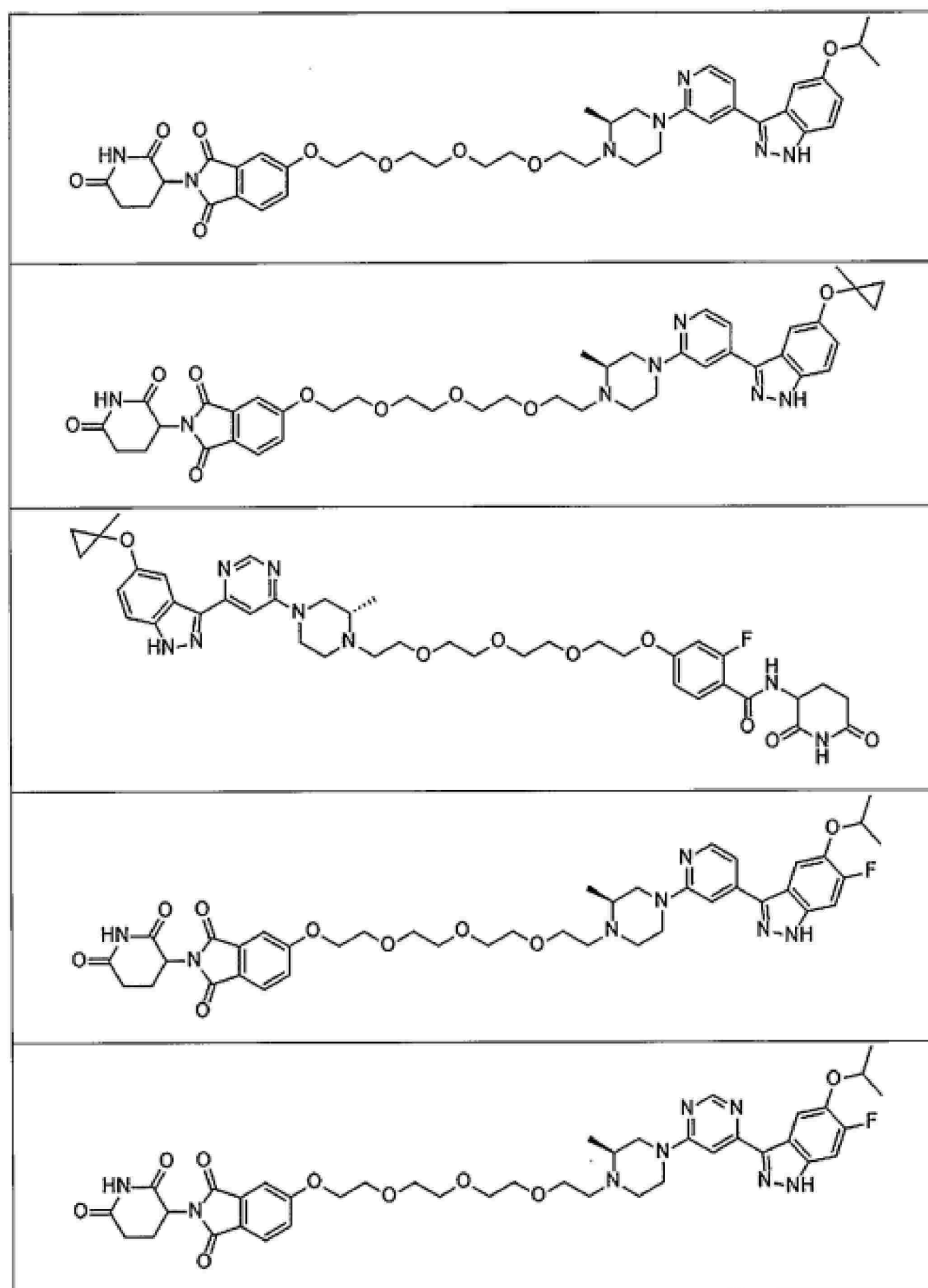
20

30

40

50

【化 3】



10

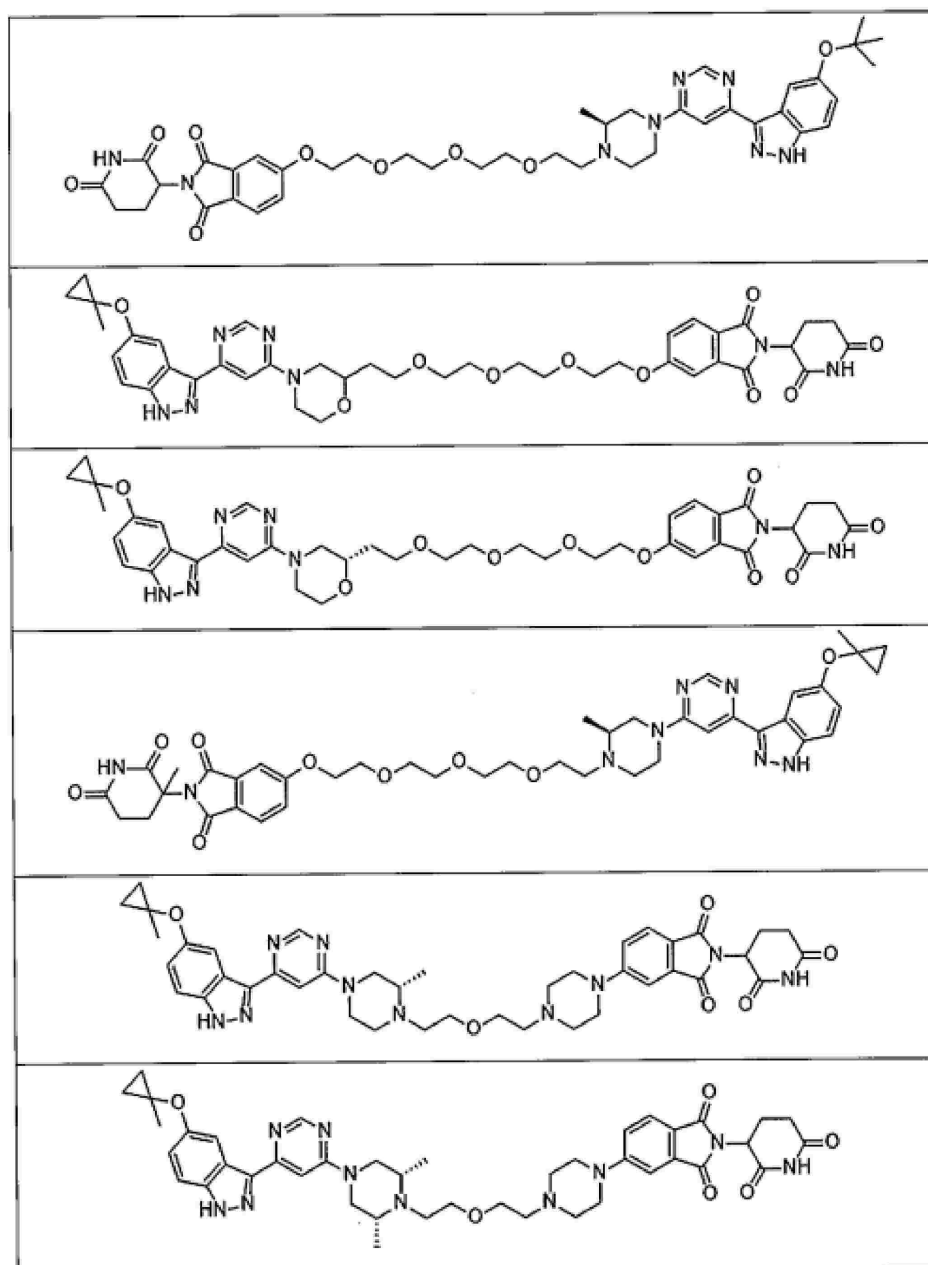
20

30

40

50

【化 4】



10

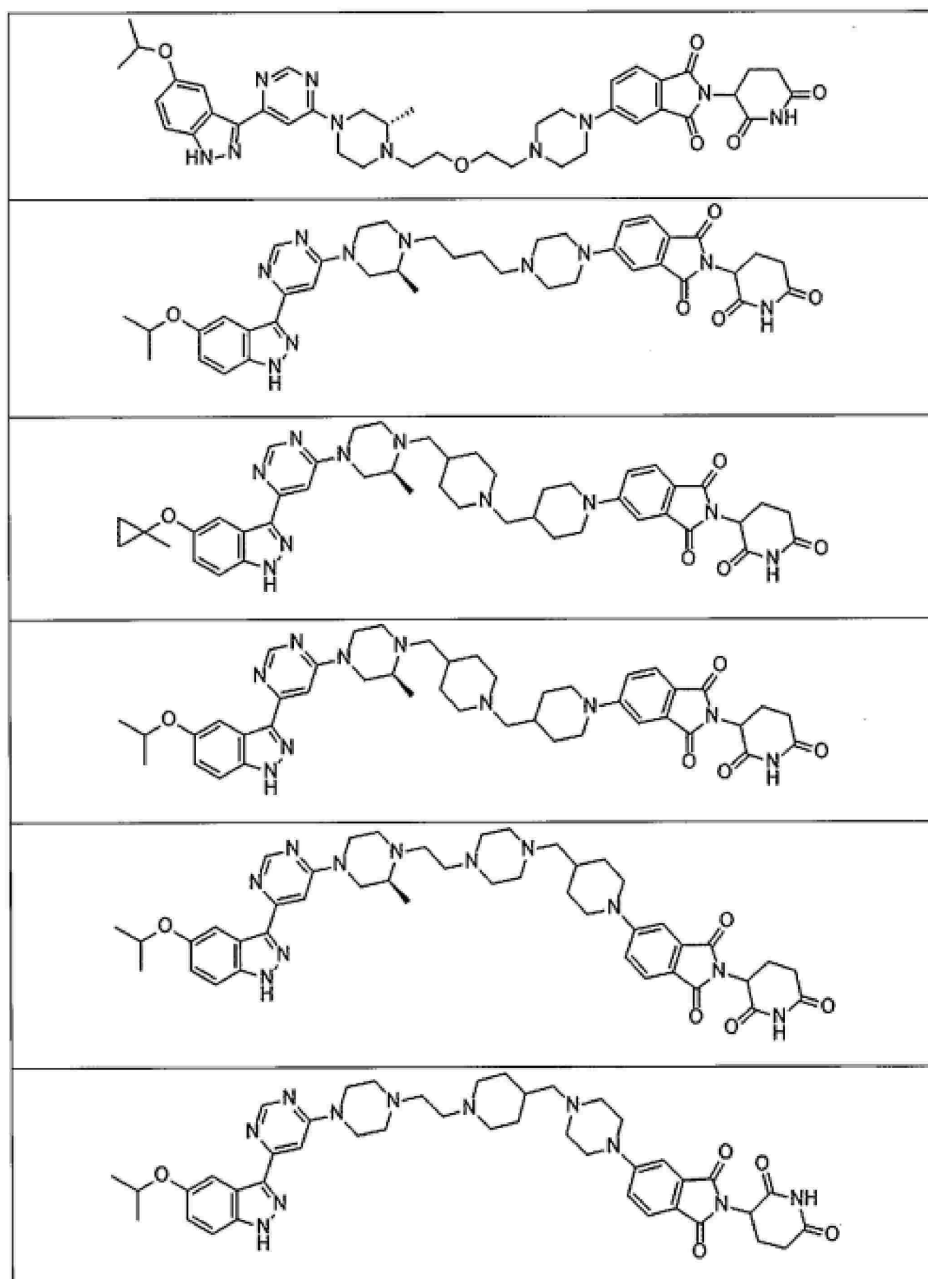
20

30

40

50

【化 5】



10

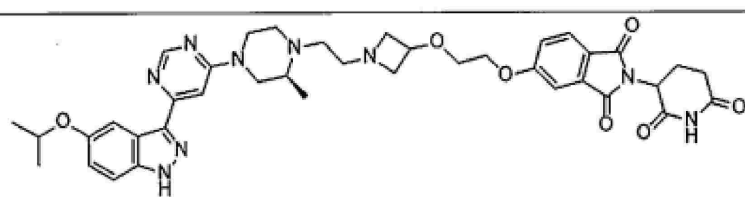
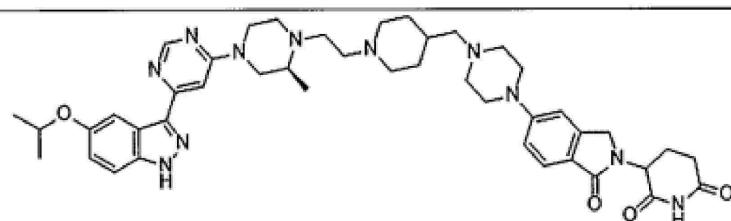
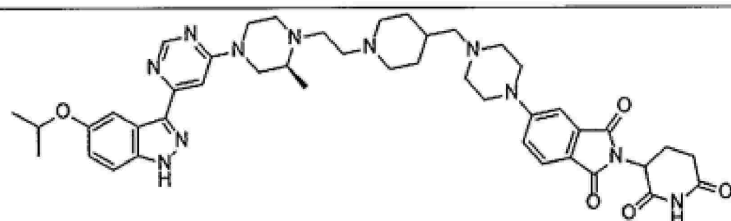
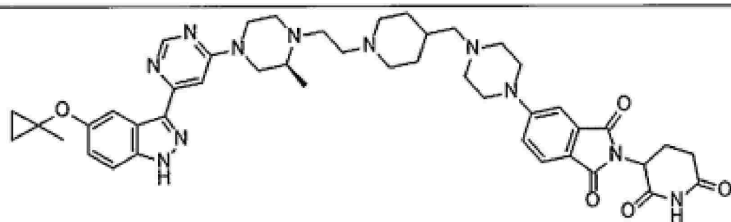
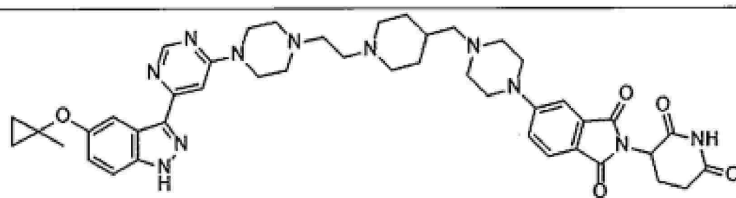
20

30

40

50

【化 6】



10

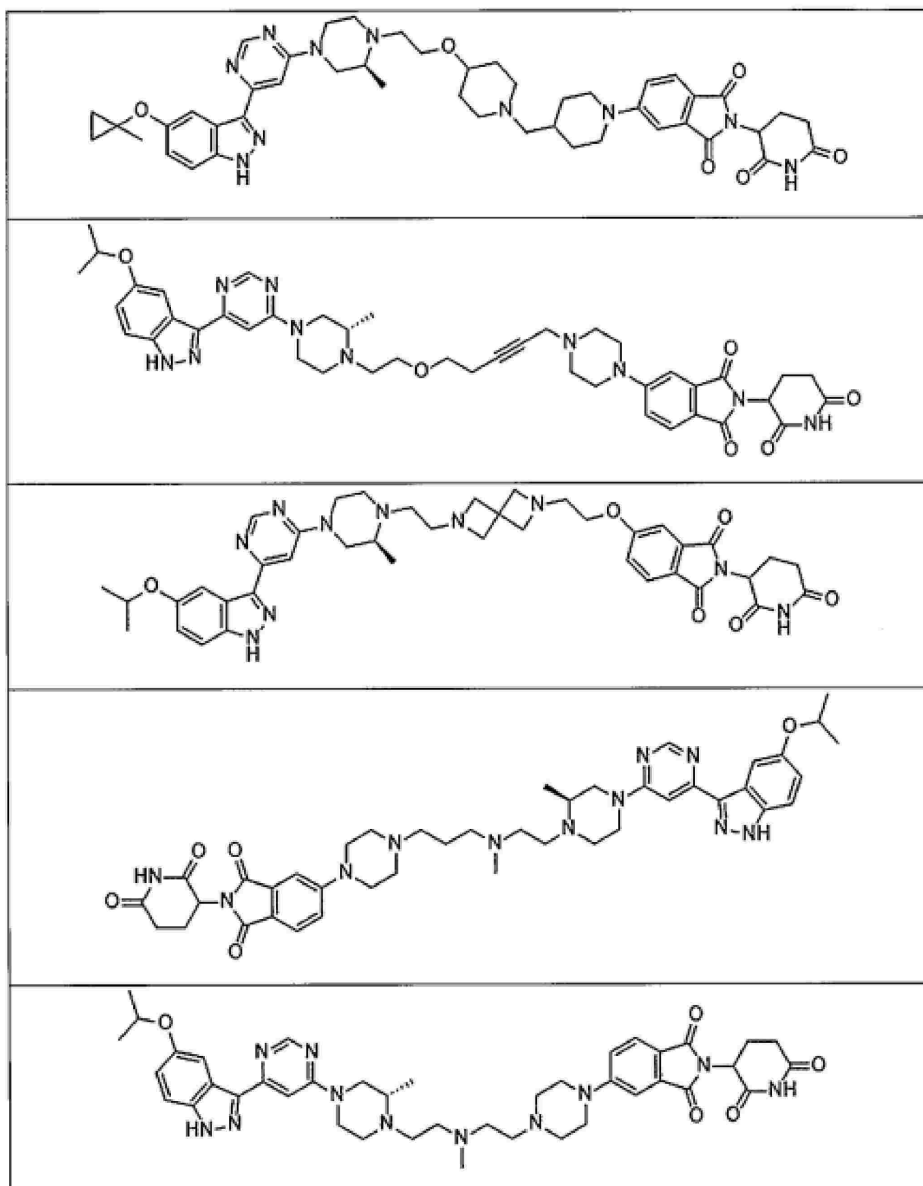
20

30

40

50

【化 7】



10

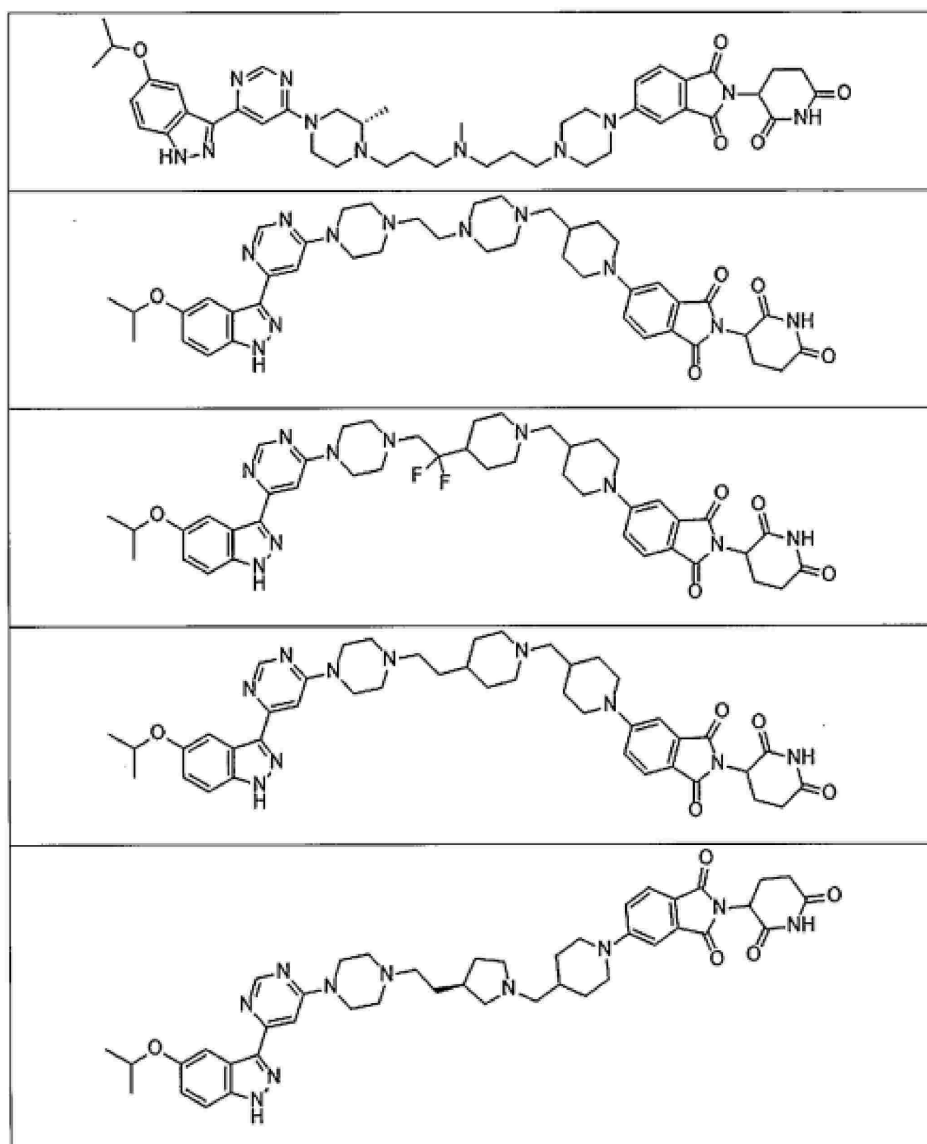
20

30

40

50

【化 8】



10

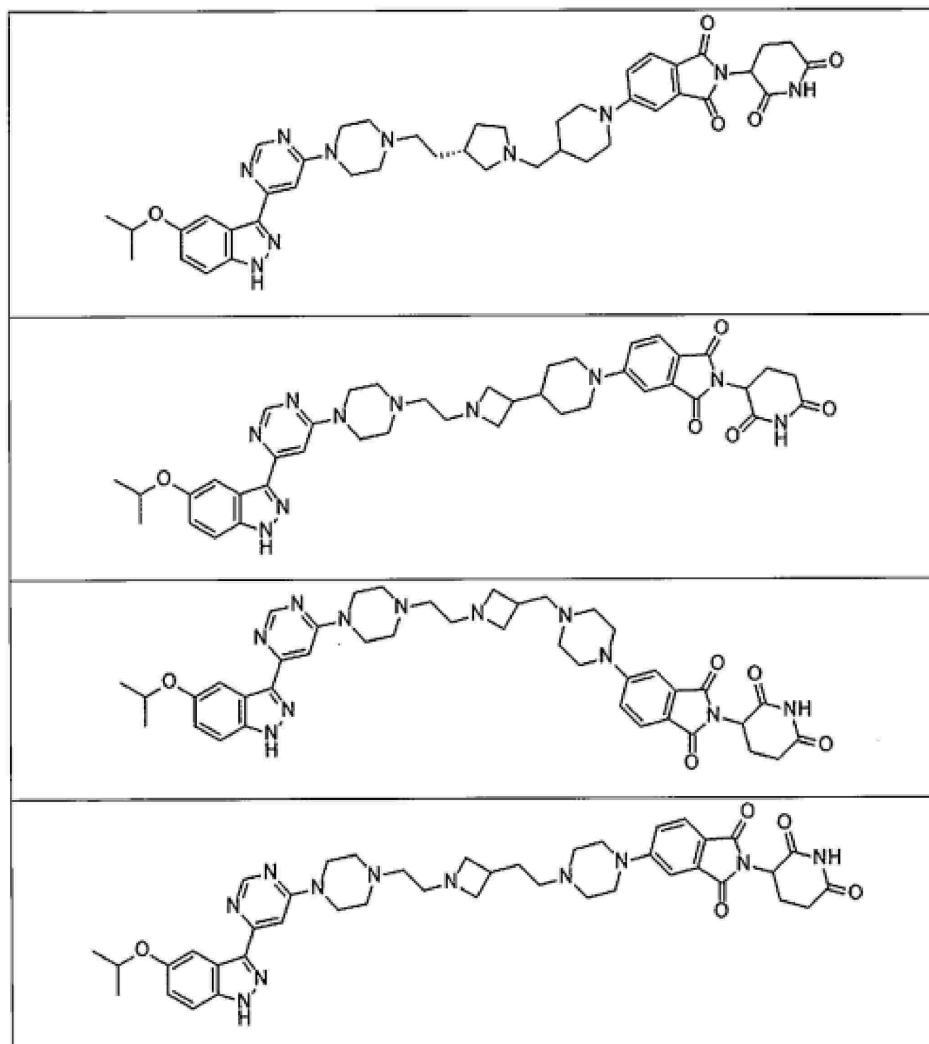
20

30

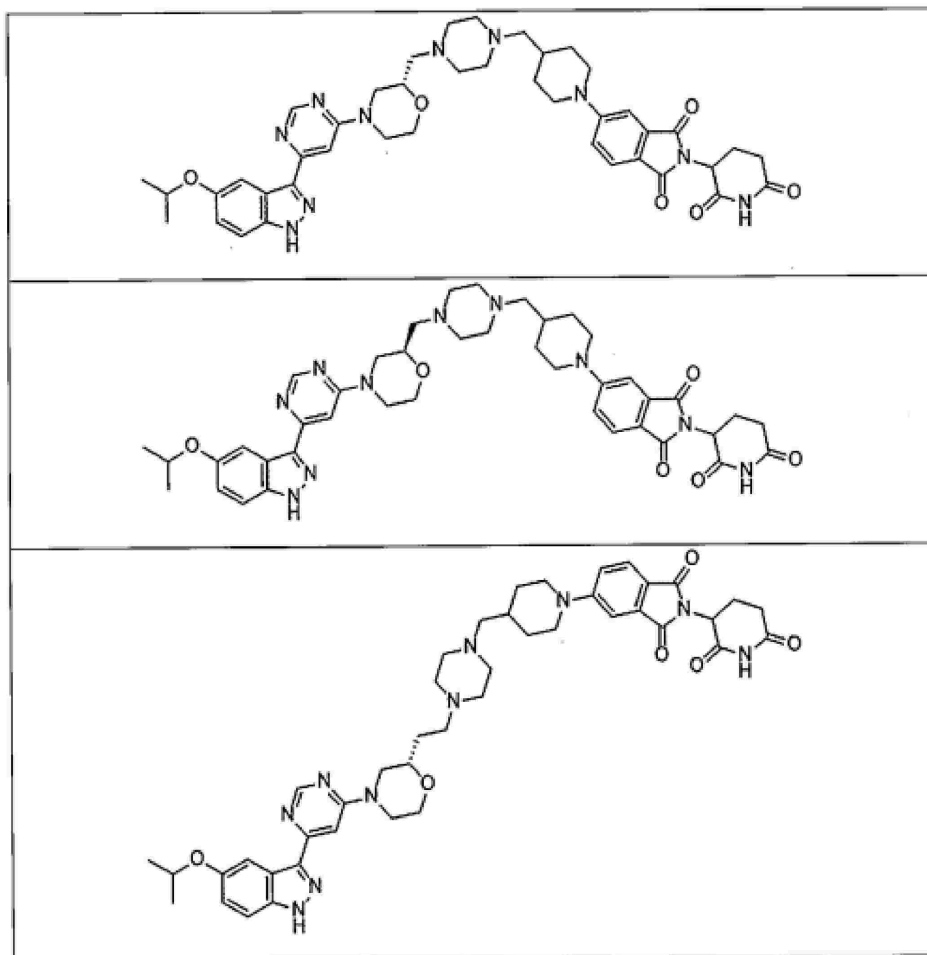
40

50

50



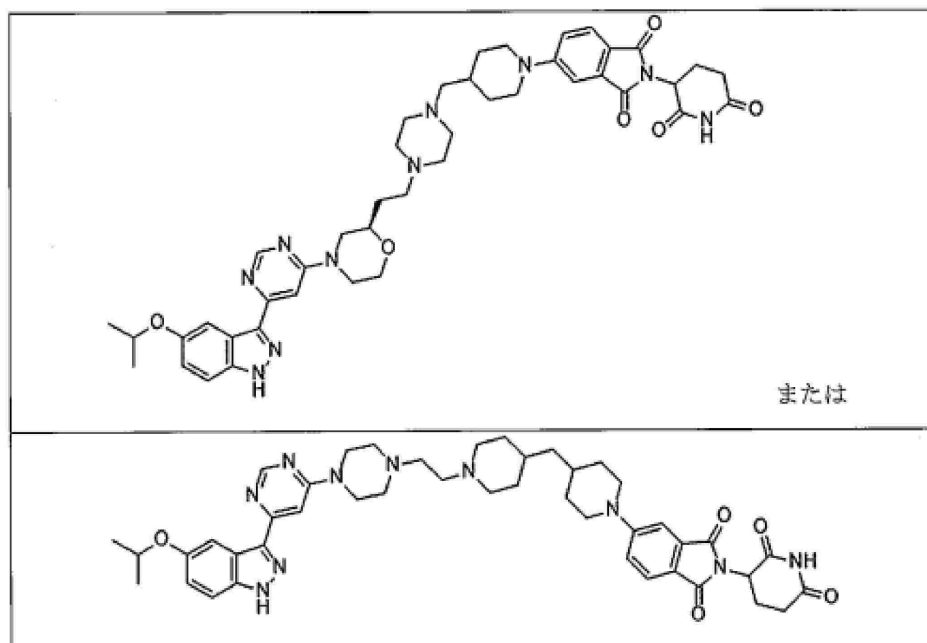
【化 10】



10

20

【化 11】



30

40

である化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体とを含む、患者の L R R K 2 と因果関係のある疾患、障害または症状を治療するための

50

医薬組成物。

【請求項 3】

前記組成物が、追加の生物活性剤を更に含む、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記追加の生物活性剤が、抗炎症剤、化学療法剤、または免疫調節剤である、請求項 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記 L R R K 2 と因果関係のある疾患または障害が、特発性パーキンソン病（P D）、L R R K 2 変異関連 P D、原発性タウオパチー、レビー小体認知症、クローン病、ハンセン病、及び／または神経炎症である、請求項 2 から 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本開示は、2020年3月21日に出願されたインダゾール系化合物及び関連使用方法というタイトルの米国特許仮出願第62／992，952号の利益及び優先権を主張するものであり、全ての目的のために、その全体が参照により本明細書に援用される。

【0002】

参照による援用

引用される全ての参考文献は、米国特許出願公開第2015／0291562号として公開された2015年4月14日出願の米国特許出願第14／686，640号；及び米国特許出願公開第2016／0058872号として公開された2015年7月6日出願の米国特許出願第14／792，414号；及び米国特許出願公開第2018／0228907号として公開された2018年4月13日出願の米国特許出願第15／953，108号；及び2015年9月2日に出願された米国特許出願公開第2016／0009689A1号；及び2016年2月18日に出願された米国特許出願公開第2016／0200722A1号を含め、その全体が参照により本明細書に援用される。

本発明は、標的タンパク質結合部分及びE3ユビキチンリガーゼ結合部分を含むヘテロ二機能性化合物、ならびに関連使用方法を提供する。二機能性化合物は、ロイシンリッチリピートキナーゼ2（L R R K 2）の標的化されたユビキチン化のモジュレーターとして有用であり、L R R K 2 は、次いで、分解及び／または阻害される。

【背景技術】

【0003】

ほとんどの低分子薬物は、酵素または受容体に、ぴったりとした明確に画定されたポケットで結合する。一方、タンパク質間相互作用は、接触表面が広く、浅い溝または平坦な界面が関与することから、小分子を使用して標的化することが難しいことで知られている。E3ユビキチンリガーゼ（ヒトでは数百種が知られている）は、ユビキチン化に対する基質特異性を与えることから、特定のタンパク質基質に対する特異性があるため、一般的なプロテアソーム阻害剤よりも魅力的な治療標的である。E3リガーゼのリガンドの開発は、一部には、タンパク質間相互作用を阻止しなければならないという事実により、困難であることが分かっている。しかしながら、近年の開発により、これらのリガーゼに結合する特異的なリガンドが提供されるようになった。例えば、最初の低分子E3リガーゼ阻害剤であるヌトリンの発見以来、E3リガーゼを標的とする更なる化合物が報告されている。

【0004】

セレブロンは、ヒトではC R B N遺伝子によってコードされているタンパク質である。C R B Nのオルソログは、植物からヒトまで高度に保存されており、その生理学的な重要性が強く示唆される。セレブロンは、損傷DNA結合タンパク質1（D D B 1）、カリン4A（C U L 4 A）、及びカリン調節因子1（R O C 1）とともにE3ユビキチンリガーゼ複合体を形成する。この複合体は、多数の他のタンパク質をユビキチン化する。まだ完

10

20

30

40

50

全に解明されていない機構を介したセレブロンによる標的タンパク質のユビキチン化は、線維芽細胞増殖因子8 (FGF8) 及び線維芽細胞増殖因子10 (FGF10) のレベル上昇をもたらす。次いで、FGF8は、四肢及び耳胞形成などの多数の発生過程を調節する。最終結果として、このユビキチンリガーゼ複合体は、胚における四肢の成長に重要である。セレブロンが存在しない場合、DDB1は、DNA損傷結合タンパク質として機能するDDB2と複合体を形成する。

【0005】

米国特許出願公開第2015/0291562号及び同第2014/0356322号（参照により本明細書に援用される）に記載されるものなどの二機能性化合物は、ユビキチン化と、それに続くプロテアソーム分解経路での分解のために、内因性タンパク質をE3ユビキチンリガーゼに動員するように機能する。特に、上に引用される公開物には、二機能性またはタンパク質分解誘導キメラ（PROTAC（登録商標））タンパク質分解化合物が記載され、様々なポリペプチド及びタンパク質の標的ユビキチン化のモジュレーターとしての有用性が見出されており、次いで、二機能性化合物によって分解及び／または阻害される。

【0006】

ロイシンリッチリピートキナーゼ2 (LRRK2) は、ロイシンリッチリピートキナーゼファミリーのメンバーであり、N末端のアルマジロドメイン、アングリンリピート領域、ロイシンリッチリピート (LRR) ドメイン、タンデムRoco型GTPaseドメイン、DFG様モチーフ含有キナーゼドメイン、及びC末端のWD40ドメインを有する大きなマルチドメインタンパク質である。LRRK2タンパク質は、2527アミノ酸及び分子量280kDaである。LRRK2の触媒活性は、キナーゼドメイン及びGTPaseドメインに関連し、LRRK2は、その活性型ではヘテロ二量体である (Greggio E, et al. : The Parkinson disease-associated leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) is a dimer that undergoes intramolecular autophosphorylation. J Biol Chem 2008, 283:16906-16914)。GTP結合は、キナーゼ活性に必須であり、GTP結合を阻害する変異により、LRRK2キナーゼの活性が損なわれることが示されている (Ito G, et al. : GTP binding is essential to the protein kinase activity of LRRK2, a causative gene product for familial Parkinson's disease. Biochemistry 2007, 46:1380-1388)。唯一確認されている生理学的基質 (LRRK2自体以外) は、Rab8a及びRab10を含む低分子量のGタンパク質のサブセットであり、これらは、小胞輸送及びエンドソーム機能の調節、ならびに細胞骨格ネットワーク上での輸送に関与している (Steger M, et al. : Phosphoproteomics reveals that Parkinson's disease kinase LRRK2 regulates a subset of Rab GTPases. Elife 2016, 5. e12813)。LRRK2の発現レベルは、免疫細胞 (好中球、単球及びB細胞)、肺及び腎臓で最も高く、脳では発現量が低く、黒質のドーパミン作動性ニューロンで発現している (West AB, et al. : Differential LRRK2 expression in the cortex, striatum, and substantia nigra in transgenic and nontransgenic rodents. J Comp Neurol 2014, 522:2465-2480)。

【0007】

LRRK2には、いくつかの優性な機能獲得型の病原性及び特徴的な変異があり、GTP加水分解に影響するRocoドメイン (N1437H、R1441G/C/H、Y1699C)、またはキナーゼドメイン (G2019S及びI2020T) のいずれかに位置する。G2019Sは、安静時振戦、筋強剛、運動減少 (運動緩慢)、及び姿勢保持障害

10

20

30

40

50

を特徴とする進行性神経変性障害である、パーキンソン病（PD）に関連する最も一般的なLRRK2変異である。PDの組織学的な特徴には、黒質緻密部におけるドーパミン作動性ニューロンの神経変性、ならびにレビー小体と呼ばれる細胞内封入体及びアルファシヌクレインタンパク質の凝集体からなる神経突起が含まれる。G2019Sは、全PD患者の1～2%に関連し、*in vitro*で2倍のキナーゼ活性の増加を引き起こし（West AB, et al. : Parkinson's disease associated mutations in leucine-rich repeat kinase 2 augment kinase activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005, 102:16842-16847）、Ser1292での自己リン酸化が4倍増加する（Sheng Z, et al. : Ser1292 autophosphorylation is an indicator of LRRK2 kinase activity and contributes to the cellular effects of PD mutations. *Sci Transl Med* 2012, 4:164ra161）。G2019S及びI2020Tの変異は、全てのキナーゼに共通するDFGモチーフ（LRRK2の場合DYGI）内にあり、触媒活性を制御する。これらの変異は、不活性型コンフォメーションを崩すことで、触媒活性を高めると考えられる（Schmidt SH, et al. : The dynamic switch mechanism that leads to activation of LRRK2 is embedded in the DFGpsi motif in the kinase domain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019, 116:14979-14988）。上記のパーキンソン病関連変異のいくつか（R1441C/G、Y1699C及びI2020T）は、LRRK2のSer910及びSer935でのリン酸化を抑制し、その結果、LRRK2の不活性型を表すと考えられるLRRK2と14-3-3タンパク質との会合が減少する（Nichols J, et al. : 14-3-3 binding to LRRK2 is disrupted by multiple Parkinson's disease associated mutations and regulates cytoplasmic localization. *Biochem J* 2010, 430:393-404）。

【0008】

更に、LRRK2は、LRRK2遺伝子に関連するPARK8と呼ばれる12番染色体の領域内の変異により、常染色体優性遺伝性PDに関連している（Funayama M, et al. : A new locus for Parkinson's disease (PARK8) maps to chromosome 12p11.2-q13.1. *Ann Neurol* 2002, 51:296-301; Zimprich A, et al. : Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. *Neuron* 2004, 44:601-607; Paisan-Ruiz C, et al. : Cloning of the gene containing mutations that cause PARK8-linked Parkinson's disease. *Neuron* 2004, 44:595-600）。LRRK2は、1978年に初めて常染色体優性遺伝性パーキンソン病との関連性が指摘され、日本のある家族で追跡された（Nukada H, et al. : [A big family of paralysis agitans (author's transl)]. *Rinsho Shinkeigaku* 1978, 18:627-634）。最も一般的な病原性LRRK2変異（G2019S）は、家族性PD症例の4～8%及び孤発性PD症例の1～3%で生じている。加えて、G2019S変異は、選択した家系のPD患者で共通しており、北アフリカ系ベルベル人で30～40%及びユダヤ系患者で14%がこの変異を保有している。

【0009】

LRRK2キナーゼ阻害剤は、G2019SなどのLRRK2活性が増加する変異誘発

性PD、及びLRRK2の活性が増加する特発性PDを治療する可能性が提案されている（Chen J, et al. : Leucine-rich repeat kinase 2 in Parkinson's disease: updated from pathogenesis to potential therapeutic target. Eur Neurol 2018, 79:256-265; Alessi DR, et al. : LRRK2 kinase in Parkinson's disease. Science 2018, 360:36-37; Di Maio R, et al. : LRRK2 activation in idiopathic Parkinson's disease. Sci Transl Med 2018, 10）。いくつかの治療薬は、臨床に進んでおり、例えば、下流標的のリン酸化に直接影響するLRRK2キナーゼ阻害剤や、CNSに直接注入し、LRRK2タンパク質の翻訳を遮断することによってLRRK2タンパク質レベルを減少させるオリゴヌクレオチド（ASO）がある。

【0010】

レビー小体は、PDの主要な組織学的特徴である。レビー小体は、主にアルファシヌクレイン凝集体で構成されており、この凝集を増加させるアルファシヌクレインの変異もまたPDの発生リスクを増加させる（Meade RM, et al. : Alpha-synuclein structure and Parkinson's disease lessons and emerging principles. Mol Neurodegener 2019, 14. 29-29）。ASOによるLRRK2の枯渇（Zhao HT, et al. : LRRK2 antisense oligonucleotides ameliorate α -synuclein inclusion formation in a Parkinson's disease mouse model. Molecular therapy. Nucleic acids 2017, 8: 508-519）及びゲノムレベルでのLRRK2の欠失は、PDのマウスモデルにおいて、アルファシヌクレインを介した病態を減少させることが示されている（Lin X, et al. : Leucine-rich repeat kinase 2 regulates the progression of neuropathology induced by Parkinson's-disease-related mutant α -synuclein. Neuron 2009, 64:807-827）。G2019SなどのLRRK2活性を増加させる変異は、ニューロン及びPDのマウスモデルにおいて、アルファシヌクレインの凝集を増加させる。この増加は、LRRK2キナーゼ阻害剤により逆転した（Volpicelli-Daley LA, et al. : G2019S-LRRK2 Expression Augments α -Synuclein Sequestration into Inclusions in Neurons. J Neurosci. 2016 Jul 13; 36(28):7415-27. doi:10.1523/JNEUROSCI.3642-15.2016）。LRRK2のG2019S変異体形態は、CNSにおいてキナーゼ阻害剤による阻害に耐性があり、その疾患修飾作用を低下させる可能性があることを示唆する証拠がいくつかある（Kelly K, et al. The G2019S mutation in LRRK2 imparts resiliency to kinase inhibition. Exp Neurol. 2018 Nov; 309:1-13）。PDのほとんどの症例では、死後検査でレビー小体も認めるが、PD症例に関連するLRRK2 G2019S変異の多くにはレビー小体は存在しない（Kalia LV, et al. : Clinical correlations with Lewy body pathology in LRRK2-related Parkinson disease. JAMA neurol 2015, 72:100-105）。PDの共通の特徴であるレビー小体に加え、タウ病理も死後におけるLRRK2変異保持者の主な特徴である（Henderson MX, et al. : Alzheimer's disease tau is a prominent pathology in LRRK2 Parkinson's disease. Acta Neuropathol Commun 2019, 7. 183-183

10

20

30

40

50

)。ある研究では、LRRK2変異保持者の100%でタウ病理が観察されたことから、LRRK2と核上性麻痺(PSP)または皮質基底核変性症(CBD)などの原発性タウオパチーとの遺伝的因果関係はさほど強くないものの、PDとの関係において、PDとタウ病理を結びつける重要な標的としてLRRK2が強調されている(Ross OA, et al. (2006) *Lrrk2 R1441 substitution and progressive supranuclear palsy. Neuropathol Appl Neurobiol* 32 (1):23-25; Sanchez-Contreras M, et al. (2017) *Study of LRRK2 variation in tauopathy: progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. Mov Disord* 32 (1):115-123)。PSP生存の遺伝的決定因子として、LRRK2遺伝子座に共通する変異が近年報告された(Jabbari E, et al., *Common variation at the LRRK2 locus is associated with survival in the primary tauopathy progressive supranuclear palsy. bioRxiv* 2020.02.04.932335; doi:https://doi.org/10.1101/2020.02.04.932335)。発現量的形質遺伝子座(eQTL)解析によるPSPでのLRRK2の発現増加は、反応性ミクログリアが誘発する炎症性状態をもたらし得、それにより、ミスフォールドタウタンパク質の継続的な蓄積及び臨床上の疾患進行を駆動することが報告されている。LRRK2の機能性バリエーションはまた、クローン病及びハンセン病の1型炎症性反応とも関連している(Hui KY, et al., *Functional variants in the LRRK2 gene confer shared effects on risk for Crohn's disease and Parkinson's disease. Sci Transl Med*. 2018 Jan 10;10(423). pii:eaai7795. doi:10.1126/scitranslmed.aai7795; Fava et al. *Pleiotropic effects for Parkin and LRRK2 in leprosy type-1 reactions and Parkinson's disease. Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019 Jul 30;116(31):15616-15624. doi:10.1073/pnas.1901805116. Epub 2019 Jul 15)。

LRRK2は、好中球、単球及びマクロファージの免疫系、ならびに脳のミクログリアで高度に発現しており、ミクログリアの活性化及びリソソーム分解過程の内因性調節のモジュレーターである(Ma et al. *Genetic comorbidities in Parkinson's disease. Hum Mol Genet*. 2014 Feb 1;23(3):831-41. doi:10.1093/hmg/ddt465. Epub 2013 Sep 20、これは、Schapansky et al *The complex relationships between microglia, alpha-synuclein, and LRRK2 in Parkinson's disease. Neuroscience*. 2015 Aug 27;302:74-88. doi:10.1016/j.neuroscience.2014.09.049. Epub 2014 Oct 2において概説されている)。PDの疾患過程またはLRRK2の変異を介してこれらの免疫細胞の活性化が長くなると、神経炎症が増加し、PD及び／またはタウ病理の発生リスクが高まり得る。抗TNF剤による治療は、炎症性腸障害のある患者において、PDの発症リスクを78%減少させることから(Peter I, et al.: *Anti-tumor necrosis factor therapy and incidence of Parkinson disease among patients with inflammatory bowel disease. JAMA Neurol* 2018)、炎症とPDの強い関連が示唆される。PDに加えて、LRRK2は、がん、ハンセン病、及びクローン病などの他の疾患にも関連している(

10

20

30

40

50

Lewis PA, Manzoni C. LRRK2 and human disease: a complicated question or a question of complexes? (2012). Sci Signal. 5 (207), pe2)。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0011】

【文献】米国特許出願公開第2015／0291562号

【文献】米国特許出願公開第2014／0356322号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

LRRK2に関連する疾患及び障害、例えば、特発性PD、LRRK2変異関連PD（例えば、1つ以上のLRRK2活性化変異に関連するPD）、原発性タウオパチー（例えば、核上性麻痺（PSP）または皮質基底核変性症（CBD））、レビー小体型認知症、クローン病、ハンセン病（例えば、1型炎症性反応を伴うハンセン病）、及び／または神経炎症への有効な治療に対する継続的な必要性が当該技術分野において存在する。

【課題を解決するための手段】

【0013】

本開示は、標的化したユビキチン化と、それに続くプロテアソーム分解のために、ロイシンリッチリピートキナーゼ2（LRRK2）をE3ユビキチンリガーゼに動員するように機能するヘテロ二機能性化合物、ならびにその製造方法及び使用方法を記載する。加えて、本明細書は、LRRK2に関連する疾患または障害などの疾患状態、例えば、LRRK2タンパク質もしくは変異型LRRK2タンパク質もしくはミスフォールドLRRK2タンパク質の蓄積もしくは過活性、またはアルファシヌクレインの凝集もしくは蓄積、またはタウの凝集もしくは蓄積、または特発性PD、またはLRRK2変異関連PD（例えば、1つ以上のLRRK2活性化変異に関連するPD）、または原発性タウオパチー（例えば、核上性麻痺（PSP）または皮質基底核変性症（CBD））、またはレビー小体型認知症、またはクローン病、またはハンセン病（例えば、1型炎症性反応を伴うハンセン病）、または神経炎症の治療または緩和のために、有効量の本開示の化合物を使用する方法を提供する。

【0014】

したがって、一態様において、本開示は、E3ユビキチンリガーゼ結合部分（すなわち、E3ユビキチンリガーゼに対するリガンド（「ULM」基））と、LRRK2またはその変異型に結合する部分（すなわち、タンパク質標的化部分または「PTM」基、すなわち、LRRK2標的化リガンドまたは「LTM」基）とを含み、それにより、LRRK2タンパク質がユビキチンリガーゼに近接して配置され、LRRK2タンパク質のユビキチン化と、それに続く分解（及び／または阻害）をもたらす、ヘテロ二機能性化合物を提供する。好ましい実施形態において、ULM（ユビキチン化リガーゼ結合部分）は、セレブロンE3ユビキチンリガーゼ結合部分（CLM）である。例えば、二機能性化合物の構造は、以下のように表すことができる：

【化1】



【0015】

本明細書に例示されるPTM部分及びULM部分（例えば、CLM）のそれぞれの位置ならびにそれらの数は、例としてのみ提供され、いかなる形でも化合物を限定することを意図するものではない。当業者によって理解されるように、本明細書に記載される二機能

性化合物は、それぞれの機能性部分の数及び位置が所望のとおりに変更できるように合成することができる。

【0016】

ある特定の実施形態において、二機能性化合物は、化学リンカー（「L」）を更に含む。この例において、二機能性化合物の構造は、以下のように表すことができる：

【化2】



10

ここで、PTMは、LRK2標的化部分（LTM）であり、Lは、リンカー、例えば、PTMをULMにカップリングさせる結合または化学連結基であり、ULMは、セレブロンE3ユビキチンリガーゼ結合部分（CLM）である。

【0017】

例えば、二機能性化合物の構造は、以下のように表すことができる：

【化3】



20

ここで、PTMは、LRK2標的化部分（LTM）であり、「L」は、PTMをCLMにカップリングさせるリンカー（例えば、結合または化学連結基）であり、CLMは、セレブロンに結合するセレブロンE3ユビキチンリガーゼ結合部分である。

【0018】

ある特定の実施形態において、本明細書に記載される化合物は、独立して選択される複数のULM、複数のPTM、複数の化学リンカーまたはこれらの組み合わせを含む。

【0019】

本明細書に記載される態様または実施形態のいずれかにおいて、PTMは、LRK2またはその変異体に結合する小分子である。本明細書に記載される態様または実施形態のいずれかにおいて、PTMは、LRK2に結合する小分子である。本明細書に記載される態様または実施形態のいずれかにおいて、PTMは、LRK2野生型タンパク質と、G2019S、I2020T、N1437H、R1441G/C/H、及びY1699Cから選択される1つ以上の変異を含むLRK2変異体などのLRK2変異体の両方に結合する小分子である。本明細書に記載される態様または実施形態のいずれかにおいて、PTMは、LRK2野生型タンパク質と、限定するものではないが、G2019S、I2020T、N1437H、R1441G/C/H、Y1699C、またはこれらの組み合わせなどのLRK2変異体の両方に結合する小分子である。本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、小分子は、本明細書に記載されるLRK2に結合する。

30

【0020】

実施形態において、CLMは、イミド、チオイミド、アミド、またはチオアミドに由来する化学基を含む。特定の実施形態において、化学基は、フタルイミド基、またはその類似体もしくは誘導体である。ある特定の実施形態において、CLMは、サリドマイド、レナリドミド、ポマリドミド、その類似体、その同配体、及びその誘導体から選択される。他の企図されるCLMは、米国特許出願公開第2015/0291562号に記載されており、その全体が参照により本明細書に援用される。

40

【0021】

ある特定の実施形態において、「L」は、結合である。追加の実施形態において、リン

50

カー「L」は、直線状の非水素原子数が1～20の範囲であるコネクターである。コネクター「L」は、限定するものではないが、エーテル、アミド、アルカン、アルケン、アルキン、ケトン、ヒドロキシル、カルボン酸、チオエーテル、スルホキシド、及びスルホンなどの1つ以上の官能基を含有し得る。リンカーは、芳香族、複素環式芳香族、環式、二環式または三環式部分を含有し得る。リンカーには、C、F、Br及びIなどのハロゲンによる置換を含めることができる。フッ素置換の場合、単数または複数のフッ素を含めることができる。

【0022】

ある特定の実施形態において、CLMは、ピペリジン-2,6-ジオンの誘導体であり、ここで、ピペリジン-2,6-ジオンは、3位で置換され得、3-置換は、C-N結合またはC-C結合の連結を含む二環式ヘテロ芳香族であり得る。CLMの例は、限定するものではないが、ポマリドミド、レナリドミド及びサリドマイドならびにそれらの類似体であり得る。

【0023】

追加の態様において、本明細書は、有効量の本明細書に記載される化合物またはその塩形態と、薬学的に許容される担体とを含む治療用組成物を提供する。治療用組成物は、患者または対象、例えば、ヒトなどの動物において、LRRK2もしくはその変異型の標的化された分解及び／またはLRRK2もしくはその変異型の阻害を誘発するために使用することができ、また、LRRK2またはその変異型と因果関係のある1つ以上の疾患状態、状態、または症状の治療または緩和に使用することができ、この治療は、患者または対象における、LRRK2タンパク質もしくはその変異型の分解もしくは阻害により、またはLRRK2のタンパク質レベルもしくはその変異型のタンパク質レベルの制御もしくは低下により、達成される。ある特定の実施形態において、本明細書に記載される治療用組成物は、例えば、LRRK2蓄積もしくは過活性、アルファ-シヌクレイン凝集もしくは蓄積、タウの凝集もしくは蓄積、特発性PD、LRRK2変異関連PD（例えば、1つ以上のLRRK2活性化変異に関連するPD）、原発性タウオパチー（例えば、核上性麻痺（PSP）または皮質基底核変性症（CBD））、レビー小体認知症、クローン病、ハンセン病（例えば、1型炎症性反応を伴うハンセン病）、及び／または神経炎症などの疾患の治療または緩和のために、LRRK2またはその変異体形態の分解をもたらすために使用され得る。

【0024】

また別の態様において、本開示は、細胞において、LRRK2またはその変異形態をユビキチン化する方法を提供する。ある特定の実施形態において、方法は、LRRK2またはその変異体形態に結合するPTMと、好ましくは本明細書に記載される化学リンカー部分を介して連結されたCLMとを含む本明細書に記載されるヘテロ二機能性化合物を投与して、LRRK2タンパク質またはその変異体形態の分解をもたらすことを含む。理論によって限定されることを望まないが、本発明者らは、本発明に従って、LRRK2野生型または変異体タンパク質がヘテロ二機能性化合物の使用を介してE3ユビキチンリガーに近接して配置されたときにポリユビキチン化が生じ、それにより、そのような治療を必要とする対象の細胞などの細胞において、プロテアソーム経路を介したLRRK2または変異体タンパク質のその後の分解及びLRRK2タンパク質レベルの制御または減少が誘発されると考える。本開示によってもたらされるLRRK2タンパク質またはその変異形態のレベルの制御または減少は、対象の細胞におけるLRRK2タンパク質またはその変異形態の量の低下により調節される、LRRK2と因果関係のある疾患状態、状態、または関連症状の治療を提供する。

【0025】

更に別の態様において、本明細書は、対象または患者、例えば、ヒトなどの動物において、LRRK2またはその変異形態と因果関係のある疾患、状態、またはその症状を治療または緩和するための方法であって、それを必要とする対象に、有効量、例えば、治療上有効な量の本明細書に記載されるヘテロ二機能性化合物またはその塩形態と、薬学的に許

10

20

30

40

50

容される担体とを含む組成物を投与することを含み、組成物は、対象における疾患、障害、またはその症状の治療または緩和に有効である方法を提供する。

【0026】

別の態様において、本明細書は、本開示による化合物を使用した生物系におけるLRK2タンパク質の分解の効果を特定するための方法を提供する。

【0027】

別の態様において、本明細書は、細胞（例えば、*in vivo*または*in vitro*）においてLRK2タンパク質の標的化されたユビキチン化及び分解が可能である本開示のヘテロ二機能性化合物を製造するためのプロセス及び中間体を提供する。

【0028】

添付の図面は、本明細書に組み込まれ、その一部を形成するものであり、本開示のいくつかの実施形態を例示し、説明と併せて、本開示の原理を説明するのに役立つものである。図面は、本開示の実施形態を例示することのみを目的としており、本開示を限定するものとして解釈されるものではない。本開示の更なる目的、特徴及び利点は、本開示の例示的な実施形態を示す添付の図面と関連して記される以下の詳細な説明から明白になるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0029】

【図1】ヘテロ二機能性タンパク質分解化合物の一般的な原理の図解。A．例示的なヘテロ二機能性タンパク質分解化合物は、タンパク質標的化部分（PTM；濃く網掛けされた四角形）と、ユビキチンリガーゼ結合部分（ULM；薄く網掛けされた三角形）と、任意選択により、PTMをULMにカップリングさせるリンカー部分（L；黒線）とを含む。B．本明細書に記載されるヘテロ二機能性タンパク質分解化合物（商業的にはPROTAC（登録商標）タンパク質分解化合物として知られる）の機能的使用を示す。簡潔に述べると、ULM（三角形）は、特定のE3ユビキチンリガーゼを認識して結合し、PTM（大きな四角形）は、標的タンパク質に結合してE3ユビキチンリガーゼに近接するようにこれを動員する。典型的に、E3ユビキチンリガーゼは、E2ユビキチン結合タンパク質（E2）と複合体化し、単独でまたはE2タンパク質を介して、標的タンパク質上のリシンへのイソペプチド結合を介した複数のユビキチン分子（黒丸）の結合を触媒する。これにより、ポリユビキチン化したタンパク質（右端）は、細胞のプロテオソーム機構による分解の標的となる。

【発明を実施するための形態】

【0030】

E3ユビキチンリガーゼ（例えば、セレブロンE3ユビキチンリガーゼ）とLRK2タンパク質が、E3ユビキチンリガーゼとLRK2タンパク質の両方に結合する二機能性化合物を介して近接して配置されると、E3ユビキチンリガーゼがLRK2タンパク質またはその変異形態をユビキチン化するという驚くべき発見に関する化合物、組成物及び方法が本明細書において記載される。したがって、本開示は、LRK2タンパク質を標的とするタンパク質標的化部分（「PTM」）に結合または化学連結基（L）によって結合されたE3ユビキチンリガーゼ結合部分（「ULM」）を含み、LRK2タンパク質のユビキチン化をもたらす、プロテアソームによるLRK2タンパク質の分解をもたらす、化合物及び組成物を提供する（図1参照）。

【0031】

一態様において、本明細書は、PTMがLRK2タンパク質及び／またはその変異形態に結合する化合物を提供する。本開示はまた、細胞におけるLRK2タンパク質の標的化された分解をもたらす組成物のライブラリー及びその使用を提供する。

【0032】

ある特定の態様において、本開示は、セレブロンなどのE3ユビキチンリガーゼに結合することが可能なりガンド、例えば、小分子リガンド（すなわち、2,000、1,000、500、または200ダルトン未満の分子量を有する）を含むヘテロ二機能性化合物

10

20

30

40

50

を提供する。化合物はまた、L R R K 2タンパク質または変異形態がユビキチンリガーゼに近接して配置されて、L R R K 2タンパク質または変異形態のユビキチン化及び分解（及び／または阻害）をもたらすように、L R R K 2タンパク質またはその変異形態に結合することが可能な小分子部分を含む。「小分子」とは、上記に加えて、分子が非ペプチジルであること、すなわち、ペプチドとみなされないこと、例えば、4、3、または2個未満のアミノ酸残基を含むことを意味する。本明細書によれば、P T M、U L M及びヘテロ二機能性分子のそれぞれは、小分子である。

【0033】

本明細書全体を通じて使用される「L R R K 2」という用語は、明らかに相反する記載がない限り、野生型L R R K 2と変異体形態、例えば、G 2 0 1 9 S、I 2 0 2 0 T、N 1 4 3 7 H、R 1 4 4 1 G / C / H、及びY 1 6 9 9 Cから選択される1つ以上の変異を含むL R R K 2変異体タンパク質の両方を含むことが意図される。

10

【0034】

特に定義していない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本開示が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。本説明で使用される用語は、特定の実施形態を説明するためのものに過ぎず、本開示を限定することを意図するものではない。

【0035】

ある値の範囲が提供される場合、文脈上で別途明確な記載がない限り（ある数の炭素原子を含有する基の場合など、その範囲内に含まれる各炭素原子数が提供される場合）、その範囲の上限値と下限値との間にあるその下限値の単位の10分の1までの各値、及びその指定範囲内の任意の他の指定値または間にある値は、本開示内に包含されることが理解される。これらのより狭い範囲の上限値及び下限値は、指定範囲内の任意の特定の限界値が除外される場合には、より狭い範囲に独立して含まれ得、また本開示内に包含される。指定範囲が限界値の一方または両方を含む場合、当該含まれる限界値の一方／または両方を除いた範囲もまた本開示に含まれる。

20

【0036】

本開示を記載するために、以下の用語が使用される。本明細書で用語が明確に定義されていない場合、その用語は、本開示を説明する際にその用途に応じた文脈でその用語を適用する当業者によって当該技術分野で認識される意味が与えられる。

30

【0037】

本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用される「a」及び「an」の冠詞は、文脈において特に明示されない限り、その冠詞の文法上の目的語が1つまたは1つより多い（すなわち、少なくとも1つである）ことを指すために本明細書で使用される。例として、「要素（an element）」とは、特に指定のない限り、1つの要素または1つより多い要素を意味する。

【0038】

特許請求の範囲及び上の本明細書において、「～を含む（comprising）」、「～を含む（including）」、「～を有する（carrying）」、「～を有する（having）」、「～を含有する（containing）」、「～を含む（involving）」、「～を保持する（holding）」、「～を構成する（composed of）」などの移行句は全て非限定的であり、すなわち、～を含むが、これらに限定されないことを意味するものと理解されるべきである。United States Patent Office Manual of Patent Examining Procedures, Section 2111.03に規定されるとおり、「～からなる（consisting of）」及び「～から本質的になる（consisting essentially of）」という移行句のみがそれぞれ制限的または半制限的な移行句であるものとする。

40

【0039】

また、本明細書に記載される1を超えるステップまたは行為を含む特定の方法またはプ

50

ロセスにおいて、その方法のステップまたは行為の順序は、文脈において特に指定されない限り、その方法のステップまたは行為が列挙されている順序に必ずしも限定されないことを理解されたい。

【0040】

「同時投与」及び「同時に投与する」または「併用療法」という用語は、2つ以上の治療薬が、ある程度、好ましくは有効量で同時に患者に存在する限り、同時投与（2つ以上の治療薬を同時に投与すること）と、時間差投与（1つ以上の治療薬を、追加の1つまたは複数の治療薬の投与とは異なる時点で投与すること）の両方を指す。ある特定の好ましい態様において、本明細書に記載されるヘテロ二機能性化合物のうちの1つ以上は、少なくとも1つの追加の生物活性剤、例えば、抗がん剤と一緒に投与される。特に好ましい態様において、そのような化合物の同時投与は、例えば、抗がん活性などの相乗的な活性及び／または治療をもたらす。

10

【0041】

「化合物」という用語は、本明細書で使用される場合、特に指定のない限り、本明細書で開示される任意の特定のヘテロ二機能性化合物、その薬学的に許容される塩及び溶媒和物、ならびに該当する場合は上記分子のいずれかの重水素化形態を指す。企図される重水素化化合物は、薬物分子に含有される水素原子のうちの1つ以上が重水素で置き換えられているものである。そのような重水素化化合物は、好ましくは、同等の「重水素化されていない」化合物と比較して、1つ以上の改善された薬物動態学的または薬力学的特性（例えば、より長い半減期）を有する。

20

【0042】

「ユビキチンリガーゼ」という用語は、1つ以上のユビキチンを特定の基質タンパク質に転移させることを容易にするタンパク質のファミリーを指す。いくつかのユビキチン鎖が付加されると（ポリユビキチン化）、その基質タンパク質は分解の標的となる。例えば、セレブロンは、単独で、またはE2ユビキチン結合酵素との組み合わせで、標的タンパク質上のリシン残基に最終的に4個のユビキチンの鎖の付加をもたらすことができるE3ユビキチンリガーゼであり、それにより、そのタンパク質は、プロテアソームによる分解の標的となる。ユビキチンリガーゼは、標的タンパク質上のリシンに1つ目のユビキチンが結合され、2つ目のユビキチンが1つ目に結合し、3つ目が2つ目に結合し、4つ目が3つ目に結合するようなポリユビキチン化に関与している。このようなポリユビキチン化は、タンパク質がプロテアソームによる分解を受けるための目印となる。

30

【0043】

「患者」または「対象」という用語は、本開示による組成物を用いた予防的な治療を含む治療が提供される動物、好ましくは、ヒトまたは飼育動物を記載するために、本明細書全体を通じて使用される。ヒト患者などの特定の動物に特異的な疾患、状態または症状の治療に関して、「患者」という用語は、イヌもしくはネコなどの飼育動物、またはウマ、ウシ、ヒツジなどの畜産動物などを含む特定の動物を指す。一般に、本開示において、「患者」及び「対象」という用語は、その用語が使用される文脈から別の記載または示唆のない限り、ヒト患者を指す。

【0044】

「有効な」及び「治療上有効な」という用語は、その意図された用途の文脈内で使用される場合、単回投与で、またはより好ましくは治療レジメンの文脈内で複数回投与された後のいずれかにおいて、疾患もしくは状態の改善、または疾患もしくは状態に関連する1つ以上の症状の緩和もしくは軽減などの意図された結果をもたらす化合物または組成物の量を記載するために使用される。「有効な」及び「治療上有効な」という用語は、本出願中で別途記載または使用される他の全ての「有効量」または「有効な濃度」という用語を含む。

40

【0045】

化合物及び組成物

【0046】

50

一態様において、本明細書は、セレブロンE3ユビキチンリガーゼ結合部分（「CLM」）であるE3ユビキチンリガーゼ結合部分（「ULM」）を含むヘテロ二機能性化合物を提供する。CLMは、以下の構造に従って、タンパク質に結合するタンパク質標的化部分（PTM）に共有結合し、そのカップリングは、結合による直接的なものまたは化学連結基（L）を介したものである：

（A）PTM-L-CLM

ここで、Lは、結合または化学連結基であり、PTMは、タンパク質LRK2またはその変異体形態、例えば、G2019Sに結合するタンパク質標的化部分であり、ここで、PTMは、LRK2標的化部分（LTM）である。CLMという用語は、全てのセレブロン結合部分を含む。

【0047】

態様または実施形態のいずれかにおいて、CLMは、E3ユビキチンリガーゼ（例えば、セレブロンE3ユビキチンリガーゼ）に対して、約200 μ M未満の半数阻害濃度（IC₅₀）を示す。IC₅₀は、当該技術分野において知られている任意の好適な方法、例えば、蛍光偏光アッセイに従って決定することができる。

【0048】

ある特定の実施形態において、本明細書に記載されるヘテロ二機能性化合物は、約100、50、10、1、0.5、0.1、0.05、0.01、0.005、0.001mM未満、または約100、50、10、1、0.5、0.1、0.05、0.01、0.005、0.001 μ M未満、または約100、50、10、1、0.5、0.1、0.05、0.01、0.005、0.001nM未満、または約100、50、10、1、0.5、0.1、0.05、0.01、0.005、0.001pM未満のIC₅₀または半数分解濃度（DC₅₀）を示す。

【0049】

「アルキル」という用語は、その文脈内において、直鎖、分岐鎖または環状の完全飽和炭化水素ラジカル、好ましくは、C₁-C₁₀、好ましくは、C₁-C₆、またはより好ましくは、C₁-C₃のアルキル基を意味するものとし、任意選択により、任意の好適な1つまたは複数の官能基で置換されてもよい。アルキル基の例は、なかでも、メチル、エチル、n-ブチル、sec-ブチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、n-デシル、イソプロピル、2-メチルプロピル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルエチル及びシクロヘキシルである。ある特定の実施形態において、アルキル基は、ハロゲン基（At、Br、Cl、F、またはI）で末端がキャッピングされている。

【0050】

「アルケニル」という用語は、少なくとも1つのC=C結合を含有する、直鎖、分岐鎖または環状のC₂-C₁₀（好ましくは、C₂-C₆）炭化水素ラジカルを指す。

【0051】

「アルキニル」という用語は、少なくとも1つのC $\equiv$ C結合を含有する、直鎖、分岐鎖または環状のC₂-C₁₀（好ましくは、C₂-C₆）炭化水素ラジカルを指す。

【0052】

「アルキレン」という用語は、使用される場合、-(CH₂)_n-基（nは、一般に0～6の整数である）を指し、任意選択により置換されてもよい。置換される場合、アルキレン基は、好ましくは、メチレン基のうちの1つ以上がC₁-C₆アルキル基（シクロプロピル基またはタープチル基を含む）によって置換されるが、1つ以上のハロ基、好ましくは、1～3個のハロ基または1もしくは2個のヒドロキシル基、O-(C₁-C₆アルキル)基または本明細書で別途開示されるアミノ酸側鎖で置換されてもよい。ある特定の実施形態において、アルキレン基は、ウレタン基またはアルコキシ基（または他の好適な官能基）で置換されてもよく、このウレタン基またはアルコキシ基は、ポリエチレングリコール鎖（1～10、好ましくは1～6、またはより好ましくは1～4のエチレングリコール単位）で更に置換されてもよく、このポリエチレングリコール鎖は、1つのハロゲン

10

20

30

40

50

基、好ましくは塩素基で置換されたアルキル鎖で置換される（好ましくは、ポリエチレングリコール鎖の遠位端であるが限定されない）。更に他の実施形態において、アルキレン（例えば、メチレン）基は、天然または非天然のアミノ酸、例えば、アラニン、 β -アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、シスチン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、フェニルアラニン、ヒスチジン、イソロイシン、リシン、ロイシン、メチオニン、プロリン、セリン、トレオニン、バリン、トリプトファンまたはチロシンの側鎖基などのアミノ酸側鎖基で置換されてもよい。

【0053】

「非置換」という用語は、水素原子のみで置換されていることを意味するものとする。 C_0 を含む炭素原子の範囲は、炭素が存在せず、Hで置き換えられていることを意味する。すなわち、 C_0-C_6 である炭素原子の範囲は、炭素原子が1、2、3、4、5及び6個である場合を含み、 C_0 の場合は炭素の代わりにHが存在する。

【0054】

「置換される」または「任意選択により置換される」という用語は、文脈内の分子の任意の位置の炭素（または窒素）における独立した（すなわち、2つ以上の置換基が存在する場合、各置換基は他の置換基とは関係なく選択される）1つ以上の置換基（本開示による化合物中のある部分における、独立して最大5つの置換基、好ましくは最大3つの置換基、より好ましくは1つまたは2つの置換基であり、それ自体が更に置換されてもよい置換基を含み得る）を意味するものとし、可能な置換基としては、ヒドロキシル、チオール、カルボキシル、シアノ（ $C\equiv N$ ）、ニトロ（ NO_2 ）、ハロゲン（好ましくは、特にアルキル上、特にメチル基上の1、2または3つのハロゲン、例えば、トリフルオロメチル）、アルキル基（好ましくは、 C_1-C_{10} 、より好ましくは、 C_1-C_6 ）、アリール（特にフェニル及び置換フェニル、例えば、ベンジルまたはベンゾイル）、アルコキシ基（好ましくは、 C_1-C_6 アルキルまたはアリール、フェニル及び置換フェニルを含む）、チオエーテル（好ましくは、 C_1-C_6 アルキルまたはアリール）、アシル（好ましくは、 C_1-C_6 アシル）、アルキレンエステル（結合がエステル官能基ではなくアルキレン基上にあるもので、エステル官能基は、好ましくは、 C_1-C_6 アルキルまたはアリール基で置換される）を含むエステルもしくはチオエステル（好ましくは、 C_1-C_6 アルキルまたはアリール）、ハロゲン（好ましくは、FまたはCl）、アミン（5員または6員の環状アルキレンアミンを含み、 C_1-C_6 アルキルアミンまたは C_1-C_6 ジアルキルアミンを更に含み、ここで、アルキル基は、1つまたは2つのヒドロキシル基で置換されてもよい）もしくは任意選択により置換された $-N(C_0-C_6\text{アルキル})C(O)(O-C_1-C_6\text{アルキル})$ 基（任意選択によりポリエチレングリコール鎖で置換されてもよく、ポリエチレングリコール鎖は、1つのハロゲン、好ましくは、塩素置換基を含有するアルキル基に更に結合している）、ヒドラジン、アミド、好ましくは、1つもしくは2つの C_1-C_6 アルキル基で独立して置換されたもの（任意選択により1つまたは2つの C_1-C_6 アルキル基で置換されたカルボキサミドを含む）、アルカノール（好ましくは、 C_1-C_6 アルキルまたはアリール）、またはアルカン酸（好ましくは、 C_1-C_6 アルキルまたはアリール）が含まれる。本開示による置換基としては、例えば、 $-SiR_1R_2R_3$ 基（式中、 R_1 及び R_2 のそれぞれは、本明細書に別途記載され、 R_3 は、Hまたは C_1-C_6 アルキル基であり、好ましくは、 R_1 、 R_2 、 R_3 は、ともに、 C_1-C_3 アルキル基（イソプロピルまたは α -ブチル基を含む）を挙げることができる。上記の基のそれぞれは、置換される部分に直接連結されてもよいし、あるいは、置換基は、任意選択により置換された $-(CH_2)_m-$ または代替的に任意選択により置換された $-(OCH_2)_m-$ 、 $-(OCH_2CH_2)_m-$ もしくは $-(CH_2CH_2O)_m-$ の基を介して置換される部分（好ましくは、アリールまたはヘテロアリール部分の場合）に連結されてもよく、これらは、上記の置換基のいずれか1つ以上で置換されてもよい。上に特定されるアルキレン基 $-(CH_2)_m-$ もしくは $-(CH_2)_n-$ 基またはエチレングリコール鎖などの他の鎖は、鎖上の任意の場所で置換され得る。アルキレン基上の好ましい置換基には、ハロゲンまたは C_1-C_6 （好ましくは、 C_1-C_3 ）アルキル基が含まれ、当該アルキル基は、任意選択に

10

20

30

40

50

より、1つもしくは2つのヒドロキシル基、1つしくは2つのエーテル基（ $O-C_1-C_6$ 基）、最大3つのハロ基（好ましくは、F）、または本明細書に別途記載されるアミノ酸の側鎖及び任意選択により置換されたアミド（好ましくは、上記のように置換されたカルボキサミド）もしくはウレタン基（多くの場合、1つまたは2つの C_0-C_6 アルキル置換基を有し、当該基（複数可）は更に置換されてもよい）で置換され得る。ある特定の実施形態において、アルキレン基（多くの場合、単独のメチレン基）は、1つしくは2つの任意選択により置換された C_1-C_6 アルキル基、好ましくは、 C_1-C_4 アルキル基、最も多くは、メチルもしくは O -メチル基または本明細書に別途記載されるアミノ酸の側鎖で置換される。本開示において、分子中のある部分は、任意選択により、最大5つの置換基、好ましくは最大3つの置換基で置換され得る。多くの場合、本開示において、置換される部分は、1つまたは2つの置換基で置換される。

【0055】

「置換された」という用語（各置換基は任意の他の置換基から独立している）は、その使用される文脈内において、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、ハロゲン、アミド、カルボキサミド、スルホン（スルホンアミドを含む）、ケト、カルボキシ、 C_1-C_6 エステル（オキシエステルまたはカルボニルエステル）、 C_1-C_6 ケト、ウレタン- $O-C(O)-NR_1R_2$ または $-N(R_1)-C(O)-O-R_1$ 、ニトロ、シアノ及びアミン（特に、 C_1-C_6 アルキレン- NR_1R_2 、モノまたはジ- C_1-C_6 アルキル置換アミンを含み、これらは、任意選択により1つまたは2つのヒドロキシル基で置換されてもよい）を意味するものとする。これらの基のそれぞれは、特に指定のない限り、文脈内において、1～6個の炭素原子を含有する。ある特定の実施形態において、好ましい置換基には、例えば、置換基が使用される文脈に応じて、 $-NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-O-$ 、 $=O$ 、 $-(CH_2)_m-$ （ここで、 m 及び n は、文脈において、1、2、3、4、5または6である）、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 SO_2- または $-NH-C(O)-NH-$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-(CH_2)_nSH$ 、 $-(CH_2)_nCOOH$ 、 C_1-C_6 アルキル、 $-(CH_2)_nO-(C_1-C_6$ アルキル)、 $-(CH_2)_nC(O)-(C_1-C_6$ アルキル)、 $-(CH_2)_nOC(O)-(C_1-C_6$ アルキル)、 $-(CH_2)_nC(O)O-(C_1-C_6$ アルキル)、 $-(CH_2)_nNHC(O)-R_1$ 、 $-(CH_2)_nC(O)-NR_1R_2$ 、 $-(OCH_2)_nOH$ 、 $-(CH_2O)_nCOOH$ 、 C_1-C_6 アルキル、 $-(OCH_2)_nO-(C_1-C_6$ アルキル)、 $-(CH_2O)_nC(O)-(C_1-C_6$ アルキル)、 $-(OCH_2)_nNHC(O)-R_1$ 、 $-(CH_2O)_nC(O)-NR_1R_2$ 、 $-S(O)_2-R_S$ 、 $-S(O)-R_S$ （ R_S は、 C_1-C_6 アルキルまたは $-(CH_2)_m-NR_1R_2$ の基である）、 NO_2 、 CN またはハロゲン（F、Cl、Br、I、好ましくは、FまたはCl）が含まれる。 R_1 及び R_2 はそれぞれ、文脈内において、Hまたは C_1-C_6 アルキル基（任意選択により、1つしくは2つのヒドロキシル基または最大3つのハロゲン基、好ましくは、フッ素で置換され得る）である。「置換された」という用語はまた、定義される化合物及び使用される置換基の化学的な文脈内において、本明細書に別途記載される、任意選択により置換されたアリール基もしくはヘテロアリール基または任意選択により置換された複素環式基を意味するものとする。アルキレン基はまた、本明細書で別途開示されるように、好ましくは、任意選択により置換された C_1-C_6 アルキル基（メチル、エチルまたはヒドロキシメチルもしくはヒドロキシエチルが好ましく、そのため、キラル中心が生じる）、本明細書に別途記載されるアミノ酸基の側鎖、本明細書で上記されるアミド基、またはウレタン基 $O-C(O)-NR_1R_2$ 基（式中、 R_1 及び R_2 は、本明細書に別途記載されるとおりである）で置換され得るが、他の多くの基も置換基として使用され得る。様々な任意選択により置換される部分は、3つ以上の置換基、好ましくは、3つを越えない置換基、好ましくは、1つまたは2つの置換基で置換され得る。特定の位置での分子置換が必要とされる（原則として価数を理由に）が、置換が示されていない化合物の場合は、その置換基は、置換に関する文脈において特に示唆されない限り、Hであると解釈または理解されることに留意されたい。

【0056】

「アリール」または「芳香族」という用語は、文脈において、単環（例えば、ベンゼン、フェニル、ベンジル、または5、6、7もしくは8員環）または縮合環（例えば、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニル、10～16員環など）を有する、置換された（本明細書に別途記載されるとおり）または非置換の一価芳香族ラジカル（例えば、5～16員環）を指し、環（複数可）上の任意の利用可能な安定する位置で、または提示される化学構造で別途示されるように、本開示による化合物に結合され得る。アリール基の他の例としては、文脈において、なかでも、複素環式芳香環系である環（単環）中に1つ以上の窒素、酸素、または硫黄原子を有する「ヘテロアリール」基、例えば、イミダゾール、フリル、ピロール、フラニル、チエン、チアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、トリアゾール、オキサゾール、または縮合環系、例えば、インドール、キノリン、インドリジン、アザインドリジン、ベンゾフラザンなどが挙げられ、これらは、上記のように任意選択により置換され得る。言及され得るヘテロアリール基としては、なかでも、窒素含有ヘテロアリール基、例えば、ピロール、ピリジン、ピリドン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、トリアジン、テトラゾール、インドール、イソインドール、インドリジン、アザインドリジン、プリン、インダゾール、キノリン、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、イソキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、キノリジン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、イミダゾピリジン、イミダゾトリアジン、ピラジノピリダジン、アクリジン、フェナントリジン、カルバゾール、カルバゾリン、ピリミジン、フェナントロリン、フェナセン、オキサジアゾール、ベンゾイミダゾール、ピロロピリジン、ピロロピリミジン及びピリドピリミジン；硫黄含有芳香族複素環、例えば、チオフエン及びベンゾチオフエン；酸素含有芳香族複素環、例えば、フラン、ピラン、シクロペンタピラン、ベンゾフラン及びイソベンゾフラン；ならびに窒素、硫黄及び酸素から選択される2つ以上のヘテロ原子を含む芳香族複素環、例えば、チアゾール、チアジゾール、イソチアゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾチアジアゾール、フェノチアジン、イソオキサゾール、フラザン、フェノキサジン、ピラゾロオキサゾール、イミダゾチアゾール、チエノフラン、フロピロール、ピリドオキサジン、フロピリジン、フロピリミジン、チエノピリミジン及びオキサゾールが挙げられ、これらは全て任意選択により置換され得る。

【0057】

「置換アリール」という用語は、少なくとも1つの芳香環または少なくとも1つの環が芳香族である複数の縮合環からなる芳香族炭素環基であって、ここで、環（複数可）は、1つ以上の置換基で置換されているものを指す。例えば、アリール基は、 $-(CH_2)_n OH$ 、 $-(CH_2)_n-O-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(CH_2)_n-C(O)(C_0-C_6)$ アルキル、 $-(CH_2)_n-C(O)O(C_0-C_6)$ アルキル、 $-(CH_2)_n-OC(O)(C_0-C_6)$ アルキル、アミン、モノもしくはジ- (C_1-C_6) アルキル アミン（ここで、アミン上のアルキル基は、任意選択により、1つもしくは2つのヒドロキシル基または最大3つのハロ（好ましくは、F、Cl）基で置換される）、OH、COOH、 C_1-C_6 アルキル、好ましくは、 CH_3 、 CF_3 、OMe、 OCF_3 、 NO_2 、もしくはCN基（このそれぞれは、フェニル環のオルト、メタ及び／またはパラ位、好ましくは、パラを置換し得る）、任意選択により置換されたフェニル基（フェニル基自体は、好ましくは、ULM基を含むPTM基にリンカー基を介して接続される）、及び／またはF、Cl、OH、COOH、 CH_3 、 CF_3 、OMe、 OCF_3 、 NO_2 、もしくはCN基のうちの少なくとも1つ（フェニル環のオルト、メタ及び／またはパラ位、好ましくは、パラ）、任意選択により置換され得るナフチル基、任意選択により置換されたヘテロアリール、好ましくは、メチル置換されたイソキサゾールを含む任意選択により置換されたイソキサゾール、メチル置換されたオキサゾールを含む任意選択により置換されたオキサゾール、メチル置換されたチアゾールを含む任意選択により置換されたチアゾール、メチル置換されたイソチアゾール、メチル置換されたピロールを含む任意

選択により置換されたピロール、メチルイミダゾールを含む任意選択により置換されたイミダゾール、任意選択により置換されたベンゾイミダゾールまたはメトキシベンジルイミダゾール、任意選択により置換されたオキソイミダゾールまたはメチルオキソイミダゾール、メチルジアゾール基を含む任意選択により置換されたジアゾール基、メチル置換されたトリアゾールを含む任意選択により置換されたトリアゾール基、ハロ（好ましくは、F）またはメチル置換されたピリジン基またはオキサピリジン基（ピリジン基は、酸素によって、フェニル基に連結される）を含む任意選択により置換されたピリジン基、任意選択により置換されたフラン、任意選択により置換されたベンゾフラン、任意選択により置換されたジヒドロベンゾフラン、任意選択により置換されたインドール、インドリジンまたはアザインドリジン（2、3、または4-アザインドリジン）、任意選択により置換されたキノリン、及びこれらの組み合わせから選択される置換基（複数可）を含むことができる。

【0058】

「カルボキシル」は、基 $-C(O)OR$ を示し、式中、Rは、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールであるが、これらの一般的な置換基は、本明細書で定義される該当する基の定義と同一の意味を有する。

【0059】

「ヘテロアリール」または「ヘタリール」という用語は、5～16員ヘテロアリール（例えば、5、6、7もしくは8員の単環または複数の縮合環を有する10～16員のヘテロアリール）、任意選択により置換されたキノリン（キノリン環内の任意の炭素原子でファーマコフォアに結合されてもよいし、置換されてもよい）、任意選択により置換されたインドール（ジヒドロインドールを含む）、任意選択により置換されたインドリジン、任意選択により置換されたアザインドリジン（2、3または4-アザインドリジン）、任意選択により置換されたベンゾイミダゾール、ベンゾジアゾール、ベンゾオキソフラン、任意選択により置換されたイミダゾール、任意選択により置換されたイソキサゾール、任意選択により置換されたオキサゾール（好ましくは、メチル置換）、任意選択により置換されたジアゾール、任意選択により置換されたトリアゾール、テトラゾール、任意選択により置換されたベンゾフラン、任意選択により置換されたチオフェン、任意選択により置換されたチアゾール（好ましくは、メチル及び／またはチオール置換）、任意選択により置換されたイソチアゾール、任意選択により置換されたトリアゾール（好ましくは、メチル基、トリイソプロピルシリル基、任意選択により置換された $-(CH_2)_m-O-C_1-C_6$ アルキル基または任意選択により置換された $-(CH_2)_m-C(O)-O-C_1-C_6$ アルキル基で置換された1, 2, 3-トリアゾール）、任意選択により置換されたピリジン（2、3、または4-ピリジン）または以下の化学構造に従う構造を意味し得るが、これらに限定されない：

10

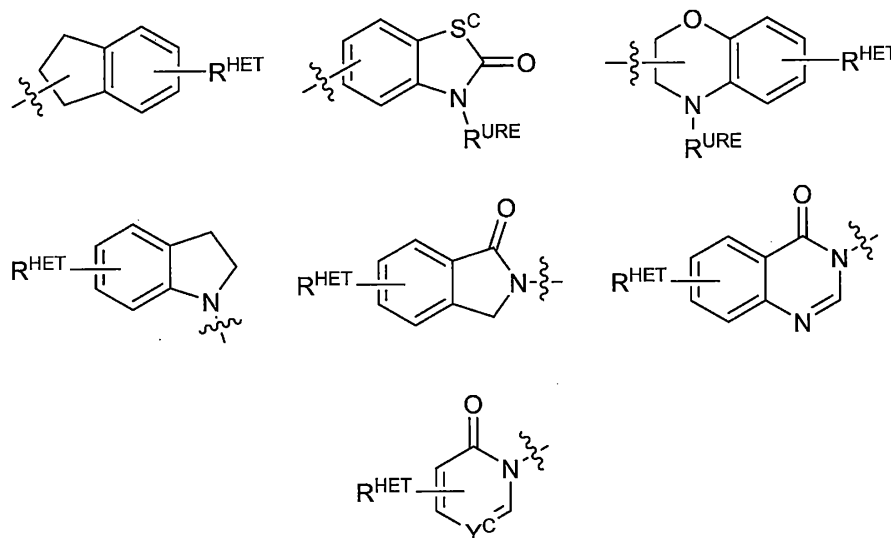
20

30

40

50

【化 4】



10

式中、

S^C は、 CHR^{SS} 、 NR^{URE} 、またはOであり、

R^{HET} は、H、CN、 NO_2 、ハロ（好ましくは、ClまたはF）、任意選択により置換された C_1-C_6 アルキル（好ましくは、1つもしくは2つのヒドロキシル基または最大3つのハロ基（例えば、 CF_3 で置換されたもの）、任意選択により置換されたO（ C_1-C_6 アルキル）（好ましくは、1つもしくは2つのヒドロキシル基または最大3つのハロ基で置換されたもの）、または任意選択により置換されたアセチレン基- $C\equiv C-R_a$ （式中、 R_a は、Hまたは C_1-C_6 アルキル（好ましくは、 C_1-C_3 アルキル）である）であり、

20

R^{SS} は、H、CN、 NO_2 、ハロ（好ましくは、FまたはCl）、任意選択により置換された C_1-C_6 アルキル（好ましくは、1つもしくは2つのヒドロキシル基または最大3つのハロ基で置換されたもの）、任意選択により置換されたO-（ C_1-C_6 アルキル）（好ましくは、1つまたは2つのヒドロキシル基または最大3つのハロ基で置換されたもの）、または任意選択により置換された-C(O)-（ C_1-C_6 アルキル）（好ましくは、1つもしくは2つのヒドロキシル基または最大3つのハロ基で置換されたもの）であり、 R^{URE} は、H、 C_1-C_6 アルキル（好ましくは、Hまたは C_1-C_3 アルキル）もしくは-C(O)-（ C_1-C_6 アルキル）（これらの基のそれぞれは、任意選択により、1つもしくは2つのヒドロキシル基または最大3つのハロゲン、好ましくは、フッ素基で置換される）、または任意選択により置換された複素環、例えば、ピペリジン、モルホリン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピペリジン、ピペラジン（このそれぞれは、任意選択により置換される）であり、

30

Y^C は、Nまたは $C-R^{YC}$ であり、式中、 R^{YC} は、H、OH、CN、 NO_2 、ハロ（好ましくは、ClまたはF）、任意選択により置換された C_1-C_6 アルキル（好ましくは、1つもしくは2つのヒドロキシル基または最大3つのハロ基（例えば、 CF_3 で置換されたもの）、任意選択により置換されたO（ C_1-C_6 アルキル）（好ましくは、1つもしくは2つのヒドロキシル基または最大3つのハロ基で置換されたもの）、または任意選択により置換されたアセチレン基- $C\equiv C-R_a$ （式中、 R_a は、Hまたは C_1-C_6 アルキル基（好ましくは、 C_1-C_3 アルキルである）である。

40

【0060】

「アラルキル」及び「ヘテロアリーラルキル」という用語は、それぞれ、上記の定義に従う、アリーラルまたはヘテロアリーラルと、アルキル及び／またはヘテロアルキル及び／または炭素環式環系及び／またはヘテロシクロアルキル環系との両方を含む基を指す。

50

【0061】

本明細書で使用される「アリアルアルキル」という用語は、上に定義されるアルキル基に付加された、上に定義されるアリアル基を指す。アリアルアルキル基は、アルキル基を介して親部分に結合され、ここで、アルキル基は、1～6個の炭素原子である。アリアルアルキル基中のアリアル基は、上に定義されるように、置換されてもよい。

【0062】

「複素環」という用語は、少なくとも1つのヘテロ原子、例えば、N、OまたはSを含有し、芳香族（ヘテロアリアル）でも非芳香族であってもよい環式基を指す。したがって、ヘテロアリアル部分は、それが使用される文脈に応じて、複素環の定義に含まれる。例示的なヘテロアリアル基は、上に記載されている。

【0063】

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

【0064】

複素環式基は、任意選択により、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、チオケト、カルボキシ、カルボキシアルキル、チオアリアルオキシ、チオヘテロアリアルオキシ、チオヘテロシクロオキシ、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリアル、アリアルオキシ、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルオキシ、複素環、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、-SO-アルキル、-SO-置換アルキル、-SOアリアル、-SO-ヘテロアリアル、-SO₂-アルキル、-SO₂-置換アルキル、-SO₂-アリアル、オキソ(=O)、及び-SO₂-ヘテロアリアルからなる群から選択されるメンバーで置換することができる。そのような複素環式基は、単環または複数の縮合環を有し得る。窒素複素環及びヘテロアリアル例としては、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチルピリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナントロリン、イソチアゾール、フェナジン、イソオキサゾール、フェノキサジン、フェノチアジン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピペリジン、ピペラジン、インドリン、モルホリノ、ピペリジニル、テトラヒドロフラニルなど及びN-アルコキシ窒素含有複素環が挙げられるが、これらに限定されない。「複素環式」という用語はまた、複素環式環のいずれかがベンゼン環もしくはシクロヘキサン環または別の複素環式環に縮合している二環式基も含む（例えば、インドリル、キノリル、イソキノリル、テトラヒドロキノリルなど）。

【0065】

「シクロアルキル」という用語は、本明細書で定義される単環式または多環式アルキル基またはシクロアルカンに由来する一価基を意味し得るが、これらに限定されず、例えば

10

20

30

40

50

、飽和単環式炭化水素基は、環中に3～20個の炭素原子を有し、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどが含まれるが、これらに限定されない。「置換シクロアルキル」という用語は、単環式または多環式アルキル基であって、1つ以上の置換基、例えば、アミノ、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、カルビルオキシ、カルビルメルカプト、アリール、ニトロ、メルカプトまたはスルホによって置換されているものを意味し得るが、これらに限定されず、一方、これらの一般的な置換基は、この説明において定義される該当する基の定義と同一の意味を有する。

【0066】

「ヘテロシクロアルキル」は、環式構造のうちの少なくとも1つの環炭素原子がN、O、SまたはPからなる群から選択されるヘテロ原子で置き換えられている単環式または多環式アルキル基を指す。「置換ヘテロシクロアルキル」は、環式構造のうちの少なくとも1つの環炭素原子がN、O、SまたはPからなる群から選択されるヘテロ原子で置き換えられている単環式または多環式アルキル基であって、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、カルビルオキシ、カルビルメルカプト、アリール、ニトロ、メルカプトまたはスルホからなる群から選択される1つ以上の置換基を含有する基を指し、一方、これらの一般的な置換基は、この説明において定義される該当する基の定義と同一の意味を有する。

【0067】

「ヒドロカルビル」という用語は、炭素及び水素を含有する化合物を意味するものとし、完全飽和、部分不飽和または芳香族であり得、アリール基、アルキル基、アルケニル基及びアルキニル基が挙げられる。

【0068】

「独立して」という用語は、独立して適用される変数が、適用ごとに独立して変わることを示すために本明細書で使用される。

【0069】

「低級アルキル」という用語は、メチル、エチルまたはプロピルを指す。

【0070】

「低級アルコキシ」という用語は、メトキシ、エトキシまたはプロポキシを指す。

【0071】

例示的なCLM

【0072】

新規イミド化合物

【0073】

一態様において、本明細書は、セレブロンに結合し、これを動員するのに有用なCLMを提供する。ある特定の実施形態において、CLMは、以下の化学構造からなる群から選択される：

10

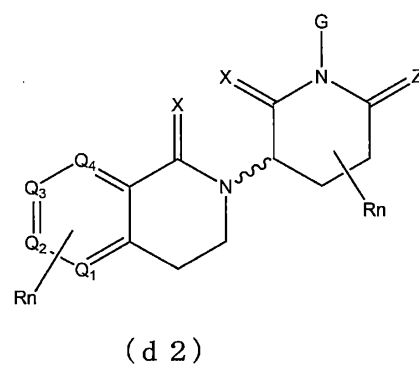
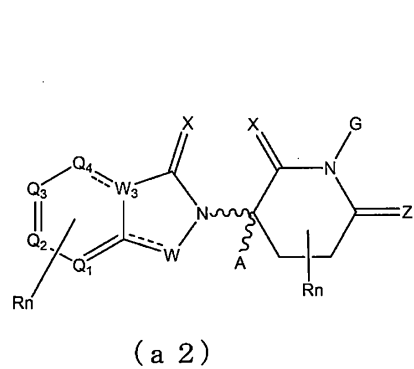
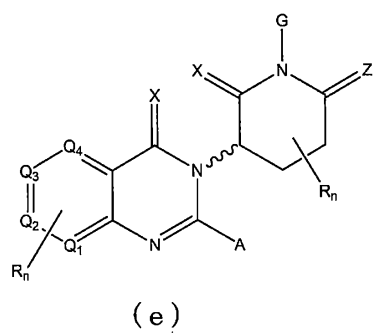
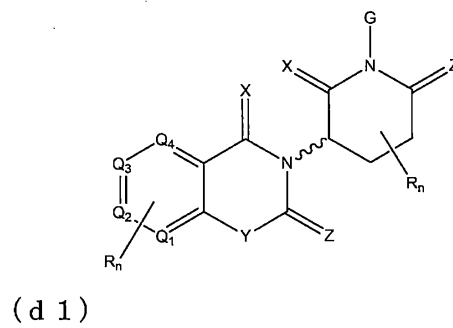
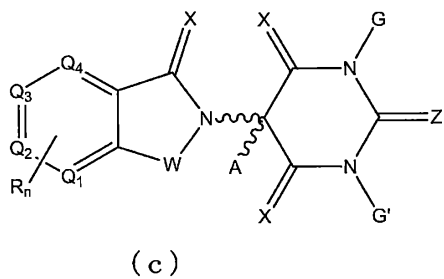
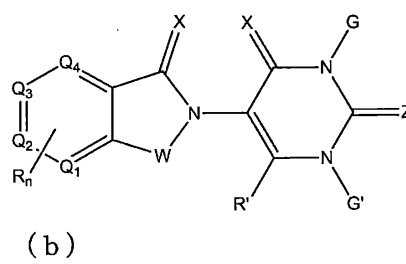
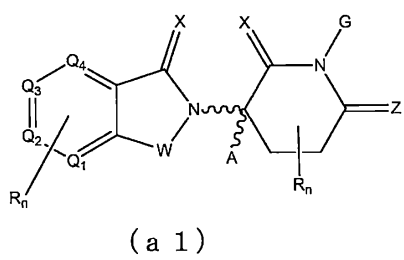
20

30

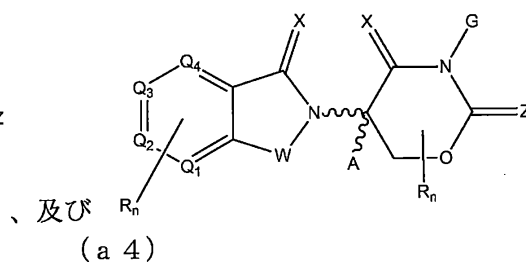
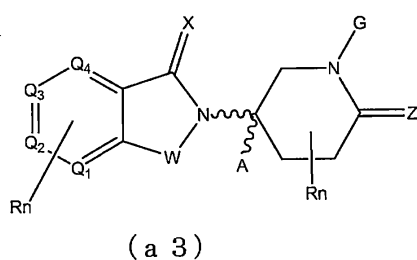
40

50

【化 5 - 1】



【化5-2】



10

(式中、

式(a1)～(e) [例えば、(a1)、(a2)、(a3)、(a4)、(b)、(c)、(d1)、(d2)、及び(e)]のWは、CH₂、O、CHR、C=O、SO₂、NH、N、任意選択により置換されたシクロプロピル基、任意選択により置換されたシクロブチル基、及びN-アルキルの群から独立して選択され、

式(a1)～(e)のW₃は、CまたはNから選択され、

式(a1)～(e)のXは、不在、O、S及びCH₂の群から独立して選択され、

式(a1)～(e)のYは、CH₂、-C=CR'、NH、N-アルキル、N-アリール、N-ヘテロアリール、N-シクロアルキル、N-ヘテロシクリル、O、及びSの群から独立して選択され、

20

式(a1)～(e)のZは、不在、O、及びSまたはCH₂の群から独立して選択され、ただし、XとZの両方がCH₂または不在であることはできず、

式(a1)～(e)のG及びG'は、H、任意選択により置換された直鎖または分岐鎖のアルキル、OH、R'OCOOR、R'OCONRR'、R'で任意選択により置換されたCH-ヘテロシクリル、及びR'で任意選択により置換されたベンジルの群から独立して選択され、

式(a1)～(e)のQ1～Q4は、H、R、NまたはN-オキシドから独立して選択される基で置換された炭素CまたはNを表し、

式(a1)～(e)のAは、H、任意選択により置換された直鎖または分岐鎖のアルキル、シクロアルキル、Cl及びFの群から独立して選択され、

30

式(a1)～(e)のnは、1～10の整数(例えば、1～4、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10)を表し、

式(a1)～(e)のRは、限定するものではないが、H、-C(=O)R' (例えば、カルボキシ基)、-CONR'R' (例えば、アミド基)、-OR' (例えば、OH)、-NR'R' (例えば、アミン基)、-SR'、-SR'O、-SQNR'R'、-CR'R'、-CR'NR'R'、(-CR'n)(O)、任意選択により置換されたヘテロシクリル、任意選択により置換されたアリール(例えば、任意選択により置換されたC5-C7アリール)、任意選択により置換されたアルキル-アリール(例えば、任意選択により置換されたC1-C6アルキル、任意選択により置換されたC5-C7アリール、またはこれらの組み合わせのうちの少なくとも1つを含むアルキル-アリール)、任意選択により置換されたヘテロアリール、任意選択により置換されたアルキル(例えば、1つ以上のハロゲン、シクロアルキル(例えば、C3-C6シクロアルキル)、またはアリール(例えば、C5-C7アリール)で任意選択により置換されたC1-C6直鎖または分岐鎖のアルキル)、任意選択により置換されたアルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、ブトキシ、プロポキシ、ペントキシ、またはヘキソキシ;ここで、アルコキシは、1つ以上のハロゲン、アルキル、ハロアルキ、フルオロアルキル、シクロアルキル(例えば、C3-C6シクロアルキル)、またはアリール(例えば、C5-C7アリール)で置換され得る)、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクリル、-P(O)(OR')R'、-P(O)R'R'、-OP(O)(OR')R'、-OP(O)(O)

40

$R' R''$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NR' SO_2 NR' R''$ 、 $-NR' CONR' R''$ 、 $-CONR' COR''$ 、 $-NR' C(=N-CN) NR' R''$ 、 $-C(=N-CN) NR' R''$ 、 $-NR' C(=N-CN) R''$ 、 $-NR' C(=N-CN) OR''$ 、 $-SO_2 NR' COR''$ 、 $-NO-CO_2 R'$ 、 $-C(C=N-OR') R''$ 、 $-CR'=CR' R''$ 、 $-CCR'$ 、 $-S(C=O)(C=N-R') R''$ 及び $FOCF_3$ を含み、
 ここで、少なくとも1つのW、X、Y、Z、G、G'、R、R'、R''、Q1～Q4、またはAは、PTM、化学連結基(L)、ULM、CLM、またはこれらの組み合わせに共有結合するように修飾され、

式(a1)～(e)のx、y、及びzのそれぞれは、独立して、0、1、2、3、4、5、または6であり、

10

式(a1)～(e)のR'及びR''は、H、任意選択により置換された直鎖または分岐鎖のアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたアリアル、任意選択により置換されたヘテロアリアル、任意選択により置換された複素環、 $-C(=O)R$ 、任意選択により置換されたヘテロシクリルから独立して選択され、

式(a1)～(e)のn'は、1～10の整数(例えば、1～4、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10)であり、

【化6】



20

は、単結合または二重結合を表し、

式(a1)～(e)の

【化7】



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

【0074】

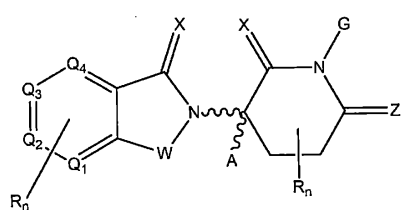
30

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

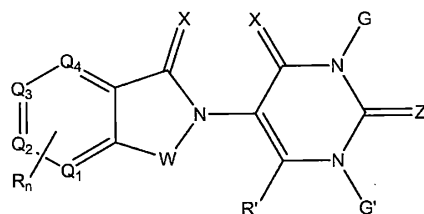
40

50

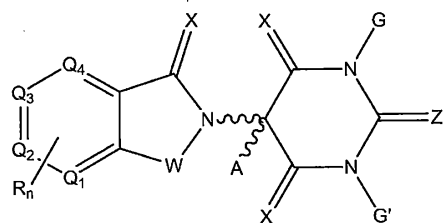
【化 8 - 1】



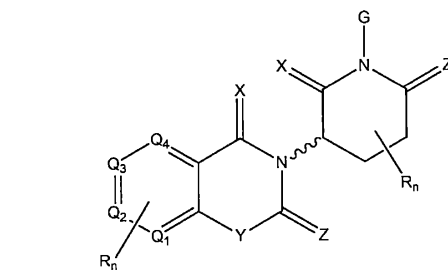
(a 1)



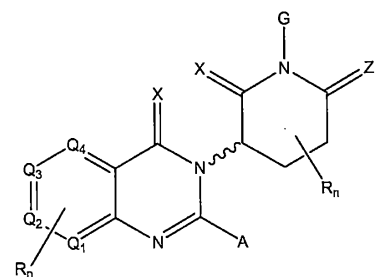
(b)



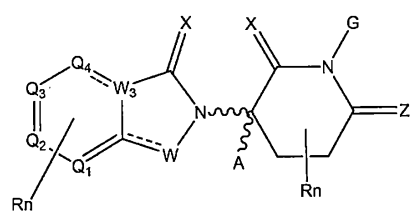
(c)



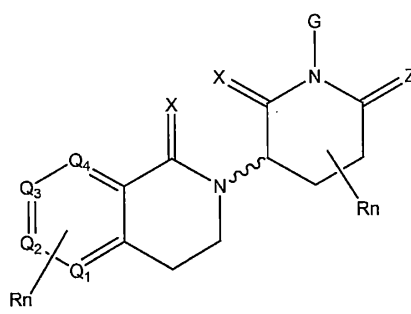
(d 1)



(e)

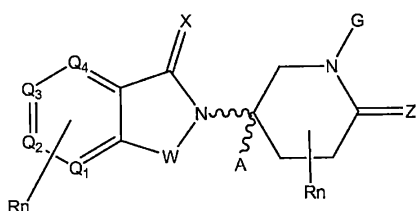


(a 2)



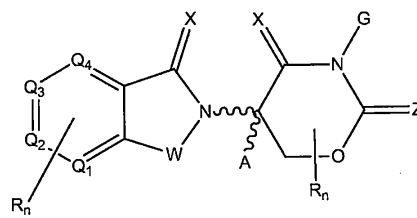
(d 2)

【化 8 - 2】



(a 3)

、及び



(a 4)

10

20

30

40

50

(式中、

式 (a 1) ~ (e) [例えば、(a 1)、(a 2)、(a 3)、(a 4)、(b)、(c)、(d 1)、(d 2)、及び (e)] の W は、 CH_2 、O、CHR、 $\text{C}=\text{O}$ 、 SO_2 、NH、N、任意選択により置換されたシクロプロピル基、任意選択により置換されたシクロブチル基、及び N-アルキルの群から独立して選択され、

式 (a 1) ~ (e) の W_3 は、C または N から選択され、

式 (a 1) ~ (e) の X は、不在、O、S、及び CH_2 の群から独立して選択され、

式 (a 1) ~ (e) の Y は、 CH_2 、 $-\text{C}=\text{CR}'$ 、NH、N-アルキル、N-アリール、N-ヘタリール、N-シクロアルキル、N-ヘテロシクリル、O、及び S の群から独立して選択され、

10

式 (a 1) ~ (e) の Z は、O、及び S または CH_2 の群から独立して選択され、ただし、X と Z の両方が CH_2 または不在であることはできず、

式 (a 1) ~ (e) の G 及び G' は、H、任意選択により置換された直鎖または分岐鎖のアルキル、OH、 $\text{R}'\text{OCOOR}$ 、 $\text{R}'\text{OCONRR}'$ 、 R' で任意選択により置換された CH-ヘテロシクリル、及び R' で任意選択により置換されたベンジルの群から独立して選択され、

式 (a 1) ~ (e) の $Q_1 \sim Q_4$ は、H、R、N または N-オキシドから独立して選択される基で置換された炭素 C または N を表し、

式 (a 1) ~ (e) の A は、H、任意選択により置換された直鎖または分岐鎖のアルキル、シクロアルキル、Cl 及び F の群から独立して選択され、

20

式 (a 1) ~ (e) の n は、1 ~ 10 の整数 (例えば、1 ~ 4、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または 10) を表し、

式 (a 1) ~ (e) の R は、限定するものではないが、H、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}'$ (例えば、カルボキシ基)、 $-\text{CONR}'\text{R}'$ (例えば、アミド基)、 $-\text{OR}'$ (例えば、OH)、 $-\text{NR}'\text{R}'$ (例えば、アミン基)、 $-\text{SR}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}'$ 、 $-\text{CR}'\text{R}'$ 、 $-\text{CR}'\text{NR}'\text{R}'$ 、 $-(\text{CR}_n\text{R})$ 、任意選択により置換されたアリール (例えば、任意選択により置換された C_5-C_7 アリール)、任意選択により置換されたアルキル-アリール (例えば、任意選択により置換された C_1-C_6 アルキル、任意選択により置換された C_5-C_7 アリール、またはこれらの組み合わせのうちの少なくとも 1 つを含むアルキル-アリール)、任意選択により置換されたヘタリール、任意選択により置換された直鎖または分岐鎖のアルキル (例えば、1 つ以上のハロゲン、シクロアルキル (例えば、 C_3-C_6 シクロアルキル)、またはアリール (例えば、 C_5-C_7 アリール) で任意選択により置換された C_1-C_6 直鎖または分岐鎖のアルキル)、任意選択により置換されたアルコキシ基 (例えば、メトキシ、エトキシ、ブトキシ、プロポキシ、ペントキシ、またはヘキソキシ; ここで、アルコキシは、1 つ以上のハロゲン、アルキル、ハロアルキ、フルオロアルキル、シクロアルキル (例えば、 C_3-C_6 シクロアルキル)、またはアリール (例えば、 C_5-C_7 アリール) で置換され得る)、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクリル、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')\text{R}'$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{R}'\text{R}'$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}')\text{R}'$ 、 $-\text{OP}(\text{O})\text{R}'\text{R}'$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}'$ 、 $-\text{NR}'\text{CONR}'\text{R}'$ 、 $-\text{COONR}'\text{COR}'$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(=\text{N}-\text{CN})\text{NR}'\text{R}'$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-\text{CN})\text{NR}'\text{R}'$ 、 $-\text{NR}'(=\text{N}-\text{CN})\text{R}'$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(=\text{C}-\text{NO}_2)\text{NR}'\text{R}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{COR}'$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{C}=\text{N}-\text{OR}')\text{R}'$ 、 $-\text{CR}'=\text{CR}'\text{R}'$ 、 $-\text{CCR}'$ 、 $-\text{S}(\text{C}=\text{O})(\text{C}=\text{N}-\text{R}')\text{R}'$ 、 $-\text{SF}_5$ 及び $-\text{OCF}_3$ を含み、ここで、W、X、Y、Z、G、 G' 、R、 R' 、 R'' 、 $Q_1 \sim Q_4$ 、または A の少なくとも 1 つは、PTM、化学連結基 (L)、ULM、CLM、またはこれらの組み合わせに (直接的または間接的に、例えば、官能基または O、S、N などの原子を介して) 共有結合しており、

30

式 (a 1) ~ (e) の x、y、及び z のそれぞれは、独立して、0、1、2、3、4、5、または 6 であり、

式 (a 1) ~ (e) の R' 及び R'' は、結合、H、任意選択により置換された直鎖または分

50

岐鎖のアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、任意選択により置換されたヘテロアリール、任意選択により置換された複素環、 $-C(=O)R$ 、任意選択により置換されたヘテロシクリルから独立して選択され、式(a1)～(e)の n' は、1～10の整数(例えば、1～4、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10)であり、

式(a)～(f)の

【化9】



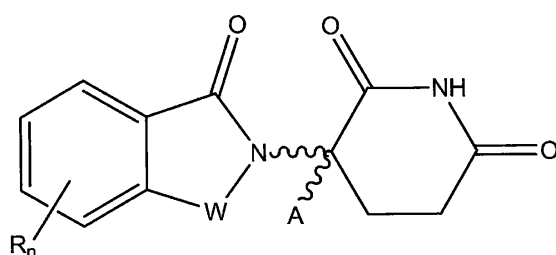
10

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

【0075】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、CLMまたはULMは、式(g)の構造から選択される：

【化10】



式(g)

20

、

(式中、

式(g)のWは、 CH_2 、O、 $C=O$ 、NH、及びN-アルキルの群から独立して選択され、

30

式(g)のAは、H、メチル、または任意選択により置換された直鎖もしくは分岐鎖のアルキルから選択され、

n は、1～4の整数であり、

式(g)のRは、H、O、OH、N、NH、 NH_2 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、メチル、任意選択により置換された直鎖もしくは分岐鎖のアルキル(例えば、任意選択により置換された直鎖または分岐鎖のC1-C6アルキル)、任意選択により置換された直鎖もしくは分岐鎖のアルコキシ(例えば、任意選択により置換された直鎖または分岐鎖のC1-C6アルコキシ)、 $-アルキル-アリール$ (例えば、C1-C6アルキル、C4-C7アリール、またはこれらの組み合わせのうちの少なくとも1つを含む $-アルキル-アリール$)、アリール(例えば、C5-C7アリール)、アミン、アミド、またはカルボキシ)から独立して選択され、ここで、少なくとも1つのRまたはWは、PTM、化学連結基(L)、ULM、CLM、またはこれらの組み合わせに共有結合するように修飾され、

40

式(g)の

【化11】



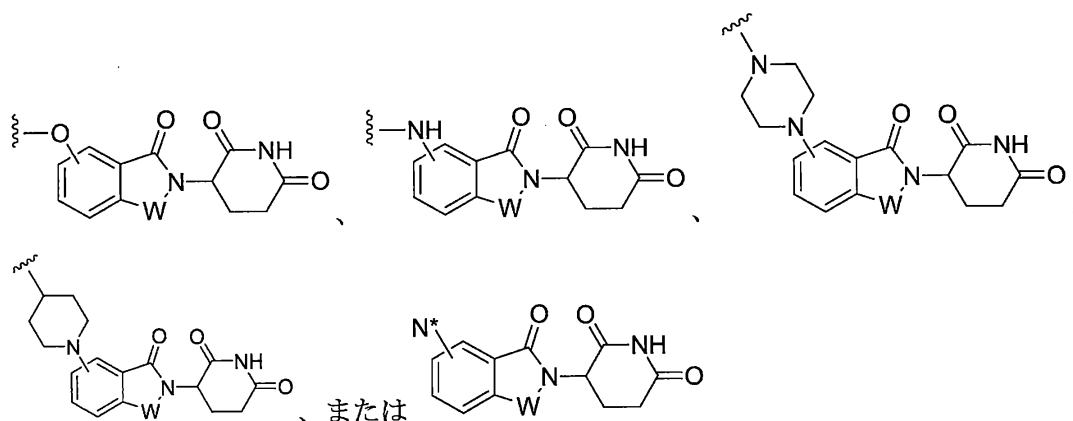
は、立体特異性((R)または(S))または非立体特異性であり得る結合を表す)。

【0076】

50

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

【化12】



10

(式中、

Wは、C=OまたはCH₂であり、

N*は、PTMもしくはリンカーに共有結合的に連結されるか、またはPTMもしくはリンカー(L)と共有される窒素原子(例えば、リンカー(L)またはPTMの任意選択により置換されたヘテロシリルと共有されるヘテロ原子)であり、

20

【化13】



は、リンカー(L)またはPTMへのCLMまたはULMの結合点を示す)。

【0077】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、Rは、H、O、OH、N、NH、NH₂、C₁–C₆アルキル、C₁–C₆アルコキシ、–アルキル–アリール(例えば、C₁–C₆アルキル、C₄–C₇アリール、またはこれらの組み合わせのうちの少なくとも1つを含む–アルキル–アリール)、アリール(例えば、C₅–C₇アリール)、アミン、アミド、またはカルボキシ)から選択される。

30

【0078】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、少なくとも1つのR(例えば、H、O、OH、N、NH、NH₂、C₁–C₆アルキル、C₁–C₆アルコキシ、–アルキル–アリール(例えば、C₁–C₆アルキル、C₄–C₇アリール、またはこれらの組み合わせのうちの少なくとも1つを含む–アルキル–アリール)、アリール(例えば、C₅–C₇アリール)、アミン、アミド、またはカルボキシから選択されるR)またはWは、PTM、化学リンカー基(L)、ULM、CLM、またはこれらの組み合わせに共有結合するように修飾される。

40

【0079】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、式(a)～(g)のW、X、Y、Z、G、G'、R、R'、R''、Q₁～Q₄、及びAは、独立して、リンカー及び/または1つ以上のPTM基、ULM基、もしくはCLM基に結合されたリンカーに共有結合することができる。

【0080】

本明細書に記載される態様または実施形態のいずれかにおいて、CLMのアリールまたはヘテロアリール上のnは、1～4の整数であり、各Rは、独立して選択される官能基ま

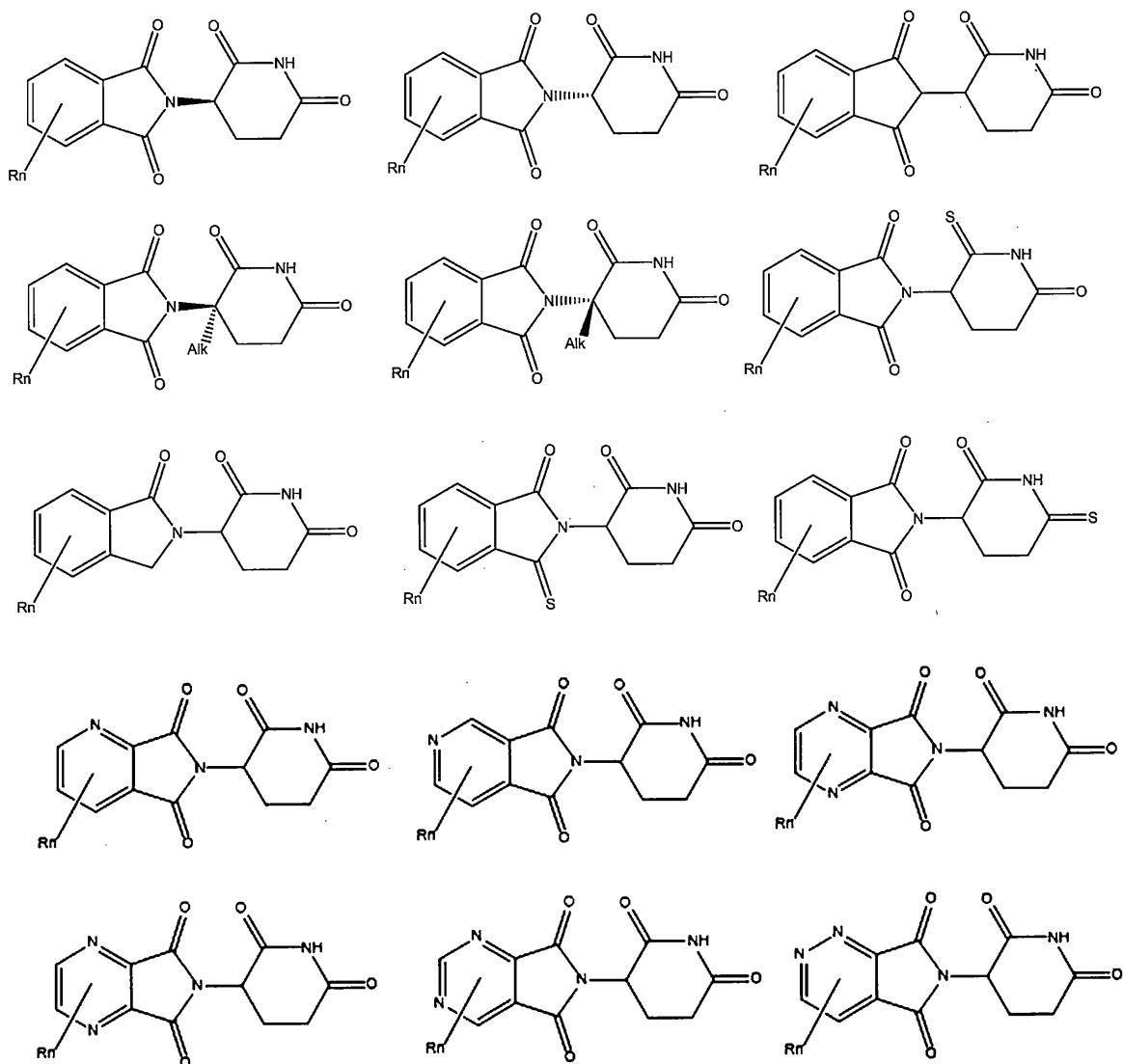
50

たは原子、例えば、O、OH、N、-Cl、-F、C1-C6アルキル、C1-C6アルコキシ、-アルキル-アリール（例えば、C1-C6アルキル、C4-C7アリール、またはこれらの組み合わせのうちの少なくとも1つを含む-アルキル-アリール）、アリール（例えば、C5-C7アリール）、アミン、アミド、またはカルボキシであり、任意選択により、これらのうちの1つは、PTM、化学リンカー基（L）、ULM、CLMまたはこれらの組み合わせに共有結合するように修飾される。

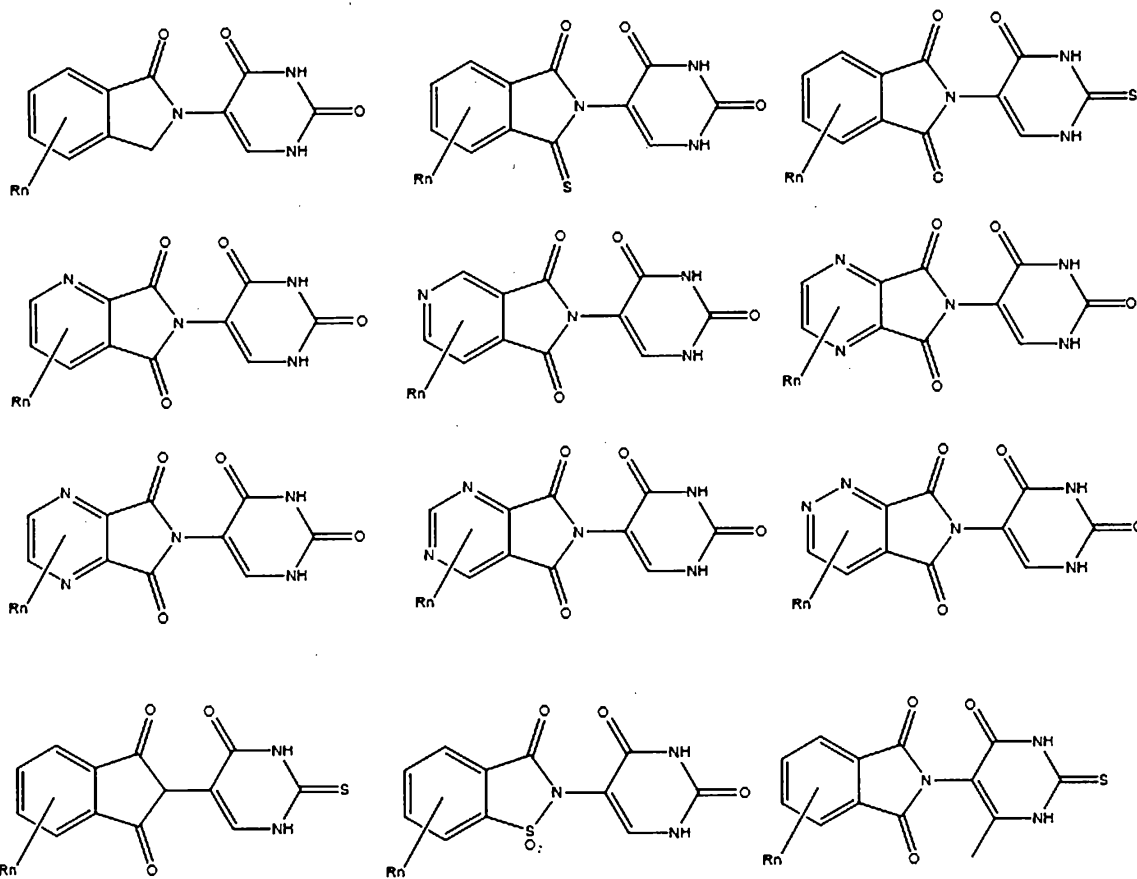
【0081】

より具体的には、CLMの非限定的な例としては、以下に示されるもの及び以下の分子に示される様々な特徴のうちの1つ以上の組み合わせから生じる「ハイブリッド」分子が挙げられ、ここで、少なくとも1つのRまたはWは、PTM、化学連結基（L）、ULM、CLM、またはこれらの組み合わせに共有結合するように修飾される。

【化14-1】



【化 1 4 - 2】



10

20

30

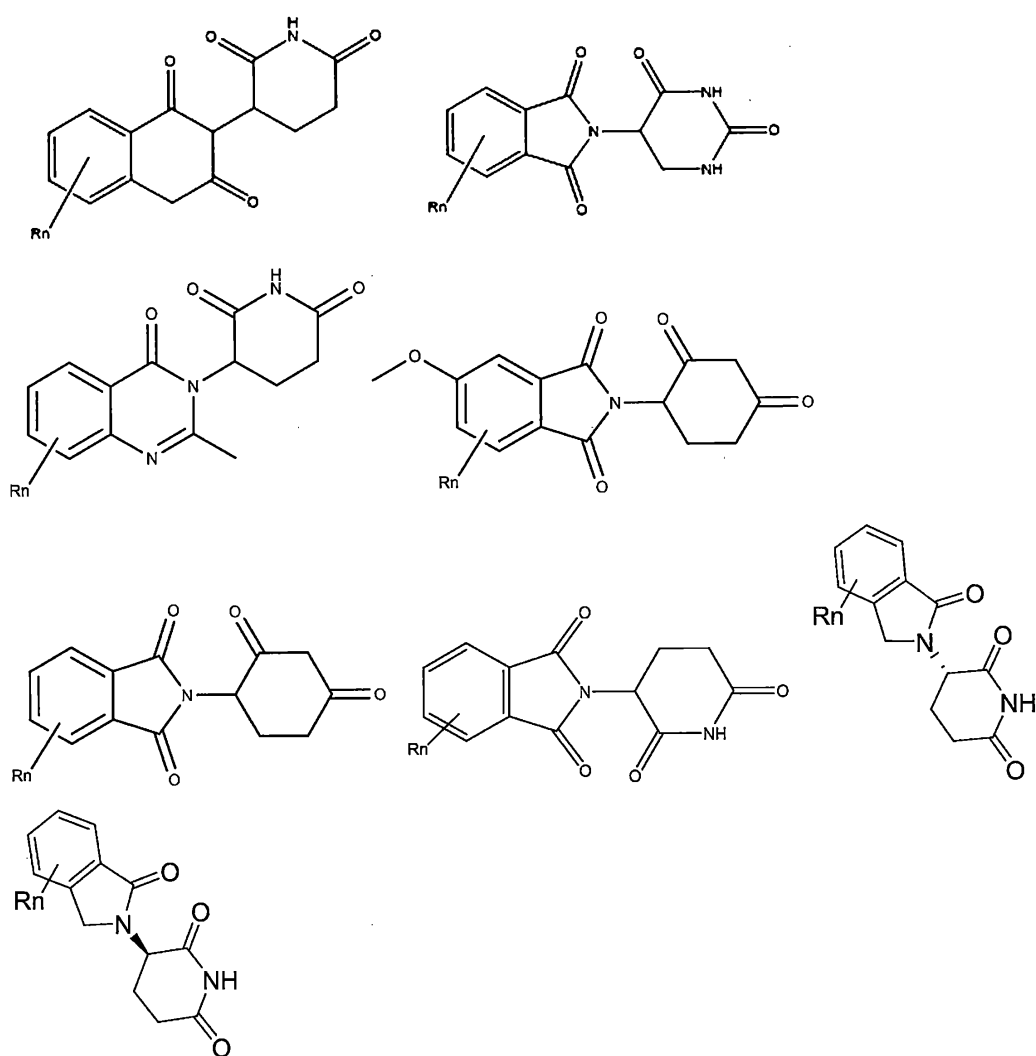
40

50

Chemical structures 1-30 are displayed in a 6x5 grid. Each structure features a central benzimidazole or benzothiazine core. The structures are substituted with various groups, including Rn, Alk, and S. The structures are numbered 1 through 30, with the numbering sequence starting from the top left and proceeding row by row.

40

【化 1 4 - 4】



10

20

30

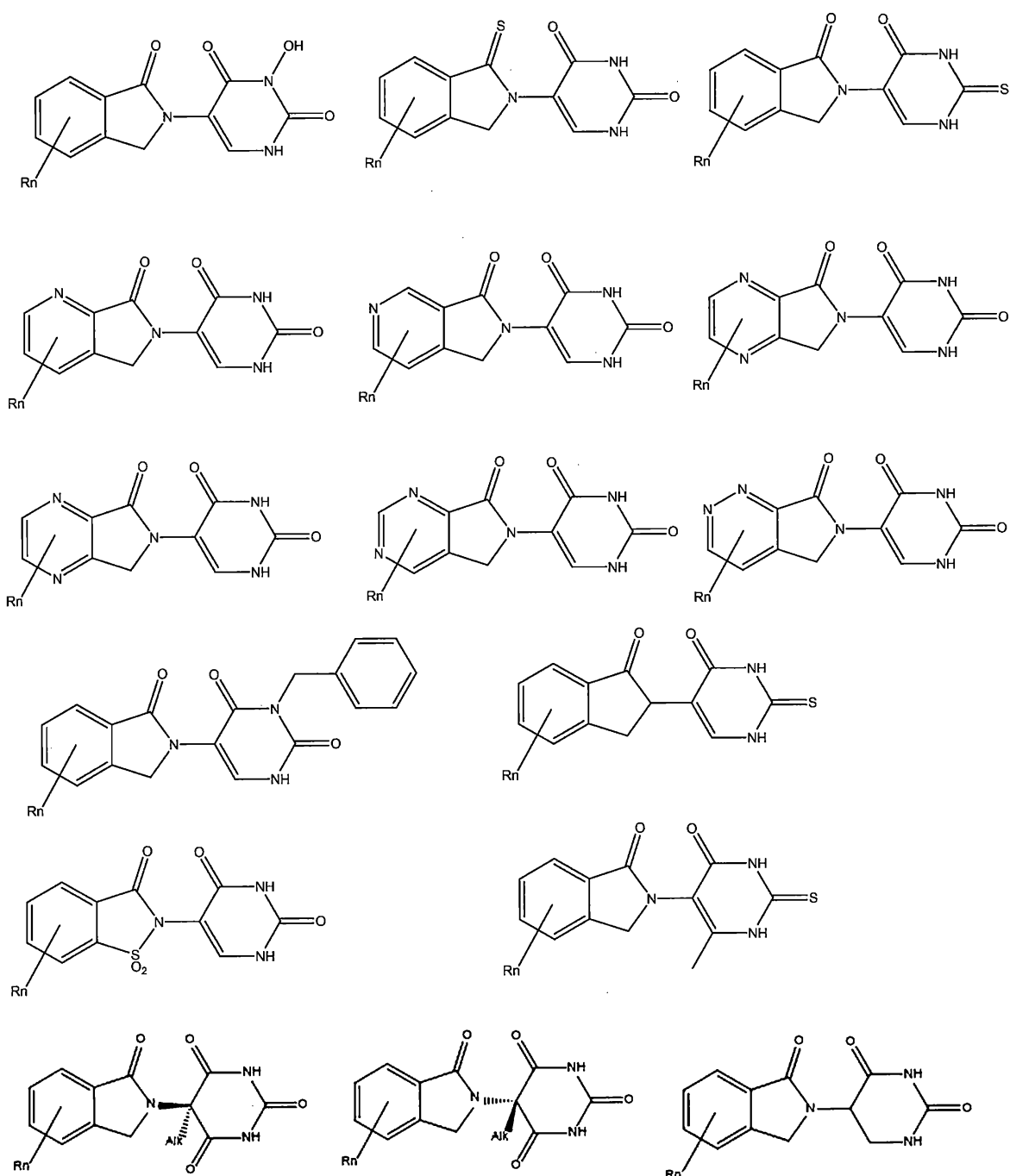
40

50

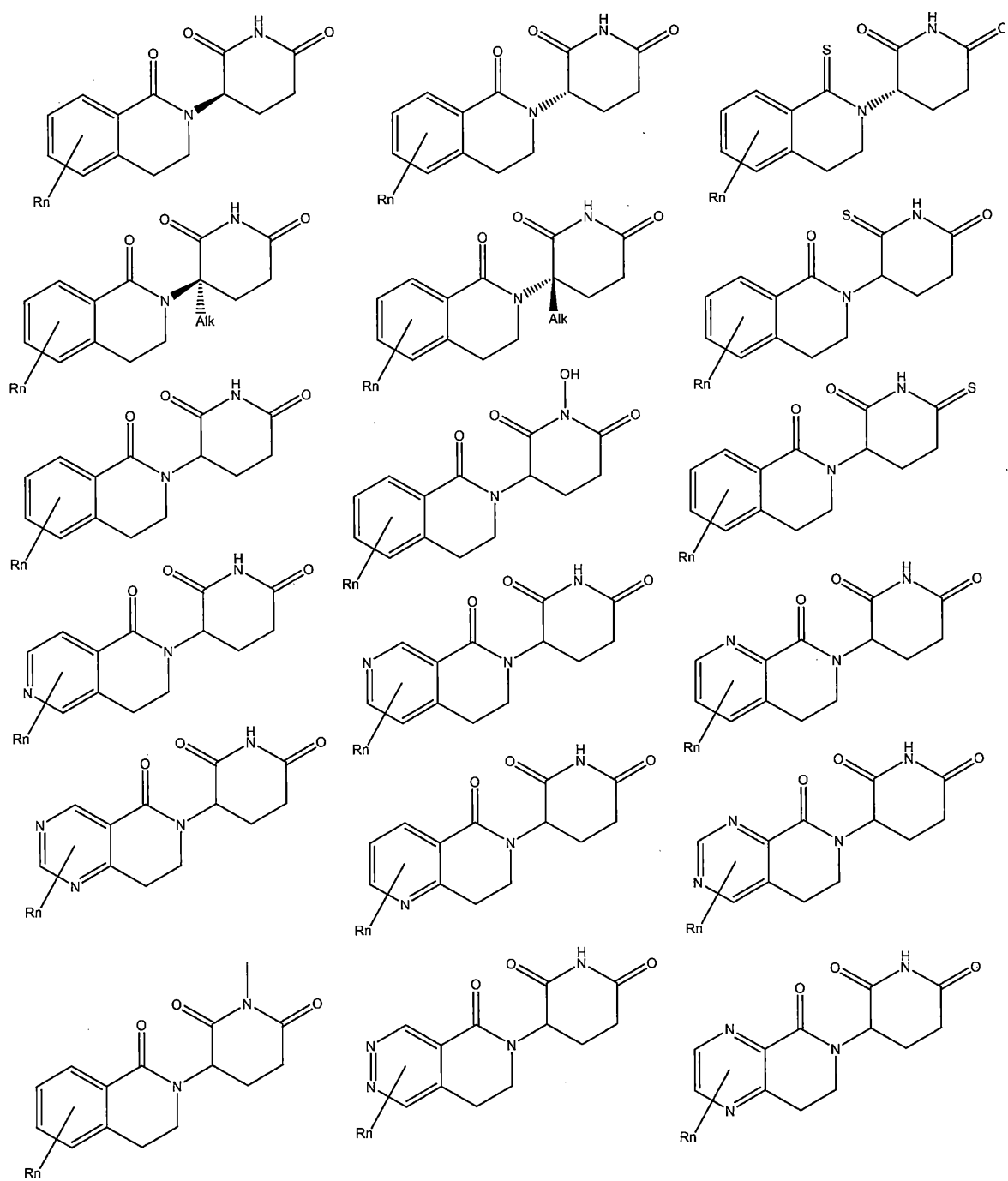
Chemical structures 1-14 are shown, representing various indole derivatives. The structures are arranged in a grid, with the indole ring system substituted with a piperidine ring and a substituent R_n. The structures include various functional groups and ring systems, such as amides, ketones, and sulfonamides, and are labeled with R_n to indicate the substituent.

40

【化 1 4 - 6】



【化 1 4 - 7】



10

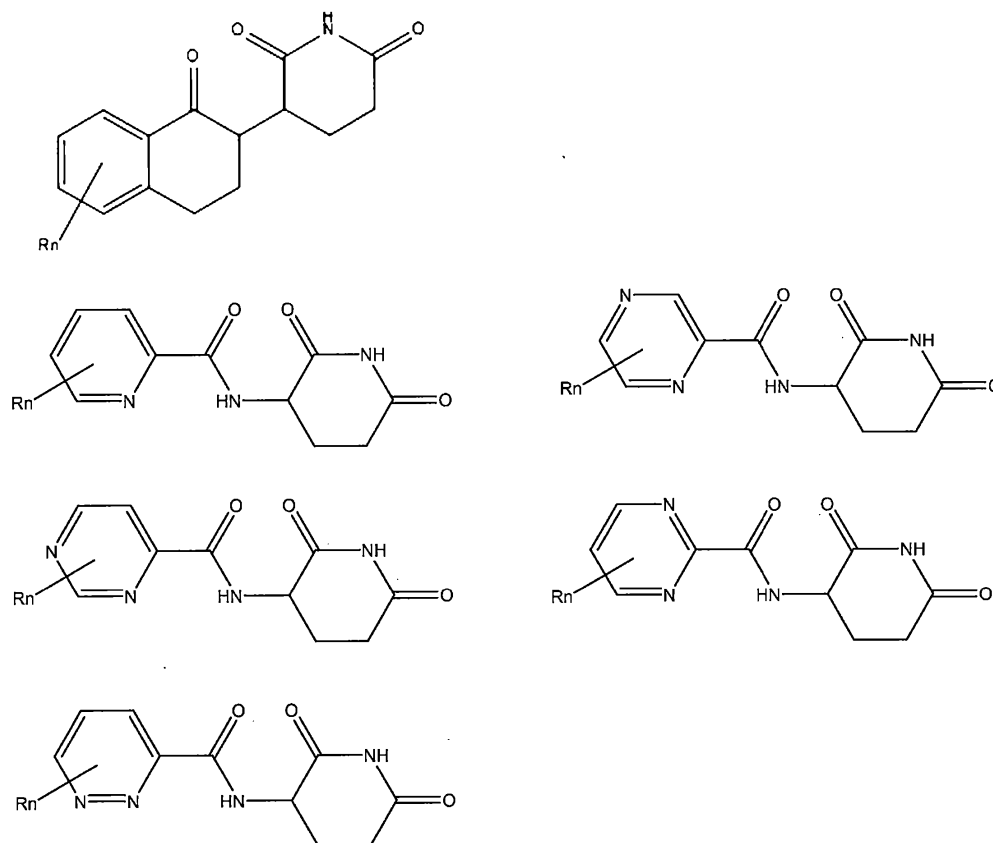
20

30

40

50

【化 1 4 - 8】



10

20

【 0 0 8 2】

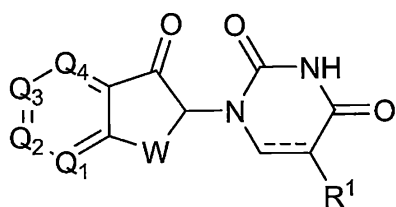
本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、C L Mは、以下の群から選択される化学構造を含む：

30

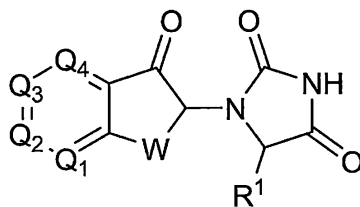
40

50

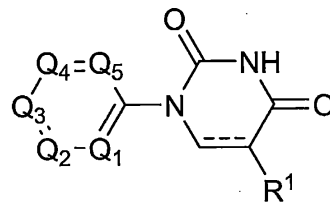
【化 15 - 1】



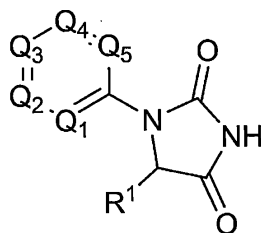
(h)



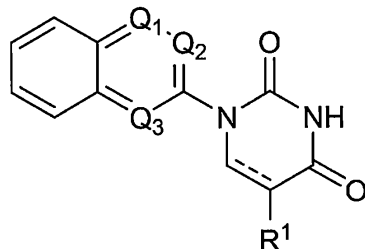
(i)



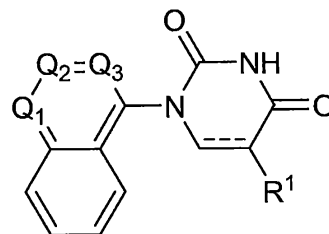
(j)



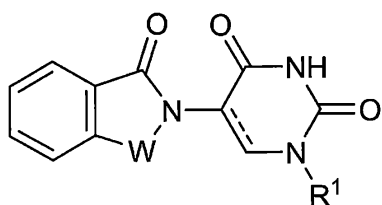
(k)



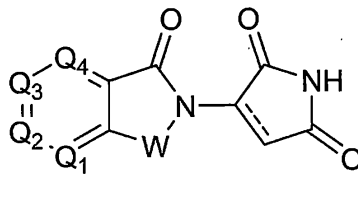
(l)



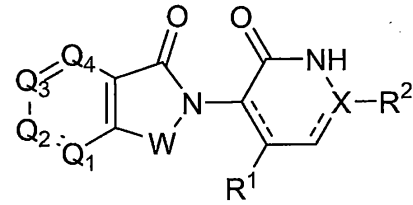
(m)



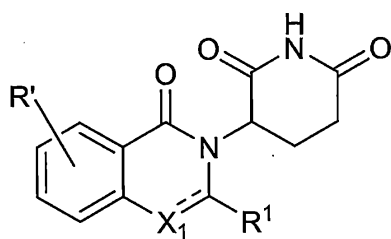
(n)



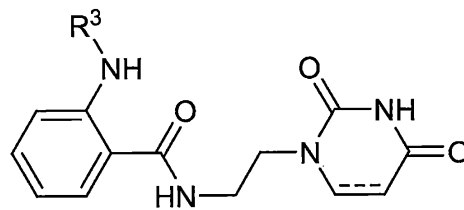
(o)



(p)



(q)



(r)

10

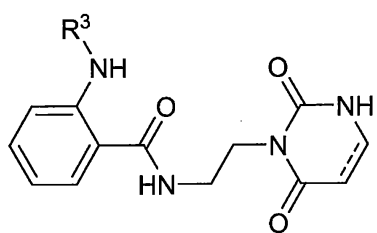
20

30

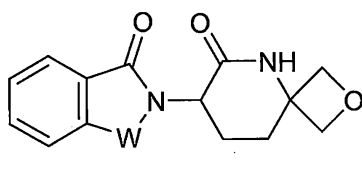
40

50

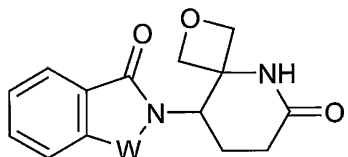
【化 1 5 - 2】



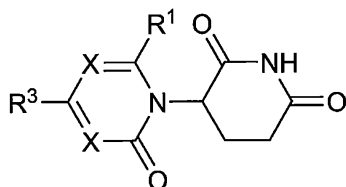
(s)



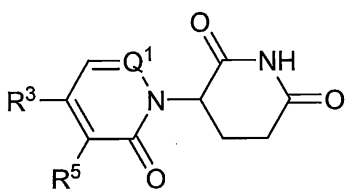
(t)



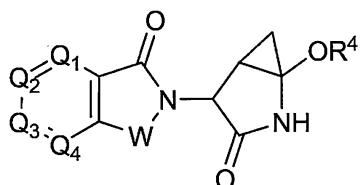
(u)



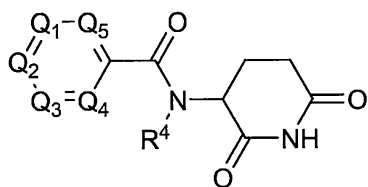
(v)



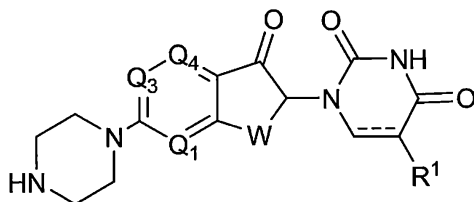
(w)



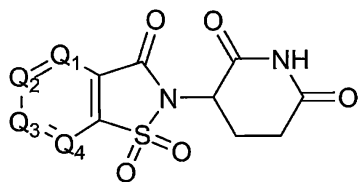
(x)



(y)



(z)



(aa)

10

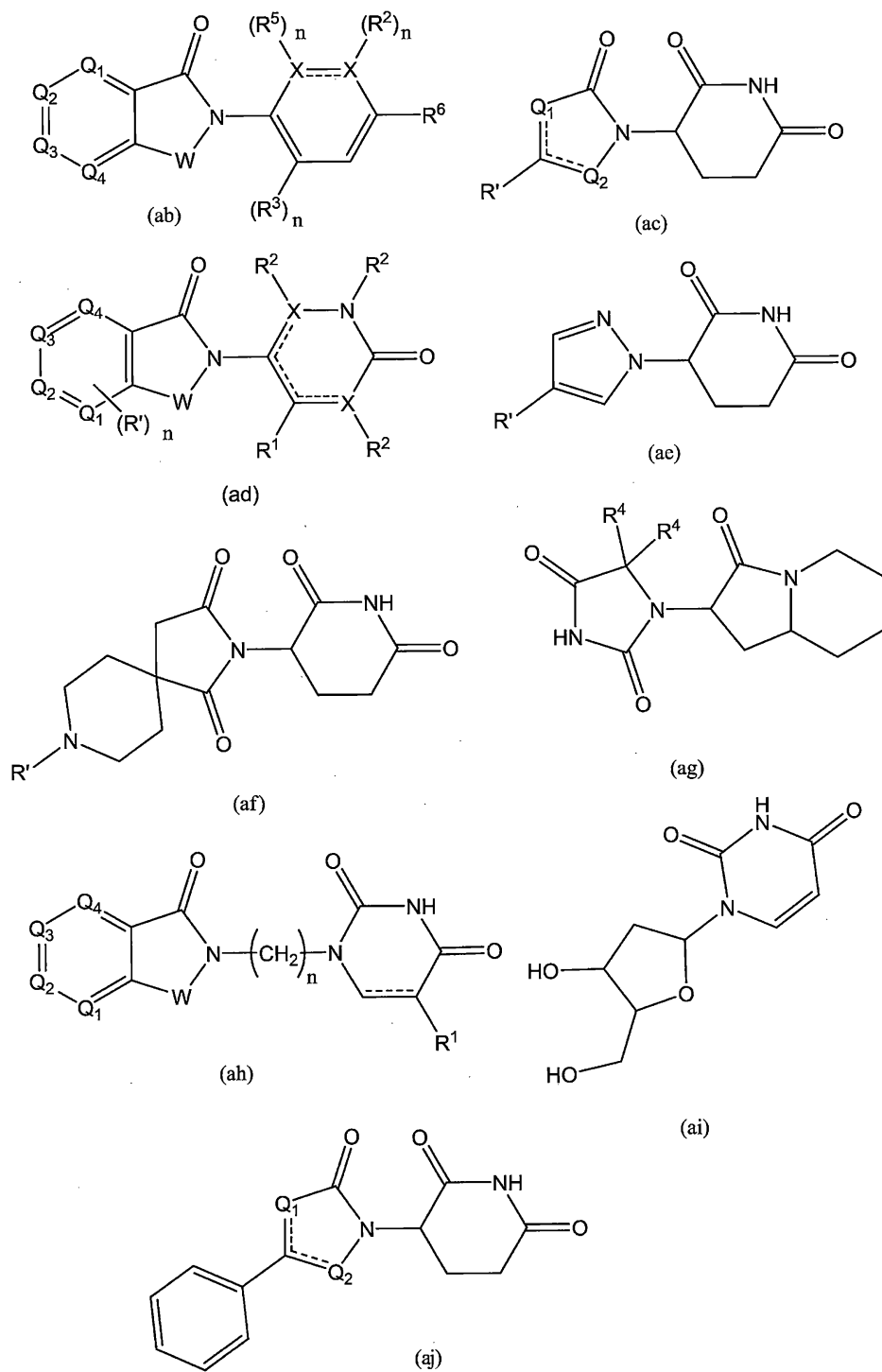
20

30

40

50

【化 1 5 - 3】



10

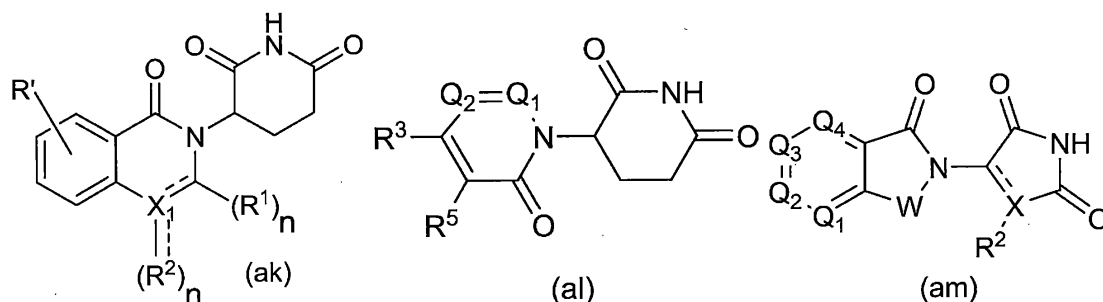
20

30

40

50

【化15-4】



10

(式中、

Wは、CH₂、O、CHR、C=O、SO₂、NH、N、任意選択により置換されたシクロプロピル基、任意選択により置換されたシクロブチル基、及びN-アルキル（例えば、CH₂、CHR、C=O、SO₂、NH、及びN-アルキル）から独立して選択され、

Q₁、Q₂、Q₃、Q₄、Q₅は、それぞれ独立して、R'、NまたはN-オキシドから独立して選択される基で置換された炭素CまたはNを表し、

R¹は、不在、H、OH、CN、C₁-C₃アルキル、C=Oから選択され、

R²は、不在、H、OH、CN、C₁-C₃アルキル、CHF₂、CF₃、CHO、C(=O)NH₂の群から選択され、

20

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

R⁴は、H、アルキル、置換アルキルから選択され、

R⁵及びR⁶は、それぞれ独立して、H、ハロゲン、C(=O)R'、CN、OH、CF₃であり、

Xは、C、CH、C=O、またはNであり、

X₁は、C=O、N、CH、またはCH₂であり、

R'は、H、ハロゲン、アミン、アルキル（例えば、C₁-C₃アルキル）、置換アルキル（例えば、置換C₁-C₃アルキル）、アルコキシ（例えば、C₁-C₃アルコキシル）、置換アルコキシ（例えば、置換C₁-C₃アルコキシル）、NR²R³、C(=O)OR²、任意選択により、置換フェニルから選択され、

30

nは、0~4であり、

【化16】

は、単結合または二重結合であり、

40

CLMは、PTM、化学リンカー基(L)、ULM、CLMまたはこれらの組み合わせに共有結合している)。

【0083】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、CLMは、R基(R、R¹、R²、R³、R⁴またはR'など)、W、X、またはQ基(Q、Q₂、Q₃、Q₄、またはQ₅など)を介して、PTMまたは化学リンカー基(L)に共有結合している。

【0084】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、CLMは、W、X、R、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R'、Q、Q₂、Q₃、Q₄、及びQ₅を介して、PTMまたは化学リンカー基(L)に共有結合している。

50

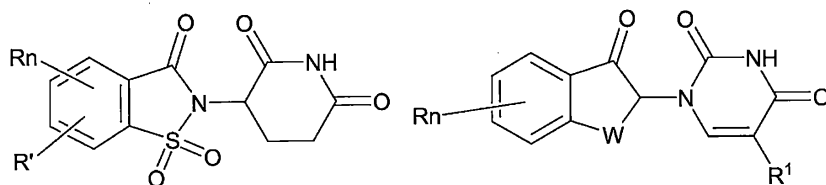
【0085】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、 W 、 X 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R' 、 Q 、 Q_2 、 Q_3 、 Q_4 、及び Q_5 は、独立して、リンカー及び／または1つ以上のPTM基、ULM基、CLM基に結合されたリンカーに共有結合することができる。

【0086】

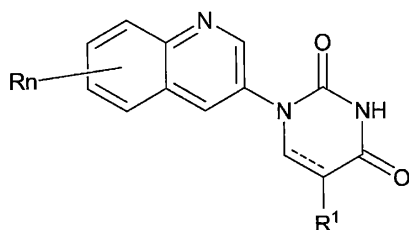
より具体的には、CLMの非限定的な例としては、以下に示されるもの及び以下の化合物の1つ以上の特徴を組み合わせることによって生じる「ハイブリッド」分子または化合物が挙げられる：

【化17-1】

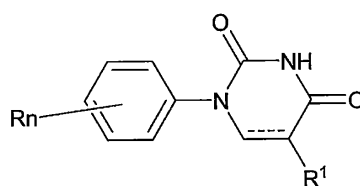


(an)

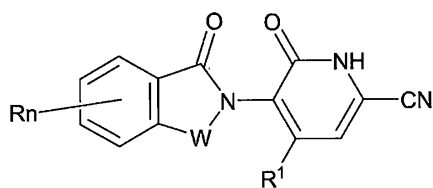
(ao)



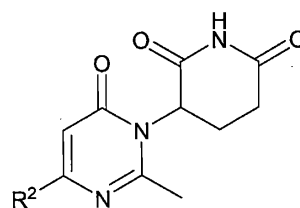
(ap)



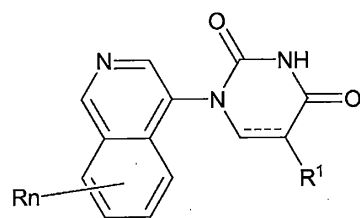
(aq)



(ar)



(as)



(at)

10

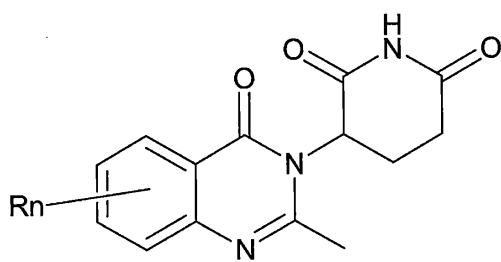
20

30

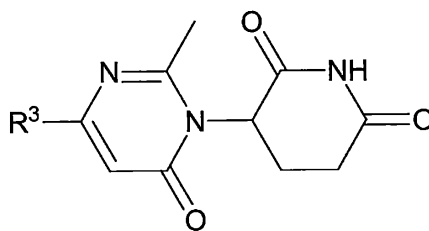
40

50

【化 1 7 - 2】

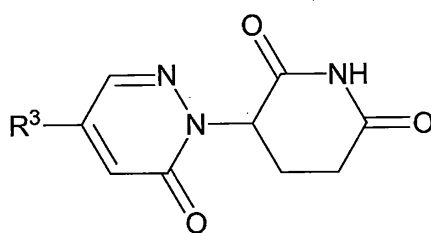


(au)

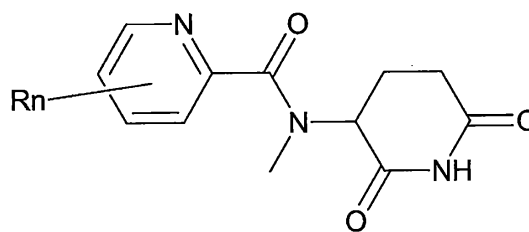


(av)

10

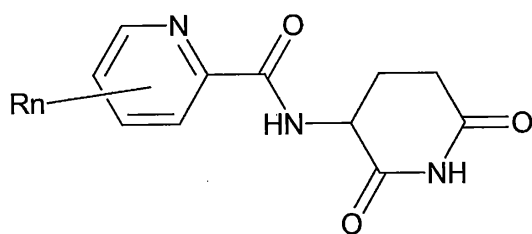


(aw)

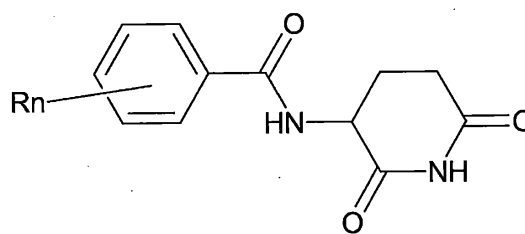


(ax)

20



(ay)



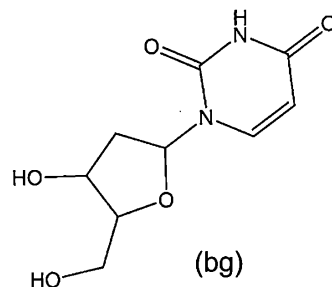
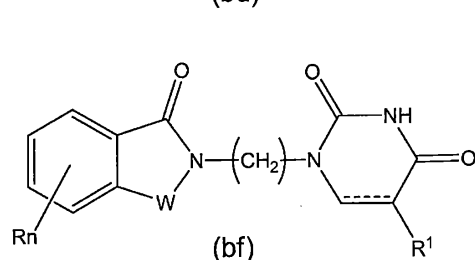
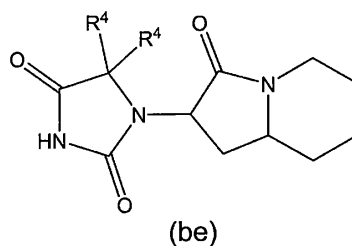
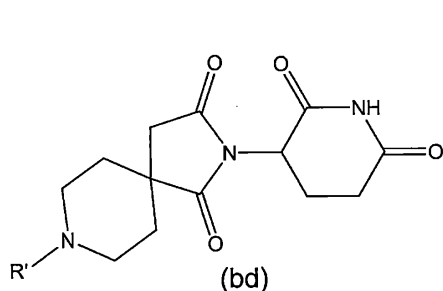
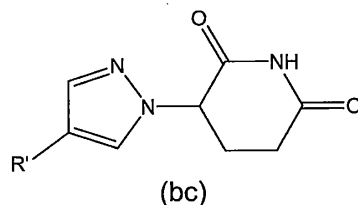
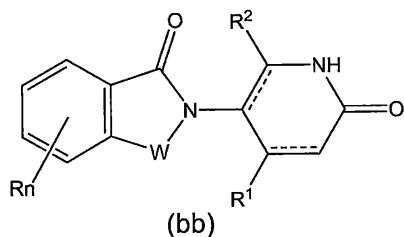
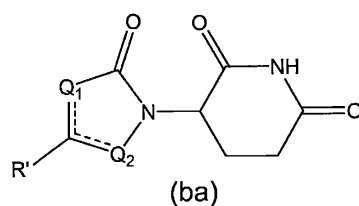
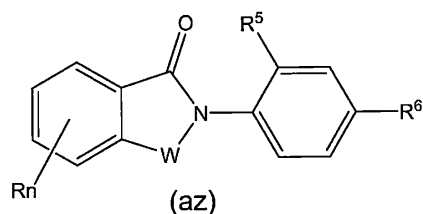
(ay')

30

40

50

【化 17-3】



(式中、

Wは、CH₂、CHR、C=O、SO₂、NH、及びN-アルキルの群から独立して選択され、

R¹は、不在、H、CH、CN、C1-C3アルキルの群から選択され、

R²は、HまたはC1-C3アルキルであり、

R³は、H、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシから選択され、

R⁴は、メチルまたはエチルであり、

R⁵は、Hまたはハロゲンであり、

R⁶は、Hまたはハロゲンであり、

nは、0～4の整数であり、

R及びR'は、独立して、H、官能基もしくは原子（例えば、H、ハロゲン（例えば、-Clまたは-F）、アミン、C1-C3アルキル、C1-C3アルキル、C1-C3アルコキシ、NR²R³、またはC(=O)OR²）；またはPTMもしくは化学リンカー基（L）の結合点であり、

Q₁及びQ₂は、それぞれ独立して、HまたはC1-C3アルキルから独立して選択される基で置換されたCまたはNであり、

10

20

30

40

50

【化 18】

==

は、単結合または二重結合である）。

【0087】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、 W 、 R^1 、 R^2 、 Q_1 、 Q_2 、 Q_3 、 Q_4 、 R 、及び R' は、独立して、リンカー及び／または1つ以上のPTM基に結合されたリンカーに共有結合することができる。

10

【0088】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、 R^1 、 R^2 、 Q_1 、 Q_2 、 Q_3 、 Q_4 、 R 、及び R' は、独立して、リンカー及び／または1つ以上のPTM基に結合されたリンカーに共有結合することができる。

【0089】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、 Q_1 、 Q_2 、 Q_3 、 Q_4 、 R 、及び R' は、独立して、リンカー及び／または1つ以上のPTM基に結合されたリンカーに共有結合することができる。

【0090】

容易に明らかであるが、本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、CLMの R 、 R' 、 R'' 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 は、結合であってもよい。

20

【0091】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、 R は、結合であるか、またはリンカー基(L)もしくはPTMもしくはこれらの組み合わせに共有結合するように修飾される。

【0092】

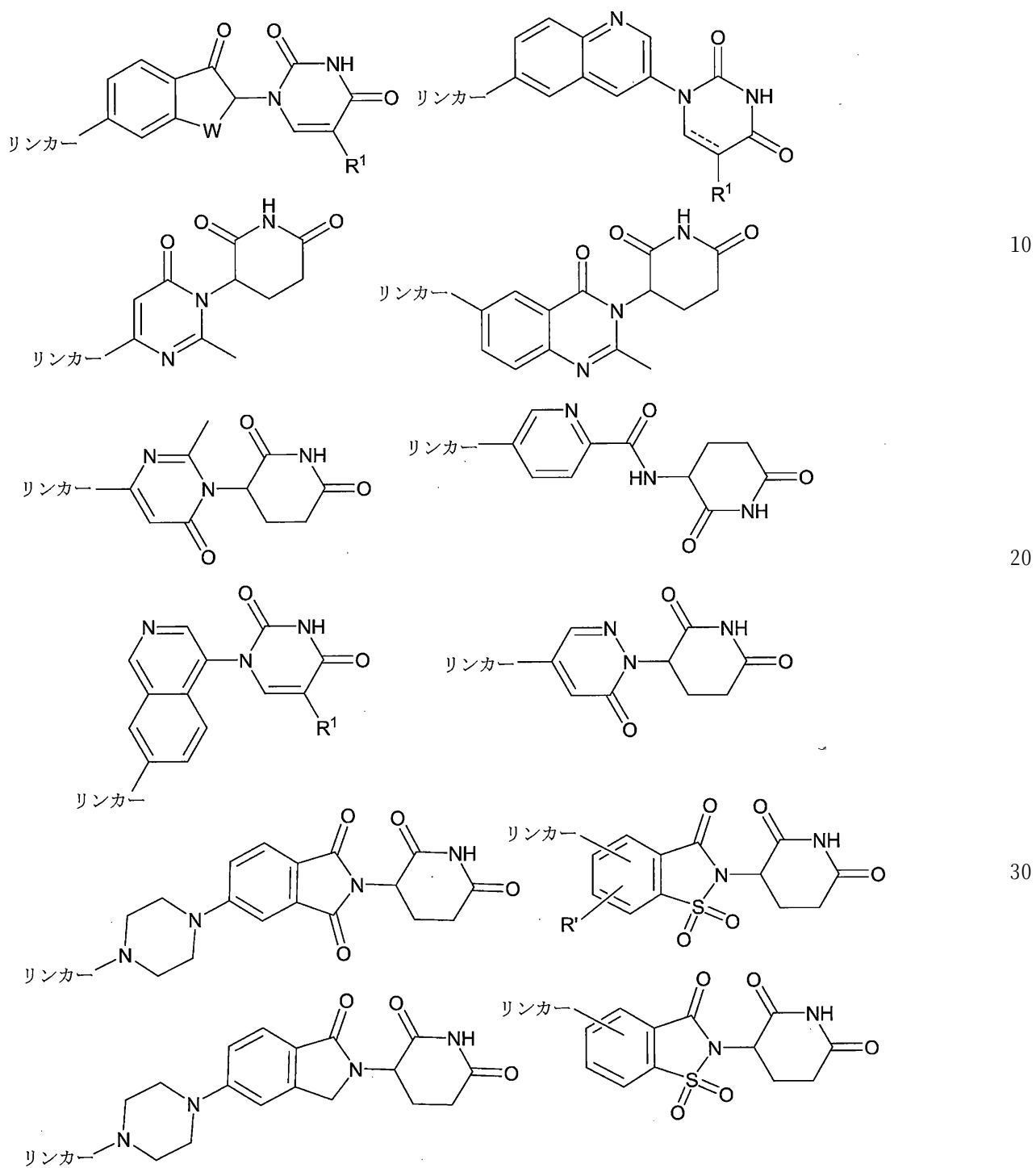
本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、CLMは、以下から選択される：

30

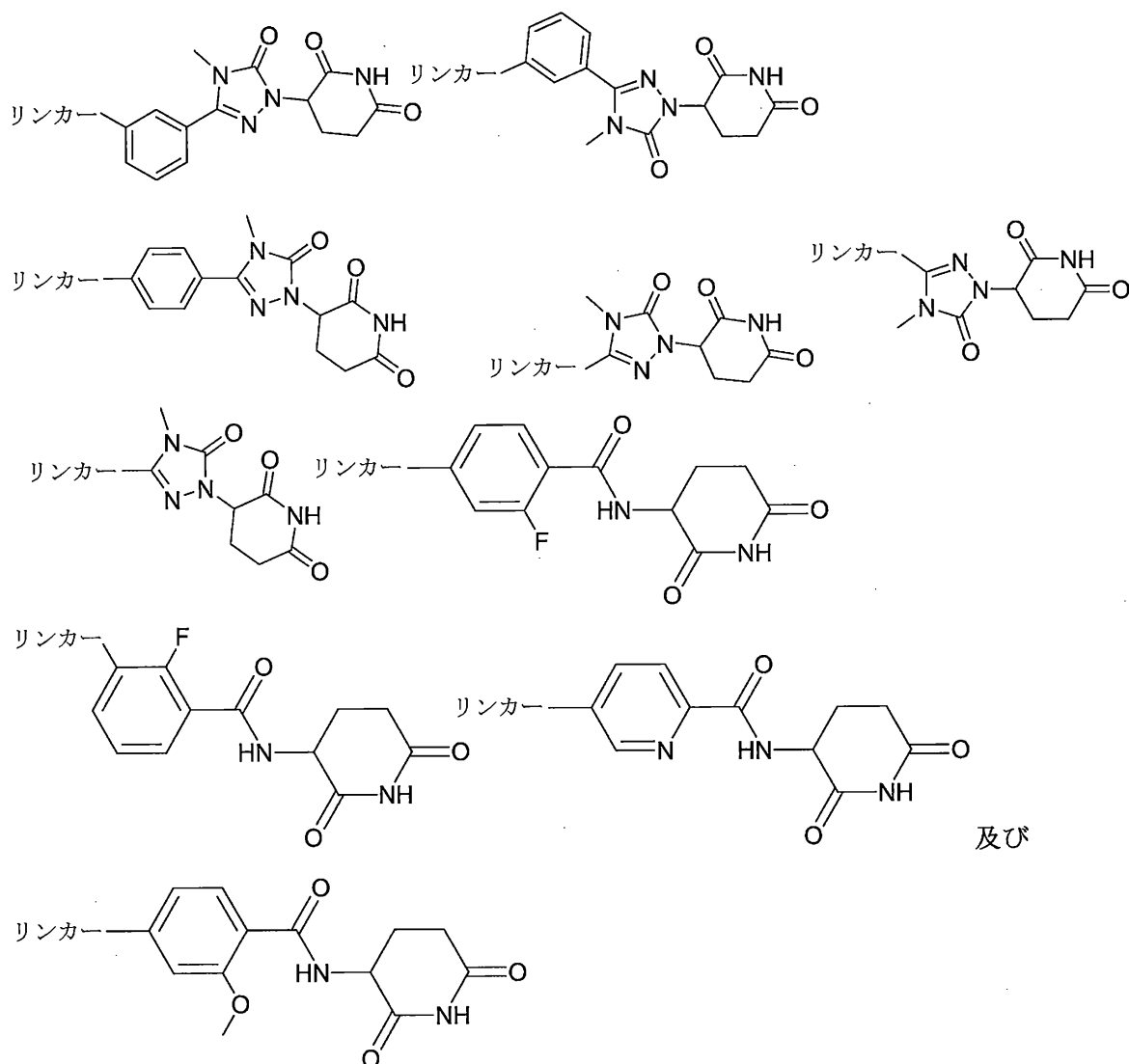
40

50

【化 19 - 1】



【化 19-2】

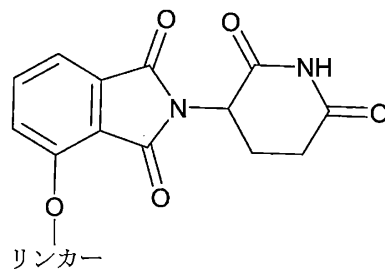
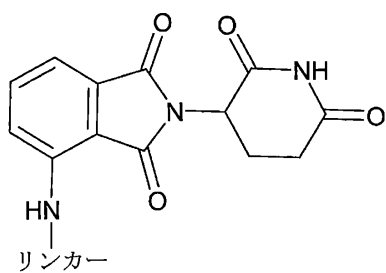


(式中、R' は、ハロゲンであり、R¹ は、本明細書に記載されるとおりである)。

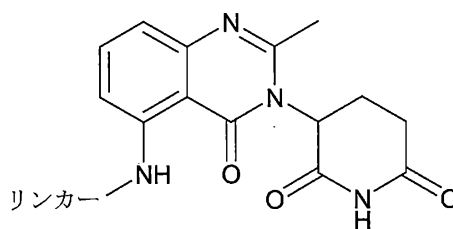
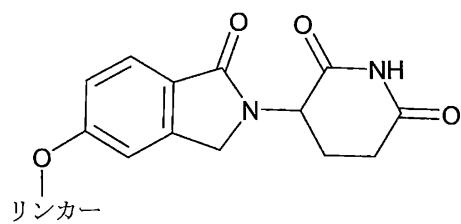
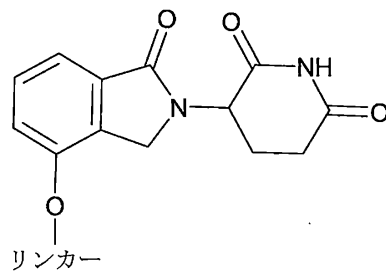
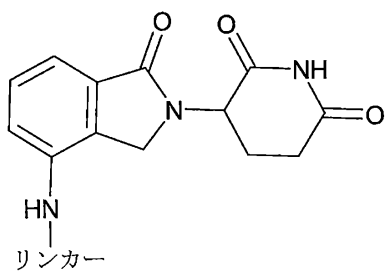
【0093】

ある特定の場合、「CLM」は、セレブロンE3リガーゼに結合するイミドであり得る。これらのイミド及びリンカー結合点は、限定するものではないが、以下の構造のいずれかであり得る：

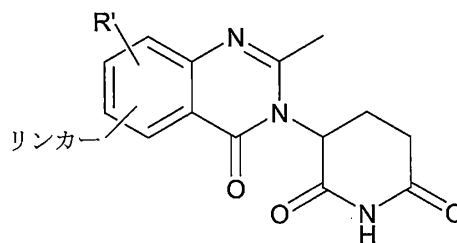
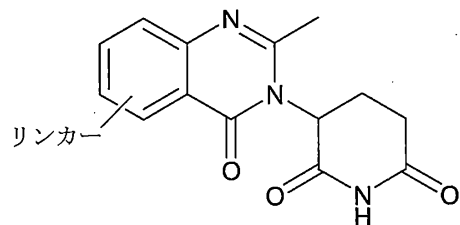
【化 20 - 1】



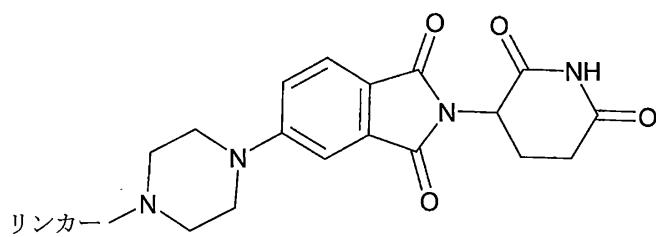
10



20



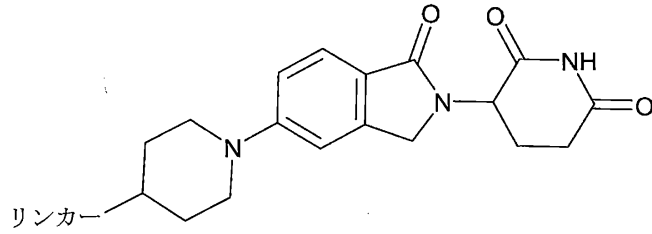
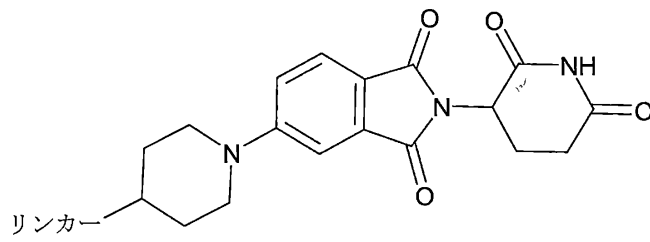
30



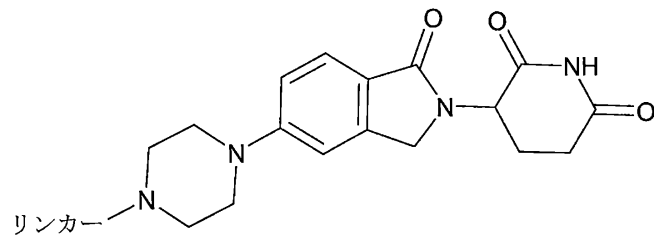
40

50

【化 20 - 2】



または



【0094】

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

10

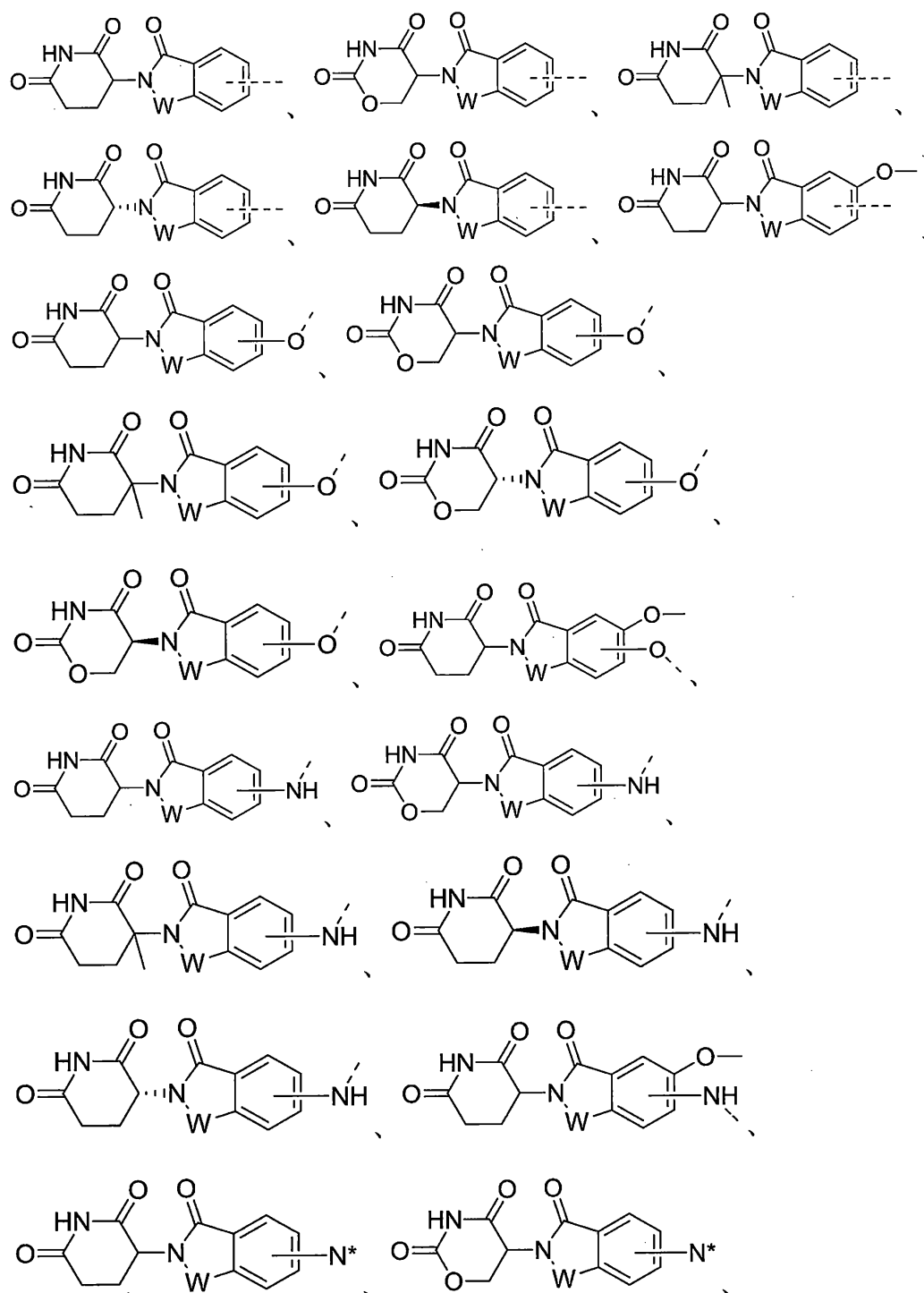
20

30

40

50

【化 2 1 - 1】



10

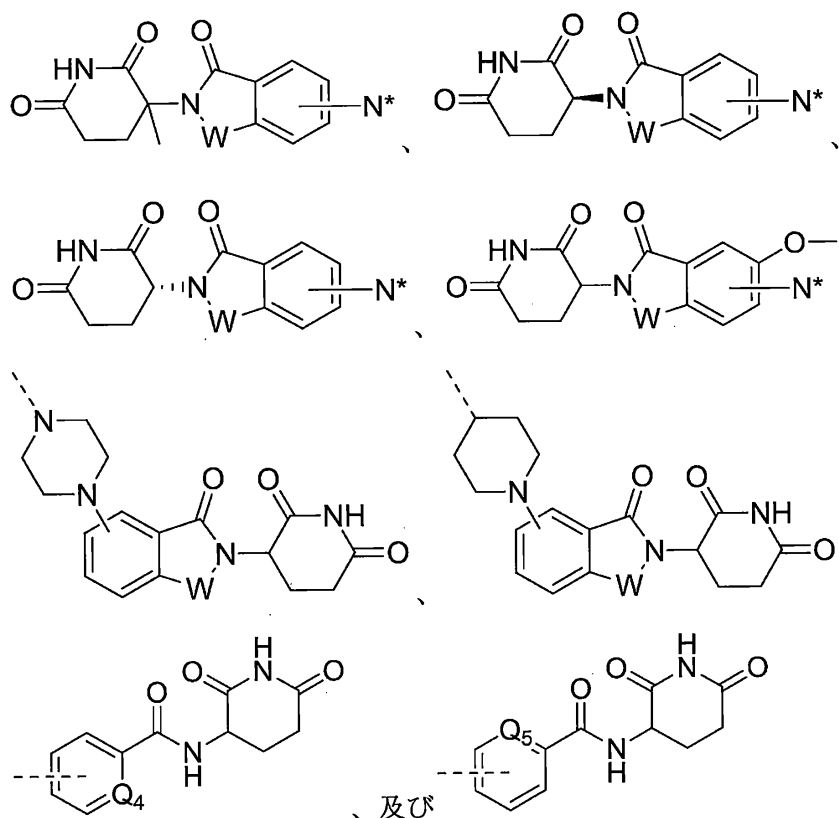
20

30

40

50

【化 2 1 - 2】



10

20

(式中、
U L M の
【化 2 2】

30

は、リンカー基または P T M との結合点を示し、
N * は、化学リンカー基または P T M と共有される窒素原子であり、
W、Q₄、及び Q₅ は、それぞれ、本明細書に記載される任意の態様または実施形態において記載されるとおりに定義される)。

【0095】

例示的なリンカー

ある特定の実施形態において、本明細書に記載される化合物は、化学リンカー (L) を介して U L M (例えば、C L M) に化学的に連結された P T M を含む。ある特定の実施形態において、リンカー基 L は、1 つ以上の共有結合的に接続された構造単位 (例えば、 $-A^L_1 \dots (A^L)_q-$ または $-(A^L)_q-$) を含み、式中、 A^L_1 は、P T M に結合される基であり、 $(A^L)_q$ は、U L M に結合される基である。

40

【0096】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、U L M (例えば、C L M) 接続に対するリンカー (L) は、安定した L-U L M 接続である。例えば、本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、リンカー (L) 及び U L M がヘテロ原子 (例えば、N、O、S) を介して接続される場合、任意の追加のヘテロ原子は、存在する場合、少なくとも炭素原子 (例えば、 $-CH_2-$) によって、例えば、アセタール基または

50

アミナール基で隔てられる。更なる例として、本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、リンカー（L）及びULMがヘテロ原子を介して接続される場合、ヘテロ原子は、エステルの一部ではない。

【0097】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、リンカー基Lは、結合、または式 $-(A^L)_q-$ によって表される化学リンカー基であり、式中、Aは、化学部分であり、qは、1～100の整数（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、または80）であり、Lは、PTMとULMの両方に共有結合し、標的タンパク質のコビキチン化をもたらすために、PTMとタンパク質標的の結合及びULMとE3コビキチンリガーゼの結合を提供する。

【0098】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、リンカー基Lは、結合、または式 $-(A^L)_q-$ で表される化学リンカー基であり、式中、Aは、化学部分であり、qは、6～30の整数（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、または25）であり、Lは、PTMとULMの両方に共有結合し、標的タンパク質のコビキチン化をもたらすのに十分に近接した、PTMとタンパク質標的の結合及びULMとE3コビキチンリガーゼの結合を提供する。

【0099】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、リンカー基Lは、 $-(A^L)_q-$ であり、式中、

$(A^L)_q$ は、ULM（例えば、CLM）をPTM（TTM）に接続する基であり、

リンカーのqは、1以上の整数であり、

各 A^L は、結合、 $CR^{L1}R^{L2}$ 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^{L3} 、 SO_2NR^{L3} 、 $SONR^{L3}$ 、 $CONR^{L3}$ 、 $NR^{L3}CONR^{L4}$ 、 $NR^{L3}SO_2NR^{L4}$ 、CO、 $CR^{L1}=CR^{L2}$ 、 $C\equiv C$ 、 $SiR^{L1}R^{L2}$ 、 $P(O)R^{L1}$ 、 $P(O)OR^{L1}$ 、 $NR^{L3}C(=NCN)NR^{L4}$ 、 $NR^{L3}C(=NCN)$ 、 $NR^{L3}C(=CNO_2)NR^{L4}$ 、1～6個の R^{L1} 基及び／または R^{L2} 基で任意選択により置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～9個の R^{L1} 基及び／または R^{L2} 基で任意選択により置換された C_{5-13} スピロシクロアルキル、1～6個の R^{L1} 基及び／または R^{L2} 基で任意選択により置換された C_{3-11} ヘテロシクリル、1～8個の R^{L1} 基及び／または R^{L2} 基で任意選択により置換された C_{5-13} スピロヘテロシクリル、1～6個の R^{L1} 基及び／または R^{L2} 基で任意選択により置換されたアリール、ならびに1～6個の R^{L1} 基及び／または R^{L2} 基で任意選択により置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され、式中、 R^{L1} または R^{L2} は、それぞれ独立して、任意選択により、他の基に連結して、1～4個の R^{L5} 基で任意選択により置換されたシクロアルキル及び／またはヘテロシクリル部分を形成し、

R^{L1} 、 R^{L2} 、 R^{L3} 、 R^{L4} 及び R^{L5} は、それぞれ独立して、H、ハロ、 C_{1-8} アルキル、 OC_{1-8} アルキル、 SC_{1-8} アルキル、 NHC_{1-8} アルキル、 $N(C_{1-8}$ アルキル)₂、 C_{3-11} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 C_{3-11} ヘテロシクリル、 OC_{3-8} シクロアルキル、 SC_{3-8} シクロアルキル、 NHC_{3-8} シクロアルキル、 $N(C_{3-8}$ シクロアルキル)₂、 $N(C_{3-8}$ シクロアルキル)(C_{1-8} アルキル)、OH、NH₂、SH、 SO_2C_{1-8} アルキル、 $P(O)(OC_{1-8}$ アルキル)(C_{1-8} アルキル)、 $P(O)(OC_{1-8}$ アルキル)₂、 $CC-C_{1-8}$ アルキル、 CCH 、 $CH=CH(C_{1-8}$ アルキル)、 $C(C_{1-8}$ アルキル)= $CH(C_{1-8}$ アルキル)

、 $C(C_{1-8}\text{アルキル}) = C(C_{1-8}\text{アルキル})_2$ 、 $Si(OH)_3$ 、 $Si(C_{1-8}\text{アルキル})_3$ 、 $Si(OH)(C_{1-8}\text{アルキル})_2$ 、 $CO C_{1-8}\text{アルキル}$ 、 CO_2H 、ハロゲン、 CN 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 NO_2 、 SF_5 、 $SO_2NHC_{1-8}\text{アルキル}$ 、 $SO_2N(C_{1-8}\text{アルキル})_2$ 、 $SONHC_{1-8}\text{アルキル}$ 、 $SON(C_{1-8}\text{アルキル})_2$ 、 $CONHC_{1-8}\text{アルキル}$ 、 $CON(C_{1-8}\text{アルキル})_2$ 、 $N(C_{1-8}\text{アルキル})CONH(C_{1-8}\text{アルキル})$ 、 $N(C_{1-8}\text{アルキル})CON(C_{1-8}\text{アルキル})_2$ 、 $NHCONH(C_{1-8}\text{アルキル})$ 、 $NHCON(C_{1-8}\text{アルキル})_2$ 、 $NHCONH_2$ 、 $N(C_{1-8}\text{アルキル})SO_2NH(C_{1-8}\text{アルキル})$ 、 $N(C_{1-8}\text{アルキル})SO_2N(C_{1-8}\text{アルキル})_2$ 、 $NH SO_2NH(C_{1-8}\text{アルキル})$ 、 $NH SO_2N(C_{1-8}\text{アルキル})_2$ 、または $NH SO_2NH_2$ である。

10

【0100】

ある特定の実施形態において、 q は、1以上の整数である。

【0101】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、例えば、リンカーの q が2よりも大きい場合、 $(A^L)_q$ は、 A^L_1 及び $(A^L)_q$ であり、リンカーは、PTMをULMに結合させる基である。

【0102】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、例えば、リンカーの q が2である場合、 A^L_2 は、 A^L_1 及びULMに接続する基である。

【0103】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、例えば、リンカーの q が1である場合、リンカー基 L の構造は、 $-A^L_1-$ であり、 A^L_1 は、ULM部分をPTM部分に接続する基である。

20

【0104】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、リンカー(L)の A^L 単位は、以下からなる群から選択される一般構造によって表される基を含む：

$-NR(CH_2)_n-$ (低級アルキル)、 $-NR(CH_2)_n-$ (低級アルコキシル)、 $-NR(CH_2)_n-$ (低級アルコキシル)- OCH_2- 、 $-NR(CH_2)_n-$ (低級アルコキシル)-(低級アルキル)- OCH_2- 、 $-NR(CH_2)_n-$ (シクロアルキル)-(低級アルキル)- OCH_2- 、 $-NR(CH_2)_n-$ (ヘテロシクロアルキル)、 $-NR(CH_2CH_2O)_n-$ (低級アルキル)- $O-CH_2-$ 、 $-NR(CH_2CH_2O)_n-$ (ヘテロシクロアルキル)- $O-CH_2-$ 、 $-NR(CH_2CH_2O)_n-$ (ヘテロアリール)- $O-CH_2-$ 、 $-NR(CH_2CH_2O)_n-$ (シクロアルキル)- $O-$ (ヘテロアリール)- $O-CH_2-$ 、 $-NR(CH_2CH_2O)_n-$ (シクロアルキル)- $O-$ アリール- $O-CH_2-$ 、 $-NR(CH_2CH_2O)_n-$ (低級アルキル)- $NH-$ アリール- $O-CH_2-$ 、 $-NR(CH_2CH_2O)_n-$ (低級アルキル)- $O-$ アリール- CH_2- 、 $-NR(CH_2CH_2O)_n-$ シクロアルキル- $O-$ アリール、 $-NR(CH_2CH_2O)_n-$ シクロアルキル- $O-$ (ヘテロアリール)- CH_2- 、 $-NR(CH_2CH_2)_n-$ (シクロアルキル)- $O-$ (ヘテロシクリル)- CH_2- 、 $-NR(CH_2CH_2)_n-$ (ヘテロシクリル)-(ヘテロシクリル)- CH_2- 、及び $-N(R_1R_2)-$ (ヘテロシクリル)- CH_2 (式中、

30

リンカーの n は、0~10であり得、

リンカーの R は、 H 、または低級アルキルであり得、

リンカーの R_1 及び R_2 は、接続している N とともに環を形成することができる)。

40

【0105】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、リンカー(L)は、任意選択により置換された C_1-C_{50} アルキル (例えば、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 、 C_9 、 C_{10} 、 C_{11} 、 C_{12} 、 C_{13} 、 C_{14} 、 C_{15} 、 C_{16} 、 C_{17} 、 C_{18} 、 C_{19} 、 C_{20} 、 C_{21} 、 C_{22} 、 C_{23} 、 C_{24} 、 C_{25} 、 C_{26} 、 C_{27} 、 C_{28} 、 C_{29} 、 C_{30} 、 C_{31} 、 C_{32} 、 C_{33} 、 C_{34} 、 C_{35} 、 C_{36} 、 C_{37} 、 C_{38} 、 C_{39}

50

、C₄₀、C₄₁、C₄₂、C₄₃、C₄₄、C₄₅、C₄₆、C₄₇、C₄₈、C₄₉、またはC₅₀アルキル、及び全ての示唆されるサブ範囲、例えば、C₁–C₁₀、C₁–C₂₀；C₂–C₁₀、C₂–C₂₀；C₁₀–C₂₀、C₁₀–C₅₀などを含む)を含み、ここで、各炭素は、任意選択により独立して、(1) 原子価を満たすために適切な数の水素、置換、もしくはその両方を有する、N、O、S、P、もしくはSi原子から選択されるヘテロ原子、(2) 任意選択により置換されたシクロアルキルもしくは二環式シクロアルキル、(3) 任意選択により置換されたヘテロシクロアルキルもしくは二環式ヘテロシクロアルキル、(4) 任意選択により置換されたアリールもしくは二環式アリール、または(5) 任意選択により置換されたヘテロアリールもしくは二環式ヘテロアリールで置換または置き換えられる。本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、リンカー(L)は、ヘテロ原子間結合を有しない(例えば、ヘテロ原子は、共有結合的に連結されたり、隣接して位置することはない)。

【0106】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、リンカー(L)は、任意選択により置換されたC₁–C₅₀アルキル(例えば、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁、C₁₂、C₁₃、C₁₄、C₁₅、C₁₆、C₁₇、C₁₈、C₁₉、C₂₀、C₂₁、C₂₂、C₂₃、C₂₄、C₂₅、C₂₆、C₂₇、C₂₈、C₂₉、C₃₀、C₃₁、C₃₂、C₃₃、C₃₄、C₃₅、C₃₆、C₃₇、C₃₈、C₃₉、C₄₀、C₄₁、C₄₂、C₄₃、C₄₄、C₄₅、C₄₆、C₄₇、C₄₈、C₄₉、またはC₅₀アルキル)を含み、ここで、

各炭素は、任意選択により独立して、CR^{L1}R^{L2}、O、S、SO、SO₂、NR^{L3}、SO₂NR^{L3}、SONR^{L3}、CONR^{L3}、NR^{L3}CONR^{L4}、NR^{L3}SO₂NR^{L4}、CO、CR^{L1}=CR^{L2}、C≡C、SiR^{L1}R^{L2}、P(O)R^{L1}、P(O)OR^{L1}、NR^{L3}C(=NCN)NR^{L4}、NR^{L3}C(=NCN)、NR^{L3}C(=CNO₂)NR^{L4}、1～6個のR^{L1}基及び／またはR^{L2}基で任意選択により置換されたC₃–₁₁シクロアルキル、1～9個のR^{L1}基及び／またはR^{L2}基で任意選択により置換されたC₅–₁₃スピロシクロアルキル、1～6個のR^{L1}基及び／またはR^{L2}基で任意選択により置換されたC₃–₁₁ヘテロシクリル、1～8個のR^{L1}基及び／またはR^{L2}基で任意選択により置換されたC₅–₁₃スピロヘテロシクリル、1～6個のR^{L1}基及び／またはR^{L2}基で任意選択により置換されたアリール、または0～6個のR^{L1}基及び／またはR^{L2}基で任意選択により置換されたヘテロアリールで置換または置き換えられ、式中、R^{L1}またはR^{L2}は、それぞれ独立して、任意選択により、他の基に連結して、1～4個のR^{L5}基で任意選択により置換されたシクロアルキル及び／またはヘテロシクリル部分を形成し、

R^{L1}、R^{L2}、R^{L3}、R^{L4}及びR^{L5}は、それぞれ独立して、H、ハロ、C₁–₈アルキル、OC₁–₈アルキル、SC₁–₈アルキル、NHC₁–₈アルキル、N(C₁–₈アルキル)₂、C₃–₁₁シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、C₃–₁₁ヘテロシクリル、OC₃–₈シクロアルキル、SC₃–₈シクロアルキル、NHC₃–₈シクロアルキル、N(C₃–₈シクロアルキル)₂、N(C₃–₈シクロアルキル)(C₁–₈アルキル)、OH、NH₂、SH、SO₂C₁–₈アルキル、P(O)(OC₁–₈アルキル)(C₁–₈アルキル)、P(O)(OC₁–₈アルキル)₂、CC–C₁–₈アルキル、CCH、CH=CH(C₁–₈アルキル)、C(C₁–₈アルキル)=CH(C₁–₈アルキル)、C(C₁–₈アルキル)=C(C₁–₈アルキル)₂、Si(OH)₃、Si(C₁–₈アルキル)₃、Si(OH)(C₁–₈アルキル)₂、COC₁–₈アルキル、CO₂H、ハロゲン、CN、CF₃、CHF₂、CH₂F、NO₂、SF₅、SO₂NHC₁–₈アルキル、SO₂N(C₁–₈アルキル)₂、SONHC₁–₈アルキル、SON(C₁–₈アルキル)₂、CONHC₁–₈アルキル、CON(C₁–₈アルキル)₂、N(C₁–₈アルキル)CONH(C₁–₈アルキル)、N(C₁–₈アルキル)CON(C₁–₈アルキル)₂、NHCONH(C₁–₈アルキル)、NHCON(C₁–₈アルキル)₂、NHCONH₂、N(C₁–₈アルキル)SO₂NH(C₁–₈アルキル)、N(C₁–₈アルキル)S

$\text{O}_2\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{アルキル})_2$ 、 $\text{NH}\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_{1-8}\text{アルキル})$ 、 $\text{NH}\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{アルキル})_2$ 、または $\text{NH}\text{SO}_2\text{NH}_2$ である。

【0107】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、リンカー基は、任意選択により、任意選択により置換された C_{1-50} アルキル（例えば、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 、 C_9 、 C_{10} 、 C_{11} 、 C_{12} 、 C_{13} 、 C_{14} 、 C_{15} 、 C_{16} 、 C_{17} 、 C_{18} 、 C_{19} 、 C_{20} 、 C_{21} 、 C_{22} 、 C_{23} 、 C_{24} 、 C_{25} 、 C_{26} 、 C_{27} 、 C_{28} 、 C_{29} 、 C_{30} 、 C_{31} 、 C_{32} 、 C_{33} 、 C_{34} 、 C_{35} 、 C_{36} 、 C_{37} 、 C_{38} 、 C_{39} 、 C_{40} 、 C_{41} 、 C_{42} 、 C_{43} 、 C_{44} 、 C_{45} 、 C_{46} 、 C_{47} 、 C_{48} 、 C_{49} 、または C_{50} アルキル、及び全ての示唆されるサブ範囲、例えば、 C_1-C_{10} 、 C_1-C_{20} ； C_2-C_{10} 、 C_2-20 ； $\text{C}_{10}-\text{C}_{20}$ 、 $\text{C}_{10}-\text{C}_{50}$ などを含む）で置換され、ここで、各炭素原子は、任意選択により、原子価を満たすために適切な数の水素、置換（例えば、 OH 、ハロ、アルキル、メチル、エチル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、メトキシなど）、またはその両方を有する O 、 N 、 S 、 P または Si 原子；任意選択により置換されたアリール（例えば、任意選択により置換された C_5 または C_6 アリール）もしくは二環式アリール（例えば、任意選択により置換された C_5-C_{20} 二環式ヘテロアリール）；任意選択により置換されたヘテロアリール（例えば、任意選択により置換された C_5 または C_6 ヘテロアリール）もしくは二環式ヘテロアリール（例えば、原子価を満たすために適切な数の水素、置換（例えば、 OH 、ハロ、アルキル、メチル、エチル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、メトキシなど）、またはその両方を有する N 、 O 、 S 、 P 、及び Si から選択される1つ以上のヘテロ原子を有する、任意選択により置換されたヘテロアリールまたは二環式ヘテロアリール）；任意選択により置換された C_1-C_6 アルキル；任意選択により置換された C_1-C_6 アルケニル；任意選択により置換された C_1-C_6 アルキニル；任意選択により置換されたシクロアルキル（例えば、任意選択により置換された C_3-C_7 シクロアルキル）もしくは二環式シクロアルキル（例えば、任意選択により置換された C_5-C_{20} 二環式シクロアルキル）；または任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル（例えば、任意選択により置換された3、4、5、6、または7員複素環式基）もしくは二環式ヘテロアルキル（例えば、原子価を満たすために適切な数の水素、置換（例えば、 OH 、ハロ、アルキル、メチル、エチル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、メトキシ、など）、またはその両方を有する N 、 O 、 S 、 P 、または Si 原子から選択される1つ以上のヘテロ原子を有する、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル二環式ヘテロアルキル）で置換または置き換えられる。本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、任意選択により置換されたアルキルリンカーは、任意選択により、1つ以上の OH 、ハロ、直鎖もしくは分岐鎖の C_1-C_6 アルキル（メチルまたはエチルなど）、直鎖もしくは分岐鎖の C_1-C_6 ハロアルキル、直鎖もしくは分岐鎖の C_1-C_6 ヒドロキシアルキル、または直鎖もしくは分岐鎖の C_1-C_6 アルコキシ（例えば、メトキシ）で置換される。

【0108】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、リンカー（ L ）は、ヘテロ原子間結合を有しない（例えば、ヘテロ原子は、共有結合的に連結されたり、隣接して位置することはない）。

【0109】

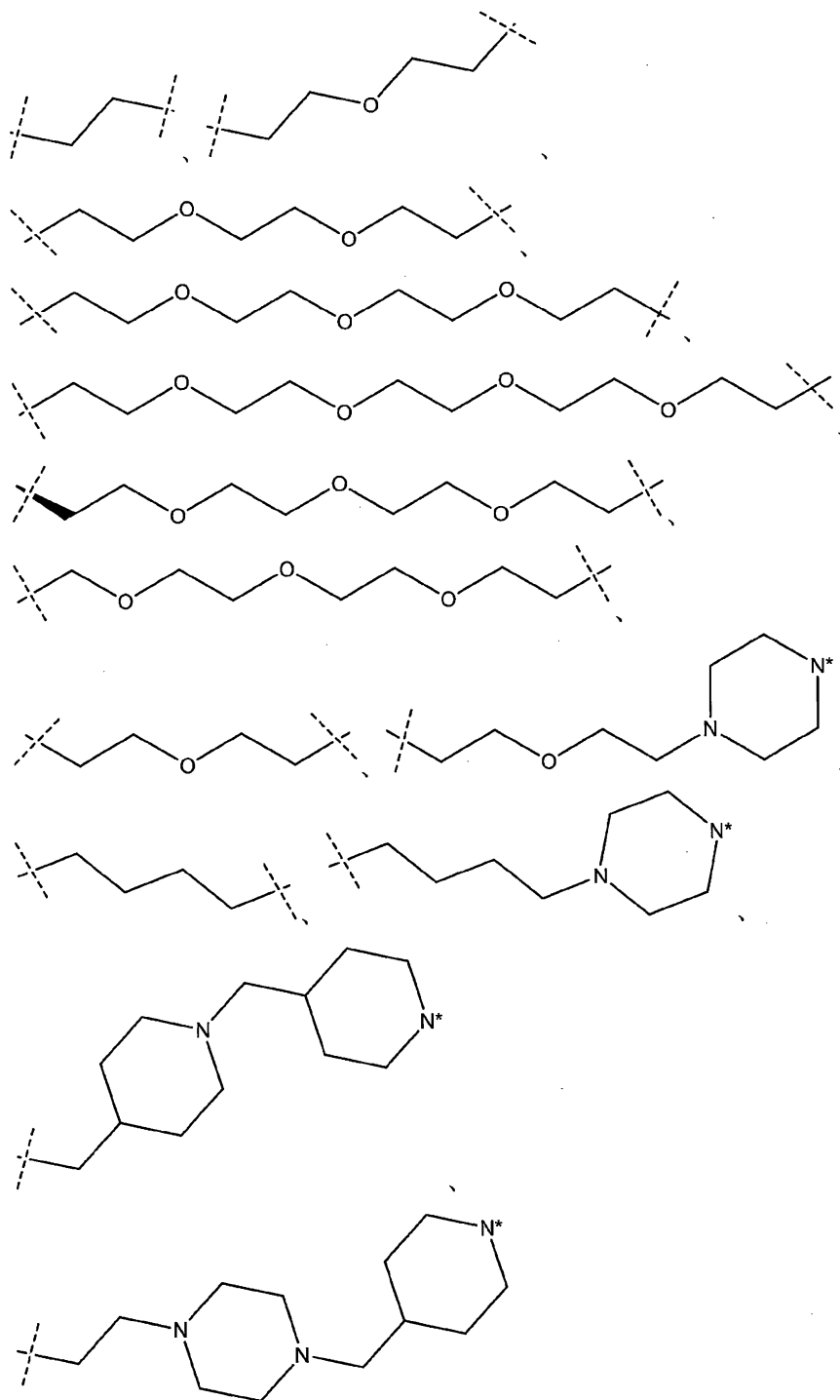
本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、リンカー（ L ）は、約1～約50（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、または50）の任意選択により置換されたアルキレングリコール単位を含み、ここで、炭素または酸素は、原子価を満たすために適切な数の水素を含む、 N 、 S 、 P 、または Si 原子から選択されるヘテロ原子

で置換されてもよい。

【0110】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、リンカー（L）のA^L単位は、以下からなる群から選択される構造を含む：

【化23-1】



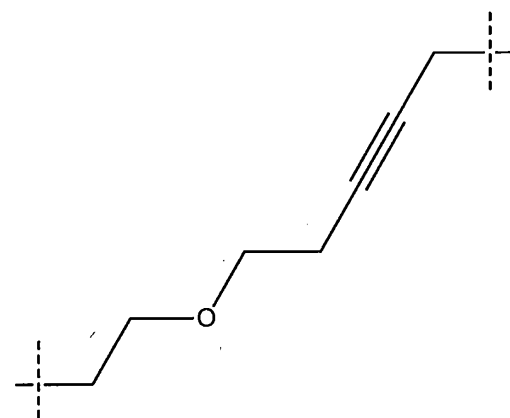
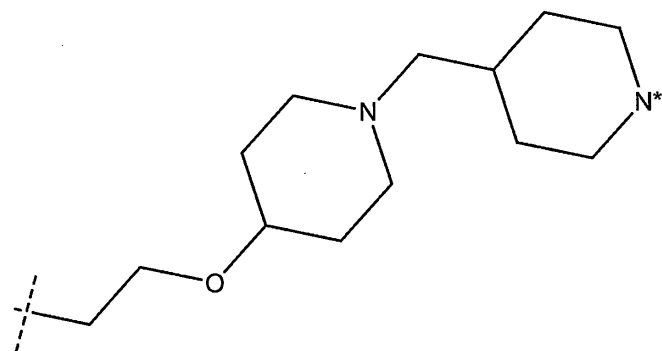
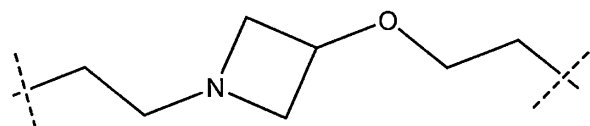
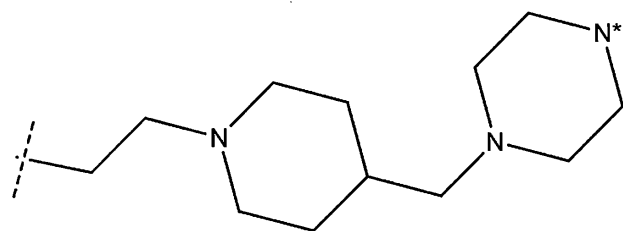
10

20

30

40

50

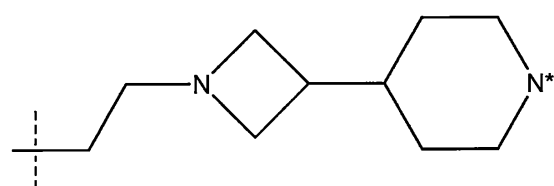
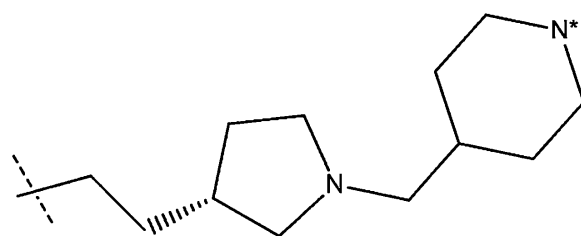
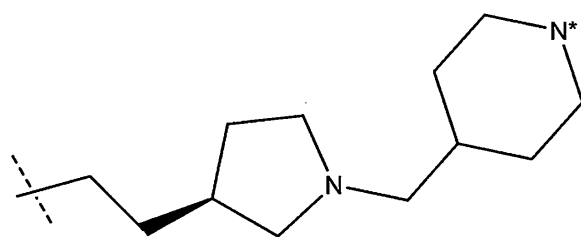
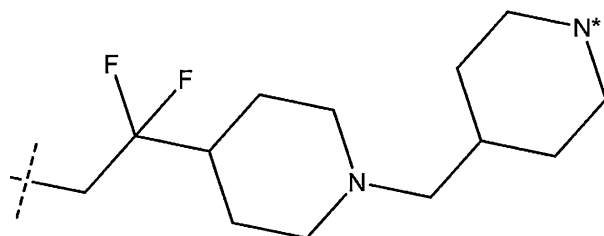
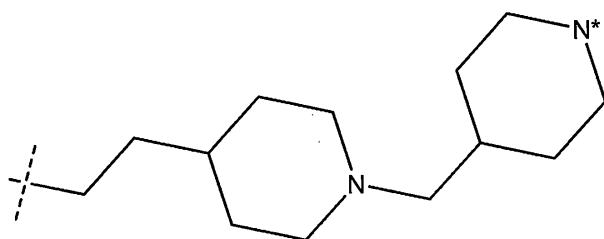


50

CN(CCCN1CCCCC1)CCCCCN(C)CCCCN1CCNCC1

50

【化 2 3 - 4】



10

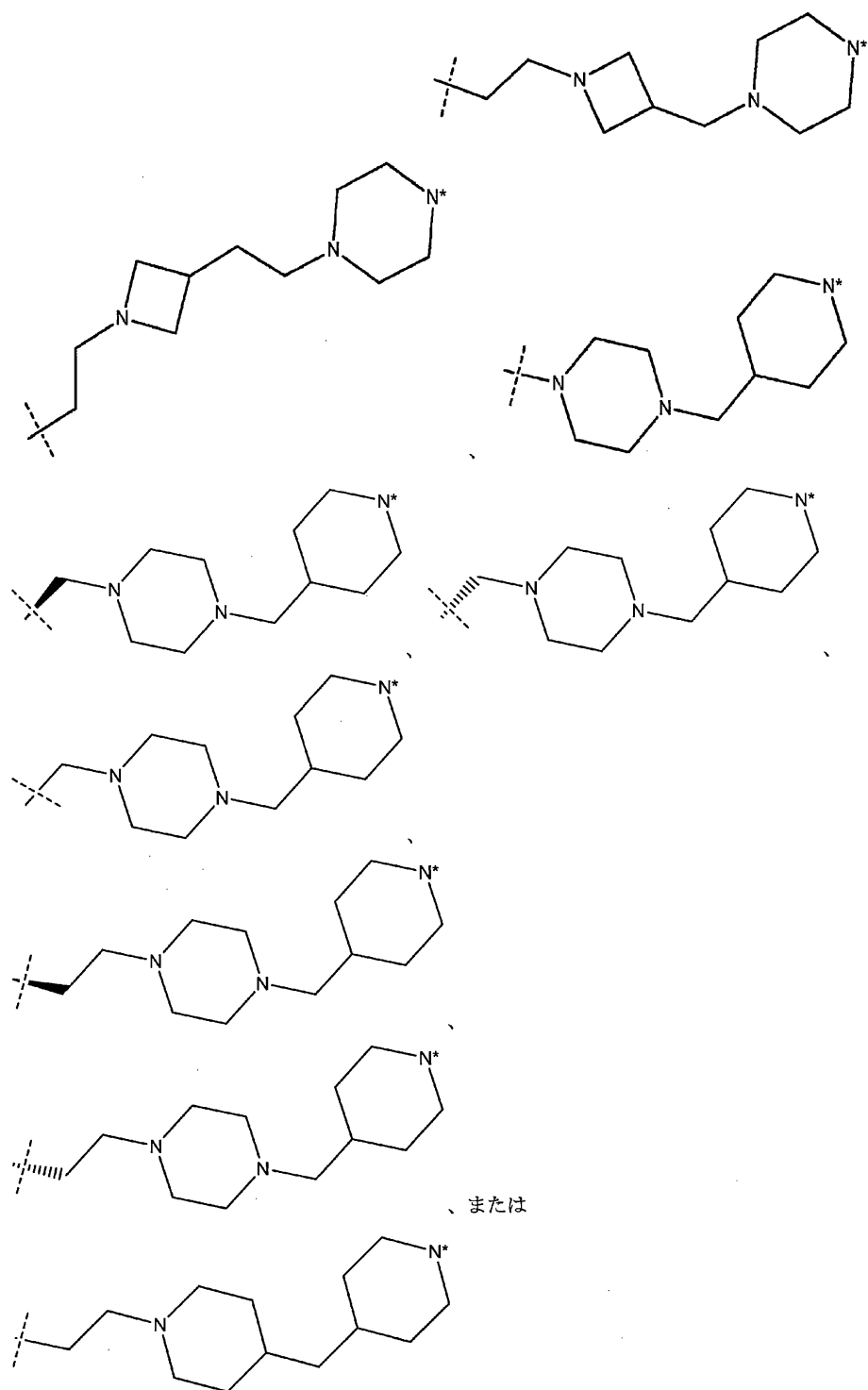
20

30

40

50

【化 2 3 - 5】



(式中、N*は、ULMもしくはPTMに共有結合的に連結されるか、またはULMもしくはPTMと共有される窒素原子である)。

【0111】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、リンカー(L)のA^L単位は、以下からなる群から選択される構造を含む：

10

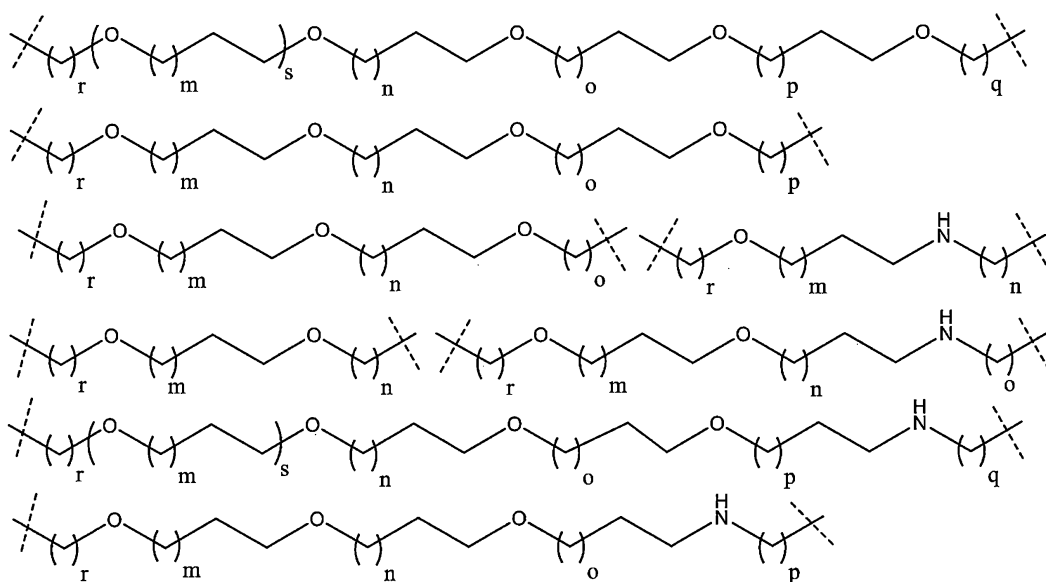
20

30

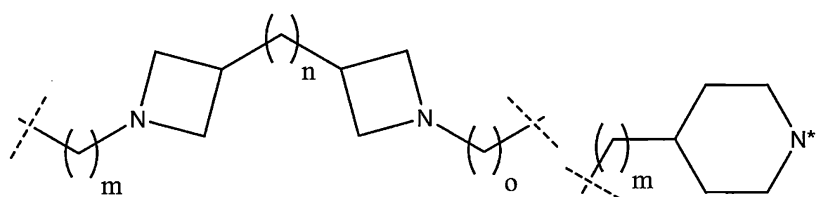
40

50

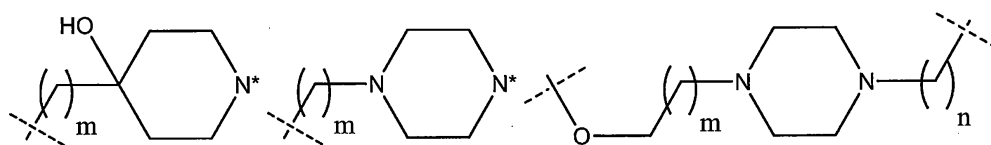
【化 2 4 - 1】



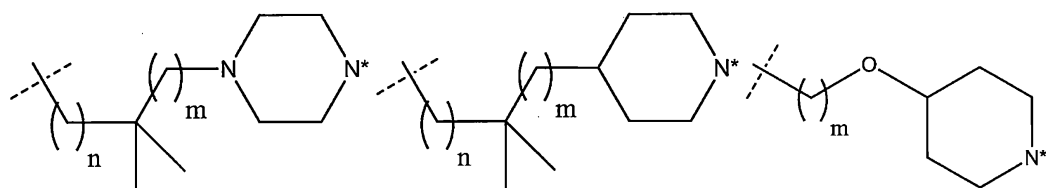
10



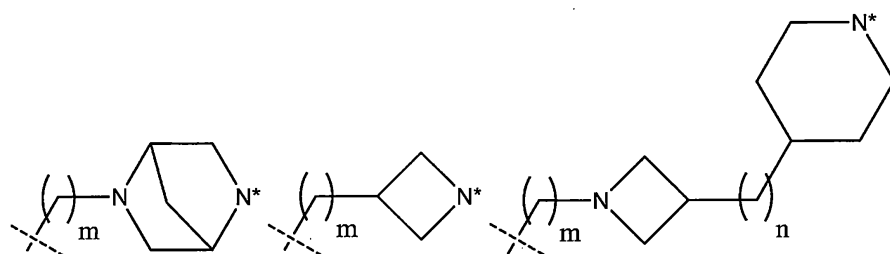
20



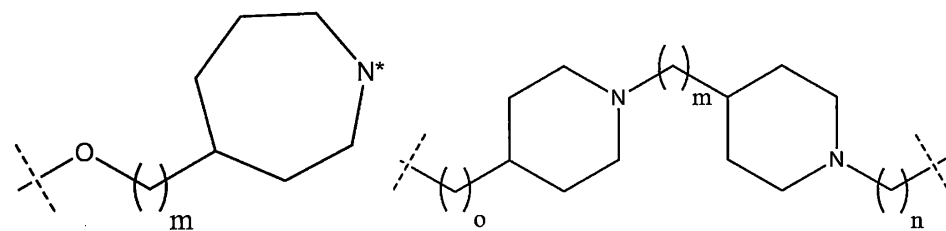
30



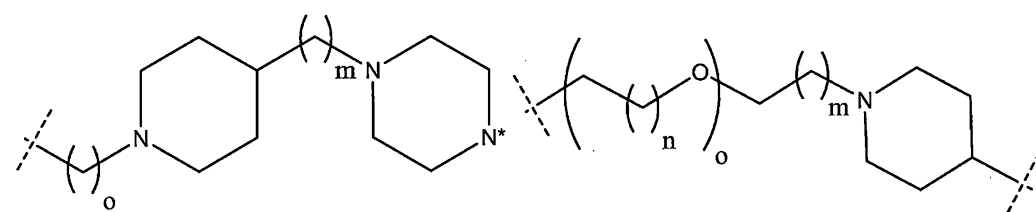
40



50

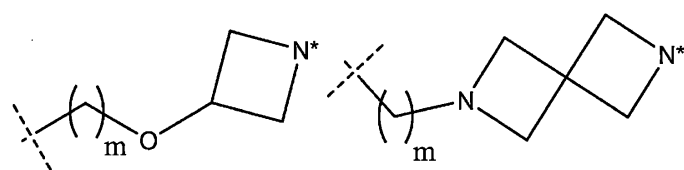
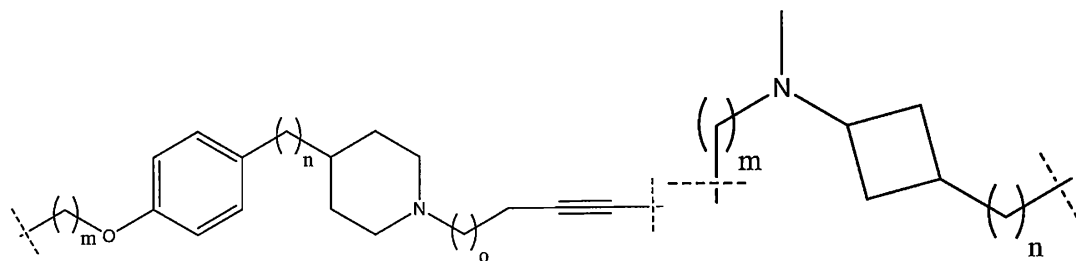
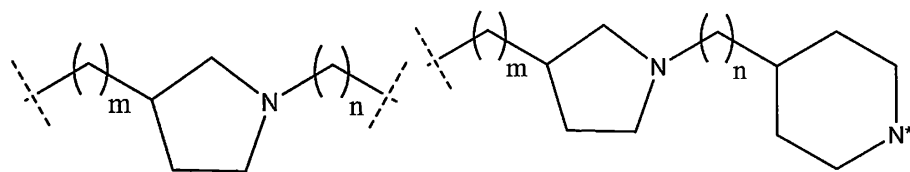
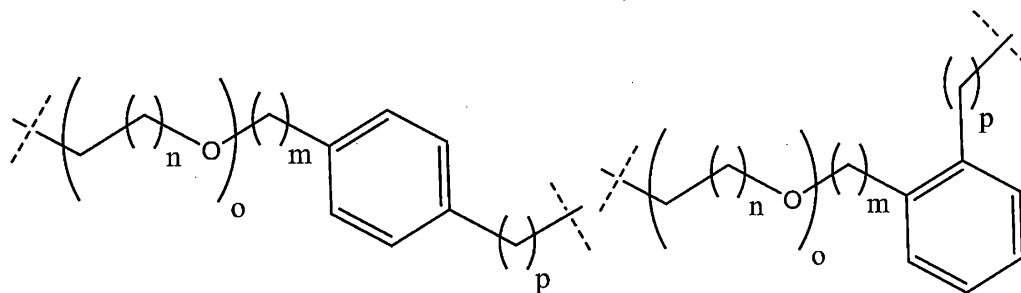
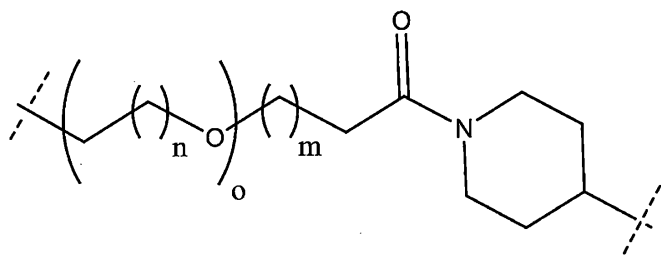


Chemical structure of a polymer repeat unit. The structure shows a central chain segment connected to two side chains. The left side chain is a 2,2-difluoroethyl group attached to a piperidine ring, which is further connected to a methylene chain of length m . The right side chain is a piperidine ring connected to a methylene chain of length m , which is further connected to a piperidine ring. The central chain segment is a methylene chain of length o , with dashed lines indicating the polymer backbone continuation.

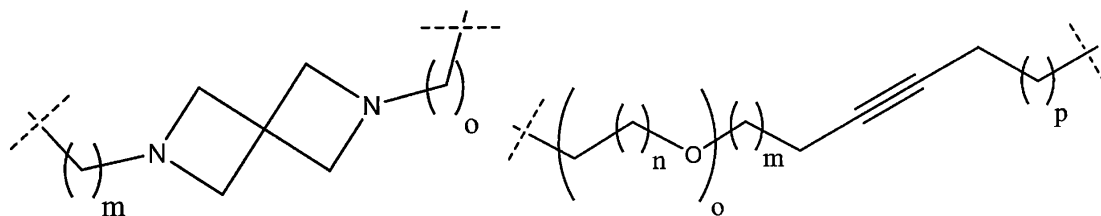


40

【化 2 4 - 3】



【化 2 4 - 4】



(式中、

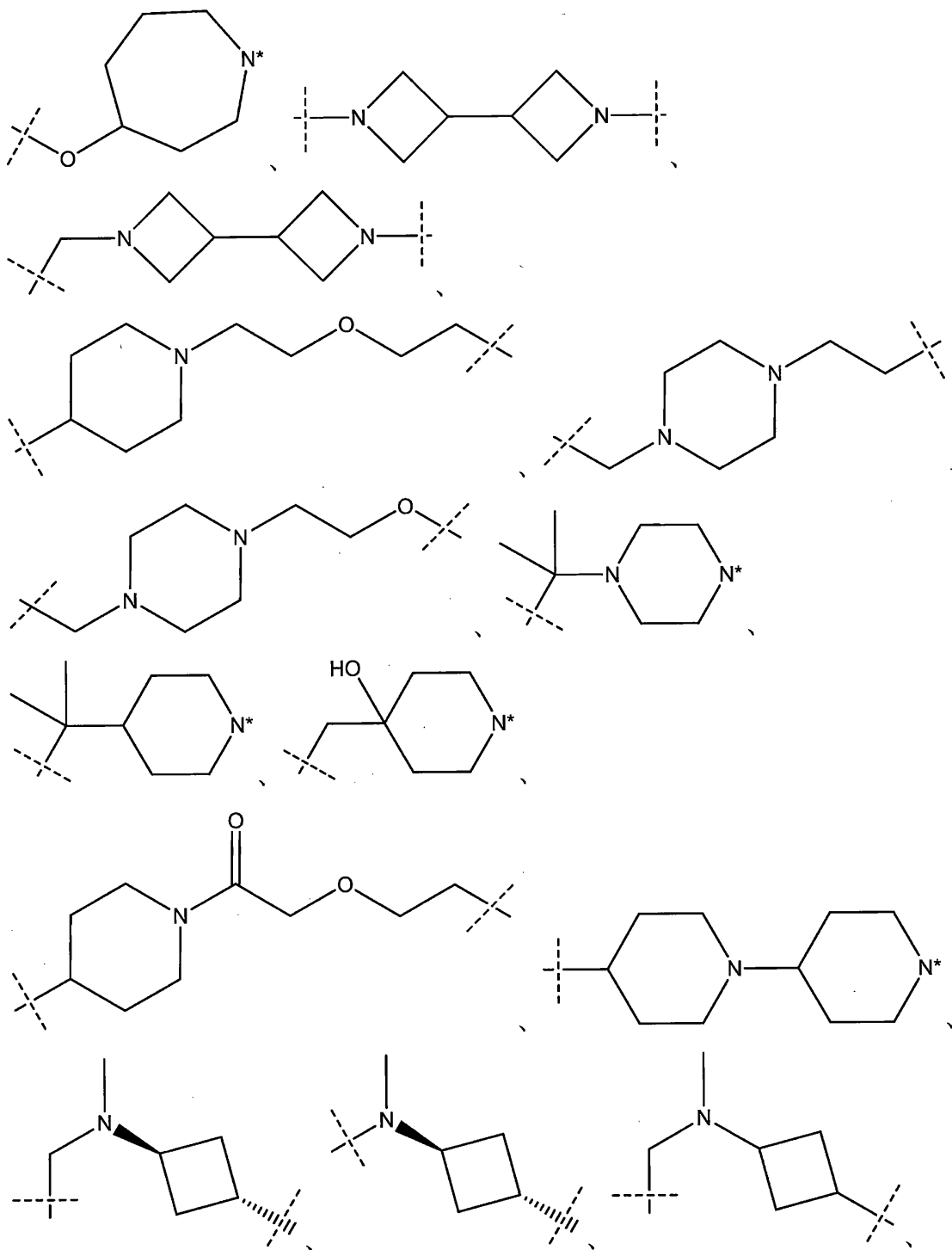
N*は、ULMもしくはPTMに共有結合的に連結されるか、またはULMもしくはPTMと共有される窒素原子であり、

各m、n、o、p、q、及びrは、独立して、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20である)。

【0112】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、リンカー（L）のA^L単位は、以下から選択される：

【化25-1】



10

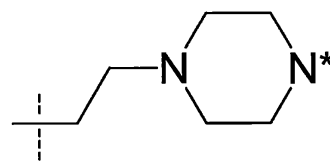
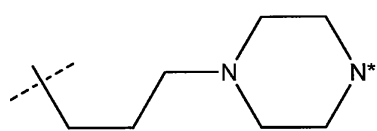
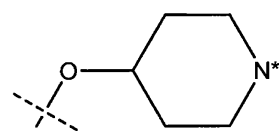
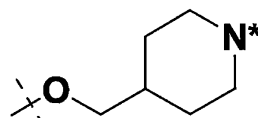
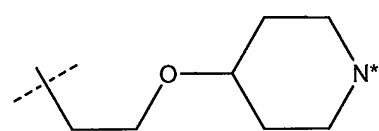
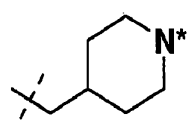
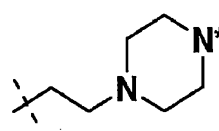
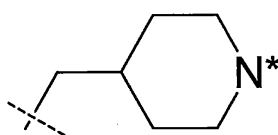
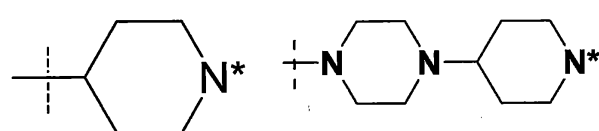
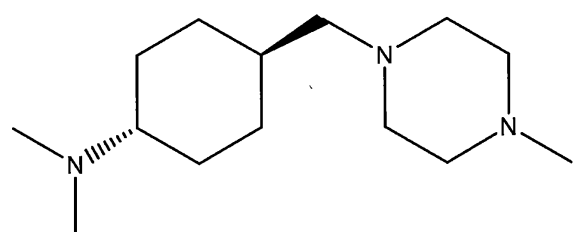
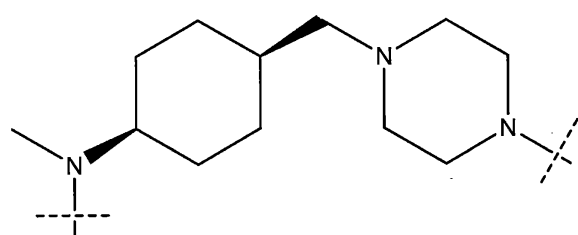
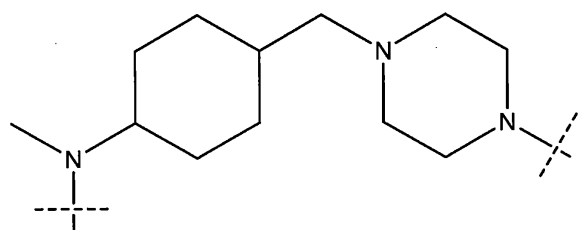
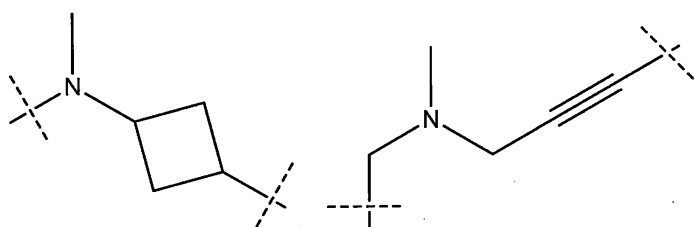
20

30

40

50

【化 2 5 - 2】



10

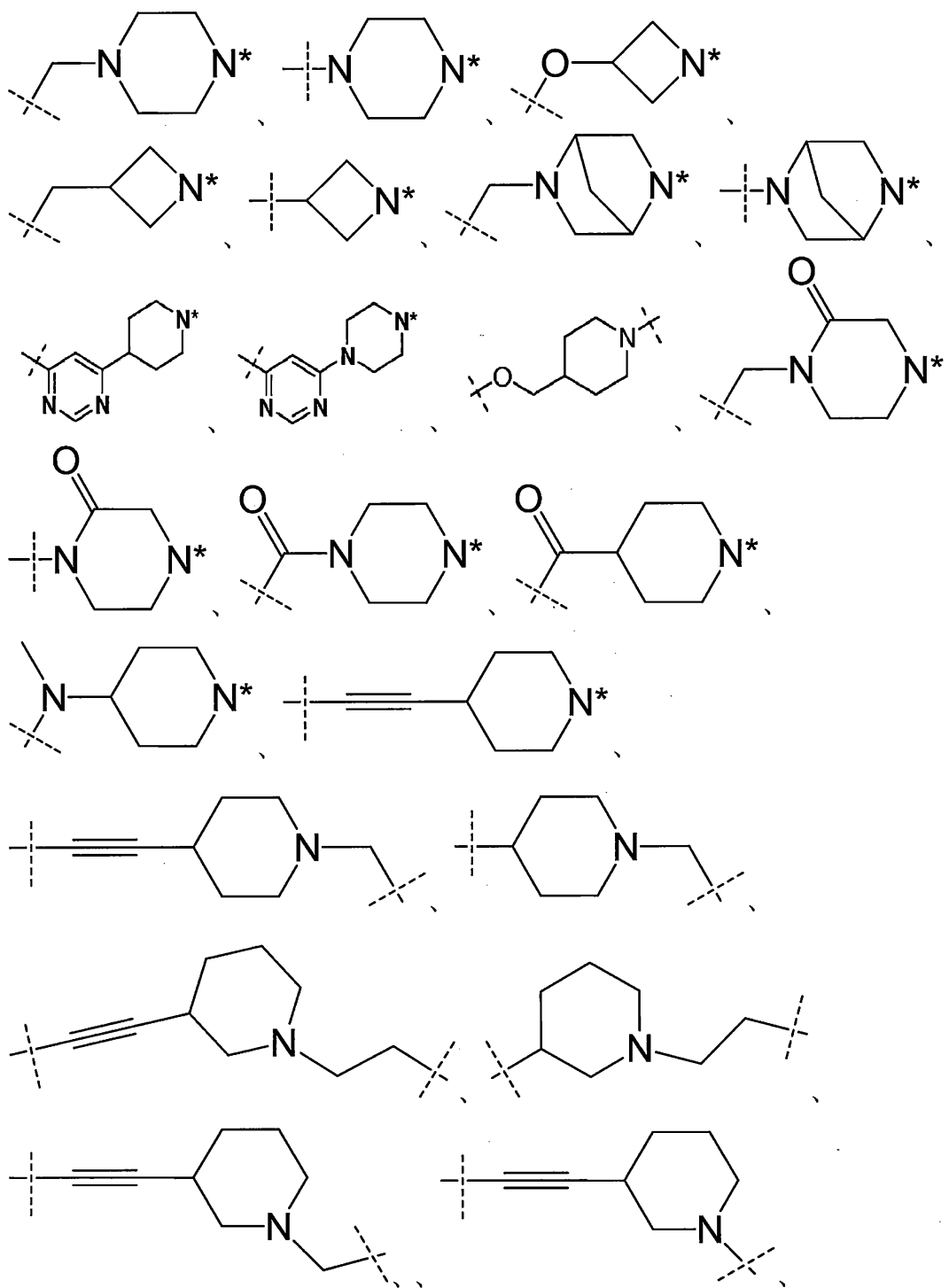
20

30

40

50

【化 2 5 - 3】



10

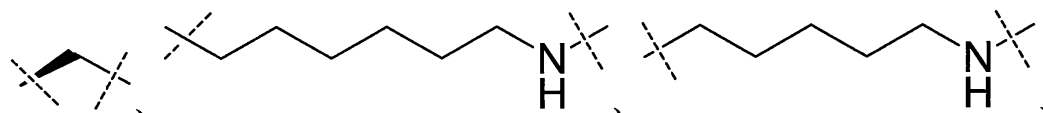
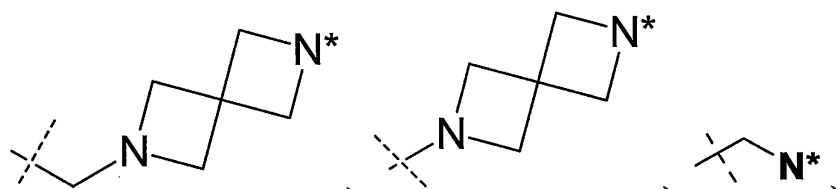
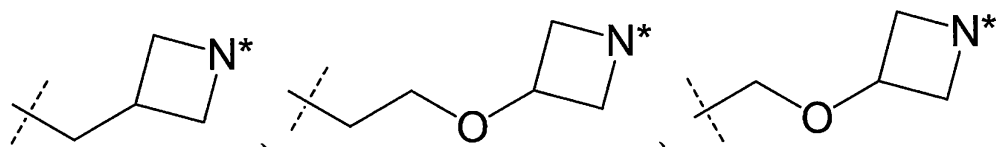
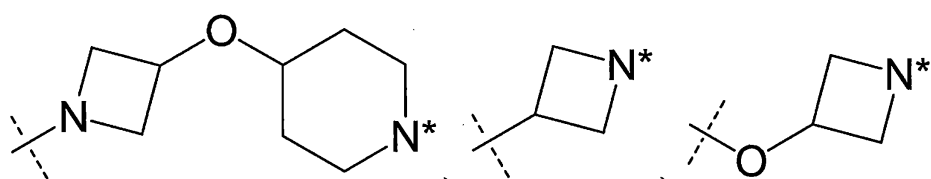
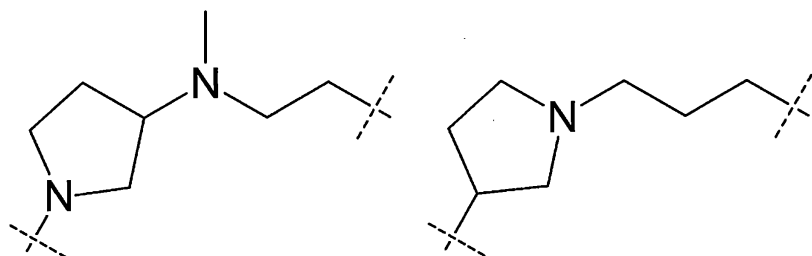
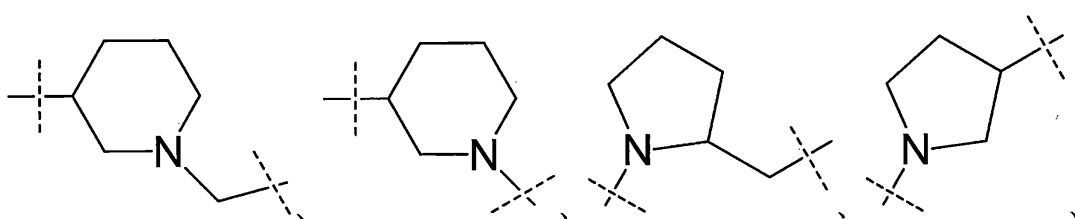
20

30

40

50

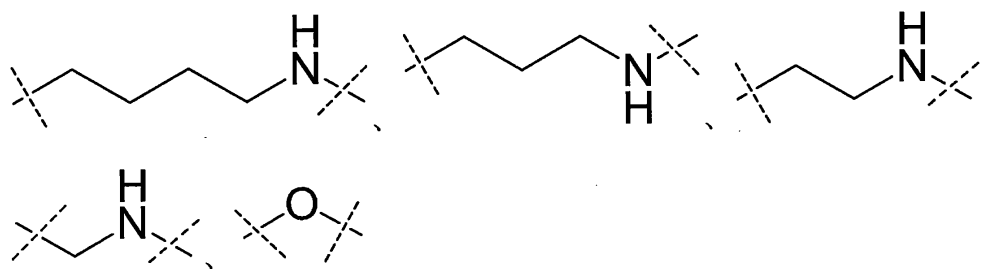
10



30

40

【化 2 5 - 5】



10

（式中、N*は、U L MもしくはP T Mに共有結合的に連結されるか、またはU L MもしくはP T Mと共有される窒素原子である）。

【0 1 1 3】

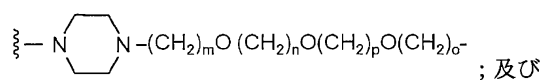
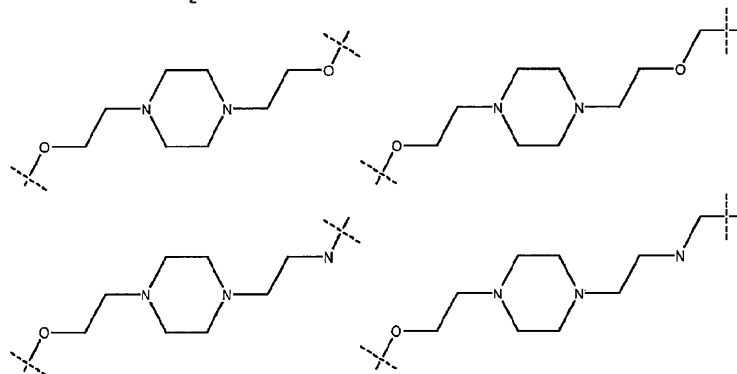
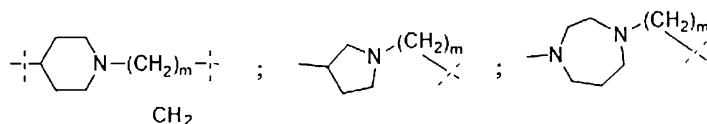
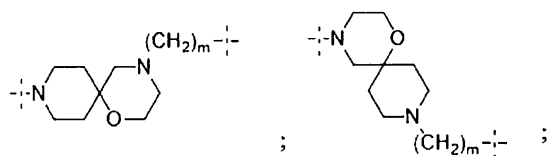
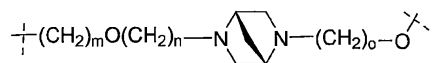
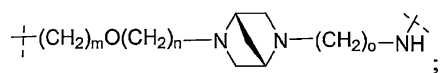
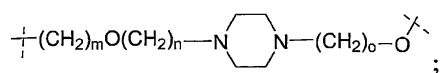
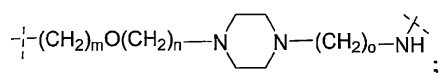
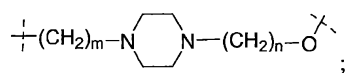
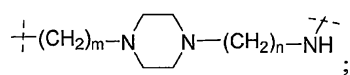
本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、リンカー（L）のA^L単位は、以下からなる群から選択される一般構造によって表される基を含む：

20

30

40

50

$$-(\text{CH}_2)_m\text{O}(\text{CH}_2)_r-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \text{N}-(\text{CH}_2)_o\text{O}(\text{CH}_2)_p-$$


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

m、n、o、p、q、及びrがゼロである場合、N-OまたはO-O結合は不在であり、リンカーのXは、HまたはFである)

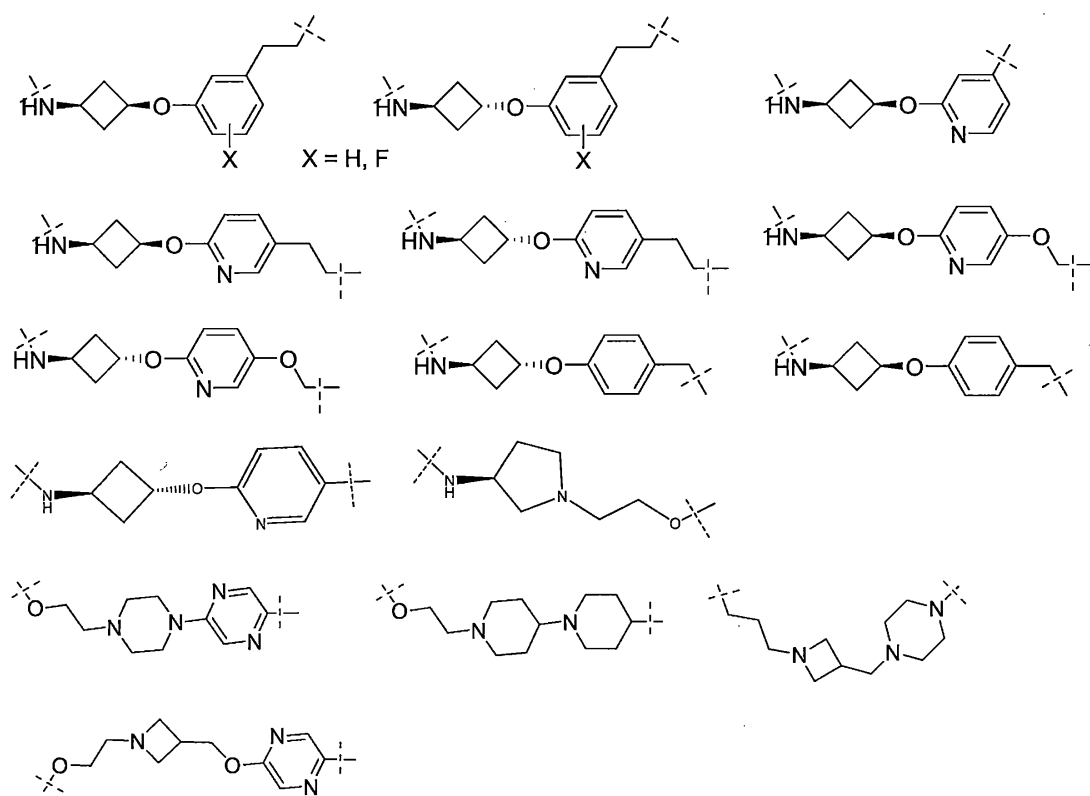
【化 2 7 - 1】



【化 2 7 - 2】



【化 2 7 - 3】



10

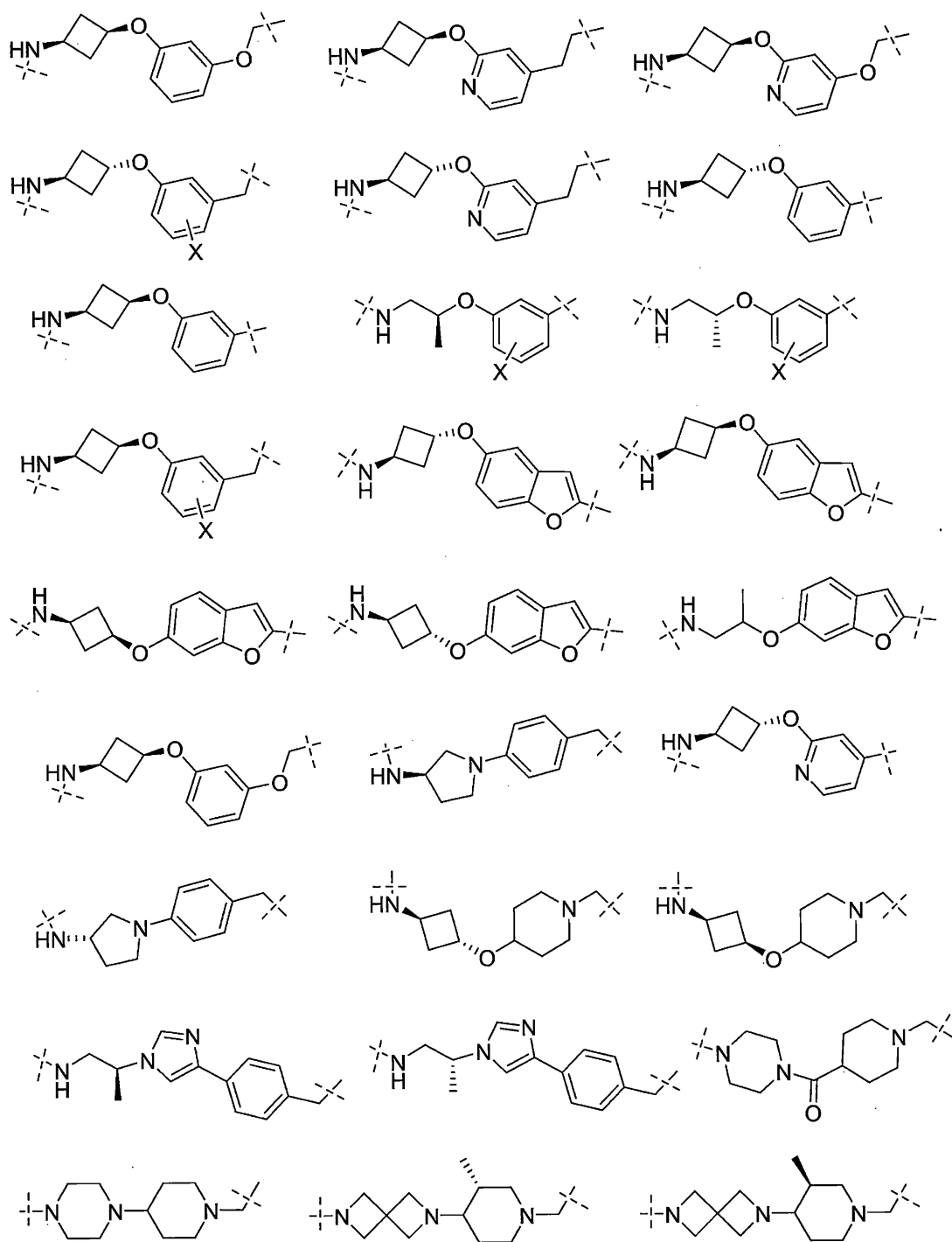
20

30

40

50

【化 27-4】



10

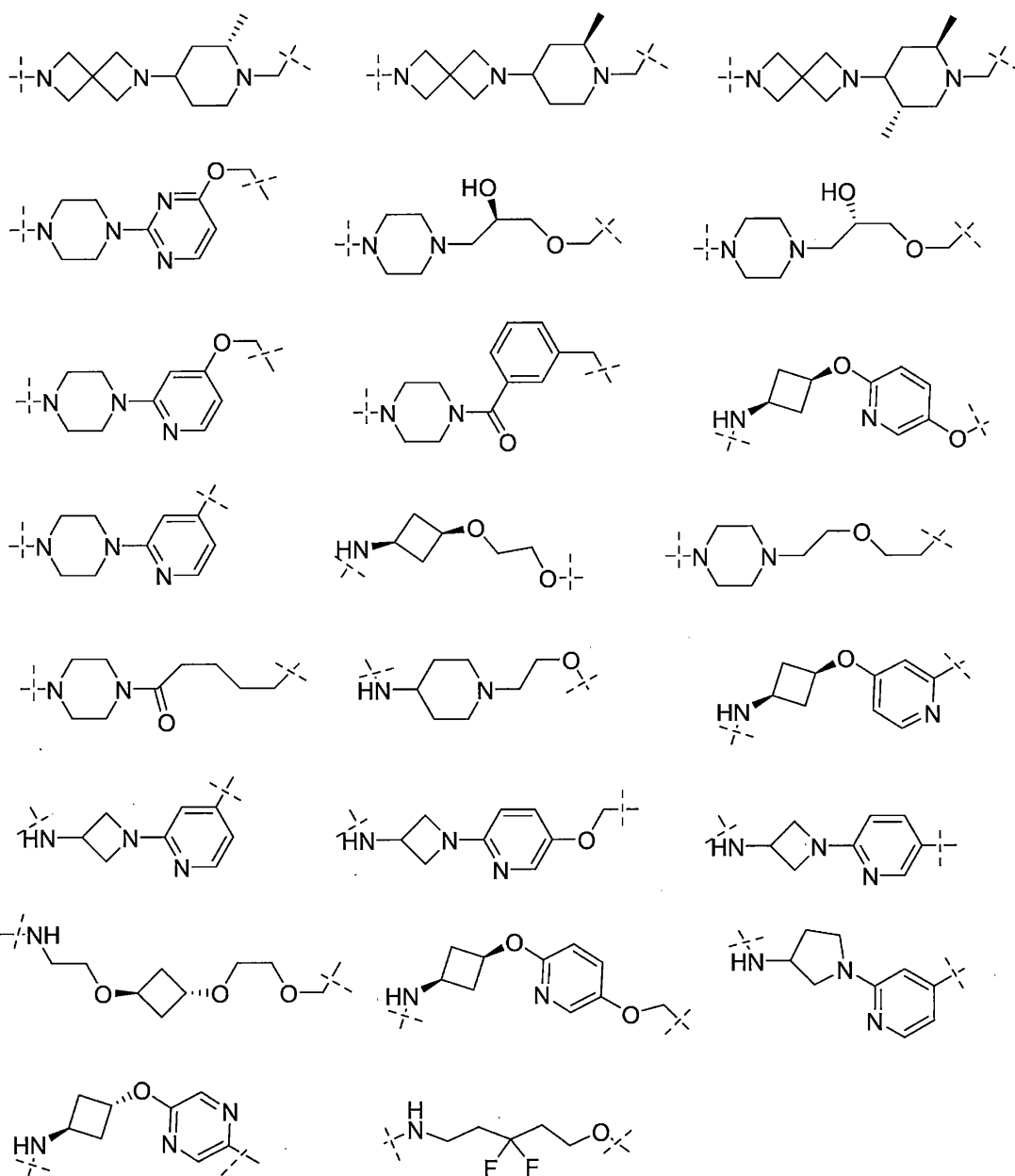
20

30

40

50

【化 27-5】



(式中、リンカーの各 n 及び m は、独立して、0、1、2、3、4、5、または6であり得る)。

【0114】

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

10

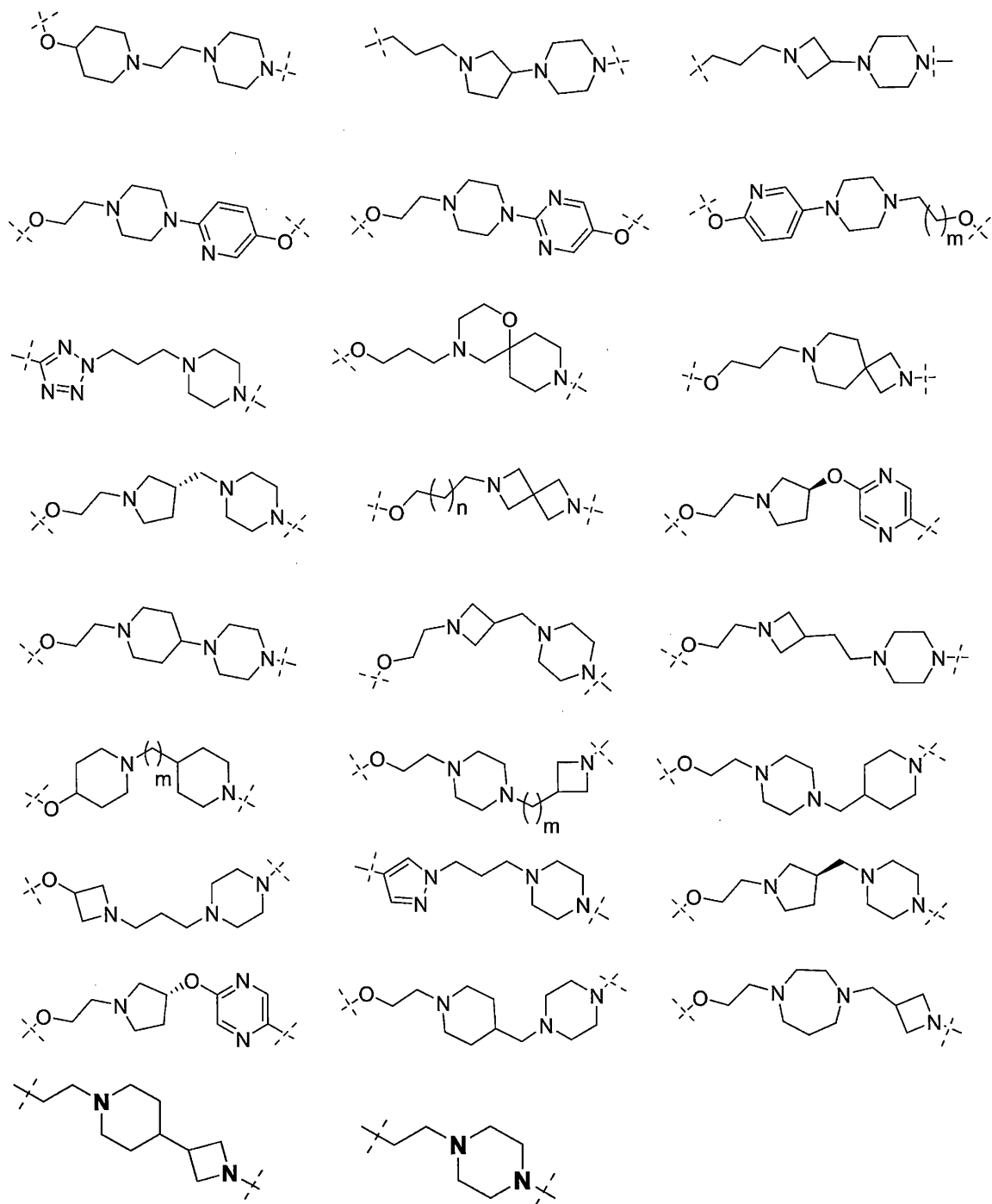
20

30

40

50

【化 28-1】



10

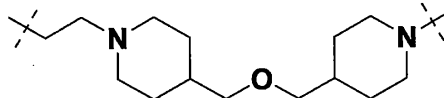
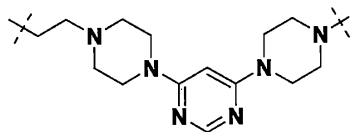
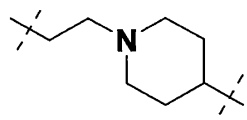
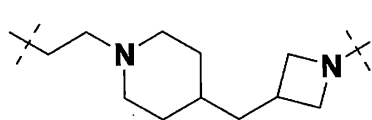
20

30

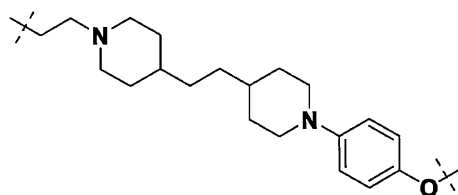
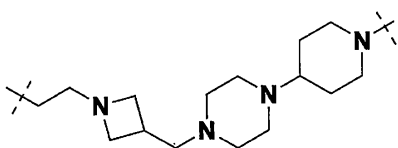
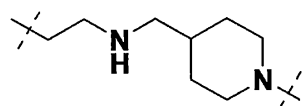
40

50

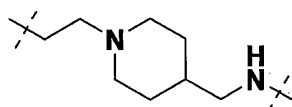
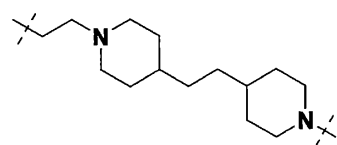
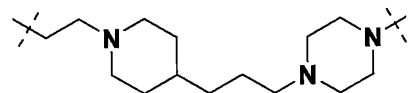
【化 28-2】



10



20



、及び

30

(式中、各 m 及び n は、独立して、0、1、2、3、4、5、または6から選択される)。

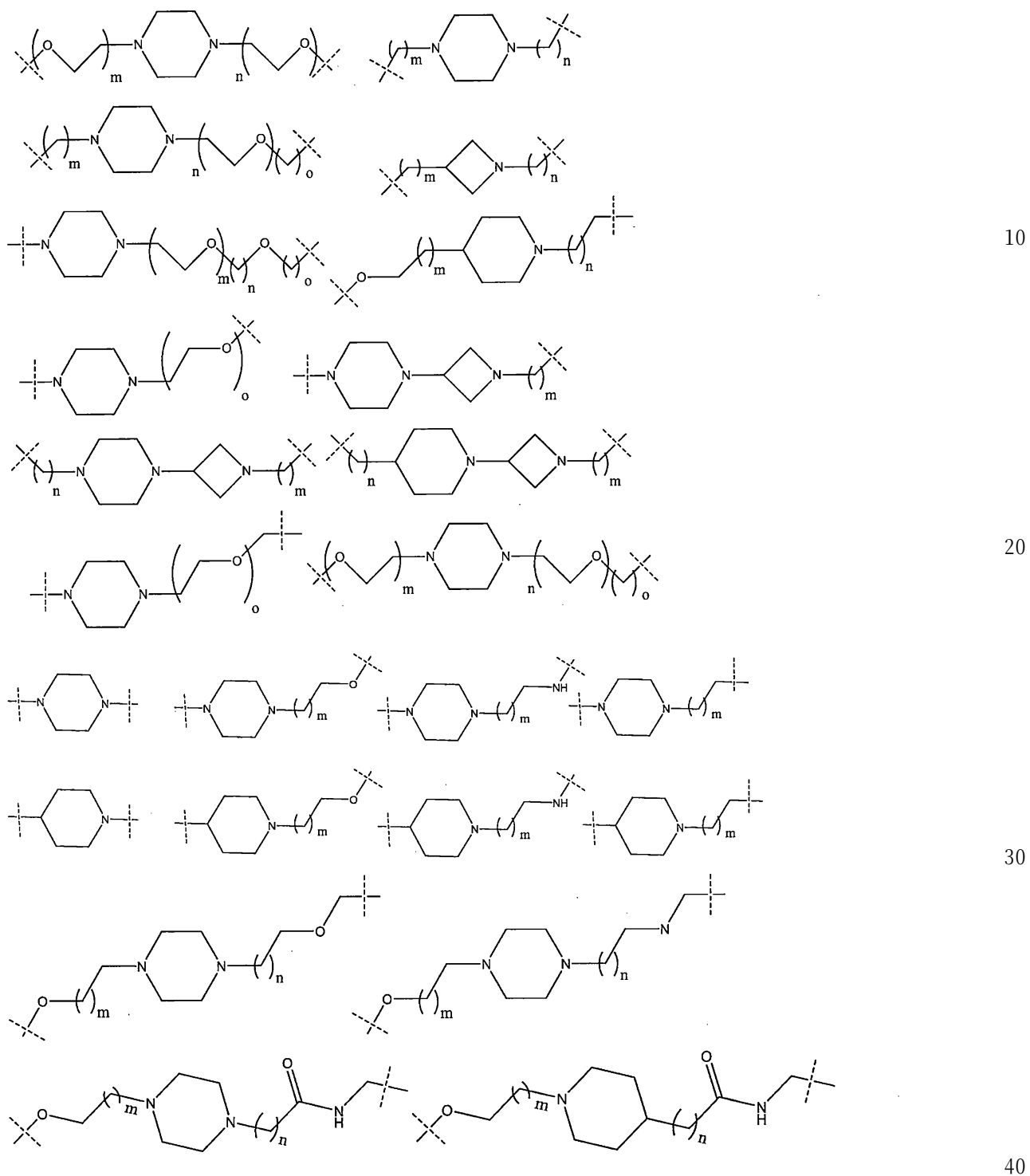
【0115】

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

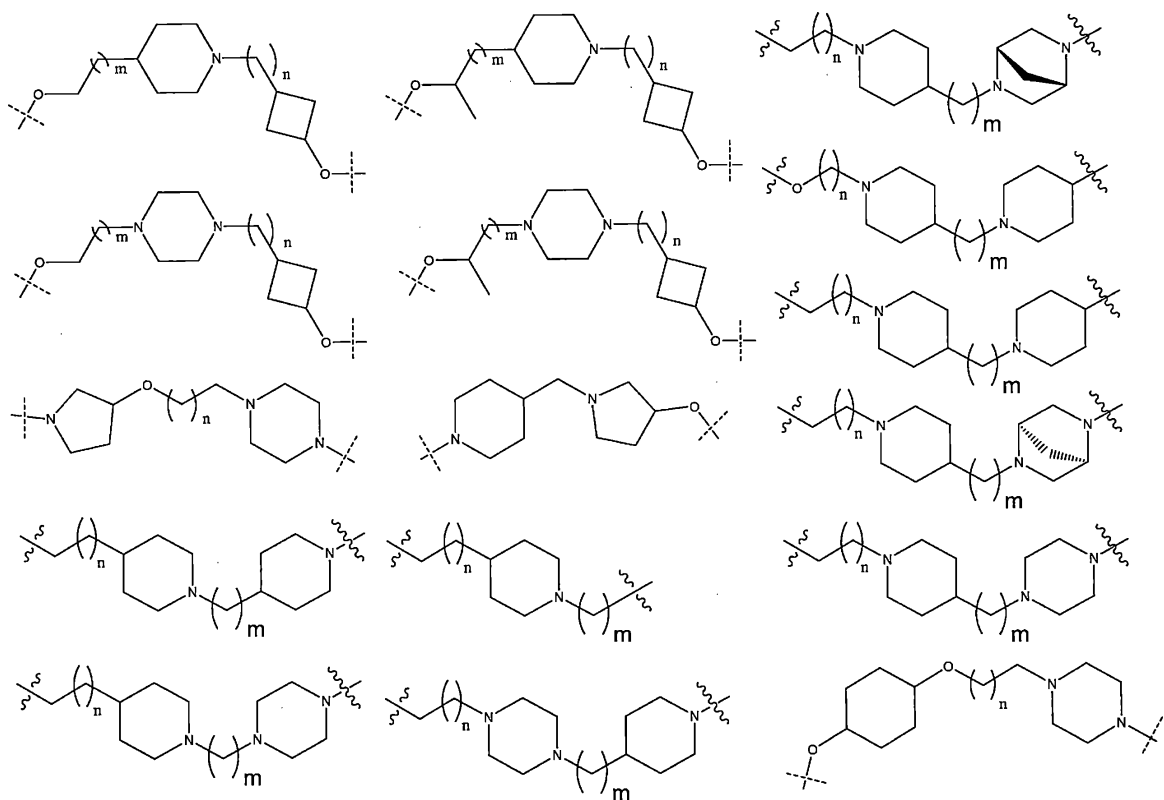
40

50

【化 2 9 - 1】



【化 2 9 - 2】



10

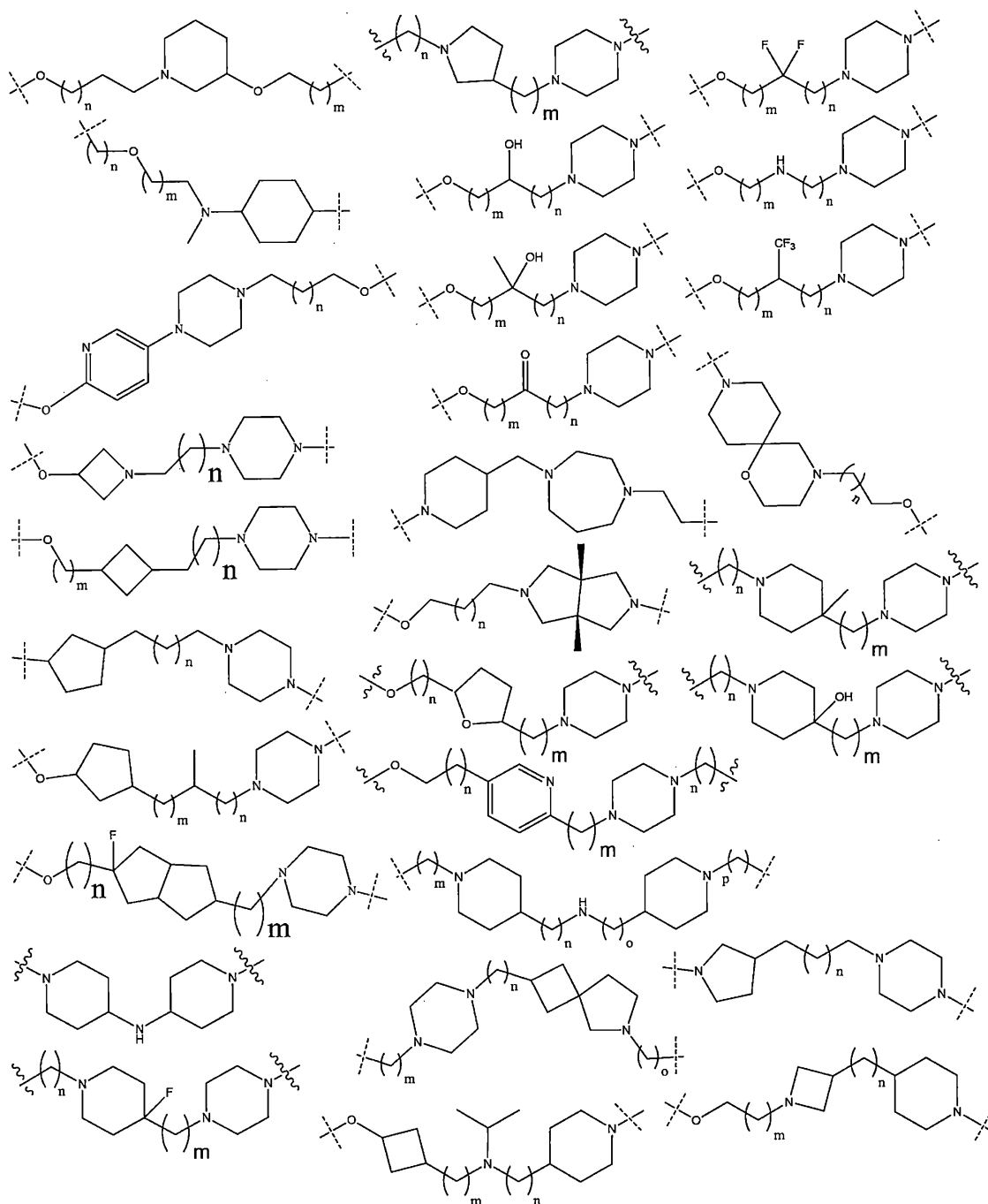
20

30

40

50

【化 2 9 - 3】



10

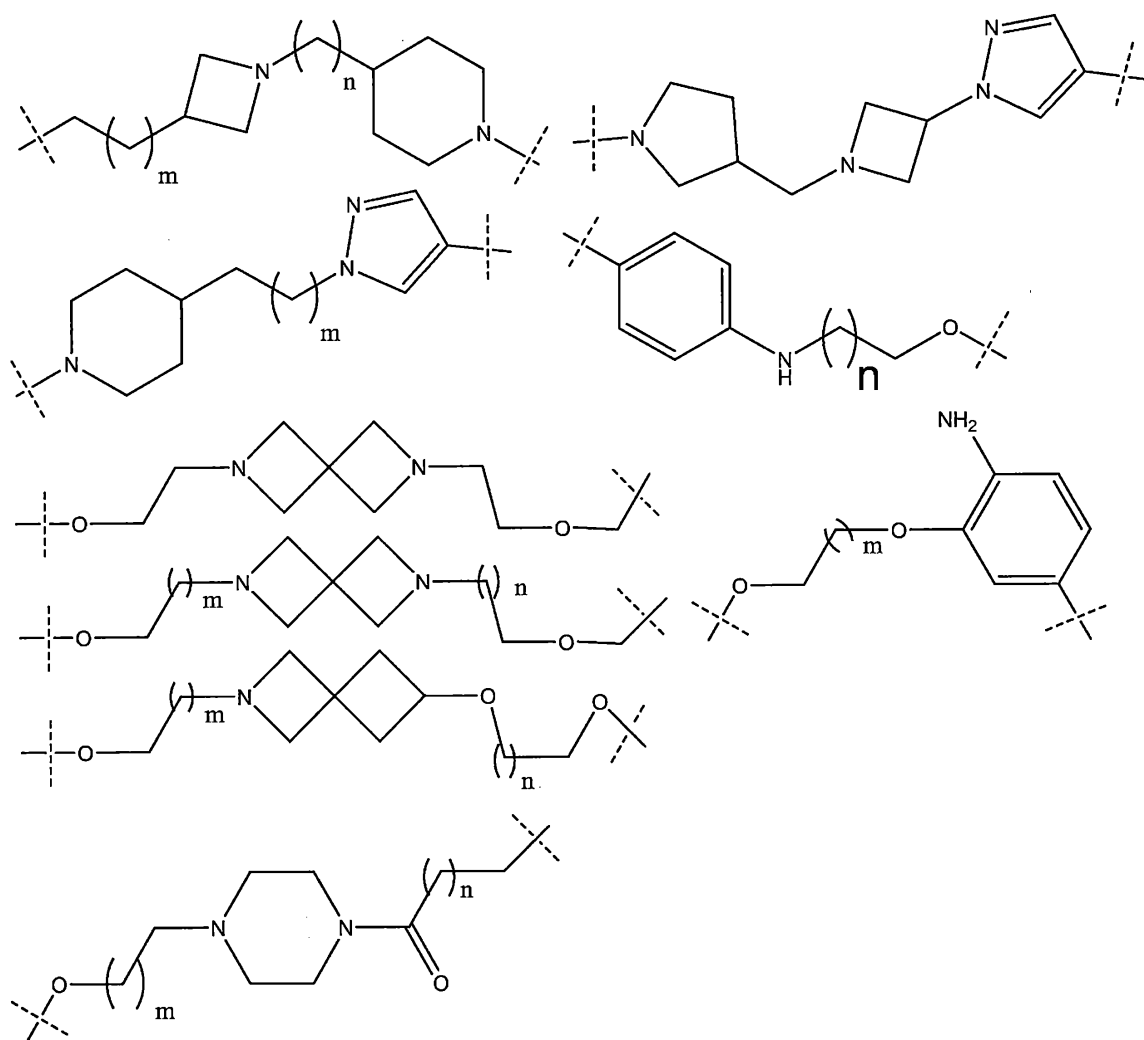
20

30

40

50

【化 2 9 - 4】



10

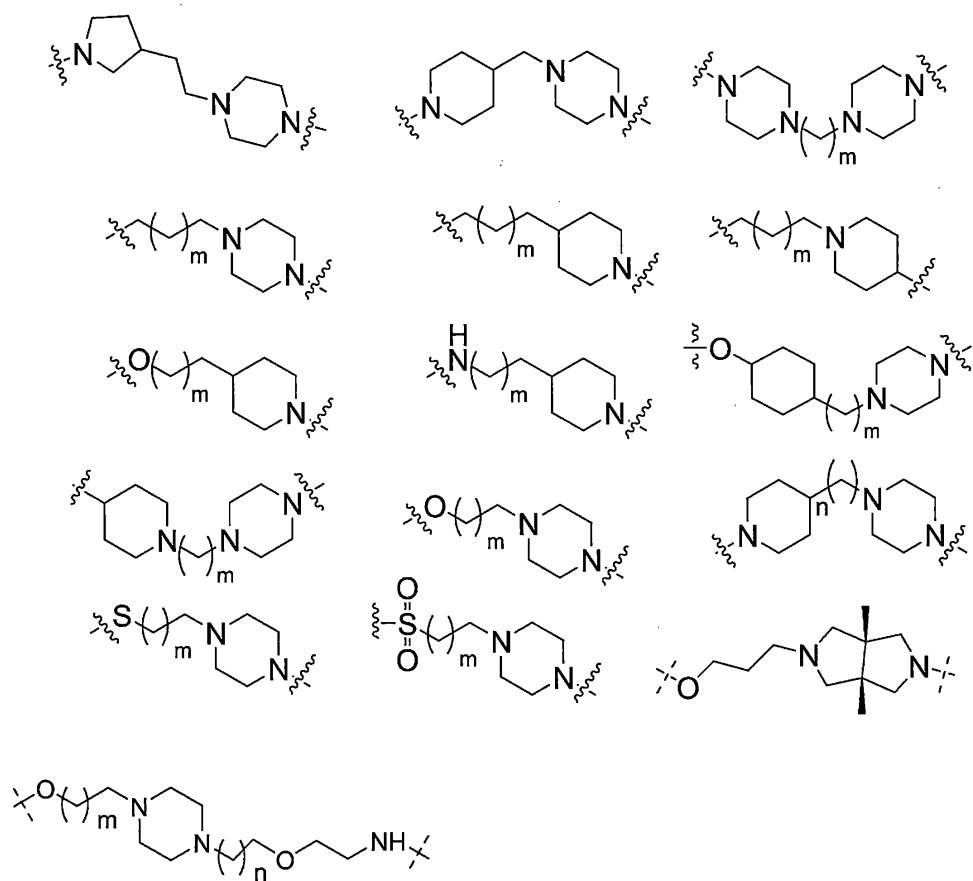
20

30

40

50

【化 2 9 - 5】



10

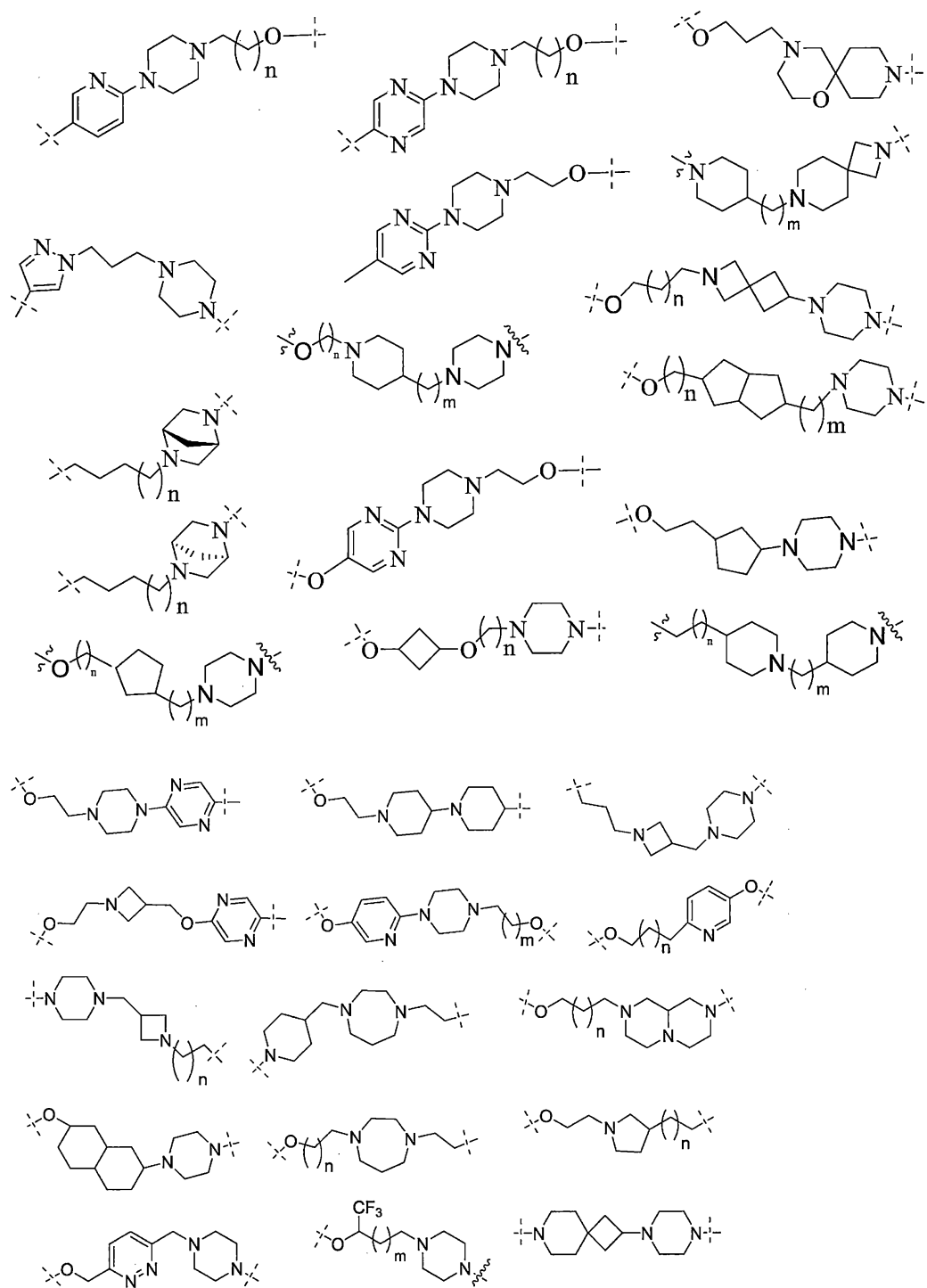
20

30

40

50

【化 29 - 6】



10

20

30

40

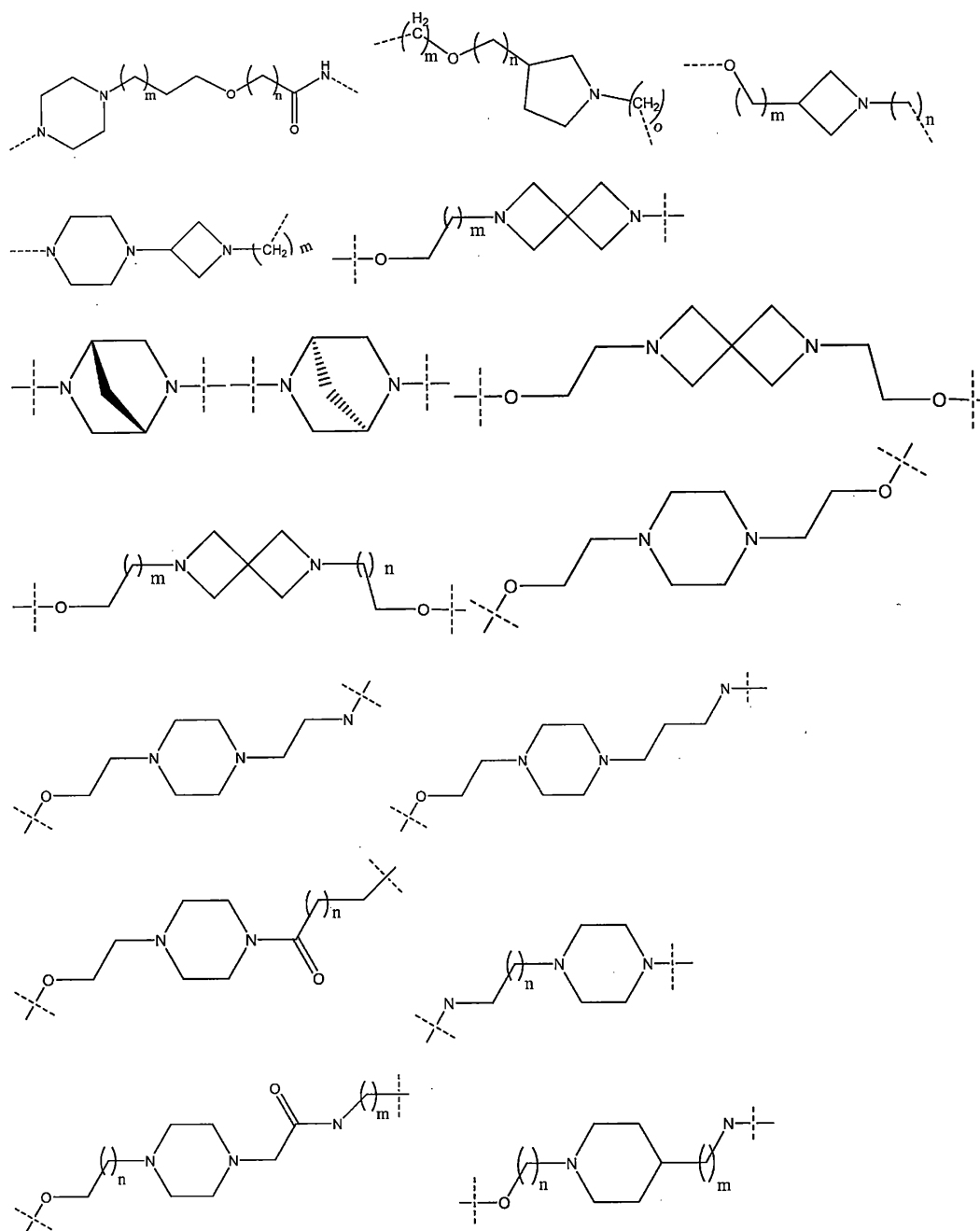
50

40

【化 2 9 - 8】



【化 2 9 - 9】



10

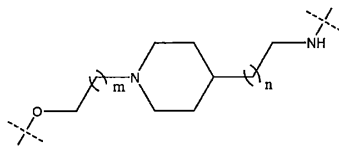
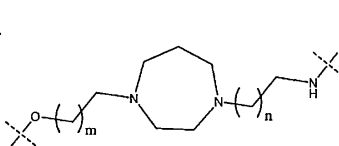
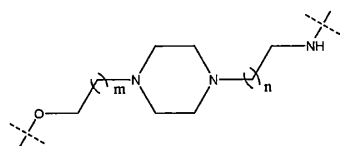
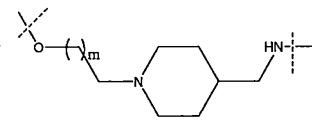
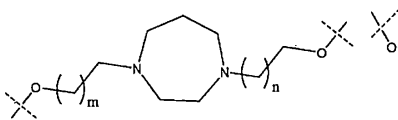
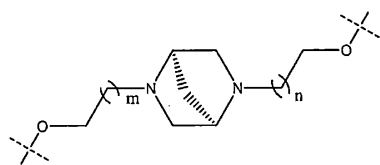
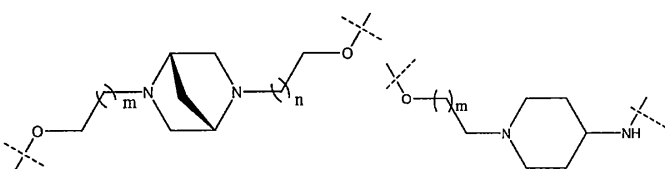
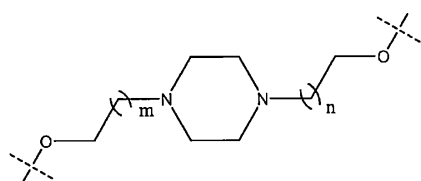
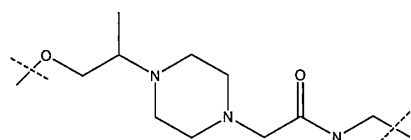
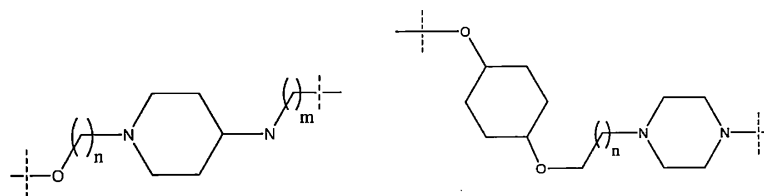
20

30

40

50

【化 29-10】



10

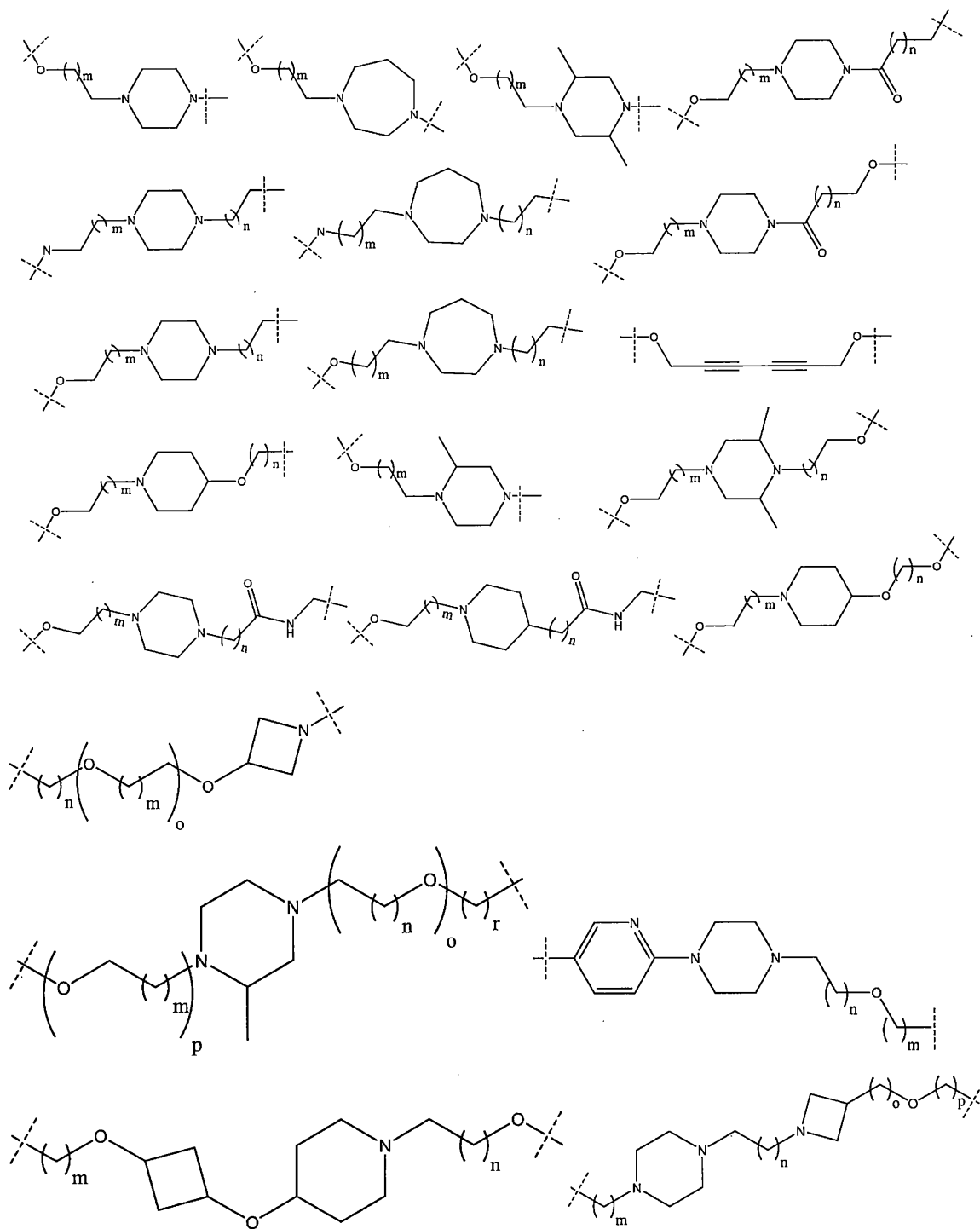
20

30

40

50

【化 2 9 - 1 1】



10

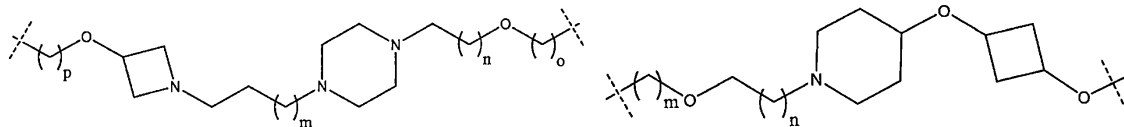
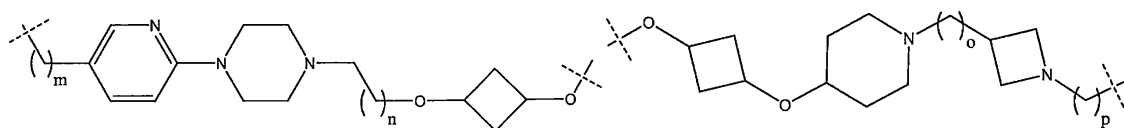
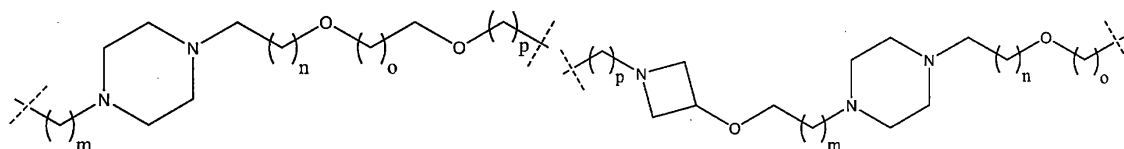
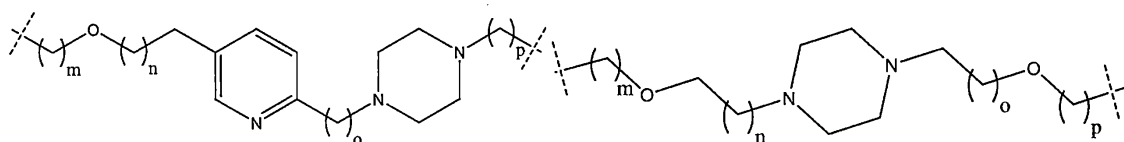
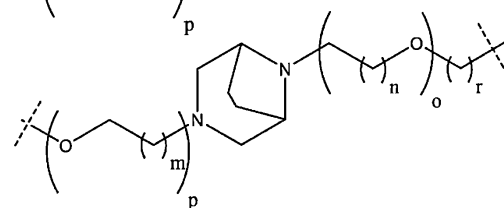
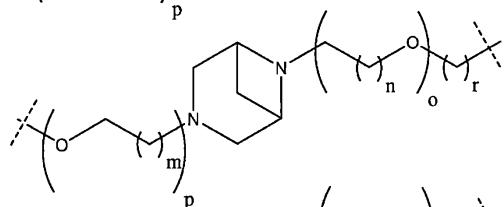
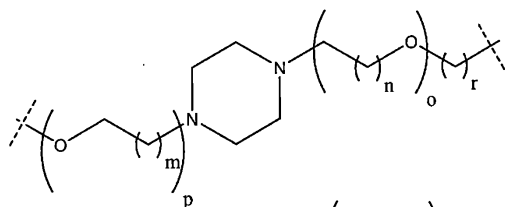
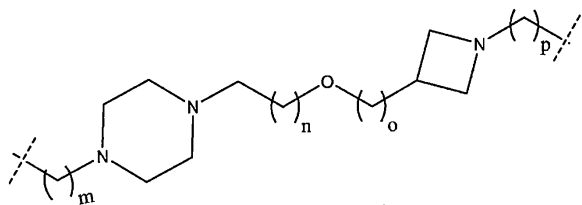
20

30

40

50

【化 2 9 - 1 2】



10

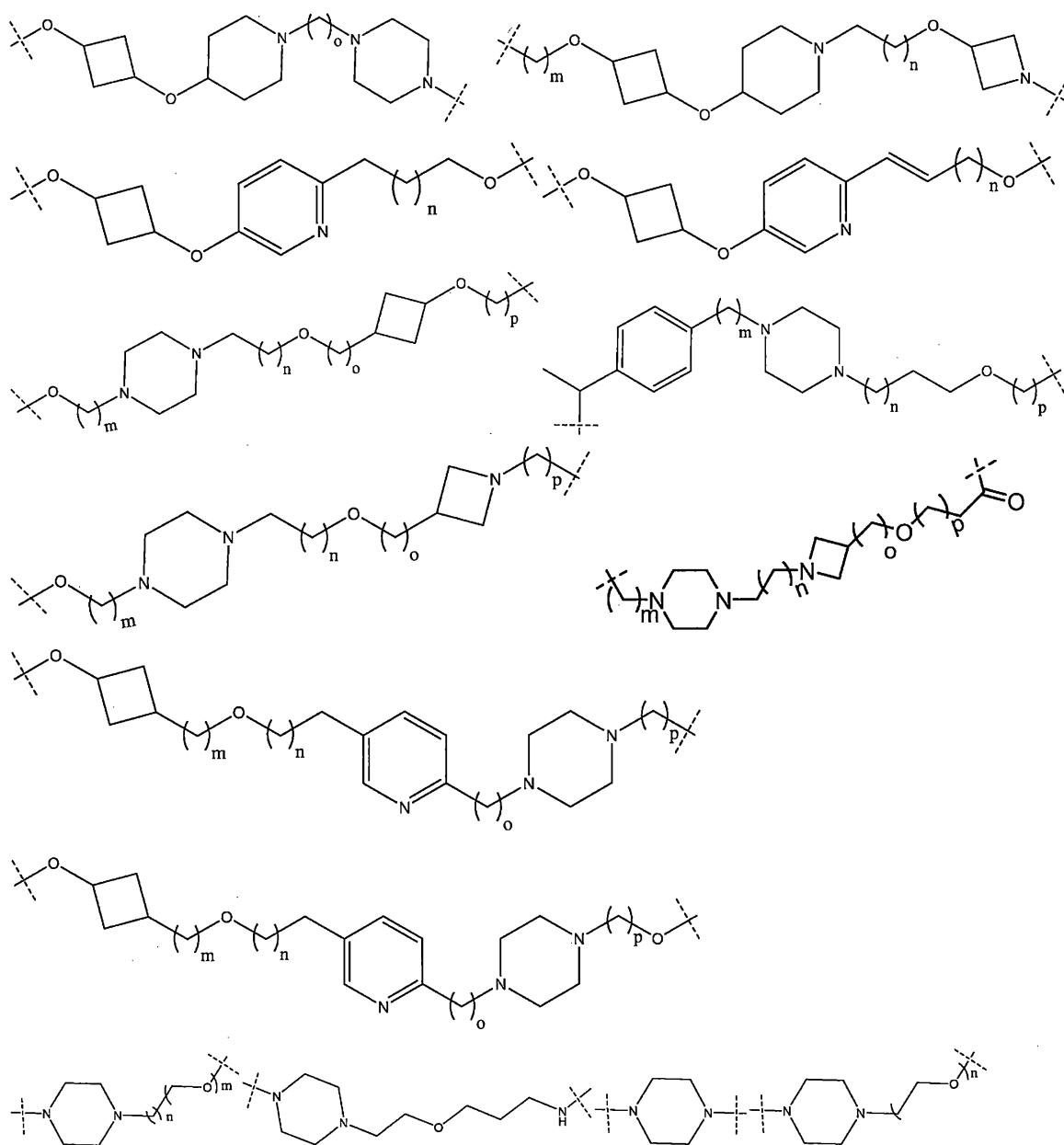
20

30

40

50

【化 29-13】



10

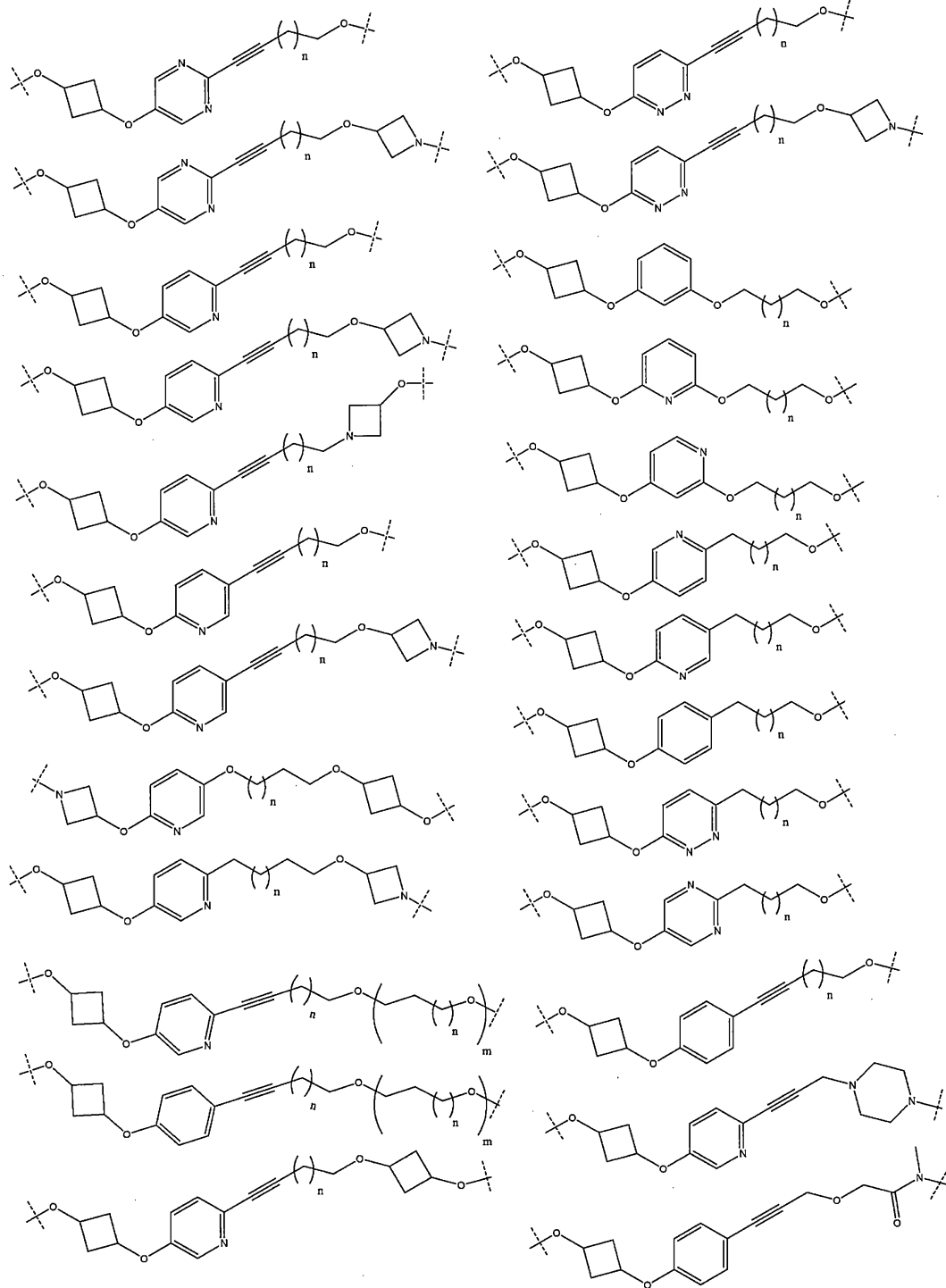
20

30

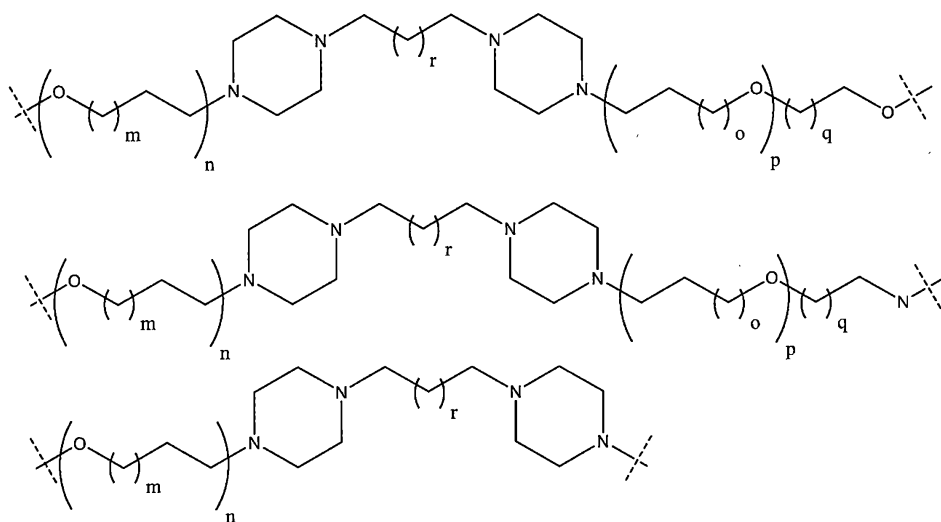
40

50

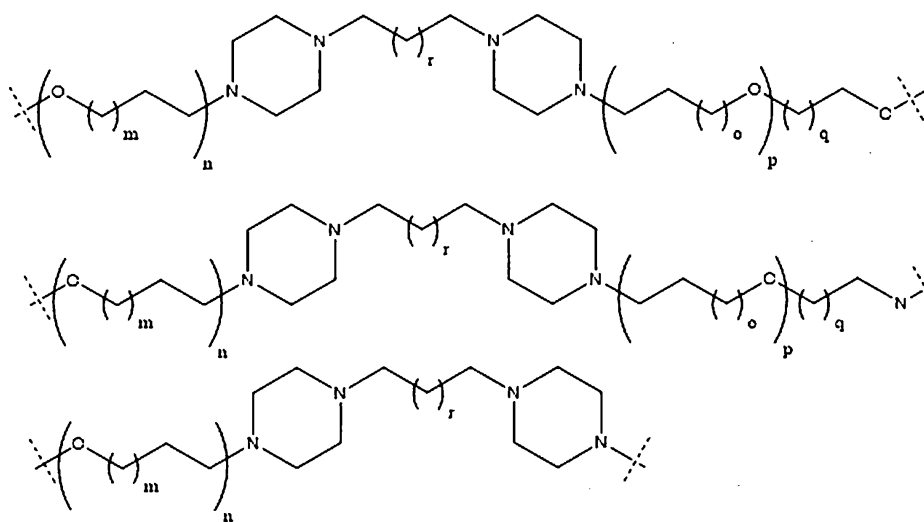
【化 2 9 - 1 4】



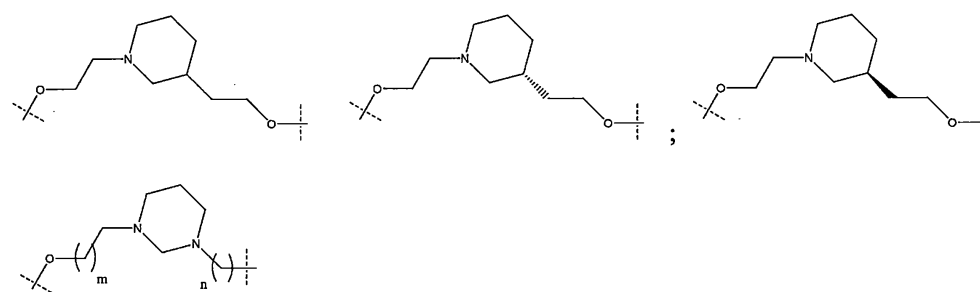
【化 2 9 - 1 5】



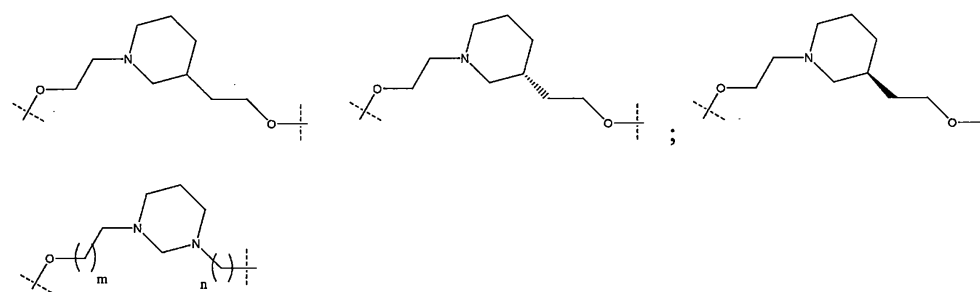
10



20



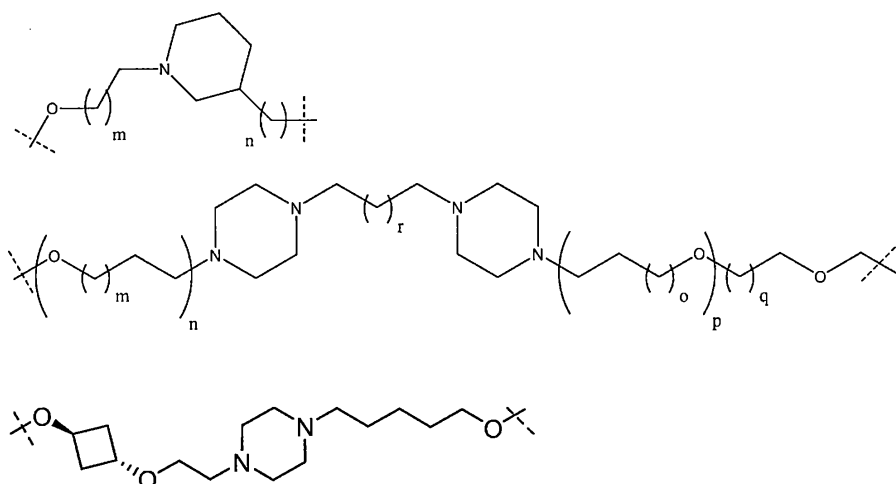
30



40

50

【化 29-16】



10

(式中、各 m 、 n 、 o 、 p 、 q 、 r 、及び s は、独立して、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20である)。

20

【0116】

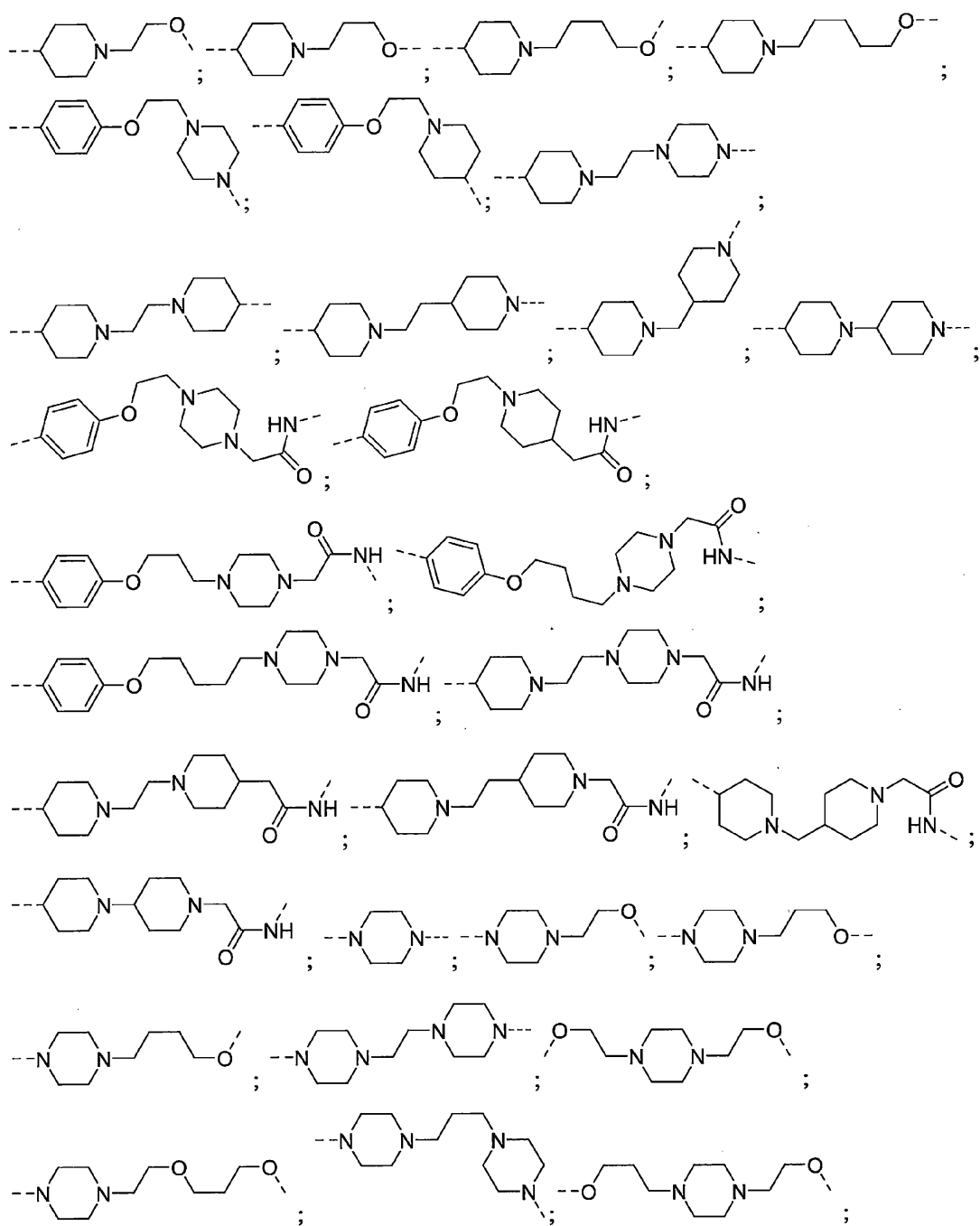
本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、リンカー(L)の A^L 単位は、以下からなる群から選択される：

30

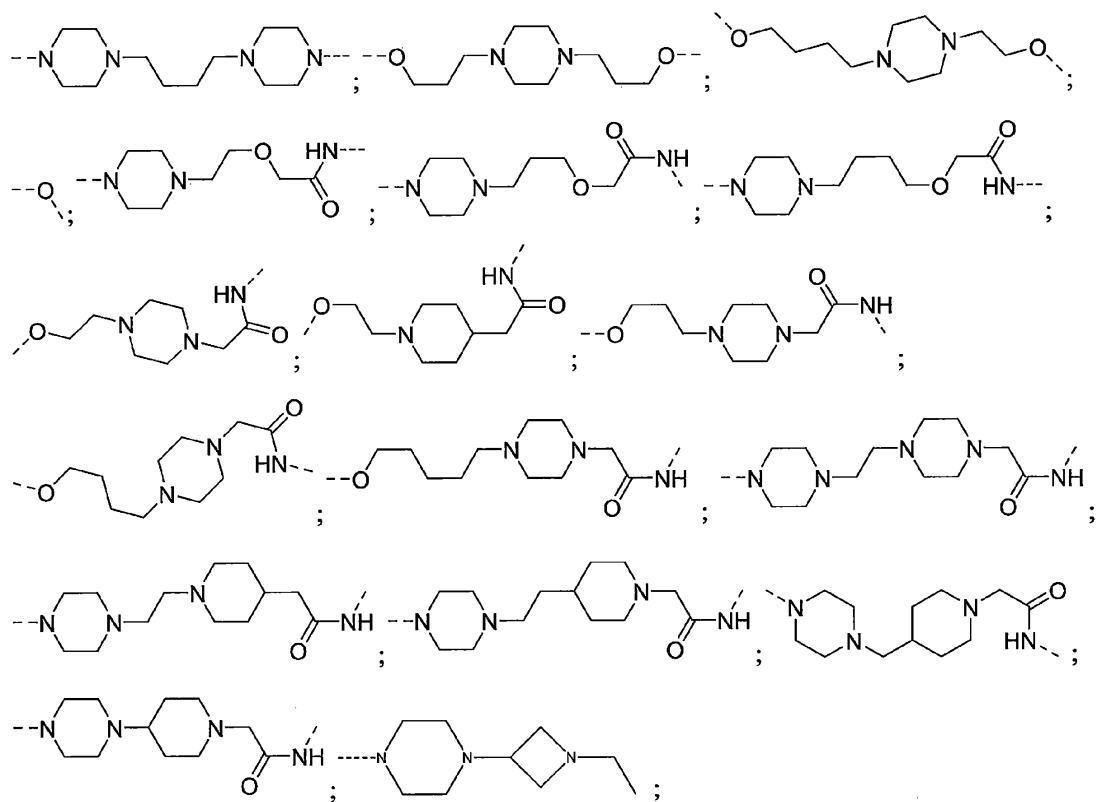
40

50

【化 3 0 - 1】



【化 3 0 - 2】



10

20

30

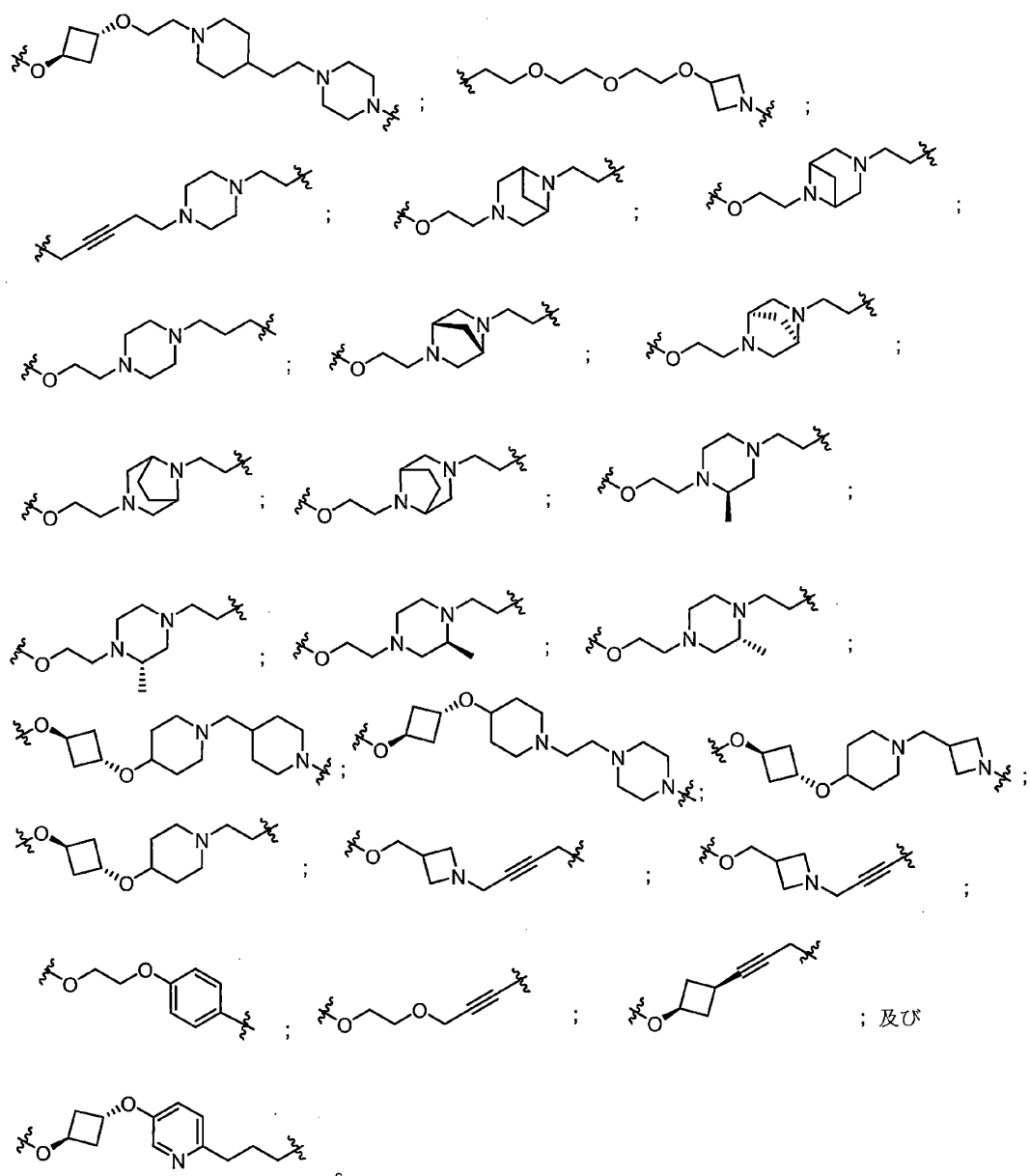
40

50

【化 3 0 - 3】



【化 3 0 - 4】



10

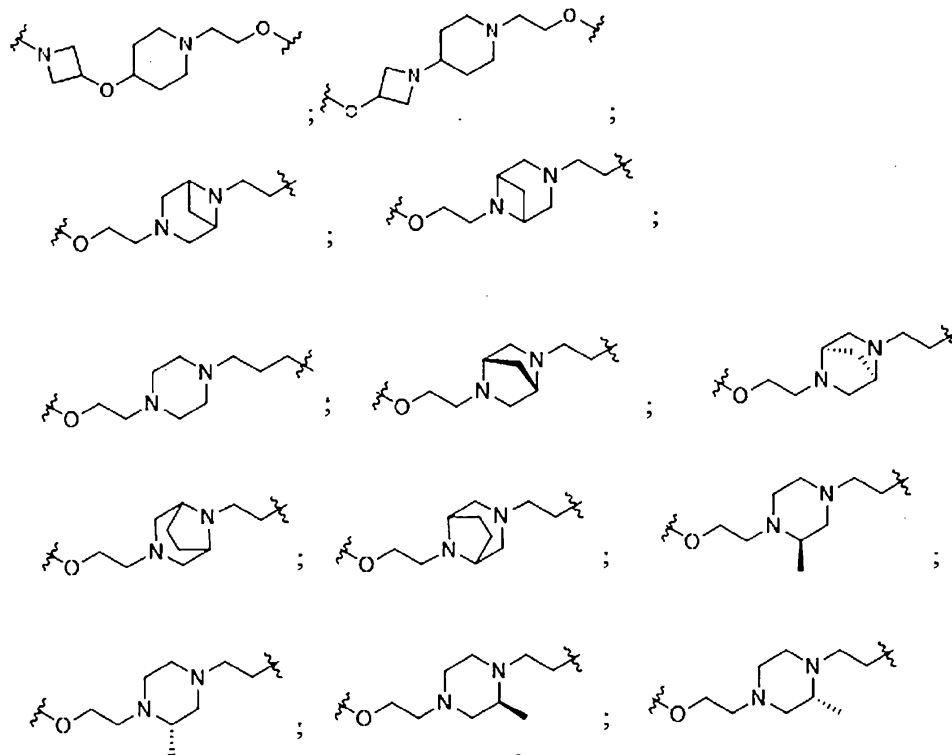
20

30

40

50

【化 3 0 - 5】



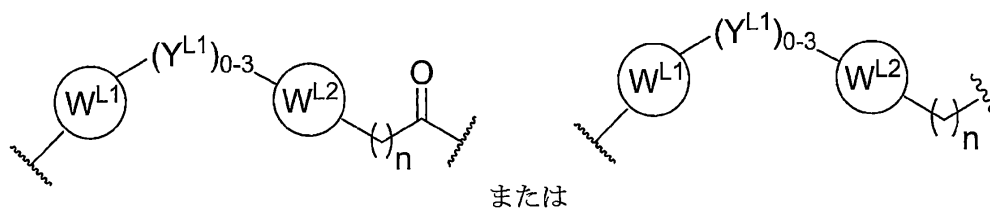
10

20

【0 1 1 7】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、リンカー（L）は、以下に示される構造から選択される構造を含む：

【化 3 1】



30

（式中、

W^{L1} 及び W^{L2} は、それぞれ独立して、不在、0～4個のヘテロ原子を含む4～8員環であり、これらは、 R^Q で任意選択により置換され、各 R^Q は、独立して、H、ハロ、OH、CN、 CF_3 、任意選択により置換された直鎖もしくは分岐鎖の C_1-C_6 アルキル、任意選択により置換された直鎖もしくは分岐鎖の C_1-C_6 アルコキシ、または2つの R^Q 基がそれらが結合している原子と一緒に形成される0～4個のヘテロ原子を含有する4～8員環系であり、

40

Y^{L1} は、それぞれ独立して、結合、任意選択により置換された直鎖もしくは分岐鎖の C_1-C_6 アルキル及び任意選択により1つ以上のC原子がOもしくは NR^{YL1} で置き換えられたもの、任意選択により置換された C_1-C_6 アルケン及び任意選択により1つ以上のC原子がOで置き換えられたもの、任意選択により置換された C_1-C_6 アルキン及び任意選択により1つ以上のC原子がOで置き換えられたもの、または任意選択により置換された直鎖もしくは分岐鎖の C_1-C_6 アルコキシであり、

R^{YL1} は、H、または任意選択により置換された直鎖もしくは分岐鎖の C_1-6 アルキル

50

であり、

n は、 $0 \sim 10$ であり、

【化 3 2】

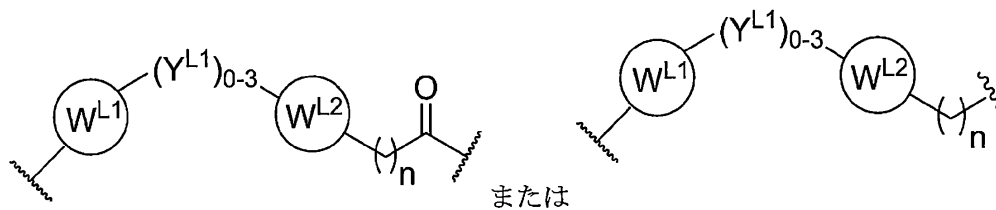


は、PTMまたはULMへの結合点を示す)。

【0118】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、リンカー (L) は、以下に示される構造から選択される構造を含む：

【化 3 3】



(式中、

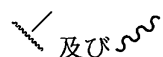
W^{L1} 及び W^{L2} は、それぞれ独立して、不在、ピペラジン、ピペリジン、モルホリンであり、これらは、 R^Q で任意選択により置換され、各 R^Q は、独立して、H、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、任意選択により置換された直鎖または分岐鎖の C_1-C_6 アルキル (例えば、メチル、エチル)、任意選択により置換された直鎖または分岐鎖の C_1-C_6 アルコキシ (例えば、メトキシ、エトキシ) であり、

Y^{L1} は、それぞれ独立して、結合、任意選択により置換された直鎖もしくは分岐鎖の C_1-C_6 アルキル及び任意選択により1つ以上のC原子がOもしくは NR^{YL1} で置き換えられたもの、任意選択により置換された C_1-C_6 アルケン及び任意選択により1つ以上のC原子がOで置き換えられたもの、任意選択により置換された C_1-C_6 アルキン及び任意選択により1つ以上のC原子がOで置き換えられたもの、または任意選択により置換された直鎖もしくは分岐鎖の C_1-C_6 アルコキシであり、

R^{YL1} は、H、または任意選択により置換された直鎖もしくは分岐鎖の C_1-C_6 アルキル (例えば、メチル、エチル) であり、

n は、 $0 \sim 10$ であり、

【化 3 4】



は、PTMまたはULMへの結合点を示す)。

【0119】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、リンカー (L) は、以下に示される構造から選択される構造を含む：

10

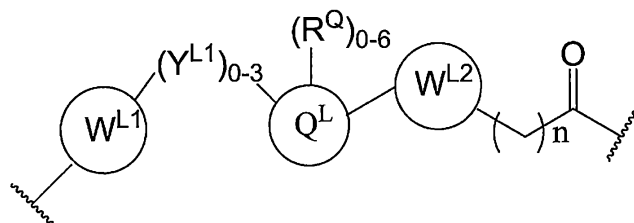
20

30

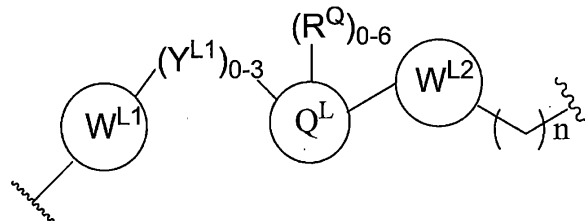
40

50

【化 3 5】



または



(式中、

W^{L1} 及び W^{L2} は、それぞれ独立して、不在、アリール、ヘテロアリール、環、複素環、C₁ - 6 アルキル及び任意選択により 1 つ以上の C 原子が O もしくは N R^{Y L 1} で置き換えられたもの、C₁ - 6 アルケン及び任意選択により 1 つ以上の C 原子が O で置き換えられたもの、C₁ - 6 アルキン及び任意選択により 1 つ以上の C 原子が O で置き換えられたもの、二環、ビアリール、ビヘテロアリール、または二複素環であり、このそれぞれは、R^Q で任意選択により置換され、各 R^Q は、H、ハロ、OH、CN、CF₃、ヒドロキシル、ニトロ、C≡CH、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、任意選択により置換された直鎖または分岐鎖の C₁ - C₆ アルキル、任意選択により置換された直鎖または分岐鎖の C₁ - C₆ アルコキシ、任意選択により置換された OC₁ - 3 アルキル（例えば、1 つ以上の F によって任意選択により置換されたもの）、OH、NH₂、N R^{Y 1} R^{Y 2}、CN、または 2 つの R^Q 基がそれらが結合している原子と一緒に形成される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を含有する 4 ~ 8 員環系であり、

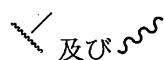
Y^{L 1} は、それぞれ独立して、結合、N R^{Y L 1}、O、S、N R^{Y L 2}、C R^{Y L 1} R^{Y L 2}、C=O、C=S、SO、SO₂、任意選択により置換された直鎖または分岐鎖の C₁ - C₆ アルキル及び任意選択により 1 つ以上の C 原子が O で置き換えられたもの；任意選択により置換された直鎖または分岐鎖の C₁ - C₆ アルコキシであり、

Q^L は、0 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 3 ~ 6 員脂環式環、二環式環または芳香環であり、これらは、任意選択により架橋され、0 ~ 6 個の R^Q で任意選択により置換され、各 R^Q は、独立して、H、任意選択により置換された直鎖もしくは分岐鎖の C₁ - 6 アルキル（例えば、1 つ以上のハロで任意選択により置換されたもの、C₁ - 6 アルコキシル）、または 2 つの R^Q 基がそれらが結合している原子と一緒に形成される 0 ~ 2 個のヘテロ原子を含有する 3 ~ 8 員環系であり、

R^{Y L 1}、R^{Y L 2} は、それぞれ独立して、H、OH、任意選択により置換された直鎖もしくは分岐鎖の C₁ - 6 アルキル（例えば、1 つ以上のハロで任意選択により置換されたもの、C₁ - 6 アルコキシル）、または R¹、R² がそれらが結合している原子と一緒に形成される 0 ~ 2 個のヘテロ原子を含有する 3 ~ 8 員環系であり、

n は、0 ~ 10 であり、

【化 3 6】



10

20

30

40

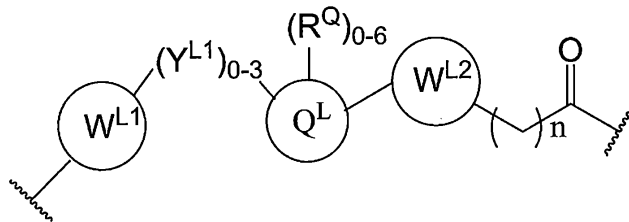
50

は、PTMまたはULMへの結合点を示す)。

【0120】

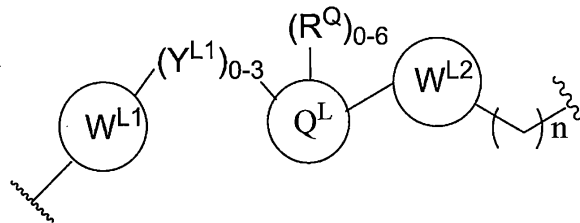
本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、リンカー(L)は、以下に示される構造から選択される構造を含む：

【化37】



10

または



20

(式中、

W^{L1} 及び W^{L2} は、それぞれ独立して、不在、シクロヘキサン、シクロペンタン、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、 C_{1-6} アルキル及び任意選択により1つ以上のC原子がOもしくは NR^{YL1} で置き換えられたもの、 C_{1-6} アルケン及び任意選択により1つ以上のC原子がOで置き換えられたもの、 C_{1-6} アルキン及び任意選択により1つ以上のC原子がOで置き換えられたものであり、これらはそれぞれ R^Q で任意選択により置換され、各 R^Q は、独立して、H、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 OH 、 CN 、 CF_3 、ヒドロキシル、任意選択により置換された直鎖もしくは分岐鎖の C_{1-6} アルキル（例えば、メチル、エチル）、または任意選択により置換された直鎖もしくは分岐鎖の C_{1-6} アルコキシであり、 Y^{L1} は、それぞれ独立して、結合、 NR^{YL1} 、 O 、 $CR^{YL1}R^{YL2}$ 、 $C=O$ 、任意選択により置換された直鎖もしくは分岐鎖の C_{1-6} アルキル及び任意選択により1つ以上のC原子がOもしくは NR^{YL1} で置き換えられたもの、 C_{1-6} アルケン及び任意選択により1つ以上のC原子がOで置き換えられたもの、 C_{1-6} アルキン及び任意選択により1つ以上のC原子がOで置き換えられたもの、または任意選択により置換された直鎖もしくは分岐鎖の C_{1-6} アルコキシであり、

30

Q^L は、3～6員の複素環式環、複素二環、またはヘテロアリール環であり、0～6個の R^Q で任意選択により置換され、各 R^Q は、独立して、H、または任意選択により置換された直鎖もしくは分岐鎖の C_{1-6} アルキル（例えば、1つ以上のハロで任意選択により置換されたもの、 C_{1-6} アルコキシル）であり、

40

R^{YL1} 、 R^{YL2} は、それぞれ独立して、H、任意選択により置換された直鎖または分岐鎖の C_{1-6} アルキル（例えば、メチル、エチル、1つ以上のハロで任意選択により置換されたもの、 C_{1-6} アルコキシル）であり、

n は、0～10であり、

50

【化 3 8】



は、PTMまたはULMへの結合点を示す)。

【0121】

例示的なPTM

本開示の一態様において、PTM基(LTM基とも称される)は、標的タンパク質、LRK2またはその変異形態に結合する。

10

【0122】

以下に記載される組成物は、本発明に従って使用することができるLRK2結合部分のメンバーを例示するものである。これらの結合部分は、LRK2タンパク質(LTMが結合する)をユビキチンリガーゼに近接して提示するために、ユビキチン化と、それに続く分解のために、好ましくは化学連結基を介して、ユビキチンリガーゼ結合部分(CLM)に連結される。

【0123】

ある特定の文脈において、「標的タンパク質」という用語は、ユビキチン化及び分解される標的タンパク質であるロイシンリッチリピートキナーゼファミリーのメンバーのLRK2タンパク質を指すために使用される。他の文脈において、「標的タンパク質」という用語は、G2019S、I2020T、N1437H、R1441G/C/H、及びY1699Cからなる群から選択される1つまたは変異を有するLRKタンパク質などのLRK2タンパク質の変異形態を指すために使用される。

20

【0124】

「タンパク質標的部分」またはPTMという用語は、LRK2またはその変異形態に結合する小分子を記載するために使用され、そのタンパク質をユビキチン化及び分解の標的とするために使用することができる。

【0125】

本明細書に記載される組成物は、これらのPTMのいくつかの使用を例示するものである。

30

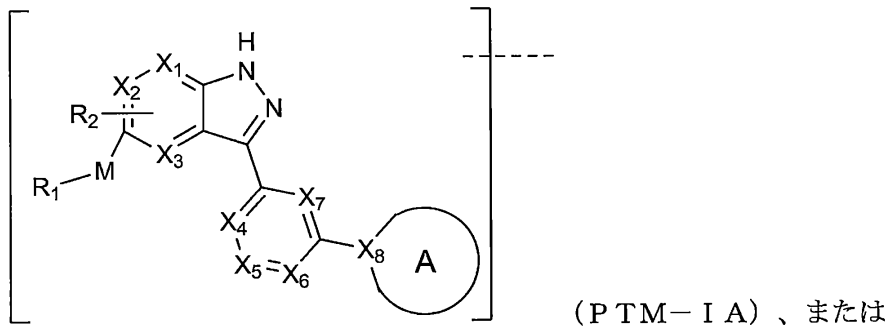
【0126】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、PTMは、LRK2に結合する小分子である。例えば、本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、PTMは、化学構造PTM-IAまたはPTM-IBによって表される：

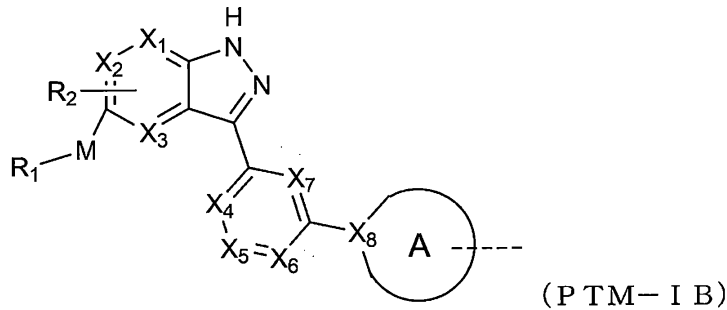
40

50

【化 3 9】



10



20

(式中、

R_1 は、直鎖もしくは分岐鎖の C 1 - C 6 アルキル (例えば、イソプロピルまたは *tert*-ブチル)、任意選択により置換された C 3 - C 6 シクロアルキル (例えば、任意選択により置換された C 3 - C 5 シクロアルキル、メチル化 C 3 - C 5 シクロアルキル、または

【化 4 0】



30

(式中、破線は、PTMのMへの結合点である)、直鎖もしくは分岐鎖の C 1 - C 6 ハロアルキル (例えば、直鎖または分岐鎖の C 1 - C 4 ハロアルキル)、任意選択により置換された C 3 - C 6 ハロシクロアルキル (例えば、C 3 - C 5 ハロシクロアルキル)、任意選択により置換されたアルキルニトリル (例えば、C 1 - C 4 アルキルニトリル)、任意選択により置換された C 3 - C 6 シクロニトリル (例えば、C 3 - C 5 シクロニトリル) から選択され、

R_2 は、水素、ハロゲン (例えば、F、Cl、または Br)、C 1 - C 3 アルキル、または C 1 - C 3 フルオロアルキルから選択され、

40

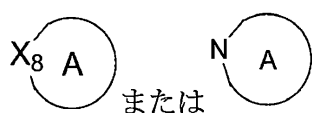
X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、及び X_7 は、それぞれ独立して、C、CH または N であり、ここで、 X_1 、 X_2 、及び X_3 は、それぞれ、CH である場合、 R_2 で任意選択により置換され、

X_8 は、CH、S、または N であり、

M は、CH₂、NH、または O であり、

50

【化 4 1】



は、N、O、及びSから選択される1～4個（例えば、1、2、3、または4個）のヘテロ原子を含有する、任意選択により置換された3～10員シクロアルキルまたはヘテロサイロアルキル（例えば、1つ以上（例えば、1、2、3、または4個）の置換で任意選択により置換されたもの）であり、

PTMの

【化 4 2】



は、リンカー（L）またはULMとの結合点を示す）。

【0127】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、PTMは、化学構造PTM-III A、PTM-III B、PTM-IIII A、及びPTM-IIII Bによって表される。

10

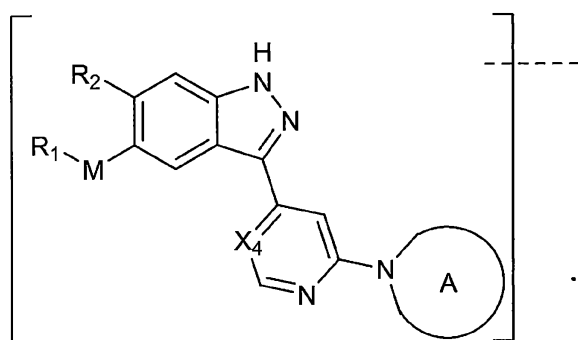
20

30

40

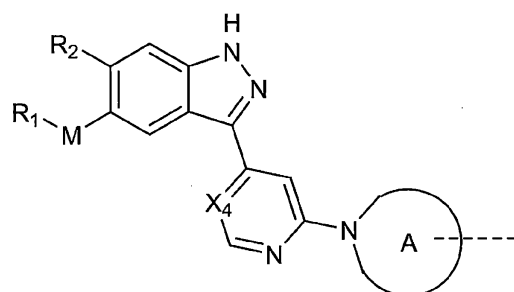
50

【化 4 3】



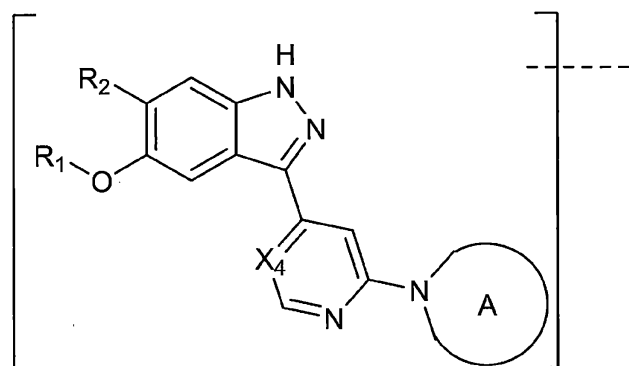
(PTM-III A)、または

10



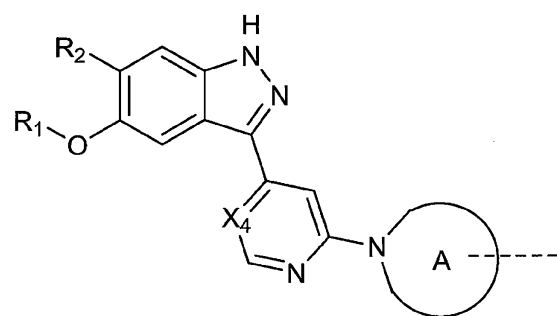
(PTM-III B)、または

20



(PTM-III A)、または

30



(PTM-III B)

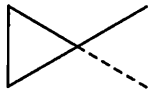
40

(式中、

R_1 は、直鎖もしくは分岐鎖の C1-C6 アルキル (例えば、イソプロピルまたは *tert*-ブチル)、任意選択により置換された C3-C6 シクロアルキル (例えば、任意選択により置換された C3-C5 シクロアルキル、メチル化 C3-C5 シクロアルキル、または

50

【化 4 4】



(式中、破線は、PTMのMまたは酸素原子への結合点である)、直鎖もしくは分岐鎖のC1-C6ハロアルキル(例えば、直鎖または分岐鎖のC1-C4ハロアルキル)、任意選択により置換されたC3-C6ハロシクロアルキル(例えば、C3-C5ハロシクロアルキル)、任意選択により置換されたアルキルニトリル(例えば、C1-C4アルキルニトリル)、任意選択により置換されたC3-C6シクロニトリル(例えば、C3-C5シクロニトリル)であり、

10

R₂は、水素、ハロゲン(例えば、F、Cl、またはBr)、C1-C3アルキル、またはC1-C3フルオロアルキルであり、

X₄は、CHまたはNであり、

Mは、CH₂、NH、またはOであり、

【化 4 5】



20

は、N、O、及びSから選択される1~4個(例えば、1、2、3、または4個)のヘテロ原子を含有する、任意選択により置換された3~10員ヘテロサイロアルキル(例えば、1つ以上(例えば、1、2、3、または4個)の置換で任意選択により置換されたもの)であり、

PTMの

【化 4 6】

30



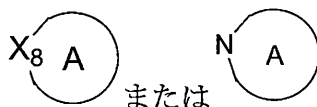
は、化学リンカー基またはULMとの結合点を示す)。

【0128】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、

【化 4 7】

40

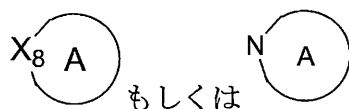


は、1~4個の置換を含み、それぞれ独立して、ハロゲン、OH、NH₂、N(C1-C3アルキル)₂、直鎖または分岐鎖のC1-C4アルキル(例えば、メチルまたはエチル)、直鎖または分岐鎖のC1-C4ヒドロキシアルキル、直鎖または分岐鎖のC1-C4アルコキシ、及び直鎖または分岐鎖のC1-C4ハロアルキル)から選択される。

【0129】

50

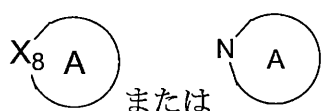
本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、PTMは、
【化48】



のヘテロシクロアルキルの原子またはその置換基を介してLまたはULMに共有結合的に連結される。

【0130】

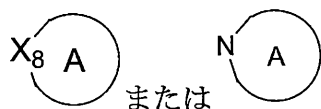
本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、
【化49】



は、4～7員（例えば、4、5、6、または7員）のシクロアルキルまたはN、O、及びSから選択される1～4個（例えば、1、2、3、または4個）のヘテロ原子を含有するヘテロシクロアルキルであり、これらは、1つ以上（例えば、1、2、3、または4個）の置換で任意選択により置換され、それぞれ独立して、ハロゲン、OH、NH₂、N（C1-C3アルキル）₂、直鎖または分岐鎖のC1-C4アルキル、直鎖または分岐鎖のC1-C4ヒドロキシアルキル、直鎖または分岐鎖のC1-C4アルコキシ、及び直鎖または分岐鎖のC1-C4ハロアルキルから選択される。

【0131】

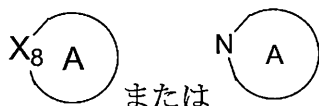
本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、
【化50】



は、4～7員（例えば、5または6員）のシクロアルキルまたはN、O、及びSから選択される1～4個（例えば、1、2、3、または4個）のヘテロ原子を含有するヘテロシクロアルキルであり、環は、1つ以上（例えば、1、2、3、または4個）の置換で任意選択により置換され、それぞれ独立して、直鎖または分岐鎖のC1-C3アルキル（例えば、メチル）、直鎖または分岐鎖のC1-C3アルコキシ（例えば、メトキシ）、及び直鎖または分岐鎖のC1-C3ハロアルキルから選択される。

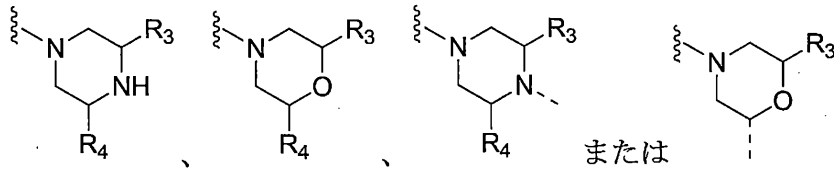
【0132】

本明細書に記載される本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、
【化51】



は、以下である：

【化 5 2】



10

(式中、

R_3 及び R_4 は、それぞれ独立して、H、ハロゲン、OH、 NH_2 、N (C 1 - C 3 アルキル)₂、直鎖または分岐鎖の C 1 - C 4 アルキル、直鎖または分岐鎖の C 1 - C 4 ヒドロキシアルキル、直鎖または分岐鎖の C 1 - C 4 アルコキシ、及び直鎖または分岐鎖の C 1 - C 4 ハロアルキルから選択され、

【化 5 3】



20

は、

【化 5 4】



の結合点（すなわち、PTMの6員ヘテロアリアルとの結合点）を示し、

【化 5 5】



30

は、PTMとLまたはULMとの結合点を示し、存在しない場合は、

【化 5 6】



40

は、6員ヘテロシクロアルキルの原子（例えば、炭素または窒素）、 R_3 、または R_4 を介してLまたはULMに結合され得る）。

【0 1 3 3】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、限定するものではないが、前述の段落または以下の段落において、

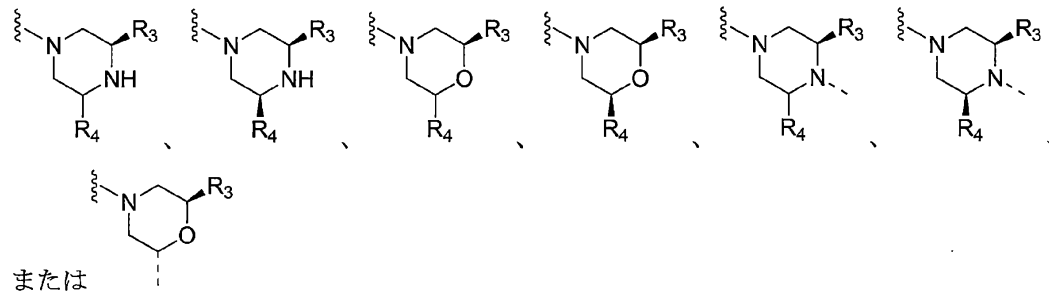
50

【化 5 7】



は、

【化 5 8】



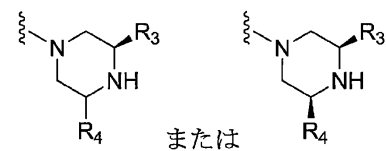
である。本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、限定するものではないが、前述の段落において、

【化 5 9】



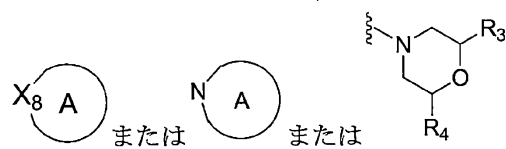
は、

【化 6 0】



である。本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、限定するものではないが、前述の段落において、

【化 6 1】



10

20

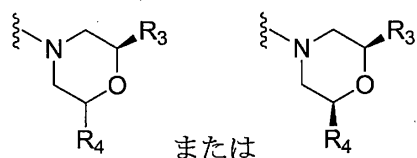
30

40

50

は、

【化 6 2】

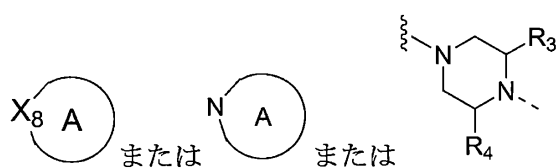


10

である。

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、限定するものではないが、前述の段落において、

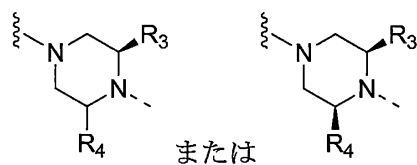
【化 6 3】



20

は、

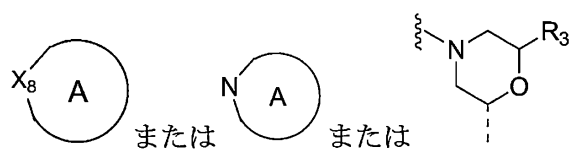
【化 6 4】



30

である。本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、限定するものではないが、前述の段落において、

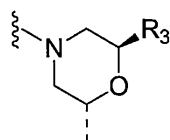
【化 6 5】



40

は、

【化 6 6】



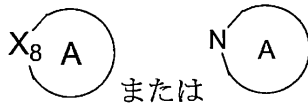
50

である。

【0134】

本明細書に記載される本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、

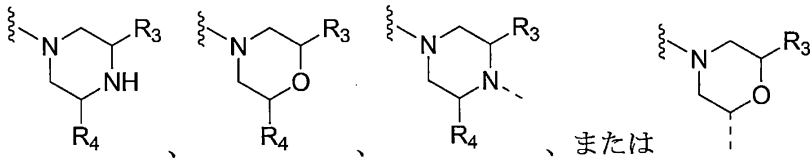
【化67】



10

は、以下である：

【化68】



20

(式中、

R_3 は、Hまたは直鎖もしくは分岐鎖のC1-C3アルキル（例えば、メチルまたはエチル）であり、

R_4 は、Hまたは直鎖もしくは分岐鎖のC1-C3アルキル（例えば、メチルまたはエチル）であり、

【化69】



30

は、

【化70】



の結合点（すなわち、PTMの6員ヘテロアリアルとの結合点）を示し、

【化71】

40

は、PTMとLまたはULMとの結合点を示し、存在しない場合は、

50

【化 7 2】



は、6員ヘテロシクロアルキルの原子（例えば、6員ヘテロシクロアルキルの炭素または窒素）、R₃、またはR₄を介してLまたはULMに結合され得る）。

【0 1 3 5】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、

【化 7 3】



は、以下から選択される：

10

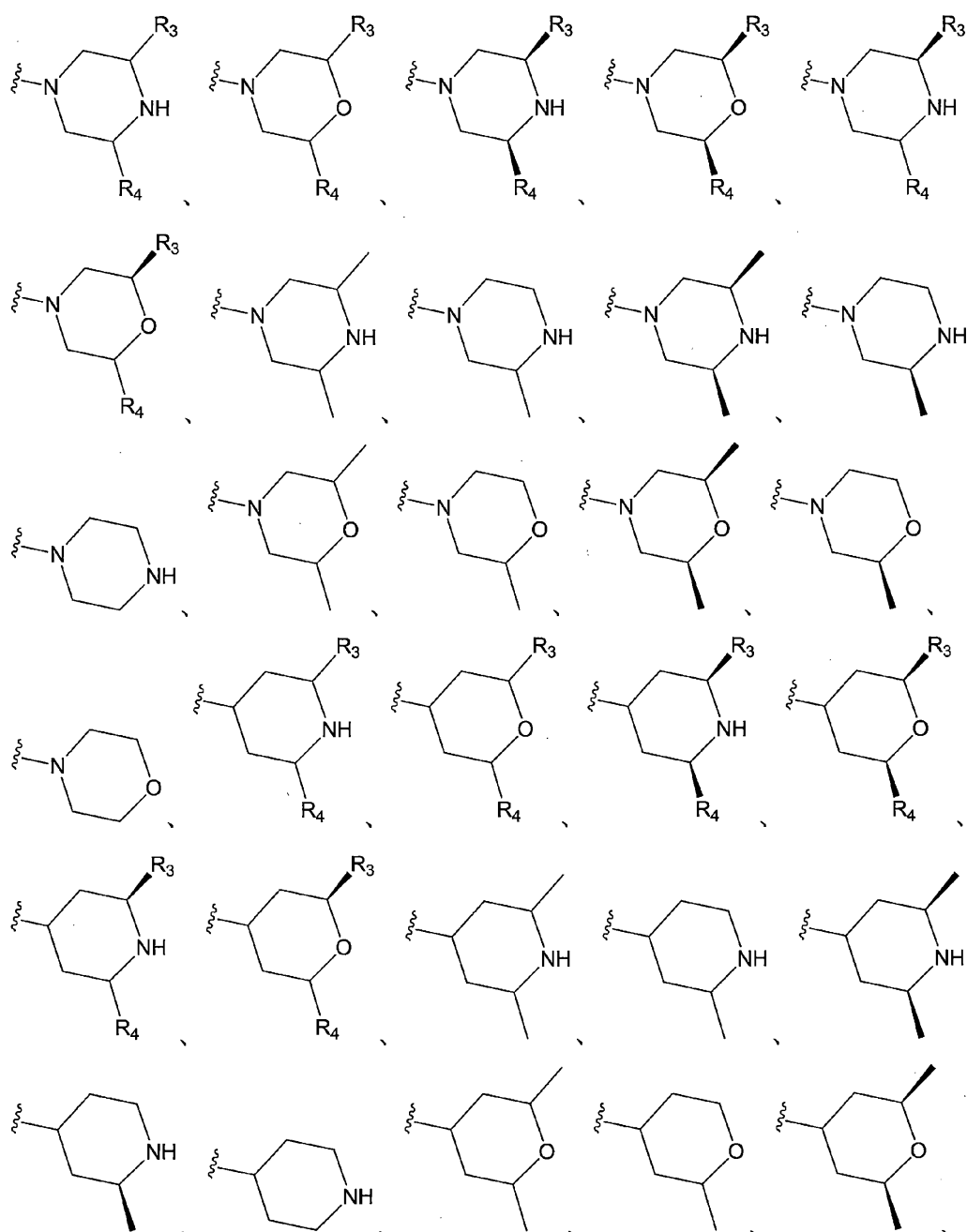
20

30

40

50

【化 7 4 - 1】

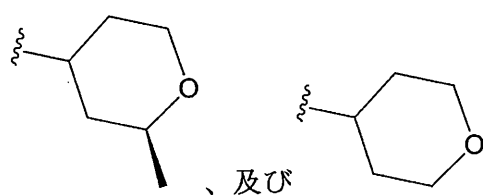


10

20

30

【化 7 4 - 2】



40

(式中、R₃ 及び R₄ は、本明細書に記載される任意の態様または実施形態において記載

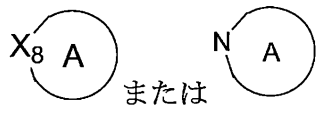
50

されたとおりに定義される)。

【0136】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、

【化75】



10

は、以下から選択される：

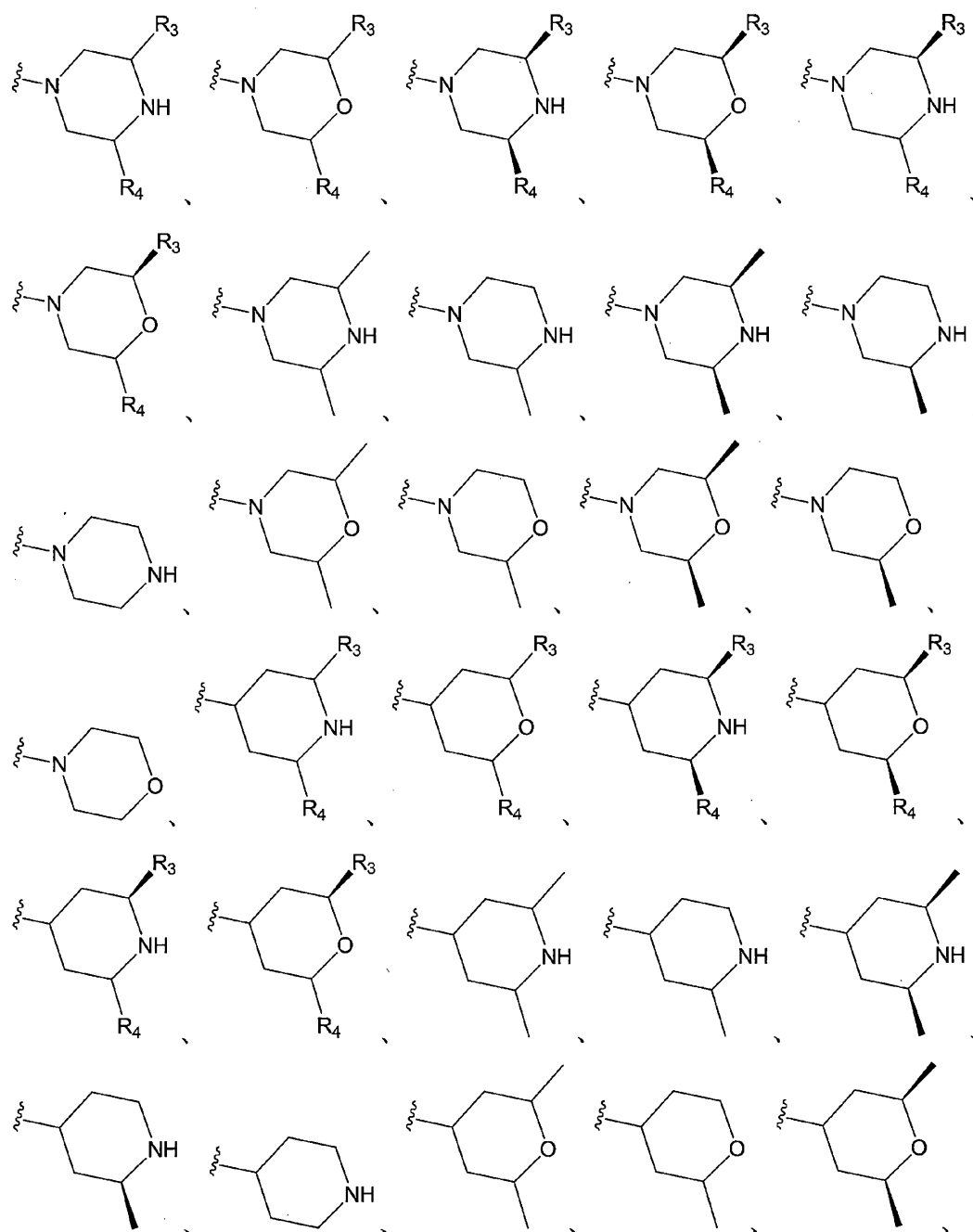
20

30

40

50

【化 7 6 - 1】

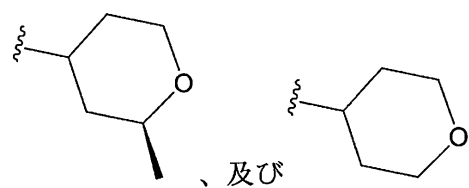


10

20

30

【化 7 6 - 2】



40

(式中、

R₃ 及び R₄ は、本明細書に記載される任意の態様または実施形態において記載されると

50

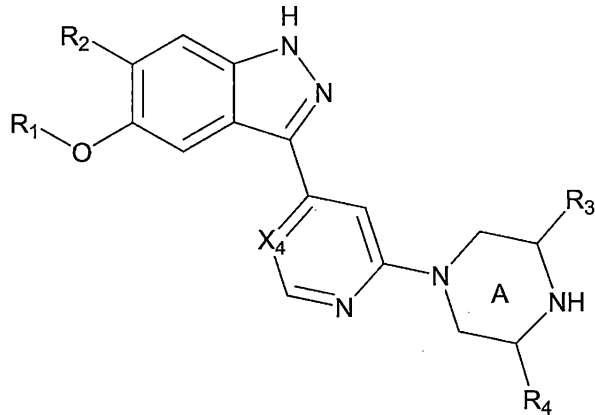
おりに定義され、

ヘテロシクロアルキルは、ヘテロシクロアルキルの原子またはその置換基（例えば、 R_3 、 R_4 、またはメチル基）を介してLまたはPTMに結合される）。

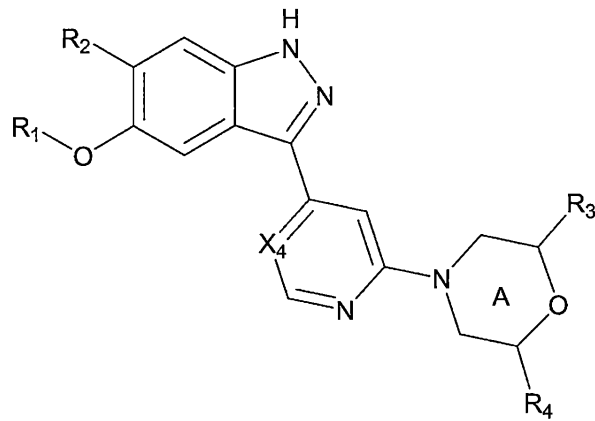
【0137】

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

【化77】



(PTM-III) または



(PTM-IV)

（式中、

X_4 、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 は、本明細書に記載される任意の態様または実施形態において記載されるとおりに定義され、

PTMは、ヘテロサイロアルキルAの原子（例えば、ヘテロシクロアルキルの炭素または窒素）、 R_3 、または R_4 を介してLまたはULMに結合される）。

【0138】

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

10

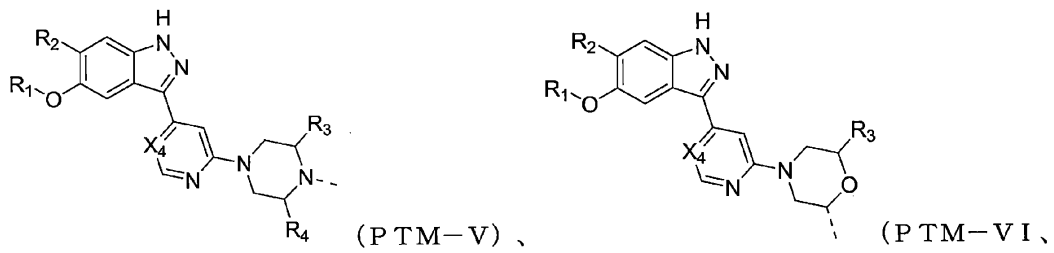
20

30

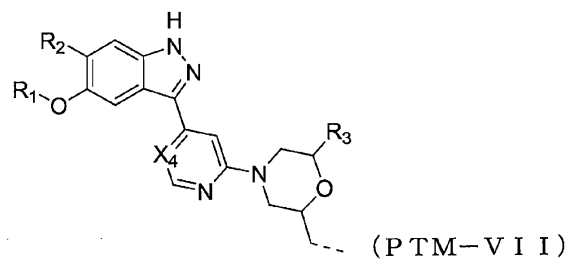
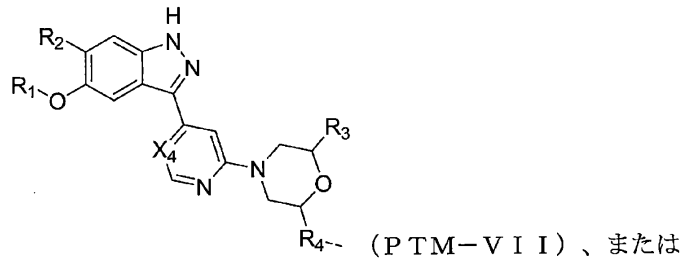
40

50

【化 7 8】



10



20

(式中、

X₄、R₁、R₂、R₃及びR₄は、本明細書に記載される任意の態様または実施形態において記載されるとおりに定義され、

PTMの

【化 7 9】

30

は、LまたはULMとの結合点を示す)。

【0139】

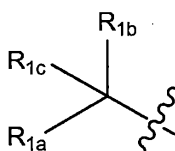
本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、R₁は、任意選択により置換されたC3-C5シクロアルキル及び直鎖または分岐鎖のC1-C4アルキルから選択される。

【0140】

40

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、R₁は、

【化 8 0】



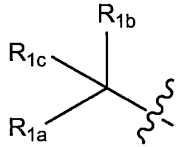
50

であり、式中、 R_{1a} 、 R_{1b} 、及び R_{1c} は、それぞれ独立して、Hまたは直鎖もしくは分岐鎖のC1-C2アルキルであり、それぞれ1つ以上のハロゲンまたはニトリル基で任意選択により置換されるか、あるいは、 R_{1a} または R_{1b} がそれらが結合している炭素と一緒に1つ以上のC1-C3アルキル、ニトリル基、またはハロゲンで任意選択により置換されるC3-C6シクロアルキルを形成する。

【0141】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、 R_1 は、

【化81】



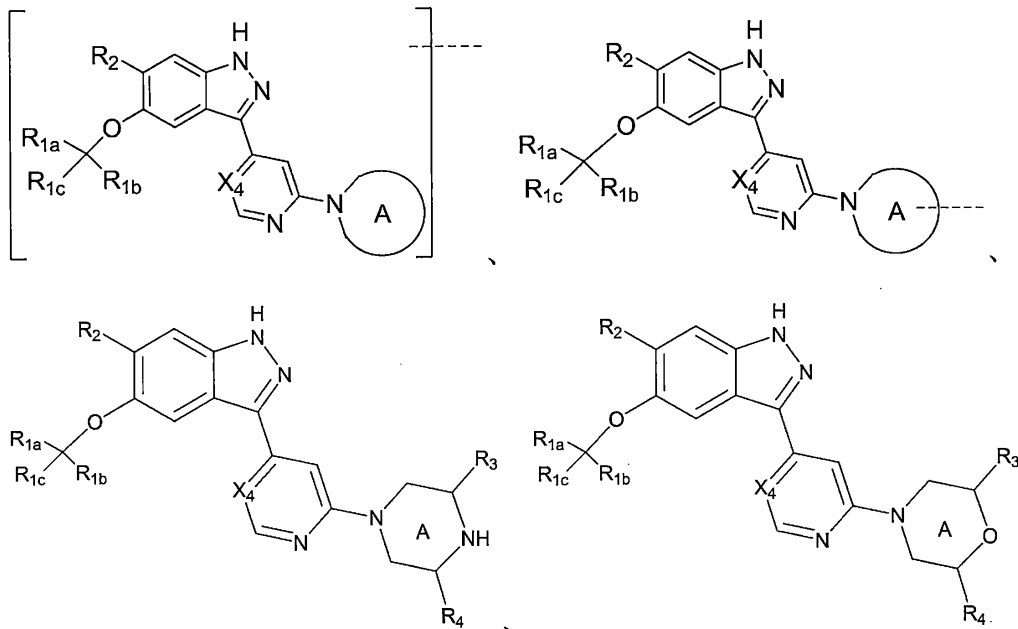
10

であり、式中、 R_{1a} 、 R_{1b} 、及び R_{1c} は、それぞれ独立して、Hまたは直鎖もしくは分岐鎖のC1-C2アルキルであるか、あるいは、 R_{1a} または R_{1b} がそれらが結合している炭素と一緒に1つ以上のC3-C6シクロアルキルを形成する。

【0142】

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

【化82】



30

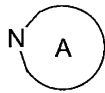
40

(式中、

X、 R_{1a} 、 R_{1b} 、 R_{1c} 、 R_3 、 R_4 、及び

50

【化 8 3】



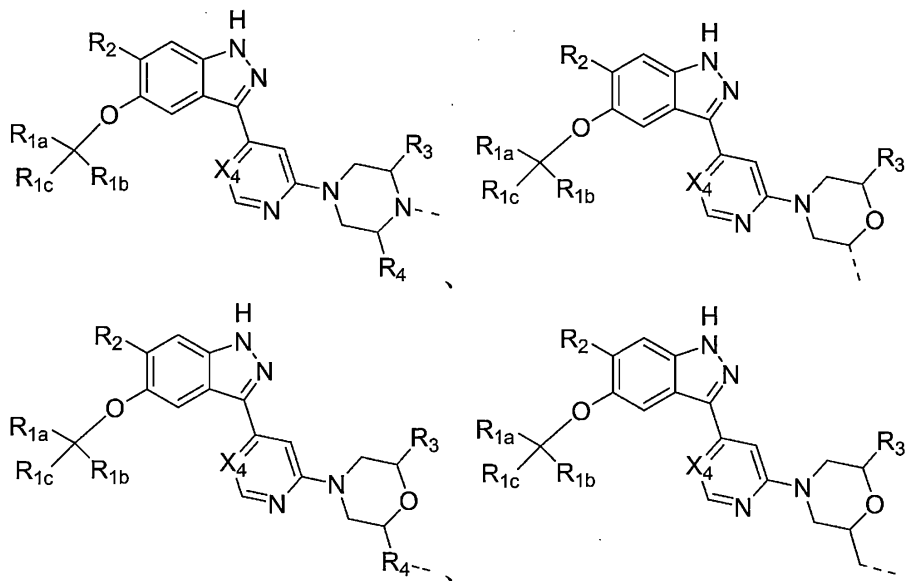
のそれぞれは、本明細書に記載される任意の態様または実施形態において記載されるとおりに定義され、

L または U L M は、ヘテロシクロアルキル A の原子（例えば、ヘテロシクロアルキルの炭素または窒素）、R₃、または R₄ を介して結合される）。

【0143】

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

【化 8 4】



（式中、

X₄、R_{1a}、R_{1b}、R_{1c}、R₃、及び R₄ のそれぞれは、本明細書に記載される任意の態様または実施形態において記載されるとおりに定義され、

P T M の

【化 8 5】

は、L または U L M との結合点及び存在しない場合を示す。

【0144】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、R₁ は、

10

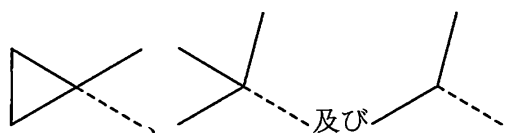
20

30

40

50

【化 8 6】



から選択され、式中、破線は、PTMのMまたは酸素原子への結合点である。

【0145】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、 R_2 は、HまたはFである。

【0146】

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

10

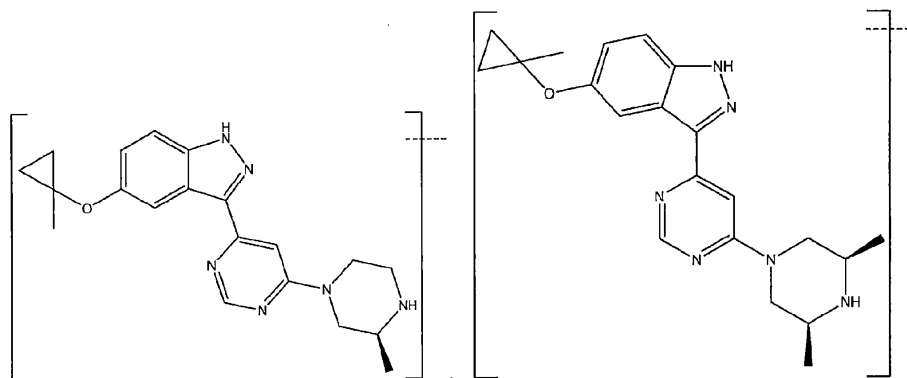
20

30

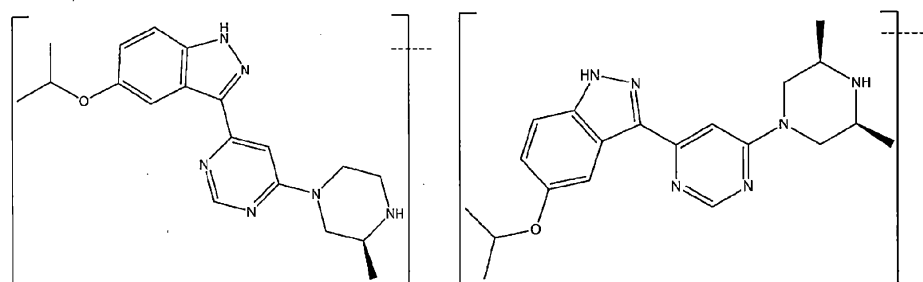
40

50

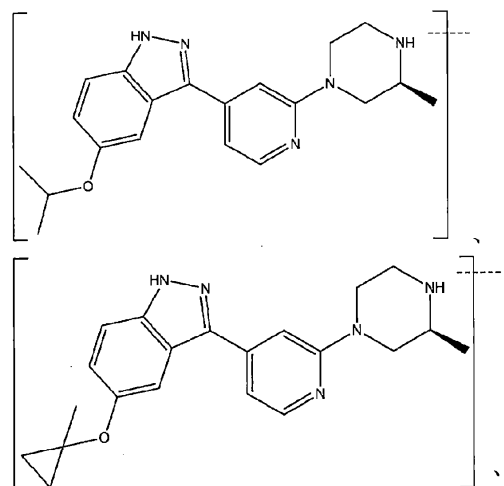
【化 8 7 - 1】



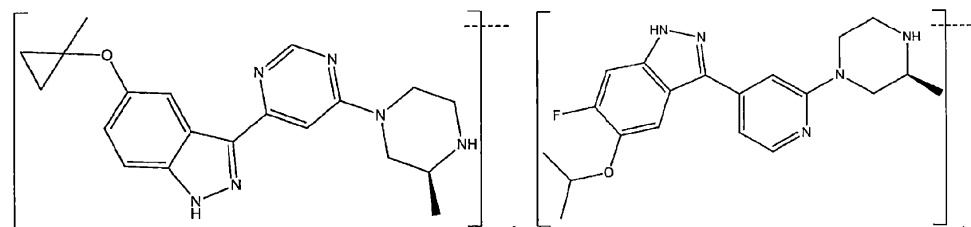
10



20



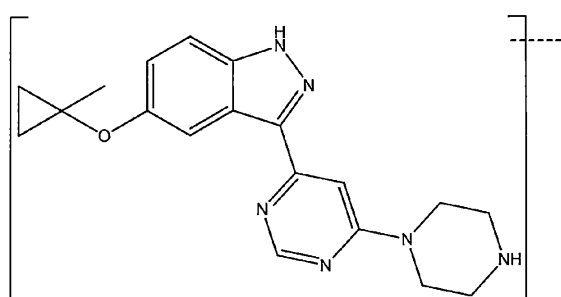
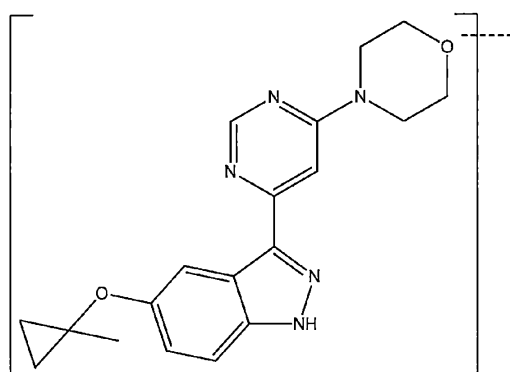
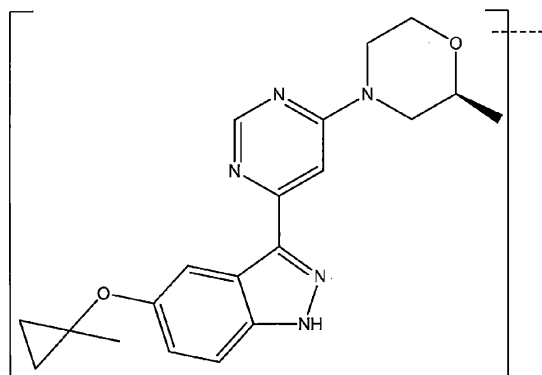
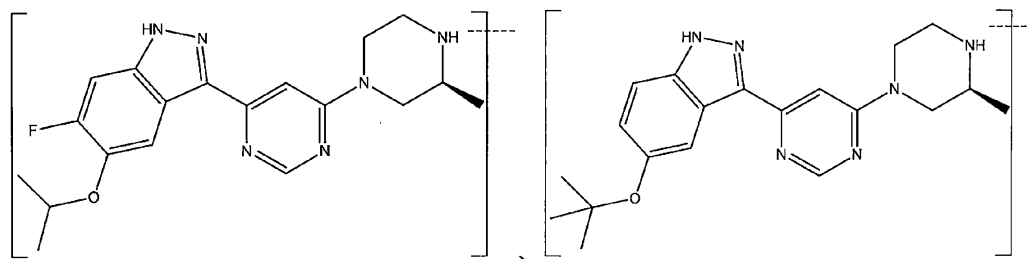
30



40

50

【化 8 7 - 2】



10

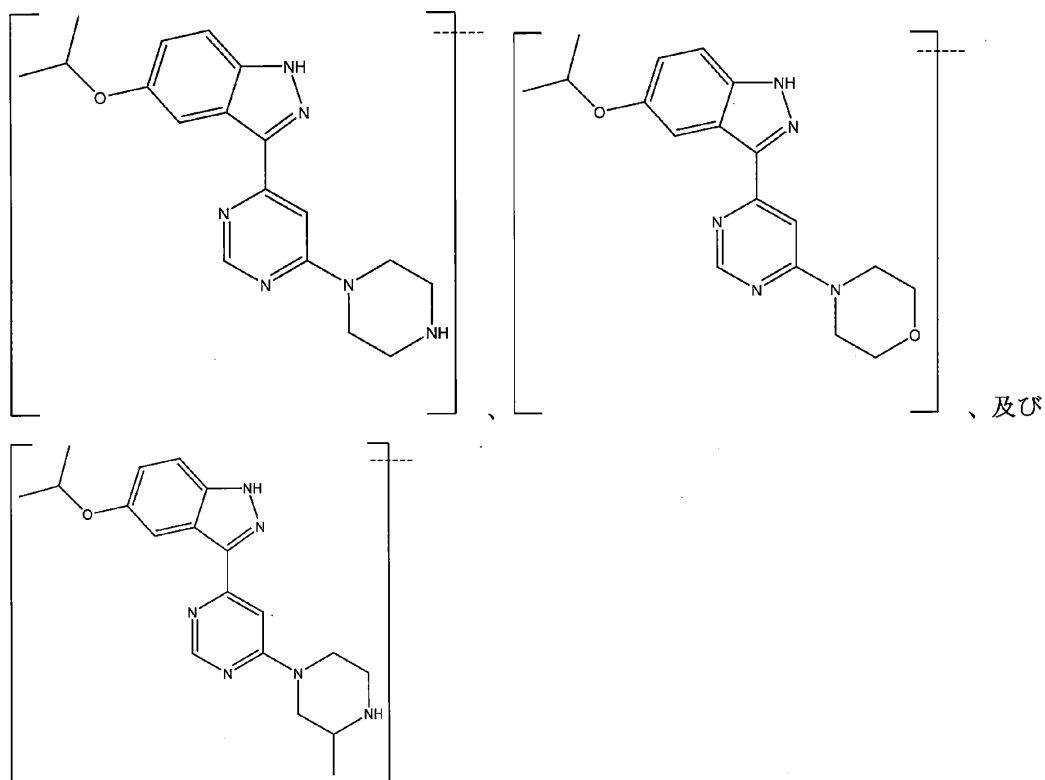
20

30

40

50

【化 8 7 - 3】



10

20

(式中、PTMの
【化 8 8】

30

は、化学リンカー基またはULMとの結合点を示す)。

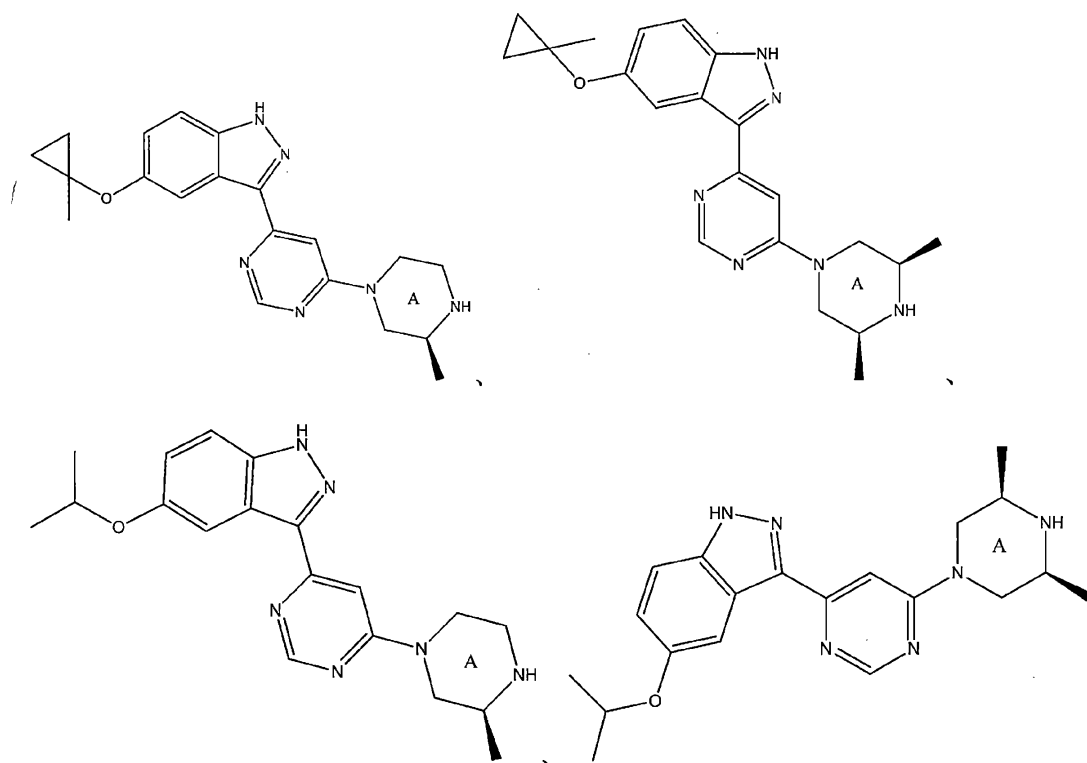
【0147】

本明細書に記載される任意の態様実施形態において、PTMは、以下の化学構造を有する：

40

50

【化 8 9 - 1】



10

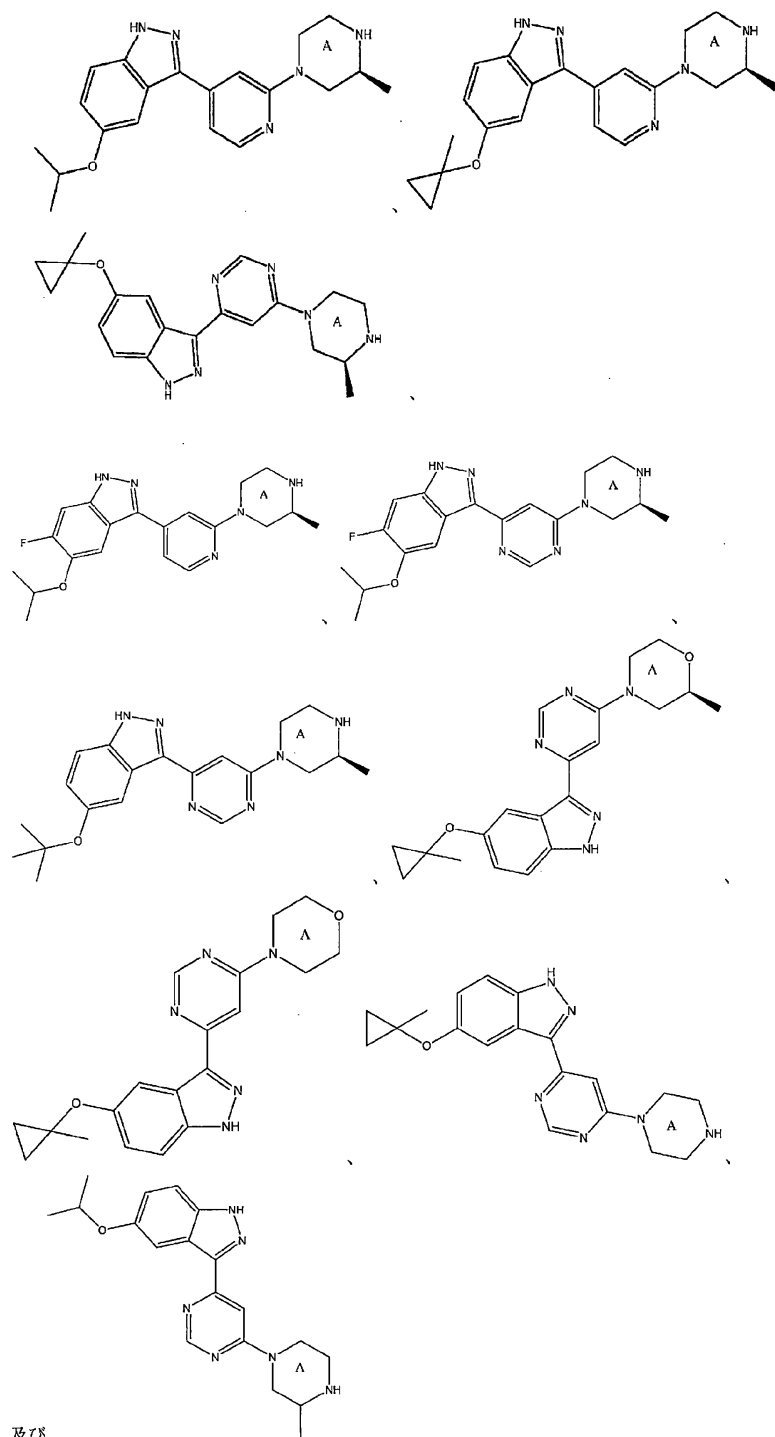
20

30

40

50

【化 8 9 - 2】



(式中、PTMは、ヘテロシクロアルキルAの原子またはその置換基を介してLまたはULMに共有結合的に連結される)。

【0148】

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

10

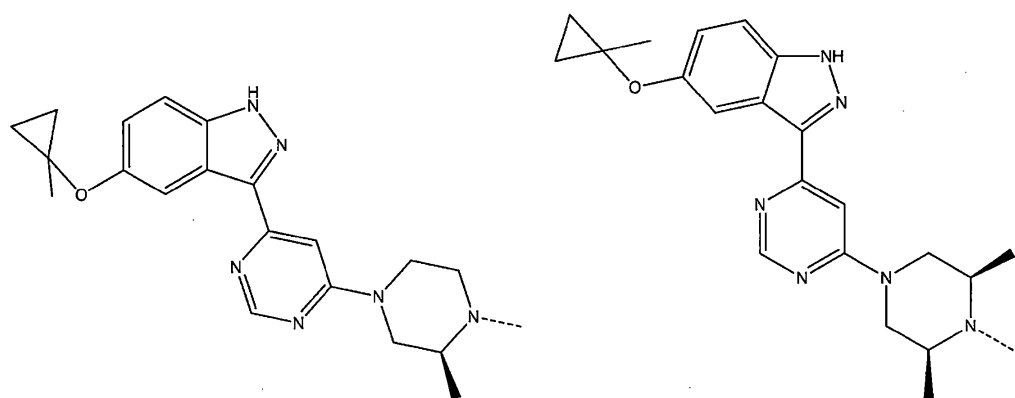
20

30

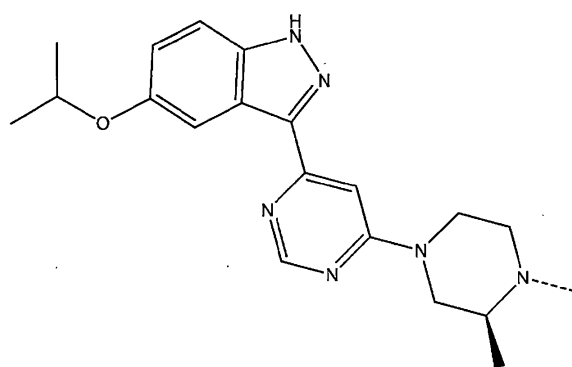
40

50

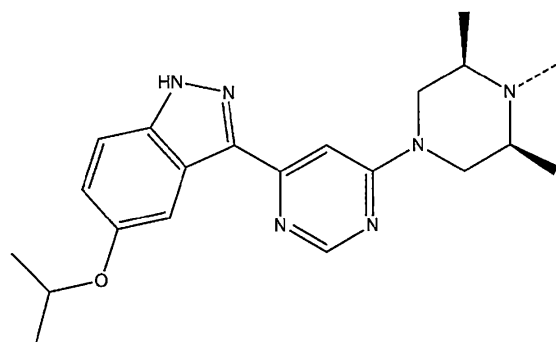
【化 9 0 - 1】



10



20

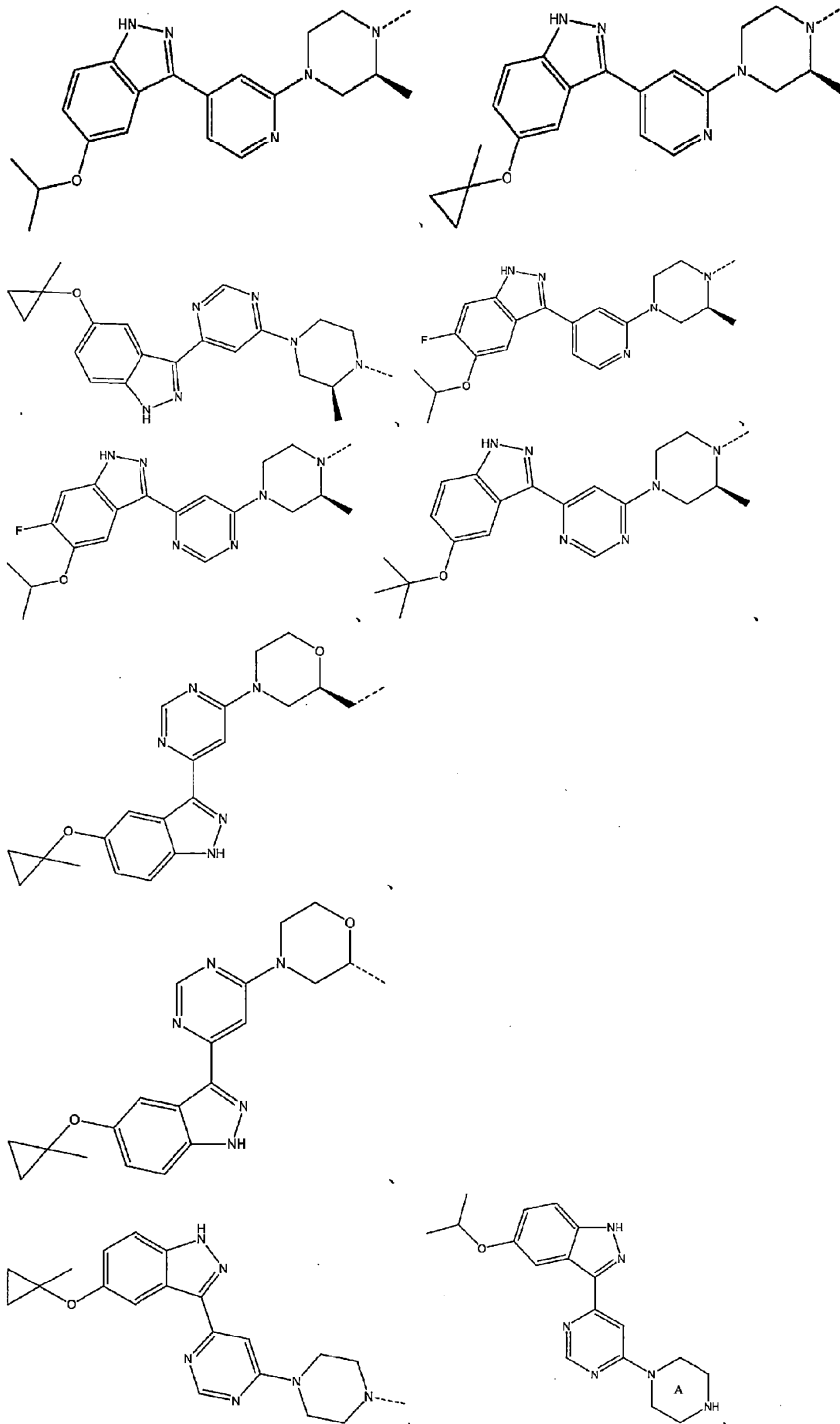


30

40

50

【化 9 0 - 2】



10

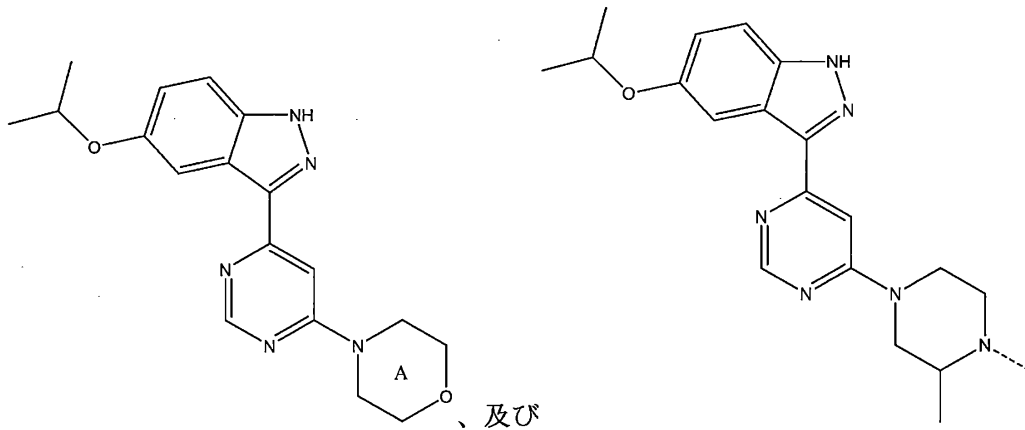
20

30

40

50

【化 9 0 - 3】



(式中、

【化 9 1】

は、L または U L M との結合点を示す)。

【0149】

治療用組成物

本発明は、治療上有効な量の本明細書に記載される少なくとも1つの二機能性化合物を、薬学的に許容される担体、添加剤または賦形剤と組み合わせて含む、医薬組成物を更に提供する。

【0150】

追加の態様において、本明細書は、有効量の本明細書に記載される化合物またはその塩形態と、薬学的に許容される担体、添加剤または賦形剤と、任意選択により追加の生物活性剤とを含む、治療用組成物を提供する。治療用組成物は、患者または対象、例えば、ヒトなどの動物において標的化したタンパク質分解をもたらし、標的タンパク質の分解によって調節される疾患状態または状態の治療または緩和に使用することができる。ある特定の実施形態において、本明細書に記載される治療用組成物は、L R R K 2 媒介性炎症性疾患、自己免疫疾患またはがんの治療または緩和のためにタンパク質の分解をもたらすために使用され得る。ある特定の追加の実施形態において、疾患は、特発性 P D、L R R K 2 変異関連 P D (例えば、1つ以上の L R R K 2 活性化変異に関連する P D)、原発性タウオパチー (例えば、核上性麻痺 (P S P) または皮質基底核変性症 (C B D))、レビー小体認知症、クローン病、ハンセン病 (例えば、1型炎症性反応を伴うハンセン病)、及び／または神経炎症である。

【0151】

代替的な態様において、本開示は、L R R K 2 タンパク質 (例えば、野生型 L R R K 2 タンパク質または L R R K 2 変異体タンパク質 (例えば、G 2 0 1 9 S、I 2 0 2 0 T、N 1 4 3 7 H、R 1 4 4 1 G / C / H、及び Y 1 6 9 9 C から選択される1つ以上の変異を含む L R R K 2 変異体タンパク質)) を分解することによって、病態の治療または疾患もしくは状態の1つ以上の症状の緩和を、それを必要とする対象において行うための方法であって、当該患者または対象に、有効量、例えば、治療上有効な量の本明細書に記載される少なくとも1つの化合物を、任意選択により薬学的に許容される担体、添加剤または賦形剤と組み合わせて投与することを含み、任意選択により、追加の生物活性剤と同時投与

され、組成物は、対象の疾患または障害または1つ以上のその症状を治療または緩和するのに有効である、方法に関する。本開示による方法は、有効量の本明細書に記載される少なくとも1つの化合物の投与により、炎症性疾患、自己免疫疾患、またはがんを含む特定の疾患状態、状態または症状を治療するために使用され得る。例えば、本開示による方法は、パーキンソン病（PD）、特発性PD、LRRK2変異関連PD（例えば、1つ以上のLRRK2活性化変異に関連するPD）、原発性タウオパチー（例えば、核上性麻痺（PSP）または皮質基底核変性症（CBD））、レビー小体認知症、クローン病、ハンセン病（例えば、1型炎症性反応を伴うハンセン病）、及び神経炎症（アルツハイマー病、PD、多発性硬化症、外傷性脳損傷、脊髄損傷などに観察されるものなど）のうちの1つ以上を治療するために使用され得る。

10

【0152】

本開示は、本明細書に記載される化合物の薬学的に許容される塩、特に、酸または塩基付加塩を含む、医薬組成物を更に含む。この態様に従って有用である上記化合物の薬学的に許容される酸付加塩を調製するために使用される酸は、非毒性の酸付加塩、すなわち、薬理的に許容されるアニオンを含有する塩、例えば、多数あるなかでも、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、重酒石酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、サッカリン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩及びパモ酸塩〔すなわち、1, 1'-メチレンビス-(2-ヒドロキシ-3ナフトエート)〕塩を形成するものである。

20

【0153】

薬学的に許容される塩基付加塩はまた、本開示による化合物の薬学的に許容される塩形態を生成するために使用され得る。本化合物の薬学的に許容される塩基性塩を調製するために試薬として使用され得る化学塩基は、当該化合物と非毒性の塩基性塩を形成するものである。そのような非毒性の塩基性塩には、なかでも、そのような薬理的に許容されるカチオン、例えば、アルカリ金属カチオン（例えば、カリウム及びナトリウム）及びアルカリ土類金属カチオン（例えば、カルシウム、亜鉛及びマグネシウム）、アンモニウムまたはN-メチルグルカミン（メグルミン）などの水溶性アミン付加塩、ならびに薬学的に許容される低級アルカノールアンモニウム及び有機アミンの他の塩基性塩から誘導されるものが含まれるが、これらに限定されない。

30

【0154】

本明細書に記載される化合物は、本開示に従って、経口、非経口または局所経路によって、単回用量または分割用量で投与され得る。活性化化合物の投与は、連続投与（静脈内点滴）から1日複数回の経口投与まで（例えば、Q. I. D.）の範囲にわたってもよく、投与経路のなかでも、経口、局所、非経口、筋肉内、静脈内、皮下経皮（浸透促進剤を含み得る）、頬、舌下、鼻腔内、眼内、髄腔内、経腔、及び坐剤の投与を含み得る。本明細書で使用される「非経口」という用語は、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑液嚢内、胸骨内、髄腔内、肝臓内、病巣内及び頭蓋内注射または注入技術を含む。腸溶コーティング経口錠剤もまた、経口投与経路からの化合物のバイオアベイラビリティを向上させるために使用することができる。最も効果的な剤形は、選択される特定の薬剤の薬物動態、ならびに疾患、状態または症状の種類、部位及び重症度、及び患者の健康状態によって異なる。経鼻、気管内、または経肺投与用のスプレー剤、ミスト剤、またはエアロゾル剤としての本開示による化合物の投与もまた使用され得る。したがって、本開示はまた、有効量の本明細書に記載される化合物を、任意選択により薬学的に許容される担体、添加剤または賦形剤と組み合わせて含む、医薬組成物にも関する。本開示による化合物は、即時放出、中間放出、または持続もしくは制御放出の形態で投与され得る。持続または制御放出の形態は、好ましくは、経口投与されるが、坐剤及び経皮または他の局所形態でもよい。リポソーム形態またはデポ製剤での筋肉注射もまた、注射部位での化合物の放出を制御または持続させるために使用され得る。

40

50

【0155】

本明細書に記載される組成物は、1つ以上の薬学的に許容される担体を使用して、従来の方法で製剤化され得、放出制御製剤で投与され得る。これらの医薬組成物に使用され得る薬学的に許容される担体には、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、リン酸塩などの緩衝物質、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質、例えば、プロラミン硫酸塩、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイダルシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース経物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレンーポリオキシプロピレンーブロックポリマー、ポリエチレングリコール及び羊毛脂、ならびに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。

10

【0156】

本明細書に記載される組成物の無菌注射形態は、水性懸濁剤または油性懸濁剤であり得る。これらの懸濁剤は、好適な分散剤または湿潤剤及び懸濁化剤を使用して、当該技術分野において知られている技術に従って製剤化され得る。無菌注射用調製物は、非経口的に許容される非毒性の希釈剤または溶媒中の無菌注射用溶液または懸濁液、例えば、1、3-ブタンジオール溶液であり得る。利用可能な許容されるビヒクル及び溶媒には、水、リンゲル液及び等張性塩化ナトリウム溶液がある。加えて、溶媒または懸濁媒としては、無菌不揮発性油が慣習的に利用されている。この目的のために、合成モノまたはジグリセリドを含む、任意の無刺激性不揮発性油が利用され得る。オレイン酸などの脂肪酸及びそのグリセリド誘導体は、注射製剤の調製に有用であり、オリーブ油またはヒマシ油などの天然の薬学的に許容される油、特にそれらのポリオキシエチル化された形態も同様に有用である。これらの油性溶液または懸濁液は、長鎖アルコール希釈剤または分散剤、例えば、Ph. Helv または類似のアルコールも含有し得る。

20

【0157】

本明細書に記載される医薬組成物は、限定するものではないが、カプセル剤、錠剤、水性懸濁剤または液剤を含む、経口的に許容される任意の剤形で経口投与され得る。経口用錠剤の場合、一般的に使用される担体には、当該技術分野において知られているもののなかでも、ラクトース及びトウモロコシデンプンが含まれる。カプセル剤での経口投与の場合、有用な希釈剤には、ラクトース及びトウモロコシデンプンが含まれる。経口用水性懸濁剤が必要とされる場合、活性成分は、乳化剤及び懸濁化剤と組み合わせてもよい。また、所望される場合、いくつかの甘味剤、矯味矯臭剤、または着色剤を添加してもよい。ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢化剤も典型的に添加される。

30

【0158】

あるいは、本明細書に記載される医薬組成物は、直腸投与用の坐剤の形態で投与され得る。これらは、室温では固体であるが、直腸温度では液体であり、それにより、直腸内で溶けて薬物を放出する好適な非刺激性賦形剤と薬剤を混合することによって、調製することができる。そのような材料には、カカオ脂、ミツロウ及びポリエチレングリコールが含まれる。

40

【0159】

本明細書に記載される医薬組成物は、局所投与されてもよい。局所適用の場合、医薬組成物は、経皮パッチに製剤化することができ、活性化化合物を1つ以上の担体、緩衝液、吸収促進剤と組み合わせ含むリザーバーパッチまたはマトリックスパッチのいずれかであってよく、1日から2週間の連続投与を提供する。

【0160】

あるいは、本開示の医薬組成物は、1つ以上の担体中に懸濁または分散された活性成分を含有する好適な軟膏に製剤化され得る。本開示の化合物の局所投与のための担体には、鉱油、流動ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックス及び水が含まれるが、これらに限定されない。

50

【0161】

あるいは、本開示の医薬組成物は、1つ以上の薬学的に許容される担体中に懸濁または分散された活性成分を含有する好適なローション剤またはクリーム剤に製剤化することができる。好適な担体には、鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリルアリール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコール及び水が含まれるが、これらに限定されない。

【0162】

あるいは、本開示の医薬組成物は、眼科用に製剤化することができる。例えば、医薬組成物は、等張性のpH調整した滅菌生理食塩水中の微粉化懸濁液として、または、好ましくは、等張性のpH調整した滅菌生理食塩水中の溶液として、塩化ベンジルアルコニウムなどの保存剤ありまたはなしのいずれかで製剤化され得る。あるいは、眼科用の場合、医薬組成物は、ワセリンなどの軟膏に製剤化されてもよい。

10

【0163】

本明細書に記載される医薬組成物はまた、鼻腔エアロゾルまたは吸入によって投与され得る。そのような組成物組成物は、医薬製剤の技術分野においてよく知られている技術に従って調製され、ベンジルアルコールもしくは他の好適な保存剤、バイオアベイラビリティを高めるための吸収促進剤、フッ化炭素、及び／または他の従来の可溶化剤もしくは分散剤を利用して、生理食塩水中の溶液として調製され得る。

【0164】

単一剤形を製造するために担体材料と組み合わせることができる本明細書に記載される医薬組成物中の活性薬剤成分の量は、対象の状態、及び治療される疾患、状態または症状、特定の投与様式、及び対象の状態に応じて変化する。好ましくは、組成物は、単独で、または本開示による別の化合物との組み合わせで、約0.05ミリグラム～約750ミリグラム以上、より好ましくは、約1ミリグラム～約600ミリグラム、更により好ましくは、約10ミリグラム～約500ミリグラムの活性成分を含有するように製剤化されるべきである。

20

【0165】

また、任意の特定の患者に対する具体的な投与量及び治療レジメンは、採用される特定の化合物の活性及びバイオアベイラビリティ、年齢、体重、全般的な健康状態、性別、食生活、投与時間、排泄速度、薬物の組み合わせ、及び治療担当医師の判断及び治療される特定の疾患または状態の重症度を含む、様々な因子に応じて変化するとも理解されたい。

30

【0166】

本明細書に記載される方法による化合物を使用した治療法を必要とする患者または対象は、その患者（対象）に、有効量の本開示による化合物を、その薬学的に許容される塩または溶媒和物に応じて、任意選択により、薬学的に許容される担体または希釈剤中、単独で、または別の既知の治療薬との組み合わせのいずれかで投与することによって治療することができる。

【0167】

ある特定の態様において、活性化合物は、治療される患者に過度の深刻な毒性作用を引き起こすことなく、所望の適応症に対して治療上有効な量を患者に送達するのに十分な量で、薬学的に許容される担体または希釈剤と組み合わせられる。本明細書で言及される状態の全てに対する活性化合物の好ましい用量は、約10ナノグラム／キログラム（ng/kg）～300ミリグラム／キログラム（mg/kg）、好ましくは、1日あたり0.1～100mg/kg、より一般的には、1日あたりレシピエント／患者の体重1キログラムあたり0.5～約25mgの範囲内である。典型的な局所投与量は、好適な担体中、0.01～5%wt/wtの範囲になるであろう。

40

【0168】

ある特定の態様において、化合物は、任意の好適な単位剤形、例えば、限定するものではないが、単位剤形あたり1ミリグラム（mg）未満、1mg～3000mg、または5mg～500mgの活性成分を含有する剤形で簡便に投与される。多くの場合、約25m

50

g ～ 250 mg の経口投与量が簡便である。

【0169】

ある特定の態様において、活性成分は、好ましくは、約0.00001～30ミリモル(mM)、好ましくは、約0.1～30マイクロモル(μM)の活性化合物のピーク血漿中濃度を達成するように投与される。これは、例えば、活性成分の溶液もしくは製剤を、任意選択により生理食塩水もしくは水性媒体に加えて静脈内注射することによって、または活性成分のボラスとして投与することによって達成され得る。経口投与もまた、効果的な活性薬剤の血漿中濃度をもたらすために適切であり得る。

【0170】

薬物組成物中の活性化合物の濃度は、薬物の吸収、分布、不活性化、及び排出速度、ならびに当業者に知られている他の要因に依存する。投与量の値もまた、軽減しようとする状態の重症度によって変化することも留意されたい。いかなる特定の対象に関しても、特定の投薬レジメンは、個々の必要性及び組成物の投与を管理または指示する者の専門的判断に従って経時的に調整されるべきであり、また、本明細書に記載される濃度範囲は、単なる例示であり、特許請求される組成物の範囲または実施を限定することを意図しないことも更に理解されたい。活性成分は、一度に投与してもよいし、複数の小用量に分割して様々な時間間隔で投与してもよい。

【0171】

経口組成物は、一般に、不活性希釈剤または可食担体を含む。経口組成物は、ゼラチンカプセル剤に封入されてもよいし、圧縮されて錠剤にされてもよい。経口治療薬を投与するために、活性化合物またはそのプロドラッグ誘導体は、賦形剤とともに組み込み、錠剤、トローチ剤、またはカプセル剤の形態で使用する事ができる。薬学的に適合性のある結合剤、及び／またはアジュバント材料を組成物の一部として含めることができる。

【0172】

錠剤、丸剤、カプセル剤、トローチ剤などは、次の成分、または類似の性質の化合物のいずれかを含有することができる：微結晶セルロース、トラガカントゴムもしくはゼラチンなどの結合剤；デンプンもしくはラクトースなどの賦形剤；アルギン酸、PrimoGel、もしくはトウモロコシデンプンなどの分散剤；ステアリン酸マグネシウムもしくはSterotesなどの滑沢剤；コロイド状二酸化ケイ素などの流動促進剤；スクロースもしくはサッカリンなどの甘味剤；またはペパーミント、サリチル酸メチル、もしくはオレンジ香料などの矯味剤。単位剤形がカプセル剤である場合、上記の種類の材料に加えて、脂肪油などの液体担体を含有することができる。加えて、単位剤形は、剤形の物理的形態を変える様々な他の材料、例えば、糖衣、シェラックまたは腸溶剤を含有することができる。

【0173】

活性化合物またはその薬学的に許容される塩は、エリキシル剤、懸濁剤、シロップ剤、ウエハー剤、チューイングガム剤などの成分として投与することができる。シロップ剤は、活性化合物に加えて、甘味剤としてスクロースを含有してもよく、いくつかの保存剤、色素及び着色料及び風味剤を含有してもよい。

【0174】

活性化合物またはその薬学的に許容される塩はまた、所望の作用を損なわない他の活性材料、または所望の作用を補う材料、例えば、なかでも、本明細書に記載される抗がん剤と混合することができる。本開示の特定の好ましい態様において、本開示による1つ以上の化合物は、本明細書に別途記載される別の生物活性剤、例えば、抗がん剤または抗生物質を含む創傷治癒剤と同時に投与される。

【0175】

非経口、皮内、皮下、または局所適用に使用される溶液または懸濁液は、以下の成分を含むことができる：注射用水、生理食塩水、不揮発性油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコールまたは他の合成溶媒などの無菌希釈剤；ベンジルアルコールまたはメチルパラベンなどの抗菌剤；アスコルビン酸または亜硫酸水素ナトリウムなど

10

20

30

40

50

の抗酸化剤；エチレンジアミン四酢酸などのキレート剤；酢酸塩、クエン酸塩、及びリン酸塩などの緩衝剤、ならびに塩化ナトリウムまたはデキストロースなどの等張性を調整する剤。非経口調製物は、ガラスまたはプラスチック製のアンプル、使い捨てシリンジまたは多用量バイアル中に封入することができる。

【0176】

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

【0177】

任意の態様または実施形態において、活性化合物は、体内からの急速な排泄に対して化合物を保護する担体とともに調製され、例えば、インプラント及びマイクロカプセル化送達系を含む制御放出製剤などがある。エチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル及びポリ乳酸などの生分解性生体適合性ポリマーを使用することができる。そのような製剤の調製方法は、当業者には明らかであろう。

【0178】

リポソーム懸濁液もまた薬学的に許容される担体であり得る。リポソーム懸濁液は、当業者に知られている方法、例えば、米国特許第4,522,811号に記載されているもの（その全体が参照により本明細書に援用される）に従って、調製され得る。例えば、リポソーム製剤は、次のように調製され得、適切な脂質（複数可）（ステアロイルホスファチジルエタノールアミン、ステアロイルホスファチジルコリン、アラカドイルホスファチジルコリン、及びコレステロールなど）を無機溶媒中に溶解し、次いで、これを蒸発させ、容器表面に乾燥脂質の薄膜を残す。次いで、活性化合物の水溶液を容器中に入れる。次いで、容器を手で回転させて容器の側面から脂質材料を逃がし、脂質凝集体を分散させることで、リポソーム懸濁液が形成される。

【0179】

治療方法

【0180】

追加の態様において、本明細書は、有効量の本明細書に記載される化合物またはその塩形態、及び薬学的に許容される担体の投与を含む、治療方法を提供する。治療方法は、標的化されたタンパク質分解により治療され得る疾患状態、状態または関連症状を治療または緩和するために、タンパク質の分解を、それを必要とする患者または対象、例えば、ヒトなどの動物においてもたらすのに有用である。

【0181】

「治療する」、「治療すること」、及び「治療」などの用語は、本明細書で使用される場合、本化合物が投与され得る患者に利益をもたらす任意の作用を指し、本化合物が結合するタンパク質に関連する任意の疾患状態、状態、または症状の治療を含む。本開示による化合物を使用して治療され得る、がんを含む疾患状態または状態は、上に記載されている。

【0182】

本明細書は、疾患、例えば、パーキンソン病（PD）、原発性タウオパチー、レビー小体認知症、クローン病、ハンセン病、及び／または神経炎症（観察されるものなど）の治療または緩和のために、目的タンパク質の分解をもたらすための治療方法を提供する。任意の態様または実施形態において、疾患は、特発性PD、LRRK2変異関連PD（例えば、1つ以上のLRRK2活性化変異に関連するPD）、PSP、CBD、1型炎症性反応を伴うハンセン病、アルツハイマー病、PD、多発性硬化症、外傷性脳損傷、及び／または脊髄損傷である。したがって、別の態様において、本明細書は、細胞内の標的タンパク質をユビキチン化／分解する方法を提供する。ある特定の実施形態において、方法は、本発明の二機能性化合物を投与することを含む。本開示によってもたらされる対象の細胞における特定のタンパク質レベルの制御または減少は、疾患状態、状態、または症状の治療をもたらす。任意の態様または実施形態において、方法は、有効量の本明細書に記載される化合物を、任意選択により、薬学的に許容される賦形剤、担体、アジュバント、別の

10

20

30

40

50

生物活性剤またはこれらの組み合わせを含めて、投与することを含む。

【0183】

追加の実施形態において、本明細書は、対象または患者、例えば、ヒトなどの動物において、疾患、障害またはその症状を治療または緩和するための方法であって、それを必要とする対象に、有効量、例えば、治療上有効な量の本明細書に記載される化合物またはその塩形態と、薬学的に許容される賦形剤、担体、アジュバント、別の生物活性剤またはこれらの組み合わせとを含む組成物を投与することを含み、組成物は、対象における疾患もしくは障害またはその症状の治療または緩和に有効である方法を提供する。

【0184】

別の態様において、本明細書は、本開示による化合物を使用した生物系における目的タンパク質の分解の効果を特定するための方法を提供する。

【0185】

別の態様において、本明細書は、細胞内でLRRK2の分解を引き起こすことができる分子を製造するためのプロセスを提供し、(i) LRRK2またはその変異形態に結合する小分子を提供するステップと、(ii) E3ユビキチンリガーゼ結合部分(ULM)、好ましくは、サリドマイド、ボマリドミド、レナリドミドまたはその類似体などのCLMを提供するステップと、(iii) 化学連結基(L)を介してステップ(i)の小分子をステップ(ii)のULMに共有結合させて、細胞内のセブレロンE3ユビキチンリガーゼとLRRK2タンパク質及び／または変異形態の両方に結合する化合物を形成するステップとを含み、それにより、セブレロンE3ユビキチンリガーゼが化合物に近接し、化合物に結合したLRRK2タンパク質がユビキチン化され、それにより、ユビキチン化されたLRRK2が分解される。

【0186】

別の態様において、本明細書は、分子が細胞内でLRRK2タンパク質の分解を誘発することができるかどうかを検出するための方法を提供し、方法は、(i) 細胞内のLRRK2タンパク質の分解を誘発する能力を検出すべき分子を提供するステップであって、当該分子は、次の構造：CLM-L-PTMを含み、ここで、CLMは、細胞内でセブレロンE3ユビキチンリガーゼに結合することが可能なセブレロンE3ユビキチンリガーゼ結合部分であり、CLMは、サリドマイド、ボマリドミド、レナリドミド、またはその類似体であり、PTMは、LRRK2及び／またはその変異LRRK形態に結合する小分子であるタンパク質標的化部分であり、当該LRRK2は、当該分子のCLMに結合されたセブレロンE3ユビキチンリガーゼによるユビキチン化が可能な少なくとも1つのリシン残基を有し、Lは、CLMをPTMに共有結合的に連結させて分子を形成する化学連結基である、提供するステップと、(ii) LRRK2タンパク質発現細胞をステップ(i)の分子の存在下でインキュベートするステップと、(iii) 細胞内のLRRK2タンパク質が分解されたかどうかを検出するステップとを含む。

【0187】

本明細書に記載される態様または実施形態のいずれかにおいて、LRRK2に結合することが可能な小分子は、LRRK2に結合する小分子である。ある特定の実施形態において、LRRK2に結合する小分子は、本明細書に記載されるとおりである。

【0188】

当該治療の別の態様において、本開示は、LRRK2及び／またはLRRK2変異形態の発現、過剰発現、変異、凝集、蓄積、ミスフォールディングまたは機能不全と因果関係のある疾患状態、状態、または症状の当該治療を必要とするヒト患者を治療する方法を提供し、ここで、LRRK2タンパク質の分解は、患者に治療効果をもたらす、方法は、患者に、有効量の本開示による化合物を、任意選択により、別の生物活性剤と組み合わせて投与することを含む。

【0189】

当該治療の別の態様において、本開示は、アルファシヌクレインの発現、過剰発現、変異、凝集、蓄積、ミスフォールディングまたは機能不全と因果関係のある疾患状態、状

10

20

30

40

50

態、または症状の当該治療を必要とするヒト患者を治療する方法を提供し、ここで、L R R K 2 タンパク質及び／またはその変異形態の分解は、患者に治療効果をもたらし、方法は、患者に、有効量の本開示による化合物を、任意選択により、別の生物活性剤と組み合わせて投与することを含む。

【0190】

当該治療の別の態様において、本開示は、アルファシヌクレインの発現、過剰発現、変異、凝集、ミスフォールディングまたは機能不全と因果関係のある疾患状態、状態、または症状の当該治療を必要とするヒト患者を治療する方法を提供し、ここで、L R R K 2 タンパク質及び／またはその変異形態の分解は、患者に治療効果をもたらし、方法は、患者に、有効量の本開示による化合物を、任意選択により、別の生物活性剤と組み合わせて投与することを含む。

10

【0191】

当該治療の別の態様において、本開示は、タウの発現、過剰発現、変異、凝集、ミスフォールディングまたは機能不全と因果関係のある疾患状態、状態、または症状の当該治療を必要とするヒト患者を治療する方法を提供し、ここで、L R R K 2 タンパク質及び／またはその変異形態の分解は、患者に治療効果をもたらし、方法は、患者に、有効量の本開示による化合物を、任意選択により、別の生物活性剤と組み合わせて投与することを含む。

【0192】

疾患状態、状態、または症状は、微生物因子または他の外来因子、例えば、ウイルス、細菌、真菌、原生動物もしくは他の微生物などによって引き起こされるものであってもよいし、疾患状態、状態、または症状をもたらすタンパク質の発現、過剰発現、変異、ミスフォールディング、または機能不全によって引き起こされる疾患状態であってもよい。

20

【0193】

別の態様において、本開示は、対象の疾患または状態の少なくとも1つの症状を治療または緩和する方法を提供し、対象におけるL R R K 2 タンパク質及び／またはその変異形態の発現、過剰発現、変異、ミスフォールディング、または機能不全と因果関係のある疾患または状態の症状を有すると特定された対象を提供するステップであって、その疾患または状態の症状が、対象の細胞内のL R R K 2 タンパク質及び／またはその変異形態を分解することによって治療または緩和されるステップと、L R R K 2 タンパク質及び／またはその変異形態が分解され、それにより、対象の疾患または状態の少なくとも1つの症状が治療または緩和されるように、本発明の小分子を含む化合物の治療上有効な量を対象に投与するステップとを含む。

30

【0194】

「疾患状態または状態」という用語は、タンパク質の発現、過剰発現、変異、ミスフォールディング、または機能不全（例えば、患者で発現されるタンパク質の量の上昇）が生じ、患者におけるL R R K 2 タンパク質及び／またはその変異形態の分解によりL R R K 2 タンパク質（変異型であるかどうかにかかわらず）のレベルが減少または安定化することで、それを必要とする患者に有益な治療法または症状の軽減をもたらす任意の疾患状態または状態を記載するために使用される。特定の症例において、疾患状態、状態、または症状は、治療され得る。

40

【0195】

本開示による化合物を使用して治療され得る疾患状態、状態、または症状には、例えば、パーキンソン病（PD）、特発性PD、L R R K 2 変異関連PD（例えば、1つ以上のL R R K 2 活性化変異に関連するPD）、原発性タウオパチー（例えば、核上性麻痺（PSP）または皮質基底核変性症（CBD））、レビー小体認知症、クローン病、ハンセン病（例えば、1型炎症性反応を伴うハンセン病）、及び／または神経炎症（アルツハイマー病、PD、多発性硬化症、外傷性脳損傷、脊髄損傷などで観察されるものなど）が含まれる。

【0196】

「生物活性剤」という用語は、本開示による化合物以外の薬剤であって、本化合物が使

50

用される意図された治療法、阻害及び／または防止／予防の効果を補助する生物活性を有する薬剤として本化合物と組み合わせて使用されるものを記載するために使用される。本明細書の使用に好ましい生物活性剤には、本化合物の使用または投与による薬理活性と同様の薬理活性を有するものが含まれ、例えば、抗がん剤、抗ウイルス剤、特に、抗HIV剤及び抗HCV剤、抗菌剤、抗カビ剤などが含まれる。

【0197】

「追加の抗自己免疫疾患剤」という用語は、自己免疫疾患を治療するために本開示による化合物と組み合わせてもよい抗自己免疫疾患治療薬を記載するために使用される。これらの薬剤としては、例えば、インフリキシマブ、トファシチニブ、バリシチニブ、セクキヌマブ、アダリムマブ、エタネルセプト、ゴリムマブ、セルトリズマブペボル、抗増殖薬物（例えば、ミコフェノール酸モフェチル）及びコルチコステロイドが挙げられる。

10

【0198】

「薬学的に許容される誘導体」という用語は、本明細書全体を通じて、患者に投与すると、本化合物または本化合物の活性代謝産物を直接的または間接的に提供する、任意の薬学的に許容されるプロドラッグ形態（エステル、アミド、他のプロドラッグ基など）を記載するために使用される。

【実施例】

【0199】

略語

ACN アセトニトリル

20

AcOH 酢酸

Boc tert-ブトキシカルボニル

dba ジベンジリデンアセトン

DBU 1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ-7-エン

DCM ジクロロメタン

DMA ジメチルアセトアミド

DME ジメトキシエタン

DMF ジメチルホルムアミド

DMSO ジメチルスルホキシド

DMAC/DMA ジメチルアセトアミド

30

DEA N, N-ジイソプロピルエチルアミン

EDTA エチレンジアミン四酢酸

EtOAc/EA 酢酸エチル

EtOH エタノール

FA ギ酸

HPLC 高速液体クロマトグラフィー

Hz ヘルツ

IBX 2-ヨードキシ安息香酸

LAH 水素化リチウムアルミニウム

LCMS 液体クロマトグラフィー／質量分析法

40

LiHMDS リチウムビス（トリメチルシリル）アミド

MHz メガヘルツ

NBS N-ブロモスクシンイミド

NCS N-クロロコハク酸イミド

NMR 核磁気共鳴

NMP N-メチル-2-ピロリドン

MeOH メタノール

MPLC 中圧液体クロマトグラフィー

MTBE メチルtert-ブチルエーテル

PE 石油エーテル

50

P s i 重量ポンド毎平方インチ
 R Tまたはr . t. 室温
 S F C 超臨界流体クロマトグラフィー
 T E A トリエチルアミン
 T H F テトラヒドロフラン
 T F A トリフルオロ酢酸
 T L C 薄層クロマトグラフィー
 T M S トリメチルシリル

【0200】

一般的な合成アプローチ

10

【0201】

本明細書に記載される二機能性分子の合成の実施及び最適化は、段階的にまたはモジュール形式で取り組まれてもよい。例えば、標的タンパク質、すなわち、L R R K 2に結合する化合物の同定では、好適なリガンドが即座に入手できない場合、高または中スループットのスクリーニング実験を行うことができる。初期リガンドについて、好適な *i n v i t r o* 及び薬理学的及び／または A D M E T アッセイから得られたデータによって特定された最適に至らない点を改善するために、設計及び最適化サイクルを繰り返す必要があることは、珍しいことではない。最適化／S A R 実験の一部では、置換に耐えるリガンドの位置及び本明細書で先に言及した化学連結基を結合させるのに好適な場所と思われる位置を探索することになる。結晶学または N M R 構造データが入手可能であれば、それらを使用してそのような合成作業に注力することができる。

20

【0202】

このように、類似の方法で、E 3 リガーゼのリガンドを同定及び最適化することができる。

【0203】

当業者は、手元の P T M 及び U L M (例えば、C L M) を用いて、化学連結基(複数可)の有無にかかわらず、それらの組み合わせについて、既知の合成方法を使用することができる。化学連結基(複数可)は、様々な組成物、長さ及び柔軟性で合成することができる。P T M 基及び U L M 基がリンカーの遠位端に順次結合できるように官能化することができる。このように、二機能性分子のライブラリーを実現することができ、*i n v i t r o* 及び *i n v i v o* の薬理学的及び A D M E T / P K 試験でプロファイリングすることができる。P T M 基及び U L M 基と同様に、最終的な二機能性分子は、所望の特性を有する分子を同定するために、設計及び最適化サイクルを繰り返すことができる。

30

【0204】

場合によっては、所望の材料の調製を容易にするために、保護基戦略及び／または官能基変換(F G I)が必要とされる場合がある。そのような化学プロセスは、有機合成化学者にはよく知られており、その多くは、“Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis” Peter G. M. Wuts and Theodora W. Greene (Wiley)、及び“Organic Synthesis: The Disconnection Approach” Stuart Warren and Paul Wyatt (Wiley)などのテキストに見出すことができる。

40

【0205】

合成手順

【0206】

一般合成スキーム

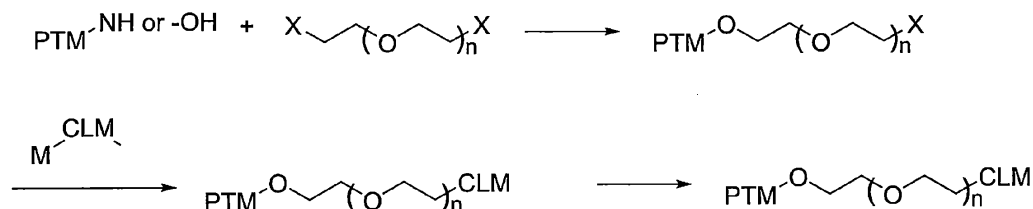
50

【化 9 2】

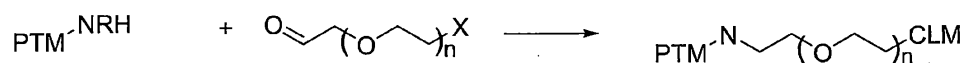
スキーム 1:



スキーム 2:



スキーム 3:



Xは、好適な脱離基（例えば、OT、Om、Cl、Brなど）を表す。

Yは、第1級もしくは第2級アミンまたはアルコールのいずれかを表す。

Mは、金属化されたバージョンのTLM（Na⁺、Cs⁺、Li⁺など）を表す。

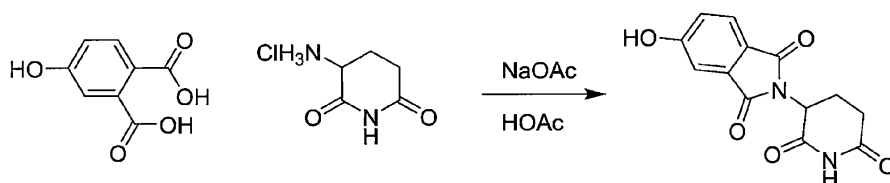
PGは、好適な保護基を表す。

【0207】

中間体 1、2 - (2, 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 5 - ヒドロキシ - イソインドリン - 1, 3 - ジオンの例示的な合成

ステップ 1

【化 9 3】



酢酸（45 mL）中の 3 - アミノピペリジン - 2, 6 - ジオン（4.1 g、24.7 mmol、1.50 当量、HCl 塩）の溶液に、酢酸ナトリウム（4.1 g、49.4 mmol、3.00 当量）を加え、次いで、混合物を 25℃で 1 時間攪拌した。次いで、4 - ヒドロキシフタル酸（3.0 g、16.5 mmol、1.00 当量）を混合物に加え、120℃まで加熱し、更に 11 時間攪拌した。LCMS は、所望の MS を検出し、反応が完了したことを示した。混合物を濃縮し、次いで、水（20 mL）中に注ぎ、次いで、濾過した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝50：1～100：1）によって精製して、2 - (2, 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 5 - ヒドロキシ - イソインドリン - 1, 3 - ジオン（3.9 g、14.3 mmol、収率 86%）を無

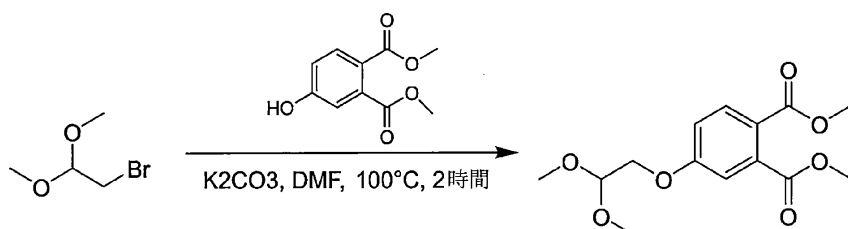
色の固体として得た。

【0208】

中間体2である2-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル]オキシアセトアルデヒドの例示的な合成

ステップ1

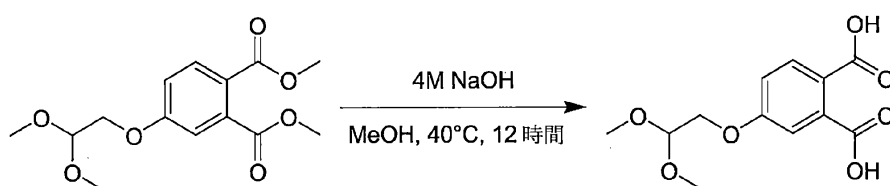
【化94】



ジメチルホルムアミド (20 mL) 中の2-ブロモ-1,1-ジメトキシエタン (3.22 g、19.04 mmol、2当量) の溶液に、炭酸カリウム (3.95 g、28.56 mmol、3当量) 及び4-ヒドロキシベンゼン-1,2-ジカルボン酸ジメチル (2 g、9.52 mmol、1当量) を加えた。混合物を100°Cで3時間攪拌した。LCMSは、4-ヒドロキシベンゼン-1,2-ジカルボン酸が完全に消費されたことを示し、1つの新しいスポットが形成された。反応混合物を25°Cの水200 mLでクエンチして、次いで、酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL × 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル = 15 : 1 ~ 8 : 1) によって精製した。化合物4-(2,2-ジメトキシエトキシ)ベンゼン-1,2-ジカルボン酸ジメチル (2.64 g、8.85 mmol、収率92%) を黄色の油状物として得た。

ステップ2

【化95】



メチルアルコール (20 mL) 中の4-(2,2-ジメトキシエトキシ)ベンゼン-1,2-ジカルボン酸ジメチル (2.64 g、8.86 mmol、1当量) の溶液に、水酸化ナトリウム (4M、4.43 mL、2当量) を加えた。混合物を40°Cで12時間攪拌した。反応混合物を20°Cの塩酸20 mLでクエンチし、次いで、水100 mLで希釈し、酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL × 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を更に精製することなく次のステップに使用した。化合物4-(2,2-ジメトキシエトキシ)フタル酸 (2.2 g、8.14 mmol、収率91%) を黄色の油状物として得た。

ステップ3

10

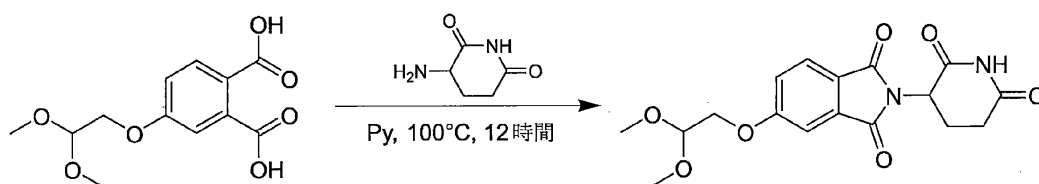
20

30

40

50

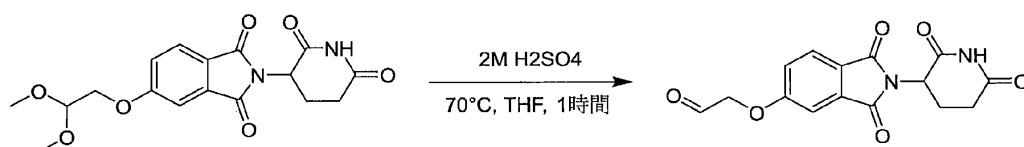
【化 9 6】



ピリジン（10 mL）中の 4-（2，2-ジメトキシエトキシ）フタル酸（2.2 g、8.14 mmol、1 当量）の溶液に、3-アミノピペリジン-2，6-ジオン（2.01 g、12.21 mmol、1.5 当量、塩酸塩）を加えた。混合物を 100℃で 12 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、ピリジン（10 mL）を除去した。残渣を水 200 mL で希釈し、酢酸エチル（50 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（50 mL×3）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝10：1～3：1）によって精製した。化合物 5-（2，2-ジメトキシエトキシ）-2-（2，6-ジオキソ-3-ピペリジル）イソインドリン-1，3-ジオン（1.6 g、4.20 mmol、収率 51%、純度 95%）を黄色の油状物として得た。

ステップ 4

【化 9 7】



テトラヒドロフラン（10 mL）中の 5-（2，2-ジメトキシエトキシ）-2-（2，6-ジオキソ-3-ピペリジル）イソインドリン-1，3-ジオン（192 mg、0.53 mmol、1 当量）の溶液に、硫酸（2 M、10.6 mL、40 当量）を加え、混合物を 70℃で 1 時間攪拌した。反応混合物を 20℃の炭酸水素ナトリウム 5 mL の添加によりクエンチし、次いで、水 50 mL で希釈し、酢酸エチル（20 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（20 mL×3）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を更に精製することなく次のステップに使用した。化合物 2-〔2-（2，6-ジオキソ-3-ピペリジル）-1，3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル〕オキシアセトアルデヒド（160 mg、0.50 mmol、収率 95%）を白色の固体として得た。

【0209】

中間体 3 である 4-メチルベンゼンスルホン酸 2-〔2-〔2-（2，6-ジオキソ-3-ピペリジル）-1，3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル〕オキシアセトキシ〕エチルの例示的な合成

ステップ 1

10

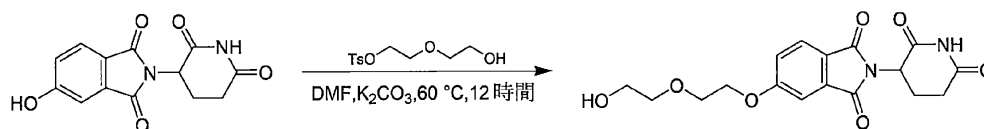
20

30

40

50

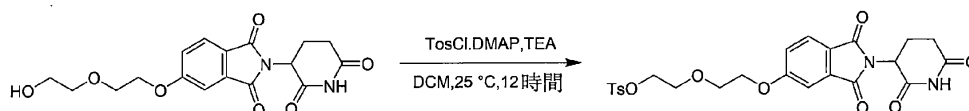
【化 9 8】



N, N-ジメチルホルムアミド (4 mL) 中の 2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-ヒドロキシーイソインドリン-1, 3-ジオン (300 mg、1.09 mmol、1 当量) 及び 4-メチルベンゼンスルホン酸 2-(2-ヒドロキシエトキシ) エチル (341 mg、1.31 mmol、1.2 当量) の溶液に、炭酸カリウム (302 mg、2.19 mmol、2 当量) を加えた。混合物を 60 °C で 12 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。混合物を水 (10 mL) で希釈し、ジクロロメタン (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン：メタノール=1：0～50：1) によって精製して、2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-[2-(2-ヒドロキシエトキシ) エトキシ] イソインドリン-1, 3-ジオン (400 mg) を黄色の油状物として得た。

ステップ 2

【化 9 9】



2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-[2-(2-ヒドロキシエトキシ) エトキシ] イソインドリン-1, 3-ジオン (400 mg、1.10 mmol、1 当量) / ジクロロメタン (5 mL) の溶液に、パラトルエンスルホンクロリド (315 mg、1.66 mmol、1.5 当量)、4-ジメチルアミノピリジン (13 mg、0.11 mmol、0.1 当量) 及びトリエチルアミン (335 mg、3.31 mmol、3 当量) を加えた。混合物を 25 °C で 12 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。混合物を水 (10 mL) で希釈し、ジクロロメタン (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を分取逆相薄層クロマトグラフィー (ジクロロメタン：メタノール=20：1) によって精製して、4-メチルベンゼンスルホン酸 2-[2-[2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1, 3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル] オキシエトキシ] エチル (150 mg、0.29 mmol、収率 26%) を無色の油状物として得た。

【0210】

関連する中間体である 4-メチルベンゼンスルホン酸 2-[2-[2-[2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1, 3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル] オキシエトキシ] エトキシ] エチル、4-メチルベンゼンスルホン酸 2-[2-[2-[2-[2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1, 3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル] オキシエトキシ] エトキシ] エトキシ] エチル、及び 4-メチルベンゼンスルホン酸 2-[2-[2-[2-[2-[2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1, 3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル] オキシエトキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] エチルを、4-メチルベンゼンスルホン酸 2-[2-[2-(2, 6-ジオキソ-3

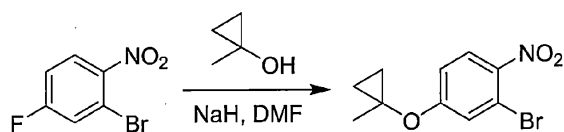
ーピペリジル) - 1, 3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル] オキシエトキシ] エチルと同様の方法で調製した。

【0211】

例示的な化合物1の例示的な合成

ステップ1

【化100】



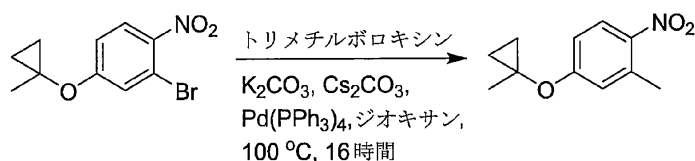
10

DMF (160 mL) 中の2-ブロモ-4-フルオロ-1-ニトロベンゼン (16.78 g、76.28 mmol、1.1当量) 及び1-メチルシクロプロパノール (5 g、69.34 mmol、1当量) の溶液に、NaH (4.16 g、104.01 mmol、鉱油中60%、1.5当量) を、N₂下、0℃で一度に加えた。次いで、混合物を20℃まで加熱し、4時間攪拌した。TLCは、複数の新しいスポットを示した。残渣を水 (200 mL) 中に注ぎ、10分間攪拌した。水相を酢酸エチル (3×300 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (2×200 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100~200メッシュシリカゲル、0~2%の酢酸エチル/石油エーテル) によって精製して、2-ブロモ-4-(1-メチルシクロプロポキシ)-1-ニトロベンゼン (14.3 g、52.56 mmol、収率75.79%) を黄色の油状物として得た。

20

ステップ2

【化101】



30

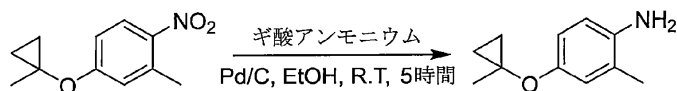
1, 4-ジオキサン (100 mL) 中の2-ブロモ-4-(1-メチルシクロプロポキシ)-1-ニトロベンゼン (14.3 g、52.56 mmol、1当量)、K₂CO₃ (14.53 g、105.11 mmol、2当量) 及びCs₂CO₃ (17.12 g、52.56 mmol、1当量) の混合物に、2, 4, 6-トリメチル-1, 3, 5, 2, 4, 6-トリオキサトリボリン (32.99 g、131.39 mmol、36.73 mL、EtOAc中純度50%、2.5当量) 及びPd(PPh₃)₄ (6.07 g、5.26 mmol、0.1当量) を20℃で加え、次いで、100℃まで加熱し、16時間攪拌して、黄色の溶液を得た。TLCは、反応が完了したことを示した。反応物を20℃まで冷却し、真空下で濃縮した。この残渣にPE: EtOAc (10: 1、100 mL) を加え、混合物をシリカのパッドに通して濾過した。フィルターパッドを石油エーテル: EtOAc (10: 1、1000 mL) 溶媒で洗浄した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (100~200メッシュシリカゲル、0~1%の酢酸エチル/石油エーテル) によって精製して、2-メチル-4-(1-メチルシクロプロポキシ)-1-ニトロベンゼン (11 g、粗製) を黄色の油状物として得た。

40

ステップ3

50

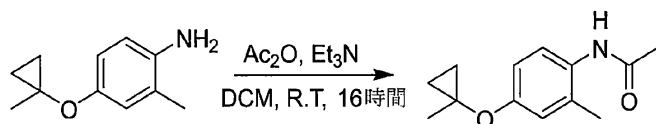
【化102】



EtOH (100 mL) 中の2-メチル-4-(1-メチルシクロプロポキシ)-1-ニトロベンゼン (11 g、53.08 mmol、1当量) の混合物に、10%のPd/C (4 g、5.31 mmol、0.1当量) 及びギ酸アンモニウム (40.17 g、636.99 mmol、12当量) を、N₂下、20℃で一度に加えた。混合物を20℃で2時間攪拌して、黒色の混合物を得た。TLCは、反応が完了したことを示した。混合物をシリカゲルのパッドに通して濾過し、EtOAc (3×200 mL) で洗浄し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0～10%の酢酸エチル／石油エーテル) によって精製して、2-メチル-4-(1-メチルシクロプロポキシ) アニリン (9.8 g、粗製) を赤色の油状物として得た。

ステップ4

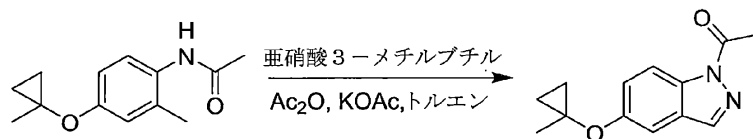
【化103】



DCM (100 mL) 中の2-メチル-4-(1-メチルシクロプロポキシ) アニリン (9.8 g、55.29 mmol、1当量) 及びEt₃N (13.99 g、138.23 mmol、19.24 mL、2.5当量) の混合物に、Ac₂O (11.29 g、110.58 mmol、10.36 mL、2当量) を、N₂下、0℃で一度に加えた。混合物を0℃で30分間攪拌し、次いで、20℃まで加熱し、16時間攪拌した。TLCは、反応が完了したことを示した。反応物をNaHCO₃の飽和水溶液 (30 mL) でクエンチしてpH=7～8に調整し、DCM (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (3×50 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (20～40% 酢酸エチル／石油エーテル) によって精製して、N-[2-メチル-4-(1-メチルシクロプロポキシ) フェニル] アセトアミド (9.3 g、42.41 mmol、収率76.71%) を黄色の油状物として得た。

ステップ5

【化104】

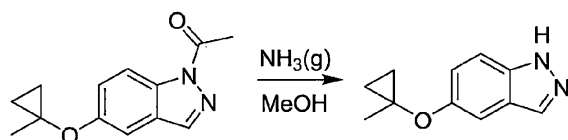


トルエン (100 mL) 中のN-[2-メチル-4-(1-メチルシクロプロポキシ) フェニル] アセトアミド (9.3 g、42.41 mmol、1当量) の溶液に、KOAc (6.24 g、63.62 mmol、1.5当量) 及びAc₂O (19.92 g、195.09 mmol、18.27 mL、4.6当量) を20℃で加え、溶液を80℃まで加熱し

、次いで、垂硝酸 3-メチルブチル（19.87 g、169.65 mmol、22.84 mL、4 当量）を滴加した。添加後、混合物を 80℃で 2 時間攪拌した。TLC は、反応が完了したことを示した。次いで、反応物を濾過し、湿潤ケーキを EtOAc（70 mL）で洗浄し、濾液を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（100～200 メッシュシリカゲル、0～10% 酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、1-[5-(1-メチルシクロプロポキシ)インダゾール-1-イル]エタノン（8 g、粗製）を黄色の固体として得た。

ステップ 6

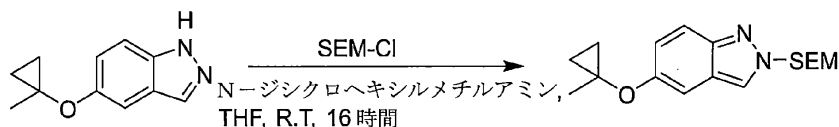
【化 105】



MeOH（80 mL）中の 1-[5-(1-メチルシクロプロポキシ)インダゾール-1-イル]エタノン（8 g、34.74 mmol、1 当量）の混合物に、 NH_3 （g／）MeOH（7 M、24.82 mL、5 当量）を 20℃で一度に加えた。混合物を 20℃で 2 時間攪拌して、黄色の溶液を得た。TLC は、反応が完了したことを示した。溶液を真空下で濃縮して、5-(1-メチルシクロプロポキシ)-1H-インダゾール（7.8 g、粗製）を黄色の固体として得た。

ステップ 7

【化 106】



THF（80 mL）中の 5-(1-メチルシクロプロポキシ)-1H-インダゾール（7.8 g、41.44 mmol、1 当量）の混合物に、N-ジシクロヘキシルメチルアミン（10.52 g、53.87 mmol、1.3 当量）及び SEM-Cl（8.29 g、49.73 mmol、8.80 mL、1.2 当量）を 20℃で一度に加えた。混合物を 20℃で 16 時間攪拌して、オレンジ色の溶液を得た。TLC は、反応が完了したことを示した。残渣を水（60 mL）中に注いだ。水相を酢酸エチル（3×50 mL）で抽出した。合わせた有機相をブライン（2×50 mL）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（100～200 メッシュシリカゲル、0～10% の酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、トリメチル-[2-[[5-(1-メチルシクロプロポキシ)インダゾール-2-イル]メトキシ]エチル]シラン（5.4 g、16.96 mmol、収率 40.92%）を黄色の油状物として得た。

ステップ 8

10

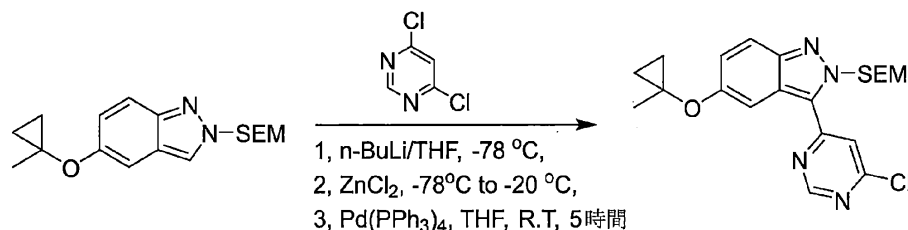
20

30

40

50

【化107】



10

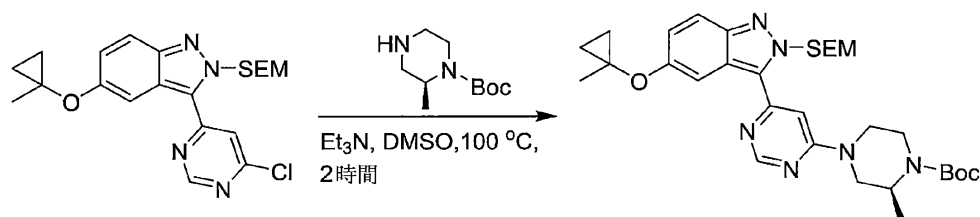
THF (6 mL) 中のトリメチル- [2- [[5- (1-メチルシクロプロポキシ) インダゾール-2-イル] メトキシ] エチル] シラン (4.36 g、13.70 mmol、5.32 e-1 当量) の混合物に、n-BuLi (2.5 M、13.40 mL、1.3 当量) を、N₂ 下、-70 °C で滴加した。次いで、混合物を -20 °C で1時間攪拌し、ZnCl₂ の溶液 (0.7 M、55.20 mL、1.5 当量) を -70 °C で滴加した。混合物を -40 °C で1時間攪拌した。THF (4 mL) 中の4, 6-ジクロロピリミジン (4.22 g、28.34 mmol、1.1 当量) 及び Pd(PPh₃)₄ (1.49 g、1.29 mmol、0.05 当量) の混合物を20 °C で1時間攪拌し、溶液に加えた。冷浴を取り外し、混合物を20 °C で16時間攪拌して、黄色の溶液を得た。TLC は、出発物質の残存を示し、同時にいくつかの新しいスポットが形成された。残渣を水 (10 mL) 中に注いだ。水相を酢酸エチル (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (2 × 20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (100 ~ 200 メッシュシリカゲル、0 ~ 10 % の酢酸エチル / 石油エーテル) によって精製して、2- [[3- (6-クロロピリミジン-4-イル) -5- (1-メチルシクロプロポキシ) インダゾール-2-イル] メトキシ] エチルトリメチルシラン (2.9 g、粗製) を黄色の油状物として得た。

20

ステップ9

【化108】

30



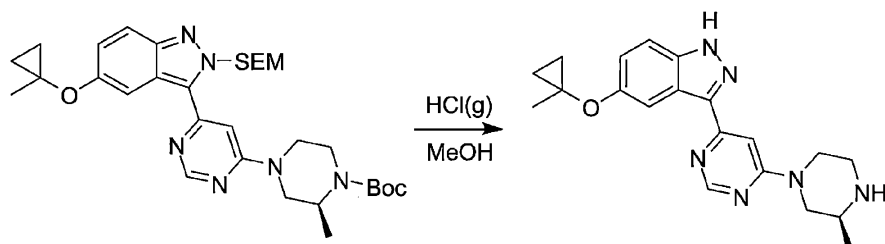
DMSO (5 mL) 中の2- [[3- (6-クロロピリミジン-4-イル) -5- (1-メチルシクロプロポキシ) インダゾール-2-イル] メトキシ] エチルトリメチルシラン (500 mg、1.16 mmol、1 当量) 及び (2S)-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (697.02 mg、3.48 mmol、3 当量) の混合物に、Et₃N (704.34 mg、6.96 mmol、968.82 µL、6 当量) を一度に加え、次いで、混合物を100 °C で1時間攪拌した。TLC は、反応が完了したことを示した。混合物を20 °C まで冷却した。残渣を水 (5 mL) 中に注いだ。水相を酢酸エチル (3 × 5 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (2 × 5 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、(2S)-2-メチル-4- [[6- [[5- (1-メチルシクロプロポキシ) -2- (2-トリメチルシリルエトキシメチル) インダゾール-3-イル] ピリミジン-4-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (802 mg、粗製) を黄色の油状物として得た。

40

50

ステップ 10

【化109】



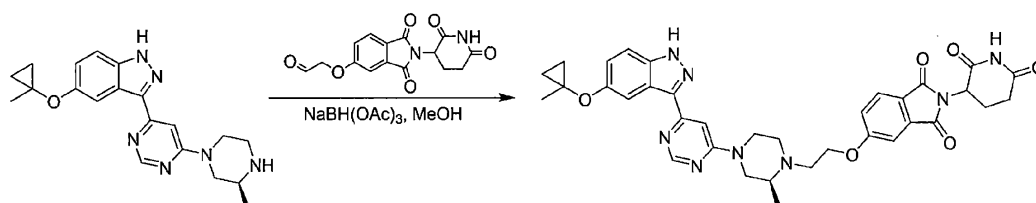
10

DCM (5 mL) 中の (2S)-2-メチル-4-[6-[5-[(1-メチルシクロプロピル)メチル]-2-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)インダゾール-3-イル]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (802 mg、1.35 mmol、1 当量) の混合物に、TFA (771.25 mg、6.76 mmol、500.81 μ L、5 当量) を 25℃ で一度に加えた。混合物を 25℃ で 16 時間攪拌した。MeOH (5 mL) 中の HCl (4 M、338.20 μ L、1 当量) を 25℃ で加え、次いで、60℃ まで加熱し、0.5 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。混合物を 20℃ まで冷却した。残渣を NaHCO₃ (5 mL) 中に注いで、pH = 7~8 に調整した。水相を酢酸エチル (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (2 × 10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0~40% の酢酸エチル/MeOH) によって精製して、5-(1-メチルシクロプロポキシ)-3-[6-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]ピリミジン-4-イル]-1H-インダゾール (450 mg、1.18 mmol、収率 87.41%、純度 95.77%) を黄色の固体として得た。

20

ステップ 11

【化110】



30

DMF (2 mL) 中の 5-(1-メチルシクロプロポキシ)-3-[6-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]ピリミジン-4-イル]-1H-インダゾール (104.76 mg、287.45 μ mol、1 当量)、2-[2-(2,6-ジオキソ-3-ペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル]オキシアセトアルデヒド (100 mg、316.19 μ mol、1.1 当量)、NaOAc (70.74 mg、862.34 μ mol、3 当量)、CH₃COOH (17.26 mg、287.45 μ mol、16.44 μ L、1 当量) 及び NaBH₃CN (36.13 mg、574.89 μ mol、2 当量) の混合物を 25℃ で 1 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。混合物を 20℃ まで冷却した。残渣を水 (5 mL) 中に注いだ。水相を酢酸エチル (3 × 5 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (2 × 5 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (100~200 メッシュシリカゲル、0~10% 酢酸エチル/MeOH) によって精

40

50

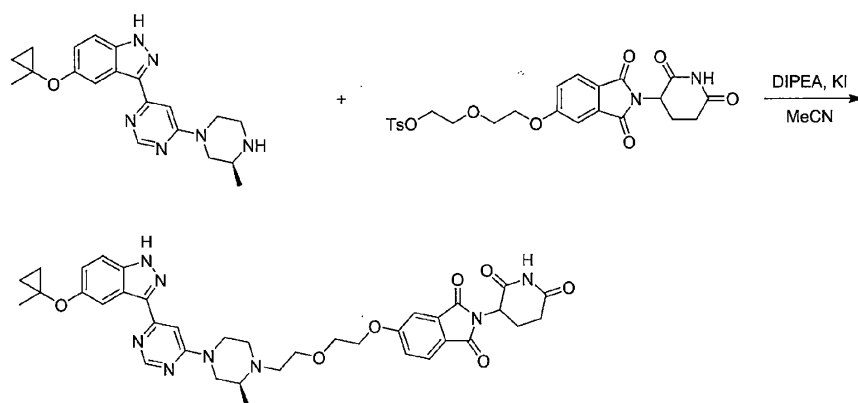
製した。混合物を分取HPLC（カラム：YMC-Actus Triart C18 150*30mm*5um；移動相：[水（0.05%水酸化アンモニウムv/v）-ACN]；B%：48%~68%、10分）によって更に精製して、2-（2,6-ジオキソ-3-ピペリジル）-5-[2-[（2S）-2-メチル-4-[6-[5-（1-メチルシクロプロポキシ）-2H-インダゾール-3-イル]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-イル]エトキシ]イソインドリン-1,3-ジオン（12.08mg、18.17umol、収率6.32%、純度100%）を白色の固体として得た。

【0212】

例示的な化合物2の例示的な合成

ステップ1

【化111】



ACN（2mL）中の5-（1-メチルシクロプロポキシ）-3-[6-[（3S）-3-メチルピペラジン-1-イル]ピリミジン-4-イル]-1H-インダゾール（70mg、192.07umol、1当量）、KI（63.77mg、384.15umol、2当量）及び4-メチルベンゼンスルホン酸2-[2-[2-（2,6-ジオキソ-3-ピペリジル）-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル]オキシエトキシ]エチル（99.21mg、192.07umol、1当量）の混合物に、DIPEA（124.12mg、960.37umol、167.28uL、5当量）を一度に加えた。混合物を100℃で16時間攪拌した。残渣を水（2mL）中に注いだ。水相を酢酸エチル（3×2mL）で抽出した。合わせた有機相をブライン（2×2mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（100~200メッシュシリカゲル、0~10%酢酸エチル/MeOH）によって精製した。粗生成物を分取HPLC（カラム：YMC-Actus Triart C18 150*30mm*5um；移動相：[水（0.05%水酸化アンモニウムv/v）-ACN]；B%：45%~65%、10分）によって精製して、2-（2,6-ジオキソ-3-ピペリジル）-5-[2-[2-[（2S）-2-メチル-4-[6-[5-（1-メチルシクロプロポキシ）-1H-インダゾール-3-イル]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-イル]エトキシ]エトキシ]イソインドリン-1,3-ジオン（11.63mg、16.41umol、収率8.54%、純度100%）を白色の固体として得た。例示的な化合物3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、15、16、及び19を、例示的な化合物2と同様の方法で調製した。

【0213】

例示的な化合物3の例示的な合成

ステップ1

10

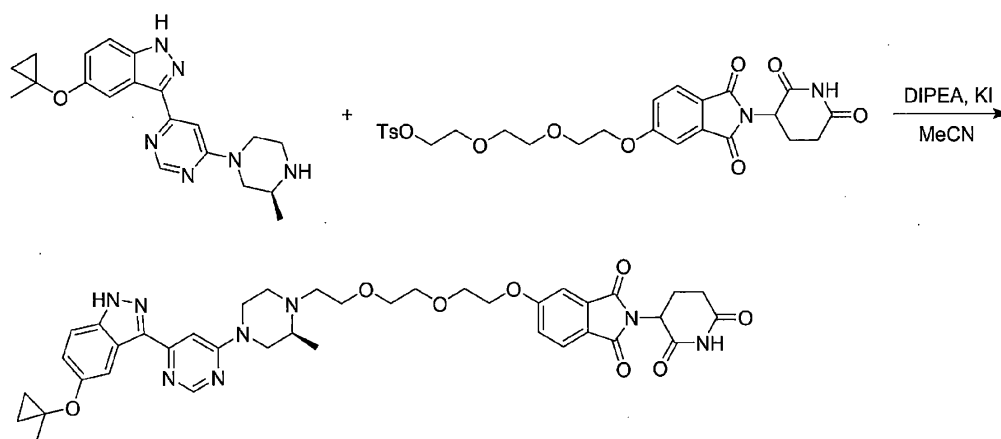
20

30

40

50

【化 1 1 2】



10

ACN (2 mL) 中の 5- (1-メチルシクロプロポキシ) -3- [6- [(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル] ピリミジン-4-イル] -1H-インダゾール (72.24 mg、198.21 μmol 、1 当量)、KI (65.81 mg、396.42 μmol 、2 当量) 及び 4-メチルベンゼンスルホン酸 2- [2- [2- [2- (2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) -1, 3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル] オキシエトキシ] エトキシ] エチル (100 mg、178.39 μmol 、0.9 当量) の混合物に、DIPEA (128.08 mg、991.05 μmol 、172.62 μL 、5 当量) を一度に加えた。混合物を 100℃ で 16 時間攪拌した。残渣を水 (2 mL) 中に注ぎ、水相を酢酸エチル (3 $\times$ 2 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (2 $\times$ 2 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (100~200 メッシュシリカゲル、0~10% 酢酸エチル/MeOH) によって精製した。粗生成物を分取 HPLC (カラム: YMC-Actus Triart C18 150 $\times$ 30 mm $\times$ 5 μm ; 移動相: [水 (0.05% 水酸化アンモニウム v/v) - ACN] ; B% : 45%~65%、10 分) によって精製して、2- (2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) -5- [2- [2- [2- [(2S)-2-メチル-4- [6- [5- (1-メチルシクロプロポキシ) -1H-インダゾール-3-イル] ピリミジン-4-イル] ピペラジン-1-イル] エトキシ] エトキシ] エトキシ] イソインドリン-1, 3-ジオン (14.84 mg、19.71 μmol 、収率 9.95%、純度 100%) を白色の固体として得た。

20

30

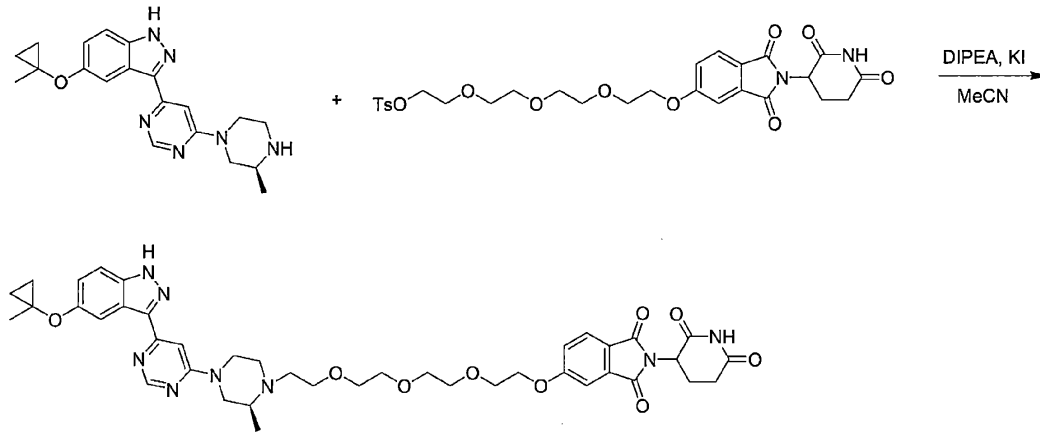
【0 2 1 4】

例示的な化合物 4 の例示的な合成
ステップ 1

40

50

【化 1 1 3】



MeCN (2 mL) 中の 5- (1-メチルシクロプロポキシ) -3- [6- [(3S) -3-メチルピペラジン-1-イル] ピリミジン-4-イル] -1H-インダゾール (66.97 mg、183.77 μmol 、1 当量)、KI (61.01 mg、367.54 μmol 、2 当量) 及び 4-メチルベンゼンスルホン酸 2- [2- [2- [2- (2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) -1, 3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル] オキシエトキシ] エトキシ] エトキシ] エチル (100 mg、165.39 μmol 、0.9 当量) の混合物に、DIPEA (118.75 mg、918.84 μmol 、160.04 μL 、5 当量) を一度に加えた。混合物を 100℃ で 16 時間攪拌した。残渣を水 (2 mL) 中に注いだ。水相を酢酸エチル (3×2 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (2×2 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (100~200 メッシュシリカゲル、0~10% 酢酸エチル/MeOH) によって精製した。粗生成物を分取 HPLC (カラム: YMC-Actus Triart C18 150×30 mm×5 μm ; 移動相: [水 (0.05% 水酸化アンモニウム v/v) -ACN] ; B% : 45%~65%、10 分) によって精製して、2- (2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) -5- [2- [2- [2- [2- [(2S) -2-メチル-4- [6- [5- (1-メチルシクロプロポキシ) -1H-インダゾール-3-イル] ピリミジン-4-イル] ピペラジン-1-イル] エトキシ] エトキシ] エトキシ] イソインドリン-1, 3-ジオン (5.1 mg、6.23 μmol 、収率 3.39%、純度 97.275%) を白色の固体として得た。

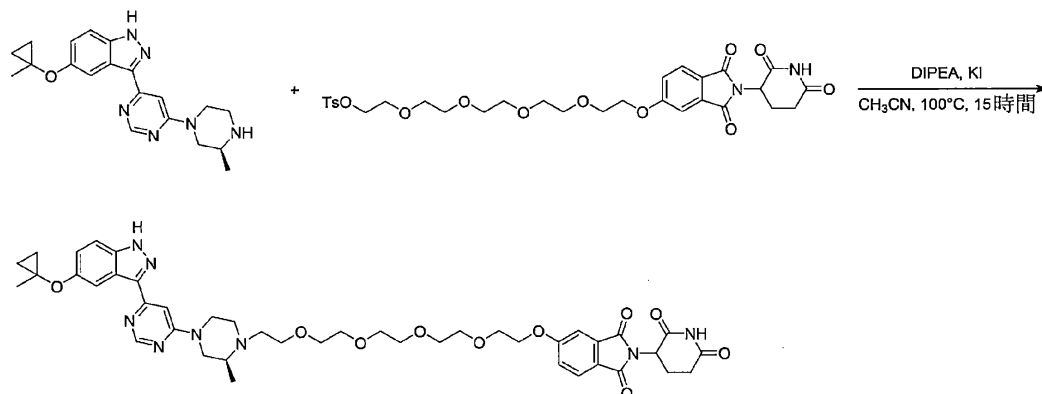
20

【0 2 1 5】

例示的な化合物 5 の例示的な合成
ステップ 1

30

【化 1 1 4】



CH₃CN (2 mL) 中の 5- (1-メチルシクロプロポキシ) -3- [6- [(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル] ピリミジン-4-イル] -1H-インダゾール (55.00 mg、150.92 μmol、0.979 当量)、4-メチルベンゼンスルホン酸 2- [2- [2- [2- [2- (2,6-ジオキソ-3-ピペリジル) -1,3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル] オキシエトキシ] エトキシ] エトキシ] エチル (100 mg、154.16 μmol、1 当量)、KI (51.18 mg、308.32 μmol、2 当量) 及び DIPEA (99.62 mg、770.80 μmol、134.26 μL、5.00 当量) の混合物を 100°C で 15 時間攪拌した。混合物を水 (10 mL) で希釈し、ジクロロメタン (3 × 10 mL) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (カラム: YMC-Actus Triart C18 150 × 30 mm × 5 μm; 移動相: [水 (0.225 % FA) - ACN] ; B% : 23 % ~ 63 %、11 分) によって更に精製した。次いで、収集した分画を濃縮してアセトニトリルの大部分を除去し、凍結乾燥して、2- (2,6-ジオキソ-3-ピペリジル) -5- [2- [2- [2- [2- [(2S)-2-メチル-4- [6- [5- (1-メチルシクロプロポキシ) -1H-インダゾール-3-イル] ピリミジン-4-イル] ピペラジン-1-イル] エトキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] イソインドリン-1,3-ジオン (10.1 mg、11.41 μmol、収率 7.40 %、純度 95 %) を赤色の固体として得た。

20

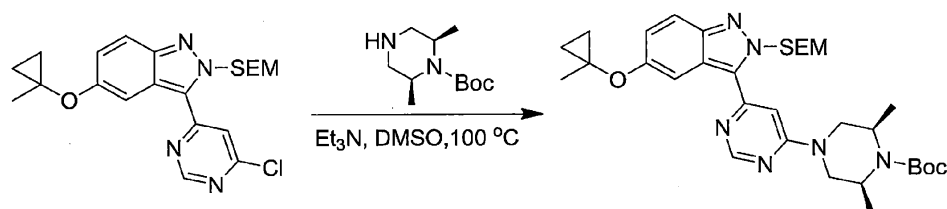
30

【0 2 1 6】

例示的な化合物 6 の例示的な合成

ステップ 1

【化 1 1 5】



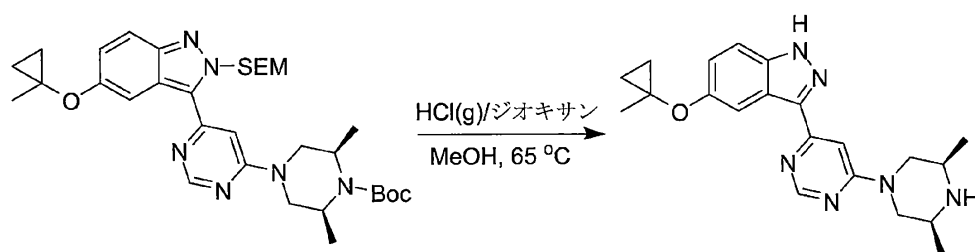
DMSO (5 mL) 中の 2- [[3- (6-クロロピリミジン-4-イル) -5- (1-メチルシクロプロポキシ) インダゾール-2-イル] メトキシ] エチルトリメチルシラン (500 mg、1.16 mmol、1 当量)、(2S,6R)-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (248.61 mg、1.16 mmol、1 当量) の混合物に、Et₃N (352.17 mg、3.48 mmol、484.41 μL

50

、3当量)を一度に加え、次いで、溶液を100℃で1時間攪拌した。LCMS(EB16-35-P1A1)は、出発物質が完全に消費されたことを示した。混合物を20℃まで冷却した。残渣を水(5mL)中に注いだ。混合物を酢酸エチル(3×5mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(2×5mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=10/1~5/1)によって精製して、(2S, 6R)-2, 6-ジメチル-4-[6-[5-(1-メチルシクロプロポキシ)-2-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)インダゾール-3-イル]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(811mg、粗製)を黄色の油状物として得た。

ステップ2

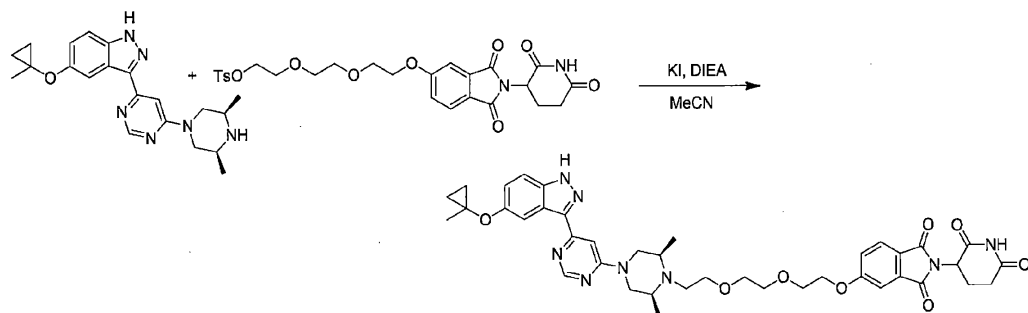
【化116】



MeOH(5mL)中の(2S, 6R)-2, 6-ジメチル-4-[6-[5-(1-メチルシクロプロポキシ)-2-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)インダゾール-3-イル]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(811mg、1.33mmol、1当量)の混合物に、HCl(g)/ジオキサン(4M、1.67mL、5当量)を20℃で一度に加えた。混合物を65℃で0.5時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。混合物を20℃まで冷却した。残渣をNaHCO₃(10mL)中に注いで、pH=7~8に調整した。混合物を酢酸エチル(3×10mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(2×10mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(100~200メッシュシリカゲル、0~25%の酢酸エチル/MeOH)によって精製して、3-[6-[(3S, 5R)-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル]ピリミジン-4-イル]-5-(1-メチルシクロプロポキシ)-1H-インダゾール(400mg、978.01μmol、収率73.42%、純度92.537%)を黄色の固体として得た。

ステップ3

【化117】



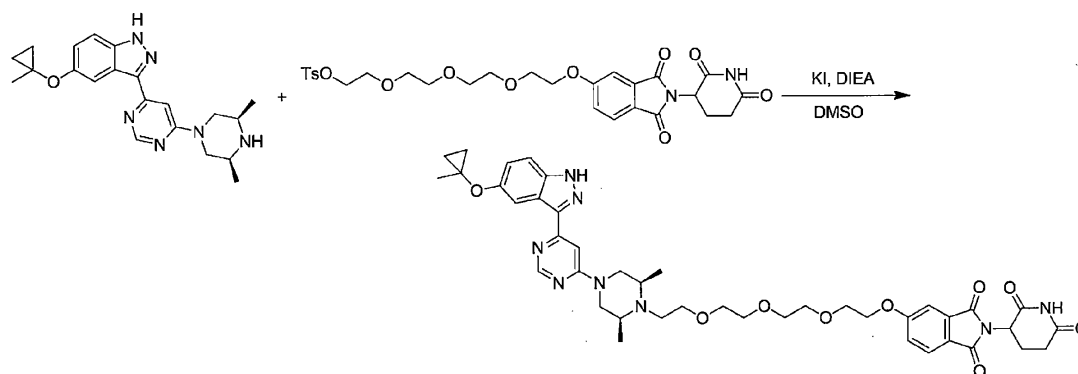
MeCN(5mL)中の3-[6-[(3S, 5R)-3, 5-ジメチルピペラジン-1

－イル]ピリミジン－4－イル]－5－(1－メチルシクロプロポキシ)－1H－インダゾール(70mg、184.96 μ mol、1.1当量)及び4－メチルベンゼンスルホン酸2－[2－[2－[2－(2,6－ジオキソ－3－ピペリジル)－1,3－ジオキソ－イソインドリン－5－イル]オキシエトキシ]エトキシ]エチル(94.26mg、168.15 μ mol、1当量)の溶液に、DIPEA(108.66mg、840.73 μ mol、146.44 μ L、5当量)及びKI(55.82mg、336.29 μ mol、2当量)を加えた。反応混合物を100℃で24時間攪拌した。残渣を水(5mL)中に注いだ。水相を酢酸エチル(3×5mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(2×5mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(100～200メッシュシリカゲル、10～25%の酢酸エチル／石油エーテル)によって精製した。粗生成物を逆相HPLC(カラム:Agela DuraShell C18 250×25mm×10 μ m;移動相:水(0.04%NH₃H₂O+10mM NH₄HCO₃)－ACN;B%:45%～75%,グラジエント時間(分):8分;流量(mL/分):25))によって精製して、5－[2－[2－[2－[(2S,6R)－2,6－ジメチル－4－[6－[5－(1－メチルシクロプロポキシ)－1H－インダゾール－3－イル]ピリミジン－4－イル]ピペラジン－1－イル]エトキシ]エトキシ]エトキシ]－2－(2,6－ジオキソ－3－ピペリジル)イソインドリン－1,3－ジオン(10.09mg、12.98 μ mol、収率7.72%、純度98.681%)を黄色の固体として得た。

【0217】

例示的な化合物7の例示的な合成
ステップ1

【化118】



MeCN(5mL)中の3－[6－[(3S,5R)－3,5－ジメチルピペラジン－1－イル]ピリミジン－4－イル]－5－(1－メチルシクロプロポキシ)－1H－インダゾール(80mg、211.38 μ mol、1.1当量)及び4－メチルベンゼンスルホン酸2－[2－[2－[2－(2,6－ジオキソ－3－ピペリジル)－1,3－ジオキソ－イソインドリン－5－イル]オキシエトキシ]エトキシ]エチル(116.19mg、192.16 μ mol、1当量)の溶液に、DIPEA(124.18mg、960.82 μ mol、167.36 μ L、5当量)及びKI(63.80mg、384.33 μ mol、2当量)を加えた。反応混合物を100℃で24時間攪拌した。残渣を水(5mL)中に注いだ。水相を酢酸エチル(3×5mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(2×5mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(100～200メッシュシリカゲル、10～25%の酢酸エチル／石油エーテル)によって精製した。粗生成物を逆相HPLC(カラム:Agela DuraShell C18 250×25mm×10 μ m;移動相:水(0.04%NH₃/H₂O+10mM NH₄HCO₃)－ACN;B%:4

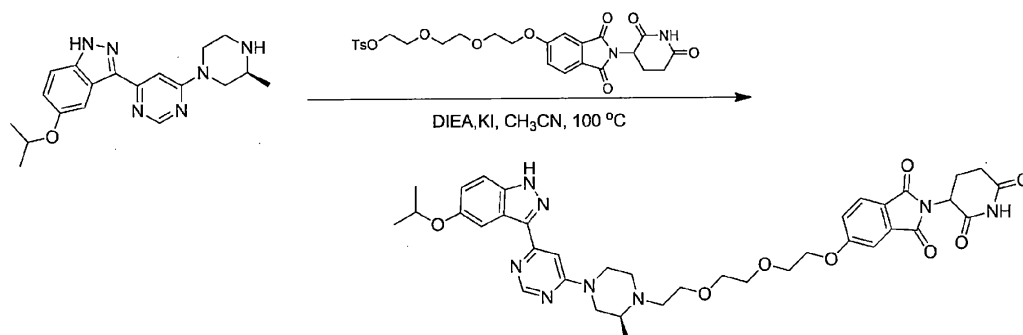
5%～75%, グラジエント時間 (分) : 8分; 流量 (mL/分) : 25)) によって精製して、5-[2-[2-[2-[2-[(2S, 6R) -2, 6-ジメチル-4-[6-[5-(1-メチルシクロプロポキシ)-1H-インダゾール-3-イル]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-イル]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]-2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1, 3-ジオン (5.9 mg、6.98 μmol 、収率3.63%、純度95.895%) を黄色の固体として得た。

【0218】

例示的な化合物8の例示的な合成

ステップ1

【化119】



MeCN (5 mL) 中の5-イソプロポキシ-3-[6-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]ピリミジン-4-イル]-1H-インダゾール (160 mg、453.99 μmol 、1当量) の混合物に、4-メチルベンゼンスルホン酸2-[2-[2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1, 3-ジオキソイソインドリン-5-イル]オキシエトキシ]エトキシメチル (347.37 mg、635.58 μmol 、1.4当量)、DIEA (293.37 mg、2.27 mmol、395.38 μL 、5当量) 及びKI (602.90 mg、3.63 mmol、8当量) を加えた。混合物を95℃で12時間攪拌して、茶色の混合物を得た。混合物を室温まで冷却し、20 mLの水を反応混合物に加えた。得られた混合物をEtOAc (10 mL×3) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (10 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、残渣 (300 mg) を得た。残渣を分取HPLC (FA) によって精製して、2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-[2-[2-[2-[(2S) -4-[6-(5-イソプロポキシ-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-4-イル]-2-メチル-ピペラジン-1-イル]エトキシ]エトキシ]エトキシ]イソインドリン-1, 3-ジオン (104.3 mg、137.94 μmol 、収率30.38%、純度97.97%) をピンク色の固体として得た。

【0219】

例示的な化合物9の例示的な合成

ステップ1

10

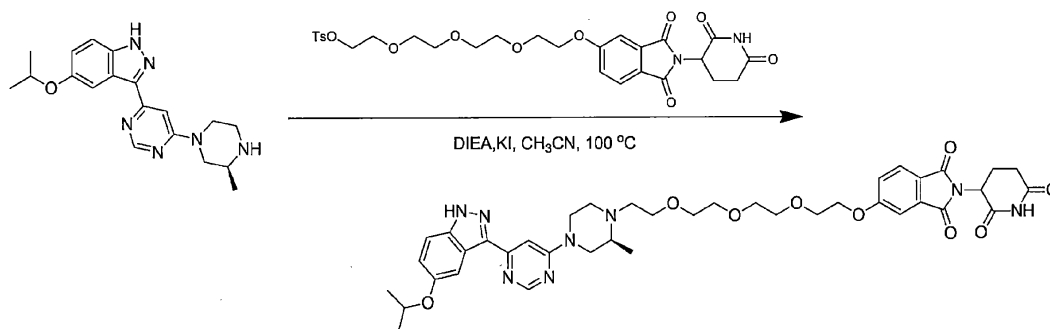
20

30

40

50

【化120】



10

MeCN (8 mL) 中の 5-イソプロポキシ-3-[6-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]ピリミジン-4-イル]-1H-インダゾール (160 mg、453.99 μ mol、1 当量) の混合物に、4-メチルベンゼンスルホン酸 2-[2-[2-[2-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル]オキシエトキシ]エトキシ]エトキシ]エチル (384.29 mg、635.58 μ mol、1.4 当量)、DIEA (293.37 mg、2.27 mmol、395.38 μ L、5 当量) 及び KI (602.90 mg、3.63 mmol、8 当量) を加えた。混合物を 95 °C で 12 時間攪拌して、茶色の混合物を得た。混合物を室温まで冷却し、水 (20 mL) を反応混合物に加えた。得られた混合物を EtOAc (10 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、残渣 (320 mg) を得た。残渣を分取 HPLC (FA) によって精製して、2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-[2-[2-[2-[2-[2-(2S)-4-[6-(5-イソプロポキシ-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-4-イル]-2-メチル-ピペラジン-1-イル]エトキシ]エトキシ]エトキシ]イソインドリン-1,3-ジオン (44.9 mg、56.05 μ mol、収率 12.35%、純度 97.98%) をピンク色の固体として得た。

20

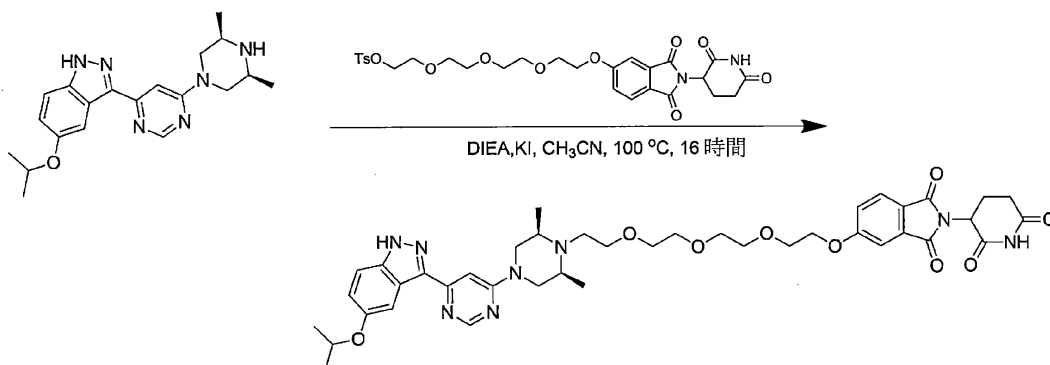
【0220】

例示的な化合物 10 の例示的な合成

30

ステップ 1

【化121】



40

MeCN (8 mL) 及び DMSO (2 mL) 中の 3-[6-[(3R, 5S)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル]ピリミジン-4-イル]-5-イソプロポキシ-1H-インダゾール (0.15 g、409.32 μ mol、1 当量) 及び 4-メチルベンゼンスルホン酸 2-[2-[2-[2-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル]オキシエトキシ]エトキシ]エトキシ]エチル

50

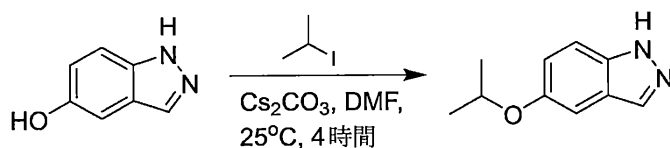
(296.98 mg、491.19 μmol 、1.2 当量)、DIEA (793.53 mg、6.14 mmol、1.07 mL、15 当量) の混合物に、KI (1.02 g、6.14 mmol、15 当量) を、 N_2 下、25°C で一度に加えた。混合物を 100°C で攪拌し、16 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、氷浴で冷却し、飽和 NH_4Cl を加えて pH を 6 に調整した。それに飽和ブラインを加え、続いて、酢酸エチル (50 mL $\times$ 2) により抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を分取 TLC (シリカゲル、EA : MeOH = 10 : 1) によって精製して、2- (2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) -5- [2- [2- [2- [2- [(2R, 6S) -4- [6- (5-イソプロポキシ-1H-インダゾール-3-イル) ピリミジン-4-イル] -2, 6-ジメチル-ピペラジン-1-イル] エトキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] イソインドリン-1, 3-ジオン (8.5 mg、10.19 μmol 、収率 2.49%、純度 95.81%) を薄黄色の固体として得た。

【0221】

例示的な化合物 11 の例示的な合成

ステップ 1

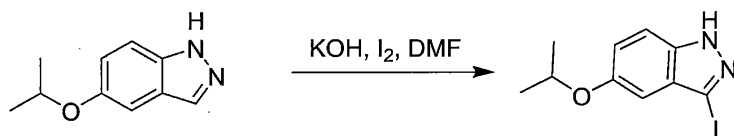
【化 122】



DMF (50 mL) 中の 1H-インダゾール-5-オール (5 g、37.28 mmol、1 当量) 及び Cs_2CO_3 (18.22 g、55.91 mmol、1.5 当量) の混合物に、2-ヨードプロパン (8.24 g、48.46 mmol、4.85 mL、1.3 当量) を 25°C で一度に加えた。混合物を 25°C で 4 時間攪拌した。TLC (石油エーテル：酢酸エチル = 3 : 1、 $R_f = 0.58$) は、反応の完了を示した。混合物を水 (50 mL) 中に注ぎ、水相を酢酸エチル (60 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL $\times$ 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル／酢酸エチル = 3 / 1) によって精製して、5-イソプロポキシ-1H-インダゾール (4.1 g、23.27 mmol、収率 62.42%) を薄黄色の固体として得た。

ステップ 2

【化 123】



MeCN (80 mL) 中の 5-イソプロポキシ-1H-インダゾール (4 g、22.70 mmol、1 当量) の混合物に、 K_2CO_3 (3.14 g、22.70 mmol、1 当量) 及び I_2 (5.76 g、22.70 mmol、4.57 mL、1 当量) を、 N_2 下、25°C で一度に加えた。混合物を 25°C で 16 時間攪拌した。TLC (石油エーテル：酢酸エチル = 3 : 1) は、反応が完了したことを示した。混合物をブライン (100 mL) で希釈し、水相をジクロロメタン (100 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機相を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル／酢酸エチル = 10 / 3) によって精製して、3-ヨード

ー5ーイソプロポキシー1Hーインダゾール（5.5 g、18.21 mmol、収率80.20%）を薄黄色の油状物として得た。

ステップ3

【化124】



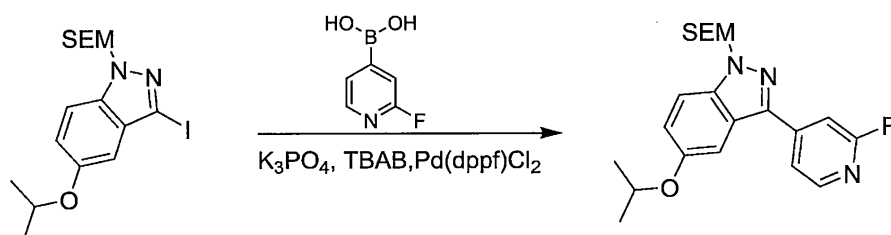
10

THF（100 mL）中の3-ヨードー5-イソプロポキシー1H-インダゾール（5.5 g、18.21 mmol、1当量）の混合物に、N-シクロヘキシル-N-メチルシクロヘキサンアミン（4.62 g、23.67 mmol、5.02 mL、1.3当量）及びSEM-Cl（3.04 g、18.21 mmol、3.22 mL、1当量）を25℃で一度に加えた。混合物を25℃で16時間攪拌して、オレンジ色の溶液を得た。TLC（石油エーテル：酢酸エチル＝20／1）は、反応が完了したことを示した。残渣を水（100 mL）中に注いだ。水相を酢酸エチル（3×80 mL）で抽出した。合わせた有機相をブライン（2×20 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝100／3）によって精製して、2-[(3-ヨードー5-イソプロポキシーインダゾール-1-イル)メトキシ]エチルトリメチルシラン（7.4 g、15.75 mmol、収率86.47%、純度92%）を薄黄色の油状物として得た。

20

ステップ4

【化125】



30

ジオキサン（100 mL）中の2-[(3-ヨードー5-イソプロポキシーインダゾール-1-イル)メトキシ]エチルトリメチルシラン（7.4 g、17.11 mmol、1当量）及び（2-フルオロー4-ピリジル）ボロン酸（3.62 g、25.67 mmol、1.5当量）の混合物に、K₃PO₄（14.53 g、68.46 mmol、4当量）及びPd(dppf)Cl₂（2.50 g、3.42 mmol、0.2当量）を、N₂下、25℃で一度に加えた。混合物を、N₂下で5時間攪拌しながら、90℃まで加熱した。TLC（石油エーテル：酢酸エチル＝20／1）は、反応が完了したことを示した。混合物を25℃まで冷却し、残渣を水（80 mL）中に注いだ。水相を酢酸エチル（90 mL×2）で抽出した。合わせた有機相をブライン（30 mL×2）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝10／1）によって精製して、2-[[3-(2-フルオロー4-ピリジル)-5-イソプロポキシーインダゾール-1-イル]メトキシ]エチルトリメチルシラン（5.96 g、12.32 mmol、収率71.98

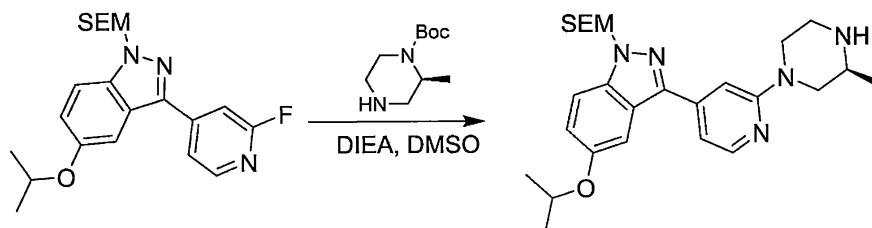
40

50

%、純度 83 %) を薄黄色の固体として得た。

ステップ 5

【化 126】



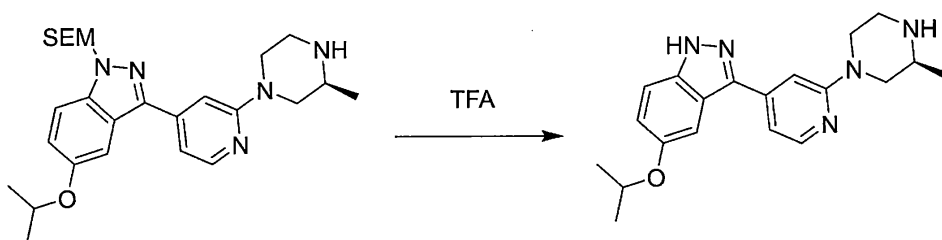
10

2-[[3-(2-フルオロ-4-ピリジル)-5-イソプロポキシ-インダゾール-1-イル]メトキシ]エチルトリメチルシラン (300mg、747.11 μmol 、1当量)、(2S)-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (224.44mg、1.12mmol、1.5当量) 及び DIEA (965.56mg、7.47mmol、1.30mL、10当量) を、マイクロ波チューブ中の DMSO (10mL) に入れた。密閉したチューブを、マイクロ波下、180℃で5時間加熱した。混合物を25℃まで冷却した。混合物を酢酸エチル (30mL) で希釈し、ブライン (10mL × 3) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン：メタノール = 3/1) によって精製して、2-[[5-イソプロポキシ-3-[[2-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]-4-ピリジル]インダゾール-1-イル]メトキシ]エチルトリメチルシラン (200mg、357.07 μmol 、収率 47.79%、純度 86%) を暗色の液体として得た。

20

ステップ 6

【化 127】



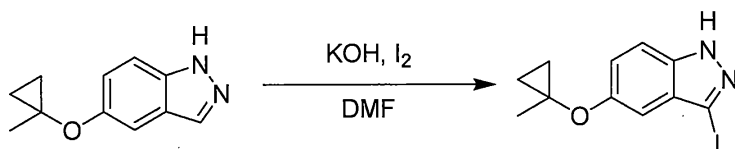
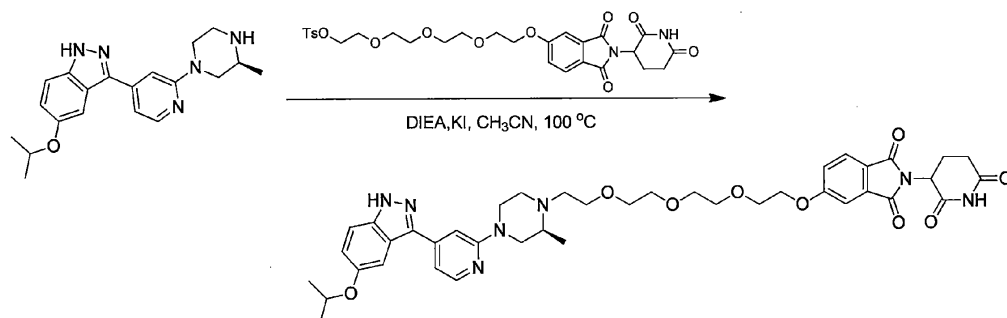
30

2-[[5-イソプロポキシ-3-[[2-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]-4-ピリジル]インダゾール-1-イル]メトキシ]エチルトリメチルシラン (200mg、415.19 μmol 、1当量) 及び TFA (5mL) の混合物を25℃で1時間攪拌した。混合物を減圧下60℃で濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール = 100/5) によって精製して、5-イソプロポキシ-3-[[2-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]-4-ピリジル]-1H-インダゾール (200mg、352.83 μmol 、収率 84.98%、純度 62%) を暗色の油状物として得た。

40

ステップ 7

50

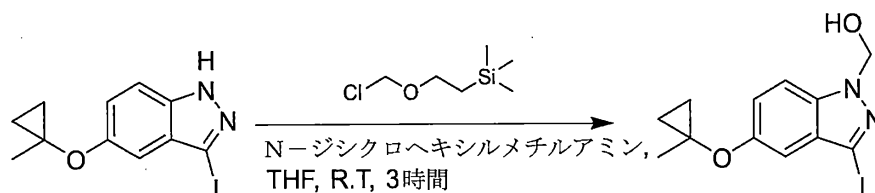


DMF (5 mL) 中の 5-(1-メチルシクロプロポキシ)-1H-インダゾール (50 mg、2.66 mmol、1 当量) の溶液に、KOH (558.89 mg、9.96 mmol、3.75 当量) 及び I_2 (1.35 g、5.31 mmol、1.07 mL、2 当量) を加えた。混合物を 25℃ で 2 時間攪拌した。反応混合物を飽和 Na_2SO_3 (10 mL) で希釈し、EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL × 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗生成物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (PE/EA = 0~10%) によって精製して、3-ヨード-5-(1-メチルシクロプロポキシ)-1H-インダゾール (458 mg、1.26 mmol、収率 47.53%、純度 86.592%) を黄

色の固体として得た。

ステップ 2

【化 1 3 0】



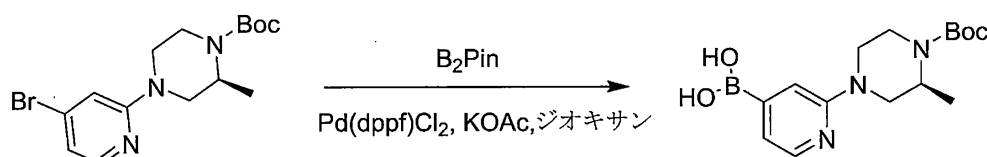
10

THF (20 mL) 中の 3-ヨード-5-(1-メチルシクロプロポキシ)-1H-インダゾール (458 mg、1.30 mmol、1 当量) の混合物に、N-シクロヘキシル-N-メチル-シクロヘキサミン (760.45 mg、3.89 mmol、825.68 μ L、3 当量) 及び SEM-Cl (432.69 mg、2.60 mmol、459.33 μ L、2 当量) を 20℃ で一度に加えた。混合物を 20℃ で 3 時間攪拌して、オレンジ色の懸濁液を得た。TLC は、反応が完了したことを示した。残渣を水 (10 mL) 中に注いだ。水相を酢酸エチル (10 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL $\times$ 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (100~200 メッシュシリカゲル、0~10% の酢酸エチル/石油エーテル) によって精製して、[3-ヨード-5-(1-メチルシクロプロポキシ) インダゾール-1-イル] メタノール (300 mg、706.09 μ mol、収率 54.41%、純度 81%) を黄色の固体として得た。

20

ステップ 3

【化 1 3 1】



30

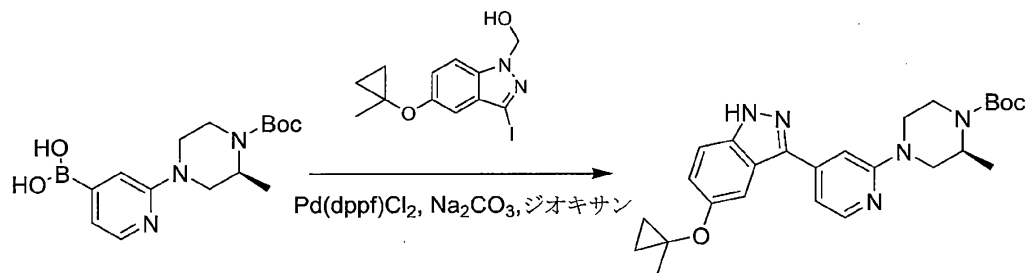
1, 4-ジオキサン (8 mL) 中の (2S)-4-(4-ブromo-2-ピリジル)-2-メチル-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (600 mg、1.68 mmol、1 当量) 及び 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン (641.51 mg、2.53 mmol、1.5 当量) の溶液に、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (184.85 mg、252.63 μ mol、0.15 当量) 及び KOAc (495.87 mg、5.05 mmol、3 当量) を加えた。混合物を、 N_2 下、90℃ で 1 時間攪拌して、茶色の溶液を得た。反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (3 $\times$ 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL $\times$ 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、[2-[(3S)-4-tert-ブトキシカルボニル-3-メチル-ピペラジン-1-イル]-4-ピリジル] ボロン酸 (1.2 g、粗製) を茶色のゴム状物質として得た。

40

ステップ 4

50

【化 1 3 2】



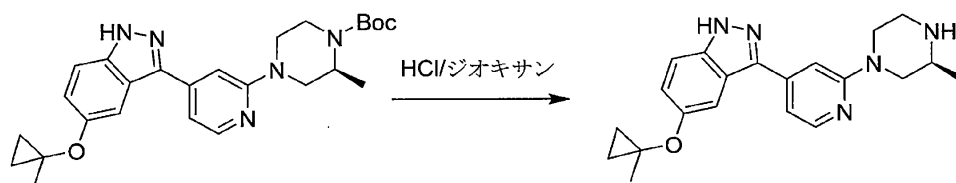
10

1, 4-ジオキサン (10 mL) 及び H₂O (2 mL) 中の [2-[(3S)-4-tert-ブトキシカルボニル-3-メチル-ピペラジン-1-イル]-4-ピリジル] ボロン酸 (857.08 mg、1.31 mmol、1.5 当量) 及び [3-ヨード-5-(1-メチルシクロプロポキシ) インダゾール-1-イル] メタノール (300.00 mg、871.72 μ mol、1 当量) の溶液に、Pd(dppf)Cl₂ (95.68 mg、130.76 μ mol、0.15 当量) 及び Na₂CO₃ (277.18 mg、2.62 mmol、3 当量) を加えた。混合物を、N₂下、90℃で1.5時間攪拌した。混合物を20℃まで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を水 (10 mL) 中に注ぎ、水相を酢酸エチル (10 mL×3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL×2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (カラムの高さ: 20 g、100~200メッシュシリカゲル、0~20%の酢酸エチル/石油エーテル) によって精製して、(2S)-2-メチル-4-[4-[5-(1-メチルシクロプロポキシ)-1H-インダゾール-3-イル]-2-ピリジル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (400 mg、粗製) を黄色の油状物として得た。

20

ステップ 5

【化 1 3 3】

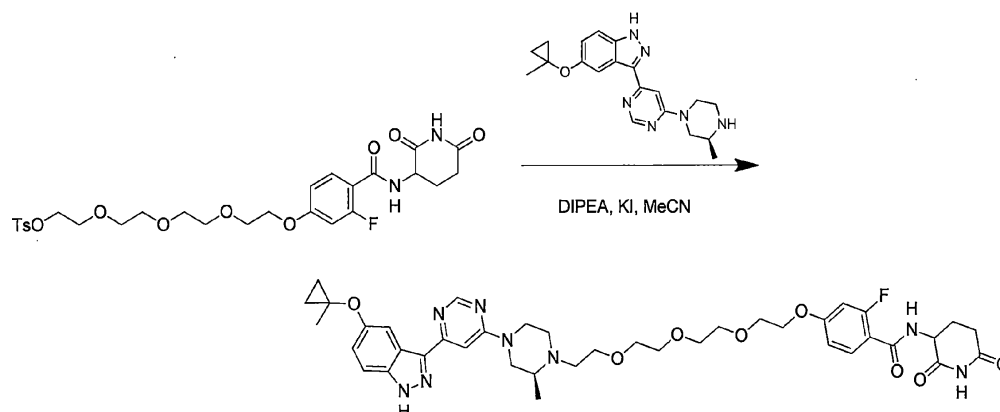
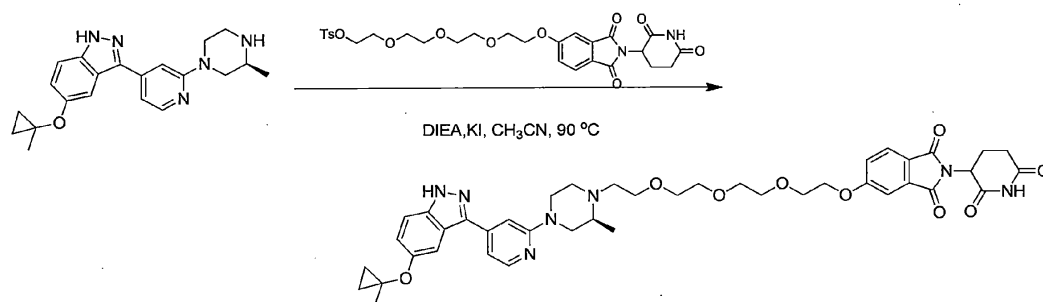


30

MeOH (10 mL) 中の (2S)-2-メチル-4-[4-[5-(1-メチルシクロプロポキシ)-2H-インダゾール-3-イル]-2-ピリジル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (400 mg、422.80 μ mol、1 当量) の混合物に、HCl/ジオキサン (4 M、528.51 μ L、5 当量) を20℃で一度に加えた。混合物を65℃で0.5時間攪拌した。TLC (EtOAc、R_f=0.07) 及び LCMS は、反応が完了したことを示した。混合物を20℃まで冷却し、残渣を飽和 NaHCO₃ 水溶液中に注いだ (pH=7~8)。水相を酢酸エチル (20 mL×3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL×2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (100~200メッシュシリカゲル、0~25%のMeOH/DCM) によって精製して、5-(1-メチルシクロプロポキシ)-3-[2-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]-4-ピリジル]-1H-インダゾール (170 mg、241.82 μ mol、収率57.19%、純度51.7%) を黄色の固体として得た。

40

50



50

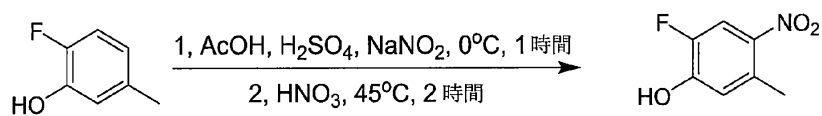
トキシ] エトキシ] エトキシ] エチル (162.07 mg、271.65 μmol 、1.1 当量) 及び 5-(1-メチルシクロプロポキシ)-3-[6-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]ピリミジン-4-イル]-1H-インダゾール (90 mg、246.95 μmol 、1.00 当量) の混合物に、KI (122.98 mg、740.86 μmol 、3 当量) 及び DIPEA (159.58 mg、1.23 mmol、215.07 μL 、5 当量) を、 N_2 下、20°C で一度に加えた。混合物を 80°C で 16 時間攪拌した。混合物を 20°C まで冷却し、減圧下 20°C で濃縮した。残渣を水 (5 mL) 中に注いだ。水相を酢酸エチル (3×5 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (3×5 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物を逆相 HPLC (カラム: Welch Xtimate C18 150×30 mm×5 μm ; 移動相: 水 (0.225% FA) - ACN; B%: 12%~42%, グラジエント時間 (分): 8 分; 流量 (mL/分): 25) によって精製して、N-(2,6-ジオキソ-3-ペリジル)-2-フルオロ-4-[2-[2-[2-[2-[(2S)-2-メチル-4-[6-[5-(1-メチルシクロプロポキシ)-1H-インダゾール-3-イル]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-イル]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]ベンズアミド (23.23 mg、28.98 μmol 、収率 11.73%、純度 98.399%) を赤色の固体として得た。

【0224】

例示的な化合物 14 の例示的な合成

ステップ 1

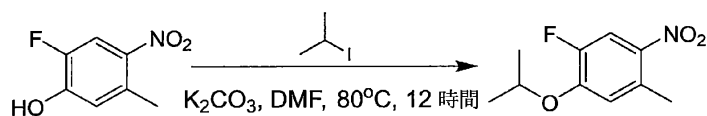
【化 136】



AcOH (15.2 mL) 及び H_2SO_4 (2 mL) 中の 2-フルオロ-5-メチルフェノール (7 g、55.50 mmol、1 当量) の混合物に、 H_2O (35 mL) 中の NaNO_2 (3.83 g、55.50 mmol、1 当量) を 0°C で加えた。次いで、混合物を 0°C で 1 時間攪拌した。反応混合物を氷水 (100 mL) 中に注いだ。沈殿物を濾過により収集し、続いて、水 (3×100 mL) で洗浄した。得られた固体を HNO_3 (12 mL) 及び H_2O (35 mL) の混合物に攪拌しながら滴加した。得られた懸濁液を 45°C で 2 時間攪拌した。室温まで冷却した後、混合物を冷水 (100 mL) で希釈し、濾過した。固体を水 (2×100 mL) で洗浄し、次いで、酢酸エチル (100 mL) 中に溶解した。有機層をブライン (2×100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、2-フルオロ-5-メチル-4-ニトロフェノール (5.3 g、30.35 mmol、収率 54.69%、純度 98%) を黄色の固体として得た。

ステップ 2

【化 137】

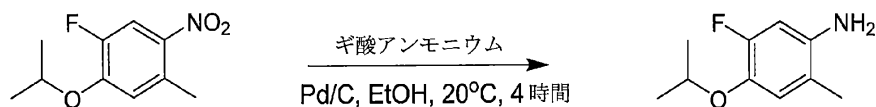


CH_3CN (60 mL) 中の 2-フルオロ-5-メチル-4-ニトロフェノール (5.3 g、30.97 mmol、1 当量) 及び 2-ヨードプロパン (10.53 g、61.94 mmol、6.19 mL、2 当量) の混合物に、 K_2CO_3 (8.56 g、61.94 mmol、2 当量) を、 N_2 下、20°C で加えた。反応混合物を 80°C で 12 時間攪拌し

た。TLC (PE : EA = 10 : 1) は、極性の低い1つの主要な新しいスポットを示した。反応混合物を濾過し、濃縮して、1-フルオロ-2-イソプロポキシ-4-メチル-5-ニトロベンゼン (5 g、23.45 mmol、収率75.72%) を黄色の固体として得た。

ステップ3

【化138】



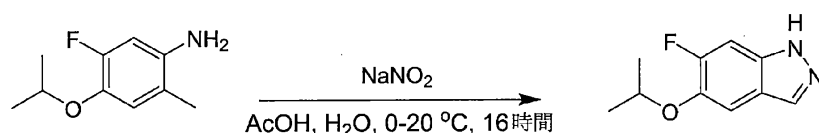
10

EtOH (120 mL) 中の1-フルオロ-2-イソプロポキシ-4-メチル-5-ニトロベンゼン (5 g、23.45 mmol、1当量) の攪拌溶液に、ギ酸アンモニウム (16.27 g、257.97 mmol、11当量) を加え、続いて、Pd/C (2.5 g、23.45 mmol、純度10%、1.00当量) を加えた。反応混合物を20°Cで4時間攪拌した。反応混合物を濾過し、真空下で濃縮して、残渣を得た。ジクロロメタン (50 mL) を残渣に加え、濾過した。濾液を真空下で濃縮して、5-フルオロ-4-イソプロポキシ-2-メチルアニリン (4.2 g、20.63 mmol、収率87.97%、純度90%) を茶色の油状物として得た。

20

ステップ4

【化139】



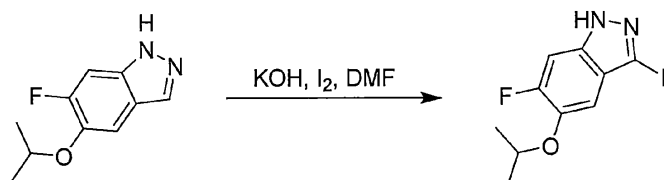
30

AcOH (40 mL) 中の5-フルオロ-4-イソプロポキシ-2-メチルアニリン (4.2 g、20.63 mmol、1当量) の攪拌溶液に、H₂O (5 mL) 中のNaNO₂ (1.57 g、22.69 mmol、1.1当量) を0°Cで加えた。反応混合物を20°Cで16時間攪拌した。反応混合物の色が黄色から茶色に変化した。反応混合物を真空下で濃縮して、残渣を得た。飽和NaHCO₃溶液 (40 mL) を加え、混合物をEA (40 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン40 mLで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (PE / EA = 100 : 20、100 : 30) によって精製して、6-フルオロ-5-イソプロポキシ-1H-インダゾール (3.5 g、18.02 mmol、収率87.36%) を茶色の油状物として得た。

40

ステップ5

【化140】



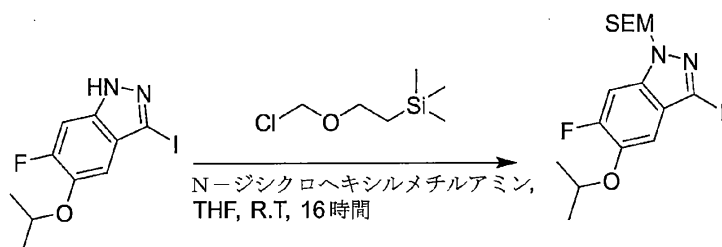
DMF (30 mL) 中の6-フルオロ-5-イソプロポキシ-1H-インダゾール (1.

50

4 g、7.21 mmol、1当量)の溶液に、KOH (1.52 g、27.03 mmol、3.75当量)及びI₂ (3.66 g、14.42 mmol、2.90 mL、2当量)を加えた。混合物を25℃で3時間攪拌した。反応混合物を飽和Na₂S₂O₃ (30 mL)で希釈し、EtOAc (50 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗生成物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (0~10%酢酸エチル/石油エーテル)によって精製して、6-フルオロ-3-ヨード-5-イソプロポキシ-1H-インダゾール (1.62 g、3.95 mmol、収率54.76%、純度78%)を黄色の固体として得た。

ステップ6

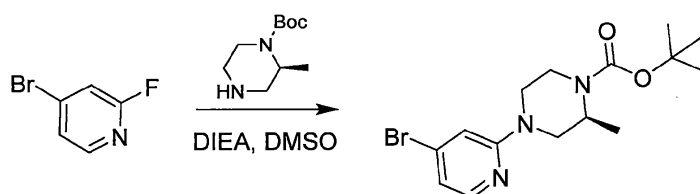
【化141】



THF (20 mL)中の6-フルオロ-3-ヨード-5-イソプロポキシ-1H-インダゾール (1.61 g、5.03 mmol、1当量)及び2-(クロロメトキシ)エチルトリメチルシラン (838.61 mg、5.03 mmol、890.24 μ L、1当量)の溶液に、N-シクロヘキシル-N-メチルシクロヘキサンアミン (1.28 g、6.54 mmol、1.39 mL、1.3当量)を加えた。混合物を25℃で16時間攪拌した。反応混合物を水 (30 mL)で希釈し、EtOAc (50 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗生成物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (0~5%酢酸エチル/石油エーテル)によって精製して、2-[(6-フルオロ-3-ヨード-5-イソプロポキシ-インダゾール-1-イル)メトキシ]エチルトリメチルシラン (2.05 g、4.23 mmol、収率84.16%、純度93%)を黄色の油状物として得た。

ステップ7

【化142】



DMSO (8 mL)中の4-ブromo-2-フルオロピリジン (1 g、5.68 mmol、1当量)及び(2S)-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (1.71 g、8.52 mmol、1.5当量)の溶液に、K₂CO₃ (2.36 g、17.05 mmol、3当量)を加えた。混合物を100℃で4時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL)で希釈し、EtOAc (50 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗生成物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (0~10%酢酸エチル/石

10

20

30

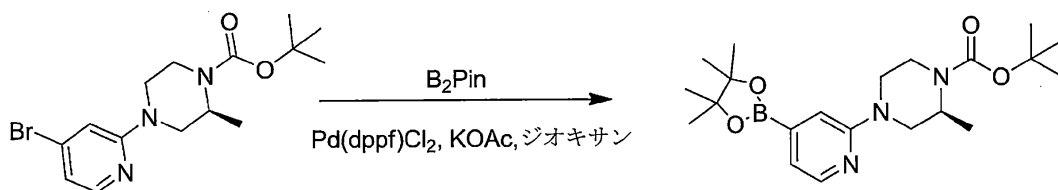
40

50

油エーテル) によって精製して、(2S)-4-(4-ブロモ-2-ピリジル)-2-メチル-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.7g、4.68mmol、収率82.30%、純度98%)を無色の油状物として得た。

ステップ8

【化143】



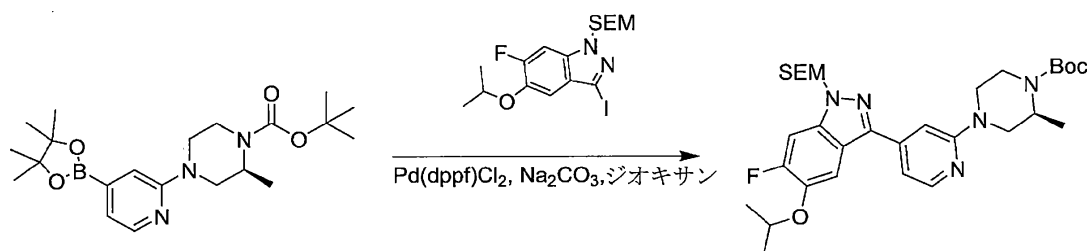
10

1,4-ジオキサン(8mL)中の(2S)-4-(4-ブロモ-2-ピリジル)-2-メチル-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(600mg、1.68mmol、1当量)及び4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(641.51mg、2.53mmol、1.5当量)の溶液に、Pd(dppf)Cl₂(184.85mg、252.63μmol、0.15当量)及びKOAc(495.87mg、5.05mmol、3当量)を加えた。混合物を、N₂下、90℃で1時間攪拌した。反応混合物を水(20mL)で希釈し、EtOAc(30mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン20mLで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、(S)-2-メチル-4-(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)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(540mg、571.64μmol、収率33.94%)を茶色の油状物として得た。

20

ステップ9

【化144】



30

1,4-ジオキサン(10mL)及びH₂O(2mL)中の(S)-2-メチル-4-(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)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(540mg、1.68mmol、1当量)及び2-[(6-フルオロ-3-ヨード-5-イソプロポキシインダゾール-1-イル)メトキシ]エチルトリメチルシラン(1.14g、2.52mmol、1.5当量)の溶液に、Pd(dppf)Cl₂(184.53mg、252.20μmol、0.15当量)及びNa₂CO₃(534.61mg、5.04mmol、3当量)を加えた。混合物を、N₂下、90℃で2時間攪拌した。反応混合物を水(20mL)で希釈し、EA(30mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗生成物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(0~20%酢酸エチル/石油エーテル

40

50

【化 1 4 5】



20

【化 1 4 6】



40

50

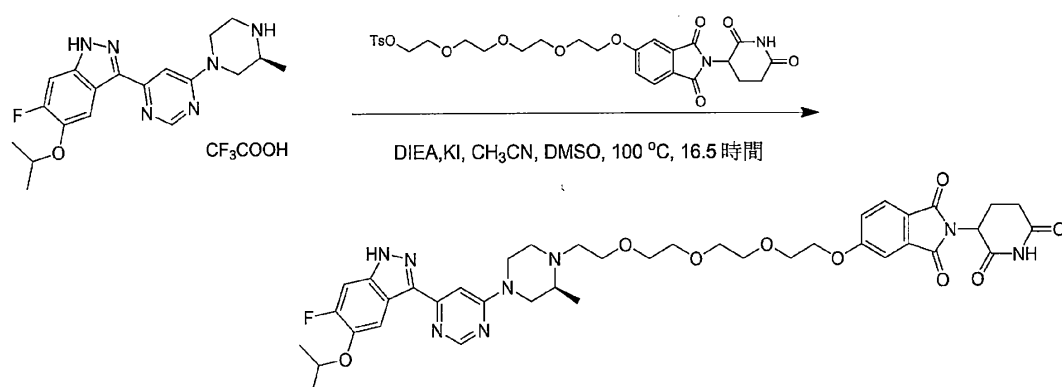
釈し、EtOAc (30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 100*30mm*5um; 移動相: [水 (0.225% FA) - ACN]; B%: 0~26%; 12分) によって精製して、2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-[2-[2-[2-[2-(2S)-4-[4-(6-フルオロ-5-イソプロポキシ-1H-インダゾール-3-イル)-2-ピリジル]-2-メチル-ピペラジン-1-イル]エトキシ]エトキシ]エトキシ]イソインドリン-1,3-ジオン (24.3 mg、29.74 μmol、収率10.99%、純度98.14%) を白色の固体として得た。

【0225】

例示的な化合物15の例示的な合成

ステップ1

【化147】



DMSO (3 mL) 中の4-メチルベンゼンスルホン酸2-[2-[2-[2-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル]オキシエトキシ]エトキシ]エトキシ]エチル (280.82 mg、464.45 μmol、1.5当量) 及びKI (770.99 mg、4.64 mmol、15当量) の混合物を、N₂下、50℃で0.5時間攪拌した。次いで、CH₃CN (3 mL) 中の6-フルオロ-5-イソプロポキシ-3-[6-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]ピリミジン-4-イル]-1H-インダゾール (150 mg、309.63 μmol、1当量、TFA) 及びDIEA (600.27 mg、4.64 mmol、808.98 μL、15当量) の溶液を混合物に加えた。次いで、混合物を、N₂下、90℃で16時間攪拌した。反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、EA (30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取TLC (PE:EA=0:1) によって精製して、粗生成物を得た。粗生成物を分取TLC (カラム: Phenomenex Luna C18 100*30mm*5um; 条件: 水 (0.225% FA) - ACN; 開始: B16%、終了: B46%; グラジエント時間: 9分; 100%B保持時間: 1分; 流量: 25 mL/分) によって精製して、2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-[2-[2-[2-[2-(2S)-4-[6-(6-フルオロ-5-イソプロポキシ-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-4-イル]-2-メチル-ピペラジン-1-イル]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]イソインドリン-1,3-ジオン (15 mg、18.68 μmol、収率6.03%、FA) を白色の固体として得た。

【0226】

例示的な化合物16の例示的な合成

ステップ1

10

20

30

40

50

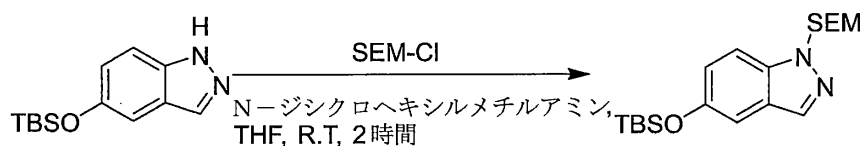
【化148】



DCM (10 mL) 中の1H-インダゾール-5-オール (1 g、7.46 mmol、1当量) の混合物に、イミダゾール (1.52 g、22.37 mmol、3当量) 及びTBSCl (1.69 g、11.18 mmol、1.37 mL、1.5当量) を、N₂下、20℃で一度に加えた。混合物を20℃で2時間攪拌して、茶色の溶液を得た。TLC (DCM: MeOH = 10:1、R_f = 0.23) は、反応が完了したことを示した。残渣を水 (10 mL) 中に注いだ。水相を酢酸エチル (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL × 3) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (12 g、30 mL/分、100~200メッシュシリカゲル、0~5% (10分) のMeOH/DCM) によって精製して、tert-ブチル- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) -ジメチル-シラン (1.5 g、5.87 mmol、収率78.73%、純度97.2%) を黄色の油状物として得た。

ステップ2

【化149】



THF (20 mL) 中のtert-ブチル- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) -ジメチル-シラン (1.5 g、6.04 mmol、1当量) の混合物に、N,N-ジシクロヘキシルメチルアミン (2.36 g、12.08 mmol、2.56 mL、2当量) 及びSEM-Cl (2.01 g、12.08 mmol、2.14 mL、2当量) を、N₂下、20℃で一度に加えた。混合物を20℃で2時間攪拌して、黄色の懸濁液を得た。TLC (PE: EtOAc = 3:1、R_f = 0.37) は、反応が完了したことを示した。残渣を水 (20 mL) 中に注いだ。水相を酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL × 2) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (カラムの高さ: 40 g、30 mL/分、100~200メッシュシリカゲル、0% (5分) の酢酸エチル/石油エーテル、1% (20分) の酢酸エチル/石油エーテル) によって精製して、tert-ブチル-ジメチル- [1- (2-トリメチルシリルエトキシメチル) インダゾール-5-イル] オキシ-シラン (1.82 g、4.81 mmol、収率79.59%) を黄色の油状物として得た。

ステップ3

10

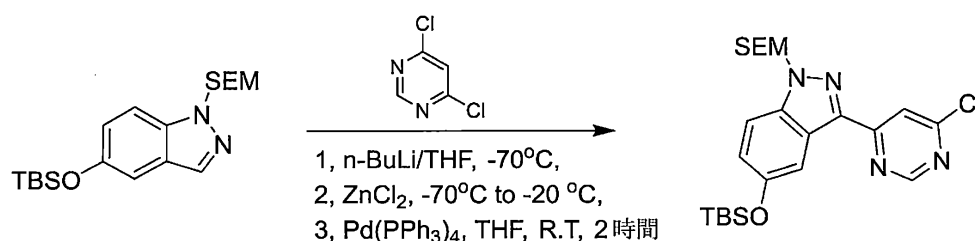
20

30

40

50

【化150】



10

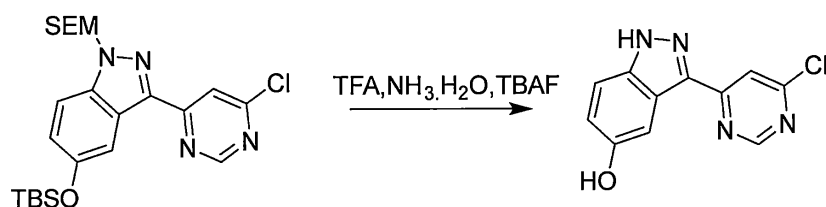
THF (5 mL) 中の *tert*-ブチルジメチル-[1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)インダゾール-5-イル]オキシシラン (1.82 g、4.81 mmol、1 当量) の混合物に、*n*-BuLi (2.5 M、2.50 mL、1.3 当量) を、N₂ 下、-70 °C で滴加した。次いで、混合物を -20 °C で 5 分間攪拌し、ZnCl₂ の溶液 (1 M、7.21 mL、1.5 当量) を -70 °C で滴加した。混合物を -40 °C で 10 分間攪拌した。THF (1 mL) 中の 4,6-ジクロロピリミジン (787.67 mg、5.29 mmol、1.1 当量) 及び Pd(PPh₃)₄ (277.71 mg、240.32 μmol、0.05 当量) の混合物を 20 °C で 30 分間攪拌し、反応物に加えた。冷浴を取り外し、混合物を 20 °C で 2 時間攪拌して、黄色の溶液を得た。TLC (PE:EtOAc=10:1, R_f=0.83) は、1つの新しいスポットがあることを示した。残渣を水 (10 mL) 中に注いだ。水相を酢酸エチル (20 mL×3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL×2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (40 g、35 mL/分、100~200 メッシュシリカゲル、0~5 % (30 分) の酢酸エチル/石油エーテル) によって精製して、*tert*-ブチル-[3-(6-クロロピリミジン-4-イル)-1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)インダゾール-5-イル]オキシジメチルシラン (1.18 g、2.40 mmol、収率 49.98 %) を黄色の油状物として得た。

20

ステップ4

【化151】

30



DCM (10 mL) 中の *tert*-ブチル-[3-(6-クロロピリミジン-4-イル)-1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)インダゾール-5-イル]オキシジメチルシラン (1.18 g、2.40 mmol、1 当量) の混合物に、TFA (3 g、26.31 mmol、1.95 mL、10.95 当量) を、N₂ 下、20 °C で一度に加えた。混合物を 20 °C で 1 時間攪拌した。次いで、NH₃.H₂O (2.55 g、24.02 mmol、2.80 mL、純度 33 %、10 当量) を加え、溶液を 20 °C で 1 時間攪拌した。溶液を真空下で濃縮した。粗製物を THF (5 mL) 中に溶解し、TBAF (1 M、2.40 mL、1 当量) を加え、溶液を 1 時間攪拌して、黄色の溶液を得た。水相を酢酸エチル (5 mL×3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (5 mL×3) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (カラムの高さ: 12 g、30 mL/分、0~32 % (18 分) の酢酸エチル/

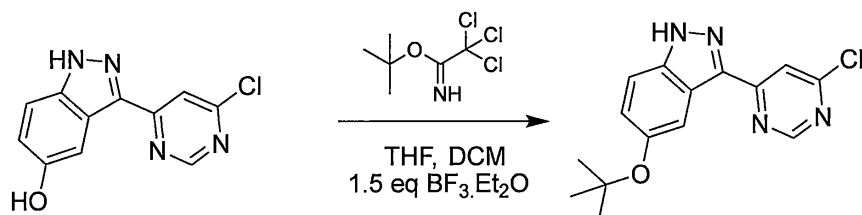
40

50

石油エーテル、32%（12分）の酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、3-（6-クロロピリミジン-4-イル）-1H-インダゾール-5-オール（140mg、567.60 μ mol、収率23.63%）を黄色の油状物として得た。

ステップ5

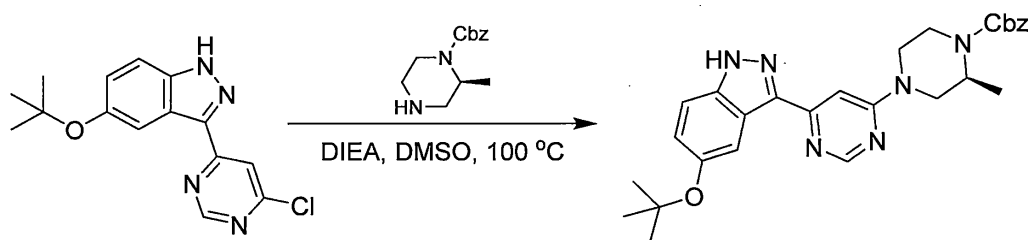
【化152】



THF（5mL）及びDCM（5mL）中の3-（6-クロロピリミジン-4-イル）-1H-インダゾール-5-オール（140mg、567.60 μ mol、1当量）の混合物に、2,2,2-トリクロロエタンイミド酸tert-ブチル（744.15mg、3.41mmol、609.96 μ L、6当量）及びBF₃·Et₂O（241.68mg、851.40 μ mol、210.15 μ L、純度50%、1.5当量）を、N₂下、25℃で一度に加えた。混合物を25℃で10分間攪拌して、黄色の溶液を得た。残渣を水（5mL）中に注ぎ、5分間攪拌した。水相をDCM（5mL×3）で抽出した。合わせた有機相をブライン（3mL×2）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（DCM：MeOH=10：1、R_f=0.38、12g、30mL／分、100～200メッシュシリカゲル、0～20%（10分）の酢酸エチル／石油エーテル、20%（10分）の酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、5-tert-ブトキシ-3-（6-クロロピリミジン-4-イル）-1H-インダゾール（80mg、264.24 μ mol、収率46.55%）を黄色の固体として得た。

ステップ6

【化153】



DMSO（10mL）中の5-tert-ブトキシ-3-（6-クロロピリミジン-4-イル）-1H-インダゾール（200mg、660.59 μ mol、1当量）、（2S）-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸ベンジル（154.77mg、660.59 μ mol、1当量）の混合物に、Et₃N（200.54mg、1.98mmol、275.84 μ L、3当量）を一度に加え、次いで、100℃で1時間攪拌した。TLC（PE：EtOAc=5：1、R_f=0.50）は、出発物質が完全に消費されたことを示した。混合物を20℃まで冷却し、次いで、残渣を水（10mL）中に注いだ。水相を酢酸エチル（3×10mL）で抽出した。合わせた有機相をブライン（2×10mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（20g、40mL／分、100～200メッシュシリカゲル、0～17%（

【化 1 5 4】



20

【化 1 5 5】



40

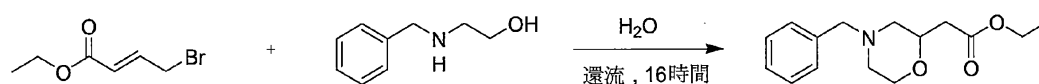
相 HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 100*40mm*3 μm; 条件: 水 (0.225% FA) - ACN; 開始 B: 20~50; 流量: 25 mL/分; グラジエント時間: 8.5 分; 100% B 保持時間: 2 分) によって精製した。粗製物を分取 TLC (DCM: MeOH=10:1, R_f=0.27) によって精製して、5-[2-[2-[2-[2-[(2S)-4-[6-(5-tert-ブトキシ-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-4-イル]-2-メチル-ピペラジン-1-イル]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]-2-(2,6-ジオキソ-3-ペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン (34.9 mg、41.94 μmol、収率 10.98%、純度 96%) を白色の固体として得た。

【0227】

例示的な化合物 17 の例示的な合成

ステップ 1

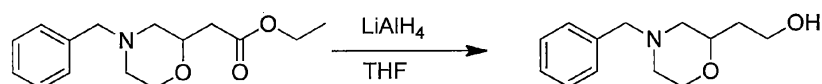
【化 156】



H₂O (200 mL) 中の 2-(ベンジルアミノ)エタノール (17 g、112.43 mmol、15.89 mL、1 当量) 及び Et₃N (11.38 g、112.43 mmol、15.65 mL、1 当量) の溶液を 105℃ まで加熱した。(E)-4-ブロモブター 3-エン酸エチル (23.87 g、123.67 mmol、1.1 当量) を滴加し、反応物を 105℃ で 16 時間加熱して、赤色の溶液を得た。混合物を 20℃ まで冷却し、減圧下 20℃ で濃縮した。残渣を NaOH (50 mL、10%) 中に注ぎ、5 分間攪拌した。水相を酢酸エチル (100 mL*3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (100 mL*2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (カラムの高さ: 80 g、100~200 メッシュシリカゲル、0~20% (30 分) の酢酸エチル/石油エーテル) によって精製して、2-(4-ベンジルモルホリン-2-イル)酢酸エチル (16 g、60.76 mmol、収率 54.04%) を黄色の油状物として得た。

ステップ 2

【化 157】



THF (50 mL) 中の 2-(4-ベンジルモルホリン-2-イル)酢酸エチル (5 g、18.99 mmol、1 当量) の溶液に、LiAlH₄ (1.08 g、28.48 mmol、1.5 当量) を加えた。添加後、反応混合物を 20℃ で 1 時間攪拌した。TLC (PE: EtOAc=5:1, R_f=0.18) は、反応が完了したことを示した。反応混合物を水 (5 mL) でクエンチし、次いで、15% 水酸化ナトリウム水溶液 (5 mL) 及び水 (15 mL) を加えた。固体を濾過により除去した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (カラムの高さ: 40 g、100~200 メッシュシリカゲル、0~50% (20 分) の酢酸エチル/石油エーテル) によって精製して、2-(4-ベンジルモルホリン-2-イル)エタノール (2.73 g、12.34 mmol、収率 64.97%) を黄色の油状物として得た。

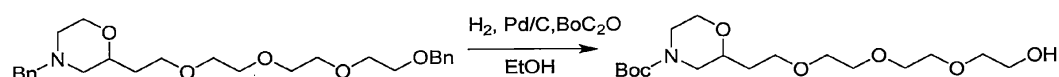
ステップ 3

し、純度60%、3当量)を、 N_2 下、 $0^\circ C$ で一度に加えた。混合物を $20^\circ C$ で30分間攪拌し、次いで、4-メチルベンゼンスルホン酸2-[2-(2-ベンジルオキシエトキシ)エトキシ]エチル(1.78g、4.52mmol、1当量)を溶液に加えた。混合物を $20^\circ C$ で16時間攪拌した。残渣を水(10mL)中に注いだ。水相を酢酸エチル(10mL*3)で抽出した。合わせた有機相をブライン(10mL*2)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(カラムの高さ:20g、直径:100mm、100~200メッシュシリカゲル、0~100%(60分)の酢酸エチル/石油エーテル)によって精製して、4-ベンジル-2-[2-[2-[2-(2-ベンジルオキシエトキシ)エトキシ]エトキシ]エトキシ]エチル]モルホリン(920mg、2.07mmol、収率45.90%)を黄色の油状物として得た。

10

ステップ6

【化161】



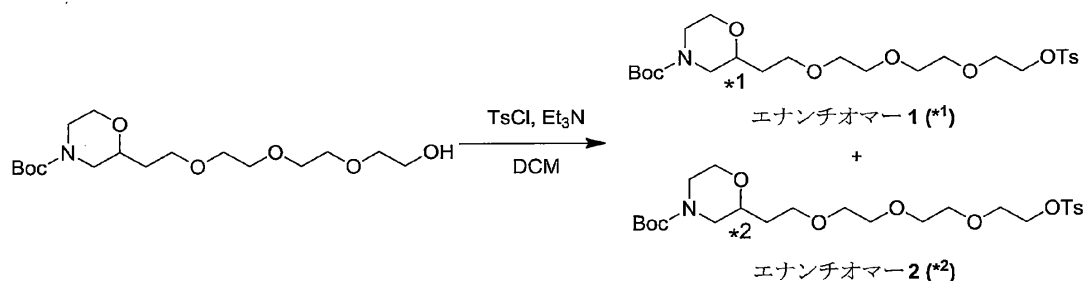
MeOH(10mL)中の4-ベンジル-2-[2-[2-[2-(2-ベンジルオキシエトキシ)エトキシ]エトキシ]エチル]モルホリン(920mg、2.07mmol、1当量)及び BoC_2O (905.31mg、4.15mmol、952.96 μ L、2当量)の溶液に、Pd/C(100mg、2.07mmol、純度10%、1当量)を N_2 下に加えた。懸濁液を真空下で脱気し、 H_2 で数回パージした。混合物を、 H_2 (45psi)下、 $50^\circ C$ で4時間攪拌した。TLCは、出発物質がないことを示した。懸濁液をセライトパッドまたはシリカゲルに通して濾過し、パッドまたは濾過ケーキをEtOAc(50mL*3)で洗浄した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(カラムの高さ:20g、100~200メッシュシリカゲル、0~10%のMeOH/DCM)によって精製して、2-[2-[2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エトキシ]エチル]モルホリン-4-カルボン酸tert-ブチル(684mg、1.88mmol、収率90.74%)を無色の油状物として得た。

20

30

ステップ7

【化162】



40

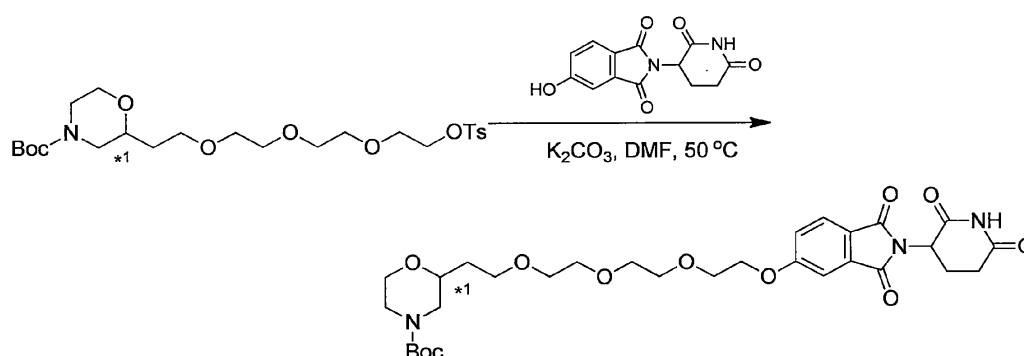
DCM(10mL)中の2-[2-[2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エトキシ]エチル]モルホリン-4-カルボン酸tert-ブチル(400mg、1.10mmol、1当量)、 Et_3N (334.10mg、3.30mmol、459.56 μ L、3当量)及びDMAP(134.46mg、1.10mmol、1当量)の混合物に、4-メチルベンゼンスルホンクロリド(419.64mg、2.20mmol、2当量)を、 N_2 下、 $0^\circ C$ で一度に加えた。混合物を $0^\circ C$ で2時間攪拌して、白色の懸濁液を得た。TLC(DCM:MeOH=10:1、 $R_f=0.54$)及びLCMSは、反応が完了したことを示した。残渣を水(5mL)中に注ぎ、5分間攪拌した。水相をDCM

50

(5 mL * 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (5 mL * 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (カラムの高さ: 250 mm、直径: 100 mm、100~200メッシュシリカゲル、0~10%の MeOH/DCM) 及び SFC {カラム: $\text{REGIS (s, s) WHEEL K-O1}$ (250 mm * 50 mm, 10 μm) ; 条件: 0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ PA; 開始 B: 20%; 終了 B 20%; 流量 (mL/分): 70)} によって精製して、エナンチオマー1の (2*1) - 2 - [2 - [2 - [2 - [2 - (p-トリルスルホニルオキシ) エトキシ] エトキシ] エトキシ] エチル] モルホリン-4-カルボン酸 tert-ブチル (148 mg、234.51 μmol 、収率 21.31%、純度 82.019%) ($R_t = 2.832$ 分、148 mg) を無色の油状物として得、エナンチオマー2の (2*2) - 2 - [2 - [2 - [2 - [2 - (p-トリルスルホニルオキシ) エトキシ] エトキシ] エトキシ] エチル] モルホリン-4-カルボン酸 tert-ブチル (146 mg、259.63 μmol 、収率 23.59%、純度 92.051%) ($R_t = 3.004$ min、146 mg) を無色の油状物として得た。

ステップ 8

【化163】



DMF (5 mL) 中のエナンチオマー1の (2*1) - 2 - [2 - [2 - [2 - [2 - (p-トリルスルホニルオキシ) エトキシ] エトキシ] エトキシ] エチル] モルホリン-4-カルボン酸 tert-ブチル (70 mg、135.23 μmol 、1当量) 及び 2 - (2,6-ジオキソ-3-ピペリジル) - 5-ヒドロキシーイソインドリン-1,3-ジオン (40.79 mg、148.75 μmol 、1.1当量) の混合物に、 K_2CO_3 (37.38 mg、270.46 μmol 、2当量) を、 N_2 下、20°C で一度に加えた。混合物を 65°C で1時間攪拌して、緑色の懸濁液を得た。混合物を 25°C まで冷却し、減圧下 25°C で濃縮した。残渣を水 (5 mL) 中に注いだ。水相を酢酸エチル (5 mL * 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (5 mL * 3) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (カラムの高さ: 12 g、100~200メッシュシリカゲル、0~100% (30分) の酢酸エチル/石油エーテル、100% (10分) の酢酸エチル/石油エーテル) によって精製して、(2*1) - 2 - [2 - [2 - [2 - [2 - (2,6-ジオキソ-3-ピペリジル) - 1,3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル] オキシエトキシ] エトキシ] エトキシ] エチル] モルホリン-4-カルボン酸 tert-ブチル (50 mg、72.22 μmol 、収率 53.40%、純度 89.5%) を無色のゴム状物質として得た。

ステップ 9

10

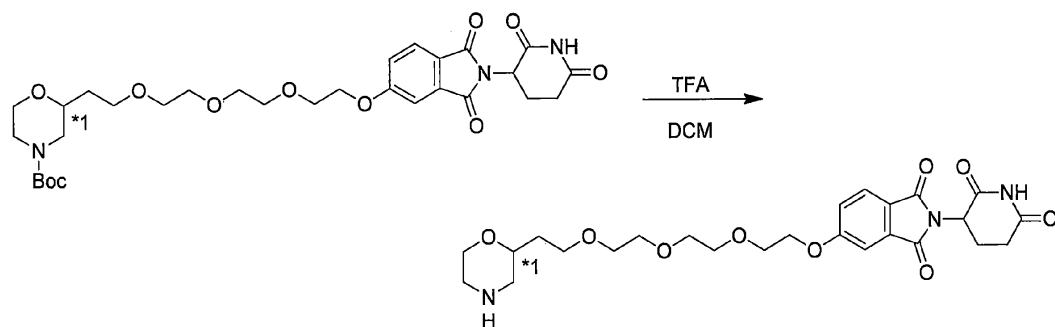
20

30

40

50

【化164】



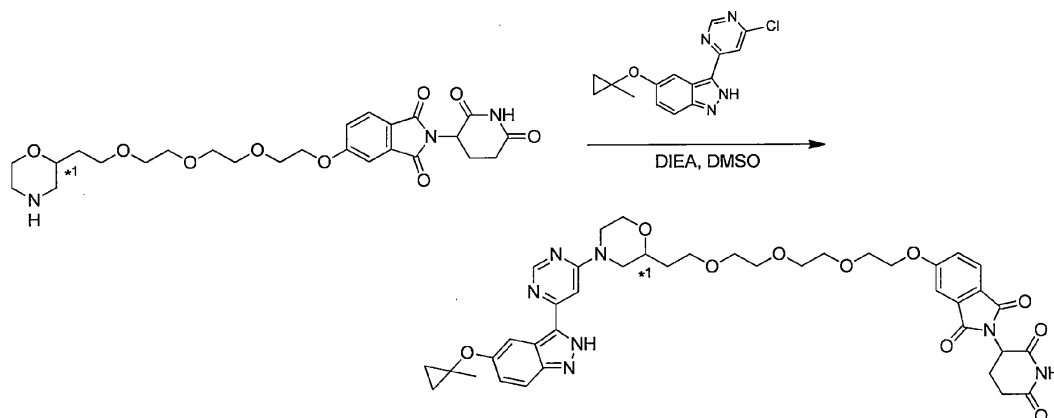
10

DCM (5 mL) 中の (2*¹) - 2 - [2 - [2 - [2 - [2 - (2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) - 1, 3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル] オキシエトキシ] エトキシ] エトキシ] エチル] モルホリン-4-カルボン酸 tert-ブチル (50 mg、80.69 μmol 、1 当量) の混合物に、TFA (27.60 mg、242.07 μmol 、17.92 μL 、3 当量) を、 N_2 下、25°C で一度に加えた。混合物を 25°C で 30 分間攪拌した。TLC は、反応が完了したことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮し、溶媒を除去して、2 - (2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) - 5 - [2 - [2 - [2 - [(2*¹) - モルホリン-2-イル] エトキシ] エトキシ] エトキシ] イソインドリン-1, 3-ジオン (50 mg、71.72 μmol 、収率 88.88%、純度 90.873%、TFA) を黄色のゴム状物質として得た。

20

ステップ 10

【化165】



30

DMSO (2 mL) 中の 3 - (6-クロロピリミジン-4-イル) - 5 - (1-メチルシクロプロポキシ) - 2H-インダゾール (26.11 mg、86.81 μmol 、1.1 当量) 及び 2 - (2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) - 5 - [2 - [2 - [2 - [2 - [(2R) - モルホリン-2-イル] エトキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] イソインドリン-1, 3-ジオン (50 mg、78.92 μmol 、1 当量、TFA) の混合物に、DIPEA (20.40 mg、157.84 μmol 、27.49 μL 、2 当量) を、 N_2 下、20°C で一度に加えた。混合物を 100°C で 1 時間攪拌した。水相を酢酸エチル (3 mL * 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (3 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物を逆相 HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 100 * 30 mm * 5 μm ; 条件: 水 (0.225% FA) - ACN; B: 23% ~ 53%; 9 分) によって精製して、2 - (2, 6-ジ

40

50

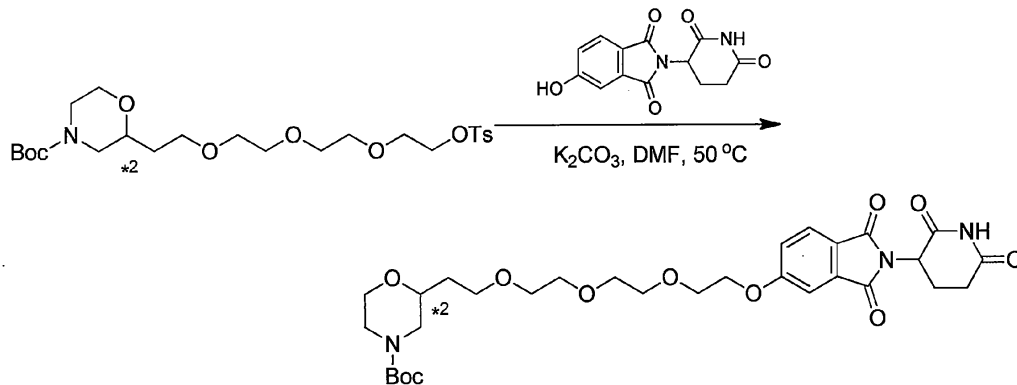
オキソ-3-ピペリジル)-5-[2-[2-[2-[2-[(2R)-4-[6-[5-(1-メチルシクロプロポキシ)-2H-インダゾール-3-イル]ピリミジン-4-イル]モルホリン-2-イル]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]イソインドリン-1,3-ジオン(7.6mg、9.21 μ mol、収率11.67%、純度95%)を黄色の固体として得た。

【0228】

例示的な化合物18の例示的な合成

ステップ1

【化166】



DMF(2mL)中の(2*2)-2-[2-[2-[2-[2-(p-トリルスルホニルオキシ)エトキシ]エトキシ]エトキシ]エチル]モルホリン-4-カルボン酸tert-ブチル(146mg、282.05 μ mol、1当量)及び2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-ヒドロキシ-イソインドリン-1,3-ジオン(85.08mg、310.26 μ mol、1.1当量)の混合物に、K₂CO₃(77.97mg、564.11 μ mol、2当量)を、N₂下、20℃で一度に加えた。混合物を70℃で2時間攪拌した。混合物を25℃まで冷却し、減圧下25℃で濃縮した。残渣を水(5mL)中に注いだ。水相を酢酸エチル(5mL*3)で抽出した。合わせた有機相をブライン(5mL*3)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(カラムの高さ:12g、100~200メッシュシリカゲル、0~80%(20分)の酢酸エチル/石油エーテル、80%(10分)の酢酸エチル/石油エーテル)によって精製して、(2*2)-2-[2-[2-[2-[2-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル]oxyエトキシ]エトキシ]エトキシ]エチル]モルホリン-4-カルボン酸tert-ブチル(118mg、190.43 μ mol、収率67.51%)を無色のゴム状物質として得た。

ステップ2

で抽出した。合わせた有機相をブライン（3 mL）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を逆相HPLC（カラム：Phenomenex Luna C18 100×30 mm×5 μm；条件：水（0.225% FA）-ACN；B%：23%～53%；9分）によって精製して、2-（2，6-ジオキソ-3-ピペリジル）-5-〔2-〔2-〔2-〔2-〔（2×2）-4-〔6-〔5-（1-メチルシクロプロポキシ）-2H-インダゾール-3-イル〕ピリミジン-4-イル〕モルホリン-2-イル〕エトキシ〕エトキシ〕エトキシ〕エトキシ〕イソインドリン-1，3-ジオン（43.1 mg、53.17 μmol、収率23.41%、純度96.7%）をピンク色の固体として得た。

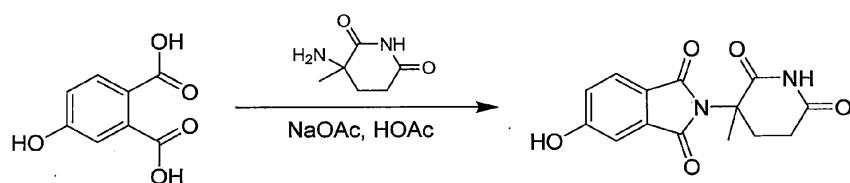
HNMRデータの総H数：43

【0229】

例示的な化合物19の例示的な合成

ステップ1

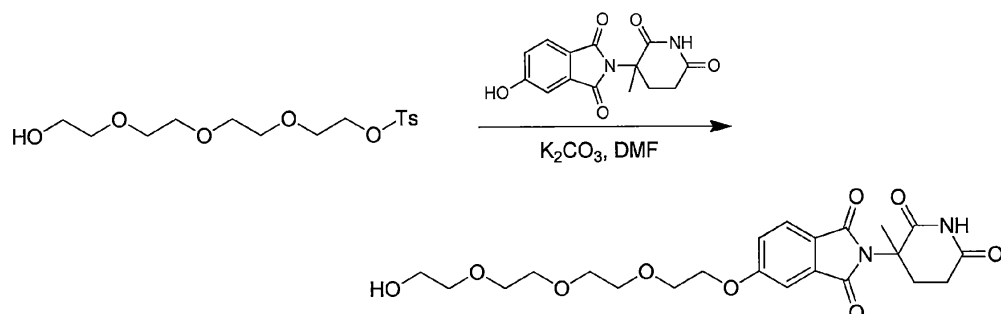
【化169】



HOAc（4 mL）中の4-ヒドロキシフタル酸（256.24 mg、1.41 mmol、1当量）及び3-アミノ-3-メチル-ピペリジン-2，6-ジオン（200 mg、1.41 mmol、1当量）の溶液に、NaOAc（346.24 mg、4.22 mmol、3当量）を加えた。反応混合物を、 N_2 下、120℃で16時間攪拌した。反応混合物を H_2O （10 mL×2）中に注ぎ、遠心により残留水を除去して、5-ヒドロキシ-2-（3-メチル-2，6-ジオキソ-3-ピペリジル）イソインドリン-1，3-ジオン（114 mg、355.93 μmol、収率25.30%、純度90%）を白色の固体として得た。粗生成物を次のステップに直接使用した。

ステップ2

【化170】

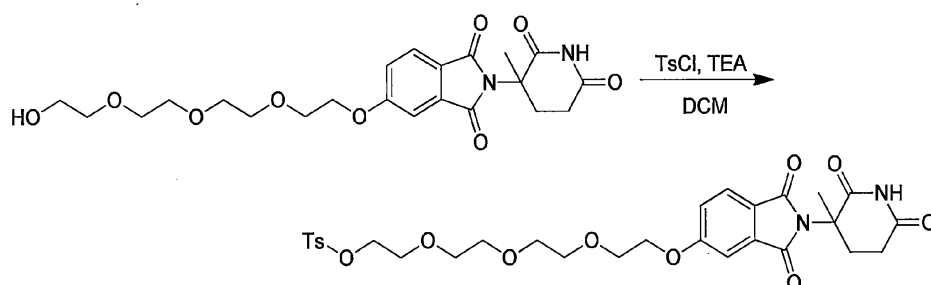


DMF（5 mL）中の4-メチルベンゼンスルホン酸2-〔2-〔2-（2-ヒドロキシエトキシ）エトキシ〕エトキシ〕エチル（165.35 mg、474.58 μmol、1.2当量）及び5-ヒドロキシ-2-（3-メチル-2，6-ジオキソ-3-ピペリジル）イソインドリン-1，3-ジオン（114 mg、395.48 μmol、1当量）の溶液に、 K_2CO_3 （163.97 mg、1.19 mmol、3当量）を加えた。添加後、反応混合物を70℃で2時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（0～100%酢酸エチル／石油エーテル）によって

精製して、5-[2-[2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エトキシ]エトキシ]-2-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン(180mg、313.91 μ mol、収率79.37%、純度81%)を無色の油状物として得た。

ステップ3

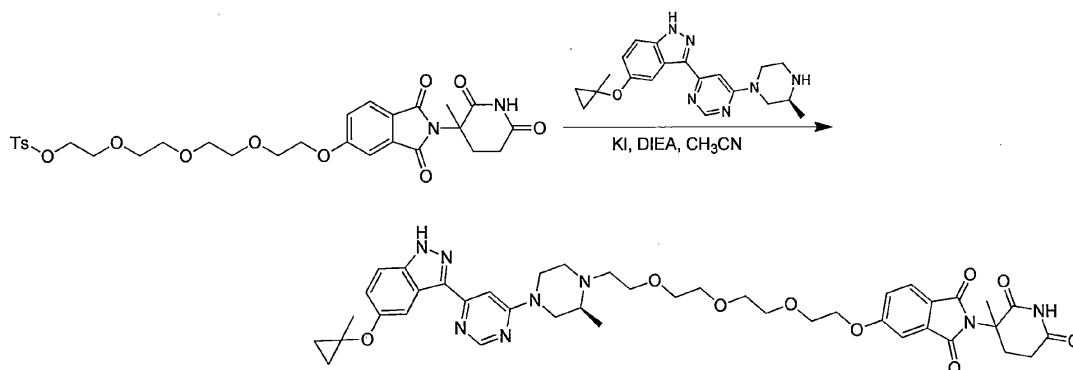
【化171】



DCM(3mL)中の5-[2-[2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エトキシ]エトキシ]-2-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン(180mg、387.54 μ mol、1当量)及び4-メチルベンゼンスルホニルクロリド(147.77mg、775.09 μ mol、2当量)の溶液に、DMAP(4.73mg、38.75 μ mol、0.1当量)及びTEA(117.65mg、1.16mmol、161.82 μ L、3当量)を加えた。添加後、混合物を20℃で16時間攪拌した。濾液を水(10mL)でクエンチし、酢酸エチル(3×10mL)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取TLC(シリカゲル、石油エーテル：酢酸エチル=0：1、 R_f =0.43)によって精製して、4-メチルベンゼンスルホン酸2-[2-[2-[2-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル]オキシエトキシ]エトキシ]エチル(140mg、193.94 μ mol、収率50.04%、純度85.70%)を無色の固体として得た。

ステップ4

【化172】



ACN(4mL)中の4-メチルベンゼンスルホン酸2-[2-[2-[2-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル]オキシエトキシ]エトキシ]エチル(140mg、226.30 μ mol、1当量)及び5-(1-メチルシクロプロポキシ)-3-[6-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]ピリミジン-4-イル]-1H-インダゾール(82.

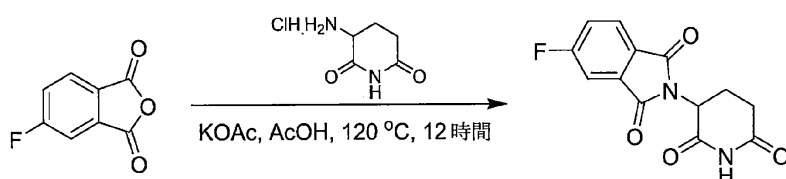
47 mg、226.30 μmol 、1当量)の溶液に、KI (187.83 mg、1.13 mmol、5当量) 及びDIEA (146.24 mg、1.13 mmol、197.09 μL 、5当量)を加えた。混合物を100℃で6時間攪拌した。反応物を冷却し、水(10 mL)を加え、混合物を酢酸エチル(3×10 mL)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取HPLC(カラム:Phenomenex Luna C18 100×30 mm×5 μm ; 移動相:[水(0.225%FA)−ACN]; B%:15%~45%、9分)によって精製して、2-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-[2-[2-[2-[2-[(2S)-2-メチル-4-[6-[5-(1-メチルシクロプロポキシ)-1H-インダゾール-3-イル]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-イル]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]イソインドリン-1,3-ジオン(11.1 mg、13.58 μmol 、収率6.00%、純度99.21%)を赤色の固体として得た。

【0230】

例示的な化合物20の例示的な合成

ステップ1

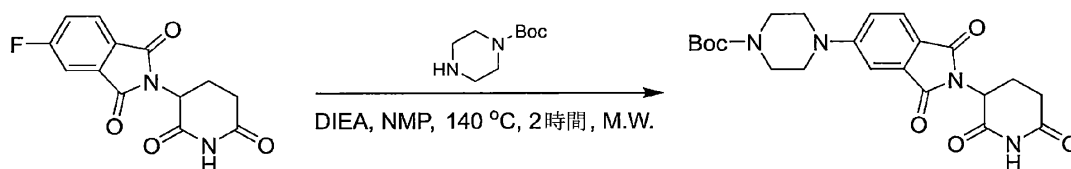
【化173】



CH₃COOH (10 mL) 中の5-フルオロイソベンゾフラン-1,3-ジオン(1 g、6.02 mmol、1当量)及び3-アミノピペリジン-2,6-ジオンHCl塩(1.49 g、9.03 mmol、1.5当量)の溶液に、KOAc (1.18 g、12.04 mmol、2当量)を加えた。添加後、反応混合物を120℃で12時間攪拌した。混合物を水(40 mL)で希釈した。混合物を濾過し、濾液ケーキを水(100 mL)で洗浄して、2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン(1.4 g、5.07 mmol、収率84.19%)を黒色の固体として得た。

ステップ2

【化174】

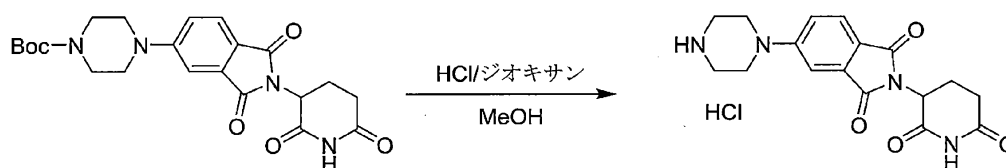


NMP (10 mL) 中の2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン(1.15 g、4.16 mmol、1当量)及びピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(852.97 mg、4.58 mmol、1.1当量)の溶液に、DIEA (1.61 g、12.49 mmol、2.18 mL、3当量)を加えた。密閉したチューブをマイクロ波で140℃で2時間加熱した。混合物をバッチE B12-30-P1と合わせ、水(50 mL)で希釈し、酢酸エチル(2×50 mL)で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン(2×30 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0~50%酢酸エチル/石油エーテル)によって精製して、4-[2-(2,6-ジオキソ-3

ーピペリジル) - 1, 3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (1.4 g、3.16 mmol、収率 76.00%) を黄色の固体として得た。EB12-30 (905.08 μ mol の出発物質) 及び EB12-32 (4.16 mmol の出発物質) に基づくと、平均収率は、62.49% である。

ステップ 3

【化 175】



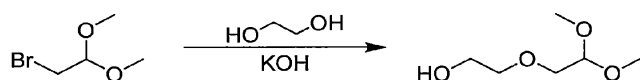
10

MeOH (10 mL) 中の 4-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (1.2 g、2.71 mmol、1 当量) の溶液に、HCl/ジオキサン (4 M、2.00 mL、2.95 当量) を加えた。添加後、反応溶液を 65°C で 1 時間攪拌した。反応溶液をバッチ EB12-34-P1 と合わせた。混合物を減圧下で濃縮して、2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-(ピペラジン-1-イル) イソインドリン-1,3-ジオン塩酸塩 (1.1 g、粗製) を黄色の固体として得た。EB12-34 (452.01 μ mol の出発物質) 及び EB12-35 (2.71 mmol の出発物質) に基づくと、平均収率は、91.04% である。

20

ステップ 4

【化 176】



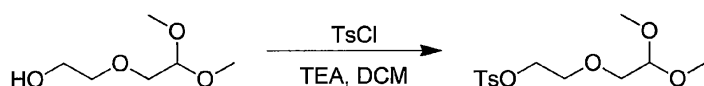
30

エチレングリコール (3.67 g、59.17 mmol、3.31 mL、5 当量) 中の KOH (2.21 g、39.46 mmol、2 当量) の溶液を 115°C で攪拌した。水酸化カリウムを溶解した後、2-ブロモ-1,1-ジメトキシエタン (2 g、11.83 mmol、1.39 mL、1 当量) を 5 分かけて滴加し、反応混合物を 20 時間攪拌した。TLC (酢酸エチル：石油エーテル = 1:1) は、1 つの新しいスポットを示した。次いで、混合物を室温 (20°C) まで冷却させ、全体を水 (40 mL) で希釈し、次いで、ジクロロメタン (3 × 20 mL) で抽出した。有機層をブライン (3 × 20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~50% 酢酸エチル/石油エーテル) によって精製して、2-(2,2-ジメトキシエトキシ) エタノール (200 mg、1.33 mmol、収率 11.25%) を薄黄色の油状物として得た。

40

ステップ 5

【化 177】



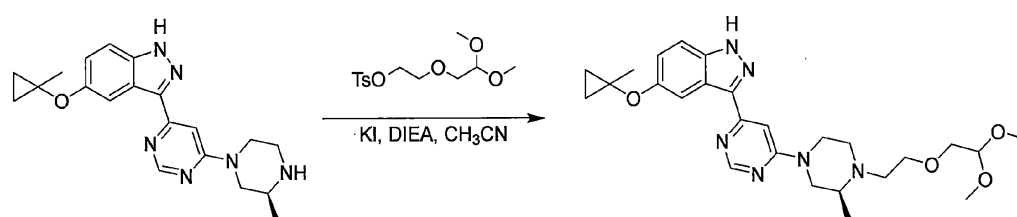
50

DCM (3 mL) 中の 2-(2,2-ジメトキシエトキシ)エタノール (200 mg、1.33 mmol、1 当量) 及び 4-メチルベンゼンスルホニルクロリド (507.81 mg、2.66 mmol、2 当量) の溶液に、TEA (269.53 mg、2.66 mmol、370.74 μ L、2 当量) を加えた。添加後、反応溶液を 20℃ で 16 時間攪拌した。TLC (石油エーテル：酢酸エチル = 1：1) は、出発物質が消費されたことを示し、TLC (石油エーテル：酢酸エチル = 5：1) は、1 つの新しいスポットを示した。反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、ジクロロメタン (3 × 10 mL) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0～30% 酢酸エチル／石油エーテル) によって精製して、4-メチルベンゼンスルホン酸 2-(2,2-ジメトキシエトキシ)エチル (350 mg、1.15 mmol、収率 86.35%) を薄黄色の油状物として得た。

10

ステップ 6

【化 178】



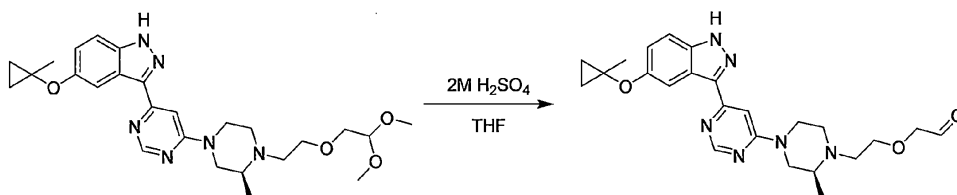
20

CH₃CN (3 mL) 中の 5-(1-メチルシクロプロポキシ)-3-[6-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]ピリミジン-4-イル]-1H-インダゾール (100 mg、274.39 μ mol、1 当量) 及び 4-メチルベンゼンスルホン酸 2-(2,2-ジメトキシエトキシ)エチル (83.51 mg、274.39 μ mol、1 当量) の溶液に、KI (227.75 mg、1.37 mmol、5 当量) 及び DIEA (70.93 mg、548.78 μ mol、95.59 μ L、2 当量) を加えた。添加後、反応混合物を 90℃ で 12 時間攪拌した。反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 10 mL) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0～10% メタノール／ジクロロメタン) によって精製して、3-[6-[(3S)-4-[2-(2,2-ジメトキシエトキシ)エチル]-3-メチルピペラジン-1-イル]ピリミジン-4-イル]-5-(1-メチルシクロプロポキシ)-1H-インダゾール (80 mg、146.60 μ mol、収率 53.43%、純度 91%) を黄色の油状物として得た。

30

ステップ 7

【化 179】



40

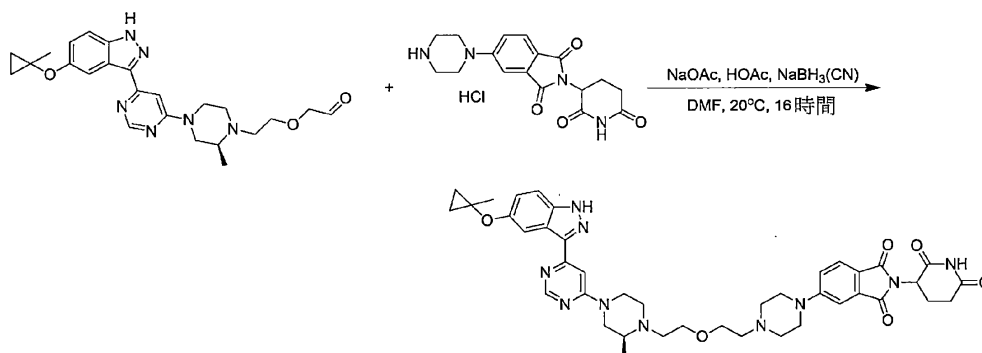
THF (3 mL) 中の 3-[6-[(3S)-4-[2-(2,2-ジメトキシエトキシ)エチル]-3-メチルピペラジン-1-イル]ピリミジン-4-イル]-5-(1-メチルシクロプロポキシ)-1H-インダゾール (80 mg、161.10 μ mol、1 当量) の溶液に、H₂SO₄ (2 M、3.22 mL、40 当量) を加えた。添加後、反応溶液を 70℃ で 1 時間攪拌した。反応溶液を飽和 NaHCO₃ (pH = 7) でクエンチし

50

た。得られた混合物を酢酸エチル（ $3 \times 10 \text{ mL}$ ）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、2-〔2-〔（2*S*）-2-メチル-4-〔6-〔5-（1-メチルシクロプロポキシ）-1*H*-インダゾール-3-イル〕ピリミジン-4-イル〕ピペラジン-1-イル〕エトキシ〕アセトアルデヒド（ 60 mg 、 $118.53 \mu\text{mol}$ 、収率 73.58% 、純度 89% ）を黄色の固体として得た。粗生成物を直接使用した。

ステップ 8

【化180】



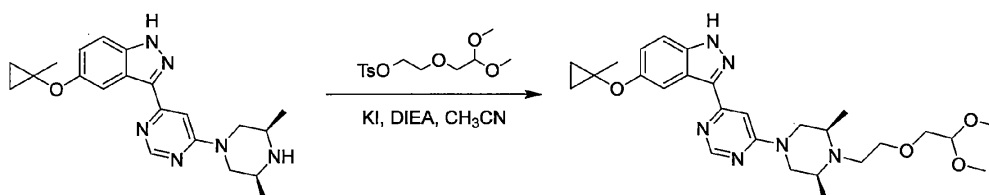
DMF（ 3 mL ）中の2-〔2-〔（2*S*）-2-メチル-4-〔6-〔5-（1-メチルシクロプロポキシ）-1*H*-インダゾール-3-イル〕ピリミジン-4-イル〕ピペラジン-1-イル〕エトキシ〕アセトアルデヒド（ 60 mg 、 $133.18 \mu\text{mol}$ 、1当量）及び2-（2,6-ジオキソピペリジン-3-イル）-5-（ピペラジン-1-イル）イソインドリン-1,3-ジオン塩酸塩（ 50.45 mg 、 $133.18 \mu\text{mol}$ 、1当量）の溶液に、 NaOAc （ 32.77 mg 、 $399.53 \mu\text{mol}$ 、3当量）、 HOAc （ 8.00 mg 、 $133.18 \mu\text{mol}$ 、 $7.62 \mu\text{L}$ 、1当量）及び NaBH_3CN （ 16.74 mg 、 $266.35 \mu\text{mol}$ 、2当量）を加えた。添加後、反応混合物を 20°C で16時間攪拌した。濾液を分取HPLC（カラム：Agela DuraShell C18 $150 \times 25 \text{ mm} \times 5 \mu\text{m}$ ；移動相：〔水（ $0.04\% \text{ NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ）+ $10 \text{ mM NH}_4\text{HCO}_3$ 〕- ACN 〕； $\text{B}\%$ ： $40\% \sim 70\%$ 、8分）によって精製して、2-（2,6-ジオキソ-3-ピペリジル）-5-〔4-〔2-〔2-〔（2*S*）-2-メチル-4-〔6-〔5-（1-メチルシクロプロポキシ）-1*H*-インダゾール-3-イル〕ピリミジン-4-イル〕ピペラジン-1-イル〕エトキシ〕エチル〕ピペラジン-1-イル〕イソインドリン-1,3-ジオン（ 15.8 mg 、 $20.13 \mu\text{mol}$ 、収率 15.12% 、純度 99% ）を黄色の固体として得た。

【0231】

例示的な化合物 21 の例示的な合成

ステップ 1

【化181】

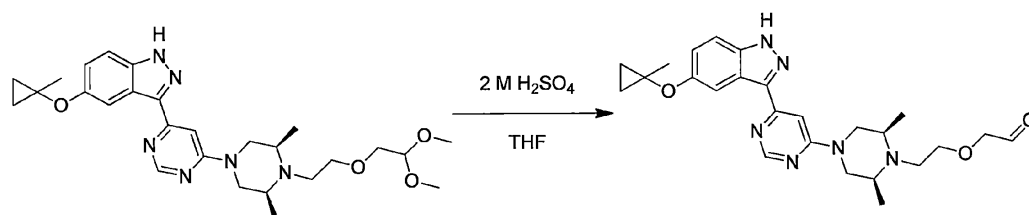


CH_3CN （ 3 mL ）中の3-〔6-〔（3*R*, 5*S*）-3,5-ジメチルピペラジン-

1-イル]ピリミジン-4-イル]-5-(1-メチルシクロプロポキシ)-1H-インダゾール(100mg、264.22 μ mol、1当量)及び4-メチルベンゼンスルホン酸2-(2,2-ジメトキシエトキシ)エチル(80.42mg、264.22 μ mol、1当量)の混合物に、KI(43.86mg、264.22 μ mol、1当量)及びDIPEA(34.15mg、264.22 μ mol、46.02 μ L、1当量)を、N₂下、20℃で一度に加え、次いで、反応混合物を100℃まで加熱し、24時間攪拌して、茶色の懸濁液を得た。懸濁液を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(100~200メッシュシリカゲル、0~10%のMeOH/DCM)によって精製して、3-[6-[(3R,5S)-4-[2-(2,2-ジメトキシエトキシ)エチル]-3,5-ジメチル-ピペラジン-1-イル]ピリミジン-4-イル]-5-(1-メチルシクロプロポキシ)-1H-インダゾール(110mg、粗製)を黄色の固体として得た。

ステップ2

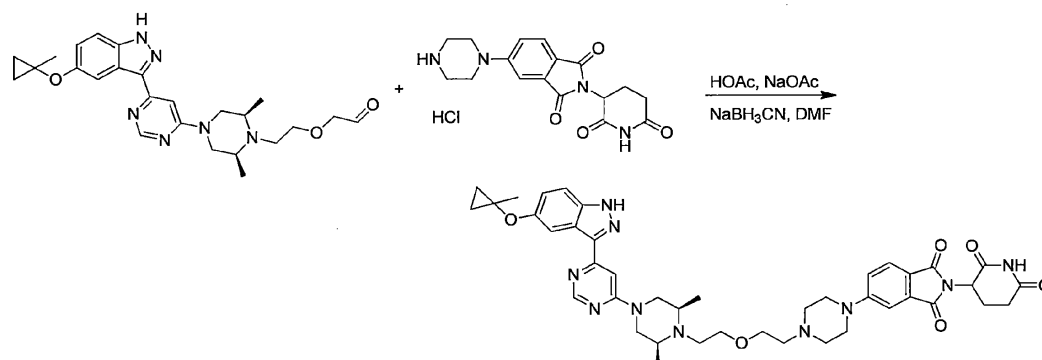
【化182】



THF(5mL)中の3-[6-[(3R,5S)-4-[2-(2,2-ジメトキシエトキシ)エチル]-3,5-ジメチル-ピペラジン-1-イル]ピリミジン-4-イル]-5-(1-メチルシクロプロポキシ)-1H-インダゾール(110mg、215.42 μ mol、1当量)の溶液に、H₂SO₄(2M、4.31mL、40当量)を、N₂下、20℃で一度に加えた。次いで、溶液を70℃まで加熱し、1時間攪拌して、黄色の溶液を得た。TLC(DCM:MeOH=10:1、R_f=0.06)は、反応が完了したことを示した。溶液を20℃まで冷却した。溶液を水(5mL)及びNaHCO₃中に注ぎ、pHを7~8に調整した。水相を酢酸エチル(3×10mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(2×10mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、2-[2-[(2R,6S)-2,6-ジメチル-4-[6-[5-(1-メチルシクロプロポキシ)-1H-インダゾール-3-イル]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-イル]エトキシ]アセトアルデヒド(50mg、75.72 μ mol、収率35.15%、純度70.353%)を黄色の固体として得た。

ステップ3

【化183】



20

例示的な化合物 22 の例示的な合成

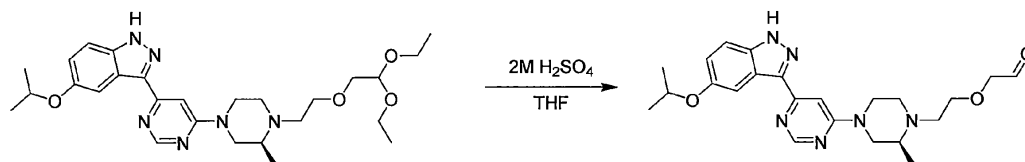
【化 1 8 4】



40

50

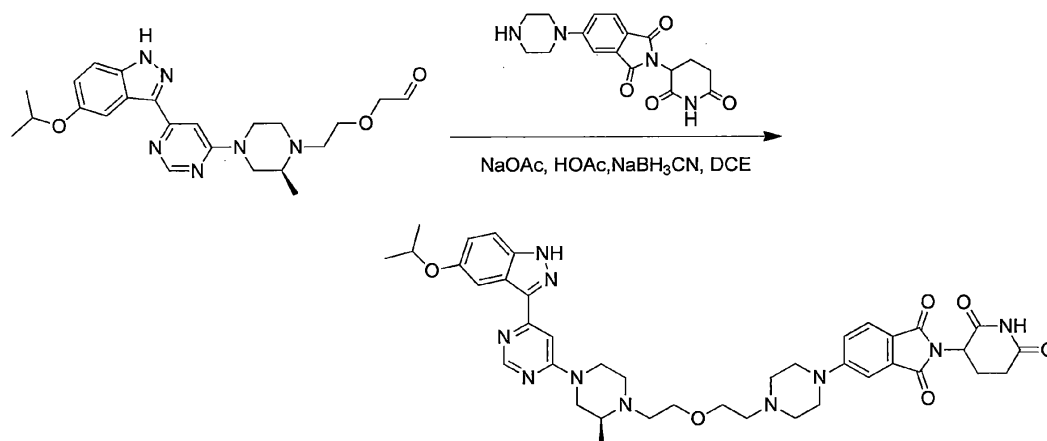
【化185】



THF (1 mL) 中の 3-[6-[(3S)-4-[2-(2,2-ジエトキシエトキシ)エチル]-3-メチルピペラジン-1-イル]ピリミジン-4-イル]-5-イソプロポキシ-1H-インダゾール (125 mg、243.83 μmol 、1 当量) の溶液に、 H_2SO_4 (2 M、1.25 mL、10.25 当量) を加えた。混合物を 70℃ で 1 時間攪拌した。TLC は、反応物質が消費されたことを示し、極性のより大きい 1 つの主要な新しいスポットが検出された。反応混合物を飽和 NaHCO_3 (20 mL) で希釈し、EA (30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、2-[2-[(2S)-4-[6-(5-イソプロポキシ-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-4-イル]-2-メチルピペラジン-1-イル]エトキシ]アセトアルデヒド (100 mg、207.52 μmol 、収率 85.11%、純度 91%) を薄黄色の固体として得た。

ステップ 3

【化186】



DCE (3 mL) 中の 2-[2-[(2S)-4-[6-(5-イソプロポキシ-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-4-イル]-2-メチルピペラジン-1-イル]エトキシ]アセトアルデヒド (100 mg、228.04 μmol 、1 当量) 及び 2,2-トリフルオロ酢酸 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-(ピペラジン-1-イル)イソインドリン-1,3-ジオン (104.07 mg、228.04 μmol 、1 当量) の溶液に、 NaOAc (56.12 mg、684.12 μmol 、3 当量)、 HOAc (13.69 mg、228.04 μmol 、13.04 μL 、1 当量) 及び NaBH_3CN (42.99 mg、684.12 μmol 、3 当量) を加えた。混合物を 25℃ で 18 時間攪拌した。LC-MS (EB134-92-P1C) は、反応物質 1 が消費されたことを示した。LC-MS でいくつかの新しいピークが示され、約 86% の所望の化合物が検出された。反応溶液を濾過して、不溶性の物質を除去した。反応溶液を分取 HPLC (FA 条件: カラム: Phenomenex Luna C18 100*30 mm*5 μm ; 移動相: [水 (0.225% FA) - ACN]; B%: 5%~35%)

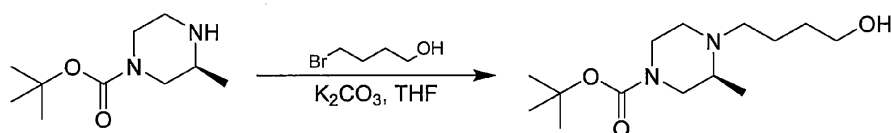
、18分)によって精製して、2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-[4-[2-[2-[(2S)-4-[6-(5-イソプロポキシ-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-4-イル]-2-メチル-ピペラジン-1-イル]エトキシ]エチル]ピペラジン-1-イル]イソインドリン-1,3-ジオン(27.70mg、34.88 μ mol、収率15.29%、純度96.3%)を黄色の固体として得た。

【0233】

例示的な化合物23の例示的な合成

ステップ1

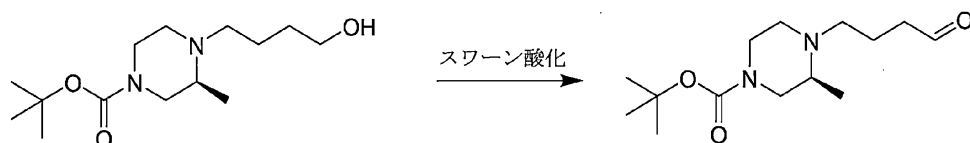
【化187】



THF(10mL)中の(3S)-3-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(3.5g、17.48mmol、1当量)及び4-ブロモブタン-1-オール(3.34g、17.48mmol、1当量)の溶液に、K₂CO₃(7.25g、52.43mmol、3当量)を加えた。次いで、混合物を、N₂下、60℃で16時間攪拌した。TLC(ジクロロメタン:メタノール=10:1、R_f=0.2)は、反応の複数の新しいスポットを示した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。粗製物をシリカ上でのフラッシュクロマトグラフィー(0~10%メタノール/ジクロロメタン)によって精製して、(3S)-4-(4-ヒドロキシブチル)-3-メチル-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(4g、14.69mmol、収率84.03%)を無色の液体として得た。

ステップ2

【化188】



DCM(10mL)中の塩化オキサリル(512.58mg、4.04mmol、353.51 μ L、1.1当量)の溶液を、乾燥窒素の雰囲気下、-60℃まで冷却した。DCM(10mL)中のDMSO(717.13mg、9.18mmol、717.13 μ L、2.5当量)の溶液を滴加し、その後、混合物を-60℃で15分間攪拌した。次に、DCM(10mL)中の(3R)-4-(4-ヒドロキシブチル)-3-メチル-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1g、3.67mmol、1当量)の溶液を滴加し、混合物を-60℃で45分間攪拌した。その後、TEA(1.11g、11.01mmol、1.53mL、3当量)を加え、混合物を-60℃まで1時間温めた。TLC(ジクロロメタン:メタノール=10:1、R_f=0.4)は、1つの新しいスポットを示した。反応混合物を濾過し、濾液を次のステップに直接使用した。DCM溶液中の(3S)-3-メチル-4-(4-オキソブチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(990mg、粗製)を無色の液体として次のステップに直接使用した。

ステップ3

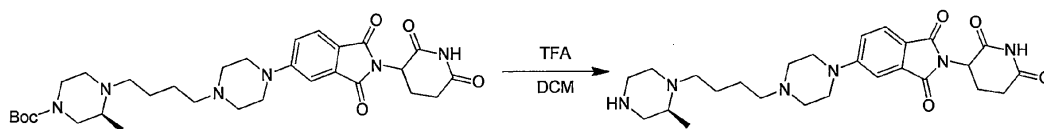
10

20

30

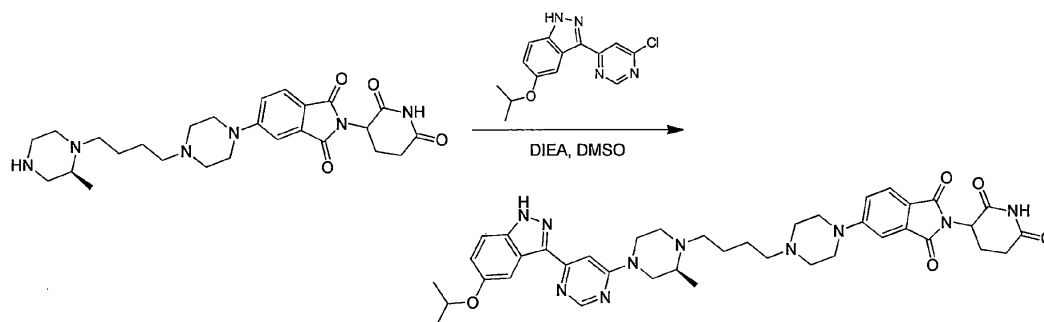
40

50



ステップ 5

【化191】



10

DMSO (5 mL) 中の 2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-[4-[4-[(2S)-2-メチルピペラジン-1-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]イソインドリン-1,3-ジオン (200 mg、327.53 μmol 、1 当量、TFA) 及び 3-(6-クロロピリミジン-4-イル)-5-イソプロポキシ-1H-インダゾール (66.20 mg、229.27 μmol 、0.7 当量) の溶液に、DIEA (211.66 mg、1.64 mmol、285.25 μL 、5 当量) を加えた。次いで、混合物を、 N_2 下、100°C で 2 時間攪拌した。反応混合物を H_2O (10 mL) 中に注いだ。混合物を酢酸エチル (10 mL $\times$ 3) で抽出した。水相を真空下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取 HPLC (カラム: Phenomenex luna C18 100 $\times$ 40 mm $\times$ 3 μm ; 移動相: [水 (0.225% FA) - ACN]; B%: 12% ~ 42%、10 分) によって精製して、2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-[4-[4-[(2S)-4-[6-(5-イソプロポキシ-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-4-イル]-2-メチルピペラジン-1-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]イソインドリン-1,3-ジオン (7.9 mg、10.35 μmol 、収率 3.16%、純度 98.07%) を黄色の固体として得た。

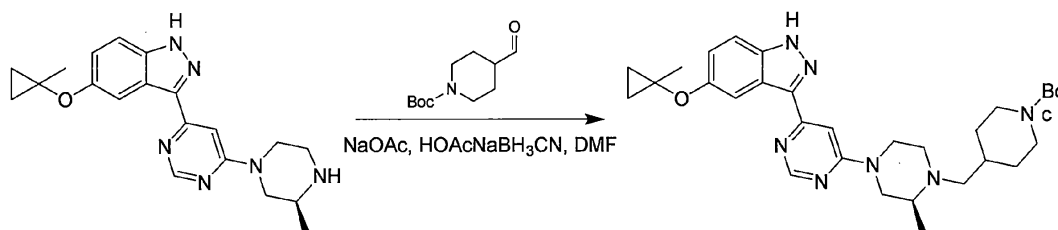
20

【0234】

例示的な化合物 24 の例示的な合成

ステップ 1

【化192】



40

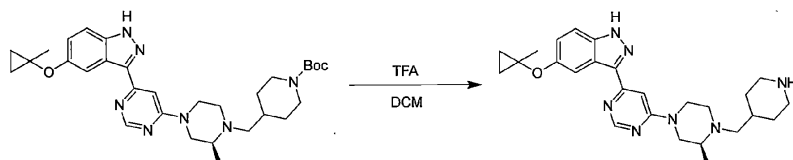
DMF (2 mL) 中の 5-(1-メチルシクロプロポキシ)-3-[6-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]ピリミジン-4-イル]-1H-インダゾール (100 mg、274.39 μmol 、1 当量) 及び 4-ホルミルピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (117.04 mg、548.78 μmol 、2 当量) の溶液に、 CH_3COOH (823.89 μg 、13.72 μmol 、7.85 e^{-1} μL 、0.05 当量) 及び NaOAc (45.02 mg、548.78 μmol 、2 当量) を、 N_2 下、20°C で一度に加えた。溶液を 20°C で 5 時間攪拌した。次いで、 NaBH_3CN (34.49 mg、548.78 μmol 、2 当量) を加え、溶液を 1 時間攪拌して、淡黄色の溶液を得た。残渣を水 (5 mL) 中に注ぎ、5 分間攪拌した。水相を酢酸エチル (3 $\times$ 10 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (2 $\times$ 5 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4

50

で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（100～200メッシュシリカゲル、50～80%の酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、4-[[[(2S)-2-メチル-4-[6-[5-(1-メチルシクロプロポキシ)-1H-インダゾール-3-イル]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-イル]メチル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（110mg、172.72 μ mol、収率62.95%、純度88.199%）を黄色の油状物として得た。

ステップ2

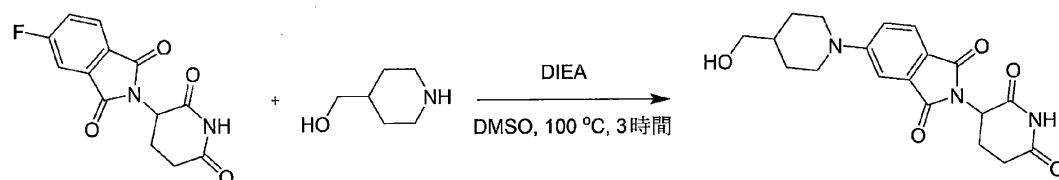
【化193】



DCM（5mL）中の4-[[[(2S)-2-メチル-4-[6-[5-(1-メチルシクロプロポキシ)-1H-インダゾール-3-イル]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-イル]メチル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（110mg、195.83 μ mol、1当量）の混合物に、TFA（66.99mg、587.48 μ mol、43.50 μ L、3当量）を、N₂下、20℃で一度に加えた。混合物を20℃で1時間攪拌した。残渣をNaHCO₃（5mL）中に注いで、pH=7～8に調整した。水相を酢酸エチル（3×5mL）で抽出した。合わせた有機相をブライン（3×5mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、粗生成物（150mg）を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（100～200メッシュシリカゲル、0～100%のMeOH／EtOAc）によって精製して、5-(1-メチルシクロプロポキシ)-3-[6-[(3S)-3-メチル-4-(4-ピペリジルメチル)ピペラジン-1-イル]ピリミジン-4-イル]-1H-インダゾール（100mg、粗製）を黄色のゴム状物質として得た。

ステップ3

【化194】

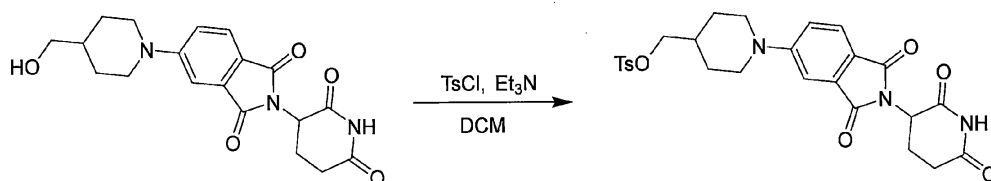


DMSO（2mL）中の2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン（100mg、362.03 μ mol、1当量）及び4-ピペリジルメタノール（83.39mg、724.06 μ mol、2当量）の混合物に、DIEA（140.37mg、1.09mmol、189.18 μ L、3当量）を20℃で一度に加えた。混合物を100℃で3時間攪拌した。TLC（DCM：MeOH=10：1、R_f=0.36）は、反応が完了したことを示した。混合物を20℃まで冷却した。残渣をNaHCO₃（10mL）中に注いで、pH=7～8に調整した。水相を酢酸エチル（3×10mL）で抽出した。合わせた有機相をブライン（2×10mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（100～200メッシュシリカゲル、0～10%のMeOH／DCM）によって精製して、2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-[4-(ヒドロキシメ

チル) - 1 - ピペリジル] イソインドリン - 1, 3 - ジオン (120 mg、283.18 μmol 、収率78.22%、純度87.640%) を黄色のゴム状物質として得た。

ステップ4

【化195】



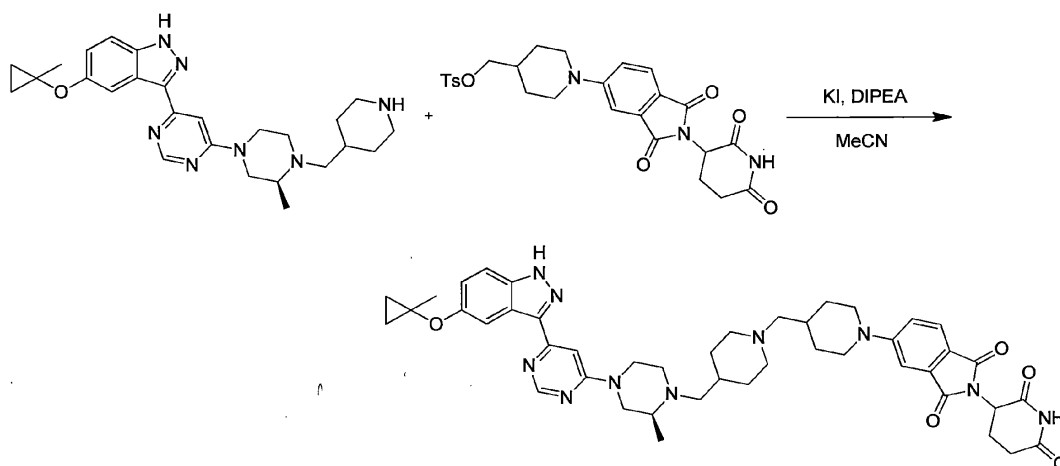
10

DCM (5 mL) 中の2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-[4-(ヒドロキシメチル)-1-ピペリジル]イソインドリン-1,3-ジオン (120 mg、323.11 μmol 、1当量) 及びTEA (98.09 mg、969.34 μmol 、134.92 μL 、3当量) の溶液に、TsCl (27.35 mg、387.74 μmol 、1.2当量) を、 N_2 下、0℃で一度に加えた。混合物を20℃で20時間攪拌して、黄色の溶液を得た。TLC (DCM:MeOH=10:1、 $R_f=0.45$) は、反応が完了したことを示した。残渣を水 (5 mL) 中に注いだ。水相を酢酸エチル (3×5 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (2×5 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (100~200メッシュシリカゲル、0~50%の酢酸エチル/石油エーテル5分、50~100%の酢酸エチル/石油エーテル10分) によって精製して、4-メチルベンゼンスルホン酸 [1-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル]-4-ピペリジル]メチル (160 mg、228.91 μmol 、収率70.85%、純度75.194%) を黄色の固体として得た。

20

ステップ5

【化196】



30

40

MeCN (5 mL) 中の5-(1-メチルシクロプロポキシ)-3-[6-[(3S)-3-メチル-4-(4-ピペリジルメチル)ピペラジン-1-イル]ピリミジン-4-イル]-1H-インダゾール (100 mg、216.64 μmol 、1当量) 及び4-メチルベンゼンスルホン酸 [1-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル]-4-ピペリジル]メチル (159.40 mg、303.29 μmol 、1.4当量) の溶液に、KI (179.81 mg、1.08 mmol)

50

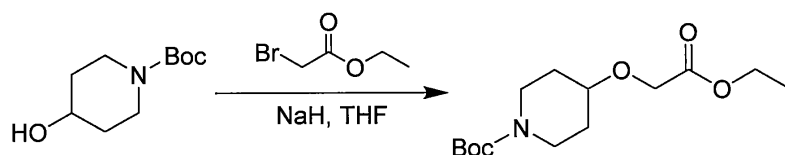
l、5当量)及びDIPEA(84.00mg、649.91 μ mol、113.20 μ L、3当量)を、N₂下、20℃で一度に加えた。溶液を80℃で16時間攪拌した。残渣を水(5mL)中に注ぎ、5分間攪拌した。水相を酢酸エチル(3×10mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(2×5mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、200mgの粗生成物を得た。粗生成物を分取HPLC(カラム:Welch Xtimate C18 150×30mm×5 μ m;移動相:水(0.225%FA)-ACN;B%:10%~40%、グラジエント時間(分):8分;流量(mL/分):25)によって精製して、2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-[4-[[(2S)-2-メチル-4-[6-[5-(1-メチルシクロプロポキシ)-1H-インダゾール-3-イル]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-イル]メチル]-1-ピペリジル]メチル]-1-ピペリジル]イソインドリン-1,3-ジオン(53.77mg、65.33 μ mol、収率30.15%、純度99.013%)を黄色の固体として得た。

【0235】

例示的な化合物25の例示的な合成

ステップ1

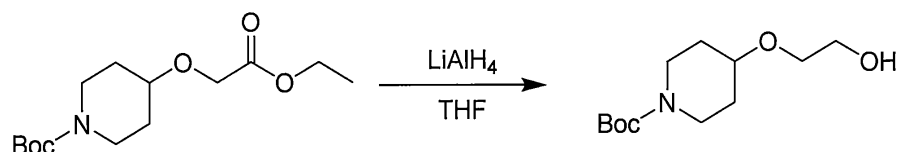
【化197】



THF(20mL)中の4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(2g、9.94mmol、1当量)の溶液に、NaH(516.69mg、12.92mmol、油中純度60%、1.3当量)を、窒素下、0℃で一度に加えた。水素ガスの発生が止まったら、2-ブromo酢酸エチル(3.32g、19.87mmol、2.20mL、2当量)を滴加した。得られた混合物を0℃で2時間攪拌した。TLC(石油エーテル:酢酸エチル=5:1)は、2つの新しいスポットを示した。反応混合物をNH₄Cl水溶液(20mL)でクエンチし、酢酸エチル(3×20mL)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0~20%酢酸エチル/石油エーテル)によって精製して、4-(2-エトキシ-2-オキソ-エトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(800mg、2.78mmol、収率28.02%)を無色の油状物として得た。

ステップ2

【化198】

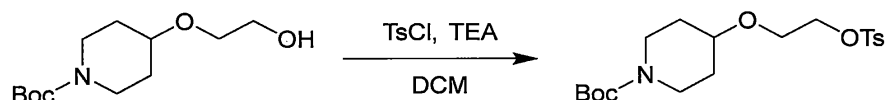


THF(10mL)中の4-(2-エトキシ-2-オキソ-エトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(800mg、2.78mmol、1当量)の溶液に、LiAlH₄(158.50mg、4.18mmol、1.5当量)を0℃に加えた。添加後、反応混合物を20℃で2時間攪拌した。TLC(石油エーテル:酢酸エチル=1:1)

は、出発物質の消費及び1つの新しいスポットの形成を示した。反応混合物を水（0.5 mL）の添加によりクエンチし、続いて、15% NaOH水溶液（0.5 mL）及び水（1.5 mL）を加えた。固体を濾過により除去した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（0～50% 酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、4-（2-ヒドロキシエトキシ）ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（400 mg、1.63 mmol、収率58.57%）を無色の油状物として得た。

ステップ3

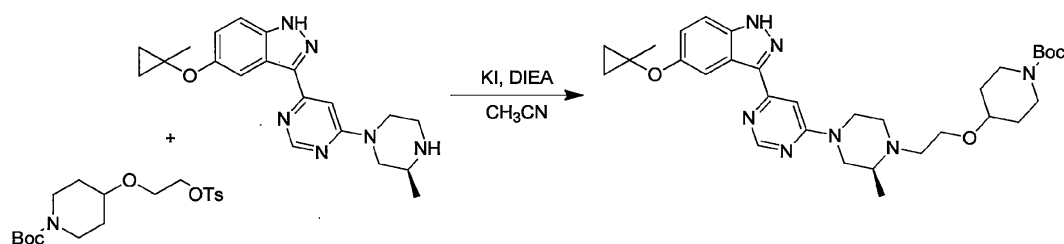
【化199】



DCM（2 mL）中の4-（2-ヒドロキシエトキシ）ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（400 mg、1.63 mmol、1当量）の溶液に、4-メチルベンゼンスルホニルクロリド（621.72 mg、3.26 mmol、2当量）及びTEA（329.99 mg、3.26 mmol、453.91 μ L、2当量）を20℃で加えた。添加後、反応溶液を20℃で16時間攪拌した。TLC（石油エーテル：酢酸エチル＝3：1）は、2つの主要なスポットを示した。反応溶液を水（10 mL）で希釈し、ジクロロメタン（3×10 mL）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（0～30% 酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、4-〔2-（p-トリルスルホニルオキシ）エトキシ〕ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（490 mg、1.23 mmol、収率75.22%、純度100%）を無色の油状物として得た。

ステップ4

【化200】

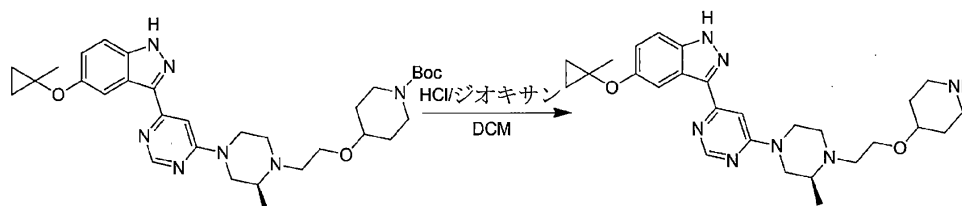


CH₃CN（3 mL）中の4-〔2-（p-トリルスルホニルオキシ）エトキシ〕ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（131.54 mg、329.27 μ mol、1当量）及び5-（1-メチルシクロプロポキシ）-3-〔6-〔（3S）-3-メチルピペラジン-1-イル〕ピリミジン-4-イル〕-1H-インダゾール（120 mg、329.27 μ mol、1当量）の溶液に、KI（273.30 mg、1.65 mmol、5当量）及びDIEA（127.67 mg、987.81 μ mol、172.06 μ L、3当量）を加えた。添加後、反応混合物を90℃で16時間攪拌した。反応混合物を水（10 mL）で希釈し、酢酸エチル（3×10 mL）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（0～5% メタノール／ジクロロメタン）によって精製して、4-〔2-〔（2S）-2-メチル-4-〔6-〔5-（1-メチルシクロプロポキシ）-1H-インダゾール-3-イル〕ピリミジン-4-イル〕ピペラジン-1-イル〕エトキシ〕ピペリジン-1-カルボ

ン酸tert-ブチル（130mg、204.31 μ mol、収率62.05%、純度93%）を黄色のゴム状物質として得た。

ステップ5

【化201】



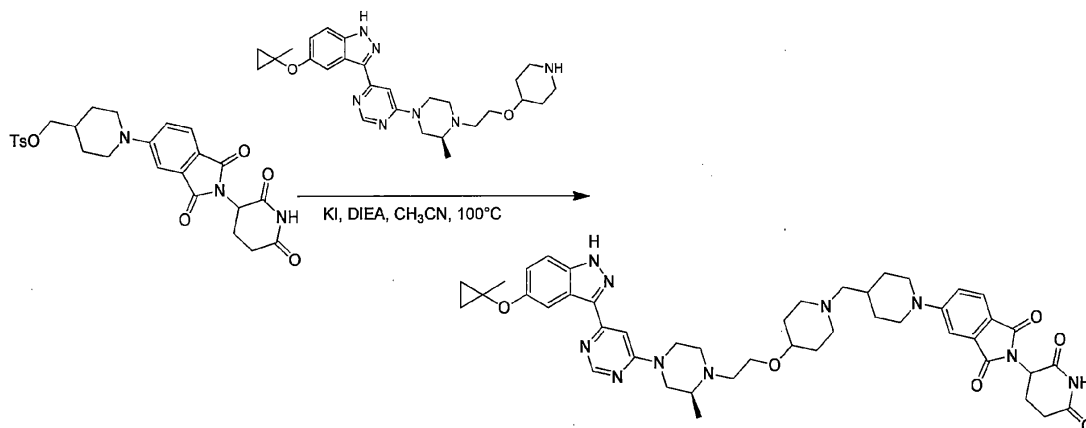
10

DCM（2mL）中の4-〔2-〔（2S）-2-メチル-4-〔6-〔5-（1-メチルシクロプロポキシ）-1H-インダゾール-3-イル〕ピリミジン-4-イル〕ピペラジン-1-イル〕エトキシ〕ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（130mg、219.69 μ mol、1当量）の溶液に、HCl／ジオキサン（4M、549.23 μ L、10当量）を20℃で加えた。添加後、反応混合物を20℃で30分間攪拌した。TLC（ジクロロメタン：メタノール＝10：1）は、出発物質の消費を示した。反応混合物を減圧下で濃縮して、5-（1-メチルシクロプロポキシ）-3-〔6-〔（3S）-3-メチル-4-〔2-（4-ピペリジルオキシ）エチル〕ピペラジン-1-イル〕ピリミジン-4-イル〕-1H-インダゾール（108mg、206.50 μ mol、94.00%）を得た。

20

ステップ6

【化202】



30

CH₃CN（5mL）中の5-（1-メチルシクロプロポキシ）-3-〔6-〔（3S）-3-メチル-4-〔2-（4-ピペリジルオキシ）エチル〕ピペラジン-1-イル〕ピリミジン-4-イル〕-1H-インダゾール（105.23mg、214.05 μ mol、1.25当量）及び4-メチルベンゼンスルホン酸〔1-〔2-（2,6-ジオキソ-3-ピペリジル）-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル〕-4-ピペリジル〕メチル（90mg、171.24 μ mol、1当量）の溶液に、KI（142.13mg、856.21 μ mol、5当量）及びDIEA（177.05mg、1.37mmol、238.62 μ L、8当量）を加えた。添加後、反応混合物を100℃で16時間攪拌した。反応混合物を水（10mL）で希釈し、酢酸エチル（3×10mL）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取HPLC（

40

50

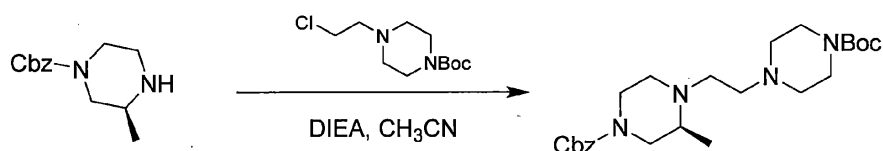
カラム：Welch Xtimate C18 150*25mm*5um；移動相：[水（0.225%FA）-ACN]；B%：5%～35%，8分）によって精製して、2-（2，6-ジオキソ-3-ピペリジル）-5-[4-[4-[2-[(2S)-2-メチル-4-[6-[5-(1-メチルシクロプロポキシ)-1H-インダゾール-3-イル]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-イル]エトキシ]-1-ピペリジル]メチル]-1-ピペリジル]イソインドリン-1，3-ジオン（12.5mg、14.50umol、収率8.47%、純度98%）を黄色の固体として得た。

【0236】

例示的な化合物26の例示的な合成

ステップ1

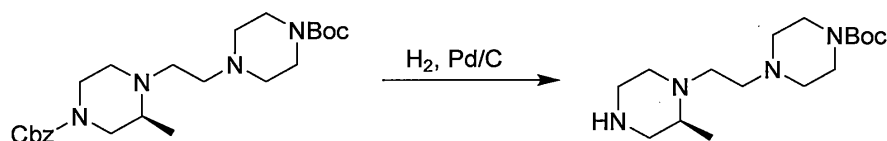
【化203】



CH₃CN（1mL）中の（3S）-3-メチルピペラジン-1-カルボン酸ベンジル（500mg、2.13mmol、1当量）及び4-（2-クロロエチル）ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル（637.02mg、2.56mmol、1.2当量）の溶液に、DIEA（827.44mg、6.40mmol、1.12mL、3当量）を加えた。混合物を80℃で32時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。粗生成物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（DCM/MeOH=0～3%）によって精製して、（3S）-4-[2-（4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル）エチル]-3-メチル-ピペラジン-1-カルボン酸ベンジル（460mg、1.03mmol、収率48.27%）を茶色のゴム状物質として得た。

ステップ2

【化204】



MeOH（5mL）中の（3S）-4-[2-（4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル）エチル]-3-メチル-ピペラジン-1-カルボン酸ベンジル（460mg、1.03mmol、1当量）の溶液に、N₂下、Pd/C（200mg、2.06mmol、純度10%、2当量）を加えた。懸濁液を真空下で脱気し、H₂で数回パーズした。混合物を、H₂（15psi）下、25℃で2時間攪拌した。TLCは、反応物質が残存していないことを示し、極性のより大きい1つの主要な新しいスポットが検出された。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して、4-[2-[(2S)-2-メチルピペラジン-1-イル]エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル（290mg、928.15umol、収率90.11%）を薄黄色の油状物として得た。

ステップ3

10

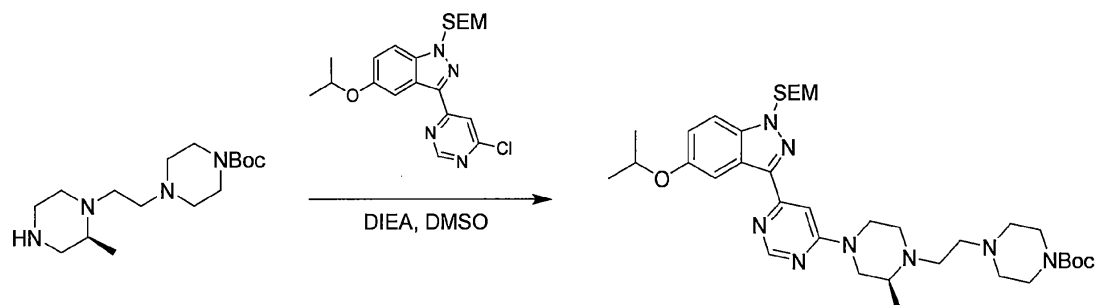
20

30

40

50

【化 2 0 5】



10

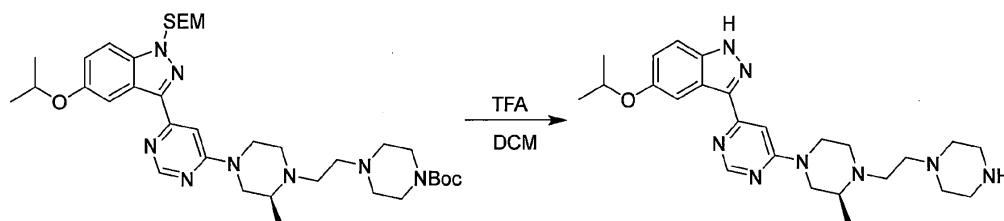
DMSO (3 mL) 中の 4- [2- [(2S)-2-メチルピペラジン-1-イル] エチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (290 mg、928.15 μmol 、1 当量) 及び 2- [[3- (6-クロロピリミジン-4-イル) -5-イソプロポキシ-インダゾール-1-イル] メトキシ] エチルトリメチル-シラン (388.89 mg、928.15 μmol 、1 当量) の溶液に、DIEA (359.87 mg、2.78 mmol、485.00 μL 、3 当量) を加えた。混合物を 100℃ で 2 時間攪拌した。LC-MS (EB134-185-P1A) は、反応物質 1 が残留していないことを示した。LC-MS でいくつかの新しいピークが示され、約 64% の所望の化合物が検出された。反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、EA (30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗生成物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 0~3%) によって精製して、4- [2- [(2S)-4- [6- [5-イソプロポキシ-1- (2-トリメチルシリルエトキシメチル) インダゾール-3-イル] ピリミジン-4-イル] -2-メチル-ピペラジン-1-イル] エチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (590 mg、812.44 μmol 、収率 87.53%、純度 95.7%) を茶色のガム状物質として得た。

20

ステップ 4

【化 2 0 6】

30



40

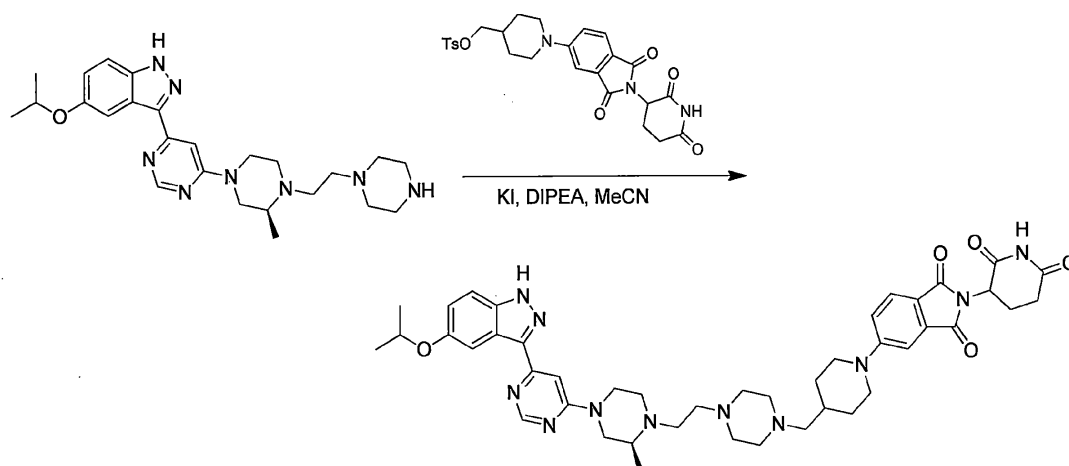
DCM (3 mL) 中の 4- [2- [(2S)-4- [6- [5-イソプロポキシ-1- (2-トリメチルシリルエトキシメチル) インダゾール-3-イル] ピリミジン-4-イル] -2-メチル-ピペラジン-1-イル] エチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (350 mg、503.61 μmol 、1 当量) の溶液に、TFA (7.19 g、63.03 mmol、4.67 mL、125.15 当量) を加えた。混合物を 25℃ で 16 時間攪拌した。次いで、 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (211.79 mg、1.51 mmol、232.74 μL 、純度 25%、3 当量) を溶液に加え、混合物を 2 時間攪拌した。LC-MS (EB134-187-P1B) は、反応物質が残留していないことを示した。LC-MS でいくつかの新しいピークが示され、約 97% の所望の化合物が検出された。反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、EA (30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライ

50

イン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、5-イソプロポキシ-3-[6-[(3S)-3-メチル-4-(2-ピペラジン-1-イルエチル)ピペラジン-1-イル]ピリミジン-4-イル]-1H-インダゾール (150 mg、313.17 μmol 、収率62.18%、純度97%) を黄色のゴム状物質として得た。

ステップ 5

【化207】



CH_3CN (5 mL) 中の5-イソプロポキシ-3-[6-[(3S)-3-メチル-4-(2-ピペラジン-1-イルエチル)ピペラジン-1-イル]ピリミジン-4-イル]-1H-インダゾール (150 mg、322.85 μmol 、1当量) 及び4-メチルベンゼンスルホン酸 [1-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル]-4-ピペリジル] メチル (169.68 mg、322.85 μmol 、1当量) の溶液に、KI (428.76 mg、2.58 mmol、8当量) 及びDIPEA (333.81 mg、2.58 mmol、449.88 μL 、8当量) を加えた。混合物を80℃で16時間攪拌した。LC-MS (EB134-190-P1D2) は、反応物質1が残留していないことを示した。LC-MSでいくつかの新しいピークが示され、約56%の所望の化合物が検出された。反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、EA (30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 100*30mm*5 μm ; 移動相: [水 (0.225% FA) - ACN]; B%: 10%~40%; 11分) によって精製して、2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-[4-[4-[2-[(2S)-4-[6-(5-イソプロポキシ-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-4-イル]-2-メチル-ピペラジン-1-イル]エチル]ピペラジン-1-イル]メチル]-1-ピペリジル]イソインドリン-1,3-ジオン (47 mg、55.39 μmol 、収率17.16%、純度96.4%) を黄色の固体として得た。

【0237】

例示的な化合物27の例示的な合成
ステップ 1

10

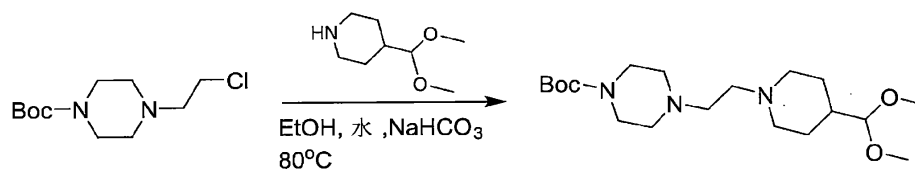
20

30

40

50

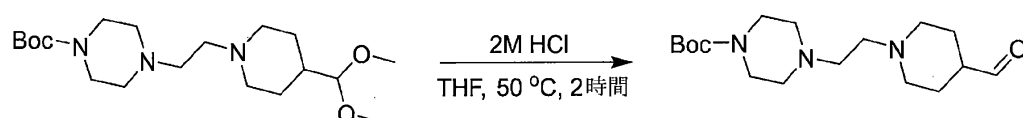
【化208】



EtOH (30 mL) 及び水 (4 mL) 中の 4-(2-クロロエチル) ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1 g、4.02 mmol、1 当量) 及び 4-(ジメトキシメチル) ピペリジン (960.16 mg、6.03 mmol、1.5 当量) の溶液に、NaHCO₃ (1.01 g、12.06 mmol、469.07 μ L、3 当量) を、N₂ 下、25℃で加えた。次いで、反応混合物を 80℃まで加熱し、5 時間攪拌して、白色の懸濁液を得た。TLC (ジクロロメタン：メタノール=10：1) は、反応が完了したことを示した。混合物を真空下で濃縮し、残渣を水 (30 mL) 中に入れた。水相を酢酸エチル (30 mL×3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (カラムの高さ：250 mm、直径：100 mm、100～200 メッシュシリカゲル、ジクロロメタン：メタノール=100/1、5/1) で精製して、4-[2-[4-(ジメトキシメチル)-1-ピペリジル]エチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (900 mg、2.42 mmol、収率 60.26%) を黄色の油状物として得た。

ステップ 2

【化209】



THF (5 mL) 中の 4-[2-[4-(ジメトキシメチル)-1-ピペリジル]エチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (800 mg、2.15 mmol、1 当量) の溶液に、HCl (2 M、5 mL、4.64 当量) を 25℃で加え、次いで、反応混合物を 50℃で 2 時間攪拌して、オフイエローの溶液を得た。TLC (ジクロロメタン：メタノール=10：1) は、反応が完了したことを示した。残渣を NaHCO₃ (複数可) で pH=8 に調整し、次いで、混合物を水 (25 mL) 中に注いだ。水相を酢酸エチル (25 mL×2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (30 mL×2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、4-[2-(4-ホルミル-1-ピペリジル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (420 mg、粗製) をオフイエローの油状物として得た。

ステップ 3

10

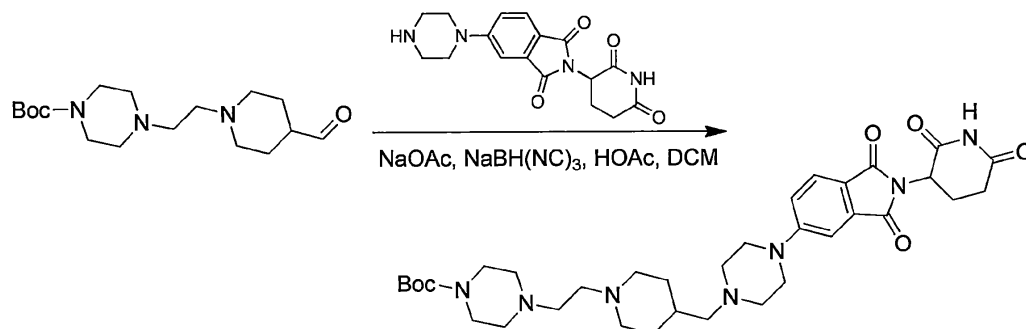
20

30

40

50

【化 2 1 0】



10

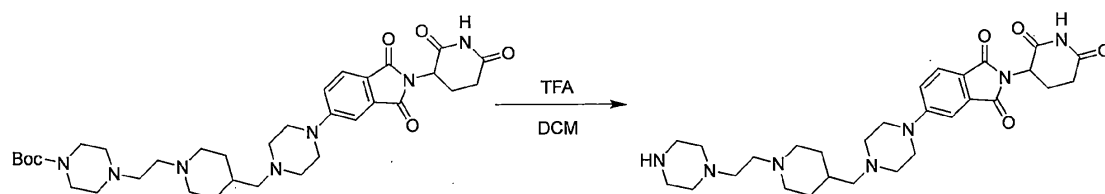
25℃のDCM (5 mL) 及びMeOH (5 mL) 中の2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-ピペラジン-1-イル-イソインドリン-1,3-ジオン (601.45 mg、1.55 mmol、1.2当量、FA) 及びNaOAc (423.47 mg、5.16 mmol、4当量) の溶液に、次いで、反応物を25℃で1時間攪拌し、次いで、4-[2-(4-ホルミル-1-ピペリジル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (420 mg、1.29 mmol、1当量) を加え、1時間攪拌し、次いで、酢酸 (193.75 mg、3.23 mmol、184.52 μ L、2.5当量) 及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム (162.20 mg、2.58 mmol、2当量) を25℃で1時間攪拌し、次いで、反応混合物を25℃で14時間攪拌して、黄色の溶液を得た。TLC (ジクロロメタン：メタノール=10：1) は、新しいスポットの検出を示した。残渣を氷水 (w/w=1/1) (35 mL) 中に注いだ。水相を酢酸エチル (35 mL $\times$ 2) で抽出した。次いで、水相を凍結乾燥させて、黄色の固体を得た。固体をMeOH/DCM (1/1、40 mL) で洗浄して、黄色の懸濁液を得た。懸濁液を濾過し、真空中で濃縮して、黄色の油状物を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (カラムの高さ：250 mm、直径：100 mm、100~200メッシュシリカゲル、ジクロロメタン：メタノール=100/1、5/1) によって精製して、4-[2-[4-[4-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル]ピペラジン-1-イル]メチル]-1-ピペリジル]エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (320 mg、490.95 μ mol、収率38.04%) を黄色の油状物として得た。

20

30

ステップ 4

【化 2 1 1】



40

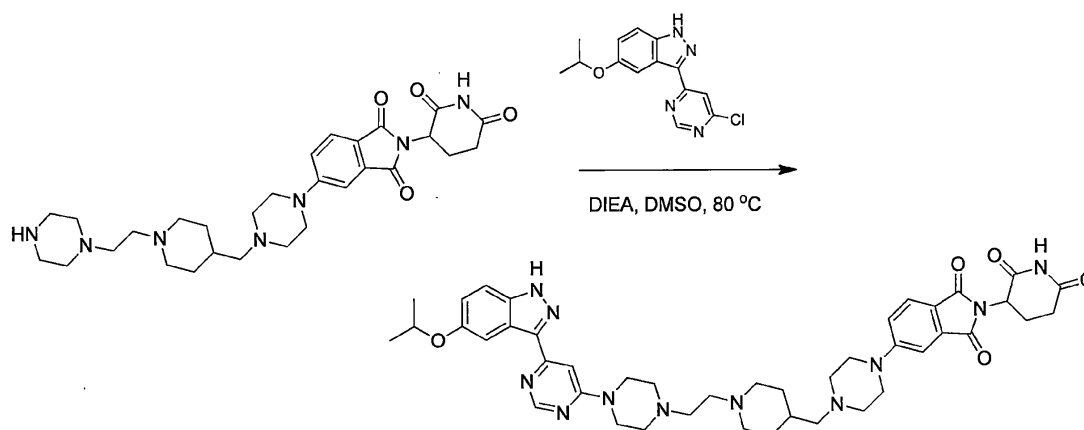
DCM (10 mL) 中の4-[2-[4-[4-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル]ピペラジン-1-イル]メチル]-1-ピペリジル]エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (320 mg、490.95 μ mol、1当量) の溶液に、TFA (3.08 g、27.01 mmol、2 mL、55.02当量) を25℃に加え、次いで、反応混合物を25℃で0.5時間攪拌して、黄色の溶液を得た。TLC (ジクロロメタン：メタノール=10：1) は

50

、出発物質の消費及び1つの新しいスポットの形成を示した。反応混合物を真空下で濃縮して、2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-[4-[1-(2-ピペラジン-1-イルエチル)-4-ピペリジル]メチル]ピペラジン-1-イル]イソインドリン-1,3-ジオン(480mg、395.33 μ mol、収率80.52%、純度83%、4TFA)を黄色の固体として得た。

ステップ5

【化212】



DMSO(10mL)中の2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-[4-[1-(2-ピペラジン-1-イルエチル)-4-ピペリジル]メチル]ピペラジン-1-イル]イソインドリン-1,3-ジオン(160mg、158.77 μ mol、1当量、4TFA)及び3-(6-クロロピリミジン-4-イル)-5-イソプロポキシ-1H-インダゾール(45.84mg、158.77 μ mol、1当量)の溶液に、DIEA(102.60mg、793.83 μ mol、138.27 μ L、5当量)を25℃で加え、次いで、反応混合物を25℃で30分間攪拌し、次いで、反応混合物を80℃で1.5時間攪拌して、黄色の溶液を得た。残渣を氷水(30mL)中に注いだ。水相を酢酸エチル(25mL*2)で抽出した。合わせた有機相をブライン(30mL*2)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を分取HPLC(カラム:Phenomenex Luna C18 100*30mm*5 μ m、移動相:水(0.225%FA)-ACN);B%:5%~35%;9分)によって精製して、2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-[4-[1-[2-[4-[6-(5-イソプロポキシ-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-イル]エチル]-4-ピペリジル]メチル]ピペラジン-1-イル]イソインドリン-1,3-ジオン(6.8mg、8.42 μ mol、収率5.31%、純度99.6%)を黄色の固体として得た。

【0238】

例示的な化合物28の例示的な合成

ステップ1

10

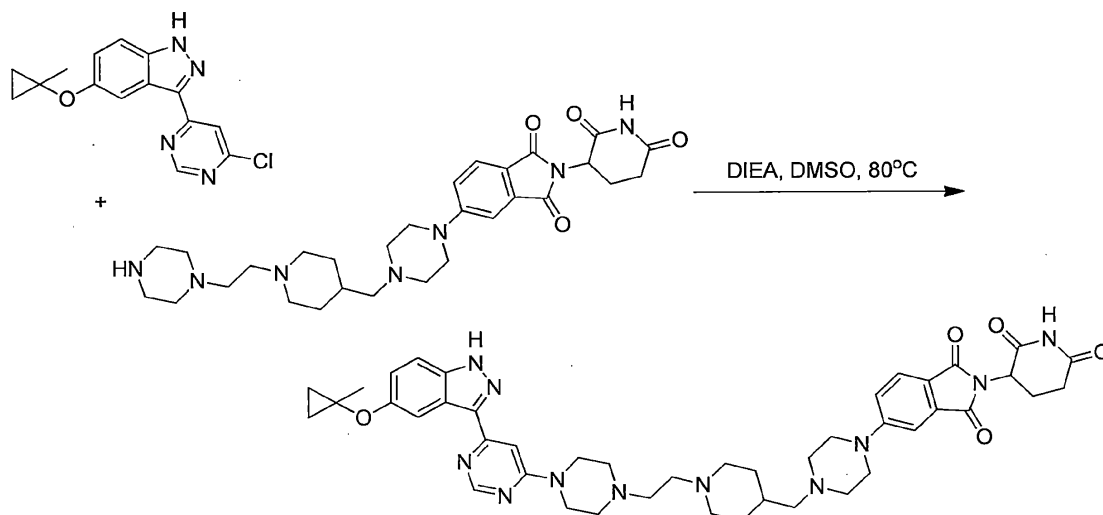
20

30

40

50

【化 2 1 3】



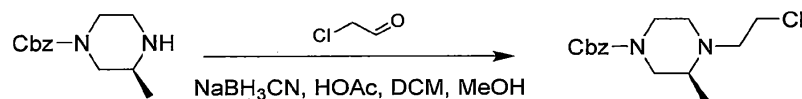
DMSO (5 mL) 中の 2- (2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) -5- [4- [[1- (2-ピペラジン-1-イルエチル) -4-ピペリジル] メチル] ピペラジン-1-イル] イソインドリン-1, 3-ジオン (160 mg、158.77 μmol 、1 eq、4 TFA) 及び 3- (6-クロロピリミジン-4-イル) -5- (1-メチルシクロプロポキシ) -1H-インダゾール (47.75 mg、158.77 μmol 、1 当量) の溶液に、DIEA (102.60 mg、793.83 μmol 、138.27 μL 、5 当量) を 25°C で加え、30 分間攪拌し、次いで、反応混合物を 80°C で 1.5 時間攪拌して、黄色の溶液を得た。残渣を水 (35 mL) 中に注いだ。水相を酢酸エチル (30 mL * 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (35 mL * 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (カラム Phenomenex Luna C18 100 * 30 mm * 5 μm 、移動相：水 (0.225% FA) - ACN) ; B% : 5% ~ 35% ; 9 分) によって精製して、2- (2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) -5- [4- [[1- [2- [4- [6- [5- (1-メチルシクロプロポキシ) -1H-インダゾール-3-イル] ピリミジン-4-イル] ピペラジン-1-イル] エチル] -4-ピペリジル] メチル] ピペラジン-1-イル] イソインドリン-1, 3-ジオン (7.0 mg、8.56 μmol 、収率 5.39%、純度 99.8%) を黄色の固体として得た。

【0 2 3 9】

例示的な化合物 29 の例示的な合成

ステップ 1

【化 2 1 4】

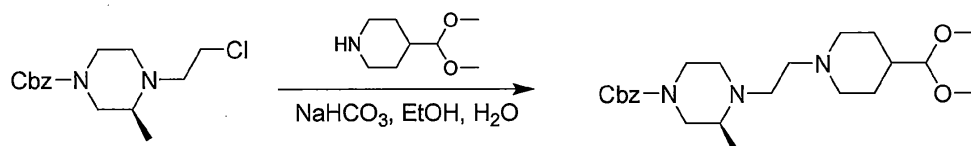


DCM (5 mL) 及び MeOH (5 mL) 中の (3S) -3-メチルピペラジン-1-カルボン酸ベンジル (300 mg、1.28 mmol、1 当量) 及び 2-クロロアセトアルデヒド (753.84 mg、3.84 mmol、617.90 μL 、3 当量) の溶液に、HOAc (7.69 mg、128.04 μmol 、7.32 μL 、0.1 当量) を加えた。次いで、混合物を 25°C で 20 分間攪拌した。次いで、 NaBH_3CN (241.39

mg、3.84 mmol、3当量)を溶液に加え、反応物を25℃で1時間攪拌した。TLC(石油エーテル:酢酸エチル=1:1、 $R_f=0.5$)は、反応の完了を示した。反応混合物をH₂O(10 mL)中に注いだ。混合物を酢酸エチル(20 mL×3)で抽出した。有機相をブライン(20 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0~100%酢酸エチル/石油エーテル)によって精製して、(3S)-4-(2-クロロエチル)-3-メチル-ピペラジン-1-カルボン酸ベンジル(180 mg、606.49 μ mol、収率47.37%)を無色の油状物として得た。

ステップ2

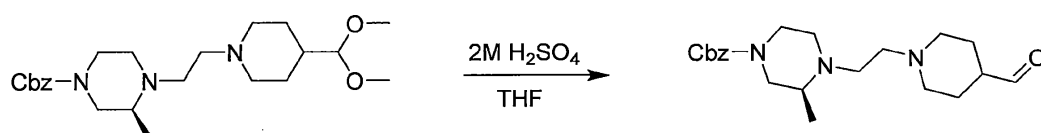
【化215】



(3S)-4-(2-クロロエチル)-3-メチル-ピペラジン-1-カルボン酸ベンジル(180 mg、606.49 μ mol、1当量)及び4-(ジメトキシメチル)ピペリジン(144.85 mg、909.73 μ mol、1.5当量)をEtOH(5 mL)及び水(0.5 mL)中に溶解し、次いで、NaHCO₃(101.90 mg、1.21 mmol、47.17 μ L、2当量)を反応物に加え、80℃で5時間攪拌した。TLC(ジクロロメタン:メタノール=10:1、 $R_f=0.4$)は、反応が完了したことを示した。反応混合物をH₂O(20 mL)中に注いだ。混合物を酢酸エチル(20 mL×2)で抽出した。有機相をブライン(15 mL×3)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取TLC(10%メタノール/ジクロロメタン、 $R_f=0.4$)によって精製して、(3S)-4-[2-[4-(ジメトキシメチル)-1-ピペリジル]エチル]-3-メチル-ピペラジン-1-カルボン酸ベンジル(165 mg、393.27 μ mol、収率64.84%)を無色の油状物として得た。

ステップ3

【化216】



THF(2 mL)及びH₂SO₄(2 M、2 mL、25.82当量)中の(3S)-4-[2-[4-(ジメトキシメチル)-1-ピペリジル]エチル]-3-メチル-ピペラジン-1-カルボン酸ベンジル(65 mg、154.93 μ mol、1当量)の溶液を70℃で1時間攪拌した。TLC(ジクロロメタン:メタノール=10:1、 $R_f=0.2$)は、出発物質の消費を示した。反応混合物をH₂O(20 mL)中に注ぎ、NaHCO₃水溶液でPH=8まで塩基性化した。混合物を酢酸エチル(20 mL×5)で抽出し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮して、(3S)-4-[2-(4-ホルミル-1-ピペリジル)エチル]-3-メチル-ピペラジン-1-カルボン酸ベンジル(57 mg、粗製)を無色の油状物として得た。

ステップ4

10

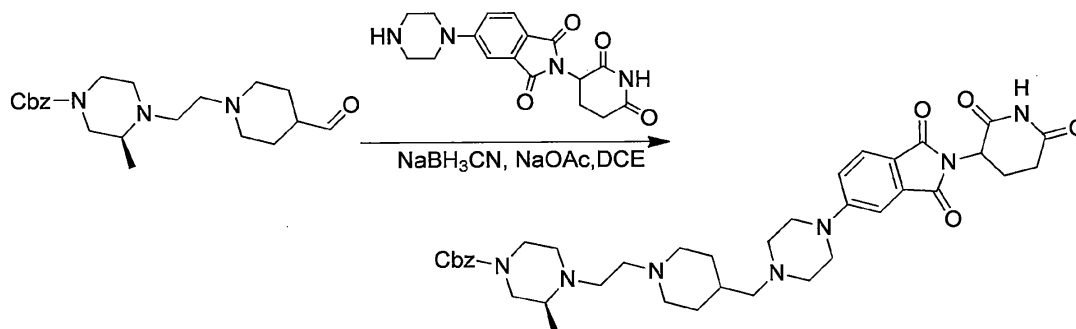
20

30

40

50

【化 2 1 7】



10

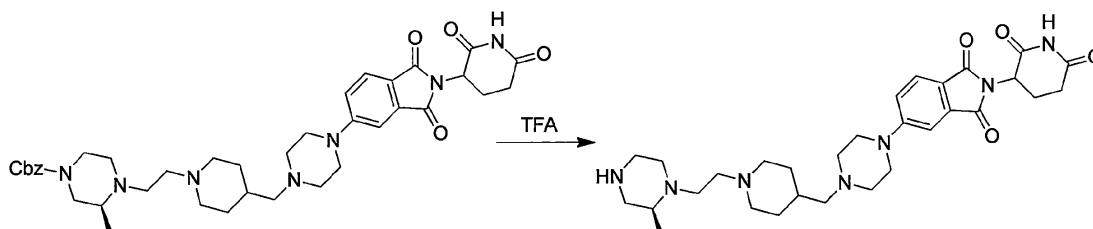
DCE (3 mL) 及び MeOH (0.5 mL) 中の (3S)-4-[2-(4-ホルミル-1-ピペリジル) エチル]-3-メチル-ピペラジン-1-カルボン酸ベンジル (57 mg、152.62 μmol 、1 当量) 及び 2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-ピペラジン-1-イル-イソインドリン-1,3-ジオン (69.65 mg、152.62 μmol 、1 当量、TFA) の溶液に、NaOAc (54.81 mg、668.11 μmol 、4.38 当量) を加え、混合物を 25℃ で 20 分間攪拌した。次いで、混合物に HOAc (916.49 μg 、15.26 μmol 、8.73 e-1 μL 、0.1 当量) を加え、25℃ で 20 分間攪拌した。次いで、NaBH₃CN (54.81 mg、872.15 μmol 、5.71 当量) を溶液に加え、25℃ で 16 時間攪拌した。TLC (ジクロロメタン：メタノール=10：1、R_f=0.2) は、反応が完了したことを示した。反応混合物を H₂O (20 mL) 中に注いだ。混合物を酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。有機相をブライン (15 mL × 3) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取 TLC (10% メタノール／ジクロロメタン、R_f=0.2) によって精製して、(3S)-4-[2-[4-[4-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル]ピペラジン-1-イル]メチル]-1-ピペリジル]エチル]-3-メチル-ピペラジン-1-カルボン酸ベンジル (60 mg、68.59 μmol 、収率 44.94%、純度 80%) を白色の固体として得た。

20

30

ステップ 5

【化 2 1 8】



40

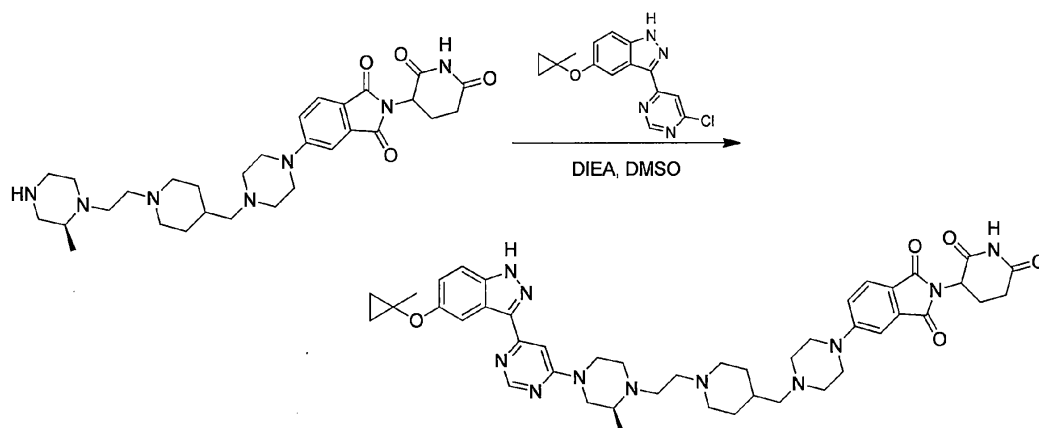
TFA (4.62 g、40.52 mmol、3 mL、472.60 当量) 中の (3S)-4-[2-[4-[4-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル]ピペラジン-1-イル]メチル]-1-ピペリジル]エチル]-3-メチル-ピペラジン-1-カルボン酸ベンジル (60 mg、85.73 μmol 、1 当量) の混合物を 70℃ で 8 時間攪拌した。TLC (ジクロロメタン：メタノール=10：1、R_f=0.01) は、反応が完了したことを示した。反応混合物を真空下で濃縮して、2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-[4-[1-[2-

50

〔(2S)-2-メチルピペラジン-1-イル〕エチル〕-4-ピペリジル〕メチル〕ピペラジン-1-イル〕イソインドリン-1,3-ジオン(48mg、粗製、TFA)を黄色の固体として得た。

ステップ6

【化219】



10

20

2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-[4-[〔1-[2-〔(2S)-2-メチルピペラジン-1-イル〕エチル〕-4-ピペリジル〕メチル〕ピペラジン-1-イル〕イソインドリン-1,3-ジオン(48mg、70.62 μ mol、1当量、TFA)及び3-(6-クロロピリミジン-4-イル)-5-(1-メチルシクロプロポキシ)-1H-インダゾール(21.24mg、70.62 μ mol、1当量)をDMSO(5mL)中に溶解し、次いで、DIEA(91.27mg、706.16 μ mol、123.00 μ L、10当量)を反応物に加えた。反応物を80℃で8時間攪拌した。反応混合物をH₂O(20mL)中に注いだ。混合物を酢酸エチル(20mL×2)で抽出した。有機相をブライン(15mL×3)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取HPLC(Phenomenex Luna C18 100×30mm×5 μ m;移動相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:23%~53%、9分)によって精製して、2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-[4-[〔1-[2-〔(2S)-2-メチル-4-[6-[5-(1-メチルシクロプロポキシ)-1H-インダゾール-3-イル〕ピリミジン-4-イル〕ピペラジン-1-イル〕エチル〕-4-ピペリジル〕メチル〕ピペラジン-1-イル〕イソインドリン-1,3-ジオン(8.4mg、9.78 μ mol、収率13.85%、純度96.64%)を黄色の固体として得た。

30

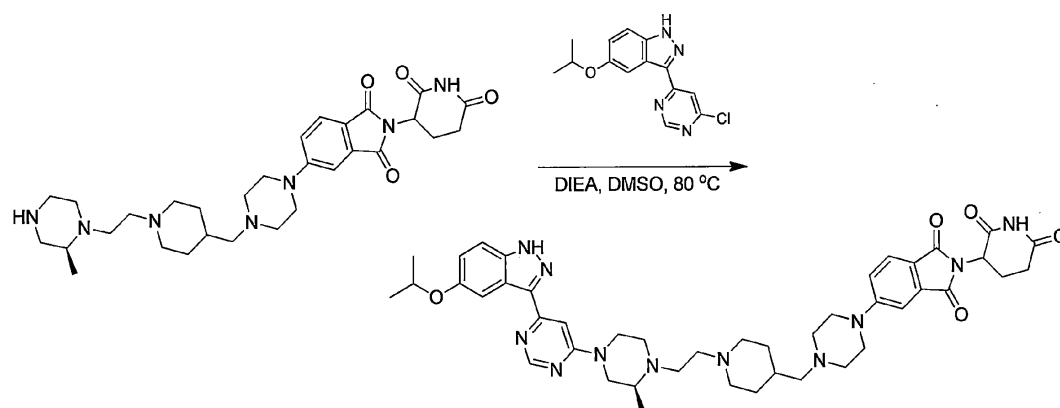
【0240】

例示的な化合物30の例示的な合成
ステップ1

40

50

【化 2 2 0】



10

DMSO (3 mL) 中の 2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-[4-[1-[2-[2-(2S)-2-メチルピペラジン-1-イル]エチル]-4-ピペリジル]メチル]ピペラジン-1-イル]イソインドリン-1,3-ジオン (100 mg、176.77 μmol 、1 当量) 及び 3-(6-クロロピリミジン-4-イル)-5-イソプロポキシ-1H-インダゾール (51.04 mg、176.77 μmol 、1 当量) の溶液に、DIEA (228.46 mg、1.77 mmol、307.90 μL 、10 当量) を加えた。反応混合物を、 N_2 下、80 °C で 6 時間攪拌した。濾液を水 (10 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3 × 10 mL) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 100 × 30 mm × 5 μm ; 移動相: [水 (0.225 % FA) - ACN]; B %: 12 % ~ 42 %、9 分) によって精製して、2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-[4-[1-[2-[2-(2S)-4-[6-(5-イソプロポキシ-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-4-イル]-2-メチルピペラジン-1-イル]エチル]-4-ピペリジル]メチル]ピペラジン-1-イル]イソインドリン-1,3-ジオン (32.1 mg、39.00 μmol 、収率 22.06 %、純度 99.38 %) を黄色の固体として得た。

20

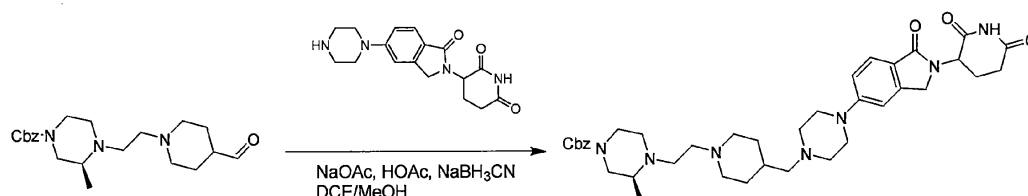
30

【0 2 4 1】

例示的な化合物 31 の例示的な合成

ステップ 1

【化 2 2 1】



40

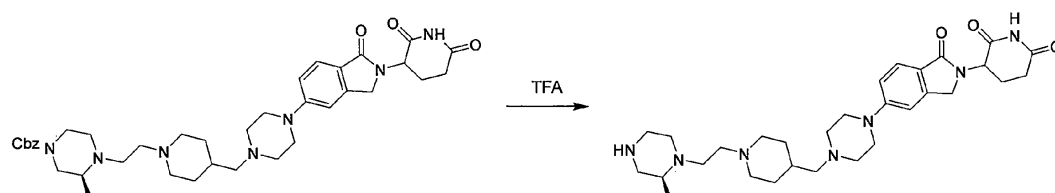
DCE (8 mL) 及び MeOH (2 mL) 中の 3-(1-オキソ-5-ピペラジン-1-イル-イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (118.69 mg、361.46 μmol 、1.5 当量) 及び NaOAc (59.30 mg、722.91 μmol 、3 当量) の溶液に、HOAc (14.47 mg、240.97 μmol 、1.3.78 μL 、1 当量) 及び (3S)-4-[2-(4-ホルミル-1-ピペリジル)エチル]-3-メチルピペラジン-1-カルボン酸ベンジル (90 mg、240.97 μmol 、1 当量) を加えた。反応混合物を 25 °C で 1 時間攪拌した。次いで、 NaBH_3CN (

50

30.29 mg、481.94 μmol 、2当量)を加えた。添加後、反応混合物を25℃で16時間攪拌した。反応溶液を水(15 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×10 mL)で抽出した。有機層をブライン(20 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取TLC(クロロメタン:メタノール=7:1、 $R_f=0.1$)によって精製して、(3S)-4-[2-[4-[4-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1-オキソ-イソインドリン-5-イル]ピペラジン-1-イル]メチル]-1-ピペリジル]エチル]-3-メチル-ピペラジン-1-カルボン酸ベンジル(70 mg、85.32 μmol 、収率35.41%、純度83.6%)を無色のゴム状物質として得た。

ステップ2

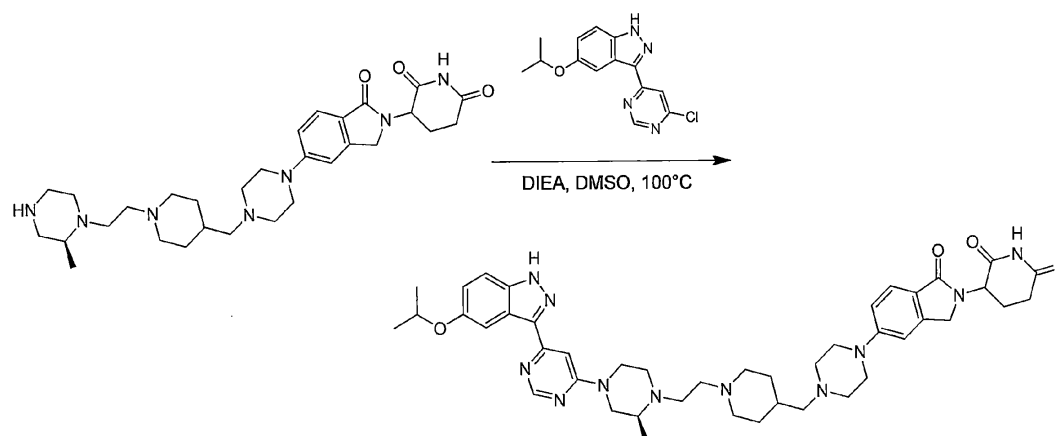
【化222】



(3S)-4-[2-[4-[4-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1-オキソ-イソインドリン-5-イル]ピペラジン-1-イル]メチル]-1-ピペリジル]エチル]-3-メチル-ピペラジン-1-カルボン酸ベンジル(70 mg、102.06 μmol 、1当量)及びTFA(3 mL)の混合物を80℃で2時間攪拌した。反応溶液を減圧下で濃縮して、3-[5-[4-[1-[2-[(2S)-2-メチルピペラジン-1-イル]エチル]-4-ピペリジル]メチル]ピペラジン-1-イル]-1-オキソ-イソインドリン-2-イル]ピペリジン-2,6-ジオン(110 mg、粗製、TFA)を茶色のゴム状物質として得た。粗生成物を直接使用した。

ステップ3

【化223】



DMSO(3 mL)中の3-[5-[4-[1-[2-[(2S)-2-メチルピペラジン-1-イル]エチル]-4-ピペリジル]メチル]ピペラジン-1-イル]-1-オキソ-イソインドリン-2-イル]ピペリジン-2,6-ジオン(103.76 mg、155.85 μmol 、1.5当量、TFA)及び3-(6-クロロピリミジン-4-イル)-5-イソプロポキシ-1H-インダゾール(30 mg、103.90 μmol 、1当量)の溶液に、DIEA(94.00 mg、727.32 μmol 、126.69 μL 、

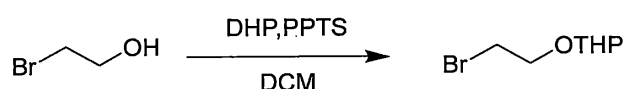
7 当量)を加えた。添加後、反応物を100℃で4時間攪拌して、茶色の溶液を得た。反応混合物を水(15 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×10 mL)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取HPLC(カラム:Phenomenex Luna C18 100×30 mm×5 μm;移動相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:5%~35%;9分)によって精製して、3-[5-[4-[1-[2-[(2S)-4-[6-(5-イソプロポキシ-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-4-イル]-2-メチル-ピペラジン-1-イル]エチル]-4-ピペリジル]メチル]ピペラジン-1-イル]-1-オキソ-イソインドリン-2-イル]ピペリジン-2,6-ジオン(9.1 mg、11.32 μmol、収率10.89%、純度100%)を黄色の固体として得た。

【0242】

例示的な化合物32の例示的な合成

ステップ1

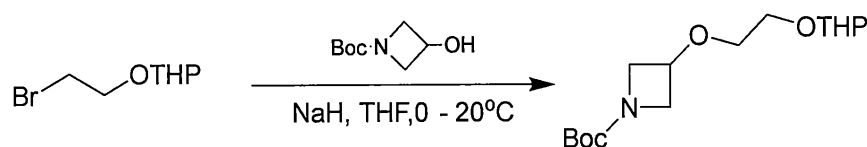
【化224】



DCM(100 mL)中の2-ブロモエタノール(9 g、72.02 mmol、5.11 mL、1当量)及びDHP(9.09 g、108.03 mmol、9.88 mL、1.5当量)の混合物に、PPTS(1.81 g、7.20 mmol、0.1当量)を、N₂下、0℃で一度に加えた。混合物を20℃で16時間攪拌した。TLC(DCM:MeOH=10:1、R_f=0.77)は、反応が完了したことを示した。残渣を水(50 mL)中に注ぎ、10分間攪拌した。水相を酢酸エチル(50 mL×3)で抽出した。合わせた有機相をブライン(50 mL×3)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(40 g、0~10%(10 mL)の酢酸エチル/石油エーテル)によって精製して、3-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエトキシ)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル(12 g、57.39 mmol、収率79.69%)を黄色の油状物として得た。

ステップ2

【化225】

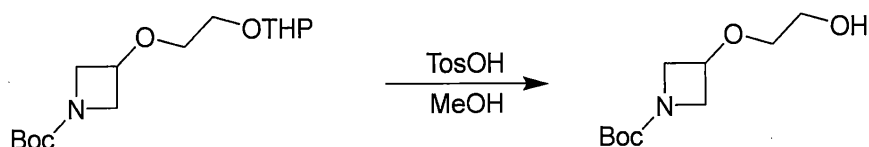


DMF(20 mL)中のNaH(2.31 g、57.73 mmol、純度60%、2当量)の混合物に、DMF(20 mL)中の3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル(5 g、28.87 mmol、1当量)を0℃に加えた。混合物を25℃で0.5時間攪拌し、次いで、DMF(20 mL)中の2-(2-ブロモエトキシ)テトラヒドロピラン(6.64 g、31.75 mmol、4.81 mL、1.1当量)を反応混合物に0℃に加えた。混合物を20℃で16時間攪拌して、茶色の混合物を得た。TLC(DCM:MeOH=10:1、R_f=0.56)は、1つの新しいスポットがあることを示した。残渣を水(50 mL)中に注いだ。水相を酢酸エチル(50 mL×3)で抽出した。合わせた有機相をブライン(50 mL×2)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(45 g、30 m

L / 分、0 ~ 50 % (15 分) の酢酸エチル / 石油エーテル) によって精製して、3 - (2 - テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシエトキシ) アゼチジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (6.6 g、21.90 mmol、収率 75.86 %) を黄色の油状物として得た。

ステップ 3

【化 2 2 6】



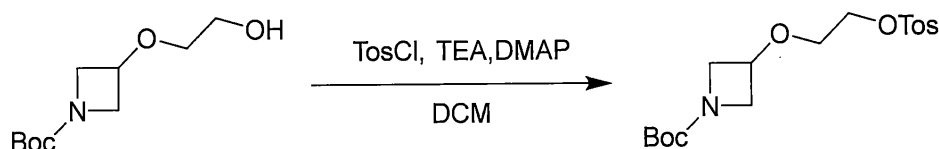
10

MeOH (60 mL) 中の 3 - (2 - テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシエトキシ) アゼチジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (6 g、19.91 mmol、1 当量) の混合物に、TsOH (3.43 g、19.91 mmol、1 当量) を、N₂ 下、20 °C で一度に加えた。混合物を 20 °C で 1 時間攪拌した。TLC (石油エーテル : 酢酸エチル = 2 : 3、R_f = 0.30) は、反応が完了したことを示した。H₂O (30 mL) を反応混合物に加え、混合物を EtOAc (30 mL * 3) で抽出した。合わせた抽出物を飽和 NaHCO₃ (30 mL * 2、水溶液)、ブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (40 g、30 mL / 分、0 ~ 100 % (30 分) の酢酸エチル / 石油エーテル) によって精製して、3 - (2 - ヒドロキシエトキシ) アゼチジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (1.5 g、6.90 mmol、収率 34.68 %) を黄色の油状物として得た。

20

ステップ 4

【化 2 2 7】



30

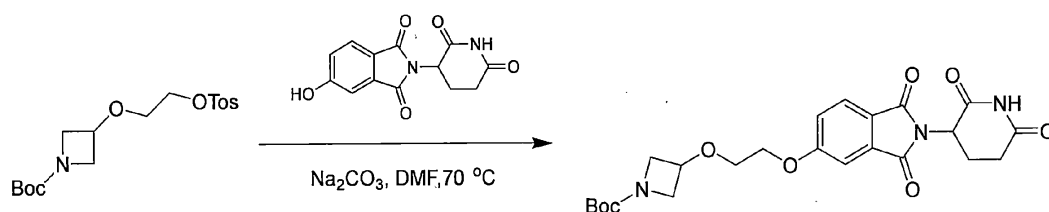
DCM (15 mL) 中の 3 - (2 - ヒドロキシエトキシ) アゼチジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (1.5 g、6.90 mmol、1 当量) TEA (1.75 g、17.26 mmol、2.40 mL、2.5 当量) 及び DMAP (253.04 mg、2.07 mmol、0.3 当量) の混合物に、TosCl (1.97 g、10.36 mmol、1.5 当量) を 0 °C で加えた。混合物を 20 °C で 2 時間攪拌して、茶色の混合物を得た。TLC (石油エーテル : 酢酸エチル = 1 : 1、R_f = 0.56) は、反応が完了したことを示した。DCM の大部分を減圧下で除去して、残渣を得た。残渣を EtOAc (30 mL) 中に溶解し、得られた混合物を水 (10 mL * 2)、飽和 NaHCO₃ (10 mL * 2、水溶液)、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (20 g、0 ~ 15 % (10 分) の酢酸エチル / 石油エーテル、15 % (5 分) の酢酸エチル / 石油エーテル) によって精製して、3 - [2 - (p - トリルスルホニルオキシ) エトキシ] アゼチジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (2.3 g、6.19 mmol、収率 89.69 %) を黄色の油状物として得た。

40

ステップ 5

50

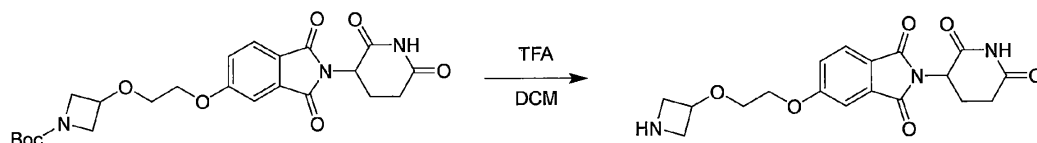
【化 2 2 8】



DMF (20 mL) 中の 2- (2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) -5-ヒドロキシーイソインドリン-1, 3-ジオン (1.55 g、5.65 mmol、1 当量) の混合物に、 Na_2CO_3 (1.20 g、11.31 mmol、2 当量) 及び 3- [2- (p-トリルスルホニルオキシ) エトキシ] アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (2.1 g、5.65 mmol、1 当量) を加えた。混合物を 70 °C で 16 時間攪拌して、黄色の混合物を得た。反応混合物を室温まで冷却し、HCl 水溶液 (100 mL、2%、v/v) を 0 °C で加え、得られた混合物を EtOAc (30 mL * 3) で抽出した。合わせた抽出物を水 (30 mL)、ブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 10 : 1、 R_f = 0.31、80 g、0 ~ 50% (30 分) の酢酸エチル / 石油エーテル、50% (60 分) の酢酸エチル / 石油エーテル) によって精製して、3- [2- [2- (2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) -1, 3-ジオキソイソインドリン-5-イル] オキシエトキシ] アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.8 g、3.80 mmol、収率 67.24%) を白色のゴム状物質として得た。

ステップ 6

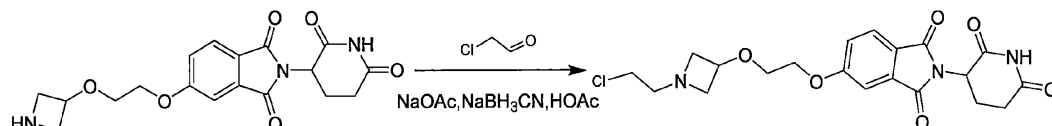
【化 2 2 9】



DCM (10 mL) 中の 3- [2- [2- (2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) -1, 3-ジオキソイソインドリン-5-イル] オキシエトキシ] アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.2 g、2.53 mmol、1 当量) の混合物に、TFA (866.94 mg、7.60 mmol、562.95 μL 、3 当量) を、 N_2 下、20 °C で一度に加えた。混合物を 20 °C で 30 分間攪拌した。TLC は、反応が完了したことを示した。混合物を減圧下で濃縮して、5- [2- (アゼチジン-3-イルオキシ) エトキシ] -2- (2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) イソインドリン-1, 3-ジオン (2 g、粗製) を無色のゴム状物質として得た。

ステップ 7

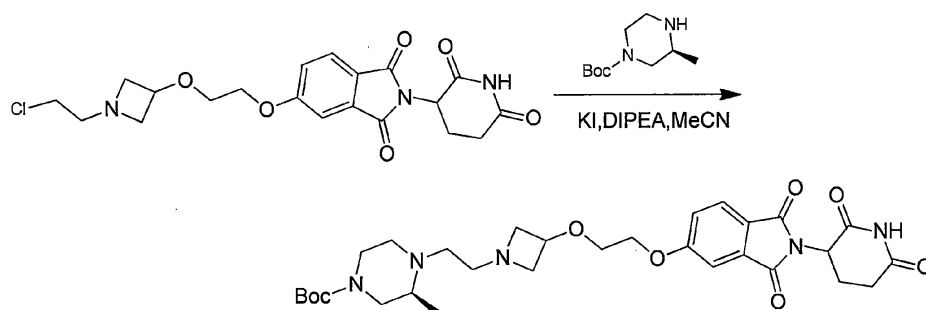
【化 2 3 0】



DCE (10 mL) 及び MeOH (2 mL) 中の 5-[2-(アゼチジン-3-イルオキシ)エトキシ]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン (2 g、5.36 mmol、1 当量) 及び 2-クロロアセトアルデヒド (3.15 g、16.07 mmol、2.58 mL、3 当量) の溶液に、NaOAc (2.20 g、26.78 mmol、5 当量) 及び NaBH₃CN (1.01 g、16.07 mmol、3 当量) を加えた。次いで、混合物を 20℃ で 30 分間攪拌した。次いで、HOAc (321.67 mg、5.36 mmol、306.36 μ L、1 当量) を溶液に加え、20℃ で 1 時間攪拌した。TLC (DCM:MeOH=10:1、R_f=0.29) は、1 つの新しいスポットがあることを示した。残渣を水 (10 mL) 中に注いだ。水相を酢酸エチル (10 mL*3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL*2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (20 g、30 mL/分、0~5% (10 分) の MeOH/DCM、5% (10 分) の MeOH/DCM) によって精製して、5-[2-[1-(2-クロロエチル)アゼチジン-3-イル]オキシエトキシ]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン (700 mg、1.61 mmol、収率 29.98%) を黄色のゴム状物質として得た。

ステップ 8

【化 231】



MeCN (5 mL) 中の (3S)-3-メチルピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (229.75 mg、1.15 mmol、2 当量) 及び 5-[2-[1-(2-クロロエチル)アゼチジン-3-イル]オキシエトキシ]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン (250 mg、573.58 μ mol、1 当量) の混合物に、KI (476.07 mg、2.87 mmol、5 当量) 及び DIPEA (370.65 mg、2.87 mmol、499.53 μ L、5 当量) を、N₂ 下、20℃ で一度に加えた。混合物を 80℃ で 16 時間攪拌した。残渣を水 (5 mL) 中に注いだ。水相を酢酸エチル (5 mL*3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (5 mL*2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0~100% (30 分) の酢酸エチル/石油エーテル) によって精製して、(3S)-4-[2-[3-[2-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル]オキシエトキシ]アゼチジン-1-イル]エチル]-3-メチル-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (200 mg、333.51 μ mol、収率 58.15%) を黄色の固体として得た。

ステップ 9

10

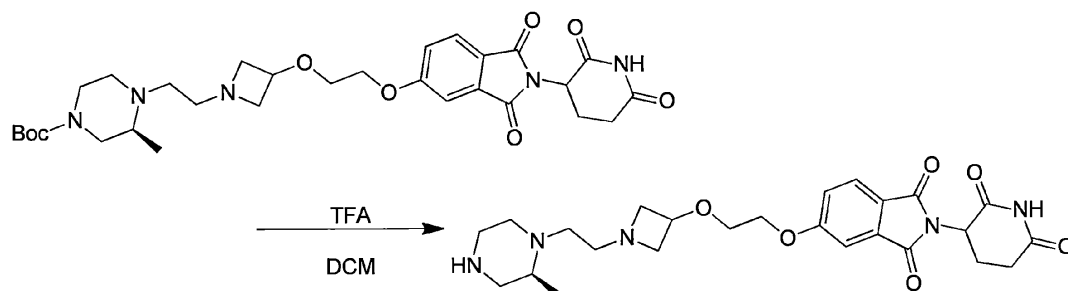
20

30

40

50

【化 2 3 2】



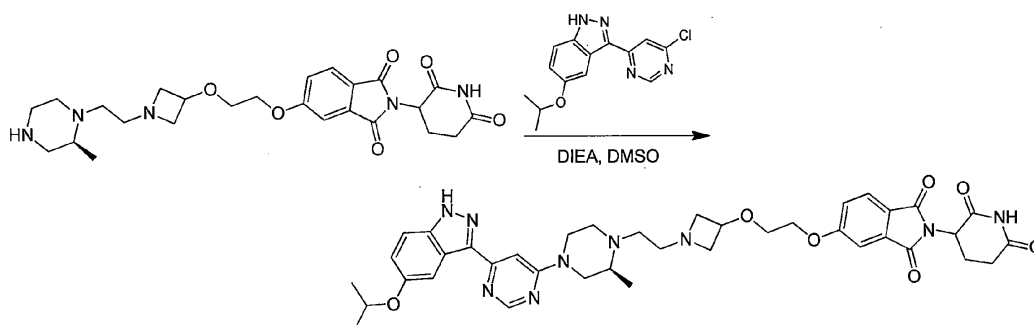
10

DCM (5 mL) 中の (3S) - 4 - [2 - [3 - [2 - [2 - (2, 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 1, 3 - ジオキソ - イソインドリン - 5 - イル] オキシエトキシ] アゼチジン - 1 - イル] エチル] - 3 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (200 mg、333.51 μ mol、1 当量) の混合物に、TFA (114.09 mg、1.00 mmol、74.08 μ L、3 当量) をを、N₂ 下、20℃で一度に加えた。混合物を 20℃で 30 分間攪拌した。溶液を真空下で濃縮して、2 - (2, 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 5 - [2 - [1 - [2 - [(2S) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル] エチル] アゼチジン - 3 - イル] オキシエトキシ] イソインドリン - 1, 3 - ジオン (130 mg、166.55 μ mol、収率 49.94%、純度 64%) を無色のゴム状物質として得た。

20

ステップ 10

【化 2 3 3】



30

3 - (6 - クロロピリミジン - 4 - イル) - 5 - イソプロポキシ - 2H - インダゾール (60.11 mg、208.18 μ mol、0.8 当量) 及び 2 - (2, 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 5 - [2 - [1 - [2 - [(2S) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル] エチル] アゼチジン - 3 - イル] オキシエトキシ] イソインドリン - 1, 3 - ジオン (130 mg、260.23 μ mol、1 当量) を DMSO (5 mL) 中に溶解し、次いで、DIPEA (100.90 mg、780.69 μ mol、135.98 μ L、3 当量) を、N₂ 下、20℃で加えた。溶液を 100℃で 2 時間攪拌して、黄色の溶液を得た。混合物を 20℃まで冷却し、減圧下 20℃で濃縮した。残渣を水 (10 mL) 中に注いだ。水相を酢酸エチル (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL × 3) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物を逆相 HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 150 × 25 mm × 10 μ m; 条件: 水 (0.2% FA) - ACN; 開始 B: 20; 終了 B: 40; 流量: 25 mL/分; グラジエント時間: 20 分; 100% B 保持時間: 4 分) によって精製して、2 - (2, 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 5 - [2 - [1 - [2 - [(2S) - 4 - [6 - (5 - イソプロポキシ - 1H - インダゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル] - 2 - メチル - ピペラジン - 1 - イル] エチル] アゼチジン - 3 - イル] オキシエトキシ]

40

50

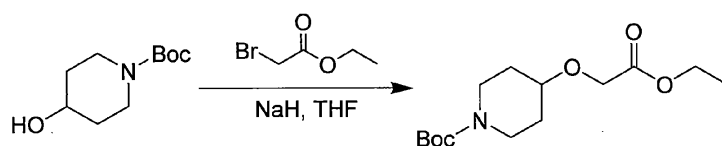
イソインドリン-1,3-ジオン (26.3 mg、34.98 μmol 、収率 13.44%、純度 100%) を白色の固体として得た。

【0243】

例示的な化合物 33 の例示的な合成

ステップ 1

【化 234】



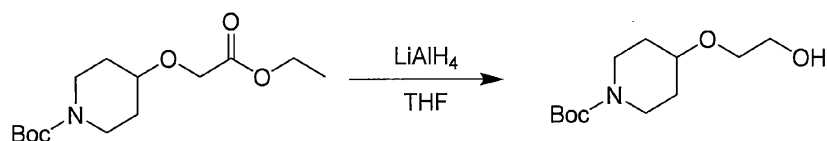
10

THF (20 mL) 中の 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (2 g、9.94 mmol、1 当量) の溶液に、NaH (516.69 mg、12.92 mmol、油中純度 60%、1.3 当量) を、窒素下、0℃で一度に加えた。水素ガスの発生が止まったら、2-ブromo酢酸エチル (3.32 g、19.87 mmol、2.20 mL、2 当量) を滴加した。得られた混合物を 0℃で 2 時間攪拌した。TLC (石油エーテル：酢酸エチル = 5 : 1) は、2つの新しいスポットを示した。反応混合物を NH₄Cl 水溶液 (20 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3 × 20 mL) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~20% 酢酸エチル／石油エーテル) によって精製して、4-(2-エトキシ-2-オキソ-エトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (800 mg、2.78 mmol、収率 28.02%) を無色の油状物として得た。

20

ステップ 2

【化 235】



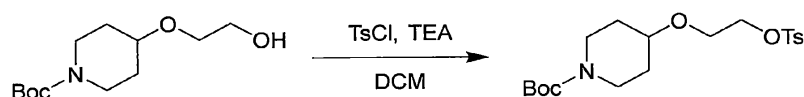
30

THF (10 mL) 中の 4-(2-エトキシ-2-オキソ-エトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (800 mg、2.78 mmol、1 当量) の溶液に、LiAlH₄ (158.50 mg、4.18 mmol、1.5 当量) を 0℃で加えた。添加後、反応混合物を 20℃で 2 時間攪拌した。TLC (石油エーテル：酢酸エチル = 1 : 1) は、出発物質の消費及び 1つの新しいスポットの形成を示した。反応混合物を水 (0.5 mL) の添加によりクエンチし、続いて、15% NaOH 水溶液 (0.5 mL) 及び水 (1.5 mL) を加えた。固体を濾過により除去した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~50% 酢酸エチル／石油エーテル) によって精製して、4-(2-ヒドロキシエトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (400 mg、1.63 mmol、収率 58.57%) を無色の油状物として得た。

40

ステップ 3

【化 236】



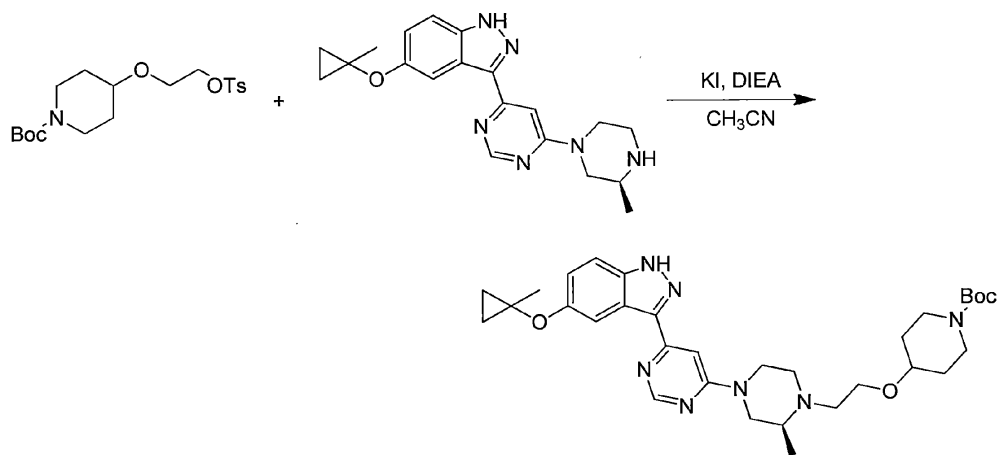
50

DCM (2 mL) 中の 4-(2-ヒドロキシエトキシ) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (400 mg、1.63 mmol、1 当量) の溶液に、4-メチルベンゼンスルホニルクロリド (621.72 mg、3.26 mmol、2 当量) 及び TEA (329.99 mg、3.26 mmol、453.91 μ L、2 当量) を 20°C で加えた。添加後、反応溶液を 20°C で 16 時間攪拌した。TLC (石油エーテル：酢酸エチル = 3 : 1) は、2 つの主要なスポットを示した。反応溶液を水 (10 mL) で希釈し、ジクロロメタン (3 $\times$ 10 mL) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0 ~ 30 % 酢酸エチル / 石油エーテル) によって精製して、4-[2-(p-トリルスルホニルオキシ) エトキシ] ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (490 mg、1.23 mmol、収率 75.22 %、純度 100 %) を無色の油状物として得た。

10

ステップ 4

【化 237】



20

CH₃CN (3 mL) 中の 4-[2-(p-トリルスルホニルオキシ) エトキシ] ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (131.54 mg、329.27 μ mol、1 当量) 及び 5-(1-メチルシクロプロポキシ)-3-[6-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]ピリミジン-4-イル]-1H-インダゾール (120 mg、329.27 μ mol、1 当量) の溶液に、KI (273.30 mg、1.65 mmol、5 当量) 及び DIEA (127.67 mg、987.81 μ mol、172.06 μ L、3 当量) を加えた。添加後、反応混合物を 90°C で 16 時間攪拌した。反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 $\times$ 10 mL) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0 ~ 5 % メタノール / ジクロロメタン) によって精製して、4-[2-[(2S)-2-メチル-4-[6-[5-(1-メチルシクロプロポキシ)-1H-インダゾール-3-イル]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-イル]エトキシ]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (130 mg、204.31 μ mol、収率 62.05 %、純度 93 %) を黄色のゴム状物質として得た。

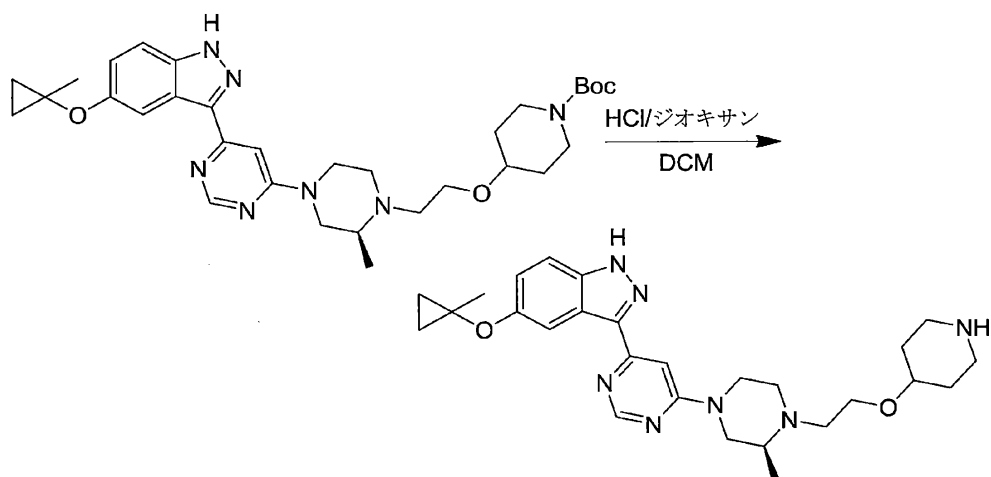
30

40

ステップ 5

50

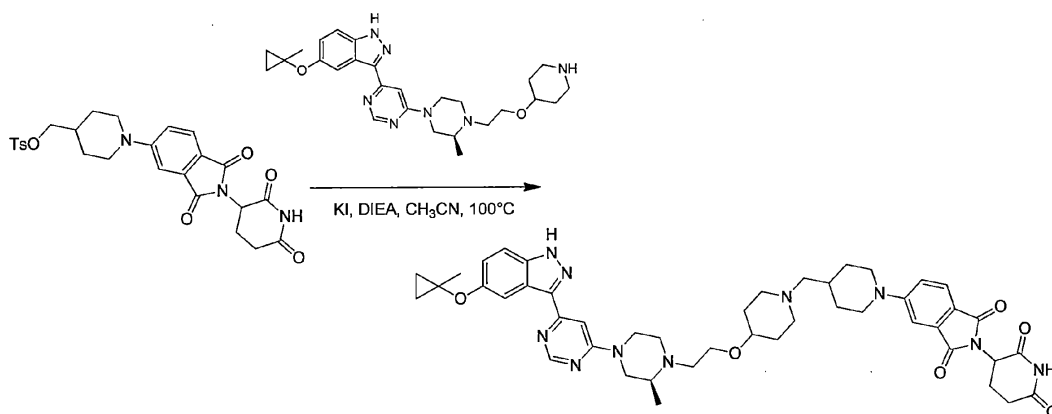
10



20

30

40



50

、238.62 uL、8当量)を加えた。添加後、反応混合物を100℃で16時間攪拌した。反応混合物を水(10 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×10 mL)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取HPLC(カラム:Welch Xtimate C18 150×25 mm×5 μm;移動相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:5%~35%,8分)によって精製して、2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-[4-[4-[2-[(2S)-2-メチル-4-[6-[5-(1-メチルシクロプロポキシ)-1H-インダゾール-3-イル]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-イル]エトキシ]-1-ピペリジル]メチル]-1-ピペリジル]イソインドリン-1,3-ジオン(12.5 mg、14.50 μmol、収率8.47%、純度98%)を黄色の固体として得た。

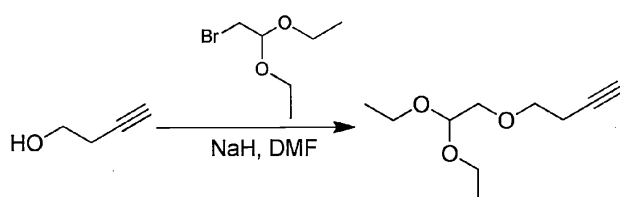
10

【0244】

例示的な化合物34の例示的な合成

ステップ1

【化240】



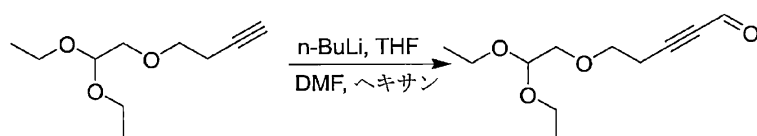
20

ブター-3-イン-1-オール(1 g、14.27 mmol、1.08 mL、1当量)及び2-ブromo-1,1-ジエトキシエタン(2.81 g、14.27 mmol、2.15 mL、1当量)を脱水DMF(10 mL)中に溶解し、次いで、NaH(684.77 mg、17.12 mmol、純度60%、1.2当量)を0℃で少しずつ加えた。次いで、混合物を0℃で3時間攪拌した。TLC(石油エーテル:酢酸エチル=5:1、Rf=0.2)は、反応の新しいスポットを示した。反応物をNH₄Cl(10 mL)水溶液でクエンチし、酢酸エチル(3×20 mL)で抽出した。合わせた有機相を水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0~20%酢酸エチル/石油エーテル)によって精製して、4-(2,2-ジエトキシエトキシ)ブター-1-イン(600 mg、3.22 mmol、収率22.58%)を無色の油状物として得た。

30

ステップ2

【化241】



40

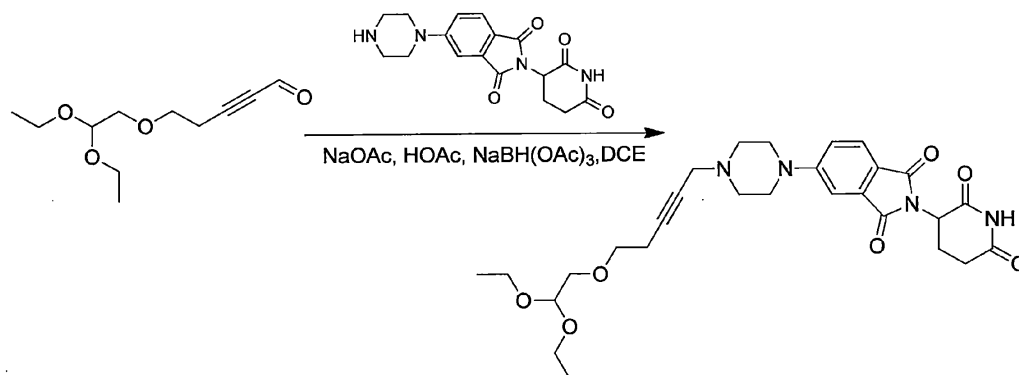
アルゴン注入アダプタ、セプタム、及び攪拌子を備えた火炎乾燥させた三口100 mL丸底フラスコに、4-(2,2-ジエトキシエトキシ)ブター-1-イン(600 mg、3.22 mmol、1当量)及びTHF(10 mL)をシリンジで加えた。溶液をドライアイス/アセトン浴で-78℃(浴温度)に冷却し、n-BuLi(2.5 M、1.55 mL、1.2当量)をシリンジで滴加すると、反応物は茶色になった。反応物を-78℃で30分間攪拌し、DMF(470.95 mg、6.44 mmol、495.73 uL、2当量)をシリンジで滴加すると、反応物は無色になった。反応物を-78℃で30分間攪拌し、次いで、25℃まで昇温させ、2時間攪拌した。TLC(石油エーテル:酢酸エチル

50

= 2 : 1、 $R_f = 0.1$) は、1つの新しいスポットを示した。反応物を酢酸エチル (10 mL) 及び 10% KH_2PO_4 (10 mL) の冷溶液に加え、30 分間攪拌した。水層を分離し、有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、重力濾過し、減圧下で濃縮して、5-(2, 2-ジエトキシエトキシ) ペンター-2-イナル (350 mg、粗製) を黄色の油状物として得た。

ステップ 3

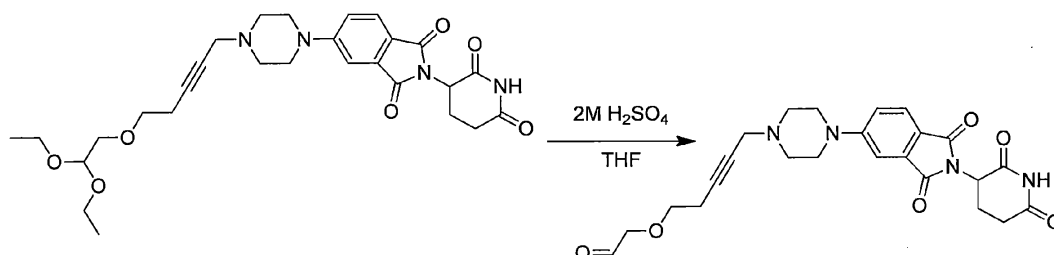
【化 2 4 2】



DCE (5 mL) 及び MeOH (1 mL) 中の 2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-ピペラジン-1-イル-イソインドリン-1, 3-ジオン (100 mg、219.12 μmol 、1 当量、TFA) 及び 5-(2, 2-ジエトキシエトキシ) ペンター-2-イナル (93.90 mg、438.24 μmol 、2 当量) の溶液に、NaOAc (53.92 mg、657.36 μmol 、3 当量) 及び HOAc (2.63 mg、43.82 μmol 、2.51 μL 、0.2 当量) を加えた。次いで、混合物を 20℃ で 30 分間攪拌した。次いで、 NaBH_3CN (41.31 mg、657.36 μmol 、3 当量) を加え、溶液を 20℃ で 2 時間攪拌した。TLC (ジクロロメタン：メタノール = 10 : 1、 $R_f = 0.37$) は、出発物質の消費を示した。反応混合物を H_2O (10 mL) 中に注いだ。混合物を酢酸エチル (20 mL * 5) で抽出した。有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取 TLC (10% メタノール / ジクロロメタン) によって精製して、5-[4-[5-(2, 2-ジエトキシエトキシ) ペンター-2-イニル] ピペラジン-1-イル]-2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) イソインドリン-1, 3-ジオン (120 mg、188.68 μmol 、収率 86.11%、純度 85%) を黄色の固体として得た。

ステップ 4

【化 2 4 3】

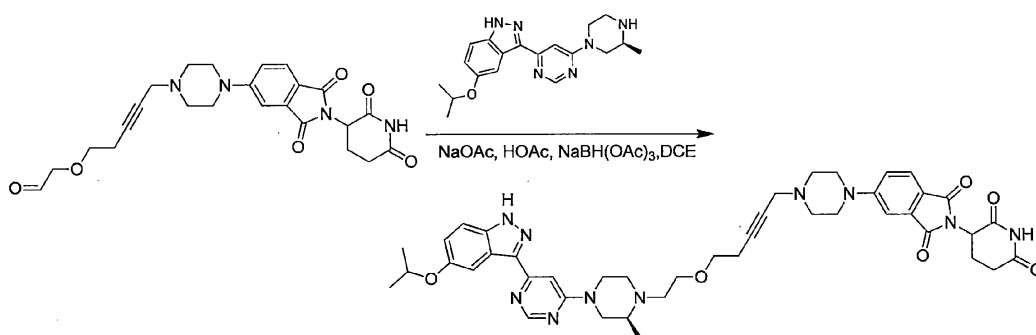


THF (2 mL) 中の 5-[4-[5-(2, 2-ジエトキシエトキシ) ペンター-2-イニル] ピペラジン-1-イル]-2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) イソインドリン-1, 3-ジオン (95 mg、175.73 μmol 、1 当量) の溶液に、 H_2SO_4 (2 M、2 mL、86.50 当量) を加えた。次いで、混合物を 65℃ で 1 時間攪拌した

。TLC（ジクロロメタン：メタノール＝10：1、 $R_f=0.37$ ）は、出発物質の消費を示した。反応混合物を H_2O （2 mL）中に注ぎ、 $NaHCO_3$ 水溶液で $PH=8$ まで塩基性化した。混合物を酢酸エチル（15 mL×5）で抽出し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮して、2-[5-[4-[2-(2,6-ジオキソ-3-ペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル]ピペラジン-1-イル]ペンター-3-イノキシ]アセトアルデヒド（80 mg、粗製）を黄色の固体として得た。

ステップ5

【化244】



DCE（5 mL）及びMeOH（2 mL）中の5-イソプロポキシ-3-[6-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]ピリミジン-4-イル]-1H-インダゾール（100 mg、283.74 μmol 、1当量）及び2-[5-[4-[2-(2,6-ジオキソ-3-ペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル]ピペラジン-1-イル]ペンター-3-イノキシ]アセトアルデヒド（80.00 mg、171.50 μmol 、6.04 e-1当量）の溶液に、NaOAc（69.83 mg、851.23 μmol 、3当量）及びHOAc（3.41 mg、56.75 μmol 、3.25 μL 、0.2当量）を加えた。次いで、混合物を25℃で60分間攪拌した。次いで、 $NaBH_3CN$ （53.49 mg、851.23 μmol 、3当量）を加え、溶液を25℃で16時間攪拌した。TLC（ジクロロメタン：メタノール＝10：1、 $R_f=0.37$ ）は、出発物質がないことを示した。反応混合物を H_2O （10 mL）中に注いだ。混合物を酢酸エチル（20 mL×5）で抽出した。有機相をブライン（20 mL）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取HPLC（Phenomenex Luna C18 100×30 mm×5 μm ；移動相：[水（0.225 % FA）-ACN]；B%：8%～38%、9分）によって精製して、2-(2,6-ジオキソ-3-ペリジル)-5-[4-[5-[2-[(2S)-4-[6-(5-isopropoxy-1H-indazol-3-yl)pyrimidin-4-yl]-2-methylpiperazine-1-yl]ethoxy]pent-3-ynyl]isoxindolin-1,3-dione（19.4 mg、23.60 μmol 、収率8.32%、純度97.68%）を黄色の固体として得た。

【0245】

例示的な化合物35の例示的な合成

ステップ1

10

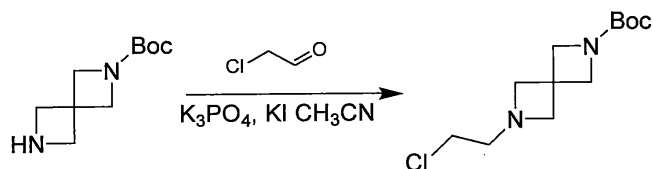
20

30

40

50

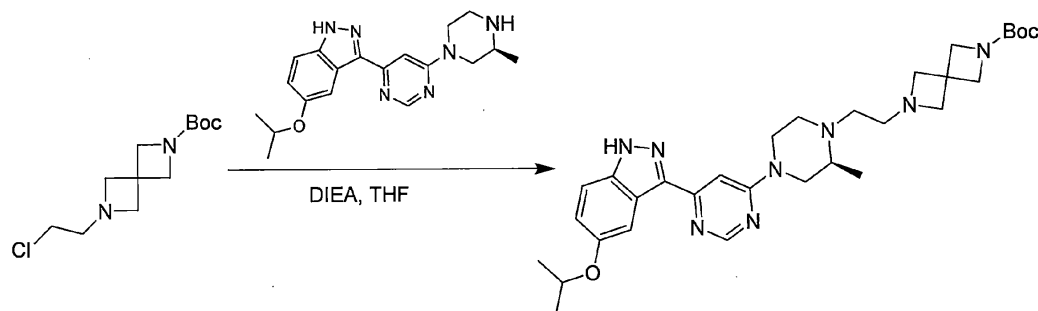
【化 2 4 5】



DCM (5 mL) 及び MeOH (5 mL) 中の 2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル (200 mg、1. 01 mmol、1 当量) 及び 2-クロロアセトアルデヒド (593. 89 mg、3. 03 mmol、486. 80 μ L、3 当量) の溶液に、NaOAc (165. 51 mg、2. 02 mmol、2 当量) 及び HOAc (6. 06 mg、100. 88 μ mol、5. 77 μ L、0. 1 当量) を加えた。次いで、混合物を 20℃で 20 分間攪拌した。次いで、NaBH₃CN (190. 18 mg、3. 03 mmol、3 当量) を溶液に加え、混合物を 20℃で 16 時間攪拌した。TLC (石油エーテル：酢酸エチル = 1 : 1、R_f = 0. 5) は、反応の完了を示した。反応混合物を H₂O (20 mL) 中に注いだ。混合物を酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出した。有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0 ~ 100 % 酢酸エチル / 石油エーテル) によって精製して、6-(2-クロロエチル)-2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル (165 mg、632. 77 μ mol、収率 62. 73 %) を無色の油状物として得た。

ステップ 2

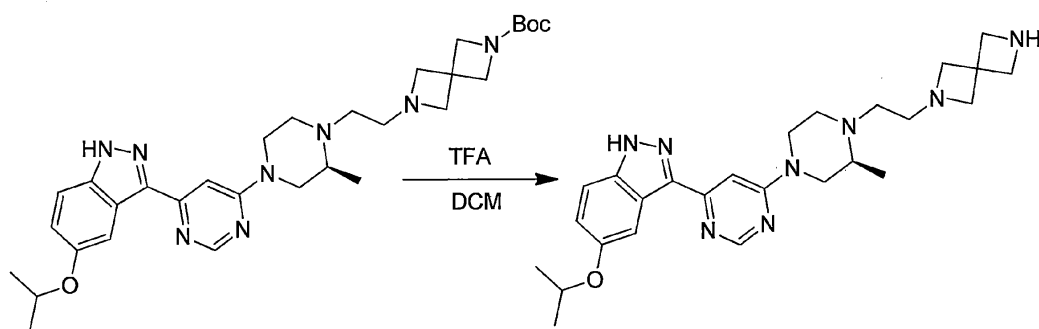
【化 2 4 6】



6-(2-クロロエチル)-2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル (81. 39 mg、312. 12 μ mol、1 当量) 及び 5-イソプロポキシ-3-[[6-[(3*S*)-3-メチルピペラジン-1-イル]ピリミジン-4-イル]-1*H*-インダゾール (110 mg、312. 12 μ mol、1 当量) を脱水 CH₃CN (10 mL) 中に溶解し、次いで、KI (777. 17 mg、4. 68 mmol、15 当量) 及び DIEA (605. 07 mg、4. 68 mmol、815. 46 μ L、15 当量) を反応物に加えた。反応物を 100℃で 16 時間攪拌した。反応混合物を H₂O (20 mL) 中に注いだ。混合物を酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。有機相をブライン (15 mL × 3) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取 TLC (10 % メタノール / ジクロロメタン、R_f = 0. 2) によって精製して、6-[2-[(2*S*)-4-[6-(5-イソプロポキシ-1*H*-インダゾール-3-イル)ピリミジン-4-イル]-2-メチルピペラジン-1-イル]エチル]-2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル (124 mg、154. 80 μ mol、収率 49. 60 %) を白色の固体として得た。

ステップ 3

【化 2 4 7】



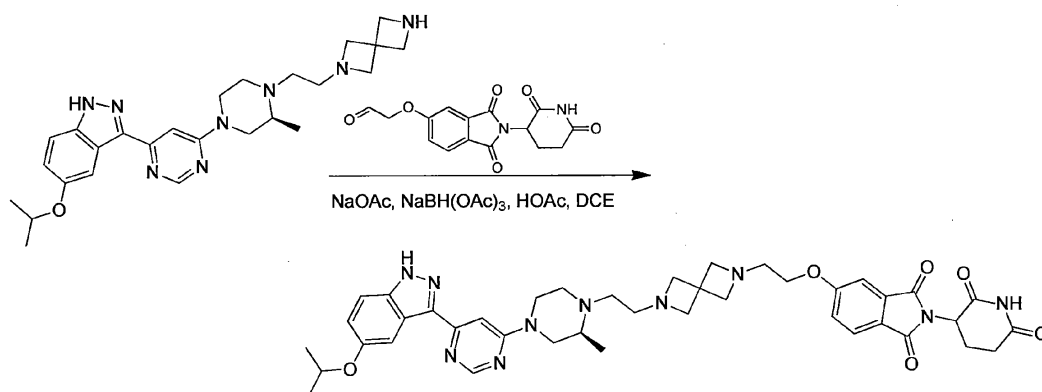
10

6-[2-[(2S)-4-[6-(5-イソプロポキシ-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-4-イル]-2-メチル-ピペラジン-1-イル]エチル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチル (124 mg、215.00 μmol 、1当量) を DCM (3 mL) 及び TFA (3.08 g、27.01 mmol 、2 mL、125.63 当量) 中に溶解した。反応物を 25℃で1時間攪拌した。TLC (ジクロロメタン：メタノール=10：1、 $R_f=0.01$) は、反応が完了したことを示した。反応混合物を真空下で濃縮して、3-[6-[(3S)-4-[2-(2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)エチル]-3-メチル-ピペラジン-1-イル]ピリミジン-4-イル]-5-イソプロポキシ-1H-インダゾール (126 mg、粗製、TFA) を黄色のゴム状物質として得た。粗生成物を次のステップに直接使用した。

20

ステップ 4

【化 2 4 8】



30

DCE (5 mL) 及び MeOH (1 mL) 中の 2-[2-(2,6-ジオキソ-3-ペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル]オキシアセトアルデヒド (67.47 mg、213.33 μmol 、1当量) 及び 3-[6-[(3S)-4-[2-(2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)エチル]-3-メチル-ピペラジン-1-イル]ピリミジン-4-イル]-5-イソプロポキシ-1H-インダゾール (126 mg、213.33 μmol 、1当量、TFA) の溶液に、NaOAc (52.50 mg、639.99 μmol 、3.当量) を加え、混合物を 25℃で20分間攪拌した。次いで、混合物に HOAc (1.28 mg、21.33 μmol 、1.22 μL 、0.1当量) を加え、25℃で20分間攪拌した。次いで、 NaBH_3CN (53.62 mg、853.31 μmol 、4当量) を溶液に加え、混合物を 25℃で16時間攪拌した。反応混合物を H_2O (20 mL) 中に注いだ。混合物を酢酸エチル (20 mL * 2) で抽

40

50

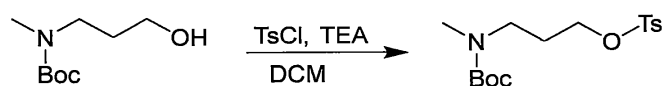
出した。有機相をブライン（15 mL × 3）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取HPLC（Phenomenex Luna C18 100 × 30 mm × 5 μm：[水（0.225% FA）- ACN]；B%：5%～35%、9分）によって精製して、2-（2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル）-5-〔2-〔6-〔2-〔（2S）-4-〔6-（5-イソプロポキシ-1H-インダゾール-3-イル）ピリミジン-4-イル〕-2-メチル-ピペラジン-1-イル〕エチル〕-2, 6-ジアザスピロ〔3.3〕ヘプタン-2-イル〕エトキシ〕イソインドリン-1, 3-ジオン（14.7 mg、17.35 μmol、収率8.13%、純度97.1%、FA）を黄色の固体として得た。

【0246】

例示的な化合物36の例示的な合成

ステップ1

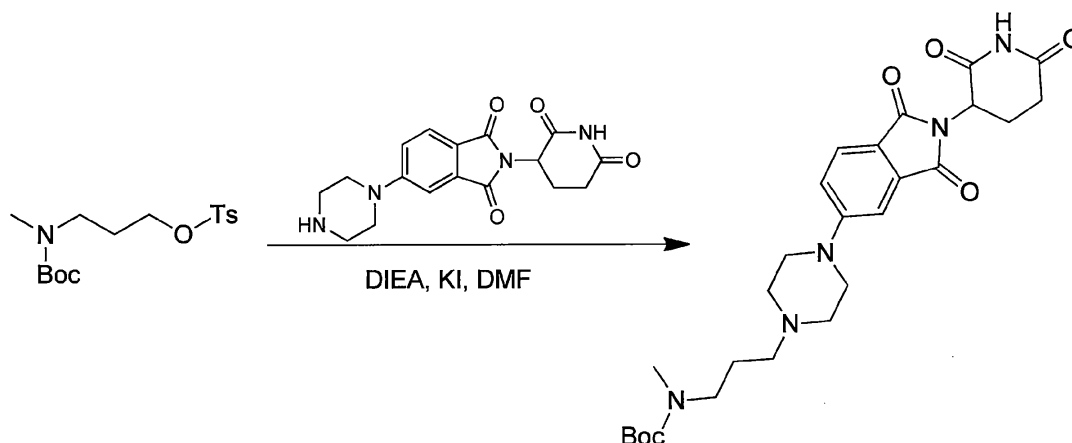
【化249】



DCM（5 mL）中のN-（3-ヒドロキシプロピル）-N-メチル-カルバミン酸tert-ブチル（500 mg、2.64 mmol、1当量）、DMAP（322.77 mg、2.64 mmol、1当量）及びEt₃N（267.34 mg、2.64 mmol、367.73 μL、1当量）の混合物に、4-メチルベンゼン-1-スルホニルクロリド（503.69 mg、2.64 mmol、1当量）を、N₂下、0℃で一度に加えた。混合物を20℃で1時間攪拌して、白色の懸濁液を得た。残渣を水（5 mL）中に注いだ。水相を酢酸エチル（5 mL × 3）で抽出した。合わせた有機相をブライン（5 mL × 2）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（カラムの高さ：12 g、100～200メッシュシリカゲル、0～20%（10分）の酢酸エチル／石油エーテル、20%（5分）の酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、4-メチルベンゼンスルホン酸3-〔tert-ブトキシカルボニル（メチル）アミノ〕プロピル（670 mg、1.95 mmol、収率73.84%）を無色の油状物として得た。

ステップ2

【化250】

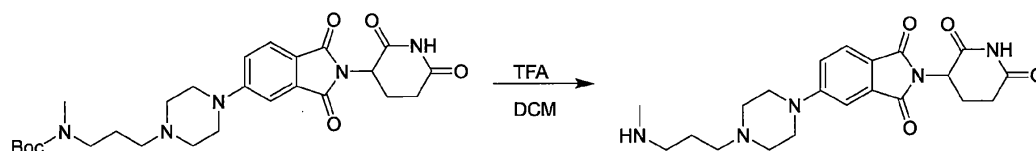


MeCN（5 mL）中の4-メチルベンゼンスルホン酸3-〔tert-ブトキシカルボニル（メチル）アミノ〕プロピル（670 mg、1.95 mmol、1当量）及び2-（2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル）-5-ピペラジン-1-イル-イソインドリン-1

、3-ジオン（890.32mg、2.60mmol、1.33当量）の混合物に、KI（1.62g、9.75mmol、5当量）及びDIPEA（1.26g、9.75mmol、1.70mL、5当量）を、N₂下、20℃で一度に加えた。混合物を80℃で16時間攪拌した。混合物を20℃まで冷却し、減圧下20℃で濃縮した。残渣を水（10mL）中に注いだ。水相を酢酸エチル（10mL×3）で抽出した。合わせた有機相をブライン（10mL×3）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（カラムの高さ：40g、100～200メッシュシリカゲル、0～100%の酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、N-[3-[4-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル]ピペラジン-1-イル]プロピル]-N-メチル-カルバミン酸tert-ブチル（1g、粗製）を黄色の固体として得た。

ステップ3

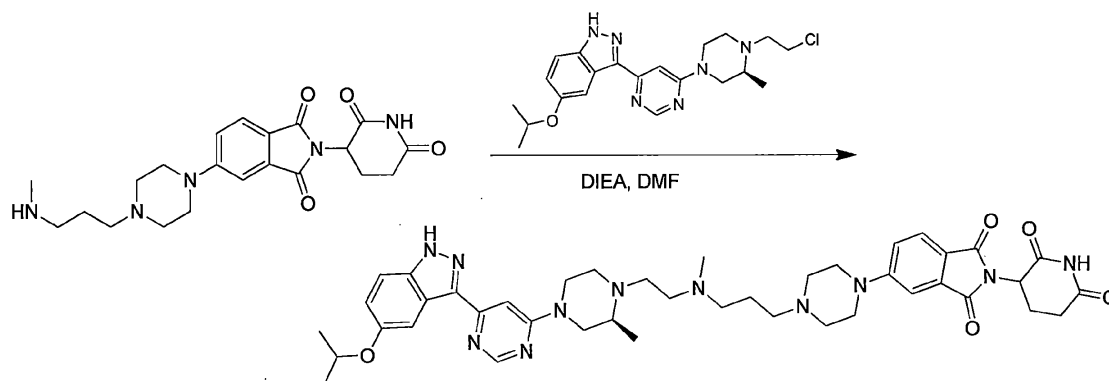
【化251】



DCM（5mL）中のN-[3-[4-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル]ピペラジン-1-イル]プロピル]-N-メチル-カルバミン酸tert-ブチル（1g、1.95mmol、1当量）の混合物に、TFA（222.01mg、1.95mmol、144.16μL、1当量）を、N₂下、20℃で一度に加えた。混合物を20℃で30分間攪拌した。残渣をNaHCO₃（pH=7-8）中に注いだ。水相をDCM（5mL×3）で抽出した。合わせた有機相をブライン（5mL×2）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物を逆相HPLC（カラム：Phenomenex Luna C18 75×30mm×3μm；条件：水（0.225%FA）-ACN；B%：5%～35%；9分）によって精製して、2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-[4-[3-(メチルアミノ)プロピル]ピペラジン-1-イル]イソインドリン-1,3-ジオン（250mg、604.64μmol、収率31.05%）を黄色のゴム状物質として得た。

ステップ4

【化252】



MeCN（5mL）中の2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-[1-[3-(メチルアミノ)プロピル]-4-ピペリジル]イソインドリン-1,3-ジオン（10

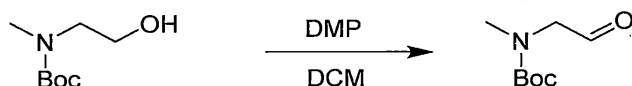
0 mg、242.44 μmol 、1.13 当量) 及び 3-[6-[(3S)-4-(2-クロロエチル)-3-メチルピペラジン-1-イル]ピリミジン-4-イル]-5-イソプロポキシ-1H-インダゾール (89 mg、214.49 μmol 、1 当量) の溶液に、DIPEA (83.17 mg、643.48 μmol 、112.08 μL 、3 当量) を加えた。混合物を 80℃ で 16 時間攪拌して、黄色の懸濁液を得た。混合物を 20℃ まで冷却し、減圧下 20℃ で濃縮した。残渣を水 (5 mL) 中に注いだ。水相を酢酸エチル (5 mL * 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (5 mL * 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 75 * 30 mm * 3 μm ; 条件: 水 (0.225% FA) - ACN; B%: 17% ~ 47%; 9 分) によって精製して、2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-[4-[3-[2-[(2S)-4-[6-(5-イソプロポキシ-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-4-イル]-2-メチルピペラジン-1-イル]エチル-メチル-アミノ]プロピル]ピペラジン-1-イル]イソインドリン-1,3-ジオン (13.6 mg、17.17 μmol 、収率 8.01%、純度 100%) を黄色の固体として得た。

【0247】

例示的な化合物 37 の例示的な合成

ステップ 1

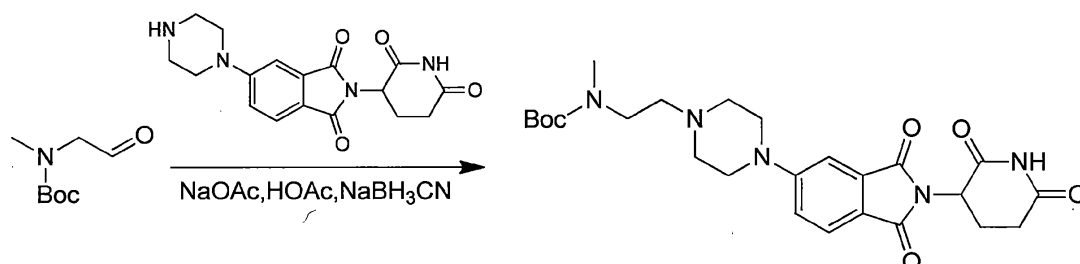
【化 253】



DCM (5 mL) 中の N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルカルバミン酸 tert-ブチル (200 mg、1.14 mmol、1 当量) の混合物に、DMP (968.22 mg、2.28 mmol、706.73 μL 、2 当量) を、 N_2 下、20℃ で一度に加えた。混合物を 20℃ で 16 時間攪拌して、白色の懸濁液を得た。TLC (酢酸エチル: 石油エーテル = 10 : 1) は、出発物質が完全に消費されたことを示した。残渣を NaHCO_3 中に注いで、 $\text{pH} = 7 \sim 8$ に調整し、 Na_2SO_3 (10 mL) を加えた。水相を DCM (5 mL * 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (5 mL * 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (カラムの高さ: 12 g、100 ~ 200 メッシュシリカゲル、0 ~ 20% (10 分) の酢酸エチル/石油エーテル、20% (5 分) の酢酸エチル/石油エーテル) によって精製して、N-メチル-N-(2-オキソエチル)カルバミン酸 tert-ブチル (150 mg、866.01 μmol 、収率 75.87%) を無色の油状物として得た。

ステップ 2

【化 254】

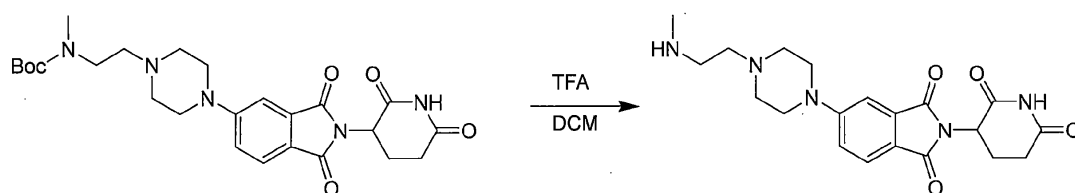


MeOH (5 mL) 中の 2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-ピペラジン-

1-イル-イソインドリン-1, 3-ジオン (180 mg、394.42 μmol 、1当量、TFA) の混合物に、NaOAc (97.07 mg、1.18 mmol、3当量) を N_2 下に加え、混合物を、25°Cで30分間攪拌した。次いで、N-メチル-N-(2-オキソエチル) カルバミン酸tert-ブチル (68.32 mg、394.42 μmol 、1当量) 及びHOAc (18.95 mg、394.42 μmol 、1.19 mL、1当量) を加え、溶液を25°Cで30分間攪拌し、次いで、 NaBH_3CN (74.36 mg、1.18 mmol、3当量) を、 N_2 下、25°Cで一度に加えた。混合物を25°Cで1時間攪拌して、黄色の溶液を得た。残渣を水 (5 mL) 中に注いだ。水相を酢酸エチル (5 mL * 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (5 mL * 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (カラムの高さ: 12 g、40 mL / 分、0~6% (5分) の酢酸エチル / MeOH) によって精製して、N-[2-[4-[2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1, 3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル] ピペラジン-1-イル] エチル]-N-メチル-カルバミン酸tert-ブチル (180 mg、360.32 μmol 、収率91.36%) を黄色のゴム状物質として得た。

ステップ3

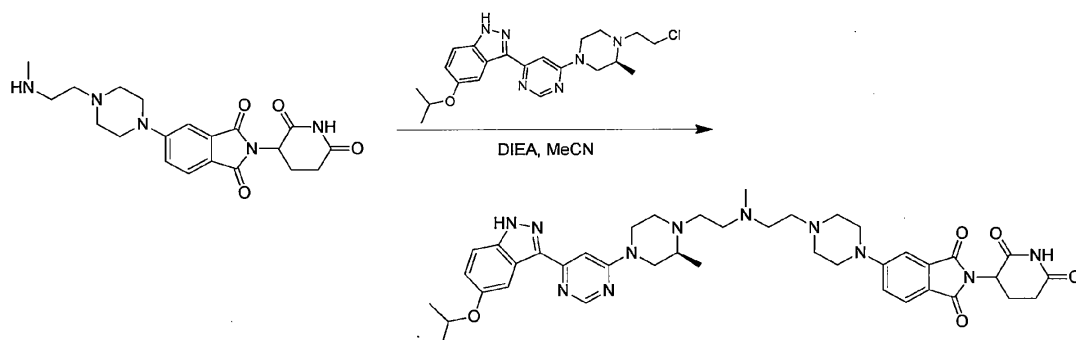
【化255】



DCM (5 mL) 中のN-[2-[4-[2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1, 3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル] ピペラジン-1-イル] エチル]-N-メチル-カルバミン酸tert-ブチル (180 mg、360.32 μmol 、1当量) の混合物に、TFA (123.25 mg、1.08 mmol、80.03 μL 、3当量) を、 N_2 下、25°Cで一度に加えた。混合物を25°Cで30分間攪拌して、黄色の溶液を得た。溶液を真空下で濃縮して、2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-[4-[2-(メチルアミノ)エチル] ピペラジン-1-イル] イソインドリン-1, 3-ジオン (200 mg、粗製、TFA) を黄色のゴム状物質として得た。

ステップ4

【化256】



CH_3CN (5 mL) 中の2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-[1-[2-(メチルアミノ)エチル]-4-ピペリジル] イソインドリン-1, 3-ジオン (14

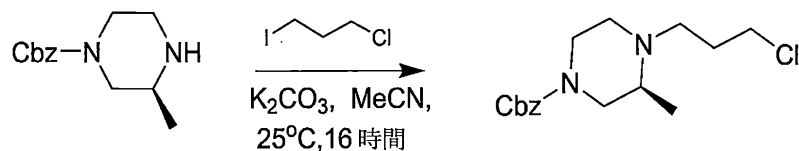
4.04 mg、361.51 μmol 、1当量)及び3-[6-[(3S)-4-(2-クロロエチル)-3-メチル-ピペラジン-1-イル]ピリミジン-4-イル]-5-イソプロポキシ-1H-インダゾール(165.00 mg、397.66 μmol 、1.1当量)の溶液に、DIPEA(140.16 mg、1.08 mmol、188.90 μL 、3当量)を加えた。混合物を80℃で16時間攪拌して、黄色の懸濁液を得た。混合物を20℃まで冷却し、減圧下20℃で濃縮した。残渣を水(5 mL)中に注いだ。水相を酢酸エチル(5 mL×3)で抽出した。合わせた有機相をブライン(5 mL×2)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物を逆相HPLC(カラム:Phenomenex Luna C18 100×30 mm×5 μm ;移動相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:10%~40%、9分)によって精製して、粗生成物(16 mg)を得た。粗製物を分取TLC(DCM:MeOH=10:1、 $R_f=0.51$)によって精製して、2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-[4-[2-[2-[(2S)-4-[6-(5-イソプロポキシ-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-4-イル]-2-メチル-ピペラジン-1-イル]エチル-メチル-アミノ]エチル]ピペラジン-1-イル]イソインドリン-1,3-ジオン(10.4 mg、13.18 μmol 、収率3.65%、純度98.6%)を黄色の固体として得た。

【0248】

例示的な化合物38の例示的な合成

ステップ1

【化257】



MeCN(3 mL)中の(3S)-3-メチルピペラジン-1-カルボン酸ベンジル(500 mg、2.13 mmol、1当量)及び1-クロロ-3-ヨードプロパン(1.31 g、6.40 mmol、688.87 μL 、3当量)の混合物に、 K_2CO_3 (589.90 mg、4.27 mmol、2当量)を、 N_2 下、25℃で一度に加えた。混合物を25℃で16時間攪拌した。残渣を水(5 mL)中に注いだ。水相を酢酸エチル(5 mL×3)で抽出した。合わせた有機相をブライン(5 mL×2)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(12 g、30 mL/分、100~200メッシュシリカゲル、0~14%(10分)の酢酸エチル/石油エーテル、14%(20分)の酢酸エチル/石油エーテル)によって精製して、(3S)-4-(3-クロロプロピル)-3-メチル-ピペラジン-1-カルボン酸ベンジル(300 mg、965.19 μmol 、収率45.23%)を黄色のゴム状物質として得た。

ステップ2

10

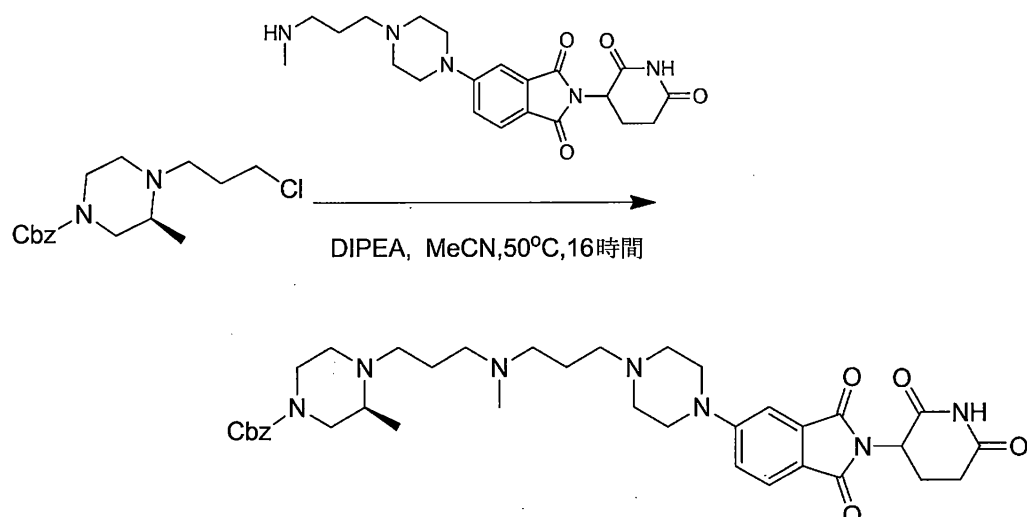
20

30

40

50

【化 2 5 8】



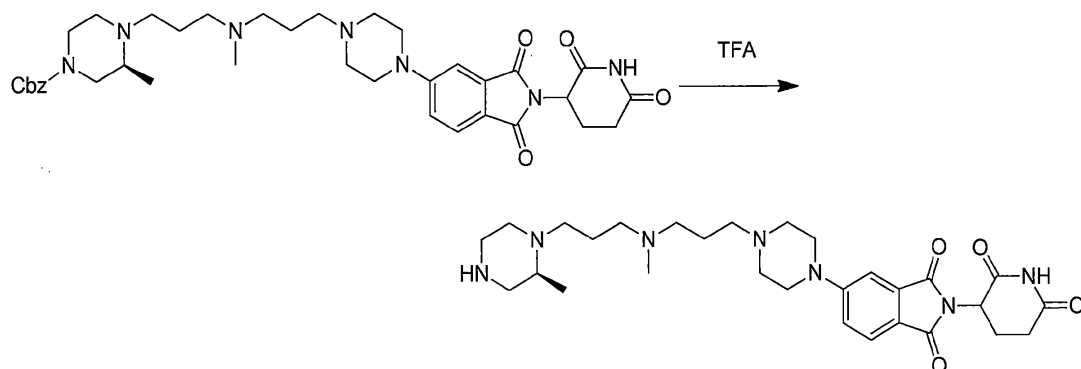
10

MeCN (5 mL) 中の 2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-[4-[3-(メチルアミノ)プロピル]ピペラジン-1-イル]イソインドリン-1,3-ジオン (140.34 mg、339.41 μmol 、1 当量) 及び (3S)-4-(3-クロロプロピル)-3-メチル-ピペラジン-1-カルボン酸ベンジル (105.49 mg、339.41 μmol 、1 当量) の溶液に、DIPEA (131.60 mg、1.02 mmol、177.35 μL 、3 当量) を加えた。混合物を 80°C で 16 時間攪拌して、黄色の懸濁液を得た。混合物を 20°C まで冷却し、減圧下 20°C で濃縮した。残渣を水 (5 mL) 中に注いだ。水相を酢酸エチル (5 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (5 mL $\times$ 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (カラムの高さ: 250 mm、直径: 100 mm、100~200 メッシュシリカゲル、0~100% の DCM/MeOH) によって精製して、(3S)-4-[3-[3-[4-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル]ピペラジン-1-イル]プロピル-メチル-アミノ]プロピル]-3-メチル-ピペラジン-1-カルボン酸ベンジル (200 mg、粗製) を黄色の固体として得た。

20

ステップ 3

【化 2 5 9】



40

TFA (33.15 mg、290.77 μmol 、21.53 μL 、1 当量) 中の (3S)-4-[3-[3-[4-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジ

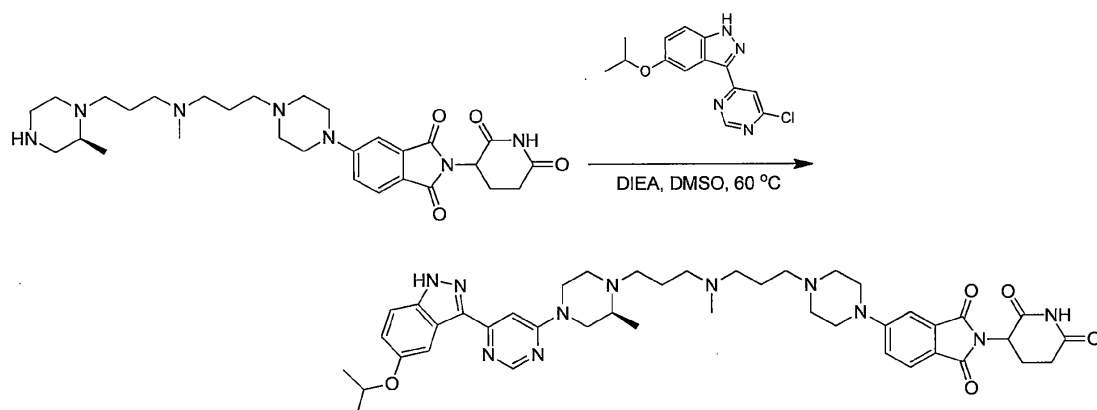
50

オキソーイソインドリン-5-イル] ピペラジン-1-イル] プロピル-メチル-アミノ] プロピル] -3-メチル-ピペラジン-1-カルボン酸ベンジル (200 mg、290.77 μmol 、1当量) の溶液に。次いで、反応混合物を70℃で1時間攪拌して、黄色の溶液を得た。反応混合物をDCM (20 mL) 中に注ぎ、ロータリーエバポレーターで濃縮して、2-(2,6-ジオキソ-3-ペリジル)-5-[4-[3-[メチル-[3-[(2S)-2-メチルピペラジン-1-イル] プロピル] アミノ] プロピル] ピペラジン-1-イル] イソインドリン-1,3-ジオン (200 mg、粗製、TFA) を黄色のゴム状物質として得た。

ステップ4

【化260】

10



20

3-(6-クロロピリミジン-4-イル)-5-イソプロポキシ-2H-インダゾール (80.00 mg、277.07 μmol 、1当量) 及び2-(2,6-ジオキソ-3-ペリジル)-5-[4-[3-[メチル-[3-[(2S)-2-メチルピペラジン-1-イル] プロピル] アミノ] プロピル] ピペラジン-1-イル] イソインドリン-1,3-ジオン (185.01 mg、277.07 μmol 、1当量、TFA) をDMSO (5 mL) 中に溶解し、次いで、DIPEA (107.43 mg、831.22 μmol 、1.44.78 μL 、3当量) を加え、反応物を50℃で16時間攪拌した。残渣を水 (5 mL) 中に注いだ。水相を酢酸エチル (5 mL * 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (5 mL * 3) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を逆相HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 100 * 30 mm * 5 μm ; 条件: 水 (0.225% FA) - ACN; B%: 0 ~ 30%; 7分;) によって精製して、2-(2,6-ジオキソ-3-ペリジル)-5-[4-[3-[メチル-[3-[(2S)-4-[6-(5-イソプロポキシ-1H-インダゾール-3-イル) ピリミジン-4-イル]-2-メチル-ピペラジン-1-イル] プロピル-メチル-アミノ] プロピル] ピペラジン-1-イル] イソインドリン-1,3-ジオン (41.8 mg、51.03 μmol 、収率18.42%、純度98.4%) を黄色の固体として得た。

30

40

【0249】

例示的な化合物39の例示的な合成

ステップ1

DCM (2 mL) 中の4-(2-クロロエチル) ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (200 mg、804.02 μmol 、1当量) の溶液に、TFA (3.08 g、27.01 mmol、2 mL、33.60当量) を加え、混合物を20℃で1時間攪拌した。TLC (ジクロロメタン: メタノール=10:1、R_f=0.02) は、出発物質のないこと及び1つの新しいスポットを示した。残渣を減圧下で濃縮して、1-(2-クロロエチル) ピペラジン (119 mg、粗製、TFA) を無色の油状物として得た。

50

ステップ 2

HOAc (1 mL) 及び MeOH (10 mL) 中の 1-(2-クロロエチル) ピペラジン (119 mg、800.63 μ mol、1 当量) 及び 1-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル] ピペラジン-4-カルバルデヒド (295.73 mg、800.63 μ mol、1 当量) の溶液を 20°C で 20 分間攪拌し、次いで、ボラン: 2-メチルピリジン (171.27 mg、1.60 mmol、2 当量) を加えた。次いで、混合物を、N₂ 下、30°C で 16 時間攪拌した。TLC (ジクロロメタン: メタノール = 10:1、R_f = 0.3) は、出発物質のないこと及び 1 つの新しいスポットを示した。残渣を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~25% ジクロロメタン/メタノール) によって精製して、5-[4-[4-(2-クロロエチル) ピペラジン-1-イル] メチル]-1-ピペリジル]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル) イソインドリン-1,3-ジオン (390 mg、769.12 μ mol、収率 96.06%、純度 99%) を黄色の固体として得た。

10

ステップ 3

DMF (100 mL) 中の 1H-インダゾール-5-オール (10 g、74.55 mmol、1 当量) の混合物に、Cs₂CO₃ (36.44 g、111.83 mmol、1.5 当量) 及び 2-ヨードプロパン (19.01 g、111.83 mmol、11.18 mL、1.5 当量) を加えた。混合物を 20°C で 16 時間攪拌して、茶色の混合物を得た。LCMS は、反応が完了したことを示し、所望の MS 値が主要ピークにあった。TLC (石油エーテル: 酢酸エチル = 2:1、UV = 254 nm、プレート 1) は、複数の新しいスポットを示した。混合物を濾過し、濾過ケーキを EtOAc (50 mL) で洗浄し、次いで、150 mL の飽和 NH₄Cl (水溶液) を濾液に加えた。得られた混合物を EtOAc (50 mL * 3) で抽出し、合わせた抽出物を飽和 NH₄Cl (50 mL * 3)、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0~20% (10 分) の酢酸エチル/石油エーテル、20% (10 分) の酢酸エチル/石油エーテル) によって精製して、5-イソプロポキシ-1H-インダゾール (7.6 g、43.13 mmol、収率 57.85%) を黄色の固体として得た。

20

ステップ 4

THF (100 mL) 中の 5-イソプロポキシ-1H-インダゾール (7.6 g、43.13 mmol、1 当量) の混合物に、N-シクロヘキシル-N-メチル-シクロヘキサンアミン (25.27 g、129.39 mmol、27.44 mL、3 当量) 及び SEM-Cl (14.38 g、86.26 mmol、15.27 mL、2 当量) を 20°C で一度に加えた。混合物を 20°C で 2 時間攪拌して、オレンジ色の懸濁液を得た。TLC は、反応が完了したことを示した。残渣を水 (50 mL) 中に注いだ。水相を酢酸エチル (50 mL * 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (50 mL * 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (100~200 メッシュシリカゲル、0~3% (20 分) の酢酸エチル/石油エーテル、3~10% (10 分) の酢酸エチル/石油エーテル) によって精製して、2-[(5-イソプロポキシインダゾール-2-イル) メトキシ] エチルトリメチルシラン (11.5 g、36.77 mmol、収率 85.26%、純度 98%) を黄色の油状物として得た。

30

40

ステップ 5

THF (60 mL) 中の 2-[(5-イソプロポキシインダゾール-2-イル) メトキシ] エチルトリメチルシラン (11 g、35.89 mmol、1 当量) の混合物に、n-BuLi (2.5 M、15.79 mL、1.1 当量) を、N₂ 下、-70°C で滴加した。次いで、混合物を -20°C で 5 分間攪拌し、ZnCl₂ の溶液 (2 M、26.92 mL、1.5 当量) を -70°C で滴加した。混合物を -40°C で 10 分間攪拌した。THF (10 mL) 中の 4,6-ジクロロピリミジン (5.35 g、35.89 mmol、1 当量) 及び Pd(PPh₃)₄ (2.07 g、1.79 mmol、0.05 当量) の混合物を

50

20℃で30分間攪拌し、溶液に加えた。冷浴を取り外し、混合物を20℃で10時間攪拌して、黄色の溶液を得た。TLC（石油エーテル：酢酸エチル＝3：1、 $R_f = 0.83$ ）及びLCMSは、反応が完了したことを示した。残渣を水（60 mL）中に注いだ。水相を酢酸エチル（60 mL×3）で抽出した。合わせた有機相をブライン（20 mL×2）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（100～200メッシュシリカゲル、0～5%（30分）の酢酸エチル／石油エーテル、5%（60分）の酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、2-[[3-（6-クロロピリミジン-4-イル）-5-イソプロポキシ-インダゾール-2-イル]メトキシ]エチルトリメチルシラン（8.5 g、20.29 mmol、収率56.52%）を黄色の油状物として得た。

10

ステップ6

DMSO（10 mL）中の2-[[3-（6-クロロピリミジン-4-イル）-5-イソプロポキシ-インダゾール-2-イル]メトキシ]エチルトリメチルシラン（2 g、4.77 mmol、1当量）、ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル（1.07 g、5.73 mmol、1.2当量）の混合物に、Et₃N（1.45 g、14.32 mmol、1.99 mL、3当量）を一度に加え、次いで、100℃で1時間攪拌した。TLCは、出発物質が完全に消費されたことを示した。混合物を20℃まで冷却し、残渣を水（10 mL）中に注いだ。水相を酢酸エチル（10 mL×3）で抽出した。合わせた有機相をブライン（10 mL×2）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、4-[6-[5-イソプロポキシ-2-（2-トリメチルシリルエトキシメチル）インダゾール-3-イル]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル（2.4 g、4.01 mmol、収率83.98%、純度95%）を黄色の油状物として得た。

20

ステップ7

MeOH（10 mL）中の4-[6-[5-イソプロポキシ-2-（2-トリメチルシリルエトキシメチル）インダゾール-3-イル]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル（2.4 g、4.22 mmol、1当量）の混合物に、HCl（g）／ジオキサン（4 M、5.27 mL、5当量）を20℃で一度に加えた。混合物を65℃で0.5時間攪拌して、黄色の混合物を得た。TLC（EtOAc、 $R_f = 0.07$ ）は、反応が完了したことを示した。混合物を20℃まで冷却した。残渣をNaHCO₃（20 mL）中に注いで、pH＝7～8に調整した。水相を酢酸エチル（20 mL×3）で抽出した。合わせた有機相をブライン（20 mL×2）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（100～200メッシュシリカゲル、0～25%のMeOH／DCM）によって精製して、5-イソプロポキシ-3-（6-ピペラジン-1-イルピリミジン-4-イル）-1H-インダゾール（1.6 g、粗製）を黄色のゴム状物質として得た。

30

ステップ8

MeCN（10 mL）中の5-イソプロポキシ-3-（6-ピペラジン-1-イルピリミジン-4-イル）-1H-インダゾール（100 mg、295.50 μmol 、1当量）及び5-[4-[4-（2-クロロエチル）ピペラジン-1-イル]メチル]-1-ピペリジル]-2-（2,6-ジオキソ-3-ピペリジル）イソインドリン-1,3-ジオン（100 mg、199.20 μmol 、6.74 e-1当量）及びDIEA（190.95 mg、1.48 mmol、257.35 μL 、5当量）及びKI（245.27 mg、1.48 mmol、5当量）に。次いで、混合物を、N₂下、100℃で16時間攪拌した。LCMSは、所望の生成物を示した。残渣をH₂O（20 mL）で希釈し、酢酸エチル（20 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（15 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取HPLC（カラム：3 Phenomenex Luna C18 75×30 mm×3 μm ；移動相：[水（0.225% FA）-ACN]；B%：0%～30%，35分）によって精製して、2-（2,6-ジオキソ-3-ピペリジル）-5-[4-[4-[2-[4

40

50

ー [6- (5-イソプロポキシ-1H-インダゾール-3-イル) ピリミジン-4-イル] ピペラジン-1-イル] エチル] ピペラジン-1-イル] メチル] -1-ピペリジル] イソインドリン-1, 3-ジオン (27.6 mg、34.21 μmol 、収率11.58%、純度99.66%) を黄色の固体として得た。

【0250】

例示的な化合物40の例示的な合成

ステップ1

MeCN (10 mL) 中の4- (2-ブロモアセチル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (695.05 mg、2.27 mmol、1当量) の溶液を20℃で20分間攪拌した。次いで、混合物にピペラジン-1-カルボン酸ベンジル (500 mg、2.27 mmol、438.60 μL 、1当量) を加え、N₂下、20℃で16時間攪拌した。TLC (ジクロロメタン：メタノール=10：1、R_f=0.6) は、出発物質のないこと及び1つの新しいスポットを示した。残渣をH₂O (30 mL) で希釈し、酢酸エチル (50 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (45 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~10%ジクロロメタン/メタノール) によって精製して、4- [2- (1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) -2-オキソ-エチル] ピペラジン-1-カルボン酸ベンジル (950 mg、1.58 mmol、収率69.51%、純度74%) を黄色のゴム状物質として得た。

ステップ2

DCM (30 mL) 中の4- [2- (1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) -2-オキソ-エチル] ピペラジン-1-カルボン酸ベンジル (920 mg、2.06 mmol、1当量) の溶液を0℃で20分間攪拌した。次いで、混合物にDAST (11.65 g、72.27 mmol、9.55 mL、35当量) を加え、N₂下、20℃で2時間攪拌した。TLC (ジクロロメタン：メタノール=10：1、R_f=0.5) は、出発物質のないこと及び1つの新しいスポットを示した。反応物を0℃まで冷却し、NaHCO₃水溶液 (90 mL) でクエンチし、酢酸エチル (50 mL×2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (45 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~10%ジクロロメタン/メタノール) によって精製して、4- [2- (1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) -2, 2-ジフルオロ-エチル] ピペラジン-1-カルボン酸ベンジル (330 mg、515.24 μmol 、収率24.95%、純度73%) を黄色のゴム状物質として得た。

ステップ3

DCM (2 mL) 中の4- [2- (1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) -2, 2-ジフルオロ-エチル] ピペラジン-1-カルボン酸ベンジル (100 mg、213.88 μmol 、1当量) の溶液に、TFA (2.31 g、20.26 mmol、1.5 mL、94.72当量) を加え、20℃で1時間攪拌した。TLC (ジクロロメタン：メタノール=10：1、R_f=0.01) は、出発物質のないこと及び1つの新しいスポットを示した。残渣を減圧下で濃縮して、4- [2, 2-ジフルオロ-2- (4-ピペリジル) エチル] ピペラジン-1-カルボン酸ベンジル (78 mg、粗製) を黄色のゴム状物質として得た。

ステップ4

HOAc (1 mL) 及びMeOH (10 mL) 中の4- [2, 2-ジフルオロ-2- (4-ピペリジル) エチル] ピペラジン-1-カルボン酸ベンジル (78 mg、212.28 μmol 、1当量) 及び1- [2- (2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) -1, 3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル] ピペリジン-4-カルバルデヒド (78.41 mg、212.28 μmol 、1当量) の溶液を20℃で20分間攪拌し、次いで、ボラン；2-メチルピリジン (45.41 mg、424.57 μmol 、2当量) を加えた。次いで、混合物を、N₂下、25℃で16時間攪拌した。TLC (ジクロロメタン：メタノール

ル＝１０：１、 $R_f=0.5$)は、出発物質のないこと及び１つの新しいスポットを示した。残渣を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～１０％ジクロロメタン／メタノール）によって精製して、４－〔２－〔１－〔１－〔２－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１，３－ジオキソ－イソインドリン－５－イル〕－４－ピペリジル〕メチル〕－４－ピペリジル〕－２，２－ジフルオロ－エチル〕ピペラジン－１－カルボン酸ベンジル（１５０mg、１６７．５２ μmol 、収率７８．９１％、純度８０．５％）を黄色の固体として得た。

ステップ５

４－〔２－〔１－〔１－〔２－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１，３－ジオキソ－イソインドリン－５－イル〕－４－ピペリジル〕メチル〕－４－ピペリジル〕－２，２－ジフルオロ－エチル〕ピペラジン－１－カルボン酸ベンジル（１５０mg、２０８．１０ μmol 、１当量）の溶液に、ＴＦＡ（３．０８g、２７．０１mmol、２mL、１２９．８１当量）を加え、７０℃で４時間攪拌した。ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝１０：１、 $R_f=0.01$)は、出発物質のないこと及び１つの新しいスポットを示した。残渣を減圧下で濃縮して、５－〔４－〔〔４－（１，１－ジフルオロ－２－ピペラジン－１－イル－エチル）－１－ピペリジル〕メチル〕－１－ピペリジル〕－２－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）イソインドリン－１，３－ジオン（１４０mg、粗製、ＴＦＡ）を黄色のゴム状物質として得た。

ステップ６

ＤＭＳＯ（５mL）中の５－〔４－〔〔４－（１，１－ジフルオロ－２－ピペラジン－１－イル－エチル）－１－ピペリジル〕メチル〕－１－ピペリジル〕－２－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）イソインドリン－１，３－ジオン（１４０mg、１９９．８０ μmol 、１当量、ＴＦＡ）及び３－（６－クロロピリミジン－４－イル）－５－イソプロポキシ－１H－インダゾール（５７．６９mg、１９９．８０ μmol 、１当量）の溶液に、ＤＩＥＡ（２５８．２２mg、２．００mmol、３４８．０１ μL 、１０当量）を加えた。次いで、混合物を、 N_2 下、８０℃で１６時間攪拌した。ＬＣＭＳは、所望の生成物を示した。残渣を H_2O （２０mL）で希釈し、酢酸エチル（２０mL×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：３__Phenomenex Luna C18 75×30mm×3 μm ；移動相：〔水（０．２２５％ＦＡ）－ＡＣＮ〕；Ｂ％：１０％～４０％、３５分）によって精製して、５－〔４－〔〔４－〔１，１－ジフルオロ－２－〔４－〔６－（５－イソプロポキシ－１H－インダゾール－３－イル）ピリミジン－４－イル〕ピペラジン－１－イル〕エチル〕－１－ピペリジル〕メチル〕－１－ピペリジル〕－２－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）イソインドリン－１，３－ジオン（３３．７mg、３９．９５ μmol 、収率２０．００％、純度９９．４６％）を黄色の固体として得た。

【０２５１】

例示的な化合物４１の例示的な合成

ステップ１

MeOH（１０mL）中の１－〔２－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１，３－ジオキソ－イソインドリン－５－イル〕ピペリジン－４－カルバルデヒド（２００mg、５４１．４６ μmol 、１当量）及び４－（２，２－ジメトキシエチル）ピペリジン（９３．８１mg、５４１．４６ μmol 、１当量）の混合物に、ボラン；２－メチルピリジン（１１５．８３mg、１．０８mmol、２当量）及び CH_3COOH （１mL）を、 N_2 下、２０℃で一度に加えた。混合物を２０℃で２時間攪拌して、黄色の溶液を得た。ＬＣＭＳは、所望のＭＳの存在を示した。残渣を飽和 NaHCO_3 中に注いで、 $\text{pH}=7\sim8$ に調整した。水相を酢酸エチル（１０mL×３）で抽出した。合わせた有機相をブライン（１０mL×２）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（１２g、０～１００％（１０分）の酢酸エチル／石油エーテル、１～１０％（５分）のメタノール／ジクロロメタン）によって精製し

て、5-[4-[[4-(2,2-ジメトキシエチル)-1-ピペリジル]メチル]-1-ピペリジル]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン(210mg、338.95 μ mol、収率62.60%、純度85%)を黄色のゴム状物質として得た。

ステップ2

THF(5mL)中の5-[4-[[4-(2,2-ジメトキシエチル)-1-ピペリジル]メチル]-1-ピペリジル]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン(100mg、189.89 μ mol、1当量)の溶液に、HCl(2M、10.22mL、107.60当量)を、N₂下、20℃で一度に加えた。次いで、溶液を70℃まで加熱し、1時間攪拌して、黄色の溶液を得た。TLC(DCM:MeOH=10:1、R_f=0.06)は、反応が完了したことを示した。溶液を20℃まで冷却した。溶液を水(5mL)及びNaHCO₃中に注ぎ、pH=7~8に調整した。水相を酢酸エチル(10mL*3)で抽出した。合わせた有機相をブライン(10mL*2)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、2-[1-[[1-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル]-4-ピペリジル]メチル]-4-ピペリジル]アセトアルデヒド(83mg、162.35 μ mol、収率85.50%、純度94%)を黄色の固体として得た。

ステップ3

MeOH(10mL)中の2-[1-[[1-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル]-4-ピペリジル]メチル]-4-ピペリジル]アセトアルデヒド(83mg、172.72 μ mol、1当量)及び5-イソプロポキシ-3-(6-ピペラジン-1-イルピリミジン-4-イル)-1H-インダゾール(58.45mg、172.72 μ mol、1当量)の混合物に、CH₃COOH(10.37mg、172.72 μ mol、9.88 μ L、1当量)及びボラン；2-メチルピリジン(36.95mg、345.43 μ mol、2当量)を、N₂下、20℃で一度に加えた。混合物を30℃で16時間攪拌した。LCMSは、所望のMSの存在を示した。残渣を水(10mL)中に注いだ。水相を酢酸エチル(10mL*3)で抽出した。合わせた有機相をブライン(10mL*2)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物を逆相HPLC(カラム：3__Phenomenex Luna C18 75*30mm*3 μ m；条件：水(0.225%FA)-ACN；開始B：0；終了B：30；流量：25mL/分；グラジエント時間：35分；100%B保持時間：3分)によって精製して、2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-[4-[[4-[2-[4-[6-(5-イソプロポキシ-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-イル]エチル]-1-ピペリジル]メチル]-1-ピペリジル]イソインドリン-1,3-ジオン(25.5mg、30.77 μ mol、収率17.82%、純度96.9%)を黄色のゴム状物質として得た。

【0252】

例示的な化合物42の例示的な合成

ステップ1

THF(10mL)中の2-[(3R)-1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-3-イル]酢酸(500mg、2.18mmol、1当量)の溶液を-10℃まで冷却した。ボラン；テトラヒドロフラン(1M、2.62mL、1.2当量)を0℃未満の温度に維持しながらフラスコにゆっくりと加えた。溶液を20℃まで昇温させ、1時間攪拌した。TLC(PE:EtOAc=1:1)は、1つの新しいスポットを示した。溶液を0℃まで冷却し、15%水酸化ナトリウム溶液(10mL)を5分かけて滴加して、ガス発生を制御した。混合物を水(10mL)で希釈し、酢酸エチル(3*20mL)で抽出した。有機層をブライン(30mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、(3R)-3-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(395mg、1.83mmol、収率84.13%)を無色の油状物として得

た。

ステップ 2

DCM (5 mL) 中の (3R) - 3 - (2 - ヒドロキシエチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (395 mg、1.83 mmol、1 当量) の溶液に、TosCl (699.58 mg、3.67 mmol、2 当量) 及び TEA (371.31 mg、3.67 mmol、510.75 μ L、2 当量) を加えた。添加後、反応溶液を 20 °C で 12 時間攪拌した。TLC (PE : EtOAc = 1 : 1) は、いくつかの新しいスポットを示した。反応物を水 (10 mL) で希釈し、ジクロロメタン (3 $\times$ 10 mL) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0 ~ 30 % 酢酸エチル / 石油エーテル) によって精製して、(3R) - 3 - [2 - (p - トリルスルホニルオキシ) エチル] ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (600 mg、1.58 mmol、収率 86.39 %、純度 97.6 %) を薄黄色の油状物として得た。

10

ステップ 3

CH₃CN (5 mL) 中の (3R) - 3 - [2 - (p - トリルスルホニルオキシ) エチル] ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (300 mg、811.96 μ mol、1 当量) 及び 5 - イソプロポキシ - 3 - (6 - ピペラジン - 1 - イルピリミジン - 4 - イル) - 1H - インダゾール (274.77 mg、811.96 μ mol、1 当量) の溶液に、KI (269.57 mg、1.62 mmol、2 当量) 及び DIEA (209.88 mg、1.62 mmol、282.86 μ L、2 当量) を加えた。添加後、反応混合物を 95 °C で 4 時間攪拌した。LCMS は、所望の MS を示した。冷却した後、反応混合物を酢酸エチル (30 mL) で希釈し、水 (20 mL) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0 ~ 10 % メタノール / ジクロロメタン) によって精製して、(3S) - 3 - [2 - [4 - [6 - (5 - イソプロポキシ - 1H - インダゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] エチル] ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (210 mg、376.62 μ mol、収率 46.38 %、純度 96.07 %) を黄色の固体として得た。

20

ステップ 4

DCM (5 mL) 中の (3S) - 3 - [2 - [4 - [6 - (5 - イソプロポキシ - 1H - インダゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] エチル] ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (210 mg、392.03 μ mol、1 当量) の溶液に、TFA (1.54 g、13.51 mmol、1 mL、34.45 当量) を加えた。添加後、反応混合物を 20 °C で 30 分間攪拌した。LCMS は、所望の MS を示した。反応物を減圧下で濃縮した。次いで、得られたものをジクロロメタン (5 mL) で希釈し、DIEA (1.5 mL) で処理した。混合物を真空下で濃縮して、5 - イソプロポキシ - 3 - [6 - [4 - [2 - [(3R) - ピロリジン - 3 - イル] エチル] ピペラジン - 1 - イル] ピリミジン - 4 - イル] - 1H - インダゾール (170 mg、粗製) を黄色の固体として得た。粗生成物を次のステップに直接使用した。

30

ステップ 5

MeOH (3 mL) 及び HOAc (0.3 mL) 中の 1 - [2 - (2, 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 1, 3 - ジオキソ - イソインドリン - 5 - イル] ピペリジン - 4 - カルバルデヒド (74.63 mg、202.04 μ mol、1.1 当量) の溶液に、5 - イソプロポキシ - 3 - [6 - [4 - [2 - [(3R) - ピロリジン - 3 - イル] エチル] ピペラジン - 1 - イル] ピリミジン - 4 - イル] - 1H - インダゾール (80 mg、183.67 μ mol、1 当量) 及び ボラン ; 2 - メチルピリジン (39.29 mg、367.34 μ mol、2 当量) を加えた。添加後、反応溶液を 25 °C で 12 時間攪拌した。LCMS は、所望の MS を示した。反応物を水 (5 mL) で希釈し、ジクロロメタン (3 $\times$ 10 mL) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (カラム : 3 __ Phenomenex Luna C18 75 $\times$ 30 mm $\times$ 3 μ m ; 移動相 : [水 (0.225 % FA) - ACN] ; B % : 0 ~ 30 % ; 35 分) によっ

40

50

て精製して、2- (2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) -5- [4- [[(3R) -3- [2- [4- [6- (5-イソプロポキシ-1H-インダゾール-3-イル) ピリミジン-4-イル] ピペラジン-1-イル] エチル] ピロリジン-1-イル] メチル] -1-ピペリジル] イソインドリン-1, 3-ジオン (67.7 mg、85.13 μ mol、収率46.35%、純度99.20%) を黄色の固体として得た。

【0253】

例示的な化合物43の例示的な合成

化合物43を、化合物42と同様の方法で2- [(3S) -1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-3-イル] 酢酸から調製した。

【0254】

例示的な化合物44の例示的な合成

ステップ1

3口丸底フラスコに無水DMF (3 mL) 及びZn (1.28 g、19.51 mmol、2.5当量) を充填した。混合物を20℃で攪拌した。1, 2-ジブromoエタン (293.25 mg、1.56 mmol、117.77 μ L、0.2当量) 及びTMSCl (169.59 mg、1.56 mmol、198.12 μ L、0.2当量) の混合物を30分かけて65℃未満の温度を維持する速度で加えた。得られたスラリーを15分間エージングした。DMF (4 mL) 中の3-ヨードアゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル (3 g、10.60 mmol、1.36当量) の溶液を10分かけて65℃未満の温度を維持する速度で滴加し、乳懸濁液を20℃までゆっくり冷却しながら30分間攪拌した。別の丸底フラスコにDMF (4 mL) 中のPd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (63.74 mg、78.05 μ mol、0.01当量) CuI (44.59 mg、234.15 μ mol、0.03当量) 及び4-ヨードピリジン (1.6 g、7.81 mmol、1当量) をN₂下で充填した。得られた混合物を真空/N₂パージで交互に脱気した。上で調製したDMF中のヨウ化亜鉛試薬の化合物を懸濁液として加えた。混合物を真空/N₂で2回脱気し、次いで、80℃まで2時間加熱した。TLC (ジクロロメタン：メタノール=10：1、R_f=0.5) は、反応の1つの新しいスポットを示した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をH₂O (50 mL) 中に注いだ。混合物を酢酸エチル (45 mL×3) で抽出した。有機相をブライン (30 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0～10%メタノール／ジクロロメタン) によって精製して、3- (4-ピリジル) アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル (1.2 g、4.97 mmol、収率63.65%、純度97%) を黄色の油状物として得た。

ステップ2

MeCN (10 mL) 中の3- (4-ピリジル) アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル (1.2 g、5.12 mmol、1当量) の溶液に、BnBr (892.80 mg、5.22 mmol、0.62 mL、1.02当量) を加えた。混合物を80℃で1時間攪拌して、黄色の懸濁液を得た。TLC (ジクロロメタン：メタノール=10：1、R_f=0.2) は、反応の1つの新しいスポットを示した。反応混合物を真空下で濃縮して、3- (1-ベンジルピリジン-1-イウム-4-イル) アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル (1.6 g、粗製) を黄色のゴム状物質として得た。

ステップ3

EtOH (10 mL) 中の3- (1-ベンジルピリジン-1-イウム-4-イル) アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル (1.6 g、4.92 mmol、1当量) の溶液に、NaBH₄ (558.03 mg、14.75 mmol、3当量) を加えた。混合物を0℃で2時間攪拌した。LCMSは、生成物の形成を示した。TLC (ジクロロメタン：メタノール=10：1、R_f=0.5) は、反応の1つの新しいスポットを示した。粗生成物をH₂O (50 mL) 中に注いだ。混合物を酢酸エチル (45 mL×3) で抽出した。有機相をブライン (30 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0～5%メタノール／

10

20

30

40

50

ジクロロメタン) によって精製して、3-(1-ベンジル-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.2g、2.19mmol、収率44.59%、純度60%)を無色のゴム状物質として得た。

ステップ4

EtOH(15mL)及びEtOAc(15mL)中の3-(1-ベンジル-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.2g、3.65mmol、1当量)の溶液に、N₂下、Pd/C(120mg、純度10%)及びPd(OH)₂(120mg、85.45μmol、純度10%、2.34e-2当量)を加えた。懸濁液を真空下で脱気し、H₂で数回パージした。混合物を、H₂(50psi)下、60℃で18時間攪拌した。TLC(ジクロロメタン:メタノール=10:1、R_f=0.1)は、反応の1つの新しいスポットを示した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、3-(4-ピペリジル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル(900mg、粗製)を薄黄色の油状物として得た。

10

ステップ5

DMSO(20.mL)中の3-(4-ピペリジル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.4g、1.66mmol、1当量)及び2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-フルオロ-イソインドリン-1,3-ジオン(413.74mg、1.50mmol、0.9当量)及びDIEA(1.08g、8.32mmol、1.45mL、5当量)の溶液に。次いで、混合物を、N₂下、100℃で16時間攪拌した。TLC(ジクロロメタン:メタノール=10:1、R_f=0.6)は、出発物質のないこと及び1つの新しいスポットを示した。残渣をH₂O(50mL)で希釈し、酢酸エチル(70mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0~10%メタノール/ジクロロメタン)によって精製して、3-[1-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル]-4-ピペリジル]アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル(800mg、1.47mmol、収率88.09%、純度91%)を黄色の固体として得た。

20

ステップ6

DCM(2mL)中の3-[1-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル]-4-ピペリジル]アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル(800mg、1.61mmol、1当量)の溶液に、TFA(3.08g、27.01mmol、2mL、16.77当量)を加えた。次いで、混合物を20℃で1時間攪拌した。残渣を減圧下で濃縮して、5-[4-(アゼチジン-3-イル)-1-ピペリジル]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン(1.2g、粗製、3TFA)を黄色の固体として得た。

30

ステップ7

DCM(15mL)及びMeOH(15mL)中の5-[4-(アゼチジン-3-イル)-1-ピペリジル]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン(400mg、541.63μmol、1当量、3TFA)及び2-クロロアセトアルデヒド(122.00mg、621.68μmol、0.1mL、純度40%、1.15当量)の溶液に、NaOAc(266.59mg、3.25mmol、6当量)及びHOAc(3.25mg、54.16μmol、3.10uL、0.1当量)を加えた。混合物を25℃で20分間攪拌した。次いで、NaBH₃CN(102.11mg、1.62mmol、3当量)を溶液に加え、25℃で2時間攪拌した。TLC(ジクロロメタン:メタノール=10:1、R_f=0.4)は、出発物質のないこと及び1つの新しいスポットを示した。反応混合物をH₂O(20mL)中に注いだ。混合物を酢酸エチル(30mL×3)で抽出した。有機相をブライン(20mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0~15%メタノール/ジクロロメタン)によって精製して、5-[4-[1-(2-クロロエチル)アゼチジン-3-イル]-1-ピペリジル]-2-(2,6-ジオキ

40

50

ソー 3-ピペリジル) イソインドリン-1, 3-ジオン (248 mg、502.55 μ mol、収率92.78%、純度93%) を黄色の固体として得た。

ステップ 8

MeCN (10 mL) 中の5-イソプロポキシ-3-(6-ピペラジン-1-イルピリミジン-4-イル)-1H-インダゾール (79.64 mg、235.33 μ mol、0.9当量) 及び5-[4-[1-(2-クロロエチル) アゼチジン-3-イル]-1-ピペリジル]-2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) イソインドリン-1, 3-ジオン (120 mg、261.47 μ mol、1当量) 及びDIEA (168.96 mg、1.31 mmol、227.71 μ L、5当量) 及びKI (217.02 mg、1.31 mmol、5当量) の溶液に。次いで、混合物を、N₂下、100℃で16時間攪拌した。残渣をH₂O (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (20 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (15 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取HPLC (カラム: 3-Phenomenex Luna C18 75×30 mm×3 μ m; 移動相: [水 (0.225% FA) - ACN]; B%: 0%~30%, 35分) によって精製して、2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-[4-[1-[2-[4-[6-(5-イソプロポキシ-1H-インダゾール-3-イル) ピリミジン-4-イル] ピペラジン-1-イル] エチル] アゼチジン-3-イル]-1-ピペリジル] イソインドリン-1, 3-ジオン (13.3 mg、17.43 μ mol、収率6.67%、純度99.73%) を黄色の固体として得た。

【0255】

例示的な化合物 45 の例示的な合成

ステップ 1

MeCN (10 mL) 中の3-(p-トリルスルホニルオキシメチル) アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル (359.10 mg、1.05 mmol、1.2当量) 及び2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-ピペラジン-1-イル-イソインドリン-1, 3-ジオン (400 mg、876.48 μ mol、1当量、TFA) 及びDIEA (566.38 mg、4.38 mmol、763.32 μ L、5当量) 及びKI (727.48 mg、4.38 mmol、5当量) の溶液に。次いで、混合物を、N₂下、100℃で16時間攪拌した。TLC (100%酢酸エチル、R_f=0.4) は、出発物質のないこと及び1つの新しいスポットを示した。残渣をH₂O (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (20 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (15 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取TLC (100%酢酸エチル、R_f=0.4) によって精製して、3-[4-[2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1, 3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル] ピペラジン-1-イル] メチル] アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル (88 mg、158.26 μ mol、収率18.06%、純度92%) を黄色の固体として得た。

ステップ 2

DCM (1 mL) 中TFA (3.39 g、29.71 mmol、2.20 mL、172.73当量) 中の3-[4-[2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1, 3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル] ピペラジン-1-イル] メチル] アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル (88 mg、172.02 μ mol、1当量) の溶液に。次いで、混合物を、N₂下、20℃で1時間攪拌した。TLC (ジクロロメタン: メタノール=10:1、R_f=0.01) は、出発物質のないこと及び1つの新しいスポットを示した。残渣を減圧下で濃縮して、5-[4-(アゼチジン-3-イルメチル) ピペラジン-1-イル]-2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) イソインドリン-1, 3-ジオン (90 mg、粗製、TFA) を黄色のゴム状物質として得た。

ステップ 3

DCM (15 mL) 及びMeOH (15 mL) 中の5-イソプロポキシ-3-(6-ピペラジン-1-イルピリミジン-4-イル)-1H-インダゾール (260 mg、768.31 μ mol、1当量) 及び2-クロロアセトアルデヒド (301.55 mg、1.54

mmol、247.17 μ L、純度40%、2当量)の溶液に、NaOAc (315.14 mg、3.84 mmol、5当量)及びHOAc (4.61 mg、76.83 μ mol、4.39 μ L、0.1当量)を加え、混合物を25℃で20分間攪拌した。次いで、NaBH₃CN (144.84 mg、2.30 mmol、3当量)を溶液に加え、25℃で2時間攪拌した。TLC (ジクロロメタン：メタノール=10：1、R_f=0.5)は、反応が完了したことを示した。反応混合物をH₂O (20 mL)中に注いだ。混合物を酢酸エチル (30 mL×3)で抽出した。有機相をブライン (20 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~10%メタノール／ジクロロメタン)によって精製して、3-[6-[4-(2-クロロエチル)ピペラジン-1-イル]ピリミジン-4-イル]-5-イソプロポキシ-1H-インダゾール (176 mg、403.89 μ mol、収率52.57%、純度92%)を白色の固体として得た。

ステップ4

MeCN (10 mL)中の5-[4-(アゼチジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン (90 mg、171.27 μ mol、1当量、TFA)及び3-[6-[4-(2-クロロエチル)ピペラジン-1-イル]ピリミジン-4-イル]-5-イソプロポキシ-1H-インダゾール (68.66 mg、171.27 μ mol、1当量)及びDIEA (110.68 mg、856.37 μ mol、149.16 μ L、5当量)及びKI (142.16 mg、856.37 μ mol、5当量)の溶液に。次いで、混合物を、N₂下、80℃で16時間攪拌した。LCMSは、所望の生成物を示した。残渣をH₂O (20 mL)で希釈し、酢酸エチル (20 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン (15 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取HPLC (カラム：3-Phenomenex Luna C18 75×30 mm×3 μ m; 移動相：[水 (0.225%FA)-ACN] ; B% : 0%~25%, 35分)によって精製して、2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-[4-[1-[2-[4-[6-(5-イソプロポキシ-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-イル]エチル]アゼチジン-3-イル]メチル]ピペラジン-1-イル]イソインドリン-1,3-ジオン (34 mg、41.98 μ mol、収率24.51%、純度95.8%)を黄色の固体として得た。

【0256】

例示的な化合物46の例示的な合成

化合物46を、化合物45と同様の方法で3-(2-ヒドロキシアチル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルから調製した。

【0257】

例示的な化合物47の例示的な合成

ステップ1

MeOH (30 mL)及びHOAc (3 mL)中の1-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル]ピペリジン-4-カルバルデヒド (1 g、2.71 mmol、1当量)及びピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (504.24 mg、2.71 mmol、1当量)の溶液に、ボラン；2-メチルピリジン (579.15 mg、5.41 mmol、2当量)を加えた。添加後、反応物を30℃で16時間攪拌した。LCMSは、所望の質量を示した。反応混合物を水 (50 mL)で希釈し、固体を濾過により収集して、4-[1-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル]-4-ピペリジル]メチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (1.14 g、1.99 mmol、収率73.34%、純度93.99%)を黄色の固体として得た。

ステップ2

DCM (10 mL)中の4-[1-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル]-4-ピペリジル]メチル]ピペラジン-

1-カルボン酸tert-ブチル(1.14g、2.11mmol、1当量)の溶液に、TFA(7.70g、67.53mmol、5mL、31.97当量)を加えた。添加後、反応混合物を20℃で2時間攪拌した。LCMSは、所望の質量を示した。反応溶液を減圧下で濃縮して、2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-[4-(ピペラジン-1-イルメチル)-1-ピペリジル]イソインドリン-1,3-ジオン(2.5g、粗製、TFA)を黄色のゴム状物質として得た。

ステップ3

CH₃CN(10mL)中の2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-[4-(ピペラジン-1-イルメチル)-1-ピペリジル]イソインドリン-1,3-ジオン(800mg、646.38μmol、1当量、TFA)の溶液に、DIEA(835.40mg、6.46mmol、1.13mL、10当量)、KI(321.90mg、1.94mmol、3当量)及び(2R)-2-(p-トリルスルホニルオキシメチル)モルホリン-4-カルボン酸tert-ブチル(480.19mg、1.29mmol、2当量)を加えた。添加後、反応混合物を80℃で12時間攪拌した。LCMSは、所望のMSを示した。冷却した後、反応物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0~10%メタノール/クロロメタン)によって精製して、(2S)-2-[[4-[[1-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル]-4-ピペリジル]メチル]ピペラジン-1-イル]メチル]モルホリン-4-カルボン酸tert-ブチル(350mg、507.83μmol、収率78.57%、純度92.68%)を黄色のゴム状物質として得た。

ステップ4

DCM(5mL)中の(2S)-2-[[4-[[1-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル]-4-ピペリジル]メチル]ピペラジン-1-イル]メチル]モルホリン-4-カルボン酸tert-ブチル(350.00mg、547.94μmol、1当量)の溶液に、TFA(1.54g、13.51mmol、1mL、24.65当量)を加えた。添加後、反応物を20℃で1時間攪拌した。LCMSは、所望のMSを示した。反応混合物を減圧下で濃縮して、2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-[4-[[4-[[2R)-モルホリン-2-イル]メチル]ピペラジン-1-イル]メチル]-1-ピペリジル]イソインドリン-1,3-ジオン(600mg、粗製、TFA)を黄色のゴム状物質として得た。粗生成物を次のステップに直接使用した。

ステップ5

DMSO(2mL)中の3-(6-クロロピリミジン-4-イル)-5-イソプロポキシ-1H-インダゾール(80mg、277.07μmol、1当量)及び2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-[4-[[4-[[2R)-モルホリン-2-イル]メチル]ピペラジン-1-イル]メチル]-1-ピペリジル]イソインドリン-1,3-ジオン(361.67mg、554.14μmol、2当量、TFA)の溶液に、DIEA(179.05mg、1.39mmol、241.31μL、5当量)を加えた。添加後、反応溶液を100℃で16時間攪拌した。LCMSは、所望のMSを示した。冷却した後、反応物を水(10mL)で希釈し、ジクロロメタン(3×20mL)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取HPLC(カラム:3-Phenomenex Luna C18 75×30mm×3μm;移動相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:0~30%;35分)によって精製して、2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-[4-[[4-[[2S)-4-[6-(5-イソプロポキシ-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-4-イル]モルホリン-2-イル]メチル]ピペラジン-1-イル]メチル]-1-ピペリジル]イソインドリン-1,3-ジオン(21.4mg、26.39μmol、収率9.52%、純度97.52%)を黄色の固体として得た。

【0258】

例示的な化合物48の例示的な合成

10

20

30

40

50

化合物 48 を、化合物 47 と同様の方法で (2S) - 2 - (p - トリルスルホニルオキシメチル) モルホリン - 4 - カルボン酸 tert - ブチル から調製した。

【0259】

例示的な化合物 49 の例示的な合成

ステップ 1

EtOH (10 mL) 中の 2 - (4 - ベンジルモルホリン - 2 - イル) エタノール (1 g、4.52 mmol、1 当量) の溶液に、Pd/C (100 mg、4.52 mmol、純度 10%、1 当量) を N₂ 下で加えた。懸濁液を真空下で脱気し、H₂ で数回パージした。混合物を、H₂ (45 psi) 下、50 °C で 4 時間攪拌した。TLC は、反応が完了したことを示した。懸濁液をセライトパッドまたはシリカゲルに通して濾過し、パッドまたは濾過ケーキを EtOAc (50 mL × 3) で洗浄し、溶液を真空下で濃縮して、2 - モルホリン - 2 - イルエタノール (800 mg、粗製) を黄色の油状物として得た。

10

ステップ 2

DMSO (10 mL) 中の 2 - [[3 - (6 - クロロピリミジン - 4 - イル) - 5 - イソプロポキシ - インダゾール - 2 - イル] メトキシ] エチルトリメチルシラン (500 mg、1.19 mmol、1 当量)、2 - モルホリン - 2 - イルエタノール (156.53 mg、1.19 mmol、1 当量) の混合物に、Et₃N (362.26 mg、3.58 mmol、498.30 μ L、3 当量) を一度に加え、次いで、100 °C で 1 時間攪拌した。TLC は、出発物質が完全に消費されたことを示した。混合物を 20 °C まで冷却した。次いで、残渣を水 (10 mL) 中に注いだ。水相を酢酸エチル (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 10% (10 分) の MeOH/DCM、10% (5 分) の MeOH/DCM) によって精製して、2 - [4 - [6 - [5 - イソプロポキシ - 2 - (2 - トリメチルシリルエトキシメチル) インダゾール - 3 - イル] ピリミジン - 4 - イル] モルホリン - 2 - イル] エタノール (600 mg、957.75 μ mol、収率 80.26%、純度 82%) を黄色の油状物として得た。

20

ステップ 3

DCM (5 mL) 中の 2 - [4 - [6 - [5 - イソプロポキシ - 2 - (2 - トリメチルシリルエトキシメチル) インダゾール - 3 - イル] ピリミジン - 4 - イル] モルホリン - 2 - イル] エタノール (600 mg、1.17 mmol、1 当量) 及び TsCl (402.26 mg、2.34 mmol、2 当量) の混合物に、TEA (118.19 mg、1.17 mmol、162.57 μ L、1 当量) を、N₂ 下、20 °C で一度に加えた。混合物を 20 °C で 16 時間攪拌した。LCMS は、所望の MS の存在を示した。残渣を水 (5 mL) 中に注いだ。水相を DCM (5 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (5 mL × 3) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 100% (30 分) の酢酸エチル/石油エーテル) によって精製して、4 - メチルベンゼンスルホン酸 2 - [4 - [6 - [5 - イソプロポキシ - 2 - (2 - トリメチルシリルエトキシメチル) インダゾール - 3 - イル] ピリミジン - 4 - イル] モルホリン - 2 - イル] エチル (880 mg、粗製) を黄色の固体として得た。

30

40

ステップ 4

MeCN (10 mL) 中の 4 - メチルベンゼンスルホン酸 2 - [4 - [6 - [5 - イソプロポキシ - 2 - (2 - トリメチルシリルエトキシメチル) インダゾール - 3 - イル] ピリミジン - 4 - イル] モルホリン - 2 - イル] エチル (880.00 mg、1.32 mmol、1 当量) 及びピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (490.80 mg、2.64 mmol、2 当量) の混合物に、KI (437.44 mg、2.64 mmol、2 当量) 及び DIPEA (340.57 mg、2.64 mmol、458.99 μ L、2 当量) を、N₂ 下、20 °C で一度に加えた。混合物を 80 °C で 2 時間攪拌した。LCMS は、所望の MS の存在を示した。混合物を 20 °C まで冷却し、減圧下 20 °C で濃縮した。残

50

渣を水（10 mL）中に注いだ。水相を酢酸エチル（10 mL × 3）で抽出した。合わせた有機相をブライン（10 mL × 2）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（0～40%（15分）の酢酸エチル／石油エーテル、40%（5分）の酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、4-〔2-〔4-〔6-〔5-イソプロポキシ-1-（2-トリメチルシリルエトキシメチル）インダゾール-3-イル）ピリミジン-4-イル）モルホリン-2-イル）エチル〕ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル（550 mg、709.74 μmol、収率53.87%、純度88%）を黄色のゴム状物質として得た。

ステップ5

MeOH（5 mL）中の4-（2-（4-（6-（5-イソプロポキシ-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-インダゾール-3-イル）ピリミジン-4-イル）モルホリン-2-イル）エチル）ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル（550 mg、806.52 μmol、1当量）の混合物に、HCl／ジオキサン（4 M、4 mL、19.84当量）を20℃で一度に加えた。混合物を65℃で1時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。残渣をpH=9～10に調整し、水相をDCM（10 mL × 3）で抽出した。合わせた有機相をブライン（10 mL × 2）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（4 g、0～10%（5分）のMeOH／DCM、10%（5分）のMeOH／DCM）によって精製して、4-（6-（5-イソプロポキシ-1H-インダゾール-3-イル）ピリミジン-4-イル）-2-（2-（ピペラジン-1-イル）エチル）モルホリン（211 mg、401.85 μmol、収率49.82%、純度86%）を黄色のゴム状物質として得た。

ステップ6

4-〔6-（5-イソプロポキシ-1H-インダゾール-3-イル）ピリミジン-4-イル〕-2-（2-ピペラジン-1-イルエチル）モルホリン（211 mg、467.27 μmol、1当量）をSFC（カラム：DAICEL CHIRALPAK IC（250 mm × 30 mm、10 μm）；条件：0.1% NH₃H₂O ETOH；開始B：60；終了B：60；流量：70 mL／分）によって分離して、（2S）-4-〔6-（5-イソプロポキシ-1H-インダゾール-3-イル）ピリミジン-4-イル〕-2-（2-ピペラジン-1-イルエチル）モルホリン（113 mg、207.70 μmol、収率44.45%、純度83%）を黄色の油状物として得（R_t=1.770分、113 mg）、（2R）-4-〔6-（5-イソプロポキシ-1H-インダゾール-3-イル）ピリミジン-4-イル〕-2-（2-ピペラジン-1-イルエチル）モルホリン（82 mg、148.90 μmol、収率31.87%、純度82%）を黄色の固体として得た（R_t=2.224分、82 mg）。

ステップ7

MeOH（5 mL）及びHOAc（0.5 mL）中の（2S）-4-〔6-（5-イソプロポキシ-1H-インダゾール-3-イル）ピリミジン-4-イル〕-2-（2-ピペラジン-1-イルエチル）モルホリン（113 mg、250.24 μmol、1当量）及び1-〔2-（2,6-ジオキソ-3-ピペリジル）-1,3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル〕ピペリジン-4-カルバルデヒド（92.43 mg、250.24 μmol、1当量）の混合物に、ボラン；2-メチルピリジン（53.53 mg、500.48 μmol、2当量）を、N₂下、20℃で一度に加えた。混合物を30℃で16時間攪拌した。LCMSは、所望のMSの存在を示した。残渣を水（2 mL）中に注いだ。水相を酢酸エチル（2 mL × 3）で抽出した。合わせた有機相をブライン（2 mL × 2）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物を逆相HPLC（カラム：3-Phenomenex Luna C18 75 × 30 mm × 3 μm；条件：水（0.225% FA）-ACN；開始B：0；終了B：35；流量：25 mL／分；グラジエント時間：35分；100%B保持時間：3分）によって精製して、2-（2,6-ジオキソ-3-ピペリジル）-5-〔4-〔〔4-〔2-〔（2S）-4-〔6-（5

10

20

30

40

50

ーイソプロポキシー１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピリミジン－４－イル］モルホリン－２－イル］エチル］ピペラジン－１－イル］メチル］－１－ピペリジル］イソインドリン－１，３－ジオン（６４．２ｍｇ、７９．７６μｍｏｌ、収率３１．８７％、純度１００％）を黄色の固体として得た。

【０２６０】

例示的な化合物５０の例示的な合成

化合物５０を、化合物４９と同様の方法で（２Ｒ）－４－〔６－（５－イソプロポキシー１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピリミジン－４－イル〕－２－（２－ピペラジン－１－イルエチル）モルホリンから調製した。

【０２６１】

例示的な化合物５１の例示的な合成

ステップ１

４－メチレンピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６．２４ｇ、３１．６５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、９－ＢＢＮ（０．５Ｍ、６３．２９ｍＬ、１当量）を２５℃で加えた。反応混合物を、Ｎ２下、８０℃で１時間攪拌した。冷却した後、４－ブロモピペリジン（５ｇ、３１．６５ｍｍｏｌ、１当量）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２（１．３９ｇ、１．９０ｍｍｏｌ、０．０６当量）、Ｋ２ＣＯ３（６．５６ｇ、４７．４７ｍｍｏｌ、１．５当量）、ＤＭＦ（５０ｍＬ）及びＨ２Ｏ（５ｍＬ）を反応物に加えた。得られた混合物を６０℃まで１２時間加熱した。ＬＣＭＳは、所望のＭＳを示した。冷却した後、反応混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。有機層をブライン（２×１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～４０％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、４－（４－ピリジルメチル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３．４９ｇ、１１．６６ｍｍｏｌ、収率３６．８３％、純度９２．３％）を淡黄色の油状物として得た。

ステップ２

ＥｔＯＨ（５０ｍＬ）及びＨＯＡｃ（７５８．３３ｍｇ、１２．６３ｍｍｏｌ、７２２．２１μＬ、１当量）中の４－（４－ピリジルメチル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３．４９ｇ、１２．６３ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＰｔＯ２（４３０．１２ｍｇ、１．８９ｍｍｏｌ、０．１５当量）を２５℃で加えた。次いで、混合物を、Ｈ２（５０ｐｓｉ）下、７０℃で２４時間攪拌した。ＴＬＣ（ＰＥ：ＥＡ＝１：１）は、出発物質の消費及び１つの新しいスポットの形成を示した。冷却した後、反応物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、４－（４－ピペリジルメチル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３．９ｇ、粗製）を茶色の油状物として得た。

ステップ３

ＤＭＳＯ（４０ｍＬ）中の４－（４－ピペリジルメチル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３．７ｇ、１３．１０ｍｍｏｌ、１．２１当量）及び２－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－５－フルオロ－イソインドリン－１，３－ジオン（３ｇ、１０．８６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＤＩＥＡ（５．６１ｇ、４３．４４ｍｍｏｌ、７．５７ｍＬ、４当量）を加えた。添加後、反応混合物を１００℃で２時間攪拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１：１）は、１つの新しいスポットを示した。冷却した後、反応物を酢酸エチル（２００ｍＬ）で希釈し、ブライン（３×１００ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～５０％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、４－〔〔１－〔２－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１，３－ジオキソ－イソインドリン－５－イル〕－４－ピペリジル〕メチル〕ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．８６ｇ、４．４１ｍｍｏｌ、収率４０．５８％、純度８３％）を黄色の固体として得た。

ステップ４

ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の４－〔〔１－〔２－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１

10

20

30

40

50

、3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル]-4-ピペリジル]メチル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(2.86g、5.31mmol、1当量)の溶液に、TFA(9.24g、81.04mmol、6mL、15.26当量)を加えた。添加後、反応溶液を20℃で3時間攪拌した。LCMSは、所望のMSを示した。反応物を減圧下で濃縮して、2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-[4-(4-ピペリジルメチル)-1-ピペリジル]イソインドリン-1,3-ジオン(4g、粗製、TFA)を黄色のゴム状物質として得た。

ステップ5

DCM(10mL)及びMeOH(10mL)中の2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-[4-(4-ピペリジルメチル)-1-ピペリジル]イソインドリン-1,3-ジオン(2g、3.62mmol、1当量、TFA)の溶液に、NaOAc(2.08g、25.34mmol、7当量)及びHOAc(217.37mg、3.62mmol、207.02μL、1当量)を加えた。次いで、2-クロロアセトアルデヒド(1.67g、8.51mmol、1.37mL、純度40%、2.35当量)を加えた。混合物を20℃で10分間攪拌した。次いで、NaBH₃CN(454.93mg、7.24mmol、2当量)を加えた。添加後、反応物を20℃で1.5時間攪拌した。LCMSは、反応物質1の残留を示し、所望のMSを検出した。TLC(ジクロロメタン:メタノール=10:1)は、2つの主要な新しいスポットを示した。反応混合物を水(30mL)で希釈し、酢酸エチル(3×40mL)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0~10%メタノール/ジクロロメタン)によって精製して、5-[4-[1-(2-クロロエチル)-4-ピペリジル]メチル]-1-ピペリジル]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン(1.6g、3.11mmol、収率85.99%、純度97.46%)を黄色のゴム状物質として得た。

ステップ6

CH₃CN(3mL)中の5-イソプロポキシ-3-(6-ピペラジン-1-イルピリミジン-4-イル)-1H-インダゾール(88mg、260.04μmol、1当量)及び5-[4-[1-(2-クロロエチル)-4-ピペリジル]メチル]-1-ピペリジル]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン(250mg、498.99μmol、1.92当量)の溶液に、KI(86.34mg、520.09μmol、2当量)及びDIEA(168.04mg、1.30mmol、226.47μL、5当量)を加えた。添加後、反応混合物を80℃で12時間攪拌した。LCMSは、所望のMSを示した。冷却した後、反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を分取HPLC(カラム:3-Phenomenex Luna C18 75×30mm×3μm;移動相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:0~40%;35分)によって精製して、2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-[4-[1-[2-[4-[6-(5-イソプロポキシ-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-イル]エチル]-4-ピペリジル]メチル]-1-ピペリジル]イソインドリン-1,3-ジオン(39.5mg、49.06μmol、収率18.87%、純度99.74%)を黄色の固体として得た。

ステップ7

MeOH(10mL)中の(3S)-4-[2-(4-フルオロ-4-ピペリジル)エチル]-3-メチル-ピペラジン-1-カルボン酸ベンジル(150mg、229.32μmol、純度73%、1当量、TFA)及び1-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル]ピペリジン-4-カルバルデヒド(84.71mg、229.32μmol、1当量)の混合物に、ボラン;2-メチルピリジン(49.06mg、458.65μmol、2当量)及びHOAc(1mL)を、N₂下、25℃で一度に加えた。混合物を25℃で1時間攪拌した。TLC(ジクロロメタン:メタノール=10:1、R_f=0.43)は、反応が完了したことを示し、LCMSは、所望のMSの存在を示した。残渣を水(5mL)中に注いだ。水相を酢酸エチル

10

20

30

40

50

(5 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (5 mL × 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン: メタノール = 10 : 1、 $R_f = 0.43$ 、0 ~ 100 % (20 分) の酢酸エチル / 石油エーテル、100 % (10 分) の酢酸エチル / 石油エーテル) によって精製して、(3S) - 4 - [2 - [1 - [1 - [2 - (2, 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 1, 3 - ジオキソ - イソインドリン - 5 - イル] - 4 - ピペリジル] メチル] - 4 - フルオロ - 4 - ピペリジル] エチル] - 3 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボン酸ベンジル (193 mg、粗製) を黄色の油状物として得た。

ステップ 8

TFA (2.78 g、24.39 mmol、1.81 mL、90.60 当量) 中の (3S) - 4 - [2 - [1 - [1 - [2 - (2, 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 1, 3 - ジオキソ - イソインドリン - 5 - イル] - 4 - ピペリジル] メチル] - 4 - フルオロ - 4 - ピペリジル] エチル] - 3 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボン酸ベンジル (193 mg、269.24 μmol 、1 当量) の混合物に、 N_2 下、20 °C で一度に加えた。混合物を 70 °C で 1 時間攪拌して、黄色の溶液を得た。TLC は、反応が完了したことを示した。残渣を真空下で濃縮して、2 - (2, 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 5 - [4 - [4 - フルオロ - 4 - [2 - [(2S) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル] エチル] - 1 - ピペリジル] メチル] - 1 - ピペリジル] イソインドリン - 1, 3 - ジオン (150 mg、131.36 μmol 、収率 48.79 %、純度 71 %、2 TFA) を黄色のゴム状物質として得た。

ステップ 9

DMSO (5 mL) 中の 2 - (2, 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 5 - [4 - [4 - フルオロ - 4 - [2 - [(2S) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル] エチル] - 1 - ピペリジル] メチル] - 1 - ピペリジル] イソインドリン - 1, 3 - ジオン (150 mg、185.01 μmol 、1.11 当量、2 TFA) 及び 3 - (6 - クロロピリミジン - 4 - イル) - 5 - (1 - メチルシクロプロポキシ) - 1H - インダゾール (50 mg、166.26 μmol 、1 当量) の混合物に、DIEA (171.89 mg、1.33 mmol、231.66 μL 、8 当量) を、 N_2 下、20 °C で一度に加えた。混合物を 80 °C で 16 時間攪拌した。LCMS は、所望の MS の存在を示した。混合物を 20 °C まで冷却し、減圧下 20 °C で濃縮した。残渣を水 (5 mL) 中に注いだ。水相を酢酸エチル (5 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (5 mL × 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物を逆相 HPLC (カラム: 3 Phenomenex Luna C18 75 × 30 mm × 3 μm ; 条件: 水 (0.225 % FA) - ACN; 開始 B: 0 終了 B: 40; 流量: 25 mL / 分; グラジエント時間: 40 分; 100 % B 保持時間: 3 分) によって精製して、2 - (2, 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 5 - [4 - [4 - フルオロ - 4 - [2 - [(2S) - 2 - メチル - 4 - [6 - [5 - (1 - メチルシクロプロポキシ) - 1H - インダゾール - 3 - イル] ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] エチル] - 1 - ピペリジル] メチル] - 1 - ピペリジル] イソインドリン - 1, 3 - ジオン (16.9 mg、19.45 μmol 、収率 11.70 %、純度 97.5 %) を黄色の固体として得た。

【0262】

タンパク質レベルの制御

【0263】

本明細書は、細胞内のタンパク質レベルを制御するための方法も提供する。方法は、*in vivo* での標的タンパク質 LRRK2 の分解が生物系における標的タンパク質の量の減少をもたらす、好ましくは、特定の治療上の利益を提供するように、本明細書に記載される化合物を使用することに基づく。

【0264】

以下の実施例は、本開示の説明を補助するために使用されるものであり、本開示をいかなる形でも限定するものとみなされるものではない。

【0265】

ある特定の実施形態において、本明細書は、次の例示的なLRRK2分解二機能性分子（表1の化合物または例示的な化合物1～51）を、その塩、多形、類似体、誘導体、及び重水素化形態を含め、提供する。

【0266】

LRRK2を標的とするように設計された例示的なヘテロ二機能性化合物によって駆動されるLRRK2分解を試験するための例示的なアッセイ

【0267】

このアッセイは、野生型及びG2019SのLRRK2の分解を、HEK293細胞内でユビキチンプロモーターによって駆動される哺乳動物発現ベクターから発現された当該タンパク質のC末端にHiBitタグをタグ付けしたもので測定する。各化合物の用量反応は、2日にわけて、各日3つの別個のプレートで繰り返した。

【0268】

プラスミド調製。トランスフェクションミックスを以下のように合わせ、室温で30分間インキュベートした。15mLチューブで、5.25mLのOpti-MEM（添加物なし）を1μg/μLのホタルルシフェラーゼプラスミド17μLと混合し、1μg/μLのWTプラスミドDNA158μL（175μgの総DNA）をフリッキングすることによって混合した。新しい15mLチューブで、5.25mLのOpti-MEMを1μg/μLのホタルルシフェラーゼプラスミド17μL及び1μg/μLのG2019SプラスミドDNA158μL（175μgの総DNA）をフリッキングすることによって混合した。ボルテックスを使用して、X-treme Gene HPを十分に混合した。次に、175μLを各チューブに加え、フリッキングして混合した。両方のチューブを室温で30分間インキュベートした。

【0269】

トランスフェクションミックスをインキュベートしている間に、HEK293細胞（ATCCから取得；ATCC CRL-1573）をトリプシンで採取した。細胞が剥離したら、細胞を12mLのOpti-MEM+5%FBS中に再懸濁し、50mLチューブに移した。細胞を十分に混合し、カウントした。Opti-MEM+5%FBSを使用して、2つの250mLコニカルチューブに、細胞を70mL中 0.71×10^6 細胞/mLになるように希釈した。1本のチューブには「WT」、他方には「G2019S」のラベルを付けた。WT及びG2019Sのトランスフェクションミックスを対応する250mLチューブに滴加した。チューブを、最初にピペティングによって混合し、次いで旋回攪拌によって混合した。チューブを室温で少なくとも5分間インキュベートした。

【0270】

各チューブは、分注の前及びプレート3枚ごとに旋回攪拌した。70マイクロリットルの細胞をWTまたはG2019SのDNAとともにそれぞれ7枚のプレートに分注した。各3枚のプレートを化合物プレート1（以下に記載された調製）で、各3枚のプレートを化合物プレート2（以下に記載された調製）で試験した。各セットの最初のプレートを「ブライム」プレートとし、化合物の試験には使用しなかった。各プレートをフード内で10分間インキュベートした後、37℃のインキュベーターに24時間静置した。

【0271】

化合物及びアッセイプレートの調製。96ウェルポリプロピレンプレートを使用して、2枚の化合物プレートを作製した。化合物を10mMで作製し、30μL中1mMに希釈した。各用量反応曲線には、陰性対照であり、かつ正規化のためのDMSOのウェル、及び陽性対照である0.5μMの例示的な化合物4のウェルが含まれた。7つの試験化合物に加えて、各プレートには、例示的な化合物4の用量反応も含めた。化合物プレートを1200rpmで2分間遠心した。

【0272】

次いで、2つの化合物プレートを混合し、2μLを、各ウェルに248μLのOpti-Memを有する中間体プレートに希釈した。次に、中間体プレートから10μLの希釈

10

20

30

40

50

した化合物を各試験プレートに加えた（化合物プレート1枚につき、3枚のWTプレート及び3枚のG2019Sプレートで合計12アッセイプレート）。プレートを37℃で24時間インキュベートした。

【0273】

全てのアッセイプレート及び全てのNano-Glo Dual-Luciferase Reporter Assay System構成成分（DLR基質を除く）を室温に平衡させた。次に、凍結乾燥させたアンバー瓶でルシフェラーゼ緩衝液を完全に溶解するまで混合し、75 µLのルシフェラーゼ混合物を各アッセイプレートの各ウェルに加えた。アッセイプレートを少なくとも5分間振盪しながら室温で10分間インキュベートし次いで、プレートリーダーで読み取った。

10

【0274】

プレートの構築及びデータの解析。1ミリリットルのDLR基質及び1mLのLgBit ProteinをStop and Glo緩衝液に加え、75 µLの混合物を各プレートの各ウェルに加えた。各プレートに光学用透明シールを加え、各プレートを少なくとも10分間振盪しながら20分間インキュベートし、次いで、プレートリーダーで読み取った。

【0275】

前述のように、プレートはトリプリケートで実施し、アッセイを2回繰り返した（例示的な化合物あたり合計6回）。各細胞について、細胞数及び生存率についてはホタルルシフェラーゼを、LRK2-HiBitの定量についてはNanolucを調べた。

20

【0276】

（HiBit／ルシフェラーゼ）＊1000の比を決定し、DMSO中央値の％に対してデータを正規化した。カーブフィッティングを個々のプレートで実施した。以下の表1の例示的な化合物に関するデータを、以下の表2の＊G2019S DC50（nM）、＊＊G2019S Dmax（％）、＊WT DC50（nM）及び＊＊WT Dmax（％）の欄に示す。

【0277】

LRK2を標的とするように設計された例示的なヘテロ二機能性化合物によって駆動されるLRK2分解を試験するための例示的なアッセイ

【0278】

アッセイは、細胞におけるLRK2の分解を測定するものであり、HEK293細胞の内因性遺伝子のC末端（3'）がHiBit配列でタグ付けされている。細胞はまた、サイトメガロウイルスプロモーターから発現され、HiBitタグ付き細胞に導入され、安定発現される、ホタルルシフェラーゼを発現する。Nano-Glo（登録商標）Dual Luciferase Reporter Assay System（Promega（商標），Madison，WI）を利用した。

30

【0279】

1日目－化合物及びアッセイプレートの調製。2セットのプレートを調製した：HiBitアッセイ用の白色384ウェルプレート3枚組及びAlamar Blue細胞生存率アッセイ用の黒色384ウェルプレート3枚組。簡潔に述べると、2つのT128フラスコから成長培地（DMEM＋Glutamax－10％ウシ胎児血清－1％ペニシリン－ストレプトマイシン）をフラスコから吸引した。細胞をダルベッコリン酸緩衝生理食塩水（dPBS）で洗浄し、吸引した。トリプシン（フラスコあたり3mL）を加え、フラスコを2～3分間インキュベートした。

40

【0280】

10mLのOptiMEM－10％ウシ胎児－1％ペニシリン－ストレプトマイシン（以後、「OptiMEM培地」）をフラスコ及び細胞に加え、50mLコニカルチューブに移した。細胞計数（Effendorffバイアル＋25 µLのトリパンブルー染色に25 µLの細胞）を実施し、細胞密度をOptiMEM培地中15,000細胞／45 µL／ウェル（ 3.33×10^5 ／mL）に調整した。

50

【0281】

45マイクロリットルの細胞懸濁液（15,000細胞）を白色384ウェルプレートの各ウェルにアリコートした。プレートを室温で10分間インキュベートした後、37℃+5%CO₂インキュベーターに一晩置いた。

【0282】

Day 2－化合物の処理例示的な化合物を1mMの開始濃度で調製し、11点CRCの1:3連続希釈液を調製し、フリーザーで保管した。マスター化合物プレートを室温で一晩解凍した。陰性対照としてDMSO（20μL）をマスター化合物プレートのカラム24に加え、陽性対照として20μLの300μMの例示的な化合物4をカラム23に加えた。

10

【0283】

OptiMEM培地中4%DMSOを含む中間体化合物プレート。DMSOを温めたOptiMEM培地に加えて、4%DMSO溶液（およそ50mL／プレート）にした。100マイクロリットルのOptiMEM-4%DMSOを384ウェルディープウェルマイクロプレートの各フェルにアリコートした。

【0284】

マスター化合物プレート及び中間体化合物プレートを遠心した。

【0285】

マスター化合物プレートから1マイクロリットルの化合物を中間体プレートに移した（1:100希釈）。希釈した混合物を混合し、5μLをアッセイプレート（1:10希釈）に移し、1μMの最終開始濃度にした。処理したアッセイプレートを37℃+5%CO₂で24時間インキュベートした。マスター化合物プレートを密封し、1週間以内に実施される2回目のために室温で保管した。

20

【0286】

3日目－HiBitアッセイ。5マイクロリットルのAlamar Blueを黒色384ウェルプレートの各ウェルに加えた。プレートをインキュベーター（37℃+5%CO₂）で2時間及び室温で1時間インキュベートした。各プレートの蛍光をAlamar Blue生存率アッセイ用のプレートリーダーで読み取った。

【0287】

1セットの白色アッセイプレートを室温まで昇温させた（45分）。

30

【0288】

One Gloルシフェラーゼ混合物を調製した。白色384ウェルアッセイプレートから培地を吸引した。25μLのOne Gloルシフェラーゼ混合物をアッセイプレートの各ウェルに加えた。プレートをベンチ（室温）で45分間インキュベートし、そのうち10分は700rpmで振盪した。各プレートの発光量をプレートリーダーで読み取った。

【0289】

1:100のDLR基質及び1:100のLgBit Protein希釈液をPromega Stop and Glo緩衝液に加え、アッセイプレートに加える直前に混合した。25マイクロリットルのStop and Glo混合物を各ウェルに加えた。アッセイプレートを少なくとも45分間インキュベートし、そのうち10分は700rpmで振盪した。各プレートの発光量をプレートリーダーで読み取った。

40

【0290】

LRRK2 HiBitスクリーニングアッセイの解析。前述のように、プレートはトリプリケートで実施し、アッセイを2回繰り返した（例示的な化合物について合計6回）。各処理について、細胞数、細胞生存率（Alamar Blue）についてはホタルルシフェラーゼを、LRRK2-HiBitの定量についてはNanolucを測定した。

【0291】

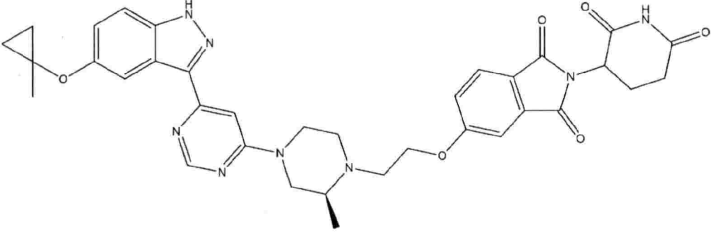
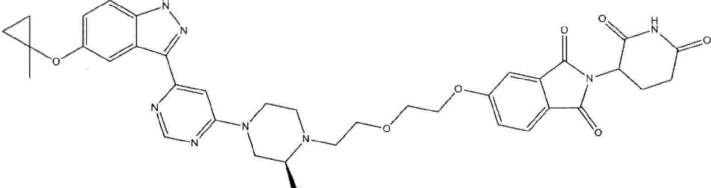
LRRK2 HiBit及びAlamar Blueシグナルを各プレートの%DMSO中央値に対して正規化した。カーブフィッティングを3枚のプレートのレプリケートの各

50

化合物に対して実施した。以下の表 1 の例示的な化合物に関するデータを、以下の表 2 の内因性 *WT DC50 (nM) 及び **内因性 WT Dmax (%) の欄に示す。

【表 1 - 1】

表 1. 本開示の例示的な二機能性化合物

実施例 番号	化学構造	IUPAC 名
1		2-(2,6-ジオキソ ピペリジン-3- イル)-5-{2- [(2S)-2-メチル- 4-{6-[5-(1-メチ ルシクロプロポ キシ)-1H-イン ダゾール-3-イ ル]ピリミジン- 4-イル}ピペラ ジン-1-イル]エ トキシ}-2,3-ジ ヒドロ-1H-イソ インドール-1,3- ジオン
2		2-(2,6-ジオキソ ピペリジン-3- イル)-5-(2-{2- [(2S)-2-メチル- 4-{6-[5-(1-メチ ルシクロプロポ キシ)-1H-イン ダゾール-3-イ ル]ピリミジン- 4-イル}ピペラ ジン-1-イル]エ トキシ}エトキ シ)-2,3-ジヒド ロ-1H-イソイン ドール-1,3-ジオ ン

10

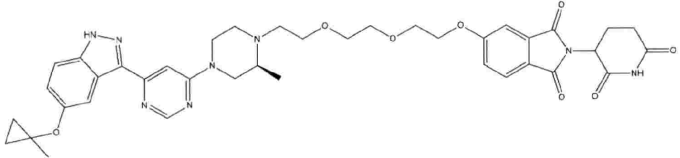
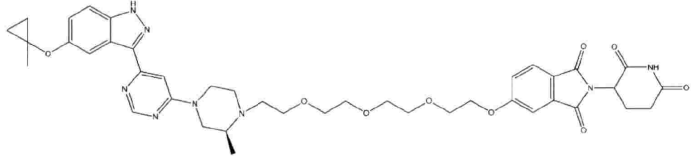
20

30

40

50

【表 1 - 2】

実施例 番号	化学構造	IUPAC 名
3		2-(2,6-ジオキソ ピペリジン-3- イル)-5-[2-(2- {2-[(2S)-2-メチ ル-4-{6-[5-(1-メ チルシクロプロ ポキシ)-1H-イ ンダゾール-3- イル]}ピリミジ ン-4-イル}ピペ ラジン-1-イル] エトキシ}エト キシ)エトキシ]- 2,3-ジヒドロ- 1H-イソインド ール-1,3-ジオン
4		2-(2,6-ジオキソ ピペリジン-3- イル)-5-[2-[2- (2-{2-[(2S)-2-メ チル-4-{6-[5-(1- メチルシクロブ ロポキシ)-1H- インダゾール- 3-イル]}ピリミ ジン-4-イル}ピ ペラジン-1-イ ル]エトキシ}エ トキシ)エトキ シ]エトキシ)- 2,3-ジヒドロ- 1H-イソインド ール-1,3-ジオン

10

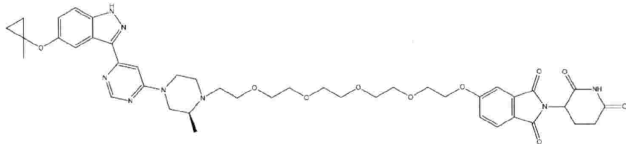
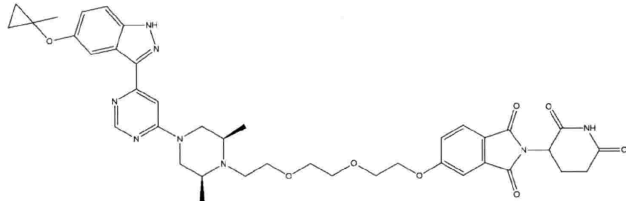
20

30

40

50

【表 1-3】

実施例 番号	化学構造	IUPAC 名
5		2-(2,6-ジオキソ ピペリジン-3- イル)-5-({14- [(2S)-2-メチル- 4-{6-[5-(1-メチ ルシクロプロポ キシ)-1H-イン ダゾール-3-イ ル]ピリミジン- 4-イル}ピペラ ジン-1-イル]- 3,6,9,12-テトラ オキサテトラデ カン-1-イル}オ キシ)-2,3-ジヒ ドロ-1H-イソイ ンドール-1,3-ジ オン
6		5-[2-(2-{2- [(2R,6S)-2,6-ジ メチル-4-{6-[5- (1-メチルシク ロプロポキシ)- 1H-インダゾー ル-3-イル]ピリ ミジン-4-イル} ピペラジン-1- イル]エトキシ} エトキシ)エト キシ]-2-(2,6-ジ オキソピペリジ ン-3-イル)-2,3- ジヒドロ-1H-イ ソインドール- 1,3-ジオン

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

実施例 番号	化学構造	IUPAC 名
7		5-{2-[2-(2-{[(2R,6S)-2,6-ジメチル-4-{6-[5-(1-メチルシクロプロポキシ)-1H-インダゾール-3-イル]ピリミジン-4-イル}ピペラジン-1-イル]エトキシ}エトキシ)エトキシ}エトキシ}-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3-ジオン
8		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-[2-(2-{2-[(2S)-2-メチル-4-{6-[5-(プロパン-2-イルオキシ)-1H-インダゾール-3-イル]ピリミジン-4-イル}ピペラジン-1-イル]エトキシ}エトキシ)エトキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3-ジオン

10

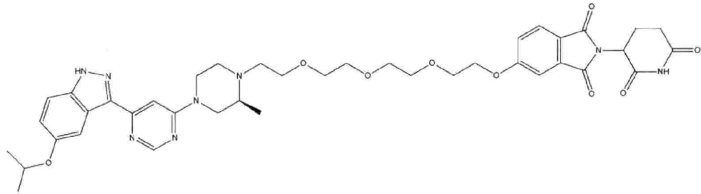
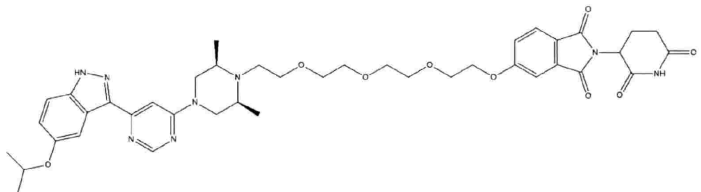
20

30

40

50

【表 1-5】

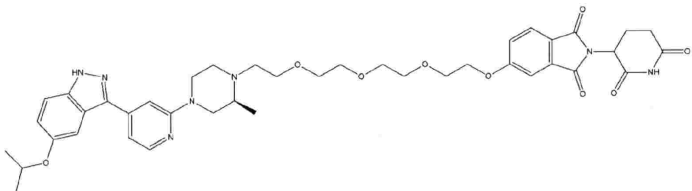
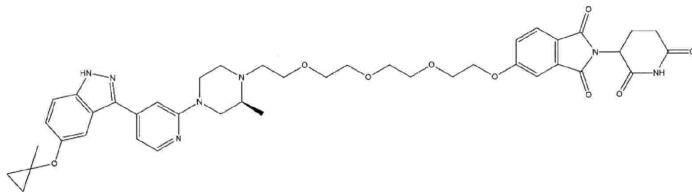
実施例 番号	化学構造	IUPAC 名
9		2-(2,6-ジオキソ ピペリジン-3- イル)-5-{2-[2- (2-{2-[(2S)-2-メ チル-4-{6-[5-(プ ロパン-2-イル オキシ)-1H-イ ンダゾール-3- イル]ピリミジ ン-4-イル}ピペ ラジン-1-イル] エトキシ}エト キシ)エトキシ エトキシ}-2,3- ジヒドロ-1H-イ ソインドール- 1,3-ジオン
10		5-{2-[2-(2-{2- [(2R,6S)-2,6-ジ メチル-4-{6-[5- (プロパン-2-イル オキシ)-1H-イ ンダゾール- 3-イル]ピリミ ジン-4-イル}ピ ペラジン-1-イ ル]エトキシ}エ トキシ)エトキ シ]エトキシ}-2- (2,6-ジオキソピ ペリジン-3-イ ル)-2,3-ジヒド ロ-1H-イソイン ドール-1,3-ジオ ン

20

40

50

【表 1-6】

実施例 番号	化学構造	IUPAC 名
11		2-(2,6-ジオキソ ピペリジン-3- イル)-5-{2-[2- (2-{2-[(2S)-2-メ チル-4-{4-[5-(ブ ロパン-2-イル オキシ)-1H-イン ダゾール-3- イル]ピリジン- 2-イル}ピペラ ジン-1-イル]エ トキシ}エトキ シ)エトキシ]エ トキシ}-2,3-ジ ヒドロ-1H-イソ インドール-1,3- ジオン
12		2-(2,6-ジオキソ ピペリジン-3- イル)-5-{2-[2- (2-{2-[(2S)-2-メ チル-4-{4-[5-(1- メチルシクロブ ロボキシ)-1H- インダゾール- 3-イル]ピリジ ン-2-イル}ピペ ラジン-1-イル] エトキシ}エト キシ)エトキシ] エトキシ}-2,3- ジヒドロ-1H-イ ソインドール- 1,3-ジオン

10

20

30

40

50

【表 1-7】

実施例 番号	化学構造	IUPAC 名
13		N-(2,6-ジオキソ ピペリジン-3- イル)-2-フルオ ロ-4-{2-[2-(2- [(2S)-2-メチル- 4-{6-[5-(1-メチ ルシクロプロポ キシ)-1H-イン ダゾール-3-イ ル]ピリミジン- 4-イル}ピペラ ジン-1-イル]エ トキシ}エトキシ エトキシ}ベンズ アミド
14		2-(2,6-ジオキソ ピペリジン-3- イル)-5-{2-[2- (2-{2-[(2S)-4-{4- [6-フルオロ-5- (プロパン-2-イ ルオキシ)-1H- インドゾール- 3-イル]ピリジ ン-2-イル}-2-メ チルピペラジン -1-イル]エトキシ }エトキシ)エト キシ}エトキシ} -2,3-ジヒドロ L-イソイン ドル-1,3-ジオ ン

10

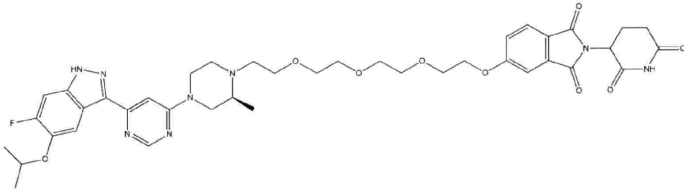
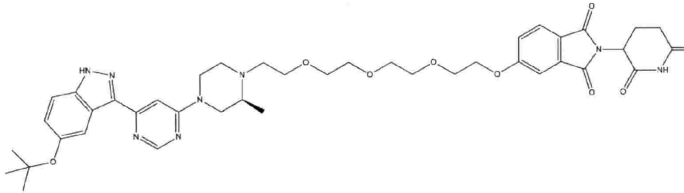
20

30

40

50

【表 1 - 8】

実施例 番号	化学構造	IUPAC 名
15		2-(2,6-ジオキソ ピペリジン-3- イル)-5-{2-[2- (2-{2-[(2S)-4-{6- [6-フルオロ-5- (プロパン-2-イ ルオキシ)-1H- インダゾール- 3-イル]ピリミ ジン-4-イル}-2- メチルピペラジ ン-1-イル]エト キシ}エトキシ) エトキシ]エト キシ}-2,3-ジヒ ドロ-1H-イソイ ンドール-1,3-ジ オン
16		5-{2-[2-(2-{2- [(2S)-4-{6-[5- (tert-ブトキシ)- 1H-インダゾー ル-3-イル]ピリ ミジン-4-イル}- 2-メチルピペラ ジン-1-イル]エ トキシ}エトキシ エトキシ]エト キシ}-2-(2,6- ジオキソピペリ ジン-3-イル)- 2,3-ジヒドロ- 1H-イソインド ール-1,3-ジオン

10

20

30

40

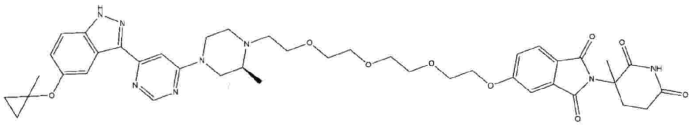
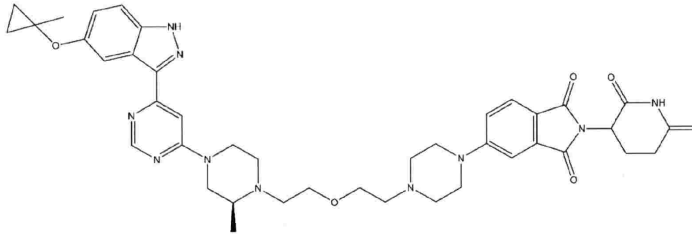
50

【表 1-9】

実施例 番号	化学構造	IUPAC 名
17		2-(2,6-ジオキソ ピペリジン-3- イル)-5-(2-(2-(2- (2-(4-(6-(5-(1-メ チルシクロプロ ポキシ)-1H-イン ダゾール-3- イル)ピリミジ ン-4-イル)モル ホリン-2-イル) エトキシ)エト キシ)エトキシ) エトキシ)イソ インドリン-1,3- ジオン
18		2-(2,6-ジオキソ ピペリジン-3- イル)-5-{2-[2- (2-{2-[(2S)-4-{6- [5-(1-メチルシ クロプロポキシ シ)-1H-インダ ゾール-3-イル] ピリミジン-4- イル}モルホリ ン-2-イル]エト キシ}エトキシ) エトキシ]エト キシ}-2,3-ジヒ ドロ-1H-イソイ ンドール-1,3-ジ オン

50

【表 1 - 10】

実施例 番号	化学構造	IUPAC 名
19		2-(3-メチル-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-{2-[2-(2-[(2S)-2-メチル-4-{6-[5-(1-メチルシクロプロポキシ)-1H-インダゾール-3-イル]ピリミジン-4-イル}ピペラジン-1-イル]エトキシ}エトキシ)エトキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3-ジオン
20		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-[4-(2-{2-[(2S)-2-メチル-4-{6-[5-(1-メチルシクロプロポキシ)-1H-インダゾール-3-イル]ピリミジン-4-イル}ピペラジン-1-イル]エトキシ}エチル)ピペラジン-1-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3-ジオン

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

実施例 番号	化学構造	IUPAC 名
21		5-[4-(2-{2-[(2R,6S)-2,6-ジメチル-4-{6-[5-(1-メチルシクロプロポキシ)-1H-インダゾール-3-イル]ピリミジン-4-イル}ピペラジン-1-イル]エトキシ}エチル)ピペラジン-1-イル]-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3-ジオン
22		2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-[4-[2-[2-[(2S)-4-[6-(5-イソプロポキシ-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-4-イル]-2-メチル-ピペラジン-1-イル]エトキシ]エチル]ピペラジン-1-イル]イソインドリン-1,3-ジオン

10

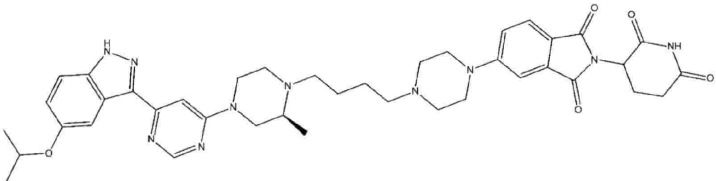
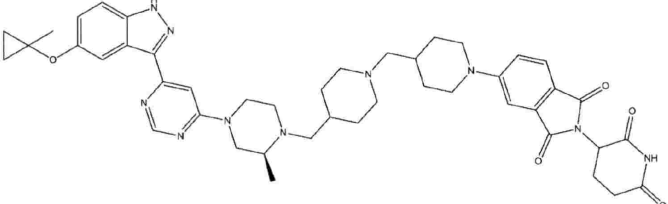
20

30

40

50

【表 1 - 1 2】

実施例 番号	化学構造	IUPAC 名
23		2-(2,6-ジオキソ ピペリジン-3- イル)-5-(4-{4- [(2S)-2-メチル- 4-{6-[5-(プロパ ン-2-イルオキシ)-1H-インダ ゾール-3-イル] ピリミジン-4- イル}ピペラジ ン-1-イル]ブチ ル}ピペラジン- 1-イル)-2,3-ジヒ ドロ-1H-イソイ ンドール-1,3-ジ オン
24		2-(2,6-ジオキソ ピペリジン-3- イル)-5-{4-[(4- {[(2S)-2-メチル- 4-{6-[5-(1-メチ ルシクロプロポ キシ)-1H-イン ダゾール-3-イ ル]ピリミジン- 4-イル}ピペラ ジン-1-イル]メ チル}ピペリジ ン-1-イル)メチ ル]ピペリジン- 1-イル}-2,3-ジ ヒドロ-1H-イソ インドール-1,3- ジオン

10

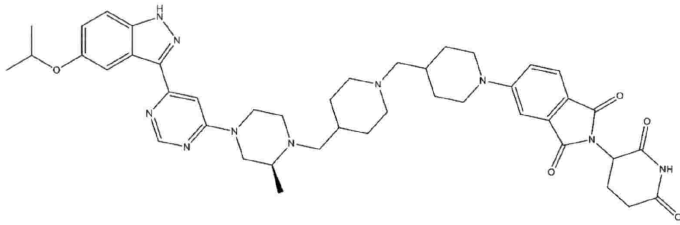
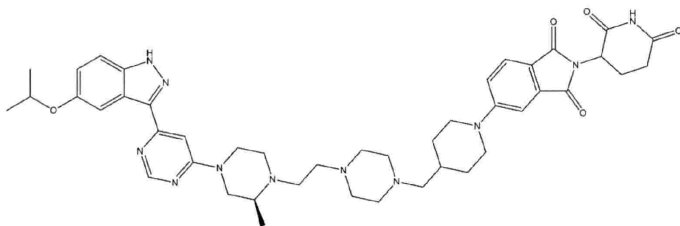
20

30

40

50

【表 1 - 1 3】

実施例 番号	化学構造	IUPAC 名
25		2-(2,6-ジオキソ ピペリジン-3- イル)-5-{4-[(4- {(2S)-2-メチル- 4-{6-[5-(プロパ ン-2-イルオキシ シ)-1H-インダ ゾール-3-イル] ピリミジン-4- イル}ピペラジ ン-1-イル)メチ ル}ピペリジン- 1-イル)メチル] ピペリジン-1- イル}-2,3-ジヒ ドロ-1H-イソイ ンドール-1,3-ジ オン
26		2-(2,6-ジオキソ ピペリジン-3- イル)-5-{4-[(4- {2-[(2S)-2-メチ ル-4-{6-[5-(プロ パン-2-イルオキ シ)-1H-イン ダゾール-3-イル] ピリミジン- 4-イル}ピペラ ジン-1-イル]エ チル}ピペラジ ン-1-イル)メチ ル]ピペリジン- 1-イル}-2,3-ジ ヒドロ-1H-イソ インドール-1,3- ジオン

10

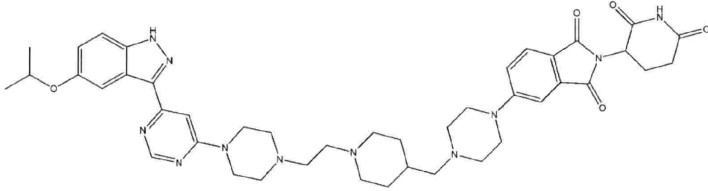
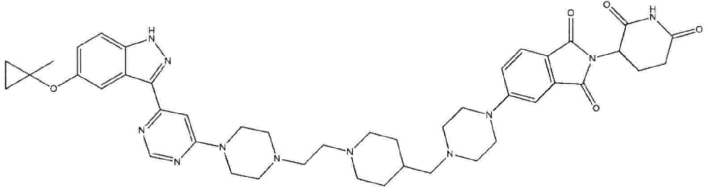
20

30

40

50

【表 1 - 1 4】

実施例 番号	化学構造	IUPAC 名
27		2-(2,6-ジオキソ ピペリジン-3- イル)-5-[4-({1- [2-(4-{6-[5-(プロ ロパン-2-イル オキシ)-1H-イ ンダゾール-3- イル]ピリミジ ン-4-イル}ピペ ラジン-1-イル) エチル]ピペリ ジン-4-イル}メ チル)ピペラジ ン-1-イル]-2,3- ジヒドロ-1H-イ ソインドール- 1,3-ジオン
28		2-(2,6-ジオキソ ピペリジン-3- イル)-5-[4-({1- [2-(4-{6-[5-(1-メ チルシクロプロ ボキシ)-1H-イ ンダゾール-3- イル]ピリミジ ン-4-イル}ピペ ラジン-1-イル) エチル]ピペリ ジン-4-イル}メ チル)ピペラジ ン-1-イル]-2,3- ジヒドロ-1H-イ ソインドール- 1,3-ジオン

10

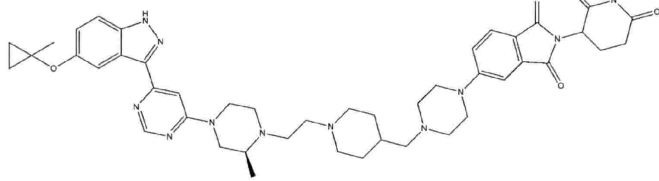
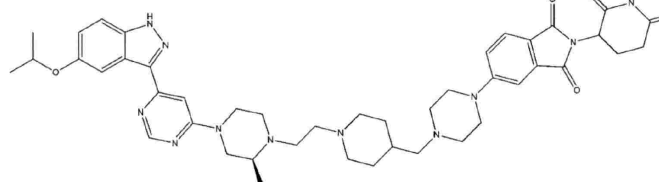
20

30

40

50

【表 1 - 15】

実施例 番号	化学構造	IUPAC 名
29		2-(2,6-ジオキソ ピペリジン-3- イル)-5-{4-[(1- {2-[(2S)-2-メチ ル-4-{6-[5-(1-メ チルシクロプロ ポキシ)-1H-イン ダゾール-3-イ ル]ピリミジ ン-4-イル}ピペ ラジン-1-イル] エチル}ピペリ ジン-4-イル)メ チル]ピペラジ ン-1-イル}-2,3- ジヒドロ-1H-イ ソインドール- 1,3-ジオン
30		2-(2,6-ジオキソ ピペリジン-3- イル)-5-{4-[(1- {2-[(2S)-2-メチ ル-4-{6-[5-(プロ パン-2-イルオ キシ)-1H-イン ダゾール-3-イ ル]ピリミジン- 4-イル}ピペラ ジン-1-イル]エ チル}ピペリジ ン-4-イル)メチ ル]ピペラジン- 1-イル}-2,3-ジ ヒドロ-1H-イソ インドール-1,3- ジオン

10

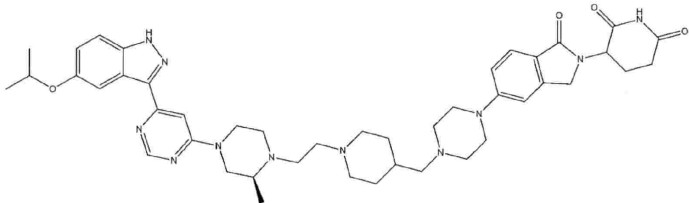
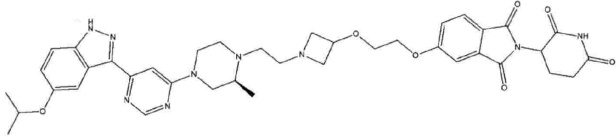
20

30

40

50

【表 1 - 1 6】

実施例 番号	化学構造	IUPAC 名
31		3-(5-{4-[(1-{2-[(2S)-2-メチル-4-{6-[5-(プロパン-2-イルオキシ)-1H-インダゾール-3-イル]ピリミジン-4-イル}ピペラジン-1-イル]エチル}ピペリジン-4-イル)メチル}ピペラジン-1-イル}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
32		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-{2-[(1-{2-[(2S)-2-メチル-4-{6-[5-(プロパン-2-イルオキシ)-1H-インダゾール-3-イル]ピリミジン-4-イル}ピペラジン-1-イル]エチル}アゼチジン-3-イル)オキシ]エトキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3-ジオン

10

20

30

40

50

【表 1 - 17】

実施例 番号	化学構造	IUPAC 名
33		2-(2,6-ジオキソ ピペリジン-3- イル)-5-{4-[(4- {2-[(2S)-2-メチ ル-4-{6-[5-(1-メ チルシクロプロ ポキシ)-1H-イン ダゾール-3-イ ル]ピリミジ ン-4-イル}ピペ ラジン-1-イル] エトキシ}ピペ リジン-1-イル) メチル]ピペリ ジン-1-イル}- 2,3-ジヒドロ- 1H-イソインド ール-1,3-ジオン
34		2-(2,6-ジオキソ ピペリジン-3- イル)-5-[4-(5- {2-[(2S)-2-メチ ル-4-{6-[5-(プロ パン-2-イルオ キシ)-1H-イン ダゾール-3-イ ル]ピリミジン- 4-イル}ピペラ ジン-1-イル]エ トキシ}ペンタ- 2-イン-1-イル) ピペラジン-1- イル]-2,3-ジヒ ドロ-1H-イソイ ンドール-1,3-ジ オン

10

20

30

40

50

【表 1 - 18】

実施例 番号	化学構造	IUPAC 名
35		2-(2,6-ジオキソ ピペリジン-3- イル)-5-[2-(6- {2-[(2S)-2-メチ ル-4-{6-[5-(プロ パン-2-イルオ キシ)-1H-イン ダゾール-3-イル }ピリミジン- 4-イル}ピペラ ジン-1-イル]エ チル}-2,6-ジア ザスピロ[3.3]ヘ プタン-2-イル) エトキシ]-2,3- ジヒドロ-1H-イ ソインドール- 1,3-ジオン
36		2-(2,6-ジオキソ ピペリジン-3- イル)-5-(4-{3- [メチル({2- [(2S)-2-メチル- 4-{6-[5-(プロパ ン-2-イルオキシ)-1H-インダ ゾール-3-イル] ピリミジン-4- イル}ピペラジ ン-1-イル]エチ ル})アミノ]プロ ピル}ピペラ ジン-1-イル)- 2,3-ジヒドロ- 1H-イソインド ール-1,3-ジオン

10

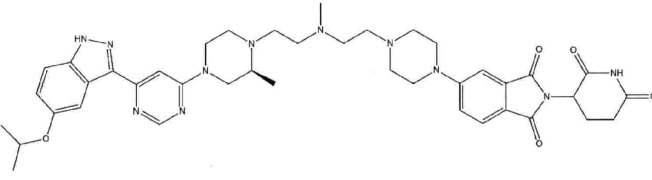
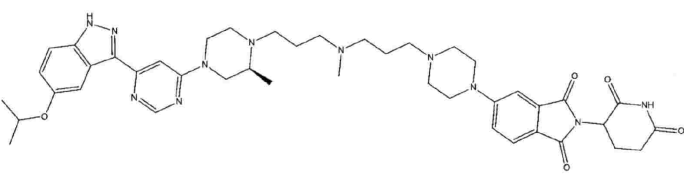
20

30

40

50

【表 1 - 19】

実施例 番号	化学構造	IUPAC 名
37		2-(2,6-ジオキソ ピペリジン-3- イル)-5-(4-{2- [メチル({2- [(2S)-2-メチル- 4-{6-[5-(プロパ ン-2-イルオキシ シ)-1H-インダ ゾール-3-イル] ピリミジン-4- イル}ピペラジ ン-1-イル]エチ ル})アミノ]エ チル}ピペラジ ン-1-イル)-2,3- ジヒドロ-1H-イ ソインドール- 1,3-ジオン
38		2-(2,6-ジオキソ ピペリジン-3- イル)-5-(4-{3- [メチル({3- [(2S)-2-メチル- 4-{6-[5-(プロパ ン-2-イルオキシ シ)-1H-インダ ゾール-3-イル] ピリミジン-4- イル}ピペラジ ン-1-イル]プロ ピル})アミノ] プロピル}ピペ ラジン-1-イル)- 2,3-ジヒドロ- 1H-イソインド ール-1,3-ジオン

10

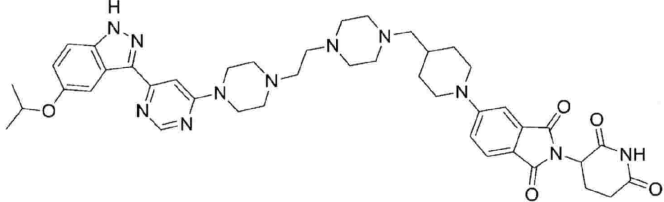
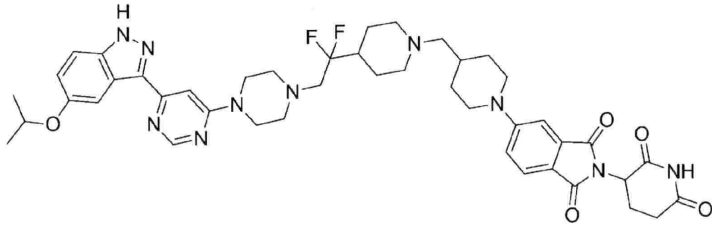
20

30

40

50

【表 1 - 2 0】

実施例 番号	化学構造	IUPAC 名
39		2-(2,6-ジオキソ ピペリジン-3- イル)-5-4-((4- (2-(4-(6-(5-イソ プロポキシ-1H- インダゾール- 3-イル)ピリミ ジン-4-イル)ピ ペラジン-1-イ ル)エチル)ピペ ラジン-1-イル) メチル)ピペリ ジン-1-イル)イ ソインドリン- 1,3-ジオン
40		5-4-((4-(1,1-ジ フルオロ-2-(4- (6-(5-イソプロ ポキシ-1H-イン ダゾール-3-イ ル)ピリミジン- 4-イル)ピペラ ジン-1-イル)エ チル)ピペリジ ン-1-イル)メチ ル)ピペリジン- 1-イル)-2-(2,6- ジオキソピペリ ジン-3-イル)イ ソインドリン- 1,3-ジオン

10

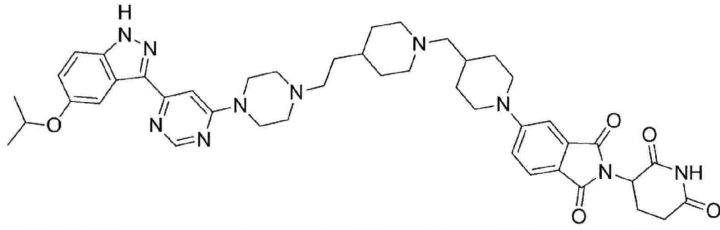
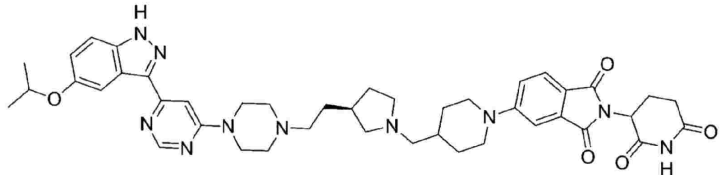
20

30

40

50

【表 1 - 2 1】

実施例 番号	化学構造	IUPAC 名
41		2-(2,6-ジオキソ ピペリジン-3- イル)-5-4-((4- (2-(4-(6-(5-イソ プロポキシ-1H- インダゾール- 3-イル)ピリミ ジン-4-イル)ピ ペラジン-1-イ ル)エチル)ピペ リジン-1-イル) メチル)ピペリ ジン-1-イル)イ ソインドリン- 1,3-ジオン
42		2-(2,6-ジオキソ ピペリジン-3- イル)-5-4-(((R)- 3-(2-(4-(6-(5-イ ソプロポキシ- 1H-インダゾー ル-3-イル)ピリ ミジン-4-イル) ピペラジン-1- イル)エチル)ピ ロリジン-1-イ ル)メチル)ピペ リジン-1-イル) イソインドリン -1,3-ジオン

10

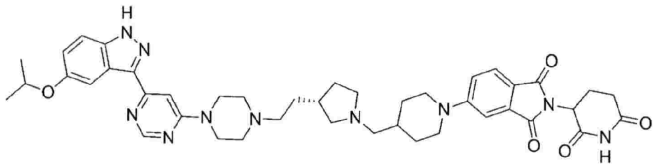
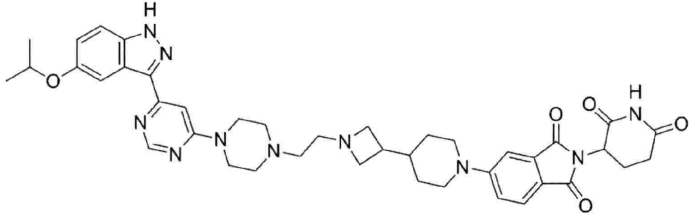
20

30

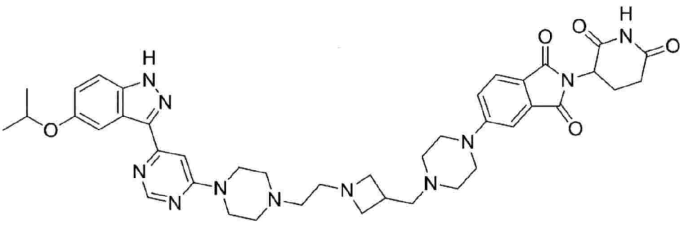
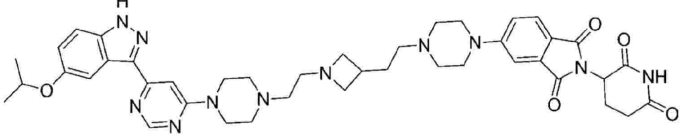
40

50

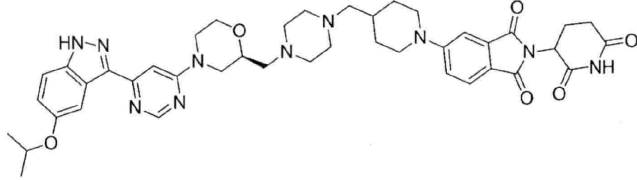
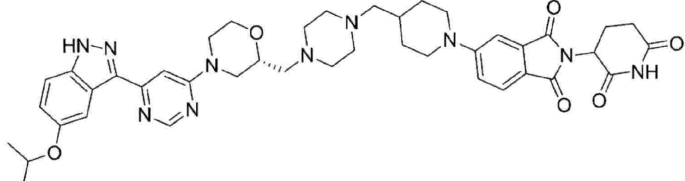
【表 1 - 2 2】

実施例 番号	化学構造	IUPAC 名
43		2-(2,6-ジオキソ ピペリジン-3- イル)-5-(4(((S)- 3-(2-(4-(6-(5-イ ソプロポキシ- 1H-インダゾー ル-3-イル)ピリ ミジン-4-イル) ピペラジン-1- イル)エチル)ピ ロリジン-1-イ ル)メチル)ピペ リジン-1-イル) イソインドリン -1,3-ジオン
44		2-(2,6-ジオキソ ピペリジン-3- イル)-5-(4(1-(2- (4-(6-(5-イソプ ロポキシ-1H-イ ンダゾール-3- イル)ピリミジ ン-4-イル)ピペ ラジン-1-イル) エチル)アゼチ ジン-3-イル)ピ ペリジン-1-イ ル)イソインド リン-1,3-ジオン

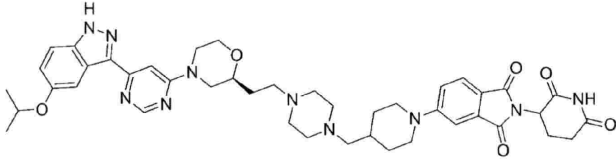
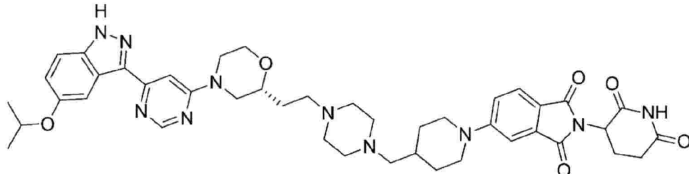
【表 1 - 2 3】

実施例 番号	化学構造	IUPAC 名
45		2-(2,6-ジオキソ ピペリジン-3- イル)-5-(4-((1- (2-(4-(6-(5-イソ プロポキシ-1H- インダゾール- 3-イル)ピリミ ジン-4-イル)ピ ペラジン-1-イ ル)エチル)アゼ チジン-3-イル) メチル)ピペラ ジン-1-イル)イ ソインドリン- 1,3-ジオン
46		2-(2,6-ジオキソ ピペリジン-3- イル)-5-(4-(2-(1- (2-(4-(6-(5-イソ プロポキシ-1H- インダゾール- 3-イル)ピリミ ジン-4-イル)ピ ペラジン-1-イ ル)エチル)アゼ チジン-3-イル) エチル)ピペラ ジン-1-イル)イ ソインドリン- 1,3-ジオン

【表 1 - 2 4】

実施例 番号	化学構造	IUPAC 名
47		2-(2,6-ジオキソ ピペリジン-3- イル)-5-4-((4- (((S)-4-(6-(5-イ ソプロポキシ- 1H-インダゾー ル-3-イル)ピリ ミジン-4-イル) モルホリン-2- イル)メチル)ピ ペラジン-1-イ ル)メチル)ピペ リジン-1-イル) イソインドリン -1,3-ジオン
48		2-(2,6-ジオキソ ピペリジン-3- イル)-5-4-((4- (((R)-4-(6-(5-イ ソプロポキシ- 1H-インダゾー ル-3-イル)ピリ ミジン-4-イル) モルホリン-2- イル)メチル)ピ ペラジン-1-イ ル)メチル)ピペ リジン-1-イル) イソインドリン -1,3-ジオン

【表 1 - 2 5】

実施例 番号	化学構造	IUPAC 名
49		2-(2,6-ジオキソ ピペリジン-3- イル)-5-4-((4- (2-((S)-4-(6-(5- イソプロポキシ -1H-インダゾー ル-3-イル)ピリ ミジン-4-イル) モルホリン-2- イル)エチル)ピ ペラジン-1-イ ル)メチル)ピペ リジン-1-イル) イソインドリン -1,3-ジオン
50		2-(2,6-ジオキソ ピペリジン-3- イル)-5-4-((4- (2-((R)-4-(6-(5- イソプロポキシ -1H-インダゾー ル-3-イル)ピリ ミジン-4-イル) モルホリン-2- イル)エチル)ピ ペラジン-1-イ ル)メチル)ピペ リジン-1-イル) イソインドリン -1,3-ジオン

10

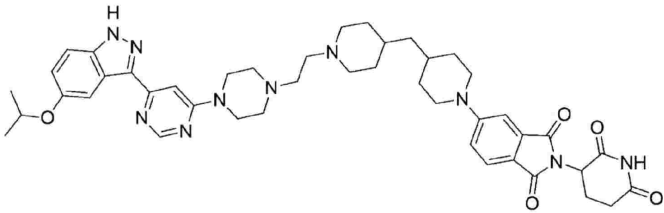
20

30

40

50

【表 1 - 2 6】

実施例 番号	化学構造	IUPAC 名
51		2-(2,6-ジオキソ ピペリジン-3- イル)-5-(4-((1- (2-(4-(6-(5-イソ プロポキシ-1H- インダゾール- 3-イル)ピリミ ジン-4-イル)ピ ペラジン-1-イ ル)エチル)ピペ リジン-4-イル) メチル)ピペリ ジン-1-イル)イ ソインドリン- 1,3-ジオン

10

20

30

40

50

【表 2 - 1】

表 2. 本開示の例示的な二機能性化合物の分解及び特性評価

実施 例 番 号	1H NMR	モル 重量 (正確 な質 量)	平均 観察 され た質 量	*G20 19S DC5 0 (nM)	**G2 019S Dma x (%)	*WT DC5 0 (nM)	**W T Dma x (%)	*内 因性 WT DC50 (nM)	**内 因性 WT Dmax (%)
1	1H NMR (400MHz, MeOD) δ : 8.63 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.82 (d, J=8.28 Hz, 1 H), 7.35 - 7.53 (m, 4 H), 7.08 (dd, J=9.03, 2.26 Hz, 1 H), 5.11 (dd, J=12.55, 5.52 Hz, 1 H), 4.34 (s, 2 H), 4.20 (d, J=10.79 Hz, 2 H), 3.35 - 3.46 (m, 1 H), 3.13 (s, 3 H), 2.73 (s, 6 H), 2.05 - 2.16 (m, 1 H), 1.61 (s, 3 H), 1.24 (d, J=6.27 Hz, 3 H), 1.01 (s, 2 H), 0.78 (d, J=1.51 Hz, 2 H).	664.72 (664.28)	665.38	A	C	A	C		
2	1H NMR (400MHz, MeOD) δ : 8.62 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.77 (d, J=8.28 Hz, 1 H), 7.42 - 7.48 (m, 2 H), 7.37 (s, 1 H), 7.31 (dd, J=8.53, 2.26 Hz, 1 H), 7.09 (dd, J=9.29, 2.26 Hz, 1 H), 5.07 (dd, J=12.67, 5.40 Hz, 1 H), 4.30 - 4.38 (m, 2 H), 4.16 (s, 2 H), 3.83 - 3.89 (m, 2 H), 3.74 (s, 2 H), 3.00 (s, 4 H), 2.52 - 2.84 (m, 6 H), 2.01 - 2.12 (m, 1 H), 1.61 (s, 3 H), 1.17 (d, J=6.27 Hz, 3 H), 1.02 (s, 2 H), 0.78 (s, 2 H).	708.78 (708.30)	709.41	A	C	A	B		

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

実施 例 番 号	¹ H NMR	モル 重量 (正確 な質 量)	平均 観 察 さ れ た 質 量	*G20 19S DC5 0 (nM)	**G2 019S Dma x (%)	*WT DC5 0 (nM)	**W T Dma x (%)	*内 因性 WT DC50 (nM)	**内 因性 WT Dmax (%)
3	¹ H NMR (400MHz, MeOD) δ: 8.60 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.73 (d, J=8.03 Hz, 1 H), 7.25 - 7.51 (m, 4 H), 7.08 (dd, J=9.03, 2.26 Hz, 1 H), 5.05 (d, J=12.30 Hz, 1 H), 4.24 - 4.32 (m, 2 H), 4.18 (s, 2 H), 3.84 - 3.93 (m, 2 H), 3.58 - 3.76 (m, 6 H), 3.26 (s, 1 H), 3.02 (s, 3 H), 2.67 (d, J=10.04 Hz, 6 H), 2.07 (d, J=5.02 Hz, 1 H), 1.60 (s, 3 H), 1.16 (d, J=6.27 Hz, 3 H), 1.01 (s, 2 H), 0.78 (d, J=1.51 Hz, 2 H).	752.83 (752.33)	753.44	B	B	A	A		
4	¹ H NMR (400MHz, MeOD) δ: 8.60 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.71 (d, J=8.28 Hz, 1 H), 7.44 (d, J=8.78 Hz, 1 H), 7.36 (s, 2 H), 7.22 - 7.30 (m, 1 H), 7.08 (dd, J=9.03, 2.26 Hz, 1 H), 5.05 (dd, J=12.17, 5.14 Hz, 1 H), 4.13 - 4.28 (m, 4 H), 3.81 - 3.91 (m, 2 H), 3.56 - 3.73 (m, 10 H), 2.93 - 3.12 (m, 4 H), 2.52 - 2.86 (m, 6 H), 2.00 - 2.10 (m, 1 H), 1.60 (s, 3 H), 1.17 (d, J=6.27 Hz, 3 H), 1.02 (s, 2 H), 0.78 (s, 2 H).	796.88 (796.35)	797.41	B	B	A	B	A	B

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

実施 例 番 号	¹ H NMR	モル 重量 (正確 な質 量)	平均 観察 され た質 量	*G20 19S DC5 0 (nM)	**G2 019S Dma x (%)	*WT DC5 0 (nM)	**W T Dma x (%)	*内 因性 WT DC50 (nM)	**内 因性 WT Dmax (%)
5	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ: 8.71 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.80 - 7.70 (m, 1H), 7.49 - 7.36 (m, 3H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 7.12 (dd, J=2.4, 8.0 Hz, 1H), 5.03 - 4.98 (m, 1H), 4.28 - 4.19 (m, 3H), 3.89 (br d, J=4.0 Hz, 2H), 3.76 - 3.54 (m, 16H), 3.51 - 3.32 (m, 1H), 3.13 (s, 2H), 3.04 - 2.73 (m, 6H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.13 (d, J=8.0 Hz, 3H), 1.09 - 1.05 (m, 2H), 0.80 - 0.73 (m, 2H).	840.94 (840.38)	841.50	B	A	B	A		
6	¹ H NMR (400MHz, MeOD) δ: 8.60 (s, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.66 (d, J=8.38 Hz, 1 H), 7.43 (d, J=9.13 Hz, 1 H), 7.30 - 7.38 (m, 2 H), 7.19 (dd, J=8.32, 2.06 Hz, 1 H), 7.06 (dd, J=9.07, 2.06 Hz, 1 H), 5.06 (dd, J=12.69, 5.44 Hz, 1 H), 4.59 (s, 1 H), 4.33 (d, J=10.63 Hz, 1 H), 4.15 - 4.21 (m, 2 H), 3.79 - 3.86 (m, 2 H), 3.66 - 3.62 (m, 2 H), 3.59 (d, J=5.38 Hz, 4 H), 3.02 - 3.01 (m, 2 H), 2.66 - 2.93 (m, 7 H), 2.04 - 2.14 (m, 1 H), 1.60 (s, 3 H), 1.20 (d, J=6.00 Hz, 6 H), 1.01 (s, 2 H), 0.77 (s, 2 H).	766.86 (766.34)	767.35	A	B	A	B		

10

20

30

40

50

【表 2 - 4】

実施 例 番 号	¹ H NMR	モル 重量 (正確 な質 量)	平均 観察 され た質 量	*G20 19S DC5 0 (nM)	**G2 019S Dma x (%)	*WT DC5 0 (nM)	**W T Dma x (%)	*内 因性 WT DC50 (nM)	**内 因性 WT Dmax (%)
7	¹ H NMR (400MHz, MeOD) δ: 8.61 (s, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.70 (d, J=8.38 Hz, 1 H), 7.30 - 7.47 (m, 3 H), 7.21 (dd, J=8.32, 2.19 Hz, 1 H), 7.03 - 7.11 (m, 1 H), 5.07 (dd, J=12.44, 5.57 Hz, 1 H), 4.60 (s, 4 H), 4.35 (d, J=9.76 Hz, 2 H), 4.14 - 4.21 (m, 2 H), 3.75 - 3.82 (m, 2 H), 3.54 - 3.64 (m, 7 H), 3.05 (s, 2 H), 2.64 - 2.92 (m, 6 H), 2.06 - 2.13 (m, 1 H), 1.60 (s, 3 H), 1.22 (d, J=6.13 Hz, 6 H), 1.01 (s, 2 H), 0.78 (s, 2 H).	810.91 (810.3 7)	811. 37	A	B	A	A		
8	¹ H NMR (400MHz, MeOD) δ: ppm 8.63 (s, 1 H), 8.36 (br s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.72 (d, J=8.25 Hz, 1 H), 7.46 (d, J=9.01 Hz, 1 H), 7.40 (s, 2 H), 7.28 (dd, J=8.32, 2.06 Hz, 1 H), 7.07 (dd, J=9.01, 2.13 Hz, 1 H), 5.01 - 5.07 (m, 1 H), 4.62 - 4.69 (m, 1 H), 4.20 - 4.31 (m, 4 H), 3.84 - 3.91 (m, 2 H), 3.64 - 3.81 (m, 7 H), 3.40 - 3.54 (m, 1 H), 3.26 - 3.27 (m, 1 H), 3.20 - 3.27 (m, 2 H), 3.05 - 3.15 (m, 1 H), 2.87 - 2.98 (m, 2 H), 2.60 - 2.82 (m, 3 H), 2.00 -	740.82 (740.3 3)	741. 20	D	C	D	C		

10

20

30

40

50

【表 2 - 5】

実施 例 番 号	¹ H NMR	モル 重量 (正確 な質 量)	平均 観察 され た質 量	*G20 19S DC5 0 (nM)	**G2 019S Dma x (%)	*WT DC5 0 (nM)	**W T Dma x (%)	*内 因性 WT DC50 (nM)	**内 因性 WT Dmax (%)
9	¹ H NMR (400MHz, MeOD) δ: ppm 8.65 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.93 (d, J=2.13 Hz, 1 H), 7.69 (d, J=8.38 Hz, 1 H), 7.48 (d, J=9.01 Hz, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.36 (d, J=2.13 Hz, 1 H), 7.25 (dd, J=8.25, 2.25 Hz, 1 H), 7.09 (dd, J=9.07, 2.31 Hz, 1 H), 4.98- 5.07 (m, 1 H), 4.68 (dt, J=12.04, 6.05 Hz, 1 H), 4.24 - 4.33 (m, 4 H), 3.86 - 3.91 (m, 2 H), 3.74 - 3.84 (m, 2 H), 3.65 - 3.74 (m, 9 H), 3.48 - 3.55 (m, 1 H), 3.41 (br d, J=12.38 Hz, 1 H), 3.24 (br s, 1 H), 3.15 (br d, J=1.63 Hz, 1 H), 2.92 - 3.03 (m, 2 H), 2.76 - 2.88 (m, 1 H), 2.60 - 2.75 (m, 2 H), 2.01 - 2.11 (m, 2.63 Hz, 1 H), 1.39 (d, J=6.00 Hz, 6 H), 1.32 (d, J=6.38 Hz, 3 H)	784.87 (784.3 5)	785. 20	D	C	D	C		

10

20

30

40

50

【表 2 - 6】

実施 例 番 号	¹ H NMR	モル 重量 (正確 な質 量)	平均 観 察 さ れ た 質 量	*G20 19S DC5 0 (nM)	**G2 019S Dma x (%)	*WT DC5 0 (nM)	**W T Dma x (%)	*内 因性 WT DC50 (nM)	**内 因性 WT Dmax (%)
10	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ: 11.00 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33-7.51 (m, 3H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 7.09 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 5.03 (dd, J = 12.0, 5.2 Hz, 1H), 4.71 (dt, J = 12.0, 6.0 Hz, 1H), 4.20-4.48 (m, 4H), 3.86-3.94 (m, 2H), 3.54-3.76 (m, 9H), 3.43 (s, 2H), 2.60-3.02 (m, 8H), 2.16-2.24 (m, 1H), 1.40 (d, J=6.0 Hz, 6H), 0.92-1.19 ppm (m, 6H).	798.90 (798.3 7)	799. 20	B	B	B	B		
11	¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ: 8.12 (d, J= 6.8 Hz, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 2H), 7.62 (dd, J= 8.4,12.4 Hz, 2H), 7.47 (d, J= 1.6 Hz, 1H), 7.26(s, 1H), 7.21 - 7.18(m, 2H), 5.04 (dd, J=5.6,12.8 Hz, 1H), 4.77 - 4.71 (m, 1H), 4.46 (d, J= 14.8 Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.90 (s, 5H), 3.75 (s, 4H), 3.72 (d, J= 3.6 Hz, 7H), 3.58 - 3.48 (m, 2H), 2.86 - 2.58 (m, 4H), 2.06 - 2.03 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.38 (d, J= 6.0 Hz, 6H).	783.88 (783.3 6)	784. 30	B	B	D	B		

10

20

30

40

50

【表 2 - 7】

実施 例 番 号	¹ H NMR	モル 重量 (正確 な質 量)	平均 観察 され た質 量	*G20 19S DC5 0 (nM)	**G2 019S Dma x (%)	*WT DC5 0 (nM)	**W T Dma x (%)	*内 因性 WT DC50 (nM)	**内 因性 WT Dmax (%)
12	¹ H NMR (400MHz, MeOD) δ: 8.24 (d, J=4.0 Hz, 1 H), 7.64 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.54 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.49 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.30 (d, J=2.0 Hz, 2 H), 7.26 (d, J=5.2 Hz, 1 H), 7.20 (dd, J=8.0, 2.2 Hz, 1 H), 7.14 (dd, J=12.0, 2.0 Hz, 1 H), 4.98 - 5.08 (m, 1 H), 4.76 - 4.79 (m, 1 H), 4.13 - 4.29 (m, 4 H), 3.75 - 3.92 (m, 4 H), 3.64 - 3.73 (m, 8 H), 3.37 - 3.61 (m, 3 H), 3.03 - 3.25 (m, 3 H), 2.56 - 2.86 (m, 3 H), 1.96 - 2.05 (m, 1 H), 1.59 (s, 3 H), 1.34 - 1.40 (m, 3 H), 1.00 - 1.06 (m, 2 H), 0.77 - 0.82 (m, 2 H).	795.89 (795.36)	796.20	A	A	A	A		

10

20

30

40

50

【表 2 - 8】

実施 例 番 号	¹ H NMR	モル 重量 (正確 な質 量)	平均 観察 され た質 量	*G20 19S DC5 0 (nM)	**G2 019S Dma x (%)	*WT DC5 0 (nM)	**W T Dma x (%)	*内 因性 WT DC50 (nM)	**内 因性 WT Dmax (%)
13	¹ H NMR (400MHz, MeOD) δ: 8.66 (s, 1 H), 8.11 (d, J=2.00 Hz, 1 H), 7.76 (t, J=8.80 Hz, 1 H), 7.51 - 7.40 (m, 2 H), 7.10 (dd, J=9.20, 2.40 Hz, 1 H), 6.87 - 6.75 (m, 2 H), 4.74 (dd, J=12.80, 5.60 Hz, 1 H), 4.27 (t, J=11.60 Hz, 2 H), 4.20 - 4.15 (m, 2 H), 3.89 - 3.82 (m, 2 H), 3.80 - 3.71 (m, 2 H), 3.70 - 3.62 (m, 8 H), 3.55 - 3.46 (m, 1 H), 3.42-3.36 (m, 1 H), 3.29 - 3.23 (m, 2 H), 3.18 - 3.05 (m, 1 H), 2.01 - 3.86 (m, 2 H), 2.83 - 2.61 (m, 2 H), 2.30 - 2.19 (m, 1 H), 2.16 - 2.02 (m, 1 H), 1.60 (s, 3 H), 1.30 (d, J=6.40 Hz, 3 H), 1.06 - 0.99 (m, 2 H), 0.81 - 0.75 (m, 2 H).	788.88 (788.3 7)	789. 30	B	C	B	C		

10

20

30

40

50

【表 2 - 9】

実施 例 番 号	¹ H NMR	モル 重量 (正確 な質 量)	平均 観察 され た質 量	*G20 19S DC5 0 (nM)	**G2 019S Dma x (%)	*WT DC5 0 (nM)	**W T Dma x (%)	*内 因性 WT DC50 (nM)	**内 因性 WT Dmax (%)
14	¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ: 8.50 (s, 1H), 8.22 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 5.04 (ddd, J = 1.6, 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.66 - 4.59 (m, 2H), 4.24 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.12 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.89 - 3.84 (m, 2H), 3.80 - 3.66 (m, 7H), 3.65 (s, 4H), 3.06 (s, 2H), 2.91 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.84 - 2.51 (m, 4H), 2.05 (dtd, J = 2.8, 5.6, 12.8 Hz, 1H), 1.38 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.29 (d, J = 2.4 Hz, 3H)	801.87 (801.3 5)	802. 20	D	B	D	A		
15	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ: 13.50 (br s, 1H), 11.12 (br s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.43 (m, 2H), 7.37 - 7.34 (m, 2H), 5.13 - 5.10 (m, 1H), 4.59 - 4.56 (m, 1H), 4.29 (br s, 2H), 4.07 (br s, 2H), 3.78 (br s, 2H), 3.58 - 3.51 (m, 14H), 2.92 - 2.81 (m, 5H), 2.05 (br s, 1H), 1.34 (d, J = 4.0 Hz, 6H), 1.05 (d, J = 8.0 Hz, 3H).	802.86 (802.3 5)	803. 20	D	C	D	C		

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 0】

実施 例 番 号	¹ H NMR	モル 重量 (正確 な質 量)	平均 観察 され た質 量	*G20 19S DC5 0 (nM)	**G2 019S Dma x (%)	*WT DC5 0 (nM)	**W T Dma x (%)	*内 因性 WT DC50 (nM)	**内 因性 WT Dmax (%)
16	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ: 11.54 (s, 1 H), 10.71 - 11.03 (m, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 8.33 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.79 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.39 - 7.50 (m, 3 H), 7.26 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.15 (dd, J=8.0, 2.2 Hz, 1 H), 4.93 - 5.11 (m, 1 H), 4.19 - 4.34 (m, 4 H), 3.90-3.95 (m, 2 H), 3.72 - 3.77 (m, 2 H), 3.65 - 3.71 (m, 4 H), 3.57 - 3.62 (m, 2 H), 3.47-3.52 (m, 2 H), 3.13 - 3.29 (m, 1 H), 2.79 - 3.04 (m, 6 H), 2.28 - 2.43 (m, 3 H), 2.17 - 2.25 (m, 1 H), 1.41 (s, 9 H), 0.98-0.95 (m, 3 H).	798.90 (798.3 7)	799. 20	D	C	D	C		
17	¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ: 8.63 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.68 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.28 - 7.48 (m, 3 H), 7.03 - 7.25 (m, 2 H), 5.06 (dd, J=12.0, 8.0 Hz, 1 H), 4.26 - 4.41 (m, 2 H), 4.15 - 4.22 (m, 2 H), 4.00 (d, J=4.0 Hz, 1 H), 3.77 - 3.92 (m, 2 H), 3.55 - 3.74 (m, 12 H), 3.03 - 3.14 (m, 1 H), 2.61 - 2.87 (m, 4 H), 2.05 - 2.14 (m, 1 H), 1.74 - 1.87 (m, 2 H), 1.60 (s, 3 H), 0.96 - 1.05 (m, 2 H), 0.73 - 0.81 (m, 2 H).	783.84 (783.3 2)	784. 2	C	A	B	A		

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 1】

実施 例 番 号	¹ H NMR	モル 重量 (正確 な質 量)	平均 観察 され た質 量	*G20 19S DC5 0 (nM)	**G2 019S Dma x (%)	*WT DC5 0 (nM)	**W T Dma x (%)	*内 因性 WT DC50 (nM)	**内 因性 WT Dmax (%)
18	¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ: 8.63 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.68 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.28 - 7.48 (m, 3 H), 7.03 - 7.25 (m, 2 H), 5.06 (dd, J=12.0, 8.0 Hz, 1 H), 4.26 - 4.41 (m, 2 H), 4.15 - 4.22 (m, 2 H), 4.00 (d, J=4.0 Hz, 1 H), 3.77 - 3.92 (m, 2 H), 3.55 - 3.74 (m, 12 H), 3.03 - 3.14 (m, 1 H), 2.61 - 2.87 (m, 4 H), 2.05 - 2.14 (m, 1 H), 1.74 - 1.87 (m, 2 H), 1.60 (s, 3 H), 0.96 - 1.05 (m, 2 H), 0.73 - 0.81 (m, 2 H).	783.84 (783.3 2)	784. 20	A	A	A	A		
19	¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ: 8.61 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.28 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.21 (dd, J=2.1, 8.3 Hz, 1H), 7.08 (dd, J=2.2, 9.1 Hz, 1H), 4.31 - 4.15 (m, 4H), 3.89 - 3.80 (m, 2H), 3.73 - 3.61 (m, 10H), 3.43 - 3.34 (m, 1H), 3.24 - 3.02 (m, 3H), 2.86 - 2.53 (m, 6H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.95 (d, J=1.4 Hz, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.22 (d, J=6.3 Hz, 3H), 1.04 - 0.99 (m, 2H), 0.82 - 0.74 (m, 2H)	810.91 (810.3 7)	811. 20	B	C	D	C		

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 2】

実施 例 番 号	¹ H NMR	モル 重量 (正確 な質 量)	平均 観 察 さ れ た 質 量	*G20 19S DC5 0 (nM)	**G2 019S Dma x (%)	*WT DC5 0 (nM)	**W T Dma x (%)	*内 因性 WT DC50 (nM)	**内 因性 WT Dmax (%)
20	¹ H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ: 8.72 (s, 1H), 8.28 (br s, 1H), 7.67 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 7.28 (br s, 1H), 7.13 (dd, J=2.4, 9.2 Hz, 1H), 7.06 - 6.99 (m, 1H), 5.00 - 4.91 (m, 1H), 4.29 - 4.11 (m, 2H), 3.64 - 3.55 (m, 4H), 3.49 (br s, 4H), 3.30 (br s, 1H), 3.03 - 2.86 (m, 5H), 2.69 (br s, 6H), 2.61 - 2.43 (m, 3H), 2.15 (br d, J=5.2 Hz, 1H), 1.63 (s, 4H), 1.26 (s, 2H), 1.11 - 1.04 (m, 5H), 0.82 - 0.73 (m, 2H)	776.90 (776.38)	777. 37	A	B	A	B		
21	¹ H NMR (400MHz, MeOD) δ: 8.60 (s, 1 H), 8.07 (d, J=2.40 Hz, 1 H), 7.37 - 7.54 (m, 3 H), 7.21 (d, J=2.00 Hz, 1 H), 7.04 (m, 2 H), 5.01 (m, 1 H), 4.38 (d, J=9.60 Hz, 2 H), 3.62 (dd, J=9.60 Hz, 5.60 Hz, 4 H), 3.32 - 3.37 (m, 4 H), 3.06 - 3.17 (m, 2 H), 3.01 (s, 2 H), 2.68 - 2.87 (m, 5 H), 2.62 (m, 6 H), 2.06 - 2.16 (m, 1 H), 1.59 (s, 3 H), 1.25 (d, J=6.00 Hz, 6 H), 1.01 (s, 2 H), 0.72 - 0.82 (m, 2 H).	790.93 (790.39)	791. 38	A	B	A	A		

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 3】

実施 例 番 号	¹ H NMR	モル 重量 (正確 な質 量)	平均 観察 され た質 量	*G20 19S DC5 0 (nM)	**G2 019S Dma x (%)	*WT DC5 0 (nM)	**W T Dma x (%)	*内 因性 WT DC50 (nM)	**内 因性 WT Dmax (%)
22	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ: 13.38 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.96 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.22 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.05 (dd, J=2.4, 8.8 Hz, 1H), 5.06 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.64 - 4.55 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.60 - 3.50 (m, 4H), 2.99 - 2.81 (m, 9H), 2.73 (s, 2H), 2.56 (d, J=4.4 Hz, 8H), 2.01 (d, J=10.4 Hz, 1H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.30 (d, J=6.0 Hz, 6H), 1.07 (d, J=6.0 Hz, 3H)	764.89 (764.3 8)	765. 40	B	C	B	C		

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 4】

実施 例 番 号	1H NMR	モル 重量 (正確 な質 量)	平均 観察 され た質 量	*G20 19S DC5 0 (nM)	**G2 019S Dma x (%)	*WT DC5 0 (nM)	**W T Dma x (%)	*内 因性 WT DC50 (nM)	**内 因性 WT Dmax (%)
23	1H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ: 13.40 (br s, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.68 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.36 (br d, J=18.0 Hz, 2H), 7.26 (br d, J=8.6 Hz, 1H), 7.05 (dd, J=2.1, 9.1 Hz, 1H), 5.07 (br dd, J=5.4, 12.9 Hz, 1H), 4.60 (td, J=5.9, 12.0 Hz, 1H), 4.07 (br s, 2H), 3.55 - 3.44 (m, 8H), 3.05 - 2.81 (m, 5H), 2.75 - 2.64 (m, 2H), 2.35 - 2.18 (m, 3H), 2.06 - 1.98 (m, 1H), 1.46 (br s, 4H), 1.30 (d, J=6.0 Hz, 8H), 1.06 (br d, J=6.0 Hz, 3H)	748.89 (748.3 8)	749. 50	A	B	A	B		

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 5】

実施 例 番 号	¹ H NMR	モル 重量 (正確 な質 量)	平均 観察 され た質 量	*G20 19S DC5 0 (nM)	**G2 019S Dma x (%)	*WT DC5 0 (nM)	**W T Dma x (%)	*内 因性 WT DC50 (nM)	**内 因性 WT Dmax (%)
24	¹ H NMR (400MHz, MeOD) δ: 8.62 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.10 (d, J=2.00 Hz, 1 H), 7.66 (d, J=8.40 Hz, 1 H), 7.47 (d, J=8.80 Hz, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.10 (dd, J=8.80, 2.00 Hz, 1 H), 7.00 (d, J=2.40 Hz, 1 H), 6.84 (dd, J=8.40, 2.00 Hz, 1 H), 5.06 (dd, J=12.40, 5.20 Hz, 1 H), 4.09 (s, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 3.46 (s, 2 H), 3.21 (s, 5 H), 3.01- 2.98 (m, 3 H), 2.54 - 2.90 (m, 5 H), 2.36 (s, 3 H), 2.25-1.75 (m, 8 H), 1.61 (s, 3 H), 1.45 (s, 2 H), 1.15 (d, J=6.00 Hz, 3 H), 1.04-0.97 (m, 2 H), 0.73 - 0.82 (m, 2 H).	814.99 (814.4 3)	815. 42	A	A	A	B	A	B

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 6】

実施 例 番 号	¹ H NMR	モル 重量 (正確 な質 量)	平均 観察 され た質 量	*G20 19S DC5 0 (nM)	**G2 019S Dma x (%)	*WT DC5 0 (nM)	**W T Dma x (%)	*内 因性 WT DC50 (nM)	**内 因性 WT Dmax (%)
25	¹ H NMR (400MHz, メタ ノール-d4) δ: 8.65 (s, 1H), 8.10 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.11 - 7.06 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.76 (br d, J=7.2 Hz, 1H), 5.10 - 5.00 (m, 1H), 4.27 (br t, J=12.0 Hz, 2H), 3.73 (br d, J=4.4 Hz, 3H), 3.61 - 3.36 (m, 5H), 3.24 - 3.02 (m, 8H), 2.94 - 2.64 (m, 7H), 2.35 - 2.18 (m, 2H), 2.14 - 1.96 (m, 5H), 1.93 - 1.85 (m, 2H), 1.80 - 1.68 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.27 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.04 - 0.97 (m, 2H), 0.80 - 0.75 (m, 2H)	802.98 (802.4 3)	803. 30	A	A	A	A		

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 7】

実施 例 番 号	¹ H NMR	モル 重量 (正確 な質 量)	平均 観察 され た質 量	*G20 19S DC5 0 (nM)	**G2 019S Dma x (%)	*WT DC5 0 (nM)	**W T Dma x (%)	*内 因性 WT DC50 (nM)	**内 因性 WT Dmax (%)
26	¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ: 8.64 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.92 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.37 (m, 2H), 7.08 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J=1.2 Hz, 1H), 6.78 (br d, J=8.8 Hz, 1H), 5.05 (dd, J=5.6, 12.4 Hz, 1H), 4.65 (td, J=6.4, 12.0 Hz, 1H), 4.14 (d, J=12.4 Hz, 2H), 3.63 - 3.48 (m, 3H), 3.43 - 3.36 (m, 1H), 3.25 - 3.10 (m, 3H), 3.10 - 2.94 (m, 8H), 2.93 - 2.78 (m, 7H), 2.76 - 2.65 (m, 4H), 2.42 - 2.31 (m, 1H), 2.25 (d, J=6.4 Hz, 1H), 2.15 - 2.04 (m, 1H), 1.88 - 1.68 (m, 3H), 1.36 (d, J=6.4 Hz, 6H), 1.26 - 1.20 (m, 3H)	818.00 (817.4 4)	818. 30	B	A	B	A		

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 8】

実施 例 番 号	¹ H NMR	モル 重量 (正確 な質 量)	平均 観察 され た質 量	*G20 19S DC5 0 (nM)	**G2 019S Dma x (%)	*WT DC5 0 (nM)	**W T Dma x (%)	*内 因性 WT DC50 (nM)	**内 因性 WT Dmax (%)
27	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ: 8.74 (br s, 1 H), 8.41 (br s, 1 H), 8.08 (br s, 1 H), 7.70 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.35 - 7.50 (m, 2 H), 7.34 (s, 1 H), 7.28 (d, J=2.4 Hz, 2 H), 7.10 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1 H), 7.04 - 7.08 (m, 1 H), 4.95 (dd, J=12.4, 5.6 Hz, 1 H), 4.71 (dt, J=12.0, 6.4 Hz, 1 H), 3.76 (br s, 4 H), 3.48 (br d, J=12.0 Hz, 2 H), 3.40 (br d, J=5.2 Hz, 4 H), 2.70 - 3.00 (m, 8 H), 2.62 (br s, 4 H), 2.57 (br d, J=5.2 Hz, 4 H), 2.50 (br t, J=11.6 Hz, 2 H), 2.29 (d, J=6.8 Hz, 2 H), 2.13 (br d, J=5.2 Hz, 1 H), 1.90 (br s, 2 H), 1.48 - 1.53 (m, 2 H), 1.40 (d, J=6.2 Hz, 6 H)	803.97 (803.4 2)	804. 30	A	A	A	A		

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 9】

実施 例 番 号	¹ H NMR	モル 重量 (正確 な質 量)	平均 観察 され た質 量	*G20 19S DC5 0 (nM)	**G2 019S Dma x (%)	*WT DC5 0 (nM)	**W T Dma x (%)	*内 因性 WT DC50 (nM)	**内 因性 WT Dmax (%)
28	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ: 8.73 (br s, 1 H), 8.48 (br s, 1 H), 8.24 (br s, 1 H), 7.70 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.36 - 7.50 (m, 2 H), 7.30 - 7.35 (m, 2 H), 7.28 (br d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.14 (dd, J=9.2, 2.0 Hz, 1 H), 7.05 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1 H), 4.95 (dd, J=12.4, 5.6 Hz, 1 H), 3.75 (br s, 4 H), 3.47 (br d, J=12.0 Hz, 2 H), 3.39 - 3.44 (m, 4 H), 2.83 - 3.00 (m, 4 H), 2.71 - 2.82 (m, 4 H), 2.60 - 2.65 (m, 4 H), 2.55 - 2.59 (m, 4 H), 2.49 (br t, J=11.2 Hz, 3 H), 2.29 (br d, J=6.8 Hz, 2 H), 2.14 (br dd, J=7.8, 5.2 Hz, 1 H), 1.63 (s, 3 H), 1.58 (br d, J=11.2 Hz, 3 H), 1.05 - 1.11 (m, 2 H), 0.76 - 0.81 (m, 2 H)	815.98 (815.4 2)	816. 30	A	A	A	A		

10

20

30

40

50

【表 2 - 2 0】

実施 例 番 号	¹ H NMR	モル 重量 (正確 な質 量)	平均 観察 され た質 量	*G20 19S DC5 0 (nM)	**G2 019S Dma x (%)	*WT DC5 0 (nM)	**W T Dma x (%)	*内 因性 WT DC50 (nM)	**内 因性 WT Dmax (%)
29	¹ H NMR (400MHz, METHANOL-d ₄) δ: 8.63 (d, J=0.9 Hz, 1H), 8.45 (br s, 1H), 8.11 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.37 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.24 (dd, J=2.3, 8.6 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=2.3, 9.1 Hz, 1H), 5.07 (dd, J=5.5, 12.5 Hz, 1H), 4.03 (br d, J=11.3 Hz, 2H), 3.61 (br t, J=12.0 Hz, 3H), 3.50 - 3.44 (m, 4H), 3.36 (br d, J=7.4 Hz, 1H), 3.27 - 3.11 (m, 3H), 3.07 - 2.98 (m, 3H), 2.91 - 2.81 (m, 1H), 2.79 - 2.67 (m, 4H), 2.65 - 2.60 (m, 4H), 2.50 (br t, J=8.5 Hz, 1H), 2.35 (d, J=7.3 Hz, 2H), 2.15 - 2.04 (m, 3H), 1.94 (br d, J=4.3 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.52 (br d, J=13.9 Hz, 2H), 1.20 (d, J=6.3 Hz, 3H), 1.05 - 0.99 (m, 2H), 0.80 - 0.76 (m, 2H)	830.01 (829.4 4)	830. 30	A	A	A	A		

10

20

30

40

50

【表 2 - 2 1】

実施 例 番 号	¹ H NMR	モル 重量 (正確 な質 量)	平均 観察 され た質 量	*G20 19S DC5 0 (nM)	**G2 019S Dma x (%)	*WT DC5 0 (nM)	**W T Dma x (%)	*内 因性 WT DC50 (nM)	**内 因性 WT Dmax (%)
30	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) □: 13.42 (br s, 1H), 11.10 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.68 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.25 (br d, J=8.6 Hz, 1H), 7.06 (dd, J=2.3, 8.9 Hz, 1H), 5.07 (dd, J=5.3, 12.9 Hz, 1H), 4.60 (td, J=6.0, 11.9 Hz, 1H), 4.04 (br s, 2H), 2.97 (br d, J=4.1 Hz, 3H), 2.94 - 2.79 (m, 6H), 2.44 - 2.36 (m, 11H), 2.23 - 1.93 (m, 5H), 1.71 (br d, J=10.9 Hz, 2H), 1.55 (br s, 1H), 1.31 (d, J=6.0 Hz, 6H), 1.29 - 1.09 (m, 4H), 1.07 (br d, J=6.1 Hz, 3H)	818.00 (817.4 4)	818. 40	A	A	A	A		

10

20

30

40

50

【表 2 - 2 2】

実施 例 番 号	¹ H NMR	モル 重量 (正確 な質 量)	平均 観察 され た質 量	*G20 19S DC5 0 (nM)	**G2 019S Dma x (%)	*WT DC5 0 (nM)	**W T Dma x (%)	*内 因性 WT DC50 (nM)	**内 因性 WT Dmax (%)
31	¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ: 8.63 (d, J=0.9 Hz, 1H), 8.37 (br s, 1H), 7.93 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 2H), 7.12 - 7.05 (m, 3H), 5.10 (dd, J=5.1, 13.4 Hz, 1H), 4.66 (td, J=6.1, 12.1 Hz, 2H), 4.46 - 4.33 (m, 2H), 4.03 (br d, J=12.5 Hz, 2H), 3.67 - 3.56 (m, 3H), 3.37 (br d, J=6.0 Hz, 4H), 3.30 - 3.15 (m, 3H), 3.10 - 2.98 (m, 3H), 2.96 - 2.84 (m, 1H), 2.82 - 2.68 (m, 3H), 2.67 - 2.61 (m, 4H), 2.56 - 2.33 (m, 4H), 2.20 - 1.90 (m, 4H), 1.61 - 1.45 (m, 2H), 1.37 (d, J=6.0 Hz, 6H), 1.20 (d, J=6.3 Hz, 3H)	804.01 (803.4 6)	804. 40	B	A	A	A		

10

20

30

40

50

【表 2 - 2 3】

実施 例 番 号	1H NMR	モル 重量 (正確 な質 量)	平均 観察 され た質 量	*G20 19S DC5 0 (nM)	**G2 019S Dma x (%)	*WT DC5 0 (nM)	**W T Dma x (%)	*内 因性 WT DC50 (nM)	**内 因性 WT Dmax (%)
32	1H NMR (400MHz, MeOD) δ : 8.72 (s, 1H), 7.84 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.69 - 7.55 (m, 2H), 7.49 (s, 2H), 7.39 (dd, J=2.1, 8.4 Hz, 1H), 7.25 (dd, J=1.9, 9.1 Hz, 1H), 5.09 (dd, J=5.4, 12.6 Hz, 1H), 4.81 - 4.76 (m, 1H), 4.62 (s, 4H), 4.39 - 4.33 (m, 2H), 4.24 (s, 3H), 4.03 - 3.92 (m, 2H), 3.90-3.71 (m, 2H), 3.69 - 3.46 (m, 4H), 3.29 - 3.16 (m, 3H), 2.90 - 2.63 (m, 3H), 2.17 - 2.06 (m, 1H), 1.55 - 1.41 (m, 3H), 1.38 (d, J=6.0 Hz, 6H)	751.85 (751.34)	752.40	D	C	D	C		

10

20

30

40

50

【表 2 - 2 4】

実施 例 番 号	¹ H NMR	モル 重量 (正確 な質 量)	平均 観察 され た質 量	*G20 19S DC5 0 (nM)	**G2 019S Dma x (%)	*WT DC5 0 (nM)	**W T Dma x (%)	*内 因性 WT DC50 (nM)	**内 因性 WT Dmax (%)
33	¹ H NMR (400MHz, メタ ノール-d ₄) δ: 8.65 (s, 1H), 8.10 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.11 - 7.06 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.76 (br d, J=7.2 Hz, 1H), 5.10 - 5.00 (m, 1H), 4.27 (br t, J=12.0 Hz, 2H), 3.73 (br d, J=4.4 Hz, 3H), 3.61 - 3.36 (m, 5H), 3.24 - 3.02 (m, 8H), 2.94 - 2.64 (m, 7H), 2.35 - 2.18 (m, 2H), 2.14 - 1.96 (m, 5H), 1.93 - 1.85 (m, 2H), 1.80 - 1.68 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.27 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.04 - 0.97 (m, 2H), 0.80 - 0.75 (m, 2H)	845.02 (844.4 4)	845. 43	A	A	B	A		

10

20

30

40

50

【表 2 - 2 5】

実施 例 番 号	¹ H NMR	モル 重量 (正確 な質 量)	平均 観察 され た質 量	*G20 19S DC5 0 (nM)	**G2 019S Dma x (%)	*WT DC5 0 (nM)	**W T Dma x (%)	*内 因性 WT DC50 (nM)	**内 因性 WT Dmax (%)
34	¹ H NMR (400MHz, メタ ノール-d ₄) δ: 8.64 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.90 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.27 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.09 (ddd, J=2.3, 8.8, 17.7 Hz, 2H), 5.03 (ddd, J=3.3, 5.3, 12.4 Hz, 1H), 4.68 (br s, 1H), 4.34 - 4.24 (m, 2H), 3.73 (br t, J=5.3 Hz, 2H), 3.59 (t, J=6.2 Hz, 2H), 3.48 - 3.37 (m, 6H), 3.22 - 3.11 (m, 3H), 2.99 (br d, J=4.0 Hz, 2H), 2.95 - 2.72 (m, 4H), 2.72 - 2.62 (m, 6H), 2.51 (br t, J=6.2 Hz, 2H), 2.12 - 2.02 (m, 1H), 1.36 (d, J=6.1 Hz, 6H), 1.27 (d, J=6.3 Hz, 3H)	802.94 (802.3 9)	803. 30	D	B	C	A		

10

20

30

40

50

【表 2 - 2 6】

実施 例 番 号	¹ H NMR	モル 重量 (正確 な質 量)	平均 観察 され た質 量	*G20 19S DC5 0 (nM)	**G2 019S Dma x (%)	*WT DC5 0 (nM)	**W T Dma x (%)	*内 因性 WT DC50 (nM)	**内 因性 WT Dmax (%)
35	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ: 13.36 (br s, 1H), 11.08 (br s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.92 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.29 (dd, J=2.1, 8.3 Hz, 1H), 7.01 (dd, J=2.3, 8.9 Hz, 1H), 5.07 (dd, J=5.3, 12.8 Hz, 1H), 4.55 (td, J=6.0, 12.0 Hz, 1H), 4.08 (br t, J=4.9 Hz, 2H), 3.97 (br s, 2H), 3.25 (s, 8H), 2.98 - 2.88 (m, 2H), 2.83 (br d, J=11.9 Hz, 2H), 2.70 (br s, 2H), 2.63 (br d, J=1.8 Hz, 1H), 2.60 - 2.51 (m, 4H), 2.41 - 2.37 (m, 1H), 2.31 - 2.15 (m, 2H), 2.01 (br dd, J=5.4, 10.9 Hz, 1H), 1.26 (d, J=6.0 Hz, 6H), 0.99 (d, J=6.1 Hz, 3H)	776.90 (776.3 8)	777. 40	C	C	C	C		

10

20

30

40

50

【表 2 - 2 7】

実施 例 番 号	¹ H NMR	モル 重量 (正確 な質 量)	平均 観察 され た質 量	*G20 19S DC5 0 (nM)	**G2 019S Dma x (%)	*WT DC5 0 (nM)	**W T Dma x (%)	*内 因性 WT DC50 (nM)	**内 因性 WT Dmax (%)
36	¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ: 8.62 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.91 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.64 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.41 - 7.47 (m, 2 H), 7.33 (d, J=4.0 Hz, 1 H), 7.17 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1 H), 7.07 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1 H), 5.06 (dd, J=12.0, 4.0 Hz, 1 H), 4.53 - 4.71 (m, 1 H), 4.12 - 4.25 (m, 2 H), 3.39 - 3.48 (m, 5 H), 2.92 - 3.18 (m, 3 H), 2.69 - 2.90 (m, 3 H), 2.41 - 2.68 (m, 13 H), 2.32 (s, 3 H), 2.07 - 2.15 (m, 1 H), 1.72 - 1.82 (m, 2 H), 1.36 (d, J=8.0 Hz, 6 H), 1.19 (d, J=8.0 Hz, 3 H).	791.96 (791.4 2)	792. 30	B	A	B	A		

10

20

30

40

50

【表 2 - 2 8】

実施 例 番 号	¹ H NMR	モル 重量 (正確 な質 量)	平均 観察 され た質 量	*G20 19S DC5 0 (nM)	**G2 019S Dma x (%)	*WT DC5 0 (nM)	**W T Dma x (%)	*内 因性 WT DC50 (nM)	**内 因性 WT Dmax (%)
37	¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ: 8.62 (d, J=1.0 Hz, 1 H), 7.91 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.66 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.47 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.37 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.24 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1 H), 7.09 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1 H), 5.04 (dd, J=12.0, 4.0 Hz, 1 H), 4.67 (t, J=12.0, 4.0 Hz, 1 H), 4.00 (d, J=12.0 Hz, 2 H), 3.64 - 3.73 (m, 1 H), 3.41 - 3.57 (m, 9 H), 3.08 - 3.25 (m, 2 H), 2.98 (s, 3 H), 2.61 - 2.91 (m, 12 H), 2.01 - 2.10 (m, 1 H), 1.37 (d, J=4.0 Hz, 6 H), 1.23 (d, J=6.0 Hz, 3 H).	777.93 (777.4 1)	778. 40	C	B	D	B		

10

20

30

40

50

【表 2 - 2 9】

実施 例 番 号	¹ H NMR	モル 重量 (正確 な質 量)	平均 観察 され た質 量	*G20 19S DC5 0 (nM)	**G2 019S Dma x (%)	*WT DC5 0 (nM)	**W T Dma x (%)	*内 因性 WT DC50 (nM)	**内 因性 WT Dmax (%)
38	¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ: 8.63 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.67 (d, J=8.00 Hz, 1 H), 7.47 (d, J=9.01 Hz, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.23 (d, J=8.00 Hz, 1 H), 7.05 - 7.13 (m, 1 H), 5.06 (dd, J=12.00, 4.00 Hz, 1 H), 4.66 (t, J=12.00, 4.00 Hz, 1 H), 4.11 (d, J=11.51 Hz, 2 H), 3.41 - 3.53 (m, 5 H), 3.15 - 3.26 (m, 6 H), 3.04 (d, J=12.00 Hz, 1 H), 2.81 - 2.94 (m, 5 H), 2.64 - 2.78 (m, 7 H), 2.58 (t, J=6.38 Hz, 2 H), 2.42 - 2.52 (m, 2 H), 2.03 - 2.14 (m, 1 H), 1.95 (s, 3 H), 1.37 (d, J=4.00 Hz, 6 H), 1.19 (d, J=4.00 Hz, 3 H).	805.99 (805.4 4)	806. 40	D	A	C	A		

10

20

30

40

50

【表 2 - 3 0】

実施 例 番 号	¹ H NMR	モル 重量 (正確 な質 量)	平均 観察 され た質 量	*G20 19S DC5 0 (nM)	**G2 019S Dma x (%)	*WT DC5 0 (nM)	**W T Dma x (%)	*内 因性 WT DC50 (nM)	**内 因性 WT Dmax (%)
39	¹ H NMR: (400MHz, MeOD-d ₄) δ: 8.76 (s, 1H), 7.74 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.64 - 7.61 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.49 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, J=2.1, 8.5 Hz, 1H), 7.26 (dd, J=2.0, 9.1 Hz, 1H), 5.09 (dd, J=5.6, 12.6 Hz, 1H), 4.85 - 4.82 (m, 1H), 4.68 (br d, J=12.1 Hz, 1H), 4.44 (br s, 1H), 4.38 - 4.23 (m, 1H), 4.08 (br d, J=13.1 Hz, 2H), 3.68 (br s, 4H), 3.57 (br s, 4H), 3.24 - 3.12 (m, 6H), 2.92 - 2.83 (m, 2H), 2.76 (br d, J=2.6 Hz, 1H), 2.74 - 2.65 (m, 2H), 2.30 (br d, J=15.4 Hz, 1H), 2.15 - 2.07 (m, 2H), 2.03 (br d, J=12.5 Hz, 2H), 1.62 - 1.43 (m, 4H), 1.38 (d, J=6.0 Hz, 8H)	803.97 (803.4 2)	804. 6	B	A	A	A		

10

20

30

40

50

【表 2 - 3 1】

実施 例 番 号	¹ H NMR	モル 重量 (正確 な質 量)	平均 観察 され た質 量	*G20 19S DC5 0 (nM)	**G2 019S Dma x (%)	*WT DC5 0 (nM)	**W T Dma x (%)	*内 因性 WT DC50 (nM)	**内 因性 WT Dmax (%)
40	¹ H NMR: (400MHz, DMSO-d ₆) δ: 13.41 (br s, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.66 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.98 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.31 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.23 (dd, J=2.1, 8.7 Hz, 1H), 7.06 (dd, J=2.4, 8.9 Hz, 1H), 5.07 (dd, J=5.3, 12.9 Hz, 1H), 4.66 - 4.56 (m, 1H), 4.04 (br d, J=12.4 Hz, 2H), 3.69 (br s, 3H), 3.02 - 2.87 (m, 6H), 2.85 - 2.76 (m, 2H), 2.71 - 2.59 (m, 5H), 2.58 - 2.54 (m, 1H), 2.15 (br d, J=6.5 Hz, 2H), 2.01 (br dd, J=5.2, 10.3 Hz, 2H), 1.91 - 1.70 (m, 7H), 1.50 - 1.39 (m, 2H), 1.31 (d, J=6.1 Hz, 6H), 1.14 (br d, J=9.8 Hz, 2H)	838.96 (838.4 1)	839. 6	B	B	B	A		

10

20

30

40

50

【表 2 - 3 2】

実施 例 番 号	1H NMR	モル 重量 (正確 な質 量)	平均 観察 され た質 量	*G20 19S DC5 0 (nM)	**G2 019S Dma x (%)	*WT DC5 0 (nM)	**W T Dma x (%)	*内 因性 WT DC50 (nM)	**内 因性 WT Dmax (%)
41	¹ H NMR: (400MHz, CDCl ₃) δ: 8.76 (s, 1H), 8.10 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 7.26 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.09 (dd, J=2.4, 9.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=2.1, 8.6 Hz, 1H), 4.95 (dd, J=5.4, 12.3 Hz, 1H), 4.70 (td, J=6.1, 12.1 Hz, 1H), 3.93 (d, J=13.1 Hz, 2H), 3.79 (s, 4H), 3.30 - 3.21 (m, 2H), 3.03 - 2.74 (m, 5H), 2.59 (t, J=4.6 Hz, 4H), 2.54 (d, J=6.3 Hz, 2H), 2.46 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.29 (t, J=11.0 Hz, 2H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 2.03 - 1.90 (m, 3H), 1.77 (d, J=12.3 Hz, 2H), 1.62 - 1.49 (m, 5H), 1.39 (d, J=6.0 Hz, 8H).	802.98 (802.4 3)	803. 4	B	B	B	B		

10

20

30

40

50

【表 2 - 3 3】

実施 例 番 号	¹ H NMR	モル 重量 (正確 な質 量)	平均 観察 され た質 量	*G20 19S DC5 0 (nM)	**G2 019S Dma x (%)	*WT DC5 0 (nM)	**W T Dma x (%)	*内 因性 WT DC50 (nM)	**内 因性 WT Dmax (%)
42	¹ H NMR: 400MHz, クロ ロホルム-d) δ: 8.76 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.09 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.25 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=2.4, 9.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=2.1, 8.6 Hz, 1H), 4.95 (dd, J=5.3, 12.3 Hz, 1H), 4.71 (quind, J=6.1, 12.1 Hz, 1H), 3.95 (br d, J=13.1 Hz, 2H), 3.78 (br s, 4H), 3.65 - 3.41 (m, 1H), 3.41 - 3.14 (m, 3H), 3.02 - 2.69 (m, 8H), 2.66 - 2.55 (m, 4H), 2.54 - 2.39 (m, 3H), 2.25 (br dd, J=5.4, 12.4 Hz, 1H), 2.19 - 2.12 (m, 1H), 2.11 - 1.92 (m, 3H), 1.79 - 1.64 (m, 3H), 1.40 (d, J=6.0 Hz, 7H)	788.95 (788.4 1)	789. 2	B	B	B	B		

10

20

30

40

50

【表 2 - 3 4】

実施 例 番 号	¹ H NMR	モル 重量 (正確 な質 量)	平均 観察 され た質 量	*G20 19S DC5 0 (nM)	**G2 019S Dma x (%)	*WT DC5 0 (nM)	**W T Dma x (%)	*内 因性 WT DC50 (nM)	**内 因性 WT Dmax (%)
43	¹ H NMR: (400MHz, メ タノール-d ₄) δ: 8.66 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.92 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 7.36 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.24 (dd, J=2.1, 8.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, J=2.3, 9.0 Hz, 1H), 5.07 (dd, J=5.5, 12.5 Hz, 1H), 4.67 (quind, J=6.0, 12.1 Hz, 1H), 4.10 (br d, J=13.0 Hz, 2H), 3.84 (br s, 4H), 3.75 - 3.63 (m, 1H), 3.51 - 3.38 (m, 2H), 3.19 - 3.13 (m, 2H), 3.04 (br t, J=11.8 Hz, 3H), 2.92 - 2.81 (m, 1H), 2.79 - 2.68 (m, 6H), 2.60 (br t, J=7.0 Hz, 2H), 2.55 - 2.44 (m, 1H), 2.38 - 2.28 (m, 1H), 2.16 - 2.04 (m, 2H), 1.93 (br d, J=12.1 Hz, 2H), 1.86 - 1.73 (m, 3H), 1.49 - 1.39 (m, 2H), 1.37 (d, J=6.0 Hz, 6H)	788.95 (788.4 1)	789. 5	B	B	B	A		

10

20

30

40

50

【表 2 - 3 5】

実施 例 番 号	¹ H NMR	モル 重量 (正確 な質 量)	平均 観 察 さ れ た 質 量	*G20 19S DC5 0 (nM)	**G2 019S Dma x (%)	*WT DC5 0 (nM)	**W T Dma x (%)	*内 因性 WT DC50 (nM)	**内 因性 WT Dmax (%)
44	¹ H NMR: (400MHz, MeOD-d ₄) δ: 8.64 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.67 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.35 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.22 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.08 (dd, J=2.1, 9.0 Hz, 1H), 5.06 (dd, J=5.4, 12.4 Hz, 1H), 4.66 (td, J=6.1, 12.1 Hz, 2H), 4.58 (br s, 3H), 4.20 - 4.04 (m, 4H), 3.89 - 3.83 (m, 1H), 3.80 (br s, 4H), 3.00 (br t, J=13.3 Hz, 2H), 2.89 - 2.80 (m, 1H), 2.76 (br d, J=2.6 Hz, 1H), 2.73 - 2.67 (m, 2H), 2.63 (br s, 4H), 2.10 (br d, J=10.5 Hz, 1H), 1.89 (br s, 1H), 1.80 (br d, J=13.0 Hz, 2H), 1.36 (d, J=6.0 Hz, 6H), 1.29 - 1.19 (m, 2H)	760.90 (760.3 8)	761. 4	B	B	B	B		

10

20

30

40

50

【表 2 - 3 6】

実施 例 番 号	1H NMR	モル 重量 (正確 な質 量)	平均 観察 され た質 量	*G20 19S DC5 0 (nM)	**G2 019S Dma x (%)	*WT DC5 0 (nM)	**W T Dma x (%)	*内 因性 WT DC50 (nM)	**内 因性 WT Dmax (%)
45	1H NMR: (400MHz, MeOD-d ₄) δ: 8.64 (s, 1H), 7.93 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.37 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.24 (dd, J=2.3, 8.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, J=2.3, 9.1 Hz, 1H), 5.07 (dd, J=5.4, 12.3 Hz, 1H), 4.66 (td, J=6.1, 12.1 Hz, 2H), 4.60 (br s, 2H), 4.20 - 4.16 (m, 1H), 3.80 (br d, J=4.3 Hz, 6H), 3.52 - 3.45 (m, 4H), 3.19 - 3.11 (m, 1H), 2.88 - 2.80 (m, 1H), 2.78 - 2.74 (m, 2H), 2.74 - 2.71 (m, 2H), 2.69 (br d, J=4.5 Hz, 1H), 2.64 (br d, J=4.4 Hz, 10H), 2.13 - 2.06 (m, 1H), 1.37 (d, J=6.0 Hz, 6H)	775.92 (775.3 9)	776. 4	D	C	B	C		

10

20

30

40

50

【表 2 - 3 7】

実施 例 番 号	¹ H NMR	モル 重量 (正確 な質 量)	平均 観察 され た質 量	*G20 19S DC5 0 (nM)	**G2 019S Dma x (%)	*WT DC5 0 (nM)	**W T Dma x (%)	*内 因性 WT DC50 (nM)	**内 因性 WT Dmax (%)
46	¹ H NMR: (400MHz, MeOD-d ₄) δ: 8.65 (s, 1H), 8.45 (s, 2H), 7.93 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.81 - 7.77 (m, 1H), 7.53 - 7.50 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 2.3, 8.5 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 2.4, 9.0 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 5.4, 12.6 Hz, 1H), 4.67 (td, J = 6.0, 12.1 Hz, 1H), 4.07 (br dd, J = 7.5, 12.0 Hz, 1H), 3.91 - 3.85 (m, 2H), 3.82 (br s, 7H), 3.77 (br d, J = 3.9 Hz, 2H), 3.72 (br s, 2H), 3.54 - 3.38 (m, 2H), 3.08 - 3.01 (m, 4H), 2.93 - 2.81 (m, 2H), 2.77 (br d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.73 (br d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.68 (br d, J = 5.5 Hz, 4H), 2.56 - 2.46 (m, 2H), 2.15 - 2.04 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.37 (s, 3H)	789.94 (789.4 1)	790. 6			A	B		

10

20

30

40

50

【表 2 - 3 8】

実施 例 番 号	¹ H NMR	モル 重量 (正確 な質 量)	平均 観察 され た質 量	*G20 19S DC5 0 (nM)	**G2 019S Dma x (%)	*WT DC5 0 (nM)	**W T Dma x (%)	*内 因性 WT DC50 (nM)	**内 因性 WT Dmax (%)
47	¹ H NMR: (400MHz, ク ロロホルム-d) δ: 8.77 (s, 1H), 8.11 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.28 (br s, 1H), 7.11 (dd, J=2.4, 9.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, J=2.3, 8.6 Hz, 1H), 4.96 (dd, J=5.3, 12.1 Hz, 1H), 4.72 (spt, J=6.1 Hz, 1H), 4.42 - 4.20 (m, 2H), 4.03 (br d, J=11.6 Hz, 1H), 3.96 (br d, J=13.0 Hz, 2H), 3.78 (dt, J=3.5, 6.9 Hz, 1H), 3.71 - 3.60 (m, 1H), 3.11 (br t, J=11.3 Hz, 1H), 3.03 - 2.91 (m, 3H), 2.91 - 2.76 (m, 4H), 2.70 - 2.51 (m, 9H), 2.33 (br d, J=6.5 Hz, 2H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 1.94 - 1.77 (m, 3H), 1.40 (d, J=6.1 Hz, 8H)	790.93 (790.3 9)	791. 3	B	B	A	B		

10

20

30

40

50

【表 2 - 3 9】

実施 例 番 号	¹ H NMR	モル 重量 (正確 な質 量)	平均 観察 され た質 量	*G20 19S DC5 0 (nM)	**G2 019S Dma x (%)	*WT DC5 0 (nM)	**W T Dma x (%)	*内 因性 WT DC50 (nM)	**内 因性 WT Dmax (%)
48	¹ H NMR: (400MHz, メ タノール-d ₄) δ: 8.67 (d, J=0.9 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.94 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.35 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.22 (dd, J=2.3, 8.7 Hz, 1H), 7.09 (dd, J=2.4, 9.0 Hz, 1H), 5.07 (dd, J=5.4, 12.4 Hz, 1H), 4.67 (td, J=6.0, 12.1 Hz, 1H), 4.46 (br d, J=13.4 Hz, 1H), 4.31 (br d, J=11.8 Hz, 1H), 4.07 (br d, J=11.0 Hz, 3H), 3.87 (br s, 1H), 3.71 (dt, J=2.5, 11.6 Hz, 1H), 3.23 - 3.07 (m, 2H), 3.07 - 2.65 (m, 15H), 2.56 (br s, 2H), 2.16 - 2.05 (m, 1H), 2.04 - 1.86 (m, 3H), 1.37 (d, J=6.1 Hz, 8H)	790.93 (790.3 9)	791. 3	A	B	A	B		

10

20

30

40

50

【表 2 - 4 0】

実施 例 番 号	¹ H NMR	モル 重量 (正確 な質 量)	平均 観察 され た質 量	*G20 19S DC5 0 (nM)	**G2 019S Dma x (%)	*WT DC5 0 (nM)	**W T Dma x (%)	*内 因性 WT DC50 (nM)	**内 因性 WT Dmax (%)
49	¹ H NMR: (400MHz, CDCl ₃) δ: 8.77 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.11 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.10 (dd, J=2.1, 9.0 Hz, 1H), 7.04 (dd, J=2.1, 8.6 Hz, 1H), 4.95 (dd, J=5.3, 12.3 Hz, 1H), 4.72 (t, J=6.0 Hz, 1H), 4.35 (d, J=11.8 Hz, 1H), 4.26 (d, J=12.9 Hz, 1H), 4.04 - 3.90 (m, 3H), 3.70 - 3.54 (m, 2H), 3.12 (t, J=10.9 Hz, 1H), 3.02 - 2.66 (m, 16H), 2.31 (d, J=6.9 Hz, 2H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 1.94 - 1.80 (m, 5H), 1.40 (d, J=6.0 Hz, 6H), 1.35 - 1.25 (m, 2H).	804.95 (804.4 1)	805. 4	A	B	A	A		

10

20

30

40

50

【表 2 - 4 1】

実施 例 番 号	¹ H NMR	モル 重量 (正確 な質 量)	平均 観察 され た質 量	*G20 19S DC5 0 (nM)	**G2 019S Dma x (%)	*WT DC5 0 (nM)	**W T Dma x (%)	*内 因性 WT DC50 (nM)	**内 因性 WT Dmax (%)
50	¹ H NMR: (400MHz, CDCl ₃) δ: 8.77 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.11 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.10 (dd, J=2.1, 9.0 Hz, 1H), 7.04 (dd, J=2.1, 8.6 Hz, 1H), 4.95 (dd, J=5.3, 12.3 Hz, 1H), 4.72 (t, J=6.0 Hz, 1H), 4.35 (d, J=11.8 Hz, 1H), 4.26 (d, J=12.9 Hz, 1H), 4.04 - 3.90 (m, 3H), 3.70 - 3.54 (m, 2H), 3.12 (t, J=10.9 Hz, 1H), 3.02 - 2.66 (m, 16H), 2.31 (d, J=6.9 Hz, 2H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 1.94 - 1.80 (m, 5H), 1.40 (d, J=6.0 Hz, 6H), 1.35 - 1.25 (m, 2H).	804.95 (804.4 1)	805. 4	A	A	A	A		

10

20

30

40

50

【表 2 - 4 2】

実施 例 番 号	¹ H NMR	モル 重量 (正確 な質 量)	平均 観察 され た質 量	*G20 19S DC5 0 (nM)	**G2 019S Dma x (%)	*WT DC5 0 (nM)	**W T Dma x (%)	*内 因性 WT DC50 (nM)	**内 因性 WT Dmax (%)
51	¹ H NMR: (400MHz, クロロホルム-d) δ: 8.76 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.22 (br s, 1H), 8.10 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.10 (dd, J=2.4, 9.0 Hz, 1H), 7.04 (dd, J=2.3, 8.7 Hz, 1H), 4.99 - 4.90 (m, 1H), 4.71 (spt, J=6.1 Hz, 1H), 3.94 (br d, J=13.1 Hz, 2H), 3.76 (br s, 4H), 3.38 (br d, J=11.3 Hz, 2H), 3.00 - 2.68 (m, 12H), 2.61 (br t, J=4.8 Hz, 4H), 2.40 (br t, J=10.5 Hz, 2H), 2.17 - 2.10 (m, 1H), 1.77 (br d, J=12.8 Hz, 4H), 1.63 (br d, J=3.6 Hz, 1H), 1.40 (d, J=6.0 Hz, 6H), 1.31 - 1.18 (m, 4H)	802.98 (802.43)	803.4	B	B	B	B		

*DC₅₀範囲: A<10; 10≤B<50; 50≤C<100; D≥100。

**D_{Max}範囲: A≥70; 50≤B<70; C<50

【0292】

L R R K 2 動員部分及び E 3 ユビキチンリガーゼ動員部分を含有する新規の二機能性分子が記載される。本開示の二機能性分子は、L R R K 2 を活発に分解し、強力な細胞増殖の抑制及びアポトーシスの誘導をもたらす。本開示の二機能性化合物によって媒介されるタンパク質分解は、従来のアプローチでは「治療不可能な」病的タンパク質を標的とする際に有望な戦略を提供する。

【0293】

前述の実用性の一般領域は、例としてのみ提供され、本開示の範囲及び添付する特許請求の範囲を限定することを意図するものではない。本開示の組成物、方法、及びプロセスに関連する更なる目的及び利点は、特許請求の範囲、明細書、及び実施例に照らして、当業者によって認識されるであろう。例えば、本開示の様々な態様及び実施形態は、多数の組み合わせで利用されてもよく、その全ては、本発明の記載によって明示的に企図される。これらの追加の態様及び実施形態は、本開示の範囲内に明示的に含まれる。本開示の背景を例示するために、また特定の場合には実施に関する追加の詳細を提供するために、本明細書で使用される公開物及び他の資料は、参照により本明細書に援用される。

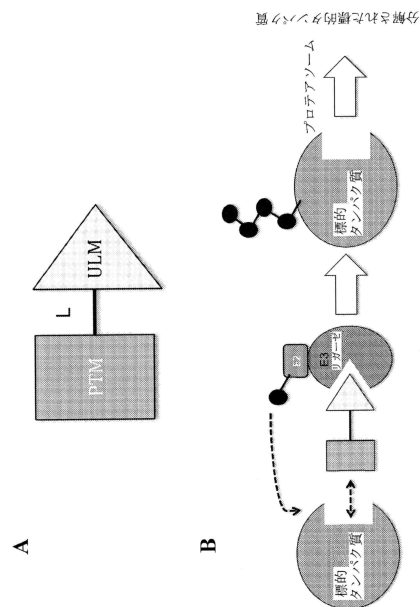
【0294】

したがって、当業者であれば、通常の実験を使用するだけで、本明細書に記載される本

開示の具体的な実施形態の等価物を数多く認識または確認することができるであろう。そのような等価物は、以下の特許請求の範囲に包含されることが意図される。本明細書に記載される詳細な実施例及び実施形態は、例示のみを目的に提供するものであり、決して本開示を限定するものとみなされるものではないことが理解される。これらに照らして、様々な修正または変更が当業者に示唆され、これらは、本出願の趣旨及び範囲に含まれ、添付する特許請求の範囲内であるとみなされる。例えば、成分の相対量を変えて所望の効果を最適化してもよいし、追加の成分を加えてもよいし、及び／または記載の成分のうちの1つ以上を類似の成分と置き換えてもよい。本開示のシステム、方法、及びプロセスに関連する更なる追加の特徴及び機能性は、添付する特許請求の範囲から明らかになるであろう。更に、当業者であれば、通常の実験を使用するだけで、本明細書に記載される本開示の具体的な実施形態の等価物を数多く認識または確認することができるであろう。そのような等価物は、以下の特許請求の範囲に包含されることが意図される。

【図面】

【図 1】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	31/08	(2006.01)	A 6 1 P	31/08	
A 6 1 K	47/54	(2017.01)	A 6 1 K	47/54	
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
			A 6 1 K	45/00	

リー・ロード・64

(72)発明者 スティーヴン・エム・スパークス

アメリカ合衆国・コネチカット・06437・ギルフォード・スティルメド・ドライブ・76

(72)発明者 マイケル・バーリン

アメリカ合衆国・ニュージャージー・08822・フレミントン・ヘンドリック・ロード・14

(72)発明者 ウェイ・ジャン

アメリカ合衆国・コネチカット・06443・マディソン・オープニング・ロード・218

(72)発明者 ジン・ワン

アメリカ合衆国・コネチカット・06460・ミルフォード・エルム・ストリート・25

審査官 水島 英一郎

(56)参考文献 国際公開第2018/148443 (WO, A1)

国際公開第2014/134776 (WO, A1)

国際公開第2014/134774 (WO, A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C07D

CAplus (STN)

REGISTRY (STN)