

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-537784

(P2024-537784A)

(43)公表日 令和6年10月16日(2024.10.16)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04 1 4 4	4 C 0 7 6
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	C 0 7 D 487/04	C S P 4 C 0 8 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 K 47/54 (2017.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
A 6 1 K 31/519(2006.01)	A 6 1 K 47/54	

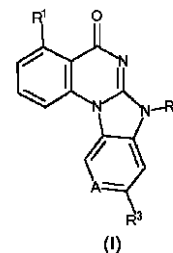
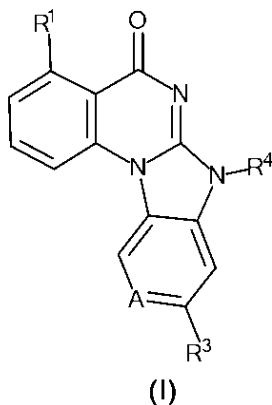
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全210頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2024-519423(P2024-519423)	(71)出願人	503385923
(86)(22)出願日	令和4年9月27日(2022.9.27)		ベーリンガー インゲルハイム インター
(85)翻訳文提出日	令和6年3月28日(2024.3.28)		ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
(86)国際出願番号	PCT/EP2022/076850		シュレンクテル ハフツング
(87)国際公開番号	WO2023/052363		ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
(87)国際公開日	令和5年4月6日(2023.4.6)		ハイム アム ライン ビンガー シュトラ
(31)優先権主張番号	21199982.6		ーセ 1 7 3
(32)優先日	令和3年9月29日(2021.9.29)	(74)代理人	100094569
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		弁理士 田中 伸一郎
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA ,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く	(74)代理人	100103610
			弁理士 ▲吉▼田 和彦
		(74)代理人	100109070
			弁理士 須田 洋之
		(74)代理人	100119013
			弁理士 山崎 一夫
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 新規テトラヒドロキノリン及びSMARCAの分解誘導物質としてそれらを含むタンパク質分解誘導キメラ (PROTAC)

(57)【要約】

本発明は、式 (I) の化合物



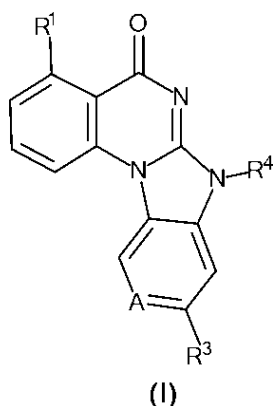
〔式中、A、R¹、R³及びR⁴基は、特許請求の範囲及び明細書において与えられる意味を有する〕、式 (I) のかかる化合物を含むタンパク質分解誘導キメラ (PROTAC)、SMARCAの分解誘導物質としてのそれらの使用、この種のPROTACを含有する医薬組成物、及び特に、腫瘍性疾患の治療及び／又は予防のための

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物又はその塩。

【化 1】



10

【式中、

A は、 $-C(R^2)-$ 又は $-N-$ であり；

R^1 は、ハロゲン又は $-NH_2$ であり；

R^2 は、水素、ハロゲン及び $-OX$ からなる群から選択され；

20

R^3 は、ハロゲン、 C_{5-7} -カルボシクリル及び 4～12 員ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記 C_{5-7} -カルボシクリル又は 4～12 員ヘテロシクリルは、 C_{1-3} -アルキル、 $-NR^aR^b$ 、 $-N(R^a)COOR^b$ 及び $-COOR^a$ からなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基で置換されてもよく；

R^4 は、 C_{1-4} -アルキル、 C_{3-6} -カルボシクリル及び 4～6 員ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記 C_{3-6} -カルボシクリル又は 4～6 員ヘテロシクリルは、 C_{1-3} -アルキル及び $-OH$ からなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基で置換されてもよく；

X は、水素、 C_{1-4} -アルキル、 $-C(O)OC_{1-4}$ -アルキル、 $-(CH_2)_n-[O(CH_2)_2]_m-Y$ 及び 4～7 員ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記 C_{1-4} -アルキルは、 $-COOR^a$ 及び $-NR^aR^b$ からなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基で置換されてもよく；

30

Y は、 C_{1-3} -アルキル、 $-COOR^a$ 及び $-NR^aR^b$ からなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基で置換されてもよい $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 及び 4～7 員ヘテロシクリルからなる群から選択され；

R^a 及び R^b は、各出現時に独立して、水素又は C_{1-4} -アルキルであり；

n は、1、2、3 及び 4 からなる群から選択される整数であり；

m は、0、1、2、3、4 よび 5 からなる群から選択される整数である】

【請求項 2】

n が、1、2 若しくは 3 であり；且つ／又は

40

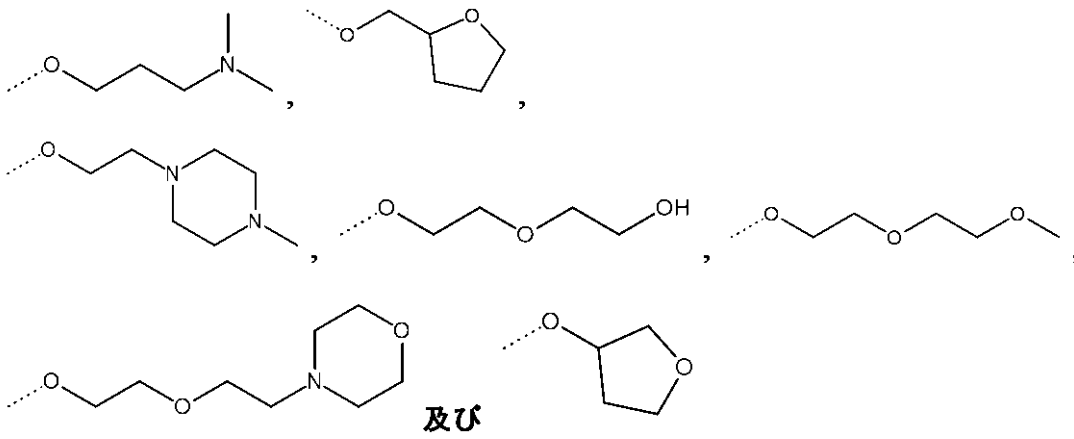
m が、0 又は 1 である、請求項 1 に記載の化合物
又はその塩。

【請求項 3】

R^2 が、水素、フッ素、 $-OCH_3$ 、

50

【化 2】



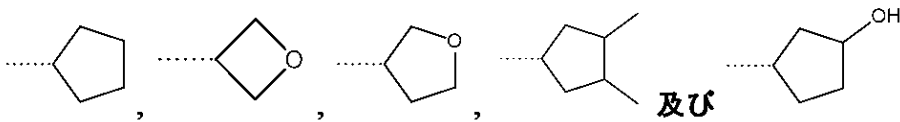
10

からなる群から選択される、請求項 1 又は 2 に記載の化合物
又はその塩。

【請求項 4】

R^4 が、エチル、

【化 3】



20

からなる群から選択される、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物
又はその塩。

【請求項 5】

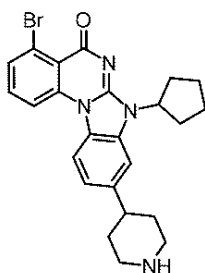
30

40

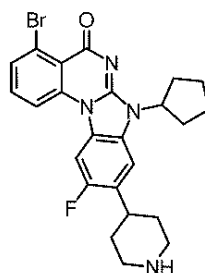
50

【化 4】

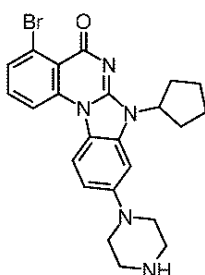
28a



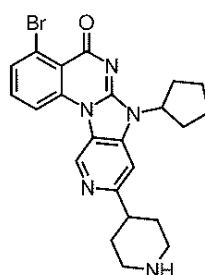
28f



28b

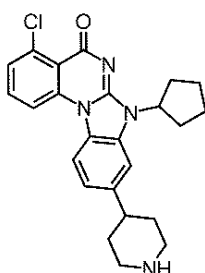


28g

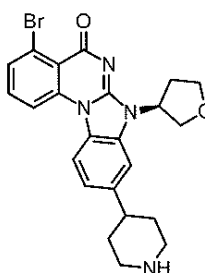


10

28c

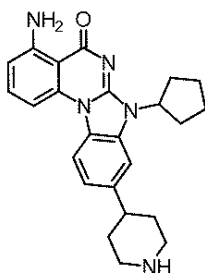


28h

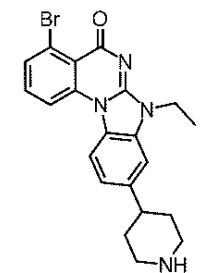


20

28d

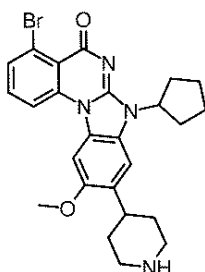


28i

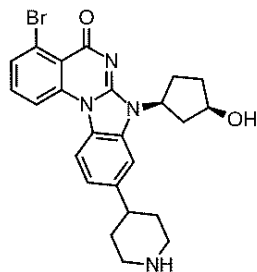


30

28e

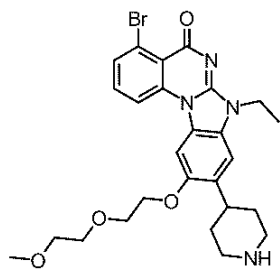


28j

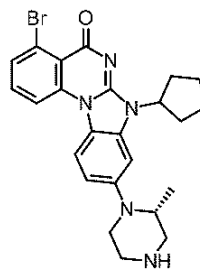


40

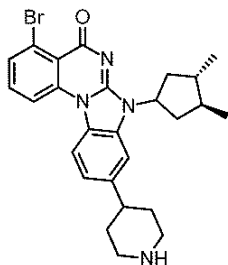
28k



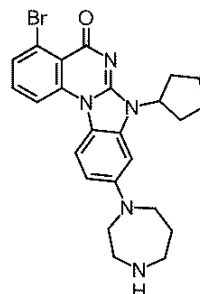
28p



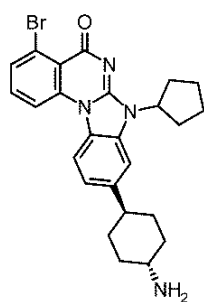
28l



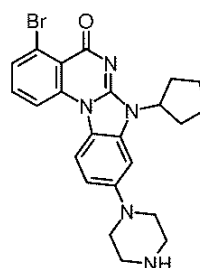
28q



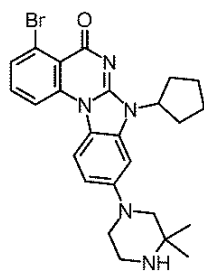
28m



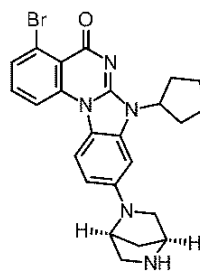
28r



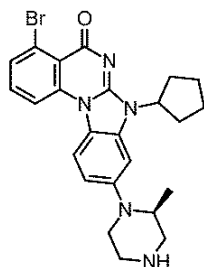
28n



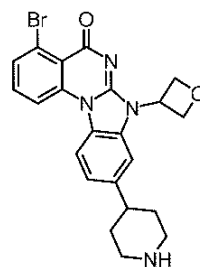
28s



28o



28t



10

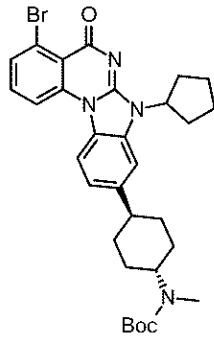
20

30

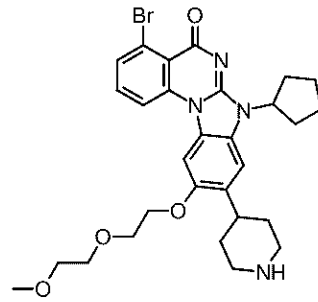
40

50

28u

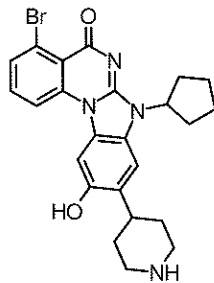


28y

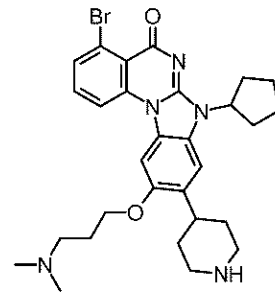


10

32a

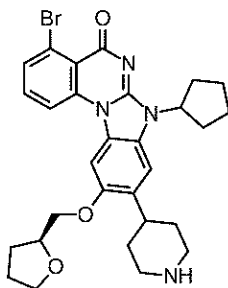


28z

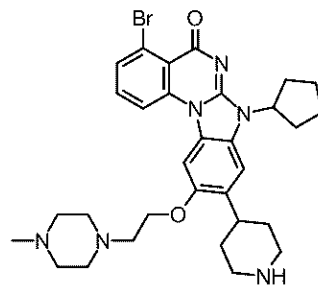


20

28v

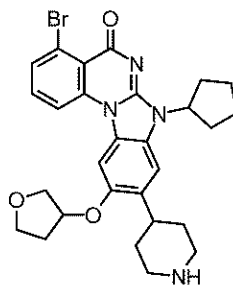


28aa



30

28x



からなる群から選択される、請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその塩。

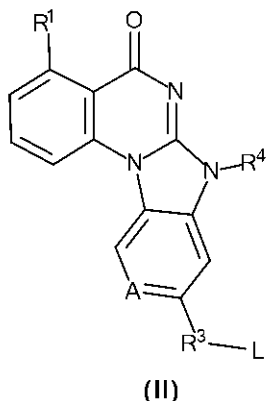
【請求項 6】

式 (I I) の化合物又はその塩。

40

50

【化 5】



10

【式中、

A、 R^1 及び R^4 は、請求項1～5のいずれか1項に定義した通りであり；

R^3 は、 C_{5-7} -カルボシクリル又は4～12員ヘテロシクリルであり、前記 C_{5-7} -カルボシクリル又は4～12員ヘテロシクリルは、 C_{1-3} -アルキル及び-N R^a R R^b からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で置換されてもよく； R^a 及び R^b は、請求項1に定義されている通りであり；

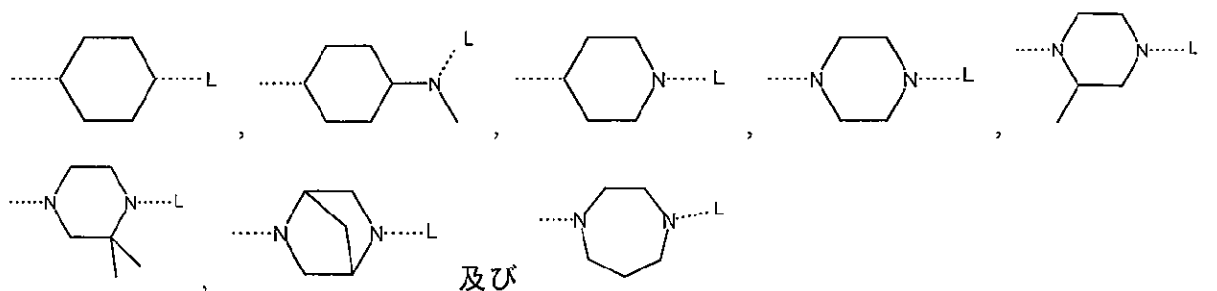
Lは、それぞれ独立して、 C_{3-5} -カルボシクリル及び-OHからなる群から選択される1つ又は複数の置換基により置換されてもよい C_{1-15} -アルキルであり、前記 C_{1-15} -アルキルの1つ又は複数のあらゆる炭素原子は、酸素又は窒素により置き換えられてもよい]

20

【請求項7】

R^3 が、

【化 6】



30

からなる群から選択される、請求項6に記載の化合物又はその塩。

【請求項8】

Lが、それぞれ独立して、 C_{1-3} -アルキル、 C_{3-5} -カルボシクリル及び-OHからなる群から選択される1つ又は複数の置換基により置換されてもよい直鎖の C_{1-8} -アルキルであり、前記直鎖の C_{1-8} -アルキルの1つ又は複数のあらゆる炭素原子が、酸素又は窒素により置き換えられてもよい、請求項6又は7に記載の化合物、又はその塩。

40

【請求項9】

— 請求項1～5のいずれか1項に記載の式(I)の化合物、
— リンカー、及び
— E3ユビキチンリガーゼ結合部位、
を含み、前記リンカーが、前記式(I)の化合物を前記E3ユビキチンリガーゼ結合部位に連結する、コンジュゲート

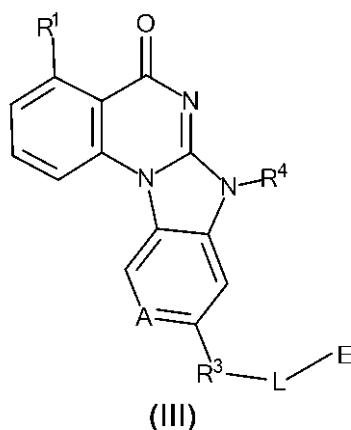
50

又はその塩。

【請求項 10】

式 (III) の化合物又はその塩。

【化 7】



10

〔式中、

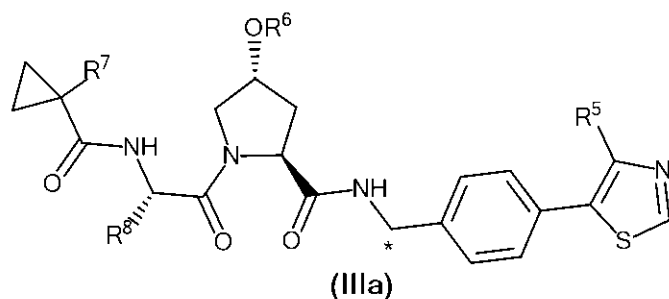
A、R¹及びR⁴は、請求項 1～9 のいずれか 1 項に定義した通りであり；

R³及びLは、請求項 6～8 のいずれか 1 項に定義した通りであり；

20

Eは式 (III a)：

【化 8】



30

〔式中、

R⁵は、水素、C₁₋₃-アルキル及び-COOR^aからなる群から選択され；

R⁶は、水素又は-C(O)C₁₋₅アルキルであり；

R⁷は、ハロゲン、-NR^aR^b、-CN、C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-ハロアルキル、-C(O)OC₁₋₃-アルキル、C₃₋₇-カルボシクリル及び4-7員ヘテロシクリルからなる群から選択され；

又はR⁷は、R⁷が結合されるシクロプロピルと一緒にカルボシクリルを形成するC₃₋₅アルキルであり；

R⁸は、

40

C₃₋₄-カルボシクリルにより置換されてもよい分枝C₃₋₆-アルキル；

又はC₁₋₃-アルキル及びハロゲンからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で置換されてもよいC₄₋₁₁-カルボシクリルであり；

R^a及びR^bは、各出現時に独立して、水素又はC₁₋₄アルキルであり；

*は、Lが結合される原子を表す)の基である]

【請求項 11】

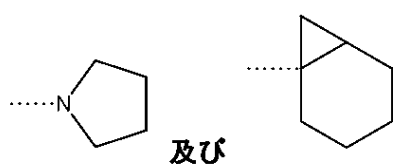
R⁵が、水素、メチル及び-C(O)OCH₂CH₃からなる群から選択され；

R⁶が、水素、-C(O)CH₃及び-C(O)(CH₂)₃CH₃からなる群から選択され；

R⁷が、フッ素、-N(CH₃)₂、-CN、メチル、-CF₃、-C(O)OCH₃、シ

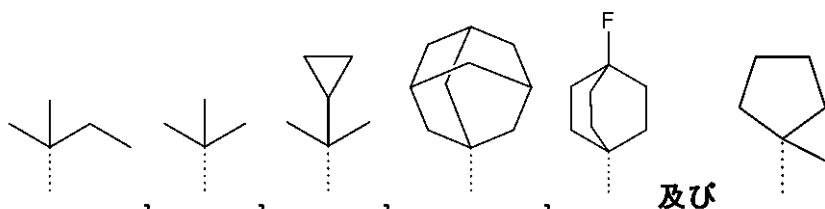
50

クロプロピル、
【化 9】



からなる群から選択され；
 R^8 が、
【化 10】

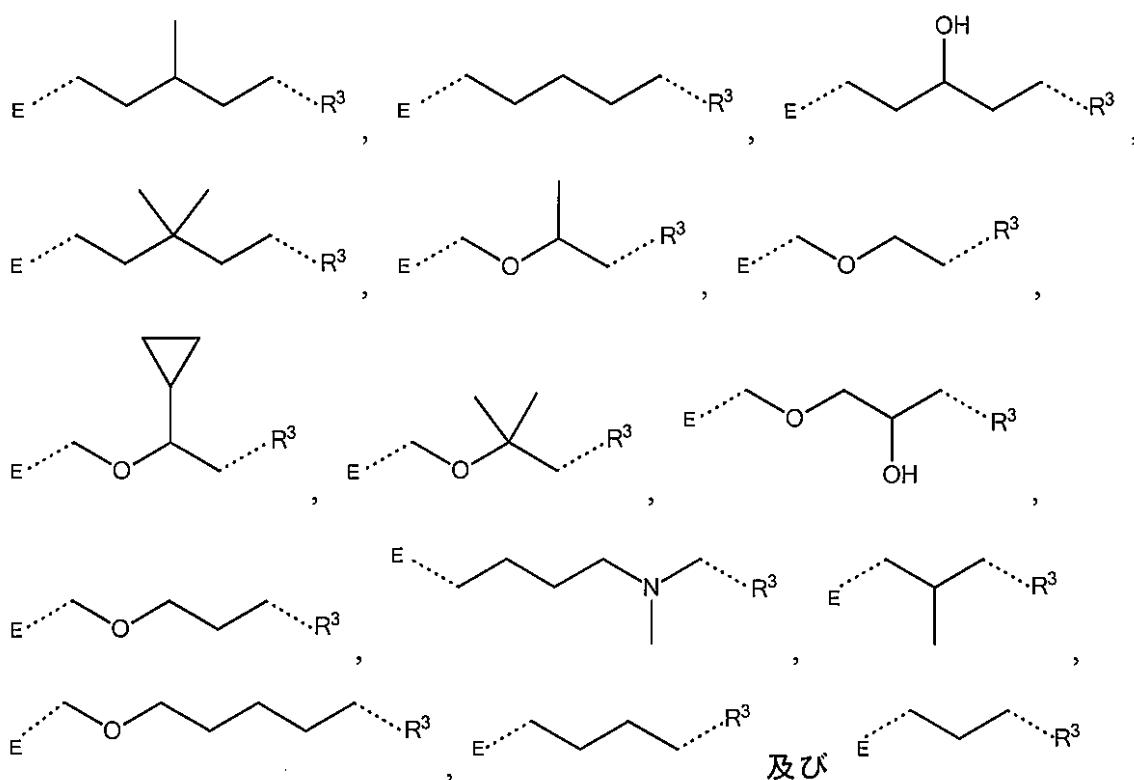
10



からなる群から選択される、請求項 10 に記載の化合物；
又はその塩。

20

【請求項 12】
 L が、
【化 11】



30

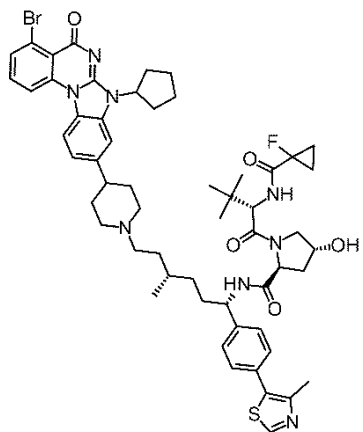
40

【式中、--- R^3 は、 L と R^3 との間の結合を示し、E---は、Eと L との間の結合を示す】からなる群から選択される、請求項 10 又は 11 に記載の化合物又はその塩。
【請求項 13】

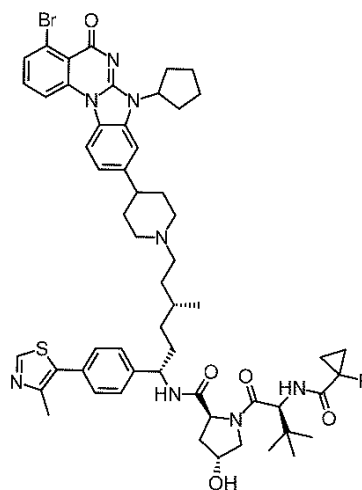
50

【化 1 2】

42a

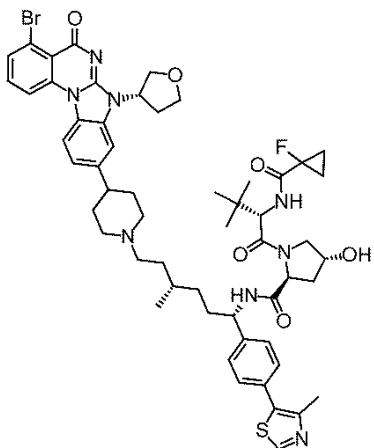


42d

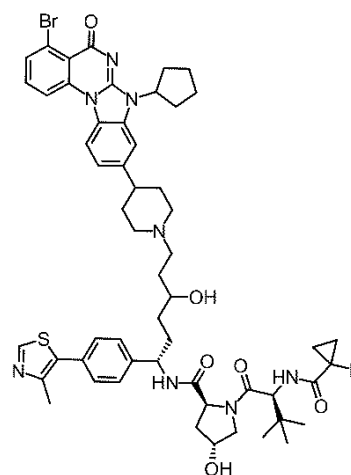


10

42b

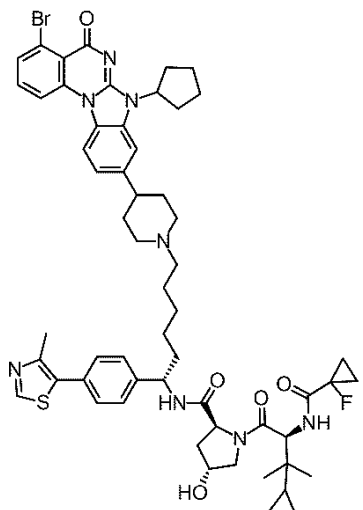


42e

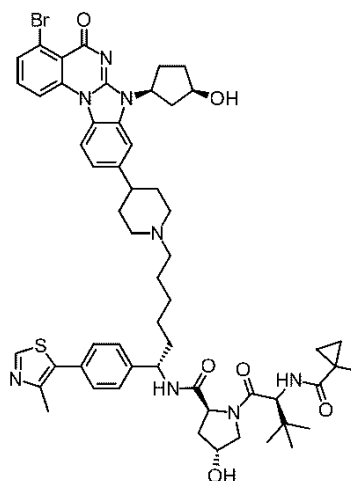


20

42c



42f

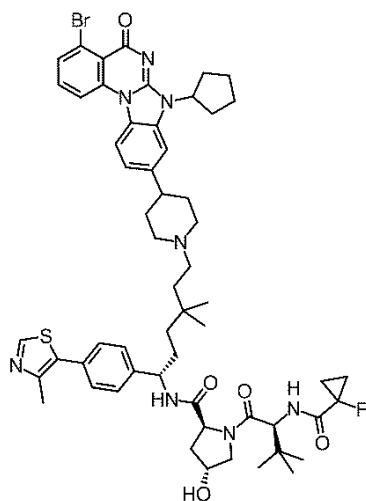


30

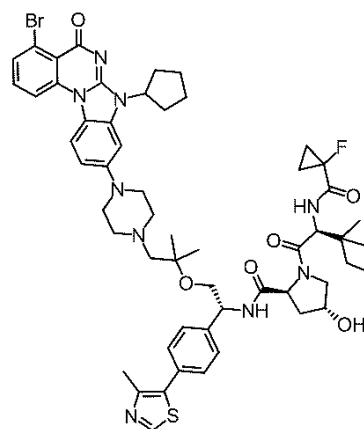
40

50

42g

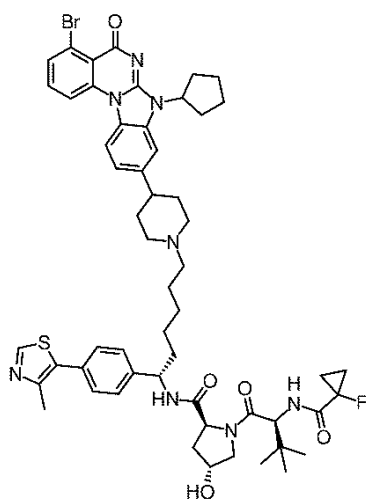


42j

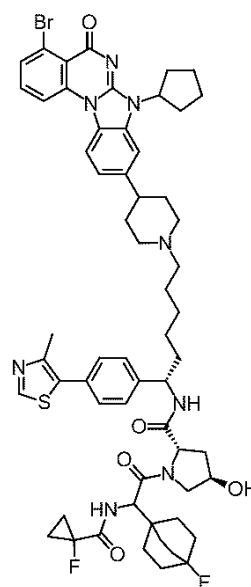


10

42h

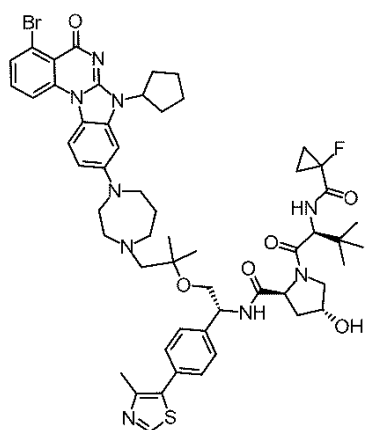


42k

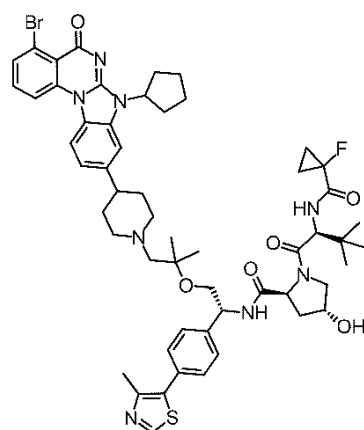


20

42i



42l

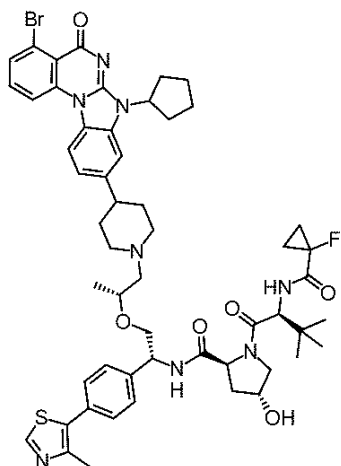


30

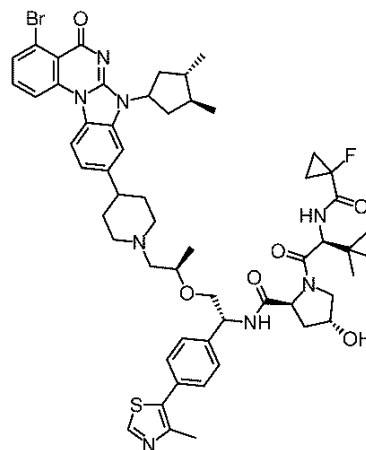
40

50

42m

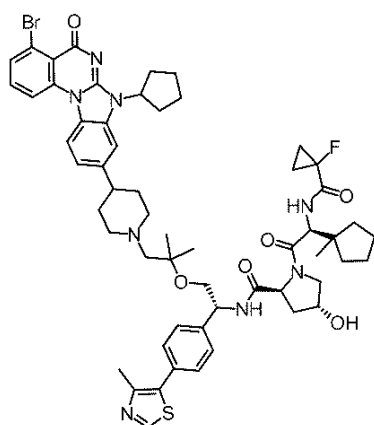


42p

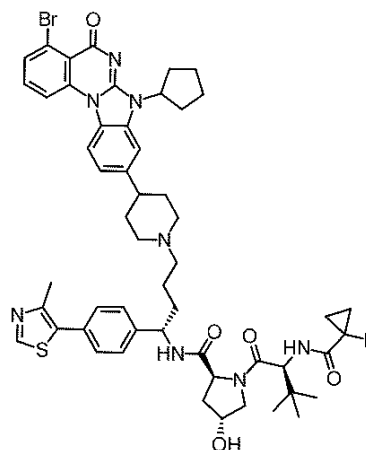


10

42n

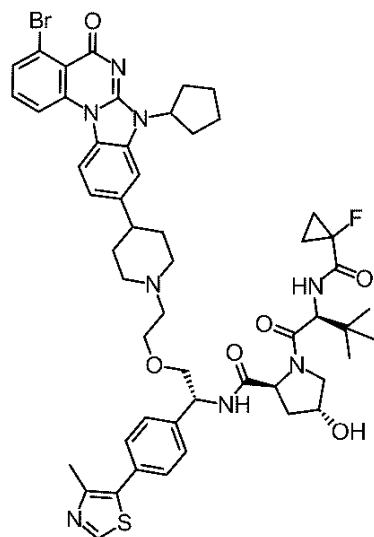


42q

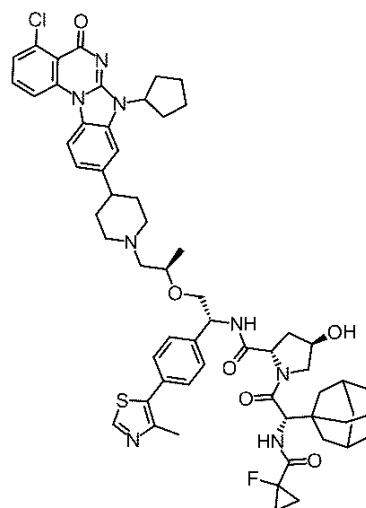


20

42o



42r

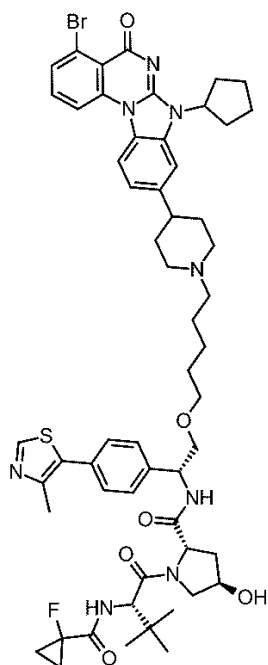


30

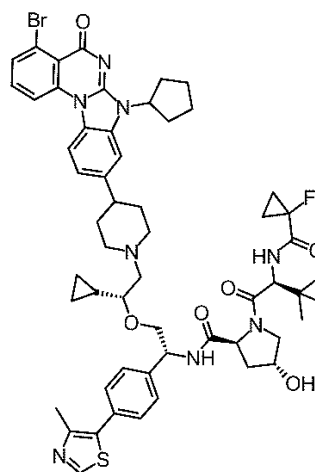
40

50

42s

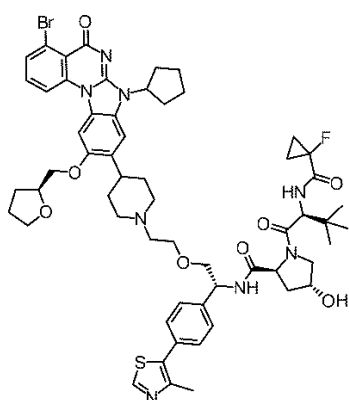


42v

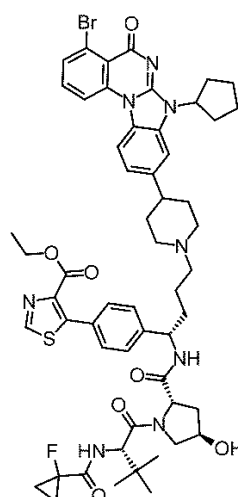


10

42t

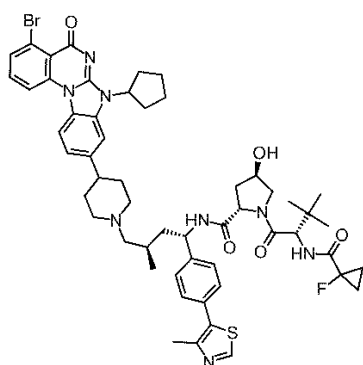


42w

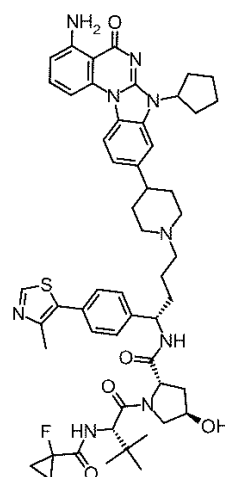


20

42u



42x

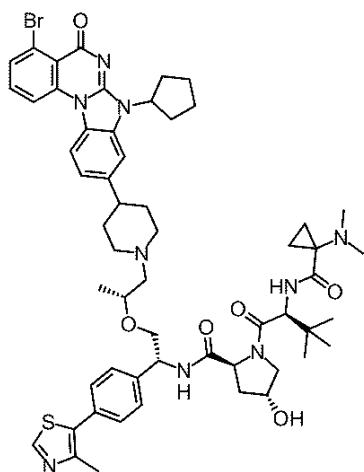


30

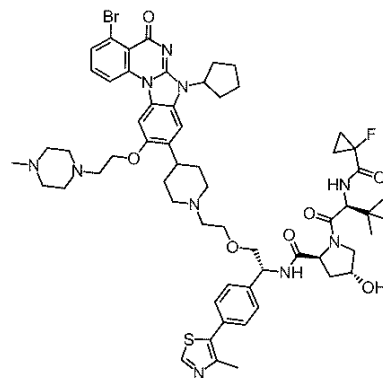
40

50

42y

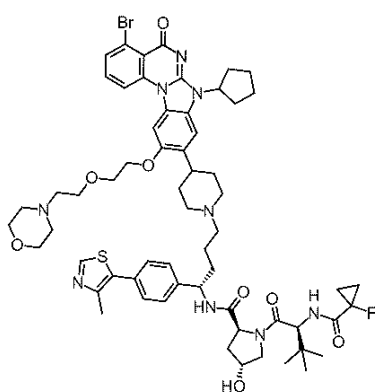


42ab

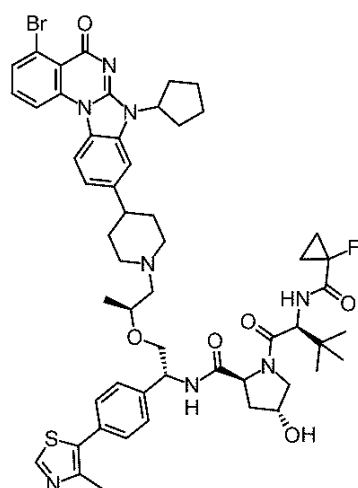


10

42z

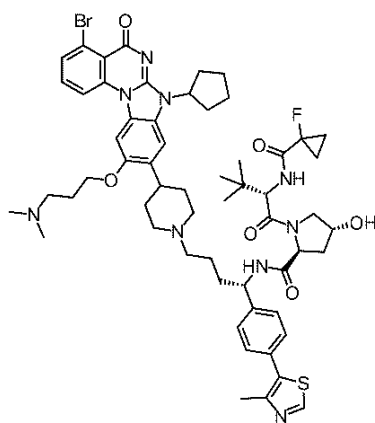


42ac

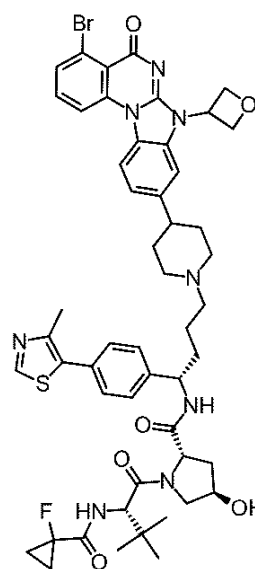


20

42aa



42ad

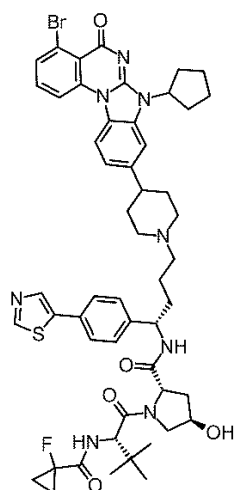


30

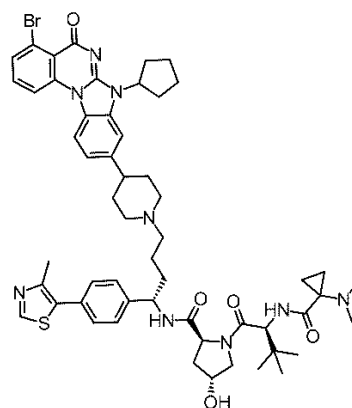
40

50

42ae

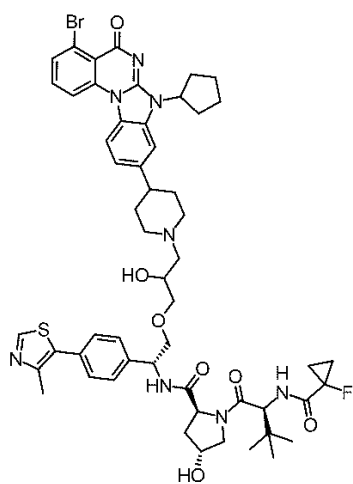


42ah

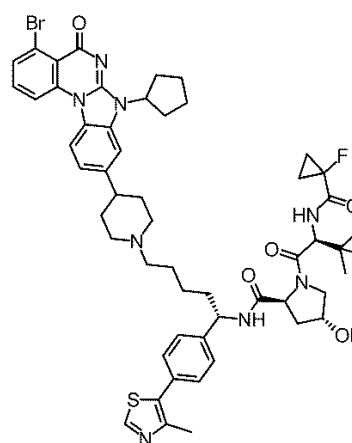


10

42af

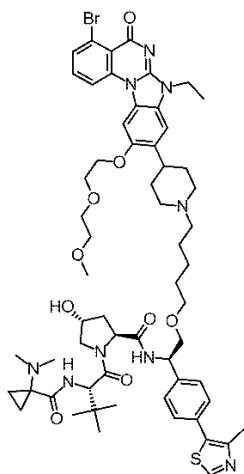


42ai

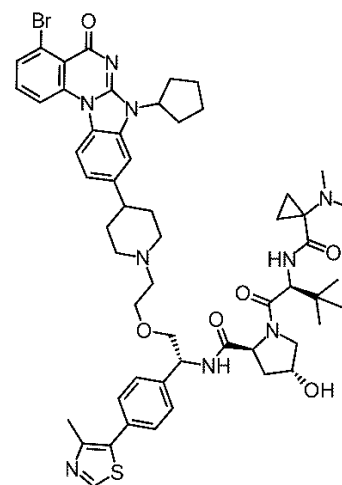


20

42ag



42aj

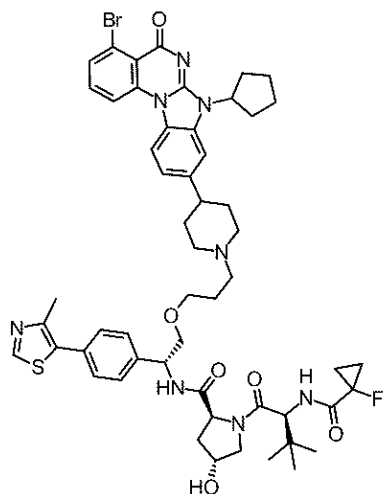


30

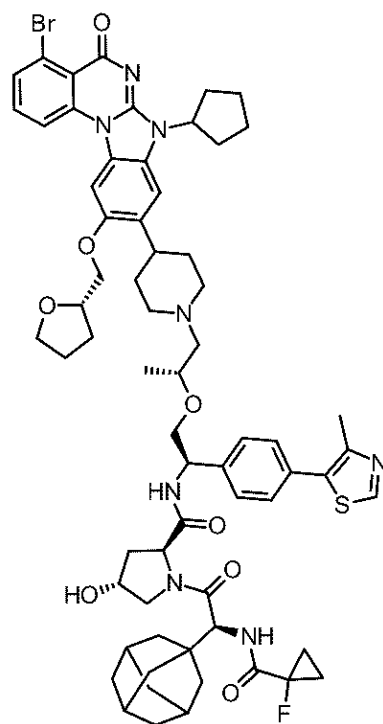
40

50

42ak

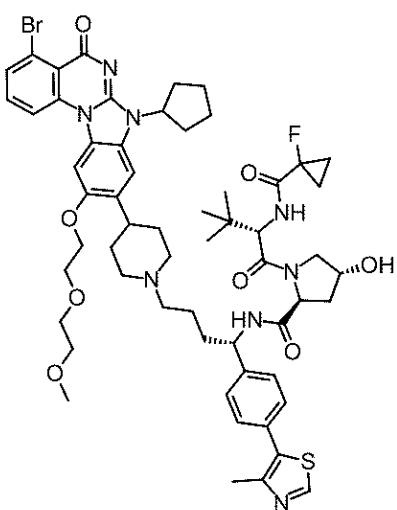


42an



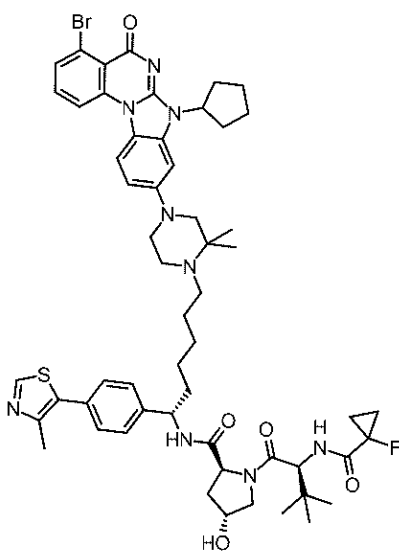
10

42al



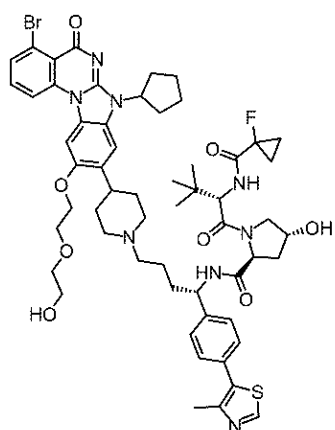
20

42ao



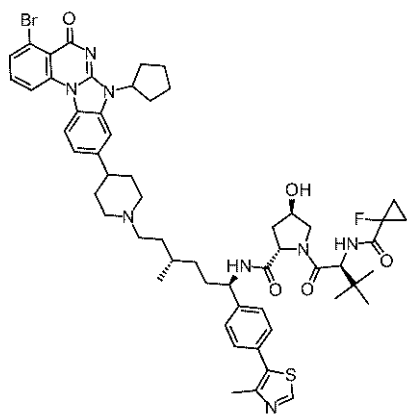
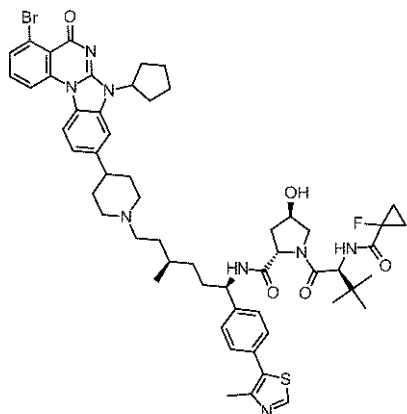
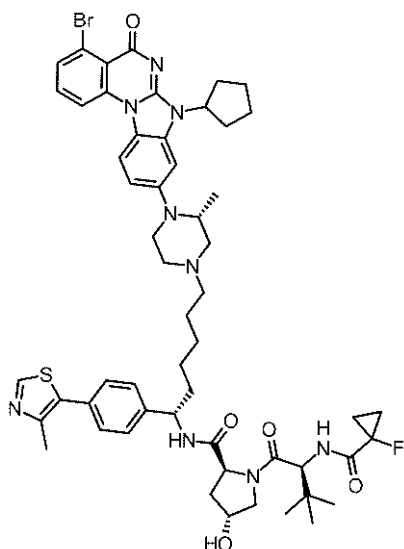
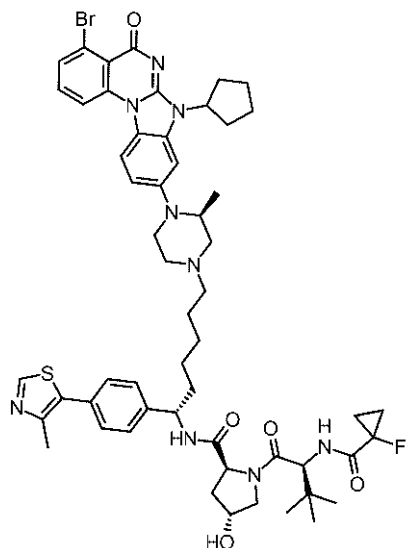
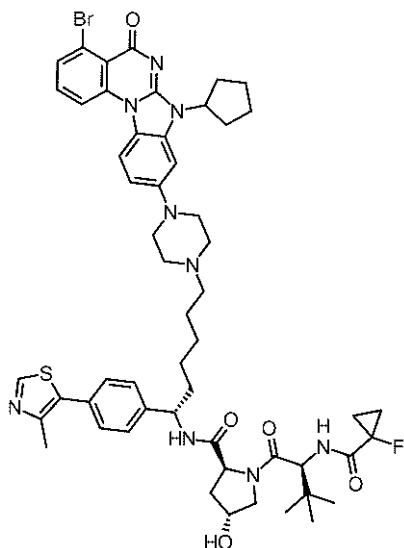
30

42am

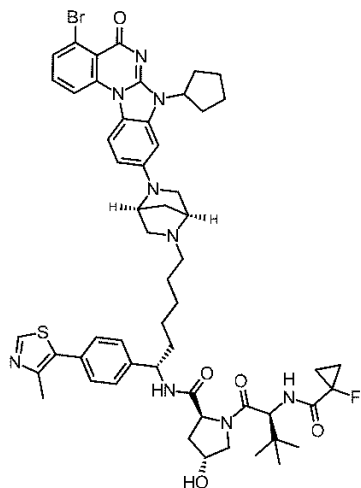


40

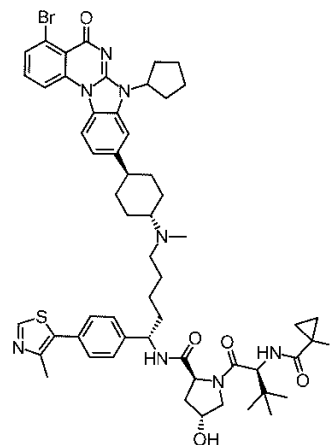
50



42au

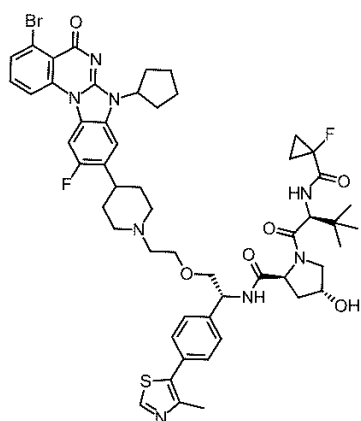


42ax

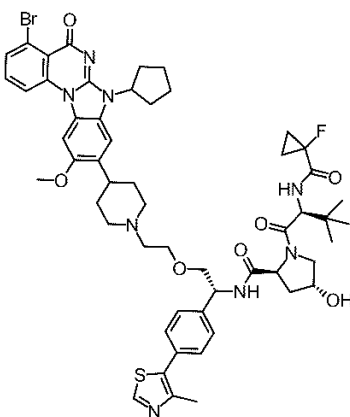


10

42av

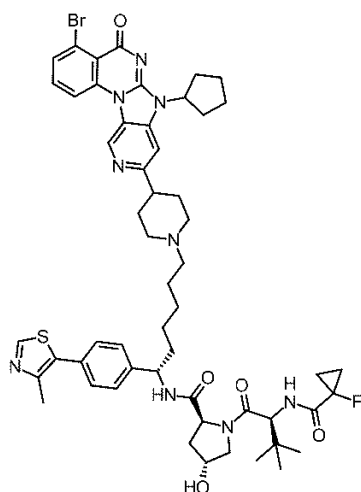


42ay

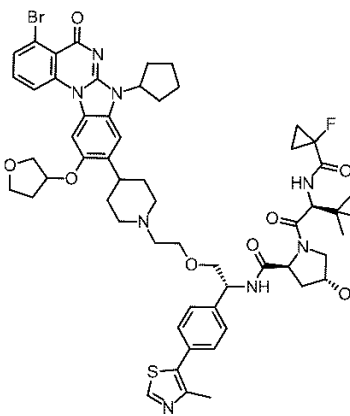


20

42aw



42az

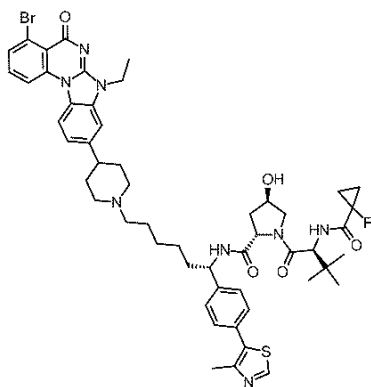


30

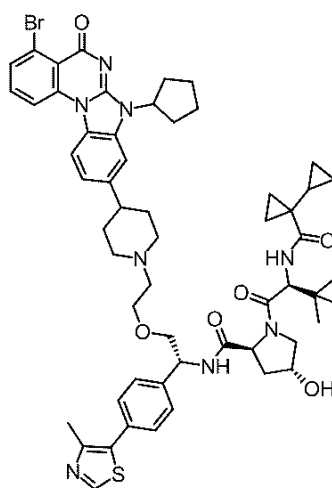
40

50

42ba

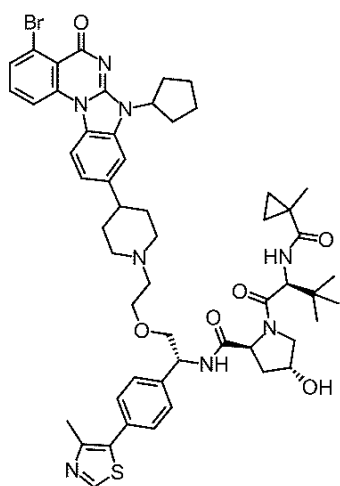


42bd

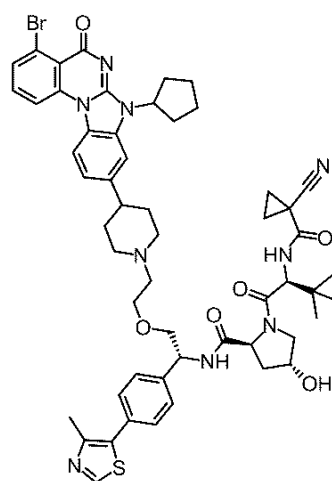


10

42bb

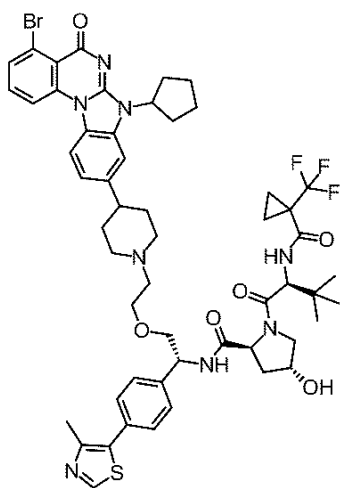


42be

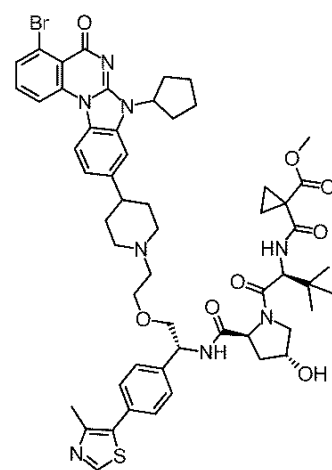


20

42bc



42bf

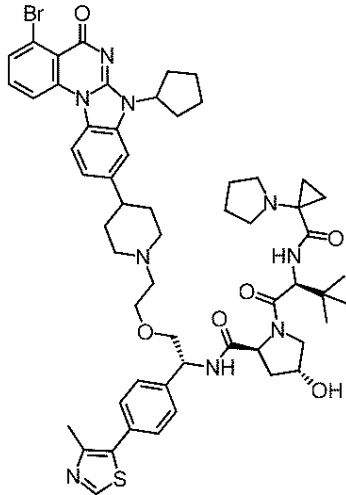


30

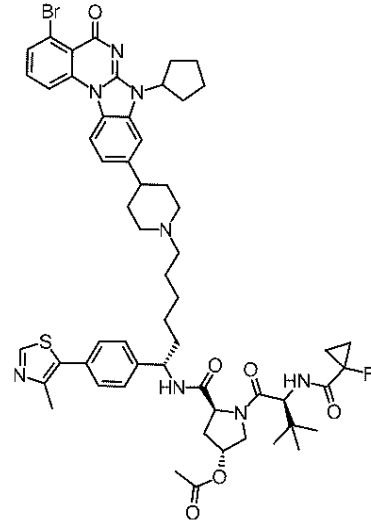
40

50

42bg

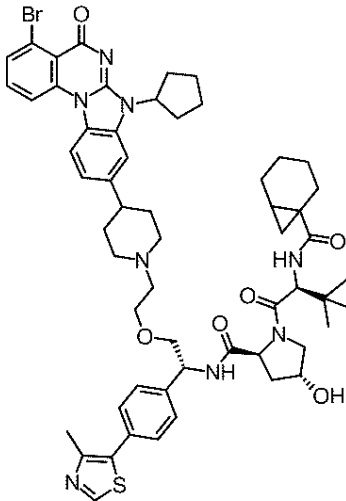


42bj



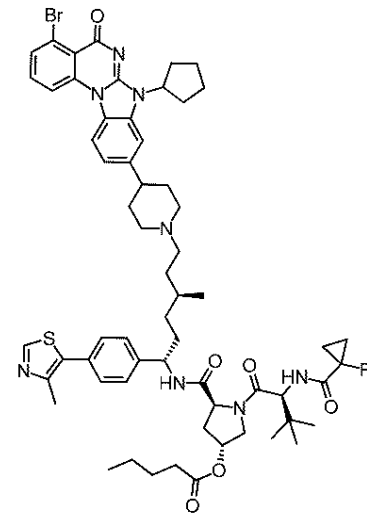
10

42bh



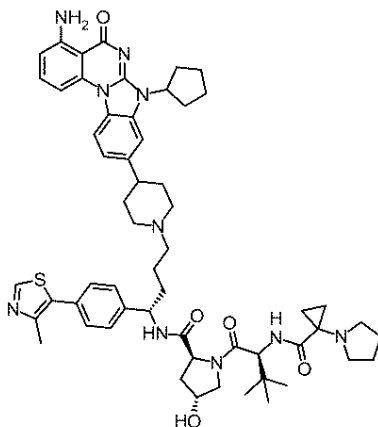
20

42bk



30

42bi



40

からなる群から選択される、請求項 9 に記載のコンジュゲート又は請求項 10～12 のいずれか 1 項に記載の化合物
又はその塩。

【請求項 14】

医薬品として使用するための、請求項 9 に記載のコンジュゲート、又は請求項 10～13 のいずれか 1 項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 15】

がんの治療及び／又は予防に使用するための、請求項 9 に記載のコンジュゲート、又は請求項 10～13 のいずれか 1 項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

50

【請求項 16】

前記コンジュゲート、化合物又は薬学的に許容される塩が、少なくとも1種の他の薬学的に活性な物質と組み合わせて投与される、請求項15に記載の使用のためのコンジュゲート、化合物又は薬学的に許容される塩。

【請求項 17】

がんの治療及び／又は予防のための方法であって、治療有効量の、請求項9に記載のコンジュゲート、又は請求項10～13のいずれか1項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とするヒトに投与するステップを含む、方法。

【請求項 18】

コンジュゲート、化合物又は薬学的に許容される塩が、治療有効量の少なくとも1種の他の薬学的に活性な物質と組み合わせて投与される、請求項17に記載の方法。

【請求項 19】

請求項9に記載のコンジュゲート、又は請求項10～13のいずれか1項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、及び1種又は複数の薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

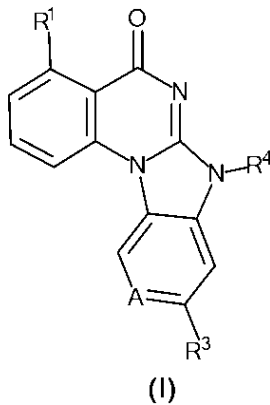
【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規なテトラヒドロキノリン及び式(I)：

【化1】



【式中、A、R¹、R³及びR⁴基は、特許請求の範囲及び明細書において与えられる意味を有し、SMARCA結合剤として、及び／又はタンパク質分解誘導キメラ(PROTAC)を調製するために用いることができる】の誘導体に関する。本発明はさらに、かかるPROTAC及び誘導体、SMARCAの分解誘導物質(degrader)としてのそれらの使用、この種のPROTACを含有する医薬組成物、特に腫瘍性疾患の治療及び／又は予防のための薬剤としてのそれらの医学的使用に関する。

【背景技術】

【0002】

古典的な小分子薬物は、標的タンパク質に結合して、それらの活性を調節し、ほとんどの場合において阻害する。一方、タンパク質分解誘導キメラ(PROTAC)は、それらの標的タンパク質に結合して分解される。PROTACは、分解されようとするタンパク質に結合する部分、E3ユビキチンリガーゼに結合する第2の部分、リンカーからなる三要素分子(tripartite molecule)である。薬物標的、PROTAC、及びリガーゼからなる三量体複合体が形成される場合は常に、リガーゼがその標的に近接することによって、標的タンパク質がユビキチン化される。次いで、標的タンパク質上のマルチユビキチン鎖がプロテアソームにより認識され、その標的タンパク質は分解される(Collins et al., 2017; Hughes and Ciulli, 2017; Toure and Crews, 2016)。

【0003】

古典的な小分子薬物とは異なり、準化学量論的性質におけるPROTAC駆動分解機能は、有効性を達成するためにより低い全身曝露を必要とする (Bondeson et al., 2015; Winter et al., 2015)。PROTACは、形成された三元複合体のタンパク質-タンパク質相互作用界面の相補性の差により、標的リガンドそのものよりもタンパク質分解についての高次の選択性を表すことが示されている (Bondeson et al., 2018; Gadd et al., 2017; Nowak et al., 2018; Zengerle et al., 2015)。さらに、PROTACは、分解が機能的に疾患の原因となっているタンパク質ドメインに限定されないため、新薬の開発につながるようなプロテオームを拡大する見込みがある。新薬の開発につながらない標的と伝統的にみなされてきた、難易度の高いマルチドメインタンパク質の場合では、最もリガンド可能なドメインは、その機能性又は小分子の遮断に対する脆弱性と無関係の、分解についての標的であり得る (Gechijian et al., 2018)。

10

BAF (SWI/SNF) クロマチンリモデリング複合体のATP依存性の活性は、DNA上のヌクレオソームのポジショニングに影響し、それによって、転写、DNA修復、有糸分裂中の染色体の脱連環を含めた、クロマチン構造に関連する多くの細胞プロセスに影響する (Kadoch and Crabtree, 2015; St Pierre and Kadoch, 2017)。BAF複合体のいくつかのサブユニットは、ヒトのがんにおいて反回性に突然変異し、少なくとも1つのBAF複合体サブユニットが突然変異されるヒト腫瘍は、およそ20%になる。この複合体は、2種の相互に排他的なATPase、SMARCA2及びSMARCA4を含有する。

20

【0004】

SMARCA4は、その中でもとりわけ、肺、肝臓、及び結腸を含めた、いくつかの腫瘍の徴候において、反回性に突然変異するサブユニットである。突然変異は、タンパク質のある特定の部分にクラスター形成せず、したがって、ほとんどが機能欠失型の事象であると推定される (Hodges et al., 2016; Kadoch et al., 2013; Shain and Pollack, 2013; St Pierre and Kadoch, 2017)。SMARCA4は、固形腫瘍において腫瘍抑制因子として働き、発癌転写プログラムを維持し、増殖を促進するために必要であるように (Shi et al., 2013)、急性骨髄性白血病 (AML) におけるSMARCA4の役割は著しく異なる。SMARCA2活性の選択的抑制は、SMARCA4変異がんについての治療コンセプトとして提案されている (Hoffman et al., 2014; Oike et al., 2013; Wilson et al., 2014)。

30

SMARCA2及びSMARCA4のプロモドメイン (SMARCA2/SMARCA4^{BD}) を標的とする小分子リガンドが報告されている (Gerstenberger et al., 2016; Hoffman et al., 2014; Sutherell et al., 2016, Lu et al., 2018; WO 2016/138114)。

【0005】

SMARCA2及び/又はSMARCA4を分解するPROTACもやはり報告されている (Farnaby et al., 2019及びWO 2020/078933)。これらのPROTACは、他方のATPアーゼと比較して、一方のATPアーゼに選択的であることはない。

40

参考文献

Bondeson, D.P. *et al.* (2015). Catalytic in vivo protein knockdown by small-molecule PROTACs. *Nature Chemical Biology* 11, 611.

Bondeson, D.P. *et al.* (2018). Lessons in PROTAC Design from Selective Degradation with a Promiscuous Warhead. *Cell Chemical Biology* 25, 78-87.e75.

Collins, I. *et al.* (2017). Chemical approaches to targeted protein degradation through modulation of the ubiquitin-proteasome pathway. *Biochem J* 474, 1127-1147.

Farnaby, W. *et al.* (2019). BAF complex vulnerabilities in cancer demonstrated via structure-based PROTAC design. *Nature Chemical Biology* 15, 672-680.

Gadd, M.S. *et al.* (2017). Structural basis of PROTAC cooperative recognition for selective protein degradation. *Nature Chemical Biology* 13, 514-521.

10

Gechijian, L.N. *et al.* (2018). Functional TRIM24 degrader via conjugation of ineffectual bromodomain and VHL ligands. *Nature Chemical Biology* 14, 405-412.

Gerstenberger, B.S. *et al.* (2016). Identification of a Chemical Probe for Family VIII Bromodomains through Optimization of a Fragment Hit. *Journal of Medicinal Chemistry* 59, 4800-4811.

Hodges, C. *et al.* (2016). The Many Roles of BAF (mSWI/SNF) and PBAF Complexes in Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med* 6.

Hoffman, G.R. *et al.* (2014). Functional epigenetics approach identifies BRM/SMARCA2 as a critical synthetic lethal target in BRG1-deficient cancers. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 111, 3128-3133.

20

Hughes, S.J. and Ciulli, A. (2017). Molecular recognition of ternary complexes: a new dimension in the structure-guided design of chemical degraders. *Essays Biochem* 61, 505-516.

Kadoch, C. and Crabtree, G.R. (2015). Mammalian SWI/SNF chromatin remodeling complexes and cancer: Mechanistic insights gained from human genomics. *Science Advances* 1, e1500447-e1500447.

Kadoch, C. *et al.* (2013). Proteomic and bioinformatic analysis of mammalian SWI/SNF complexes identifies extensive roles in human malignancy. *Nature Genetics* 45, 592-601.

30

Lu, T. *et al.* (2018). Identification of small molecule inhibitors targeting the SMARCA2 bromodomain from a high-throughput screening assay. *Acta Pharmacologica Sinica* 39, 1-9.

Nowak, R.P. *et al.* (2018). Plasticity in binding confers selectivity in ligand-induced protein degradation. *Nature Chemical Biology*.

Oike, T. *et al.* (2013). A synthetic lethality-based strategy to treat cancers harboring a genetic deficiency in the chromatin remodeling factor BRG1. *Cancer Res* 73, 5508-5518.

40

Shain, A.H. and Pollack, J.R. (2013). The spectrum of SWI/SNF mutations, ubiquitous in human cancers. PLoS One 8, e55119.

Shi, J. *et al.* (2013). Role of SWI/SNF in acute leukemia maintenance and enhancer-mediated Myc regulation. Genes Dev 27, 2648-2662.

St Pierre, R. and Kadoch, C. (2017). Mammalian SWI/SNF complexes in cancer: emerging therapeutic opportunities. Curr Opin Genet Dev 42, 56-67.

Sutherland, C.L. *et al.* (2016). Identification and Development of 2,3-Dihydropyrrolo[1,2-a]quinazolin-5(1H)-one Inhibitors Targeting Bromodomains within the Switch/Sucrose Nonfermenting Complex. Journal of Medicinal Chemistry 59, 5095-5101.

Touret, M. and Crews, C.M. (2016). Small-Molecule PROTACS: New Approaches to Protein Degradation. Angew Chem Int Ed Engl 55, 1966-1973.

Wilson, B.G. *et al.* (2014). Residual complexes containing SMARCA2 (BRM) underlie the oncogenic drive of SMARCA4 (BRG1) mutation. Mol Cell Biol 34, 1136-1144.

Winter, G.E. *et al.* (2015). Phthalimide conjugation as a strategy for in vivo target protein degradation. Science 348, 1376-1381.

Zengerle, M. *et al.* (2015). Selective Small Molecule Induced Degradation of the BET Bromodomain Protein BRD4. ACS Chemical Biology 10, 1770-1777.

10

20

【発明を実施するための形態】

【0006】

化合物

現在、驚くべきことに、本発明の化合物は、さらなる利点を有することが判明している。特に、A、R¹、R³及びR⁴基が、以下に示す意味を有する、式(I)の化合物は、SMARCAの結合剤として作用し、かつ／又はSMARCAのPROTAC分解誘導物質を調製するために用いることができる。さらに、A、R¹、R³、R⁴、L及びE基が、以下に示す意味を有する、式(III)の化合物は、SMARCAの分解誘導物質として作用し、SMARCA4と比較してSMARCA2に選択的である。したがって、本発明による化合物は、例えば、過剰又は異常な細胞増殖を特徴とする疾患の治療に用いることができる。

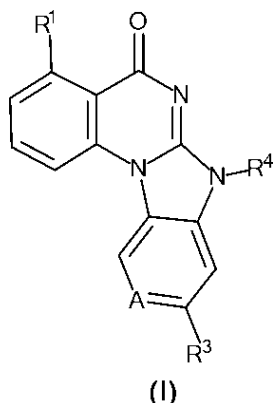
したがって、本発明の目的は、式(I)の化合物又はその塩

30

40

50

【化 2】



10

【式中、

Aは、 $-\text{C}(\text{R}^2)-$ 又は $-\text{N}-$ であり； R^1 は、ハロゲン又は $-\text{NH}_2$ であり； R^2 は、水素、ハロゲン及び $-\text{OX}$ からなる群から選択され；

R^3 は、ハロゲン、 C_{5-7} -カルボシクリル及び4～12員ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記 C_{5-7} -カルボシクリル又は4～12員ヘテロシクリルは、 C_{1-3} -アルキル、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{COOR}^b$ 及び $-\text{COOR}^a$ からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で置換されてもよく；

20

R^4 は、 C_{1-4} -アルキル、 C_{3-6} -カルボシクリル及び4～6員ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記 C_{3-6} -カルボシクリル又は4～6員ヘテロシクリルは、 C_{1-3} -アルキル及び $-\text{OH}$ からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で置換されてもよく；

Xは、水素、 C_{1-4} アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-4}$ -アルキル、 $-(\text{CH}_2)_n-[\text{O}(\text{CH}_2)_2]_m-\text{Y}$ 及び4～7員ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記 C_{1-4} -アルキルは、 $-\text{COOR}^a$ 及び $-\text{NR}^a\text{R}^b$ からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で置換されてもよく；

Yは、 C_{1-3} -アルキル、 $-\text{COOR}^a$ 及び $-\text{NR}^a\text{R}^b$ からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で置換されてもよい $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 及び4～7員ヘテロシクリルからなる群から選択され；

30

 R^a 及び R^b は、各出現時に独立して、水素又は C_{1-4} アルキルであり；

nは、1、2、3及び4からなる群から選択される整数であり；

mは、0、1、2、3、4及び5からなる群から選択される整数である】である。

【0007】

式(I)の一態様では、nは、1、2又は3である。

式(I)の別の態様では、mは、0又は1である。

式(I)の別の態様では、nは、1、2又は3であり、mは、0又は1である。

式(I)の別の態様では、nは1であり、mは0である。

40

式(I)の別の態様では、nは1であり、mは1である。

式(I)の別の態様では、nは2であり、mは0である。

式(I)の別の態様では、nは2であり、mは1である。

式(I)の別の態様では、nは3であり、mは0である。

式(I)の別の態様では、nは3であり、mは1である。

【0008】

式(I)の別の態様では、 $m+n$ の合計は8を超えず、好ましくは $m+n$ の合計は7を超えず、好ましくは $m+n$ の合計は6を超えず、好ましくは $m+n$ の合計は5を超えず、好ましくは $m+n$ の合計は4を超えず、好ましくは $m+n$ の合計は3を超えない。

式(I)の別の態様では、Aは $-\text{C}(\text{R}^2)-$ である。好ましくは、Aは $-\text{C}(\text{H})-$

50

である。

式 (I) の別の態様では、 R^1 は、臭素、塩素又は $-NH_2$ ある。好ましくは、 R^1 は、臭素である。

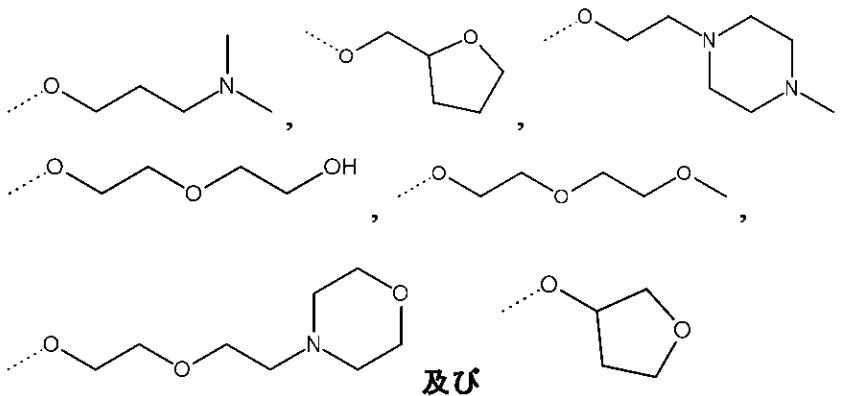
式 (I) の別の態様では、 R^2 は、水素、ハロゲン、 $-O-C_{1-4}$ -アルキル、 $-O-(CH_2)_n-[O(CH_2)_2]_m-Y$ 及び $-O$ -ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記ヘテロシクリルは、4～7員であり、前記 C_{1-4} -アルキルは、少なくとも1つの $-NR^aR^b$ で置換されてもよい。

【0009】

式 (I) の別の態様では、 R^2 は、水素、ハロゲン、 $-O-C_{1-3}$ -アルキル、 $-O-CH_2$ -ヘテロシクリル、 $-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2$ -ヘテロシクリル、 $-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2OH$ 、 $-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-C_{1-3}$ -アルキル及び $-O$ -ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記ヘテロシクリルは、4員～7員であり、前記ヘテロシクリル又は C_{1-3} -アルキルは、 C_{1-3} -アルキル及び $-NR^aR^b$ からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で置換してもよい。

10

式 (I) の別の態様では、 R^2 は、水素、フッ素、 $-OCH_3$ 、
【化3】



20

からなる群から選択される。好ましくは、 R^2 は、水素である。

【0010】

式 (I) の別の態様では、 R^3 は、ハロゲン、 C_{5-7} -カルボシクリル及び5～8員ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記 C_{5-7} -カルボシクリル又は5～8員ヘテロシクリルは、 C_{1-3} -アルキル、 $-NR^aR^b$ 、 $-N(R^a)COOR^b$ 及び $-COOR^a$ からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で置換されてもよい。

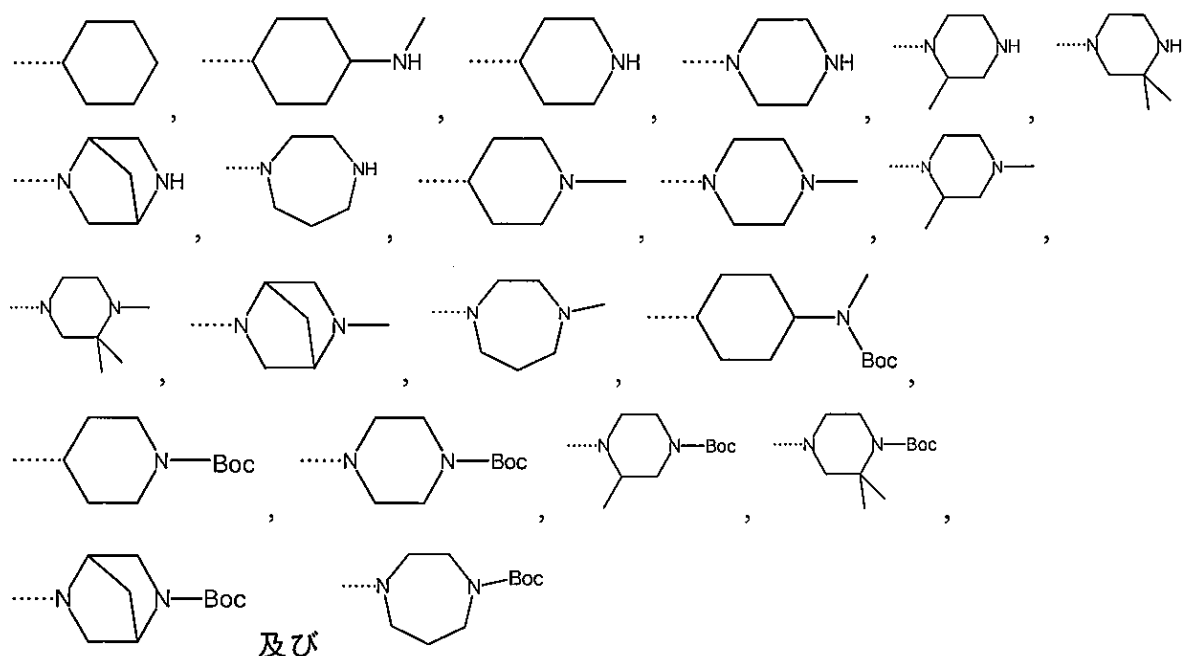
30

式 (I) の別の態様では、 R^3 は、

40

50

【化 4】

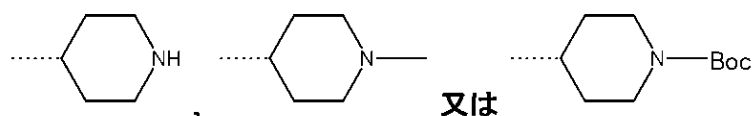


からなる群から選択される。

【 0 0 1 1 】

好ましくは、 R^3 は、

【化 5】



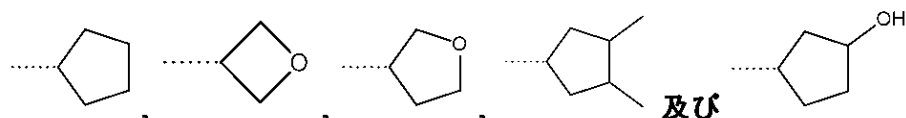
である。

別の態様では、 R^4 は、 C_{1-4} -アルキル、 C_{4-6} -カルボシクリル及び4～6員ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記 C_{4-6} -カルボシクリルは、 C_{1-3} -アルキル及び-OHからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で置換されてもよい。

式（I）の別の態様では、 R^4 は、 C_{1-3} -アルキル、シクロペンチル、オキシラニル及びテトラヒドロフラニルからなる群から選択され、前記シクロペンチルは、 C_{1-3} -アルキル及び-OHからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で置換されてもよい。

式（Ⅰ）の別の態様では、 R^4 は、エチル、

【化 6】



からなる群から選択される。

【 0 0 1 2 】

好ましくは、 R^4 は、シクロペンチル又はエチルである。

式（I）の別の態様では、Xは、C₁₋₄-アルキル、 $-(CH_2)_n-[O(CH_2)_2]_m-Y$ 及び4～7員ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記C₁₋₄-アルキルは、少なくとも1つの $-NR^aR^b$ で置換されてもよい。

式 (I) の別の態様では、X は、 C_{1-3} -アルキル、 $-CH_2-$ ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2$ ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2OH$ 、 $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-C_{1-3}$ -アルキル及びヘテロシクリルからなる群から選択され、前記ヘテロシクリルのうちいずれは、4員～7員であり、前記 C_{1-3} アルキルは、少なくとも1つの $-NR^aR^b$ で置換されてもよい。

式 (I) の別の態様では、Y は、 C_{1-3} -アルキル及び $-NR^aR^b$ からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で置換されてもよい $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 及び 4～7 員ヘテロシクリルからなる群から選択される。

【0013】

式 (I) の別の態様では、Y は、少なくとも1つの C_{1-3} -アルキルで置換されてもよい $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 及び 4～7 員ヘテロシクリルからなる群から選択される。

別の態様では、Y は、 C_{1-3} -アルキル、 $-COOR^a$ 及び $-NR^aR^b$ からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で置換されてもよい、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-4}$ -アルキル、 $-N(C_{1-3}-アルキル)_2$ 、及び 4～7 員ヘテロシクリルからなる群から選択される。

式 (I) の別の態様では、Y は、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-4}$ -アルキル、 $-N(C_{1-3}-アルキル)_2$ 及び少なくとも1つの C_{1-3} -アルキルで置換されてもよい 4～7 員ヘテロシクリルからなる群から選択される。

式 (I) の別の態様では、Y は、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、モルホリニル及びピペラジニルからなる群から選択され、前記ピペラジニルは、 $-CH_3$ で置換されてもよい。

【0014】

式 (I) の別の態様では、 R^a 及び R^b は、各出現時に独立して、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、*iso*-プロピル、*iso*-ブチル、*sec*-ブチル及び *tert*-ブチルからなる群から選択される。

式 (I) の2つ以上のあらゆる態様及び／又は好ましい実施形態は、任意のやり方で組み合わせ、式 (I) のさらなる態様及び／又は好ましい実施形態を得ることができるということが理解されるべきである。

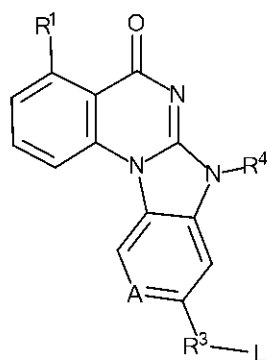
式 (I) の化合物の好ましい実施形態は、以下の合成スキームにおいて定義される、式 27～35 の化合物及び相対的部分論理式により表される。好ましくは、式 (I) の化合物は、以下に定義される化合物 28a～28aa 及び 32a からなる群の中から選択される。

好ましい態様では、本発明は、以下に定義される化合物 28a～28aa 及び 32a からなる群の中から選択される式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0015】

本発明のさらなる目的は、式 (II) の化合物又はその塩

【化7】



(II)

[式中、

A、 R^1 及び R^4 は、上文で定義した通りであり；

R^3 は、 C_{5-7} -カルボシクリル又は4～12員ヘテロシクリルであり、前記 C_{5-7} -カルボシクリル又は4～12員ヘテロシクリルは、 C_{1-3} -アルキル及び $-NR^aR^b$ からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で置換されてもよく； R^a 及び R^b は、上文で定義される通りであり；

Lは、それぞれ独立して、 C_{3-5} -カルボシクリル及び $-OH$ からなる群から選択される1つ又は複数の置換基により置換されてもよい C_{1-15} -アルキルであり、前記 C_{1-15} -アルキルの1つ又は複数のあらゆる炭素原子は、酸素又は窒素により置き換えられてもよい]である。

10

【0016】

R^3 の原子価は、Lへの結合に適合するために変化することが理解されるべきである。例えば、 R^3 は、 C_{5-7} -カルボシクリレン又は4～12員ヘテロシクリレンであり、前記 C_{5-7} -カルボシクリレン又は4～12員ヘテロシクリレンは、特に、 R^3 がLに直接（すなわち、その任意の C_{1-3} -アルキル又は $-NR^aR^b$ 置換基を介さずに）結合される場合、 C_{1-3} -アルキル及び $-NR^aR^b$ からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で置換されてもよい。さらに例えば、 R^3 が $-NR^aR^b$ で置換され、 $-NR^aR^b$ を介してLに結合される場合、 R^a 又は R^b は非存在である。

式（I）について上述したA、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、n、m、X、Y、 R^a 及び R^b のすべての態様及び好ましい実施形態は、式（II）に等しく適用する。

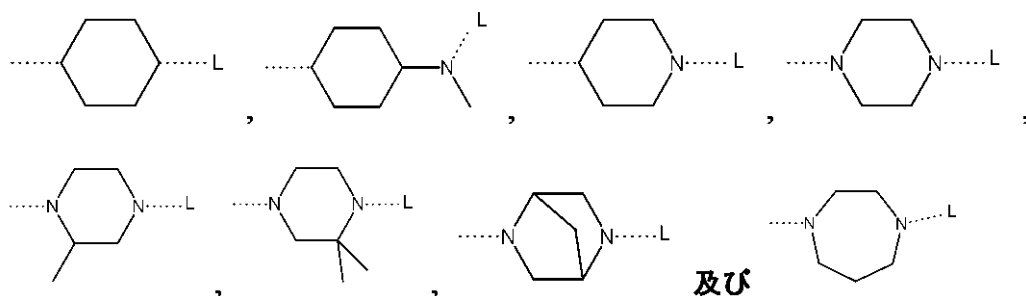
20

【0017】

式（II）の一態様では、 R^3 は、 C_{5-7} -カルボシクリル又は5～8員ヘテロシクリルであり、前記 C_{5-7} -カルボシクリル又は5～8員ヘテロシクリルは、 C_{1-3} -アルキル及び $-NR^aR^b$ からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で置換してもよい。好ましくは、本実施形態では、 R^a 及び R^b は、それぞれ独立して水素である。

式（II）の別の態様では、 R^3 は、

【化8】

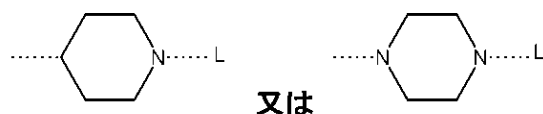


30

からなる群から選択される。

好ましくは、 R^3 は、

【化9】



40

である。

【0018】

式（II）の別の態様では、Lは、 C_{1-3} -アルキル、 C_{3-5} -カルボシクリル及び $-OH$ からなる群からそれぞれ独立に選択される1つ又は複数の置換基により置換されてもよい直鎖 C_{1-8} -アルキルであり、前記直鎖 C_{1-8} -アルキルの1個又は複数のあらゆる

50

炭素原子は、酸素又は窒素により置き換えられてもよい。

式 (I I) の別の態様では、L は、メチル、シクロプロピル及び $-OH$ からなる群からそれぞれ独立して選択される 1 つ又は複数の置換基により置換されてもよい C_{1-8} -アルキルであり、前記 C_{1-8} -アルキルの 1 個又は複数のあらゆる炭素原子は、酸素又は窒素により置き換えられてもよい。

式 (I I) の別の態様では、L は、

- OH で置換されてもよい直鎖又は分枝 C_{1-8} -アルキル、
- 1 個の炭素原子が酸素により置き換えられる、直鎖 C_{1-8} -アルキル (前記直鎖 C_{1-8} -アルキルは、 C_{3-5} -カルボシクリル、 $-OH$ 及び C_{1-3} -アルキルからなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基で置換されてもよい)、及び
- 1 個の炭素原子が窒素により置き換えられる直鎖 C_{1-8} -アルキル (前記直鎖 C_{1-8} -アルキル又は窒素は、少なくとも 1 個の C_{1-3} -アルキルで置換されてもよい) からなる群から選択される。

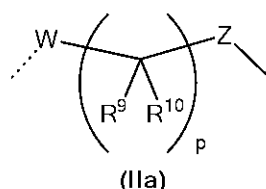
10

【0019】

L 位の C_{1-15} -アルキルの 1 個又は複数のあらゆる炭素原子が窒素により置き換えられる場合、前記窒素は、1 つ又は複数の置換基により置換されてもよいことが理解されるべきである。

式 (I I) の別の態様では、L は、式 (I I a) :

【化 10】



20

[式中、

W は、 $-CH_2-$ 又は $-N(R^a)-$ であり；

R^9 は、水素、 C_{3-5} -カルボシクリル、 $-OH$ 及び C_{1-3} -アルキルからなる群から選択され；

30

R^{10} は、水素又は C_{1-3} -アルキルであり；

p は、0 から 15 の整数であり；

Z は、 $-O-$ 又は結合である] を有する。

【0020】

式 (I I) の別の態様では、W は、 $-CH_2-$ 又は $-N(CH_3)-$ である。好ましくは、W は $-CH_2-$ である。

式 (I I) の別の態様では、 R^9 は、水素、メチル、シクロプロピル及び $-OH$ からなる群から選択される。

式 (I I) の別の態様では、 R^{10} は、水素又はメチルである。

式 (I I) の別の態様では、

40

- R^9 は水素であり、 R^{10} は水素である；又は
- R^9 はメチルであり、 R^{10} は水素である；又は
- R^9 は $-OH$ であり、 R^{10} は水素である；又は
- R^9 はシクロプロピルであり、 R^{10} は水素である；又は
- R^9 はメチルであり、 R^{10} はメチルである。

好ましくは、 R^9 及び R^{10} は、水素である。

式 (I I) の別の態様では、p は 1 ~ 8 の整数である。

【0021】

式 (I I) の別の態様では、p は、1、2、3、4 及び 5 からなる群から選択される整数である。

50

式 (I I) の 2 つ以上のあらゆる態様及び／又は好ましい実施形態は、任意のやり方で組み合わせて、式 (I I) のさらなる態様及び／又は好ましい実施形態を得ることができるということが理解されるべきである。

本発明のさらなる目的は、

－ 上記で定義される式 (I) の化合物、

－ リンカー、及び

－ E 3 ユビキチンリガーゼ結合部位を含むコンジュゲートであり、

前記リンカーは、前記式 (I) の化合物を前記 E 3 ユビキチンリガーゼ結合部分、又はその塩に連結する。

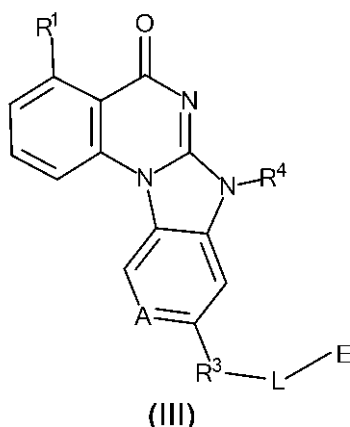
【0022】

10

式 (I) について上述した A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^9 、 R^{10} 、n、m、p、W、X、Y、Z、 R^a 及び R^b のすべての態様及び好ましい実施形態は、等しくコンジュゲートに適用される。

本発明のさらなる目的は、式 (I I I) の化合物又はその塩

【化 1 1】



20

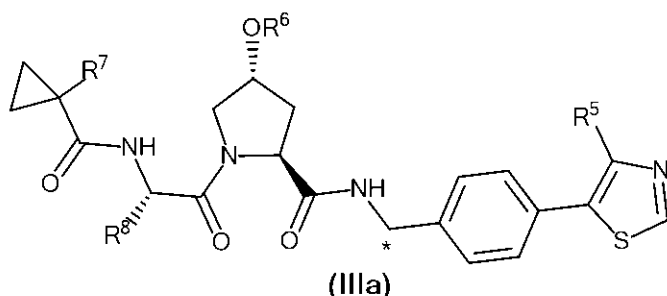
〔式中、

A、 R^1 、 R^3 、 R^4 及び L は、上文で定義した通りであり；

30

E は式 (I I I a)：

【化 1 2】



40

〔式中、

R^5 は、水素、 C_{1-3} -アルキル及び $-COOR^a$ からなる群から選択され；

R^6 は、水素又は $-C(O)C_{1-5}$ アルキルであり；

R^7 は、ハロゲン、 $-NR^aR^b$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -ハロアルキル、 $-C(O)OC_{1-3}$ -アルキル、 C_{3-7} -カルボシクリル及び 4-7 員ヘテロシクリルからなる群から選択され； R^a 及び R^b は、上文で定義した通りであり；

又は R^7 は、 R^7 が結合されるシクロプロピルと一緒にカルボシクリルを形成する C_{3-5} アルキルであり；

R^8 は、

50

C₃₋₄-カルボシクリルにより置換されてもよい分枝C₃₋₆-アルキル；

又はC₁₋₃-アルキル及びハロゲンからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で置換されてもよいC₄₋₁₁-カルボシクリルであり；

*は、Lが結合される原子を表す)の基である]である。

【0023】

Lの原子価が、Eへの結合に適合するために変化し、例えば、Lは、C₃₋₅-カルボシクリル及び-OHからなる群からそれぞれ独立に選択される1つ又は複数の置換基により置き換えられてもよいC₁₋₁₅-アルキレンであり、前記C₁₋₁₅-アルキレンの1個又は複数のあらゆる炭素原子は、酸素又は窒素で置き換えられてもよいことが理解されるべきである。

10

式(I)及び式(II)について上述したA、R¹、R²、R³、R⁴、R⁹、R¹⁰、n、m、p、W、X、Y、Z、R^a及びR^bのすべての態様及び好ましい実施形態は、等しく式(III)に適用される。

【0024】

式(III)の一態様では、R⁵は、水素、C₁₋₃-アルキル及び-COOC₁₋₃-アルキルからなる群から選択される。

式(III)の別の態様では、R⁵は、水素、メチル及び-C(O)OCH₂CH₃からなる群から選択される。

好ましくは、R⁵は、メチルである。

式(III)の別の態様では、R⁶は、水素、-C(O)CH₃及び-C(O)(CH₂)₃CH₃からなる群から選択される。

20

好ましくは、R⁶は、水素である。

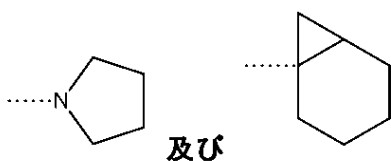
式(III)の別の態様では、R⁷は、ハロゲン、-N(C₁₋₃-アルキル)₂、-CN、C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-ハロアルキル、-C(O)OC₁₋₃-アルキル、C₃₋₄-シクロアルキル及び4~7員ヘテロシクリルからなる群から選択され；又はR⁷は、結合されるシクロプロピルと一緒にカルボシクリルを形成するC₃₋₅-アルキルである。

【0025】

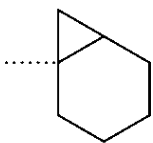
式(III)の別の態様では、R⁷は、フッ素、-N(CH₃)₂、-CN、メチル、-CF₃、-C(O)OCH₃、シクロプロピル、

【化13】

30



及び



からなる群から選択される。

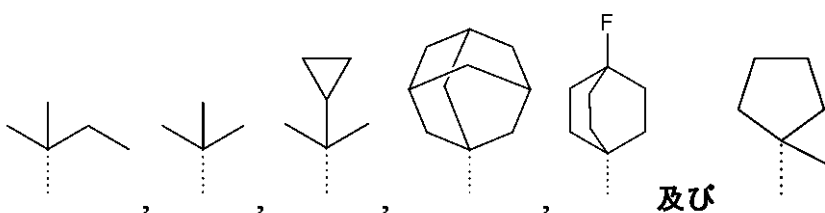
好ましくは、R⁷は、フッ素である。

【0026】

式(III)の別の態様では、R⁸は、

40

【化14】

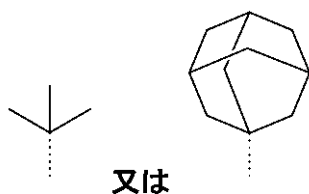


からなる群から選択される。

好ましくは、R⁸は、

50

【化 1 5】



である。

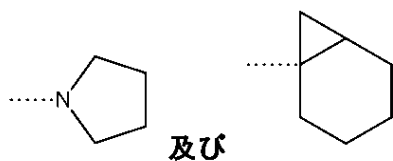
【0027】

式 (I I I) の別の態様では、 R^5 は、水素、メチル及び $-C(O)OCH_2CH_3$ からなる群から選択され；

R^6 は、水素、 $-C(O)CH_3$ 及び $-C(O)(CH_2)_3CH_3$ からなる群から選択され；

R^7 は、フッ素、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CN$ 、メチル、 $-CF_3$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、シクロプロピル、

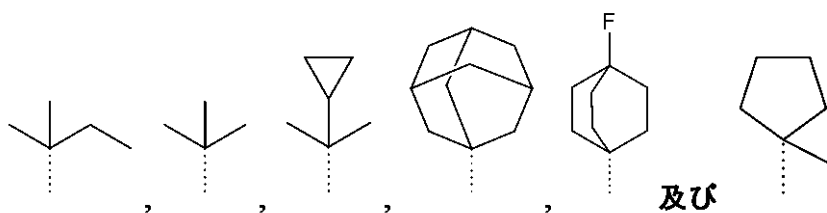
【化 1 6】



からなる群から選択され；

 R^8 は、

【化 1 7】

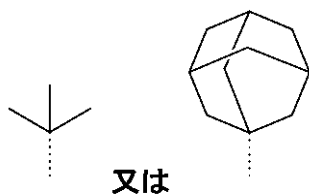


からなる群から選択される。

【0028】

好ましくは、 R^5 はメチルであり； R^6 は水素であり； R^7 はフッ素であり； R^8 は、

【化 1 8】



である。

【0029】

式 (I I I) の別の態様では、 L は、式 (I I a)：

10

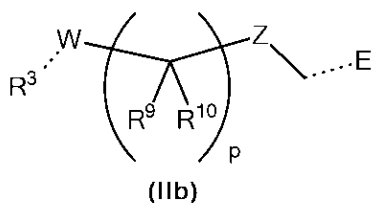
20

30

40

50

【化 19】



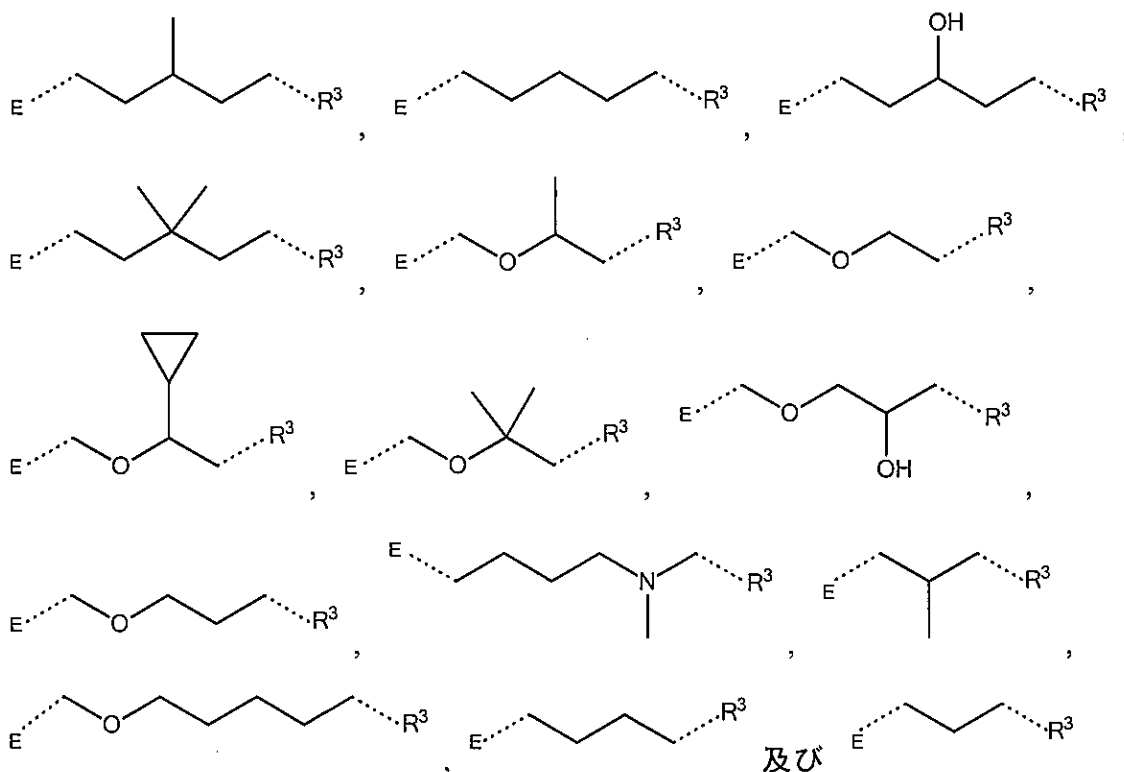
【式中、W、Z、p、 R^9 及び R^{10} は、式（II）又はその態様のいずれかについて上述した通りである】を有する。

10

【0030】

式（III）の別の態様では、Lは、

【化 20】



20

30

【式中、--- R^3 は、Lと R^3 との間の結合を示し、E---は、EとLとの間の結合を示す】からなる群から選択される。

【0031】

式（III）の化合物の好ましい実施形態は、以下の合成スキームにおいて定義される式42の化合物、及びそのあらゆるサブセットにより表される。好ましくは、式（III）の化合物は、以下に定義される化合物42a～42bkの群の中から選択される。

40

好ましい態様では、本発明は、以下に定義される化合物42a～42bkの群の中から選択される式（III）の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

式（III）の2つ以上のあらゆる態様及び／又は好ましい実施形態は、任意のやり方で組み合わせて、式（III）のさらなる態様及び／又は好ましい実施形態を得ることができるということが理解されるべきである。

一般的に定義される並びに本明細書中で詳細に開示されているすべての合成中間体及びそれらの塩もやはり、本発明の一部である。

個々の合成反応工程、並びにこれらの個々の合成反応工程を含む反応配列はすべて、一

50

般的に定義されるものでも本明細書において詳細に開示されているものでも、やはり本発明の一部である。

【0032】

本発明はさらに、（そのすべての実施形態を含めた）式（I）、（II）及び（III）の化合物の水和物、溶媒和物、多形、代謝産物、誘導体、異性体、同位体及びプロドラッグに関する。

本発明はさらに、（そのすべての実施形態を含む）式（I）、（II）及び（III）の化合物の水和物に関する。

本発明はさらに、（そのすべての実施形態を含む）式（I）、（II）及び（III）の化合物の溶媒和物に関する。

例えば、エステル基を有する、（そのすべての実施形態を含む）式（I）、（II）及び（III）の化合物は、潜在的なプロドラッグであり（エステルは、生理学的条件下で切断されている）、やはり本発明の一部である。

本発明はさらに、（そのすべての実施形態を含む）式（I）、（II）及び（III）の化合物の薬学的に許容される塩、特に無機酸若しくは有機酸又は無機塩基若しくは有機塩基との塩に関する。

【0033】

医療用途 — 治療の方法

本発明は、SMARCA、特にSMARCA2、結合化合物、特に（そのすべての実施形態を含む）式（I）の化合物を対象とし、これらは、上記で定義されるコンジュゲート及び／又は式（III）の化合物の合成において有用であり得る。

本発明は、SMARCA、特にSMARCA2と関連する、又はSMARCA、特にSMARCA2によって調節される疾患及び／又は状態の治療及び／又は予防において有用であり得る、SMARCA、特にSMARCA2、分解化合物、特に上記で定義されるコンジュゲート及び／又は（そのすべての実施形態を含む）式（III）の化合物を対象とし、特に、SMARCA、特にSMARCA2の分解が、それだけに限らないが、がんの治療及び／又は予防を含む、治療上有益である。

別の態様では、本発明は、医薬としての使用のための、上記で定義されるコンジュゲート又は式（III）の化合物—又は薬学的に許容されるその塩—に関する。

別の態様では、本発明は、ヒト又は動物の身体の治療方法において使用するための、上記で定義されるコンジュゲート又は式（III）の化合物—又はその薬学的に許容される塩—に関する。

【0034】

別の態様では、本発明は、疾患及び／又は状態の治療及び／又は予防における使用のための、SMARCA、特にSMARCA2、分解化合物、特に上記で定義されるコンジュゲート又は式（III）の化合物—又はその薬学的に許容される塩—であって、SMARCA、特にSMARCA2の分解が、それだけに限らないが、がんの治療及び／又は予防を含めて、治療上有益である、SMARCA、特にSMARCA2、分解化合物、特に上記で定義されるコンジュゲート又は式（III）の化合物—又はその薬学的に許容される塩—に関する。

別の態様では、本発明は、疾患及び／又は状態の治療及び／又は予防に使用するための、SMARCA2、分解化合物、特に、上記で定義されるコンジュゲート、又は式（III）の化合物—又はその薬学的に許容される塩—であって、SMARCA2の分解が、それだけに限らないが、がんの治療及び／又は予防を含めて、治療上有益である、SMARCA2、分解化合物、特に、上記で定義されるコンジュゲート、又は式（III）の化合物—又はその薬学的に許容される塩—に関する。

別の態様では、本発明は、がんの治療及び／又は予防に使用するための、上記で定義されるコンジュゲート、又は式（III）の化合物—又はその薬学的に許容される塩—に関する。

【0035】

別の態様では、本発明は、ヒト又は動物の身体におけるがんの治療及び／又は予防の方法において使用するための、上記で定義されるコンジュゲート、又は式（ⅠⅠⅠ）の化合物－又はその薬学的に許容される塩－に関する。

別の態様では、本発明は、がんの治療及び／又は予防のための医薬組成物を調製するための、上記で定義されるコンジュゲート、又は式（ⅠⅠⅠ）の化合物－又はその薬学的に許容される塩－の使用に関する。

別の態様では、本発明は、疾患及び／又は状態の治療及び／又は予防のための方法であって、S M A R C A、特にS M A R C A 2の分解が治療上有益であり、治療有効量の上記で定義されるコンジュゲート又は式（ⅠⅠⅠ）の化合物－又はその薬学的に許容される塩－をヒトに投与するステップを含む、方法に関する。

別の態様では、本発明は、治療有効量の上記で定義されるコンジュゲート又は式（ⅠⅠⅠ）の化合物－又はその薬学的に許容される塩－をヒトに投与するステップを含む、がんの治療及び／又は予防のための方法に関する。

【0036】

別の態様では、本発明は、上文及び以下に定義される治療のための方法に関する。

例えば、次のがん、腫瘍及び他の増殖性疾患は、それらに制限されることなく、本発明の化合物を用いて治療することができる：

頭頸部のがん／腫瘍／癌：例えば、鼻腔、副鼻腔、上咽頭、口腔（口唇、歯肉、歯槽堤、臼後三角、口腔底、舌、硬口蓋、頬粘膜を含む）、中咽頭（舌根、扁桃、扁桃柱（t o n s i l l a r p i l l a r））、軟口蓋、扁桃窩、咽頭壁を含む）、中耳、喉頭（声門上、声門、声門下、声帯を含む）、下咽頭、唾液腺（小唾液腺を含む）；

肺のがん／腫瘍／癌：例えば、非小細胞肺癌（N S C L C）（扁平上皮癌、紡錘細胞癌、腺癌、大細胞癌、明細胞癌、気管支肺胞上皮）、小細胞肺癌（S C L C）（燕麦細胞がん、中間細胞がん、複合燕麦細胞がん）；

縦隔の新生物：例えば、神経原性腫瘍（神経線維腫、神経鞘腫、悪性シュワン細胞腫、神経肉腫、神経節芽細胞腫、神経節神経腫、神経芽細胞腫、褐色細胞腫、傍神経節腫を含む）、胚細胞腫瘍（セミノーマ、奇形腫、非セミノーマを含む）、胸腺腫瘍（胸腺腫、胸腺脂肪腫、胸腺癌、胸腺カルチノイドを含む）、間葉系腫瘍（線維腫、線維肉腫、脂肪腫、脂肪肉腫、粘液腫、中皮腫、平滑筋腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、黄色肉芽腫、間葉腫、血管腫、血管内皮腫、血管周皮腫、リンパ管腫、リンパ管周囲細胞腫（l y m p h a n g i o p e r i c y t o m a））、リンパ管筋腫を含む）；

【0037】

消化管のがん／腫瘍／癌：例えば、食道、胃（胃がん）、膵臓、肝臓及び胆樹の腫瘍／癌／がん（肝細胞癌（H C C）を含む、例えば、小児H C C、線維層板型H C C、複合H C C、紡錘細胞性H C C、明細胞性H C C、巨細胞性H C C、癌肉腫性H C C、硬化性H C C；肝芽腫；胆管癌；胆管細胞癌；肝嚢胞腺癌；血管肉腫、血管内皮腫、平滑筋肉腫、悪性シュワン細胞腫、線維肉腫、クラツキン腫瘍）、胆嚢、肝外胆管、小腸（十二指腸、空腸、回腸を含む）、大腸（盲腸、結腸、直腸、肛門を含む；結腸直腸がん、消化管間質腫瘍（G I S T））、泌尿生殖器系（腎臓を含む、例えば、腎盂、腎細胞癌（R C C）、腎芽腫（ウィルムス腫瘍）、腎上皮腫（h y p e r n e p h r o m a）、グラウィッツ腫瘍；尿管；膀胱、例えば、尿膜がん、尿路上皮がん；尿道、例えば、遠位、球膜性（b u l b o m e m b r a n o u s）、前立腺など；前立腺（アンドロゲン依存性、アンドロゲン非依存性、去勢抵抗性、ホルモン非依存性、ホルモン不応性）、陰茎）；

精巣のがん／腫瘍／癌：例えば、セミノーマ、非セミノーマ、

【0038】

婦人科がん／腫瘍／癌：例えば、卵巣、ファロピウス管、腹膜、子宮頸部、外陰部、膣、子宮体部（子宮内膜、子宮底を含む）の腫瘍／癌／がん；

乳房のがん／腫瘍／癌：例えば、乳癌（m a m m a r y c a r c i n o m a）（浸潤性乳管、コロイド性、小葉浸潤性、乳腺管状、腺様嚢胞、乳頭、髓様、粘液性）、ホルモン受容体陽性乳がん（エストロゲン受容体陽性乳がん、プロゲステロン受容体陽性乳がん）

10

20

30

40

50

、Her 2 陽性乳がん、三種陰性乳がん、乳房パジェット病 (Paget's disease of the breast) ;

内分泌系のがん／腫瘍／癌：例えば、内分泌腺の腫瘍／がん／癌、甲状腺（甲状腺癌／腫瘍；乳頭状、濾胞状、未分化、髄様）、副甲状腺（副甲状腺癌／腫瘍）、副腎皮質（副腎皮質癌／腫瘍）、下垂体（プロラクチノーマ、頭蓋咽頭腫を含む）、胸腺、副腎、松果体、頸動脈小体、膵島細胞腫瘍、傍神経節、膵内分泌腫瘍（PET；非機能性PET、PPoma、ガストリノーマ、インスリノーマ、VIPoma、グルカゴノーマ、ソマトスタチノーマ、GRFoma、ACTHoma）、カルチノイド腫瘍；

【0039】

軟部組織の肉腫：例えば、線維肉腫、線維性組織球腫、脂肪肉腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、血管肉腫、リンパ管肉腫、カポジ肉腫、グロムス腫瘍、血管周皮腫、滑膜肉腫、腱鞘の巨細胞腫、胸膜及び腹膜の孤立性線維性腫瘍、びまん性中皮腫、悪性末梢神経鞘腫瘍（MPNST）、顆粒細胞腫、明細胞肉腫、メラニン細胞性シュワン細胞腫、胃腸管神経叢肉腫（plexosarcoma）、神経芽腫、神経節神経芽細胞腫、神経上皮腫、骨外性ユーイング肉腫、傍神経節腫、骨外性軟骨肉腫、骨外性骨肉腫、間葉腫、胞巣状軟部肉腫、類上皮肉腫、腎外ラブドイド腫瘍、線維形成性小細胞腫；

骨の肉腫：例えば、骨髓腫、細網肉腫、軟骨肉腫（中心性軟骨肉腫、末梢性軟骨肉腫、淡明細胞型軟骨肉腫、間葉性軟骨肉腫を含む）、骨肉腫（傍骨性骨肉腫、骨膜性骨肉腫、表在性低分化骨肉腫、小細胞型骨肉腫、放射線誘発骨肉腫、パジェット肉腫を含む）、ユーイング腫瘍、悪性巨細胞腫、アダマンチノーマ、（線維性）組織球腫、線維肉腫、脊索腫、小円形細胞肉腫、血管内皮腫、血管周皮腫、骨軟骨腫、類骨骨腫、骨芽細胞腫、好酸球性肉芽腫、軟骨芽細胞腫；

中皮腫：例えば、胸膜中皮腫、腹膜中皮腫；

皮膚のがん：例えば、基底細胞癌、扁平上皮癌、メルケル細胞癌、黒色腫（皮膚黒色腫、表在拡大黒色腫、悪性黒子由来黒色腫、末端黒子型黒色腫、結節性メラノーマ、眼球内黒色腫を含む）、光線性角化症、眼瞼がん；

中枢神経系及び脳の新生物：例えば、星細胞腫（大脳、小脳、びまん性、線維性、未分化、毛様細胞性、原形質性、肥胖細胞性）、膠芽腫、神経膠腫、乏突起神経膠腫、乏突起星細胞腫、上衣腫、上衣芽細胞腫、脈絡叢腫瘍、髄芽腫、髄膜腫、シュワン腫、血管芽細胞腫、血管腫、血管周皮腫、神経腫、神経節神経腫、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、神経鞘腫（例えば、聴神経鞘腫）、脊髓軸腫瘍；

【0040】

リンパ腫及び白血病：例えば、B細胞性非ホジキンリンパ腫（NHL）（小リンパ球性リンパ腫（SLL）、リンパ形質細胞性リンパ腫（LPL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、濾胞性リンパ腫（FL）、びまん性大細胞型リンパ腫（DLCL）、バーキットリンパ腫（BL））、T細胞非ホジキンリンパ腫（未分化大細胞リンパ腫（ALCL）、成人T細胞白血病／リンパ腫（ATLL）、皮膚T細胞リンパ腫（CTCL）、末梢性T細胞リンパ腫（PTCL）を含む）、リンパ芽球性T細胞リンパ腫（T-LBL）、成人T細胞リンパ腫、リンパ芽球性B細胞リンパ腫（B-LBL）、免疫細胞腫、慢性B細胞リンパ球性白血病（B-CLL）、慢性Tリンパ球性白血病（T-CLL）B細胞性小リンパ球性リンパ腫（B-SLL）、皮膚T細胞リンパ腫（CTLCL）、原発性中枢神経系リンパ腫（PCNSL）、免疫芽細胞腫、ホジキン病（HD）（結節性リンパ球優位型HD（NLPHD）、結節硬化型HD（NSHD）、混合細胞型HD（MCHD）、リンパ球豊富型古典的（lymphocyte-rich classic）HD、リンパ球減少型HD（LDHD）を含む）、大顆粒リンパ球性白血病（LGL）、慢性骨髓性白血病（CML）、急性骨髓性／骨髓球性白血病（AML）、急性リンパ性／リンパ芽球性白血病（ALL）、急性前骨髓球性白血病（APL）、慢性リンパ球性／リンパ性白血病（CLL）、前リンパ球性白血病（PLL）、ヘアリー細胞白血病、慢性骨髓性／骨髓球性白血病（CML）、骨髓腫、形質細胞腫、多発性骨髓腫（MM）、形質細胞腫、骨髓異形成症候群（MDS）、慢性骨髓単球性白血病（CMML）；

10

20

30

40

50

原発不明がん（CUP）；

体内の特定の位置／起源により特徴付けられる上記のすべてのがん／腫瘍／癌は、原発性腫瘍及びそれに由来する転移性腫瘍のいずれも含むことを意味する。

【0041】

上記のすべてのがん／腫瘍／癌は、それらの病理組織学的分類によってさらに区別することができる。

上皮がん、例えば、扁平上皮がん（SCC）（上皮内癌、表在性浸潤癌、疣状癌、偽肉腫、未分化がん、移行細胞、リンパ上皮）、腺癌（AC）（高分化型、粘液性、乳頭状、多形性巨細胞、管状、小細胞、印環細胞、紡錘細胞、明細胞、燕麦細胞、コロイド性、腺扁平上皮、粘膜表皮性、腺様嚢胞性）、粘液性嚢胞腺癌、膵腺房細胞癌、大細胞癌、小細胞癌、神経内分泌腫瘍（小細胞癌、傍神経節腫、カルチノイド）；オンコサイト癌；

10

非上皮がん、例えば、肉腫（線維肉腫、軟骨肉腫、横紋筋肉腫、平滑筋肉腫、血管肉腫、巨細胞肉腫、リンパ肉腫、線維性組織球腫、脂肪肉腫、血管肉腫、リンパ管肉腫、神経線維肉腫）、リンパ腫、黒色腫、胚細胞腫瘍、血液腫瘍、混合及び未分化癌。

【0042】

別の態様では、本発明の化合物で治療／予防される疾患／状態／がんは、次の分子的特徴の1つ又は複数を示すものと定義される疾患／状態／がんである。

- ・ SMARCB1、ARID1A、ARID1B、ARID2、PBRM1、SMARCA2、及びSMARCA4を含むが、それだけに限らないBAF複合体サブユニットの機能の、これらの遺伝子の不活性化変異、又は不活性化変異以外の代替のメカニズムによるそれらの発現の減少のいずれかによる、障害又は喪失；

20

- ・ SMARCA2又はSMARCA4遺伝子の不活性化変異、又は不活性化変異以外の代替のメカニズムによるSMARCA2又はSMARCA4の発現の減少による、SMARCA2又はSMARCA4の機能の障害又は喪失；

SMARCA2又はSMARCA4の機能に影響する不活性化変異には、

- ・ タンパク質又は活性の損失をもたらすナンセンス変異又は挿入／欠失変異（例えば、フレームシフト）；及び／又は

- ・ タンパク質の機能を不活性化するミスセンス変異；及び／又は

- ・ 遺伝子発現レベルの変化；及び／又は

- ・ タンパク質レベルの変化；及び／又は

30

- ・ タンパク質機能の変化が含まれる。

【0043】

別の態様では、本発明の化合物で治療／予防されようとするがんは、

- ・ SMARCA2又はSMARCA4のいずれか、好ましくは、SMARCA2に変異を宿すこと、及び／又は

- ・ SMARCA2又はSMARCA4のいずれかの発現の減少、好ましくは、SMARCA2を示すこと、及び／又は

- ・ SMARCA2又はSMARCA4タンパク質の機能、好ましくは、SMARCA2の機能の喪失又は障害を示すこと、及び／又は

- ・ SMARCA2又はSMARCA4遺伝子発現又はSMARCA2若しくはSMARCA4タンパク質レベルのいずれか、好ましくはSMARCA2において変化を示し、同時に、それぞれの場合において、SMARCA2又はSMARCA4タンパク質のいずれかの機能的コピーを保持し、及び／又はSMARCA2若しくはSMARCA4のいずれかの適切な発現を示すことが見出されるがんである。

40

（分子／遺伝的特徴を含む）本明細書で開示される又は定義されるあらゆる疾患／状態／がん、医療用途、使用、治療及び／又は予防の方法は、上記で定義されるあらゆるコンジュゲート、又は本明細書で開示される又は定義される式（III）のあらゆる化合物（上記で定義されるすべての個々の実施形態又は一般的なサブセットを含む）で治療／行うことができる。

【0044】

50

併用療法

別の態様では、本発明は、上文に定義された使用のための、上記で定義されるコンジュゲート、又は式 (I I I) の化合物—又はその薬学的に許容される塩—であって、前記化合物が、少なくとも1種の他の薬理的に活性な物質の前、その後、又はそれと一緒に投与される、式 (I I I) の化合物—又はその薬学的に許容される塩—に関する。

別の態様では、本発明は、上文に定義された使用のための、上記で定義されるコンジュゲート、又は式 (I I I) の化合物—又はその薬学的に許容される塩—であって、前記化合物が少なくとも1種の他の薬理的に活性な物質と組み合わせて投与される、式 (I I I) の化合物—又はその薬学的に許容される塩—に関する。

別の態様では、本発明は、上記で定義されるコンジュゲート又は式 (I I I) の化合物の使用のために、上文に定義された使用のための、上記で定義されるコンジュゲート又は式 (I I I) の化合物—又はその薬学的に許容される塩—の前、その後、又はそれと一緒に投与するために調製される薬理的に活性な物質に関する。

10

【0045】

別の態様では、本発明は、上文に定義された通り、上記で定義されるコンジュゲート、又は式 (I I I) の化合物—又はその薬学的に許容される塩—の使用であって、前記化合物が、少なくとも1種の他の薬理的に活性な物質の前、その後、又はそれと一緒に投与される、式 (I I I) の化合物—又はその薬学的に許容される塩—の使用に関する。

別の態様では、本発明は、上文に定義された治療及び／又は予防のための方法であって、上記で定義されるコンジュゲート又は式 (I I I) の化合物—又はその薬学的に許容される塩—が、少なくとも1種の他の薬理的に活性な物質の前、その後又はそれと一緒に投与される、方法に関する。

20

別の態様では、本発明は、上文に定義された治療及び／又は予防のための方法であって、上記で定義されるコンジュゲート又は式 (I I I) の化合物—又はその薬学的に許容される塩—が、治療有効量の少なくとも1種の他の薬理的に活性な物質と組み合わせて投与される、方法に関する。

【0046】

別の態様では、上記で定義されるコンジュゲート又は式 (I I I) の化合物（そのすべての個々の実施形態又は一般的なサブセットを含む）と共に／組み合わせて、又は本明細書（上記及び下記）で定義される医学的用途、使用、治療及び／又は予防の方法において用いられようとする薬理的に活性な物質は、次のいずれか1種又は複数から選択することができる（好ましくは、これらのすべての実施形態において用いられる追加の薬理的に活性な物質は1つのみである）。

30

【0047】

ホルモン、ホルモン類似体及び抗ホルモン薬（例えば、タモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、フルベストラント、酢酸メゲストロール、フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、アミノグルテチミド、酢酸シプロテロン、フィナステリド、酢酸ブセレリン、フルドロコルチゾン、フルオキシメステロン、メドロキシプロゲステロン、オクトレオチド）、アロマターゼ阻害剤（例えば、アナストロゾール、レトロゾール、リアロゾール、ボロゾール、エキセメスタン、アタメスタン）、LHRHアゴニスト及びアンタゴニスト（例えば、酢酸ゴセレリン、ルプロリド (luprolide)）、増殖因子及び／又はその対応する受容体の阻害剤（例えば、血小板由来増殖因子 (PDGF)、線維芽細胞増殖因子 (FGF)、血管内皮増殖因子 (VEGF)、上皮増殖因子 (EGF)、インスリン様増殖因子 (IGF)、ヒト上皮増殖因子 (HER、例えば、HER2、HER3、HER4) 及び肝細胞増殖因子 (HGF) 及び／又はそれらの対応する受容体）〔阻害剤は、例えば、（抗）増殖因子抗体、（抗）増殖因子受容体抗体及びチロシンキナーゼ阻害剤であり、例えば、セツキシマブ、ゲフィチニブ、アファチニブ、ニンテダニブ、イマチニブ、ラパチニブ、ボスチニブ、ベバシズマブ及びトラスツズマブなどである〕；代謝拮抗薬（例えば、葉酸代謝拮抗薬、例えば、メトトレキサート、ラルチトレキセドなど、ピリミジン類似体、例えば、5-フルオロウラシル (5-FU) など、リボヌクレオシド及

40

50

びデオキシリボヌクレオシド類似体、カペシタビン及びゲムシタビン、プリン及びアデノシン類似体、例えば、メルカプトプリン、チオグアニン、クラドリビン及びペントスタチンなど、シタラビン (ara C)、フルダラビン) ; 抗腫瘍抗生物質 (例えば、アントラサイクリン系、例えば、ドキソルビシン、ドキシル (ペグ化リボソームドキソルビシン塩酸塩、マイオセット (非ペグ化リボソームドキソルビシン)、ダウノルビシン、エピルビシン及びイダルビシン、マイトマイシン-C、ブレオマイシン、ダクチノマイシン、プリカマイシン、ストレプトゾシンなど) ; 白金誘導体 (例えば、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチンなど) ; アルキル化剤 (例えば、エストラムスチン、メクロレタミン (m e c l o r e t h a m i n e)、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、ダカルバジン、シクロホスファミド、イホスファミド、テモゾロミド、ニトロソウレア、例えば、カルムスチン及びロムスチンチオテパなど) ; 有糸分裂阻害剤 (例えば、ビンカルカロイド、例えば、ビンブラスチン、ビンデシン、ビノレルビン、ピンクリスチンなど; 及びタキサン類、例えば、パクリタキセル、ドセタキセルなど) ; 血管新生抑制薬 (例えば、タスキニモド (t a s q u i n i m o d))、チューブリン阻害剤; DNA合成阻害剤、PARP阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤 (例えば、エピポドフィロトキシンなど、例えば、エトポシド及びエトポホス、テニポシド、アムサクリン、トポテカン、イリノテカン、ミトキサントロンなど)、セリン/トレオニンキナーゼ阻害剤 (例えば、PDK1阻害剤、Raf阻害剤、A-Raf阻害剤、B-Raf阻害剤、C-Raf阻害剤、mTOR阻害剤、mTORC1/2阻害剤、PI3K阻害剤、PI3Kα阻害剤、デュアルmTOR/PI3K阻害剤、STK33阻害剤、AKT阻害剤、PLK1阻害剤、CDKの阻害剤、オーロラキナーゼ阻害剤)、チロシンキナーゼ阻害剤 (例えば、PTK2/FAK阻害剤)、タンパク質間相互作用阻害剤 (例えば、IAP活性化剤、Mcl-1、MDM2/MDMXなど)、MEK阻害剤、ERK阻害剤、FLT3阻害剤、BRD4阻害剤、IGF-1R阻害剤、TRAILR2アゴニスト、Bcl-xL阻害剤、Bcl-2阻害剤、Bcl-2/Bcl-xL阻害剤、ErbbB受容体阻害剤、BCR-ABL阻害剤、ABL阻害剤、Src阻害剤、ラパマイシンアナログ (例えば、エベロリムス、テムシロリムス、リダフォロリムス、シロリムス)、アンドロゲン合成阻害剤、アンドロゲン受容体阻害剤、DNMT阻害剤、HDAC阻害剤、ANG1/2阻害剤、CYP17阻害剤、放射性医薬品、プロテアソーム阻害剤、免疫療法剤、例えば、免疫チェックポイント阻害剤など (例えば、CTLA4、PD1、PD-L1、PD-L2、LAG3、及びTIM3結合分子/免疫グロブリン、例えば、イピリムマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブ)、ADCC (抗体依存性細胞傷害) エンハンサー (例えば、抗-CD33抗体、抗-CD37抗体、抗-CD20抗体)、T細胞エンゲージャー (例えば、CD3×BCMA、CD3×CD33、CD3×CD19)、PSMA×CD3のような、例えば、二重特異性T細胞エンゲージャー (BiTEs (登録商標))、腫瘍ワクチン及び様々な化学療法剤、例えば、アミフォスチン、アナグレリド、クロドロナト (clodronate)、フィルグラスチン、インターフェロン、インターフェロンα、ロイコボリン、プロカルバジン、レバミゾール、メスナ、ミトタン、パミドロネート及びポルフィマーなど。

10

20

30

40

50

【0048】

2種以上の物質又は原理が併用治療レジメンの一部として用いられようとする場合、それらは、同じ投与の経路を介して、又は異なる投与の経路を介して、本質的に同時に (すなわち、一斉に、同時的に)、又は異なる時間に (例えば、順次に、連続的に、交互に、継続的に、又は他のあらゆる種類の交互レジメンに従って) 投与することができる。

物質又は原理が同じ投与の経路で一斉に投与されようとする場合、それらは、異なる医薬配合物若しくは組成物として、又は併用医薬配合物又は組成物の一部として投与することができる。また、2種以上の活性物質又は原理を併用治療レジメンの一部として用いようとする場合、物質又は原理のそれぞれは、化合物又は原理をそれ自体で用いようとする場合と同じ量で及び同じレジメンに従って投与することができ、かかる併用は、相乗効果をもたらすことももたらさないこともある。

【0049】

医薬組成物－キット

別の態様では、本発明は、上記で定義される少なくとも1種（好ましくは1種）のコンジュゲート又はその薬学的に許容される塩－及び1種又は複数の薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物に関する。

別の態様では、本発明は、少なくとも1種の（好ましくは1種）の式（I I I）の化合物－又はその薬学的に許容される塩－及び1種又は複数の薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物に関する。

別の態様では、本発明は、上記で定義されるコンジュゲート又はその薬学的に許容される塩－及び少なくとも1種の（好ましくは1種）の他の薬理学的に活性な物質を含む医薬製剤に関する。

別の態様では、本発明は、式（I I I）の化合物－又はその薬学的に許容される塩－及び少なくとも1種の（好ましくは1種）の他の薬理学的に活性な物質を含む医薬製剤に関する。

【0050】

別の態様では、本発明は、

- ・ 上記で定義されるコンジュゲート又は式（I I I）の化合物、並びに任意に1種又は複数の薬学的に許容される担体、賦形剤及び／又はビヒクルを含む、第1の医薬組成物又は剤形、並びに

- ・ 別の薬理学的に活性な物質及び、任意に、1種又は複数の薬学的に許容される担体、賦形剤及び／又はビヒクルを含む、少なくとも第2の医薬組成物又は剤形を含むキットに関する。

本発明の化合物を投与するための適した製剤は、当業者には明らかであり、例えば、錠剤、丸薬、カプセル剤、坐剤、口中錠、トローチ剤、溶液－特に、注射用溶液（s . c . 、 i . v . 、 i . m . ）及び注入用溶液（注射液）－エリキシル剤、シロップ剤、小袋、乳剤、吸入剤又は分散性粉末が含まれる。薬学的に活性な化合物の含有量は、組成物全体に対して0 . 1～90質量%、好ましくは0 . 5～50質量%の範囲であるべきである、すなわち、以下に指定した投与量の範囲を達成するために十分な量であるべきである。必要な場合、指定した用量を、1日数回投与してもよい。

適切な錠剤は、例えば、本発明の活性物質を、公知の賦形剤、例えば、不活性希釈剤、担体、崩壊剤、アジュバント、界面活性剤、結合剤及び／又は滑沢剤と混合することにより得ることができる。錠剤はまた、複数の層を含むこともできる。

【0051】

コーティング錠剤は、錠剤と同じように生成されたコアを、錠剤コーティングのために通常用いられる物質、例えば、コリドン（colli done）又はシェラック、アラビアゴム、タルク、二酸化チタン又は糖でコーティングすることにより、適宜調製することができる。遅延放出を達成するために、又は不適合性を防止するために、コアはまた、多くの層から構成され得る。同様に、錠剤コーティングは、おそらく、錠剤用に上記の賦形剤を用いて、遅延放出を達成するために、多くの層からなり得る。

本発明による活性物質又はその組み合わせを含有するシロップ又はエリキシル剤は、甘味料、例えば、サッカリン、シクラメート、グリセロール又は砂糖など、及び風味増強剤、例えば、香料、例えば、バニリン又はオレンジ抽出物などをさらに含有することができる。それらはまた、懸濁アジュバント（suspension adjuvants）又は増粘剤、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウムなど、湿潤剤、例えば、脂肪アルコールとエチレンオキシドとの縮合生成物など、保存剤、例えば、p－ヒドロキシ安息香酸エステルなどを含有することもある。

注射及び注入用の溶液は、通常のやり方で、例えば、等張化剤、保存剤、例えば、p－ヒドロキシ安息香酸エステル、又は安定剤、例えば、エチレンジアミン四酢酸のアルカリ金属塩を加えて、任意に乳化剤及び／又は分散剤を用いて調製され、一方、水が希釈剤として用いられる場合、例えば、有機溶媒は、溶媒和剤（solvating agent

10

20

30

40

50

）又は溶解助剤として用いてもよく、注射用のバイアル若しくはアンプル又は輸注用ボトルに移すことができる。

【0052】

1種若しくは複数の活性物質又は活性物質の組み合わせを含有するカプセルは、例えば、活性物質を不活性担体、例えば、乳糖又はソルビトールなどと混合し、ゼラチンカプセルに充てんすることにより調製することができる。

適切な坐薬は、この目的のために提供される担体、例えば、中性脂肪又はポリエチレングリコール又はそれらの誘導体などと混合することにより作製することができる。

用いることができる賦形剤には、例えば、水、薬学的に許容される有機溶媒、例えば、パラフィン（例えば、石油画分）、植物油（例えば、ラッカセイ油又はゴマ油）、単官能又は多官能アルコール（例えば、エタノール又はグリセロール）など、担体、例えば、天然鉱物粉末（例えば、カオリン、粘土、タルク、チョーク）、合成鉱物粉末（例えば、高分散ケイ酸及びケイ酸塩）、糖類（例えば、ショ糖、ラクトース及びグルコース）、乳化剤（例えば、リグニン、亜硫酸廃液（spent sulphite liquor）、メチルセルロース、デンプン及びポリビニルピロリドン）及び滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸及びラウリル硫酸ナトリウム）が含まれる。

10

【0053】

これらの製剤は、通常の方法により投与される：

経口投与の場合、錠剤は、もちろん、上記の担体は別として、添加物、例えば、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム及びリン酸ニカルシウムなどを、デンプン、好ましくはバレイショデンプン、ゼラチンなどの様々な添加物と一緒に含有することができる。さらに、滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、タルクなどを、錠剤化過程に同時に用いてもよい。水性懸濁液の場合では、活性物質は、上記の賦形剤に加えて、様々な風味増強剤又は着色料（colourings）と組み合わせることができる。

20

非経口の使用の場合、活性物質の適切な液体担体との溶液を用いることができる。

上記で定義されるコンジュゲート又は式（III）の化合物の1日当たりの適用可能な投与量範囲は、通常、1mg～2000mg、好ましくは500～1500mgである。

静脈内使用のための投与量は、異なる注入速度で1mg～1000mg、好ましくは異なる注入速度で5mg～500mgの間である。

30

【0054】

しかしながら、体重、年齢、投与の経路、疾患の重症度、薬剤に対する個々の応答、薬剤の性質、及び薬剤が投与される時間又は間隔（1日1回又は複数回の投与で連続的又は間欠的な治療）に応じて、規定量から逸脱することが必要な場合も時折ある。したがって、場合によっては上記の最小投与量未満の使用で十分なこともあれば、他の場合では、上限を超えることもある。大量に投与する場合、1日数回に分けて少量ずつ投与することが望ましいこともある。

定義

本明細書において特に定義されていない用語は、本開示及び文脈に照らして、当業者により与えられるはずである意味が示されるべきである。しかしながら、本明細書において使用される場合、特段の指定がない限り、次の用語は、示した意味を有し、次の慣習に従う。

40

接頭辞 C_{x-y} （式中、 x 及び y は、それぞれ、正の整数（ $x < y$ ）を表す）の使用は、指定され、直接関連して言及される鎖又は環構造が、最大 y 個、最小 x 個の炭素原子からなり得ることが示される。

1個又は複数のヘテロ原子を含む基（例えば、ヘテロシクリル）の員数の表示は、すべての環員の合計の原子数に関する。

【0055】

一般に、2つ以上のサブ基を含む基（例えば、ヘテロアリアルアルキル、ヘテロシリアルアルキル（heterocyclylalkyl）、シクロアルキルアルキル、アリアルア

50

ルキル) について、最後に指定されたサブ基が、ラジカル結合点であり、例えば、置換基アリール-C₁₋₆アルキルとは、C₁₋₆アルキル基に結合されるアリール基を意味し、そのうち後者は、コアに結合される、又は置換基が結合される基に結合される。

H O、H₂N、N C (シアノ)、H O O C、F₃Cなどの基では、当業者は、その基自体の自由原子価から分子へのラジカル結合点を予想することができる。

アルキルは、一価の飽和炭化水素鎖を表し、これは、直鎖状 (非分枝状) でも分枝状でも存在し得る。アルキルが置換される場合、その置換は、互いに独立に、水素を保持するすべての炭素原子上で、それぞれの場合において一置換又は多置換により行うことができる。

用語「C₁₋₅アルキル」には、例えば、H₃C-、H₃C-CH₂-、H₃C-CH₂-C H₂-、H₃C-CH (CH₃)-、H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-、H₃C-CH₂-C H (CH₃)-、H₃C-CH (CH₃)-CH₂-、H₃C-C (CH₃)₂-、H₃C-C H₂-CH₂-CH₂-CH₂-、H₃C-CH₂-CH₂-CH (CH₃)-、H₃C-CH₂-CH (CH₃)-CH₂-、H₃C-CH (CH₃)-CH₂-CH₂-、H₃C-CH₂-C (CH₃)₂-、H₃C-C (CH₃)₂-CH₂-、H₃C-CH (CH₃)-CH (CH₃)-及びH₃C-CH₂-CH (CH₂CH₃)-が含まれる。

10

【0056】

アルキルのさらなる例は、メチル (Me; -CH₃)、エチル (Et; -CH₂CH₃)、1-プロピル (n-プロピル; n-Pr; -CH₂CH₂CH₃)、2-プロピル (i-Pr; イソ-プロピル; -CH (CH₃)₂)、1-ブチル (n-ブチル; n-Bu; -CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-メチル-1-プロピル (イソ-ブチル; i-Bu; -CH₂CH (CH₃)₂)、2-ブチル (sec-ブチル; sec-Bu; -CH (CH₃)CH₂CH₃)、2-メチル-2-プロピル (tert-ブチル; t-Bu; -C (CH₃)₃)、1-ペンチル (n-ペンチル; -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-ペンチル (-CH (CH₃)CH₂CH₂CH₃)、3-ペンチル (-CH (CH₂CH₃)₂)、3-メチル-1-ブチル (イソ-ペンチル; -CH₂CH₂CH (CH₃)₂)、2-メチル-2-ブチル (-C (CH₃)₂CH₂CH₃)、3-メチル-2-ブチル (-CH (CH₃)CH (CH₃)₂)、2, 2-ジメチル-1-プロピル (ネオ-ペンチル; -CH₂C (CH₃)₃)、2-メチル-1-ブチル (-CH₂CH (CH₃)CH₂CH₃)、1-ヘキシル (n-ヘキシル; -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-ヘキシル (-CH (CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃)、3-ヘキシル (-CH (CH₂CH₃) (CH₂CH₂CH₃))、2-メチル-2-ペンチル (-C (CH₃)₂CH₂CH₂CH₃)、3-メチル-2-ペンチル (-CH (CH₃)CH (CH₃)CH₂CH₃)、4-メチル-2-ペンチル (-CH (CH₃)CH₂CH (CH₃)₂)、3-メチル-3-ペンチル (-C (CH₃) (CH₂CH₃)₂)、2-メチル-3-ペンチル (-CH (CH₂CH₃)CH (CH₃)₂)、2, 3-ジメチル-2-ブチル (-C (CH₃)₂CH (CH₃)₂)、3, 3-ジメチル-2-ブチル (-CH (CH₃)C (CH₃)₃)、2, 3-ジメチル-1-ブチル (-CH₂CH (CH₃)CH (CH₃)CH₃)、2, 2-ジメチル-1-ブチル (-CH₂C (CH₃)₂CH₂CH₃)、3, 3-ジメチル-1-ブチル (-CH₂CH₂C (CH₃)₃)、2-メチル-1-ペンチル (-CH₂CH (CH₃)CH₂CH₂CH₃)、3-メチル-1-ペンチル (-CH₂CH₂CH (CH₃)CH₂CH₃)、1-ヘプチル (n-ヘプチル)、2-メチル-1-ヘキシル、3-メチル-1-ヘキシル、2, 2-ジメチル-1-ペンチル、2, 3-ジメチル-1-ペンチル、2, 4-ジメチル-1-ペンチル、3, 3-ジメチル-1-ペンチル、2, 2, 3-トリメチル-1-ブチル、3-エチル-1-ペンチル、1-オクチル (n-オクチル)、1-ノニル (n-ノニル); 1-デシル (n-デシル) などである。

20

30

40

【0057】

さらなる定義なしに、用語プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどは、対応する炭素原子数を有する飽和炭化水素基を意味し、すべての異性体が含まれる。

50

アルキルについての上記の定義は、アルキルが、例えば、 C_{x-y} ハロアルキルのような別の（組み合わせた）基の一部である場合にも適用される。

用語アルキレンはまた、アルキルに由来し得る。アルキレンは、アルキルと異なり、2価であり、2つの結合のパートナーを要する。形式的には、第2原子価は、アルキルにおいて水素原子を除去することにより生成される。対応する基は、例えば、 $-CH_3$ 及び $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_3$ 及び $-CH_2CH_2-$ 又は $>CHCH_3$ などである。

【0058】

用語「 C_{1-4} アルキレン」には、例えば、 $-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2-CH_2)-$ 、 $-(CH(CH_3))-$ 、 $-(CH_2-CH_2-CH_2)-$ 、 $-(C(CH_3)_2)-$ 、 $-(CH(CH_2CH_3))-$ 、 $-(CH(CH_3)-CH_2)-$ 、 $-(CH_2-CH(CH_3))-$ 、 $-(CH_2-CH_2-CH_2-CH_2)-$ 、 $-(CH_2-CH_2-CH(CH_3))-$ 、 $-(CH(CH_3)-CH_2-CH_2)-$ 、 $-(CH_2-CH(CH_3)-CH_2)-$ 、 $-(CH_2-C(CH_3)_2)-$ 、 $-(C(CH_3)_2-CH_2)-$ 、 $-(CH(CH_3)-CH(CH_3))-$ 、 $-(CH_2-CH(CH_2CH_3))-$ 、 $-(CH(CH_2CH_3)-CH_2)-$ 、 $-(CH(CH_2CH_2CH_3))-$ 、 $-(CH(CH(CH_3))_2)-$ 及び $-C(CH_3)(CH_2CH_3)-$ が含まれる。

10

【0059】

アルキレンの他の例は、メチレン、エチレン、プロピレン、1-メチルエチレン、ブチレン、1-メチルプロピレン、1,1-ジメチルエチレン、1,2-ジメチルエチレン、ペンチレン、1,1-ジメチルプロピレン、2,2-ジメチルプロピレン、1,2-ジメチルプロピレン、1,3-ジメチルプロピレン、ヘキシレンなどである。

20

さらにいかなる定義もなく、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレンなどの総称は、対応する炭素原子数を有する、考えられるすべての異性体を意味する、すなわち、プロピレンには1-メチルエチレンが含まれ、ブチレンには1-メチルプロピレン、2-メチルプロピレン、1,1-ジメチルエチレン及び1,2-ジメチルエチレンが含まれる。

アルキレンについての上記の定義は、アルキレンが他の（組み合わせた）基の一部、例えば、 $HO-C_{x-y}$ アルキレンアミノ又は H_2N-C_{x-y} アルキレンオキシなどである場合にも適用する。

【0060】

30

アルキルと異なり、アルケニルは、少なくとも2個の炭素原子からなり、少なくとも2個の隣接する炭素原子は、 $C-C$ 二重結合により結合され、炭素原子は、1つの $C-C$ 二重結合の一部であることしかできない。少なくとも2個の炭素原子を有する、上文に定義されるアルキルにおいて、隣接する炭素原子上の2個の水素原子が形式的に除去され、遊離原子価が飽和して第二結合を形成する場合、対応するアルケニルが形成される。

アルケニルの例としては、ビニル（エテニル）、プロパー-1-エニル、アリル（プロパー-2-エニル）、イソプロペニル、ブター-1-エニル、ブター-2-エニル、ブター-3-エニル、2-メチル-プロパー-2-エニル、2-メチル-プロパー-1-エニル、1-メチル-プロパー-2-エニル、1-メチル-プロパー-1-エニル、1-メチリデンプロピル、ペンター-1-エニル、ペンター-2-エニル、ペンター-3-エニル、ペンター-4-エニル、3-メチル-ブター-3-エニル、3-メチル-ブター-2-エニル、3-メチル-ブター-1-エニル、ヘキサ-1-エニル、ヘキサ-2-エニル、ヘキサ-3-エニル、ヘキサ-4-エニル、ヘキサ-5-エニル、2,3-ジメチル-ブター-3-エニル、2,3-ジメチル-ブター-2-エニル、2-メチリデン-3-メチルブチル、2,3-ジメチル-ブター-1-エニル、ヘキサ-1,3-ジエニル、ヘキサ-1,4-ジエニル、ペンター-1,4-ジエニル、ペンター-1,3-ジエニル、ブター-1,3-ジエニル、2,3-ジメチルブター-1,3-ジエンなどである。

40

【0061】

さらにいかなる定義もなく、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニル、ヘプタジエニル、オクタジエニル、ノナジエ

50

ニル、デカジエニルなどの総称は、対応する炭素原子数を有する、考えられるすべての異性体を意味する、すなわち、プロペニルには、プロプ-1-エニル及びプロプ-2-エニルが含まれ、ブテニルには、ブト-1-エニル、ブト-2-エニル、ブト-3-エニル、1-メチル-プロプ-1-エニル、1-メチル-プロプ-2-エニルなどが含まれる。

アルケニルは、二重結合に関して、シス若しくはトランス、又はE若しくはZ配向で存在してもよい。

アルケニルについての上記の定義は、アルケニルが、他の（結合した）基の一部、例えば、 C_{x-y} アルケニルアミノ又は C_{x-y} アルケニルオキシなどである場合にも適用する。

アルキレンと異なり、アルケニレンは、少なくとも2個の炭素原子からなり、少なくとも2個の隣接する炭素原子は、C-C二重結合により結合され、炭素原子は、1つのC-C二重結合の一部であることしかできない。少なくとも2個の炭素原子を有する、上文に定義されるアルキレンにおいて、隣接する炭素原子における2個の水素原子が形式的に除去され、遊離原子価が飽和して第二結合を形成する場合、対応するアルケニレンが形成される。

10

【0062】

アルケニレンの例としては、エテニレン、プロペニレン、1-メチルエテニレン、ブテニレン、1-メチルプロペニレン、1,1-ジメチルエテニレン、1,2-ジメチルエテニレン、ペンテニレン、1,1-ジメチルプロペニレン、2,2-ジメチルプロペニレン、1,2-ジメチルプロペニレン、1,3-ジメチルプロペニレン、ヘキセニレンなどである。

20

さらにいかなる定義もなく、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン、ヘキセニレンなどの総称は、対応する炭素原子数を有する、考えられるすべての異性体を意味する、すなわち、プロペニレンには1-メチルエテニレンが含まれ、ブテニレンには1-メチルプロペニレン、2-メチルプロペニレン、1,1-ジメチルエテニレン及び1,2-ジメチルエテニレンが含まれる。

アルケニレンは、二重結合に関して、シス若しくはトランス、又はE若しくはZ配向で存在してもよい。

【0063】

アルケニレンについての上記の定義は、アルケニレンが他の（結合した）基の一部、例えば、 $HO-C_{x-y}$ アルケニレンアミノ又は H_2N-C_{x-y} アルケニレンオキシなどである場合にも適用する。

30

ヘテロ原子は、酸素、窒素、硫黄原子を意味する。

ハロアルキル（ハロアルケニル）は、先に定義されたアルキル（アルケニル）から、炭化水素鎖の1個又は複数の水素原子を、同一でも異なってもよいハロゲン原子により、互いに独立に置き換えることにより誘導される。ハロアルキル（ハロアルケニル）がさらに置換される場合、その置換は、互いに独立に、それぞれの場合において一置換又は多置換の形で、水素を保持する炭素原子すべてにおいて行うことができる。

ハロアルキル（ハロアルケニル）の例としては、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CHF CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CF_2CH_3$ 、 $-CHF CH_3$ 、 $-CF_2CF_2CF_3$ 、 $-CF_2CH_2CH_3$ 、 $-CF=CF_2$ 、 $-CCl=CH_2$ 、 $-CBr=CH_2$ 、 $-CHF CH_2CH_3$ 、 $-CHF CH_2CF_3$ などである。

40

【0064】

用語ハロアルキレン（ハロアルケニレン）はまた、先に定義されたハロアルキル（ハロアルケニル）からも誘導される。ハロアルキレン（ハロアルケニレン）は、ハロアルキル（ハロアルケニル）とは異なり、2価であり、2つの結合のパートナーを要する。形式的には、第2の原子価は、ハロアルキル（ハロアルケニル）から水素原子を除去することにより形成される。

対応する基は、例えば、 $-CH_2F$ 及び $-CHF-$ 、 $-CHF CH_2F$ 及び $-CHF CH_2F-$ 又は $>CFCH_2F$ などである。

上記の定義は、対応するハロゲン含有基が別の（組み合わせた）基の一部である場合に

50

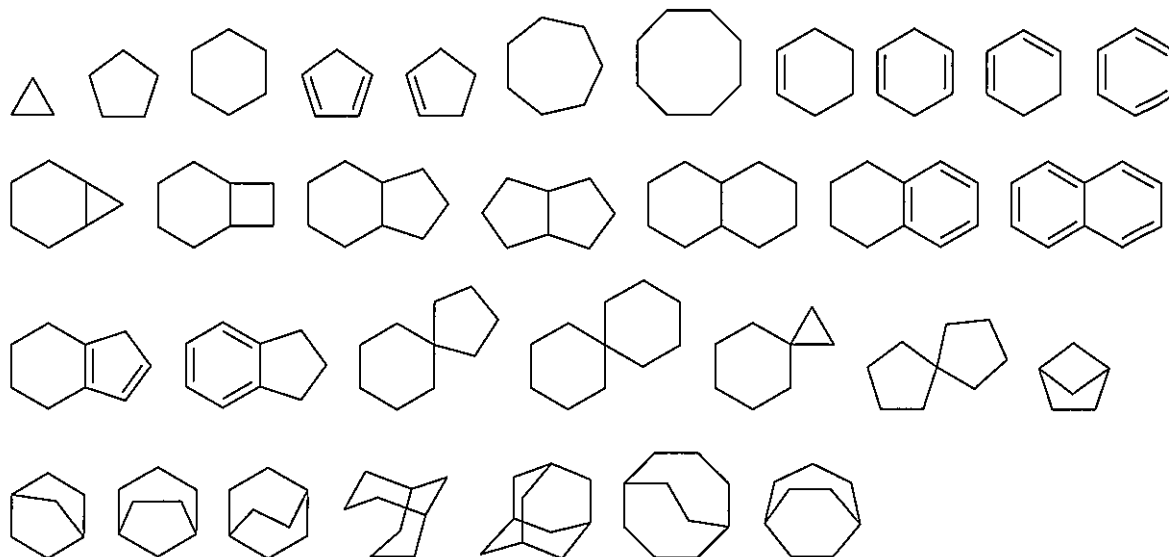
も適用する。

ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素及び／又はヨウ素原子に関する。

用語「カルボシクリル」は、単独で又は別のラジカルと組み合わせて、指定された数の炭素原子からなる単環－、二環－又は三環構造を意味する。用語「カルボシクリル」とは、完全に飽和の環系、部分的に飽和の環系及び芳香族環系を指す。用語「カルボシクリル」は、縮合、架橋及びスピロ環系を包含する。

【0065】

【化21】



10

20

好ましくは、本明細書で使用される場合、「カルボシクリル」とは、シクロアルキルを指す。

カルボシリレン (carbocylene) は、カルボシクリルとは異なり、2価であり、2つの結合 (pending) のパートナーを要する。形式的には、第2の原子価は、カルボシクリルから水素原子を除去することによって得られる。

30

【0066】

シクロアルキルは、単環式炭化水素環、二環式炭化水素環及びスピロ炭化水素環のサブグループからなる。これらの系は、飽和である。二環式炭化水素環では、2つの環が少なくとも2個の炭素原子を共通して有するように一緒に接合される。スピロ炭化水素環では、1個の炭素原子 (スピロ原子) が2つの環と一緒に属する。

シクロアルキルが置換されるようとする場合、その置換は、互いに独立に、それぞれの場合において一置換又は多置換の形で、水素を保持する炭素原子すべてにおいて行うことができる。シクロアルキル自体は、環系のどの適当な位置を介しても、置換基として分子に連結することができる。

40

シクロアルキルの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ビスクロ [2. 2. 0] ヘキシル、ビスクロ [3. 2. 0] ヘプチル、ビスクロ [3. 2. 1] オクチル、ビスクロ [2. 2. 2] オクチル、ビスクロ [4. 3. 0] ノニル (オクタヒドロインデニル)、ビスクロ [4. 4. 0] デシル (デカヒドロナフチル)、ビスクロ [2. 2. 1] ヘプチル (ノルボルニル)、ビスクロ [4. 1. 0] ヘプチル (ノルカラニル)、ビスクロ [3. 1. 1] ヘプチル (ピナニル)、スピロ [2. 5] オクチル、スピロ [3. 3] ヘプチルなどである。

【0067】

シクロアルキルについての上記の定義は、シクロアルキルが、他の (結合した) 基の一部、例えば、 C_{x-y} シクロアルキルアミノ、 C_{x-y} シクロアルキルオキシ又は C_{x-y} シクロアルキルアルキルなどである場合にも適用する。

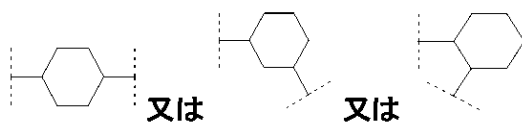
50

シクロアルキルの自由原子価が飽和である場合、脂環式基が得られる。

したがって、用語シクロアルキレンは、先に定義されたシクロアルキルから誘導することができる。シクロアルキレンは、シクロアルキルと異なり、2価であり、2つの結合のパートナーを要する。形式的には、第2の原子価は、シクロアルキルから水素原子を除去することによって得られる。対応するグループは、例えば：

シクロヘキシル及び

【化22】



10

(シクロヘキシレン)である。

シクロアルキレンについての上記の定義は、シクロアルキレンが、他の(結合した)基の一部、例えば、 $\text{HO}-\text{C}_{x-y}$ シクロアルキレンアミノ又は $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_{x-y}$ シクロアルキレンオキシなどである場合にも適用する。

【0068】

ヘテロシクリルとは、先に定義されたカルボシクリル及びシクロアルキルから、炭化水素環中の $-\text{CH}_2-$ 基のうち1つ又は複数を互いに独立して $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 又は $-\text{NH}-$ 基により置換することによって、又は $=\text{CH}-$ 基のうち1つ又は複数を基 $=\text{N}-$ により置換することによって誘導される、環系を示し、合計5個以下のヘテロ原子が存在してもよく、少なくとも1個の炭素原子が2個の酸素原子との間及び2個の硫黄原子との間、又は酸素原子と硫黄原子との間に存在しなければならず、環全体として化学安定性を有しなければならない。ヘテロ原子は、ありうるすべての酸化段階(硫黄 $\rightarrow$ スルホキシド $-\text{SO}-$ 、スルホン $-\text{SO}_2-$;窒素 $\rightarrow$ N-オキシド)で存在してもよい。ヘテロシクリルでは、芳香族複素環は存在しない、すなわち、ヘテロ原子は、芳香族系の一部ではない。

20

ヘテロシクリルは、単環式ヘテロ環、二環式ヘテロ環、三環式ヘテロ環及びスピロヘテロ環のサブグループからなり、飽和又は不飽和の形で存在し得る。

【0069】

不飽和とは、問題となる環系に少なくとも1つの二重結合があるが、芳香族複素環系が形成されないことを意味する。二環式ヘテロ環では、2つの環が、少なくとも2個の(ヘテロ)原子を共通して有するように一緒に連結される。スピロヘテロ環では、1個の炭素原子(スピロ原子)が2つの環と一緒に属する。

30

ヘテロシクリルが置換される場合、その置換は、互いに独立に、それぞれの場合において一置換又は多置換の形で、水素を保持する炭素原子及び／又は窒素原子すべてにおいて行うことができる。ヘテロシクリル自体は、環系のどの適当な位置を介しても、置換基として分子に連結することができる。ヘテロシクリル上の置換基は、ヘテロシクリルの員数にカウントしない。

【0070】

ヘテロシクリルの例としては、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、チアゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキシラニル、アジリジニル、アゼチジニル、1,4-ジオキサニル、アゼパニル、ジアゼパニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ホモモルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、ホモチオモルホリニル、チオモルホリニル $-\text{S}-$ オキシド、チオモルホリニル $-\text{S}-$, $\text{S}-$ ジオキシド、1,3-ジオキサソラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、[1,4]-オキサゼパニル、テトラヒドロチエニル、ホモチオモルホリニル $-\text{S}-$, $\text{S}-$ ジオキシド、オキサゾリジノニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピロリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロフリル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル $-\text{S}-$ オキシド、テトラヒドロチエニル $-\text{S}-$, $\text{S}-$ ジオキシド、ホモチオモルホリニル $-\text{S}-$ オキシ

40

50

ド、2,3-ジヒドロアゼト、2H-ピロリル、4H-ピラニル、1,4-ジヒドロピリジニル、8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクチル、8-アザ-ビシクロ[5.1.0]オクチル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプチル、8-オキサ-3-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクチル、3,8-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクチル、2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプチル、1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクチル、3,8-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクチル、3,9-ジアザ-ビシクロ[4.2.1]ノニル、2,6-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノニル、1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デシル、1-オキサ-3,8-ジアザ-スピロ[4.5]デシル、2,6-ジアザ-スピロ[3.3]ヘプチル、2,7-ジアザ-スピロ[4.4]ノニル、2,6-ジアザ-スピロ[3.4]オクチル、3,9-ジアザ-スピロ[5.5]ウンデシル、2,8-ジアザ-スピロ[4,5]デシルなどである。

10

【0071】

さらなる例としては、以下に例示するような構造であり、各水素を運搬する原子を介して（水素と交換されて）結合することができる。

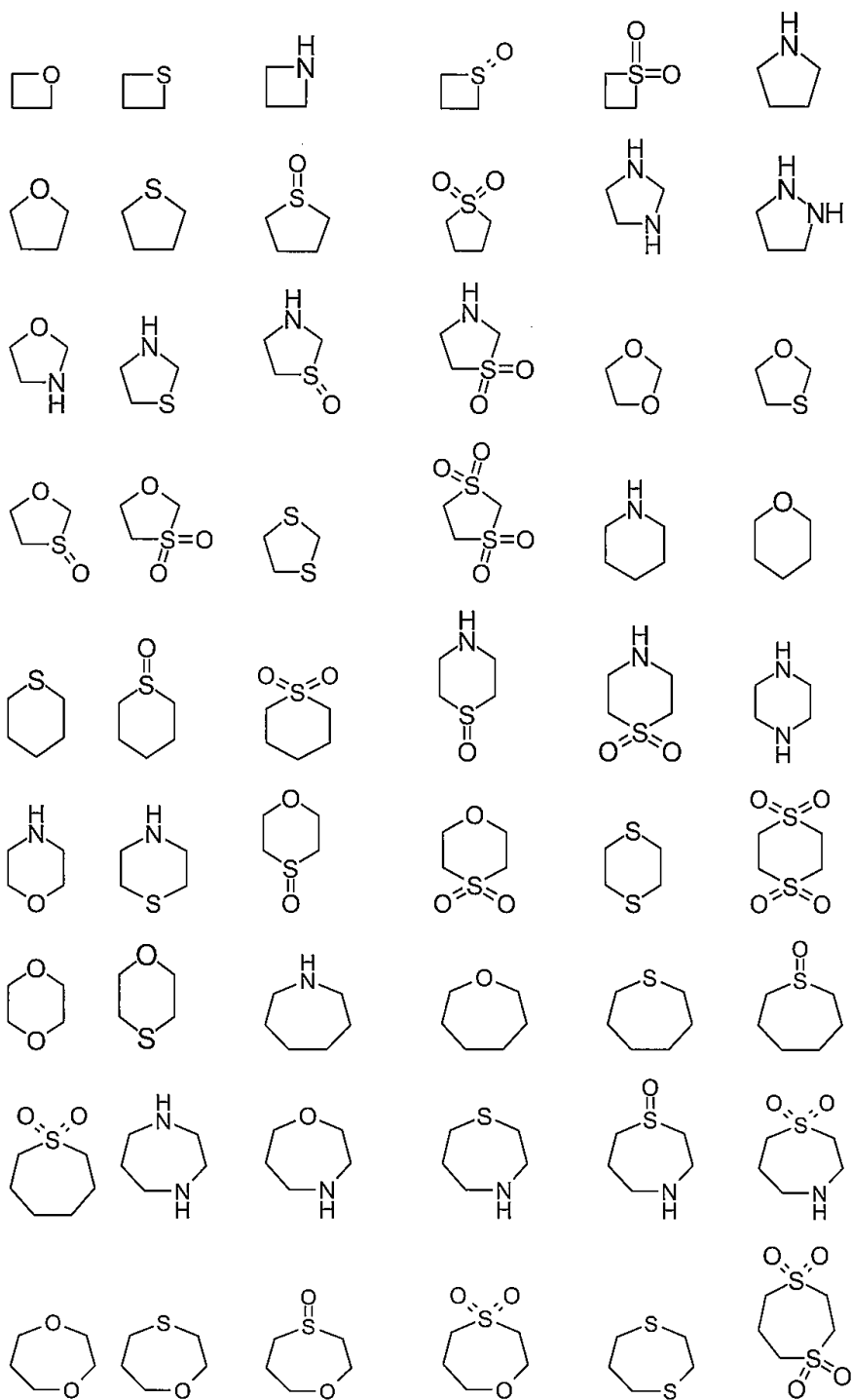
20

30

40

50

【化 2 3 - 1】



10

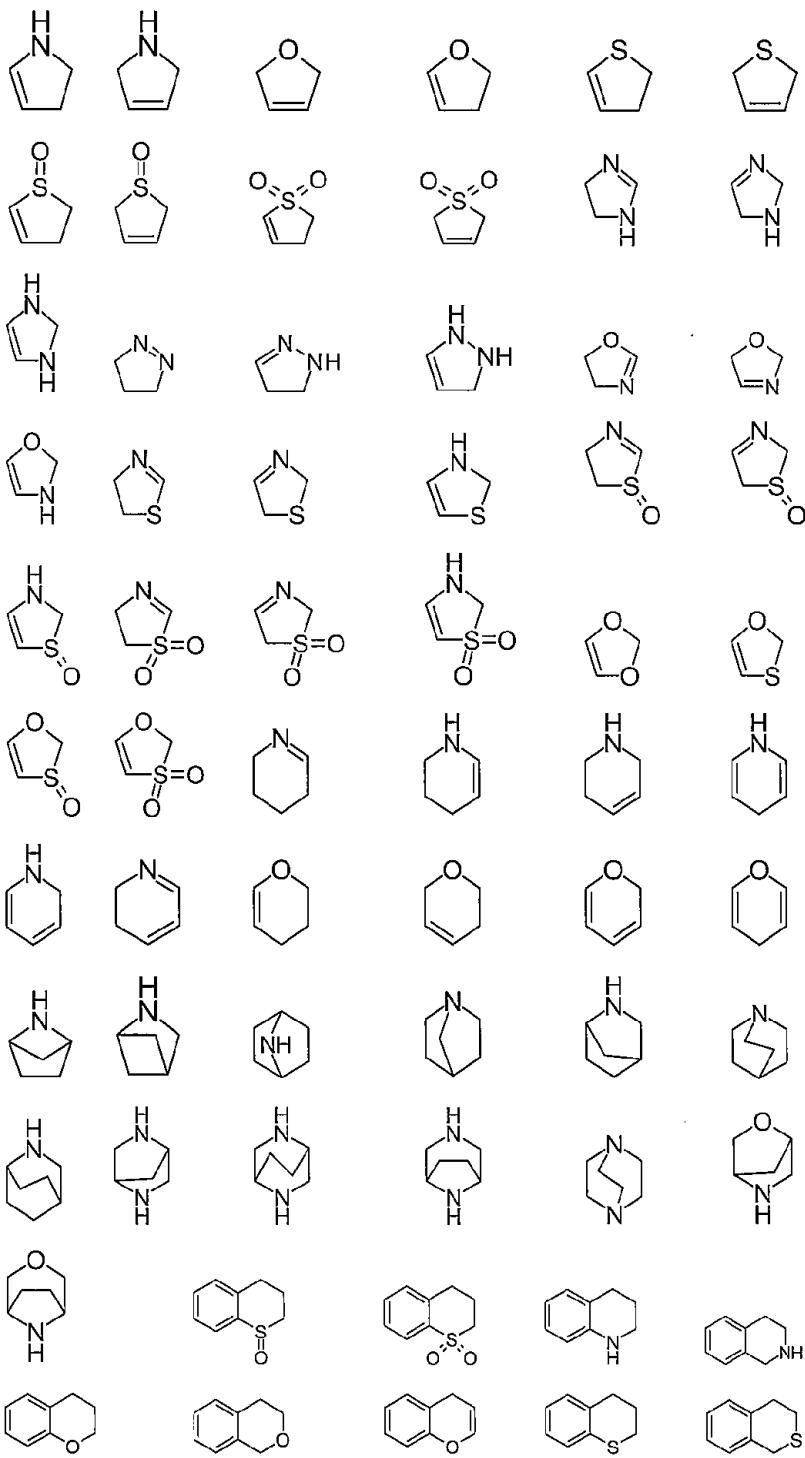
20

30

40

50

【化 2 3 - 2】



10

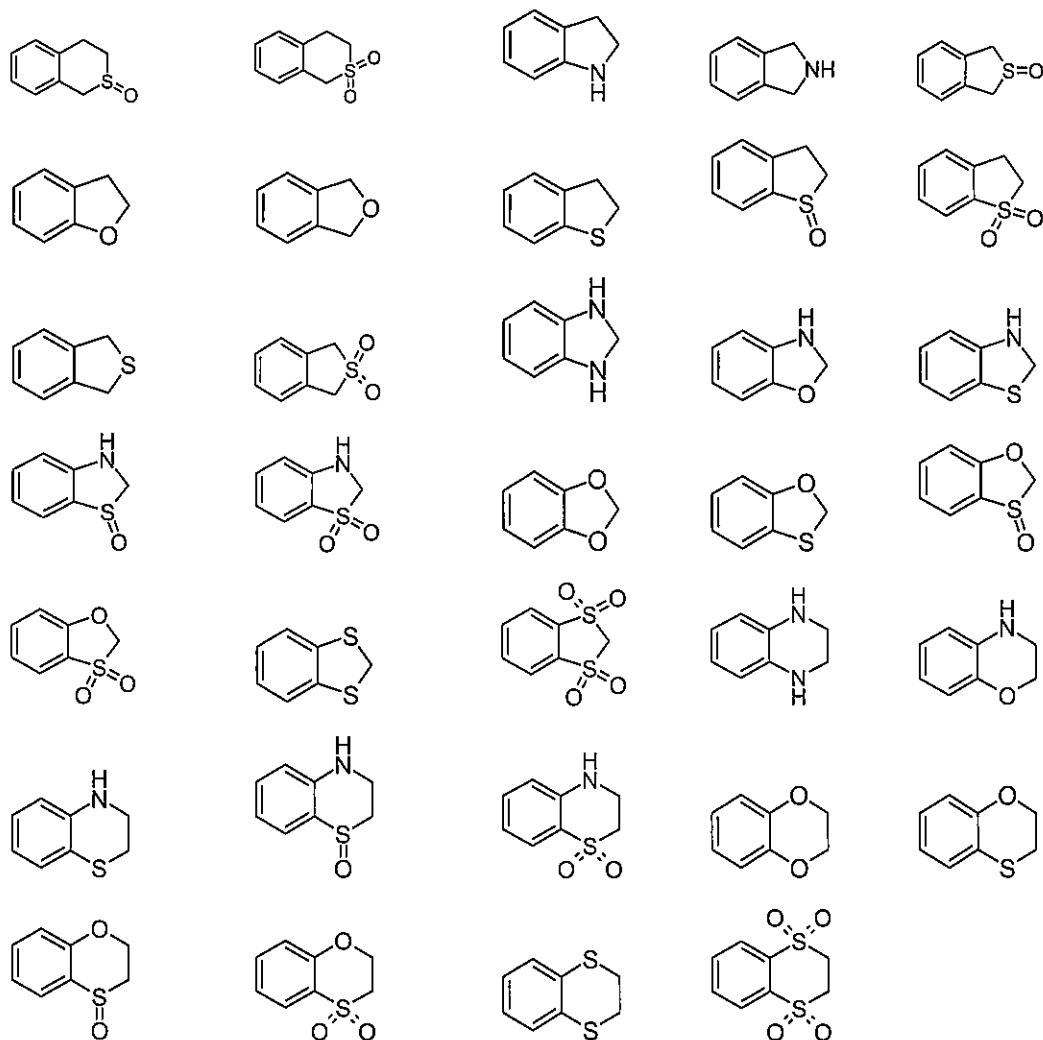
20

30

40

50

【化 2 3 - 3】



10

20

30

【0072】

好ましくは、ヘテロシクリルは、4～8員の単環式であり、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される1個又は2個のヘテロ原子を有する。

好ましいヘテロシクリルとしては、ピペラジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピロリジニル、アゼチジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニルである。

ヘテロシクリルの上記の定義は、ヘテロシクリルが、別の（組み合わせた）基の一部、例えば、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルオキシ又はヘテロシクリルアルキルなどである場合にも適用する。

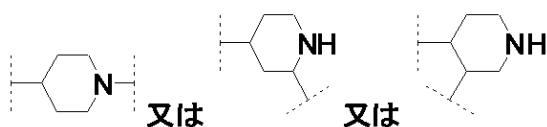
次いで、ヘテロシクリルの自由原子価が飽和の場合、複素環基が得られる。

【0073】

用語ヘテロシクリレンはまた、先に定義されたヘテロシクリルから誘導される。ヘテロシクリレンは、ヘテロシクリルとは異なり、2価であり、2つの結合のパートナーを要する。形式的には、第2の原子価は、ヘテロシクリルから水素原子を除去することによって得られる。対応するグループは、例えば：

ピペリジニル及び

【化 2 4】

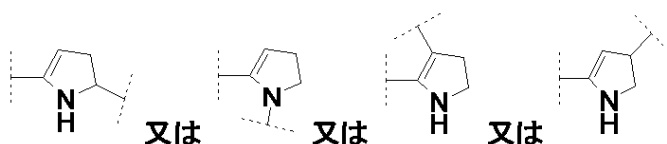


又は

又は

50

2, 3-ジヒドロ-1H-ピロリル及び 【化25】



などである。

【0074】

ヘテロシクリレンの上記の定義は、ヘテロシクリレンが、別の（組み合わせた）基の一部、例えば、 $\text{H O}-$ ヘテロシクリレンアミノ又は $\text{H}_2\text{N}-$ ヘテロシクリレンオキシなどである場合にも適用する。

アスタリスク又は破線（—）は、ある置換基の別の置換基への結合点を示すために用いることができる。

置換されるとは、対象とする原子に直接結合される水素原子が、別の原子又は別の原子団（置換基）により置き換えられることを意味する。出発条件（水素原子の数）に応じて、単置換又は多置換は、1個の原子で起こることができる。ある特定の置換基による置換は、その置換基及び置換される原子の許容される原子価が互いに一致し、かつその置換によって安定な化合物（例えば、転位、環化又は脱離による、自然発生的に転換されない化合物）をもたらす場合のみ可能である。

2価の置換基、例えば、 $=\text{S}$ 、 $=\text{NR}$ 、 $=\text{NOR}$ 、 $=\text{NNRR}$ 、 $=\text{NN}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{NRR}$ 、 $=\text{N}_2$ などは、炭素原子上の置換基のみであってもよいが、2価の置換基 $=\text{O}$ 及び $=\text{NR}$ は、硫黄上の置換基であってもよい。一般に、置換は、環系でのみ2価の置換基によって行うことができ、2つの双子の水素原子、すなわち、置換前に飽和される同じ炭素原子に結合される水素原子の置換を要する。したがって、2価の置換基による置換は、環系の $-\text{CH}_2-$ 基又は硫黄原子（ $=\text{O}$ 基又は $=\text{NR}$ 基のみ、1つ又は2つの $=\text{O}$ 基が可能、又は、例えば、1つの $=\text{O}$ 基及び1つの $=\text{NR}$ 基が可能であり、各基は自由電子対を置き換える）でのみ可能である。

【0075】

立体化学／溶媒和物／水和物：

別段詳細に示されない限り、本明細書及び添付の特許請求の範囲を通して、所与の化学式又は名称は、互変異性体、並びにすべての立体異性体、光学異性体及び幾何異性体（例えば、鏡像異性体、ジアステレオマー、 E/Z 異性体など）及びそれらのラセミ体、並びにかかる異性体及び鏡像異性体が存在する場合、別個の鏡像異性体の異なる割合の混合物、ジアステレオマーの混合物又は前述のいずれかの形態の混合物、並びにその薬学的に許容される塩及び例えば、遊離化合物の溶媒和物及び水和物を含む水和物、又は化合物の塩の溶媒和物及び水和物などのそれらの溶媒和物を含む塩を包含するものとする。

一般に、実質的に純粋な立体異性体は、当業者に公知の合成原理に従って、例えば、対応する混合物の分離により、立体化学的に純粋な出発物質を用いることにより、及び／又は立体選択的合成により得ることができる。光学活性な形態を調製する方法は、例えば、ラセミ体の分離により、又は光学活性な出発物質から出発する合成により、及び／又はキラル試薬を用いることにより、当技術分野で公知である。

【0076】

本発明の鏡像異性的に純粋な化合物又は中間体は、例えば、公知の方法により（例えば、クロマトグラフィー分離又は結晶化により）分離することができる適切なジアステレオマー化合物又は中間体の調製及びその後の分離によって、及び／又はキラル試薬、例えば、キラル出発物質、キラル触媒又は不斉補助剤などを用いることにより、不斉合成を介して調製することができる。

さらに、対応するラセミ混合物から鏡像異性的に純粋な化合物を調製する方法は、例え

ば、キラル固定相上での対応するラセミ混合物のクロマトグラフィー分離により、又は適切な分離剤を用いたラセミ混合物の分解により、例えば、ラセミ化合物を光学活性な酸又は塩基でジアステレオマー塩の形成、その後の塩の分離、及び塩からの所望の化合物の放出により、又は対応するラセミ化合物の光学活性なキラル補助試薬による誘導体化、その後のジアステレオマー分離、及びキラル補助基の除去により、又はラセミ体の速度論的分離により（例えば、酵素分解能により）；適当な条件下で、鏡像関係の結晶のコングロメレートからのエナンチオ選択的結晶化により、又は光学活性不斉補助剤の存在下で、適当な溶媒からの（分別）結晶化により、当業者に公知である。

【0077】

塩：

語句「薬学的に許容される」とは、過度の毒性、刺激性、アレルギー応答又は他の問題若しくは合併症がない及び妥当な利益／危険比に見合う、健全な医学的判断の範囲内で、ヒト及び動物の組織と接触するのに適している、化合物、材料、組成物、及び／又は剤形を指すために本明細書中で使用される。

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」とは、開示された化合物の誘導体を指し、親化合物は、それらの酸性塩又は塩基性塩を作製することにより修飾される。薬学的に許容される塩の例には、それだけに限らないが、塩基性残基の鉱酸塩又は有機酸塩、例えば、アミン；酸性残基のアルカリ塩又は有機塩、例えば、カルボン酸などが含まれる。

例えば、かかる塩は、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、ゲンチジン酸、臭化水素酸、塩酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、4-メチルベンゼンスルホン酸、リン酸、サリチル酸、コハク酸、硫酸、及び酒石酸に由来する塩が含まれる。

さらなる薬学的に許容される塩は、アンモニア、L-アルギニン、カルシウム、2,2'-イミノビスエタノール、L-リジン、マグネシウム、N-メチル-D-グルカミン、カリウム、ナトリウム及びトリス（ヒドロキシメチル）-アミノメタンから得られる陽イオンで形成することができる。

【0078】

本発明の薬学的に許容される塩は、従来の化学的方法により塩基性部分又は酸性部分を含有する親化合物から合成することができる。一般に、かかる塩は、これらの化合物の遊離酸又は塩基の形態を、水中の、又はエーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、アセトニトリルなどの有機希釈剤又はそれらの混合物中の、十分な量の適切な塩基又は酸と反応させることにより調製することができる。

例えば、本発明の化合物を精製する又は単離するために有用な、上記以外の酸の塩（例えば、トリフルオロ酢酸塩）も、本発明の一部を含む。

基又は置換基は、対応する基の呼称（例えば、 R^a 、 R^b など）を有する多数の代替基／置換基の中からしばしば選択される。かかる基は、分子の異なる部分で本発明による化合物を定義するために繰り返し用いられる場合、様々な用途は、互いに完全に独立しているものとする。

本発明の目的のための「治療有効量」とは、病気の症状を取り除く、又はこれらの症状を予防する若しくは緩和することが可能である、又は治療される患者の生存期間を延長する物質の量を意味する。

【0079】

本明細書で使用する場合、「リンカー」とは、式（I）の化合物を式（II Ia）の部分に連結することが可能であるあらゆる化学基を指す。かかるリンカーの例には、アルキレン及びポリエチレングリコールが含まれる。好ましくは、リンカーは、上記の態様又は好ましい実施形態のいずれかにおいて定義される通り、Lである。

本明細書で使用する場合、「E3ユビキチンリガーゼ結合部位」とは、あらゆるE3ユビキチンリガーゼタンパク質を結合することが可能であるあらゆる化学基を指す。例えば、E3ユビキチンリガーゼ結合部位は、あらゆるVHL、セレブロン、MDM2、DCA

10

20

30

40

50

F 1 5、D C A F 1 6、I A P 及び／又は R N F 1 1 4 結合剤であり得る。好ましくは、E 3 ユビキチンリガーゼ結合部分は、V H L 結合剤、例えば、式 (I I I a) の 1 つなどである。E 3 ユビキチンリガーゼタンパク質への化学基の結合は、それだけに限らないが、例えば、以下に記載される通り、表面プラズモン共鳴 (S P R) 及び時間分解一蛍光共鳴電子移動 (T R - F R E T) を含む、当技術分野で公知のあらゆる方法によって測定することができる。

「E 3 ユビキチンリガーゼ」とは、ユビキチンを負荷した E 2 ユビキチン結合酵素をリクルートする、及び／又は E 2 ユビキチン結合酵素からの S M A R C A 2 及び／又は 4 へのユビキチンの移動を補助する、又は触媒することが可能であるタンパク質を意味する。E 3 ユビキチンリガーゼの例としては、V H L、セレブロン、M D M 2、D C A F 1 5、D C A F 1 6、I A P、及び R N F 1 1 4 などである。好ましい例は、V H L である。

10

【0080】

本発明の文脈中の S M A R C A 分解化合物は、S M A R C A に結合し、同時にユビキチンリガーゼタンパク質に結合し、それにより、S M A R C A のユビキチン化を誘導し、その後、プロテアソームにり S M A R C A を分解する化合物である。より詳細には、S M A R C A 分解化合物は、S M A R C A のプロモドメインに好ましくは結合する。本発明による化合物の S M A R C A への結合及びそれらの分解を測定するための適した試験系が、本明細書に開示される。

20

30

40

50

【表 1】

略語一覧

Ac	アセチル
ACN:	アセトニトリル
aq.	水生、水性
ATP	アデノシン三リン酸
Bn	ベンジル
Boc	tert-ブチルオキシカルボニル
Boc-Tle-OH	(S)-N-Boc-2-アミノ-3,3-ジメチル酪酸
Boc-Hyp-OH	Boc-L-ヒドロキシプロリン
BRG1	SMARCA4
BRM	SMARCA2
Bu	ブチル
c	濃度
CDI	N,N'-カルボニルジイミダゾール
CH ₂ Cl ₂	ジクロロメタン
CM5	SPRセンサーチップ CM5
d	日
dba	ジベンジリデンアセトン
TLC	薄層クロマトグラフィー
Davephos	2-ジメチルアミノ-2'-ジシクロヘキシルアミノホスフィノビフェニル
DBA	ジベンジリデンアセトン
DCE	ジクロロエタン
DCM	ジクロロメタン
DEA	ジエチルアミン
DEAD	アゾジカルボン酸ジエチル
DIPEA	N-エチル-N,N-ジイソプロピルアミン(ヒューニツヒ塩基)
DMAc	N,N-ジメチルアセトアミド
DMAP	4,N,N-ジメチルアミノピリジン
DME	1,2-ジメトキシエタン
DMEM	ダルベッコ改変イーグル培地
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
DPPA	ジフェニルホスホリルアジド
dppf	1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン
DTT	ジチオトレイトール
EDC	1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩
EDTA	エチレンジアミン四酢酸
EGTA	エチレングリコール四酢酸
eq	当量
equiv.	当量

10

20

30

40

50

ESI	電子スプレーイオン化
Et	エチル
Et ₂ O	ジエチルエーテル
EtOAc	酢酸エチル
EtOH	エタノール
FBS	ウシ胎仔血清
FCS	ウシ胎児血清
hまたはhr	時間
GAPDH	グリセルアルデヒド3-リン酸脱水素酵素
HATU	O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチル-ウロニウムヘキサフルオロホスフェート
HOBt	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
IBX	2-ヨードキシ安息香酸
i	イソ
conc.	濃縮した
LAH	水素化アルミニウムリチウム
LC	液体クロマトグラフィー
LiHMDS	リチウムビス(トリメチルシリル)アミド
sln.	溶液
Me	メチル
MeCN	アセトニトリル
MeOH	メタノール
min	分
MPLC	中圧液体クロマトグラフィー
MS	質量分析計
Ms	メシレートまたはメタンスルホニル
MsCl	メタンスルホニルクロリド
MTBE	メチルtert-ブチルエーテル
NBS	N-ブromo-スクシンイミド
NHS	N-ヒドロキシ-スクシンイミド
NIS	N-ヨード-スクシンイミド
NMM	N-メチルモルホリン
NMP	N-メチルピロリドン
NP	順相
n.a.	該当なし
PBS	リン酸緩衝食塩水
PG	保護基
Ph	フェニル
Pr	プロピル

10

20

30

40

50

Py	ピリジン
rac	ラセミ
red.	還元
R _f (R _f)	保持因子
RP	逆相
rtまたはRT	周囲温度
sat.	飽和
SFC	超臨界流体クロマトグラフィー
S _N	求核置換
SPR	表面プラズモン共鳴
T3P	プロパンホスホン酸無水物
TBAF	フッ化テトラブチルアンモニウム
TBDMS	tert-ブチルジメチルシリル
TBME	tert-ブチルメチルエーテル
TBTU	O-(ベンゾトリアゾル-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチル-ウロニウムテトラフルオロボレート
tBu	tert-ブチル
TCEP	3-[ビス(2-カルボキシエチル)ホスファニル]プロパン酸;塩酸塩
TEA	トリエチルアミン
temp.	温度
TEMPO	(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-1-イル)オキシル
tert	第三級
Tf	トリフレート
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TMS	トリメチルシリル
t _{Ret.}	保持時間(HPLC)
TRIS	トリス(ヒドロキシメチル)-アミノメタン
TsOH	p-トルエンスルホン酸
UV	紫外線
VHL	フォンヒッペル・リンダウ
Vol	体積(出発材料の質量または体積に基づいて算出される)

10

20

30

40

50

【 0 0 8 1 】

本発明の特徴及び利点は、その範囲を制限することなく、例として本発明の原理を例示する、次の詳細な実施例から明らかになるであろう。

生物学的手法

S M A R C A 2 結合親和性の決定 (A 2 バイナリ [nM]) :

バイナリ S M A R C A 2 S P R 結合実験

S P R 実験を、B i a c o r e 8 K 又は T 2 0 0 装置 (G E H e a l t h c a r e 社) で行った。標的タンパク質を、2 mM の T C E P (p H 7 . 4) を含有する、H B S - P + ランニングバッファー中で、アミンカップリング (E D C / N H S 、 G E H e a l t h c a r e 社) を用いて、C M 5 チップ上に 2 5 ° C で固定化した。E D C / N H S で表面を活性化した後 (接触時間 6 0 0 秒、流速 1 0 μ L / 分) 、1 0 m M 酢酸ナトリウム p H 6 . 5 、0 . 0 0 5 % T w e e n - 2 0 、及び 5 0 μ M P F I - 3 からなるカップリング緩衝液中で 0 . 5 ~ 0 . 7 m g / m L で調製した S M A R C A 2 B D (G e r s t e n b e r g e r , B . S . e t a l . I d e n t i f i c a t i o n o f a c h e m i c a l p r o b e f o r f a m i l y V I I I b r

omododomains through optimization of a fragment hit. *Journal of Medicinal Chemistry* 59, 4800-4811 (2016)) を 500-5000 反応単位 (RU) の密度までカップリングした。表面を、1 M のエタノールアミンを用いて不活性化した。VHL 標的タンパク質について、最初に、ストレプトアビジン (Sigma Aldrich 社) (10 mM 酢酸ナトリウムカップリングバッファー (pH 5.0) 中で 1 mg/mL で調製した) を、500-5000 RU の密度までアミンカップリングすることにより固定化し、その後、ビオチン化 VCB 複合体 (ランニングバッファー中 2.8 μ M) を 1000-5000 RU の密度までストレプトアビジンによりカップリングした。ビオチン化 VCB を、先に記載した通り調製した (Gadd, M.S. et al. Structural basis of PROTAC cooperative recognition for selective protein degradation. *Nature Chemical Biology* 13, 514-521 (2017)). 参照表面は、1 M エタノールアミンで不活性化された EDC/NHS 処理表面からなった。

10

【0082】

すべての相互作用実験を、20 mM TRIS、150 mM 塩化カリウム、2 mM 塩化マグネシウム、2 mM TCEP、0.005% TWEEN 20、1% ジメチルスルホキシドを含有するランニングバッファー (pH 8.3) 中で、6°C で行った。参照表面及びブランク注射からのセンサーグラムを、Biacore T200 又は Biacore 8K 評価ソフトウェアを用いたデータ解析の前に生データから減算した。マルチサイクル実験において異なる化合物の濃度で記録されたセンサーグラムを、物質輸送の項による 1:1 の相互作用モデルを用いて当てはめた。

20

【0083】

SMARCA2 ULight 時間分解蛍光共鳴電子移動 (TR-FRET) アッセイ
本アッセイを用いて、ビオチン化 SMARCA2 結合剤の SMARCA2 への結合を阻害する化合物を同定した。N 末端 His タグ及び TEV 切断部位を有する SMARCA2 pdb 4QY4 に対応する His タグ化 SMARCA2 タンパク質を、大腸菌 (*E. coli*) において発現させた。ビオチンに化学的に縮合させた公知の SMARCA2 結合剤を、アッセイで SMARCA2 結合パートナーとして用いた。DMSO に溶解した試験化合物を、Labcyte Echo 55X を有する Access Labcyte Workstation を用いて、アッセイプレート (Proxiplate 384 PLUS, white, PerkinElmer 社; 6008289) に分注した。最高アッセイ化合物濃度 100 μ M を選んだ場合、化合物溶液 150 nL を 10 mM DMSO 化合物原液から移した。化合物当たり一連の 11 種類の 5 倍希釈液を、アッセイプレートに移し、化合物希釈を 2 回試験した。DMSO を、全量 150 nL になるようにバックフィルとして加えた。

30

【0084】

本アッセイは、完全に自動化されたロボットシステムで実行する。ビオチン化プローブ (100% DMSO 中 10 mM 原液) 5 nL を、移動のために Labcyte Echo 55X を用いて 1~23 列に加えた。100% DMSO 5 nL を、24 列に加えた。SMARCA2 (40 nM 最終アッセイ濃度)、Lance-Eu-W1024 標識ストレプトアビジン (Perkin Elmer カタログ番号 AD0062、最終アッセイ濃度 2.5 nM)、ULight-anti 6xHis 抗体 (Perkin Elmer TRF0105-M、最終アッセイ濃度 50 nM) を含む反応混合物 15 μ L を 1~24 列に加えた。プレートを、室温に保った。60 分のインキュベーション時間の後、シグナルを、PerkinElmer 社製の TR-FRET LANCE Ultra specs を用いて、PerkinElmer Envision HTS Multilabel Reader で測定する。各プレートは、陰性対照 (被験物質の代わりに希釈した DMSO、ビオチン化プローブを含むカラム 23) 16 ウェル及び陽性対照 (被験物質の代わりに希釈した DMSO、ビオチン化プローブを含まないカラム 24) 16 ウェルを含有する。内部標準として、非ビオチン化 SMARCA2 結合剤は、各化合物プレートで測定することができる。DC50 値を、4 パラメトリックロジスティックモデルを用いて算出

40

50

し、分析する。

【0085】

SMARCA2及びSMARCA4の分解(DC50 A2及びA4 [nM])の決定
SMARCA2及びSMARCA4についてのタンパク質分解アッセイ

キャピラリー電気泳動について、A549 SMARCA4復帰細胞(ATCC)35000個を、Greiner 96穴F底プレート(#655182)中で10%FBS(Hyclone社)を補充した100μLのF12K培地(F12K Nut Mix、Gibco #21127-022)に播種し、37℃で終夜インキュベートした。化合物を、Labcyte Echo 550又は555アコースティックディスペンサーを有するAccess Labcyte Workstationを用いてDMSO原液から加え、37℃で18時間インキュベートした。培地を除去し、細胞をPBSで洗浄し、30μLの氷冷溶解緩衝液(1%Triton、350mM KCl、10mM TRIS(pH7.4)、ホスファターゼプロテアーゼ阻害剤カクテル(Thermo Scientific 番号1861281)、10mM DTT、ベンゾナーゼ0.5μL mL⁻¹(Novagen 番号70746 10KU、25U/μL)、bioshakeを800rpmで、4℃で20分間溶解した後、不溶性のデブリを4000rpmで、4℃で20分間遠心分離してペレット化した。上澄みを、新鮮なtwin-tec 96穴PCRプレート(Fisher Scientific #0030 128.575)に移した。SMARCA2及びSMARCA4レベルを、ウサギ抗SMARCA2抗体(1:25、Sigma 番号HPA029981)、ウサギ抗SMARCA4抗体(Cell Signaling 番号49360、1:25)及び正規化のためウサギ抗GAPDH抗体(1:100、abcam 番号ab9485)を用いて、Sally Sueキャピラリーベースイムノアッセイプラットフォーム(ProteinSimple社)で決定した。バンドを、定量し、GAPDH及びDMSO対照に正規化し、DC50値を、4パラメトリックロジスティックモデルを用いてコンピュータで算出した。

【0086】

イメージングによる分解分析のために、384穴フラットボトムプレート(CellCarrier Ultra、Perkin Elmer社)中に、10%FBS(Hyclone社)を補充した60μL DMEM(Sigma Aldrich社)に、1ウェル当たり1250個のRKO細胞(CRL-2577、ATCC)を播種し、37℃及びCO₂5%で加湿雰囲気下で終夜培養した。翌日、Access Labcyte WorkstationをLabcyte Echo 550又は555アコースティックディスペンサーと共に用いて、化合物を加え、細胞と共に4又は24時間インキュベートした。25μLの固定緩衝液(PBS中の7.4%ホルムアルデヒド(Sigma Aldrich F8775)、0.2%Triton TX100(Sigma Aldrich F93443))を室温で15分間加えることにより細胞を固定した。固定液を吸引した後、細胞をPBS25μLで1回洗浄し、ブロッキングバッファー(PBS中の10%ヤギ血清)25μLを各ウェルに加え、30分間インキュベートした。細胞をPBSで洗浄し、ブロッキング溶液(10%FCSを含むPBS)中の20μLのマウス抗Smarca4(BRG1)抗体(Cell Signaling #52251)又はウサギ抗Smarca2(BRM)抗体(Sigma Aldrich社 HPA029981)で室温で約2~4時間インキュベートした。核の検出について、5μg/mL Hoechst 33342(H₂O中原液10mg/mL; Invitrogen H1399)25μLを、ブロッキング溶液中のAlexa Fluor 647ヤギ抗マウスIgG(Invitrogen A-21235)又はAlexa Fluor 488ヤギ抗ウサギIgG(Invitrogen A-11034)と一緒に加え、室温で60分間インキュベートした。細胞層をPBS25μLで洗浄し、ウェルをPBS25μLで充てんし、粘着シートでプレートを密封した。Opera Phenix Plus High-Content Screening System(Perkin Elmer社)を用いて、核における488又は647nmの平均強度を測定し、値をバックグ

ラウンド及びDMSO対照に正規化し、DC50値を算出し、4パラメトリックロジスティックモデルを用いて解析した。

【0087】

本発明による化合物の調製

一般

別段の記載がない限り、すべての反応を、化学実験室で一般的に用いられる方法を用いて市販の装置において行う。空気及び／又は湿気感受性の出発物質を、保護ガス下で貯蔵し、それに対応する反応及び操作を保護ガス（窒素又はアルゴン）下で行う。

本明細書に記載される化合物を、ソフトウェアMarvin Sketchを用いてCAS規則に従って命名する。ある化合物が構造式及びその命名法の両方により表されようとする場合、矛盾があるときには、構造式が決定的に重要である。

マイクロ波反応を、密閉容器（好ましくは2、5又は20mL）中で、Biotage社製のイニシエータ／リアクタ又はCEM社製のExplorer又はAnton Paar社製のSynthos 3000又はMonowave 3000で好ましくは攪拌しながら行う。

【0088】

クロマトグラフィー

薄層クロマトグラフィーを、Merck社製のガラス上の既製シリカゲル60TLCプレート（蛍光指示薬F-254を有する）で行う。

中間体及び最終的な例示化合物の分取高圧クロマトグラフィー（RP HPLC）を、Waters社製（名称：SunFire（商標）分取C18、OBD（商標）10µm、50×150mm又はSunFire（商標）分取C18、OBD（商標）5µm、30×50mm又はXBridge（商標）分取C18、OBD（商標）10µm、50×150mm又はXBridge（商標）分取C18、OBD（商標）5µm、30×150mm又はXBridge（商標）分取C18、OBD（商標）5µm、30×50mm）及びYMC（名称：Actus-Triart分取C18、5µm、30×50mm）のカラムを用いたAgilent社製又はGilson社製のシステムで実施する。

【0089】

H₂O/アセトニトリルの異なる勾配を用いて化合物を溶出し、Agilent系の場合、5%の酸性調整剤（1L H₂O/アセトニトリル（1/1）に対してHCOOH 20mL）を水に加える（酸性条件）。Gilson系の場合、0.1%のHCOOHを水に加える。

Agilent系についての塩基性条件下でのクロマトグラフィーの場合、H₂O/アセトニトリル勾配を同様に用い、水を5%塩基性調整剤（50g NH₄HCO₃+50mL NH₃（H₂O中の25%）～H₂Oを含む1L）を加えることによりアルカリ性にする。Gilson系の場合、水を、次の通りアルカリ性にする：5mL NH₄HCO₃溶液（1L H₂O中の158g）及び2mL NH₃（H₂O中の28%）を、H₂Oを含む1Lに補給する。

中間体及び例示化合物の超臨界流体クロマトグラフィー（SFC）を、JASCO SFCシステムで、次のカラムで行われる：Chiralcel OJ（250×20mm、5µm）、Chiralpak AD（250×20mm、5µm）、Chiralpak AS（250×20mm、5µm）、Chiralpak IC（250×20mm、5µm）、Chiralpak IA（250×20mm、5µm）、Chiralcel OJ（250×20mm、5µm）、Chiralcel OD（250×20mm、5µm）、Phenomenex Lux C2（250×20mm、5µm）。

【0090】

中間体及び最終化合物の分析用HPLC（反応制御）を、Waters社製（名称：XBridge（商標）C18、2.5µm、2.1×20mm又はXBridge（商標）C18、2.5µm、2.1×30mm又はAquity UPLC BEH C18、1.7µm、2.1×50mm）及びYMC社製（名称：Triart C18、3.

0 μ m、2.0 $\times$ 30 mm) 及び Phenomenex 社製 (名称: Luna C18、5.0 μ m、2.0 $\times$ 30 mm) のカラムを用いて行う。分析装置は、それぞれの場合において質量検出器をも装備する。

HPLC-質量分析/UVスペクトロメトリー

中間体及び最終例示化合物を特徴付けるための保持時間/MS-ESI⁺を、HPLC-MS装置(質量検出器を有する高速液体クロマトグラフィー)を用いて生成する。注射ピークで溶出する化合物は、保持時間 $t_{Ret} = 0.00$ が示される。正確な方法は、次の通りである。

【0091】

HPLC法

方法1:

HPLC Agilent 1100/1200系
MS 1200シリーズLC/MSD (API-ES +/− 3000/3500 V、Quadrupole、G6140A)
MSDシグナルの設定 スキャンポジティブ/ネガティブ150~750
カラム YMC; パート. 番号TA12S03-0302WT; Triart C18、3 μ m、12 nm; 30 $\times$ 2.0 mmカラム
溶離液 A: H₂O + 0.11% ギ酸
B: MeCN + 0.1% ギ酸 (HPLCグレード)
検出シグナル UV 254 nm、230 nm、214 nm (帯域幅10、参照外 (reference off))
スペクトル 範囲: 190~400 nm; スリット: 4 nm
ピーク幅 > 0.0031分 (応答時間0.063 s、80 Hz)
注射 0.5 μ L 標準注射
流速 1.4 mL/分
カラム温度: 45 $^{\circ}$ C
勾配: 0.0~1.0分15% $\rightarrow$ B95%
1.0~1.1分B95%
停止時間: 1.23分

10

20

30

【0092】

方法2:

HPLC Agilent 1100/1200系
MS 1200シリーズLC/MSD (API-ES +/− 3000/3500 V、Quadrupole、G6140A)
MSDシグナルの設定 スキャンポジティブ700~1350
カラム YMC; 品番TA12S03-0302WT; Triart C18、3 μ m、12 nm; 30 $\times$ 2.0 mmカラム
溶離液 A: H₂O + 0.11% ギ酸
B: MeCN + 0.1% ギ酸 (HPLCグレード)
検出シグナル UV 254 nm、230 nm、214 nm (帯域幅10、参照外)
スペクトル 範囲: 190~400 nm; スリット: 4 nm
ピーク幅 > 0.0031分 (応答時間0.063 s、80 Hz)
注射 0.5 μ L 標準注射
流速 1.4 mL/分
カラム温度: 45 $^{\circ}$ C
勾配: 0.0~1.0分15% $\rightarrow$ B95%
1.0~1.1分B95%
停止時間: 1.23分

40

【0093】

方法3:

50

HPLC Agilent 1100/1200系
MS 1200シリーズLC/MSD (MM-ES+APCI+/-
3000V、Quadrupole、G6130B)
MSDシグナルの設定 スキャンポジティブ/ネガティブ150~750
カラム Waters社、品番186003389、XBridge B
EH C18、2.5 μ m、2.1 $\times$ 30mm) カラム
溶離液 A: 5mM NH₄HCO₃/18mM NH₃ (pH=9.2)
B: アセトニトリル (HPLCグレード)
検出シグナル UV254nm、230nm、214nm (帯域幅8、参照外)
スペクトル 範囲: 190~400nm; スリット: 4nm
ピーク幅 >0.0031分 (応答時間0.063s、80Hz)
注射 0.5 μ L 標準注射
流速 1.4mL/分
カラム温度: 45℃
勾配: 0.0~1.0分15%→B95%
1.0~1.1分B95%
停止時間: 1.3分

10

【0094】

方法4:

HPLC Agilent 1260 Infinity II系
MS 1260シリーズ Infinity Lab LC/MSD (API-ES+/-
3000/3500V、Quadrupole、G6125B)
MSDシグナルの設定 スキャンポジティブ/ネガティブ150~700
カラム Waters社、品番186003389、XBridge B
EH C18、2.5 μ m、2.1 $\times$ 30mm) カラム
溶離液 A: 5mM NH₄HCO₃/18mM NH₃ (pH=9.2)
B: アセトニトリル (HPLCグレード)
検出シグナル UV254nm、230nm、214nm (帯域幅8、参照外)
スペクトル 範囲: 190~400nm; スリット: 4nm
ピーク幅 >0.0031分 (応答時間0.063s、80Hz)
注射 0.5 μ L 標準注射
流速 1.4mL/分
カラム温度: 45℃
勾配: 0.0~1.0分15%→B95%
1.0~1.1分B95%
停止時間: 1.3分

20

30

【0095】

方法5:

HPLC Agilent 1100/1200系
MS 1200シリーズLC/MSD (MM-ES+APCI+/-
3000V、Quadrupole、G6130B)
MSDシグナルの設定 スキャンポジティブ700~1350
カラム Waters社、品番186003389、XBridge B
EH C18、2.5 μ m、2.1 $\times$ 30mm) カラム
溶離液 A: 5mM NH₄HCO₃/18mM NH₃ (pH=9.2)
B: アセトニトリル (HPLCグレード)
検出シグナル UV254nm、230nm、214nm (帯域幅8、参照外)
スペクトル 範囲: 190~400nm; スリット: 4nm
ピーク幅 >0.0031分 (応答時間0.063s、80Hz)
注射 0.5 μ L 標準注射

40

50

流速 1.4 mL / 分
カラム温度 : 45 °C
勾配 : 0.0 ~ 1.0 分 15 % → B 95 %
1.0 ~ 1.1 分 B 95 %
停止時間 : 1.3 分

【0096】

方法 6 :
HPLC Agilent 1100 / 1200 系
MS 1200 シリーズ LC / MSD (API-ES + / - 3000 / 3500 V、Quadrupole、G6140A) 10
MSD シグナルの設定 スキャンポジティブ 150 ~ 750
カラム YMC ; 品番 TA12S03-0302WT ; Triart C
18、3 µm、12 nm ; 30 × 2.0 mm カラム
溶離液 A : H₂O + 0.11 % ギ酸
B : MeCN + 0, 1 % ギ酸 (HPLC グレード)
検出シグナル UV 254 nm、230 nm、214 nm (帯域幅 10、参照外)
スペクトル 範囲 : 400 ~ 1350 nm ; スリット : 4 nm
ピーク幅 > 0.0031 分 (応答時間 0.063 s、80 Hz)
注射 0.5 µL 標準注射
流速 1.4 mL / 分 20
カラム温度 : 45 °C
勾配 : 0.0 ~ 1.0 分 15 % → B 95 %
1.0 ~ 1.1 分 B 95 %
停止時間 : 1.23 分

【0097】

方法 7 :
HPLC Agilent 1100 / 1200 系
MS 1200 シリーズ LC / MSD (MM-ES + APCI + / - 3000 V、Quadrupole、G6130B) 30
MSD シグナルの設定 スキャンポジティブ / ネガティブ 150 ~ 750
カラム Waters 社、品番 186003389、XBridge B
EH C18、2.5 µm、2.1 × 30 mm) カラム
溶離液 A : 5 mM NH₄HCO₃ / 18 mM NH₃ (pH = 9.2)
B : アセトニトリル (HPLC グレード)
検出シグナル UV 254 nm、230 nm、214 nm (帯域幅 8、参照外)
スペクトル 範囲 : 400 ~ 1350 nm ; スリット : 4 nm
ピーク幅 > 0.0031 分 (応答時間 0.063 s、80 Hz)
注射 0.5 µL 標準注射
流速 1.4 mL / 分
カラム温度 : 45 °C 40
勾配 : 0.0 ~ 1.0 分 15 % → B 95 %
1.0 ~ 1.1 分 B 95 %
停止時間 : 1.3 分

【0098】

方法 8 :
HPLC : Agilent RR LC
カラム : XBridge C18、4.6 × 75 mm、3.5 µm
移動相 - A : 10 mM 酢酸アンモニウム
移動相 - B : アセトニトリル
勾配プログラム : [時間 (分) / B の %] : 0 / 10、0.2 / 10、2.5 / 7 50

5、3.0/100、4.8/100、5.0/10

検出シグナル： UV 215/254 nm (帯域幅 4、参照外)

スペクトル： 範囲：200~400 nm；ステップ：2 nm

ピーク幅： > 0.1 分 (応答時間 2.0 s) (2.5 Hz)

注射： 針洗浄による 4.0 μ L 注射。バイアル部位を 100 で洗浄する

流量： 2.0 mL/分

カラム温度： 35 $^{\circ}$ C

MS： Agilent Technologies - 6130 Quadrupole LC/MS

MSDシグナルの設定：スキャンポジティブ 70~1200、スキャンネガティブ 70~1200 10

MSモード：マルチモード

MSパラメーター：キャピラリー電圧 ポジティブ 3500、ネガティブ 2500；

コロナ電流 (μ A)：ポジティブ 10、ポジティブ 12；充電電圧：ポジティブ 2000、ポジティブ 2000。

乾燥ガス流量 (L/分)：11；ネブライザーガス (psig)：40、乾燥ガス温度 ($^{\circ}$ C)：300；

気化器温度 ($^{\circ}$ C)：240

【0099】

方法 9： 20

LC Waters Acquity UPLC

MS Waters SQD2 (ESI ポジティブ/ポジティブ)

キャピラリー (kV) - 3.50

ソース温度 ($^{\circ}$ C) - 120

脱溶媒和温度 ($^{\circ}$ C) - 350

コーンガス流量 (L/時) - 50

脱溶媒和ガス流量 (L/時) - 750

MSDシグナルの設定 スキャンポジティブ 100~1500、スキャンネガティブ 100~1500

カラム Acquity BEH C18、2.1 $\times$ 50 mm、1.7 μ m 30

溶離液 A：0.07%ギ酸水溶液

B：0.07%ギ酸アセトニトリル溶液

検出シグナル PDA 検出器

スペクトル UV 範囲：200~400 nm；

注射 0.5 μ L

流量：0.6 mL/分

カラム温度 35 $^{\circ}$ C

勾配 0.0~0.3分 B 3%

0.3~2.2分 3% B 97%

2.2~3.3分 B 98%

3.3~4.5分 98% B 3% 40

【0100】

方法 10：

UPLC-MS Waters UPLC-Xevo TQ-S 三連四重極型

MSDシグナルの設定 スキャンポジティブ及びネガティブ 100~1500、

電源電圧：キャピラリー電圧 (kV) - 3.00、コーン (V)：20

ソース温度：脱溶媒和温度 ($^{\circ}$ C)：350

ソースガス流量：脱溶媒和 (L/時)：750

カラム ACQUITY UPLC BEH C18 1.7 μ m、2.1 $\times$ 50 mm

カラム温度 35 $^{\circ}$ C 50

溶離液 A : 0.07%ギ酸水溶液
B : 0.07%ギ酸アセトニトリル溶液
検出シグナル PDA 検出器
スペクトル UV 範囲 : 200 ~ 400 nm
サンプリング速度 10 ポイント / 秒

注射 0.5 µL

流量 0.6 mL / 分

勾配 0.0 ~ 0.30 分		B 3 %
0.30 ~ 2.70 分	3 %	B 98 %
2.70 ~ 3.50 分	B 98 %	
3.50 ~ 3.51 分	98 %	B 3 %

【0101】

方法 11 :

LC Waters Acquity UPLC

MS Waters SQD2 (ESI Pos / Neg)

キャピラリー (kV) - 3.50

ソース温度 (°C) - 120

脱溶媒和温度 (°C) - 350

コーンガス流量 (L / 時) - 50

脱溶媒和ガス流量 (L / 時) - 700

MSD シグナルの設定 スキャンポジティブ 100 ~ 1500、スキャンネガティブ 100 ~ 1500

カラム Acquity BEH C18、2.1 × 50 mm、1.7 µm

溶離液 A : 0.07%ギ酸水溶液

B : 0.07%ギ酸アセトニトリル溶液

検出シグナル PDA 検出器

スペクトル UV 範囲 : 200 ~ 400 nm ;

注射 0.5 µL

流量 : 0.6 mL / 分

カラム温度 35 °C

勾配 0.0 ~ 0.4 分		B 3 %
0.4 ~ 2.5 分	3 %	B 98 %
2.5 ~ 3.4 分	B 98 %	
3.4 ~ 3.5 分	98 %	B 3 %
3.5 ~ 4.0 分	B 3 %	

【0102】

方法 12 :

HPLC Agilent 1260 シリーズ

MS : Agilent LC / MSD 四重極型

カラム : Waters X-Bridge BEH C18、2.5 µm、2.1 × 30 mm XP

溶媒 : A : H₂O 中の 20 mM NH₄HCO₃ / 30 mM NH₃ ; B : アセトニトリル (HPLC グレード)

検出 : MS : ポジティブモード及びネガティブモード

質量範囲 : 200 ~ 1200 m / z

流量 : 1.40 mL / 分

カラム温度 : 45 °C

勾配 : 0.00 ~ 1.00 分 : B 15 % ~ B 95 %
1.0 ~ 1.30 分 : B 95 %

【0103】

10

20

30

40

50

方法 13 :

HPLC Agilent 1260 シリーズ

MS: Agilent LC/MSD 四重極型

カラム: Waters X-Bridge BEH C18、2.5 μ m、2.1 $\times$ 30 mm XP溶媒: A: H₂O 中の 20 mM NH₄HCO₃ / 30 mM NH₃; B: アセトニトリル (HPLC グレード)

検出: MS: ポジティブモード及びネガティブモード

質量範囲: 500 ~ 1300 m/z

流量: 1.40 mL / 分

カラム温度: 45 °C

勾配: 0.00 ~ 1.00 分: B 15 % ~ B 95 %

1.00 ~ 1.30 分: B 95 %

【0104】

方法 14 :

HPLC Agilent 1260 システム

MS 1200 シリーズ LC/MSD (API-ES + / - 3000 / 3500 V、四重極型、G6130A)

MSD シグナルの設定 スキャンポジティブ及びネガティブ 150 ~ 900

カラム Waters; 品番 186003020; X-Bridge C18、3 μ m; 30 $\times$ 2.1 mm カラム溶離液 A: H₂O + 10 mM NH₄HCO₃

B: MeCN (HPLC グレード)

検出シグナル UV 315 nm (バンド幅 170 nm、参照外)

スペクトルの範囲: 190 ~ 400 nm; スリット: 1 nm

ピーク幅 > 0.0063 分 (応答時間 0.13 s、40 Hz)

注射 5 μ L 標準注射

流量 1.0 mL / 分

カラム温度 60 °C

勾配 0.0 ~ 1.5 分 A 5 % B 95 %

1.5 ~ 2.0 分 B 95 %

停止時間: 3.1 分

【0105】

本発明による化合物及びそれらの中間体は、当業者に公知であり、有機合成の文献において記載される合成の方法を用いて得ることができる。好ましくは、本発明による化合物は、一般式の置換基が上文で示した意味を有する、以下に記載される合成の方法により調製される。これらの方法は、本発明の主題及び請求される化合物の範囲をこれらの例に制限することなく、本発明の例示として意図される。ある場合において、本明細書における置換基の定義に従って、実際に、異なる置換基が同じ位置に存在し得る場合、特定の置換基が合成スキームにおいて、表現を容易にするためにのみ存在し得るということ理解されるものとする。例えば、実際に、あらゆるアルケンが使用することができる場合、アリルが示され得る。出発化合物の調製が記載されない場合、それらは、市販である、又は本明細書に記載される公知の化合物又は方法に類似して調製してもよい。文献に記載される物質は、公表される合成の方法に従って調製される。いくつかの式の化合物は、同じ式の異なる化合物に変換することができるということが理解されるものとする。いくつかの場合において、反応ステップを実施する順序は変わり得る。当業者に公知であるが、ここで詳述しない反応方法の変形もやはり用いることができる。出発材料又は中間体中のあらゆる官能基は、従来の保護基を用いて保護することができる。これらの保護基は、当業者によく知られた方法を用いて、反応シーケンス内の適当な段階で再度切断することができる。

【0106】

10

20

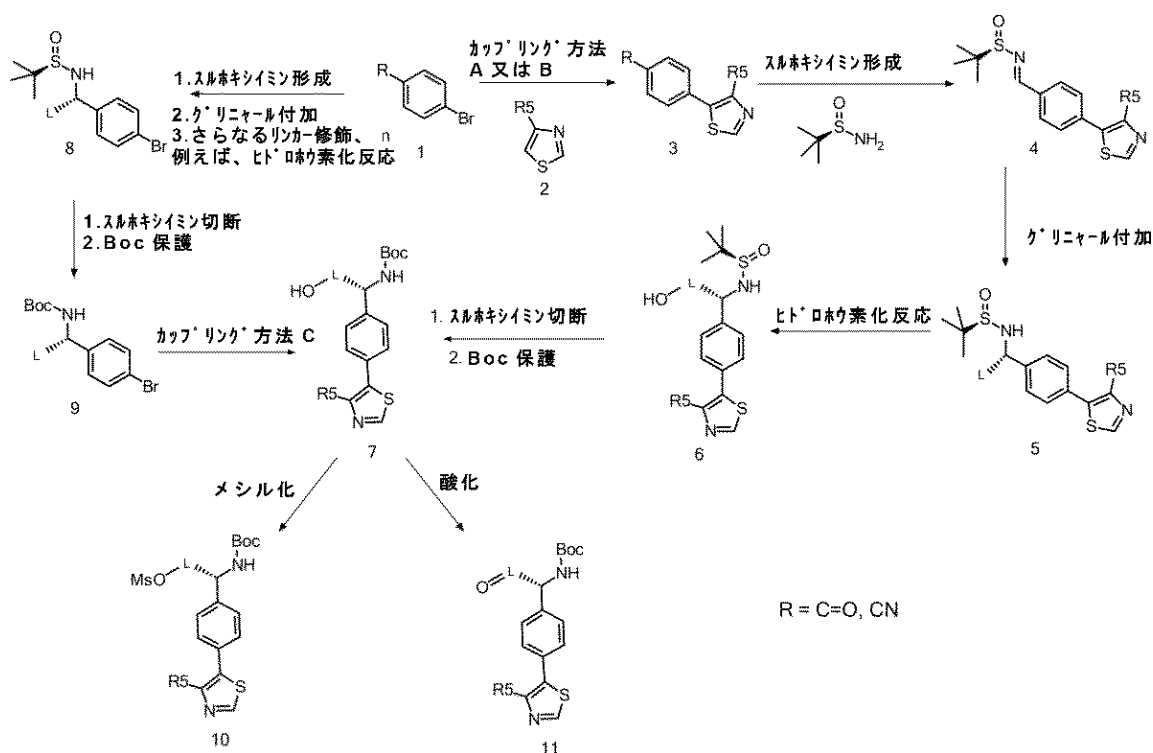
30

40

50

中間体 10 及び 11 を目的とした合成

【化 26】



10

20

【0107】

スキーム 1：中間体 10 及び 11 の合成。

アルデヒド 3 を生成する第 1 のステップは、アルデヒド又はニトリル 1 及びチアゾール 2 から出発する様々な金属触媒クロスカップリング反応又は C-H 活性化反応（方法 A 又は B）によって実現することができる。アルデヒド 3 は、例えば、E l l m a n の補助剤を用いて、対応するスルホキシミン 4 にトランスフォームされる。不斉補助剤によって、中間体 5 をもたらすベンジル位に異なる鎖長を有するリンカーを導入するために幅広いアルケングリニヤール試薬でのその後の処理を可能にする。本段階で、リンカーを、例えば、ヒドロホウ素化反応を用いてさらに修飾して、対応するアルコール 6 を導入し、次いで、これをさらなるトランスフォーメーションのために用いることができる。不斉補助剤を切断し、例えば、(B o c)₂O を用いて再保護すると、アミン 7 になる。S M A R C A 結合剤への最終的なカップリングを可能にするために、アルコール 7 は、例えば、メシレート 10 又は例えば、アルデヒド 11 で修飾することができる。中間体 7 への別の方法は、アルデヒド 1 から出発し、これを対応するスルホキシミンに移動させる。グリニヤール付加及びアルケンのさらなる修飾（例えば、ヒドロホウ素化反応）は、中間体 8 になる。不斉補助剤を切断し、その後、例えば、(B o c)₂O を用いて再保護すると、中間体 9 を得る。中間体 9 は、例えば、鈴木カップリングを用いてアミン 7 にトランスフォーム

30

40

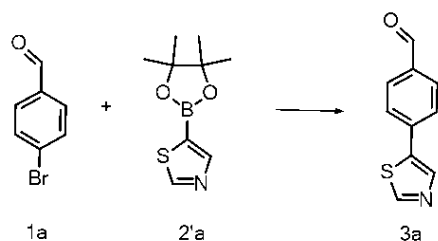
【0108】

方法 A（鈴木カップリング）を用いた中間体 3 に対する合成

3 a の合成のための実験手順

50

【化 2 7】



4-ブロモベンズアルデヒド 1a (0.60 g、3.24 mmol、1.0 当量)、チアゾール-5-ボロン酸ピナコールエステル 2'a (1.37 g、6.48 mmol、2.0 当量)、炭酸ナトリウム (0.86 g、8.10 mmol、2.5 当量) 及びテトラキス-(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (0.19 g、0.16 mmol、0.05 当量) をジオキサン (12.0 mL) 及び水 (3.6 mL) に溶解する。反応混合物を、アルゴンで 5 分脱気し、80℃で 1.5 時間攪拌する。次いで、反応混合物を室温まで冷却し、DCM (50 mL) で希釈し、セライトのパッド上でろ過する。混合物を、水 (10 mL) 及び飽和 NaCl 溶液 (10 mL) で洗浄する。有機層を、相分離器カートリッジに通し、濃縮する。粗生成物を、NP クロマトグラフィー (シクロヘキサン中 10~50% EtOAc) により精製して、3a (0.60 g、96%) を生成する。

【0109】

【表 2】

表1:

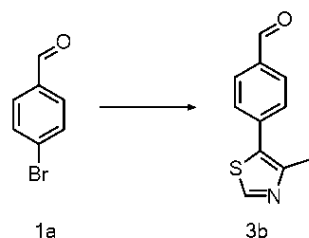
番号	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
3a		0.94	190	14

【0110】

方法 B (C-H 活性化) を用いた中間体 3 に対する合成

3b の合成のための実験手順

【化 2 8】



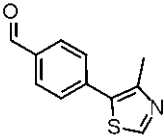
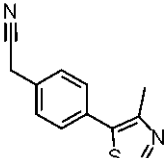
4-ブロモベンズアルデヒド 1a (100 g、0.54 mol、1.0 当量)、4-メチルチアゾール (98.3 mL、1.08 mol、2.0 当量) 及び酢酸カリウム (106 g、1.08 mol、2.0 当量) を DMAc (100 mL) に溶解し、アルゴンでパージする。次いで、酢酸パラジウム (II) (1.21 g、5.40 mmol、0.01 当量) を加え、混合物を窒素雰囲気下で、120℃で 60 分間攪拌する。反応混合物を室温まで冷却し、水 (1 L) でクエンチし、60 分間攪拌する。固体をろ過により集め、水ですすぎ、50℃で真空下で乾燥し、3b (98.2 g、89%) を生成する。

【0111】

次の中間体 3（表 2）は、異なる出発材料 1 を用いて類似の方式で利用可能である。粗生成物 3 を、必要な場合クロマトグラフィーにより精製する。

【表 3】

表2

番号	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
3b		1.01	204	14
3c		1.90	214	9

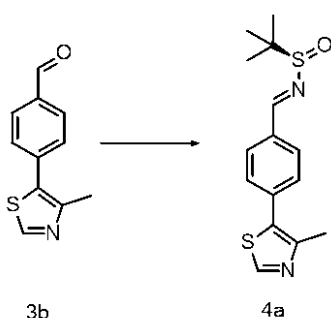
10

【0112】

4 a の合成のための実験手順

【化 2 9】

20



3 b（100 g、0.49 mol、1.0 当量）及び（R）-（+）-2-メチル-2-プロパンスルフィンアミド（89.4 g、0.74 mol、1.5 当量）を、無水 THF（1.0 L）に溶解する。次に、チタン（IV）イソプロポキシド（223 mL、0.74 mol、1.5 当量）を、窒素雰囲気下で 0℃で滴加する。完全に加えた後、冷却を除去し、混合物を室温で 16 時間攪拌する。反応物を、氷水でクエンチする。沈殿している固体を、セライトのパッドでろ過し、EtOAc（3×1 L）ですすぐ。ろ液層を分離する。有機層を、Na₂SO₄で脱水し、ろ過し減圧下で濃縮する。得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の 30～60% EtOAc）により精製し、4 a（110 g、73%）を得る。

30

【0113】

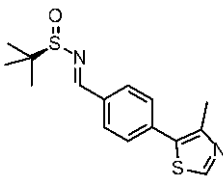
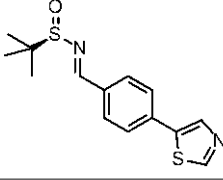
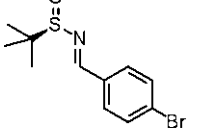
次の中間体 4 及び 8' a（表 3）は、それぞれ式 3 又は 1 の異なる出発材料を用いて、類似の方式で利用可能である。粗生成物 4 又は 8' a は、必要な場合クロマトグラフィーにより精製する。

40

50

【表 4】

表3:

番号	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
4a		1.29	307	14
4b		1.27	293	14
8'a		1.52	288	14

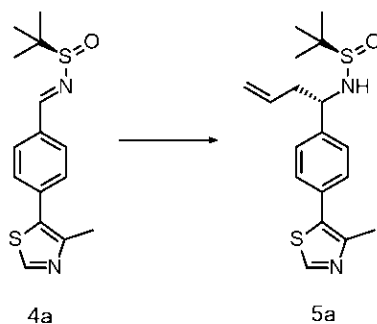
10

【0114】

20

5 a の合成のための実験手順

【化30】



30

4 a (35.0 g、0.11 mol、1.0 当量) を窒素雰囲気下で、無水 T H F (350 mL) に溶解し、0℃まで冷却する。次いで、アリルマグネシウムブロミド (137 mL、0.14 mol、1.2 当量) の 1 M T H F 溶液を、窒素雰囲気下で、0℃でゆっくりと加える。完全に加えた後、冷却を除去し、混合物を室温で2時間攪拌する。反応物を、飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、E t O A c で希釈する。層を分離する。有機層を、Na₂SO₄ で脱水し、ろ過し減圧下で濃縮する。得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の40～80% E t O A c) により精製して、5 a (25.0 g、63%) を得る。

40

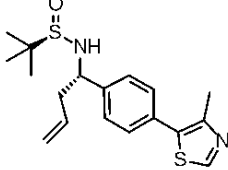
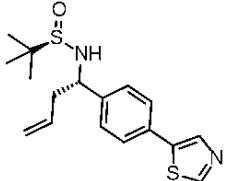
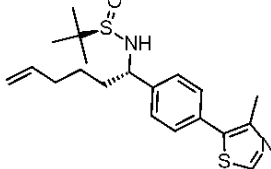
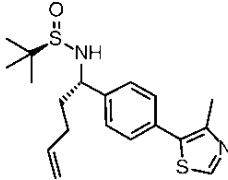
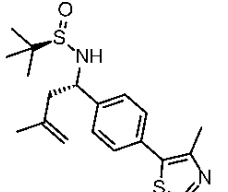
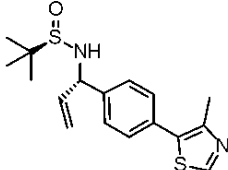
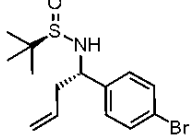
【0115】

次の中間体 5 及び 8' b (表 4) は、それぞれ式 4 及び 8' a の異なる出発材料、及び異なるグリニャール試薬を用いて、類似の方式で利用可能である。粗生成物 5 を、必要な場合クロマトグラフィーにより精製する。

50

【表 5】

表4:

番号	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
5a		2.12	349	9
5b		1.24	335	14
5c		2.99/3.14	377	8
5d		2.21	363	9
5e		0.68	363	4
5f		0.55	335	4
8'b		1.41	330	14

【 0 1 1 6 】

6 a の合成のための実験手順

10

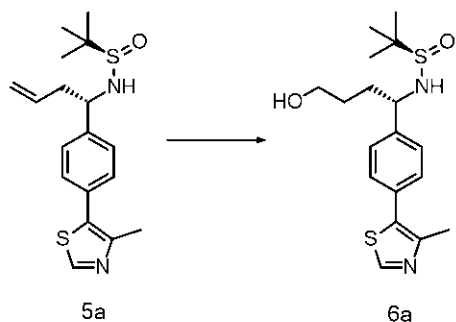
20

30

40

50

【化 3 1】



10

5 a (220 g、0.63 mol、1.0 当量) を、窒素雰囲気下で THF (2.0 mL) に溶解し、0℃まで冷却する。次いで、9-ボラビシクロ [3.3.1] ノナン (9-BBN、3.79 L、1.89 mol、3.0 当量) の 0.5 M THF 溶液を 0℃でゆっくりと加える。完全に加えた後、冷却を除去し、5 a を完全に転換するまで混合物を室温で 2 時間攪拌する。反応混合物を再び 0℃まで冷却し、30% 過酸化水素水溶液 (0.644 L、6.31 mol、10.0 当量) を滴加し、続いて 4 N NaOH 水溶液 (1.58 L、6.31 mol、10.0 当量) を加える。冷却を除去し、混合物を室温で 1 時間攪拌する。反応物をゆっくりとクエンチし、1 N 塩酸を注意深く加えることにより pH 4 に酸性化する。これを、DCM で 2 回抽出する。合わせた有機層を、Na₂SO₄ で脱水し、ろ過し減圧下で濃縮する。粗生成物を、コンビフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM 中の 5~8% MeOH) により精製して、純粋なジアステレオ異性体として 6 a (120 g、52%) を得る。

20

【0117】

次の中間体 6 及び 8 (表 5) は、異なる出発材料 5 及び 8' b を用いて類似の方式で利用可能である。粗生成物 6 及び 8 を、必要な場合クロマトグラフィーにより精製する。

30

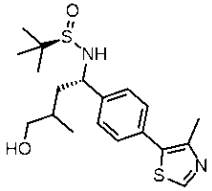
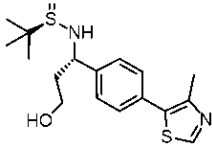
40

50

【表 6】

表5:

番号	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
6a		1.82	367	9
6b		1.03	353	14
8a		1.17	348	14
6c		1.89	395	9
6d		1.86	381	9

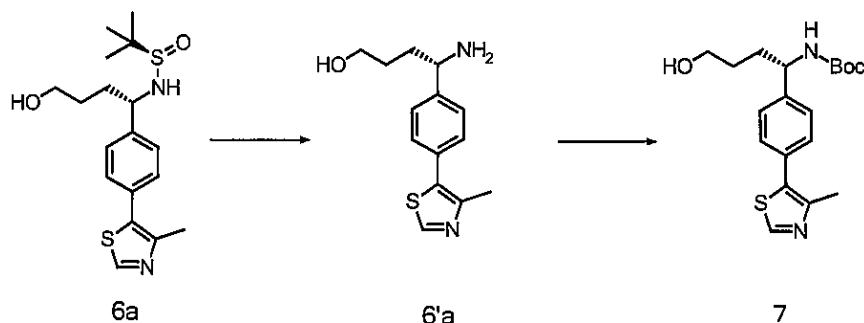
6e		1.10/1.13	381	14
6f		1.75	353	9

10

【0118】

7aの合成のための実験手順

【化32】



20

6a (60.0 g、0.16 mol、1.0当量)をDCM (600 mL)に溶解し、0℃まで冷却する。次に、ジオキサン中の4Nの塩酸 (409 mL、1.64 mol、10.0当量)を0℃で滴加する。混合物を同じ温度で2時間攪拌し、その後、放置して室温にする。溶媒を減圧下で除去する。残留物を、ジエチルエーテルでトリチュレートし、固体を乾燥させて、6'a (48.0 g、98%)を塩酸塩として得、これを次の工程に用いる。

30

【0119】

6'a (15.0 g、50.0 mmol、1.0当量)を、1,4-ジオキサン (75.0 mL) 及び水 (75.0 mL) に溶解し、0℃まで冷却する。次いで、トリエチルアミン (21.1 mL、150.0 mmol、3.0当量) 及びジ-tert-ブチルジカーボネート (17.3 mL、75.0 mmol、1.5当量)を0℃で滴加する。混合物を、同じ温度で2時間攪拌し、次いで、放置して室温にする。反応混合物を、水で希釈し、EtOAc (2×500 mL)で抽出する。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、ろ過し減圧下で濃縮する。得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の50～80% EtOAc) により精製して、7a (14.0 g、77%)を得る。

40

【0120】

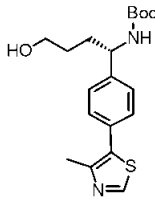
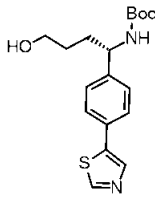
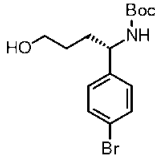
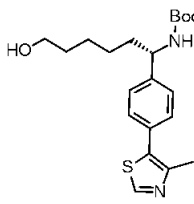
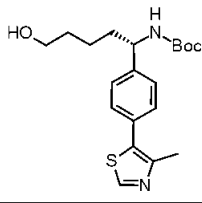
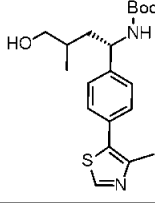
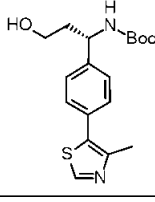
次の中間体7及び9 (表6) は、それぞれ異なる出発材料6及び8を用いて類似の方式で利用可能である。粗生成物7及び9を、必要な場合クロマトグラフィーにより精製する。

【0121】

50

【表 7】

表6:

番号	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
7a		1.36	363	9
7b		0.53	349	4
9a		0.62	344/346	4
7c		0.61	391	3
7d		1.98	377	9
7e		0.57	377	4
7f		1.75	353	9

【 0 1 2 2 】

方法Cを用いた中間体 7 g を目的とした合成
9 ' a の合成のための実験手順

10

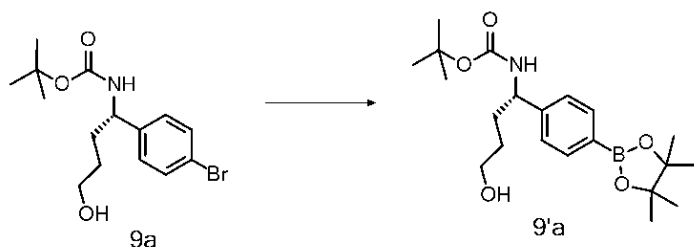
20

30

40

50

【化 3 3】



ジクロロメタン（1.06 g；0.001 mol；0.1当量）を含む、9 a（5.0 g；0.015 mol；1.0当量）、4, 4, 5, 5, 4', 4', 5', 5'-オクタメチル-[2, 2']ビ[[1, 3, 2]ジオキサボロラニル]（5.53 g；0.022 mol；1.5当量）、酢酸カリウム（2.86 g；0.029 mol；2.0当量）及び[1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）錯体の1, 4-ジオキサン（50.0 mL）攪拌溶液を、アルゴンでパージし、90℃で6時間攪拌する。反応混合物を減圧下で濃縮し、残りの残留物を、カラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物9'a（2.6 g、46%）を得る。

【0123】

【表 8】

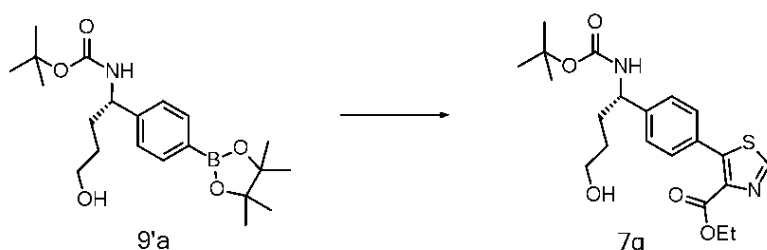
表7:

番号	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
9'a		2.40	392	9

【0124】

7 g の合成のための実験手順

【化 3 4】



ジオキサボロラン9'a（150 mg；0.37 mmol；1.0当量）、エチル5-プロモチアゾール-4-カルボキシレート（118 mg；0.49 mmol；1.3当量）、炭酸ナトリウム（159 mg；1.50 mmol；4.0当量）及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（44 mg；0.037 mmol；0.1当量）を、ジメトキシエタン（3.0 mL）及び水（0.9 mL）に溶解する。反応混合物を、アルゴンで5分間パージし、次いで、90℃で2時間攪拌する。反応混合物を、DCM（10 mL）及び水（6 mL）で希釈する。層を分離し、水層をDCMで3回抽出する。合わせた有機層を濃縮し、逆相クロマトグラフィーにより精製して、7 g（108 mg；69%）を得る

【0125】

【表 9】

表8:

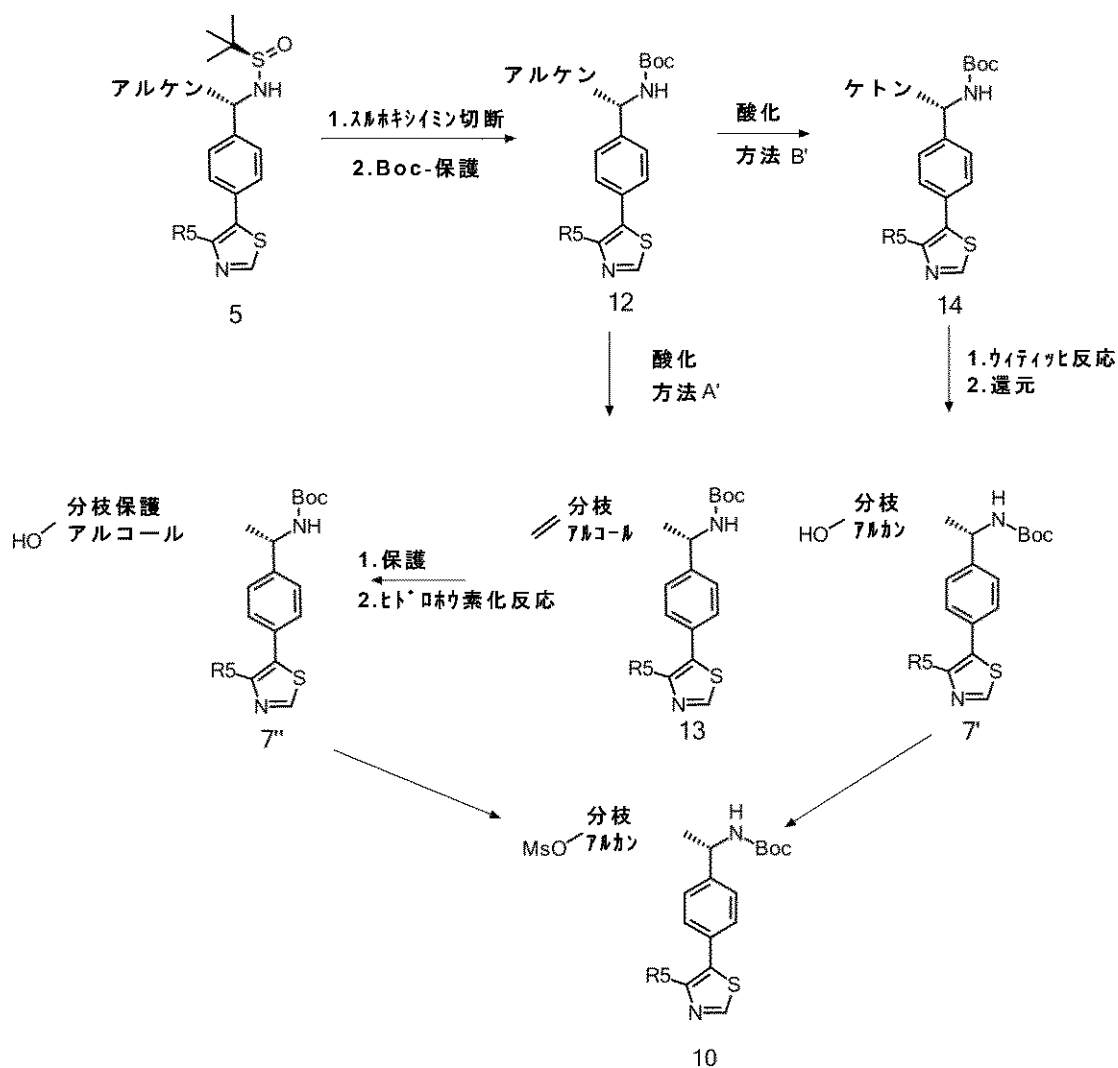
番号	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
7g		0.524	421	4

10

【0126】

中間体 10 を目的とした合成

【化 3 5】



20

30

40

【0127】

スキーム 2：中間体 10 の合成。

例えば、TFAを用いて中間体 5 における不斉補助剤を切断し、その後、例えば、boc 保護基を導入すると、中間体 12 になり、これを、さまざまな位置においてリンカー中でさらに酸素を導入することにより、さらに官能化させ、中間体 13 (方法 A') 又は中

50

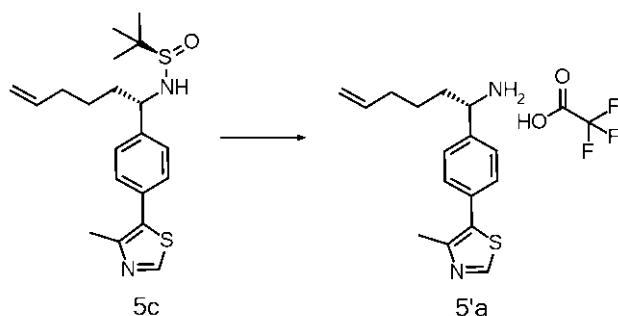
間体 1 4 (方法 B') にすることができる。方法 A' を介してリンカーをさらに修飾するために、新たに導入される酸素を、例えば、TBDMSCl を用いて保護しなければならない。次いで、これにより、例えば、標準的なヒドロホウ素化反応条件を用いて二重結合をさらに修飾し、アルコール 7' を得る。リンカー中でさらなるメチル基を導入することによって、中間体 1 4 にする方法 B' を用いた酸化により達成することができる。エステル官能基を有する試薬を用いて、例えば、ウィティッヒ型の反応条件下で、その後の鎖伸長を、エステルからアルコール 7' への標準的な還元の後に行う。次いで、アルコール 7 をメシル化し、中間体 1 0 を得る。

【0128】

5' a の合成のための実験手順

10

【化 3 6】



20

スルフィンアミド 5 c (2.00 g、5.31 mmol、1.0 当量) を、ジクロロメタン (20 mL) に溶解し、0℃まで冷却し、トリフルオロ酢酸 (3.03 g、26.6 mmol、5.0 当量) を滴加する。混合物を、0℃で 16 時間攪拌する。溶媒を減圧下で除去する。得られた粗生成物を、ジエチルエーテルで洗浄し乾燥して、5' a (1.50 g、73.1%) をトリフルオロ酢酸塩として得る。

【0129】

次の中間体 5' (表 9) は、異なる出発材料 5 を用いて類似の方式で利用可能である。粗生成物 5' を、必要な場合クロマトグラフィーにより精製する。

【表 1 0】

30

表9:

番号	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
5'a		2.18	273	8
5'b		2.05	259	8

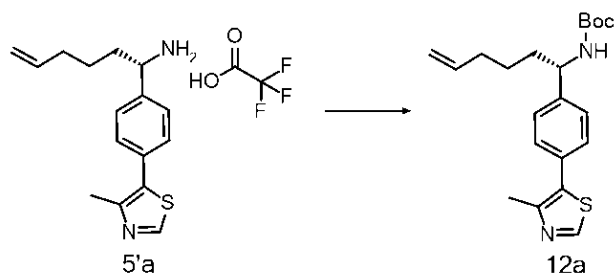
40

【0130】

1 2 a の合成のための実験手順

50

【化 3 7】



10

アミン 5' a (1.50 g、3.88 mmol、1.0 当量) を、ジオキサン (10 mL) 及び水 (10 mL) に溶解し、0℃まで冷却する。次いで、TEA (1.96 g、19.4 mmol、5.0 当量) 及び無水 Boc (1.27 g、5.82 mmol、1.5 当量) を滴加する。混合物を、室温で 2 時間攪拌する。

【0131】

反応物を、水で希釈し、EtOAc (2×250 mL) で抽出する。合わせた有機物を、Na₂SO₄で脱水し、ろ過し減圧下で濃縮する。得られた粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー、その後、RP-クロマトグラフィーにより精製して、12a (0.50 g、34.6%) を得る。

【0132】

20

次の中間体 12 (表 10) は、異なる出発材料 5' を用いて類似の方式で利用可能である。粗生成物 12 を、必要な場合クロマトグラフィーにより精製する。

【表 1 1】

表10:

番号	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
12a		2.33	373	11
12b		2.43	359	9

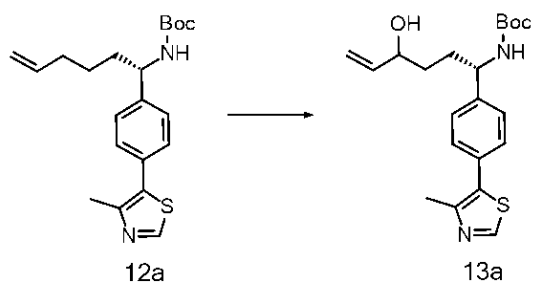
30

【0133】

40

13aの合成のための実験手順

【化 3 8】



50

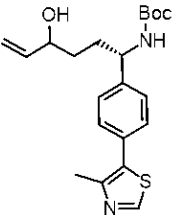
密封可能な管中で、二酸化セレン（305 mg、2.75 mmol、3.5当量）を乾燥ジクロロメタン（6.0 mL）に溶解し、0℃まで冷却した後、tert-ブチルヒドロペルオキシド（0.521 mL；2.87 mmol；3.7当量）を加える。混合物を、0℃で30分間攪拌する。次いで、DCM 1.5 mLに溶解した、アルケン12a（300 mg；0.785 mmol、1.0当量）を滴加する。反応混合物を、放置して室温にし、42時間攪拌する。反応混合物を10% Na₂S₂O₃水溶液でクエンチし、DCMで希釈する。層を分離する。有機層を、相分離器カートリッジに通し、減圧下で濃縮する。残留物を、ACN/MeOH/H₂Oに溶解し、シリンジフィルターでろ過し、RP-クロマトグラフィー（H₂O中の15～85% MeCN）により精製して、13a（154 mg、50.5%）を得る。

10

【0134】

【表12】

表11:

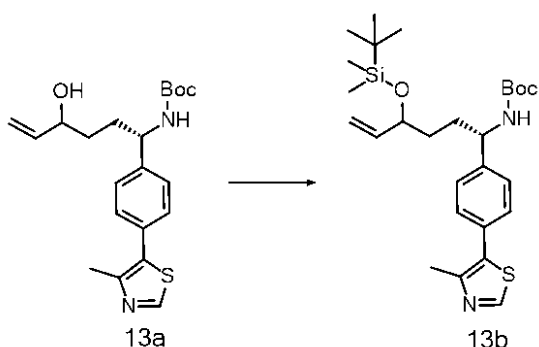
番号	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
13a		0.64	389	4

20

【0135】

13bの合成のための実験手順

【化39】



30

密封可能な管中で、アルコール13a（154 mg、0.396 mmol、1.0当量）及びイミダゾール（82 mg、1.19 mmol、3.0当量）を乾燥ジクロロメタン（3.0 mL）に溶解し、0℃まで冷却する。次いで、0.5 mL DCMに溶解した、tert-ブチルジメチルクロロシラン（0.92 mg；0.595 mmol、1.5当量）を加える。反応混合物を、放置して室温にし、終夜攪拌する。反応混合物を半飽和炭酸水素ナトリウム溶液及びEtOAcで希釈する。層を分離する。水層を、EtOAcで抽出する。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、MgSO₄で脱水し、減圧下で濃縮する。粗生成物を、DCMに溶解し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（シクロヘキサン中の0～20% EtOAc）により精製して、13b（184 mg、92.3%）を得る。

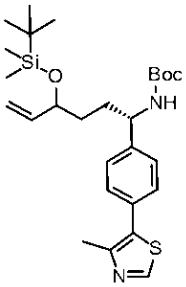
40

【0136】

50

【表 13】

表12:

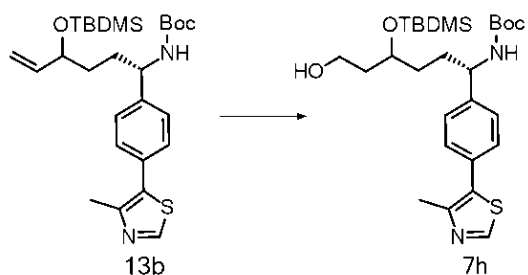
番号	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
13b		1.11	503	4

10

【0137】

7jの合成のための実験手順

【化40】



20

5 mLのMW管中で、13b (45.0 mg; 0.090 mmol; 1.00 当量) を、無水THF (1.0 mL) に溶解し、0℃まで冷却する。THF (0.36 mL; 0.179 mmol; 2.00 当量) 中の9-ボラビシクロ [3.3.1] ノナン 0.5 M を、ゆっくりと加える。氷浴を、5分後に除去し、反応混合物を室温で1時間攪拌する。追加のTHF中9-ボラビシクロ [3.3.1] ノナン 0.5 M (0.36 mL; 0.179 mmol; 2.00 当量) を0℃で再度加え、攪拌を室温でさらに1時間続ける。反応混合物を、0℃まで冷却し、過酸化水素 (0.091 mL; 0.895 mmol; 10.0 当量)、その後、NaOH 4 M (0.224 mL; 0.895 mmol; 10.0 当量) を0℃で加え、氷浴を5分後に除去する。反応混合物を、室温で30分間攪拌する。混合物を、DCM及び飽和NH₄Clで希釈する。層を分離し、水層をDCMで2回抽出する。合わせた有機層を、相分離器カートリッジに通し、濃縮する。粗生成物を、ACN/MeOH/H₂Oに溶解し、シリンジフィルターでろ過し、分取HPLCにより精製し、7h (27 mg、収率58%) を得る。

30

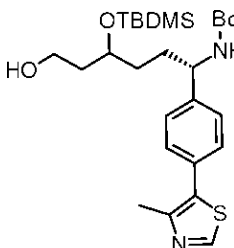
【0138】

40

50

【表 1 4】

表13:

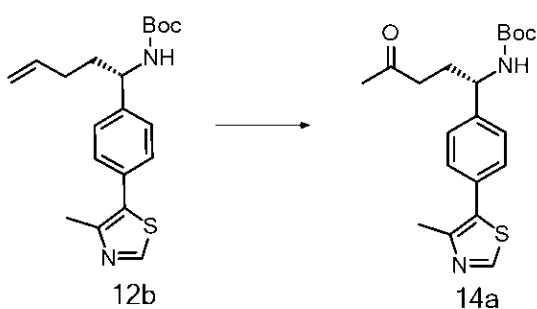
番号	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
7h		1.64	521	4

10

【0 1 3 9】

1 4 a の合成のための実験手順

【化 4 1】



20

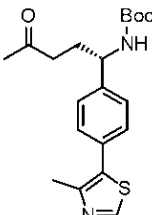
アルケン12b (8.50g、23.7mmol、1.0当量)を、MeCN (200mL) 及び水 (30mL) に溶解する。次いで、PdCl₂ (629mg、3.5mmol、0.15当量) 及びCrO₃ (4.70g、47.0mmol、2.0当量) を加える。混合物を、60℃で6時間攪拌する。反応混合物を、室温まで冷却し、EtOAcで希釈し、セライトパッドでろ過し、EtOAcですすぐ。層を分離する。水層を、EtOAcで抽出する。有機層を、Na₂SO₄で脱水し、減圧下で濃縮する。粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中の30～60% EtOAc) により精製し、14a (4.00g、45.0%) を得る。

30

【0 1 4 0】

【表 1 5】

表14:

番号	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
14a		2.30	375	9

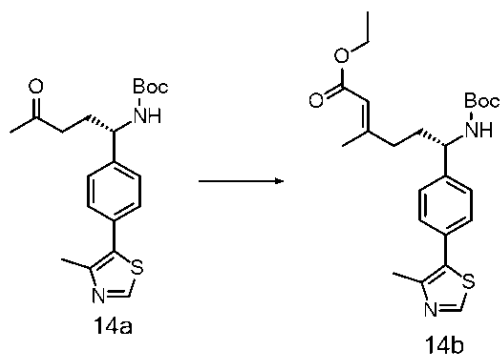
40

【0 1 4 1】

1 4 b の合成のための実験手順

50

【化 4 2】



10

水素化ナトリウム 60% (288 mg、7.2 mmol、2.7 当量) を乾燥 THF (10 mL) に溶解し、0℃まで冷却する。ホスホノ酢酸トリエチル (1.50 g、6.7 mmol、2.5 当量) を滴加する。完全に加えた後、混合物を 0℃で 20 分間攪拌し、次いで、−10℃まで冷却する。最小量の THF に溶解した、ケトン 14a (1.00 g、2.7 mmol、1.0 当量) を滴加する。混合物を、放置して室温にし、16 時間攪拌する。反応物を、氷水でクエンチし、EtOAc で抽出する。合わせた有機層を、Na₂SO₄ で脱水し、減圧下で濃縮する。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中の 20～50% EtOAc) により精製して、14b (0.55 g、46.3%) を E/Z-異性体の混合物として得る。

20

【0142】

【表 1 6】

表15:

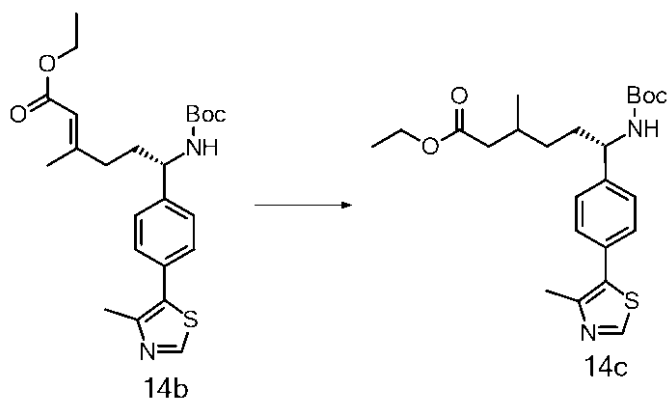
番号	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
14b		2.49/2.54	445	9

30

【0143】

14c の合成のための実験手順

【化 4 3】



40

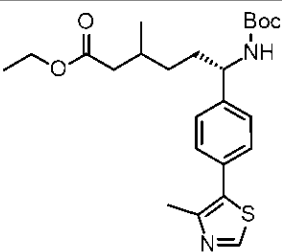
50

アルケン14b (2.00 g、4.5 mmol、1.0当量)をMeOH (60 mL)に溶解し、パラジウム (10%炭素担持、2.00 g)を加える。反応混合物を80 PSIの水素圧下で、50℃で40時間攪拌する。反応物を、セライトベッドでろ過し、DCM中の10% MeOHですすぎ、減圧下で濃縮して、14c (1.70 g、84.6%)を得る。

【0144】

【表17】

表16:

番号	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
14c		2.50	447	9

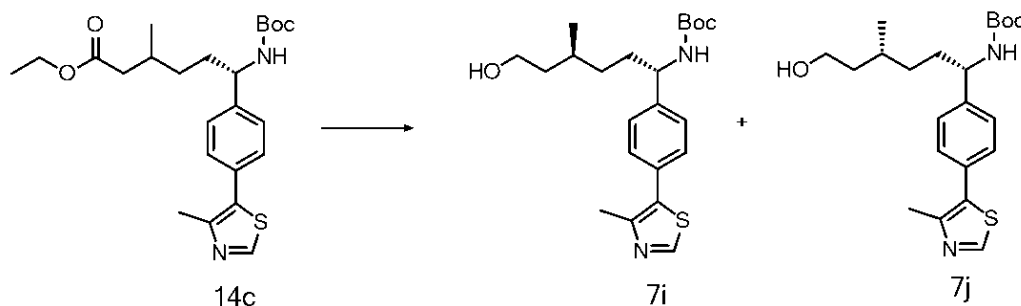
10

【0145】

7i及び7jの合成のための実験手順

20

【化44】



30

エステル14c (1.70 g、3.8 mmol、1.0当量)を、乾燥THF (10 mL)に溶解し、氷浴中で0℃まで冷却する。次いで、THF中のLAH 2M (3.80 mL、7.6 mmol、2.0当量)を滴加する。反応混合物を、0℃で1時間攪拌する。反応混合物を、飽和NH₄Cl溶液で0℃で注意しながらクエンチする。これを、DCM及び水で希釈する。塩を、セライトパッドで別する。層を分離し、水相をDCMで抽出する。合わせた有機層を、Na₂SO₄で脱水し、減圧下で濃縮する。粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中の50~70% EtOAc)により精製して、7i及び7j (1.10 g、71.4%)をジアステレオ異性体の混合物として得る。

40

【0146】

ジアステレオマー混合物を、SFC (25% MeOH)によりさらに精製して、所望の生成物を純粋なジアステレオ異性体7i (0.343 g、31.2%)及び7j (0.359 g、32.6%)として得る。

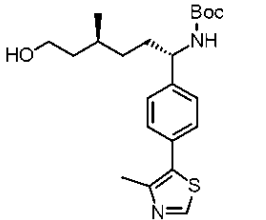
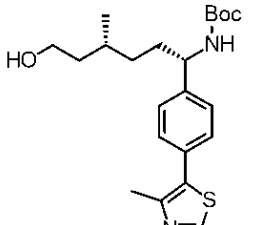
次の中間体7 (表17)は、異なる出発材料14を用いて類似の方式で利用可能である。粗生成物7を、必要な場合クロマトグラフィーにより精製する。

【0147】

50

【表 18】

表17:

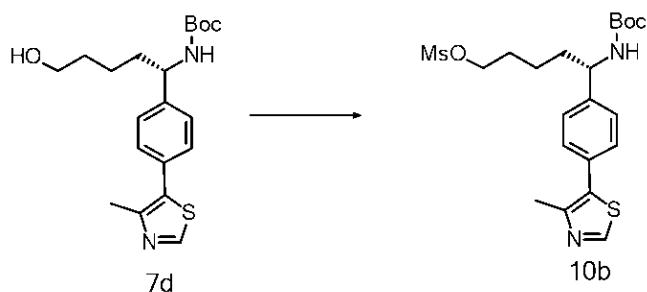
番号	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
7i		2.19	405	9
7j		2.19	405	9

10

10bの合成のための実験手順

【化 45】

20



ガラスバイアル中に、化合物 7 d (2 g ; 5 . 1 1 m m o l ; 1 当量) 及び T E A (2 . 2 1 m L ; 1 5 . 3 4 m m o l ; 3 . 0 当量) を、D C E (2 0 m L) に溶解し、氷浴中で 0 ° C まで冷却する。次いで、M s C l (0 . 9 9 2 m L ; 1 2 . 8 m m o l ; 2 . 5 当量) をゆっくりと加え、反応物を 0 ° C で 5 分間攪拌する。所望の生成物への完全な変換が観察される。反応物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液 2 0 m L でクエンチし、室温で 2 0 分間攪拌する。層を分離し、水層を D C M (2 × 1 0 m L) で抽出する。合わせた有機層を、乾燥し濃縮する。残留物を、シリカに負荷し、N P - クロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物 1 0 b (2 . 4 6 g 、定量的収率) が得られる。

30

【 0 1 4 8 】

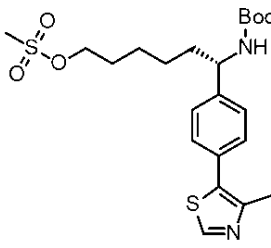
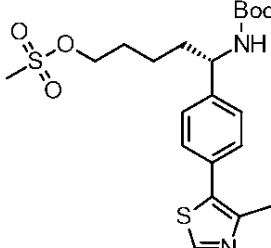
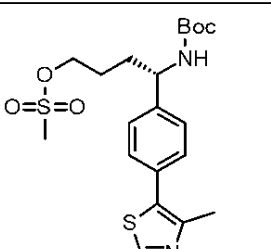
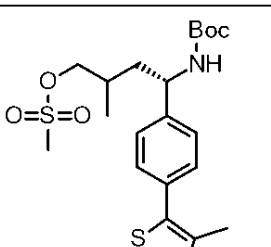
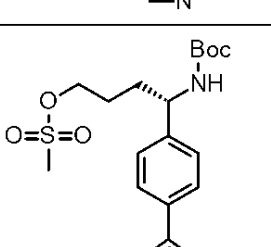
次の中間体 1 0 (表 1 8) は、異なる出発材料 7 を用いて類似の方式で利用可能である。粗生成物 1 0 を、必要な場合クロマトグラフィーにより精製する。

40

50

【表 1 9】

表18:

番号	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
10a		0.68	469	2
10b		0.67	455	2
10c		0.63	441	2
10d		0.69	455	1
10e		0.63	427	1

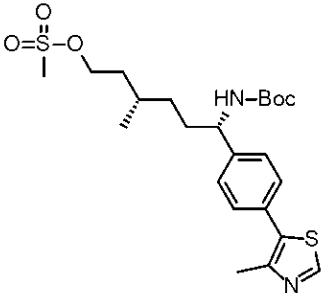
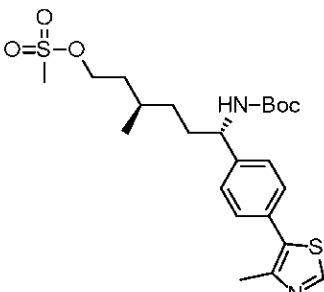
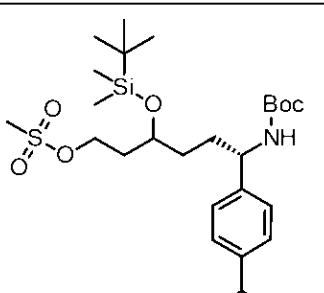
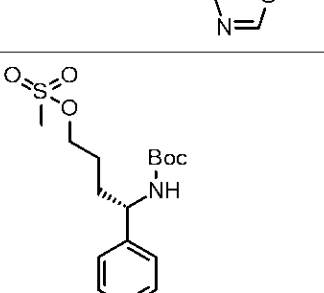
10

20

30

40

50

10f		0.76	483	2
10g		0.76	483	2
10h		0.97	599	4
10i		0.64	499	1

10

20

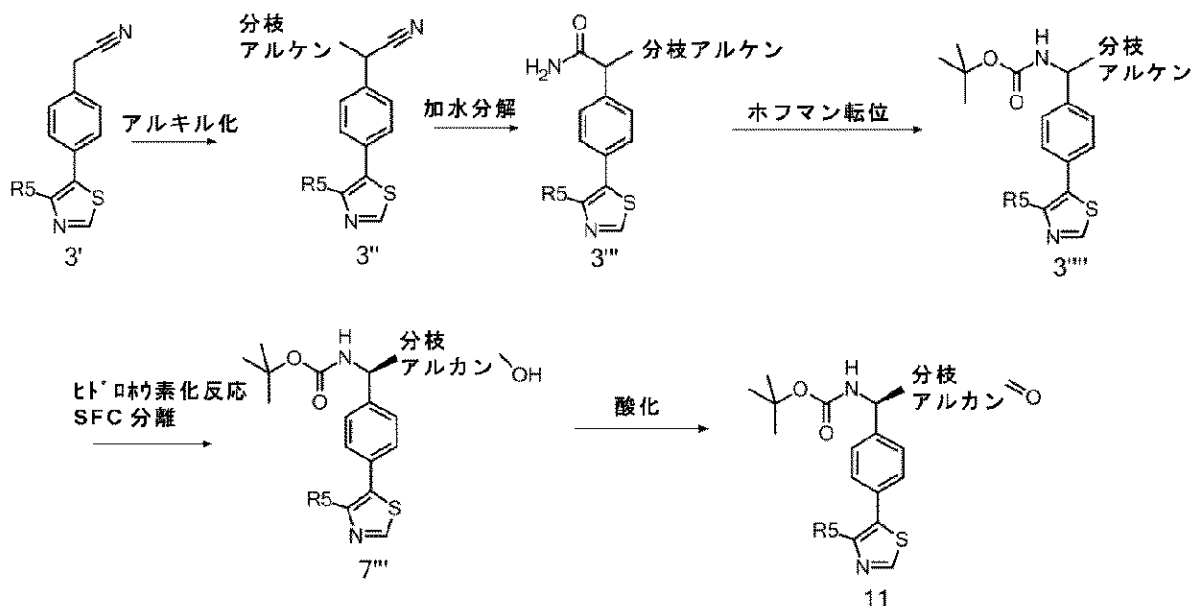
30

40

50

【 0 1 4 9 】
 中間体 1 1 a を目的とした合成

【化 4 6】



10

【0150】

スキーム 3：中間体 11 の合成。

20

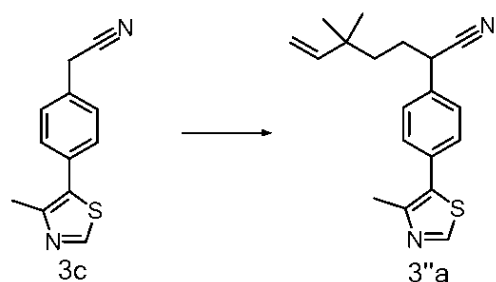
ニトリル 3' から出発し、塩基性条件下での標準的なアルキル化反応によって、ニトリル 3'' に至る原動力となる分枝リンカーの導入が可能になり、次いで、このニトリル 3'', は塩基性条件下で加水分解され、一級アミド 3''' となる。ホフマン転位によって、所望の中間体 3''' が得られ、標準的な条件下での二重結合のヒドロホウ素化反応後、所望の中間体 7''' が得られる。中間体 7''' を、例えば、TEMPOを用いて、対応するアルデヒド 11 に酸化させる。

【0151】

3'' a の合成のための実験手順

【化 4 7】

30



ニトリル 3c (11.0 g; 51.0 mmol, 1.0 当量) を THF (110 mL) に溶解し、 -78°C まで冷却する。THF 中の 1.0 M LiHMDS (154 mL、154 mmol, 3.0 当量) を滴加し、同温度で 20 分間攪拌する。次いで、5-ヨード-3,3-ジメチルペンター-1-エン (15.0 g、67.0 mmol; 1.3 当量) を滴加し、反応混合物を -20°C までゆっくり温め、60 分間攪拌する。これを、 -78°C まで冷却し、塩化アンモニウム溶液 (150 mL) でゆっくりとクエンチし、EtOAc (2 × 350 mL) で抽出する。合わせた有機物を、 Na_2SO_4 で脱水し、ろ過し減圧下で濃縮する。得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中の 20 ~ 40 % EtOAc) により精製して、3''a (7.50 g, 47.1 %) を得る。

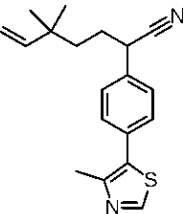
40

【0152】

50

【表 20】

表19:

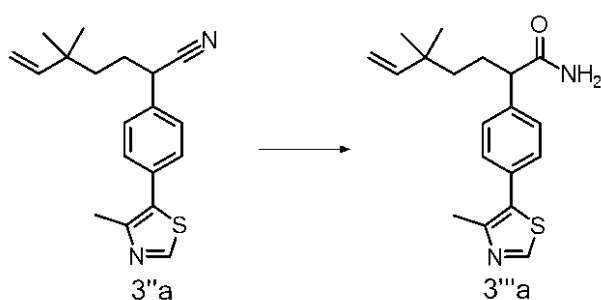
番号	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
3''a		2.53	311	9

10

【0153】

3',',', a の合成のための実験手順

【化 48】



20

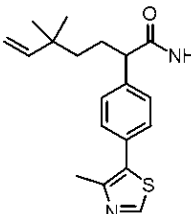
MeOH (90 mL) 及び水 (30 mL) 中のニトリル 3',',', a (6.00 g、19.3 mmol、1.0 当量) 及び水酸化ナトリウム (7.73 g、193 mmol; 10 当量) の混合物を、100℃で4時間還流する。反応混合物を、減圧下で濃縮する。得られた残留物を、水100 mLに溶解し、EtOAc (2×150 mL) で抽出する。合わせた有機物を、Na₂SO₄で脱水し、ろ過し減圧下で濃縮する。得られた粗生成物を、n-ペンタン及びジエチルエーテルの混合物で洗浄し、3',',', a (4.00 g、63.0%) を得る。

30

【0154】

【表 21】

表20:

番号	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
3''a		2.20	329	9

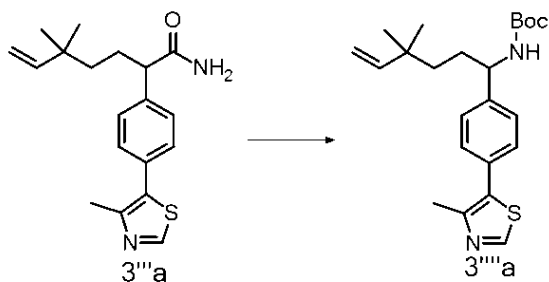
40

【0155】

3',',',', a の合成のための実験手順

50

【化 4 9】



10

アミド 3'''a (2.20 g、6.69 mmol、1.0 当量) を、MeCN (50 mL) 及び水 (17 mL) に溶解する。[ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨード]ベンゼン (3.46 g、8.05 mmol、1.2 当量) を加え、反応混合物を室温で 16 時間攪拌する。これを 0℃まで冷却し、トリエチルアミン (1.88 mL、13.3 mmol; 2.0 当量) 及び無水 Boc (2.31 mL、10.0 mmol、1.5 当量) を加える。攪拌を、室温で 4 時間続ける。

【0156】

反応混合物を、水 (150 mL) で希釈し、EtOAc (2×75 mL) で抽出する。合わせた有機物を、Na₂SO₄で脱水し、ろ過し減圧下で濃縮する。得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中の 20～40% EtOAc) により精製して、3''''a (2.20 g、82.0%) を得る。

20

【表 2 2】

表21:

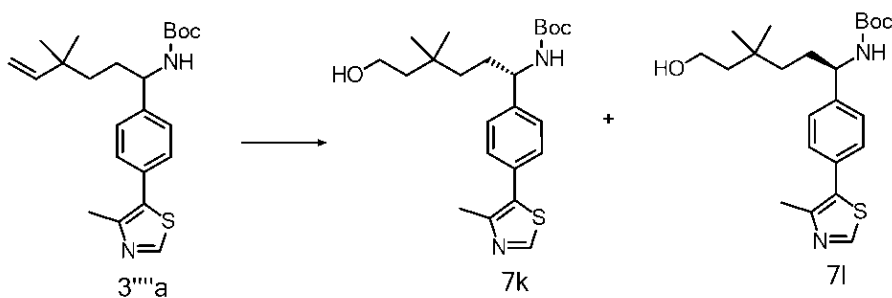
番号	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
3'''a		2.67	401	9

30

【0157】

7k 及び 7l の合成のための実験手順

【化 5 0】



40

アルケン 3''''a (3.00 g、7.49 mmol、1.0 当量) を窒素雰囲気下で THF (30 mL) に溶解し、0℃まで冷却する。次いで、9-ボラビシクロ [3.3.1] ノナン (9-BBN、44.9 mL、22.4 mmol、3.0 当量) の 0.5 M THF 溶液を、0℃でゆっくりと加える。完全に加えた後、冷却を除去し、3'c を完全に転換するまで、混合物を室温で 2 時間攪拌する。反応混合物を、再度 0℃まで冷却し、30% 過酸化水素水溶液 (2.55 g、74.9 mmol、10 当量) を滴加し、続いて 4

50

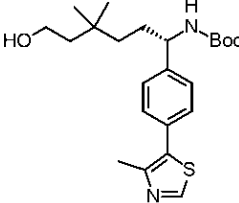
N NaOH 溶液 (18.7 mL、74.9 mmol、1.0 当量) を加える。冷却を除去し、混合物を室温で1時間攪拌する。反応物をゆっくりとクエンチし、1 N 塩酸を注意深く加えることにより pH 4 に酸性化する。これを、DCM で2回抽出する。合わせた有機層を、Na₂SO₄ で脱水し、ろ過し減圧下で濃縮する。得られた粗生成物を、コンビフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM 中 0 ~ 10 % MeOH) により精製して、7k 及び 7l (1.40 g、44.7 %) を得る。

【0158】

ラセミ混合物を、SFC (25 % MeOH) によりさらに精製して、純粋な鏡像異性体 7k (0.39 g、28.5 %) として所望の生成物を得る。

【表 23】

表22:

番号	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
7k		2.05	419	11

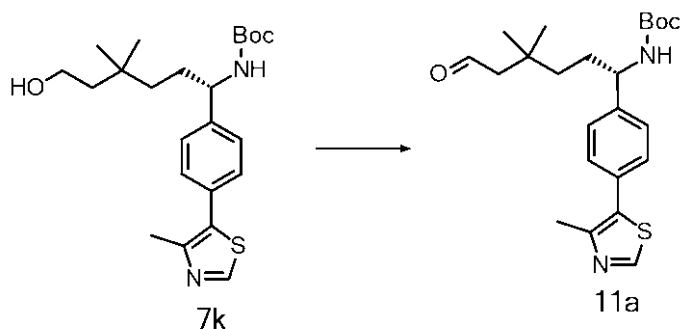
10

20

【0159】

11a の合成のための実験手順

【化 51】



30

アルコール 7k (50.0 mg、0.118 mmol; 1.0 当量) を、ジクロロメタン (1.50 mL) に溶解し、ヨードソベンゼンジアセテート (49.5 mg、0.154 mmol、1.3 当量) 及び TEMPO (4.71 mg、0.030 mmol、0.25 当量) を加える。混合物を、終夜で室温で攪拌する。反応混合物を、DCM で希釈し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM 中の 0 ~ 2 % MeOH) により精製して、11a (38.0 mg、77.2 %) を得る。

【0160】

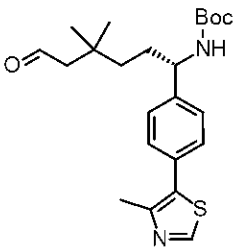
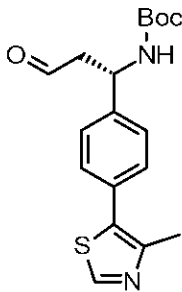
次の中間体 11 (表 23) は、異なる出発材料 7 を用いて類似の方式で利用可能である。粗生成物 11 を、必要な場合クロマトグラフィーにより精製する。

40

50

【表 2 4】

表23:

番号	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
11a		0.78	417	4
11b		1.21	347	14

10

20

【0 1 6 1】

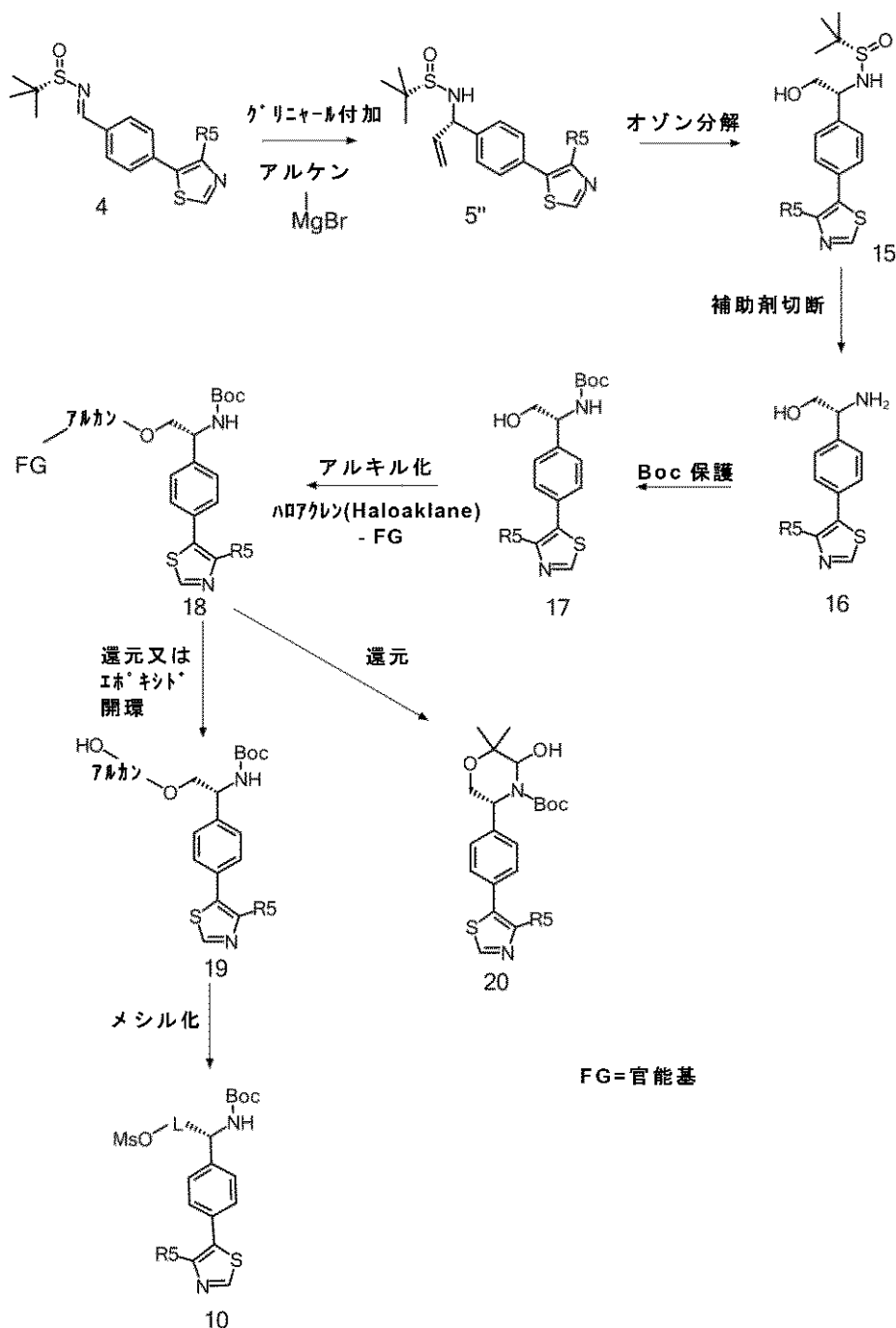
中間体 1 0 又は 2 0 を目的とした合成

30

40

50

【化 5 2】



10

20

30

40

50

【0162】

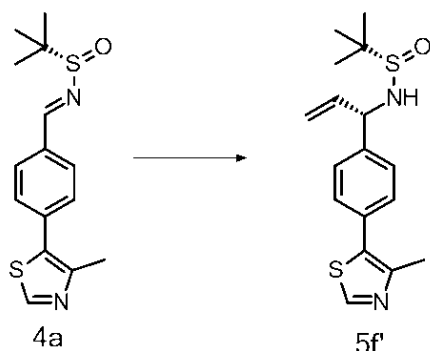
スキーム 4：中間体 10 又は 20 の合成。

スルホキシイミン 4 へのアルケンのグリニャール付加反応によって、中間体 5 になり、中間体 5 を、例えば、オゾン分解によってアルコール 15 に変換する。酸性条件下で不斉補助剤を切断すると、アミノアルコール 16 が得られ、アミノアルコール 16 を (Boc)₂O を用いて再保護して、所望のアルコール 17 を得る。塩基性条件下でアルコール 17 をアルキル化すると、中間体 18 になる。中間体 18 は、例えば、中間体 19 をもたらす還元や開環を経て又はアミナル 20 をもたらす還元によって、対応するアルコールに変換することができる、様々な官能基、例えば、エステル、エポキシドなどを有することができる。アルコールは、塩基性条件下で、例えば、塩化メシルを用いて、メシレート 10 に変換される。

【0163】

5fの合成のための実験手順

【化53】



10

ビニルマグネシウムブロミド（122 mL、122 mmol、1.5当量）の1 M THF溶液を、ジメチル亜鉛（139 mL、139 mmol、1.7当量）の1 Mトルエン溶液に0℃で加え、得られた溶液を室温で15分間攪拌する。次いで、こうして調製した有機亜鉛酸塩（organozincate）溶液を、アルゴン雰囲気下で−78℃で、4a（25.0 g、81.6 mmol、1.0当量）の無水THF（250 mL、10 V o l）溶液に一滴ずつ移す。得られた混合物を、−78℃で1時間攪拌する。反応物を、氷冷した飽和塩化アンモニウム溶液（250 mL）でクエンチし、EtOAc（250 mL）で希釈する。混合物を、セライトパッドでろ過する。ろ液層を分離する。水層を、EtOAc（250 mL）で抽出する。合わせた有機物を、Na₂SO₄で脱水し、ろ過し減圧下で濃縮する。得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の0～50% EtOAc）により精製して、5f（21.0 g、77.0%）を得る。

20

【0164】

【表25】

表24:

番号	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
5f		2.08	335	9

30

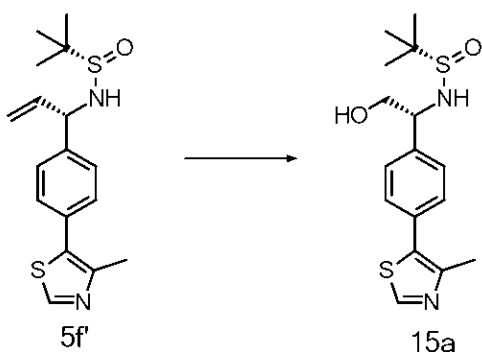
【0165】

15aの合成のための実験手順

40

50

【化 5 4】



10

5f' (30.0 g、89.7 mmol、1.0 当量) をメタノール (300 mL、10 Vol) に溶解し、 -78°C まで冷却する。溶液を、オゾンガスで1.5時間パージし、次いで、空気でパージした後、水素化ホウ素ナトリウム (10.2 g、269 mmol、3.0 当量) を、 -78°C で少量ずつ加える。混合物を、放置してゆっくりと室温にし、16時間攪拌する。反応塊 (reaction mass) を減圧下で濃縮し、氷冷した水 (600 mL) でクエンチする。得られた固体をろ過により収集し、水及びジエチルエーテルですすぎ、真空下で 45°C で乾燥して、15a (23.0 g、75.8%) を得る。

20

【0166】

【表 2 6】

表25:

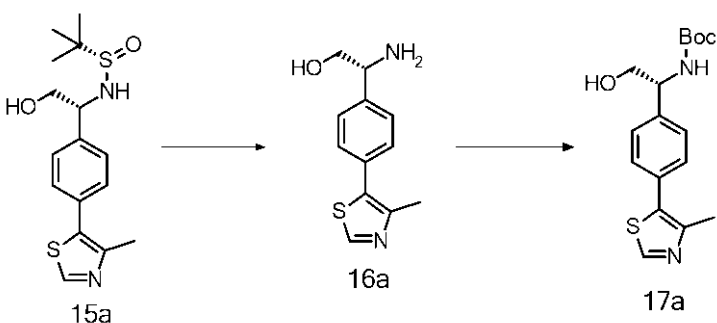
番号	構造	t_{ret} [分]	$[\text{M}+\text{H}]^{+}$	HPLC法
15a		1.45	339	11

30

【0167】

17aの合成のための実験手順

【化 5 5】



40

スルホキシイミン15a (42.0 g、0.124 mol、1.0 当量) を、DCM (400 mL、9.5 Vol) に溶解し、 0°C まで冷却する。次いで、ジオキサン中の4N塩酸 (155 mL、0.620 mol、5.0 当量) を 0°C で滴加する。混合物を、放置

50

して室温にし、2時間攪拌する。溶媒を減圧下で除去する。残留物を、ジエチルエーテルでトリチュレートし、固体を乾燥させて、アルコール16a(33.0g、98.2%)を塩酸塩として得、これを次の工程に用いる。

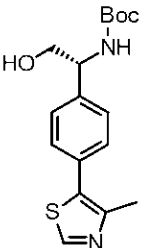
【0168】

アルコール16a(23.0g、84.9mmol、1.0当量)を、1,4-ジオキサン(120.0mL、5.2Vol.)及び水(120.0mL、5.2Vol.)に溶解し、0℃まで冷却する。次いで、トリエチルアミン(38.8mL、255mmol、3.0当量)及びジ-tert-ブチルジカーボネート(22.2mL、102mmol、1.2当量)を0℃で滴加する。混合物を、放置して室温にし、4時間攪拌する。反応混合物を、体積の約半量に濃縮し、水(200mL)で希釈し、EtOAc(2×500mL)で抽出する。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、ろ過し減圧下で濃縮する。得られた残留物を、ジエチルエーテル及びn-ペンタンの1:1混合物でトリチュレートする。得られた固体を乾燥して、17a(24.0g、84.5%)を得る。

【0169】

【表27】

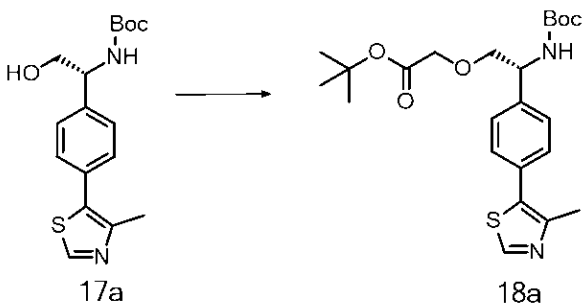
表26:

番号	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
17a		1.87	335	9

【0170】

18aの合成のための実験手順

【化56】

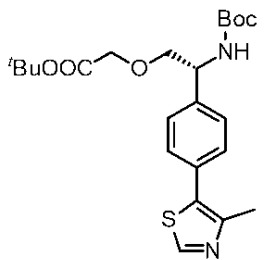
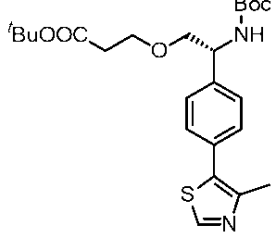
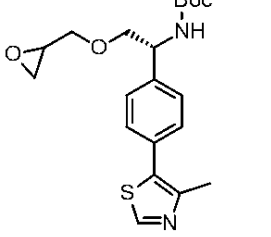
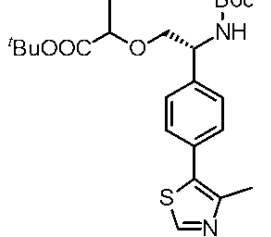
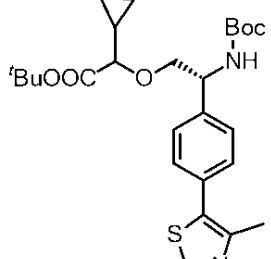


アルコール17a(500mg、1.21mmol、1.0当量)及びテトラブチルアンモニウム硫酸水素塩(165mg、0.49mmol、0.4当量)を、ジクロロメタン(10.0mL)に懸濁し、4M水酸化ナトリウム水溶液(7.50mL、30.0mmol、25当量)を加える。次いで、tert-ブチルプロモアセテート(0.270mL、1.82mmol、1.5当量)をDCM2.5mLに溶解し、滴加する。反応混合物を、室温で12時間攪拌する。追加のtert-ブチルプロモアセテート(0.180mL、1.21mmol、1.0当量)を加え、反応物を室温でさらに24時間攪拌する。反応混合物を水5mLで希釈し、4N HClで酸性化する。これを、DCMで3回抽出する。合わせた有機物を、MgSO₄で脱水し、減圧下で濃縮する。粗残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM中の0~5% MeOH)により精製して、1

8 a (5 8 4 m g 、 定 量 的) を 得 る 。
【 0 1 7 1 】

次 の 中 間 体 1 8 (表 2 7) は 、 異 な る 官 能 化 ハ ロ ア ル カ ン を 用 い て 類 似 の 方 式 で 利 用 可
能 である。粗 生 成 物 1 8 を 、 必 要 な 場 合 ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー に よ り 精 製 す る 。
【 表 2 8 】

表27:

番号	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
18a		0.786	449	4
18b		0.807	463	4
18c		0.612	391	4
18d		0.854	463	1
18e		3.33	489	8

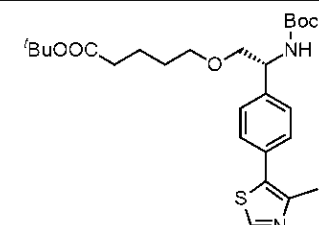
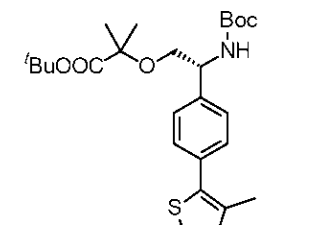
10

20

30

40

50

18f		0.890	491	1
18g		1.65	477	14

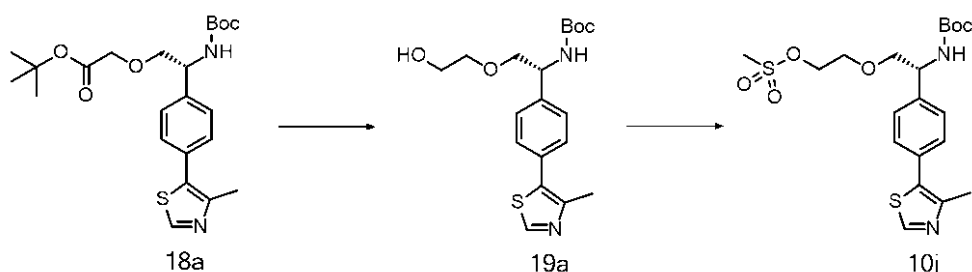
10

【0172】

10jの合成のための実験手順

【化57】

20



エステル18a (50.0mg、0.11mmol、1.0当量)を乾燥THF (1.00mL)に溶解し、氷浴中で0℃まで冷却する。次いで、THF中のLAH 2M (0.084mL、0.17mmol、1.5当量)を加える。反応混合物を、0℃で1時間攪拌する。反応混合物を、水で0℃で注意しながらクエンチする。これを、DCM及び水で希釈する。塩を、セライトパッドで別する。層を分離し、水相をDCMで抽出する。合わせた有機層を、MgSO₄で脱水し、減圧下で濃縮して、粗生成物として19a (36mg、85%)を得る。

30

【0173】

アルコール19a (520mg; 1.37mmol; 1当量)及びTEA (0.572mL; 4.1mmol; 3.0当量)を、DCM (15.0mL)に溶解し、氷浴中で0℃まで冷却する。次いで、MsCl (0.212mL; 2.74mmol; 2.0当量)をゆっくりと加え、反応物を0℃で15分間攪拌する。所望の生成物への完全な変換。反応物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液20mLでクエンチし、室温で20分間攪拌する。層を分離し、水層をDCM (2×10mL)で抽出する。合わせた有機層を、乾燥し濃縮する。残留物を、シリカに負荷し、NP-クロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物10j (590mg、94.5%)を得る。

40

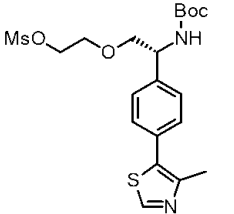
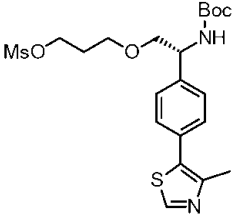
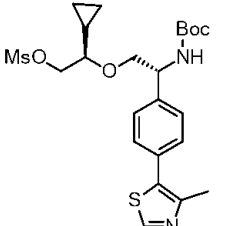
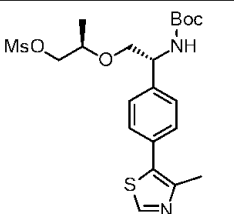
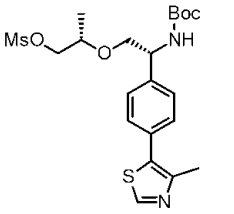
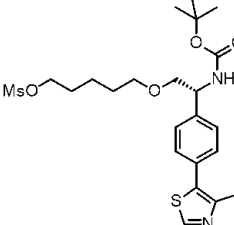
【0174】

次の中間体10 (表28)は、異なる出発材料18を用いて類似の方式で利用可能である。粗生成物10を、必要な場合クロマトグラフィーにより精製する。

50

【表 2 9】

表28:

番号	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
10j		0.62	457	4
10k		0.550	393	4
10l		0.692	497	4
10m		0.670	471	1
10n		1.29	471	14
10o		0.719	499	1

【 0 1 7 5 】

2 0 a の 合 成 の た め の 実 験 手 順

10

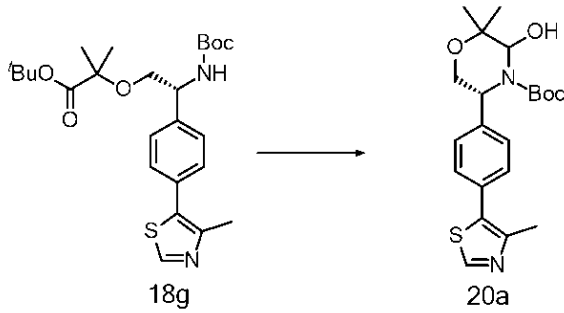
20

30

40

50

【化 5 8】



10

エステル 18 g (1.74 g、3.65 mmol、1.0 当量) を、乾燥 THF (30 mL) に溶解し、0℃まで冷却する。次いで、THF 中の LAH 2 M (1.83 mL、3.65 mmol、1.0 当量) を滴加する。反応混合物を、0℃で 1 時間攪拌する。

【0176】

反応混合物を、水で 0℃で注意しながらクエンチする。これを、DCM 及び水で希釈する。塩を、セライトパッドで別する。層を分離し、水相を DCM で抽出する。合わせた有機層を、MgSO₄ で脱水し、減圧下で濃縮する。得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM 中の 0～2.5% MeOH) により精製して、20a (1.09 g、73.8%) を得る。

20

【表 3 0】

表29:

番号	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
20a		1.34	405	14

30

【0177】

化合物 28 を目的とした合成

40

50

10



30

40

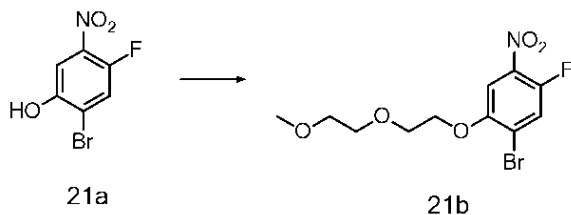
50

ることを実現し得る。中間体 27 及び 30 の脱保護により 28 にする。他のハロゲン原子を導入するために、中間体 30 を、ザンドマイヤー条件を用いてさらに修飾し、例えば、中間体 31 にし、その後、酸性条件下で最終的に脱保護した後、28 にする。

【0179】

21b の合成のための実験手順

【化60】



10

2-ブロモ-4-フルオロ-5-ニトロフェノール 21a (2 g、8.47 mmol、1.00 当量) のジメチルホルムアミド (40 ml) 攪拌溶液に、炭酸カリウム (1.3 g、9.32 mmol、1.10 当量) を室温で加える。溶液を室温で 10 分間攪拌する。1-ブロム-2-(2-メトキシエトキシ)-エタン (1.41 ml、9.32 mmol、1.10 当量) を加え、80℃で 1 時間攪拌する。反応混合物を、水でクエンチし、酢酸エチル (2×30 ml) で抽出した。組み合わせた有機層を、乾燥し、蒸発乾固させる。粗生成物を、クロマトグラフィーにより精製して、21b (2.15 g、75%) を得る。

20

【0180】

【表31】

表30:

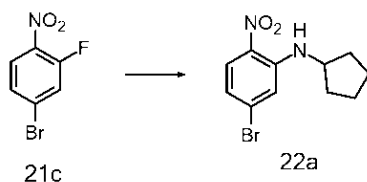
番号	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
21b		0.62	/	4

30

【0181】

22a の合成のための実験手順

【化61】



40

4-ブロモ-2-フルオロ-1-ニトロベンゼン 21c (300 g、1.36 mol、1.00 当量) 及びシクロペンチルアミン (128 g、1.50 mol、1.10 当量) のジメチルホルムアミド (2.5 l) 攪拌溶液に、炭酸カリウム (471 g、3.41 mol、2.50 当量) を室温で加える。溶液を、室温で 16 時間攪拌する。反応混合物を氷冷水で希釈する。得られた固形物をろ過し、水ですすぐ。残留物を減圧下で乾燥し、22a (300 g、77.2%) を得る。

【0182】

次の中間体 22 (表 31) は、異なる出発材料 21 及びアミンを用いて、類似の方式で利用可能である。粗生成物 22 を、必要な場合クロマトグラフィーにより精製する。

50

【表 3 2】

表31:

番号	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
22a		2.71	285/287	9
22b		2.61	315/317	9
22c		2.71	303/305	9
22d		0.742	286/288	4
22e		2.25	287/289	9
22f		2.41	245/247	9
22g		1.22	301	14
22h		2.53	364/366	9
22i		3.21	313/315	9
22j		2.07	273/275	9

10

20

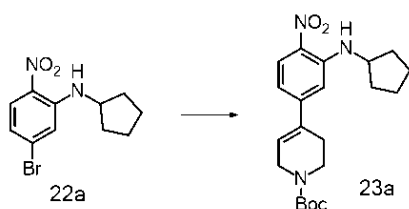
30

40

【0 1 8 3】

2 3 a の合成のための実験手順

【化 6 2】



50

22a (200 g、0.701 mol、1.00 当量) の 1,4-ジオキサン (1.4 l) 及び水 (600 ml) 攪拌溶液に、4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (239 g、0.77 mol、1.10 当量) 及び炭酸セシウム (570 g、1.75 mol、2.50 当量) を室温で加える。混合物をアルゴンで15分間脱気し、続いて、パラジウムテトラキス (8.11 g、7.01 mmol、0.01 当量) を室温で加える。混合物を100℃で16時間にわたって攪拌する。所望の生成物に完全に転換した後、1,4-ジオキサンを減圧下で除去し、残留物を酢酸エチルで希釈する。本混合物を、セライトベッドでろ過し、酢酸エチルで2回洗浄する。有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、ろ別し減圧下で濃縮する。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、23a (190 g、69.9%) を得、これを次のステップに用いる。

10

【0184】

次の中間体23 (表32) は、異なる出発材料22を用いて類似の方式で利用可能である。

20

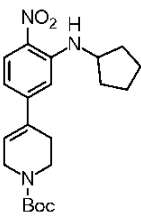
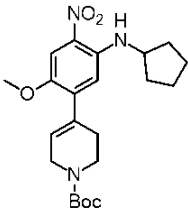
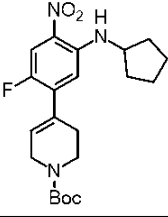
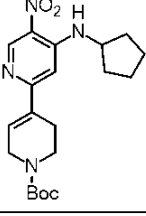
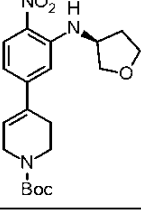
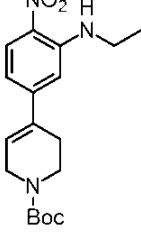
30

40

50

【表 3 3】

表32:

番号	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
23a		2.96	388	9
23b		2.82	418	9
23c		2.86	406	9
23d		2.84	389	9
23e		2.49	390	9
23f		2.57	348	9

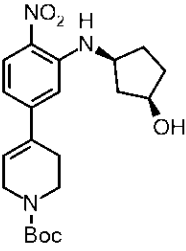
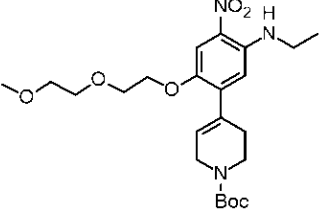
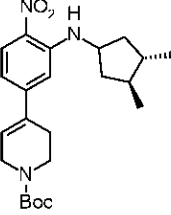
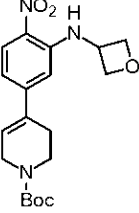
10

20

30

40

50

23g		1.40	404	14
23h		2.55	466	9
23i		3.31	416	9
23j		2.33	376	9

10

20

30

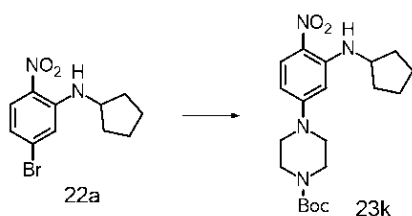
40

50

【0185】

23kの合成のための実験手順

【化63】

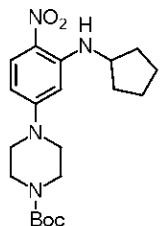
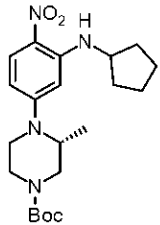
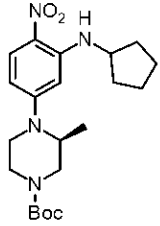
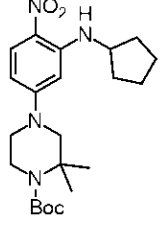


22a (120 g、421 mmol、1.00当量)を1,4-ジオキサン (1.2 l)に溶解する。本溶液に、ナトリウム *tert*-ブトキシド (80.9 g、842 mmol、2.00当量)を室温に加え、続いて、酢酸パラジウム (II) (9.45 g、42.1 mmol、0.10当量)及び4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (24.4 g、42.1 mmol、0.10当量)を加える。本混合物を10分間攪拌する。次いで、ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (78.4 g、421 mmol、1.00当量)を加える。反応混合物を、120℃で16時間加熱する。室温まで冷却した後、混合物をセライトベッドでろ過し、続いて、ジクロロメタン及びメタノールで洗浄する。ろ液を、減圧下で濃縮して粗化合物を得、これをカラムクロマトグラフィーにより精製して、純粋な23k (90.0 g、54.8%)を得る。

【0186】

次の中間体 23 (表 3 3) は、異なるアミンを用いて類似の方式で利用可能である。
【表 3 4】

表33:

番号	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
23k		2.65	391	9
23l		2.72	404	9
23m		2.73	405	9
23n		2.98	419	10

10

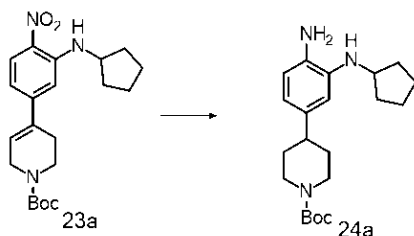
20

30

【0187】

24aの合成のための実験手順

【化64】



40

パラジウム (炭素担持 10%、14.0 g) を、THF (600 ml) 中の 23a (65.0 g、0.17 mol、1.00 当量) の溶液に加える。反応混合物を、水素圧 80 PSI で、室温で 14 時間攪拌する。反応物を、セライトベッドで過し、続いて、酢酸エチルで 2 回洗浄する。残留物を、減圧下で濃縮して、24a (50.0 g、82.9%) を得る。

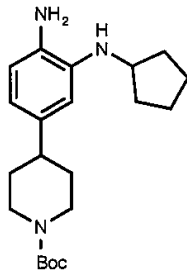
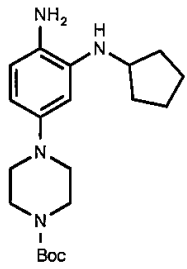
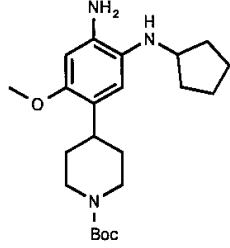
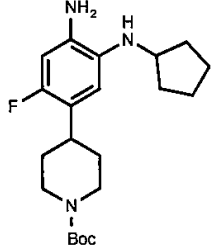
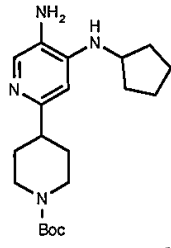
【0188】

次の中間体 24 (表 3 4) は、異なる出発材料 23 を用いて類似の方式で利用可能である。粗生成物 24 を、必要な場合クロマトグラフィーにより精製する。

50

【表 3 5】

表34:

番号	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
24a		2.00	360	9
24b		1.82	361	9
24c		2.16	390	9
24d		2.12	378	9
24e		2.14	361	9

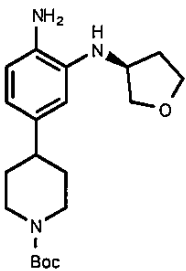
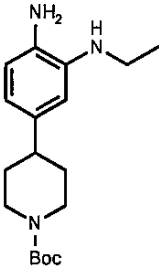
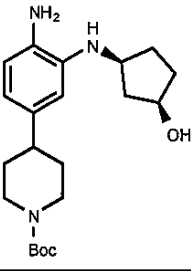
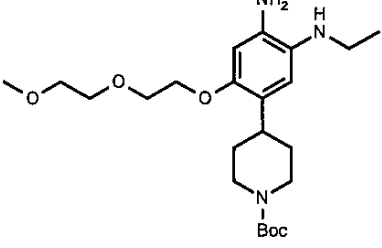
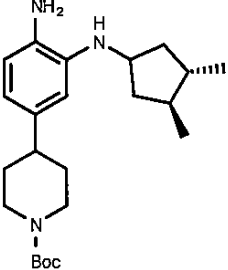
10

20

30

40

50

24f		1.93	362	9
24g		2.85	320	8
24h		0.63	376	4
24i		2.77	438	8
24j		2.57	388	9

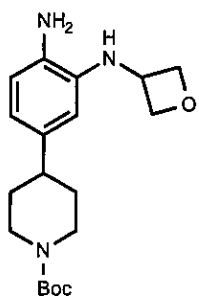
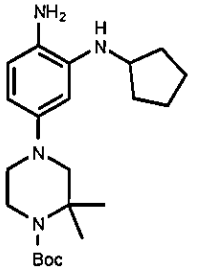
10

20

30

40

50

24k		2.638	348	8
24l		2.08	389	9

10

20

30

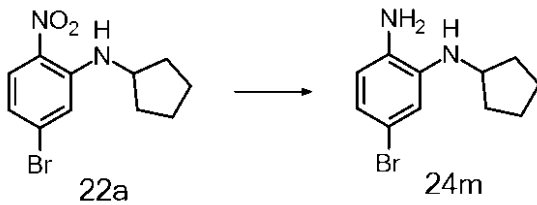
40

50

【0189】

24mの合成のための実験手順

【化65】



22a (40.0 g、140 mmol、1.00当量)のエタノール(280 ml)及び水(120 ml)攪拌溶液に、鉄粉(39.2 g、701 mmol、5.00当量)及び塩化アンモニウム(38.8 g、701 mmol、5.00当量)を加え、混合物を80℃で16時間攪拌する。反応物を、室温まで冷却し、セライトベッドでろ過し、続いて酢酸エチルで洗浄する。ろ液を減圧下で濃縮する。得られた残留物を水で3回洗浄し、真空中で乾燥して、24m(35.0 g、97.8%)を得る。

【0190】

次の中間体24(表35)は、異なる出発材料22又は23を用いて類似の方式で利用可能である。粗生成物24を、必要な場合クロマトグラフィーにより精製する。

【0191】

【表 3 6】

表35:

番号	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
24m		2.23	255/257	9
24n		1.88	375	9
24o		3.152	375	8

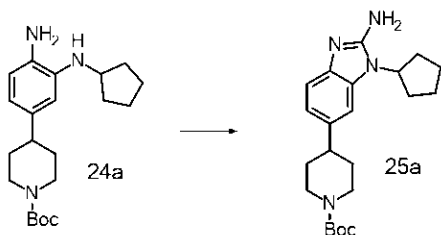
10

20

【0192】

25aの合成のための実験手順

【化66】



30

24a (60.0 g、167 mmol、1.00当量) のメタノール (600 ml) 攪拌溶液に、臭化シアン (35.4 g、334 mmol、2.00当量) を0℃で少量ずつゆっくりと加え、反応混合物を室温で2時間十分に攪拌する。その後、反応混合物を濃縮し、得られた残留物をジクロロメタンに溶解する。有機相を、飽和炭酸水素ナトリウム溶液及び水で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮する。粗生成物をジエチルエーテルで洗浄し、純粋な25a (42.0 g、65.4%) を得る。

【0193】

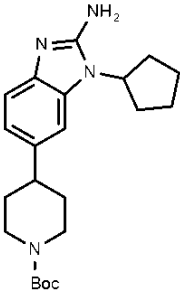
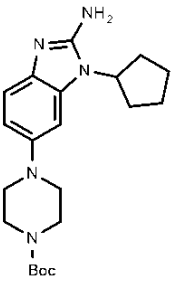
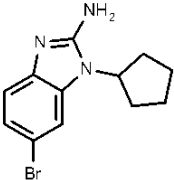
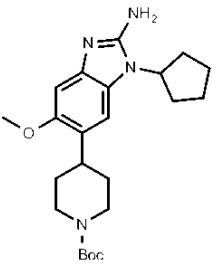
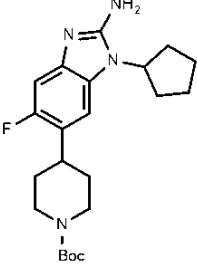
次の中間体25 (表36) は、異なる出発材料24を用いて類似の方式で利用可能である。粗生成物25を、必要な場合クロマトグラフィーにより精製する。

40

50

【表 3 7】

表36:

番号	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
25a		1.69	385	11
25b		1.90	386	9
25c		1.75	280/282	9
25d		1.96	415	9
25e		2.88	403	8

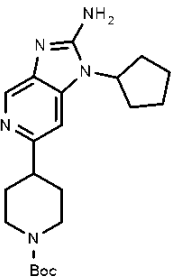
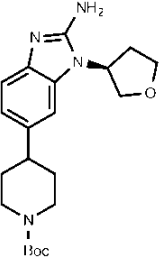
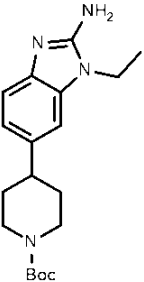
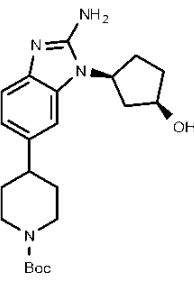
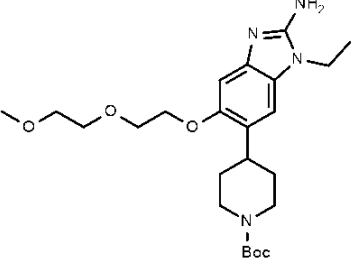
10

20

30

40

50

25f		1.51	386	11
25g		2.54	387	8
25h		1.70	345	9
25i		1.17	401	14
25j		2.50	463	8

10

20

30

40

50

25k		2.10	413	9
25l		1.76	373	9
25m		2.97	400/401	8
25n		2.85	400	8
25o		2.14	414	9

10

20

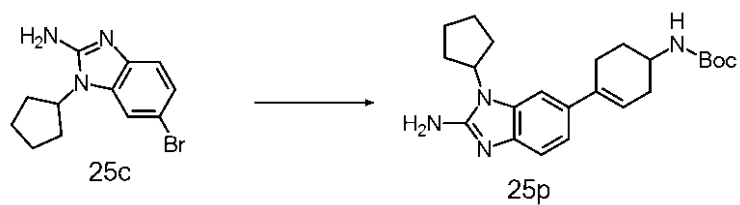
30

40

【 0 1 9 4 】

2 5 p の合成のための実験手順

【化 6 7】



50

アミン 25c (250 mg; 0.810 mmol; 1.00 当量)、ジオキサボロラン (347 mg; 1.05 mmol; 1.30 当量)、炭酸セシウム (528 mg; 1.62 mmol; 2.00 当量) 及び (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル) [2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (II) メタンスルホネート (XPhos 3G) (72.2 mg; 0.081 mmol; 0.10 当量) を DME (10.0 mL) / 水 (2.0 mL) に溶解する。混合物をアルゴンで脱気し、マイクロ波を 80 °C で 30 分間照射する。反応混合物を、DCM 及び水で希釈する。層を分離する。水層を、DCM で抽出する。合わせた有機層を、減圧下で濃縮する。本生成物を、分取 HPLC (酸性条件) により精製して、所望の生成物 25p (256 mg、79.7%) を得る。

10

【0195】

【表 38】

表37:

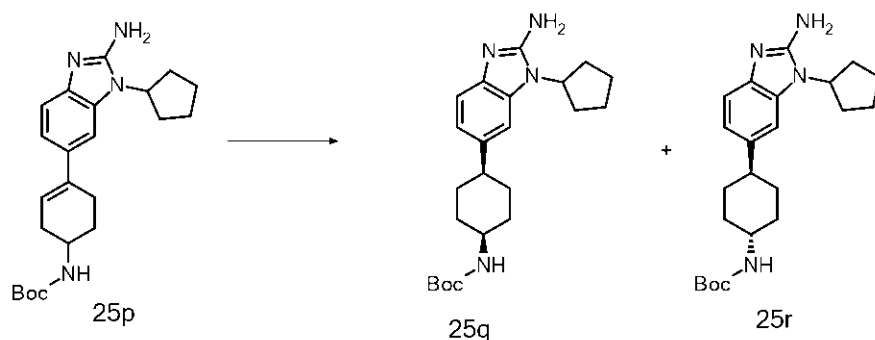
番号	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
25p		0.54	397	1

20

【0196】

25q 及び 25r の合成のための実験手順

【化 68】



30

カルバメート 25p (256 mg; 0.646 mmol; 1.00 当量) を、MeOH (10.0 mL) に溶解し、水酸化パラジウム (45.3 mg; 0.065 mmol; 0.10 当量) を加える。反応器を、N₂ で洗い流し、7 bar の H₂ で充てんする。反応混合物を、室温で 20 時間攪拌する。触媒をセライトパッドで別し、溶媒を減圧下で除去する。生成物を分取 HPLC で精製して、シス/トランス混合物 (177 mg; 34.4%) として所望の化合物 25q 及び 25r を得る。シス/トランス異性体を SFC により分離して、25r (114.0 mg; 46.9%) を得る。

40

【表 39】

表38:

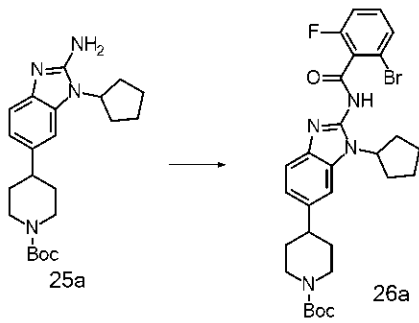
番号	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
25r		1.37	399	14

【0197】

50

26aの合成のための実験手順

【化69】



2-ブロモ-4-フルオロ-安息香酸（27.5 g、126 mmol、1.15当量）の1,4-ジオキサン（420 ml）攪拌溶液に、CDI（21.2 g、131 mmol、1.20当量）を室温に加え、反応混合物を95℃で2時間攪拌する。次いで、反応混合物を室温に冷却し、1,4-ジオキサン（420 ml）中の25a（42.0 g、109 mmol、1.00当量）及びHOBT（22.6 g、147 mmol、1.35当量）の溶液に室温に加える。混合物を95℃まで加熱し、この温度で16時間攪拌する。反応混合物を、室温まで冷却し、減圧下で濃縮する。得られた残留物を水で希釈する。沈殿した固体をろ過し、エタノールで洗浄して、26a（52.0 g、81.3%）を得る。

【0198】

次の中間体26（表39）は、異なる出発材料25を用いて類似の方式で利用可能である。粗生成物26を、必要な場合クロマトグラフィーにより精製する。

10

20

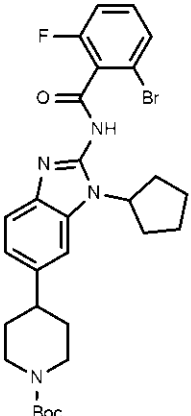
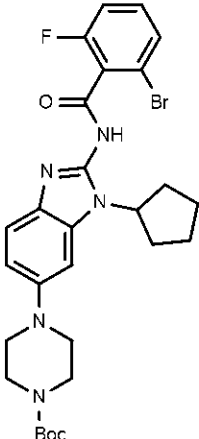
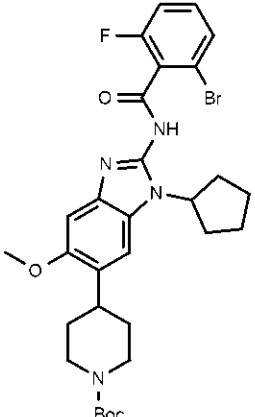
30

40

50

【表 4 0】

表39:

番号	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
26a		2.64	585/587	11
26b		2.67	586/588	9
26c		2.82	615/617	9

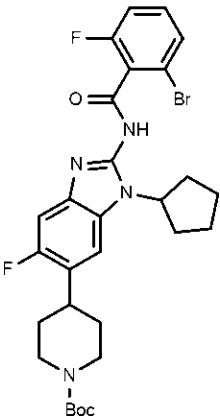
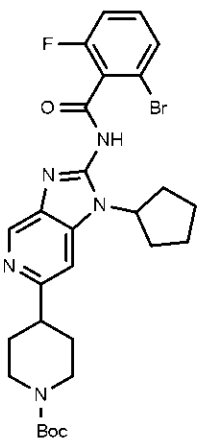
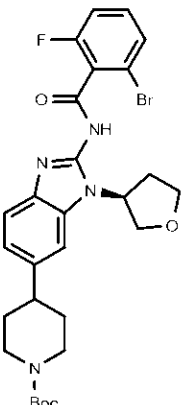
10

20

30

40

50

26d		2.85	603/605	9
26e		2.57	587/589	9
26f		3.26	588	8

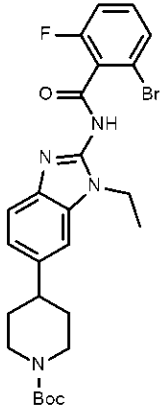
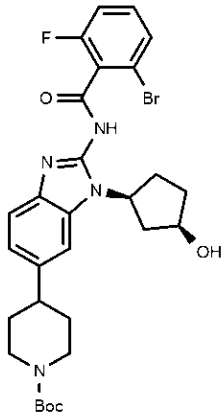
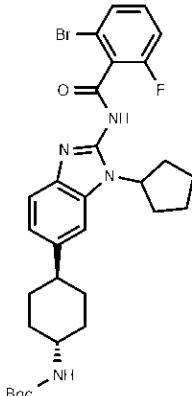
10

20

30

40

50

26g		na	na	na
26h		1.47	601	14
26i		0.962	599/601	4.M

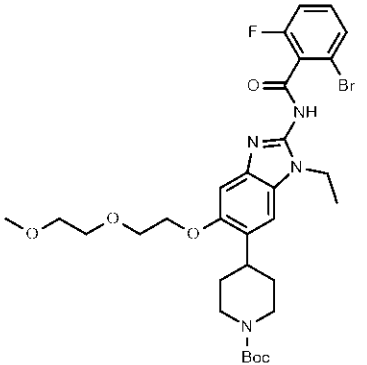
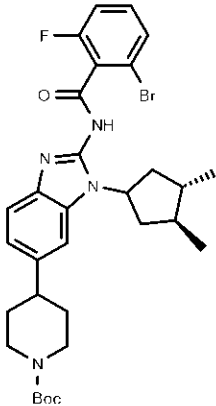
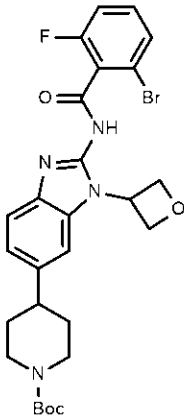
10

20

30

40

50

26j		3.28	663/665	8
26k		2.96	613/615	9
26l		2.41	573/575	9

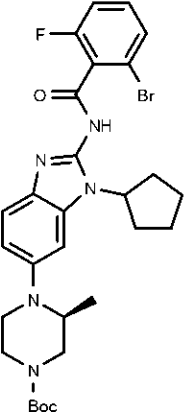
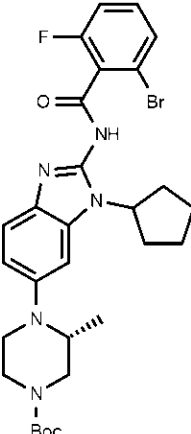
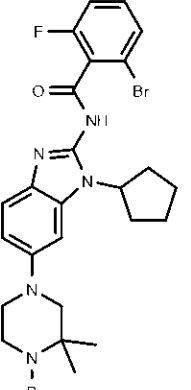
10

20

30

40

50

26m		2.76	600/602	9
26n		2.73	599/601	9
26o		1.72	614/617	11

10

20

30

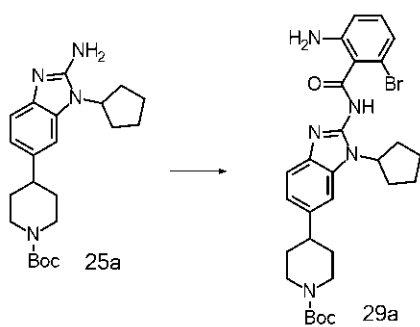
40

50

【 0 1 9 9 】

2 9 a の合成のための実験手順

【 化 7 0 】



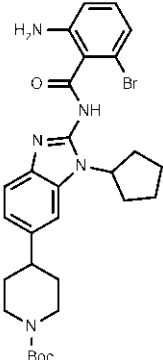
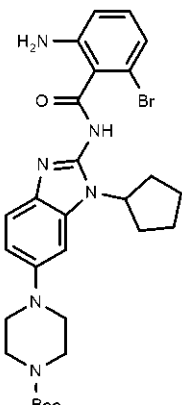
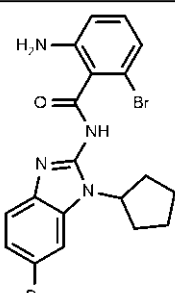
25a (100g、260mmol、1.00当量)の1,4-ジオキサン(1000ml) 攪拌溶液に、5-ブロモ-1H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2,4-ジオン(62.9g、260mmol、1.00当量)を室温に加え、反応混合物を120℃で14時間十分に攪拌する。次いで、反応混合物を、室温まで冷却し、減圧下で濃縮する。得られた残留物を、カラムクロマトグラフィーにより精製して、29a(82.0g、54.1%)を得る。

【0200】

次の中間体29(表40)は、異なる出発材料25を用いて類似の方式で利用可能である。

【表41】

表40:

番号	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
29a		2.66	582/584	9
29b		0.86	583/585	1
29c		0.84	479	4

【0201】

27aの合成のための実験手順

10

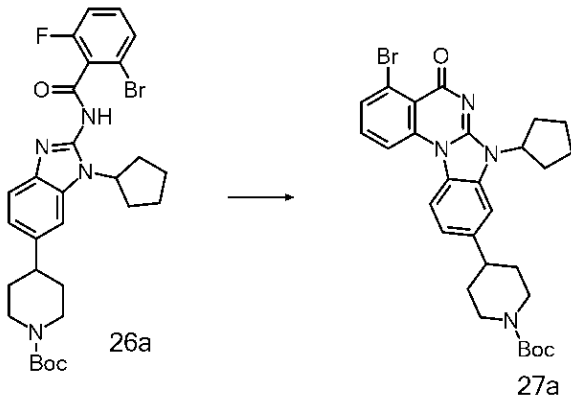
20

30

40

50

【化 7 1】



10

26a (52.0 g、89.0 mmol、1.00当量) のジメチルホルムアミド (400 ml) 攪拌溶液に、三塩基性リン酸カリウム (28.2 g、133 mmol、1.50当量) を室温に加え、反応混合物を 120℃ で 16 時間攪拌する。次いで、反応混合物を、室温まで冷却し、氷冷水で希釈する。沈殿した固体をろ別し、減圧下で乾燥させる。粗生成物を、エタノールで攪拌し、ろ過し、乾燥して 27a (42.0 g、83.6%) を得る。

20

【0202】

次の中間体 27 (表 4 1) は、異なる出発材料 26 を用いて類似の方式で利用可能である。粗生成物 27 を、必要な場合クロマトグラフィーにより精製する。

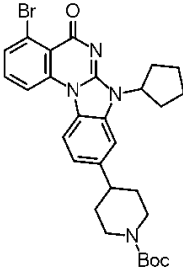
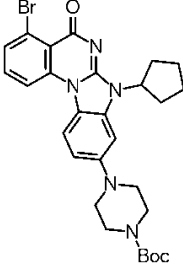
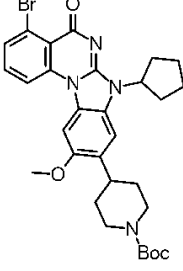
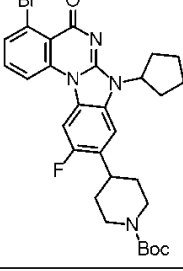
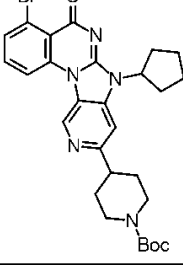
30

40

50

【表 4 2】

表41:

番号	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
27a		2.38	565/567	11
27b		2.44	566/568	9
27c		2.94	595/597	9
27d		2.44	583/585	11
27e		2.74	566/568	9

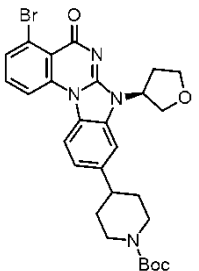
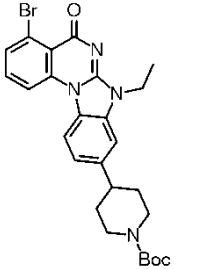
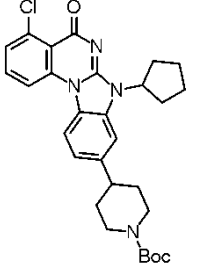
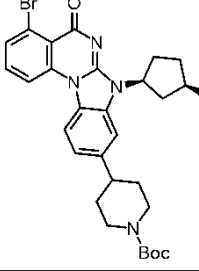
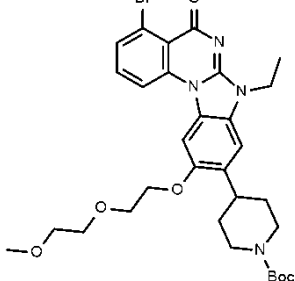
10

20

30

40

50

27f		2.13	567/569	11
27g		2.33	525/527	9
27h		2.48	521	9
27i		1.40	581	14
27j		2.93	643/645	8

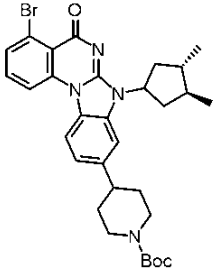
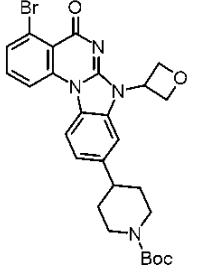
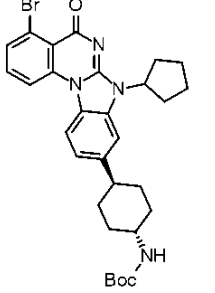
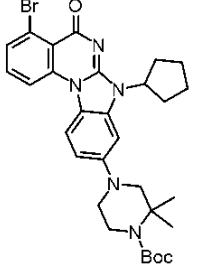
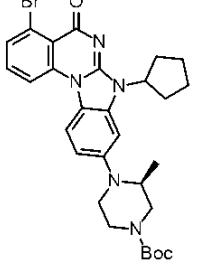
10

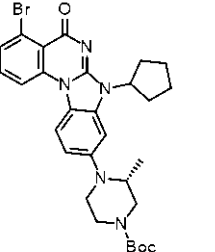
20

30

40

50

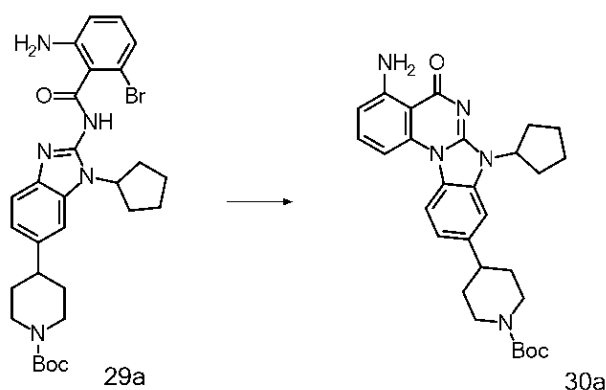
27k		2.52	593/595	11
27l		2.24	553/555	9
27m		0.82	579/581	4
27n		2.71	594/596	9
27o		2.55	580/582	9

27p		2.55	580/582	9
-----	---	------	---------	---

【0203】

30aの合成のための実験手順

【化72】



10

29a (27.5 g、47.0 mmol、1.00 当量) の1-メチル-4-ピロリジオン (270 ml) 攪拌溶液に、1,10-フェノントロレン (1.70 g、9.44 mmol、0.20 当量)、ヨウ化銅 (4.49 g、23.6 mmol、0.50 当量) 及び炭酸セシウム (23.1 g、70.8 mmol、1.50 当量) を室温で加え、反応混合物を窒素で5分間脱気し、120℃で1時間攪拌する。次いで、反応混合物を、室温まで冷却し、氷冷水で希釈する。混合物を、酢酸エチルで抽出し、有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ別し、減圧下で濃縮する。生成物を、酢酸エチルで再結晶化して、30a (6.60 g、27.9%) を得る。

20

【0204】

次の中間体30 (表42) は、異なる出発材料29を用いて類似の方式で利用可能である。粗生成物30を、必要な場合クロマトグラフィーにより精製する。

【表43】

表42:

番号	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法	A2バイナリ [nM]
30a		2.57	502	9	541
30b		2.33	397/399	9	nd

30

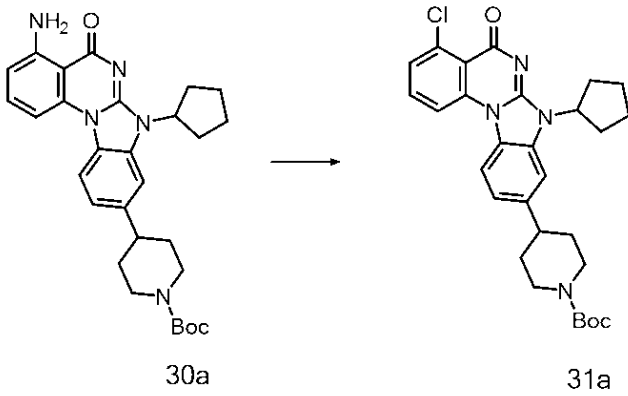
40

【0205】

31aの合成のための実験手順

50

【化 7 3】



10

30a (5.00 g、10.0 mmol、1.00 当量) のアセトニトリル (100 ml) 攪拌溶液に、p-トルエンスルホン酸一水和物 (5.14 g、30.0 mmol、3.00 当量) 及び塩化銅 (I) (4.93 g、50.0 mmol、5.00 当量) を室温で加える。本反応混合物に、亜硝酸ナトリウム (1.38 g、20.0 mmol、2.00 当量) の水 (20 ml) 溶液を室温で滴加し、1 時間攪拌する。反応混合物を水で希釈し、得られた固体をろ別し、乾燥する。残留物を炭酸ナトリウム水溶液 (およそ pH 8) で塩基性にし、ジクロロメタン (10% メタノールを含む) で 3 回抽出する。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、ろ別し、真空中で濃縮する。粗生成物を、カラムクロマトグラフィーにより精製して、31a (2.20 g、42.4%) を得る。

20

【0206】

【表 4 4】

表43:

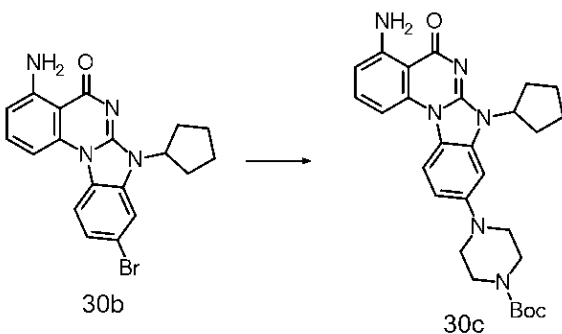
番号	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
31a		2.51	521	9

30

【0207】

30c の合成のための実験手順

【化 7 4】



40

50

30b (300mg、0.68mmol、1.00当量)、tert-ブチルテトラヒドロピラジン-1(2H)-カルボキシレート(333mg、1.70mmol、2.50当量)及びメタンスルホナト(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジ-*i*-プロポキシ-1,1'-ビフェニル)(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II)(59.2mg、0.07mmol、0.10当量)を、THF(6.00ml)に懸濁させる。本反応混合物に、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、THF(4.76ml、4.76mmol、7.00当量)中の1Mを室温で滴加し、アルゴンで5分間洗い流し、85℃で20分間攪拌する。反応混合物を、室温まで冷却し、ジクロロメタン及び飽和塩化アンモニウム溶液で希釈する。有機層を分離し、減圧下で濃縮する。粗生成物を、カラムクロマトグラフィーにより精製して、30c(227mg、59.8%)を得る。

10

【0208】

次の中間体30c～30e(表44)は、異なる出発材料アミンを用いて、類似の方式で利用可能である。

【表45】

表44:

番号	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
30c		0.80	503	1
30d		0.37	417	1
30e		0.87	515	1

20

30

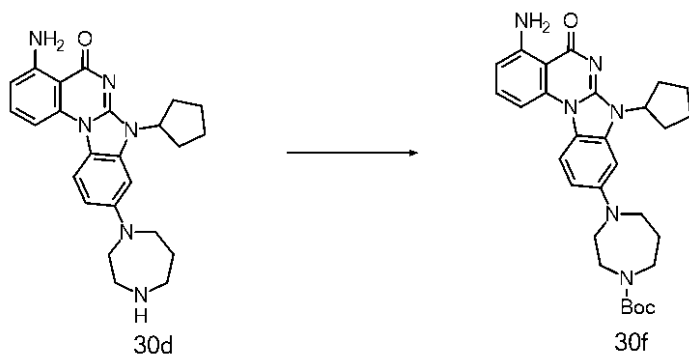
40

【0209】

30fの合成のための実験手順

50

【化 7 5】



10

30d (185 mg; 0.444 mmol; 1.00 当量) (粗) を、DCM (3.00 mL) / DMF (3.00 mL) に懸濁し、トリエチルアミン (0.34 mL; 2.45 mmol; 5.52 当量) 及び (Boc)₂O (200 mg; 0.916 mmol; 2.06 当量) を加える。反応混合物を、室温で15分間攪拌する。反応混合物を、DCM (15 mL) 及び飽和 NH₄Cl (10 mL) で希釈する。層を分離し、水層を DCM (3 × 5 mL) で洗浄する。合わせた有機層を濃縮する。有機層を濃縮し、NPクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物 30f (132 mg、57.5%) を得る。

20

【0210】

【表 4 6】

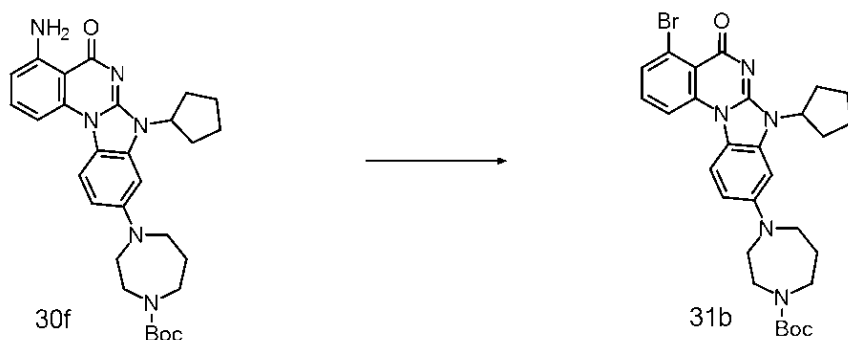
表45:

番号	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
30f		0.81	517	1

30

3 1 b の合成のための実験手順

【化 7 6】



40

アミン 30f (130 mg; 0.252 mmol; 1.00 当量) を、氷酢酸 (1.50 mL) 及びアセトニトリル (1.00 mL) に溶解する。混合物を、4℃まで冷却し、次いで、亜硝酸ナトリウム (17.4 mg; 0.252 mmol; 1.00 当量) の水 (0.50 mL) 溶液を滴加する。混合物を、4℃で5分間攪拌する。臭化銅 (I) (40.0 mg; 0.279 mmol; 1.11 当量) 及び臭化水素 (水 (1.50 mL) 中の

50

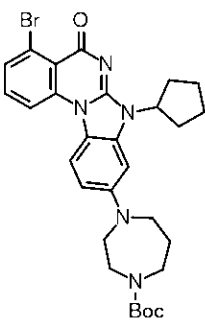
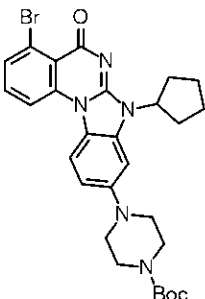
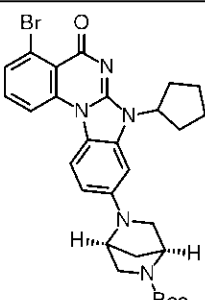
47～49%)を加え、混合物を室温で10分間攪拌する。混合物を0℃まで冷却し、pH=5になるまで4M NaOHを加える。混合物をろ過し、固体を2M NaOH(2mL)で洗浄する。固体をDCM(20mL)及び水(10mL)に溶解する。層を分離し、水層をDCM(2×5mL)で洗浄する。有機層を乾燥し、減圧下で濃縮する。粗生成物を、カラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物31b(80mg、66.2%)を得る。

【0211】

次の中間体31(表46)は、異なる出発材料30を用いて類似の方式で利用可能である。

【表47】

表46:

番号	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法	A2バイナリ [nM]
31b		0.83	508/510	1	nd
31c		0.42	480/482	1	nd
31d		0.40	478/480	1	104

【0212】

28aの合成のための実験手順

10

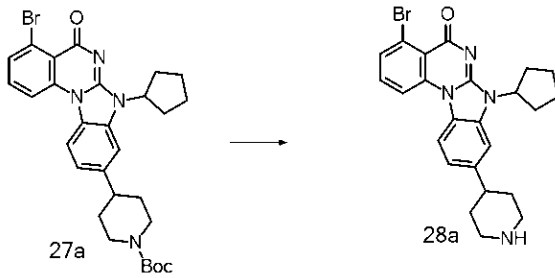
20

30

40

50

【化 7 7】



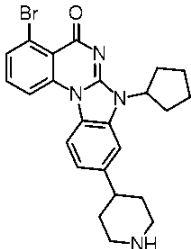
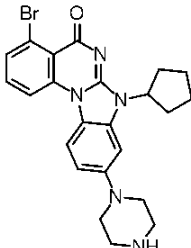
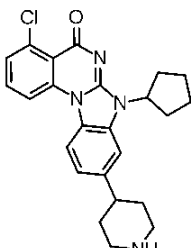
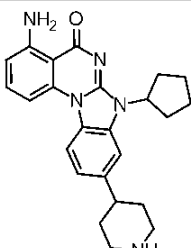
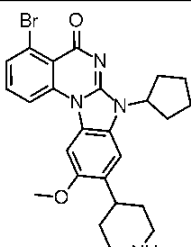
27a (42.0 g、74.3 mmol、1.00 当量) のジクロロメタン (420 mL) 攪拌溶液に、1,4-ジオキサン中の 4 M HCl (186 mL、743 mmol、10.0 当量) を 0℃ で滴加し、反応物をこの温度で 2 時間攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、得られた固体を水に溶解する。本水溶液を、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (およそ pH 8) で塩基性にして、28a を得、これをろ過し、水ですすぎ、真空中で乾燥する (34.0 g、98.4%)。

【0 2 1 3】

次の中間体 28 (表 4 7) は、異なる出発材料 27、30 又は 31 を用いて類似の方式で利用可能である。粗生成物 28 を、必要な場合クロマトグラフィーにより精製する。

【表 4 8】

表47:

番号	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法	A2バイナリ [nM]
28a		1.44	465/467	11	48
28b		1.56	466/468	9	44
28c		1.63	421	9	nd
28d		0.38	402	1	nd
28e		0.43	495/497	1	nd

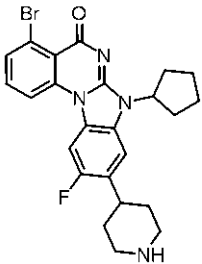
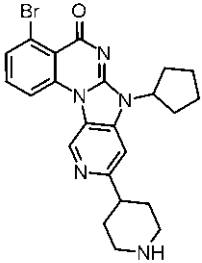
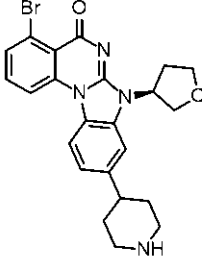
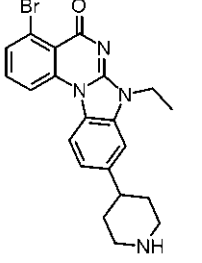
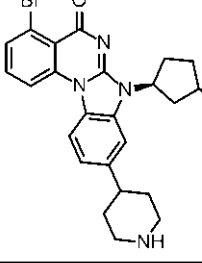
10

20

30

40

50

28f		0.52	483/485	4	nd
28g		2.09	466/468	9	nd
28h		2.25	467/469	8	nd
28i		1.54	425/427	9	nd
28j		0.41	481/483	4	nd

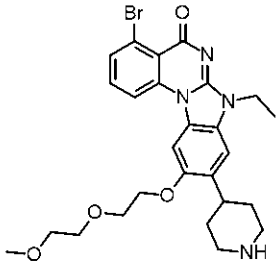
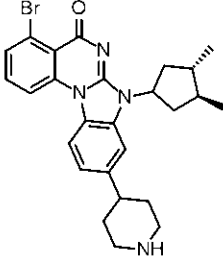
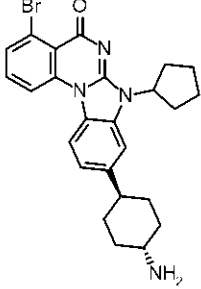
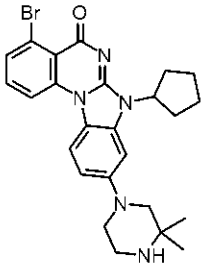
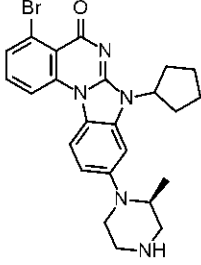
10

20

30

40

50

28k		1.61	545	9	45
28l		1.54	493/495	11	nd
28m		0.54	479/481	4	29
28n		1.48	494/496	11	nd
28o		1.43	480/482	11	40

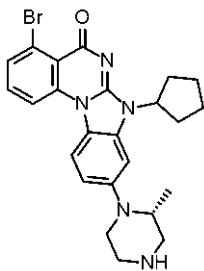
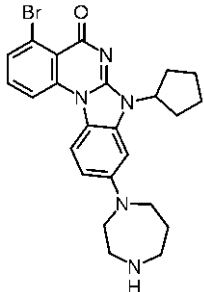
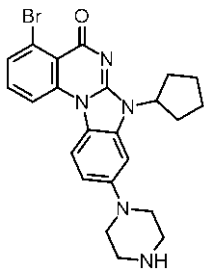
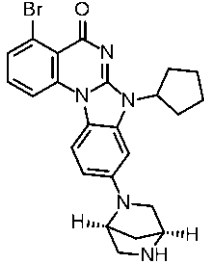
10

20

30

40

50

28p		1.41	480/482	11	55
28q		0.52	532	1	nd
28r		0.43	466/468	1	44
28s		1.43	478/480	11	70

10

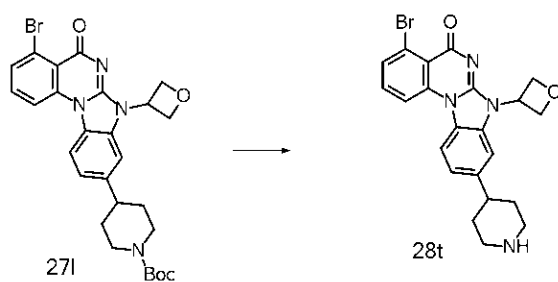
20

30

【 0 2 1 4 】

2 8 t の合成のための実験手順

【 化 7 8 】



40

2 7 l (0 . 5 g 、 0 . 9 0 3 m m o l 、 1 . 0 0 当量) のジクロロメタン (5 m l) 攪拌溶液に、 H_3PO_4 (0 . 1 3 g 、 1 . 3 5 5 m m o l 、 1 . 5 当量) を $-20^{\circ}C$ でゆっくり加え、反応物をこの温度で20分間攪拌する。反応混合物を、2 N $NaOH$ 溶液で塩基性にする。得られた固体をろ別し、乾燥し、2 8 t (0 . 4 g 、 9 7 . 7 %) を

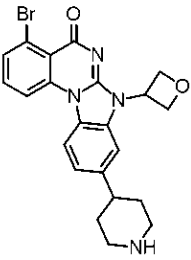
50

得る。

【 0 2 1 5 】

【 表 4 9 】

表48:

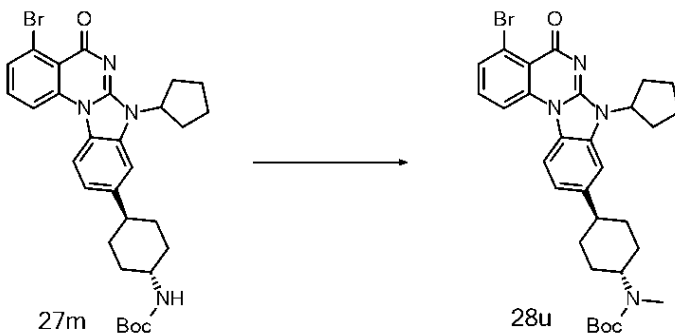
番号	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
28t		1.51	453/455	9

10

【 0 2 1 6 】

28uの合成のための実験手順

【 化 7 9 】



20

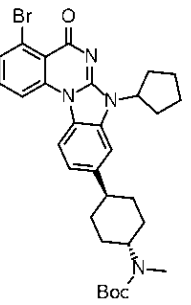
50 mLの丸底フラスコ中で、アミン27m (170 mg ; 0.293 mmol ; 1.00当量) を乾燥THF (4.000 mL) に溶解し、氷浴中で0℃まで冷却する。ヨードメタン (0.183 mL ; 2.93 mmol ; 10.0当量) を加え、続いて、水素化ナトリウム (128 mg ; 2.93 mmol ; 10.0当量) を少量ずつに加える。氷浴を取り除き、混合物を終夜室温で撹拌する。混合物を、水でクエンチし、DCMで2回抽出する。合わせた有機層を飽和NH₄Cl溶液で洗浄し、乾燥し、減圧下で濃縮する。粗生成物28u (233.0 mg ; 133.8%) は、さらに精製せず次の工程に利用する。

30

【 0 2 1 7 】

【 表 5 0 】

表49

番号	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
28u		0.91	593/595	4

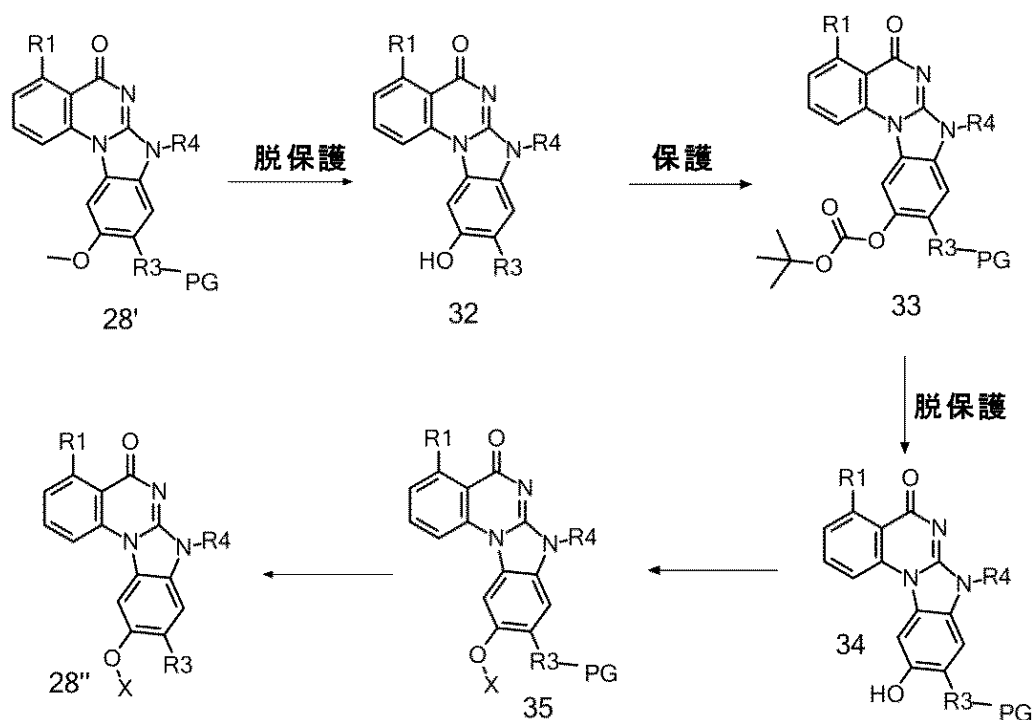
40

【 0 2 1 8 】

50

中間体 28' , ' を目的とした合成

【化 8 0】



【 0 2 1 9】

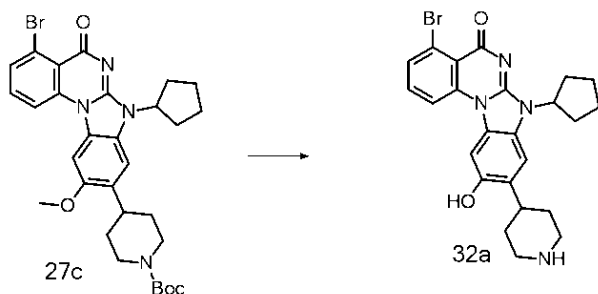
スキーム 6：中間体 28' , ' の合成。

中間体 28' についてさらなる修飾は、標準的なエーテル切断により実現することができ、アルコール 32 にする。直交性保護基戦略によって、中間体 33 にし、これを、炭酸塩の切断後に、中間体 34 を得る。フェノールを用いて、例えば、光延型又はアルキル化反応条件を用いて様々な残基を導入し、中間体 35 にすることができる。酸性条件下で 35 を脱保護することによって、さらに修飾された中間体 28' , ' にする。

30

32a の合成のための実験手順

【化 8 1】

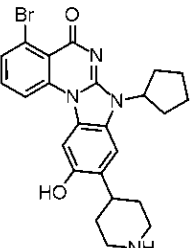


27c (42.0 g、71.0 mmol、1.00 当量) のジクロロメタン (420 ml) 攪拌溶液に、三臭化ホウ素 (21.2 g、85.0 mmol、1.20 当量) を 0℃ でゆっくりと滴加する。反応混合物を、室温で 16 時間攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、得られた粗生成物 32a を次のステップのために用いる。(40.0 g、117.8%)。

【 0 2 2 0】

【表 5 1】

表50:

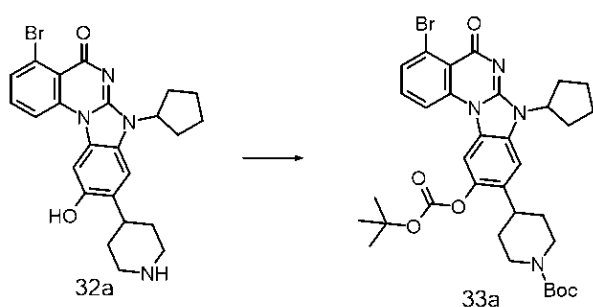
番号	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
32a		2.03	481/483	9

10

【0 2 2 1】

3 3 a の合成のための実験手順

【化 8 2】



20

3 2 a (20.0 g、42.0 mmol、1.00 当量) のジクロロメタン (200 ml) 攪拌溶液に、トリエチルアミン (21.0 g、208 mmol、5.00 当量) を室温で滴加する。反応混合物を、室温で15分間攪拌する。次いで、ジ-tert-ブチルジカーボネート (9.97 g、46.0 mmol、1.10 当量) を室温で16時間加える。反応混合物を、ジクロロメタン及び水中の10%メタノールで希釈する。有機層を分離し、水層をジクロロメタン中の10%メタノールで再度抽出する。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、減圧下で濃縮する。得られた残留物を、カラムクロマトグラフィーにより精製して、3 3 a (20.0 g、70.6%) を得る。

30

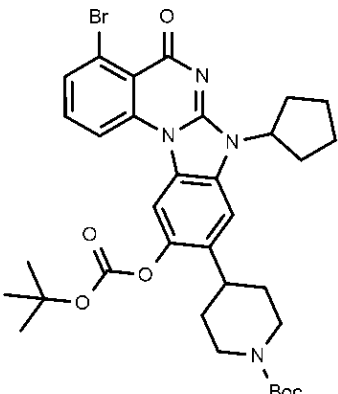
【0 2 2 2】

40

50

【表 5 2】

表51:

番号	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC 法	A2バイナリ [nM]
33a		2.70	681/683	9	157

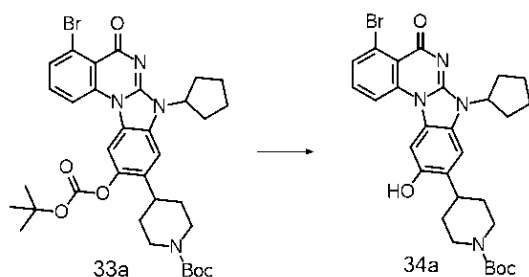
10

【 0 2 2 3】

3 4 a の合成のための実験手順

【化 8 3】

20



3 3 a (20.0 g、29.0 mmol、1.00 当量) のメタノール (200 ml) 攪拌溶液に、水 (50 ml) 中の水酸化ナトリウム (4.69 g、117 mmol、4.00 当量) を室温で加える。反応混合物を、室温で6時間攪拌する。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残留物を飽和クエン酸水溶液でおよそ pH 6 まで酸性化する。沈殿した固体をろ別し、エーテルで洗浄し、真空中で乾燥して、3 4 a (17.0 g、99.6 %) を得る。

30

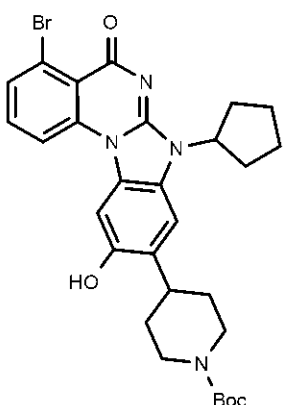
【 0 2 2 4】

40

50

【表 5 3】

表52:

番号	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
34a		2.37	581/583	9

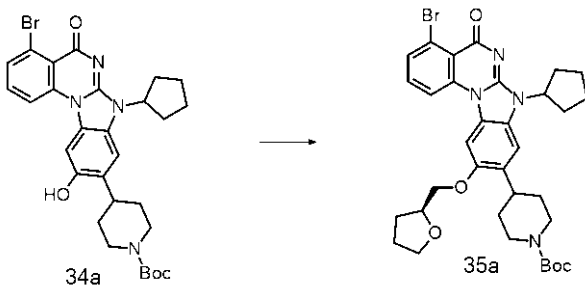
10

【0 2 2 5】

3 5 a の合成のための実験手順

【化 8 4】

20



アルコール 3 4 a (4.35 g、6.18 mmol、1.00 当量) 及び [(2S)-オキソラン-2-イル] メチルメタンスルホネート (1.67 g、9.27 mmol、1.5 当量) の DMF (40 mL) 攪拌溶液に、炭酸二カリウム (2.56 g、18.5 mmol、3.0 当量) を加える。反応混合物を、終夜 85 °C で攪拌する。反応混合物を室温まで冷却し、水 (400 mL) に注ぎ、室温で 30 分間攪拌する。沈殿した固体をろ別し、水で洗浄し、真空中で乾燥して、3 5 a (4.7 g、116 %) を得る。

30

【0 2 2 6】

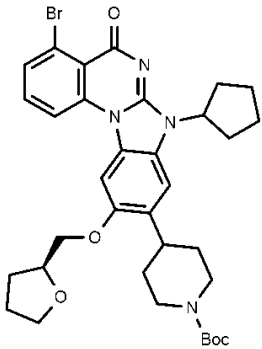
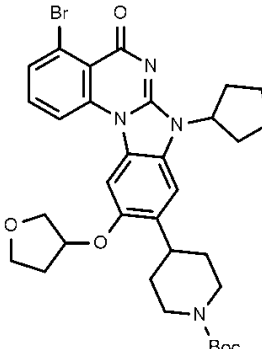
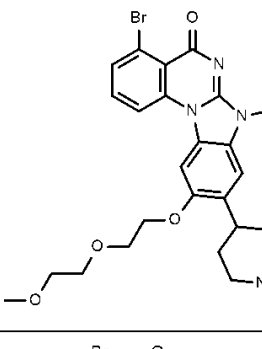
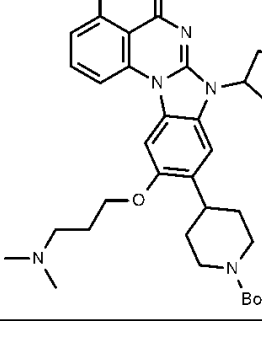
次の中間体 3 5 (表 5 3) は、異なるスルホン酸塩を用いて類似の方式で利用可能である。

40

50

【表 5 4】

表53:

番号	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
35a		1.62	665	14
35c		0.82	651/653	4
35e		0.83	683/685	7
35f		0.83	666/668	4

【0 2 2 7】

3 5 g の合成のための実験手順

10

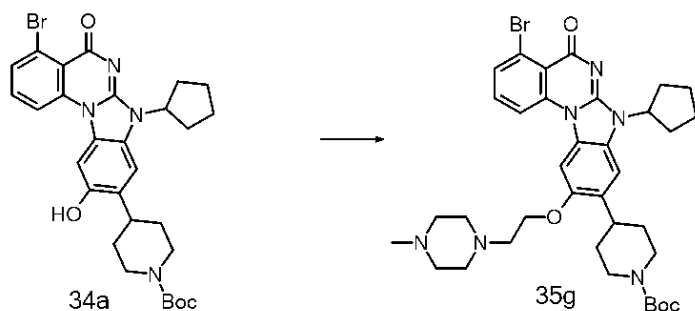
20

30

40

50

【化 8 5】



10

34a (0.205 g、0.353 mmol、1.00 当量)、トリフェニルホスフィン (0.148 g、0.564 mmol、1.60 当量) 及び 1-ヒドロキシエチル-4-メチル-ピペラジン (0.076 g、0.529 mmol、1.50 当量) を無水 THF (3 mL) に溶解する。次いで、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (0.103 mL、0.529 mmol、1.50 当量) を加える。反応物を室温で 1 時間攪拌する。混合物を水に注ぎ、15 分間攪拌する。形成された固体をろ別し、水で洗浄し、乾燥する。残留物を、順相クロマトグラフィーにより精製する。生成物画分を合わせ、減圧下で濃縮して、35g (0.12 g、49.3%) を得る。

20

【0228】

【表 5 5】

表54:

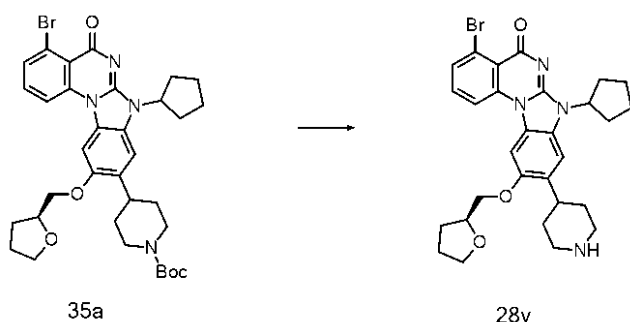
番号	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
35g		0.75	707/709	7

30

【0229】

2.8 v の合成のための実験手順

【化 8 6】



40

35a (4.8 g、7.18 mmol、1.00 当量) の MeOH (25 mL) 攪拌溶液に、1,4-ジオキサン中の 4M HCl (10 mL、40.0 mmol、5.6 当量) を加え、反応物を 50 °C で 1 時間攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、得られた固体を水に溶解する。本水溶液を、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (およそ pH 8) で塩基性にし、

50

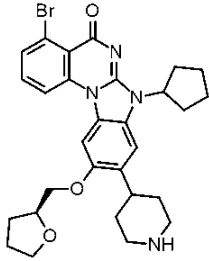
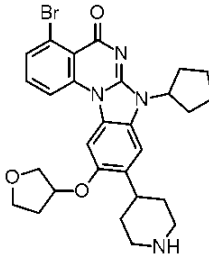
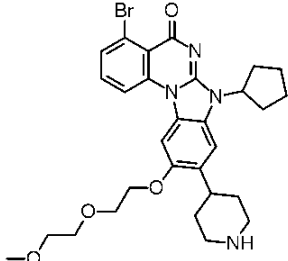
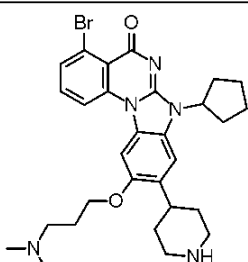
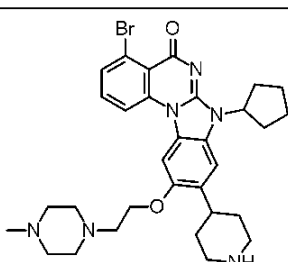
DCM (250 ml) で抽出する。水層を DCM (2×250 ml) で抽出し、合わせた有機層を減圧下で濃縮して、28v (4.1 g、100%) を得る。

【0230】

次の中間体 28 (表 55) は、異なる出発材料 35 を用いて類似の方式で利用可能である。粗生成物 28 を、必要な場合クロマトグラフィーにより精製する。

【表 56】

表55:

番号	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法	A2バイナリ [nM]
28v		0.54	565/567	4	45
28x		0.420	551/553	1	nd
28y		0.43	583/585	1	50
28z		0.28	566/568	1	nd
28aa		0.29	607/609	6	nd

【0231】

化合物 42 を目的とした合成

10

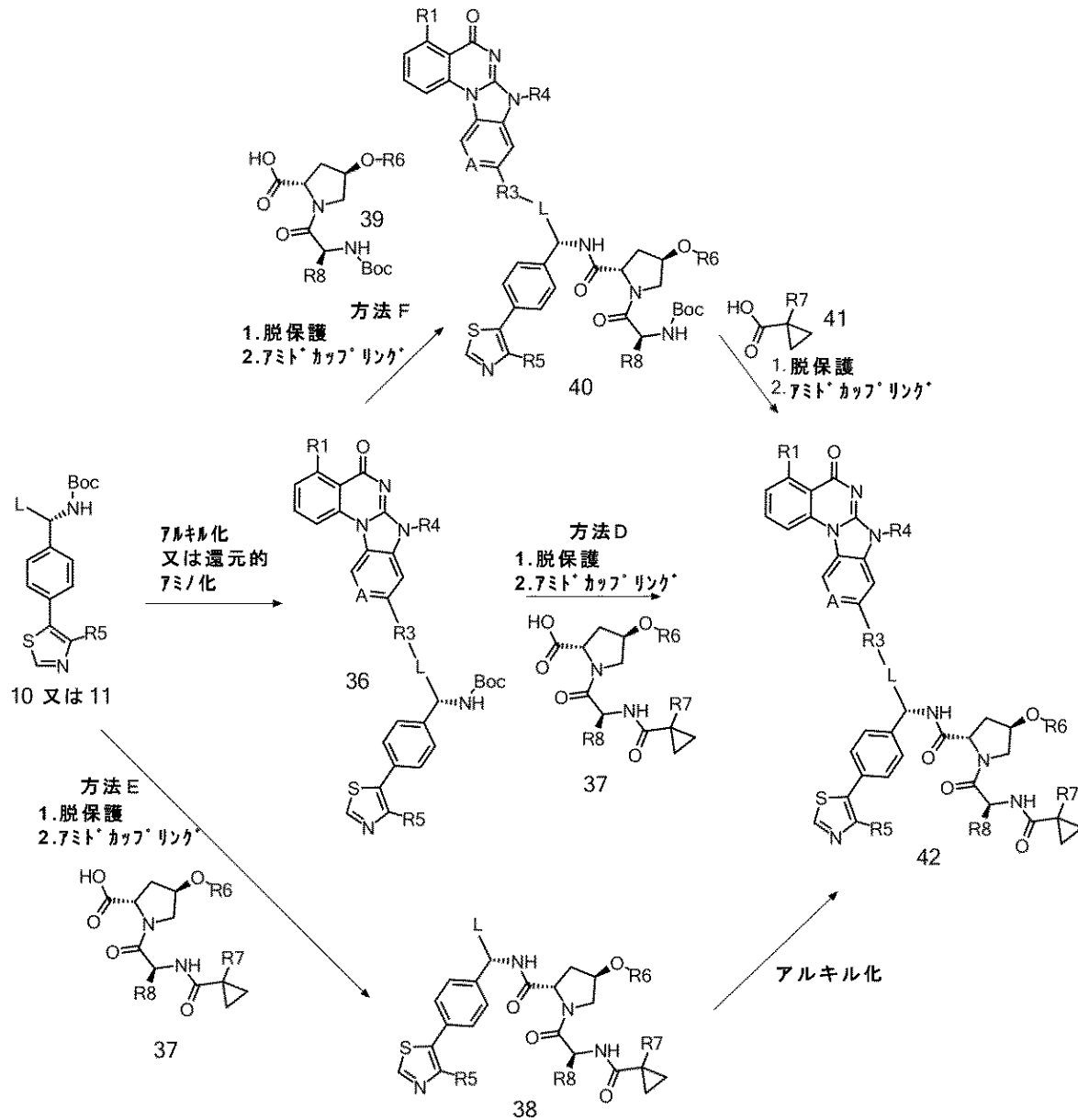
20

30

40

50

【化 8 7】



【0232】

スキーム 7：化合物 42 を目的とした合成

モジュール構造により、式 42 の化合物を目的とする様々な経路ルートがある。用いられるすべての方法は、共通の中間体 10 又は 11 から開始する。

方法 D： 中間体 10 又は 11 は、例えば、標準的なアルキル化反応又は還元的アミノ化反応を用いて、化合物 28 に結合させ、中間体 36 にすることができる。中間体 36 を、酸性脱保護、カップリング試薬、例えば、HATU 又は T3P などを用いた中間体 37 とのその後のアミドカップリングを介して、化合物 42 にトランスフォームさせることができる。

方法 E： 中間体 10 又は 11 を、酸性条件下で脱保護し、標準的なカップリング試薬、例えば、HATU 又は T3P などを用いた中間体 37 とのアミドカップリングを介して中間体 38 にトランスフォームする。次いで、中間体 38 を、塩基性アルキル化条件下で化合物 28 でアルキル化し、化合物 42 にする。

【0233】

方法 F： 中間体 36 を、酸性条件下で脱保護し、試薬、例えば、HATU、CDI 又は T

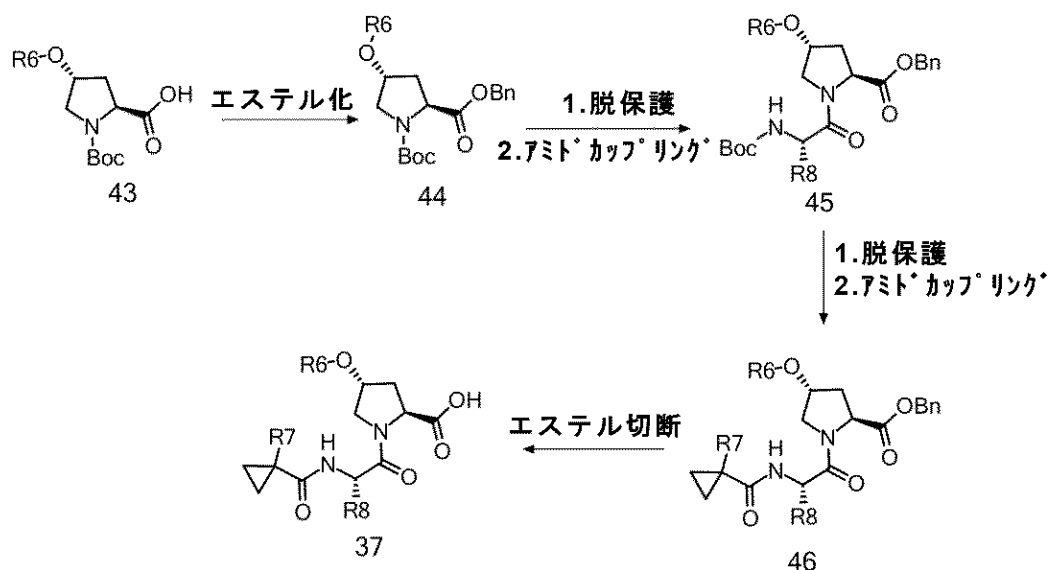
3 P などを用いた標準的なアミドカップリング反応条件下で、中間体 3 9 とカップルさせて中間体 4 0 にする。その後の酸性脱保護及び別のアミドカップリングによって、化合物 4 2 にする。

当業者が理解する通り、式 4 2 の化合物は、式 (I I I) の化合物である。

【 0 2 3 4 】

方法 E のための中間体 3 7 を目的とした合成

【化 8 8 】



10

20

【 0 2 3 5 】

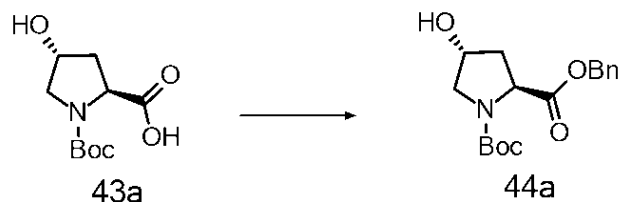
スキーム 8 : 中間体 3 7 の合成

プロリン 4 3 中のカルボン酸を、ベンジルエステルとして保護し、中間体 4 4 にする。その後、酸性条件下でアミンを脱保護し、続いて、標準的なアミドカップリングを行って、中間体 4 5 にする。標準的な条件を用いてアミンを脱保護し、続いてアミドカップリングを行って、中間体 4 6 にする。水素化分解を用いてベンジルエステルを切断して、中間体 3 7 にする。

30

4 4 a の合成のための実験手順

【化 8 9 】



40

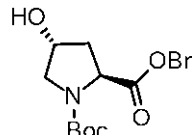
Boc-Hyp-OH (135 g、580 mmol、1.0 当量) の THF (700 mL) 攪拌溶液に、氷冷した条件下で、臭化ベンジル (76.3 mL、642 mmol、1.1 当量) を加え、続いて、トリエチルアミン (89.5 mL、642 mmol、1.1 当量) を加える。反応塊を、室温で 17 時間攪拌する。反応の終了後、得られた混合物をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮する。次いで、得られた粗生成物を、水 (500 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 × 1 L) で抽出する。合わせた有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮する。得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (シクロヘキサン / EtOAc) により精製して、所望の生成物 4 4 a (150 g、80.2%) を得る。

【 0 2 3 6 】

50

【表 5 7】

表56:

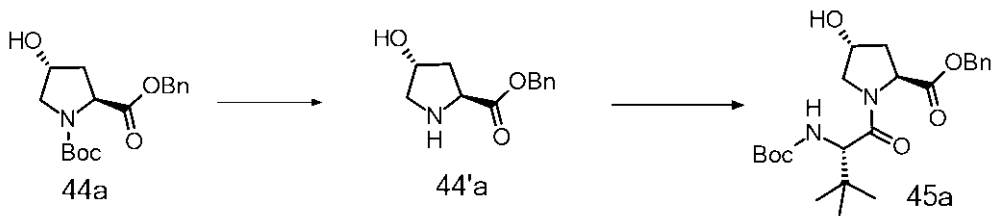
番号	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
44a		2.09	322	9

【0237】

10

45aの合成のための実験手順

【化90】



44a (50.0 g、155 mmol、1.0当量) の1,4-ジオキサン (100 mL) 攪拌溶液に、氷冷した条件下で、1,4-ジオキサン (100 mL) 中4N HClを加える。次いで、反応混合物を、そのまま室温で2時間攪拌する。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮し、トルエンと共沸させて、所望の生成物44'a (34.0 g、85.1%) を固体の塩酸塩として得る。本生成物を、次のステップで粗生成物のために用いる。

20

【0238】

Boc-Tle-OH (500 mg、2.16 mmol、1.0当量) のMeCN (12 mL) 攪拌溶液に、粗化合物44'a (625 mg、2.38 mmol、1.1当量)、HATU (1174 mg、3.03 mmol、1.4当量) 及びTEA (1.56 mL、10.8 mmol、5.0当量) を加える。反応混合物を、室温で1時間攪拌する。反応の終了後、反応混合物を、減圧下で濃縮して粗化合物を得、これをカラムクロマトグラフィーにより精製して、純粋な45a (852 mg、91.0%) を得る。

30

次の中間体45 (表57) は、異なる保護されたアミノ酸を用いて類似の方式で利用可能である。粗生成物45を、必要な場合クロマトグラフィーにより精製する。

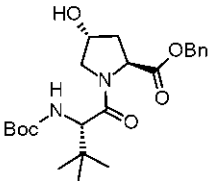
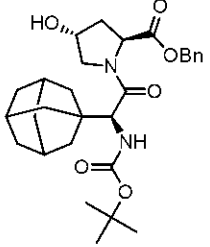
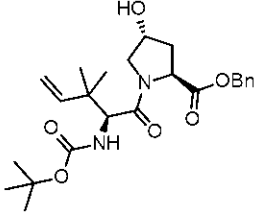
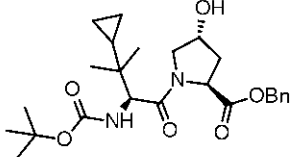
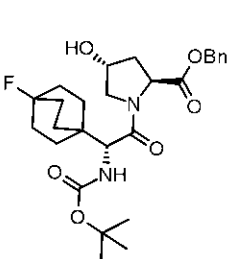
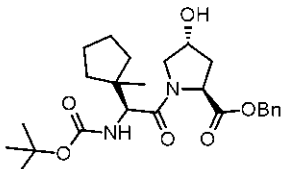
【0239】

40

50

【表 5 8】

表57:

番号	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
45a		0.74	435	14
45b		1.63	513	14
45c		1.44	391	14
45d		1.38	361	14
45e		1.37	405	14
45f		0.76	361	1

10

20

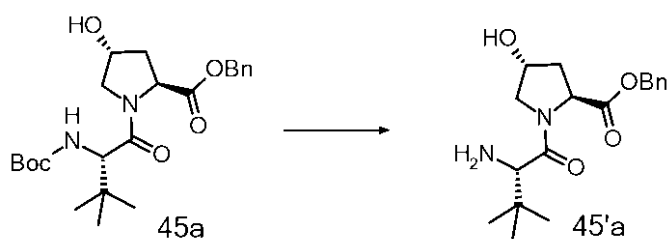
30

40

【 0 2 4 0】

4 5 ' a の合成のための実験手順

【化 9 1】



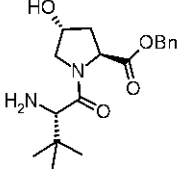
50

45a (323 mg、0.743 mmol) の MeOH (3 mL) 攪拌溶液に、1,4-ジオキサン (1 mL) 中の 4 N HCl を加える。反応混合物を、60 °C で 20 分間攪拌する。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮し、所望の生成物 45'a (261 mg、95.0 %) を塩酸塩として得る。粗生成物を、次のステップのために用いる。

【0241】

【表59】

表58:

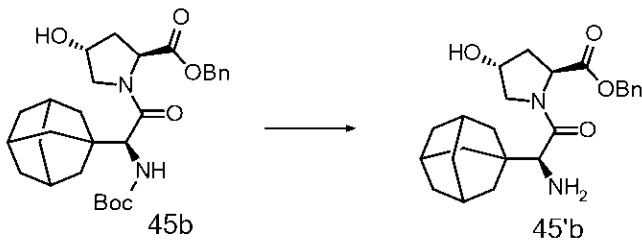
番号	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
45'a		0.51	349	14

10

【0242】

45'b の合成のための実験手順

【化92】



20

45b (1.16 g、2.26 mmol) の DCE (2.00 mL) 攪拌溶液に、TFA (1.00 mL) を加える。反応混合物を 60 °C で 30 分間攪拌する。完了後、反応混合物を、減圧下で濃縮して、所望の生成物 45'b (838 mg、90 %) を得る。粗生成物を、次のステップのために用いる。

30

【0243】

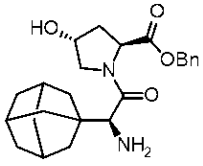
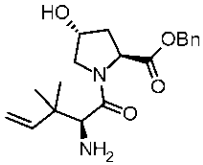
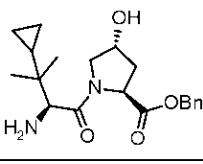
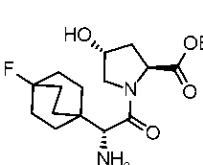
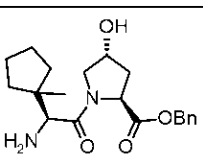
次の中間体 45' (表59) は、異なる出発材料 45 を用いて類似の方式で利用可能である。粗生成物 45' を、さらに精製せず、次のステップに利用する。

40

50

【表 6 0】

表59:

番号	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
45'b		0.46	413	1
45'c		0.52	347	14
45'c		0.56	361	4
45'd		0.52	405	4
45'e		0.56	361	4

10

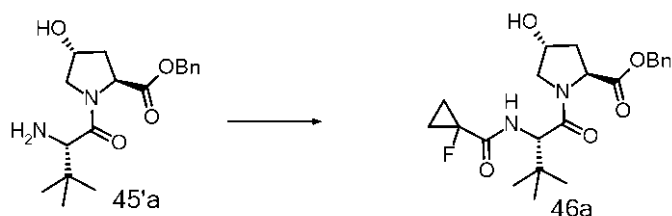
20

【0 2 4 4】

4 6 a の合成のための実験手順

30

【化 9 3】



1-フルオロシクロプロパンカルボン酸（18.8 g、0.181 mol、1.1当量）のDCM（641 mL）攪拌溶液に、HATU（81.1 g、0.213 mol、1.3当量）を加える。反応混合物を、室温で20分間攪拌する。DIPEA（88.6 mL、0.509 mol、3.1当量）及び化合物45'a（64.1 g、0.164 mol、1当量）を加え、反応混合物を室温で2時間攪拌し、クエン酸300 mLでクエンチする。抽出した有機相を、飽和炭酸水素ナトリウム溶液300 mL及び水100 mLで洗浄する。有機相を減圧下で濃縮して、所望の生成物46a（69.1 g、97.5%）を得る。

40

【0 2 4 5】

次の中間体46（表60）は、異なる化合物45'及びカルボン酸を用いて、類似の方式で利用可能である。粗生成物46を、必要な場合クロマトグラフィーにより精製する。

50

【表 6 1】

表60:

番号	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
46a		2.11	421	9
46b		0.81	499	1
46c		1.21	433	14
46d		1.31	447	14
46e		1.27	491	14
46f		0.71	447	4
46g		1.35	446	14

10

20

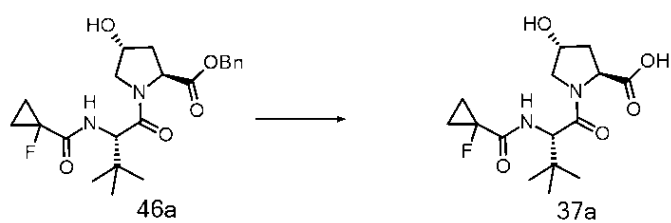
30

40

【 0 2 4 6 】

3 7 a の合成のための実験手順

【化 9 4】



50

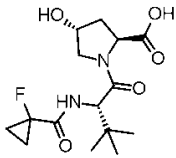
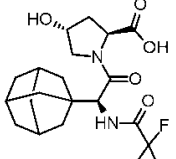
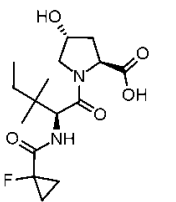
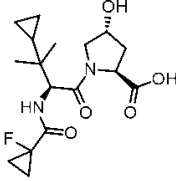
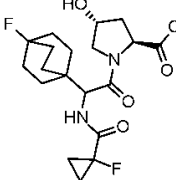
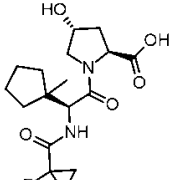
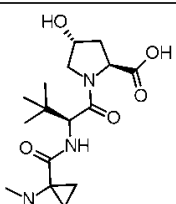
パラジウム（炭素担持 10%、6.81 g）を、46a（13.5 g、32.1 mmol、1.0 当量）の MeOH（140 mL）溶液に加える。反応混合物を、水素圧 80 PSI で、室温で 12 時間攪拌する。反応物を、セライトベッドでろ過し、続いて、エーテルで 2 回洗浄する。残留物を、減圧下で濃縮して、37a（8.10 g、76.4%）を得る。

【0247】

次の中間体 37（表 61）は、異なる出発材料 46 を用いて類似の方式で利用可能である。粗生成物 37 を、必要な場合クロマトグラフィーにより精製する。

【表 62】

表61:

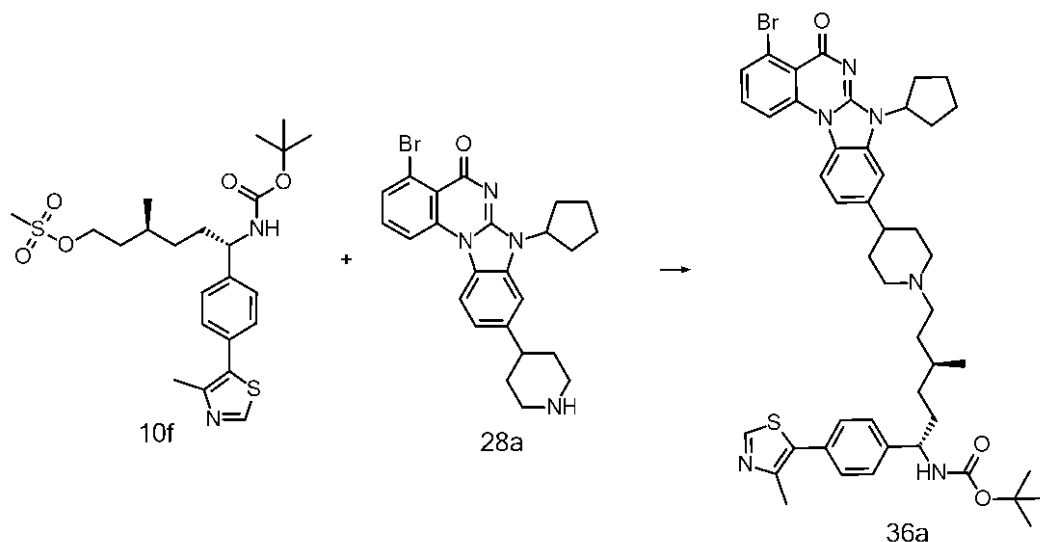
番号	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
37a		1.81	331	9
37b		0.85	409	14
37c		0.60	345	14
37d		0.63	357	14
37e		0.65	401	14
37f		0.40	357	1
37g		0.18	356	4

【0248】

方法 D を用いた中間体 36 を目的とした合成

36a の合成のための実験手順

【化 95】



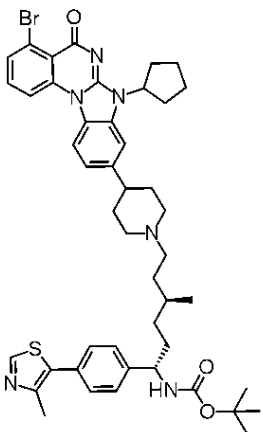
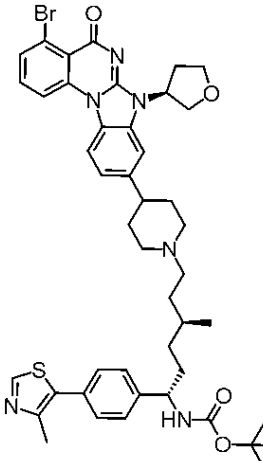
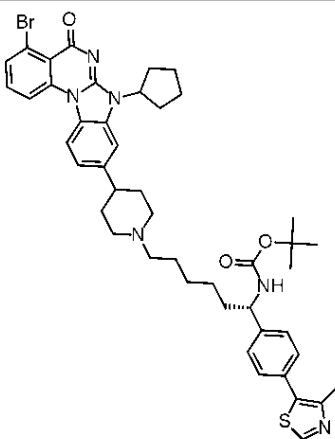
50 mL 丸底フラスコ中で、カルバメート 10f (398 mg; 0.825 mmol; 1.00 当量) 及び 4-ブromo-7-シクロペンチル-9-(4-ピペリジル)ベンズイミダゾロ[1,2-a]キナゾリン-5-オン 28a (595 mg; 1.28 mmol; 1.30 当量) を、NMP (5 mL) 及びアセトニトリル (5 mL) に溶解する。次いで、炭酸カリウム (272 mg; 1.97 mmol; 2.00 当量) 及びヨウ化カリウム (327 mg; 1.97 mmol; 2.00 当量) を加える。混合物を、80℃で2時間攪拌する。反応混合物を、DCM及び水で希釈する。層を分離する。水層を、DCMで抽出する。合わせた有機層を、飽和NH₄Cl-溶液で洗浄し、相分離器カートリッジに通し、濃縮する。残留物を、ACN/H₂Oに溶解し、シリンジフィルターでろ過し、カラムクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物 36a (616 mg、74%) を得る。

【0249】

次の中間体 36 (表 62) は、異なる出発材料 10 を用いて類似の方式で利用可能である。粗生成物 36 を、必要な場合クロマトグラフィーにより精製する。

【表 6 3】

表62:

番号	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
36a		1.75	851	14
36b		0.90	853/855	5
36c		0.90	853/855	5

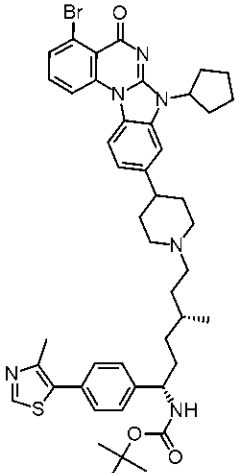
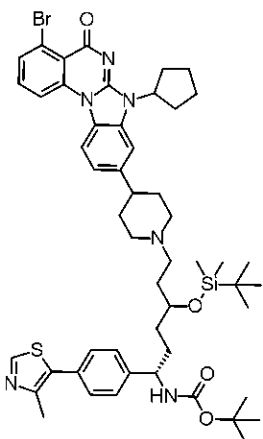
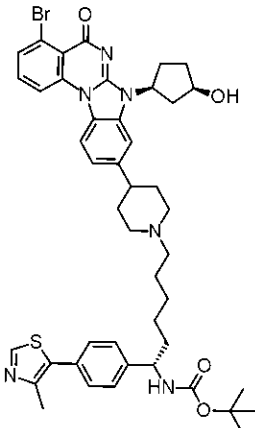
10

20

30

40

50

36d		1.75	851	14
36e		2.01	484	14
36f		0.87	853/855	5

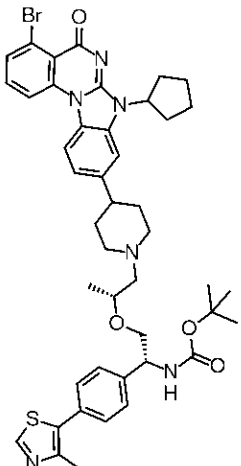
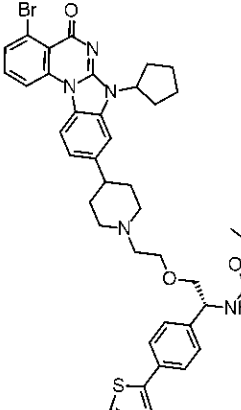
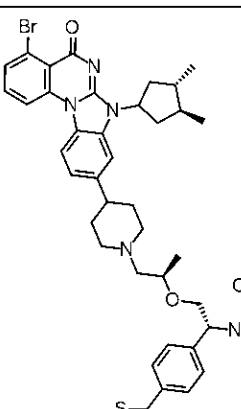
10

20

30

40

50

36g		1.71	420	14
36h		1.60	825	14
36i		1.02	867/869	7

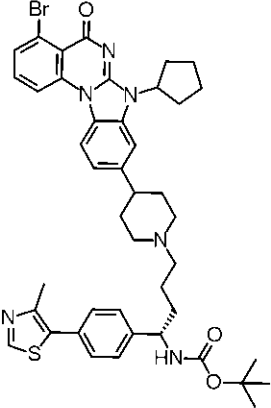
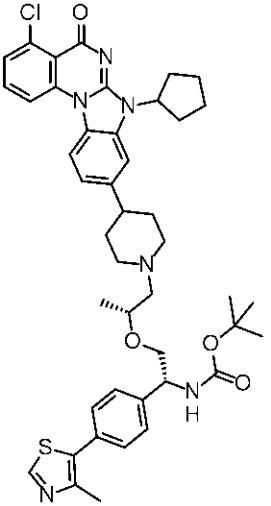
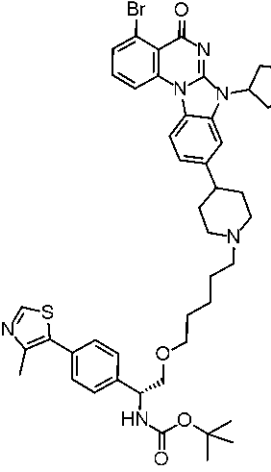
10

20

30

40

50

36j		0.90	809/811	7
36k		0.62	795/797	6
36l		0.96	867/869	12

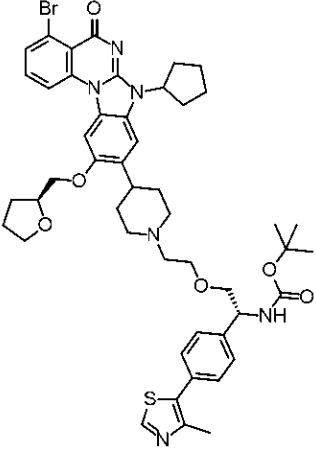
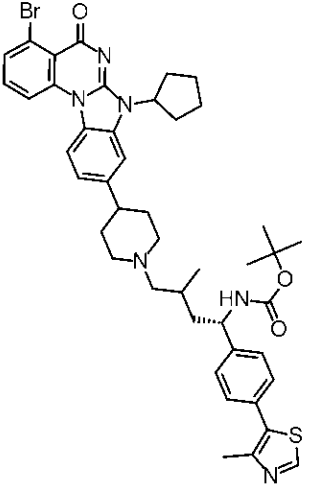
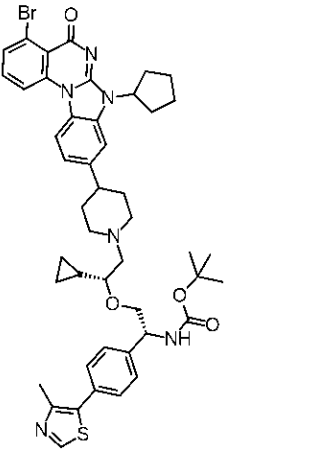
10

20

30

40

50

36m		0.92	925/927	7
36n		1.79	823	14
36o		0.98	865/867	7

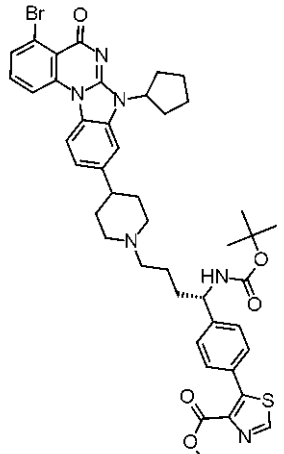
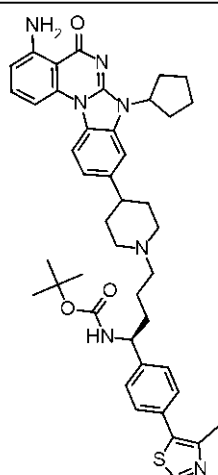
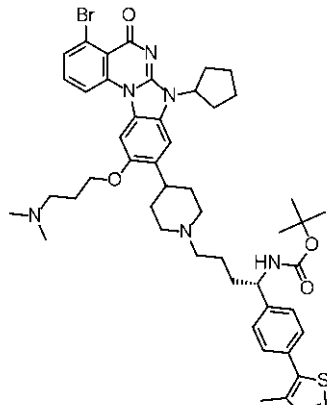
10

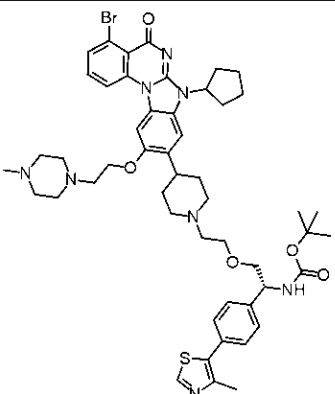
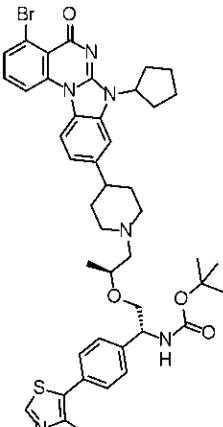
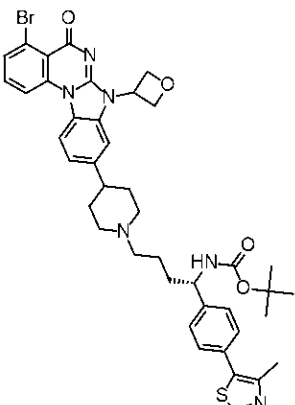
20

30

40

50

36p		1.61	867	14
36q		1.67	746	14
36r		0.90	912	7

36s		0.81	484/485 [M+2H]⁺⁺	7
36t		1.71	420	14
36u		1.51	797	14

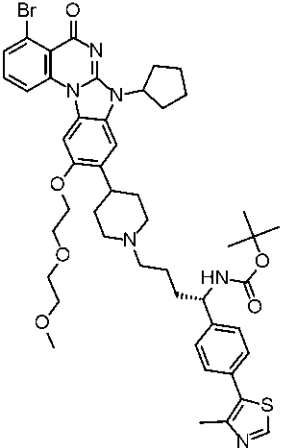
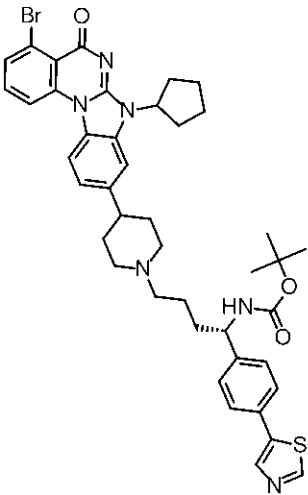
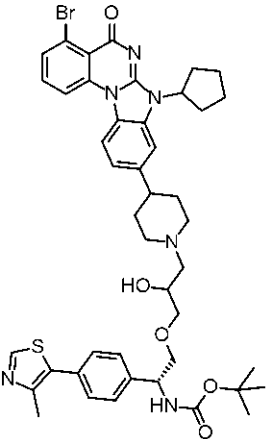
10

20

30

40

50

36v		0.688	927/929	6
36w		0.59	795/797	6
36x		1.58	855	14

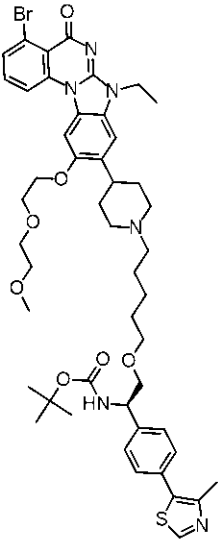
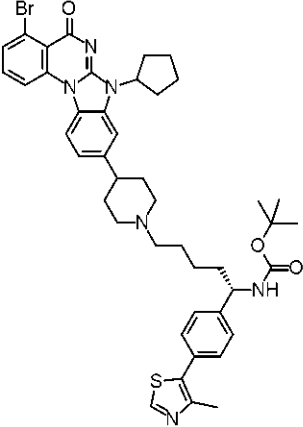
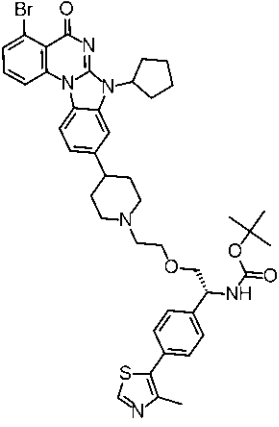
10

20

30

40

50

36y		0.64	945/947	1
36z		0.92	823/825	7
36aa		0.59	825/827	1

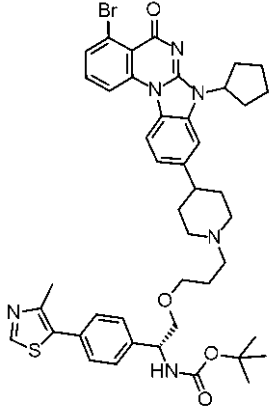
10

20

30

40

50

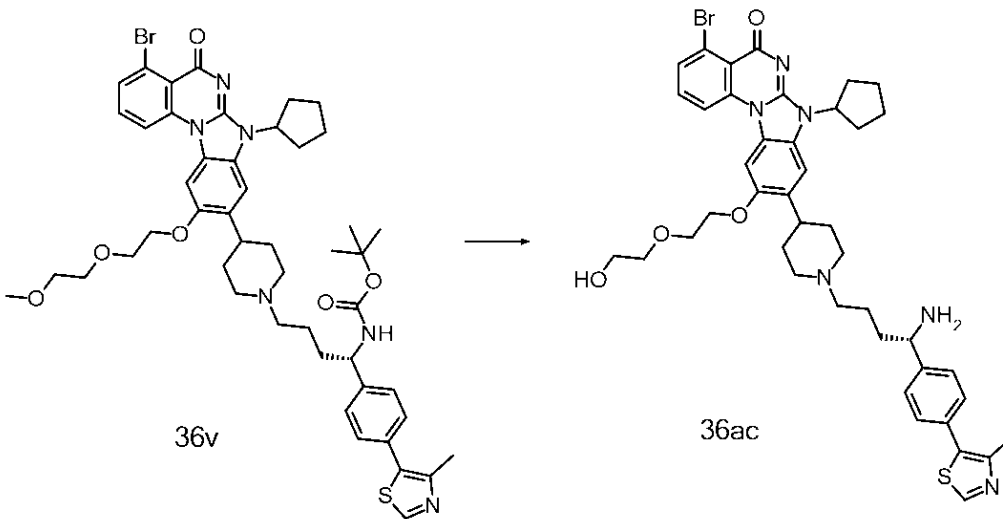
36ab		0.88	839/841	4
------	---	------	---------	---

10

【0250】

36acの合成のための実験手順

【化96】



20

30

【0251】

36v (0.227 g、0.245 mmol、1.00当量)を、無水DCM (6.7 mL)に溶解し、0℃に冷却する。次いで、トリメチルシリルヨード (DCM中の1 M) (2.201 mL、2.202 mmol、9.00当量)を加え、反応物を室温で2日間攪拌する。混合物を、水／メタノールで希釈し、ろ過し、逆相クロマトグラフィーにより精製する。生成物画分を合わせ、凍結乾燥して、36ac (0.128 g、64.3%)を得る。

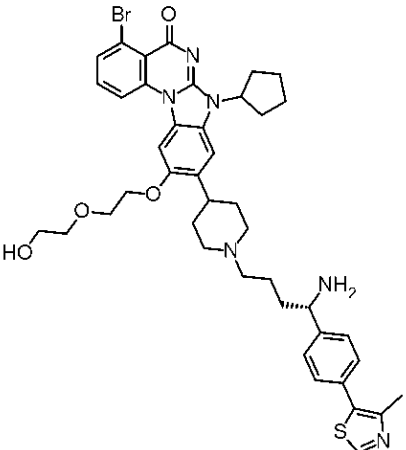
【0252】

40

50

【表 6 4】

表63:

番号	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
36ac		0.601	813/815	7

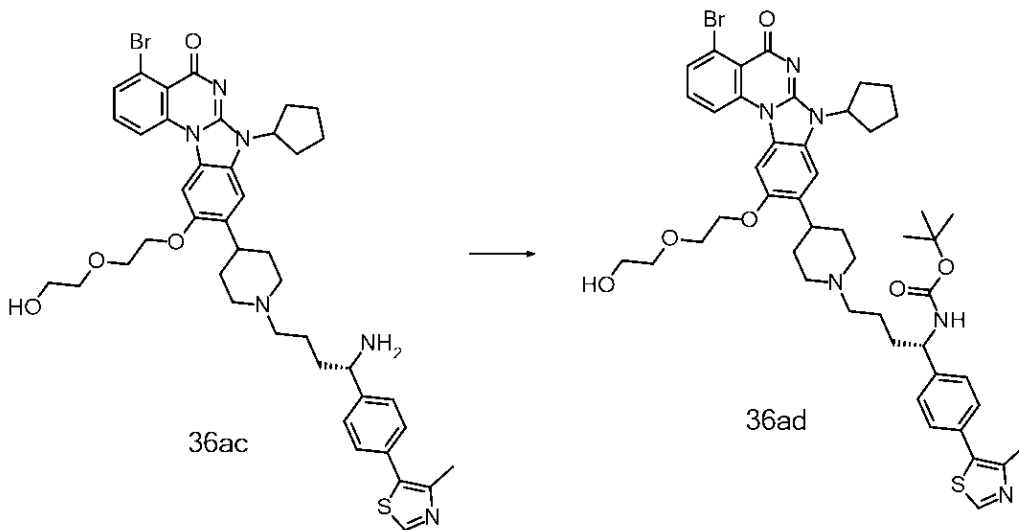
10

【0253】

36adの合成のための実験手順

【化97】

20



30

36ac (0.128 g、0.157 mmol、1.00当量)を、無水DCM (2 mL)に溶解する。次いで、ジ-tert-ブチルジカーボネート (0.052 g、0.236 mmol、1.50当量) 及びトリエチルアミン (0.087 mL、0.629 mmol、4.00当量)を加え、反応物を室温で3時間攪拌する。混合物を、水及び飽和炭酸水素ナトリウム溶液で希釈する。有機相を分離し、乾燥し、減圧下で濃縮して、粗36ad (0.143 g、99.5%)を得る。

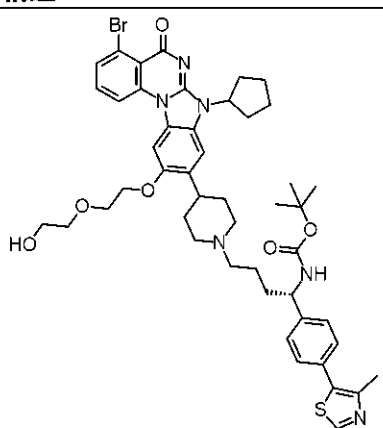
40

【0254】

50

【表 6 5】

表64:

番号	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
36ad		0.771	913/915	7

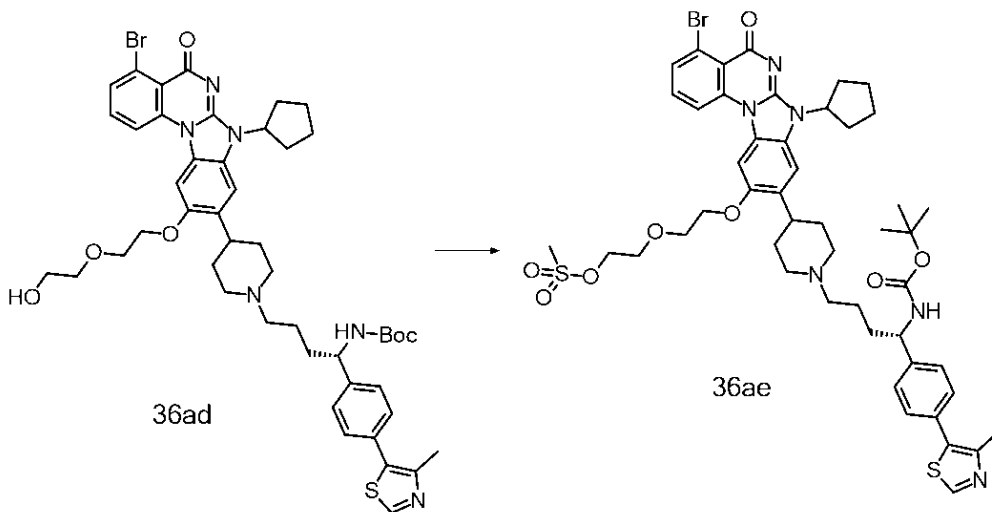
10

【0255】

36aeの合成のための実験手順

【化98】

20



30

36ad (0.116 g、0.127 mmol、1.00 当量) を、無水 DCM (1 mL) 中のトリエチルアミン (0.044 mL、0.317 mmol、2.50 当量) と一緒に溶解する。次いで、メタンスルホニルクロリド (0.020 mL、0.254 mmol、2.00 当量) を室温で滴加する。混合物を、1 時間攪拌する。反応混合物を、水及び飽和炭酸水素ナトリウム溶液で希釈し、5 分間攪拌する。有機相を分離し、乾燥し、減圧下で濃縮して、粗 36ae (0.131 g、100%) を得る。

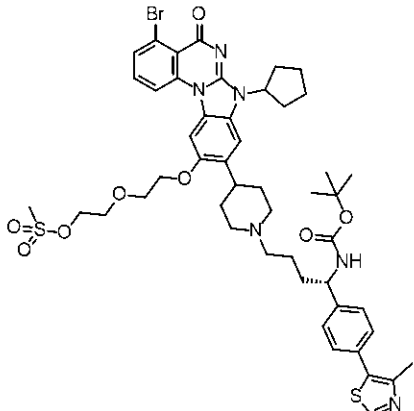
40

【0256】

50

【表 6 6】

表65:

番号	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
36ae		0.650	992/994	6

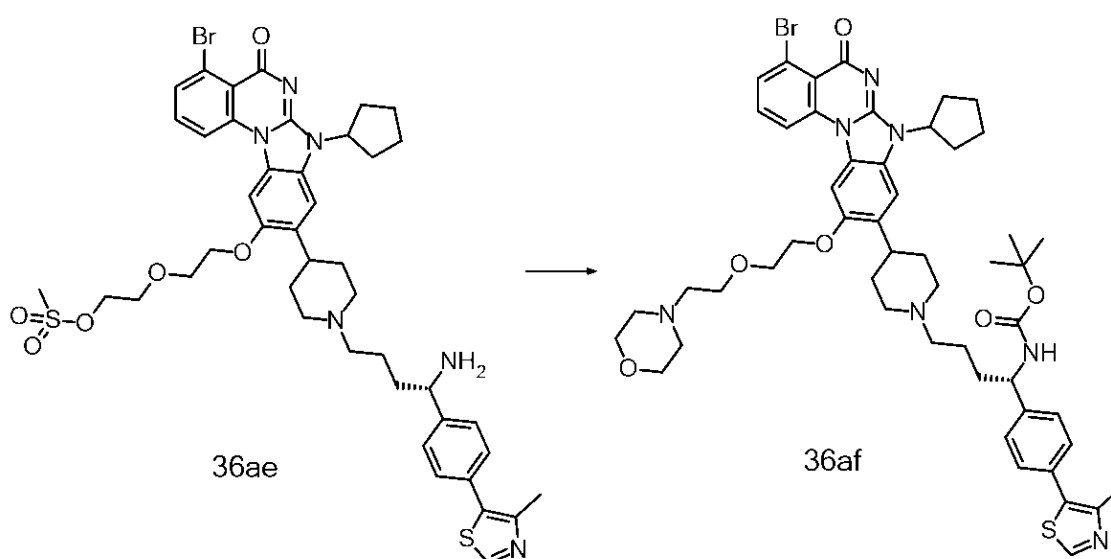
10

【0 2 5 7】

3 6 a f の合成のための実験手順

【化 9 9】

20



30

3 6 a e (0.043 g、0.043 mmol、1.00 当量) を、無水 NMP (1 mL) 中のモルホリン (0.005 mL、0.052 mmol、1.20 当量) と一緒に溶解する。次いで、DIPEA (0.037 mL、0.217 mmol、5.00 当量) を加え、混合物を 75 °C で終夜攪拌する。反応混合物を水及びアセトニトリルで希釈し、ろ過し、逆相クロマトグラフィーにより精製して、3 6 a f (0.018 g、42.2%) を得る。

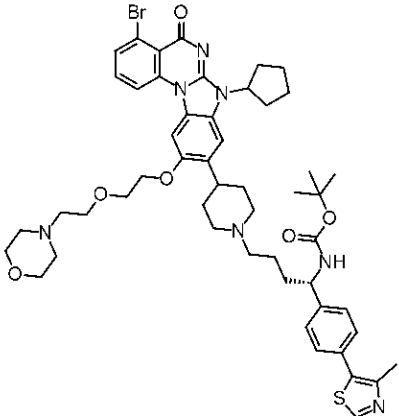
40

【0 2 5 8】

50

【表 6 7】

表66:

番号	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
36af		0.853	993/995	13

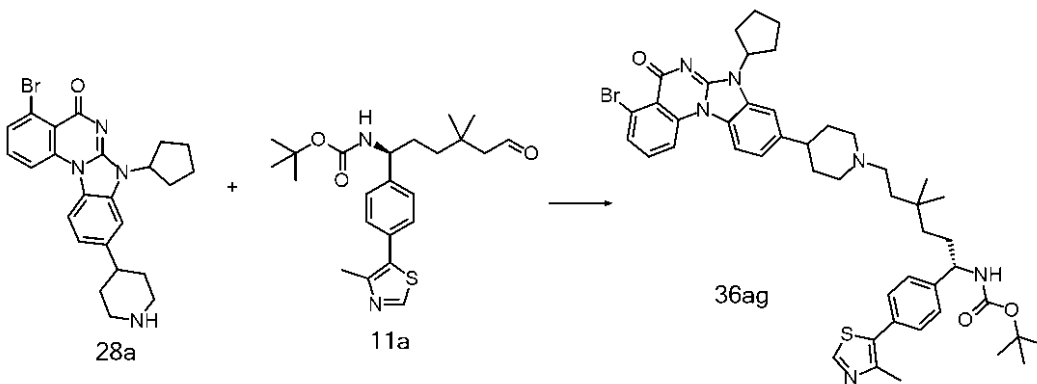
10

【 0 2 5 9】

3 6 a g の合成のための実験手順

【化 1 0 0】

20



30

中間体 28 a (28.5 mg; 0.061 mmol; 150 mol%) を、ジクロロエタン (600 μ L) に懸濁し、カルバメート 11 a (17.0 mg; 0.041 mmol; 100 mol%) を加える。混合物を 50 $^{\circ}$ C まで加熱し、この温度でトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (17.3 mg; 0.082 mmol; 200 mol%) を加え、混合物を 50 $^{\circ}$ C で 30 分間攪拌する。反応物を、室温まで冷却し、水でクエンチする。溶媒を減圧下で除去する。残留物を、水／メタノールに溶解し、塩基性化した後に逆相クロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物 36 a h (33 mg、収率 93%) を得る。

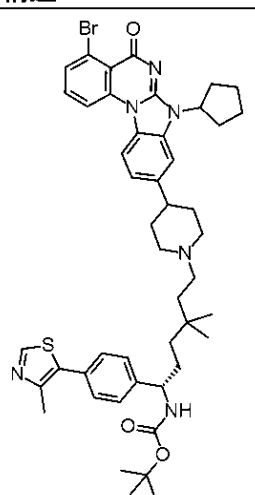
【 0 2 6 0】

40

50

【表 6 8】

表67:

番号	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
36ag		1.03	865/867	5

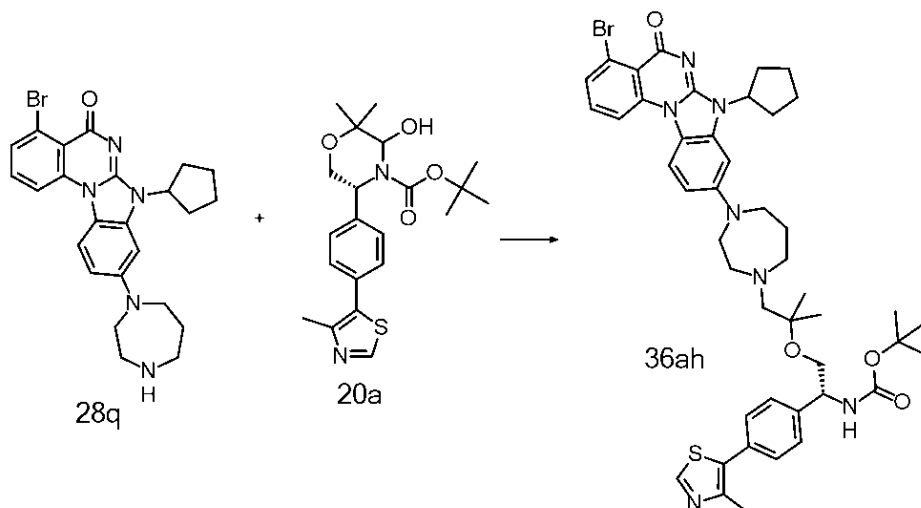
10

【0261】

36ahの合成のための実験手順

20

【化101】



30

中間体28q (30.0mg; 0.062mmol; 1.00当量) のジクロロエタン (1.00mL) 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (70.0mg; 0.314mmol; 5.02当量) 懸濁液を60℃まで加熱する。次いで、カルバメート20a (29.0mg; 0.072mmol; 1.15当量) のジクロロエタン (1.00mL) 溶液を加える。反応混合物を、60℃で2.5時間攪拌する。反応混合物を、DCM (3mL) 及び水 (7mL) で希釈する。層を分離し、水層をDCM (2×4mL) で洗浄する。合わせた有機層を乾燥し、減圧下で濃縮する。残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物36ah (24mg、収率44%) を得る。

40

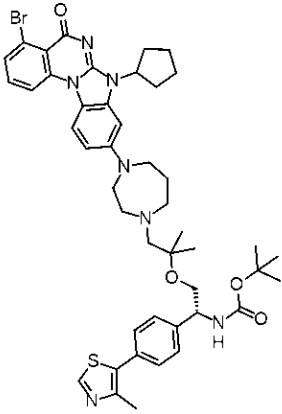
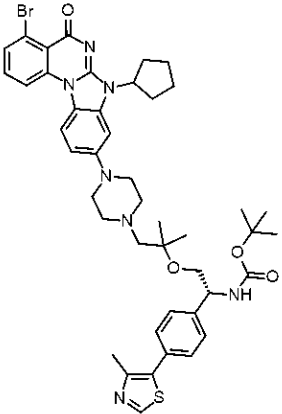
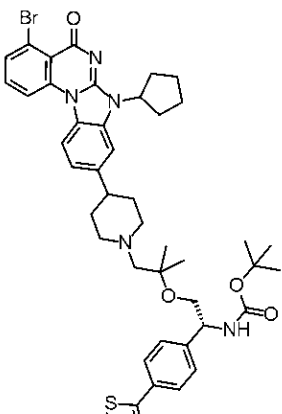
【0262】

次の中間体36 (表68) は、異なる出発材料20を用いて類似の方式で利用可能である。粗生成物36を、必要な場合クロマトグラフィーにより精製する。

50

【表 6 9】

表68:

番号	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
36ah		1.74	868	14
36ai		1.73	854	14
36aj		1.79	853	14

10

20

30

40

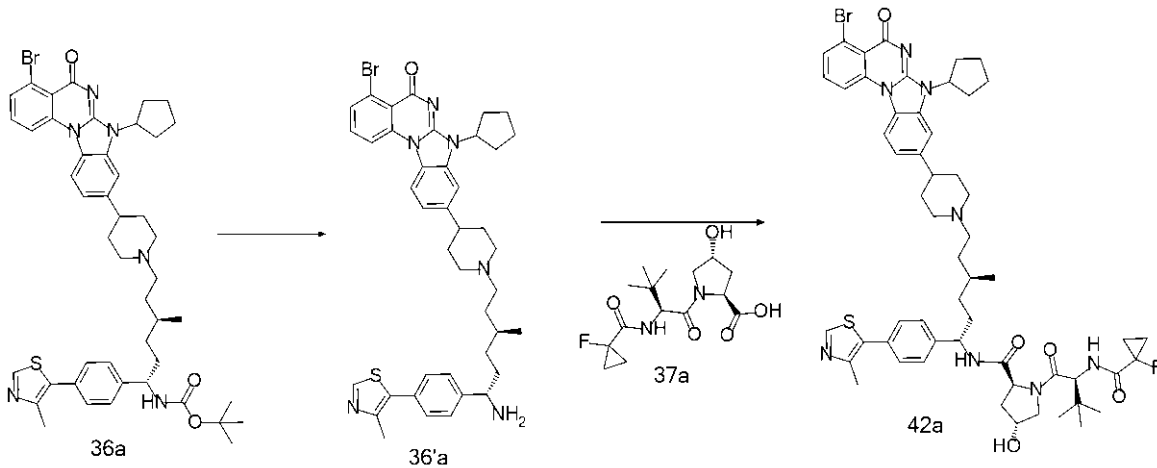
50

【 0 2 6 3 】

方法 D :

化合物 4 2 a の合成のための実験手順

【化 1 0 2】



100 mL 丸底フラスコ中で、カルバメート 36 a (615 mg ; 0.722 mmol ; 1.00 当量) を、メタノール (5 mL) に溶解し、ジオキサン (5 mL ; 20.0 mmol ; 27.7 当量) 中の 4 N 塩酸を加える。混合物を、室温で 30 分間攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、中間体 36' a を、さらに精製せず次のステップに利用する (収率 100 % と仮定)。

【0264】

100 mL 丸底フラスコ中で、カルボン酸 37 a (300 mg ; 0.865 mmol ; 1.20 当量)、アミン 36' a (542 mg ; 0.721 mmol ; 1.00 当量) 及び HATU (420 mg ; 1.08 mmol ; 1.50 当量) を、DMF (5 mL) に溶解し、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.992 mL ; 5.77 mmol ; 8.00 当量) を加える。混合物を、室温で 20 分間攪拌する。反応混合物を、H₂O で希釈し、DCM で 2 回抽出する。合わせた有機層を、水及び飽和 NH₄Cl-溶液で洗浄し、相分離器カートリッジに通し、減圧下で濃縮する。残留物を、ACN/H₂O で希釈し、シリンジフィルターでろ過し、分取 HPLC により精製する。生成物 42 a を、カラムクロマトグラフィーによって単離する (収率 71 %、540 mg)。

【0265】

次の中間体 42 (表 69) は、異なる出発材料 36 及び 37 を用いて類似の方式で利用可能である。粗生成物 42 を、必要な場合クロマトグラフィーにより精製する。分析法は、通常、[M + 2 H]⁺⁺又は [M + 2 H]⁺⁺/2 を示す。

10

20

30

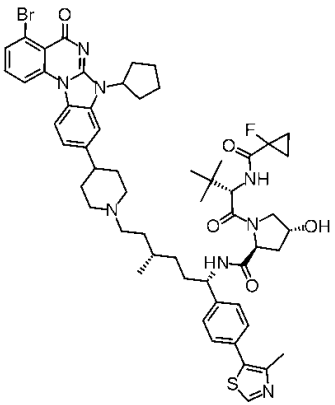
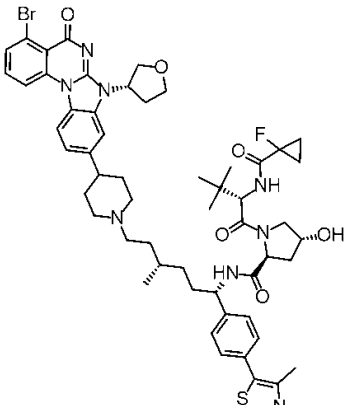
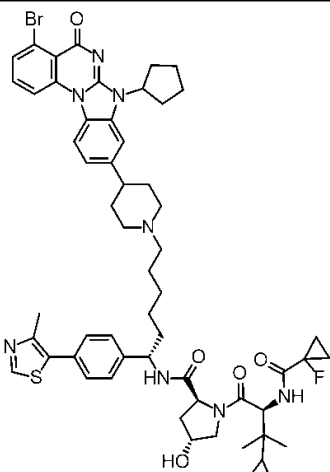
40

50

【表 7 0】

表69

:

番号	構造	t_{ret} [分]	$[M+2H]^{++}$ $[M+H]^+$	HPLC 法	DC50 A2 [n M]	DC50 A4 [n M]
42a		1.58	1063	14	0.9	25
42b		1.49	533	14	2	>833
42c		1.60	538	14	0.7	11

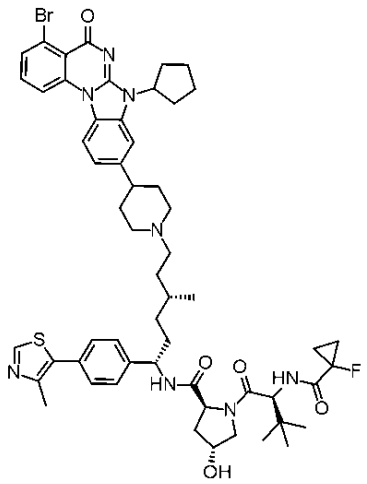
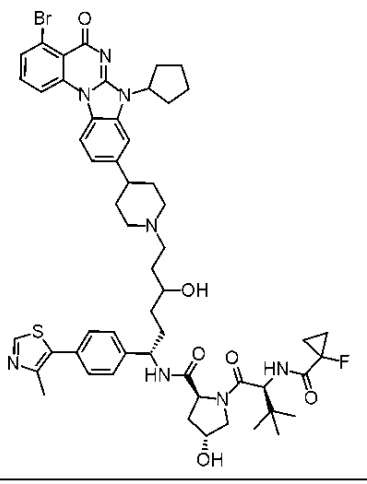
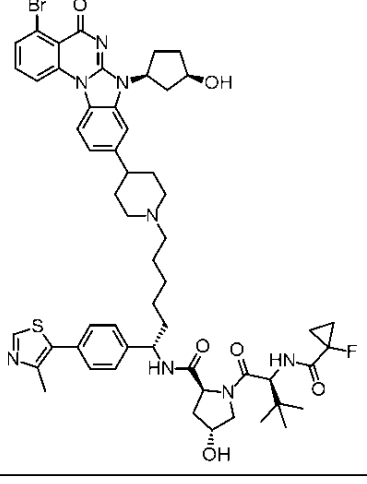
10

20

30

40

50

42d		1.59	1063	14	0.7	7
42e		0.77	533	14	4.1	80
42f		1.42	533	14	2	46

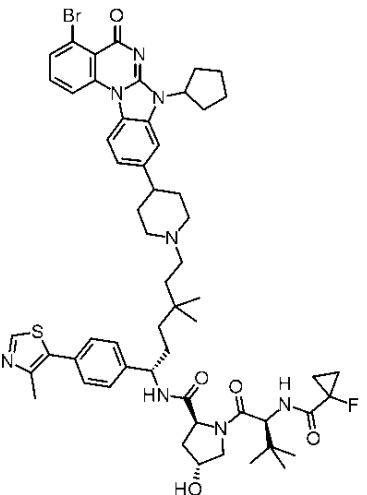
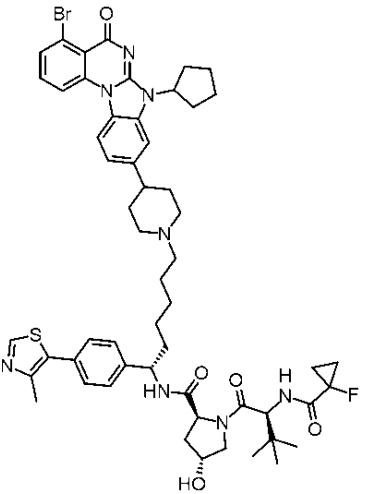
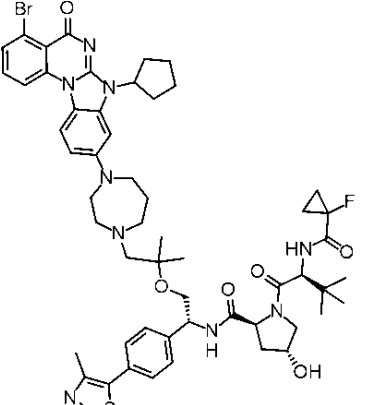
10

20

30

40

50

42g		1.62	539	14	3	40
42h		1.56	525	14	0.3	4
42i		1.58	540	14	9	24

10

20

30

40

50

[illegible]

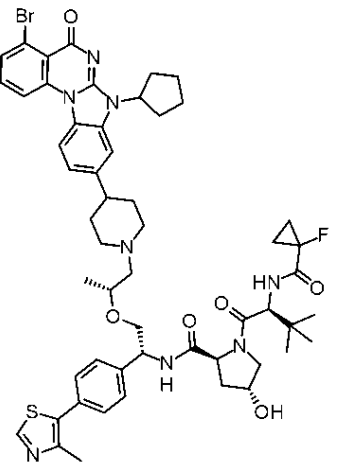
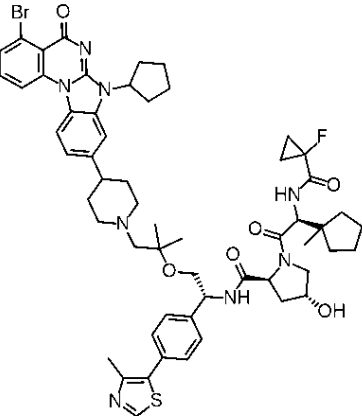
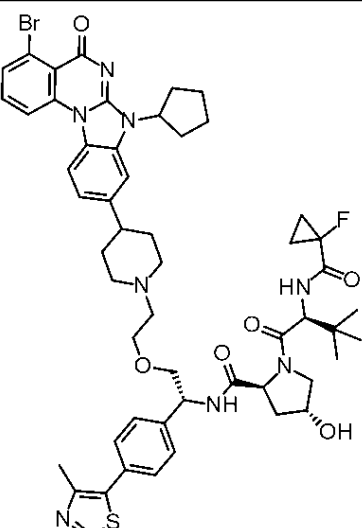
10

20

30

40

50

42m		1.54	526	14	4	>833
42n		1.67	546	14	3	800
42o		1.46	519	14	5	90

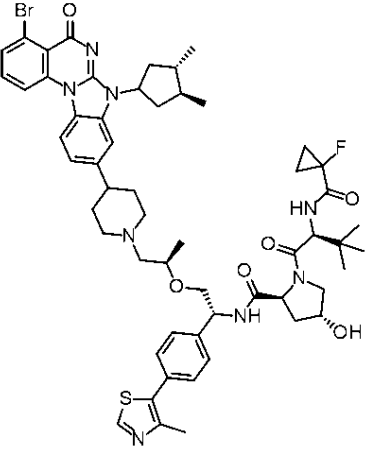
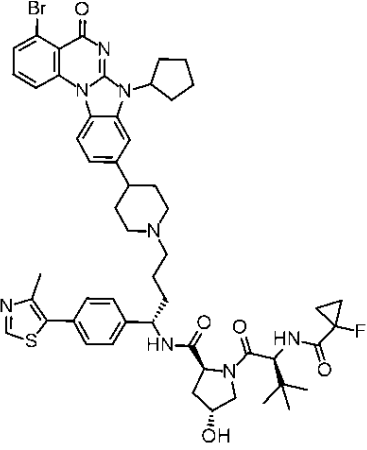
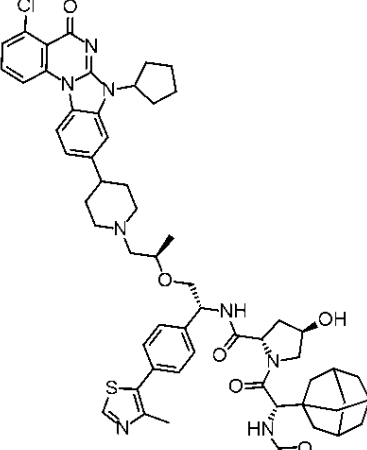
10

20

30

40

50

42p		1.61	540	14	13	>833
42q		1.54	511	14	0.4	1
42r		1.66	543	14	2	27

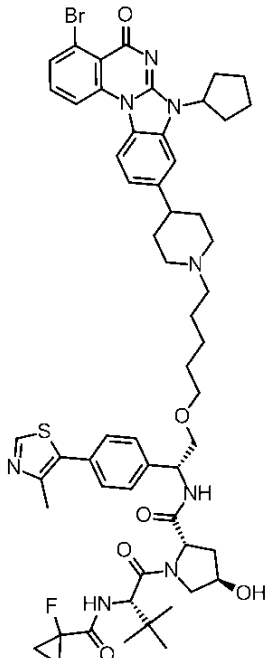
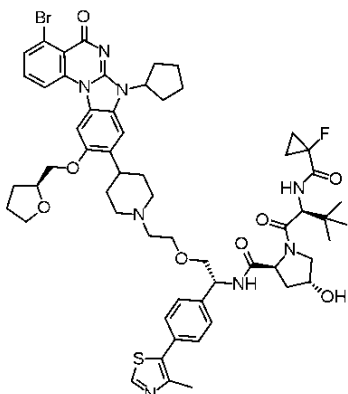
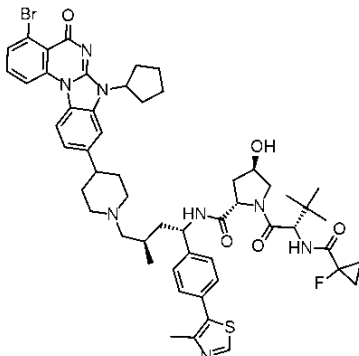
10

20

30

40

50

42s		1.55	540	14	0.7	8
42t		1.57	569	14	3	67
42u		1.63	518	14	0.3	0.7

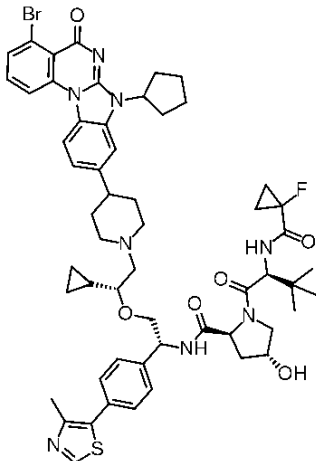
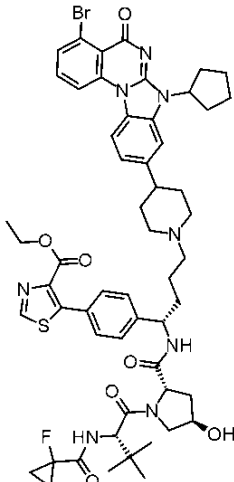
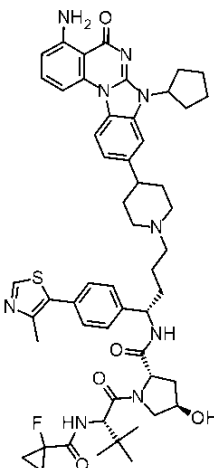
10

20

30

40

50

42v		1.59	539	14	11	>833
42w		1.46	540	14	11	36
42x		1.43	480	14	0.3	2

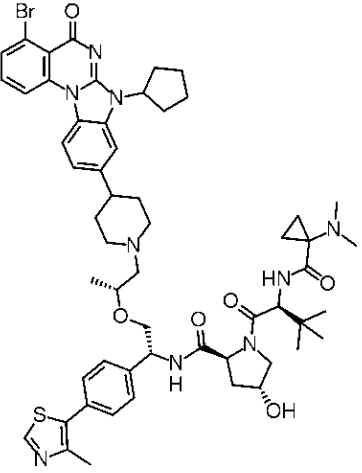
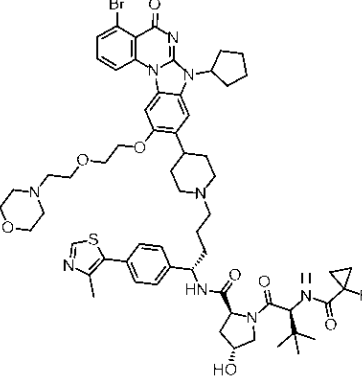
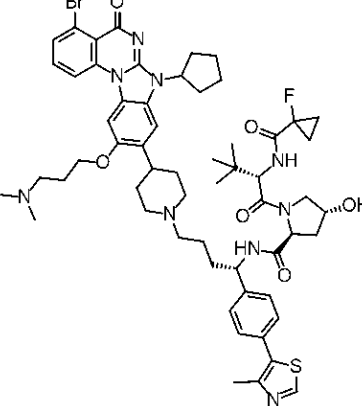
10

20

30

40

50

42y		1.55	538	14	6	101
42z		1.42	598	14	20	41
42aa		1.51	562	14	10	20

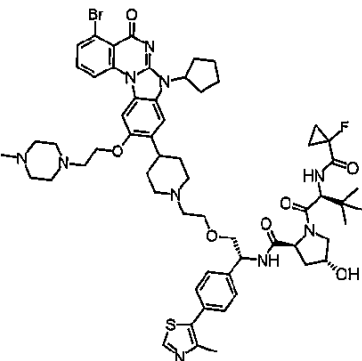
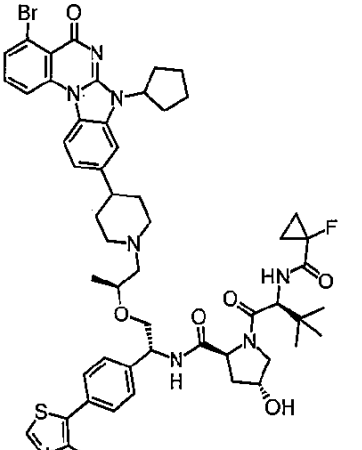
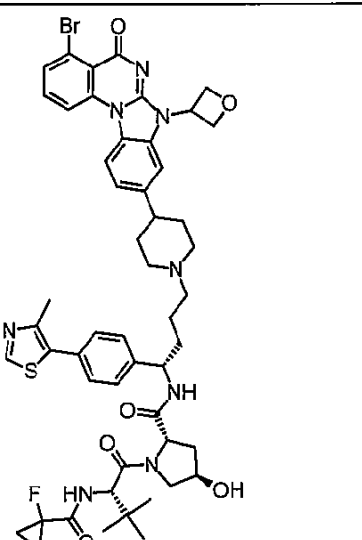
10

20

30

40

50

42ab		1.46	590	14	21	>200
42ac		1.53	526	14	20	>200
42ad		1.38	505	14	25	>200

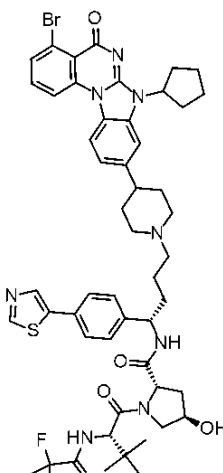
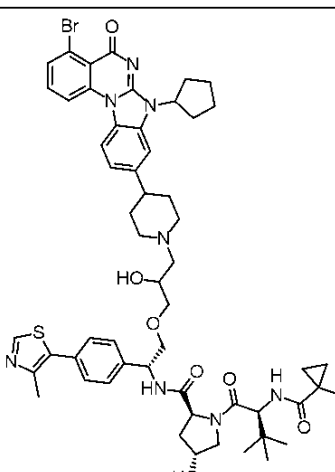
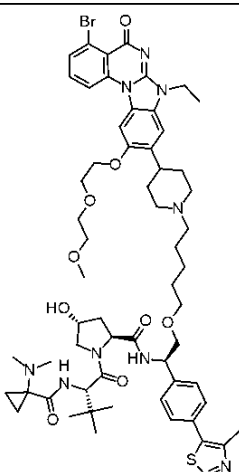
10

20

30

40

50

42ae		1.50	504	14	1	5
42af		1.46	534	14	6	25
42ag		1.55	592	14	9	>200

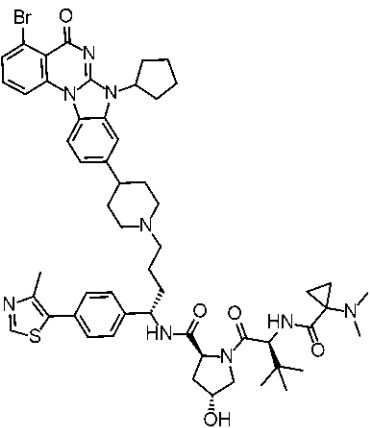
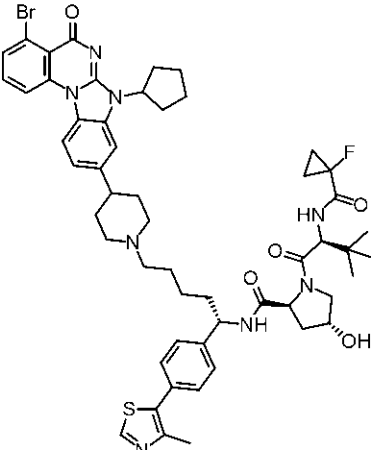
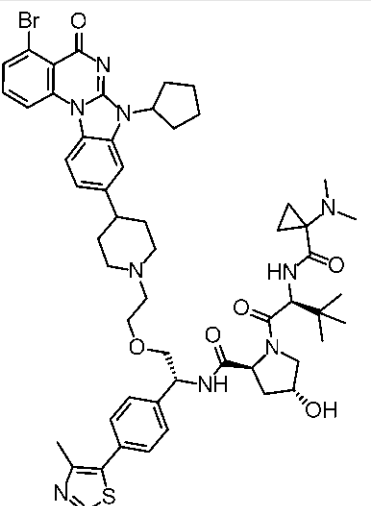
10

20

30

40

50

42ah		1.57	524	14	2	17
42ai		1.56	518	14	2	9
42aj		1.53	531	14	4	62

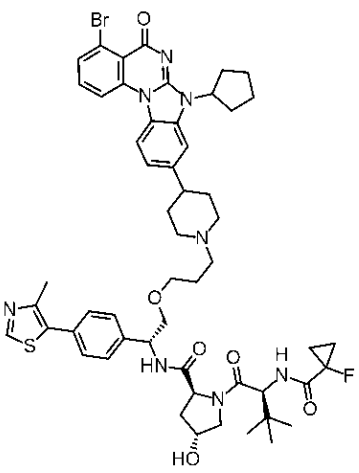
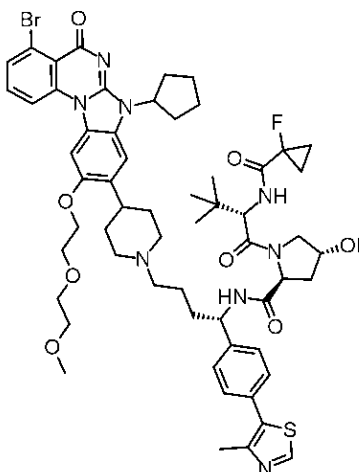
10

20

30

40

50

42ak		1.51	526	14	2	11
42al		1.51	570	14	4	24

10

20

30

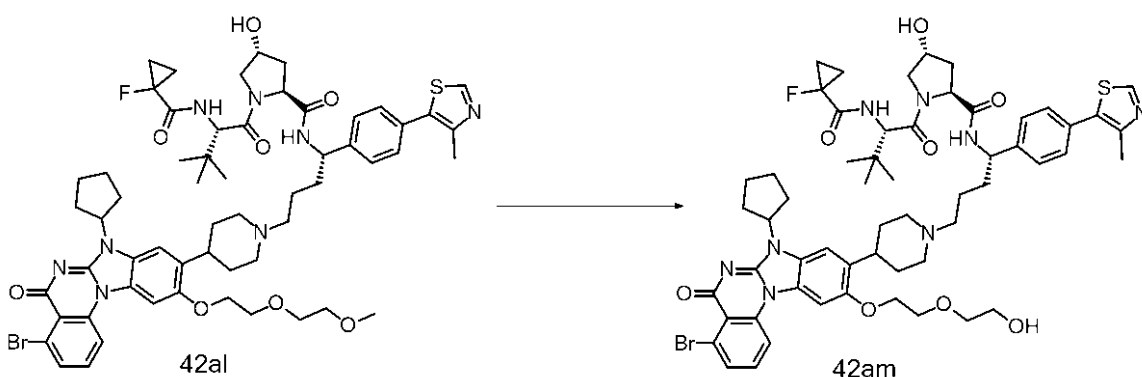
40

50

【0266】

42amの合成のための実験手順

【化103】

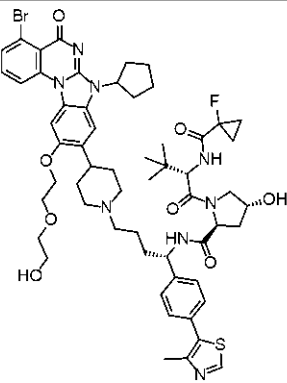


化合物42alは、(30.0mg; 26.3 μ mol; 100mol%)であり、超乾燥ジクロロメタン(1.00mL)に溶解する。ヨードトリメチルシラン(0.05mL; 52.0 μ mol; 198mol%)を加え、反応混合物を室温で24時間攪拌する。追加のヨードトリメチルシラン(0.10mL; 104 μ mol; 395mol%)を加え、反応混合物を室温で24時間攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物42am(20mg、68%)を得る。

【0267】

【表 7 1】

表70:

番号	構造	t_{ret} [分]	$[M+2H]^{++}$ $[M/2+2H]^{++}$	HPLC法	DC50 A 2 [nM]	DC50 A4 [nM]
42am		1.39	563	14	0.9	25

10

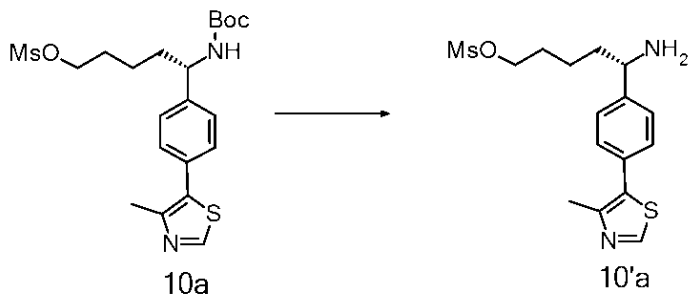
【0 2 6 8】

方法 E :

1 0 ' a の合成のための実験手順

【化 1 0 4】

20



アルコール 1 0 a (1 . 6 1 g 、 3 4 4 m m o l 、 1 当量) を M e O H (1 0 m L) に溶解し、1 , 4 - ジオキサン (2 m L) 中の 4 N H C l を加える。反応混合物を、6 0 ° C で 1 . 5 時間攪拌する。完了後、反応混合物を、減圧下で濃縮して、所望の生成物 1 0 ' a (1 . 2 0 g 、 9 5 %) を塩酸塩として得る。本生成物を、次のステップで粗生成物のために用いる。

30

【0 2 6 9】

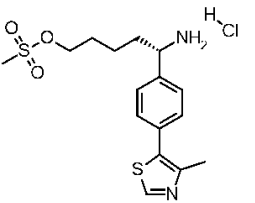
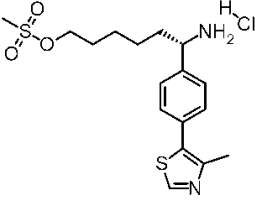
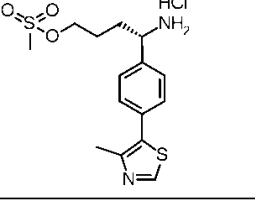
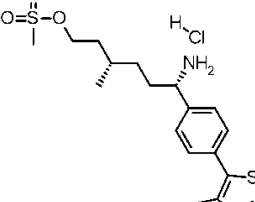
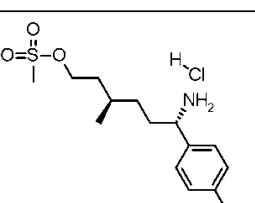
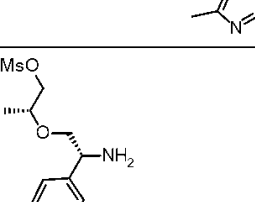
次の中間体 1 0 ' (表 7 1) は、異なる出発材料 1 0 を用いて類似の方式で利用可能である。

40

50

【表 7 2】

表71:

番号	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
10'a		0.29	355	1
10'b		0.50	369	4
10'c		0.25	341	1
10'd		0.52	383	4
10'e		0.53	383	4
10'f		0.41	371	4

10

20

30

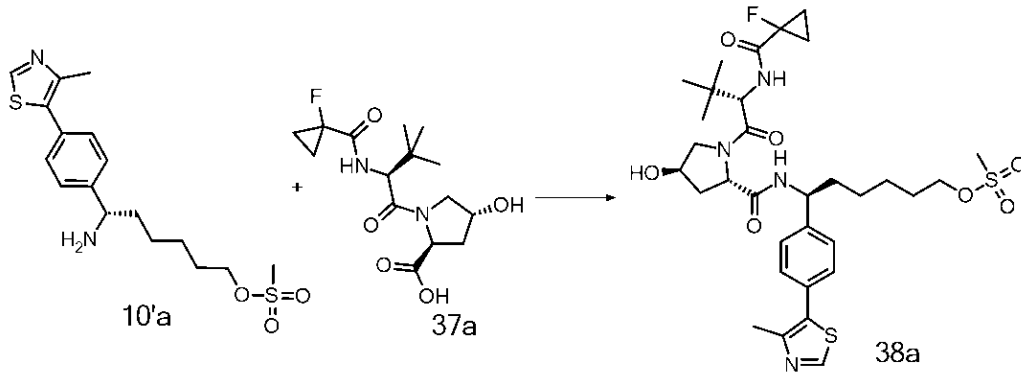
40

【0 2 7 0】

3 8 a の合成のための実験手順

50

【化 1 0 5】



10

カルボン酸 37a (1.48 g、4.08 mmol、1.3 当量) を、DMF (10 mL) に溶解し、HATU (2.14 g、5.64 mmol、1.8 当量) 及び DIPEA (3.1 mL、18.8 mmol、6 当量) を加える。反応混合物を、室温で 5 分間攪拌する。本溶液に、DMF (1 mL) に溶解したアミン 10'a (1.16 g、3.13 mmol、1 当量) を加える。反応混合物を、室温で 30 分間さらに攪拌する。反応の終了後、反応混合物を、減圧下で濃縮して粗化合物を得、これをカラムクロマトグラフィーにより精製して、純粋な 38a (1.55 g、72.8%) を得る。

20

【0271】

次の中間体 38 (表 72) は、異なる出発材料 10' 及び 37 を用いて類似の方式で利用可能である。粗生成物 38 を、必要な場合クロマトグラフィーにより精製する。

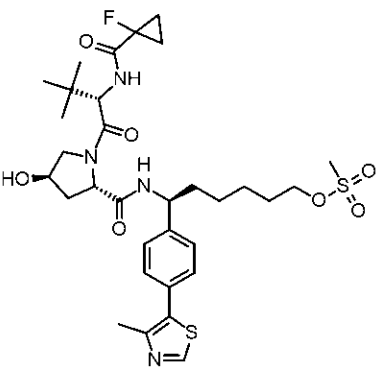
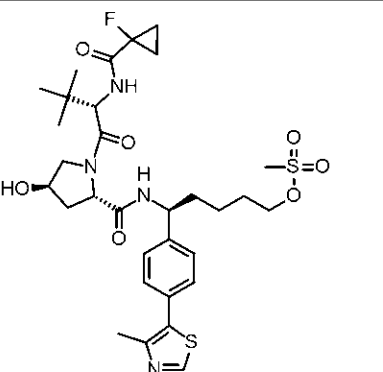
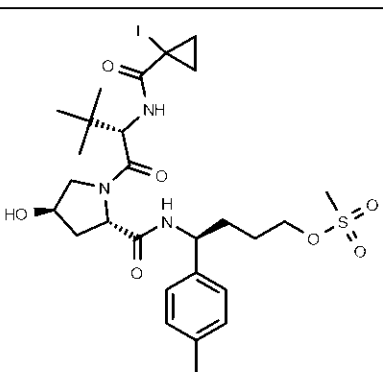
30

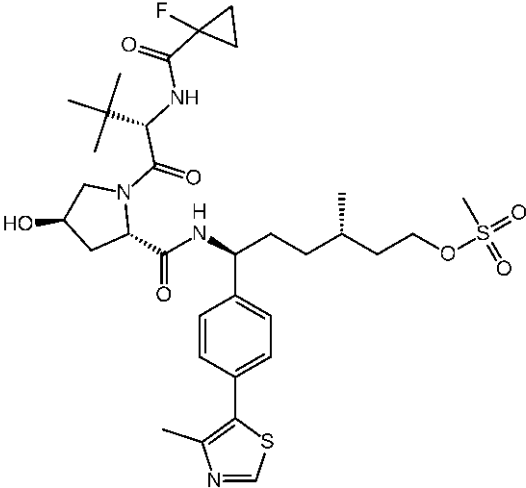
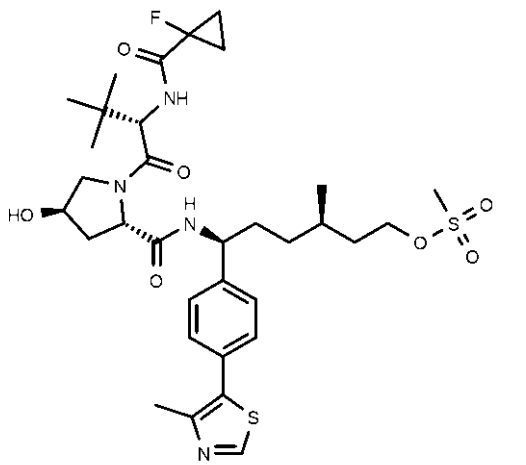
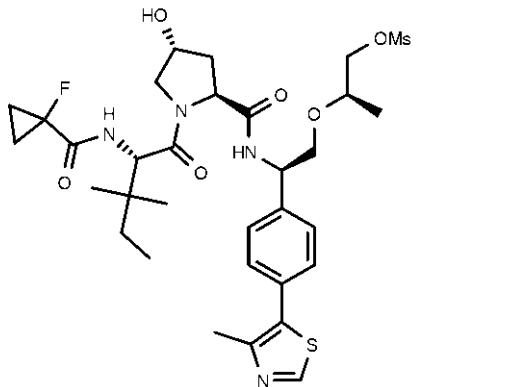
40

50

【表 7 3】

表72:

番号	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
38a		0.62	681	4
38b		0.55	667	4
38c		0.53	653	4

38d	 Chemical structure of compound 38d: A complex molecule featuring a 4-methyl-1,2,4-thiazole ring connected to a phenyl ring. This phenyl ring is linked via an amide bond to a 4-hydroxy-2-methyl-5-((2-oxo-2-(2,2,2-trifluoroethyl)propanamido)ethyl)pyrrolidine-1-carboxamide derivative. The side chain of the pyrrolidine ring includes a methyl group and a trifluoroethyl group.	0.64	695	4
38e	 Chemical structure of compound 38e: Similar to 38d, but the side chain of the pyrrolidine ring is modified, featuring a methyl group and a trifluoroethyl group, and the amide bond is positioned differently.	0.66	695	4
38f	 Chemical structure of compound 38f: A complex molecule featuring a 4-methyl-1,2,4-thiazole ring connected to a phenyl ring. This phenyl ring is linked via an amide bond to a 4-hydroxy-2-methyl-5-((2-oxo-2-(2,2,2-trifluoroethyl)propanamido)ethyl)pyrrolidine-1-carboxamide derivative. The side chain of the pyrrolidine ring includes a methyl group and a trifluoroethyl group.	1.24	697	14

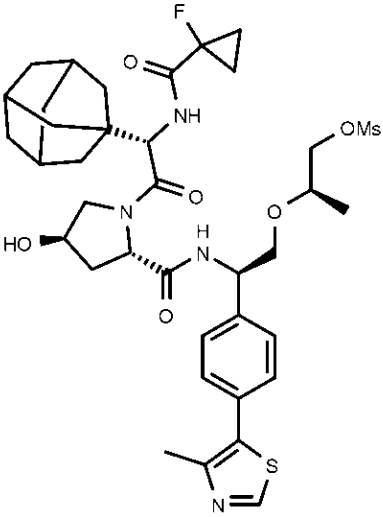
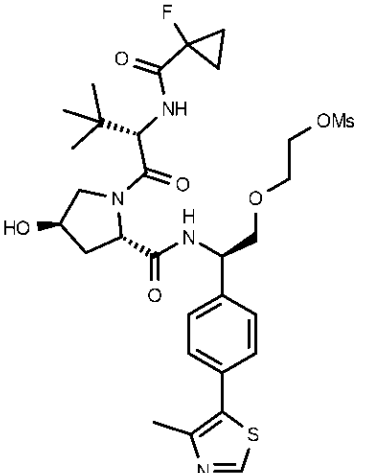
10

20

30

40

50

38g		0.68	761/764	4
38h		1.71	669	11

10

20

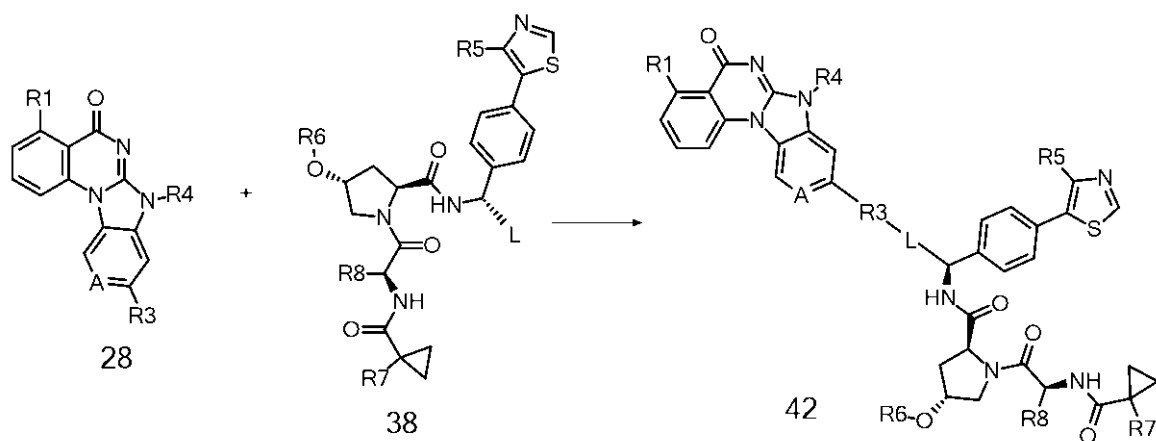
30

40

【 0 2 7 2 】

方法 E による化合物 4 2 を目的とした合成

【 化 1 0 6 】



スキーム 9：化合物 4 2 の合成。

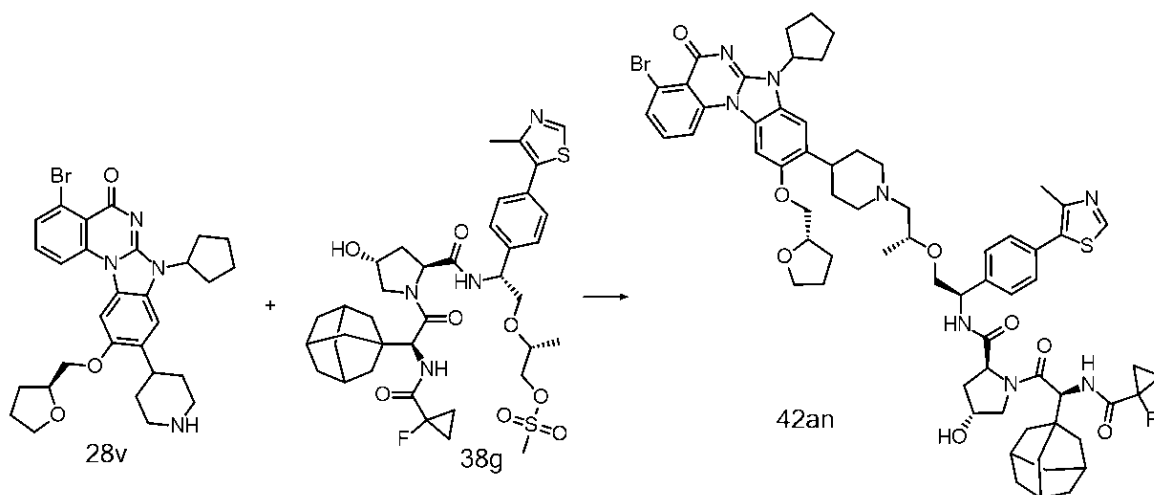
最終分子 4 2 の合成は、例えば、アミン 2 8 及び、脱離基、例えば、メシレートなどを有する中間体 3 8 を用いた標準的なアルキル化反応条件を用いて実現することができる。

【 0 2 7 3 】

50

化合物 42an の合成のための実験手順

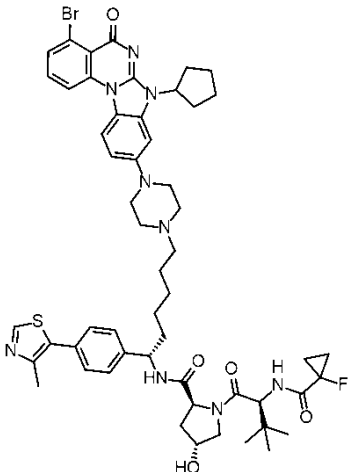
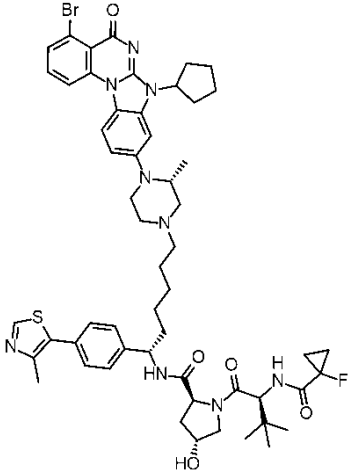
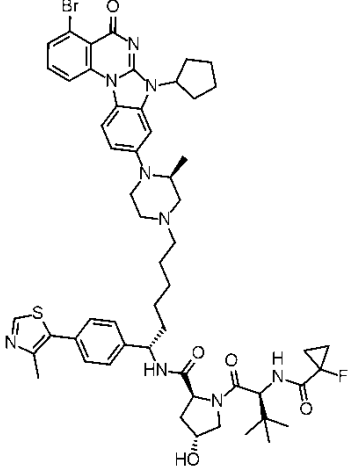
【化 107】



中間体 28v (25.0mg; 0.044mmol; 1.00当量)、メシレート 38g (33.6mg; 0.044mmol; 1.00当量)、ヨウ化カリウム (14.7mg; 0.088mmol; 2.00当量) 及び DIPEA (23μL; 0.133mmol; 3.00当量) を NMP (1.50mL) に懸濁する。混合物を、アルゴンで 3 分間洗い流す。次いで、反応混合物を 95℃まで加熱し、この温度で 22 時間攪拌する。反応混合物を、DCM (3mL) 及び半飽和 NH₄Cl 溶液 (3mL) で希釈する。有機層を分離し、水層を DCM (2×30mL) で洗浄する。有機層を合わせ、濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物 42an (17mg、収率 31%) を得る。

【0274】

次の中間体 42 (表 73) は、異なる出発材料 28 及び 38 を用いて類似の方式で利用可能である。粗生成物 42 を、必要な場合クロマトグラフィーにより精製する。

42ap		1.50	526	14	1	7
42aq		1.58	532	14	1	9
42ar		1.58	532	14	0.5	2

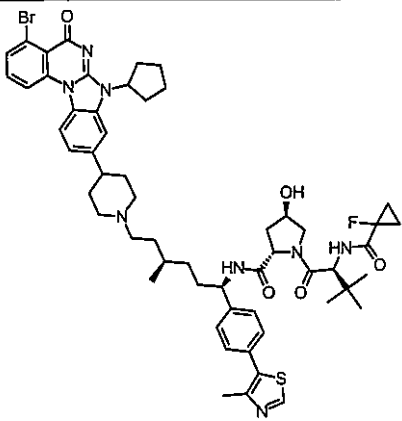
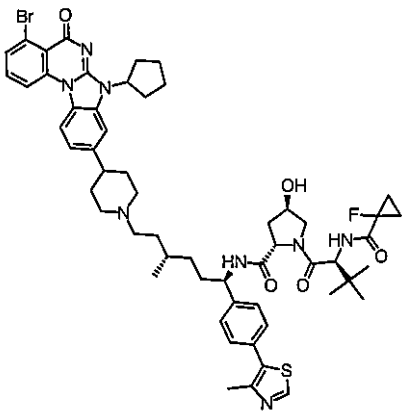
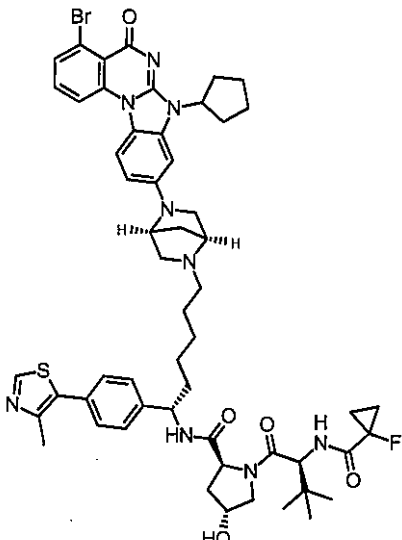
10

20

30

40

50

42as		1.56	532	14	82	>833
42at		1.56	532	14	57	>833
42au		1.56	532	14	7	>833

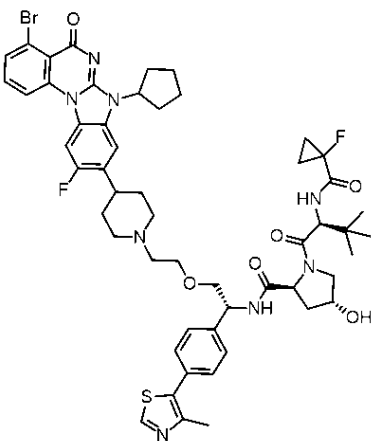
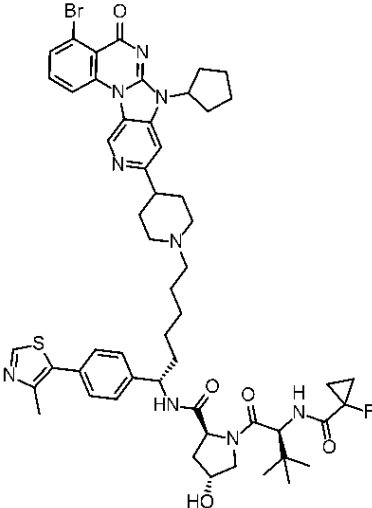
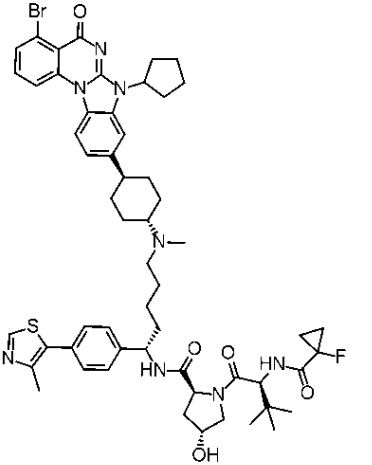
10

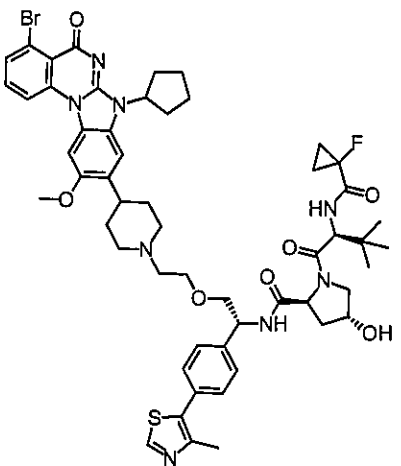
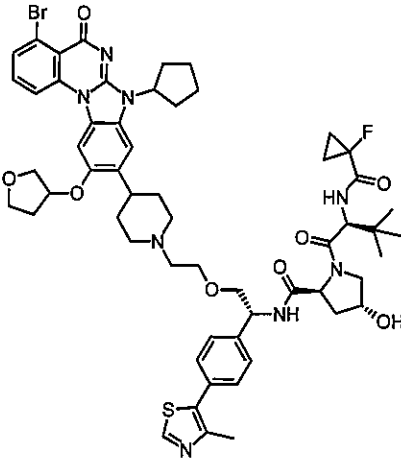
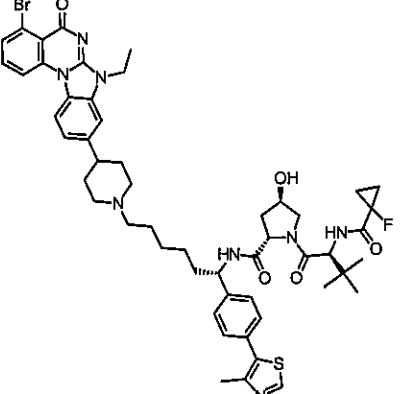
20

30

40

50

42av		1.50	528	14	13	162
42aw		1.44	526	14	6	>833
42ax		1.48	533	14	7	29

42ay		1.48	534	14	15	109
42az		1.44	562	14	36	800
42ba		1.46	505	14	4	22

10

20

30

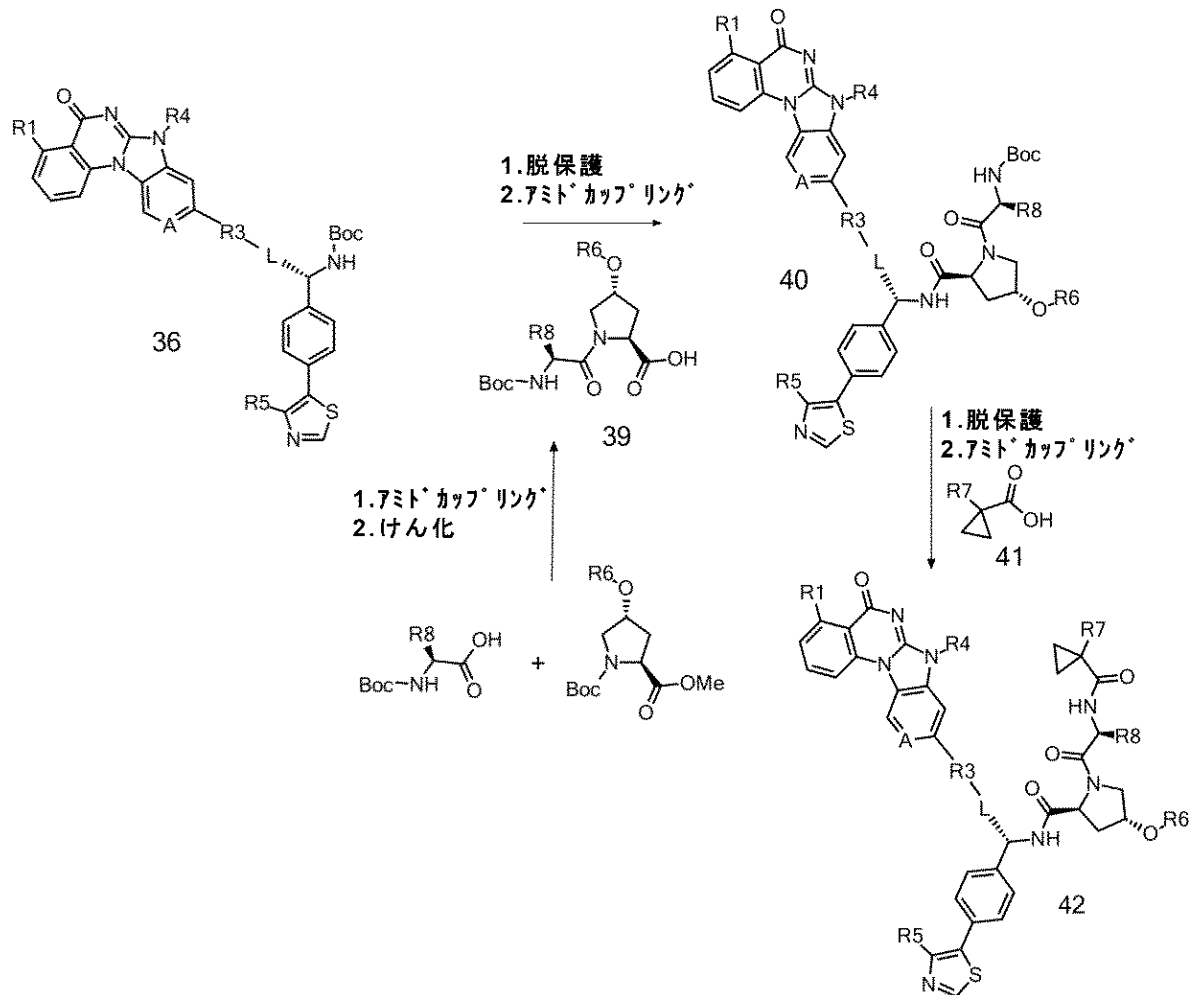
40

50

【 0 2 7 5 】

方法 F を用いた化合物 4 2 を目的とした合成

【化 1 0 8】



【 0 2 7 6】

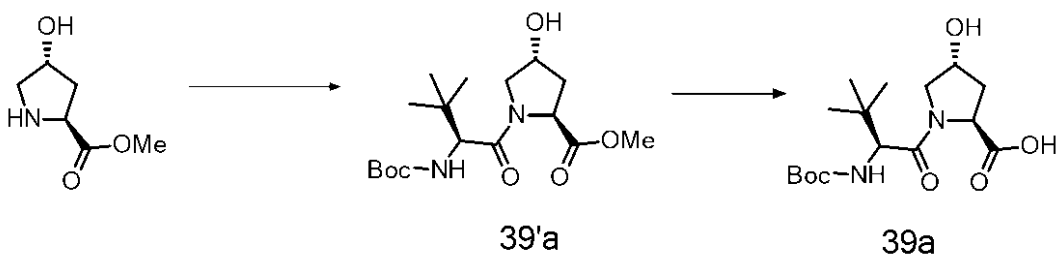
スキーム 10：化合物 42 の合成。

中間体 39 を、標準的なアミドカップリング、続いて、塩基性条件下でのエステルのかん化によって合成する。酸性脱保護後、化合物 36 を、中間体 39 とのアミドカップリングにおいて用いられ、中間体 40 になる。酸性条件下でのその後の脱保護、続いて、カップリング試薬として、例えば、HATU 又は T3P を用いた標準的なアミドカップリングによって、化合物 42 が得られる。

【 0 2 7 7】

39a の合成のための実験手順

【化 1 0 9】



(S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチル-酪酸 (10.0 g; 43.2 mmol; 1.0 当量) の DMF (70.0 mL) 攪拌溶液に、DIPEA (37.7 mL; 216 mmol; 5.0 当量) を 0℃ で滴加し、5 分後に HATU (

19.7 g; 51.9 mmol; 1.2 当量) 及び (2S, 4R) - 4-ヒドロキシ-ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル塩酸塩 (7.07 g; 38.9 mmol; 0.90 当量) を加え、室温で16時間攪拌する。反応混合物を、氷水でクエンチし、EtOAcで抽出する。粗化合物を、カラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物 39'a (12.0 g、77.4%) を得る。

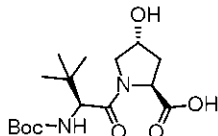
【0278】

メチルエステル 39'a (12.0 g; 33.5 mmol; 1.0 当量) の水:THF (1:2) (130 mL) 攪拌溶液に、LiOH·H₂O (2.81 g; 66.9 mmol; 2.0 当量) を加え、反応混合物を室温で16時間攪拌する。反応混合物を、減圧下で濃縮し、次いで、1M HCl 溶液で酸性化する。形成された沈殿物をろ別して、39'a (11.0 g、95.4%) を得る。

10

【表 75】

表74:

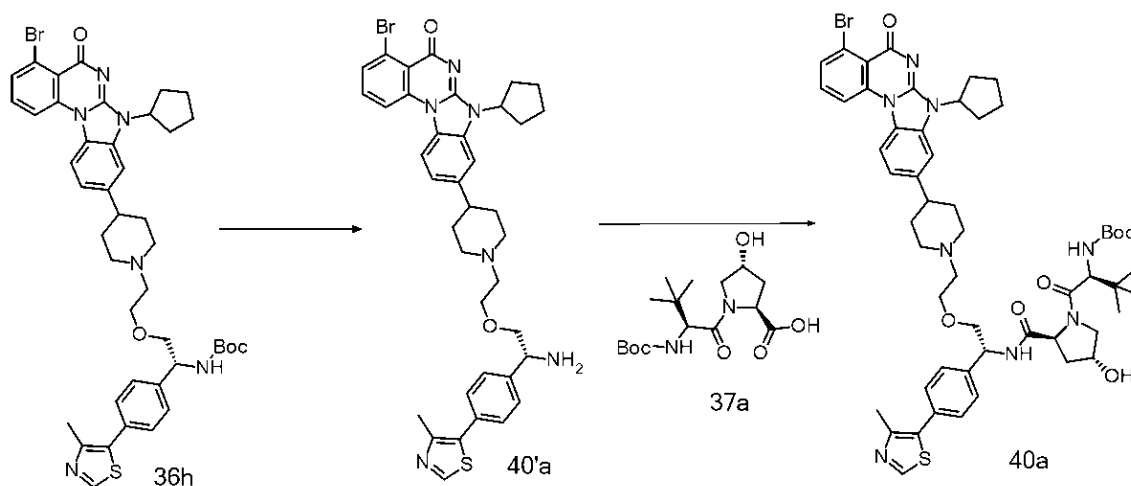
番号	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
39a		1.48	345	11

20

【0279】

40aの合成のための実験手順

【化110】



30

カルバメート 36h (1.10 g; 1.33 mmol; 1.0 当量) を、メタノール (20 mL) に溶解し、ジオキサン (8.0 mL; 32.0 mmol; 24.1 当量) 中の 4N HCl を加える。反応混合物を、45°C で1時間攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、所望のアミン 40'a (推定収量: 1.00 g、98.5%) を塩酸塩として得る。

40

【0280】

カルボン酸 40'a (0.87 g; 2.48 mmol; 1.50 当量) 及び HATU (0.94 g; 2.48 mmol; 1.50 当量) を MeCN (6.0 mL) に溶解し、TEA (0.72 mL; 4.98 mmol; 3.0 当量) を加える。混合物を室温で5分間攪拌し、次いで、アミン 40'a (1.20 g; 1.65 mmol; 1.0 当量) の DMF (2.0 mL) 攪拌溶液に加え、反応混合物を室温で10分間攪拌する。混合物を、ろ過しカラムクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物 40a (1.31 g、収率 75%) を得る。

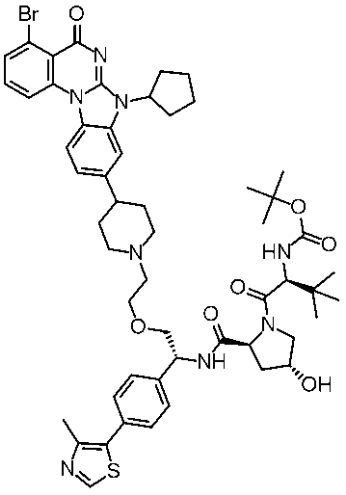
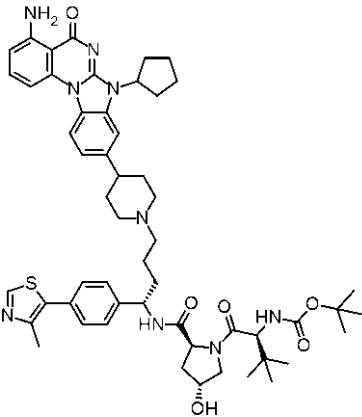
次の中間体 40 (表 75) は、異なる出発材料 36 を用いて類似の方式で利用可能であ

50

る。粗生成物 40 を、必要な場合クロマトグラフィーにより精製する。

【表 7 6】

表75

番号	構造	t_{ret} [分]	$[M+2H]^{++}$	HPLC法
40a		0.61	1052	7
40b		0.78	973	7

10

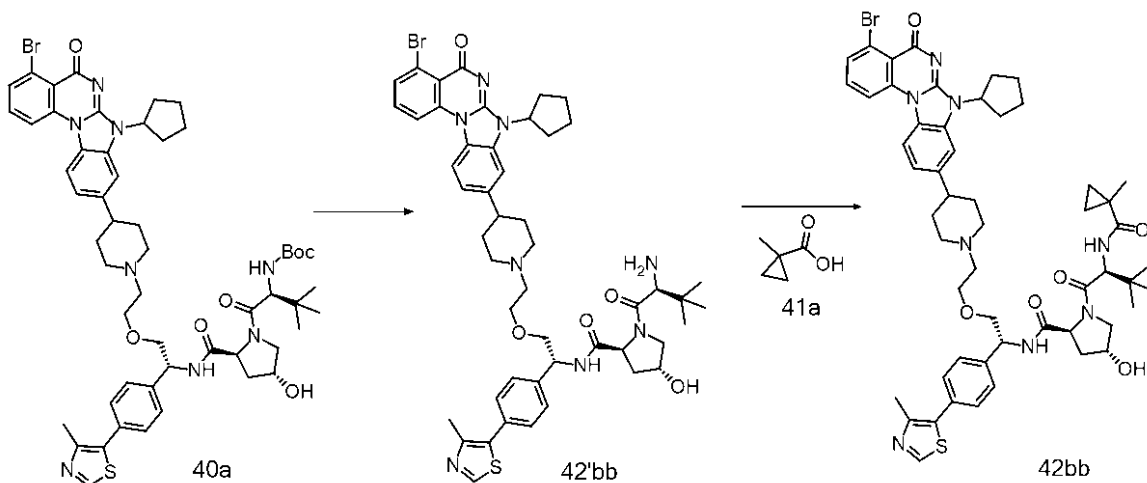
20

30

【0281】

化合物 42 b b の合成のための実験手順

【化 1 1 1】



40

カルバメート 40 a (1.40 g ; 1.33 mmol ; 1.00 当量) を MeOH (7.00 mL) に溶解し、ジオキサン (5.00 mL ; 20.0 mmol ; 15.0 当量) 中の 4 M HCl を加える。反応混合物を、45℃で30分間攪拌する。反応混合物を、

50

減圧下で濃縮する。粗生成物を、DCM (50 mL) に溶解し、2 M NaOH (40 mL) で洗浄する。水層を、DCM (2×15 mL) で洗浄する。合わせた有機層を、水 (30 mL) で洗浄する。有機層を濃縮し、ACN/水に溶解し、凍結乾燥して、所望の生成物 42'bb (1.26 g、収率 99%) を得る。粗生成物を、さらに精製せず、次のステップに利用する。

【0282】

カルボン酸 41a (2.73 mg; 0.027 mmol; 1.30 当量) 及び HATU (11.9 mg; 0.032 mmol; 1.50 当量) を、DMF (0.300 mL) に溶解し、TEA (10.0 µL; 0.069 mmol; 3.29 当量) を加える。混合物を室温で 15 分間攪拌する。次いで、カルボキサミド 42'bb (20.0 mg; 0.021 mmol; 1.00 当量) を加え、混合物を室温で 40 分間攪拌する。反応混合物を、ACN/水で希釈し、シリンジフィルターでろ過し、カラムクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物 42bb (15 mg、収率 69%) を得る。

10

【0283】

次の中間体 42 (表 76) は、異なる出発材料 40 及び 41 を用いて類似の方式で利用可能である。粗生成物 42 を、必要な場合クロマトグラフィーにより精製する。

20

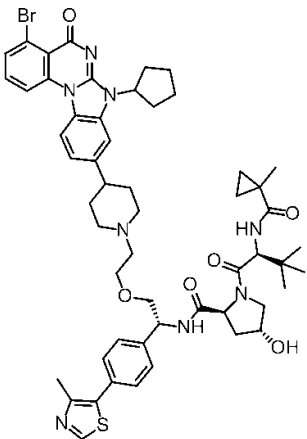
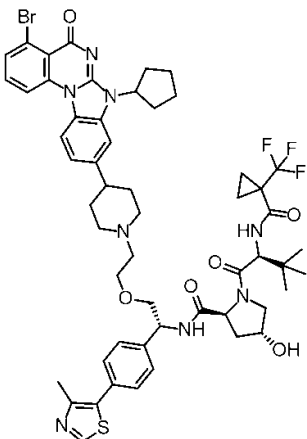
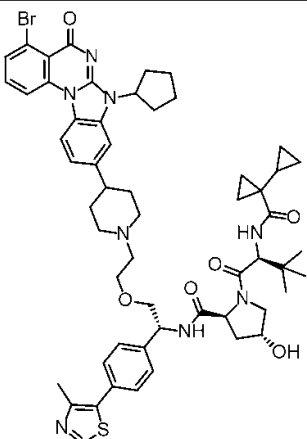
30

40

50

【表 7 7】

表76:

番号	構造	t_{ret} [分]	$[M+2H]^{++}$	HPLC 法	DC50 A2 [nM]	DC50 A4 [nM]
42bb		1.46	517	14	17	142
42bc		1.53	544	14	19	133
42bd		1.52	530	14	11	64

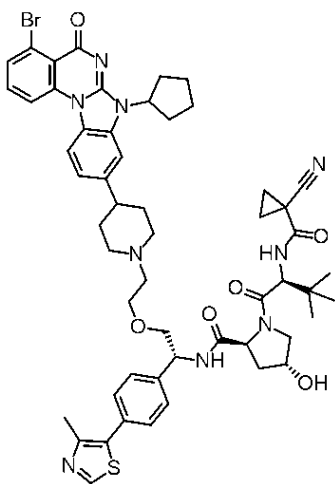
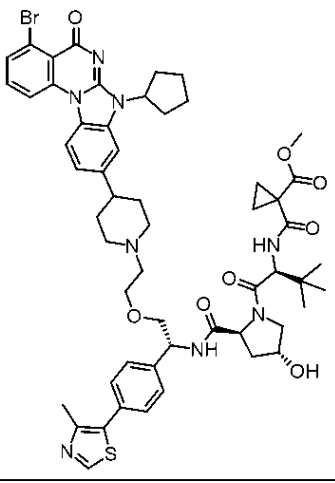
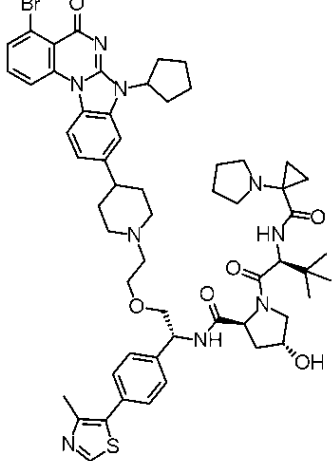
10

20

30

40

50

42be		1.44	522	14	12	67
42bf		1.47	539	14	8	87
42bg		1.57	544	14	15	53

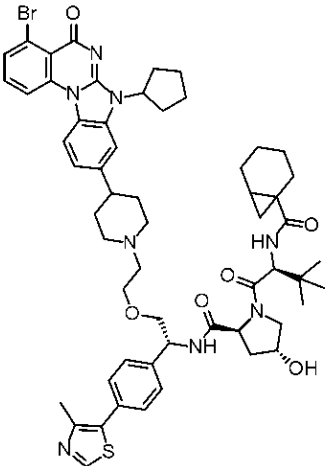
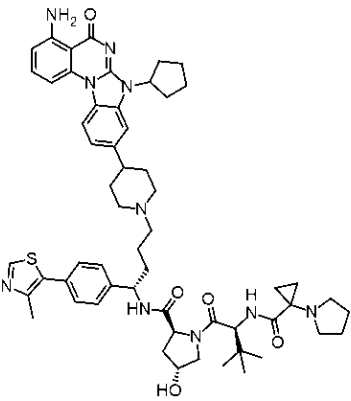
10

20

30

40

50

42bh		1.55	1073 [M+H] ⁺	14	6	153
42bi		1.59	505	14	3	6

10

20

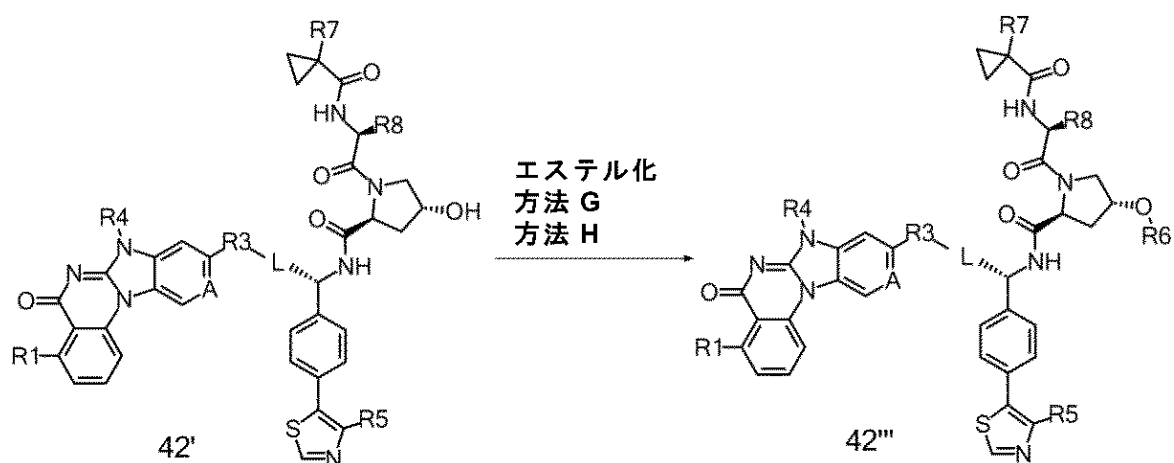
30

40

【 0 2 8 4 】

化合物 4 2 ' , ' , ' を目的とした合成

【 化 1 1 2 】



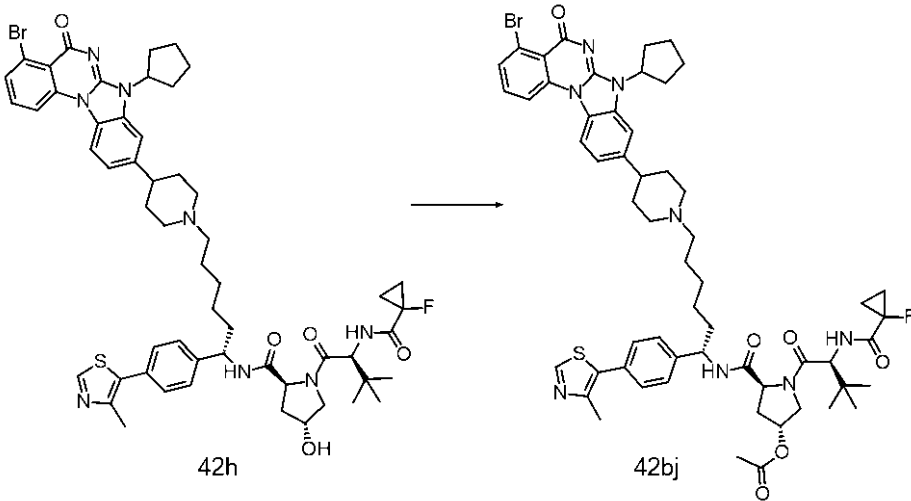
【 0 2 8 5 】

スキーム 1 1 : 化合物 4 2 ' , ' , ' の合成

方法 G による化合物 4 2 b j の合成のための実験手順

50

【化 1 1 3】



10

20

第 2 級アルコール 4 2 h (5 0 m g ; 0 . 0 4 8 m m o l ; 1 . 0 当量) をピリジン (1 . 0 0 m L) に溶解し、無水酢酸 (0 . 5 0 0 m L ; 5 . 2 2 m m o l ; 1 1 0 当量) を加え、混合物を 5 0 ° C で 3 0 分間攪拌する。反応物を室温まで冷却し、M e C N / 水で希釈し、R P - クロマトグラフィーにより精製して、4 2 b j (4 2 m g 、 6 9 %) を得る。

【 0 2 8 6 】

【表 7 8】

表 77:

番号	構造	t _{ret} [分]	[M+2H] ++	HPLC 法	DC50 A2 [n M]	DC50 A4 [n M]
42bj	無水	1.62	546	14	8	83

30

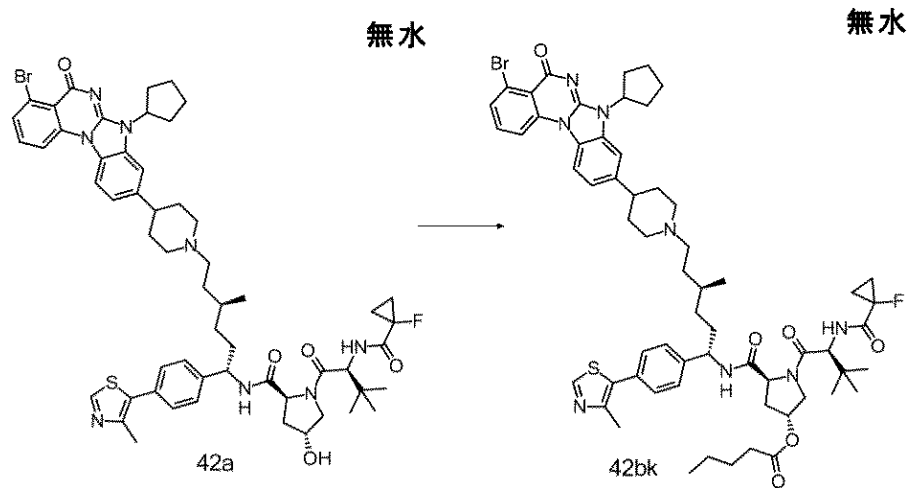
40

【 0 2 8 7 】

方法 H による化合物 4 2 b k の合成のための実験手順

50

【化 1 1 4】



10

20

30

40

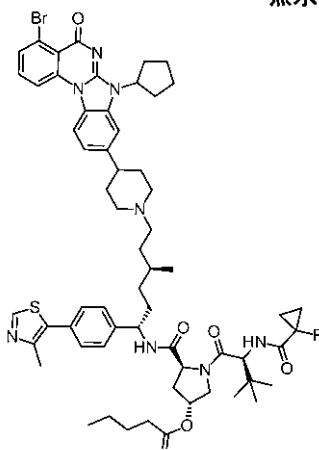
50

第 2 級アルコール 4 2 a (4 0 m g ; 0 . 0 3 8 m m o l ; 1 . 0 当 量) を 乾 燥 D C M (0 . 4 0 0 m L) に 溶 解 し、 0 ° C ま で 冷 却 す る。 次 い で、 バ レ リ ル ク ロ リ ド (0 . 0 2 7 m L ; 0 . 2 2 6 m m o l ; 6 . 0 当 量) を ゆ っ く り と 加 え、 反 応 物 を 室 温 で 1 6 時 間 攪 拌 す る。 反 応 物 を、 M e O H で ク エ ン チ し、 2 0 分 間 攪 拌 す る。 溶 媒 を 減 圧 下 で 除 去 す る。 粗 生 成 物 を、 M e C N / 水 に 溶 解 し、 D I P E A で 塩 基 性 に し、 R P - ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー に よ り 精 製 し て、 4 2 b k (2 7 m g、 6 2 %) を 得 る。

【 0 2 8 8 】

【 表 7 9 】

表 78:

番号	構造	t _{ret} [分]	[M+2H] ⁺	HPLC 法	DC50 A2 [nM]	DC50 A4 [nM]
42bk	無水 	1.84	574	14	3	60

【 0 2 8 9 】

医 薬 配 合 物 の 例

アンプル溶液

式 (I) に よ る 活 性 物 質 5 0 m g

塩化ナトリウム 5 0 m g

注射用蒸留水 5 m L

【 0 2 9 0 】

活性物質を、それ自体のpHの水に溶解し、又はH 5 . 5 ~ 6 . 5 の水に溶解してもよく、塩化ナトリウムを加えて等張にする。得られた溶液を、発熱物質なしでろ過し、ろ液を無菌状態でアンプルに移し、次いで、滅菌し、融着により密封する。アンプルは、活性物質 5 m g、2 5 m g、5 0 m g を含有する。

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/076850

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D471/14 C07D487/04 A61P35/00 A61K31/519
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CHARLOTTE L SUTHERELL ET AL: "Identification and Development of 2,3-Dihydropyrrolo[1,2-a]quinazolin-5(1H)- one Inhibitors Targeting Bromodomains within the Switch/Sucrose Nonfermenting Complex", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 59, no. 10, 27 April 2016 (2016-04-27), pages 5095-5101, XP055575050, US ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b01997 cited in the application the whole document ----- -/--	1-19

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

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 January 2023

Date of mailing of the international search report

17/01/2023

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Miniejew, Catherine

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/076850

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2020/251969 A1 (XYMERA THERAPEUTICS INC [US]) 17 December 2020 (2020-12-17) claim 5(ii); examples -----	1-19
A	WO 2020/109524 A1 (MERCK PATENT GMBH [DE]) 4 June 2020 (2020-06-04) formel (I-11); claim 7; examples -----	1-19

1

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2022/076850

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020251969 A1	17-12-2020	NONE	
WO 2020109524 A1	04-06-2020	CN 113169274 A	23-07-2021
		EP 3888147 A1	06-10-2021
		KR 20210097733 A	09-08-2021
		US 2022073531 A1	10-03-2022
		WO 2020109524 A1	04-06-2020

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

C 0 7 D 471/14 (2006.01)

A 6 1 K 31/519

C 0 7 D 519/00 (2006.01)

C 0 7 D 471/14 1 0 2

A 6 1 K 31/5377(2006.01)

C 0 7 D 519/00 3 0 1

A 6 1 K 31/5377

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

(74)代理人 100111796

弁理士 服部 博信

(74)代理人 100123766

弁理士 松田 七重

(74)代理人 100136249

弁理士 星野 貴光

(72)発明者 シウリ アレッシオ

イギリス ディーディー1 4エイチエヌ スコットランド ダンディー セントラル ネザーゲート

1 4 9 ユニヴァーシティ オブ ダンディー スクール オブ ライフ サイエンスーズ内

(72)発明者 ディアーズ エメリン

イギリス ディーディー1 4エイチエヌ スコットランド ダンディー セントラル ネザーゲート

1 4 9 ユニヴァーシティ オブ ダンディー スクール オブ ライフ サイエンスーズ内

(72)発明者 ファーナビー ウィリアム

イギリス ディーディー1 4エイチエヌ スコットランド ダンディー セントラル ネザーゲート

1 4 9 ユニヴァーシティ オブ ダンディー スクール オブ ライフ サイエンスーズ内

(72)発明者 グレブ ペーター

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 1 7 3 ベー

ーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハ

フツング グローバル パテンツ内

(72)発明者 コフィンク クリステアーネ

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 1 7 3 ベー

ーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハ

フツング グローバル パテンツ内

(72)発明者 シュトイラー シュテフェン

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 1 7 3 ベー

ーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハ

フツング グローバル パテンツ内

(72)発明者 トレイナー ニコル

イギリス ディーディー1 4エイチエヌ スコットランド ダンディー セントラル ネザーゲート

1 4 9 ユニヴァーシティ オブ ダンディー スクール オブ ライフ サイエンスーズ内

(72)発明者 ヴァインスタブル ハーラルト

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 1 7 3 ベー

ーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハ

フツング グローバル パテンツ内

F ターム (参考) 4C076 AA95 CC27 CC41 DD61 FF70

F ターム（参考） 4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 CB09 MA01 MA04 NA14 ZB26 ZC75

【要約の続き】

R C A の分解誘導物質としてのそれらの使用、この種の P R O T A C を含有する医薬組成物、及び特に、腫瘍性疾患の治療及び／又は予防のための薬剤としてのそれらの医学的使用を包含する。