

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6778114号
(P6778114)

(45) 発行日 令和2年10月28日 (2020. 10. 28)

(24) 登録日 令和2年10月13日 (2020. 10. 13)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/04 (2006. 01)

C O 7 D 401/04

C O 7 D 401/14 (2006. 01)

C O 7 D 401/14 C S P

A 6 1 K 31/506 (2006. 01)

A 6 1 K 31/506

C O 7 D 495/14 (2006. 01)

C O 7 D 495/14 E

A 6 1 K 31/551 (2006. 01)

A 6 1 K 31/551

請求項の数 10 (全 133 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-563103 (P2016-563103)
 (86) (22) 出願日 平成27年4月14日 (2015. 4. 14)
 (65) 公表番号 特表2017-513862 (P2017-513862A)
 (43) 公表日 平成29年6月1日 (2017. 6. 1)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/025813
 (87) 国際公開番号 W02015/160845
 (87) 国際公開日 平成27年10月22日 (2015. 10. 22)
 審査請求日 平成29年5月17日 (2017. 5. 17)
 (31) 優先権主張番号 61/979, 351
 (32) 優先日 平成26年4月14日 (2014. 4. 14)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(73) 特許権者 516307378
 アルビナス・オペレーションズ・インコー
 ポレイテッド
 ARVINAS OPERATIONS,
 INC.
 アメリカ合衆国 06511 コネティカ
 ット州 ニュー ヘブレン サイエンス パ
 ーク 5
 (74) 代理人 100102978
 弁理士 清水 初志
 (74) 代理人 100102118
 弁理士 春名 雅夫
 (74) 代理人 100160923
 弁理士 山口 裕孝

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 イミド系タンパク質分解モジュレーター及び関連する使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下を含む化学構造：

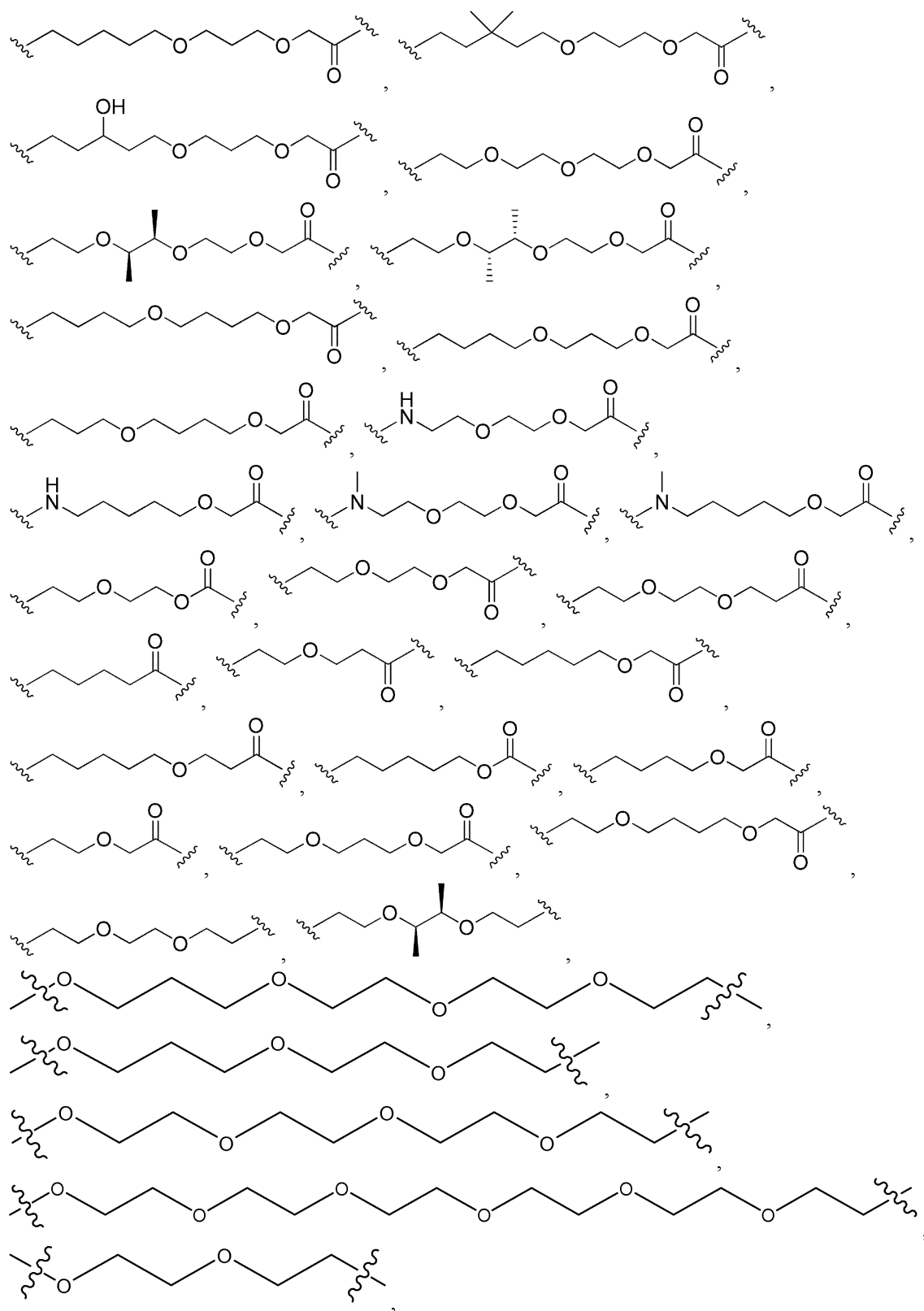
P T M - L - C L M

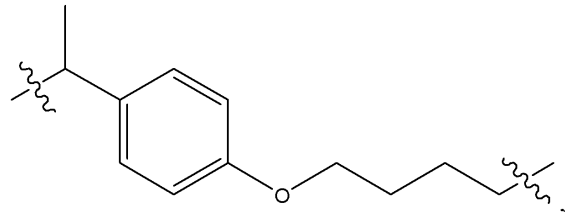
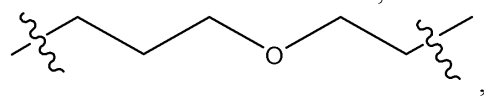
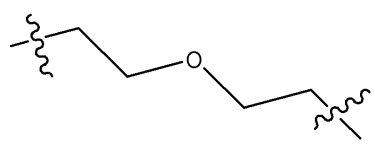
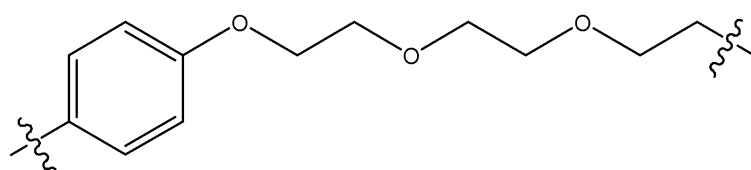
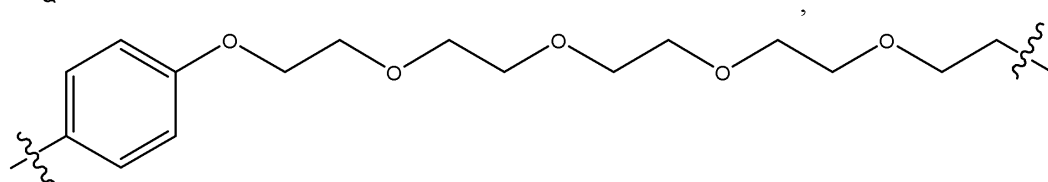
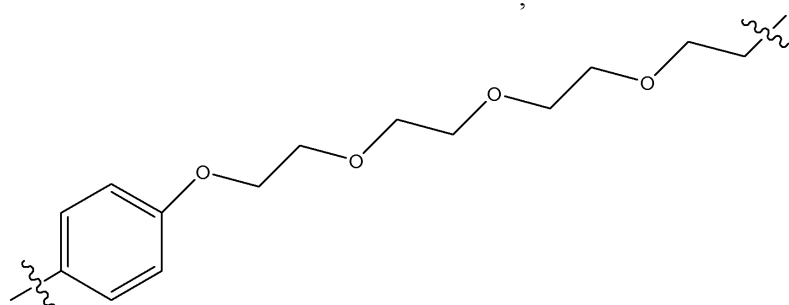
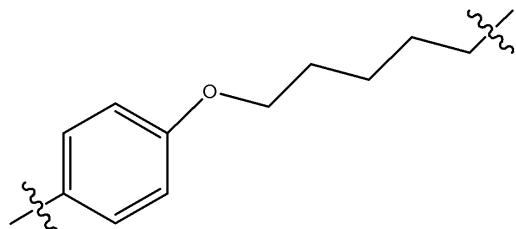
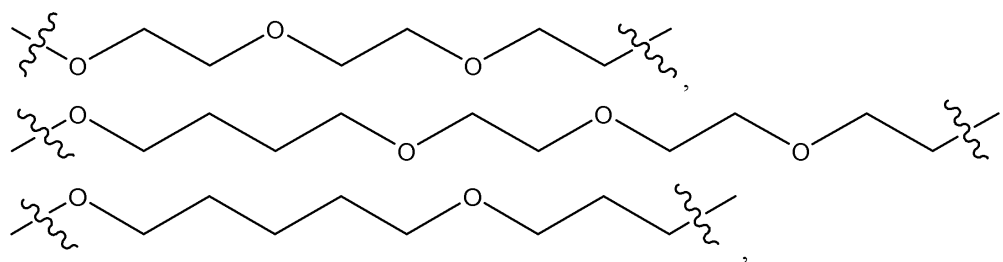
を有し、式中、

P T M は、エストロゲン受容体またはアンドロゲン受容体に結合する小分子タンパク質
標的指向部分であり、

L は、P T M を C L M にカップリングする化学リンカー基であり、ここで L は
(i) 1 ~ 8 個のエチレングリコール単位を有する、置換されていてもよい (ポリ) エチ
レングリコール、ここで各 O は、置換されていてもよい N で置き換えられていてもよく、
化学リンカー基の置換は、アリール、フェニル、ベンジル、アルキル、もしくは複素環よ
り選択される、または

(i i)



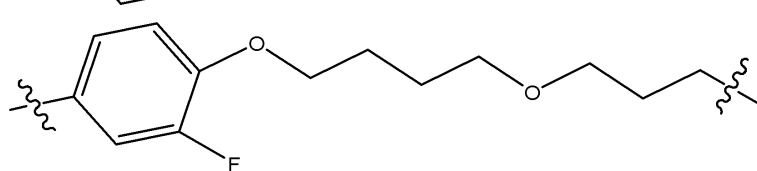
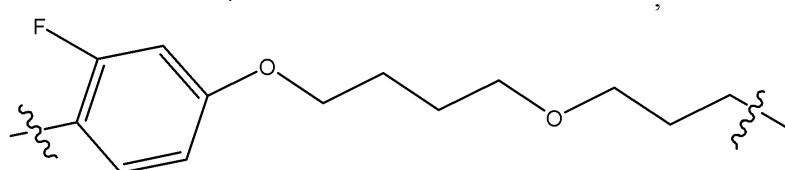
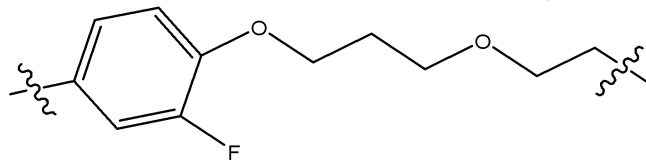
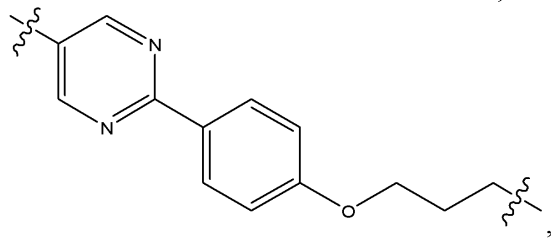
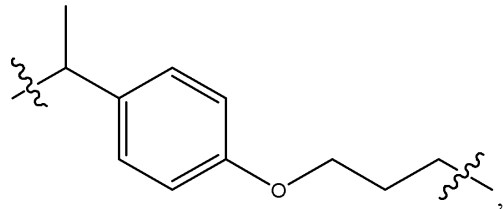
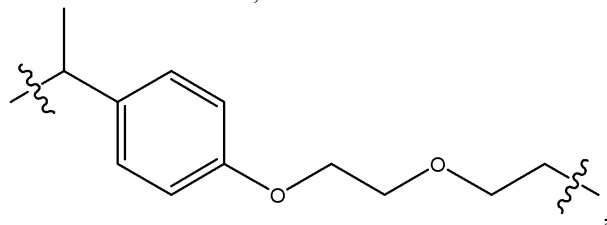
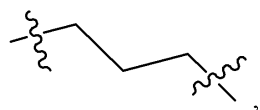
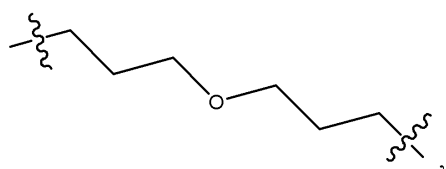


10

20

30

40



10

20

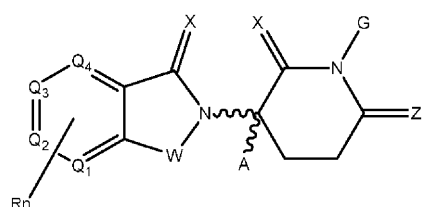
30

, および

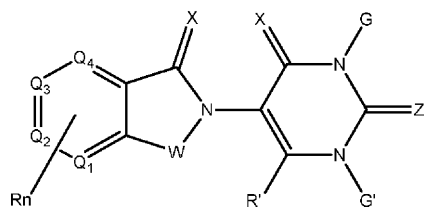
からなる群より選択されるメンバー
より選択され；

C L Mが、以下で表される化学構造：

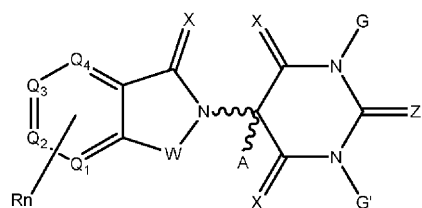
40



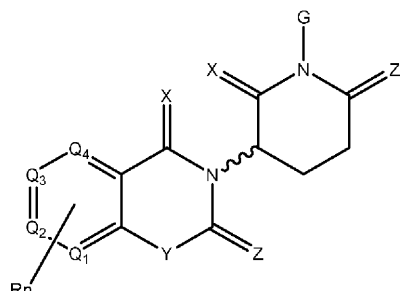
(a)



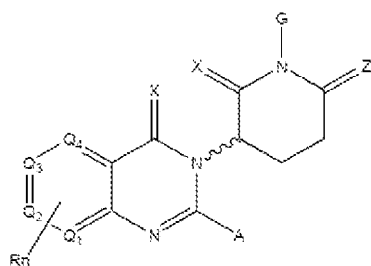
(b)



(c)

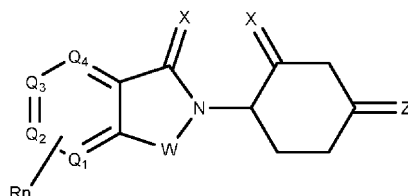


(d)



(e)

または



(f)

(式中、

Wは、 CH_2 、 CHR 、 $\text{C}=\text{O}$ 、 SO_2 、 NH 、及びN - アルキルからなる群より選択され；

各Xは、独立して、不存在、O、及びSからなる群より選択され；

Yは、 NH 、N - アルキル、N - アリール、N - ヘタリール、N - シクロアルキル、N - ヘテロシクリル、O、及びSからなる群より選択され；

Zは、不存在、O、及びSからなる群より選択され；

G及びG'は、独立して、H、アルキル、OH、 R' で置換されていてもよい CH_2 - ヘテロシクリル、及び R' で置換されていてもよいベンジルからなる群より選択され；

Q_1 、 Q_2 、 Q_3 、及び Q_4 は、H、R、N、またはN - オキシドから独立して選択される基で置換される炭素Cを表し；

Aは、独立して、H、アルキル、シクロアルキル、C1、及びFからなる群より選択され；

nは、1 ~ 4の整数であり、

Rは、 $-\text{CONR}'\text{R}''$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{SR}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{CR}'\text{R}''$ 、 $-\text{CR}'\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{アリーール}$ 、 $-\text{ヘタリール}$ 、 $-\text{アルキル}$ 、 $-\text{シクロアルキル}$ 、 $-\text{ヘテロシクリル}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')\text{R}''$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{R}'\text{R}''$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}')\text{R}''$ 、 $-\text{OP}(\text{O})\text{R}'\text{R}''$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}'\text{CONR}'\text{R}''$ 、 $-\text{CONR}'\text{COR}'$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(=\text{N}-\text{CN})\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-\text{CN})\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(=\text{N}-\text{CN})\text{R}''$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(=\text{C}-\text{NO}_2)\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{COR}'$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{C}=\text{N}-\text{OR}')\text{R}''$ 、 $-\text{CR}'=\text{CR}'\text{R}''$ 、 $-\text{CCR}'$ 、 $-\text{S}(\text{C}=\text{O})(\text{C}=\text{N}-\text{R}')\text{R}''$ 、 $-\text{SF}_5$ 、及び $-\text{OCF}_3$ を含み、ここでRはリンカー基(L)と共有結合するように修飾され；

R' 及び R'' は、独立して、H、アルキル、シクロアルキル、アリーール、ヘタリール、

ヘテロシクリルからなる群より選択され；

~~~~~

は、立体特異性（（R）または（S））であっても非立体特異性であってもよい結合を表す）

を有する、セレブロン E 3 ユビキチンリガーゼに結合するサリドマイドもしくはサリドマイド類似体である、化合物、またはその薬学上許容される塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、もしくは多形。

【請求項 2】

以下からなる群より選択される、請求項 1 に記載の化合物：

- 4 - { 3 - [ 4 - ( { 1 - [ 2 - ( 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - 1 , 3 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル ] - 4 , 7 , 10 - トリオキサ - 1 - アザトリデカン - 13 - イル } オキシ ) フェニル ] - 4 , 4 - ジメチル - 5 - オキソ - 2 - スルファニリデンイミダゾリジン - 1 - イル } - 2 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾニトリル ; 10
- 4 - [ 3 - ( 4 - { 3 - [ 3 - ( 2 - { [ 2 - ( 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - 1 , 3 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル ] アミノ } エトキシ ) プロボキシ ] プロボキシ } フェニル ) - 4 , 4 - ジメチル - 5 - オキソ - 2 - スルファニリデンイミダゾリジン - 1 - イル ] - 2 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾニトリル ;
- 4 - { 3 - [ 4 - ( { 1 - [ 2 - ( 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - 1 , 3 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル ] - 4 , 7 , 10 - トリオキサ - 1 - アザドデカン - 12 - イル } オキシ ) フェニル ] - 4 , 4 - ジメチル - 5 - オキソ - 2 - スルファニリデンイミダゾリジン - 1 - イル } - 2 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾニトリル ; 20
- 4 - ( 3 - { 4 - [ ( 1 - { 2 - [ ( 3 S ) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ] - 1 , 3 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル } - 4 , 7 , 10 - トリオキサ - 1 - アザドデカン - 12 - イル ) オキシ ] フェニル } - 4 , 4 - ジメチル - 5 - オキソ - 2 - スルファニリデンイミダゾリジン - 1 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾニトリル ;
- 4 - ( 3 - { 4 - [ ( 1 - { 2 - [ ( 3 R ) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ] - 1 , 3 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル } - 4 , 7 , 10 - トリオキサ - 1 - アザドデカン - 12 - イル ) オキシ ] フェニル } - 4 , 4 - ジメチル - 5 - オキソ - 2 - スルファニリデンイミダゾリジン - 1 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾニトリル ; 30
- 4 - { 3 - [ 4 - ( { 1 - [ 2 - ( 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - 1 , 3 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル ] - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 - ペンタオキサ - 1 - アザオクタデカン - 18 - イル } オキシ ) フェニル ] - 4 , 4 - ジメチル - 5 - オキソ - 2 - スルファニリデンイミダゾリジン - 1 - イル } - 2 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾニトリル ;
- 4 - ( 3 - { 4 - [ 2 - ( 2 - { [ 2 - ( 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - 1 , 3 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル ] アミノ } エトキシ ) エトキシ ] フェニル } - 4 , 4 - ジメチル - 5 - オキソ - 2 - スルファニリデンイミダゾリジン - 1 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾニトリル ; 40
- 4 - [ 3 - ( 4 - { 2 - [ 2 - ( 2 - { [ 2 - ( 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - 1 , 3 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル ] アミノ } エトキシ ) エトキシ ] エトキシ } フェニル ) - 4 , 4 - ジメチル - 5 - オキソ - 2 - スルファニリデンイミダゾリジン - 1 - イル ] - 2 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾニトリル ;
- 4 - [ 3 - ( 4 - { 3 - [ 2 - ( 2 - { [ 2 - ( 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - 1 , 3 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル ] アミノ } 50

エトキシ)エトキシ]プロボキシ}フェニル)-4, 4-ジメチル-5-オキソ-2-スルファニリデンイミダゾリジン-1-イル]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル;

4-{3-[4-(1-[2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]-4, 7, 10-トリオキサ-1-アザテトラデカン-14-イル}オキシ)フェニル]-4, 4-ジメチル-5-オキソ-2-スルファニリデンイミダゾリジン-1-イル}-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル;

4-{[5-(3-{[2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]アミノ}プロボキシ)ベンチル]オキシ}-N-[trans-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2, 2, 4, 4-テトラメチルシクロブチル]ベンズアミド;

4-{4, 4-ジメチル-3-[4-(1-[2-(3-メチル-2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]-4, 7, 10-トリオキサ-1-アザトリデカン-13-イル}オキシ)フェニル]-5-オキソ-2-スルファニリデンイミダゾリジン-1-イル}-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル;

4-[3-(4-{4-[5-{[2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]アミノ}ベンチル]オキシ)フェニル}フェニル)-4, 4-ジメチル-5-オキソ-2-スルファニリデンイミダゾリジン-1-イル]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル;

2-[(9S)-7-(4-クロロフェニル)-4, 5, 13-トリメチル-3-チア-1, 8, 11, 12-テトラアザトリシクロ[8.3.0.0<sup>2</sup>,<sup>6</sup>]トリデカ-2(6), 4, 7, 10, 12-ペンタエン-9-イル]-N-[4-(1-[2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]-4, 7, 10-トリオキサ-1-アザドデカン-12-イル}オキシ)フェニル]アセトアミド;

2-[(9S)-7-(4-クロロフェニル)-4, 5, 13-トリメチル-3-チア-1, 8, 11, 12-テトラアザトリシクロ[8.3.0.0<sup>2</sup>,<sup>6</sup>]トリデカ-2(6), 4, 7, 10, 12-ペンタエン-9-イル]-N-[4-(1-[2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]-4, 7, 10, 13-テトラオキサ-1-アザペンタデカン-15-イル}オキシ)フェニル]アセトアミド;

2-[(9S)-7-(4-クロロフェニル)-4, 5, 13-トリメチル-3-チア-1, 8, 11, 12-テトラアザトリシクロ[8.3.0.0<sup>2</sup>,<sup>6</sup>]トリデカ-2(6), 4, 7, 10, 12-ペンタエン-9-イル]-N-(4-{2-[2-(2-{[2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]アミノ}エトキシ)エトキシ]エトキシ}フェニル)アセトアミド;

N-{3-[(5-ブromo-2-{[4-(1-[2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]-4, 7, 10-トリオキサ-1-アザドデカン-12-イル}オキシ)フェニル]アミノ}ピリミジン-4-イル)アミノ]プロピル}-N-メチルシクロブタンカルボキサミド;

N-{3-[(5-ブromo-2-{[4-(1-[2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]-4, 7, 10, 13, 16-ペンタオキサ-1-アザオクタデカン-18-イル}オキシ)フェニル]アミノ}ピリミジン-4-イル)アミノ]プロピル}-N-メチルシクロブタンカルボキサミド;

N-{3-[(5-ブromo-2-{[4-(1-[2-(2, 6-ジオキソピペリジン

10

20

30

40

50

- 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル]  
] - 4, 7, 10, 13 - テトラオキサ - 1 - アザペンタデカン - 15 - イル} オキシ)  
フェニル] アミノ} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] プロピル} - N - メチルシクロブタ  
ンカルボキサミド;

4 - (4 - { [ (5 Z) - 3 - [2 - (2 - { [2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3  
- イル) - 1, 3 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル] ア  
ミノ} エトキシ) エチル] - 2, 4 - ジオキソ - 1, 3 - チアゾリジン - 5 - イリデン]  
メチル} - 2 - メトキシフェノキシ) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル;  
4 - (4 - { [ (5 Z) - 3 - [3 - (2 - { [2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3  
- イル) - 1, 3 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル] ア  
ミノ} エトキシ) プロピル] - 2, 4 - ジオキソ - 1, 3 - チアゾリジン - 5 - イリデン]  
メチル} - 2 - メトキシフェノキシ) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル;  
4 - (4 - { [ (5 Z) - 3 - {2 - [2 - (2 - { [2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン  
- 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イ  
ル] アミノ} エトキシ) エトキシ] エチル} - 2, 4 - ジオキソ - 1, 3 - チアゾリジン  
- 5 - イリデン] メチル} - 2 - メトキシフェノキシ) - 3 - (トリフルオロメチル) ベ  
ンゾニトリル;

2 - [ (9 S) - 7 - (4 - クロロフェニル) - 4, 5, 13 - トリメチル - 3 - チア -  
1, 8, 11, 12 - テトラアザトリシクロ [8.3.0.0<sup>2</sup>,<sup>6</sup>] トリデカ - 2 (6  
) , 4, 7, 10, 12 - ペンタエン - 9 - イル] - N - [ (1 S) - 1 - [4 - (4 -  
{ [2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒ  
ドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル] アミノ} ブトキシ) フェニル] エチル] アセト  
アミド;

2 - [ (9 S) - 7 - (4 - クロロフェニル) - 4, 5, 13 - トリメチル - 3 - チア -  
1, 8, 11, 12 - テトラアザトリシクロ [8.3.0.0<sup>2</sup>,<sup>6</sup>] トリデカ - 2 (6  
) , 4, 7, 10, 12 - ペンタエン - 9 - イル] - N - [3 - (3 - { [2 - (2, 6  
- ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソ  
インドール - 4 - イル] アミノ} プロポキシ) プロピル] アセトアミド;

2 - [ (9 S) - 7 - (4 - クロロフェニル) - 4, 5, 13 - トリメチル - 3 - チア -  
1, 8, 11, 12 - テトラアザトリシクロ [8.3.0.0<sup>2</sup>,<sup>6</sup>] トリデカ - 2 (6  
) , 4, 7, 10, 12 - ペンタエン - 9 - イル] - N - (3 - { [2 - (2, 6 - ジオ  
キソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインド  
ール - 4 - イル] アミノ} プロピル) アセトアミド;

2 - [ (9 S) - 7 - (4 - クロロフェニル) - 4, 5, 13 - トリメチル - 3 - チア -  
1, 8, 11, 12 - テトラアザトリシクロ [8.3.0.0<sup>2</sup>,<sup>6</sup>] トリデカ - 2 (6  
) , 4, 7, 10, 12 - ペンタエン - 9 - イル] - N - [ (1 S) - 1 - {4 - [2 -  
(2 - { [2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソ - 2, 3  
- ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル] アミノ} エトキシ) エトキシ] フェニル  
} エチル] アセトアミド;

2 - [ (9 S) - 7 - (4 - クロロフェニル) - 4, 5, 13 - トリメチル - 3 - チア -  
1, 8, 11, 12 - テトラアザトリシクロ [8.3.0.0<sup>2</sup>,<sup>6</sup>] トリデカ - 2 (6  
) , 4, 7, 10, 12 - ペンタエン - 9 - イル] - N - [2 - (2 - { [2 - (2, 6  
- ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソ  
インドール - 4 - イル] アミノ} エトキシ) エチル] アセトアミド;

2 - [ (9 S) - 7 - (4 - クロロフェニル) - 4, 5, 13 - トリメチル - 3 - チア -  
1, 8, 11, 12 - テトラアザトリシクロ [8.3.0.0<sup>2</sup>,<sup>6</sup>] トリデカ - 2 (6  
) , 4, 7, 10, 12 - ペンタエン - 9 - イル] - N - [ (1 R) - 1 - [4 - (4 -  
{ [2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒ  
ドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル] アミノ} ブトキシ) フェニル] エチル] アセト  
アミド;

10

20

30

40

50



2 - [ ( 9 S ) - 7 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 , 5 , 1 3 - トリメチル - 3 - チア - 1 , 8 , 1 1 , 1 2 - テトラアザトリシクロ [ 8 . 3 . 0 . 0 <sup>2</sup> , <sup>6</sup> ] トリデカ - 2 ( 6 ) , 4 , 7 , 1 0 , 1 2 - ペンタエン - 9 - イル ] - N - [ ( 1 R ) - 1 - { 4 - [ 2 - ( 2 - { [ 2 - ( 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - 1 , 3 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル ] アミノ } エトキシ ) エトキシ ] フェニル } エチル ] アセトアミド ;

2 - [ ( 9 S ) - 7 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 , 5 , 1 3 - トリメチル - 3 - チア - 1 , 8 , 1 1 , 1 2 - テトラアザトリシクロ [ 8 . 3 . 0 . 0 <sup>2</sup> , <sup>6</sup> ] トリデカ - 2 ( 6 ) , 4 , 7 , 1 0 , 1 2 - ペンタエン - 9 - イル ] - N - [ ( 1 R ) - 1 - [ 4 - ( 3 - { [ 2 - ( 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - 1 , 3 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル ] アミノ } プロポキシ ) フェニル ] エチル ] アセトアミド ;

10

2 - [ ( 9 S ) - 7 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 , 5 , 1 3 - トリメチル - 3 - チア - 1 , 8 , 1 1 , 1 2 - テトラアザトリシクロ [ 8 . 3 . 0 . 0 <sup>2</sup> , <sup>6</sup> ] トリデカ - 2 ( 6 ) , 4 , 7 , 1 0 , 1 2 - ペンタエン - 9 - イル ] - N - { 2 - [ 4 - ( 3 - { [ 2 - ( 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - 1 , 3 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル ] アミノ } プロポキシ ) フェニル ] ピリミジン - 5 - イル } アセトアミド ;

2 - [ ( 9 S ) - 7 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 , 5 , 1 3 - トリメチル - 3 - チア - 1 , 8 , 1 1 , 1 2 - テトラアザトリシクロ [ 8 . 3 . 0 . 0 <sup>2</sup> , <sup>6</sup> ] トリデカ - 2 ( 6 ) , 4 , 7 , 1 0 , 1 2 - ペンタエン - 9 - イル ] - N - { 4 - [ 3 - ( 2 - { [ 2 - ( 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - 1 , 3 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル ] アミノ } エトキシ ) プロポキシ ] - 3 - フルオロフェニル } アセトアミド ;

20

2 - [ ( 9 S ) - 7 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 , 5 , 1 3 - トリメチル - 3 - チア - 1 , 8 , 1 1 , 1 2 - テトラアザトリシクロ [ 8 . 3 . 0 . 0 <sup>2</sup> , <sup>6</sup> ] トリデカ - 2 ( 6 ) , 4 , 7 , 1 0 , 1 2 - ペンタエン - 9 - イル ] - N - { 4 - [ 4 - ( 3 - { [ 2 - ( 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - 1 , 3 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル ] アミノ } プロポキシ ) ブトキシ ] - 2 - フルオロフェニル } アセトアミド ;

30

2 - [ ( 9 S ) - 7 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 , 5 , 1 3 - トリメチル - 3 - チア - 1 , 8 , 1 1 , 1 2 - テトラアザトリシクロ [ 8 . 3 . 0 . 0 <sup>2</sup> , <sup>6</sup> ] トリデカ - 2 ( 6 ) , 4 , 7 , 1 0 , 1 2 - ペンタエン - 9 - イル ] - N - { 4 - [ 4 - ( 3 - { [ 2 - ( 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - 1 , 3 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル ] アミノ } プロポキシ ) ブトキシ ] - 3 - フルオロフェニル } アセトアミド ; 及び

2 - [ ( 9 R ) - 7 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 , 5 , 1 3 - トリメチル - 3 - チア - 1 , 8 , 1 1 , 1 2 - テトラアザトリシクロ [ 8 . 3 . 0 . 0 <sup>2</sup> , <sup>6</sup> ] トリデカ - 2 ( 6 ) , 4 , 7 , 1 0 , 1 2 - ペンタエン - 9 - イル ] - N - [ 4 - ( { 1 - [ 2 - ( 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - 1 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル ] - 4 , 7 , 1 0 - トリオキサ - 1 - アザドデカン - 1 2 - イル } オキシ ) フェニル ] アセトアミド。

40

#### 【請求項 3】

前記 P T M 基が、アンドロゲン受容体に結合する部分である、請求項 1 に記載の化合物。

#### 【請求項 4】

前記 P T M 基が、アンドロゲン受容体阻害剤、およびエストロゲン受容体阻害剤より選択される、請求項 1 に記載の化合物。

#### 【請求項 5】

前記 P T M が、エストロゲン受容体 ( E R ) に結合する部分である、請求項 1 に記

50

載の化合物。

【請求項 6】

請求項 2 に記載の化合物、及び薬学上許容される担体、添加剤、及び／または賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 7】

請求項 2 に記載の化合物の有効量を含む、患者における疾患状態または症状を治療するための医薬組成物であって、調節不全のタンパク質活性が該疾患状態または症状の原因である、医薬組成物。

【請求項 8】

前記疾患状態または症状が、癌である、請求項 7 に記載の医薬組成物。

10

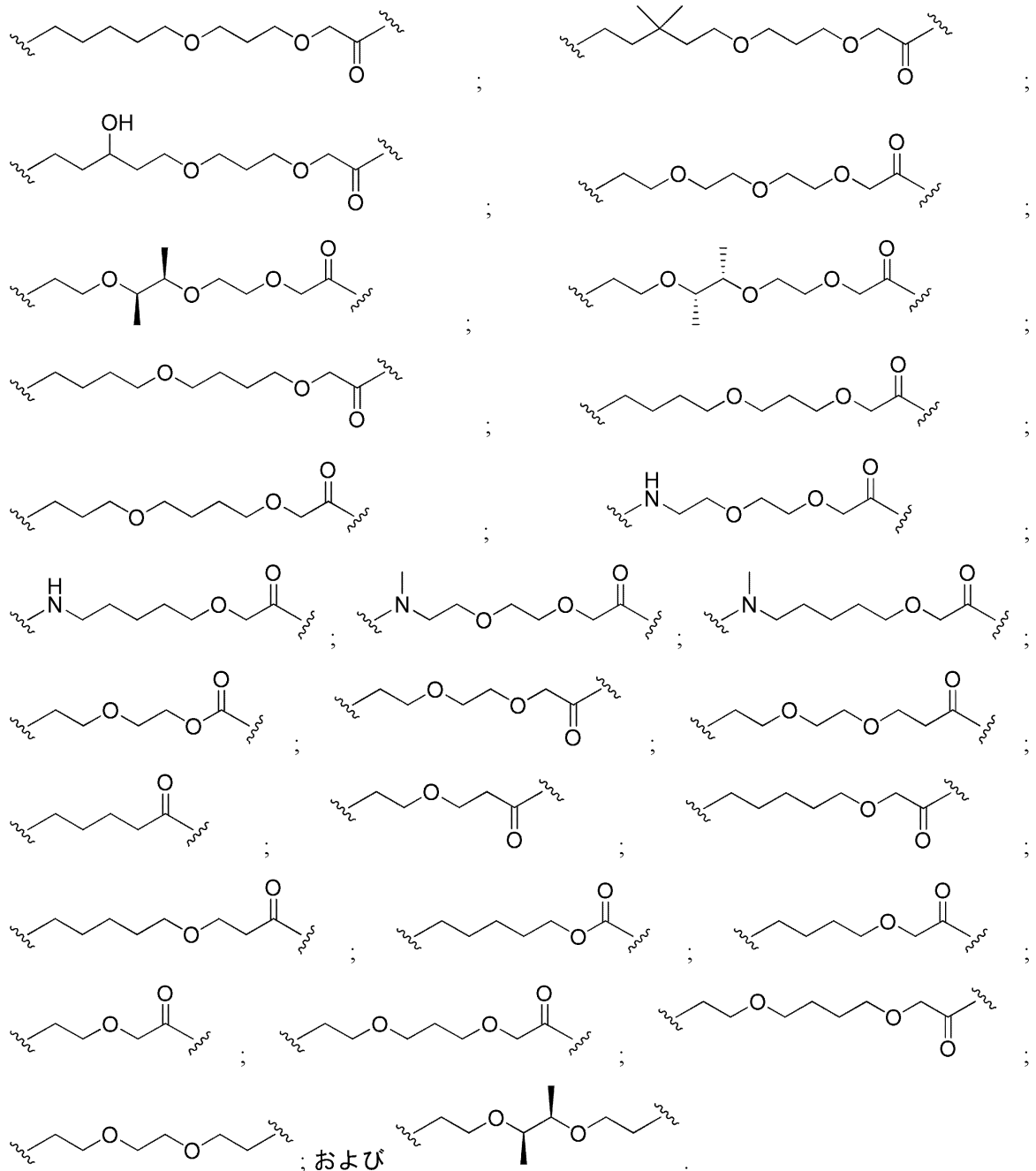
【請求項 9】

前記癌が、扁平細胞癌、基底細胞癌、腺癌、肝細胞癌、及び腎細胞癌；膀胱、腸、乳房、子宮頸部、結腸、食道、頭部、腎臓、肝臓、肺、頸部、卵巣、脾臓、前立腺、及び胃の癌；白血病；良性及び悪性リンパ腫、特にバーキットリンパ腫及び非ホジキンリンパ腫；良性及び悪性黒色腫；骨髓増殖性疾患；多発性骨髄腫、肉腫、これには、ユーイング肉腫、血管肉腫、カポジ肉腫、脂肪肉腫、筋肉腫、末梢性神経上皮腫、滑膜肉腫、神経膠腫、星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫、神経膠芽腫、神経芽細胞腫、神経節腫、神経節膠腫、髄芽細胞腫、脊髄細胞腫、髄膜腫、髄膜肉腫、神経線維腫、及びシュワン細胞腫が含まれ；腸癌、乳癌、前立腺癌、子宮頸癌、子宮癌、肺癌、卵巣癌、精巣癌、甲状腺癌、星状細胞腫、食道癌、脾癌、胃癌、肝臓癌、結腸癌、黒色腫；癌肉腫、ホジキン病、ウィルムス腫瘍、奇形癌腫、T細胞性急性リンパ芽球性白血病（T - ALL）、T細胞性リンパ芽球性リンパ腫（T - L L）、末梢性T細胞リンパ腫、成人T細胞白血病、Pre - B ALL、Pre - Bリンパ腫、巨大B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、B細胞ALL、フィラデルフィア染色体陽性ALL、またはフィラデルフィア染色体陽性CMLである、請求項 8 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 10】

リンカー（L）が、以下：



からなる群より選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、米国仮出願番号第 61 / 979 , 351 号、2014 年 4 月 14 日出願、タイトル「IMIDE - BASED MODULATORS OF PROTEOLYSIS AND ASSOCIATED METHODS OF USE」の利益及び優先権を主張する国際 PCT 出願であり、先の出願は、そのまま全体が本明細書中に参照として援用される。

【0002】

参照による援用

連邦規則第 37 部門第 1 . 52 条第 ( e ) 項に従い、コンピューターで読み込み可能な形式の配列表情報を、Patent In - 3 . 5 を使用して、ファイル名：Sequen

10

20

30

40

50

ce\_Listing\_ST25.txt; サイズ2KB; 作成日: 2015年4月14日として、txtフォーマットにて本明細書とともに提出し、この配列表情報は、そのまま全体が本明細書により参照として援用される。

#### 【0003】

##### 発明の分野

本説明は、イミド系化合物、及びそれを含む二機能性化合物、ならびに関連する使用方法を提供する。二機能性化合物は、特に本発明による二機能性化合物により分解及び/またはさもなくば阻害される様々なポリペプチド及び他のタンパク質に関して、標的指向ユビキチン化のモジュレーターとして有用である。

#### 【背景技術】

#### 【0004】

##### 背景

ほとんどの小分子薬物は、酵素または受容体と、ぴったりした明確に定義されたポケットにて結合する。一方で、タンパク質-タンパク質相互作用は、タンパク質の巨大な接触表面及び浅い溝または平坦な界面故に、小分子を用いて標的とすることが非常に困難である。E3ユビキチンリガーゼ(そのうちの数百種はヒトで知られている)は、ユビキチン化の基質特異性を与え、したがって、それらの特定タンパク質基質に対する特異性故に、総合的なプロテアソーム阻害剤よりも魅力的な治療標的である。E3リガーゼのリガンド開発は、一部には、タンパク質-タンパク質相互作用を破壊せざるを得ないという事実故に、困難であることが明らかになってきた。しかしながら、最近の開発により、これらのリガーゼに結合する特異的リガンドが提供されている。例えば、最初の小分子E3リガーゼ阻害剤であるニュートリンの発見以来、E3リガーゼを標的とするさらなる化合物が報告されてきているが、しかしながらこの分野は依然として発展途上である。

#### 【0005】

治療薬の可能性があるE3リガーゼの1種は、フォンヒッペル・リンドウ(VHL)腫瘍抑制因子である。VHLは、基質認識サブユニット/E3リガーゼ複合体VCB(これにはエロンギンB及びCが含まれる)、ならびにカリン-2及びRbx1を含む複合体を含む。VHLの主な基質は、低酸素誘導因子1(HIF-1)、すなわち、低酸素レベルに反応して、血管新生促進性増殖因子VEGF及び赤血球誘導サイトカインエリスロポエチンなどの遺伝子を上方制御する転写因子である。本発明者らは、癌、慢性貧血、及び虚血<sup>2</sup>の重要な標的であるE3リガーゼの基質認識サブユニット、VCBに対する初めてのフォンヒッペル・リンドウ(VHL)小分子リガンドを作り出し、結晶構造を得ることで、その化合物が、VHLの主な基質である転写因子HIF-1の結合様式を模倣することを確認した。

#### 【0006】

セレブロンは、ヒトではCRBN遺伝子によりコードされるタンパク質である。CRBN相同分子種は、植物からヒトまで高度に保存されており、このことは、その生理学的重要性を強調している。セレブロンは、損傷DNA結合タンパク質1(DDB1)、カリン-4A(CUL4A)、及びカリン調節因子1(ROC1)と、E3ユビキチンリガーゼ複合体を形成する。この複合体は、多数の他のタンパク質をユビキチン化する。その機構はまだ完全には解明されていないが、セレブロンによる標的タンパク質のユビキチン化により、線維芽細胞増殖因子8(FGF8)及び線維芽細胞増殖因子10(FGF10)のレベルの上昇がもたらされる。FGF8は、次いで、多数の発生過程、例えば四肢及び聴覚小胞形成などを調節する。その最終結果は、このユビキチンリガーゼ複合体が胚において四肢伸長に重要であるというものである。セレブロン不在下では、DDB1は、DNA損傷結合タンパク質として機能するDDB2と複合体を形成する。

#### 【0007】

サリドマイドは、多数の免疫症候の治療に認可されてきているが、多発性骨髄腫を含むある特定の腫瘍性疾患の治療についても認可されている。サリドマイド及び複数のその類似体は、多発性骨髄腫の他にも、様々な他の型の癌の治療で使用するために現在研究中で

10

20

30

40

50

ある。サリドマイドの抗腫瘍活性の正確な機構は依然として解明途中であるものの、血管新生を阻害することは知られている。このイミド化合物の生物学を考察する最近の文献としては、Luら Science 343, 305 (2014) (非特許文献1) 及びKronkeら Science 343, 301 (2014) (非特許文献2) が挙げられる。

#### 【0008】

意義深いことに、サリドマイド及びその類似体、例えばボマリドミド及びレナリドミドは、セレブロンと結合することが知られている。これらの作用剤は、セレブロンと結合し、複合体の特異性を改変して、多発性骨髄腫増殖に必須の転写因子であるIkaros (IKZF1) 及びAiolos (IKZF3) のユビキチン化及び分解を誘導する。実際、セレブロンの発現が多いほど、多発性骨髄腫の治療におけるイミド薬物の効力が高くなるという関連性が見られた。

10

#### 【0009】

疾患、特に多発性骨髄腫など、過形成及び癌の効果的な治療に対する継続的な需要が当該分野に存在する。しかしながら、非特異的效果、ならびに特定クラスのタンパク質、例えば転写因子を標的として調節することができないことが、結局、有効な抗癌剤の開発の障壁となったままである。そのため、セレブロンの基質特異性を活用または増強し、それと同時に、広範囲のタンパク質クラスが特異的に標的とされ調節されることが可能のように「調節可能である」、小分子治療薬は、治療薬として非常に有用であるだろう。

20

#### 【先行技術文献】

#### 【非特許文献】

#### 【0010】

【非特許文献1】Luら Science 343, 305 (2014)

【非特許文献2】Kronkeら Science 343, 301 (2014)

#### 【発明の概要】

#### 【0011】

本開示は、内在性タンパク質をE3ユビキチンリガーゼへと動員して分解させるように機能する二機能性化合物、及びその使用方法に関する。詳細には、本開示は、二機能性すなわちタンパク質分解標的指向性キメラ (PROTAC) 化合物を提供し、本化合物は、本明細書に記載されるとおり、二機能性化合物により分解及び/またはさもなくば阻害される様々なポリペプチド及び他のタンパク質の標的指向ユビキチン化のモジュレーターとして有用性を見出す。本明細書中提供される化合物の利点は、事実上あらゆるタンパク質クラスまたはファミリーからの選択的なポリペプチド分解/阻害と一致して、広範囲の薬理活性が可能であるということである。また、本説明は、癌などの疾患状態、例えば、多発性骨髄腫などの治療または寛解のため、本明細書中記載されるとおりの化合物を有効量で使用方法を提供する。

30

#### 【0012】

したがって、1つの態様において、本開示は、本明細書中記載されるとおりの新規イミド系化合物を提供する。

#### 【0013】

40

さらなる態様において、本開示は、二機能性すなわちPROTAC化合物を提供し、この化合物は、標的タンパク質/ポリペプチドが、ユビキチンリガーゼのすぐ近くに配置されてそのタンパク質の分解 (及び阻害) がもたらされるように、E3ユビキチンリガーゼ結合部分 (すなわち、E3ユビキチンリガーゼのリガンドまたは「ULM」基)、及び標的タンパク質と結合する部分 (すなわち、タンパク質/ポリペプチド標的指向リガンドまたは「PTM」基) を含む。好適な実施形態において、ULMは、セレブロンE3ユビキチンリガーゼ結合部分 (すなわち、「CLM」) である。例えば、二機能性化合物の構造は、以下：



50

のとおり示すことができる。

【 0 0 1 4 】

本明細書中示されるとおりの P T M 部分及び C L M 部分のそれぞれの配置ならびにそれらの個数は、例示として提供されるにすぎず、いかなる方法においても化合物を制限することを意図しない。当業者には当然のことながら、本明細書中記載されるとおりの二機能性化合物は、それぞれの機能部分の個数及び配置を希望どおり変化させて合成することができる。

【 0 0 1 5 】

ある特定の実施形態において、二機能性化合物は、さらに、化学リンカー（「 L 」）を含む。この場合、二機能性化合物の構造は、以下：



のとおり示すことができ、図中、 P T M は、タンパク質 / ポリペプチド標的指向部分であり、 L はリンカーであり、及び C L M は、セレブロン E 3 ユビキチンリガーゼ結合部分である。

【 0 0 1 6 】

ある特定の好適な実施形態において、 E 3 ユビキチンリガーゼはセレブロンである。したがって、ある特定のさらなる実施形態において、二機能性化合物の C L M は、イミド、アミド、チオアミド、チオイミド由来部分などの化学基を含む。さらなる実施形態において、 C L M は、フタルイミド基またはその類似体もしくは誘導体を含む。さらなる追加の実施形態において、 C L M は、フタルイミドグルタルイミド基またはその類似体もしくは誘導体を含む。さらなる他の実施形態において、 C L M は、サリドマイド、レナリドミド、ポマリドミド、及びそれらの類似体もしくは誘導体からなる群のメンバーを含む。

【 0 0 1 7 】

ある特定の実施形態において、本明細書中記載されるとおりの化合物は、複数の C L M 、複数の P T M 、複数の化学リンカー、またはそれらの組み合わせを含む。

【 0 0 1 8 】

さらなる態様において、本説明は、本明細書中記載されるとおりの化合物またはその塩を有効量で、及び薬学上許容される担体を含む治療組成物を提供する。治療組成物は、患者または対象、例えば、ヒトなどの動物において、タンパク質分解を調節するので、分解タンパク質を通じて調節される疾患状態または症状の治療または寛解に使用することができる。ある特定の実施形態において、本明細書中記載されるとおりの治療組成物は、疾患、例えば、癌の治療または寛解のため、目的のタンパク質の分解を実現するのに使用されてもよい。さらに別の態様において、本説明は、細胞における標的タンパク質のユビキチン化 / 分解の方法を提供する。ある特定の実施形態において、本方法は、 C L M 及び P T M を含み、好ましくはそれらがリンカー部分を通じて連結されている、本明細書中記載されるとおりの二機能性化合物を、本明細書中でいずれにしる記載されるとおりに、投与することを含み、この場合、標的タンパク質がユビキチンリガーゼのすぐ近くに配置された場合に標的タンパク質の分解が起こり、その結果標的タンパク質の分解 / 効果の阻害及びタンパク質レベルの制御がもたらされるように、 C L M は P T M とカップリングされており、かつ C L M はユビキチン経路タンパク質（例えば、ユビキチンリガーゼ、好ましくは E 3 ユビキチンリガーゼ、例えば、セレブロンなど）を認識し、かつ P T M は標的タンパク質を認識する。本説明がもたらすタンパク質レベルの制御は、患者の細胞で標的タンパク質のレベルを低下させることにより、そのタンパク質を通じて調節される疾患状態または症状の治療を提供する。

【 0 0 1 9 】

さらなる態様において、本説明は、 C L M の結合親和性を査定する（すなわち、判定する及び / または測定する）方法を提供する。ある特定の実施形態において、本方法は、目的の試験作用剤または化合物、例えば、イミド部分、例えば、フタルイミド基、フタルイミドグルタルイミド基、誘導体化サリドマイド、誘導体化レナリドミド、または誘導体化

10

20

30

40

50

ポマリドミドを持つ作用剤または化合物を提供すること、ならびにレブロンと結合及び／またはセレブロンの活性を阻害することが既知の作用剤または化合物と比較することで、試験作用剤または化合物が持つセレブロン結合親和性及び／または阻害活性を比較することを含む。

#### 【 0 0 2 0 】

さらに別の態様において、本説明は、対象または患者、例えば、ヒトなどの動物において、疾患、障害、またはその症候を治療または寛解する方法を提供し、本方法は、そのような方法を必要としている対象に、本明細書中記載されるとおりの化合物またはその塩を有効量、例えば、治療上有効量で、薬学上許容される担体とともに含む組成物を投与することを含み、この場合、組成物は、対象において疾患、障害、またはその症候を治療または寛解するのに有効である。

10

#### 【 0 0 2 1 】

別の態様において、本説明は、本発明による化合物を用いて、生体系における目的のタンパク質の分解の効果を同定する方法を提供する。

#### 【 0 0 2 2 】

上記の全般的な利用領域は、例示として示されるにすぎず、本開示及び添付の請求項の範囲を制限することを意図しない。本発明の組成物、方法、及びプロセスに関連するさらなる目的及び利点が、本請求項、説明、及び実施例に照らして、当業者にはお分かりいただけるだろう。例えば、本発明の様々な態様及び実施形態は、多数の組み合わせで利用されてもよく、そのような組み合わせは全て、本説明により明らかに考慮されている。こうしたさらなる利点、目的、及び実施形態は、本発明の範囲内に明らかに含まれている。本発明の背景を例示するために、及び特別な場合には、発明の実施に関してさらなる詳細を提供するために、本明細書中使用される文献及び他の資料は、参照として援用される。

20

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【 0 0 2 3 】

添付の図面は、本明細書に組み込まれてその一部を形成しており、本発明の複数の実施形態を例示するとともに、説明と一緒に本発明の原理を説明する役割を果たす。図面は、本発明の実施形態の例示のみを目的とし、本発明を制限するものと解釈されるべきではない。本発明のさらなる目的、特長、及び利点が、本発明の例示の実施形態を示す添付の図面と合わせて以下の詳細な説明から明らかとなるだろう。

30

#### 【 0 0 2 4 】

【図 1】PROTAC 機能の一般原則の例示。(A) 例示の PROTAC は、タンパク質標的指向部分 (PTM; 濃色の四角)、ユビキチンリガーゼ結合部分 (ULM; 薄色の三角)、及び PTM を ULM とカップリングまたは連結する任意選択のリンカー部分 (L; 黒線) を含む。(B) 本明細書中記載されるとおりの PROTAC の機能的使用を例示。簡単に述べると、ULM は特定の E3 ユビキチンリガーゼを認識してこれと結合し、PTM は標的タンパク質と結合してこれを E3 ユビキチンリガーゼのすぐ近くに動員する。典型的には、E3 ユビキチンリガーゼは、E2 ユビキチン結合タンパク質と複合体化し、単独または E2 タンパク質を介してのいずれかで、標的タンパク質上でのイソペプチド結合を介したリジンへのユビキチン (濃色丸) 結合を触媒する。ポリユビキチン化タンパク質 (最右側) は、次いで、細胞のプロテアソーム機構による分解の標的となる。

40

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【 0 0 2 5 】

#### 詳細な説明

以下に詳細な説明を提供して、当業者が本発明を実施する助けとする。当業者なら、本開示の精神または範囲から逸脱することなく、本明細書中記載される実施形態に修飾及び変更を加えることができる。本明細書中言及される文献、特許出願、特許、図面、及び他の参照は全て、そのまま全体が参照として明らかに援用される。

#### 【 0 0 2 6 】

本明細書で記載されるのは、E3 ユビキチンリガーゼタンパク質、例えば、セレブロン

50

と、標的タンパク質が、E3ユビキチンリガーゼタンパク質と標的タンパク質を結び付ける二機能性すなわちキメラ構築物により、いったんすぐ近くに配置されると、そのE3ユビキチンリガーゼタンパク質が、標的タンパク質をユビキチン化するという、予期せぬ驚くべき発見に関連する、組成物及び方法である。したがって、本発明は、タンパク質標的結合部分(「PTM」)とカップリングしたE3ユビキチンリガーゼ結合部分(「ULM」)を含むそのような化合物及び組成物を提供し、そのような化合物及び組成物は、選択された標的タンパク質のユビキチン化をもたらし、その結果、プロテアソームにより標的タンパク質が分解される(図1を参照)。本発明はまた、組成物ライブラリー及びその使用も提供する。

#### 【0027】

特に他に定義されない限り、本明細書中使用される技術用語及び科学用語は全て、本発明が属する分野の当業者により一般的に理解されるのと同じ意味を有する。本説明において使用される用語法は、特定の実施形態を説明するためにすぎず、本発明を制限することを意図しない。

#### 【0028】

ある範囲の値が提示される場合、当然のことながら、文脈ではっきりと指定されない限り(例えば炭素原子の個数が含まれる基の場合、そのような場合、その範囲内に含まれる炭素原子の各個数が提示される)、その範囲の上限及び下限と、その範囲に存在する任意の他の指定されるまたは存在する値との間に存在する各値が、下限値の10分の1の単位までで、本発明に包含される。これらのより狭い範囲の上限及び下限は、独立して、より狭い範囲に含まれてもよく、より狭い範囲もまた本発明に包含され、指定される範囲において具体的に排除される任意の限界値の対象である。指定される範囲が限界値の片方または両方を含む場合、それら含まれる限界値のいずれかまたは両方を含まない範囲も、本発明に含まれる。

#### 【0029】

以下の用語を使用して、本発明を説明する。用語が本明細書中具体的に定義されない場合、その用語は、本発明の説明でその用語が使用される文脈においてその語に意味を当てはめる当業者により当該分野で認識される意味が与えられる。

#### 【0030】

冠詞の「1つの(a)」及び「1つの(an)」は、本明細書中及び添付の請求項において使用される場合、文脈において特に明示されない限り、その冠詞の文法上の目的語が1つまたは1つより多い(すなわち、少なくとも1つである)ことを示す。例として、「1つの要素(an element)」は、1つの要素または1つより多い要素を意味する。

#### 【0031】

「及び/または(and/or)」という語句は、本明細書中及び添付の請求項において使用される場合、当然のことながら、そのように接続される要素の「片方または両方」を意味する、すなわち、それらの要素は、ある場合は接続して存在し、他の場合には離接して存在する。複数の要素が「及び/または」で列挙される場合も、同様に、すなわち、そのように接続された要素の「1つまたは複数」であるとみなされるべきである。「及び/または」節により具体的に特定される要素以外の他の要素は、任意選択で存在してもよい。すなわち、制限するものではなく例として、「A及び/またはB」という記述は、「含む(comprising)」などの非制限用語と合わせて使用される場合、1つの実施形態では、Aのみ(任意選択でB以外の要素を含む)を示し;別の実施形態では、Bのみ(任意選択でA以外の要素を含む)を示し;さらに別の実施形態では、A及びBの両方(任意選択で他の要素を含む)を示すことなどが可能である。

#### 【0032】

本明細書中及び添付の請求項において使用される場合、「または(or)」は、当然のことながら、上記で定義されるとおりの「及び/または」と同じ意味を有する。例えば、列挙において項目を分断する場合、「または」または「及び/または」は、包括的である

10

20

30

40

50



、すなわち、複数のまたは列挙される要素及び任意選択で列挙されていない追加項目の少なくとも1つを含むが、1つより多い場合も含むと解釈されるはずである。「1つのみの (only one of)」または「正確に1つの (exactly one of)」または請求項で使用される場合の「からなる (consisting of)」など、それと反対して明確に示される用語のみが、複数のまたは列挙される要素のうちのまさに1つの要素を含むことを示す。概して、「または」という用語は、本明細書中使用される場合、排他性の用語、例えば「いずれか (either)」、「1つの (one of)」、「1つのみの」、または「正確に1つの」などが先行する場合にのみ、排他的選択肢（すなわち、「一方または他方、ただし両方ではない」）を示すものと解釈されるはずである。

10

#### 【0033】

請求項において、ならびに上記の明細書において、「含む (comprising)」、「含む (including)」、「有する (carrying)」、「有する (having)」、「含む (containing)」、「含む (involving)」、「保持する (holding)」、「を構成する (composed of)」などの移行句は全て、当然のことながら非制限的である、すなわち、目的語のものを含むがそれに限定されないことを意味する。「からなる (consisting of)」及び「本質的に～からなる (consisting essentially of)」という移行句のみが、United States Patent Office Manual of Patent Examining Procedures, Section 2111.03に明記されるとおり、それぞれ、制限的または半制限的移行句のはずである。

20

#### 【0034】

本明細書中及び添付の請求項において使用される場合、1つまたは複数の要素の列挙に関連して「少なくとも1つ (at least one)」という語句は、当然のことながら、その要素の列挙のうちいずれか1つまたは複数の要素から選択される少なくとも1つの要素であるが、必ずしも、要素の列挙内で具体的に列挙される1つ1つの要素の少なくとも1つを含むのではなく、要素の列挙中の要素の任意の組み合わせを排除しない。この定義は、「少なくとも1つ」という語句がかかる要素の列挙内で具体的に特定される要素以外の要素が、具体的に特定される要素に関連するかしないかに関わらず、任意選択で存在してもよいことも可能にする。すなわち、制限するものではなく例として、「A及びBの少なくとも1つ」（あるいは、同等に「AまたはBの少なくとも1つ」、あるいは、同等に「A及び/またはBの少なくとも1つ」）は、1つの実施形態では、任意選択で複数の場合も含めて少なくとも1つのAを示し、ただしBは存在せず（及び任意選択でB以外の要素を含む）；別の実施形態では、任意選択で複数の場合も含めて少なくとも1つのBを示し、ただしAは存在せず（及び任意選択でA以外の要素を含む）；さらに別の実施形態では、任意選択で複数の場合も含めて少なくとも1つのA、及び任意選択で複数の場合も含めて少なくとも1つのBを示す（及び任意選択で他の要素を含む）を示すことなどが可能である。

30

#### 【0035】

当然のことながら、複数の工程または行為を含む本明細書中記載される特定の方法において、その方法の工程または行為の順序は、文脈で特に指定がない限り、その方法の工程または行為が記載される順序に必ずしも限定されない。

40

#### 【0036】

「同時投与 (co-administration)」及び「同時投与する (co-administering)」または「併用療法 (combination therapy)」という用語は、治療薬が、同時に、ある程度、好ましくは有効量で、患者に存在する限りにおいて、同時に行われる投与（2種以上の治療薬の同時投与）及び時間の異なる投与（1種または複数の治療薬を、さらなる治療薬または作用剤の投与とは異なる時点で投与すること）の両方を示す。ある特定の好適な態様において、本明細書中記載される

50

本化合物の1種または複数が、少なくとも1種のさらなる生体活性作用剤、特に抗癌剤をはじめとする作用剤と併用して同時投与される。特に好適な態様において、化合物の同時投与は、抗癌活性を含めて相乗的活性及び/または治療をもたらす。

#### 【0037】

「化合物」という用語は、本明細書中使用される場合、特に記載がない限り、本明細書中開示される特定化学化合物のいずれかを示し、その互変異性体、位置異性体、幾何異性体、及び当てはまる場合は光学異性体（鏡像異性体）及び他の立体異性体（ジアステレオマー）を含む立体異性体、ならびに文脈上当てはまる場合、その薬学上許容される塩及び誘導体（プロドラッグ形を含む）を含む。使用される文脈内において、「化合物」という用語は、概して、単独の化合物を示すが、開示される化合物の立体異性体、位置異性体、及び/または光学異性体（ラセミ混合物を含む）、ならびに特定の鏡像異性体またはいずれかの鏡像異性体に偏った混合物などの、他の化合物も含んでもよい。この用語はまた、文脈において、作用部位への化合物の投与及び送達を促進するように修飾されたプロドラッグ形の化合物も示す。なお、本化合物の記載において、それに関連する多数の置換基及び可変項目が、特に、記載される。当業者には当然のことながら、本明細書記載される分子は、本明細書で一般に記載されるとおり、安定化合物である。結合が示される場合、示される化合物の文脈内で、二重結合及び単結合の両方が表されている。

#### 【0038】

「ユビキチンリガーゼ」という用語は、特定の基質タンパク質へのユビキチン移動を促進することで、その基質タンパク質を分解の標的とする、タンパク質ファミリーを示す。例えば、セレブロンは、単独で、またはE2ユビキチン結合酵素との組み合わせで、ユビキチンを標的タンパク質のリジンに結合させ、その結果、特定のタンパク質基質をプロテアソームによる分解の標的とする、E3ユビキチンリガーゼタンパク質である。すなわち、E3ユビキチンリガーゼは、単独でまたはE2ユビキチン結合酵素との組み合わせで、標的タンパク質へのユビキチン移動を担っている。一般に、ユビキチンリガーゼは、2番目のユビキチンが1番目のものに結合し；3番目が2番目に結合する、というポリユビキチン化に参与する。ポリユビキチン化は、プロテアソームによる分解のために、タンパク質を標識する。しかしながら、ユビキチン化事象の中には、モノユビキチン化に限定されるものがあり、その場合、ユビキチンリガーゼにより、1つのユビキチンのみが、基質分子に付加する。モノユビキチン化タンパク質は、プロテアソームによる分解の標的とならず、その代わり、例えば、ユビキチンと結合することができるドメインを有する他のタンパク質との結合を介して、その細胞内配置または機能が変化する可能性がある。さらに複雑なことに、ユビキチンの異なるリジンが、E3の標的となって鎖を形成することができる。もっとも一般的なリジンは、ユビキチン鎖のLys48である。これは、プロテアソームにより認識されるポリユビキチンを形成するのに使用されるリジンである。

#### 【0039】

「患者」または「対象」という用語は、本明細書を通じて、本発明による組成物を用いた、予防的処置も含めた治療が提供される動物、好ましくはヒト、または家畜動物を記載するのに使用される。ヒト患者などの特定の動物に特異的な感染、症状、または疾患状態の治療に関して、患者という用語は、イヌまたはネコなどの家畜化動物またはウマ、ウシ、ヒツジなどの畜産動物を含む特定動物を示す。一般に、本発明において、患者という用語は、特に記載がない限りまたはその用語が使用される文脈から示されない限り、ヒト患者を示す。

#### 【0040】

「有効な」という用語は、化合物、組成物、または成分が、その意図する用途の文脈で使用される場合、意図する結果をもたらす量を記載するのに使用される。有効なという用語は、本出願中でいずれにしる記載または使用される他の有効量または有効濃度用語の全てを包含する。

#### 【0041】

化合物及び組成物

10

20

30

40

50

1つの態様において、本説明は、E3ユビキチンリガーゼ結合部分(「ULM」)、すなわちセレブロンE3ユビキチンリガーゼ結合部分(「CLM」)を含む化合物を提供する。1つの実施形態において、CLMは、以下の構造:

(I) L-CLM

に従って、化学リンカー(L)でカップリングしており、式中、Lは、化学リンカー基であり、CLMは、セレブロンE3ユビキチンリガーゼ結合部分である。本明細書中示される化合物中の各部分の個数及び/または相対配置は、例示で示されるにすぎない。当業者には当然のことながら、本明細書中記載されるとおりの化合物は、それぞれの機能部分の個数及び/または配置をどのようにも望み通りに合成することができる。

【0042】

ULM及びCLMという用語は、文脈で特に示されない限り、それらの包括的な意味において使用される。例えば、ULMという用語は、セレブロンに結合するもの(すなわち、CLM)も含めて、すべてのULMを包括する。さらに、CLMという用語は、セレブロンE3ユビキチンリガーゼ結合部分として可能なもの全てを包括する。

【0043】

別の態様において、本発明は、標的タンパク質の分解を誘導することによりタンパク質活性を制御するのに有用な二機能性または多機能性PROTAC化合物を提供する。ある特定の実施形態において、化合物は、標的タンパク質と結合する部分(すなわち、タンパク質標的指向性部分または「PTM」と、直接または間接的にカップリングした、例えば共有結合した、CLMを含む。ある特定の実施形態において、CLM及びPTMは、化学リンカー(L)を介して一緒になるまたはカップリングしている。CLMは、セレブロンE3ユビキチンリガーゼを認識し、PTMは、標的タンパク質を認識し、そしてそれぞれの部分とそれぞれの標的との相互作用が、標的タンパク質をユビキチンリガーゼタンパク質のすぐ近くに配置することにより、標的タンパク質の分解を促進する。例示の二機能性化合物は、以下:

(II) PTM-CLM

のとおりに示すことができる。

【0044】

ある特定の実施形態において、二機能性化合物は、さらに、化学リンカー(「L」)を含む。例えば、二機能性化合物は、以下:

(III) PTM-L-CLM

のとおりに示すことができ、式中、PTMは、タンパク質/ポリペプチド標的指向性部分であり、Lはリンカーであり、CLMは、セレブロンE3リガーゼ結合部分である。

【0045】

ある特定の実施形態において、本明細書中記載されるとおりの化合物は、複数のPTM(同一または異なるタンパク質を標的として狙う)、複数のCLM、1つまたは複数のULM(すなわち、別のE3ユビキチンリガーゼ、例えば、VHLに特異的に結合する部分)、またはそれらの組み合わせを含む。本明細書中記載される実施形態の態様のどれにおいても、PTM、CLM、及びULMは、直接でも、1つまたは複数の化学リンカーを介してでも、またはそれらの組み合わせでもカップリングすることができる。さらなる実施形態において、化合物が複数のULMを有する場合、ULMは、同じE3ユビキチンリガーゼに対するものでも可能であるし、それぞれのULMが異なるE3ユビキチンリガーゼに特異的に結合するものでも可能である。なおさらなる実施形態において、化合物が複数のPTMを有する場合、PTMは、同じ標的タンパク質に結合するものでも可能であるし、それぞれのPTMが異なる標的タンパク質に特異的に結合するものでも可能である。

【0046】

別の実施形態において、本説明は、直接または化学リンカー部分(L)を介してカップリングした複数のCLMを含む化合物を提供する。例えば、2つのCLMを有する化合物は、以下:

(IV) CLM-CLMまたは

10

20

30

40

50

(V) C L M - L - C L M  
 のとおり示すことができる。

【 0 0 4 7 】

ある特定の実施形態において、化合物が複数の C L M を含む場合、C L M は同一である。さらなる実施形態において、複数の C L M を含む化合物は、さらに、直接または化学リンカー ( L ) を介してまたはその両方で C L M とカップリングした少なくとも 1 つの P T M を含む。ある特定のさらなる実施形態において、複数の C L M を含む化合物は、さらに、複数の P T M を含む。なおさらなる実施形態において、P T M は、同一であるか、任意選択で異なっている。なおさらなる実施形態において、P T M が異なる場合、それぞれの P T M は、同じタンパク質標的に結合してもよいし、異なるタンパク質標的に特異的に結合してもよい。

10

【 0 0 4 8 】

さらなる実施形態において、本説明は、直接または化学リンカー ( L ) を介してまたはその両方でカップリングした少なくとも 2 つの異なる C L M を含む化合物を提供する。例えば、2 つの異なる C L M を含むそのような化合物は、以下：

( V I ) C L M - C L M ' または

( V I I ) C L M - L - C L M '

のとおり示すことができる。式中、C L M ' は、C L M とは構造が異なるセレブロン E 3 ユビキチンリガーゼ結合部分を示す。ある特定の実施形態において、化合物は、複数の C L M 及び / または複数の C L M ' を含んでいてもよい。さらなる実施形態において、少なくとも 2 つの異なる C L M 、複数の C L M 、及び / または、複数の C L M ' を含む化合物は、さらに、直接または化学リンカー ( L ) を介してまたはその両方で C L M または C L M ' とカップリングした少なくとも 1 つの P T M を含む。本明細書に記載される実施形態のどれにおいても、少なくとも 2 つの異なる C L M を含む化合物は、さらに、複数の P T M を含むことができる。なおさらなる実施形態において、P T M は、同一であるか、任意選択で異なっている。なおさらなる実施形態において、P T M が異なる場合、それぞれの P T M は、同じタンパク質標的に結合してもよいし、異なるタンパク質標的に特異的に結合してもよい。なおさらなる実施形態において、P T M は、それ自身が、U L M または C L M (あるいは U L M ' または C L M ' ) である。

20

【 0 0 4 9 】

好適な実施形態において、C L M は、セレブロン E 3 ユビキチンリガーゼのリガンドである部分を含む ( C R B N ) 。ある特定の実施形態において、C L M は、「イミド」クラス分子に由来する化学種を含む。ある特定のさらなる実施形態において、C L M は、フタルイミド基またはその類似体もしくは誘導体を含む。なおさらなる実施形態において、C L M は、フタルイミドグルタルイミド基またはその類似体もしくは誘導体を含む。さらに他の実施形態において、C L M は、サリドマイド、レナリドミド、ボマリドミド、及びそれらの類似体もしくは誘導体からなる群のメンバーを含む。

30

【 0 0 5 0 】

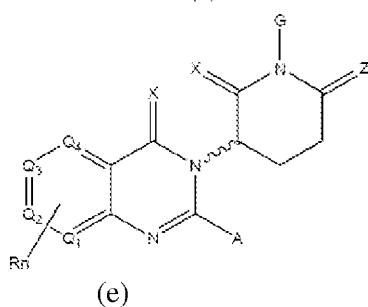
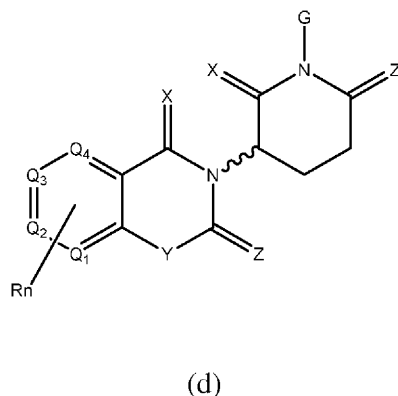
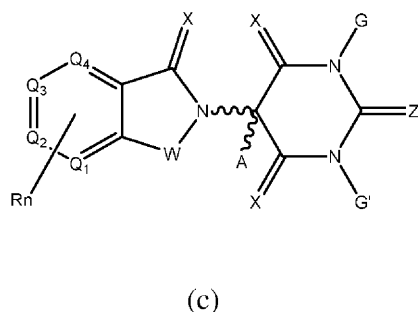
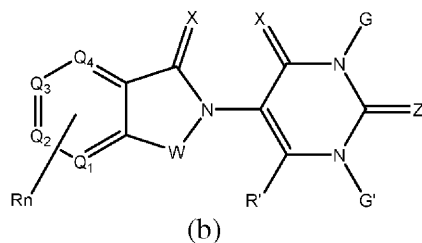
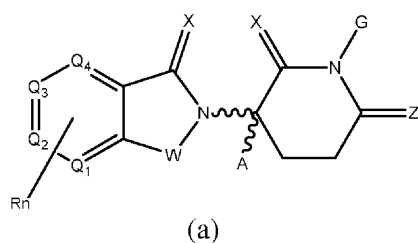
さらなる実施形態において、本説明は、本明細書に記載されるとおりの化合物を、それらの鏡像異性体、ジアステレオマー、溶媒和物、及び多型も含めて、多型としてそれらの薬学上許容される塩、例えば、酸塩及び塩基塩も含めて、提供する。

40

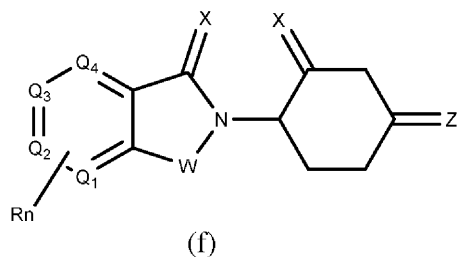
【 0 0 5 1 】

ネオイミド化合物

1 つの態様において、本説明は、セレブロンと結合する及び / またはセレブロンを阻害するのに有用な化合物を提供する。ある特定の実施形態において、化合物は、以下の化学構造からなる群より選択され：



および



式中、

Wは、独立して、以下の群、 $\text{CH}_2$ 、 $\text{CHR}$ 、 $\text{C}=\text{O}$ 、 $\text{SO}_2$ 、 $\text{NH}$ 、及びN-アルキルより選択され；

Xは、独立して、以下の群、O、S、及び $\text{H}_2$ より選択され；

Yは、独立して、以下の群、 $\text{NH}$ 、N-アルキル、N-アリール、N-ヘタリール、N-シクロアルキル、N-ヘテロシクリル、O、及びSより選択され；

Zは、独立して、以下の群、O及びS、または $\text{H}_2$ より選択されるが、ただしX及びZの両方が $\text{H}_2$ であることはできず；

G及びG'は、独立して、以下の群、H、アルキル、OH、R'で置換されていてもよい $\text{CH}_2$ -ヘテロシクリル、及びR'で置換されていてもよいベンジルより選択され；

Q1～Q4は、R'、N、またはN-オキッドから独立して選択される基で置換される炭素Cを表し；

Aは、独立して、以下の群、アルキル、シクロアルキル、Cl、及びFより選択され；

Rは、以下を含むが、それらに限定されず： $-\text{CONR}'\text{R}''$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{SR}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{CR}'\text{R}''$ 、 $-\text{CR}'\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')\text{R}''$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{R}'\text{R}''$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}')\text{R}''$ 、 $-\text{OP}(\text{O})\text{R}'\text{R}''$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}'\text{CONR}'\text{R}''$ 、 $-\text{CONR}'\text{COR}''$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(=\text{N}-\text{CN})\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-\text{CN})\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(=\text{N}-\text{CN})\text{R}''$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(=\text{C}-\text{NO}_2)\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{COR}''$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{C}=\text{N}-\text{OR}')\text{R}''$ 、 $-\text{CR}'=\text{CR}'\text{R}''$ 、 $-\text{CCR}'$ 、 $-\text{S}(\text{C}=\text{O})(\text{C}=\text{N}-\text{R}')\text{R}''$ 、 $-\text{SF}_5$ 、及び $-\text{OCF}_3$ ；

R'及びR''は、独立して、結合、H、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘタリー

10

20

30

40

50

ル、ヘテロシクリルから選択され、

$n$  は、1 - 4 の整数であり；

~~~~~

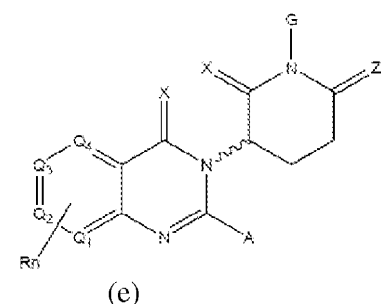
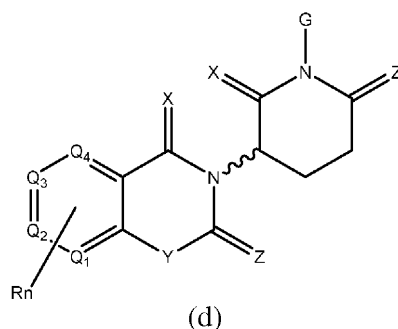
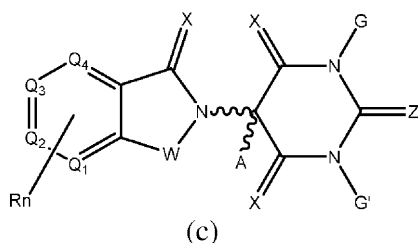
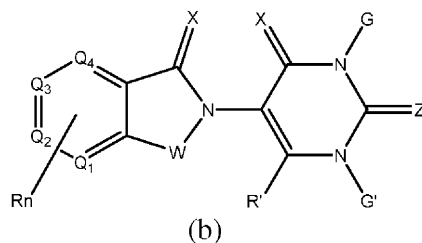
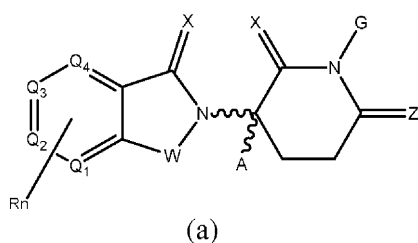
は、立体特異性（（ R ）または（ S ））であっても非立体特異性であってもよい結合を表し；かつ、

R_n は、1 ~ 4 つの独立した官能基または原子を含む。

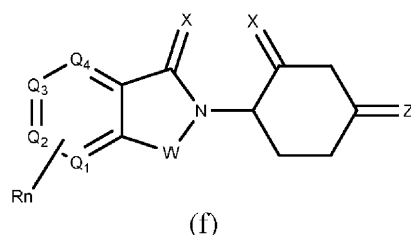
【 0 0 5 2 】

例示の C L M

本明細書に記載される化合物のどれであっても、C L M は、以下の群から選択される化学構造を有し：



および



式中、

W は、独立して、以下の群、 CH_2 、 CHR 、 $C=O$ 、 SO_2 、 NH 、及び N -アルキルより選択され；

X は、独立して、以下の群、 O 、 S 、及び H_2 より選択され；

Y は、独立して、以下の群、 NH 、 N -アルキル、 N -アリール、 N -ヘタリール、 N -シクロアルキル、 N -ヘテロシクリル、 O 、及び S より選択され；

Z は、独立して、以下の群、 O 及び S 、または H_2 より選択されるが、ただし X 及び Z の両方が H_2 であることはできず；

G 及び G' は、独立して、以下の群、 H 、アルキル、 OH 、 R' で置換されていてもよい CH_2 -ヘテロシクリル、及び R' で置換されていてもよいベンジルより選択され；

$Q_1 \sim Q_4$ は、 R' 、 N 、または N -オキシドから独立して選択される基で置換される炭素 C を表し；

A は、独立して、以下の群、アルキル、シクロアルキル、 Cl 、及び F より選択され；

R は、以下を含むが、それらに限定されず：- $CONR'R''$ 、- OR' 、- $NR'R''$ 、- SR' 、- SO_2R' 、- $SO_2NR'R''$ 、- $CR'R''$ 、- $CR'NR'R''$ 、- $ア$

10

20

30

40

50

リール、-ヘタリール、-アルキル、-シクロアルキル、-ヘテロシクリル、-P(O)(OR')R'、-P(O)R'R'、-OP(O)(OR')R'、-OP(O)R'R'、-Cl、-F、-Br、-I、-CF₃、-CN、-NR'SO₂NR'R'、-NR'CONR'R'、-CONR'COR'、-NR'C(=N-CN)NR'R'、-C(=N-CN)NR'R'、-NR'C(=N-CN)R'、-NR'C(=C-NO₂)NR'R'、-SO₂NR'COR'、-NO₂、-CO₂R'、-C(C=N-OR')R'、-CR'=CR'R'、-CCR'、-S(C=O)(C=N-R')R'、-SF₅、及び-OCF₃

R'及びR''は、独立して、結合、H、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘタリール、ヘテロシクリルから選択され、

nは、1～4の整数であり；

~~~~~

は、立体特異性((R)または(S))であっても非立体特異性であってもよい結合を表し；かつ、

R<sub>n</sub>は、1～4つの独立した官能基または原子を含み、かつ任意選択で、それらのうちの1つは、PTM、化学リンカー基(L)、ULM、CLM(またはCLM')、またはそれらの組み合わせと共有結合するように修飾される。

#### 【0053】

「独立して」という用語は、本明細書中、独立して意味を当てはめられる可変項目が、意味を当てはめられるごとに独立して変わることを示すのに使用される。

#### 【0054】

「アルキル」という用語は、その文脈内において、直鎖、分岐鎖、または環状の、完全飽和炭化水素ラジカル、すなわちアルキル基、好ましくはC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>、より好ましくはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>、あるいはC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>のアルキル基を意味するものとし、アルキル基は置換されていてもよい。アルキル基の例として、とりわけ、メチル、エチル、n-ブチル、sec-ブチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、n-デシル、イソプロピル、2-メチルプロピル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルエチル、及びシクロヘキシルがある。ある特定の実施形態において、アルキル基は、末端がハロゲン基(At、Br、Cl、F、またはI)でキャップされている。ある特定の好適な実施形態において、本発明による化合物は、デハロゲナーゼ酵素と共有結合するために用いられてもよい。そうした化合物は、一般に、遠位末端にハロゲン置換基(塩素または臭素である場合が多い)を有するアルキル基で終わる側鎖を有し(ポリエチレングリコール基を通じて連結されている場合が多い)、その結果、そのような部分を有する化合物とタンパク質との共有結合がもたらされる。

#### 【0055】

「アルケニル」という用語は、少なくとも1つのC=C結合を有する、直鎖、分岐鎖、または環状の、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>(好ましくはC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炭化水素ラジカルを示す。

#### 【0056】

「アルキニル」という用語は、少なくとも1つのC≡C結合を有する、直鎖、分岐鎖、または環状の、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>(好ましくはC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炭化水素ラジカルを示す。

#### 【0057】

「アルキレン」という用語は、使用される場合には、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-基(nは、一般に0～6の整数である)を示し、この基は、置換されていてもよい。置換される場合、アルキレン基は、好ましくは、1つまたは複数のメチレン基において、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基(シクロプロピル基またはt-ブチル基を含む)で置換されるが、本明細書中他に記載があれば、1つまたは複数のハロ基、好ましくは1～3のハロ基、あるいは1つまたは2つのヒドロキシ基、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)基、あるいはアミノ酸側鎖で置換されることも可能である。ある特定の実施形態において、アルキレン基は、ウレタンまたはアルコキシ基(または他の基)で置換されてもよく、ウレタンまたはアルコキシ基は、さら

10

20

30

40

50

にポリエチレングリコール鎖（１～１０、好ましくは１～６、多くの場合１～４つのエチレングリコール単位のもの）で置換され、ポリエチレングリコール鎖は、１つのハロゲン基、好ましくは塩素基で置換されたアルキル鎖で置換されている（好ましくは、ポリエチレングリコール鎖の遠位末端においてであるが、それに限定されない）。さらに他の実施形態において、アルキレン（メチレンである場合が多い）基は、天然または非天然アミノ酸の側鎖基などのアミノ酸側鎖基、例えば、アラニン、 $\beta$ -アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、シスチン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、フェニルアラニン、ヒスチジン、イソロイシン、リジン、ロイシン、メチオニン、プロリン、セリン、トレオニン、バリン、トリプトファン、またはチロシンで置換されていてもよい。

10

#### 【００５８】

「無置換の」という用語は、水素原子のみで置換されていることを意味するものとする。ある範囲の個数の炭素原子が $C_0$ も含んでいる場合、炭素が存在せずHで置き換えられることを意味する。すなわち、 $C_0 - C_6$ の範囲である炭素原子は、炭素原子が、１、２、３、４、５、及び６個の場合を含み、 $C_0$ については、炭素の代わりにHが存在する。

#### 【００５９】

「置換された」または「置換されていてもよい」という用語は、文脈の範囲内で分子の任意の位置の炭素（または窒素）での、独立した（すなわち、複数の置換が生じる場合、各置換基は、別の置換基から独立している）、１つまたは複数の置換基（本発明による化合物のある部分に、独立して、上限５つの置換基まで、好ましくは上限３つの置換基まで、多くの場合１または２つの置換基であり、それ自身さらに置換されてもよい置換基を含んでもよい）を意味するものとし、置換基として、ヒドロキシル、チオール、カルボキシル、シアノ（ $C \equiv N$ ）、ニトロ（ $NO_2$ ）、ハロゲン（特にアルキル、特にメチル基における、好ましくは、１、２、または３つのハロゲン、例えばトリフルオロメチルなど）、アルキル基（好ましくは、 $C_1 - C_{10}$ 、より好ましくは、 $C_1 - C_6$ ）、アリール（特にフェニル及び置換フェニル、例えば、ベンジルまたはベンゾイルなど）、アルコキシ基（好ましくは、 $C_1 - C_6$ アルキルまたはアリール、これにはフェニル及び置換フェニルが含まれる）、チオエーテル（ $C_1 - C_6$ アルキルまたはアリール）、アシル（好ましくは、 $C_1 - C_6$ アシル）、エステルまたはチオエステル（好ましくは、 $C_1 - C_6$ アルキルまたはアリール）、これにはアルキレンエステル（置換基の結合が、エステル官能基ではなく、アルキレン基にあるもの、エステル官能基は好ましくは $C_1 - C_6$ アルキルまたはアリール基で置換される）も含まれ、好ましくは、 $C_1 - C_6$ アルキルまたはアリール、ハロゲン（好ましくは、FまたはCl）、アミン（五員または六員の環状アルキレンアミンを含み、さらに $C_1 - C_6$ アルキルアミンまたは $C_1 - C_6$ ジアルキルアミンを含み、これらのアルキル基は１つまたは２つのヒドロキシル基で置換されてもよい）または置換されていてもよい $N(C_0 - C_6 \text{アルキル})C(O)(O - C_1 - C_6 \text{アルキル})$ 基（この基はポリエチレングリコール鎖で置換されていてもよく、ポリエチレングリコール鎖はさらに、１つのハロゲン、好ましくは塩素置換基を有するアルキル基と結合している）、ヒドラジン、アミド、これは好ましくは１つまたは２つの $C_1 - C_6$ アルキル基で置換されている（アミドはカルボキサミドを含み、カルボキサミドは１つまたは２つの $C_1 - C_6$ アルキル基で置換されていてもよい）、アルカノール（好ましくは、 $C_1 - C_6$ アルキルまたはアリール）、またはアルカン酸（好ましくは、 $C_1 - C_6$ アルキルまたはアリール）が挙げられる。本発明による置換基として、例えば、 $-SiR_1R_2R_3$ 基を挙げることができ、式中、 $R_1$ 及び $R_2$ はそれぞれ、本明細書中いずれかで記載されるとおりであり、 $R_3$ は、Hまたは $C_1 - C_6$ アルキル基であり、好ましくは $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ は、この文脈において、 $C_1 - C_3$ アルキル基（イソプロピルまたは $t$ -ブチル基を含む）である。上記の基はそれぞれ、置換される部分と直接連結してもよいし、あるいは置換基は、置換されていてもよい $(CH_2)_m-$ を通じて、あるいは置換されていてもよい $(OCH_2)_m-$ 、 $-(OCH_2CH_2)_m-$ 、または $-(CH_2CH_2O)_m-$ 基を通じて（これらは、上記の置換基の１つまたは複数で置換されてもよい）、置換される部分と連

20

30

40

50



結してもよい（好ましくは、アリールまたはヘテロアリール部分の場合）。上記で定義されるとおりの、アルキレン基 -  $(CH_2)_m$  - または -  $(CH_2)_n$  - 基またはエチレングリコール鎖などの他の鎖は、鎖上のどの位置で置換されてもよい。アルキレン基の好適な置換基として、ハロゲン、または  $C_1 - C_6$ （好ましくは  $C_1 - C_3$ ）アルキル基、この基は、1つまたは2つのヒドロキシル基、1つまたは2つのエーテル基（ $O - C_1 - C_6$  基）、上限3つまでのハロ基（好ましくは F）、または本明細書中いずれかで記載されるとおりのアミノ酸の側鎖で置換されていてもよく、及び置換されていてもよいアミド（好ましくは上記で記載されるとおり置換されたカルボキサミド）またはウレタン基（1つまたは2つの  $C_0 - C_6$  アルキル置換基を持つ場合が多く、このアルキル置換基はさらに置換されてもよい）が挙げられる。ある特定の実施形態において、アルキレン基（単独メチレン基である場合が多い）は、1つまたは2つの置換されていてもよい  $C_1 - C_6$  アルキル基、好ましくは  $C_1 - C_4$  アルキル基、多くの場合はメチルまたは  $O$  - メチル基、または本明細書中いずれかで記載されるとおりのアミノ酸の側鎖で置換される。本発明において、分子中のある部分は、上限5つまでの置換基、好ましくは上限3つまでの置換基で置換されていてもよい。多くの場合、本発明において、置換される部分は、1つまたは2つの置換基で置換される。

# 【0060】

「置換された」という用語（各置換基はその他のどの置換基からも独立している）は、使用されるその文脈の範囲内において、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_1 - C_6$  アルコキシ、ハロゲン、アミド、カルボキサミド、スルホン（スルホンアミドを含む）、ケト、カルボキシ、 $C_1 - C_6$  エステル（オキシエステルまたはカルボニルエステル）、 $C_1 - C_6$  ケト、ウレタン -  $O - C(O) - NR_1R_2$  または  $-N(R_1) - C(O) - O - R_1$ 、ニトロ、シアノ、及びアミン（特に  $C_1 - C_6$  アルキレン -  $NR_1R_2$ 、モノもしくはジ -  $C_1 - C_6$  アルキル置換アミンを含み、これらは1つまたは2つのヒドロキシル基で置換されていてもよい）を意味するものとする。これらの基はそれぞれ、特に記載がない限り、文脈の範囲内で、1～6個の炭素原子を有する。ある特定の実施形態において、好適な置換基として、その置換基の使用の文脈に応じて、例えば、 $-NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-O-$ 、 $=O$ 、 $-(CH_2)_m-$ （本明細書中、 $m$  及び  $n$  は文脈において、1、2、3、4、5、または6である）、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $SO_2$  - または  $-NH - C(O) - NH-$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-(CH_2)_nSH$ 、 $-(CH_2)_nCOOH$ 、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $-(CH_2)_nO - (C_1 - C_6$  アルキル)、 $-(CH_2)_nC(O) - (C_1 - C_6$  アルキル)、 $-(CH_2)_nOC(O) - (C_1 - C_6$  アルキル)、 $-(CH_2)_nC(O)O - (C_1 - C_6$  アルキル)、 $-(CH_2)_nNHC(O) - R_1$ 、 $-(CH_2)_nC(O) - NR_1R_2$ 、 $-(OCH_2)_nOH$ 、 $-(CH_2O)_nCOOH$ 、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $-(OCH_2)_nO - (C_1 - C_6$  アルキル)、 $-(CH_2O)_nC(O) - (C_1 - C_6$  アルキル)、 $-(OCH_2)_nNHC(O) - R_1$ 、 $-(CH_2O)_nC(O) - NR_1R_2$ 、 $-S(O)_2 - R_S$ 、 $-S(O) - R_S$ （ $R_S$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルまたは  $-(CH_2)_m - NR_1R_2$  基である）、 $NO_2$ 、 $CN$ 、あるいはハロゲン（F、Cl、Br、I、好ましくは F または Cl）が挙げられるだろう。 $R_1$  及び  $R_2$  はそれぞれ、文脈内で、H または  $C_1 - C_6$  アルキル基（この基は、1つまたは2つのヒドロキシル基でまたは上限3つのハロゲン基、好ましくはフッ素で、置換されていてもよい）である。「置換された」という用語はまた、定義される化合物及び使用される置換基の化学上の文脈の範囲内において、置換されていてもよいアリールまたはヘテロアリール基、または本明細書中いずれかで記載されるとおりの、置換されていてもよい複素環基も意味するものとする。アルキレン基もまた、本明細書中いずれかで開示されるとおりに置換されてもよく、好ましくは、置換されていてもよい  $C_1 - C_6$  アルキル基（メチル、エチル、またはヒドロキシメチルまたはヒドロキシエチルが好適であり、したがってキラル中心がもたらされる）、本明細書中いずれかで記載されるとおりのアミノ酸基の側鎖、本明細書中上記で記載されるとおりのアミド基、またはウレタン基  $O - C(O) - NR_1R_2$  基、式中  $R_1$  及び  $R_2$  は、本明細書中いずれかで記載されるとおりである、で置換

されてもよいが、もっとも、他にも多くの基を置換基として使用することができる。様々な置換されていてもよい部分は、3つ以上の置換基、好ましくは3つ以下の置換基、好ましくは1つまたは2つの置換基で置換されていてよい。なお、特定の位置での分子置換が必要とされる（原則として、原子価がその理由である）が、置換が示されていない化合物の場合、置換の文脈において特に示唆されない限り、その置換はHであるとみなされるまたは理解される。

#### 【0061】

「アリール」または「芳香族」という用語は、文脈において、単環（例えば、ベンゼン、フェニル、ベンジル）または縮合環（例えば、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニルなど）を有する置換（本明細書中いずれかで記載されるとおり）または無置換の1価芳香族ラジカルを示し、環上の任意の利用可能な安定位置で、または提示される化学構造でいずれにしろ示されるとおりに、本発明による化合物と結合することができる。アリール基の他の例として、文脈において、環中に1つまたは2つの窒素、酸素、または硫黄原子を有する複素芳香族環系、「ヘテロアリール」基、とりわけ、例えば（単環として）イミダゾール、フリル、ピロール、フラニル、チエン、チアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、トリアゾール、オキサゾール、または縮合環系として、インドール、キノリン、インドリジン、アザインドリジン、ベンゾフラザンなどを挙げることができ、これらは上記のとおり置換されていてもよい。ヘテロアリール基として挙げることができるものとして、窒素含有ヘテロアリール基、例えば、ピロール、ピリジン、ピリドン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、トリアジン、テトラゾール、インドール、イソインドール、インドリジン、アザインドリジン、プリン、インダゾール、キノリン、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、イソキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、キノリジン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、イミダゾピリジン、イミダゾトリアジン、ピラジノピリダジン、アクリジン、フェナントリジン、カルバゾール、カルバゾリン、ピリミジン、フェナントロリン、フェナセン、オキサジアゾール、ベンズイミダゾール、ピロロピリジン、ピロロピリミジン、及びピリドピリミジンなど；硫黄含有芳香族複素環、例えばチオフエン及びベンゾチオフエンなど；酸素含有芳香族複素環、例えばフラン、ピラン、シクロペンタピラン、ベンゾフラン、及びイソベンゾフランなど；ならびに、窒素、硫黄、及び酸素の中から選択されるヘテロ原子を2個以上含む芳香族複素環、例えばチアゾール、チアジアゾール、イソチアゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾチアジアゾール、フェノチアジン、イソキサゾール、フラザン、フェノキサジン、ピラゾロオキサゾール、イミダゾチアゾール、チエノフラン、フロピロール、ピリドオキサジン、フロピリジン、フロピリミジン、チエノピリミジン、及びオキサゾールが含まれ、これらは全て、置換されていてもよい。

#### 【0062】

「置換アリール」という用語は、少なくとも1つの芳香環からなる、または複数の縮合環からなり縮合環のうちの少なくとも1つは芳香族である芳香族炭素環基であり、基中の環は、1つまたは複数の置換基で置換されているものを示す。例えば、アリール基は、以下から選択される置換基を含むことができる： $-(CH_2)_nOH$ 、 $-(CH_2)_n-O$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(CH_2)_n-C(O)(C_0-C_6)$ アルキル、 $-(CH_2)_n-C(O)O(C_0-C_6)$ アルキル、 $-(CH_2)_n-OC(O)(C_0-C_6)$ アルキル、アミン、モノもしくはジ- $(C_1-C_6)$ アルキルアミン、このアミンのアルキル基は1つまたは2つのヒドロキシル基または上限3つまでのハロ（好ましくはF、Cl）基で置換されていてもよい、OH、COOH、 $C_1-C_6$ アルキル、好ましくは $CH_3$ 、 $CF_3$ 、OMe、 $OCF_3$ 、 $NO_2$ 、またはCN基（これらはそれぞれ、フェニル環のortho（オルト）-、meta（メタ）-及び/またはpara（パラ）-位に、好ましくはpara（パラ）-位に置換される）、置換されていてもよいフェニル基（このフェニル基自身、好ましくは、ULMを含むPTM基に結合したリンカー基で置換される）、及び/または

10

20

30

40

50

少なくとも1つのF、Cl、OH、COOH、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、OMe、OCF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、またはCN基（フェニル環のortho-、meta-及び/またはpara-位、好ましくはpara-位において）、ナフチル基、この基は置換されていてもよい、置換されていてもよいヘテロアリール、好ましくはメチル置換イソキサゾールをはじめとする置換されていてもよいイソキサゾール、メチル置換オキサゾールをはじめとする置換されていてもよいオキサゾール、メチル置換チアゾールをはじめとする置換されていてもよいチアゾール、メチル置換イソチアゾールをはじめとする置換されていてもよいイソチアゾール、メチル置換ピロールをはじめとする置換されていてもよいピロール、メチルイミダゾールをはじめとする置換されていてもよいイミダゾール、置換されていてもよいベンズイミダゾールまたはメトキシベンジルイミダゾール、置換されていてもよいオキソイミダゾールまたはメチルオキソイミダゾール、メチルジアゾール基をはじめとする置換されていてもよいジアゾール基、メチル置換トリアゾール基をはじめとする置換されていてもよいトリアゾール基、ハロ-（好ましくは、F）もしくはメチル置換ピリジン基またはオキサピリジン基（この場合、ピリジン基は酸素でフェニル基と連結する）をはじめとする置換されていてもよいピリジン基、置換されていてもよいフラン、置換されていてもよいベンゾフラン、置換されていてもよいジヒドロベンゾフラン、置換されていてもよいインドール、インドリジンまたはアザインドリジン（2、3、または4-アザインドリジン）、置換されていてもよいキノリン、及びそれらの組み合わせ。

#### 【0063】

「カルボキシル」は、基-C(O)ORを示し、式中、Rは、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールであるが、これらの一般名の置換基は、本明細書中定義される該当基の定義と同一である。

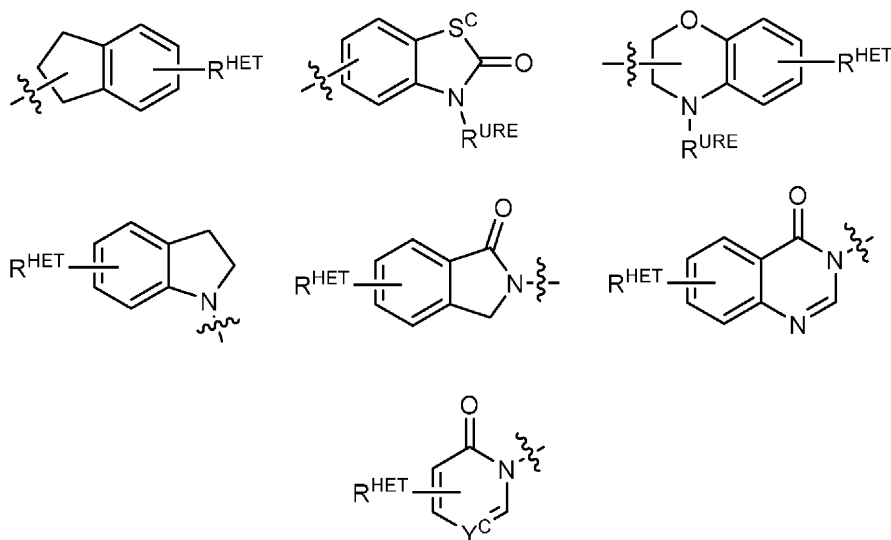
#### 【0064】

「ヘテロアリール」または「ヘタリール」という用語は、置換されていてもよいキノリン（キノリン環内の任意の炭素原子で、ファルマコフォアと結合または置換されることができる）、置換されていてもよいインドール（ジヒドロインドールを含む）、置換されていてもよいインドリジン、置換されていてもよいアザインドリジン（2、3、または4-アザインドリジン）、置換されていてもよいベンズイミダゾール、ベンゾジアゾール、ベンゾオキソフラン、置換されていてもよいイミダゾール、置換されていてもよいイソキサゾール、置換されていてもよいオキサゾール（好ましくはメチル置換）、置換されていてもよいジアゾール、置換されていてもよいトリアゾール、テトラゾール、置換されていてもよいベンゾフラン、置換されていてもよいチオフェン、置換されていてもよいチアゾール（好ましくはメチル及び/またはチオール置換）、置換されていてもよいイソチアゾール、置換されていてもよいトリアゾール（好ましくは、メチル基、トリイソプロピルシリル基、置換されていてもよい(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、または置換されていてもよい(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(O)-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基で置換された1,2,3-トリアゾール）、置換されていてもよいピリジン（2-、3-、または4-ピリジン）、または以下の化学構造に記載される基を意味することができるが、いかなる方法においてもそれらに限定されず：

10

20

30



10

式中、

$S^C$  は、 $CHR^{S^S}$ 、 $NR^{U^R^E}$ 、または  $O$  であり；

$R^{HET}$  は、 $H$ 、 $CN$ 、 $NO_2$ 、ハロ（好ましくは  $C_1$  または  $F$ ）、置換されていてもよい  $C_1 - C_6$  アルキル（好ましくは、1 つまたは 2 つのヒドロキシル基または上限 3 つまでのハロ基（例えば  $CF_3$ ）で置換されたもの）、置換されていてもよい  $O$ （ $C_1 - C_6$  アルキル）（好ましくは、1 つまたは 2 つのヒドロキシル基または上限 3 つまでのハロ基で置換されたもの）、あるいは置換されていてもよいアセチレン基 -  $C - C - R_a$ 、式中、 $R_a$  は、 $H$  または  $C_1 - C_6$  アルキル基（好ましくは  $C_1 - C_3$  アルキル）であり；

20

$R^{S^S}$  は、 $H$ 、 $CN$ 、 $NO_2$ 、ハロ（好ましくは  $F$  または  $C_1$ ）、置換されていてもよい  $C_1 - C_6$  アルキル（好ましくは、1 つまたは 2 つのヒドロキシル基または上限 3 つまでのハロ基で置換されたもの）、置換されていてもよい  $O$  - （ $C_1 - C_6$  アルキル）（好ましくは、1 つまたは 2 つのヒドロキシル基または上限 3 つまでのハロ基で置換されたもの）、あるいは置換されていてもよい  $C(O)$ （ $C_1 - C_6$  アルキル）（好ましくは、1 つまたは 2 つのヒドロキシル基または上限 3 つまでのハロ基で置換されたもの）であり；

$R^{U^R^E}$  は、 $H$ 、 $C_1 - C_6$  アルキル（好ましくは、 $H$  または  $C_1 - C_3$  アルキル）、または  $-C(O)$ （ $C_1 - C_6$  アルキル）、これらの基はそれぞれ、1 つまたは 2 つのヒドロキシル基または上限 3 つまでのハロゲン、好ましくはフッ素基で置換されていてもよく、あるいは置換されていてもよいヘテロ環、例えば、ピペリジン、モルホリン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフエン、ピペリジン、ピペラジン、これらの基はそれぞれ、置換されていてもよく、及び

30

$Y^C$  は、 $N$  または  $C - R^{Y^C}$  であり、式中、 $R^{Y^C}$  は、 $H$ 、 $OH$ 、 $CN$ 、 $NO_2$ 、ハロ（好ましくは  $C_1$  または  $F$ ）、置換されていてもよい  $C_1 - C_6$  アルキル（好ましくは、1 つまたは 2 つのヒドロキシル基または上限 3 つまでのハロ基で置換されたもの（例えば  $CF_3$ ））、置換されていてもよい  $O$ （ $C_1 - C_6$  アルキル）（好ましくは、1 つまたは 2 つのヒドロキシル基または上限 3 つまでのハロ基で置換されたもの）、あるいは置換されていてもよいアセチレン基 -  $C - C - R_a$ 、式中、 $R_a$  は、 $H$  または  $C_1 - C_6$  アルキル基（好ましくは  $C_1 - C_3$  アルキル）である。

40

#### 【0065】

「アラルキル」及び「ヘテロアリーラルキル」という用語は、上記の定義に従って、それぞれ、アリーラルまたはヘテロアリーラルと、ならびにアルキル及び／またはヘテロアルキル及び／または炭素環及び／またはヘテロシクロアルキル環系の両方を含む基を示す。

#### 【0066】

「アリーラルアルキル」という用語は、本明細書中使用される場合、上記で定義されたとおりのアリーラル基と上記で定義されるアルキル基が付加したものを示す。アリーラルアルキル基は、アルキル基を通じて親部分と結合し、アルキル基は 1 ～ 6 個の炭素原子を有する。アリーラルアルキル基のアリーラル基は、上記で定義されたとおりに置換されてもよい。

50

## 【 0 0 6 7 】

「複素環」という用語は、少なくとも1個のヘテロ原子、例えば、N、O、またはSを有する環状基を示し、芳香族であっても（ヘテロアリール）、非芳香族であってもよい。すなわち、ヘテロアリール部分は、その用語が使用される文脈に応じて、複素環の定義に含まれる。ヘテロアリール基の例は、本明細書上に記載されている。

## 【 0 0 6 8 】

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

## 【 0 0 6 9 】

複素環基は、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、チオケト、カルボキシ、カルボキシアルキル、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロシクロオキシ、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、- SO - アルキル、- SO - 置換アルキル、- SO アリール、- SO - ヘテロアリール、- SO<sub>2</sub> - アルキル、- SO<sub>2</sub> - 置換アルキル、- SO<sub>2</sub> - アリール、オキソ (= O)、及び - SO<sub>2</sub> - ヘテロアリールからなる群より選択されるメンバーで随意に置換することができる。そのような複素環基は、単環を有することもできるし、複数の縮合環を有することもできる。窒素ヘテロ環及びヘテロアリールの例として、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチルピリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナントロリン、イソチアゾール、フェナジン、イソキサゾール、フェノキサジン、フェノチアジン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピペリジン、ピペラジン、インドリン、モルホリノ、ピペリジニル、テトラヒドロフラニルなど、ならびにN - アルコキシ窒素含有ヘテロ環が挙げられるが、これらに限定されない。「複素環」という用語はまた、複素環のいずれかがベンゼン環またはシクロヘキサン環または別の複素環と縮合している二環式基も含む（例えば、インドリル、キノリル、イソキノリル、テトラヒドロキノリルなど）。

## 【 0 0 7 0 】

「シクロアルキル」という用語は、本明細書中定義されるとおりの、単環式または多環式のアルキル基、すなわちシクロアルカンに由来する一価の基、例えば、環に3 ~ 20個の炭素原子を有する飽和単環式炭化水素基を意味することができるが、いかなる方法でもこれに限定されず、シクロアルキルとして、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。「置換シクロアルキル」という用語は、単環式または多環式のアルキル基であって、1つまたは複数の置換基、例えば、アミノ、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、カルビルオキ

シ、カルビルメルカプト、アリール、ニトロ、メルカプト、またはスルホなどで置換されているものを意味することができるが、いかなる方法でもされに限定されず、なお、これらの一般名の置換基は、この説明文で定義されるとおりの当該基の定義と同一の意味を有する。

【0071】

「ヘテロシクロアルキル」は、環構造の少なくとも1つの環炭素原子が、N、O、S、またはPからなる群より選択されるヘテロ原子で置換されている単環式または多環式のアルキル基を示す。「置換ヘテロシクロアルキル」は、環構造の少なくとも1つの環炭素原子がN、O、S、またはPからなる群より選択されるヘテロ原子で置換されている単環式または多環式のアルキル基であって、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、カルビルオキシ、カルビルメルカプト、アリール、ニトロ、メルカプト、またはスルホからなる群より選択される1つまたは複数の置換基を有している基を示し、なお、これらの一般名の置換基は、この説明文で定義されるとおりの当該基の定義と同一の意味を有する。

10

【0072】

「ヒドロカルビル」という用語は、炭素及び水素を有する化合物を意味するものとし、この化合物は完全飽和でも、部分不飽和でも、芳香族でもよく、アリール基、アルキル基、アルケニル基、及びアルキニル基を含む。

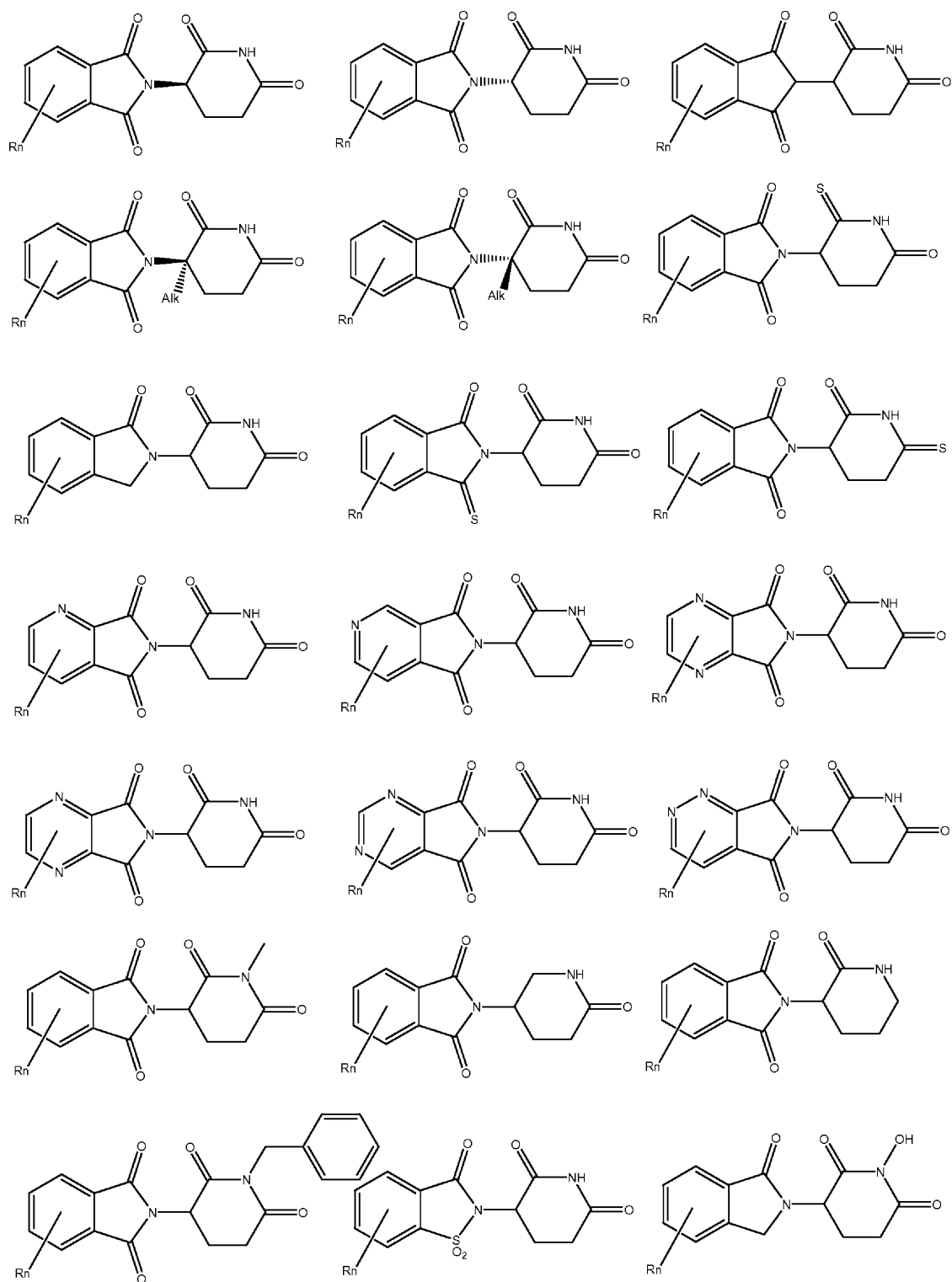
【0073】

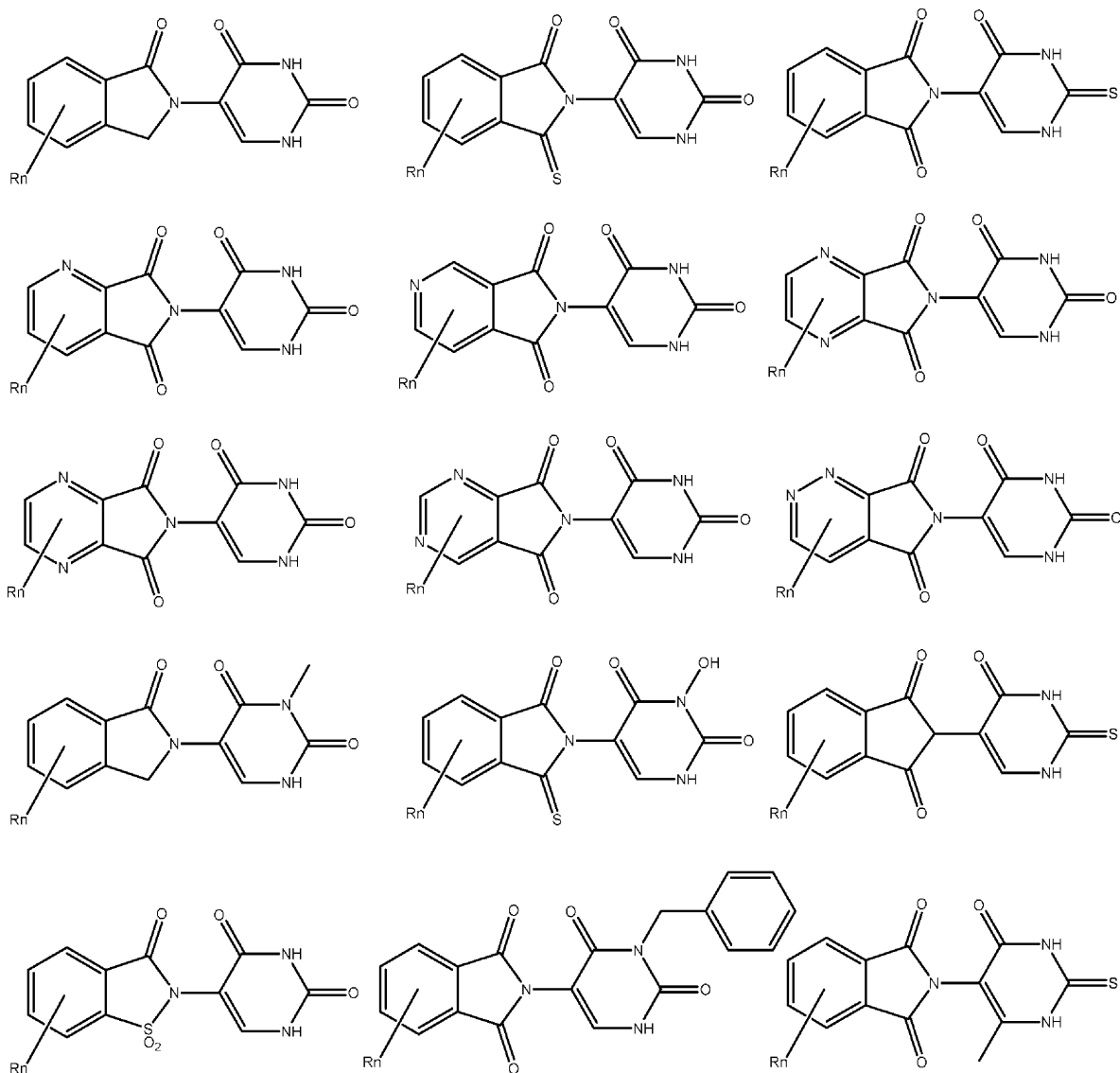
本明細書に記載される実施形態のどれにおいても、W、X、Y、Z、G、G'、R、R'、R''、Q1～Q4、A、及びR<sub>n</sub>は、独立して、リンカー及び/または1つまたは複数のPTM、ULM、CLM、もしくはCLM'基と結合したリンカーと、共有結合することができる。

20

【0074】

より詳細には、CLMの、制限するものではなく例として、以下に示すもの、ならびに以下の分子に示される異なる特長の1つまたは複数の組み合わせから生じる「ハイブリッド」分子が挙げられる。

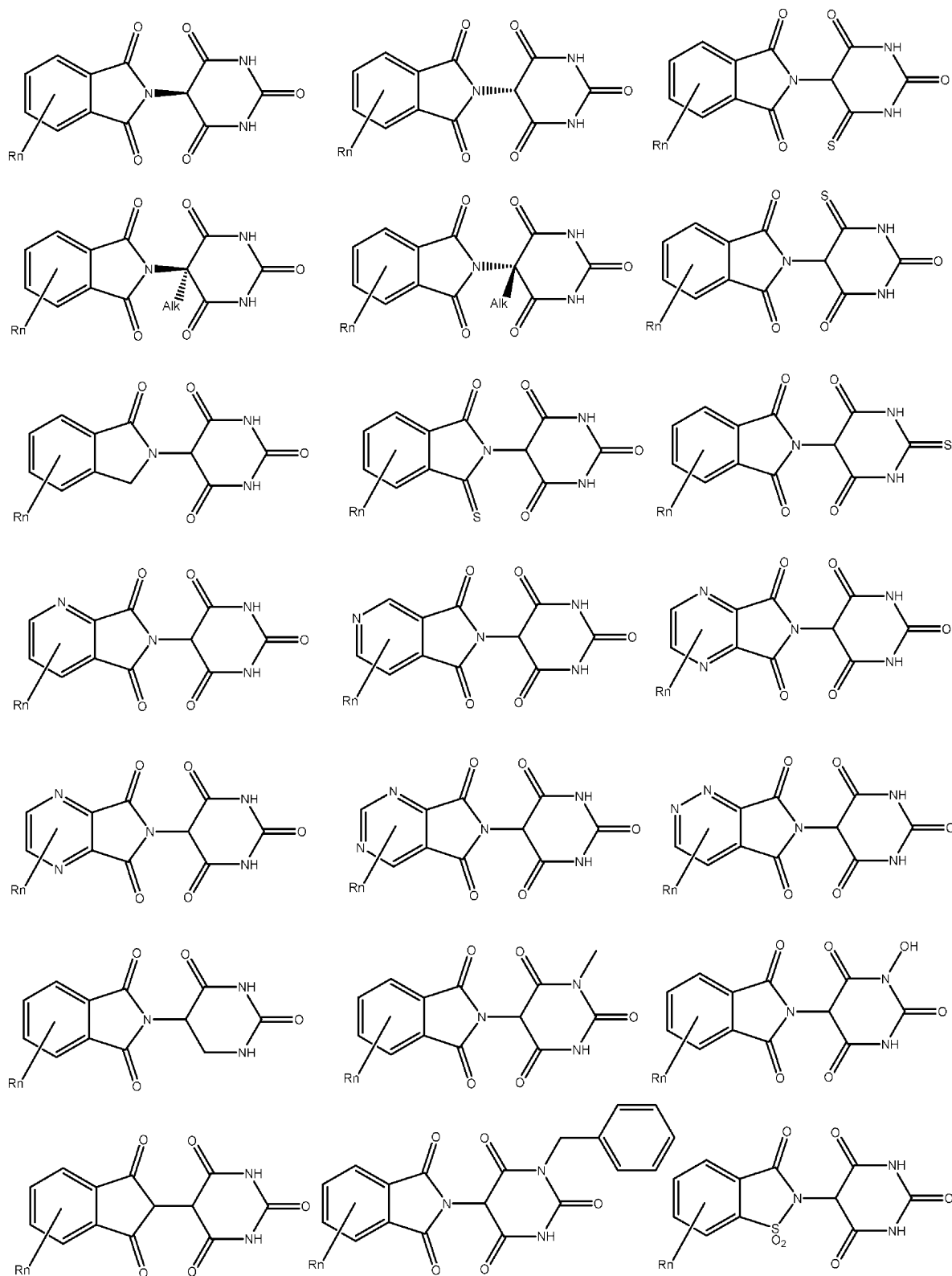


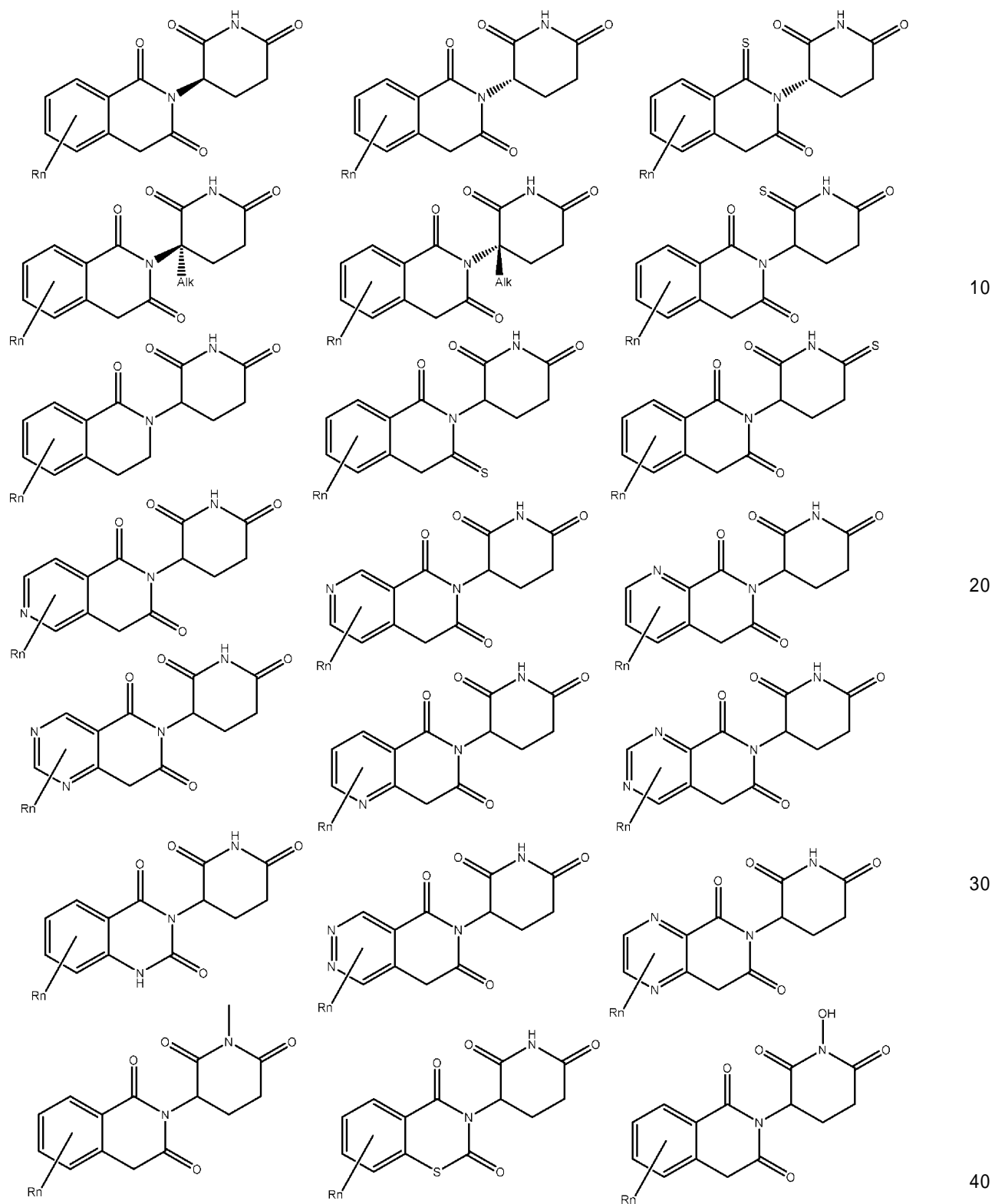


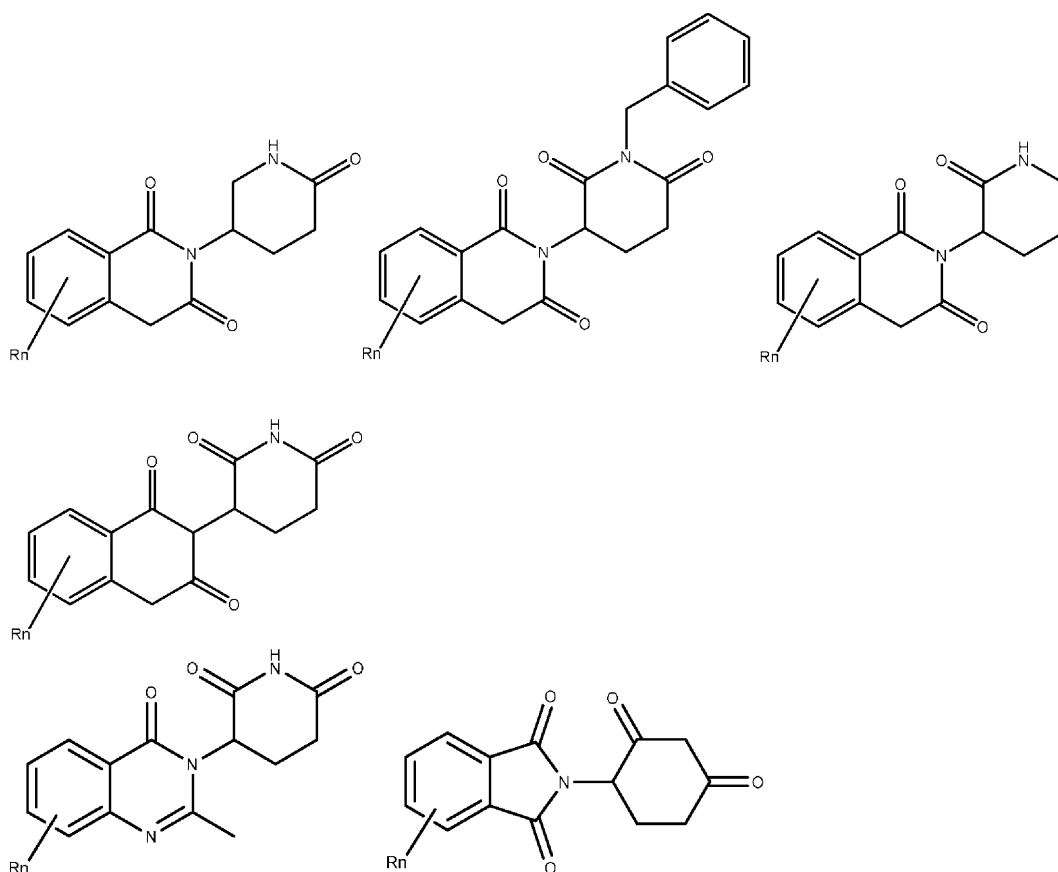
10

20









10

20

## 【0075】

## リンカーの例

ある特定の実施形態において、本明細書に記載されるとおりの化合物は、化学リンカー（L）を介して化学的に連結またはカップリングできる。ある特定の実施形態において、リンカー基Lは、1つまたは複数の共有結合で接続した構造単位Aを含む基であり（例えば、 $-A_1 \dots A_q-$ ）、式中、 $A_1$ は、ULM、PTM、またはそれらの組み合わせのうちの少なくとも1つとカップリングした基である。ある特定の実施形態において、 $A_1$ は、ULM、PTM、またはそれらの組み合わせと、別のULM、PTM、またはそれらの組み合わせを、直接連結する。他の実施形態において、 $A_1$ は、ULM、PTM、またはそれらの組み合わせと、別のULM、PTM、またはそれらの組み合わせを、 $A_q$ を通じて間接的に連結する。

30

## 【0076】

ある特定の実施形態において、 $A_1 \sim A_q$ は、それぞれ独立して、結合、 $CR^{L1}R^{L2}$ 、O、S、SO、 $SO_2$ 、 $NR^{L3}$ 、 $SO_2NR^{L3}$ 、 $SONR^{L3}$ 、 $CONR^{L3}$ 、 $NR^{L3}CONR^{L4}$ 、 $NR^{L3}SO_2NR^{L4}$ 、CO、 $CR^{L1}=CR^{L2}$ 、C-C、 $SiR^{L1}R^{L2}$ 、 $P(O)R^{L1}$ 、 $P(O)OR^{L1}$ 、 $NR^{L3}C(=NCN)NR^{L4}$ 、 $NR^{L3}C(=CNO_2)NR^{L4}$ 、0～6個の $R^{L1}$ 及び/または $R^{L2}$ 基で置換されていてもよい $C_{3-11}$ シクロアルキル、0～6個の $R^{L1}$ 及び/または $R^{L2}$ 基で置換されていてもよい $C_{3-11}$ ヘテロシクリル、0～6個の $R^{L1}$ 及び/または $R^{L2}$ 基で置換されていてもよいアリール、0～6個の $R^{L1}$ 及び/または $R^{L2}$ 基で置換されていてもよいヘテロアリールであり、 $R^{L1}$ または $R^{L2}$ は、それぞれ独立して、他のA基と連結して、シクロアルキル及び/またはヘテロシクリル部分を形成することができ、形成された部分は、0～4個の $R^{L5}$ 基でさらに置換することができ；式中、

40

$R^{L1}$ 、 $R^{L2}$ 、 $R^{L3}$ 、 $R^{L4}$ 、及び $R^{L5}$ は、それぞれ独立して、H、ハロ、 $C_{1-8}$ アルキル、 $OC_{1-8}$ アルキル、 $SC_{1-8}$ アルキル、 $NHC_{1-8}$ アルキル、 $N(C_{1-8}$ アルキル) $_2$ 、 $C_{3-11}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_{3-11}$

50

$1$  ヘテロシクリル、 $OC_{1-8}$  シクロアルキル、 $SC_{1-8}$  シクロアルキル、 $NHC_{1-8}$  シクロアルキル、 $N(C_{1-8}$  シクロアルキル) $_2$ 、 $N(C_{1-8}$  シクロアルキル)( $C_{1-8}$  アルキル)、 $OH$ 、 $NH_2$ 、 $SH$ 、 $SO_2C_{1-8}$  アルキル、 $P(O)(OC_{1-8}$  アルキル)( $C_{1-8}$  アルキル)、 $P(O)(OC_{1-8}$  アルキル) $_2$ 、 $CC-C_{1-8}$  アルキル、 $CCH$ 、 $CH=CH(C_{1-8}$  アルキル)、 $C(C_{1-8}$  アルキル)= $CH(C_{1-8}$  アルキル)、 $C(C_{1-8}$  アルキル)= $C(C_{1-8}$  アルキル) $_2$ 、 $Si(OH)_3$ 、 $Si(C_{1-8}$  アルキル) $_3$ 、 $Si(OH)(C_{1-8}$  アルキル) $_2$ 、 $COC_{1-8}$  アルキル、 $CO_2H$ 、ハロゲン、 $CN$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$ 、 $NO_2$ 、 $SF_5$ 、 $SO_2NHC_{1-8}$  アルキル、 $SO_2N(C_{1-8}$  アルキル) $_2$ 、 $SONHC_{1-8}$  アルキル、 $SON(C_{1-8}$  アルキル) $_2$ 、 $CONHC_{1-8}$  アルキル、 $CON(C_{1-8}$  アルキル) $_2$ 、 $N(C_{1-8}$  アルキル) $CONH(C_{1-8}$  アルキル)、 $N(C_{1-8}$  アルキル) $CON(C_{1-8}$  アルキル) $_2$ 、 $NHCONH(C_{1-8}$  アルキル)、 $NHCON(C_{1-8}$  アルキル) $_2$ 、 $NHCONH_2$ 、 $N(C_{1-8}$  アルキル) $SO_2NH(C_{1-8}$  アルキル)、 $N(C_{1-8}$  アルキル) $SO_2N(C_{1-8}$  アルキル) $_2$ 、 $NHSO_2NH(C_{1-8}$  アルキル)、 $NHSO_2N(C_{1-8}$  アルキル) $_2$ 、 $NHSO_2NH_2$  である。

#### 【0077】

ある特定の実施形態において、 $q$  は、0 以上の整数である。ある特定の実施形態において、 $q$  は 1 以上の整数である。

#### 【0078】

ある特定の実施形態において、例えば、 $q$  が 2 より大きい場合、 $A_q$  は、 $ULM$  または  $ULM'$  部分と接続する基であり、 $A_1$  及び  $A_q$  は、構造単位  $A$  を介して接続している（そのような構造単位  $A$  の個数： $q-2$ ）。

#### 【0079】

ある特定の実施形態において、例えば、 $q$  が 2 である場合、 $A_q$  は、 $A_1$  と、及び  $ULM$  または  $ULM'$  部分と接続する基である。

#### 【0080】

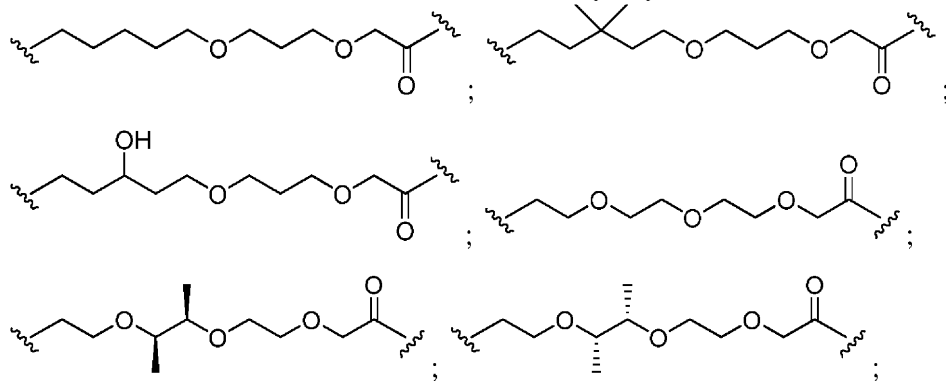
ある特定の実施形態において、例えば、 $q$  が 1 である場合、リンカー基  $L$  の構造は、 $-A_1-$  であり、 $A_1$  は、 $ULM$  または  $ULM'$  部分と、及び  $PTM$  部分と接続する基である。

#### 【0081】

さらなる実施形態において、 $q$  は、1~100、1~90、1~80、1~70、1~60、1~50、1~40、1~30、1~20、または 1~10 の整数である。

#### 【0082】

ある特定の実施形態において、リンカー ( $L$ ) は、以下：

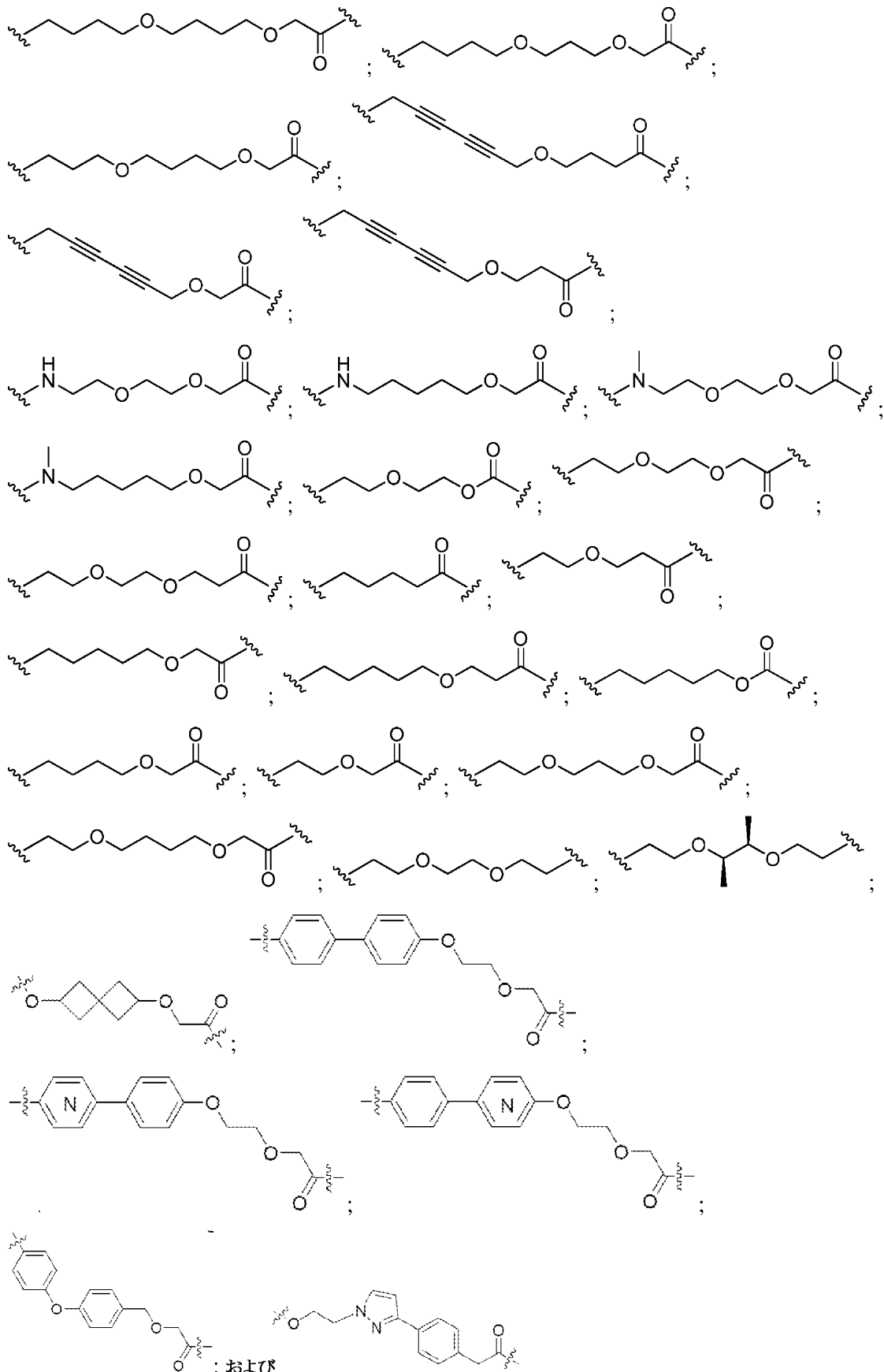


10

20

30

40



からなる群より選択される。

【0083】

さらなる実施形態において、リンカー基は、1～約100のエチレングリコール単位、約1～約50エチレングリコール単位、1～約25のエチレングリコール単位、約1～10エチレングリコール単位、1～約8エチレングリコール単位から1～6エチレングリコ

10

20

30

40

50

ール単位の間、2～4エチレングリコール単位を有する置換されていてもよい（ポリ）エチレングリコール、あるいは、置換されていてもよいO、N、S、P、またはSi原子が基内に分散している置換されていてもよいアルキル基である。ある特定の実施形態において、リンカーは、アリール、フェニル、ベンジル、アルキル、アルキレン、またはヘテロシクリル基で置換されている。ある特定の実施形態において、リンカーは、非対称でも対称でもよい。

#### 【0084】

本明細書に記載される化合物の実施形態のどれにおいても、リンカー基は、本明細書に記載されるとおりの任意の適切な基であってよい。1つの実施形態において、リンカーは、置換または無置換のポリエチレングリコール基であり、大きさが、約1～約12エチレングリコール単位、1～約10エチレングリコール単位、約2～6エチレングリコール単位、約2～5エチレングリコール単位、約2～4エチレングリコール単位の範囲である。

#### 【0085】

CLM（またはULM）基及びPTM基は、リンカーの化学性質に対して適切であり安定である任意の基を通じてリンカー基と共有結合することができるものの、本発明の好適な態様において、リンカーは、独立して、CLM基及びPTM基と、好ましくはアミド、エステル、チオエステル、ケト基、カルバマート（ウレタン）、炭素またはエーテルを通じて共有結合しており、これらの基はそれぞれ、CLM基のユビキチンリガーゼとの結合、及びPTM基の分解させようとする標的タンパク質との結合を最大限にするように、CLM基及びPTM基のどの位置に挿入されてもよい。（なお、PTM基がULM基である特定の態様において、分解の標的タンパク質は、ユビキチンリガーゼ自身であってもよい）。ある特定の好適な態様において、リンカーは、CLM及び/またはPTM基の、置換されていてもよいアルキル、アルキレン、アルケンまたはアルキン基、アリール基、または複素環基と連結してもよい。

#### 【0086】

##### PTMの例

本発明の好適な態様において、PTM基は、標的タンパク質と結合する基である。PTM基の標的は、種類が多数あり、配列の少なくとも一部分が細胞で発見されておりかつPTM基と結合する可能性があるように、細胞で発現するタンパク質から選択される。「タンパク質」という用語は、本発明によるPTM基と結合することができる、十分な長さを持つオリゴペプチド配列及びポリペプチド配列を含む。本明細書中いずれかで記載されるとおり、ウイルス、細菌、もしくは真菌をはじめとする、真核生物系または微生物系の任意のタンパク質が、本発明による化合物が介在するユビキチン化の標的である。好ましくは、標的タンパク質は、真核生物タンパク質である。ある特定の態様において、タンパク質結合部分は、ハロアルカン、好ましくは少なくとも1つのハロ基で置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル基であり、好ましくは、ハロ基はアルキル基の遠位端にあり（すなわち、リンカーまたはCLM基から離れており）、このハロアルカンは、患者または対象において、あるいは診断アッセイにおいて、デハロゲナーゼ酵素と共有結合することができる。

#### 【0087】

本発明によるPTM基として、例えば、タンパク質と特異的に結合する（標的タンパク質と結合する）任意の部分が挙げられ、以下の小分子標的タンパク質部分が、制限するものではなく例として挙げられる：数多くあるなかでもとりわけ、Hsp90阻害剤、キナーゼ阻害剤、HDM2 & MDM2阻害剤、ヒトBETプロモドメイン含有タンパク質を標的とする化合物、HDAC阻害剤、ヒトリジンメチルトランスフェラーゼ阻害剤、血管新生阻害剤、核内ホルモン受容体化合物、免疫抑制化合物、及びアリール炭化水素受容体（AHR）を標的とする化合物。以下に記載される組成物は、これらの9種類の小分子標的タンパク質結合部分のメンバーのいくつかを例示する。そのような小分子標的タンパク質結合部分として、これら組成物の、薬学上許容される塩、鏡像異性体、溶媒和物、及び多形、ならびに目的のタンパク質を標的とすることができる他の小分子も挙げられる。これらの結合部分は、ユビキチン化及び分解のために標的タンパク質（このタンパク質に対し

て、タンパク質標的指向部分が結合する)をユビキチンリガーゼのすぐ近くにもたす目的で、ユビキチンリガーゼ結合部分と、好ましくはリンカーを通じて連結している。

【0088】

タンパク質標的指向部分すなわちPTM基と結合することができ、ユビキチンリガーゼが作用するまたはそれにより分解されるタンパク質であれば、どれでも、本発明による標的タンパク質となる。一般に、標的タンパク質として、例えば、構造タンパク質、受容体、酵素、細胞表面タンパク質、細胞の統合的機能と関連するタンパク質、これには、触媒活性、アロマトラーゼ活性、運動活性、ヘリカーゼ活性、代謝過程(同化作用及び異化作用)、抗酸化剤活性、タンパク質分解、生合成、キナーゼ活性を持つタンパク質、オキシドレダクターゼ活性、トランスフェラーゼ活性、ヒドロラーゼ活性、リアーゼ活性、イソメラーゼ活性、リガーゼ活性、酵素レギュレーター活性、シグナル伝達因子活性、構造分子活性、結合活性(タンパク質、脂質、炭水化物)、受容体活性、細胞運動性、膜融合、細胞間情報伝達、生物学的過程の制御、発生、細胞分化、刺激応答、行動タンパク質、細胞接着タンパク質、細胞死に関連するタンパク質、輸送に関連するタンパク質(タンパク質輸送体活性、核内輸送、イオン輸送体活性、チャネル輸送体活性、キャリア活性、パーミアーゼ活性、分泌活性、電子輸送体活性を含む)、病原性、シャペロン制御因子活性、核酸結合活性、転写制御因子活性、細胞外組織化及び生合成活性、翻訳制御因子活性に関連するタンパク質が含まれる、を挙げることができる。目的のタンパク質として、真核生物及び原核生物由来のタンパク質を挙げることができ、そのような生物として、多数あるなかでもとりわけ、薬物療法の標的としてのヒト、家畜化動物をはじめとする他の動物、抗生物質及び他の抗微生物剤を判定するための微生物、ならびに植物、さらにはウイルスさえも挙げられる。

【0089】

さらなる他の実施形態において、PTM基はハロアルキル基であり、このアルキル基は、一般に、長さが炭素約1または2個~約12個、多くの場合は長さが炭素約2~10個、多くの場合は長さが炭素約3~約8個、より多くの場合は長さが炭素約4~約6個の範囲の大きさである。ハロアルキル基は、一般に、直鎖アルキル基(もっとも、分鎖アルキル基も使用可能である)であり、少なくとも1つのハロゲン基、好ましくは単独のハロゲン基で、多くの場合は単独のクロリド基で、末端がキャップされている。本発明で使用するためのハロアルキルPT基は、好ましくは、化学構造-(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-ハロで表され、式中、vは、2~約12、多くの場合約3~約8、より多くの場合約4~約6の任意の整数である。ハロは、どのハロゲンでもよいが、好ましくはClまたはBrであり、より多くの場合Clである。

【0090】

別の実施形態において、本発明は、化合物のライブラリーを提供する。ライブラリーは、複数の化合物を含み、この場合の各組成物は、式A-Bを有し、式中、Aは、ユビキチン経路タンパク質結合部分(好ましくは、本明細書中いずれかで開示されるとおりのE3ユビキチンリガーゼ部分)であり、Bは、分子ライブラリーのタンパク質結合メンバーであり、Aは(好ましくは、リンカー部分を通じて)Bとカップリングしており、ユビキチン経路タンパク質結合部分は、ユビキチン経路タンパク質、詳細には、E3ユビキチンリガーゼ、例えばセレブロンなどを認識する。特定の実施形態において、ライブラリーは、無作為の標的タンパク質結合要素群(例えば、化合物ライブラリー)と結合した特定のセレブロンE3ユビキチンリガーゼ結合部分を含有する。そのような場合、標的タンパク質は、あらかじめ決定されているのではなく、本方法は、推定タンパク質結合要素の活性及びユビキチンリガーゼによる分解に際しての標的としてのその要素の薬理学的価値を決定するのに使用することができる。

【0091】

本発明は、多数の疾患状態及び/または症状を治療するのに使用することもでき、そのような疾患状態及び/または症状として、タンパク質が調節不全である疾患状態及び/または症状及びタンパク質の分解が患者にとって有益である疾患状態及び/または症状の任

10

20

30

40

50

意のものが挙げられる。

【0092】

さらなる態様において、本説明は、本明細書に記載されたとおりの化合物またはその塩を有効量で、及び薬学上許容される担体、添加剤、または賦形剤、及び任意選択で追加の生理活性作用剤を含む治療組成物を提供する。治療組成物は、患者または対象、例えば、ヒトなどの動物においてタンパク質分解を調節し、分解されたタンパク質を通じて調節される疾患状態または症状を治療または寛解するために使用することができる。ある特定の実施形態において、本明細書に記載されたとおりの治療組成物は、疾患、例えば、癌の治療または寛解のため、目的のタンパク質の分解をもたらすのに使用することができる。ある特定のさらなる実施形態において、疾患は、多発性骨髄腫である。

10

【0093】

代替態様において、本発明は、疾患状態を治療するまたは疾患もしくは症状の症候を寛解することを必要としている対象において、疾患状態または症状を調節するタンパク質またはポリペプチドを分解することにより、そのような治療または寛解を行う方法に関し、本方法は、この患者または対象に、本明細書中上記に記載されたとおりの化合物の少なくとも1種を有効量、例えば、治療上有効量で、任意選択で薬学上許容される担体、添加剤、または賦形剤、及び任意選択で追加の生理活性作用剤と併用して投与することを含み、組成物は、対象において疾患または障害またはその症候を治療または寛解するのに有効である。本発明による方法は、本明細書に記載される化合物の少なくとも1種を有効量で投与することで、癌をはじめとする非常に多数の疾患状態または症状を治療するのに使用することができる。疾患状態または症状は、微生物病原体または他の外因性病原体、例えばウイルス、細菌、真菌、原生動物、または他の微生物により引き起こされる疾患の場合もあるし、疾患状態または症状を招くタンパク質過剰発現により引き起こされる疾患状態の場合もある。

20

【0094】

別の態様において、本説明は、本発明による化合物を用いた、生体系における目的のタンパク質の分解の効果を同定する方法を提供する。

【0095】

「標的タンパク質」という用語は、本発明による化合物との結合及びユビキチンリガーゼによる分解の標的であるタンパク質またはポリペプチドを記載するのに使用される。そのような小分子標的タンパク質結合部分は、それら組成物の薬学上許容される塩、鏡像異性体、溶媒和物、及び多形、ならびに目的のタンパク質を標的とすることができる他の小分子も含む。これらの結合部分は、リンカー基Lを通じて、CLMまたはULM基と連結している。

30

【0096】

タンパク質標的指向部分と結合する可能性があり、ユビキチンリガーゼ結合部分と結合したリガーゼにより分解される可能性がある標的タンパク質として、任意のタンパク質またはペプチドを、それらの断片、それらの類似体、及び/またはそれらの同族体も含めて、挙げることができる。標的タンパク質として、任意の生物学的機能または活性を有するタンパク質及びペプチドが挙げられ、そのような機能または活性として、構造、制御、ホルモン、酵素、遺伝子、免疫、収縮、貯蔵、輸送、及びシグナル伝達の機能または活性が挙げられる。ある特定の実施形態において、標的タンパク質として、構造タンパク質、受容体、酵素、細胞表面タンパク質、細胞の統合的機能と関連するタンパク質が挙げられ、そのようなタンパク質として、触媒活性、アロマターゼ活性、運動活性、ヘリカーゼ活性、代謝過程（同化作用及び異化作用）、抗酸化剤活性、タンパク質分解、生合成、キナーゼ活性を持つタンパク質、オキシドレダクターゼ活性、トランスフェラーゼ活性、ヒドロラーゼ活性、リアーゼ活性、イソメラーゼ活性、リガーゼ活性、酵素レギュレーター活性、シグナル伝達因子活性、構造分子活性、結合活性（タンパク質、脂質、炭水化物）、受容体活性、細胞運動性、膜融合、細胞間情報伝達、生物学的過程の制御、発生、細胞分化、刺激応答、行動タンパク質、細胞接着タンパク質、細胞死に関連するタンパク質、輸送

40

50



に関連するタンパク質（タンパク質輸送体活性、核内輸送、イオン輸送体活性、チャネル輸送体活性、キャリア活性、パーミアーゼ活性、分泌活性、電子輸送体活性を含む）、病原性、シャペロン制御因子活性、核酸結合活性、転写制御因子活性、細胞外組織化及び生合成活性、翻訳制御因子活性に關与するタンパク質を挙げることができる。目的のタンパク質として、微生物、ウイルス、真菌、及び寄生虫をはじめとする、真核生物及び原核生物由来のタンパク質を挙げることができ、そのような生物として、多数あるなかでもとりわけ、薬物療法の標的としての、ヒト、微生物、ウイルス、真菌、及び寄生虫が挙げられ、多数あるなかでもとりわけ、薬物療法の標的としてのヒト、家畜化動物をはじめとする他の動物、抗生物質及び他の抗微生物剤を判定するための微生物、ならびに植物、さらにはウイルスさえも挙げられる。

10

# 【 0 0 9 7 】

より詳細には、ヒト治療薬の薬物標的として多数のタンパク質が、タンパク質標的指向部分と結合する可能性があるタンパク質標的となり、本発明による化合物に組み込まれる。こうしたタンパク質として、多数の多遺伝子性疾患において機能を回復させるのに使用することができるタンパク質が挙げられ、例えば、B7.1及びB7、TNFR1m、TNFR2、NADPHオキシダーゼ、アポトーシス経路のBcl2及び他のパートナー、C5a受容体、HMG-CoAレダクターゼ、PDE-Vホスホジエステラーゼ型、PDE-IVホスホジエステラーゼ4型、PDE-I、PDE-II、PDE-III、スクアレンシクラーゼ阻害剤、CXCR1、CXCR2、一酸化窒素（NO）シンターゼ、シクロオキシゲナーゼ1、シクロオキシゲナーゼ2、5-HT受容体、ドーパミン受容体、Gタンパク質、すなわち、Gq、ヒスタミン受容体、5-リボキシゲナーゼ、トリプターゼセリンプロテアーゼ、チミジル酸シンターゼ、プリンヌクレオシドホスホリラーゼ、トリパノソーマGAPDH、グリコーゲンホスホリラーゼ、炭酸脱水酵素、ケモカイン受容体、JAK-STAT、RXR及び類似のもの、HIV-1プロテアーゼ、HIV-1インテグラーゼ、インフルエンザ、ノイラミニダーゼ、B型肝炎逆転写酵素、ナトリウムチャネル、多剤耐性（MDR）、タンパク質P糖タンパク質（及びMRP）、チロシンキナーゼ、CD23、CD124、チロシンキナーゼp56lck、CD4、CD5、IL-2受容体、IL-1受容体、TNF-α、ICAM1、Ca<sup>2+</sup>チャネル、VCAM、VLA-4インテグリン、セレクチン、CD40/CD40L、ニューロキニン及び受容体、イノシンモノホスフェートデヒドロゲナーゼ、p38MAPキナーゼ、Ras1Raf1MEWEEK経路、インターロイキン-1変換酵素、カスパーゼ、HCV、NS3プロテアーゼ、HCV-NS3RNAヘリカーゼ、グリシンアミドリボヌクレオチドホルミルトランスフェラーゼ、ライノウイルス3Cプロテアーゼ、単純ヘルペスウイルス-1（HSV-1）、プロテアーゼ、サイトメガロウイルス（CMV）プロテアーゼ、ポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ、サイクリン依存性キナーゼ、血管内皮増殖因子、オキシトシン受容体、ミクロソーム輸送タンパク質阻害剤、胆汁酸輸送阻害剤、5αアルファレダクターゼ阻害剤、アンジオテンシン11、グリシン受容体、ノルアドレナリン再取り込み受容体、エンドセリン受容体、ニューロペプチドY及び受容体、エストロゲン受容体、アンドロゲン受容体、アデノシン受容体、アデノシンキナーゼ及びAMPデアミナーゼ、プリン受容体（P2Y1、P2Y2、P2Y4、P2Y6、P2X1-7）、ファルネシルトランスフェラーゼ、ゲラニルゲラニルトランスフェラーゼ、TrkAすなわちNGF受容体、ベータ-アミロイド、チロシンキナーゼFln-ILKDR、ピトロネクチン受容体、インテグリン受容体、Her-2/neu、テロメラーゼ阻害、細胞質型ホスホリパーゼA2、ならびにEGF受容体チロシンキナーゼが挙げられる。さらなるタンパク質標的として、例えば、エクジソン20-モノオキシゲナーゼ、GABA作動性クロリドチャネルのイオンチャネル、アセチルコリンエステラーゼ、電位感受性ナトリウムチャネルタンパク質、カルシウム放出チャネル、及びクロリドチャネルが挙げられる。なおさらなる標的タンパク質として、アセチル-CoAカルボキシラーゼ、アデニロコハク酸シンターゼ、プロトポルフィリノーゲンオキシダーゼ、及びエノールピルビルシキミ酸リン酸シンターゼが挙げられる。

20

30

40

50

## 【0098】

ハロアルカンデハロゲナーゼ酵素は、本発明による特定化合物の別の標的である。クロロアルカンペプチド結合部分（C1 - C12、多くの場合約C2 - C10アルキルハロ基）を有する本発明による化合物は、2011年12月6日出願及び2012年6月14日にWO2012/078559として公開のPCT/US2012/063401に記載されるとおり、融合タンパク質または関連する診断タンパク質に使用されるハロアルカンデハロゲナーゼ酵素を阻害及び/または分解するのに使用することができ、この出願の内容は、本明細書中に参照として援用される。

## 【0099】

こうした様々なタンパク質標的は、タンパク質と結合する化合物部分を同定するスクリーニングに使用することができ、そのような部分を本発明による化合物に組み込むことにより、タンパク質の活性レベルを、治療の最終結果のために変更することができる。

10

## 【0100】

「タンパク質標的指向部分」すなわちPTMは、目的の標的タンパク質または他のタンパク質またはポリペプチドと結合して、ユビキチンリガーゼによるタンパク質またはポリペプチド分解が起こり得るようにそのタンパク質またはポリペプチドをユビキチンリガーゼのすぐ近くに置く/もたらす小分子を記載するのに使用される。小分子標的タンパク質結合部分の、制限するものではなく例として、数多くあるなかでもとりわけ、Hsp90阻害剤、キナーゼ阻害剤、MDM2阻害剤、ヒトBETプロモドメイン含有タンパク質を標的とする化合物、HDAC阻害剤、ヒトリジンメチルトランスフェラーゼ阻害剤、血管新生阻害剤、免疫抑制化合物、及びアリアル炭化水素受容体（AHR）を標的とする化合物が挙げられる。以下に記載される組成物は、これら9種類の小分子標的タンパク質のメンバーのいくつかを例示する。

20

## 【0101】

本開示によるタンパク質標的指向部分の例として、ハロアルカンハロゲナーゼ阻害剤、Hsp90阻害剤、キナーゼ阻害剤、MDM2阻害剤、ヒトBETプロモドメイン含有タンパク質を標的とする化合物、HDAC阻害剤、ヒトリジンメチルトランスフェラーゼ阻害剤、血管新生阻害剤、免疫抑制化合物、及びアリアル炭化水素受容体（AHR）を標的とする化合物が挙げられる。

## 【0102】

30

以下に記載される組成物は、これらの種類の小分子標的タンパク質結合部分のメンバーのいくつかを例示する。そのような小分子標的タンパク質結合部分には、それら組成物の、薬学上許容される塩、鏡像異性体、溶媒和物、及び多形、ならびに目的のタンパク質を標的とする可能性がある他の小分子も含まれる。本明細書中以下に記載される参照は、そのまま全体が本明細書中参照として援用される。

## 【0103】

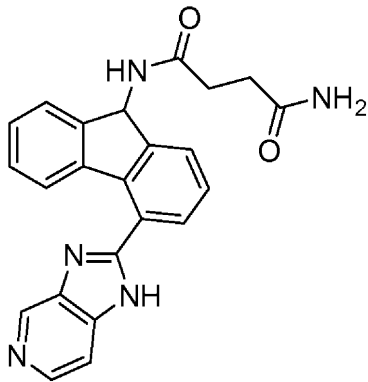
I. 熱ショックタンパク質90（HSP90）阻害剤：

HSP90阻害剤は、本明細書中使用される場合、以下のものを含むがそれらに限定されない。

## 【0104】

40

1. Vallee, ら, 「Tricyclic Series of Heat Shock Protein 90 (HSP90) Inhibitors Part I: Discovery of Tricyclic Imidazo[4,5-C]Pyridines as Potent Inhibitors of the HSP90 Molecular Chaperone」, (2011) J. Med. Chem. 54: 7206に定義されるHSP90阻害剤、これには、YKB(N-[4-(3H-イミダゾ[4,5-C]ピリジン-2-イル)-9H-フルオレン-9-イル]-スクシニアミド)：

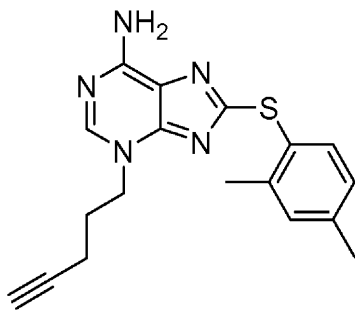


10

が含まれ、誘導体化では、リンカー基Lまたは-(L-CLM)基は、例えば、末端アミド基を介して結合する。

【0105】

2. HSP90阻害剤p54(の修飾体)(8-[ (2,4-ジメチルフェニル)スルファニル]-3]ペンタ-4-イン-1-イル-3H-プリン-6-アミン) :



20

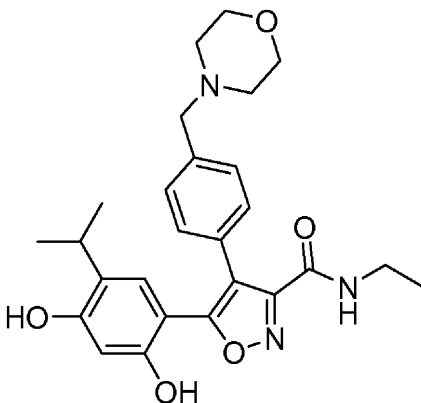
この場合、リンカー基Lまたは-(L-CLM)基は、例えば、末端アセチレン基を介して結合する。

【0106】

3. Brough, ら, 「4,5-Diarylisoxazole HSP90 Chaperone Inhibitors: Potential Therapeutic Agents for the Treatment of Cancer」, J. MED. CHEM. vol:51, pag:196 (2008)で同定

30

されるHSP90阻害剤(の修飾体)、これには、以下の構造を有する化合物2GJ(5-[2,4-ジヒドロキシ-5-(1-メチルエチル)フェニル]-n-エチル-4-[4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]イソキサゾール-3-カルボキサミド) :



40

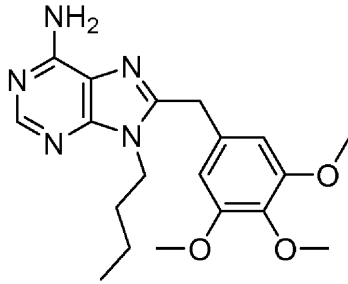
が含まれ、誘導体化では、リンカー基Lまたは-(L-CLM)基は、例えば、アミド基を介して(アミンにおいて、またはアミンのアルキル基において)結合する。

【0107】

4. Wright, ら, Structure-Activity Relationships in Purine-Based Inhibitor Binding

50

to HSP90 Isoforms, Chem Biol. 2004 Jun; 11(6): 775-85で同定されるHSP90阻害剤(の修飾体)、これには、以下の構造を有するHSP90阻害剤PU3:



10

が含まれ、この場合、リンカー基Lまたは-(L-CLM)基は、例えば、ブチル基を介して結合する。

【0108】

5. HSP90阻害剤ゲルダナマイシン((4E, 6Z, 8S, 9S, 10E, 12S, 13R, 14S, 16R)-13-ヒドロキシ-8, 14, 19-トリメトキシ-4, 10, 12, 16-テトラメチル-3, 20, 22-トリオキソ-2-アザピシクロ[16.3.1](の誘導体)またはその誘導体のいずれか(例えば17-アルキルアミノ-17-デスメトキシゲルダナマイシン(「17-AGA」)または17-(2-ジメチルアミノエチル)アミノ-17-デスメトキシゲルダナマイシン(「17-DMAG」))

20

(誘導体化では、リンカー基Lまたは-(L-CLM)基は、例えば、アミド基を介して結合する)。

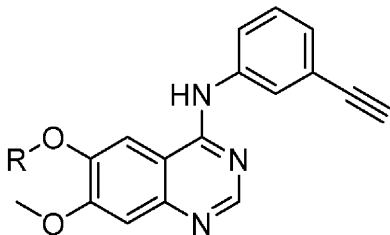
【0109】

II. キナーゼ阻害剤及びホスファターゼ阻害剤:

キナーゼ阻害剤は、本明細書中使用される場合、以下を含むが、それらに限定されない。

【0110】

1. エルロチニブ誘導体チロシンキナーゼ阻害剤:

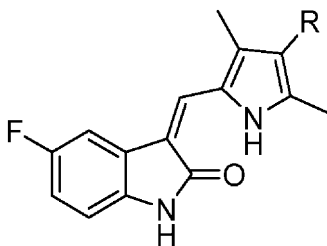


30

式中、Rが、例えば、エーテル基を介して結合したリンカー基Lまたは-(L-CLM)基である。

【0111】

2. キナーゼ阻害剤スニチニブ(の誘導体):



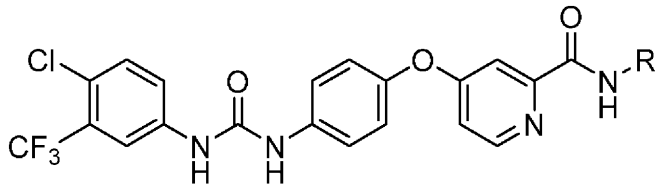
40

(誘導体化では、Rが、例えば、ピロール部分を介して結合したリンカー基Lまたは-(L-CLM)基である)。

【0112】

3. キナーゼ阻害剤ソラフェニブ(の誘導体):

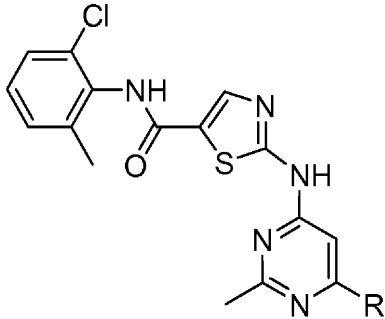
50



(誘導体化では、R が、例えば、アミド部分を介して結合したリンカー基 L または - ( L - C L M ) 基である)。

【 0 1 1 3 】

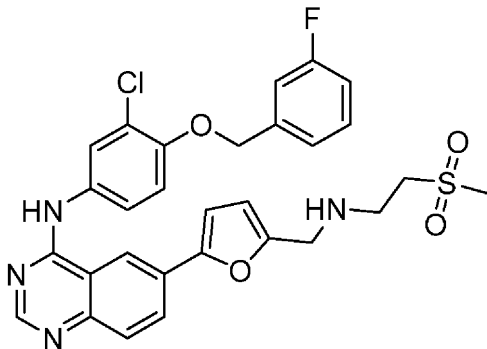
4 . キナーゼ阻害剤ダサチニブ ( の誘導体 ) :



(誘導体化では、R が、例えば、ピリミジンと結合したリンカー基 L または - ( L - C L M ) 基である)。

【 0 1 1 4 】

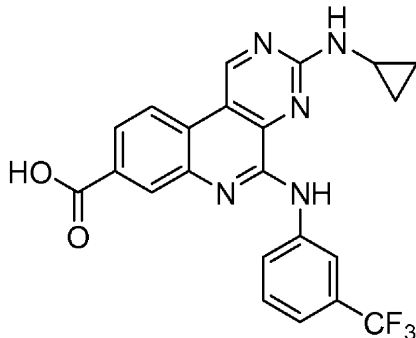
5 . キナーゼ阻害剤ラパチニブ ( の誘導体 ) :



(誘導体化では、リンカー基 L または - ( L - C L M ) 基は、例えば、スルホニルメチル基の末端メチルを介して結合する)。

【 0 1 1 5 】

6 . キナーゼ阻害剤 U 0 9 - C X - 5 2 7 9 ( の誘導体 ) :



誘導体化では、リンカー基 L または - ( L - C L M ) 基は、例えば、アミン ( アニリン ) 、カルボン酸、またはシクロプロピル基に対してアルファ位のアミン、またはシクロプロピル基を介して結合する。

【 0 1 1 6 】

7 . Millan, R, Design and Synthesis of Inhaled P38 Inhibitors for the Treatment of

10

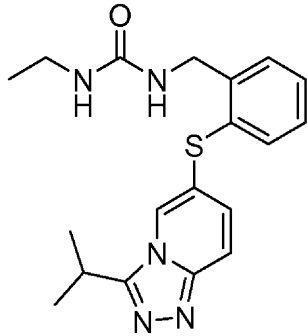
20

30

40

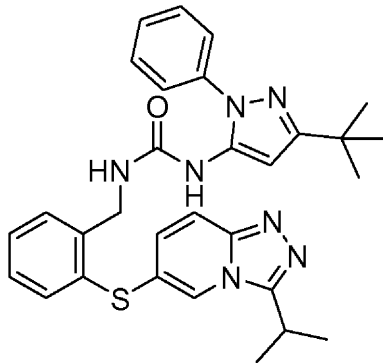
50

Chronic Obstructive Pulmonary Disease, J. MED. CHEM. vol: 54, page: 7797 (2011) で同定されるキナーゼ阻害剤、これには、以下の構造を有するキナーゼ阻害剤 Y1W 及び Y1X (の誘導体) :



10

が含まれ、Y1X (1 - エチル - 3 - (2 - { [3 - (1 - メチルエチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピリジン - 6 - イル] スルファニル } ベンジル) 尿素誘導体化では、リンカー基 L または - (L - CLM) 基は、例えば、<sup>i</sup> プロピル基を介して結合する ;



20

Y1W

1 - (3 - tert - ブチル - 1 - フェニル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (2 - { [3 - (1 - メチルエチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピリジン - 6 - イル] スルファニル } ベンジル) 尿素

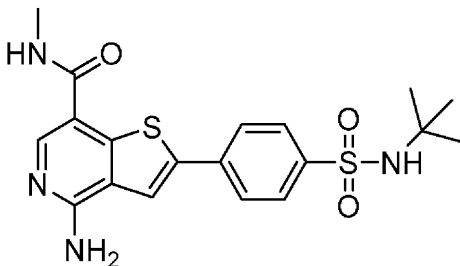
30

誘導体化では、リンカー基 L または - (L - CLM) 基は、例えば、好ましくは <sup>i</sup> - プロピル基または t - ブチル基いずれかを介して結合する。

【0117】

8. Schenkel, R, Discovery of Potent and Highly Selective Thienopyridine Janus Kinase 2 Inhibitors J. Med. Chem., 2011, 54 (24), pp 8440 - 8450 で同定されるキナーゼ阻害剤、これには、以下の構造を有する化合物 6TP 及び OTP (の誘導体) が含まれる :

40

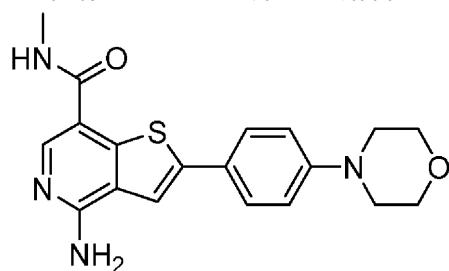


6TP

4 - アミノ - 2 - [4 - (tert - ブチルスルファモイル) フェニル] - N - メチルチエノピリジン化合物 19

50

誘導体化では、リンカー基Lまたは-(L-CLM)基は、例えば、アミド部分に結合した末端メチル基を介して結合する；



0TP

10

4-アミノ-N-メチル-2-[4-(モルホリン-4-イル)フェニル]チエノ[3,2-c]ピリジン-7-カルボキサミド

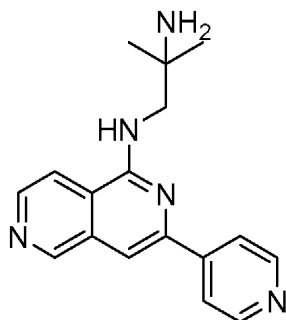
チエノピリジン化合物8

誘導体化では、リンカー基Lまたは-(L-CLM)基は、例えば、アミド部分に結合した末端メチル基を介して結合する。

【0118】

9. VanEis, ら, 「2,6-Naphthyridines as potent and selective inhibitors of the novel protein kinase C isozymes», Biorg. Med. Chem. Lett. 2011 Dec 15; 21(24): 7367-72で同定されるキナーゼ阻害剤、これには、以下の構造を有するキナーゼ阻害剤07U:

20



30

07U

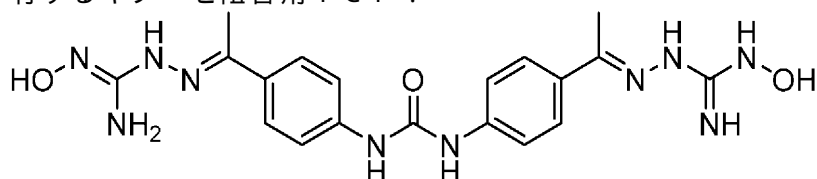
2-メチル-N-(1-[[3-(ピリジン-4-イル)-2,6-ナフチリジン-1-イル]プロパン-1,2-ジアミン

が含まれ、誘導体化では、リンカー基Lまたは-(L-CLM)基は、例えば、第二級アミンまたは末端アミノ基を介して結合する。

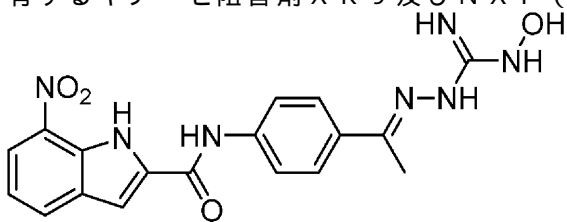
【0119】

10. Lountos, ら, 「Structural Characterization of Inhibitor Complexes with Checkpoint Kinase 2 (Chk2), a Drug Target for Cancer Therapy», J. STRUCT. BIOL. vol: 176, pag: 292 (2011)で同定されるキナーゼ阻害剤、これには、以下の構造を有するキナーゼ阻害剤YCF:

40



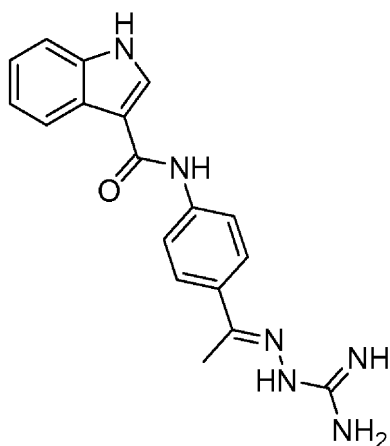
11. Lountos, R, 「Structural Characterization of Inhibitor Complexes with Checkpoint Kinase 2 (Chk2), a Drug Target for Cancer Therapy」, J. STRUCT. BIOL. vol:176, pag:292 (2011)で同定されるキナーゼ阻害剤、これには、以下の構造を有するキナーゼ阻害剤XK9及びNX P(の誘導体) :



10

XK9

N - { 4 - [ ( 1 E ) - N - ( N - ヒドロキシカルバムイミドイル ) エタンヒドラゾノイル ] フェニル } - 7 - ニトロ - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ;



20

NX P

N - { 4 - [ ( 1 E ) - N - カルバムイミドイルエタンヒドラゾノイル ] フェニル } - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

30

が含まれ、誘導体化では、リンカー基Lまたは - ( L - C L M ) 基は、例えば、末端ヒドロキシル基 ( X K 9 ) またはヒドラゾン基 ( N X P ) いずれかを介して結合する。

【 0 1 2 1 】

12. キナーゼ阻害剤アフアチニブ(の誘導体) ( N - [ 4 - [ ( 3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) アミノ ] - 7 - [ [ ( 3 S ) - テトラヒドロ - 3 - フラニル ] オキシ ] - 6 - キナゾリニル ] - 4 ( ジメチルアミノ ) - 2 - プテンアミド ) ( 誘導体化では、リンカー基Lまたは - ( L - C L M ) 基は、例えば、脂肪族アミン基を介して結合する ) 。

【 0 1 2 2 】

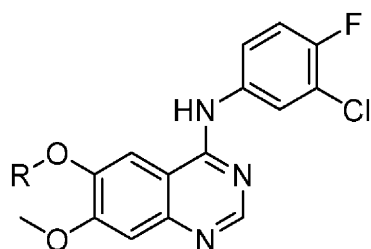
13. キナーゼ阻害剤フォスタマチニブ(の誘導体) ( リン酸二水素 [ 6 - ( { 5 - フルオロ - 2 - [ ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル ) アミノ ] ピリミジン - 4 - イル } アミノ ) - 2 , 2 - ジメチル - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 4 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] - 1 , 4 - オキサジン - 4 - イル ] メチル六水和物 ) ( 誘導体化では、リンカー基Lまたは - ( L - C L M ) 基は、例えば、メトキシ基を介して結合する ) 。

40

【 0 1 2 3 】

14. キナーゼ阻害剤ゲフィチニブ(の誘導体) ( N - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) - 7 - メトキシ - 6 - ( 3 - モルホリン - 4 - イルプロボキシ ) キナゾリン - 4 - アミン ) :





(誘導体化では、リンカー基 L または - ( L - C L M ) 基は、例えば、メトキシまたはエーテル基を介して結合する)。

【 0 1 2 4 】

10

15 . キナーゼ阻害剤レンバチニブ ( の誘導体 ) ( 4 - [ 3 - クロロ - 4 - ( シクロプロピルカルバモイルアミノ ) フェノキシ ] - 7 - メトキシキノリン - 6 - カルボキサミド ) ( 誘導体化では、リンカー基 L または - ( L - C L M ) 基は、例えば、シクロプロピル基を介して結合する ) 。

【 0 1 2 5 】

16 . キナーゼ阻害剤バンデタニブ ( の誘導体 ) ( N - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) - 6 - メトキシ - 7 - [ ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) メトキシ ] キナゾリン - 4 - アミン ) ( 誘導体化では、リンカー基 L または - ( L - C L M ) 基は、例えば、メトキシまたはヒドロキシル基を介して結合する ) 。

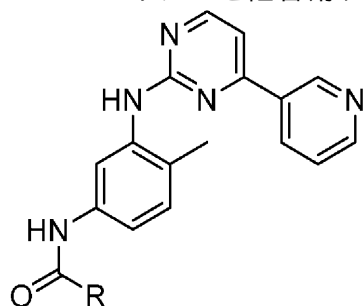
【 0 1 2 6 】

20

17 . キナーゼ阻害剤ベムラフェニブ ( の誘導体 ) ( プロパン - 1 - スルホン酸 { 3 - [ 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボニル ] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミド ) ( 誘導体化では、リンカー基 L または - ( L - C L M ) 基は、例えば、スルホニルプロピル基を介して結合する ) 。

【 0 1 2 7 】

18 . キナーゼ阻害剤グリーベック ( の誘導体 ) :

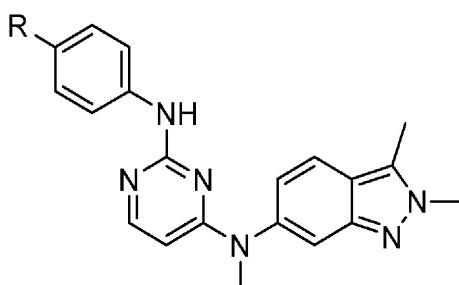


30

(誘導体化では、R が、リンカー基 L または - ( L - C L M ) 基として、例えば、アミド基を介して、またはアニリンアミン基を介して結合する)。

【 0 1 2 8 】

19 . キナーゼ阻害剤パゾパニブ ( の誘導体 ) ( V E G F R 3 阻害剤 ) :



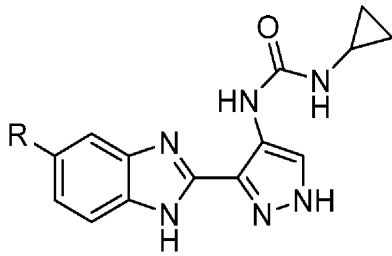
40

(誘導体化では、R が、例えば、フェニル部分に結合した、またはアニリンアミン基を介して結合したリンカー基 L または - ( L - C L M ) 基である)。

【 0 1 2 9 】

20 . キナーゼ阻害剤 A T - 9 2 8 3 ( の誘導体 ) オーロラキナーゼ阻害剤

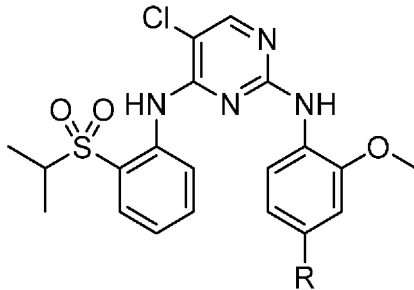
50



(この場合、Rが、例えば、フェニル部分に結合した、リンカー基Lまたは-(L-C L M)基である)。

【0130】

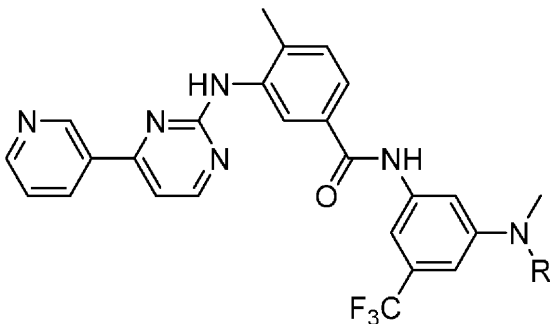
21. キナーゼ阻害剤TAE684(の誘導体)ALK阻害剤



(この場合、Rが、例えば、フェニル部分に結合した、リンカー基Lまたは-(L-C L M)基である)。

【0131】

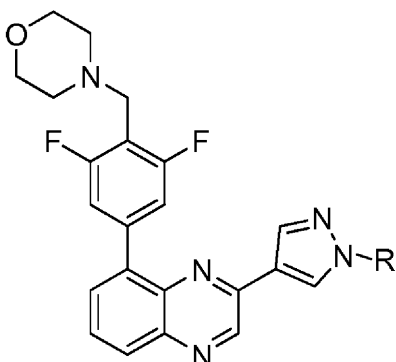
22. キナーゼ阻害剤ニロチニブ(の誘導体)Ab1阻害剤:



(誘導体化では、Rが、例えば、フェニル部分に結合した、またはアニリンアミン基に結合したリンカー基Lまたは-(L-C L M)基である)。

【0132】

23. キナーゼ阻害剤NVP-BSK805(の誘導体)JAK2阻害剤



(誘導体化では、Rが、例えば、フェニル部分またはジアゾール基に結合した、リンカー基Lまたは-(L-C L M)基である)。

【0133】

24. キナーゼ阻害剤クリゾチニブ誘導体Alk阻害剤

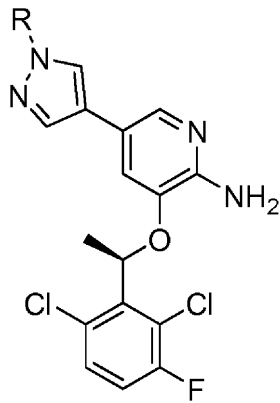
10

20

30

40

50

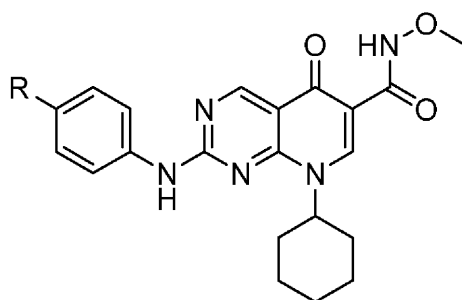


10

(誘導体化では、R が、例えば、フェニル部分またはジアゾール基に結合した、リンカー基 L または - ( L - C L M ) 基である)。

【 0 1 3 4 】

25 . キナーゼ阻害剤 J N J F M S ( の誘導体 ) 阻害剤

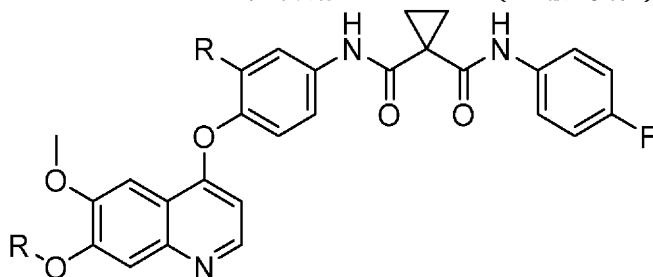


20

(誘導体化では、R が、例えば、フェニル部分に結合した、リンカー基 L または - ( L - C L M ) 基である)。

【 0 1 3 5 】

26 . キナーゼ阻害剤ホレチニブ ( の誘導体 ) M e t 阻害剤



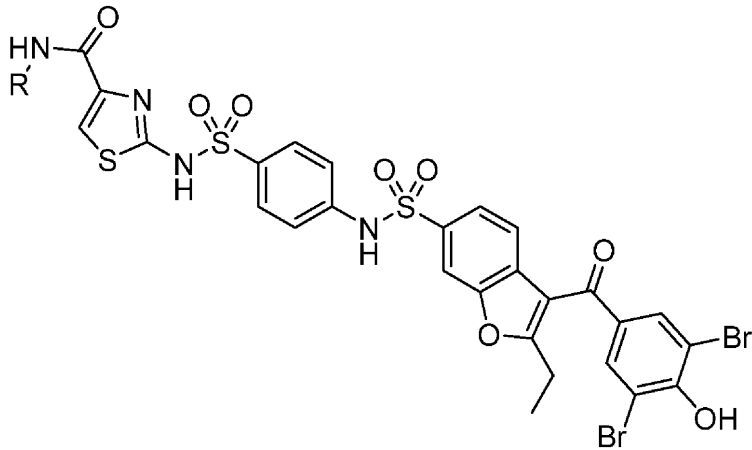
30

(誘導体化では、R が、例えば、フェニル部分またはキノリン部分のヒドロキシルもしくはエーテル基に結合した、リンカー基 L または - ( L - C L M ) 基である)。

【 0 1 3 6 】

27 . アロステリックタンパク質チロシンホスファターゼ阻害剤 P T P 1 B ( の誘導体 ) :

40

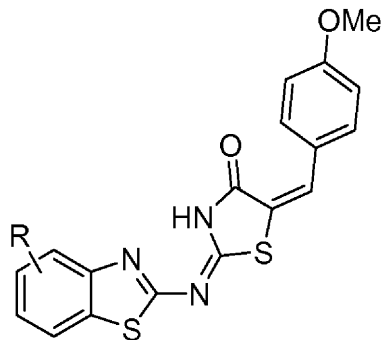


10

誘導体化では、リンカー基 L または - ( L - C L M ) 基は、例えば、R において、示されるとおりに結合する。

【 0 1 3 7 】

28. チロシンホスファターゼの S H P - 2 ドメインの阻害剤 ( の誘導体 ) :

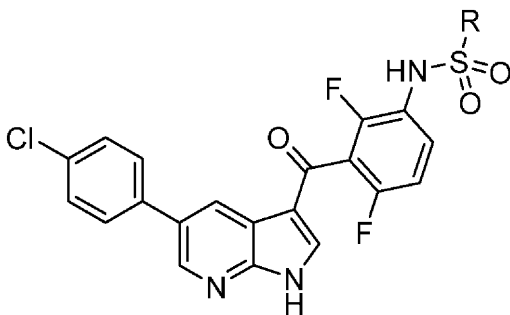


20

誘導体化では、リンカー基 L または - ( L - C L M ) 基は、例えば、R において、結合する。

【 0 1 3 8 】

29. B R A F ( B R A F <sup>V 6 0 0 E</sup> ) / M E K の阻害剤 ( の誘導体 ) :

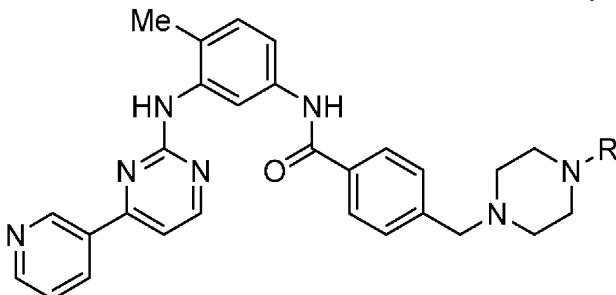


30

誘導体化では、リンカー基 L または - ( L - C L M ) 基は、例えば、R において、結合する。

【 0 1 3 9 】

30. チロシンキナーゼ A B L の阻害剤 ( の誘導体 )



40

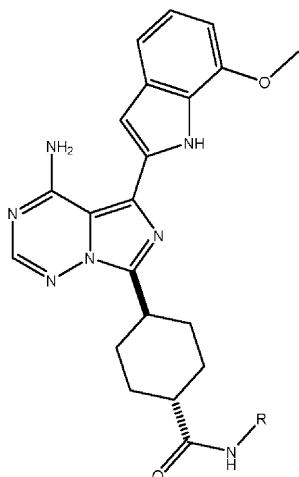
誘導体化では、リンカー基 L または - ( L - C L M ) 基は、例えば、R において、結合す

50

る。

【 0 1 4 0 】

3 1 . キナーゼ阻害剤 O S I - 0 2 7 ( の誘導体 ) m T O R C 1 / 2 阻害剤

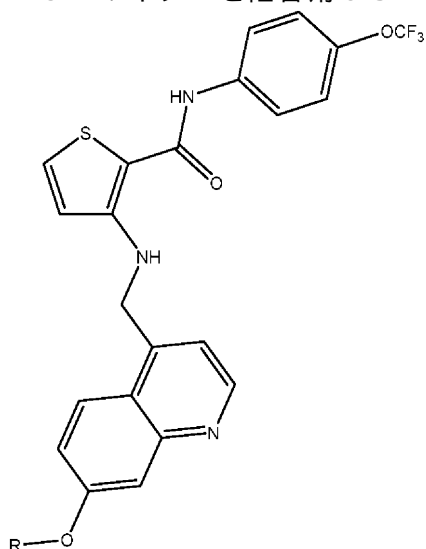


10

誘導体化では、リンカー基 L または - ( L - C L M ) 基は、例えば、R において、結合する。

【 0 1 4 1 】

3 2 . キナーゼ阻害剤 O S I - 9 3 0 ( の誘導体 ) c - K i t / K D R 阻害剤



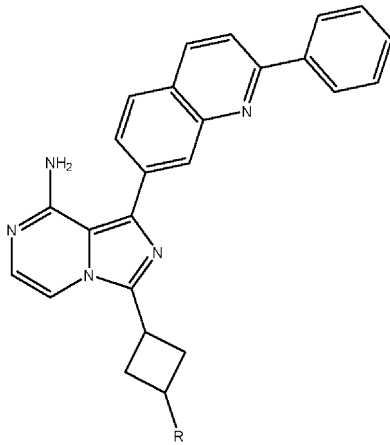
20

30

誘導体化では、リンカー基 L または - ( L - C L M ) 基は、例えば、R において、結合する。

【 0 1 4 2 】

3 3 . キナーゼ阻害剤 O S I - 9 0 6 ( の誘導体 ) I G F 1 R / I R 阻害剤



10

誘導体化では、リンカー基 L または - ( L - C L M ) 基は、例えば、R において、結合する；（誘導体化では、「R」は、ピペラジン部分でのリンカー基 L または - ( L - C L M ) 基の結合部位を指定する）。

#### 【 0 1 4 3 】

III. HDM2 / MDM2 阻害剤：

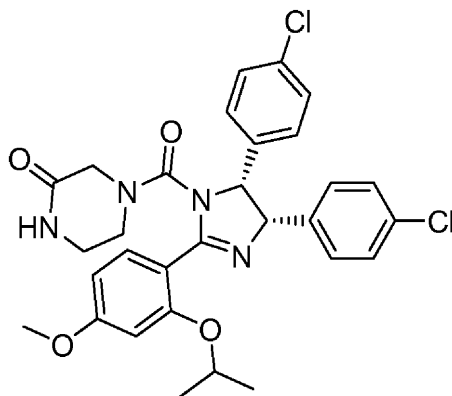
HDM2 / MDM2 阻害剤は、本明細書中使用される場合、以下を含むが、それらに限定されない。

#### 【 0 1 4 4 】

1. Vassilev, ら, In vivo activation of the p53 pathway by small-molecule antagonists of MDM2, SCIENCE vol:303, pag:844-848 (2004)、及び Schneekloth, ら, Targeted intracellular protein degradation induced by a small molecule: En route to chemical proteomics, Bioorg. Med. Chem. Lett. 18 (2008) 5904-5908 で同定される HDM2 / MDM2 阻害剤、これには、以下に記載するとおりの化合物、ニュートリン - 3、ニュートリン - 2、及びニュートリン - 1 (の誘導体)、ならびにそれらの誘導体及び類似体が含まれる (または追加される)：

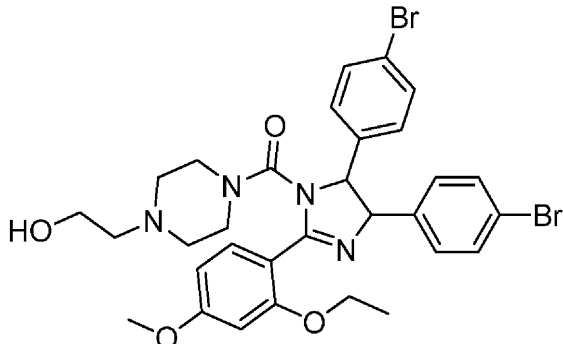
20

30



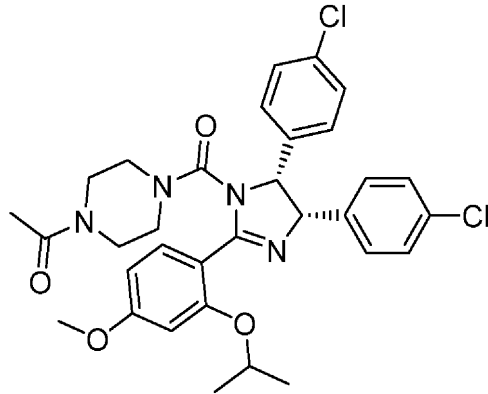
40

(誘導体化では、リンカー基 L または - ( L - C L M ) 基は、例えば、メトキシ基において、またはヒドロキシル基として結合する)；



(誘導体化では、リンカー基 L または - ( L - C L M ) 基は、例えば、メトキシ基またはヒドロキシル基において結合する) ;

10

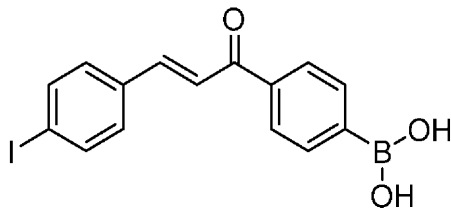


20

(誘導体化では、リンカー基 L または - ( L - C L M ) 基は、例えば、メトキシ基を介して、またはヒドロキシル基として結合する)。

【 0 1 4 5 】

2 . T r a n s - 4 - ヨード - 4 ' - ポラニル - カルコン



30

(誘導体化では、リンカー基 L または - ( L - C L M ) 基は、例えば、ヒドロキシル基を介して結合する)。

【 0 1 4 6 】

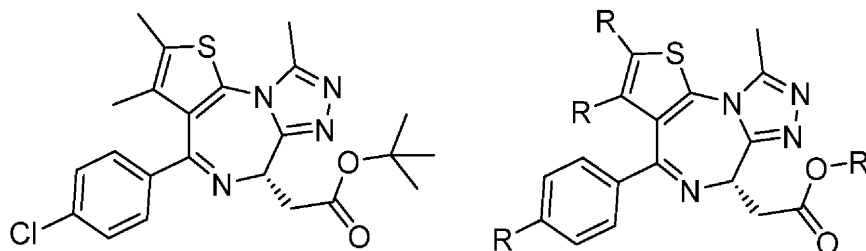
I V . ヒト B E T ブロモドメイン含有タンパク質を標的とする化合物 :

ヒト B E T ブロモドメイン含有タンパク質を標的とする化合物として、例えば、以下に記載されるとおりの標的に関連する化合物が挙げられるが、それらに限定されず、式中、「 R 」は、リンカー基 L または - ( L - C L M ) 基の結合部位を指定する。

【 0 1 4 7 】

40

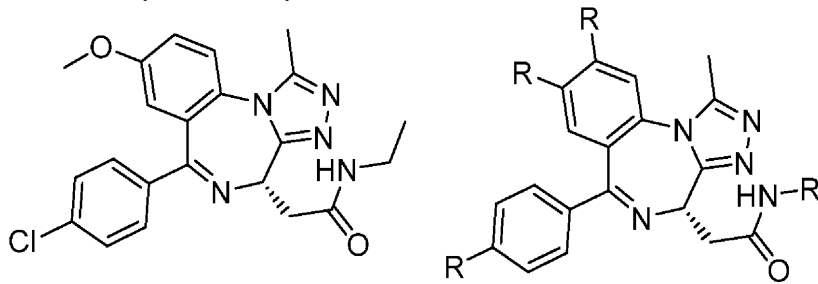
1 . J Q 1 , F i l i p p a k o p o u l o s Selective inhibition of BET bromodomains . Nature ( 2 0 1 0 ) .



【 0 1 4 8 】

50

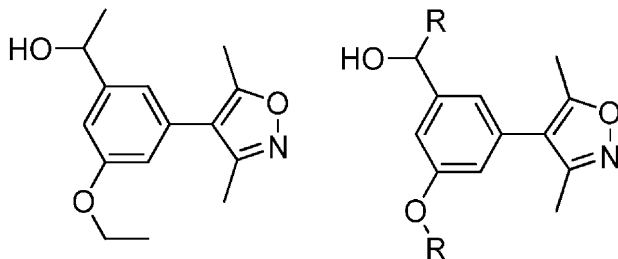
2. I - BET、Nicodemeの Suppression of Inflammation by a Synthetic Histone Mimic. Nature (2010). Chungの Discovery and Characterization of Small Molecule Inhibitors of the BET Family Bromodomains. J. Med Chem. (2011)。



10

#### 【0149】

3. Hewingsの 3,5-Dimethylisoxazoles Act as Acetyl-lysine Bromodomain Ligands. J. Med. Chem. (2011) 54 6761-6770に記載される化合物。

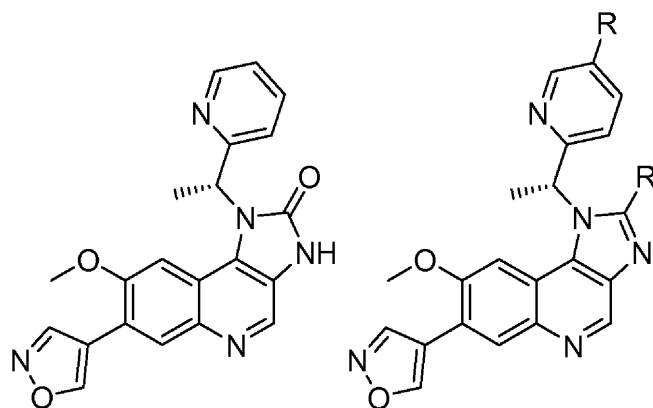


20

#### 【0150】

4. I - BET151、Dawsonの Inhibition of BET Recruitment to Chromatin as an Effective Treatment for MLL-fusion leukemia. Nature (2011) :

30



40

(式中、Rは、各場合において、例えば、リンカー基Lまたは-(L-CLM)基の結合部位を指定する)。

#### 【0151】

V. HDAC阻害剤：

HDAC阻害剤(の誘導体)として、以下が挙げられるが、それらに限定されない。

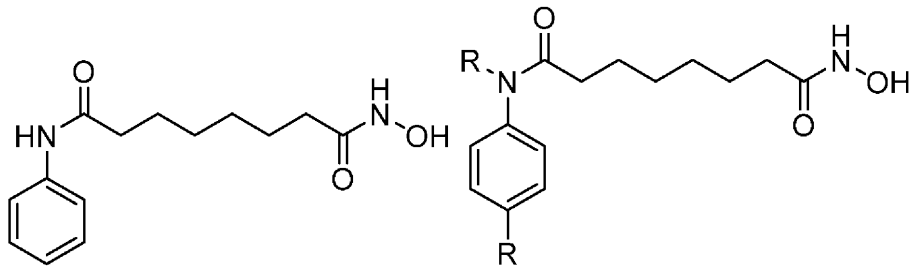
#### 【0152】

1. Finnin, M.S.の Structures of Histone Deacetylase Homologue Bound to the TSA and SAHA Inhibitors. Nature 40, 188-193 (1

50



999)。



(誘導体化では、「R」は、例えば、リンカー基Lまたは-(L-CLM)基の結合部位を指定する)。

【0153】

2. PCT WO 0222577 (「DEACETYLASE INHIBITORS」)の式(I)で定義されるとおりの化合物(誘導体化では、リンカー基Lまたは-(L-CLM)基は、例えば、ヒドロキシル基を介して結合する)。

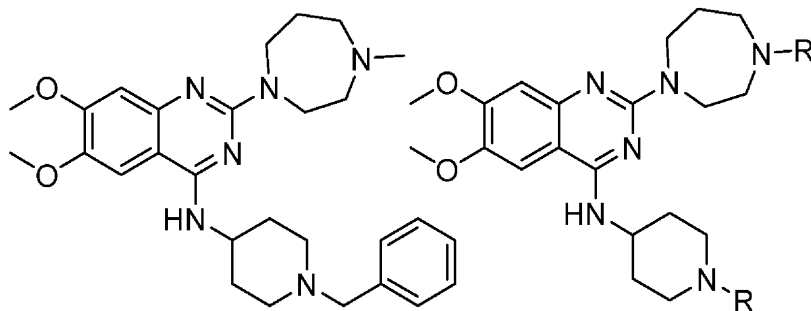
【0154】

VI. ヒトリジンメチルトランスフェラーゼ阻害剤:

ヒトリジンメチルトランスフェラーゼ阻害剤として、以下が挙げられるが、それらに限定されない。

【0155】

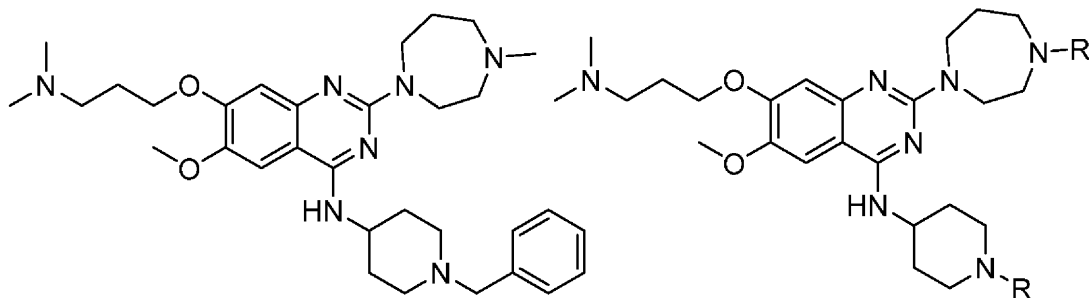
1. Changら Structural Basis for G9a-Like protein Lysine Methyltransferase Inhibition by BIX-1294. Nat. Struct. Biol. (2009) 16(3) 312.



(誘導体化では、「R」は、例えば、リンカー基Lまたは-(L-CLM)基の結合部位を指定する)。

【0156】

2. Liu, F.ら Discovery of a 2,4-Diamino-7-aminoalkoxyquinazoline as a Potent and Selective Inhibitor of Histone Methyltransferase G9a. J. Med. Chem. (2009) 52(24) 7950.



(誘導体化では、「R」は、例えば、リンカー基Lまたは-(L-CLM)基の結合部位を指定する)。

【0157】

10

20

30

40

50

3. アザシチジン (の誘導体) (4 - アミノ - 1 - (2 - リボフラノシル - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1H) - オン) (誘導体化では、リンカー基 L または - (L - CLM) 基は、例えば、ヒドロキシルまたはアミノ基を介して結合する)。

【0158】

4. デシタピン (の誘導体) (4 - アミノ - 1 - (2 - デオキシ - b - D - エリスロペントフラノシル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1H) - オン) (誘導体化では、リンカー基 L または - (L - CLM) 基は、例えば、ヒドロキシル基を介してまたはアミノ基においてのいずれかで結合する)。

【0159】

VII. 血管新生阻害剤:

10

血管新生阻害剤として、以下が挙げられるが、それらに限定されない。

【0160】

1. Sakamoto, ら, Development of Protacs to target cancer-promoting proteins for ubiquitination and degradation, Mol Cell Proteomics 2003 Dec; 2 (12): 1350 - 8 に記載されるとおりの構造を有し、リンカーと結合する、GA - 1 (の誘導体) ならびにそれらの誘導体及び類似体。

【0161】

2. Rodriguez - Gonzalez, ら, Targeting steroid hormone receptors for ubiquitination and degradation in breast and prostate cancer, Oncogene (2008) 27, 7201 - 7211 に概して記載されるとおり、リンカー基 L または - (L - CLM) 基と結合することができるエストラジオール (の誘導体)。

20

【0162】

3. Sakamoto, ら, Development of Protacs to target cancer-promoting proteins for ubiquitination and degradation, Mol Cell Proteomics 2003 Dec; 2 (12): 1350 - 8 に概して記載されるとおりの構造を有しリンカー基 L または - (L - CLM) 基と結合する、エストラジオール、テストステロン (誘導体)、及び関連誘導体、これには DHT ならびにその誘導体及び類似体が含まれるが、それらに限定されない。

30

【0163】

4. Sakamoto, ら, Protacs: chimeric molecules that target proteins to the Skp1 - Cullin - F box complex for ubiquitination and degradation Proc Natl Acad Sci USA. 2001 Jul 17; 98 (15): 8554 - 9 及び米国特許第 7, 208, 157 号に概して記載されるとおりの構造を有しリンカー基 L または - (L - CLM) 基と結合する、オバリシン、フマギリン (誘導体)、ならびにその誘導体及び類似体。

40

【0164】

VIII. 免疫抑制化合物:

免疫抑制化合物として、以下が挙げられるが、それらに限定されない。

【0165】

1. Schneekloth, ら, Chemical Genetic Control of Protein Levels: Selective in Vivo Targeted Degradation, J. AM. CHEM. SOC. 2004, 126, 3748 - 3754 に概して記載されるとおりの構造を有しリンカー基 L または - (L - CLM) 基と結合する AP 21998 (の誘導体)。

50

## 【 0 1 6 6 】

2. 糖質コルチコイド（例えば、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、及びメチルプレドニゾロン）（誘導体化では、リンカー基 L または - ( L - C L M ) 基は、例えば、ヒドロキシルのいずれかに結合する）ならびにジプロピオン酸ベクロメタゾン（誘導体化では、リンカー基 L または - ( L - C L M ) 基は、例えば、プロピオン酸基に結合する）。

## 【 0 1 6 7 】

3. メトトレキセート（誘導体化では、リンカー基 L または - ( L - C L M ) 基は、例えば、末端ヒドロキシルのいずれかに結合する）。

## 【 0 1 6 8 】

4. シクロスポリン（誘導体化では、リンカー基 L または - ( L - C L M ) 基は、例えば、ブチル基のいずれかで結合することができる）。

## 【 0 1 6 9 】

5. タクロリムス ( F K - 5 0 6 ) 及びラパマイシン（誘導体化では、リンカー基 L または - ( L - C L M ) 基は、例えば、メトキシ基のうちの 1 つで結合することができる）。

## 【 0 1 7 0 】

6. アクチノマイシン（誘導体化では、リンカー基 L または - ( L - C L M ) 基は、例えば、イソプロピルのうちの 1 つで結合することができる）。

## 【 0 1 7 1 】

I X . アリール炭化水素受容体 ( A H R ) を標的とする化合物：

アリール炭化水素受容体 ( A H R ) を標的とする化合物として、以下が挙げられるが、それらに限定されない。

## 【 0 1 7 2 】

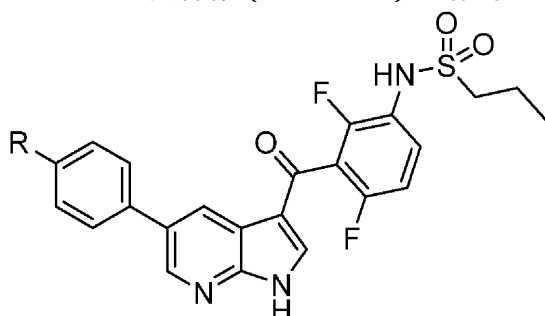
1. アピゲニン ( Lee , ら , Targeted Degradation of the Aryl Hydrocarbon Receptor by the PROTAC Approach: A Useful Chemical Genetic Tool , ChemBioChem Volume 8 , Issue 17 , pages 2058 - 2062 , November 23 , 2007 に概して記載されるとおりのやり方でリンカー基 L または - ( L - C L M ) 基と結合して誘導体化される )

## 【 0 1 7 3 】

2. Boitano , ら , Aryl Hydrocarbon Receptor Antagonists Promote the Expansion of Human Hematopoietic Stem Cells , Science 10 September 2010 : Vol . 329 no . 5997 pp . 1345 - 1348 に記載されるとおりの S R 1 及び L G C 0 0 6 ( リンカー基 L または - ( L - C L M ) が結合するように誘導体化される ) 。

## 【 0 1 7 4 】

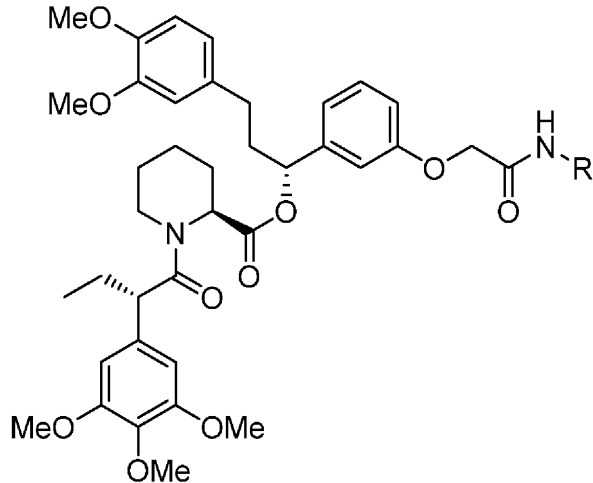
X . R A F 受容体 ( キナーゼ ) を標的とする化合物：



(誘導体化では、例えば、「R」が、リンカー基Lまたは-(L-CLM)基の結合部位を指定する)。

【0175】

XI. FKBPを標的とする化合物:



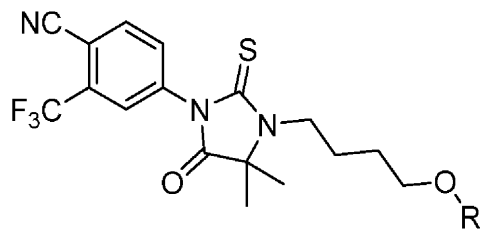
10

(誘導体化では、例えば、「R」が、リンカー基Lまたは-(L-CLM)基の結合部位を指定する)。

【0176】

XII. アンドロゲン受容体(AR)を標的とする化合物

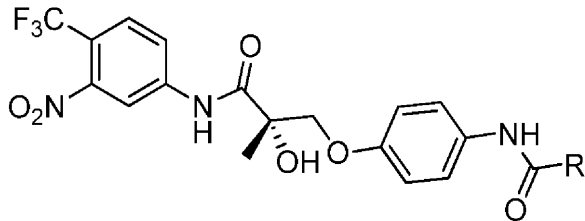
1. アンドロゲン受容体のRU59063リガンド(の誘導体)



(誘導体化では、例えば、「R」が、リンカー基Lまたは-(L-CLM)基の結合部位を指定する)。

【0177】

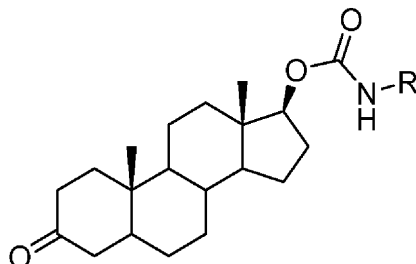
2. アンドロゲン受容体のSARMリガンド(の誘導体)



(誘導体化では、例えば、「R」が、リンカー基Lまたは-(L-CLM)基の結合部位を指定する)。

【0178】

3. アンドロゲン受容体リガンドDHT(の誘導体)



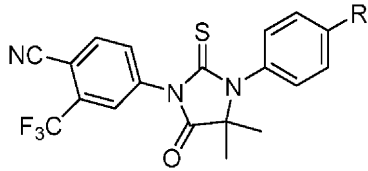
(誘導体化では、例えば、「R」が、リンカー基Lまたは-(L-CLM)基の結合部位

50

を指定する)。

【0179】

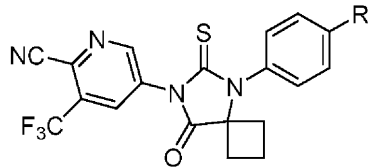
4. MDV3100リガンド(の誘導体)



【0180】

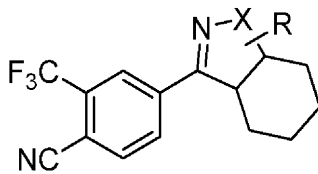
5. ARN-509リガンド(の誘導体)

10



【0181】

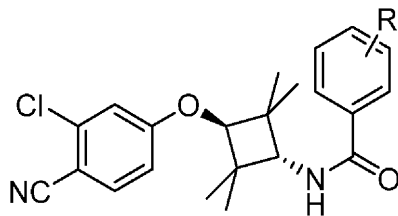
6. ヘキサヒドロベンゾイソキサゾール



20

【0182】

7. テトラメチルシクロブタン

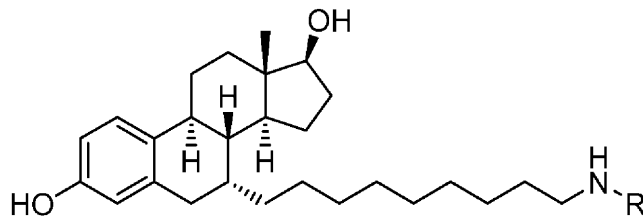


30

【0183】

XIII. エストロゲン受容体(ER)ICI-182780を標的とする化合物

1. エストロゲン受容体リガンド



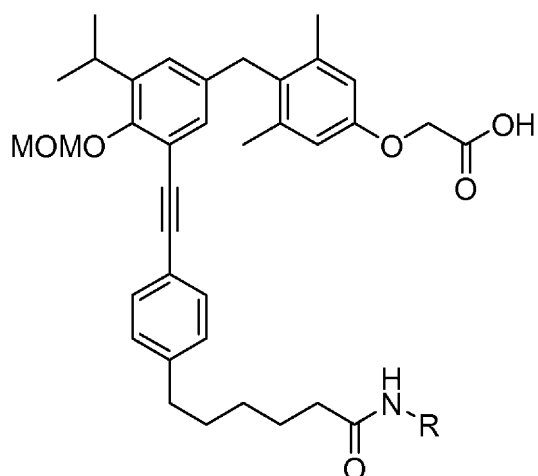
(誘導体化では、「R」が、リンカー基Lまたは-(L-CLM)基の結合部位を指定する)。

40

【0184】

XIV. 甲状腺ホルモン受容体(TR)を標的とする化合物

1. 甲状腺ホルモン受容体リガンド(の誘導体)



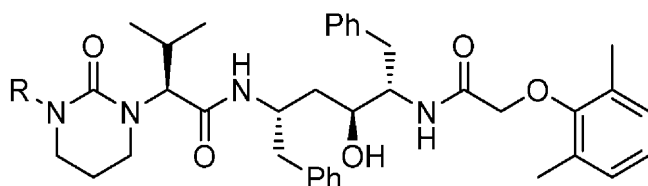
10

(誘導体化では、「R」が、リンカー基Lまたは-(L-CLM)基の結合部位を指定し、MOMOは、メトキシメトキシ基を示す)。

【0185】

XV. HIVプロテアーゼを標的とする化合物

1. HIVプロテアーゼの阻害剤(の誘導体)

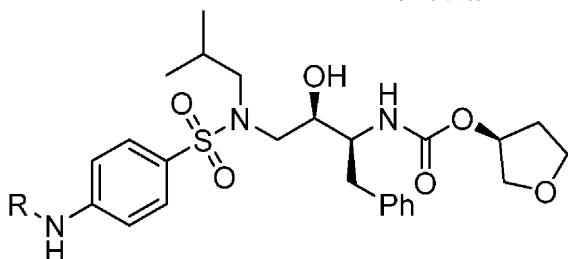


20

(誘導体化では、「R」が、リンカー基Lまたは-(L-CLM)基の結合部位を指定する)。J. Med. Chem. 2010, 53, 521-538を参照。

【0186】

2. HIVプロテアーゼの阻害剤



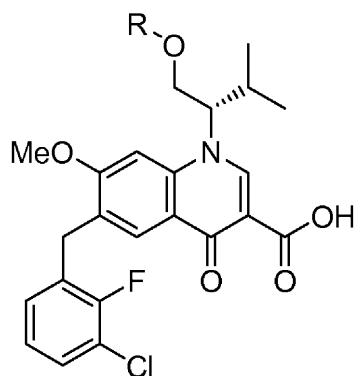
30

(誘導体化では、「R」が、リンカー基Lまたは-(L-CLM)基の結合の可能性のある部位を指定する)。J. Med. Chem. 2010, 53, 521-538を参照。

【0187】

XVI. HIVインテグラーゼを標的とする化合物

1. HIVインテグラーゼの阻害剤(の誘導体)



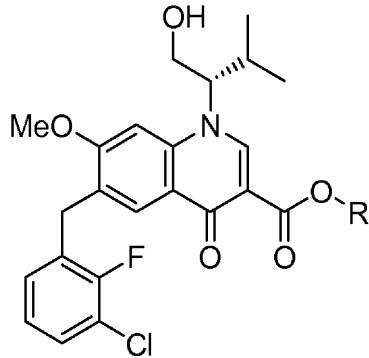
40

50

(誘導体化では、「R」が、リンカー基Lまたは-(L-CLM)基の結合部位を指定する)。J. Med. Chem. 2010、53、6466を参照。

【0188】

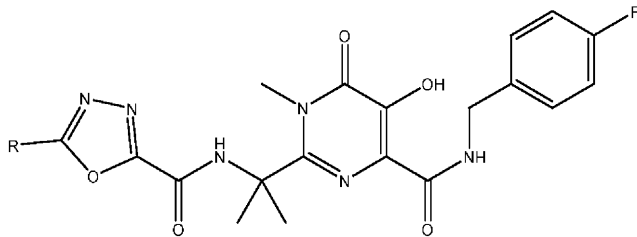
2. HIVインテグラーゼの阻害剤(誘導体)



10

【0189】

3. HIVインテグラーゼ阻害剤アイセントレス(の誘導体)



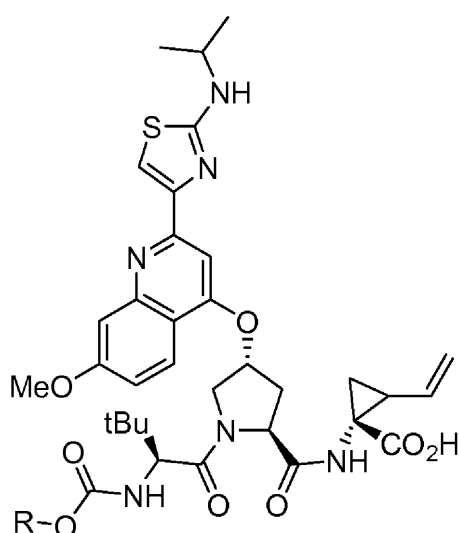
20

(誘導体化では、「R」が、リンカー基Lまたは-(L-CLM)基の結合部位を指定する)。J. Med. Chem. 2010、53、6466を参照。

【0190】

XVII. HCVプロテアーゼを標的とする化合物

1. HCVプロテアーゼの阻害剤(の誘導体)



30

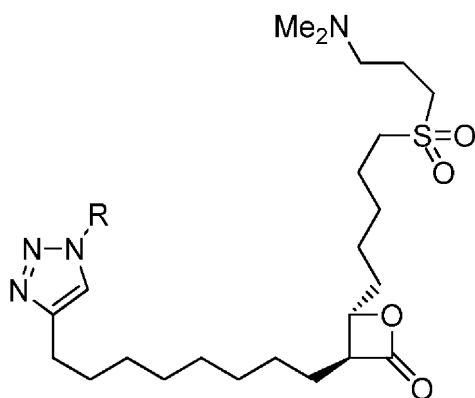
(誘導体化では、「R」が、リンカー基Lまたは-(L-CLM)基の結合部位を指定する)。

【0191】

XVIII. アシルタンパク質チオエステラーゼ-1及び-2(APT1及びAPT2)を標的とする化合物

1. APT1及びAPT2の阻害剤(の誘導体)

40



10

(誘導体化では、「R」が、リンカー基Lまたは-(L-CLM)基の結合部位を指定する)。Angew. Chem. Int. 版. 2011, 50, 9838-9842を参照、式中、Lは、本明細書中いずれかで記載されるとおりのリンカー基であり、このCLM基は、-(L-CLM)が、本明細書中いずれかで記載されるとおりにCLM基をPTM基に結合させるようになっている本明細書中いずれかで記載されるとおりである。

#### 【0192】

##### 治療組成物

少なくとも1種の本明細書中記載されるとおりの二機能性化合物を有効量で、及び本明細書中いずれかで記載される1種または複数の化合物を全て有効量で、含み、さらに薬学上有効量の担体、添加剤、または賦形剤を合わせて含む医薬組成物は、本開示のさらなる態様である。

20

#### 【0193】

本開示は、当てはまる場合には、本明細書中記載されるとおりの化合物の薬学上許容される塩、詳細には、酸または塩基付加塩を含む組成物を含む。この態様に従って有用な上記の塩基性化合物の薬学上許容される酸付加塩を調製するのに使用される酸とは、無毒の酸付加塩、すなわち、薬理学的に許容されるアニオンを含有する塩、例えば、数多くあるなかでもとりわけ、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、重酒石酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、糖酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、及びパモ酸塩〔すなわち、1,1'-メチレン-ビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエ酸)〕塩などを形成するものである。

30

#### 【0194】

薬学上許容される塩基付加塩もまた、本開示による化合物または誘導体の薬学上許容される塩を生成させるのに使用することができる。本発明の化合物で性質が酸性のものの薬学上許容される塩基塩を調製する試薬として使用することができる化学塩基とは、そのような化合物と無毒の塩基塩を形成するものである。そのような無毒の塩基塩として、とりわけ、薬理学的に許容されるカチオン、例えば、アルカリ金属カチオン(例えば、カリウム及びナトリウム)及びアルカリ土類金属カチオン(例えば、カルシウム、亜鉛、及びマグネシウム)に由来するもの、アンモニウムまたは水溶性アミン付加塩、例えばN-メチルグルカミン-(メグルミン)など、ならびに低級アルカノールアンモニウム及び薬学上許容される有機アミンの他の塩基塩などが挙げられるが、これらに限定されない。

40

#### 【0195】

本明細書中記載されるとおりの化合物は、本開示に従って、単回用量または分割用量で、経口、非経口、または外用経路により投与することができる。活性化合物の投与は、継続投与(静脈内点滴)から1日複数回の経口投与まで(例えば、Q.I.D.)の範囲に渡ることが可能であり、投与経路の中でもとりわけ、経口、外用、非経口、筋肉内、静脈内、皮下、経皮(これは、浸透増強剤を含むことができる)、頬側、舌下、及び坐剤投与

50



を挙げることができる投与。腸溶コーティング経口錠剤もまた、経口投与経路からの化合物の生体利用率を向上させるために使用することができる。最も効果的な剤形は、選択された特定の作用剤の薬物動態ならびに患者の疾患の重篤度に依存するだろう。経鼻、気管内、または肺投与用のスプレー剤、ミスト剤、またはエアロゾル剤としての本開示による化合物の投与もまた使用される。したがって、本開示は、本明細書中記載されるとおりの化合物を有効量で、任意選択で薬学上許容される担体、添加剤、または賦形剤と組み合わせて含む医薬組成物にも関する。本開示による化合物は、即時放出、中間の放出、または持続性もしくは制御された放出剤形で投与されてもよい。持続性もしくは制御された放出剤形は、好ましくは経口で投与されるが、坐剤及び経皮または他の外用剤形でも投与される。リポソーム型での筋肉内注射もまた、注射部位での化合物放出を制御または持続させるために使用することができる。

10

#### 【0196】

本明細書中記載されるとおりの組成物は、1種または複数の薬学上許容される担体を用いて従来様式で配合することができ、放出制御配合物として投与することもできる。こうした医薬組成物において使用可能な薬学上許容される担体として、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質、例えばヒト血清アルブミンなど、緩衝物質例えばリン酸塩など、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質、例えばプロラミン硫酸塩など、リン酸水素ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイドシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリル酸化合物、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー、ポリエチレングリコール、及び羊毛脂が挙げられるが、これらに限定されない。

20

#### 【0197】

本明細書中記載されるとおりの組成物は、経口で、非経口で、吸入スプレーにより、外用で、直腸内で、経鼻で、頬側で、経膈で、または留置リザーバーを介して、投与することができる。「非経口」という用語は、本明細書中使用される場合、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑液包内、胸骨内、くも膜下腔内、肝内、病巣内、及び頭蓋内の注射または輸液技法が挙げられる。好ましくは、組成物は、経口、腹腔内、または静脈内投与される。

30

#### 【0198】

本明細書中記載されるとおりの組成物の滅菌注射剤形は、水性懸濁剤でも油性懸濁剤でもよい。こうした懸濁剤は、適切な分散剤または湿潤剤及び懸濁化剤を用いて、当該分野で既知の技法により配合することができる。滅菌注射剤は、無毒の非経口で許容される希釈剤または溶媒を用いた滅菌注射液または注射懸濁液、例えば、1,3-ブタンジオール溶液であってもよい。使用可能な許容されるビヒクル及び溶媒の中でも特に、水、リンガー液、及び等張性塩化ナトリウム溶液がある。また、滅菌不揮発性油が、溶媒または懸濁媒体として従来使用されている。この目的に関して、合成モノまたはジグリセリドをはじめとする任意のブランドの不揮発性油を使用することができる。脂肪酸、例えばオレイン酸及びそのグリセリド誘導体は、天然の薬学上許容される油、例えばオリーブ油またはヒマシ油として、特にそれらのポリオキシエチル化改変体にすると、注射液の製造に有用である。こうした油溶液または懸濁液は、長鎖アルコール希釈剤または分散剤、例えば、Ph. Helvまたは類似のアルコールなども含有することができる。

40

#### 【0199】

本明細書中記載されるとおりの医薬組成物は、任意の経口で許容される剤形で経口投与ことができ、そのような剤形として、カプセル剤、錠剤、水性懸濁剤または液剤が挙げられるが、これらに限定されない。経口用の錠剤の場合、一般的に使用される担体として、ラクトース及びコーンデンプンが挙げられる。ステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤も、典型的に使用される。カプセル剤形での経口投与の場合、有用な希釈剤として、ラクトース及び乾燥コーンデンプンが挙げられる。経口用水性懸濁剤が必要な場合、活性成

50

分は、乳化剤及び懸濁化剤と組み合わせられる。所望であれば、ある特定の甘味剤、香味剤、または着色剤も添加してよい。

【0200】

あるいは、本明細書に記載されるとおりの医薬組成物は、直腸投与用坐剤の形で投与されてもよい。坐剤は、作用剤を適切な非刺激性賦形剤と混合することにより製造することができ、適切な非刺激性賦形剤とは、室温では固体であるが直腸温度では液体であり、したがって直腸で溶解して薬物を放出するものである。そのような材料として、カカオバター、ミツロウ、及びポリエチレングリコールが挙げられる。

【0201】

本明細書に記載されるとおりの医薬組成物は、外用投与されてもよい。適切な外用配合物は、そうした領域または臓器のそれぞれ用に容易に製造される。下部腸管用の外用投与は、直腸坐剤配合物（上記参照）で、または適切な浣腸配合物で実現することができる。外用で許容される経皮パッチも使用することができる。

10

【0202】

外用配合物の場合、医薬組成物は、1種または複数の担体に懸濁または分散した活性成分を含有する適切な軟膏として配合することができる。本発明の化合物の外用投与用担体として、鉱物油、流動パラフィン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックス、及び水が挙げられるが、これらに限定されない。本発明のある特定の好適な態様において、化合物は、患者に外科移植する予定のステントに、患者においてそのステントで生じる閉塞の可能性を防ぐまたは減らす目的で、コーティングされてもよい。

20

【0203】

あるいは、医薬組成物は、1種または複数の薬学上許容される担体に懸濁または分散した活性成分を含有する適切なローション剤またはクリーム剤として配合することができる。適切な担体として、鉱物油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコール、及び水が挙げられるが、これらに限定されない。

【0204】

眼用の場合、医薬組成物は、等張性のpH調整した滅菌生理食塩水のミクロン化懸濁液として、または好ましくは、等張性のpH調整した滅菌生理食塩水の溶液として、塩化ベンザルコニウムなどの保存料とともにまたは保存料なしで、配合することができる。あるいは、眼用の場合、医薬組成物は、ワセリンなどの軟膏に配合することができる。

30

【0205】

本明細書に記載されるとおりの医薬組成物は、経鼻エーロゾル、すなわち吸入により投与することもできる。そのような組成物は、医薬配合の分野で周知の技法に従って製造され、ベンジルアルコールまたは他の適切な保存料、生体利用度を向上させるための吸収促進剤、フッ化炭素、及び/または他の従来の可溶化剤もしくは分散剤を用いて、生理食塩水溶液として製造することができる。

【0206】

本明細書に記載されるとおりの医薬組成物は、単剤形を製造するために担体材料と組み合わせられている場合もあるが、そのような組成物中の化合物の量は、宿主及び治療される疾患、特定の投与様式に依存して変化するだろう。好ましくは、組成物は、単独で、または少なくとも1種の本発明による他の化合物と併用で、活性成分を約0.05ミリグラム～約750ミリグラム以上、より好ましくは約1ミリグラム～約600ミリグラム、さらにより好ましくは約10ミリグラム～約500ミリグラム含有するように配合されるはずである。

40

【0207】

また当然のことながら、患者が誰であっても、その特定の患者に対する特定の投薬及び治療レジメンは、様々な要因に依存するだろうし、そのような要因として、使用される特定化合物の活性、年齢、体重、全体的な健康、性別、食事、投与時間、排出速度、併用さ

50

れる薬物、ならびに治療にあたる医師の判断、及び治療される特定疾患または症状の重篤度が挙げられる。

【0208】

本明細書に記載される方法に従って化合物を使用する治療を必要としている患者または対象は、患者（対象）に、本発明による化合物を、その薬学上許容される塩、溶媒和物、または多形も含めて有効量で、任意選択で薬学上許容される担体または希釈剤に加えて、単独で、または本明細書中いずれかで同定されるとおりの他の既知の赤血球形成刺激剤と組み合わせてのいずれかで、投与することにより、治療することができる。

【0209】

これらの化合物は、任意の適切な経路、例えば、経口、非経口、静脈内、皮内、皮下、または外用（外用は、液状、クリーム状、ゲル状、または固形の経皮経路を含む）、あるいはエーロゾル剤形で投与することができる。

10

【0210】

活性化化合物は、治療される患者で深刻な毒性効果を引き起こすことなく、所望の効能についての治療上有効量を患者に送達するのに十分な量で、薬学上許容される担体または希釈剤に含まれる。本明細書中に記載される症状全てについての活性化化合物の好適な用量は、約  $10 \text{ ng/kg} \sim 300 \text{ mg/kg}$ 、好ましくは1日あたり  $0.1 \sim 100 \text{ mg/kg}$ 、より一般的には、1日あたり、レシipient / 患者の体重1キログラムあたり、 $0.5 \sim 25 \text{ mg}$  の範囲である。典型的な外用投薬量は、適切な担体中、 $0.01 \sim 5\% \text{ wt/wt}$  の範囲になるだろう。

20

【0211】

化合物は、都合がよいように、任意の適切な単位剤形で投与され、そのような単位剤形として、単位剤形あたり、活性成分を  $1 \text{ mg}$  未満、 $1 \text{ mg} \sim 3000 \text{ mg}$ 、好ましくは  $5 \sim 500 \text{ mg}$  含有するものが挙げられるが、これらに限定されない。約  $25 \sim 250 \text{ mg}$  の経口投薬量が好都合である場合が多い。

【0212】

活性成分は、好ましくは、約  $0.00001 \sim 30 \text{ mM}$ 、好ましくは約  $0.1 \sim 30 \mu\text{M}$  という活性化化合物のピーク血漿中濃度を達成するように投与される。これは、例えば、活性成分の溶液または配合物を、任意選択で生理食塩水または水性媒体に加えて静脈内注射することにより、または活性成分のボラス投与により、達成することができる。経口投与もまた、活性成分の効果的な血漿中濃度をもたらすのに適切である。

30

【0213】

薬物組成物中の活性化化合物の濃度は、薬物の吸収速度、分配速度、不活性化速度、及び排出速度、ならびに当業者に既知の他の要因に依存するだろう。なお、投薬量の値もまた、軽減しようとする症状の重篤度とともに変化するだろう。さらに当然のことながら、対象がなんであれ特定の対象について、具体的な投薬レジメンは、個別の必要ならびに組成物の投与を管理または監督する人物の専門的な判断に応じて時間とともに調整されるべきであり、本明細書に記載される濃度範囲は、例示にすぎず、特許請求される組成物の範囲または実行を制限することを意図しない。活性成分は、一度に投与されてもよいし、分割することで複数回のそれより少ない用量として、様々な間隔をあけて投与されてもよい。

40

【0214】

経口組成物は、一般に、不活性希釈剤または可食担体を含むだろう。それらは、ゼラチンカプセル剤に封入されてもよいし、圧縮されて錠剤にされてもよい。治療のための経口投与を目的とする場合、活性化化合物またはそのプロドラッグ誘導体は、賦形剤と一体化させることができ、錠剤、トローチ剤、またはカプセル剤の形で使用することができる。医薬上適合性のある結合剤、及び/またはアジュバント材料を、組成物の一部分として含めることができる。

【0215】

錠剤、丸剤、カプセル剤、トローチ剤などは、以下の成分、または同様な性質を持つ化合物のどれでも含有することができる：結合剤、例えば微結晶性セルロース、トラガカン

50

ト・ゴム、またはゼラチン；賦形剤、例えば、デンプンまたはラクトース；分散剤、例えばアルギン酸、プリモゲル、またはコーンデンプン；潤滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウムまたはステロート（Sterote）；流動促進剤、例えば、コロイド状二酸化ケイ素；甘味剤、例えば、スクロースまたはサッカリン；あるいは、香味剤、例えば、ペパーミント、サリチル酸メチル、またはオレンジ香味剤など。投薬単位剤形がカプセル剤である場合、そのカプセル剤は、上記の種類の材料の他に、液状担体、例えば脂肪油などを含有することができる。また、投薬単位剤形は、剤形の物理的形状を修飾する様々な他の材料、例えば、糖衣、シェラック、または腸溶剤などを含有することができる。

#### 【0216】

活性化合物またはその薬学上許容される塩は、エリキシル剤、懸濁剤、シロップ剤、ウエハー剤、チューイングガム剤などの成分として投与することができる。シロップ剤は、活性化合物の他に、甘味剤としてスクロースを含有してもよく、また保存料、色素及び着色料、ならびに香味剤を含有してもよい。

#### 【0217】

活性化合物またはその薬学上許容される塩はまた、所望の作用を損なわない他の活性材料と、または所望の作用を補う材料、例えばエリスロポエチン刺激剤などと混合することもでき、エリスロポエチン刺激剤として、とりわけ、EPO及びダルベポエチンアルファが挙げられる。本発明のある特定の好適な態様において、1種または複数の本発明による化合物は、本明細書中いずれかで記載されるとおり、別の生体活性作用剤、例えば、エリスロポエチン刺激剤、または抗生物質をはじめとする創傷治癒剤などと同時投与される。

#### 【0218】

非経口、皮内、皮下、または外用投与に使用される液剤または懸濁剤は、以下の成分を含むことができる：滅菌希釈剤、例えば、注射用水、生理食塩水、不揮発性油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、または他の合成溶媒など；抗細菌剤、例えば、ベンジルアルコールまたはメチルパラベンなど；抗酸化剤、例えば、アスコルビン酸または重亜硫酸ナトリウムなど；キレート化剤、例えば、エチレンジアミン四酢酸など；緩衝剤、例えば、酢酸塩、クエン酸塩、またはリン酸塩など；及び等張性を調整するための試薬、例えば、塩化ナトリウムまたはブドウ糖など。非経口製剤は、ガラス製またはプラスチック製の、アンプル、使い捨てシリンジ、または複数用量バイアルに封入することができる。

#### 【0219】

静脈内投与される場合、好適な担体は、生理食塩水またはリン酸緩衝食塩水（PBS）である。

#### 【0220】

1つの実施形態において、活性化合物は、化合物を、体内からの急速排出から保護する担体、例えば放出制御配合など、を用いて製剤され、そのような配合として、留置型及びマイクロカプセル化送達系が挙げられる。生分解性、生体適合性ポリマー、例えば、エチレン・酢酸ビニル、ポリ無水酸、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、及びポリ乳酸などを使用することができる。そのような配合物の製造方法は、当業者には明らかである。

#### 【0221】

リポソーム懸濁液もまた、薬学上許容される担体となり得る。リポソーム懸濁液は、当業者に既知の方法に従って製造することができ、そのような方法は、例えば、U.S. Pat. No. 4,522,811（これはそのまま全体が本明細書中に参照として援用される）に記載されている。例えば、リポソーム配合物は、適切な脂質（ステアロイルホスファチジルエタノールアミン、ステアロイルホスファチジルコリン、アラキドノイルホスファチジルコリン、及びコレステロールなど）を、無機溶媒に溶解させ、次いで、無機溶媒をエバポレートして、容器表面に乾燥脂質の薄膜として脂質を残すことにより、製造することができる。次いで、活性化合物の水溶液を容器に導入する。次いで、容器を手で回旋させて、容器の側面から脂質材料を自由にして、脂質凝集体を分散させ、それによりリ

10

20

30

40

50

ポソーム懸濁液を形成させる。

【0222】

治療方法

さらなる態様において、本説明は、本明細書に記載されるとおりの化合物またはその塩を有効量で、及び薬学上許容される担体を含む治療組成物を提供する。治療組成物は、患者または対象、例えば、ヒトなどの動物においてタンパク質分解を調節するので、分解したタンパク質を通じて調節される疾患または症状を治療または寛解するのに使用することができる。

【0223】

「治療する (treat)」、「治療する (treating)」、及び「治療 (treatment)」などの用語は、本明細書中使用される場合、本化合物が投与される可能性のある患者に利益をもたらす任意の作用を示し、この用語には、本化合物が結合するタンパク質を通じて調節される任意の疾患状態または症状の治療が含まれる。本発明による化合物を用いて治療することができる疾患状態または症状は、癌も含めて、本明細書中上記に記載される。

10

【0224】

本説明は、疾患、例えば、癌の治療または寛解のために目的のタンパク質の分解をもたらすための、本明細書に記載されるとおりの治療組成物を提供する。ある特定のさらなる実施形態において、疾患は、多発性骨髄腫である。したがって、別の態様において、本説明は、細胞において標的タンパク質をユビキチン化 / 分解する方法を提供する。ある特定の  
20  
の実施形態において、本方法は、本明細書に記載されるとおりの二機能性化合物を投与することを含み、二機能性化合物は、本明細書中いずれかで記載されるとおり、例えば、CLM及びPTMを、好ましくはリンカー部分を通じて連結された状態で含み、化合物中、標的タンパク質がユビキチンリガーゼのすぐ近くに配置されたときに標的タンパク質の分解が起こり、その結果、標的タンパク質の効果の分解 / 阻害及びタンパク質レベルの制御がもたらされるように、CLMはPTMとカップリングしており、CLMは、ユビキチン経路タンパク質（例えば、ユビキチンリガーゼ、好ましくはE3ユビキチンリガーゼ、例えば、セレブロンなど）を認識し、PTMは、標的タンパク質を認識する。本発明によりもたらされるタンパク質レベルの制御は、細胞、例えば、患者の細胞において標的タンパク質レベルを低下させることにより、そのタンパク質を通じて調節される疾患状態または  
30  
症状の治療を提供する。ある特定の実施形態において、本方法は、本明細書に記載されるとおりの化合物を有効量で、任意選択で薬学上許容される賦形剤、担体、アジュバント、別の生体活性作用剤、またはそれらの組み合わせを含めて投与することを含む。

20

30

【0225】

さらなる実施形態において、本説明は、対象または患者、例えば、ヒトなどの動物において、疾患、障害、またはそれらの症候を治療または寛解する方法を提供し、本方法は、そのような方法を必要としている対象に、本明細書に記載されるとおりの化合物またはその塩を有効量、例えば、治療上有効量で、及び薬学上許容される賦形剤、担体、アジュバント、別の生体活性作用剤、またはそれらの組み合わせを含む組成物を投与することを含み、組成物は、対象において疾患または障害、あるいはそれらの症候を治療または寛解するの  
40  
のに有効である。

40

【0226】

別の態様において、本説明は、本発明による化合物を使用して、生体系における目的のタンパク質の分解による効果を同定する方法を提供する。

【0227】

別の実施形態において、本発明は、タンパク質の分解が患者に治療効果をもたらす場合の、そのタンパク質を通じた疾患状態または症状の調節を必要としているヒト患者の治療方法に関し、本方法は、必要としている患者に、本発明による化合物を有効量で、任意選択で別の生体活性作用剤を組み合わせることで投与することを含む。疾患状態または症状は、微生物病原体または他の外因性病原体、例えば、ウイルス、細菌、真菌、原生動物、または  
50

50

他の微生物などにより引き起こされる疾患の場合もあるし、疾患状態及び／または症状を招くタンパク質の過剰発現により引き起こされる、疾患状態の場合もある。

#### 【 0 2 2 8 】

「疾患状態または症状」という用語は、タンパク質調節不全（すなわち、患者で発現するタンパク質量が上昇している）が起こっており、かつ患者における１種または複数のタンパク質の分解が、症状の有益な治療または軽減を必要としている患者に症状の有益な治療または軽減をもたらす可能性がある、任意の疾患状態または症状を記載するのに使用される。ある特定の場合において、疾患状態または症状は、治療する可能性がある。

#### 【 0 2 2 9 】

本発明による化合物を使用して治療することができる疾患状態または症状として、例えば、喘息、多発性硬化症などの自己免疫疾患、種々の癌、纖毛関連疾患、口蓋裂、糖尿病、心疾患、高血圧、炎症性腸疾患、精神発達遅滞、気分障害、肥満、屈折異常、不妊、アンジェルマン症候群、カナバン病、セリアック病、シャルコー・マリー・トゥース病、嚢胞性線維症、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、血色素症、血友病、クライنفelter症候群、神経線維腫症、フェニルケトン尿症、多発性嚢胞腎疾患、（PKD1）または4（PKD2）プラダー・ウィリー症候群、鎌状赤血球症、テイ・サックス病、ターナー症候群が挙げられる。

#### 【 0 2 3 0 】

本発明による化合物による治療が可能なさらなる疾患状態または症状として、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症（ルー・ゲーリック病）、神経性食欲不振症、不安症、粥状動脈硬化、注意欠陥多動性障害、自閉症、双極性障害、慢性疲労症候群、慢性閉塞性肺疾患、クローン病、冠動脈心疾患、認知症、抑うつ、1型真性糖尿病、2型真性糖尿病、癲癇、ギラン・バレー症候群、過敏性腸症候群、狼瘡、メタボリックシンドローム、多発性硬化症、心筋梗塞、肥満、強迫性障害、パニック障害、パーキンソン病、乾癬、リウマチ様関節炎、類肉腫症、統合失調症、脳卒中、閉塞性血栓性血管炎、トゥレット症候群、血管炎が挙げられる。

#### 【 0 2 3 1 】

本発明による化合物による治療が可能なさらなる疾患状態または症状として、とりわけ、無セルロプラスミン血症、II型軟骨無発生症、軟骨無形成症、尖頭症、2型ゴーシェ病、急性間欠性ポルフィリン症、カナバン病、大腸腺腫症、ALAデヒドラターゼ欠損、アデニロコハク酸リアーゼ欠損、副腎性器症候群、副腎白質ジストロフィー、ALA-Dポルフィリン症、ALAデヒドラターゼ欠損、アルカプトン尿症、アレキサンダー病、アルカプトン尿症オクロノーシス、アルファ1-アンチトリプシン欠損、アルファ-1プロテイナーゼ阻害剤、肺気腫、筋萎縮性側索硬化症、アルストレーム症候群、アレキサンダー病、遺伝性エナメル質形成不全症、ALAデヒドラターゼ欠損、アンダーソン・ファブリー病、アンドロゲン不感性症候群、貧血、びまん性体幹被角血管腫、網膜血管腫症（フォンヒッペル・リンダウ病）、アペール症候群、クモ指症（マルファン症候群）、スティックラー症候群、先天性多発性関節弛緩症（エーラス・ダンロス症候群#関節弛緩型）毛細血管拡張性運動失調症、レット症候群、原発性肺高血圧症、サンドホフ病、神経線維腫症II型、ベアレ・スティーブンソン脳回状皮膚症候群、地中海熱、家族性、ベンジャミン症候群、ベータ-サラセミア、両側性聴神経腫瘍（神経線維腫症II型）、第V因子ライデン血栓形成傾向、プロッホ・ズルツベルガー症候群（色素失調症）、ブルーム症候群、X連鎖鉄芽球性貧血、ボネビー・ウルリッヒ症候群（ターナー症候群）、ブルヌヴィーユ病（結節性硬化症）、プリオン病、バート・ホッグ・デューベ症候群、脆弱骨症（骨形成不全症）、幅広母指/母趾症候群（ルビンシュタイン・テイビ症候群）、青銅色糖尿病/青銅色化肝硬変（血色素症）、球脊髄性筋萎縮症（ケネディ病）、ピュルガー・グリッツ症候群（リポタンパク質リパーゼ欠損症）、CGD慢性肉芽腫性疾患、屈曲肢異形成症、ピオチニダーゼ欠損、心筋症（ヌーナン症候群）、ネコ鳴き症候群、CAVD（先天性輸精管欠損）、Caylor心顔症候群（CBAVD）、CEP（先天性赤血球生成性ポルフィリン症）、嚢胞性線維症、先天性副甲状腺機能低下症、軟骨異栄養症（軟骨

10

20

30

40

50

無形成症)、耳脊椎巨大骨端異形成、レッシュ・ナイハン症候群、ガラクトース血症、エーラス・ダンロス症候群、致死性骨異形成症、コフィン・ローリー症候群、コケイン症候群、(家族性大腸腺腫症)、先天性赤血球生成性ポルフィリン症、先天性心疾患、メトヘモグロビン血症/先天性メトヘモグロビン血症、軟骨無形成症、X連鎖鉄芽球性貧血、膠原病、円錐動脈幹異常顔貌症候群、クーリー貧血(ベータ-サラセミア)、銅蓄積症(ウィルソン病)、銅輸送病(メンケス病)、遺伝性コプロポルフィリン症、カウデン病、頭蓋顔面異骨症(クルーゾン病)、クロイツフェルト・ヤコブ病(プリオン病)、コケイン症候群、カウデン病、Curschmann-Batten-Steinert症候群(筋緊張性ジストロフィー)、ベアレ・スティープンソン脳回状皮膚症候群、原発性高シュウ酸尿症、脊椎骨端骨幹端異形成(Strudwick型)、筋ジストロフィー、デュシェンヌ型及びベッカー型筋ジストロフィー(DBMD)、アッシャー症候群、deGroUCHY症候群及びデジュリーヌ・ソッタス病を含む神経変性疾患、発達障害、遠位型脊髄性筋萎縮症V型、アンドロゲン不感性症候群、びまん性グロバイド体硬化症(クラッペ病)、ディジョージ症候群、ジヒドロテストステロン受容体欠損、アンドロゲン不感性症候群、ダウン症、低身長症、赤血球生成性プロトポルフィリン症、赤血球5-アミノレブリン酸シンターゼ欠損、赤血球生成性ポルフィリン症、赤血球生成性プロトポルフィリン症、赤血球生成性ウロポルフィリン症、フリードライヒ運動失調、家族性発作性多発性漿膜炎、晩発性皮膚ポルフィリン症、家族性圧脆弱性ニューロパチー、原発性肺高血圧症(PPH)、膵臓の線維嚢胞性疾患、脆弱X症候群、ガラクトース血症、遺伝性脳障害、巨細胞肝炎(新生児血色素症)、グレンブラッド・ストランドバーグ症候群(弾力線維性仮性黄色腫)、ギンター病(先天性赤血球生成性ポルフィリン症)、血色素症、ハルグレン症候群、鎌状赤血球貧血、血友病、肝骨髄性ポルフィリン症(HEP)、ヒッペル・リンドウ病(フォンヒッペル・リンドウ病)、ハンチントン病、ハッチンソン・ギルフォード早老症候群(早老症)、アンドロゲン過剰症、軟骨低形成症、低色素性貧血、X連鎖重症複合免疫不全を含む免疫系障害、Insley-Astley症候群、ジャクソン・ワイズ症候群、ジュベール症候群、レッシュ・ナイハン症候群、ジャクソン・ワイズ症候群、高シュウ酸尿症を含む腎臓疾患、クライنفelter症候群、クニースト骨異形成症、ラクナ型認知症、ランガー・サルディーノ型軟骨無発生症、毛細血管拡張性運動失調症、リンチ症候群、リジルヒドロキシラーゼ欠損、マシャド・ジョセフ病、クニースト骨異形成症を含む代謝障害、マルファン症候群、運動障害、モワット・ウィルソン症候群、嚢胞性線維症、ムエンケ症候群、多発性神経線維腫症、Nance-Insley症候群、Nance-Sweeney軟骨異形成、ニーマン・ピック病、ノアク症候群(プファイファー症候群)、オスラー・ウェーバー・ランデュ病、ポイツ・ジェガース症候群、多発性嚢胞腎疾患、多骨性線維性骨異形成症(マキューン・オルブライト症候群)、ポイツ・ジェガース症候群、プラダー・ラップハルト・ウィリー症候群、血色素症、原発性高尿酸血症症候群(レッシュ・ナイハン症候群)、原発性肺高血圧症、原発性老人性退行性認知症、プリオン病、早老症(ハッチンソン・ギルフォード早老症候群)、進行性舞蹈病、慢性遺伝性(ハンチントン)(ハンチントン病)、進行性筋萎縮症、脊髄性筋萎縮症、プロピオン酸血症、プロトポルフィリン症、近位型筋強直性ジストロフィー、肺動脈性肺高血圧症、PXE(弾力線維性仮性黄色腫)、Rb(網膜芽細胞腫)、レックリングハウゼン病(神経線維腫症I型)、再発性多発性漿膜炎、網膜障害、網膜芽細胞腫、レット症候群、RFALS3型、リッカー症候群、ライリー・デイ症候群、ルーシー・レヴィー症候群、発育遅延及び黒色表皮腫を伴う重症軟骨無形成症(SADDAN)、リー・フラウメニ症候群、肉腫、乳がん、白血病、及び副腎(SBLA)症候群、結節性硬化症(結節性硬化症)、SDAT、先天性SED(先天性脊椎骨端異形成症)、Strudwick型SED(脊椎骨端骨幹端異形成、Strudwick型)、SEDC(先天性脊椎骨端異形成症)SEMD、Strudwick型(脊椎骨端骨幹端異形成、Strudwick型)、シュプリンツェン症候群、皮膚色素沈着障害、スミス・レムリ・オピッツ症候群、南アフリカ遺伝性ポルフィリン症(異型性ポルフィリン症)、乳児期発症上向性遺伝性痙攣性麻痺、会話及びコミュニケーション障害、スフィンゴリピド症、テイ・サックス病、脊髄小

10

20

30

40

50

脳失調症、スティックラー症候群、脳卒中、アンドロゲン不感性症候群、テトラヒドロピオプテリン欠損、ベータ-サラセミア、甲状腺疾患、ソーセージ様ニューロパチー（遺伝性圧脆弱性ニューロパチー）、トリチャー・コリンズ症候群、トリプロX症候群（トリプルX症候群）、21番染色体トリソミー（ダウン症）、X染色体トリソミー、VHL症候群（フォンヒッペル・リンドウ病）、視力障害及び失明（アルストレーム症候群）、フロリク病、ワールデンブルグ症候群、Warburg Sjo Fledelius症候群、Weissenbacher-Zweymuller症候群、ウォルフ・ヒルシュホーン症候群、ウォルフ周期性疾患、Weissenbacher-Zweymuller症候群、及び色素性乾皮症が挙げられる。

#### 【0232】

「新生物」または「癌」という用語は、本明細書全体を通じて、癌性または悪性新生物の形成及び増殖をもたらす病理過程、すなわち、細胞増殖により増殖し、その増殖が正常なものよりも速く、新たな増殖の停止を惹起する刺激後も増殖しつづける異常組織を示すのに使用する。悪性新生物は、正常組織との構造的組織化及び機能的協調を一部または全部欠いており、周辺組織に主に浸潤し、複数の部位に転移し、除去を試みた後に再発する可能性が高く、また適切に治療しないと患者に死をもたらす可能性が高い。本明細書中使用される場合、新生物という用語は、全ての癌性疾患状態を記載するのに使用され、悪性血行性、腹水性、及び固形腫瘍に関連する病理過程を包括または包含する。本化合物単独で、または少なくとも1種のさらなる抗癌剤と併用してのいずれかで治療することができる癌の例として、扁平細胞癌、基底細胞癌、腺癌、肝細胞癌、及び腎細胞癌；膀胱、腸、乳房、子宮頸部、結腸、食道、頭部、腎臓、肝臓、肺、頸部、卵巣、膵臓、前立腺、及び胃の癌；白血病；良性及び悪性リンパ腫、特にバーキットリンパ腫及び非ホジキンリンパ腫；良性及び悪性黒色腫；骨髄増殖性疾患；肉腫、これには、ユーイング肉腫、血管肉腫、カポジ肉腫、脂肪肉腫、筋肉腫、末梢性神経上皮腫、滑膜肉腫、神経膠腫、星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫、神経膠芽腫、神経芽細胞腫、神経節腫、神経節膠腫、髓芽細胞腫、脊髄細胞腫、髄膜腫、髄膜肉腫、神経線維腫、及びシュワン細胞腫が含まれる；腸癌、乳癌、前立腺癌、子宮頸癌、子宮癌、肺癌、卵巣癌、精巣癌、甲状腺癌、星状細胞腫、食道癌、膵癌、胃癌、肝臓癌、結腸癌、黒色腫；癌肉腫、ホジキン病、ウィルムス腫瘍、及び奇形癌腫が挙げられる。本発明による化合物を使用して治療可能なさらなる癌として、例えば、T細胞性急性リンパ芽球性白血病（T-ALL）、T細胞性リンパ芽球性リンパ腫（T-LL）、末梢性T細胞リンパ腫、成人T細胞白血病、Pre-B ALL、Pre-Bリンパ腫、巨大B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、B細胞ALL、フィラデルフィア染色体陽性ALL、及びフィラデルフィア染色体陽性CMLが挙げられる。

#### 【0233】

「生体活性作用剤」という用語は、本発明による化合物以外の作用剤で、本化合物を使用する目的とする治療、阻害及び/または防止/予防の実現を支援する生物活性を持つ作用剤として本化合物と組み合わせて使用されるものを記載するのに使用される。本明細書中で使用するのに好適な生体活性作用剤として、本化合物が使用または投与される理由である活性と同様な薬理学的活性を有する作用剤が挙げられ、例えば、抗癌剤、抗ウイルス剤、特に抗HIV剤及び抗HCV剤など、抗微生物剤、抗真菌剤などが挙げられる。

#### 【0234】

「さらなる抗癌剤」という用語は、癌治療のため、本発明による化合物と併用することができる抗癌剤を記載するのに使用される。そうした作用剤として、例えば、エベロリムス、トラベクテジン、アブラキサン、TLK 286、AV-299、DN-101、パゾパニブ、GSK690693、RTA 744、ON 0910.Na、AZD 6244（ARRY-142886）、AMN-107、TKI-258、GSK461364、AZD 1152、エンザスタウリン、バンデタニブ、ARQ-197、MK-0457、MLN8054、PHA-739358、R-763、AT-9263、FLT-3阻害剤、VEGFR阻害剤、EGFR TK阻害剤、オーロラキナーゼ阻害剤、PIK-1モジュレーター、Bcl-2阻害剤、HDAC阻害剤、c-MET阻害剤、PARP



阻害剤、Cdk阻害剤、EGFR TK阻害剤、IGFR-TK阻害剤、抗HGF抗体、PI3キナーゼ阻害剤、AKT阻害剤、mTORC1/2阻害剤、JAK/STAT阻害剤、チェックポイント-1または2阻害剤、接着斑キナーゼ阻害剤、Mapキナーゼキナーゼ(mek)阻害剤、VEGFトラップ抗体、ペメトレキセド、エルロチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ、デカタニブ、パニツムマブ、アムルピシン、オレゴボマブ、Lep-etu、ノラトレキセド、azd2171、バタブリン、オフアツムマブ、ザノリムマブ、エドテカリン、テトランドリン、ルビテカン、テスミリフェン、オブリメルセン、チシリムマブ、イピリムマブ、ゴシポール、Bio 111、131-I-TM-601、ALT-110、BIO 140、CC 8490、シレンギチド、ギマテカン、IL13-PE38QQR、INO 1001、IPdR<sub>1</sub>KRX-0402、ルカントン、LY 317615、ノイラジアブ、ピテスパン、Rta 744、Sdx 102、タランパネル、アトラセンタン、Xr 311、ロミデプシン、ADS-100380、スニチニブ、5-フルオロウラシル、ポリノスタット、エトボシド、ゲムシタピン、ドキシソルピシン、リボソームドキシソルピシン、5'-デオキシ-5-フルオロウリジン、ピンクリスチン、テモゾロミド、ZK-304709、セリシクリブ；PD0325901、AZD-6244、カペシタピン、L-グルタミン酸、N-[4-[2-(2-アミノ-4,7-ジヒドロ-4-オキソ-1H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)エチル]ベンゾイル]-、二ナトリウム塩、七水和物、カンプトテシン、PEG標識化イリノテカン、タモキシフェン、クエン酸トレミフェン、アナストロゾール、エキセメスタン、レトロゾール、DES(ジエチルスチルベストロール)、エストラジオール、エストロゲン、結合型エストロゲン、ベパシズマブ、IMC-1C11、CHIR-258；3-[5-(メチルスルホニルピペラジンメチル)-インドリル-キノロン、バタラニブ、AG-013736、AVE-0005、酢酸ゴセレリン、酢酸ロイプロリド、トリプトレリンパモ酸塩、酢酸メドロキシプロゲステロン、カブロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、ラロキシフェン、ピカルタミド、フルタミド、ニルタミド、酢酸メゲストロール、CP-724714；TAK-165、HKI-272、エルロチニブ、ラパチニブ、カネルチニブ、ABX-EGF抗体、アービタックス、EKB-569、PKI-166、GW-572016、ロナファルニブ、BMS-214662、チピファルニブ；アミホスチン、NVP-LAQ824、スベロイルアニリドヒドロキサム酸、バルプロ酸、トリコスタチンA、FK-228、SU11248、ソラフェニブ、KRN951、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナグレリド、L-アスパラギナーゼ、カルメット・ゲラン桿菌(BCG)ワクチン、アドリアマイシン、ブレオマイシン、ブセレリン、ブスルファン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロドロネート、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、ジエチルスチルベストロール、エピルピシン、フルダラビン、フルドロコルチゾン、フルオキシメステロン、フルタミド、グリーベック、ゲムシタピン、ヒドロキシ尿素、イダルピシン、イホスファミド、イマチニブ、ロイプロリド、レバミソール、ロムスチン、メクロレタミン、メルファラン、6-メルカプトプリン、メスナ、メトトレキセート、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、ニルタミド、オクトレオチド、オキサリプラチン、パミドロネート、ペントスタチン、プリカマイシン、ポルフィマー、プロカルバジン、ラルチトレキセド、リツキシマブ、ストレプトゾシン、テニボシド、テストステロン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、トレチノイン、ピンデシン、13-cis-レチノイン酸、フェニルアラニンマスタード、ウラシルマスタード、エストラムスチン、アルトレタミン、フロクスウリジン、5-デオキシウリジン、シトシンアラビノシド、6-メルカプトプリン、デオキシコホルマイシン、カルシトリオール、バルルピシン、ミトラマイシン、ピンブラスチン、ピノレルビン、トポテカン、ラゾキシシン、マリマスタット、COL-3、ネオバスタット、BMS-275291、スクアラミン、エンドスタチン、SU5416、SU6668、EMD121974、インターロイキン-12、IM862、アンジオスタチン、ピタキシシン、ドロロキシフェン、イドキシフェン、スピロノラクトン、フィナステリド、シミチジン、トラスツズマブ、デニロイキンジフ

10

20

30

40

50

チトクス、ゲフィチニブ、ボルテゾミブ、パクリタキセル、クレモホールを含まないパクリタキセル、ドセタキセル、エポチロンB、BMS-247550、BMS-310705、ドロロキシフェン、4-ヒドロキシタモキシフェン、ピペンドキシフェン、ERA-923、アルゾキシフェン、フルベストラント、アコルピフェン、ラソホキシフェン、イドキシフェン、TSE-424、HMR-3339、ZK186619、トボテカン、PTK787/ZK222584、VX-745、PD184352、ラパマイシン、40-O-(2-ヒドロキシエチル)-ラパマイシン、テムシロリムス、AP-23573、RAD001、ABT-578、BC-210、LY294002、LY292223、LY292696、LY293684、LY293646、ウォルトマンニン、ZM336372、L-779、450、PEG-フィルグラスチム、ダルベポエチン、エリスロポエチン、顆粒球コロニー刺激因子、ゾレドロネート、プレドニゾン、セツキシマブ、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、ヒストレリン、ペグ化インターフェロンアルファ-2a、インターフェロンアルファ-2a、ペグ化インターフェロンアルファ-2b、インターフェロンアルファ-2b、アザシチジン、PEG-L-アスパラギナーゼ、レナリドミド、ゲムツズマブ、ヒドロコルチゾン、インターロイキン-11、デクスラゾキサン、アレムツズマブ、全トランス型レチノイン酸、ケトコナゾール、インターロイキン-2、メゲストロール、免疫グロブリン、ナイトロジェンマスタード、メチルプレドニゾロン、イブリットモマブチウキセタン、アンドロゲン類、デシタピン、ヘキサメチルメラミン、ベクサロテン、トシツモマブ、三酸化ヒ素、コルチゾン、エチドロネート、ミトタン、シクロスポリン、リポソームダウノルビシン、エルウィニア-アスパラギナーゼ、ストロンチウム89、カソピタント、ネツピタント、NK-1受容体アンタゴニスト、パロノセトロン、アプレピタント、ジフェンヒドラミン、ヒドロキシジン、メトクロプラミド、ロラゼパム、アルプラゾラム、ハロペリドール、ドロペリドール、ドロナビノール、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、プロクロルペラジン、グラニセトロン、オンダンセトロン、ドラセトロン、トロピセトロン、ペグフィルグラスチム、エリスロポエチン、エポエチンアルファ、ダルベポエチンアルファ、及びそれらの混合物が挙げられる。

#### 【0235】

「抗HIV作用剤」または「さらなる抗HIV作用剤」という用語は、とりわけ、例えば、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤(NRTI)、他の非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤(すなわち、本発明を代表するものではないもの)、プロテアーゼ阻害剤、融合阻害剤を含み、それらの化合物の例として、とりわけ、例えば、3TC(ラミブジン)、AZT(ジドブジン)、(-)-FTC、ddI(ジダノシン)、ddC(ザルシタピン)、アバカビル(ABC)、テノホビル(PMPA)、D-D4FC(Reverse)、D4T(スタブジン)、ラシビル、L-FddC、L-FD4C、NVP(ネビラピン)、DLV(デラビルジン)、EFV(エファビレンツ)、SQVM(メシル酸サキナビル)、RTV(リトナビル)、IDV(インジナビル)、SQV(サキナビル)、NFV(ネルフィナビル)、APV(アンブレナビル)、LPV(ロピナビル)、T20などの融合阻害剤、それらの融合物及び混合物が挙げられ、この用語には、現在臨床試験中または開発中の抗HIV化合物も含まれる。

#### 【0236】

本発明による化合物との同時投与に使用することができる他の抗HIV作用剤として、例えば、他のNNRTI(すなわち、本発明によるNNRTI以外のもの)が挙げられ、それらは、とりわけ、ネビラピン(BI-R6-587)、デラビルジン(U-90152S/T)、エファビレンツ(DMP-266)、UC-781(N-[4-クロロ-3-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)フェニル]-2-メチル-3-フランカルボチオアミド)、エトラビルリン(TMC125)、トロビルジン(Ly300046.HCl)、MKC-442(エミビルリン、コアクチノン)、HI-236、HI-240、HI-280、HI-281、リルビビルリン(TMC-278)、MSC-127、HBY097、DMP266、バイカリン(TJN-151)、ADAM-II(メチル3',3'-ジクロロ-4',4''-ジメトキシ-5',5''-ビス(メトキシカルボニル)-6,6

- ジフェニルヘキセノアート)、メチル 3 - ブロモ - 5 - ( 1 - 5 - ブロモ - 4 - メトキシ - 3 - ( メトキシカルボニル) フェニル) ヘプタ - 1 - エニル) - 2 - メトキシベンゾアート (アルケニルジアリールメタン類似体、Adam類似体)、( 5 - クロロ - 3 - (フェニルスルフィニル) - 2' - インドールカルボキサミド)、AAP - BHAP (U - 104489またはPNU - 104489)、カブラピリン (AG - 1549、S - 1153)、アテビルジン (U - 87201E)、アウリントリカルボン酸 (SD - 095345)、1 - [ ( 6 - シアノ - 2 - インドリル) カルボニル] - 4 - [ 3 - ( イソプロピルアミノ) - 2 - ピリジニル] ピペラジン、1 - [ 5 - [ [ N - (メチル) メチルスルホニルアミノ] - 2 - インドリルカルボニル - 4 - [ 3 - ( イソプロピルアミノ) - 2 - ピリジニル] ピペラジン、1 - [ 3 - (エチルアミノ) - 2 - [ピリジニル] - 4 - [ ( 5 - ヒドロキシ - 2 - インドリル) カルボニル] ピペラジン、1 - [ ( 6 - ホルミル - 2 - インドリル) カルボニル] - 4 - [ 3 - ( イソプロピルアミノ) - 2 - ピリジニル] ピペラジン、1 - [ [ 5 - (メチルスルホニルオキシ) - 2 - インドリル) カルボニル] - 4 - [ 3 - ( イソプロピルアミノ) - 2 - ピリジニル] ピペラジン、U88204E、ビス ( 2 - ニトロフェニル) スルホン (NSC 633001)、カラノリドA (NSC 675451)、カラノリドB、6 - ベンジル - 5 - メチル - 2 - (シクロヘキシルオキシ) ピリミジン - 4 - オン (DABO - 546)、DPC 961、E - EBU、E - EBU - dm、E - EPS eU、E - EPU、ホスカルネット (ホスカビル)、HEPT (1 - [ ( 2 - ヒドロキシエトキシ) メチル] - 6 - (フェニルチオ) チミン)、HEPT - M (1 - [ ( 2 - ヒドロキシエトキシ) メチル] - 6 - ( 3 - メチルフェニル) チオ) チミン)、HEPT - S (1 - [ ( 2 - ヒドロキシエトキシ) メチル] - 6 - (フェニルチオ) - 2 - チオチミン)、イノフィルムP、L - 737, 126、ミケラミンA (NSC 650898)、ミケラミンB (NSC 649324)、ミケラミンF、6 - ( 3, 5 - ジメチルベンジル) - 1 - [ ( 2 - ヒドロキシエトキシ) メチル] - 5 - イソプロピルウラシル、6 - ( 3, 5 - ジメチルベンジル) - 1 - (エチルオキシメチル) - 5 - イソプロピルウラシル、NPPS、E - BPTU (NSC 648400)、オルチプラズ (4 - メチル - 5 - (ピラジニル) - 3H - 1, 2 - ジチオール - 3 - チオン)、N - { 2 - ( 2 - クロロ - 6 - フルオロフェネチル] - N' - ( 2 - チアゾリル) チオ尿素 (PETT C1、F誘導体)、N - { 2 - ( 2, 6 - ジフルオロフェネチル] - N' - [ 2 - ( 5 - ブロモピリジル) ] チオ尿素 { PETT誘導体)、N - { 2 - ( 2, 6 - ジフルオロフェネチル] - N' - [ 2 - ( 5 - メチルピリジル) ] チオ尿素 { PETTピリジル誘導体)、N - [ 2 - ( 3 - フルオロフラニル) エチル] - N' - [ 2 - ( 5 - クロロピリジル) ] チオ尿素、N - [ 2 - ( 2 - フルオロ - 6 - エトキシフェネチル) ] - N' - [ 2 - ( 5 - ブロモピリジル) ] チオ尿素、N - ( 2 - フェネチル) - N' - ( 2 - チアゾリル) チオ尿素 (LY - 73497)、L - 697, 639、L - 697, 593、L - 697, 661、3 - [ 2 - ( 4, 7 - ジフルオロベンゾオキサゾール - 2 - イル) エチル] - 5 - エチル - 6 - メチル (ピリジン - 2 (1H) - チオン (2 - ピリジノン誘導体)、3 - [ [ ( 2 - メトキシ - 5, 6 - ジメチル - 3 - ピリジル) メチル] アミン] - 5 - エチル - 6 - メチル (ピリジン - 2 (1H) - チオン、R82150、R82913、R87232、R88703、R89439 (ロビリド)、R90385、S - 2720、スラミンナトリウム、TBZ (チアゾロベンズイミダゾール、NSC 625487)、チアゾロイソインドール - 5 - オン、( + ) (R) - 9b - ( 3, 5 - ジメチルフェニル - 2, 3 - ジヒドロチアゾロ [ 2, 3 - a ] イソインドール - 5 (9bH) - オン、チピラピン (R86183)、UC - 38、及びUC - 84からなる群より選択することができる。

# 【0237】

「薬学上許容される塩」という用語は、本明細書全体を通じて、当てはまる場合には、1種または複数の本明細書中記載される化合物の塩を記載するのに使用され、この塩にするのは、化合物の溶解及び生体利用度を促進する目的で、患者の胃腸管の胃液での化合物の溶解性を高めるためである。薬学上許容される塩として、当てはまる場合の、薬学上許

10

20

30

40

50

容される無機または有機の塩基及び酸に由来するものが挙げられる。適切な塩として、薬学分野で周知の酸及び塩基が多数あるなかでもとりわけ、アルカリ金属、例えばカリウム及びナトリウムなど、アルカリ土類金属、例えばカルシウム、マグネシウムなど、及びアンモニウム塩に由来するものが挙げられる。ナトリウム塩及びカリウム塩は、本発明によるリン酸化合物の中和塩として特に好適である。

#### 【0238】

「薬学上許容される誘導体」という用語は、本明細書全体を通じて、患者へ投与されると、直接または間接的に、本化合物または本化合物の活性代謝産物を提供する、任意の薬学上許容されるプロドラッグ形（エステル、アミド、他のプロドラッグ基など）を記載するのに使用される。

10

#### 【0239】

##### 一般的な合成アプローチ

本明細書に記載されるとおりの二機能性分子の合成の実現及び最適化は、段階的またはモジュール様式で取り組んでも良い。例えば、標的分子と結合する化合物の同定には、適切なリガンドを直ちに入手できない場合には、ハイスループットまたは中程度スループットスクリーニング作戦を含めることができる。通常は、初期リガンドについて、適切な *in vitro* 及び薬理学及び/または ADME T アッセイから得られるデータにより同定されるとおりの次善の態様を改善する反復設計及び最適化サイクルが必要になることはない。最適化 / SAR 作戦の部分は、リガンドの、置換に耐性があり、本明細書中上記で触れたリンカー化学基を結合させるのに適切な場所と思われる位置を探索するものになるだろう。結晶または NMR 構造データが入手可能な場合、それらのデータを使用して、そうした合成努力に集中することができる。

20

#### 【0240】

まさに同様なやり方で、E3 リガーゼ、すなわち ULM / CLM のリガンドを同定及び最適化することができる。

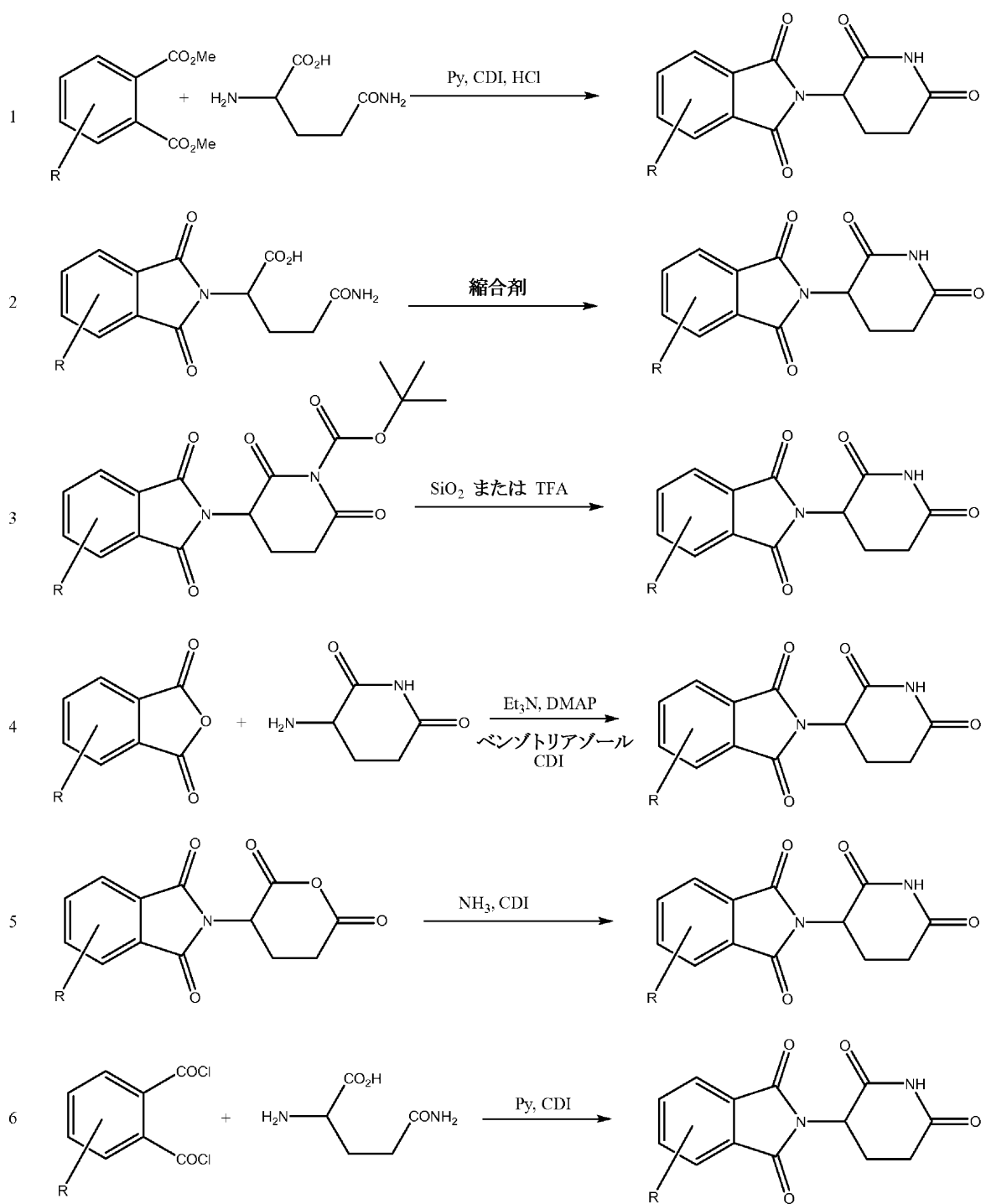
#### 【0241】

手元にある PTM 及び ULM（例えば CLM）を用いて、当業者は、リンカー部分の有無に関わらず、それらを組み合わせるのに既知の合成法を使用することができる。リンカー部分は、幅広い組成、長さ、及び柔軟性で合成することができ、PTM 基と ULM 基がリンカーの遠位端に順次結合されるように官能化することができる。すなわち、二機能性分子のライブラリーを実現することができ、*in vitro* 及び *in vivo* の薬理学的及び ADME T / PK 実験で特性決定することができる。PTM 基及び ULM 基を持つことで、最終的な二機能性分子は、所望の性質を持つ分子を同定するための、反復設計及び最適化サイクルの対象となることができる。

30

#### 【0242】

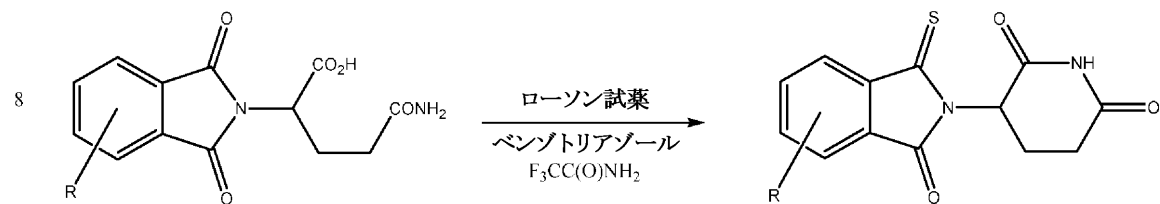
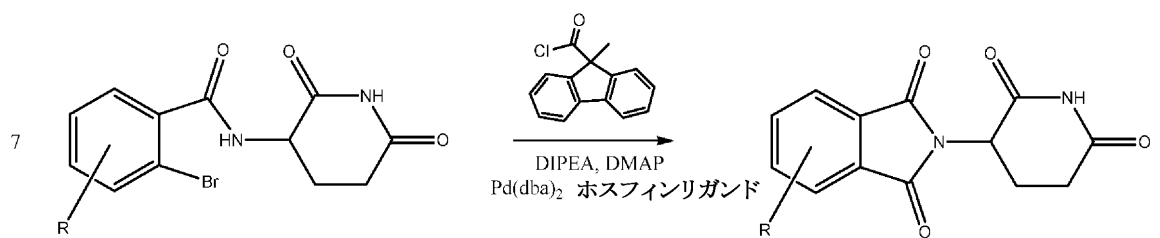
本明細書に記載されるとおりの CLM を生成する方法の、制限するものではなく例のいくつかを、以下に示すとおりにまとめる。



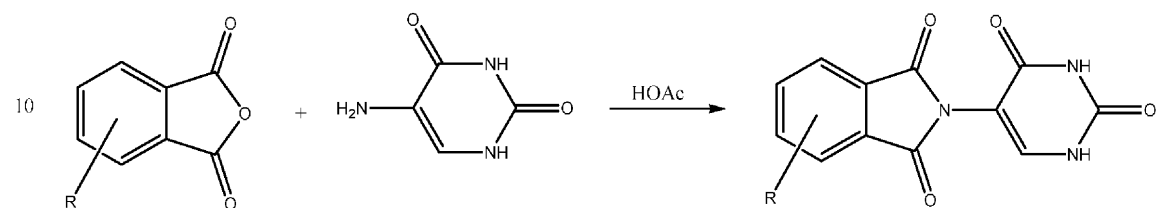
10

20

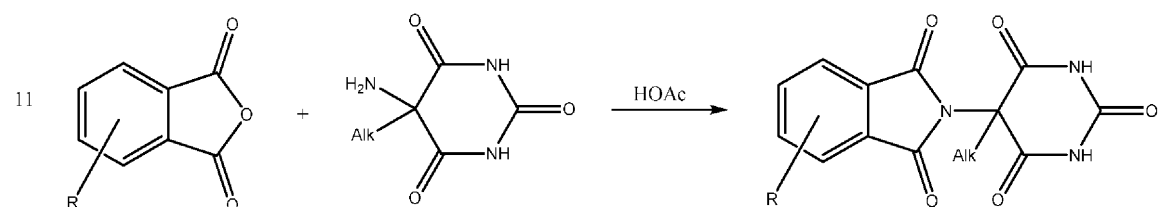
30



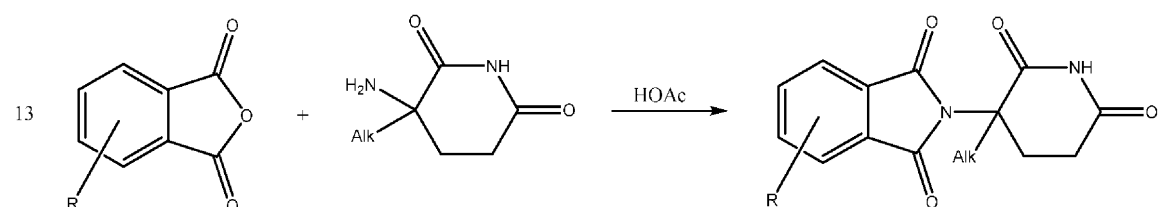
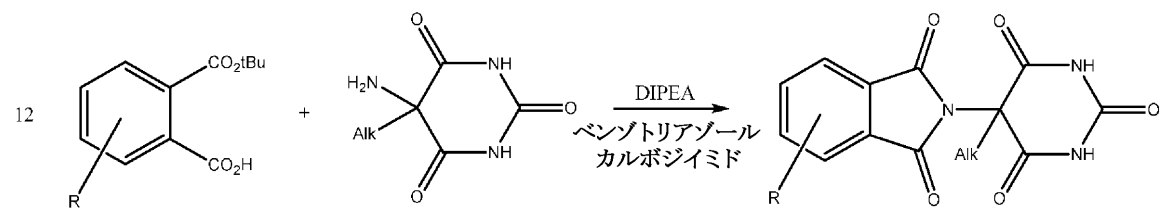
10



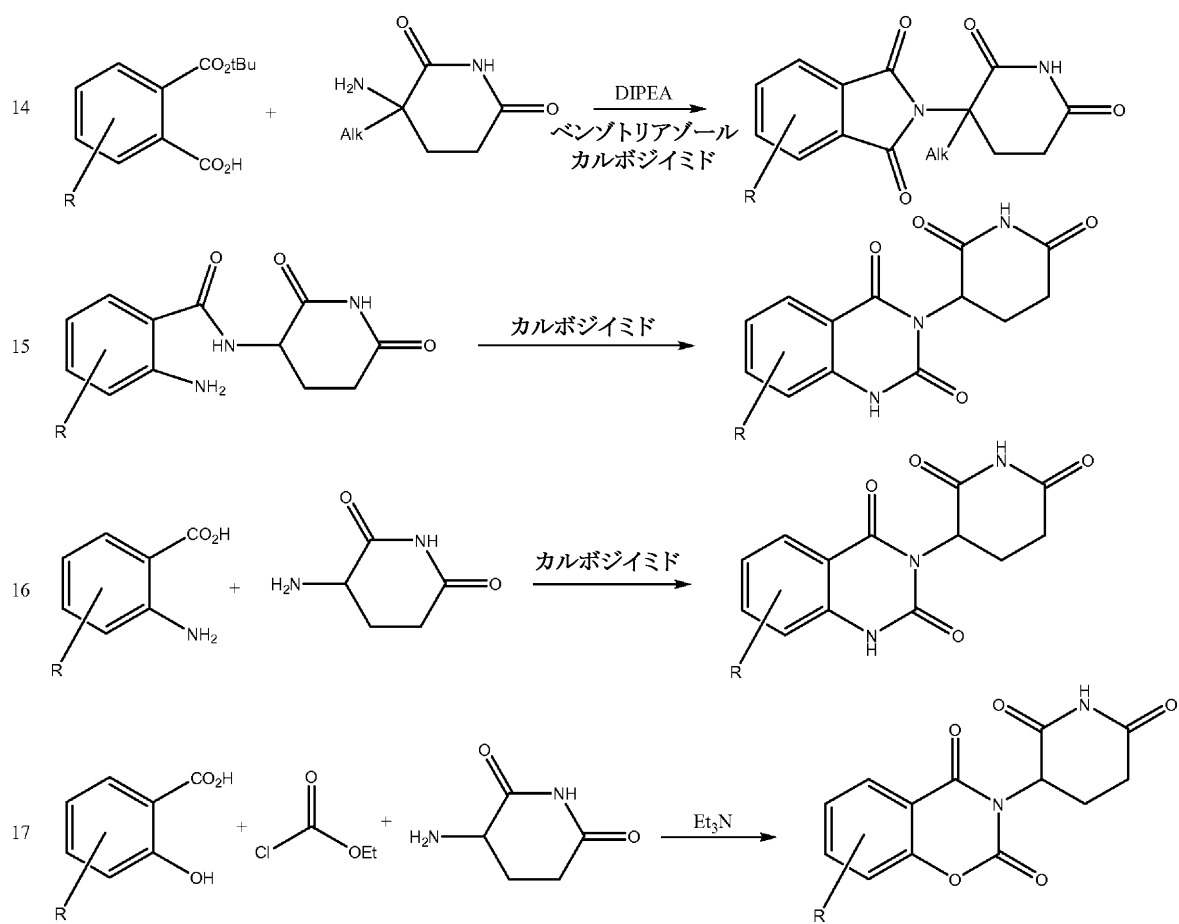
20



30

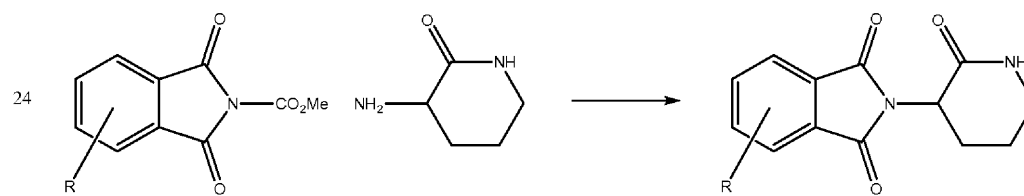
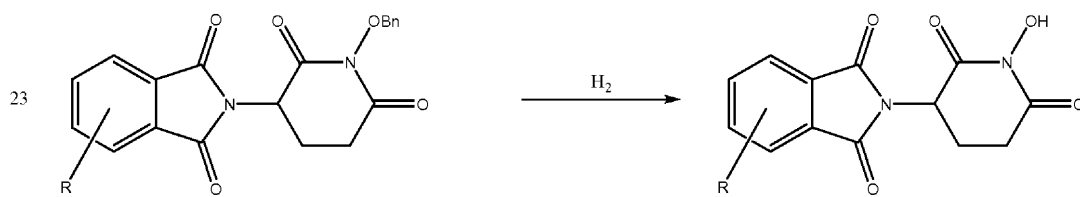
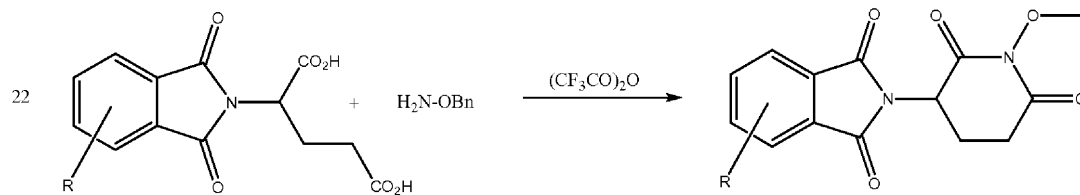
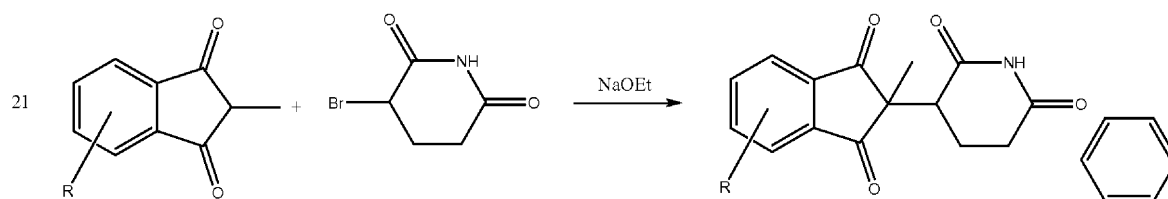
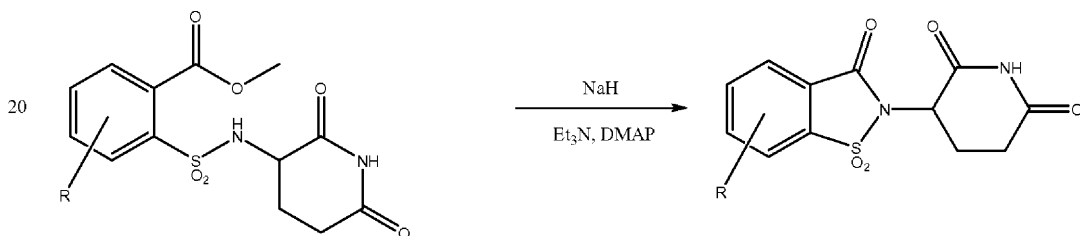
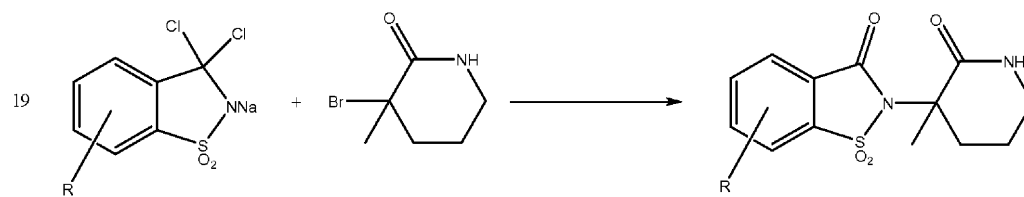
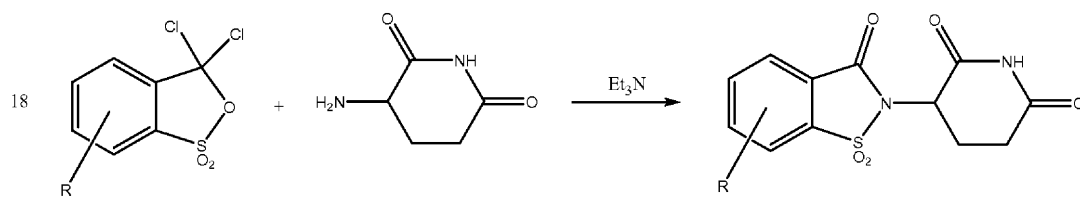


40



10

20



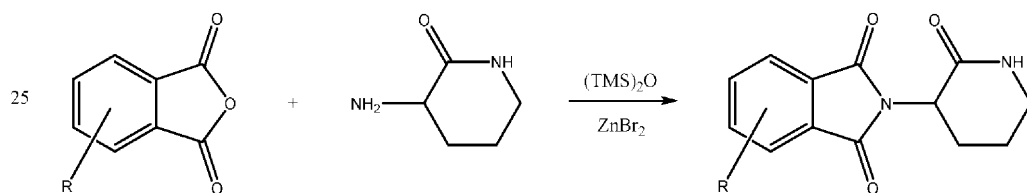
10

20

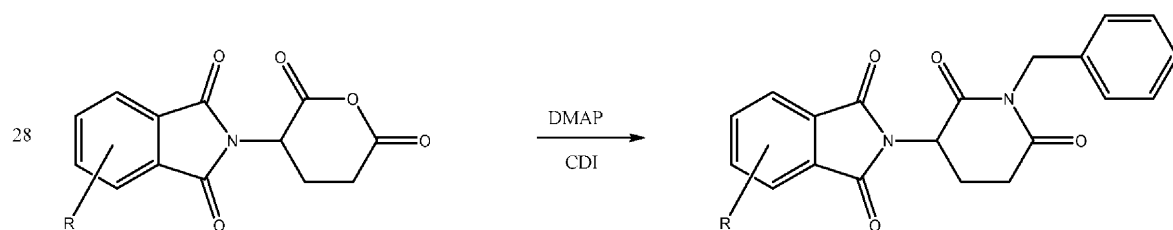
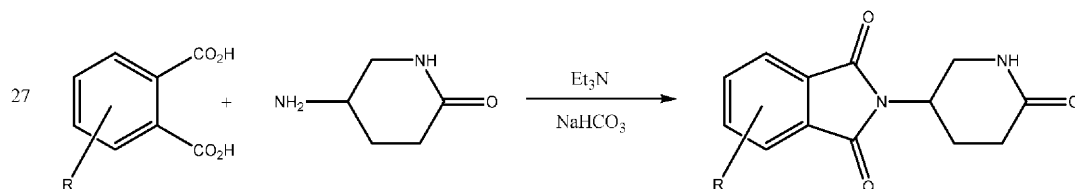
30

40

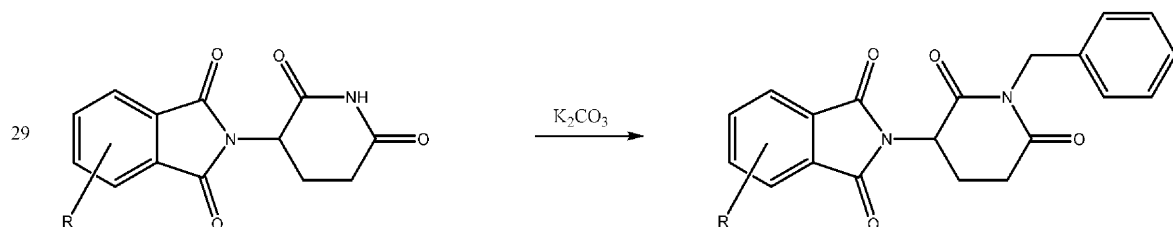




10



20



## 【 0 2 4 3 】

30

反応代表例 1 に示すとおり、フタル酸ジメチル誘導体を、グルタミン（ラセミ体または鏡像異性体）またはグルタミン類似体と縮合させ、次いでカルボニルジイミダゾールなどの作用剤とさらに反応させることで、2 - ( 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 , 3 - ジオン誘導体を形成させることができる。

## 【 0 2 4 4 】

あるいは、反応代表例 2 に示すとおり、上記の最初の縮合で生成する中間体フタルイミドを、別に調製及び / または単離し、次いでトリフルオロアセトアミド、 $\text{POCl}_3$ 、または無水酢酸などの脱水剤と反応させて、所望の 2 - ( 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 , 3 - ジオン誘導体を形成させてもよい。同種の中間体フタルイミドは、ローソン試薬と反応させてから脱水行程を行って、反応代表例 8 及び 9 に示すものなどのチオ類似体とすることもできる。

40

## 【 0 2 4 5 】

代表例 3 に示す  $\text{N}^1$  - BOC 種など、2 - ( 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 , 3 - ジオン誘導体の保護体の例は、この例では、TFAまたはシリカなどの試薬を使用することにより脱保護することで、目的の 2 - ( 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 , 3 - ジオン誘導体とすることができる。

## 【 0 2 4 6 】

代表例 4 に示すものなどの無水フタル酸は、3 - アミノピペリジン - 2 , 6 - ジオンな

50

どのアミンと反応することにより開環して、中間体カルボキシラート種を形成し、これは、カルボニルジイミダゾール及びベンゾトリアゾールで処理することで、目的の 2 - ( 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 , 3 - ジオン誘導体を形成するだろう。あるいは、反応代表例 13 に示すとおり、2つの成分を、酢酸の存在下で1つにまとめることにより、所望の生成物を得てもよい。

【 0 2 4 7 】

類似の反応では、反応代表例 5 に示すもののような無水物誘導体を、アミン（示される例ではアンモニア）と反応させ、次いでカルボニルジイミダゾールと反応させて、所望の 2 - ( 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 , 3 - ジオン誘導体を形成させてもよい。

10

【 0 2 4 8 】

塩化フタロイルを利用できる場合は、反応代表例 6 に示すとおり、グルタミン（ラセミ体または鏡像異性体）またはグルタミン類似体との直接縮合が可能であり、続いて、カルボニルジイミダゾールなどの作用剤とさらに反応させて、2 - ( 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 , 3 - ジオン誘導体を形成させる。

【 0 2 4 9 】

o - プロモベンズアミドを、反応代表例 7 に示すとおり、パラジウム触媒の存在下、ホスフィン試薬を共存させ、酸クロリドなどの CO 源と反応させて、所望の 2 - ( 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 , 3 - ジオン誘導体を生成させることができる。あるいは、ロジウム（II）触媒及び炭酸銀と合わせて CO ガスそのものを用いて、所望の生成物を生成させてもよい。

20

【 0 2 5 0 】

2 - ( 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 , 3 - ジオン誘導体、及び 5 - ( 1 , 3 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 2 - イル ) - 1 , 3 - ジアジナン - 2 , 4 , 6 - トリオン誘導体は、2 - ( 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 , 3 - ジオン誘導体について上記した方法のいくつかと類似の手段により調製することができる。反応代表例 20 及び 21 では、無水フタル酸を、酢酸の存在下、5 - アミノ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン誘導体または 5 - アミノ - 1 , 3 - ジアジナン - 2 , 4 , 6 - トリオン誘導体それぞれと反応させて、所望の生成物を形成させることができる。

30

【 0 2 5 1 】

あるいは、反応代表例 12 に示すとおり、ヒューニッヒ塩基、カルボジイミド、及びベンゾトリアゾールの存在下、5 - アミノ - 1 , 3 - ジアジナン - 2 , 4 , 6 - トリオン誘導体と、フタル酸モノtert - ブチルエステルを反応させることにより、5 - ( 1 , 3 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 2 - イル ) - 1 , 3 - ジアジナン - 2 , 4 , 6 - トリオン誘導体を調製することができる。同様な条件は、反応代表例 14 に示すとおり、フタル酸モノtert - ブチルエステルから 2 - ( 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 , 3 - ジオン誘導体を調製するのに採用することができる。

40

【 0 2 5 2 】

3 - ( 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキナゾリン - 2 , 4 - ジオンなどの化合物は、反応代表例 16 にあるとおり、3 - アミノピペリジン - 2 , 6 - ジオンとカルボジイミドの反応により、アントラニル酸誘導体から調製することができる。反応代表例 15 に示すとおり、中間体ベンズアミド生成物を単離して（または別に生成させて）さらにカルボジイミドと反応させて、3 - ( 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキナゾリン - 2 , 4 - ジオン誘導体を生成させてもよい。

【 0 2 5 3 】

50

3 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 3 - ベンゾオキサジン - 2, 4 - ジオン類似体は、反応代表例 17 に示すとおり、サリチル酸をクロロギ酸化合物で活性化し、次いで 3 - アミノピペリジン - 2, 6 - ジオンと縮合させることにより、調製することができる。

【0254】

3, 3 - ジクロロ - 2, 1<sup>6</sup> - ベンゾオキサチオール - 1, 1 - ジオンは、反応代表例 18 に示すとおり、2 - スルホ安息香酸を  $\text{POCl}_3$  及び  $\text{PCl}_5$  と反応させることにより、調製することができる。これらの化合物を、アミノ誘導体と反応させて、例えば、所望の 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1<sup>6</sup>, 2 - ベンゾチアゾール - 1, 1, 3 - トリオン誘導体を生成させることができる。

10

【0255】

反応代表例 19 に示すとおり、サッカリン誘導体のアニオンを 3 - ブロモ - 3 - メチルピペリジン - 2 - オンなどの求電子剤でアルキル化して、目的の 2 - (3 - メチル - 2 - オキソピペリジン - 3 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1<sup>6</sup>, 2 - ベンゾチアゾール - 1, 1, 3 - トリオン誘導体を生成させることができる。

【0256】

2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1<sup>6</sup>, 2 - ベンゾチアゾール - 1, 1, 3 - トリオンの類似体もまた、メチル 2 - [(2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル)スルファモイル]ベンゾアートと水素化ナトリウムなどの強塩基との反応により調製することができる(反応代表例 20 を参照)。

20

【0257】

反応代表例 21 に示すとおり、2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1, 3 - ジオン誘導体を、ナトリウムエトキシドで脱プロトン化し、次いで 3 - ブロモピペリジン - 2, 6 - ジオンなどの求電子剤と反応させて、3 - (2 - メチル - 1, 3 - ジオキソ - 1 H - インデン - 2 - イル)ピペリジン - 2, 6 - ジオンとする。

【0258】

2 - [1 - (ベンジルオキシ) - 2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1, 4 - ジオンなどの  $\text{N}^1$  - 置換化合物の調製(反応代表例 22)は、2 - (1, 3 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 2 - イル)ペンタン二酸を、N - ベンジルヒドロキシルアミンと、及び無水トリフルオロ酢酸と反応させることにより達成できる。

30

【0259】

次に、2 - [1 - (ベンジルオキシ) - 2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1, 4 - ジオンなどの分子(反応代表例 23)は、水素化条件下で、ベンジルを除去することにより、2 - (1 - ヒドロキシ - 2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1, 3 - ジオンなどの  $\text{N}^1$  - ヒドロキシ類似体としてもよい。

【0260】

反応代表例 24 では、メチル 1, 3 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 2 - カルボキシラート(及び類似体)を、3 - アミノピペリジン - 2 - オンと反応させて、2 - (2 - オキソピペリジン - 3 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1, 3 - ジオンとする。

40

【0261】

反応代表例 25 に示すとおり、同じアミンを、臭化亜鉛などのルイス酸及びトリメチルシリルエーテルの存在下で、無水フタル酸誘導体と反応させて、同種の生成物を得ることもできる。この反応の中間生成物は、単離または他で調製した場合には(反応代表例 26)、脱水剤を使用することで、完全環化させることができる。

【0262】

反応代表例 27 に示す、2 - (6 - オキソピペリジン - 3 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1, 3 - ジオンなどの異性体誘導体は、フタル酸と 5 - アミノ

50

ピペリジン - 2 - オンの反応を通じて得ることができる。

【 0 2 6 3 】

2 - ( 1 - ベンジル - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 , 4 - ジオンなどの N<sup>1</sup> - 置換化合物の調製 ( 反応代表例 2 8 及び 2 9 ) は、複数の経路で達成することができる。例えば、DMA P 及びカルボニルジイミダゾールの存在下、無水 ( 2 - ( 2 , 6 - ジオキソオキサン - 3 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 , 3 - ジオン ) を 3 - アミノピペリジン - 2 , 6 - ジオンと縮合させることができ ( 反応代表例 2 8 ) 、または、反応代表例 2 9 に示すとおり、塩基の存在下、2 - ( 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 , 3 - ジオン誘導体を、ベンジルブロミドなどの求電子剤でアルキル化することができる。

10

【 0 2 6 4 】

場合によっては、所望の物質を調製しやすくするために、保護基戦略及び/または官能基変換 ( F G I ) が必要になる可能性がある。そのような化学プロセスは、有機合成化学者に周知であり、それらの多くは、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」Peter G. M. Wuts and Theodora W. Greene ( Wiley )、及び「Organic Synthesis: The Disconnection Approach」Stuart Warren and Paul Wyatt ( Wiley ) などの教科書に見つけることができる。

20

【 0 2 6 5 】

タンパク質レベルの制御

本説明は、細胞でタンパク質レベルを制御する方法も提供する。この方法は、in vivo での標的タンパク質の分解が、生体系でのタンパク質の量の制御をもたらし、好ましくは特定の治療効果を与えるように、特定の標的タンパク質と相互作用することがわかっている、本明細書に記載されるとおりの化合物の使用に基づいている。

【 0 2 6 6 】

以下の例は、本発明の説明を補助するために用いるものであり、いかなる方法でも本発明を制限すると見られはしない。

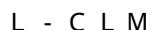
【 0 2 6 7 】

30

本開示の具体的な実施形態

本開示は、以下の具体的な実施形態を包含する。これらの以下の実施形態は、記載どおり、これから記載する実施形態に列挙される特徴の全てを含んでいてもよい。当てはまる場合、以下の実施形態はまた、これから記載する実施形態のいずれかに列挙される特徴を包括的に、またはその代替実施形態に列挙される特徴を含むこともできる ( 例えば、実施形態 ( 8 ) は、実施形態 ( 1 ) に列挙される特徴を、列挙どおりに、及び/または実施形態 ( 2 ) ~ ( 7 ) のいずれかの特徴を含んでいてもよい)。

( 1 ) 以下を含む化学構造 :



を有し、式中、

40

L が、リンカー基であり ; かつ

C L M が、セレブロン E 3 ユビキチンリガーゼ結合部分であり、

該リンカー基が、該 C L M と化学的に連結している、

化合物、またはその薬学上許容される塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物もしくは多形。

( 2 ) 以下を含む化学構造 :



を有し、式中、

P T M が、標的タンパク質または標的ポリペプチドと結合するタンパク質標的指向部分であり、

50

該 P T M が、前記リンカー基を通じて前記 C L M と化学的に連結している、  
( 1 ) の化合物。

( 3 ) 前記 C L M が、イミド、チオイミド、アミド、またはチオアミドに由来する化学基を含む、( 1 ) に記載の化合物。

( 4 ) 前記化学基が、フタルイミド基またはその類似体もしくは誘導体である、( 1 ) に記載の化合物。

( 5 ) 前記 C L M が、サリドマイド、レナリドミド、ポマリドミド、それらの類似体、それらの同配体、またはそれらの誘導体である、( 1 ) に記載の化合物。

( 6 ) 前記化合物が、U L M、第二の C L M、C L M'、またはそれらの複数もしくは組み合わせをさらに含み、

U L M が、E 3 ユビキチンリガーゼ結合部分であり、

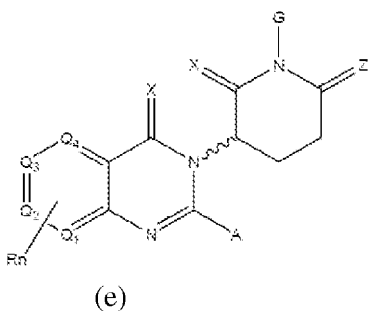
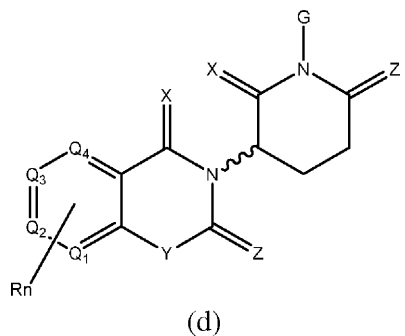
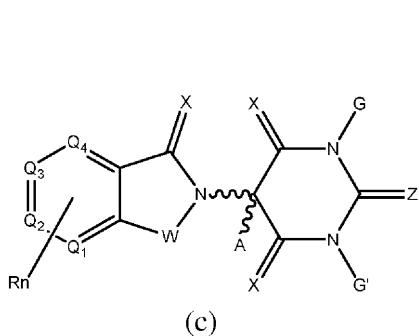
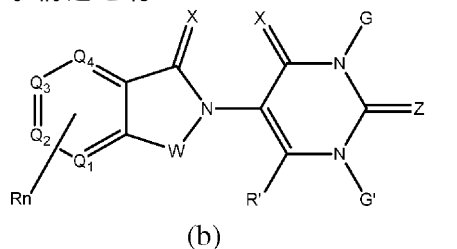
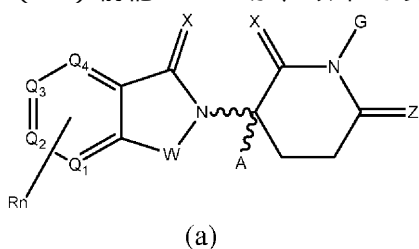
該第二の C L M が、前記 C L M と同じ化学構造を有し、

C L M' が、前記 C L M と構造が異なるセレブロン E 3 ユビキチンリガーゼ結合部分であり、

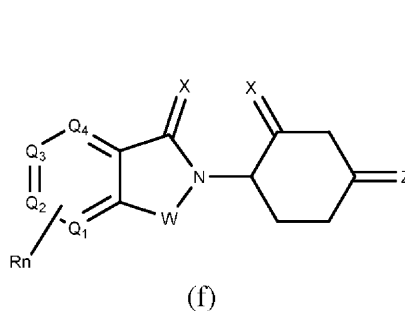
該 U L M、該第二の C L M、該 C L M'、またはそれらの複数もしくは組み合わせが、さらなるリンカー基とカップリングされていてもよい、

( 1 ) に記載の化合物。

( 7 ) 前記 C L M が、以下で表される化学構造を有し：



または



式中、

W が、C H<sub>2</sub>、C H R、C = O、S O<sub>2</sub>、N H、及び N - アルキルからなる群より選択され；

各 X が、独立して、O、S、及び H<sub>2</sub> からなる群より選択され；

Y が、N H、N - アルキル、N - アリール、N - ヘタリール、N - シクロアルキル、N - ヘテロシクリル、O、及び S からなる群より選択され；

Z が、O、S、及び H<sub>2</sub> からなる群より選択され；

G 及び G' が、独立して、H、アルキル、OH、R' で置換されていてもよい CH<sub>2</sub> - ヘテロシクリル、及び R' で置換されていてもよいベンジルからなる群より選択され；

Q<sub>1</sub>、Q<sub>2</sub>、Q<sub>3</sub>、及び Q<sub>4</sub> が、R'、N、または N - オキシドから独立して選択される基で置換される炭素 C を表し；

A が、独立して、以下の群、アルキル、シクロアルキル、C1、及び F より選択され；

R が、-CONR'R''、-OR'、-NR'R''、-SR'、-SO<sub>2</sub>R'、-SO<sub>2</sub>NR'R''、-CR'R''、-CR'NR'R''、-アリール、-ヘタリール、-アルキル、-シクロアルキル、-ヘテロシクリル、-P(O)(OR')R'、-P(O)R'R''、-OP(O)(OR')R'、-OP(O)R'R''、-C1、-F、-Br、-I、-CF<sub>3</sub>、-CN、-NR'SO<sub>2</sub>NR'R''、-NR'CONR'R''、-CONR'COR''、-NR'C(=N-CN)NR'R''、-C(=N-CN)NR'R''、-NR'C(=N-CN)R'、-NR'C(=C-NO<sub>2</sub>)NR'R''、-SO<sub>2</sub>NR'COR''、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>R'、-C(C=N-OR')R'、-CR'=CR'R''、-CCR'、-S(C=O)(C=N-R')R'、-SF<sub>5</sub>、及び -OCF<sub>3</sub> を含み；

R' 及び R'' が、独立して、結合、H、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘタリール、ヘテロシクリルからなる群より選択され；

~~~~~

が、立体特異性 ((R) または (S)) であっても非立体特異性であってもよい結合を表し；かつ、

R_n が、官能基または原子を含み、

式中、n が、1 ~ 4 の整数であり、かつ式中、

n が 1 の場合、R_n が、前記リンカー基 (L) と共有結合しているように修飾され、及び

n が、2、3、または 4 である場合は、1つの R_n が前記リンカー基 (L) と共有結合しているように修飾されて、それ以外の R_n は、PTM、ULM、前記 CLM と同じ化学構造を有する第二の CLM、CLM'、第二のリンカー、またはそれらの任意の複数もしくはは組み合わせと共有結合しているように修飾されていてもよい、

(1) に記載の化合物。

(8) 前記 CLM が、以下からなる群より選択される、(1) に記載の化合物：

4 - { 3 - [4 - ({ 1 - [2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 4 - イル] - 4, 7, 10 - トリオキサ - 1 - アザトリデカン - 13 - イル } オキシ) フェニル] - 4, 4 - ジメチル - 5 - オキソ - 2 - スルファニリデンイミダゾリジン - 1 - イル } - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル；

4 - [3 - (4 - { 3 - [3 - (2 - { [2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 4 - イル] アミノ } エトキシ) プロボキシ] プロボキシ } フェニル) - 4, 4 - ジメチル - 5 - オキソ - 2 - スルファニリデンイミダゾリジン - 1 - イル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル；

4 - { 3 - [4 - ({ 1 - [2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 4 - イル] - 4, 7, 10 - トリオキサ - 1 - アザドデカン - 12 - イル } オキシ) フェニル] - 4, 4 - ジメチル - 5 - オキソ - 2 - スルファニリデンイミダゾリジン - 1 - イル } - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル；

4 - (3 - { 4 - [(1 - { 2 - [(3S) - 2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル] - 1, 3 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 4 - イル } - 4, 7, 10 - トリオキサ - 1 - アザドデカン - 12 - イル) オキシ] フェニル } - 4, 4 - ジメチル - 5 - オキソ - 2 - スルファニリデンイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル；

4 - (3 - { 4 - [(1 - { 2 - [(3R) - 2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル]

- 1, 3 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 4 - イル } - 4, 7, 10 - トリオキサ - 1 - アザドデカン - 12 - イル } オキシ] フェニル } - 4, 4 - ジメチル - 5 - オキソ - 2 - スルファニリデンイミダゾリジン - 1 - イル } - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル ;

4 - { 3 - [4 - ({ 1 - [2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 4 - イル] - 4, 7, 10, 13, 16 - ペンタオキサ - 1 - アザオクタデカン - 18 - イル } オキシ) フェニル] - 4, 4 - ジメチル - 5 - オキソ - 2 - スルファニリデンイミダゾリジン - 1 - イル } - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル ;

4 - (3 - { 4 - [2 - (2 - { [2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 4 - イル] アミノ } エトキシ) エトキシ] フェニル } - 4, 4 - ジメチル - 5 - オキソ - 2 - スルファニリデンイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル ;

4 - [3 - (4 - { 2 - [2 - (2 - { [2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 4 - イル] アミノ } エトキシ) エトキシ] エトキシ } フェニル) - 4, 4 - ジメチル - 5 - オキソ - 2 - スルファニリデンイミダゾリジン - 1 - イル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル ;

4 - [3 - (4 - { 3 - [2 - (2 - { [2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 4 - イル] アミノ } エトキシ) エトキシ] プロポキシ } フェニル) - 4, 4 - ジメチル - 5 - オキソ - 2 - スルファニリデンイミダゾリジン - 1 - イル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル ;

4 - { 3 - [4 - ({ 1 - [2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 4 - イル] - 4, 7, 10 - トリオキサ - 1 - アザテトラデカン - 14 - イル } オキシ) フェニル] - 4, 4 - ジメチル - 5 - オキソ - 2 - スルファニリデンイミダゾリジン - 1 - イル } - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル ;

4 - { [5 - (3 - { [2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 4 - イル] アミノ } プロポキシ) ペンチル] オキシ } - N - [trans - 3 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェノキシ) - 2, 2, 4, 4 - テトラメチルシクロブチル] ベンズアミド ;

4 - { 4, 4 - ジメチル - 3 - [4 - ({ 1 - [2 - (3 - メチル - 2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 4 - イル] - 4, 7, 10 - トリオキサ - 1 - アザトリデカン - 13 - イル } オキシ) フェニル] - 5 - オキソ - 2 - スルファニリデンイミダゾリジン - 1 - イル } - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル ;

4 - [3 - (4 - { 4 - [(5 - { [2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 4 - イル] アミノ } ペンチル) オキシ] フェニル } フェニル) - 4, 4 - ジメチル - 5 - オキソ - 2 - スルファニリデンイミダゾリジン - 1 - イル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル ;

2 - [(9S) - 7 - (4 - クロロフェニル) - 4, 5, 13 - トリメチル - 3 - チア - 1, 8, 11, 12 - テトラアザトリシクロ [8.3.0.0²,⁶] トリデカ - 2 (6), 4, 7, 10, 12 - ペンタエン - 9 - イル] - N - [4 - ({ 1 - [2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 4 - イル] - 4, 7, 10 - トリオキサ - 1 - アザドデカン - 12 - イル } オキシ) フェニル] アセトアミド ;

2 - [(9S) - 7 - (4 - クロロフェニル) - 4, 5, 13 - トリメチル - 3 - チア - 1, 8, 11, 12 - テトラアザトリシクロ [8.3.0.0²,⁶] トリデカ - 2 (6), 4, 7, 10, 12 - ペンタエン - 9 - イル] - N - [4 - ({ 1 - [2 - (2, 6

10

20

30

40

50

- ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル] - 4, 7, 10, 13 - テトラオキサ - 1 - アザペンタデカン - 15 - イル} オキシ) フェニル] アセトアミド;

2 - [(9S) - 7 - (4 - クロロフェニル) - 4, 5, 13 - トリメチル - 3 - チア - 1, 8, 11, 12 - テトラアザトリシクロ[8.3.0.0²,⁶]トリデカ - 2(6), 4, 7, 10, 12 - ペンタエン - 9 - イル] - N - (4 - {2 - [2 - (2 - {[2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル] アミノ} エトキシ) エトキシ] エトキシ} フェニル) アセトアミド;

N - {3 - [(5 - ブロモ - 2 - {[4 - ({1 - [2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル] - 4, 7, 10 - トリオキサ - 1 - アザドデカン - 12 - イル} オキシ) フェニル] アミノ} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] プロピル} - N - メチルシクロブタンカルボキサミド;

10

N - {3 - [(5 - ブロモ - 2 - {[4 - ({1 - [2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル] - 4, 7, 10, 13, 16 - ペンタオキサ - 1 - アザオクタデカン - 18 - イル} オキシ) フェニル] アミノ} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] プロピル} - N - メチルシクロブタンカルボキサミド;

N - {3 - [(5 - ブロモ - 2 - {[4 - ({1 - [2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル] - 4, 7, 10, 13 - テトラオキサ - 1 - アザペンタデカン - 15 - イル} オキシ) フェニル] アミノ} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] プロピル} - N - メチルシクロブタンカルボキサミド;

20

4 - (4 - {[(5Z) - 3 - [2 - (2 - {[2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル] アミノ} エトキシ) エチル] - 2, 4 - ジオキソ - 1, 3 - チアゾリジン - 5 - イリデン] メチル} - 2 - メトキシフェノキシ) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル;

4 - (4 - {[(5Z) - 3 - [3 - (2 - {[2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル] アミノ} エトキシ) プロピル] - 2, 4 - ジオキソ - 1, 3 - チアゾリジン - 5 - イリデン] メチル} - 2 - メトキシフェノキシ) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル;

4 - (4 - {[(5Z) - 3 - {2 - [2 - (2 - {[2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル] アミノ} エトキシ) エトキシ] エチル} - 2, 4 - ジオキソ - 1, 3 - チアゾリジン - 5 - イリデン] メチル} - 2 - メトキシフェノキシ) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル;

30

2 - [(9S) - 7 - (4 - クロロフェニル) - 4, 5, 13 - トリメチル - 3 - チア - 1, 8, 11, 12 - テトラアザトリシクロ[8.3.0.0²,⁶]トリデカ - 2(6), 4, 7, 10, 12 - ペンタエン - 9 - イル] - N - [(1S) - 1 - [4 - (4 - {[2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル] アミノ} ブトキシ) フェニル] エチル] アセトアミド;

40

2 - [(9S) - 7 - (4 - クロロフェニル) - 4, 5, 13 - トリメチル - 3 - チア - 1, 8, 11, 12 - テトラアザトリシクロ[8.3.0.0²,⁶]トリデカ - 2(6), 4, 7, 10, 12 - ペンタエン - 9 - イル] - N - [3 - (3 - {[2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル] アミノ} プロボキシ) プロピル] アセトアミド;

2 - [(9S) - 7 - (4 - クロロフェニル) - 4, 5, 13 - トリメチル - 3 - チア - 1, 8, 11, 12 - テトラアザトリシクロ[8.3.0.0²,⁶]トリデカ - 2(6)

50

), 4, 7, 10, 12 - ペンタエン - 9 - イル] - N - (3 - { [2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル] アミノ } プロピル) アセトアミド;

2 - [(9 S) - 7 - (4 - クロロフェニル) - 4, 5, 13 - トリメチル - 3 - チア - 1, 8, 11, 12 - テトラアザトリシクロ [8 . 3 . 0 . 0², ⁶] トリデカ - 2 (6), 4, 7, 10, 12 - ペンタエン - 9 - イル] - N - [(1 S) - 1 - { 4 - [2 - (2 - { [2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル] アミノ } エトキシ) エトキシ] フェニル } エチル] アセトアミド;

2 - [(9 S) - 7 - (4 - クロロフェニル) - 4, 5, 13 - トリメチル - 3 - チア - 1, 8, 11, 12 - テトラアザトリシクロ [8 . 3 . 0 . 0², ⁶] トリデカ - 2 (6), 4, 7, 10, 12 - ペンタエン - 9 - イル] - N - [2 - (2 - { [2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル] アミノ } エトキシ) エチル] アセトアミド;

2 - [(9 S) - 7 - (4 - クロロフェニル) - 4, 5, 13 - トリメチル - 3 - チア - 1, 8, 11, 12 - テトラアザトリシクロ [8 . 3 . 0 . 0², ⁶] トリデカ - 2 (6), 4, 7, 10, 12 - ペンタエン - 9 - イル] - N - [(1 R) - 1 - [4 - (4 - { [2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル] アミノ } ブトキシ) フェニル] エチル] アセトアミド;

2 - [(9 S) - 7 - (4 - クロロフェニル) - 4, 5, 13 - トリメチル - 3 - チア - 1, 8, 11, 12 - テトラアザトリシクロ [8 . 3 . 0 . 0², ⁶] トリデカ - 2 (6), 4, 7, 10, 12 - ペンタエン - 9 - イル] - N - [(1 R) - 1 - { 4 - [2 - (2 - { [2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル] アミノ } エトキシ) エトキシ] フェニル } エチル] アセトアミド;

2 - [(9 S) - 7 - (4 - クロロフェニル) - 4, 5, 13 - トリメチル - 3 - チア - 1, 8, 11, 12 - テトラアザトリシクロ [8 . 3 . 0 . 0², ⁶] トリデカ - 2 (6), 4, 7, 10, 12 - ペンタエン - 9 - イル] - N - [(1 R) - 1 - [4 - (3 - { [2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル] アミノ } プロポキシ) フェニル] エチル] アセトアミド;

2 - [(9 S) - 7 - (4 - クロロフェニル) - 4, 5, 13 - トリメチル - 3 - チア - 1, 8, 11, 12 - テトラアザトリシクロ [8 . 3 . 0 . 0², ⁶] トリデカ - 2 (6), 4, 7, 10, 12 - ペンタエン - 9 - イル] - N - { 2 - [4 - (3 - { [2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル] アミノ } プロポキシ) フェニル] ピリミジン - 5 - イル } アセトアミド;

2 - [(9 S) - 7 - (4 - クロロフェニル) - 4, 5, 13 - トリメチル - 3 - チア - 1, 8, 11, 12 - テトラアザトリシクロ [8 . 3 . 0 . 0², ⁶] トリデカ - 2 (6), 4, 7, 10, 12 - ペンタエン - 9 - イル] - N - { 4 - [3 - (2 - { [2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル] アミノ } エトキシ) プロポキシ] - 3 - フルオロフェニル } アセトアミド;

2 - [(9 S) - 7 - (4 - クロロフェニル) - 4, 5, 13 - トリメチル - 3 - チア - 1, 8, 11, 12 - テトラアザトリシクロ [8 . 3 . 0 . 0², ⁶] トリデカ - 2 (6), 4, 7, 10, 12 - ペンタエン - 9 - イル] - N - { 4 - [4 - (3 - { [2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル] アミノ } プロポキシ) ブトキシ] - 2 - フルオロフェニル } アセトアミド;

10

20

30

40

50

2 - [(9 S) - 7 - (4 - クロロフェニル) - 4 , 5 , 1 3 - トリメチル - 3 - チア - 1 , 8 , 1 1 , 1 2 - テトラアザトリシクロ [8 . 3 . 0 . 0 ² , ⁶] トリデカ - 2 (6) , 4 , 7 , 1 0 , 1 2 - ペンタエン - 9 - イル] - N - { 4 - [4 - (3 - { [2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル] アミノ } プロボキシ) ブトキシ] - 3 - フルオロフェニル } アセトアミド ; 及び

2 - [(9 R) - 7 - (4 - クロロフェニル) - 4 , 5 , 1 3 - トリメチル - 3 - チア - 1 , 8 , 1 1 , 1 2 - テトラアザトリシクロ [8 . 3 . 0 . 0 ² , ⁶] トリデカ - 2 (6) , 4 , 7 , 1 0 , 1 2 - ペンタエン - 9 - イル] - N - [4 - ({ 1 - [2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル] - 4 , 7 , 1 0 - トリオキサ - 1 - アザドデカン - 1 2 - イル } オキシ) フェニル] アセトアミド。

10

(9) 前記リンカー基 (L) が、以下の式 :



で表される化学構造単位を含み、式中、

q が、1 より大きい整数であり ; かつ

A が、独立して、結合、 $CR^{L1}R^{L2}$ 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^{L3} 、 SO_2NR^{L3} 、 $SONR^{L3}$ 、 $CONR^{L3}$ 、 $NR^{L3}CONR^{L4}$ 、 $NR^{L3}SO_2NR^{L4}$ 、CO、 $CR^{L1} = CR^{L2}$ 、C - C、Si $R^{L1}R^{L2}$ 、 $P(O)R^{L1}$ 、 $P(O)OR^{L1}$ 、 $NR^{L3}C(=NCN)NR^{L4}$ 、 $NR^{L3}C(=NCN)$ 、 $NR^{L3}C(=CNO_2)NR^{L4}$ 、0 ~ 6 個の R^{L1} 及び / または R^{L2} 基で置換されていてもよい C_{3-11} シクロアルキル、0 ~ 6 個の R^{L1} 及び / または R^{L2} 基で置換されていてもよい C_{3-11} ヘテロシクリル、0 ~ 6 個の R^{L1} 及び / または R^{L2} 基で置換されていてもよいアリール、0 ~ 6 個の R^{L1} 及び / または R^{L2} 基で置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され ;

20

R^{L1} 、 R^{L2} 、 R^{L3} 、 R^{L4} 、及び R^{L5} が、それぞれ独立して、H、ハロ、 C_{1-8} アルキル、 OC_{1-8} アルキル、 SC_{1-8} アルキル、 NHC_{1-8} アルキル、 $N(C_{1-8} \text{ アルキル})_2$ 、 C_{3-11} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 C_{3-11} ヘテロシクリル、 OC_{1-8} シクロアルキル、 SC_{1-8} シクロアルキル、 NHC_{1-8} シクロアルキル、 $N(C_{1-8} \text{ シクロアルキル})_2$ 、 $N(C_{1-8} \text{ シクロアルキル})(C_{1-8} \text{ アルキル})$ 、OH、 NH_2 、SH、 SO_2C_{1-8} アルキル、 $P(O)(OC_{1-8} \text{ アルキル})(C_{1-8} \text{ アルキル})$ 、 $P(O)(OC_{1-8} \text{ アルキル})_2$ 、 $CC(C_{1-8} \text{ アルキル})$ 、 CCH 、 $CH=CH(C_{1-8} \text{ アルキル})$ 、 $C(C_{1-8} \text{ アルキル})=CH(C_{1-8} \text{ アルキル})$ 、 $C(C_{1-8} \text{ アルキル})=C(C_{1-8} \text{ アルキル})_2$ 、Si $(OH)_3$ 、Si $(C_{1-8} \text{ アルキル})_3$ 、Si $(OH)(C_{1-8} \text{ アルキル})_2$ 、 CO C_{1-8} アルキル、 CO_2H 、ハロゲン、CN、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 NO_2 、 SF_5 、 SO_2NHC_{1-8} アルキル、 $SO_2N(C_{1-8} \text{ アルキル})_2$ 、 $SONHC_{1-8}$ アルキル、 $SON(C_{1-8} \text{ アルキル})_2$ 、 $CONHC_{1-8}$ アルキル、 $CON(C_{1-8} \text{ アルキル})_2$ 、 $N(C_{1-8} \text{ アルキル})CONH(C_{1-8} \text{ アルキル})$ 、 $N(C_{1-8} \text{ アルキル})CON(C_{1-8} \text{ アルキル})_2$ 、 $NHCONH(C_{1-8} \text{ アルキル})$ 、 $NHCON(C_{1-8} \text{ アルキル})_2$ 、 $NHCONH_2$ 、 $N(C_{1-8} \text{ アルキル})SO_2NH(C_{1-8} \text{ アルキル})$ 、 $N(C_{1-8} \text{ アルキル})SO_2N(C_{1-8} \text{ アルキル})_2$ 、 $NHSO_2NH(C_{1-8} \text{ アルキル})$ 、 $NHSO_2N(C_{1-8} \text{ アルキル})_2$ 、及び $NHSO_2NH_2$ からなる群より選択され ; かつ

30

40

q が 1 より大きい場合、 R^{L1} または R^{L2} が、それぞれ独立して、別の A 基と連結して、0 ~ 4 個の R^{L5} 基でさらに置換することができるシクロアルキル及び / またはヘテロシクリル部分を形成することができる、

(1) に記載の化合物。

(1 0) 前記 P T M が、標的タンパク質、標的ポリペプチド、またはそれらの断片と結合するタンパク質標的指向部分であり、該標的タンパク質、該標的ポリペプチド、または

50

それらの断片が、構造、制御、ホルモン、酵素、遺伝子、免疫、収縮、貯蔵、輸送、及びシグナル伝達からなる群より選択される生物学的機能を有する、(2)に記載の化合物。

(11)前記PTM基が、標的タンパク質と結合する部分であり、該標的タンパク質が、B7.1及びB7、TNFR1m、TNFR2、NADPHオキシダーゼ、アポトーシス経路のBcl2及び他のパートナー、C5a受容体、HMG-CoAレダクターゼ、PDE Vホスホジエステラーゼ型、PDE IVホスホジエステラーゼ4型、PDE I、PDE II、PDE III、スクアレンシクラーゼ阻害剤、CXCR1、CXCR2、一酸化窒素(NO)シンターゼ、シクロオキシゲナーゼ1、シクロオキシゲナーゼ2、5HT受容体、ドーパミン受容体、Gタンパク質、Gq、ヒスタミン受容体、5-リボキシゲナーゼ、トリプターゼセリンプロテアーゼ、チミジル酸シンターゼ、プリンヌクレオシドホスホリラーゼ、トリパノソーマGAPDH、グリコーゲンホスホリラーゼ、炭酸脱水酵素、ケモカイン受容体、JAK-STAT、RXR及び類似のもの、HIV-1プロテアーゼ、HIV-1インテグラーゼ、インフルエンザ、ノイラミニダーゼ、B型肝炎逆転写酵素、ナトリウムチャンネル、多剤耐性(MDR)、タンパク質P糖タンパク質(及びMRP)、チロシンキナーゼ、CD23、CD124、チロシンキナーゼp56lck、CD4、CD5、IL-2受容体、IL-1受容体、TNF-アルファR、ICAM1、Cat+チャンネル、VCAM、VLA-4インテグリン、セレクトリン、CD40/CD40L、ニューロキニン及び受容体、イノシンモノホスフェートデヒドロゲナーゼ、p38MAPキナーゼ、Ras/Raf/MEK/ERK経路、インターロイキン-1変換酵素、カスパーゼ、HCV、NS3プロテアーゼ、HCV NS3 RNAヘリカーゼ、グリシンアミドリボヌクレオチドホルミルトランスフェラーゼ、ライノウイルス3Cプロテアーゼ、単純ヘルペスウイルス-1(HSV-I)、プロテアーゼ、サイトメガロウイルス(CMV)プロテアーゼ、ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ、サイクリン依存性キナーゼ、血管内皮増殖因子、c-Kit、TGF 活性化キナーゼ1、ラバマイシンの哺乳類標的、SHP2、アンドロゲン受容体、オキシトシン受容体、ミクロソーム輸送タンパク質阻害剤、胆汁酸輸送阻害剤、5アルファレダクターゼ阻害剤、アンジオテンシン11、グリシン受容体、ノルアドレナリン再取り込み受容体、エストロゲン受容体、エストロゲン関連受容体、接着斑リン酸化酵素、Src、エンドセリン受容体、ニューロペプチドY及び受容体、アデノシン受容体、アデノシンキナーゼ及びAMPデアミナーゼ、プリン受容体(P2Y1、P2Y2、P2Y4、P2Y6、P2X1-7)、ファルネシルトランスフェラーゼ、グラニルグラニルトランスフェラーゼ、TrkAすなわちNGF受容体、ベータ-アミロイド、チロシンキナーゼF1k-ILKDR、ピトロネクチン受容体、インテグリン受容体、Her-2/neu、テロメラーゼ阻害、細胞質型ホスホリラーゼA2、及びEGF受容体チロシンキナーゼからなる群より選択される、(2)に記載の化合物。さらなるタンパク質標的として、例えば、エクジソン20-モノオキシゲナーゼ、GABA作動性クロリドチャンネルのイオンチャンネル、アセチルコリンエステラーゼ、電位感受性ナトリウムチャンネルタンパク質、カルシウム放出チャンネル、及びクロリドチャンネルが挙げられる。なおさらなる標的タンパク質として、アセチル-CoAカルボキシラーゼ、アデニルコハク酸シンターゼ、プロトポルフィリノーゲンオキシダーゼ、及びエノールピルピルシキミ酸-リン酸シンターゼが挙げられる。

(12)前記PTM基が、Hsp90阻害剤；キナーゼ阻害剤、ホスファターゼ阻害剤、HDM2/MDM2阻害剤、ヒトBETプロモドメイン含有タンパク質を標的とする化合物、HDAC阻害剤、ヒトリジンメチルトランスフェラーゼ阻害剤、RAF受容体を標的とする化合物、FKBPを標的とする化合物、血管新生阻害剤、免疫抑制化合物、アリアル炭化水素受容体を標的とする化合物、アンドロゲン受容体を標的とする化合物、エストロゲン受容体を標的とする化合物、エストロゲン関連受容体を標的とする化合物、甲状腺ホルモン受容体を標的とする化合物、HIVプロテアーゼを標的とする化合物、HIVインテグラーゼを標的とする化合物、HCVプロテアーゼを標的とする化合物、またはアシルタンパク質チオエステラーゼ1及び/または2を標的とする化合物である、(2)に記載の化合物。

10

20

30

40

50

(1 3) 前記 P T M 基が、T A N K 結合キナーゼ 1 (T B K 1)、エストロゲン受容体 (E R)、プロモドメイン含有タンパク質 4 (B R D 4)、アンドロゲン受容体 (A R)、及び c - M y c からなる群より選択される、(2) に記載の化合物。

(1 4) (2) に記載の化合物を含む、組成物。

(1 5) (2) に記載の化合物、及び薬学上許容される担体、添加剤、及び/または賦形剤を含む、医薬組成物。

(1 6) 生体活性作用剤をさらに含む、(1 5) に記載の医薬組成物。

(1 7) 前記生体活性作用剤が、抗ウイルス剤である、(1 6) に記載の医薬組成物。

(1 8) 前記抗ウイルス剤が、抗 H I V 作用剤である、(1 7) に記載の医薬組成物。

(1 9) 前記抗 H I V 作用剤が、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (N R T I)、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、融合阻害剤、またはそれらの混合物である、(1 8) に記載の医薬組成物。

(2 0) 前記抗ウイルス剤が、抗 H C V 剤である、(1 7) に記載の医薬組成物。

(2 1) 前記生体活性作用剤が、抗炎症剤、免疫作用剤、心血管系作用剤、及び神経作用剤からなる群より選択される、(1 6) に記載の医薬組成物。

(2 2) 前記生体活性作用剤が、抗癌剤である、(1 6) に記載の医薬組成物。

(2 3) 前記抗癌剤が、エベロリムス、トラベクテジン、アブラキサン、T L K 2 8 6、A V - 2 9 9、D N - 1 0 1、パゾパニブ、G S K 6 9 0 6 9 3、R T A 7 4 4、O N 0 9 1 0、N a、A Z D 6 2 4 4 (A R R Y - 1 4 2 8 8 6)、A M N - 1 0 7、T K I - 2 5 8、G S K 4 6 1 3 6 4、A Z D 1 1 5 2、エンザスタウリン、バンデタニブ、A R Q - 1 9 7、M K - 0 4 5 7、M L N 8 0 5 4、P H A - 7 3 9 3 5 8、R - 7 6 3、A T - 9 2 6 3、F L T - 3 阻害剤、V E G F R 阻害剤、E G F R T K 阻害剤、オーロラキナーゼ阻害剤、P I K - 1 モジュレーター、B c l - 2 阻害剤、H D A C 阻害剤、c - M E T 阻害剤、P A R P 阻害剤、C d k 阻害剤、E G F R T K 阻害剤、I G F R - T K 阻害剤、抗 H G F 抗体、P I 3 キナーゼ阻害剤、A K T 阻害剤、m T O R C 1 / 2 阻害剤、J A K / S T A T 阻害剤、チェックポイント - 1 または 2 阻害剤、接着斑キナーゼ阻害剤、M a p キナーゼキナーゼ (m e k) 阻害剤、V E G F トラップ抗体、ペメトレキセド、エルロチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ、デカタニブ、パニツムマブ、アムルピシン、オレゴボマブ、L e p - e t u、ノラトレキセド、a z d 2 1 7 1、パタブリン、オフアツムマブ、ザノリムマブ、エドテカリン、テトランドリン、ルビテカン、テスミリフェン、オブリメルセン、チシリムマブ、イピリムマブ、ゴシポール、B i o 1 1 1、1 3 1 - I - T M - 6 0 1、A L T - 1 1 0、B I O 1 4 0、C C 8 4 9 0、シレンギチド、ギマテカン、I L 1 3 - P E 3 8 Q Q R、I N O 1 0 0 1、I P d R₁

K R X - 0 4 0 2、ルカントン、L Y 3 1 7 6 1 5、ノイラジアブ、ビテスパン、R t a 7 4 4、S d x 1 0 2、タランパネル、アトラセンタン、X r 3 1 1、ロミデプシン、A D S - 1 0 0 3 8 0、スニチニブ、5 - フルオロウラシル、ポリノスタット、エトポシド、ゲムシタピン、ドキシソルピシン、リボソームドキシソルピシン、5' - デオキシ - 5 - フルオロウリジン、ピンクリスチン、テモゾロミド、Z K - 3 0 4 7 0 9、セリシクリブ；P D 0 3 2 5 9 0 1、A Z D - 6 2 4 4、カペシタピン、L - グルタミン酸、N - [4 - [2 - (2 - アミノ - 4, 7 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) エチル] ベンゾイル] -、二ナトリウム塩、七水和物、カンプトテシン、P E G 標識化イリノテカン、タモキシフェン、クエン酸トレミフェン、アナストロゾール、エキセメスタン、レトロゾール、D E S (ジエチルスチルベストロール)、エストラジオール、エストロゲン、結合型エストロゲン、ペバシズマブ、I M C - 1 C 1 1、C H I R - 2 5 8；3 - [5 - (メチルスルホニルピペラジンメチル) - インドリル] - キノロン、パタラニブ、A G - 0 1 3 7 3 6、A V E - 0 0 0 5、[D - S e r (B u t) 6, A z g l y 1 0] の酢酸塩 (ピロ - G l u - H i s - T r p - S e r - T y r - D - S e r (B u t) - L e u - A r g - P r o - A z g l y - N H₂ アセタート [C₅₉H₈₄N₁₈O₁₄ - (C₂H₄O₂)_x、式中 x = 1 ~ 2. 4]、酢酸ゴセレリン、酢酸ロイプロリド、トリプトレリンパモ酸塩、酢酸メドロキシプロゲステロン、カ

10

20

30

40

50

プロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、ラロキシフェン、ピカルタミ
 ド、フルタミド、ニルタミド、酢酸メゲストロール、C P - 7 2 4 7 1 4 ; T A K - 1 6
 5、H K I - 2 7 2、エルロチニブ、ラパチニブ、カネルチニブ、A B X - E G F 抗体、
 アービタックス、E K B - 5 6 9、P K I - 1 6 6、G W - 5 7 2 0 1 6、ロナファルニ
 ブ、B M S - 2 1 4 6 6 2、チピファルニブ；アミホスチン、N V P - L A Q 8 2 4、ス
 ベロイルアニリドヒドロキサム酸、バルプロ酸、トリコスタチンA、F K - 2 2 8、S U
 1 1 2 4 8、ソラフェニブ、K R N 9 5 1、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナグ
 レリド、L - アスパラギナーゼ、カルメット・ゲラン桿菌 (B C G) ワクチン、アドリア
 マイシン、ブレオマイシン、ブセレリン、ブスルファン、カルボプラチン、カルムスチン
 、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロドロネート、シプロテロン、シタ
 ラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ジエチルスチルベストロー
 ル、エビルピシン、フルダラビン、フルドロコルチゾン、フルオキシメステロン、フルタ
 ミド、グリーベック、ゲムシタビン、ヒドロキシ尿素、イダルピシン、イホスファミド、
 イマチニブ、ロイプロリド、レバミソール、ロムスチン、メクロレタミン、メルファラン
 、6 - メルカプトプリン、メスナ、メトトレキセート、マイトマイシン、ミトタン、ミト
 キサントロン、ニルタミド、オクトレオチド、オキサリプラチン、パミドロネート、ペン
 トスタチン、プリカマイシン、ボルフィマー、プロカルバジン、ラルチトレキセド、リッ
 キシマブ、ストレプトゾシン、テニボシド、テストステロン、サリドマイド、チオグアニ
 ン、チオテパ、トレチノイン、ビンデシン、1 3 - c i s - レチノイン酸、フェニルアラ
 ニンマスタード、ウラシルマスタード、エストラムスチン、アルトレタミン、フロクスウ
 リジン、5 - デオキシウリジン、シトシンアラビノシド、6 - メルカプトプリン、デオキ
 シコホルマイシン、カルシトリオール、バルルピシン、ミトラマイシン、ビンブラスチン
 、ビノレルビン、トポテカン、ラゾキシシン、マリマスタット、C O L - 3、ネオバスタッ
 ト、B M S - 2 7 5 2 9 1、スクアラミン、エンドスタチン、S U 5 4 1 6、S U 6 6 6
 8、E M D 1 2 1 9 7 4、インターロイキン - 1 2、I M 8 6 2、アンジオスタチン、ピ
 タキシシン、ドロロキシフェン、イドキシフェン、スピロノラクトン、フィナステリド、シ
 ミチジン、トラスツズマブ、デニロイキンジフチトクス、ゲフィチニブ、ボルテゾミブ、
 パクリタキセル、クレモホールを含まないパクリタキセル、ドセタキセル、エポチロンB
 、B M S - 2 4 7 5 5 0、B M S - 3 1 0 7 0 5、ドロロキシフェン、4 - ヒドロキシタ
 モキシフェン、ピペンドキシフェン、E R A - 9 2 3、アルゾキシフェン、フルベストラ
 ント、アコルピフェン、ラソホキシフェン、イドキシフェン、T S E - 4 2 4、H M R -
 3 3 3 9、Z K 1 8 6 6 1 9、トポテカン、P T K 7 8 7 / Z K 2 2 2 5 8 4、V X -
 7 4 5、P D 1 8 4 3 5 2、ラパマイシン、4 0 - O - (2 - ヒドロキシエチル) - ラ
 パマイシン、テムシロリムス、A P - 2 3 5 7 3、R A D 0 0 1、A B T - 5 7 8、B C
 - 2 1 0、L Y 2 9 4 0 0 2、L Y 2 9 2 2 2 3、L Y 2 9 2 6 9 6、L Y 2 9 3 6 8 4
 、L Y 2 9 3 6 4 6、ウォルトマンニン、Z M 3 3 6 3 7 2、L - 7 7 9、4 5 0、P E
 G - フィルグラスチム、ダルベポエチン、エリスロポエチン、顆粒球コロニー刺激因子、
 ゴレドロネート、ブレドニゾン、セツキシマブ、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子
 、ヒストレリン、ペグ化インターフェロナルファ - 2 a、インターフェロナルファ -
 2 a、ペグ化インターフェロナルファ - 2 b、インターフェロナルファ - 2 b、アザ
 シチジン、P E G - L - アスパラギナーゼ、レナリドミド、ゲムツズマブ、ヒドロコルチ
 ゾン、インターロイキン - 1 1、デクスラゾキサ、アレムツズマブ、全トランス型レチ
 ノイン酸、ケトコナゾール、インターロイキン - 2、メゲストロール、免疫グロブリン、
 ナイトロジェンマスタード、メチルブレドニゾン、イブリツモマブチウキセタン、アン
 ドロゲン、デシタビン、ヘキサメチルメラミン、ベクサロテン、トシツモマブ、三酸化ヒ
 素、コルチゾン、エチドロネート、ミトタン、シクロスポリン、リボソームダウノルビシ
 ン、エルウィニア - アスパラギナーゼ、ストロンチウム 8 9、カソピタント、ネツピタン
 ト、N K - 1 受容体アンタゴニスト、パロノセトロン、アプレピタント、ジフェンヒドラ
 ミン、ヒドロキシジン、メトクロプラミド、ロラゼパム、アルプラゾラム、ハロペリド
 ル、ドロペリドール、ドロナビノール、デキサメタゾン、メチルブレドニゾン、プロク

10

20

30

40

50

ロールペラジン、グラニセトロン、オングンセトロン、ドラセトロン、トロピセトロン、ペグフィルグラスチム、エリスロポエチン、エポエチンアルファ、ダルベポエチンアルファ、及びそれらの混合物からなる群より選択される、(22)に記載の組成物。

(24)細胞における標的タンパク質の分解を誘導するための方法であって、(2)に記載の化合物の有効量を該細胞に投与する段階を含む、前記方法。

(25)細胞における標的タンパク質の分解を誘導するための方法であって、(10)に記載の化合物の有効量を該細胞に投与する段階を含む、前記方法。

(26)細胞における標的タンパク質の分解を誘導するための方法であって、(11)に記載の化合物の有効量を該細胞に投与する段階を含む、前記方法。

(27)患者における標的タンパク質の分解を誘導するための方法であって、(2)に記載の化合物の有効量を該患者に投与する段階を含む、前記方法。

(28)調節不全のタンパク質活性が原因である疾患状態または症状の場合の患者における該疾患状態または症状を治療するための方法であって、(2)に記載の化合物の有効量を投与する段階を含む、前記方法。

(29)前記疾患状態または症状が、喘息、多発性硬化症、癌、纖毛関連疾患、口蓋裂、糖尿病、心疾患、高血圧、炎症性腸疾患、精神発達遅滞、気分障害、肥満、屈折異常、不妊、アンジェルマン症候群、カナバン病、セリアック病、シャルコー・マリー・トゥース病、嚢胞性線維症、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、血色素症、血友病、クライنفエルター症候群、神経線維腫症、フェニルケトン尿症、多発性嚢胞腎疾患、(PKD1)または4(PKD2)プラダー・ウィリー症候群、鎌状赤血球症、テイ・サックス病、ターナー症候群である、(28)に記載の方法。

(30)前記疾患状態または症状が、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症(ルー・ゲーリック病)、神経性食欲不振症、不安症、粥状動脈硬化、注意欠陥多動性障害、自閉症、双極性障害、慢性疲労症候群、慢性閉塞性肺疾患、クローン病、冠動脈心疾患、認知症、抑うつ、1型真性糖尿病、2型真性糖尿病、癲癇、ギラン・バレー症候群、過敏性腸症候群、狼瘡、メタボリックシンドローム、多発性硬化症、心筋梗塞、肥満、強迫性障害、パニック障害、パーキンソン病、乾癬、リウマチ様関節炎、類肉腫症、統合失調症、脳卒中、閉塞性血栓性血管炎、トゥレット症候群、血管炎である、(28)に記載の方法。

(31)前記疾患状態または症状が、無セルロプラスミン血症、II型軟骨無発生症、軟骨無形成症、尖頭症、2型ゴーシェ病、急性間欠性ポルフィリン症、カナバン病、大腸腺腫症、ALAデヒドラターゼ欠損、アデニロコハク酸リアーゼ欠損、副腎性器症候群、副腎白質ジストロフィー、ALA-Dポルフィリン症、ALAデヒドラターゼ欠損、アルカプトン尿症、アレキサンダー病、アルカプトン尿症オクロノーシス、アルファ1-アンチトリプシン欠損、アルファ-1プロテイナーゼ阻害剤、肺気腫、筋萎縮性側索硬化症、アルストレーム症候群、アレキサンダー病、遺伝性エナメル質形成不全症、ALAデヒドラターゼ欠損、アンダーソン・ファブリー病、アンドロゲン不感症候群、貧血、びまん性体幹被角血管腫、網膜血管腫症(フォンヒッペル・リンドウ病)、アペール症候群、クモ指症(マルファン症候群)、スティックラー症候群、先天性多発性関節弛緩症(エーラス・ダンロス症候群#多発性関節弛緩型)、毛細血管拡張性運動失調症、レット症候群、原発性肺高血圧症、サンドホフ病、神経線維腫症II型、ベアレ・スティーブンソン脳回状皮膚症候群、地中海熱、家族性、ベンジャミン症候群、ベータ-サラセミア、両側性聴神経腫瘍(神経線維腫症II型)、第V因子ライデン血栓形成傾向、プロッホ・ズルツベルガー症候群(色素失調症)、ブルーム症候群、X連鎖鉄芽球性貧血、ボネビー・ウルリッヒ症候群(ターナー症候群)、ブルヌヴィーユ病(結節性硬化症)、プリオン病、パート・ホッグ・デューベ症候群、脆弱骨症(骨形成不全症)、幅広母指/母趾症候群(ルビンシュタイン・テイビ症候群)、青銅色糖尿病/青銅色化肝硬変(血色素症)、球脊髄性筋萎縮症(ケネディ病)、ピュルガー・グリユッツ症候群(リポタンパク質リパーゼ欠損症)、CGD慢性肉芽腫性疾患、屈曲肢異形成症、ピオチニダーゼ欠損、心筋症(ヌーナン症候群)、ネコ鳴き症候群、CAVD(先天性輪精管欠損)、Caylor心顔症候群(CBAVD)、CEP(先天性赤血球生成性ポルフィリン症)、嚢胞性線維症、先天性

10

20

30

40

50

副甲状腺機能低下症、軟骨異栄養症（軟骨無形成症）、耳脊椎巨大骨端異形成、レッシュ・ナイハン症候群、ガラクトース血症、エーラス・ダンロス症候群、致死性骨異形成症、コフィン・ローリー症候群、コケイン症候群、（家族性大腸腺腫症）、先天性赤血球生成性ポルフィリン症、先天性心疾患、メトヘモグロビン血症／先天性メトヘモグロビン血症、軟骨無形成症、X連鎖鉄芽球性貧血、膠原病、円錐動脈幹異常顔貌症候群、クーリー貧血（ベータ・サラセミア）、銅蓄積症（ウィルソン病）、銅輸送病（メンケス病）、遺伝性コプロポルフィリン症、カウデン病、頭蓋顔面異骨症（クルーゾン病）、クロイツフェルト・ヤコブ病（プリオン病）、コケイン症候群、カウデン病、Curschmann-Batten-Steiner症候群（筋緊張性ジストロフィー）、ベアレ・スティーブンソン脳回状皮膚症候群、原発性高シュウ酸尿症、脊椎骨端骨幹端異形成（Strudwick型）、筋ジストロフィー、デュシェンヌ型及びベッカー型筋ジストロフィー（DBMD）、アッシャー症候群、de Grouchy症候群及びデジュリーヌ・ソッタス病を含む神経変性疾患、発達障害、遠位型脊髄性筋萎縮症、V型、アンドロゲン不感性症候群、びまん性グロバイド体硬化症（クラッペ病）、ディジョージ症候群、ジヒドロテストステロン受容体欠損、アンドロゲン不感性症候群、ダウン症、低身長症、赤血球生成性プロトポルフィリン症、赤血球5-アミノレブリン酸シンターゼ欠損、赤血球生成性ポルフィリン症、赤血球生成性プロトポルフィリン症、赤血球生成性ウロポルフィリン症、フリードライヒ運動失調、家族性発作性多発性漿膜炎、晩発性皮膚ポルフィリン症、家族性圧脆弱性ニューロパチー、原発性肺高血圧症（PPH）、脾臓の線維嚢胞性疾患、脆弱X症候群、ガラクトース血症、遺伝性脳障害、巨細胞肝炎（新生児血色素症）、グレンブラッド・ストランドバーグ症候群（弾力線維性仮性黄色腫）、ギンター病（先天性赤血球生成性ポルフィリン症）、血色素症、ハルグレン症候群、鎌状赤血球貧血、血友病、肝骨髄性ポルフィリン症（HEP）、ヒッペル・リンドウ病（フォンヒッペル・リンドウ病）、ハンチントン病、ハッチンソン・ギルフォード早老症候群（早老症）、アンドロゲン過剰症、軟骨低形成症、低色素性貧血、X連鎖重症複合免疫不全を含む免疫系障害、Insley-Astley症候群、ジャクソン・ワイズ症候群、ジュベール症候群、レッシュ・ナイハン症候群、ジャクソン・ワイズ症候群、高シュウ酸尿症を含む腎臓疾患、クライنفelter症候群、クニースト骨異形成症、ラクナ型認知症、ランガー・サルディーノ型軟骨無発生症、毛細血管拡張性運動失調症、リンチ症候群、リジルヒドロキシラーゼ欠損、マシャド・ジョセフ病、クニースト骨異形成症を含む代謝障害、マルファン症候群、運動障害、モワット・ウィルソン症候群、嚢胞性線維症、ムエンケ症候群、多発性神経線維腫症、Nance-Insley症候群、Nance-Sweeney軟骨異形成、ニーマン・ピック病、ノアク症候群（プファイファー症候群）、オスラー・ウェーバー・ランデュ病、ポイツ・ジェガース症候群、多発性嚢胞腎疾患、多骨性線維性骨異形成症（マキューン・オルブライト症候群）、ポイツ・ジェガース症候群、プラダー・ラープハルト・ウィリー症候群、血色素症、原発性高尿酸血症症候群（レッシュ・ナイハン症候群）、原発性肺高血圧症、原発性老人性退行性認知症、プリオン病、早老症（ハッチンソン・ギルフォード早老症候群）、進行性舞蹈病、慢性遺伝性（ハンチントン）（ハンチントン病）、進行性筋萎縮症、脊髄性筋萎縮症、プロピオン酸血症、プロトポルフィリン症、近位型筋強直性ジストロフィー、肺動脈性肺高血圧症、PXE（弾力線維性仮性黄色腫）、Rb（網膜芽細胞腫）、レックリングハウゼン病（神経線維腫症I型）、再発性多発性漿膜炎、網膜障害、網膜芽細胞腫、レット症候群、RFALS3型、リッカー症候群、ライリー・デイ症候群、ルーシー・レヴィー症候群、発育遅延及び黒色表皮腫を伴う重症軟骨無形成症（SADDAN）、リー・フラウメニ症候群、肉腫、乳がん、白血病、及び副腎（SBLA）症候群、結節性硬化症（結節性硬化症）、SDAT、先天性SED（先天性脊椎骨端異形成症）、Strudwick型SED（脊椎骨端骨幹端異形成、Strudwick型）、SEDC（先天性脊椎骨端異形成症）、SEMD、Strudwick型（脊椎骨端骨幹端異形成、Strudwick型）、シュプリンツェン症候群、皮膚色素沈着障害、スミス・レムリ・オピッツ症候群、南アフリカ遺伝性ポルフィリン症（異型性ポルフィリン症）、乳児期発症上向性遺伝性痙攣性麻痺、会話及びコミュニケーション障害、

10

20

30

40

50

スフィンゴリピド症、テイ・サックス病、脊髄小脳失調症、スティックラー症候群、脳卒中、アンドロゲン不感性症候群、テトラヒドロビオプテリン欠損、ベータ - サラセミア、甲状腺疾患ソーセージ様ニューロパチー（遺伝性圧脆弱性ニューロパチー）トリーチャー・コリンズ症候群、トリプロX症候群（トリプルX症候群）、21番染色体トリソミー（ダウン症）、X染色体トリソミー、VHL症候群（フォンヒッペル・リンドウ病）、視力障害及び失明（アルストレーム症候群）、フロリク病、ワールデンブルグ症候群、Warburg Sjö Fledelius症候群、Weissenbacher - Zeymüller症候群、ウォルフ・ヒルシュホーン症候群、ウォルフ周期性疾患、Weissenbacher - Zeymüller症候群、及び色素性乾皮症である、（28）に記載の方法。

10

（32）前記疾患状態または症状が、癌である、（28）に記載の方法。

（33）前記癌が、扁平細胞癌、基底細胞癌、腺癌、肝細胞癌、及び腎細胞癌；膀胱、腸、乳房、子宮頸部、結腸、食道、頭部、腎臓、肝臓、肺、頸部、卵巣、脾臓、前立腺、及び胃の癌；白血病；良性及び悪性リンパ腫、特にバーキットリンパ腫及び非ホジキンリンパ腫；良性及び悪性黒色腫；骨髄増殖性疾患；多発性骨髄腫、肉腫、これには、ユーイング肉腫、血管肉腫、カポジ肉腫、脂肪肉腫、筋肉腫、末梢性神経上皮腫、滑膜肉腫、神経膠腫、星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫、神経膠芽腫、神経芽細胞腫、神経節腫、神経節膠腫、髄芽細胞腫、脊髄細胞腫、髄膜腫、髄膜肉腫、神経線維腫、及びシュワン細胞腫が含まれ；腸癌、乳癌、前立腺癌、子宮頸癌、子宮癌、肺癌、卵巣癌、精巣癌、甲状腺癌、星状細胞腫、食道癌、脾癌、胃癌、肝臓癌、結腸癌、黒色腫；癌肉腫、ホジキン病、ウィルムス腫瘍、または奇形癌腫である、（32）に記載の方法。

20

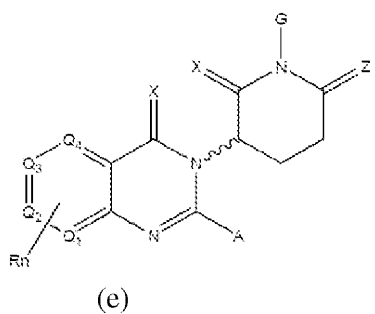
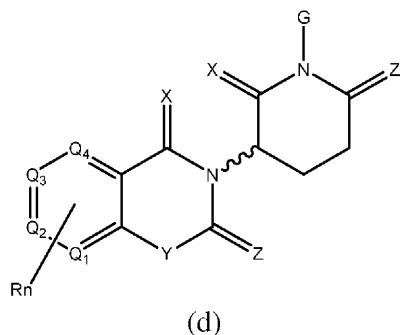
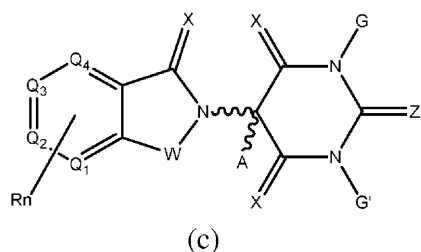
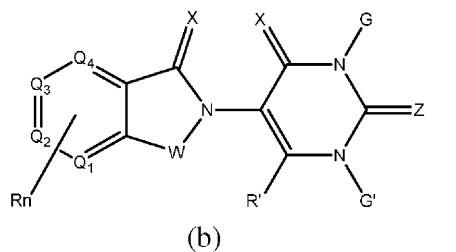
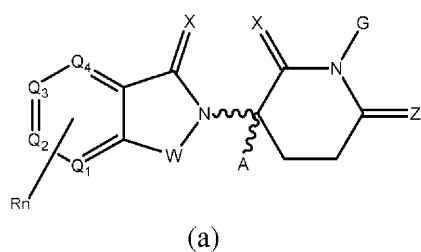
（34）前記癌が、T細胞性急性リンパ芽球性白血病（T - ALL）、T細胞性リンパ芽球性リンパ腫（T - L L）、末梢性T細胞リンパ腫、成人T細胞白血病、Pre - B ALL、Pre - Bリンパ腫、巨大B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、B細胞ALL、フィラデルフィア染色体陽性ALL、及びフィラデルフィア染色体陽性CMLである、（32）に記載の方法。

（35）1種より多い（1）に記載の化合物を含む、化合物ライブラリー。

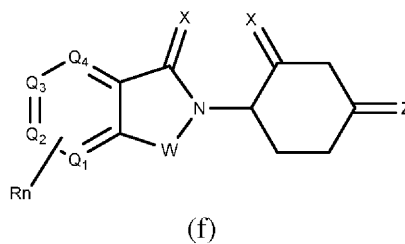
（36）セレブロン（CRBN）を認識するE3ユビキチンリガーゼ結合部分を含有する化合物の同定方法であって、試験化合物をCRBNタンパク質とともにインキュベートする段階；該CRBNタンパク質と結合した該試験化合物の量を求める段階を含む、前記方法。

30

（37）以下で表される化学構造：



または



を有し、式中

Wが、 CH_2 、 CHR 、 $\text{C}=\text{O}$ 、 SO_2 、 NH 、及びN - アルキルからなる群より選択され；

各Xが、独立して、O、S、及び H_2 からなる群より選択され；

Yが、 NH 、N - アルキル、N - アリール、N - ヘタリール、N - シクロアルキル、N - ヘテロシクリル、O、及びSからなる群より選択され；

Zが、O、S、及び H_2 からなる群より選択され；

G及びG'が、独立して、H、アルキル、OH、 R' で置換されていてもよい CH_2 - ヘテロシクリル、及び R' で置換されていてもよいベンジルからなる群より選択され；

Q_1 、 Q_2 、 Q_3 、及び Q_4 が、 R' 、N、またはN - オキシドから独立して選択される基で置換される炭素Cを表し；

Aが、独立して、以下の群、アルキル、シクロアルキル、Cl、及びFより選択され；

Rが、 $-\text{CONR}'\text{R}''$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{SR}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{CR}'\text{R}''$ 、 $-\text{CR}'\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{アリール}$ 、 $-\text{ヘタリール}$ 、 $-\text{アルキル}$ 、 $-\text{シクロアルキル}$ 、 $-\text{ヘテロシクリル}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')\text{R}''$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{R}'\text{R}''$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}')\text{R}''$ 、 $-\text{OP}(\text{O})\text{R}'\text{R}''$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}'\text{CONR}'\text{R}''$ 、 $-\text{CONR}'\text{COR}'$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(=\text{N}-\text{CN})\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-\text{CN})\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(=\text{N}-\text{CN})\text{R}''$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(=\text{C}-\text{NO}_2)\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{COR}'$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{C}=\text{N}-\text{OR}')\text{R}''$ 、 $-\text{CR}'=\text{CR}'\text{R}''$ 、 $-\text{CCR}'$ 、 $-\text{S}(\text{C}=\text{O})(\text{C}=\text{N}-\text{R}')\text{R}''$ 、 $-\text{SF}_5$ 、及び $-\text{OCF}_3$ を含み；

R' 及び R'' が、独立して、結合、H、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘタリール、ヘテロシクリルからなる群より選択され；

~~~~~

が、立体特異性((R)または(S))であっても非立体特異性であってもよい結合を表

10

20

30

40

50

し；かつ、

$R_n$  が、官能基または原子を含み、

式中、 $n$  が、1～4の整数である、

セレブロンE3ユビキチンリガーゼ結合部分(CLM)。

(38) 前記 $R_n$  が、リンカー基(L)、タンパク質標的指向部分(PTM)、E3ユビキチンリガーゼ結合部分(ULM)、またはそれらの任意の複数もしくは組み合わせと共有結合した官能基あるいは原子を含む、(37)に記載のCLM。

(39) 前記ULMが、第二のCLM、CLM'、またはそれらの任意の複数もしくは組み合わせであり、

該第二のCLMが、前記CLMと同じ化学構造を有し、かつ

該CLM'が、前記CLMと構造的に異なっている、(38)に記載のCLM。

#### 【実施例】

#### 【0268】

#### A. アッセイ

#### 1. CRBNアッセイ - ヒトCRBN及びDDB1のクローニング、発現、及び精製

この手順は、当業者にとって標準的なものであり、Lopez-Gironaらの記載(Cereblon is a direct protein target for immunomodulatory and antiproliferative activities of lenalidomide and pomalidomide, A Lopez-Girona, D Mendy, T Ito, K Miller, A K Gandhi, J Kang, S Karasawa, G Carmel, P Jackson, M Abbasian, A Mahmoudi, B Cathers, E Rychak, S Gaidarova, R Chen, P H Schafer, H Handa, T O Daniel, J F Evans and R Chopra, Leukemia 26: 2326-2335, 2012)は、その典型例である。

#### 【0269】

CRBN及びDDB1遺伝子のcDNAを、ポリメラーゼとしてPfusion(NEB)及び以下のプライマー配列を用いて、PCRにより増幅することができる。

| プライマー         | 配列                                                                              |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| CRBN-Forward  | GTGCCGCGTGGCTCCATGGCCGGCGAAGGAGATCAGCAGGA<br>(SEQ ID NO: 1)                     |
| CRBN-Rev      | GCTTCCTTTCGGGCTTATTACAAGCAAAGTATTACTTTGTC<br>(SEQ ID NO: 2)                     |
| DDB1-Forward  | TCGGGCGCGGCTCTCGGTCCGAAAGGATGTCGTACAACTACGTGGTAAC<br>(SEQ ID NO: 3)             |
| DDB1-Rev      | GCTTCCTTTCGGGCTTATTTTCGAACTGCGGGTGGCTCCAATGGATCCGAGTTAGCTCCT<br>(SEQ ID NO: 4)  |
| CRBN-Flag-Rev | GCTTCCTTTCGGGCTTACTTATCGTCATCGTCCTTGTAGTCCAAGCAAAGTATTACTTTGT<br>(SEQ ID NO: 5) |

#### 【0270】

核酸連結非依存クローニング法26を用いることで、CRBNは、pBV-ZZ-HT-LIC、pBV-GST-LIC、pMA-HT-LICにクローン導入することができる。DDB1は、pBV-notag-LICにクローン導入することができる。哺乳類ベクターpMA-HT-LICにクローン導入する場合は、免疫検出のため、CRBN-Flag-ReverseオリゴにC末端FLAGタグを付ける。DDB1-Revは、StrepTag27を付ける。ZZ-tag28は、可溶性CRBNの高度発現を達成するために必要である；これがないと、His-CRBNは、低レベルで発現し、一方GST-CRBNは、凝集タンパク質をもたらす。ZZ-His-CRBN及びDDB1-StrepTag(ST)の組換えバキュロウイルスは、インビトロゲンから入手したBac-to-Bacバキュロウイルス発現系を使用して、Sf9昆虫細胞で生成及び増幅させる。ZZ-His-CRBN及びDDB1-STは、Expression Sys

t e m s から入手した無補充 E S F 9 2 1 培地を使用して、27 で、10 L ウェーブバッグ中、High Five (Tni) 昆虫で同時発現させる。感染から48時間後に、細胞を遠心で回収し、ペーストをPBS + 5 × プロテアーゼ阻害剤カクテル (Roche、Indianapolis、IN) に再懸濁させる。

#### 【0271】

その後のタンパク質精製工程は全て、4で行う。凍結細胞を解凍し、5倍体積の細胞溶解液 (50 mM のトリス・HCl (pH 8.0)、0.5 M のNaCl、10% グリセロール、2 mM のDTT) に20 mM のイミダゾール及びプロテアーゼ阻害剤を加えたものに再懸濁させ、溶解させ、遠心して、透明上清を得る。CRBN - DDB1は、ニッケル - セファロース及びS200 Sephacryl クロマトグラフィーを使用して、AKTA - xpress 系 (GE Healthcare) で精製する。次いで、複合体を、8 ml のMono Q カラムでのアニオン交換クロマトグラフィー及び2番目にS - 200 ゲル濾過に通すことにより、さらに精製する。CRBN - DDB1は、SDS - PAGE により同定し、CRBN - DDB1 含有画分をプールして - 70 で貯蔵した。

#### 【0272】

### 2. 蛍光加熱溶解アッセイによる、化合物と組換えCRBNとの結合測定

このアッセイは、当業者にとって標準的なものであり、Lopez - Girona らの記載 (Cereblon is a direct protein target for immunomodulatory and antiproliferative activities of lenalidomide and pomalidomide, A Lopez - Girona, D Mendy, T Ito, K Miller, A K Gandhi, J Kang, S Karasawa, G Carmel, P Jackson, M Abbasian, A Mahmoudi, B Cathers, E Rychak, S Gaidarova, R Chen, P H Schafer, H Handa, T O Daniel, J F Evans and R Chopra, Leukemia 26: 2326 - 2335, 2012) は、その典型例である。

#### 【0273】

Pantoliano ら (Pantoliano MW, Petrella EC, Kwasnoski JD, Lobanov VS, Myslik J, Graf E) High - density miniaturized thermal shift assays as a general strategy for drug discovery. J Biomol Screen 2001; 6: 429 - 440) に従って、試験化合物の存在下または不在下におけるCRBN - DDB1の熱安定性を、マイクロプレート様式で、サイプロオレンジの存在下、調べる。タンパク質2 mg をアッセイ緩衝液20 ml (25 mM のトリスHCl (pH 8.0)、150 mM のNaCl、2 uM のサイプロオレンジ) に加えて、20 から70 までの段階的溫度上昇に供し、ABI Prism 7900 HT (Applied Biosystems、Carlsbad、CA、USA) で1 ごとに蛍光を測定する。化合物をDMSOに溶解させ (アッセイ時の最終濃度は1%) 30 nM ~ 1000 uM の濃度範囲で、4 つ組で試験する; 対照は、1% DMSOのみを含有していた。

#### 【0274】

### 3. LCMS 法

Poroshell 120 EC C18 カラム (50 mm × 内径 3.0 mm、充填物径 2.7 μm) にて、45 で分析を行う。

#### 【0275】

使用した溶媒は、以下のものである:

A = 0.1% v/v のギ酸の水溶液。

B = 0.1% v/v のギ酸のアセトニトリル溶液。

#### 【0276】

10

20

30

40

50

使用した溶媒勾配は、以下のとおりである。

| 時間<br>(分) | 流速<br>(mL/分) | A<br>(%) | B<br>(%) |
|-----------|--------------|----------|----------|
| 0         | 1            | 95       | 5        |
| 0.5       | 1            | 95       | 5        |
| 3.0       | 1            | 1        | 99       |
| 3.75      | 1            | 1        | 99       |
| 4.0       | 1            | 95       | 5        |

10

#### 【0277】

UV検出は、210nm～350nmの波長からシグナルを平均化したものであり、質量スペクトルは、質量分析器で、ポジティブモードエレクトロスプレーイオン化を使用して記録する。

#### 【0278】

以下は、化合物を分取HPLCにより精製する場合に使用する移動相及び溶媒勾配を示す。

#### 【0279】

20

#### 4. 分取HPLC（ギ酸修飾）

HPLC分析を、X Bridge RP18 OBDカラム（150mm×内径19mm、充填物径5μm）にて、周辺温度で行う。

#### 【0280】

使用した溶媒は、以下のものである：

A = 0.1% v/v のギ酸の水溶液。

B = アセトニトリル。

#### 【0281】

#### 5. 分取HPLC（重炭酸アンモニウム修飾）

HPLC分析を、X Bridge RP18 OBDカラム（150mm×内径19mm、充填物径5μm）にて、周辺温度で行う。

30

#### 【0282】

使用した溶媒は、以下のものである：

A = 10mMの重炭酸アンモニウム水溶液。

B = アセトニトリル。

#### 【0283】

分取精製のそれぞれについて、使用した移動相とは無関係に、採用した溶媒勾配は、精製している特定化合物の分析LCMSで記録されるとおりの保持時間に応じたものである。流速は20mL/分である。

#### 【0284】

40

UV検出は、波長254nmまたは220nmのシグナルである。

#### 【0285】

本発明の好適な実施形態を本明細書中示して説明してきたものの、当然のことながら、そのような実施形態は例示として提供されたにすぎない。当業者なら、本発明の精神から逸脱することなく、多数の改変形態、変更、及び置換を思いつくだらう。したがって、添付の請求項は、本発明の精神及び範囲に含まれるそのような改変形態を全て包含するものとする。

#### 【0286】

#### B. 合成：

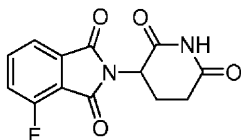
以下に含まれる実施例についての合成詳細は、より広範囲な例の組の合成について情報

50

を提供する一般手順の代表例である。

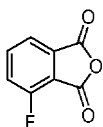
【 0 2 8 7 】

1 . 2 - ( 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - 4 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 , 3 - ジオン



工程 1 : 4 - フルオロイソベンゾフラン - 1 , 3 - ジオン

10

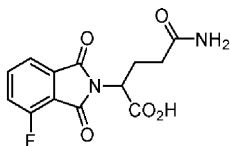


3 - フルオロフタル酸 ( 5 0 g 、 2 7 1 . 7 m m o l ) を無水酢酸 ( 4 0 0 m L ) に加えた混合物を、2 時間還流させた。揮発分を減圧除去し、残渣を無水酢酸に入れて結晶化させて、4 - フルオロイソベンゾフラン - 1 , 3 - ジオン ( 4 0 g 、未精製 ) を褐色固体として得た。

LC-MS: 167.1 [MH]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.58 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.92-7.97 (m, 1H)

20

工程 2 : 5 - アミノ - 2 - ( 4 - フルオロ - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル ) - 5 - オキソペンタン酸



上記の 4 - フルオロイソベンゾフラン - 1 , 3 - ジオン ( 4 0 g 、未精製 ) 及び L - グルタミン ( 3 5 g 、 2 3 9 m m o l ) を乾燥 DMF ( 2 0 0 m L ) に加えた混合物を、9 0 °C で 8 時間攪拌した。溶媒を減圧除去した。残渣を 4 N の HCl ( 2 0 0 m L ) に再溶解させ、さらに 8 時間攪拌した。生じる沈殿物を濾過して集め、水で洗い、乾燥させて、5 - アミノ - 2 - ( 4 - フルオロ - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル ) - 5 - オキソペンタン酸 ( 3 7 g 、未精製 ) を、オフホワイト色固体として得た。

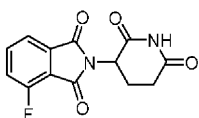
30

LC-MS: 295.2 [MH]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.16-2.20

(m, 2H), 2.31-2.43 (m, 2H), 4.79-4.83 (m, 1H), 6.79 (br, 1H), 7.26(br, 1H), 7.77-7.85 (m, 2H), 7.98-8.03 (m, 1H), 13.32(br, 1H)

工程 3 : 2 - ( 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - 4 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 , 3 - ジオン

40



上記の 5 - アミノ - 2 - ( 4 - フルオロ - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル ) - 5 - オキソペンタン酸 ( 3 7 g 、未精製 ) 、1 , 1' - カルボニルジイミダゾール ( CDI ) ( 2 4 . 2 g 、 1 4 9 . 4 m m o l ) 、及び 4 - ジメチルアミノピリジン ( DMAPI ) ( 1 . 3 g 、 1 1 . 5 m m o l ) をアセトニトリル ( 8 0 m L ) に加えた混合物を、5 時間還流させた。反応混合物を室温に冷却した。得られる固体を濾過して集め、アセトニトリル ( 1 0 0 m L ) で洗って、粗生成物を得て、これを、溶離液として 1 - 1 0 %

50

MeOH含有DCMを用いてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-4-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン(9.0g、3工程を通して収率12%)を淡黄色固体として得た。

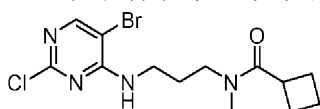
LC-MS: 277.2 [MH]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.14-2.19 (m,

1H), 2.75-2.95 (m, 3H), 4.97-5.01 (m, 1H), 7.43 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10-7.81 (m, 2H), 8.08

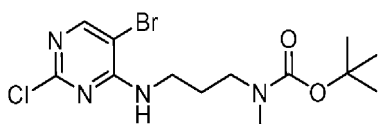
(br, 1H)

【0288】

2. N-(3-(5-ブromo-2-クロロピリミジン-4-イルアミノ)プロピル)-N-メチルシクロブタンカルボキサミド

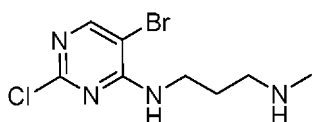


工程1: tert-ブチル N-{3-[(5-ブromo-2-クロロピリミジン-4-イル)アミノ]プロピル}-N-メチルカルバマート



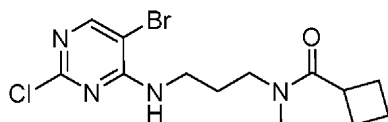
tert-ブチル N-(3-アミノプロピル)-N-メチルカルバマート(826mg、4.40mmol)及び5-ブromo-2,4-ジクロロピリミジン(400mg、1.76mmol)をMeOH(10mL)に加えた混合物を、室温で1時間攪拌した。次いで、反応混合物を減圧濃縮し、残渣をTeledyne ISCOクロマトグラフィー[0-35%のEtOAc/ヘプタン]で精製して、tert-ブチル N-{3-[(5-ブromo-2-クロロピリミジン-4-イル)アミノ]プロピル}-N-メチルカルバマート(615mg、収率92%)を得た。LC-MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 381.05/383.05 [MH<sup>+</sup>]、t<sub>R</sub> = 2.55分。

工程2: {3-[(5-ブromo-2-クロロピリミジン-4-イル)アミノ]プロピル}(メチル)アミン



tert-ブチル N-{3-[(5-ブromo-2-クロロピリミジン-4-イル)アミノ]プロピル}-N-メチルカルバマート(615mg、1.62mmol)をDCM(5mL)に溶解させた溶液に、室温で、トリフルオロ酢酸(0.54mL、6.5mmol)を加えた。1時間攪拌後、混合物を減圧濃縮した。残渣をTeledyne ISCOクロマトグラフィー[0-15%メタノール含有DCM]で精製して、{3-[(5-ブromo-2-クロロピリミジン-4-イル)アミノ]プロピル}(メチル)アミン(371mg、収率82%)を得た。LC-MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 280.99/282.99 [MH<sup>+</sup>]、t<sub>R</sub> = 1.13分。

工程3: N-{3-[(5-ブromo-2-クロロピリミジン-4-イル)アミノ]プロピル}-N-メチルシクロブタンカルボキサミド

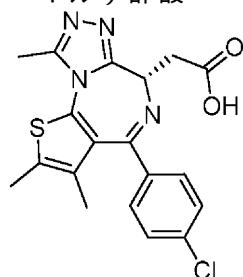


{3-[(5-ブromo-2-クロロピリミジン-4-イル)アミノ]プロピル}(メチ

ル)アミン(371mg、1.33mmol)及び塩化シクロブタンカルボニル(188mg、1.60mmol)をDCM(10mL)に溶解させた溶液に、室温で、トリエチルアミン(0.41mL、2.92mmol)を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌放置し、次いで減圧濃縮した。残渣を、TeledyneISCOクロマトグラフィー[0100%EtOAc/ヘプタン]で精製して、N-{3-[(5-ブromo-2-クロロピリミジン-4-イル)アミノ]プロピル}-N-メチルシクロブタンカルボキサミド(268mg、56%)を得た。LC-MS(ES<sup>+</sup>):m/z=363.04/365.04[MH<sup>+</sup>]、t<sub>R</sub>=2.18分。

【0289】

3. (S)-2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)酢酸



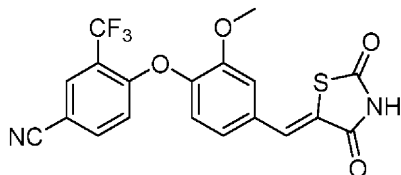
10

20

表題化合物を、WO2011/143660に記載される手順に従って調製した。

【0290】

4. (Z)-4-(4-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イルデン)メチル)-2-メトキシフェノキシ)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

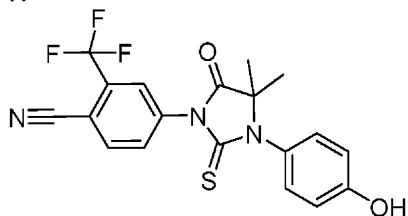


表題化合物を、Patch, R. J.ら J. Med. Chem. 2011, 54, 788-808に記載される手順に従って調製した。

30

【0291】

5. 4-[3-(4-ヒドロキシフェニル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-スルファニリデンイミダゾリジン-1-イル]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

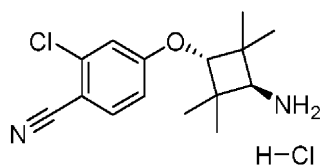


40

表題化合物を、Jung, M. E.ら J. Med. Chem. 2010, 53, 2779-2796に記載される手順に従って調製した。

【0292】

6. 2-クロロ-4-(trans-3-アミノ-2,2,4,4-テトラメチルシクロブトキシ)ベンゾニトリル塩化水素塩

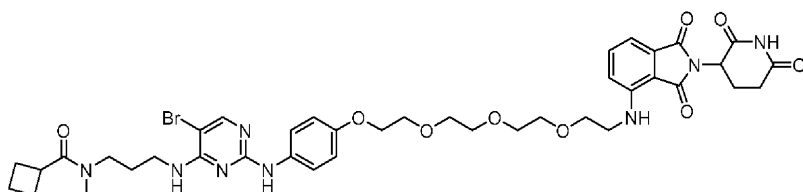


表題化合物を, Guo, C.ら J. Med. Chem. 2011, 54, 7693-7704 に記載される手順に従って調製した。

【0293】

7. [N-(3-(5-ブromo-2-(4-(2-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イルアミノ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)プロピル)-N-メチルシクロブタンカルボキサミド]

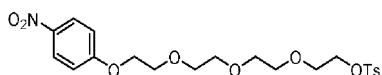
10



(表1に示す化合物構造#17)

工程1: 2-(2-(2-(2-(4-ニトロフェノキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル 4-メチルベンゼンスルホナート

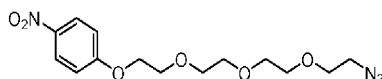
20



2, 2'-(2, 2'-オキシビス(エタン-2, 1-ジイル)ビス(オキシ))ビス(エタン-2, 1-ジイル)ビス(4-メチルベンゼンスルホナート)(3 g、5.96 mmol)、4-ニトロフェノール(813 mg、5.84 mmol)、及び炭酸カリウム(1.65 g、11.94 mmol)を乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)に加えた混合物を、50 で一晩攪拌した。混合物を、室温に冷却し、水(60 mL)に注ぎ、次いで酢酸エチル(80 mL x 3)で抽出した。有機相を1つにまとめて、水(50 mL)及びブライン(50 mL)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、減圧濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(10-20%酢酸エチル含有ヘキサンで溶出)により精製して、2-(2-(2-(2-(4-ニトロフェノキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル 4-メチルベンゼンスルホナート(2.65 g、収率95%)を黄色油状物として得た。LC-MS(ES<sup>+</sup>): m/z 470.2 [MH<sup>+</sup>](t<sub>R</sub> = 2.83分)。

30

工程2: [1-(2-(2-(2-(2-アジドエトキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)-4-ニトロベンゼン]



40

2-(2-(2-(2-(4-ニトロフェノキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル 4-メチルベンゼンスルホナート(2.65 g、5.64 mmol)及びアジ化ナトリウム(734 mg、11.29 mmol)をエタノール(30 mL)に加えた混合物を、16時間還流させた。混合物を、室温に冷却し、水(50 mL)でクエンチし、ジクロロメタン(50 mL x 3)で抽出した。有機相を1つにまとめて、水(50 mL)及びブライン(40 mL)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮して、粗1-(2-(2-(2-(2-アジドエトキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)-4-ニトロベンゼン(865 mg)を黄色油状物として得た。

工程3: [2-(2-(2-(2-(4-ニトロフェノキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル 4-メチルベンゼンスルホナート]

50



NOCCOCCOCCOCCOc1ccc([N+](=O)[O-])cc1

10

3.51 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.63-3.75 (m, 8H), 3.90 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.23 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 6.97-6.99 (m, 2H), 8.18-8.22 (m, 2H)

CCOC(=O)NCCOCCOCCOCCOc1ccc([N+](=O)[O-])cc1

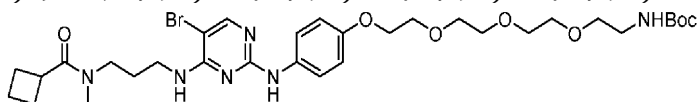
20

5.2 Hz, 2H), 3.54 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.62-3.70 (m, 6H), 3.73-3.76 (m, 2H), 3.90 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.23 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 5.01(br, 1H), 6.96-7.00 (m, 2H), 8.18-8.22 (m, 2H)

Nc1ccc(OCCOCCOCCOCCOCCN(C)C)cc1

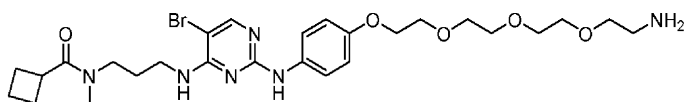
40

工程 6 : tert - ブチル 2 - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - ブロモ - 4 - ( 3 - ( N - メチルシクロブタンカルボキサミド ) プロピルアミノ ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) フェノキシ ) エトキシ ) エトキシ ) エトキシ ) エチルカルバマート



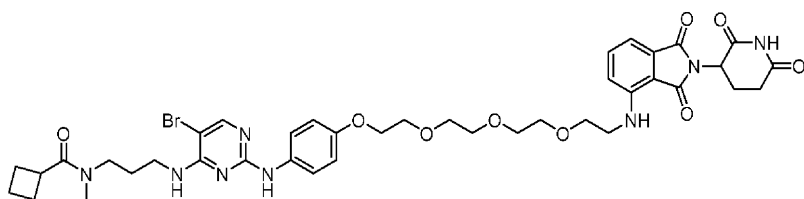
tert - ブチル 2 - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( 4 - アミノフェノキシ ) エトキシ ) エトキシ ) エトキシ ) エチルカルバマート ( 130 mg、0.34 mmol )、N - ( 3 - ( 5 - ブロモ - 2 - クロロピリミジン - 4 - イルアミノ ) プロピル ) - N - メチルシクロブタンカルボキサミド ( 24 mg、0.06 mmol )、及び p - トルエンスルホン酸 ( 11.6 mg、0.07 mmol ) をジオキサン ( 1.5 mL ) に加えた混合物を、16 時間還流させた。反応混合物を室温に冷却し、重炭酸ナトリウム水溶液 ( 1.0 N、30 mL ) でクエンチし、酢酸エチル ( 30 mL × 3 ) で抽出した。有機相を 1 つにまとめて水 ( 30 mL ) 及びブライン ( 30 mL ) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。粗残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー ( 50 % 酢酸エチル含有ヘキサンで溶出 ) により精製して、tert - ブチル 2 - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - ブロモ - 4 - ( 3 - ( N - メチルシクロブタンカルボキサミド ) プロピルアミノ ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) フェノキシ ) エトキシ ) エトキシ ) エトキシ ) エチルカルバマート ( 40 mg、収率 17 % ) を黄色油状物として得た。

工程 7 : N - ( 3 - ( 2 - ( 4 - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( 2 - アミノエトキシ ) エトキシ ) エトキシ ) エトキシ ) フェニルアミノ ) - 5 - ブロモピリミジン - 4 - イルアミノ ) プロピル ) - N - メチルシクロブタンカルボキサミド



tert - ブチル 2 - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - ブロモ - 4 - ( 3 - ( N - メチルシクロブタンカルボキサミド ) プロピルアミノ ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) フェノキシ ) エトキシ ) エトキシ ) エトキシ ) エチルカルバマート ( 40 mg、0.06 mmol ) を 2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸 ( 1 mL ) 及びジクロロメタン ( 1 mL ) に加えた混合物を、室温で 2 時間攪拌した。揮発分を減圧除去した。残渣を、ジクロロメタン ( 60 mL ) と重炭酸ナトリウム水溶液 ( 2.0 N、30 mL ) で分配した。有機層をブライン ( 20 mL ) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮して、N - ( 3 - ( 2 - ( 4 - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( 2 - アミノエトキシ ) エトキシ ) エトキシ ) エトキシ ) フェニルアミノ ) - 5 - ブロモピリミジン - 4 - イルアミノ ) プロピル ) - N - メチルシクロブタンカルボキサミド ( 18 mg、収率 52 % ) を黄色油状物として得た。

工程 8 : N - ( 3 - ( 5 - ブロモ - 2 - ( 4 - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( 2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イルアミノ ) エトキシ ) エトキシ ) エトキシ ) エトキシ ) フェニルアミノ ) ピリミジン - 4 - イルアミノ ) プロピル ) - N - メチルシクロブタンカルボキサミド



N - ( 3 - ( 2 - ( 4 - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( 2 - アミノエトキシ ) エトキシ ) エトキシ ) エトキシ ) フェニルアミノ ) - 5 - ブロモピリミジン - 4 - イルアミノ ) プロピル ) - N - メチルシクロブタンカルボキサミド ( 130 mg、0.03 mmol )、2 - ( 2

、6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3-ジオン(8.2mg、0.03mmol)、及びN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(7.6mg、0.06mmol)を乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(1mL)に加えた混合物を、90℃で12時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル(100mL)と水(30mL)で分配した。有機相をブライン(30mL)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。残渣を、分取TLCにより精製して、N-(3-(5-プロモ-2-(4-(2-(2-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イルアミノ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)プロピル)-N-メチルシクロブタンカルボキサミド(10.2mg、収率40%)を黄色固体として得た。LC-MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 865.27/867.27(1:1)[MH]<sup>+</sup>. t<sub>R</sub> = 2.06分。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1.68-1.77 (m,

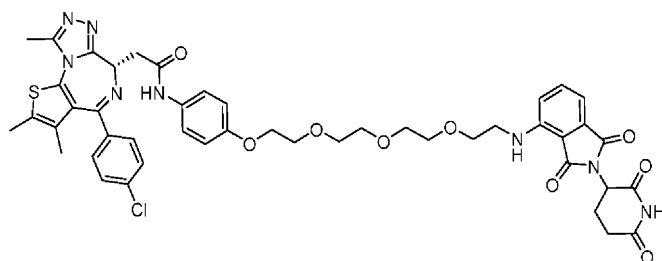
3H), 1.89-1.92 (m, 3H), 2.08-2.15 (m, 3H), 2.60-2.79 (m, 7H), 3.28-3.35 (m, 6H), 3.55-3.61

(m, 10H), 3.69-3.72 (m, 2H), 3.96-3.99 (m, 2H), 4.91-4.95 (m, 1H), 6.75-6.78 (m, 2H), 6.91-

6.94 (m, 2H), 7.34-7.42 (m, 3H), 7.76 (d, J = 12.8 Hz, 1H)

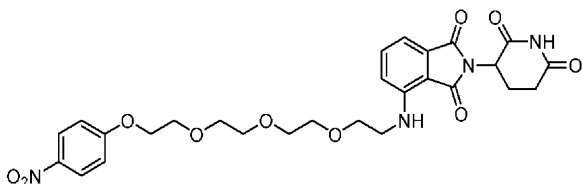
#### 【0294】

8. 2-( (S)-4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)-N-(4-(2-(2-(2-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イルアミノ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)フェニル)アセトアミド



(表1に示す化合物構造#14)

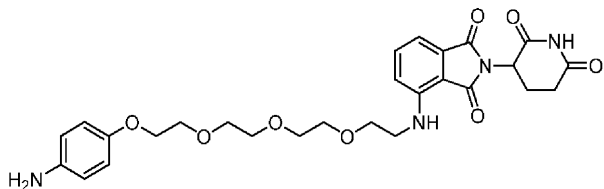
工程1: (2-(2-(2-(2-(4-ニトロフェノキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エチルアミノ)イソインドリン-1,3-ジオン



2-(2-(2-(2-(4-ニトロフェノキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エタンアミン(128mg、0.41mmol)、2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3-ジオン(112.5mg、0.41mmol)、及びN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(105mg、0.81mmol)を乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(2mL)に加えた混合物を、90℃で12時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、水(20mL)に注ぎ、酢酸エチル(35mL×2)で抽出した。有機相を1つにまとめて、水(30mL)及びブライン(30mL)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。粗残渣を、分取TLCにより精製して、2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イ

ル) - 4 - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( 4 - ニトロフェノキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) エチルアミノ) イソインドリン - 1, 3 - ジオン ( 73 mg、収率 31% ) を黄色固体として得た。LC - MS ( ES<sup>+</sup> ) : m/z 571.3 [ MH<sup>+</sup> ]、t<sub>R</sub> = 2.46 分。

工程 2 : ( 4 - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( 4 - アミノフェノキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) エチルアミノ) - 2 - ( 2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン )



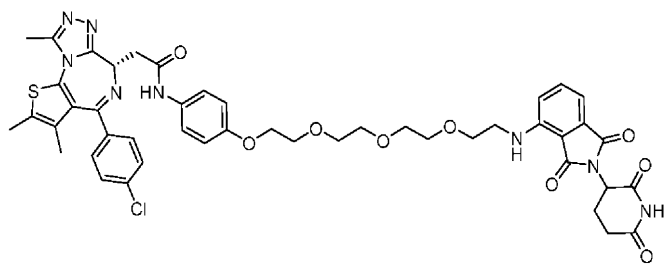
10

2 - ( 2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 4 - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( 4 - ニトロフェノキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) エチルアミノ) イソインドリン - 1, 3 - ジオン ( 73 mg、0.128 mmol ) 及び鉄粉 ( 71.6 mg、1.28 mmol ) をエタノール ( 2 mL ) に加えた懸濁液に、室温で、塩化アンモニウム ( 68 mg、1.26 mmol ) を水 ( 0.5 mL ) に加えた溶液を加え、得られる混合物を 80 で 1 時間攪拌した。混合物を室温に冷却した後、固体沈殿物を濾過し、酢酸エチル ( 10 mL × 2 ) で洗った。濾液を酢酸エチル ( 60 mL ) と水 ( 30 mL ) で分配した。有機層を、ブライン ( 30 mL ) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮して、4 - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( 4 - アミノフェノキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) エチルアミノ) - 2 - ( 2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン ( 66.5 mg、未精製 ) を黄色油状物として得た。LC - MS ( ES<sup>+</sup> ) : m/z 541.5 [ MH<sup>+</sup> ]、t<sub>R</sub> = 1.593 分。

20

工程 3 : 2 - ( ( S ) - 4 - ( 4 - クロロフェニル) - 2, 3, 9 - トリメチル - 6 H - チエノ [ 3, 2 - f ] [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 4, 3 - a ] [ 1, 4 ] ジアゼピン - 6 - イル) - N - ( 4 - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( 2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イルアミノ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) フェニル) アセトアミド

30



4 - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( 4 - アミノフェノキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) エチルアミノ) - 2 - ( 2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン ( 58.4 mg、0.11 mmol )、( S ) - 2 - ( 4 - ( 4 - クロロフェニル) - 2, 3, 9 - トリメチル - 6 H - チエノ [ 3, 2 - f ] [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 4, 3 - a ] [ 1, 4 ] ジアゼピン - 6 - イル) 酢酸 ( 43.3 mg、0.11 mmol )、及び N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン ( 41.8 mg、0.32 mmol ) を乾燥 N, N - ジメチルホルムアミド ( 1 mL ) に溶解させた溶液を攪拌しながら、0 で、そこに ( 2 - ( 7 - アザ - 1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート ) ( 82 mg、0.21 mmol ) を加えた。得られる混合物を室温まで自然に昇温させ、室温で 20 分間攪拌した。混合物を水 ( 25 mL ) に注ぎ、酢酸エチル ( 35 mL × 2 ) で抽出した。有機相を 1 つにまとめて、水 ( 20 mL ) 及びブライン ( 30 mL ) で洗い、無水硫酸

40

50

ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。粗残渣を、分取TLCにより精製して、2 - ( ( S ) - 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 , 3 , 9 - トリメチル - 6 H - チエノ [ 3 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 6 - イル ) - N - ( 4 - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イルアミノ ) エトキシ ) エトキシ ) エトキシ ) エトキシ ) フェニル ) アセトアミド ( 52 mg、収率 52 % ) を黄色固体として得た。LC - MS ( ES<sup>+</sup> ) : m / z 923 . 29 / 925 . 29 ( 3 : 1 ) [ MH<sup>+</sup> ]、t<sub>R</sub> = 2 . 689 分。

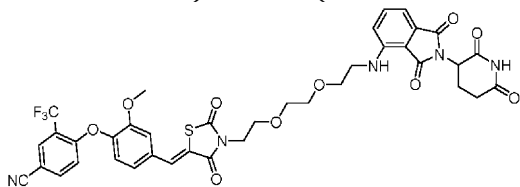
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.67 (s, 3H), 2.05-2.12 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.65-2.85 (m, 6H), 3.41-3.54 (m, 4H), 3.65-3.74 (m, 10H), 3.81-3.85 (m, 2H), 4.06-4.11 (m, 2H), 4.63-4.69 (m, 1H), 4.85-4.93 (m, 1H), 6.38-6.55 (m, 1H), 6.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39-7.51 (m, 5H), 8.59 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 3.2 Hz, 1H)

10

# 【 0 2 9 5 】

9 . ( Z ) - 4 - ( 4 - ( ( 3 - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イルアミノ ) エトキシ ) エトキシ ) エチル ) - 2 , 4 - ジオキソチアゾリジン - 5 - イリデン ) メチル ) - 2 - メトキシフェノキシ ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾニトリル

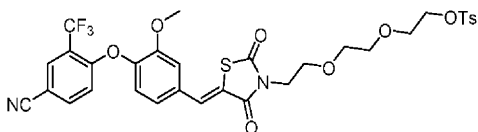
20



( 表 1 に示す化合物構造 # 2 2 )

工程 1 : ( Z ) - 2 - ( 2 - ( 2 - ( 5 - ( 4 - ( 4 - シアノ - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェノキシ ) - 3 - メトキシベンジリデン ) - 2 , 4 - ジオキソチアゾリジン - 3 - イル ) エトキシ ) エトキシ ) エチル = 4 - メチルベンゼンスルホナート )

30



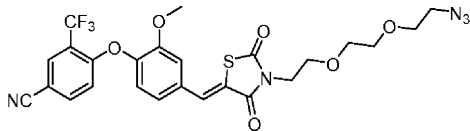
( Z ) - 4 - ( 4 - ( ( 2 , 4 - ジオキソチアゾリジン - 5 - イリデン ) メチル ) - 2 - メトキシフェノキシ ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾニトリル ( 1 . 0 g、2 . 3 mmol )、炭酸カリウム ( 1 . 0 g、6 . 9 mmol )、及び 2 , 2' - ( エタン - 1 , 2 - ジイルビス ( オキシ ) ) ビス ( エタン - 2 , 1 - ジイル ) = ビス ( 4 - メチルベンゼンスルホナート ) ( 1 . 3 g、2 . 7 mmol ) を N , N - ジメチルホルムアミド ( 10 mL ) に加えた混合物を、80 で 16 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水 ( 10 mL ) でクエンチし、酢酸エチル ( 40 mL × 3 ) で抽出した。有機相を 1 つにまとめて、水 ( 50 mL ) 及びブライン ( 50 mL ) で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧エバポレートした。粗残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー ( 10 - 30 % 酢酸エチル含有ヘキサンで溶出 ) により精製して、( Z ) - 2 - ( 2 - ( 2 - ( 5 - ( 4 - ( 4 - シアノ - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェノキシ ) - 3 - メトキシベンジリデン ) - 2 , 4 - ジオキソチアゾリジン - 3 - イル ) エトキシ ) エトキシ ) エチル = 4 - メチルベンゼンスルホナート ( 1 . 0 g、収率 61 % ) を淡黄色固体として得た。

40

工程 2 : ( Z ) - 4 - ( 4 - ( ( 3 - ( 2 - ( 2 - ( 2 - アジドエトキシ ) エトキシ ) エチル ) - 2 , 4 - ジオキソチアゾリジン - 5 - イリデン ) メチル ) - 2 - メトキシフェノ

50

## キシ) - 3 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

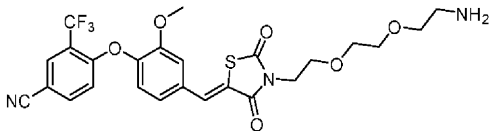


(Z) - 2 - (2 - (2 - (5 - (4 - (4 - シアノ - 2 - (トリフルオロメチル)フェノキシ) - 3 - メトキシベンジリデン) - 2, 4 - ジオキソチアゾリジン - 3 - イル)エトキシ)エトキシ)エチル = 4 - メチルベンゼンスルホナート (1.0 g、1.4 mmol) 及びアジ化ナトリウム (185 mg、2.8 mmol) をエタノール (20 mL) に加えた混合物を、16 時間還流させた。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル (100 mL) と水 (20 mL) で分配した。有機層をブライン (30 mL) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮して、(Z) - 4 - (4 - ((3 - (2 - (2 - (2 - アジドエトキシ)エトキシ)エチル) - 2, 4 - ジオキソチアゾリジン - 5 - イリデン)メチル) - 2 - メトキシフェノキシ) - 3 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (130 mg、未精製) を明黄色油状物として得た。これは、それ以上精製することなく、次の工程に使用した。

10

工程 3 : (Z) - 4 - (4 - ((3 - (2 - (2 - (2 - アミノエトキシ)エトキシ)エチル) - 2, 4 - ジオキソチアゾリジン - 5 - イリデン)メチル) - 2 - メトキシフェノキシ) - 3 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

20

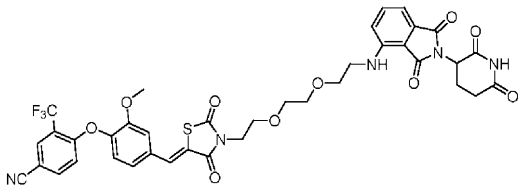


上記 (Z) - 4 - (4 - ((3 - (2 - (2 - (2 - アジドエトキシ)エトキシ)エチル) - 2, 4 - ジオキソチアゾリジン - 5 - イリデン)メチル) - 2 - メトキシフェノキシ) - 3 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (130 mg、未精製)、トリフェニルホスフィン (100 mg、0.34 mmol) を、水 (0.2 mL) 及びテトラヒドロフラン (20 mL) に加えた混合物を、室温で 14 時間攪拌した。混合物を減圧濃縮した。粗残渣を、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (3 - 5 % メタノール含有ジクロロメタンで溶出) により精製して、(Z) - 4 - (4 - ((3 - (2 - (2 - (2 - アミノエトキシ)エトキシ)エチル) - 2, 4 - ジオキソチアゾリジン - 5 - イリデン)メチル) - 2 - メトキシフェノキシ) - 3 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (60 mg、2 工程を通して収率 8 %) を黄色油状物として得た。LC - MS (ES<sup>+</sup>) : m/z 552.1 [MH<sup>+</sup>]、t<sub>R</sub> = 2.15 分。

30

工程 4 : (Z) - 4 - (4 - ((3 - (2 - (2 - (2 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イルアミノ)エトキシ)エトキシ)エチル) - 2, 4 - ジオキソチアゾリジン - 5 - イリデン)メチル) - 2 - メトキシフェノキシ) - 3 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

40



(Z) - 4 - (4 - ((3 - (2 - (2 - (2 - アミノエトキシ)エトキシ)エチル) - 2, 4 - ジオキソチアゾリジン - 5 - イリデン)メチル) - 2 - メトキシフェノキシ) - 3 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (60 mg、0.10 mmol)、2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 1, 3 - ジオン (30 mg、0.13 mmol)、及び N - エチル - N

50

- イソプロピルプロパン - 2 - アミン ( 50 mg、0.39 mmol ) を 1 - メチルピロリジン - 2 - オン ( 1 mL ) に加えた混合物を、90 で 16 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水 ( 5 mL ) でクエンチし、酢酸エチル ( 20 mL × 3 ) で抽出した。有機層を 1 つにまとめて、水 ( 10 mL × 2 ) 及びブライン ( 10 mL ) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。粗残渣を分取 T L C により精製して、( Z ) - 4 - ( 4 - ( ( 3 - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イルアミノ ) エトキシ ) エトキシ ) エチル ) - 2 , 4 - ジオキソチアゾリジン - 5 - イリデン ) メチル ) - 2 - メトキシフェノキシ ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾニトリル ( 9.5 mg、11.8 % 収率 ) を黄色固体として得た。L C - M S ( E S <sup>+</sup> ) : m / z 808.19 [ M H <sup>+</sup> ]、t<sub>R</sub> = 3.02 2 分。

10

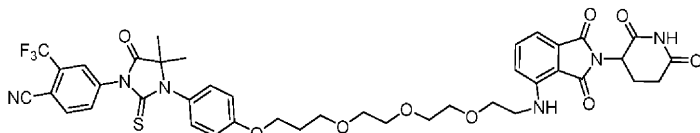
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.12-2.16 (m, 1H), 2.73-2.91

(m, 3H), 3.42 (s, 2H), 3.67-3.80 (m, 11H), 3.99 (s, 2H), 4.91-4.95 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.76-6.86 (m, 2H), 7.02-7.19 (m, 4H), 7.43 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.85-8.12 (m, 3H)

#### 【 0 2 9 6 】

10. 4 - ( 3 - ( 4 - ( 3 - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( ( 2 - ( 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル ) アミノ ) エトキシ ) エトキシ ) エトキシ ) プロポキシ ) フェニル ) - 4 , 4 - ジメチル - 5 - オキソ - 2 - チオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾニトリル

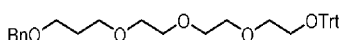
20



( 表 1 に示す化合物構造 # 1 )

工程 1 : 1 , 1 , 1 , 1 6 - テトラフェニル - 2 , 5 , 8 , 1 1 , 1 5 - ペンタオキサヘキサデカン

30



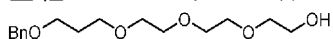
2 - ( 2 - ( 2 - ( トリチルオキシ ) エトキシ ) エトキシ ) エタノール ( 7 g、17.7 mmol ) を N , N - ジメチルホルムアミド ( 50 mL ) に溶解させた溶液に、0 で、水素化ナトリウム ( 鉱物油中 60 %、707 mg、17.7 mmol ) をゆっくりと加えた。混合物を室温で 30 分間攪拌した後、0 で、3 - ( ベンジルオキシ ) プロピル 4 - メチルベンゼンスルホナート ( 5.8 g、18.0 mmol ) を一度に加え、得られる混合物を 70 で一晩攪拌放置した。室温に冷却した後、混合物を注意しながら水 ( 40 mL ) でクエンチし、酢酸エチル ( 60 mL × 3 ) で抽出した。有機相を 1 つにまとめて、ブライン ( 80 mL ) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。粗残渣を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー ( 5 - 10 % 酢酸エチル含有ヘキサンで溶出 ) により精製して、1 , 1 , 1 , 1 6 - テトラフェニル - 2 , 5 , 8 , 1 1 , 1 5 - ペンタオキサヘキサデカン ( 4.8 g、収率 50 % ) を無色油状物として得た。

40

<sup>1</sup>H NMR

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.85-1.92 (m, 2H), 3.23 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.53-3.59 (m, 6H), 3.64-3.68 (m, 8H), 4.47 (s, 2H), 7.19-7.33 (m, 15H), 7.45-7.47 (m, 5H)

工程 2 : 1 - フェニル - 2 , 6 , 9 , 1 2 - テトラオキサテトラデカン - 1 4 - オール

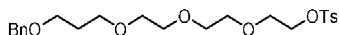


1 , 1 , 1 , 1 6 - テトラフェニル - 2 , 5 , 8 , 1 1 , 1 5 - ペンタオキサヘキサデ

50

カン (4.8 g、8.8 mmol) を塩化メチレン (10 mL) 及びメタノール (10 mL) に溶解させた溶液に、0 で、塩酸水溶液 (37%、2.5 mL) を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を水 (30 mL) に注ぎ、ジクロロメタン (20 mL × 3) で抽出した。有機相を1つにまとめて、重炭酸ナトリウム水溶液 (1 N、50 mL)、水 (30 mL)、ブラインで洗い、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、減圧濃縮した。粗残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (20 - 40% 酢酸エチル含有ヘキサンで溶出) により精製して、1 - フェニル - 2, 6, 9, 12 - テトラオキサテトラデカン - 14 - オール (1.9 g、73% 収率) を無色油状物として得た。

工程3: 1 - フェニル - 2, 6, 9, 12 - テトラオキサテトラデカン - 14 - イル 4  
- メチルベンゼンスルホナート

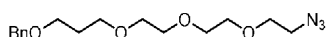


1 - フェニル - 2, 7, 10, 13 - テトラオキサペンタデカン - 15 - オール (1.9 g、6.3 mmol)、トリエチルアミン (1.3 mL、9.5 mmol)、N, N - ジメチルピリジン - 4 - アミン (75 mg、0.63 mmol)、及び塩化4 - メチルベンゼン - 1 - スルホニル (1.45 g、7.65 mmol) をジクロロメタン (20 mL) に加えた混合物を、室温で3時間攪拌した。水 (20 mL) を加えて反応をクエンチし、生成物をジクロロメタン (40 mL × 3) で抽出した。有機相を1つにまとめて、ブライン (50 mL) で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧エバポレートした。粗残渣を、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (10 - 30% 酢酸エチル含有ヘキサンで溶出) により精製して、1 - フェニル - 2, 6, 9, 12 - テトラオキサテトラデカン - 14 - イル 4 - メチルベンゼンスルホナート (2.2 g、収率78%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$

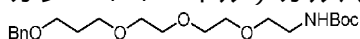
1.87-1.92 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 3.54-3.60 (m, 12H), 3.67 (t,  $J = 5.2$  Hz, 2H), 4.15 (t,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 7.27-7.33 (m, 7H), 7.79 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H)

工程4: 14 - アジド - 1 - フェニル - 2, 6, 9, 12 - テトラオキサテトラデカン



1 - フェニル - 2, 6, 9, 12 - テトラオキサテトラデカン - 14 - イル 4 - メチルベンゼンスルホナート (2.2 g、4.9 mmol) 及びアジ化ナトリウム (420 mg、6.3 mmol) をエタノール (10 mL) に加えた混合物を、5時間還流させた。反応混合物を室温に冷却し、水 (10 mL) に注ぎ、ジクロロメタン (50 mL × 3) で抽出した。有機層を1つにまとめてブライン (50 mL) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮して、14 - アジド - 1 - フェニル - 2, 6, 9, 12 - テトラオキサテトラデカン (1.4 g、未精製) を無色油状物として得た。これは、それ以上精製することなく、次の工程に使用した。

工程5: tert - ブチル (1 - フェニル - 2, 6, 9, 12 - テトラオキサテトラデカン - 14 - イル) カルバマート

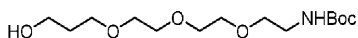


上記14 - アジド - 1 - フェニル - 2, 6, 9, 12 - テトラオキサテトラデカン (1.4 g、未精製) 及びトリフェニルホスフィン (1.7 g、6.5 mmol) をテトラヒドロフラン (15 mL) 及び水 (0.5 mL) に加えた混合物を、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。反応混合物に、0 で、トリエチルアミン (0.9 mL、6.5 mmol) 及びジ - tert - ブチル ジカーボナート (1.1 g、5.2 mmol) を加えた。得られる混合物を室温まで自然に昇温させ、室温で2時間攪拌した。揮発分を減圧エバポレートし、残渣をジクロロメタン (100 mL) と水 (50 mL) で分配した。有機相をブライン (30 mL) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。粗残渣を



、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（30 - 50 % 酢酸エチル含有ヘキサンで溶出）により精製して、tert - ブチル（1 - フェニル - 2, 6, 9, 12 - テトラオキサテトラデカン - 14 - イル）カルバマート（1.2 g、2工程を通して収率50 %）を無色油状物として得た。

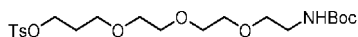
工程6：tert - ブチル 2 - (2 - (2 - (3 - ヒドロキシプロポキシ)エトキシ)エトキシ)エチルカルバマート



tert - ブチル（1 - フェニル - 2, 6, 9, 12 - テトラオキサテトラデカン - 14 - イル）カルバマート（1.2 g、3 mmol）及びパラジウム炭素（10 %、200 mg）をエタノール（50 mL）に加えた混合物を、水素雰囲気下（水素風船）、室温で攪拌した。パラジウム炭素を濾過して除去し、エタノール（20 mL）で洗った。濾液を減圧濃縮して、tert - ブチル 2 - (2 - (2 - (3 - ヒドロキシプロポキシ)エトキシ)エトキシ)エチルカルバマート（900 mg、未精製）を無色油状物として得た。これは、それ以上精製することなく、次の工程に使用した。

10

工程7：2, 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 3, 8, 11, 14 - テトラオキサ - 5 - アザヘプタデカン - 17 - イル 4 - メチルベンゼンスルホナート



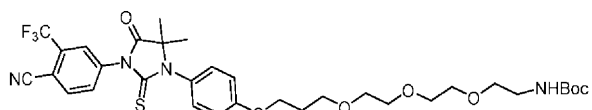
上記の tert - ブチル 2 - (2 - (2 - (3 - ヒドロキシプロポキシ)エトキシ)エトキシ)エチルカルバマート（900 mg、未精製）、トリエチルアミン（0.6 mL、4.35 mmol）、N, N - ジメチルピリジン - 4 - アミン（16 mg、0.14 mmol）、及び塩化4 - メチルベンゼン - 1 - スルホニル（660 mg、3.5 mmol）を無水ジクロロメタン（15 mL）に加えた混合物を、室温で3時間攪拌した。水（20 mL）を加えて反応をクエンチし、生成物をジクロロメタン（50 mL x 3）で抽出した。有機相を1つにまとめて、ブライン（50 mL）で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧エバポレートした。粗残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（20 - 30 % 酢酸エチル含有ヘキサンで溶出）により精製して、2, 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 3, 8, 11, 14 - テトラオキサ - 5 - アザヘプタデカン - 17 - イル 4 - メチルベンゼンスルホナート（650 mg、収率77 %）を明黄色油状物として得た。

20

30

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.44 (s, 9H), 1.88-1.95 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 3.29-3.33 (m, 2H), 3.48-3.61 (m, 12H), 4.09-4.15 (m, 2H), 5.04 (brs, 1H), 7.34 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.79 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H)

工程8：tert - ブチル（2 - (2 - (2 - (3 - (4 - (3 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 5, 5 - ジメチル - 4 - オキソ - 2 - チオキソイミダゾリジン - 1 - イル)フェノキシ)プロポキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)カルバマート



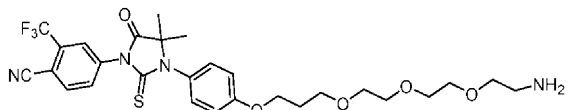
40

2, 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 3, 8, 11, 14 - テトラオキサ - 5 - アザヘプタデカン - 17 - イル 4 - メチルベンゼンスルホナート（115 mg、0.25 mmol）、炭酸カリウム（69 mg、0.50 mmol）、及び4 - (3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4, 4 - ジメチル - 5 - オキソ - 2 - チオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル（100 mg、0.25 mmol）をアセトニトリル（5 mL）に加えた混合物を、80 で16時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水（30 mL）でクエンチし、酢酸エチル（30 mL x 3）で抽出した。有機相を1つにまとめて、水（30 mL）及びブライン（30 mL）で洗い、硫酸マグネシウム

50

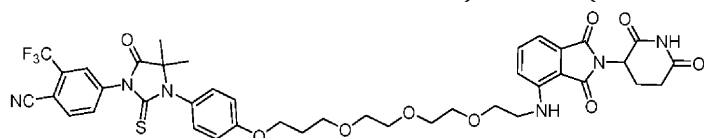
で乾燥させ、減圧エバポレートした。粗残渣を、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフ（10 - 30 % 酢酸エチル含有ヘキサンで溶出）により精製して、tert - ブチル 2 - ( 2 - ( 2 - ( 3 - ( 4 - ( 3 - ( 4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 , 5 - ジメチル - 4 - オキソ - 2 - チオキソイミダゾリジン - 1 - イル) フェノキシ) プロポキシ) エトキシ) エトキシ) エチルカルバマート ( 150 mg、収率 82 % ) を黄色油状物として得た。LC - MS ( ES<sup>+</sup> ) : m / z 695 . 40 [ MH<sup>+</sup> ]、t<sub>R</sub> = 2 . 79 分。

工程 9 : 4 - ( 3 - ( 4 - ( 3 - ( 2 - ( 2 - ( 2 - アミノエトキシ) エトキシ) エトキシ) プロポキシ) フェニル) - 4 , 4 - ジメチル - 5 - オキソ - 2 - チオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル



tert - ブチル 2 - ( 2 - ( 2 - ( 3 - ( 4 - ( 3 - ( 4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 , 5 - ジメチル - 4 - オキソ - 2 - チオキソイミダゾリジン - 1 - イル) フェノキシ) プロポキシ) エトキシ) エトキシ) エチルカルバマート ( 150 mg、0 . 21 mmol ) を無水ジクロロメタン ( 2 mL ) 及び 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸 ( 1 mL ) に加えた混合物を、室温で 1 時間攪拌した。揮発分を減圧エバポレートし、残渣を重炭酸ナトリウム水溶液 ( 1 N、20 mL ) に注いで、ジクロロメタン ( 50 mL × 3 ) で抽出した。有機相を 1 つにまとめて、ブライン ( 50 mL ) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮して、4 - ( 3 - ( 4 - ( 3 - ( 2 - ( 2 - ( 2 - アミノエトキシ) エトキシ) エトキシ) プロポキシ) フェニル) - 4 , 4 - ジメチル - 5 - オキソ - 2 - チオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル ( 115 mg、未精製 ) を褐色油状物として得た。これは、それ以上精製することなく、次の工程に使用した。

工程 10 : 4 - ( 3 - ( 4 - ( 3 - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( ( 2 - ( 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アミノ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) プロポキシ) フェニル) - 4 , 4 - ジメチル - 5 - オキソ - 2 - チオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル



上記の 4 - ( 3 - ( 4 - ( 3 - ( 2 - ( 2 - ( 2 - アミノエトキシ) エトキシ) エトキシ) プロポキシ) フェニル) - 4 , 4 - ジメチル - 5 - オキソ - 2 - チオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル ( 115 mg、未精製 )、2 - ( 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 , 3 - ジオン ( 41 mg、0 . 15 mmol )、及び N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン ( 58 mg、0 . 44 mmol ) を N , N - ジメチルホルムアミド ( 2 mL ) に溶解させた溶液を、90 ° で 16 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水 ( 3 mL ) でクエンチし、酢酸エチル ( 30 mL × 3 ) で抽出した。有機層を 1 つにまとめて、水 ( 30 mL × 2 ) 及びブライン ( 20 mL ) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。粗残渣を分取 TLC により精製して、4 - ( 3 - ( 4 - ( 3 - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( ( 2 - ( 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アミノ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) プロポキシ) フェニル) - 4 , 4 - ジメチル - 5 - オキソ - 2 - チオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル ( 34 . 5 mg、収率 27 % ) を黄色固体として得た。LC - MS ( ES<sup>+</sup> ) : m / z 851 . 25 [ MH<sup>+</sup> ]

〕、 $t_R = 2.652$  分。

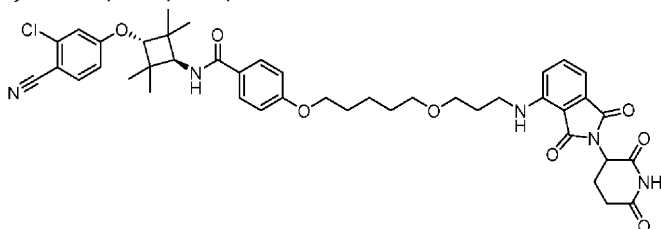
$^1\text{H NMR}$  (400

MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.57 (s, 6H), 2.07-2.11 (m, 3H), 2.70-2.90 (m, 3H), 3.46-3.72 (m, 14H), 4.10 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 4.88-4.92 (m, 1H), 6.48-6.49 (m, 1H), 6.91-7.26 (m, 6H), 7.49 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.83-7.85 (m, 1H), 7.97-8.02 (m, 3H)

【0297】

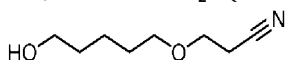
11. 4 - { [ 5 - ( 3 - { [ 2 - ( 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - 1 , 3 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル ] アミノ } プロボキシ ) ペンチル ] オキシ } - N - [ trans - 3 - ( 3 - クロロ - 4 - シアノフェノキシ ) - 2 , 2 , 4 , 4 - テトラメチルシクロブチル ] ベンズアミド

10



工程 1 : 3 - [ ( 5 - ヒドロキシペンチル ) オキシ ] プロパンニトリル

20



水素化ナトリウム ( 鉍物油中 60 % 分散、820 mg、34.2 mmol ) を THF ( 50 mL ) に加えた懸濁液に、ペンタン - 1 , 5 - ジオール ( 2.98 g、28.6 mmol ) を加えた。室温で 20 分間攪拌した後、混合物を 0 に冷却し、アクリロニトリル ( 1.20 g、22.8 mmol ) を滴下した。得られる混合物を室温で 10 時間攪拌した。溶媒の一部を減圧除去し、残渣を水に注いだ。混合物を DCM ( 3 x ) で抽出した。有機層を、バイオタージュニバーサルフェーズセパレーターで濾過し、減圧濃縮した。粗物質を、Teledyne Combiflash ISCO カラムから MeOH / DCM ( 0 : 100 から 3 : 97 へ ) で溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、3 - [ ( 5 - ヒドロキシペンチル ) オキシ ] プロパンニトリルを得た ( 635 mg、収率 18 % ) 。

30

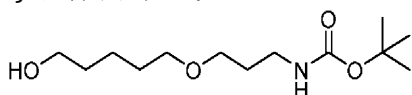
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.60-

3.73 (m, 4H), 3.45-3.55 (m, 2H), 2.60 (dt,  $J = 4.1, 6.4$  Hz, 2H), 2.06 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 1.57-

1.69 (m, 4H), 1.43-1.50 (m, 2H)

工程 2 : tert - ブチル N - { 3 - [ ( 5 - ヒドロキシペンチル ) オキシ ] プロピル } カルバマート

40



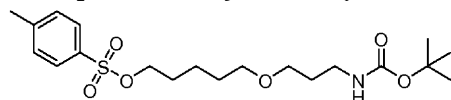
3 - [ ( 5 - ヒドロキシペンチル ) オキシ ] プロパンニトリル ( 400 mg、2.54 mmol ) を MeOH ( 12 mL ) 及び  $\text{H}_2\text{O}$  ( 2.0 mL ) に溶解させた溶液に、塩化ニッケル ( II ) ( 393 mg、3.04 mmol )、続いて水素化ホウ素ナトリウム ( 360 mg、9.52 mmol ) を少しずつ加えた。混合物を室温で 3 時間攪拌し、次いで MeOH ( 12 mL ) でクエンチした。混合物をセライト濾過し、MeOH で洗った。濾液を減圧濃縮した。上記粗生成物を THF ( 5 mL ) に溶解させた溶液に、6 M の NaOH 水溶液 ( 0.5 mL ) 及びジ - tert - ブチル ジカーボナート ( 831 mg、3.81 mmol ) を加え、得られる混合物を室温で 3 時間攪拌し、次いで減圧濃縮した。

50

粗物質を、Teledyne Combiflash ISCOカラムからMeOH/DCM(0:100から4:96へ)で溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチル N-{3-[(5-ヒドロキシペンチル)オキシ]プロピル}カルバマートを得た(366mg、収率55%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.91 (br. s., 1H), 3.66 (br. s., 2H), 3.49 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 3.43 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 3.24 (q,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 1.75 (quin,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 1.57-1.65 (m, 5H), 1.41-1.52 (m, 11H)

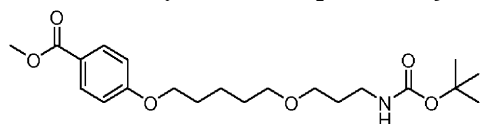
工程3: tert-ブチル N-[3-( {5-[ (4-メチルベンゼンスルホニル) オキシ] ペンチル} オキシ) プロピル] カルバマート



tert-ブチル (3-( (5-ヒドロキシペンチル) オキシ) プロピル) カルバマート(300mg、3.88mmol)をDCM(10mL)に溶解させた溶液に、DIPEA(599.3 $\mu$ L、3.44mmol)、塩化トシル(262.3mg、1.38mmol)、及び4-ジメチルアミノピリジン(14.0mg、0.115mmol)を加えた。得られる混合物を、室温で20時間攪拌した。半飽和重炭酸ナトリウムで反応をクエンチし、DCM(2 $\times$ )で抽出し、バイオタージユニバーサルフェーズセパレーターで濾過し、減圧濃縮した。粗物質を、Teledyne Combiflash ISCOカラムからEtOAc/ヘプタン(0:100から30:70へ)で溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチル N-[3-( {5-[ (4-メチルベンゼンスルホニル) オキシ] ペンチル} オキシ) プロピル] カルバマートを得た(914mg、収率26%)。

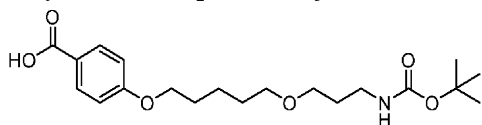
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.78 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.34 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 4.02 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 3.44 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 3.35 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 3.19 (q,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.64-1.74 (m, 5H), 1.49-1.54 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.33-1.40 (m, 2H). LC-MS ( $\text{ES}^+$ ):  $m/z$  438.19 [ $\text{MNa}^+$ ],  $t_R = 2.65$  min

工程4: メチル 4-{ [5-(3-{ [(tert-ブトキシ) カルボニル] アミノ} プロポキシ) ペンチル] オキシ} ベンゾアート



tert-ブチル N-[3-( {5-[ (4-メチルベンゼンスルホニル) オキシ] ペンチル} オキシ) プロピル] カルバマート(340mg、0.82mmol)、メチル 4-ヒドロキシベンゾアート(117mg、0.77mmol)、炭酸カリウム(203mg、1.47mmol)をMeCN(10mL)に加えた混合物を、80 $^\circ\text{C}$ で24時間攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、半飽和重炭酸ナトリウム溶液(1 $\times$ )、水(2 $\times$ )、ブライン(1 $\times$ )で洗い、次いでバイオタージユニバーサルフェーズセパレーターで濾過した。濾液を減圧濃縮し、残渣をTeledyne Combiflash ISCOカラムからEtOAc/ヘプタン(0:100から50:50へ)で溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、メチル 4-{ [5-(3-{ [(tert-ブトキシ) カルボニル] アミノ} プロポキシ) ペンチル] オキシ} ベンゾアートを得た(300mg、収率93%)。LC-MS ( $\text{ES}^+$ ):  $m/z$  418.21 [ $\text{MNa}^+$ ],  $t_R = 2.74$  分。

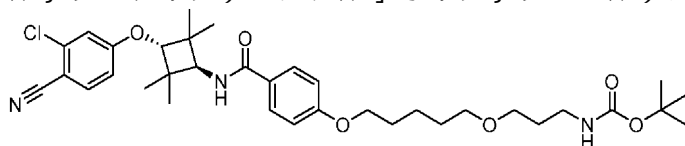
工程 5 : 4 - { [ 5 - ( 3 - { [ ( t e r t - ブトキシ ) カルボニル ] アミノ } プロポキシ ) ペンチル ] オキシ } 安息香酸



4 - { [ 5 - ( 3 - { [ ( t e r t - ブトキシ ) カルボニル ] アミノ } プロポキシ ) ペンチル ] オキシ } ベンゾアート ( 1 5 0 m g 、 0 . 3 8 m m o l ) を 1 : 1 : 1 の T H F / 水 / M e O H ( 6 . 0 m L 、 v / v / v ) に溶解させた溶液に、水酸化リチウム ( 8 1 . 6 m g 、 3 . 4 1 m m o l ) を加えた。得られる混合物を室温で一晩攪拌し、次いで 6 N の H C l 水溶液で p H 2 ~ 3 の酸性にした。混合物を減圧濃縮して、溶媒をほとんど除去し、次いで E t O A c で希釈し、水 ( 2 x ) 、ブライン ( 2 x ) で洗い、バイオタージユニバーサルフェーズセパレーターで濾過し、減圧濃縮した。粗生成物は、それ以上精製することなく次の工程に用いた ( 1 2 3 m g ) 。 L C - M S ( E S <sup>+</sup> ) : m / z 4 0 4 . 2 0 [ M N a <sup>+</sup> ] 、 t <sub>R</sub> = 2 . 4 0 分。

10

工程 6 : t e r t - ブチル N - ( 3 - { [ 5 - ( 4 - { [ t r a n s - 3 - ( 3 - クロロ - 4 - シアノフェノキシ ) - 2 , 2 , 4 , 4 - テトラメチルシクロブチル ] カルバモイル } フェノキシ ) ペンチル ] オキシ } プロピル ) カルバマート



20

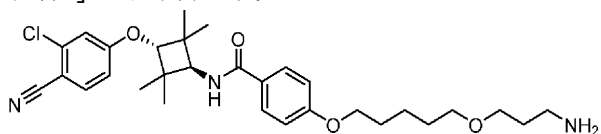
4 - { [ 5 - ( 3 - { [ ( t e r t - ブトキシ ) カルボニル ] アミノ } プロポキシ ) ペンチル ] オキシ } 安息香酸 ( 1 2 4 m g 、 0 . 3 2 2 m m o l ) 、 2 - クロロ - 4 - ( t r a n s - 3 - アミノ - 2 , 2 , 4 , 4 - テトラメチルシクロブトキシ ) ベンゾニトリル ( 8 9 . 8 m g 、 0 . 3 2 2 m m o l ) を D M F ( 5 m L ) に溶解させた溶液に、D I P E A ( 1 1 2 μ L 、 0 . 6 5 m m o l ) 及び T B T U ( 1 5 5 m g 、 0 . 4 8 m m o l ) を加えた。得られる混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで E t O A c で希釈し、水 ( 3 x ) 、ブライン ( 1 x ) で洗い、バイオタージユニバーサルフェーズセパレーターで濾過し、減圧濃縮した。残渣を、T e l e d y n e C o m b i f l a s h I S C O カラムから M e O H / D C M ( 0 : 1 0 0 から 5 : 9 5 へ ) で溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、t e r t - ブチル N - ( 3 - { [ 5 - ( 4 - { [ t r a n s - 3 - ( 3 - クロロ - 4 - シアノフェノキシ ) - 2 , 2 , 4 , 4 - テトラメチルシクロブチル ] カルバモイル } フェノキシ ) ペンチル ] オキシ } プロピル ) カルバマートを得た ( 1 6 9 m g 、 収率 8 2 % ) 。 L C - M S ( E S <sup>+</sup> ) : m / z 6 4 3 . 3 2 / 6 4 5 . 3 1 ( 3 : 1 ) [ M H <sup>+</sup> ] 、 t <sub>R</sub> = 3 . 0 4 分。

30

【 0 2 9 8 】

1 2 . 4 - { [ 5 - ( 3 - アミノプロポキシ ) ペンチル ] オキシ } - N - [ t r a n s - 3 - ( 3 - クロロ - 4 - シアノフェノキシ ) - 2 , 2 , 4 , 4 - テトラメチルシクロブチル ] ベンズアミド

40



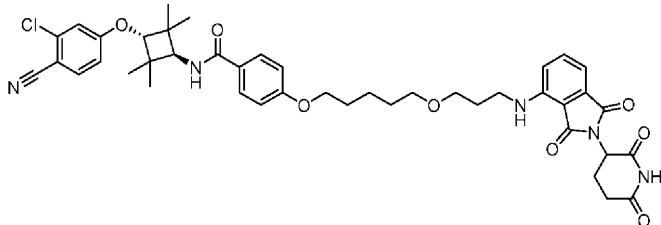
t e r t - ブチル N - ( 3 - { [ 5 - ( 4 - { [ t r a n s - 3 - ( 3 - クロロ - 4 - シアノフェノキシ ) - 2 , 2 , 4 , 4 - テトラメチルシクロブチル ] カルバモイル } フェノキシ ) ペンチル ] オキシ } プロピル ) カルバマート ( 1 2 4 m g 、 0 . 1 9 2 m m o l ) を D C M ( 5 m L ) に溶解させた溶液に、トリフルオロ酢酸 ( 3 7 2 μ L 、 4 . 8 6

50

mmol)を加え、反応が完了するまで45で1時間加熱した。次いで、反応物を減圧濃縮して固体とし、それ以上精製することなく次の工程に用いた(104mg、収率99%)。LC-MS(ES<sup>+</sup>): m/z 543.27/545.26(3:1)[MH<sup>+</sup>]、t<sub>R</sub> = 2.26分。

【0299】

13. 4-{[5-(3-{[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]アミノ}プロボキシ)ペンチル]オキシ}-N-[trans-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル]ベンズアミド



(表1に示す化合物構造#11)

4-{[5-(3-アミノプロボキシ)ペンチル]オキシ}-N-[trans-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル]ベンズアミド(30.0mg、0.0553mmol)を1,4-ジオキサン(2mL)に溶解させた溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(384μL、2.21mmol)、2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3-ジオン(18.3mg、0.0664mmol)を加えた。得られる混合物を、16時間還流させ、次いでEtOAcで希釈し、半飽和ブライン溶液(2x)で洗い、バイオタージュニバーサルフェーズセパレーターで濾過し、減圧濃縮した。残渣を、Teledyne Combiflash ISCOカラムからMeOH/DCM(0:100から7:93へ)で溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、4-{[5-(3-{[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]アミノ}プロボキシ)ペンチル]オキシ}-N-[trans-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル]ベンズアミドを得た(12mg、収率28%)。LC-MS(ES<sup>+</sup>): m/z 799.31/801.31(3:1)[MH<sup>+</sup>]、t<sub>R</sub> = 2.97分。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.03 (s, 1H),

7.72 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 7.2, 8.4 Hz, 1H), 7.07 (d, J =

7.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.89-6.96 (m, 3H), 6.82 (dd, J = 2.5, 8.8 Hz, 1H), 6.18

(d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.89 (dd, J = 5.1, 12.1 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.06 (s, 1H),

4.02 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.56 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.46-3.48 (m, 1H), 3.41 (t, J =

6.5 Hz, 2H), 2.82-2.90 (m, 1H), 2.76-2.81 (m, 1H), 2.67-2.75 (m, 1H), 2.07-2.14 (m, 1H),

1.94 (quin, J = 6.1 Hz, 2H), 1.82-1.87 (m, 2H), 1.67-1.73 (m, 2H), 1.53-1.59 (m, 2H), 1.28 (s,

6H), 1.20-1.25 (m, 6H)

【0300】

C. タンパク質分解バイオアッセイ:

以下のバイオアッセイを行って、本明細書中開示される代表化合物を使用して種々の細胞型で観察されるタンパク質分解のレベルを評価した。

【0301】

各バイオアッセイにおいて、表1に示すとおりの本開示に包含される化合物を様々な量で用いて、細胞を処理した。この試験では、以下のタンパク質の分解を評価した: TAN

10

20

30

40

50

K結合キナーゼ1 (TBK1)、エストロゲン受容体 (ER)、プロモドメイン含有タンパク質4 (BRD4)、アンドロゲン受容体 (AR)、及びc-My c。

#### 【0302】

##### 1. TBK1 ウェスタンブロットプロトコル

Panc02.13細胞を、ATCCから購入して、15% FBS (ATCC) 及び10 Units/mLのヒト組換えインシュリン (Gibco) を補充したRPMI-1640 (Gibco) で培養した。12ウェルプレートで16時間、DMSO対照及び化合物処理 (0.1 µM、0.3 µM、及び1 µM) を行った。最後の3時間は、TLR3アゴニストPoly I:C (Invivogen; tlrl-pic) を添加しておいた。細胞を回収し、プロテアーゼ阻害剤及びホスファターゼ阻害剤を補充したRIPA緩衝液 (50 mMのトリス (pH 8)、150 mMのNaCl、1% Tx-100、0.1% SDS、0.5% デオキシコール酸ナトリウム) で溶解させた。溶解物を、16,000 gで10分間遠心して清澄させ、上清をSDS-PAGEで分離させた。標準プロトコルを用いて免疫ブロッティングを行った。使用した抗体は、TBK1 (Cell Signaling #3504)、pIRF3 (abcam #ab76493)、及びGAPDH (Cell Signaling #5174) であった。Bio-rad ChemiDoc MP画像化システムを使用して、バンドを定量した。

10

#### 【0303】

##### 2. ERR ウェスタンブロットプロトコル

NAMALWA細胞 (ATCC) を、15% FBS (Life Technologies) を補充したRPMI-1640 (Life Technologies) で培養した。24ウェルプレートで16時間、DMSO対照及び化合物インキュベーション (0.1 µM、0.3 µM、及び1 µM) を行った。細胞を回収し、プロテアーゼ阻害剤 (Thermo Scientific) 含有細胞溶解液 (Cell Signaling Technologies) で溶解させた。溶解物を、16,000 gで10分間遠心して清澄させ、上清をSDS-PAGEで分離させた。標準プロトコルを用いて免疫ブロッティングを行った。使用した抗体は、ERR (Cell Signaling #8644) 及びGAPDH (Cell Signaling #5174) であった。Bio-Rad ChemiDoc MP画像化システムを使用して、バンドを定量した。

20

#### 【0304】

##### 3. BRD4 ウェスタンブロットプロトコル

VCaP細胞をATCCから購入し、10% FBS (ATCC) 及びペニシリン/ストレプトマイシン (Life Technologies) を補充したダルベッコ変法イーグル培地 (ATCC) で培養した。12ウェルプレートで16時間、DMSO対照及び化合物処理 (0.003 µM、0.01 µM、0.03 µM、及び0.1 µM) を行った。細胞を回収し、プロテアーゼ阻害剤及びホスファターゼ阻害剤を補充したRIPA緩衝液 (50 mMのトリス (pH 8)、150 mMのNaCl、1% Tx-100、0.1% SDS、0.5% デオキシコール酸ナトリウム) で溶解させた。溶解物を、16,000 gで10分間遠心して清澄させ、タンパク質濃度を測定した。等量のタンパク質 (20 µg) でSDS-PAGE分析を行い、続いて標準プロトコルに従って免疫ブロッティングを行った。使用した抗体は、BRD4 (Cell Signaling #13440)、及びActin (Sigma #5441) であった。検出試薬は、Clarity Western ECL基質 (Bio-rad #170-5060) であった。

30

40

#### 【0305】

##### 4. AR ELISA プロトコル

VCaP細胞をATCCから購入し、10% FBS (ATCC) 及びペニシリン/ストレプトマイシン (Life Technologies) を補充したダルベッコ変法イーグル培地 (ATCC) で培養した。96ウェルプレートで16時間、DMSO対照及び化合物処理 (0.0001 µM ~ 1 µM) を行った。細胞を回収し、細胞溶解液 (Catalog #9803) (20 mMのトリス-HCl (pH 7.5)、150 mMのNaCl

50

、1 mMの $\text{Na}_2\text{EDTA}$ 、1 mMの $\text{EGTA}$ 、1 %の $\text{Triton}$ 、2.5 mMのピロリン酸ナトリウム、1 mMの $\text{B}$ -グリセロリン酸、1 mMの $\text{Na}_3\text{VO}_4$ 、1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ のロイペプチンで溶解させた。溶解物を、16,000 gで10分間遠心して清澄させ、PathScan AR ELISA (Cell Signaling Catalog #12850) に添加した。PathScan (登録商標) 全アンドロゲン受容体サンドイッチELISAキットは、全アンドロゲン受容体タンパク質の内在レベルを検出する固相サンドイッチ酵素結合免疫吸着検定法 (ELISA) である。アンドロゲン受容体ウサギmAbが、マイクロウェルにコーティングしてある。細胞溶解物とともにインキュベーションすると、コーティングされた抗体によりアンドロゲン受容体タンパク質が捕獲される。十分に洗浄した後、アンドロゲン受容体マウス検出mAbを添加して、捕獲されたアンドロゲン受容体タンパク質を検出する。次いで、抗マウスIgG、HRP結合抗体を使用して、結合した検出抗体を認識させる。HRP基質であるTMBを添加して、発色させる。発色の吸光度は、全アンドロゲン受容体タンパク質量と比例する。

10

## 【0306】

キットに含まれる抗体は、キットに特有のカスタム配合になっている。

## 【0307】

## 5. c-My c ELISA アッセイプロトコル

22RV-1細胞をATCCから購入し、RPMI + 10 % FBS培地で培養した。トリプシン (Gibco #25200-114) を用いて細胞を回収し、計数して、96ウェルプレートに、RPMI + 10 % FBS培地中、75  $\mu\text{L}$  / ウェルの体積で、30,000細胞 / ウェルで播種した。細胞に、0.1 % DMSOで希釈した化合物を投与し、18時間インキュベートし、次いで洗浄し、プロテアーゼ阻害剤及びホスファターゼ阻害剤を補充したRIPA緩衝液 (50 mMのトリス (pH 8)、150 mMの $\text{NaCl}$ 、1 %  $\text{Tx}-100$ 、0.1 % SDS、0.5 % デオキシコール酸ナトリウム) 50  $\mu\text{L}$  で溶解させた。溶解物を、4で4000 rpmで10分間遠心して清澄させ、次いで一定分量を、Life Technologies Catalog #KH02041のNovex Human c-myc ELISAキットの96-ウェルELISAプレートに添加した。各ウェルにc-My c検出抗体50  $\mu\text{L}$  を添加し、プレートを室温で3時間インキュベートし、次いでELISA洗浄緩衝液で洗浄した。各ウェルに抗ウサギIgG-HRP二次抗体100  $\mu\text{L}$  を添加して、室温で30分間インキュベートした。プレートをELISA洗浄緩衝液で洗浄し、各ウェルに100  $\mu\text{L}$  のTMBを添加し、次いで5分ごとに色の変化を観察した。停止溶液100  $\mu\text{L}$  を添加し、プレートを450 nmで読んだ。

20

30

## 【0308】

## D. 結果

表1に、本開示に包含される複数の代表的な化合物で得られた実験データの結果を提示する。詳細には、種々の細胞型を表1に列挙する化合物で処理した。これらの化合物は、化学構造、質量分析特性決定、及び化合物名で同定される。

## 【0309】

表1は、(A) 化合物1、6~9、12、及び17を1  $\mu\text{M}$  用いて処理した細胞では、10~30 % の分解が達成された；(B) 化合物2~5、10、及び20を1  $\mu\text{M}$  用いて処理した細胞では、31~50 % の分解が達成された；及び(C) 化合物11、13~16、18~19、21、及び22を1  $\mu\text{M}$  用いて処理した細胞では、> 50 % の分解が達成されたことを示す。表1はまた、(D) 化合物24及び26~35が $\text{IC}_{50} < 50 \text{ nM}$  を有するのに対して、(E) 化合物23及び25は、> 50 nMの $\text{IC}_{50}$  を有することを示す。

40

## 【0310】

本出願全体を通じて言及されるすべての参照、特許、継続特許出願、及び公開特許の内容は、参照として本明細書により明白に援用される。

## 【0311】

当業者なら、本明細書に記載される本発明の特定の実施形態に対する多くの等価形態が

50







わかるだろう、またはそうした等価形態を、定法にすぎない実験を使用して確かめることができる。そうした等価形態は、以下の請求項に包含されるものとする。当然のことながら、本明細書中記載される詳細な例示及び実施形態は、例示のみを目的として、例示として与えられるものであり、いかなる方法でも本発明を制限すると判断されることはない。それらに照らして様々な修飾及び改変が当業者に示唆されるだろうし、そうした様々な修飾及び改変は、本出願の精神及び範囲内に含まれ、添付の特許請求項の範囲内にあるものとみなされる。例えば、所望の効果を最適化するために成分の相対量を変化させてもよく、追加成分を加えてもよく、及び／または記載される成分のうち1種または複数を同様な成分で置き換えてもよい。本発明のシステム、方法、及びプロセスに関連するさらなる利点、特長、及び機能は、添付の請求項から明らかとなるだろう。そのうえ、当業者なら、本明細書中記載される本発明の特定の実施形態に対する多くの等価形態がわかるだろう、またはそうした等価形態を、定法にすぎない実験を使用して確かめることができる。そうした等価形態は、以下の請求項に包含されるものとする。

10

【 0 3 1 2 】

【表 1】

| # | 構造                                                                                   | 分解活性            |                   |                   |                   | MH <sup>+</sup>   | 化学名                                                                                                                                                                            |
|---|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|   |                                                                                      | AR <sup>1</sup> | BRD4 <sup>1</sup> | TBK1 <sup>2</sup> | ERRα <sup>3</sup> | cMyc <sup>3</sup> |                                                                                                                                                                                |
| 1 |   | A               |                   |                   |                   | 851.25            | 4-([3-([4-([1-[2-[2-(2,6-ジメチルペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イル]-4,7,10-トリオキサ-1-アザトリデカン-13-イル)オキシ]フェニル]-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-スルファニリデンイミダゾリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル    |
| 2 |   | B               |                   |                   |                   | 821.25            | 4-([3-([4-([3-([3-(2-(2,6-ジメチルペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イル)アミノ]エトキシ)プロボキシ]プロボキシ]フェニル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-スルファニリデンイミダゾリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル                |
| 3 |   | B               |                   |                   |                   | 837.23            | 4-([3-([4-([1-[2-(2,6-ジメチルペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イル]-4,7,10-トリオキサ-1-アザトリデカン-12-イル)オキシ]フェニル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-スルファニリデンイミダゾリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル       |
| 4 |  | B               |                   |                   |                   | 837.24            | 4-([3-([4-([1-[2-[[(3S)-2,6-ジオキソペリジン-3-イル]-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イル]-4,7,10-トリオキサ-1-アザトリデカン-12-イル)オキシ]フェニル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-スルファニリデンイミダゾリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル |

10

20

30

40


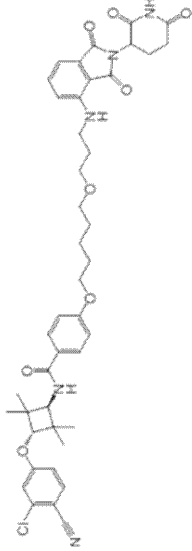

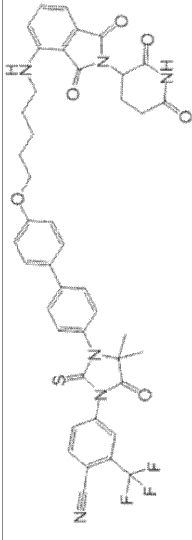
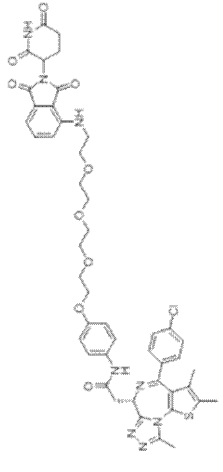
|   |  |   |  |  |  |  |        |                                                                                                                                                                                    |
|---|--|---|--|--|--|--|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5 |  | B |  |  |  |  | 837.24 | 4-[(3-[(4-[(1-[2-[(3R)-2,6-ジオキソペリジン-3-イル]-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]-4,7,10-トリオキサ-1-アザデカン-12-イル)オキシ]フェニル]-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-スルファニリデンイミダゾリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル      |
| 6 |  | A |  |  |  |  | 925.30 | 4-[(3-[(4-[(1-[2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]-4,7,10,13,16-ペンタオキサ-1-アザオクタデカン-18-イル)オキシ]フェニル]-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-スルファニリデンイミダゾリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル |
| 7 |  | A |  |  |  |  | 749.19 | 4-[(3-[(4-[(2-[(2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)アミ]エトキシ]エトキシ]フェニル]-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-スルファニリデンイミダゾリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル                             |
| 8 |  | A |  |  |  |  | 793.28 | 4-[(3-[(4-[(2-[(2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)アミ]エトキシ]エトキシ]フェニル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-スルファニリデンイミダゾリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル                             |
| 9 |  | A |  |  |  |  | 807.32 | 4-[(3-[(4-[(3-[(2-[(2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)アミ]エトキシ]エトキシ]プロポキシ]フェニル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-スルファニリデンイミダゾリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル                   |

10

20

30

40

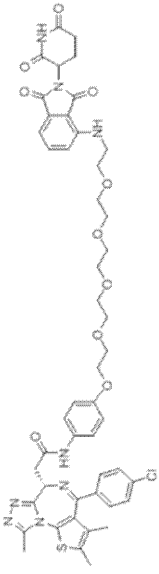
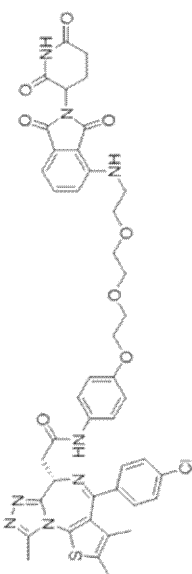
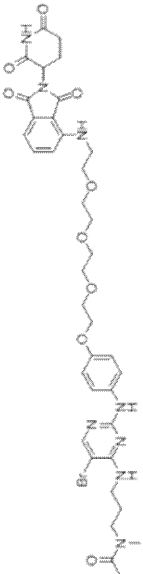
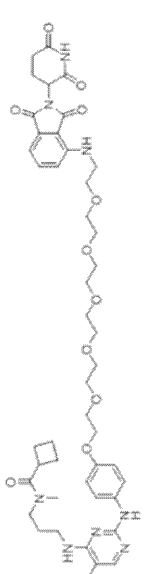
|    |                                                                                       |   |  |  |  |  |                       |                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------|---|--|--|--|--|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 10 |    | B |  |  |  |  | 865.36                | 4-[3-[4-[(1-[2-(2,6-ジ<br>オキソピペリジン-3-イル)-1,3-<br>ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イン<br>ドール-4-イル]-4,7,10-<br>トリオキサ-1-アザトラチカン-14<br>-イル]オキシ)フェニル]-4,4-<br>ジメチル-5-オキソ-2-スルファ<br>ニリデンイミダゾリジン-1-イル]-<br>2-(トリフルオロメチル)<br>ベンゾニトリル                                                                 |
| 11 |    | C |  |  |  |  | 799.31                | 4-[[5-(3-[2-(2,6-ジオキソ<br>ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ<br>-2,3-ジヒドロ-1H-インドール<br>-4-イル]アミノ)プロポキシ]<br>ペンチル]オキシ]-N-[trans-3<br>-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)<br>-2,2,4,4-テトラメチルシクロ<br>ブチル]ペンズアミド                                                                                                  |
| 12 |    | A |  |  |  |  | 865.16                | 4-[4,4-ジメチル-3-[4-[(1-<br>[2-(3-メチル-2,6-ジオキソ<br>ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ<br>-2,3-ジヒドロ-1H-インドール<br>-4-イル]-4,7,10-トリオキサ-<br>1-アザトラチカン-13-イル]オキシ)<br>フェニル]-5-オキソ-2-スルファ<br>ニリデンイミダゾリジン-1-イル]-2<br>-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル                                                               |
| 13 |   | C |  |  |  |  | 823.12                | 4-[3-(4-[4-[(5-[2-(2,6-<br>ジオキソピペリジン-3-イル)-<br>1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H<br>-インドール-4-イル]アミノ]<br>ペンチル]オキシ)フェニル]フェニル)<br>-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-<br>スルファニリデンイミダゾリジン-1-<br>イル]-2-(トリフルオロメチル)<br>ベンゾニトリル                                                                                  |
| 14 |  | C |  |  |  |  | 923.29<br>&<br>925.29 | 2-[(9S)-7-(4-クロロフェニル)<br>-4,5,13-トリメチル-3-チア-<br>1,8,11,12-テトラアザトリシクロ<br>[8,3,0,0 <sup>2,6</sup> ]トリデカ-2(6),<br>4,7,10,12-ペンタエン-9-イル]<br>-N-[4-[(1-[2-(2,6-ジオキ<br>ソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオ<br>キソ-2,3-ジヒドロ-1H-イン<br>ドール-4-イル]-4,7,10-トリ<br>オキサ-1-アザトラチカン-12-イル]<br>オキシ)フェニル]アセトアミド |

10

20

30

40


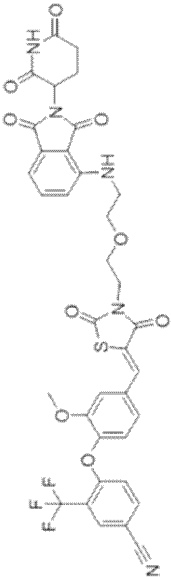
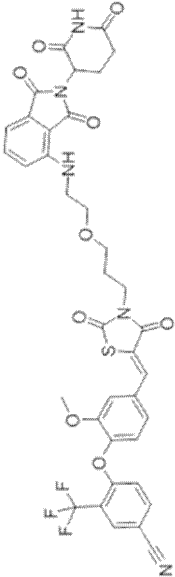
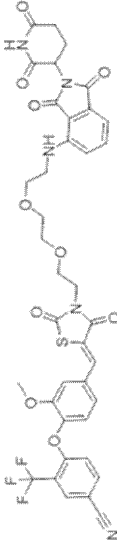
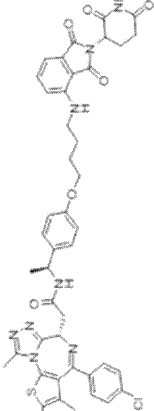
|    |                                                                                      |   |  |  |  |                                                                                                                                                                                                                                        |                       |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|---|--|--|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| 15 |   | C |  |  |  | 2-[(9S)-7-(4-クロロフェニル)-4,5,13-トリメチル-3-チア-1,8,11,12-テトラアザトリシクロ[8.3.0.0 <sup>2,6</sup> ]トリデカ-2(6),4,7,10,12-ペンタエン-9-イル]-N-[4-[(1-[2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イル]-4,7,10,13-テトラオキサ-1-アザペンタカン-15-イル)オキシ]フェニル]アセトアミド | 967.31<br>&<br>969.31 |
| 16 |   | C |  |  |  | 2-[(9S)-7-(4-クロロフェニル)-4,5,13-トリメチル-3-チア-1,8,11,12-テトラアザトリシクロ[8.3.0.0 <sup>2,6</sup> ]トリデカ-2(6),4,7,10,12-ペンタエン-9-イル]-N-(4-[2-(2-[2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イル]アミノ)エトキシ]エトキシ)フェニル]アセトアミド                       | 879.26<br>&<br>881.26 |
| 17 |   | A |  |  |  | N-[3-[(5-プロモ-2-[(4-[(1-[2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イル]-4,7,10-トリオキサ-1-アザデカン-12-イル)オキシ]フェニル]アミノ]ピリミジン-4-イル)アミノ]プロピル]-N-メチルシクロブタンカルボキサミド                                                                         | 865.27<br>&<br>867.27 |
| 18 |  | C |  |  |  | N-[3-[(5-プロモ-2-[(4-[(1-[2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イル]-4,7,10,13,16-ペンタオキサ-1-アザオクタデカン-18-イル)オキシ]フェニル]アミノ]ピリミジン-4-イル)アミノ]プロピル]-N-メチルシクロブタンカルボキサミド                                                               | 953.32<br>&<br>955.32 |

10

20

30

40

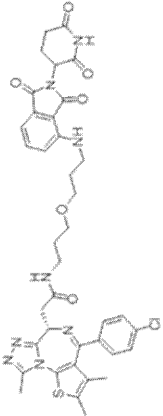
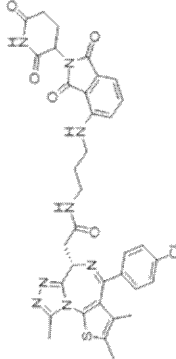
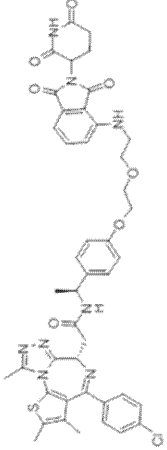
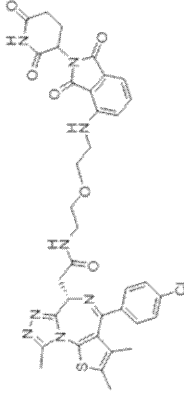
|    |                                                                                       |  |  |  |   |  |                       |                                                                                                                                                                                                                                       |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|---|--|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 19 |    |  |  |  | C |  | 909.31<br>&<br>911.31 | N-[3-[(5-プロモキ-2-[4-(1-[2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドル-4-イル]-4,7,10,13-テトラオキサ-1-アザベンタダカン-15-イル)オキシ]フェニル]アミノ]ピリミジン-4-イル]アミノ]プロピル]-N-メチルシクロブタンカルボキサミド                                                                   |
| 20 |    |  |  |  | B |  | 764.15                | 4-(4-[[(5Z)-3-[2-(2-[2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドル-4-イル]アミノ]エトキシ)エチル]-2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イル]メチル]-2-メトキシフェノキシ)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル                                                                               |
| 21 |    |  |  |  | C |  | 778.18                | 4-(4-[[(5Z)-3-[3-[2-(2-[2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドル-4-イル]アミノ]エトキシ)プロピル]-2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イル]メチル]-2-メトキシフェノキシ)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル                                                                           |
| 22 |    |  |  |  | C |  | 808.19                | 4-(4-[[(5Z)-3-[2-[2-(2-[2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドル-4-イル]アミノ]エトキシ)エチル]-2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イル]メチル]-2-メトキシフェノキシ)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル                                                                            |
| 23 |  |  |  |  | E |  | 847.21<br>&<br>849.21 | 2-[(9S)-7-(4-クロロフェニル)-4,5,13-トリメチル-3-チア-1,8,11,12-テトラアザトリシクロ[8.3.0.0 <sup>2,6</sup> .1 <sup>7,8</sup> ]トリデカ-2(6),4,7,10,12-ペンタエン-9-イル]-N-[(1S)-1-[4-(4-[2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドル-4-イル]アミノ]プロキシ)フェニル]エチル]アセトアミド |

10

20

30

40

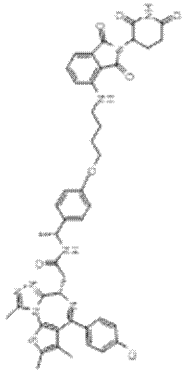
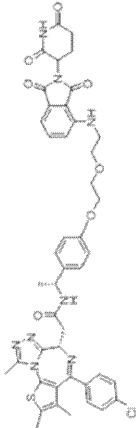
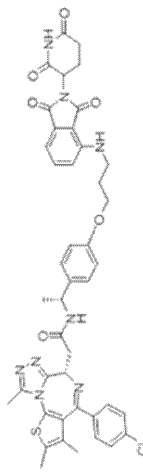
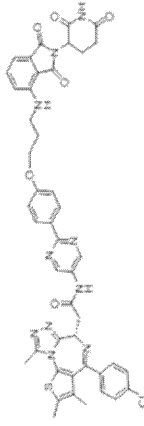
|    |                                                                                      |  |  |  |  |  |                                                                                                                                                                                                                    |                       |   |  |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---|--|
| 24 |   |  |  |  |  |  | 2-[(9S)-7-(4-クロロフェニル)-4,5,13-トリメチル-3-チア-1,8,11,12-テトラアザトリシクロ[8.3.0.0 <sup>2,6</sup> ]トリデカ-2(6),4,7,10,12-ペンタエン-9-イル]-N-[3-(3-[[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドル-4-イル]アミノ]プロボキシ)プロピル]アセトアミド         | 771.16<br>&<br>773.16 | D |  |
| 25 |   |  |  |  |  |  | 2-[(9S)-7-(4-クロロフェニル)-4,5,13-トリメチル-3-チア-1,8,11,12-テトラアザトリシクロ[8.3.0.0 <sup>2,6</sup> ]トリデカ-2(6),4,7,10,12-ペンタエン-9-イル]-N-[3-(3-[[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドル-4-イル]アミノ]プロピル]アセトアミド               | 713.14<br>&<br>715.14 | E |  |
| 26 |   |  |  |  |  |  | 2-[(9S)-7-(4-クロロフェニル)-4,5,13-トリメチル-3-チア-1,8,11,12-テトラアザトリシクロ[8.3.0.0 <sup>2,6</sup> ]トリデカ-2(6),4,7,10,12-ペンタエン-9-イル]-N-[3-(3-[[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドル-4-イル]アミノ]エトキシ)エトキシ]フェニル]エチル]アセトアミド | 863.26<br>&<br>865.26 | D |  |
| 27 |  |  |  |  |  |  | 2-[(9S)-7-(4-クロロフェニル)-4,5,13-トリメチル-3-チア-1,8,11,12-テトラアザトリシクロ[8.3.0.0 <sup>2,6</sup> ]トリデカ-2(6),4,7,10,12-ペンタエン-9-イル]-N-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドル-4-イル]アミノ]エトキシ]エチル]アセトアミド                  | 743.20<br>&<br>745.20 | D |  |

10

20

30

40

|    |                                                                                      |  |  |  |  |  |                       |   |                                                                                                                                                                                                                          |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|--|-----------------------|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 28 |   |  |  |  |  |  | 847.42<br>&<br>849.42 | D | 2-[(9S)-7-(4-クロロフェニル)-4,5,13-トリメチル-3-チア-1,8,11,12-テトラアザトリシクロ[8.3.0.0 <sup>2,6</sup> ]トリデカ-2(6),4,7,10,12-ペンタエン-9-イル]-N-[(1R)-1-[4-(4-[[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インдол-4-イル]アミノ]フェニル]アセトアミド]           |
| 29 |   |  |  |  |  |  | 863.18<br>&<br>865.18 | D | 2-[(9S)-7-(4-クロロフェニル)-4,5,13-トリメチル-3-チア-1,8,11,12-テトラアザトリシクロ[8.3.0.0 <sup>2,6</sup> ]トリデカ-2(6),4,7,10,12-ペンタエン-9-イル]-N-[(1R)-1-[4-(2-[[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インдол-4-イル]アミノ]エトキシ)フェニル]エチル]アセトアミド]  |
| 30 |   |  |  |  |  |  | 833.31<br>&<br>835.31 | D | 2-[(9S)-7-(4-クロロフェニル)-4,5,13-トリメチル-3-チア-1,8,11,12-テトラアザトリシクロ[8.3.0.0 <sup>2,6</sup> ]トリデカ-2(6),4,7,10,12-ペンタエン-9-イル]-N-[(1R)-1-[4-(3-[[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インдол-4-イル]アミノ]プロボキシ)フェニル]エチル]アセトアミド] |
| 31 |  |  |  |  |  |  | 883.24<br>&<br>885.24 | D | 2-[(9S)-7-(4-クロロフェニル)-4,5,13-トリメチル-3-チア-1,8,11,12-テトラアザトリシクロ[8.3.0.0 <sup>2,6</sup> ]トリデカ-2(6),4,7,10,12-ペンタエン-9-イル]-N-[[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インдол-4-イル]アミノ]プロボキシ)フェニル]ピリミジン-5-イル]アセトアミド]        |

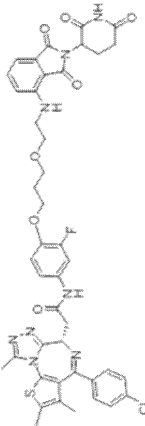
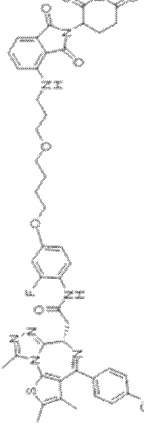
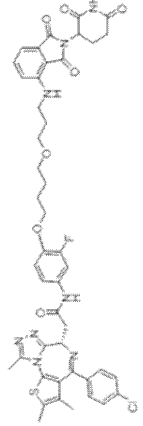
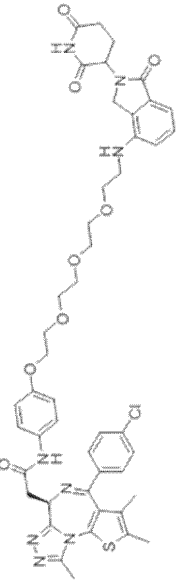
10

20

30

40



|    |                                                                                      |  |  |  |  |  |                       |   |                                                                                                                                                                                                                                   |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|--|-----------------------|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 32 |   |  |  |  |  |  | 867.12<br>&<br>869.12 | D | 2-[(9S)-7-(4-クロロフェニル)-4,5,13-トリメチル-3-チア-1,8,11,12-テトラアザトリシクロ[8.3.0.0 <sup>2,6</sup> ]トリテカ-2(6),4,7,10,12-ペンタエン-9-イル]-N-[4-[3-(2-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イル]アミノ)エトキシ]プロボキシ]-3-フルオロフェニル]アセトアミド         |
| 33 |   |  |  |  |  |  | 895.15<br>&<br>897.15 | D | 2-[(9S)-7-(4-クロロフェニル)-4,5,13-トリメチル-3-チア-1,8,11,12-テトラアザトリシクロ[8.3.0.0 <sup>2,6</sup> ]トリテカ-2(6),4,7,10,12-ペンタエン-9-イル]-N-[4-[4-(3-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イル]アミノ)プロボキシ]プロキシ]-2-フルオロフェニル]アセトアミド         |
| 34 |   |  |  |  |  |  | 895.15<br>&<br>897.15 | D | 2-[(9S)-7-(4-クロロフェニル)-4,5,13-トリメチル-3-チア-1,8,11,12-テトラアザトリシクロ[8.3.0.0 <sup>2,6</sup> ]トリテカ-2(6),4,7,10,12-ペンタエン-9-イル]-N-[4-[4-(3-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イル]アミノ)プロボキシ]プロキシ]-3-フルオロフェニル]アセトアミド         |
| 35 |  |  |  |  |  |  | 910.21<br>&<br>912.21 | D | 2-[(9R)-7-(4-クロロフェニル)-4,5,13-トリメチル-3-チア-1,8,11,12-テトラアザトリシクロ[8.3.0.0 <sup>2,6</sup> ]トリテカ-2(6),4,7,10,12-ペンタエン-9-イル]-N-[4-[4-(1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イル]-4,7,10-トリオキサ-1-アサドテカン-12-イル]オキシ)フェニル]アセトアミド |

分解活性のカテゴリ－：

A = 1  $\mu$ M で 10 ~ 30 % 分解

B = 1  $\mu$ M で 31 ~ 50 % 分解

C = 1  $\mu$ M で > 50 % 分解

D = IC<sub>50</sub> < 50 nM

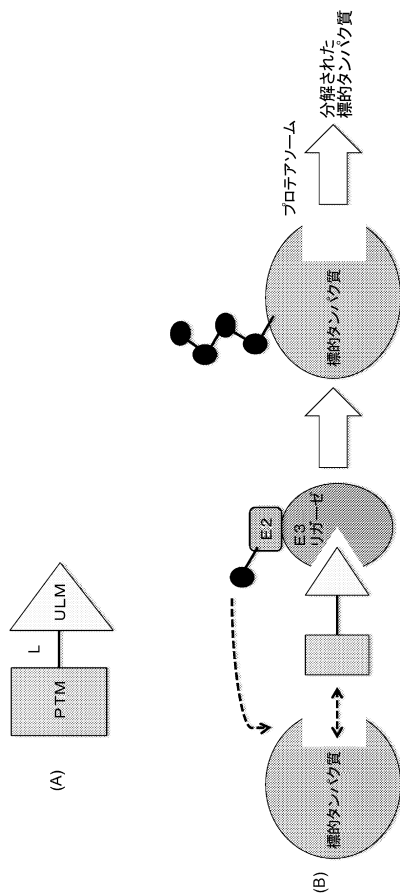
E = IC<sub>50</sub> > 50 nM

バイオアッセイで使用した細胞：

<sup>1</sup>VCaP細胞

- <sup>2</sup> P a n c 0 2 . 1 3 細胞  
<sup>3</sup> N a m a l w a 細胞  
<sup>4</sup> 2 2 R V - 1 細胞

【 図 1 】



【配列表】

0006778114000001.app

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 417/14 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/454 (2006.01)  
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 31/12 (2006.01)  
 A 6 1 P 31/18 (2006.01)  
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 35/02 (2006.01)  
 A 6 1 P 11/06 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)  
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)  
 A 6 1 P 9/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 9/12 (2006.01)  
 A 6 1 P 1/04 (2006.01)  
 A 6 1 P 3/04 (2006.01)  
 A 6 1 P 15/08 (2006.01)  
 A 6 1 P 7/04 (2006.01)  
 A 6 1 P 13/12 (2006.01)  
 A 6 1 P 3/00 (2006.01)

C 0 7 D 417/14  
 A 6 1 K 31/454  
 A 6 1 K 45/00  
 A 6 1 P 31/12  
 A 6 1 P 31/18  
 A 6 1 P 35/00  
 A 6 1 P 43/00 1 1 1  
 A 6 1 P 35/02  
 A 6 1 P 11/06  
 A 6 1 P 25/28  
 A 6 1 P 3/10  
 A 6 1 P 9/00  
 A 6 1 P 9/12  
 A 6 1 P 1/04  
 A 6 1 P 3/04  
 A 6 1 P 15/08  
 A 6 1 P 7/04  
 A 6 1 P 13/12  
 A 6 1 P 3/00

(74)代理人 100119507

弁理士 刑部 俊

(74)代理人 100142929

弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100205707

弁理士 小寺 秀紀

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100114889

弁理士 五十嵐 義弘

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72)発明者 クリューズ クレイグ

アメリカ合衆国 0 6 5 1 1 コネティカット州 ニュー ヘブン リビングストン ストリート  
 2 8 6

(72)発明者 クリュー アンドリュー ビー .

アメリカ合衆国 0 6 4 3 7 コネティカット州 ギルフォード ウィンターベリー ロード 2

(72)発明者 ドン ハンキン

アメリカ合衆国 0 6 4 4 3 コネティカット州 マディソン オープニング ヒル ロード 2  
 4 8

(72)発明者 ワン ジン

- アメリカ合衆国 06460 コネティカット州 ミルフォード シーサイド アベニュー 14  
(72)発明者 チエン イーミン  
アメリカ合衆国 08536 ニュージャージー州 ブレインスボロ キャマス コート 5  
(72)発明者 ジン メイチョン  
アメリカ合衆国 11731 ニューヨーク州 イースト ノースポート ダイアン レーン 6

審査官 前田 憲彦

- (56)参考文献 国際公開第2013/106643(WO, A1)  
特表2008-534631(JP, A)  
特表2004-525889(JP, A)  
特表2010-502627(JP, A)  
特表2012-532929(JP, A)  
Organic & Biomolecular Chemistry, 2013年, 11(29), p.4757-4763  
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2013年, 23(1), p.360-365  
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2009年, 19(3), p.878-881

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
C07D 401/00  
A61K 31/00  
C07D 417/00  
C07D 495/00  
CAplus/REGISTRY(STN)