

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-515828

(P2024-515828A)

(43)公表日 令和6年4月10日(2024.4.10)

(51)国際特許分類		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K	47/55 (2017.01)	A 6 1 K 47/55	4 C 0 5 0
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	4 C 0 6 3
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	4 C 0 6 5
A 6 1 K	31/496(2006.01)	A 6 1 K 31/496	4 C 0 7 6
C 0 7 D	407/14 (2006.01)	C 0 7 D 407/14	C S P 4 C 0 8 6
		審査請求 未請求 予備審査請求 未請求	(全168頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2023-566513(P2023-566513)	(71)出願人	504389991 ノバルティス アーゲー
(86)(22)出願日	令和4年4月29日(2022.4.29)		スイス国 バーゼル リヒトシュトラッセ 3 5
(85)翻訳文提出日	令和5年12月11日(2023.12.11)	(71)出願人	506115514 ザ リージェンツ オブ ザ ユニバーシテ ィ オブ カリフォルニア
(86)国際出願番号	PCT/US2022/027120		The Regents of the U niversity of Califo rnia
(87)国際公開番号	WO2022/232634		アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 4 6 0 7 - 5 2 0 0, オークランド, フ ランクリン ストリート 1 1 1 1, 1 2 番 フロア
(87)国際公開日	令和4年11月3日(2022.11.3)	(74)代理人	100078282
(31)優先権主張番号	63/181,796		
(32)優先日	令和3年4月29日(2021.4.29)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(31)優先権主張番号	63/186,739		
(32)優先日	令和3年5月10日(2021.5.10)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(31)優先権主張番号	63/273,118		
	最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 デュビキチナーゼ標的化キメラ及び関連する方法

(57)【要約】

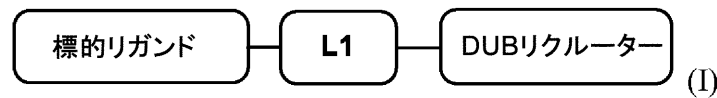
本明細書では、標的タンパク質の調節(例えば、安定化)のためにその標的タンパク質に特定のデュビキチナーゼをリクルートするように機能する二機能性化合物、及びその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、又は互変異性体、並びにその使用方法が記載される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の二機能性化合物：

【化 1 8 6】



又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体（式中、

10

(i) 前記標的リガンドは、標的タンパク質に結合することができる部分を含み；

(i i) L 1 は、リンカーを含み；及び

(i i i) 前記 D U B リクルーターは、デユビキチナーゼに結合することができる部分を含む）。

【請求項 2】

前記標的タンパク質が、酵素、受容体、膜チャネル、及びホルモン、又はその断片からなる群から選択される、請求項 1 に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項 3】

前記標的タンパク質が、可溶性タンパク質又は膜タンパク質である、請求項 1 又は 2 に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

20

【請求項 4】

前記標的タンパク質が、変異されるか又はミスフォールドされる、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項 5】

前記標的タンパク質が、グリコシル化される、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

30

【請求項 6】

前記標的タンパク質が、ユビキチン化（例えば、ポリユビキチン化）される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項 7】

前記標的タンパク質が、腫瘍抑制因子である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項 8】

前記標的タンパク質が、腫瘍抑制因子、膜チャネル、キナーゼ、転写因子、イオンチャネル、アポトーシス因子、発癌タンパク質、及びエピジェネティック調節因子からなる群から選択される、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

40

【請求項 9】

前記標的タンパク質が、T P 5 3、C D K N 1 A、C D N 1 C、B A X、グルコキナーゼ、嚢胞性線維症膜コンダクタンス制御因子（C F T R）、W E E 1、又はその変異体若しくは断片からなる群から選択される、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項 1 0】

50

前記標的タンパク質が、前記囊胞性線維症膜コンダクタンス制御因子（CFTR）又はその変異体若しくは断片を含む、請求項 1～9 のいずれか一項に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項 1 1】

前記標的タンパク質が、F508-CFTRを含む、請求項 1～10 のいずれか一項に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項 1 2】

前記標的タンパク質が、前記腫瘍抑制因子キナーゼ WEE1 又はその変異体若しくは断片を含む、請求項 1～10 のいずれか一項に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

10

【請求項 1 3】

前記デユビキチナーゼが、リジンに連結されたポリユビキチン鎖を切断することができる、請求項 1～12 のいずれか一項に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項 1 4】

前記リジンに連結されたポリユビキチン鎖が、K43に連結されたポリユビキチン鎖を含む、請求項 1 2 に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項 1 5】

前記デユビキチナーゼが、システインプロテアーゼ又はメタロプロテアーゼである、請求項 1～14 のいずれか一項に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

20

【請求項 1 6】

前記デユビキチナーゼが、システインプロテアーゼである、請求項 1～15 のいずれか一項に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項 1 7】

前記二機能性化合物が、前記デユビキチナーゼ内の触媒部位以外の部位に結合する、請求項 1～16 のいずれか一項に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

30

【請求項 1 8】

前記二機能性化合物が、前記デユビキチナーゼ内のアロステリック部位に結合する、請求項 1～17 のいずれか一項に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項 1 9】

前記二機能性化合物が、前記デユビキチナーゼ内のシステインアミノ酸残基に結合する、請求項 1～18 のいずれか一項に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項 2 0】

前記システインアミノ酸残基が、アロステリックなシステインアミノ酸残基である、請求項 1 9 に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

40

【請求項 2 1】

前記二機能性化合物が、触媒性アミノ酸残基（例えば、触媒性システインアミノ酸残基）よりアロステリックアミノ酸残基（例えば、アロステリックアミノ酸残基）に優先的に結合する、請求項 1～20 のいずれか一項に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項 2 2】

前記二機能性化合物が、前記デユビキチナーゼの前記触媒部位（例えば、触媒性システ

50

イン)におけるシステインアミノ酸残基に実質的に結合しない、請求項1～21のいずれか一項に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項23】

前記デユピキチナーゼが、表1から選択される、請求項1～22のいずれか一項に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項24】

前記デユピキチナーゼが、WDR48、YOD1、OYUD3、OTUB1、OTUD5、USP8、USP5、USP15、USP16、UCHL3、UCHL1、及びUSP14から選択される、請求項1～23のいずれか一項に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

10

【請求項25】

前記デユピキチナーゼが、OTUB1を含む、請求項1～24のいずれか一項に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項26】

前記二機能性化合物が、前記OTUB1配列内のシステイン23(C23)に結合する、請求項24に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

20

【請求項27】

前記二機能性化合物が、前記OTUB1配列内のシステイン91(C91)よりシステイン23(C23)に優先的に結合する、請求項25又は26に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項28】

前記二機能性化合物が、前記OTUB1配列内のシステイン91(C91)に実質的に結合しない、請求項25～27のいずれか一項に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項29】

前記デユピキチナーゼが、OTUD5を含む、請求項1～24のいずれか一項に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

30

【請求項30】

前記二機能性化合物が、前記OTUD5配列内のシステイン434(C434)に結合する、請求項29に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項31】

前記二機能性化合物が、前記OTUD5配列内のシステイン244(C244)よりシステイン434(C434)に優先的に結合する、請求項28～30のいずれか一項に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

40

【請求項32】

前記二機能性化合物が、前記OTUD5配列内のシステイン244(C244)に実質的に結合しない、請求項28～31のいずれか一項に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項33】

前記デユピキチナーゼが、USP15を含む、請求項1～24のいずれか一項に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項34】

50

前記二機能性化合物が、前記 U S P 1 5 配列内のシステイン 2 6 4 (C 2 6 4) に結合する、請求項 3 3 に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項 3 5】

前記二機能性化合物が、前記 U S P 1 5 配列内のシステイン 2 9 8 (C 2 9 8) よりシステイン 2 6 4 (C 2 6 4) に優先的に結合する、請求項 3 3 又は 3 4 に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項 3 6】

前記二機能性化合物が、前記 U S P 1 5 配列内のシステイン 2 9 8 (C 2 9 8) に実質的に結合しない、請求項 3 3 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

10

【請求項 3 7】

前記標的リガンドが、前記標的タンパク質に結合する(例えば、共有結合する)、請求項 1 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項 3 8】

前記標的リガンドが、前記標的タンパク質を調節することができる、請求項 1 ~ 3 7 のいずれか一項に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

20

【請求項 3 9】

前記調節することが、

- (i) 前記タンパク質のフォールディングを調節すること；
- (i i) 前記タンパク質の半減期を調節すること；
- (i i i) 前記標的タンパク質のプロテアソームへの輸送を調節すること；
- (i v) 前記タンパク質のユビキチン化のレベルを調節すること；
- (v) 前記標的タンパク質の分解(例えば、プロテアソーム分解)を調節すること；
- (v i) 標的タンパク質シグナル伝達を調節すること；
- (v i i) 標的タンパク質の局在化を調節すること；
- (v i i i) 前記標的タンパク質のリソソームへの輸送を調節すること；及び
- (i x) 標的タンパク質の他のタンパク質との相互作用を調節すること

30

のうちの 1 つ以上を含む、請求項 3 8 に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項 4 0】

(i) を含む、請求項 3 9 に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項 4 1】

(i i) を含む、請求項 3 9 に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項 4 2】

40

(i i i) を含む、請求項 3 9 に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項 4 3】

(i v) を含む、請求項 3 9 に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項 4 4】

(v) を含む、請求項 3 9 に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項 4 5】

(i) ~ (v) の各々を含む、請求項 3 9 に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許

50

容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

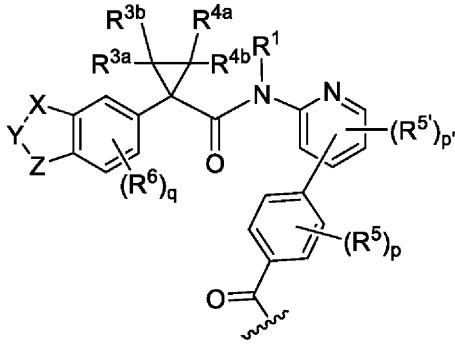
【請求項 46】

前記標的リガンドが、化学的シャペロンである、請求項 1 ~ 45 のいずれか一項に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項 47】

前記標的リガンドが、式 (I-a) :

【化 187】



(I-a)

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体 (式中、

X 及び Z は、それぞれ独立して、O、S、又は C (R^{7a}) (R^{7b}) であり；

Y は、C (R^{7a}) (R^{7b}) 又は NR^{7c} であり；

R¹ は、H 又は C₁₋₆ アルキルであり；

R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b} は、それぞれ独立して、H、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₁₋₆ ヘテロアルキル、ハロ、シアノ、又は -OR^A であり；

各 R⁵、R^{5'}、及び R⁶ は、独立して、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₁₋₆ ヘテロアルキル、ハロ、シアノ、-OR^A、-C(O)N(R^B)(R^C)、又は -N(R^B)CO(R^D) であり；

R^{7a} 及び R^{7b} は、それぞれ独立して、H、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₁₋₆ ヘテロアルキル、又はハロであり；

R^{7c} は、H 又は C₁₋₆ アルキルであり；

R^A、R^B、R^C、及び R^D は、それぞれ独立して、H、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₁₋₆ ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり；

p は、0、1、2、3、又は 4 であり；

p' は、0、1、2、3、又は 4 であり；

q は、0、1、2、又は 3 であり；及び

【化 188】



は、式 (I) における L1 への結合点を意味する) の構造を有する、請求項 1 ~ 46 のいずれか一項に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項 48】

X 及び Z の各々が、独立して、O である、請求項 47 に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項 49】

Y が、C (R^{7a}) (R^{7b}) である、請求項 47 又は 48 に記載の二機能性化合物又

はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項 5 0】

R^{7a} 及び R^{7b} の各々が、独立して、ハロ（例えば、フルオロ）である、請求項 4 7 ~ 4 9 のいずれか一項に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項 5 1】

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} の各々が、独立して、Hである、請求項 4 7 ~ 5 0 のいずれか一項に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項 5 2】

R^1 が、Hである、請求項 4 7 ~ 5 1 のいずれか一項に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

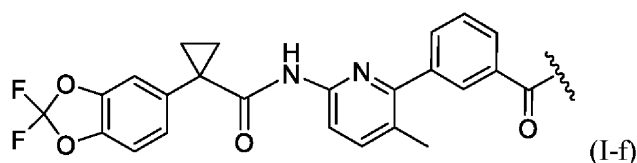
【請求項 5 3】

p 及び q の各々が、0 である、請求項 4 7 ~ 5 2 のいずれか一項に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項 5 4】

前記標的リガンドが、式 (I - f) :

【化 1 8 9】



又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体（式中、

【化 1 9 0】

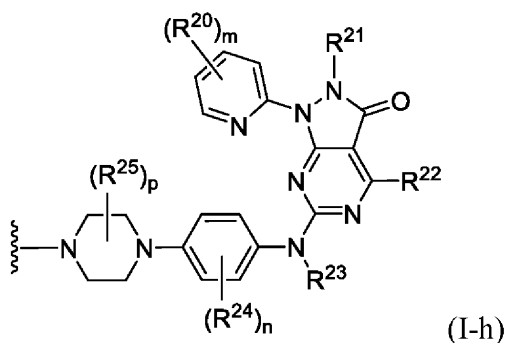


は、式 (I) における L 1 への結合点を意味する) の構造を有する、請求項 1 ~ 5 3 のいずれか一項に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項 5 5】

前記式 (I) の二機能性化合物が、式 (I - h) :

【化 1 9 1】



又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体（式中、各 R^{20} 、 R^{24} 、及び R^{25} は、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、ハロ、シアノ、 $-OR^A$ 、 $-C(O)N(R^B)(R^C)$ 、又は $-N(R^B)CO(R$

10

20

30

40

50

D) であり; R^{21} 及び R^{23} は、それぞれ独立して、H 又は C_{1-6} アルキルであり; R^{22} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、ハロ、シアノ、 $-OR^A$ 、 $-C(O)N(R^B)(R^C)$ 、又は $-N(R^B)CO(R^D)$ であり; R^A 、 R^B 、 R^C 、及び R^D は、それぞれ独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり; m 及び n は、それぞれ独立して、0、1、2、3、又は 4 であり; p は、0、1、2、3、4、5、6、7、又は 8 であり; 及び

【化 192】

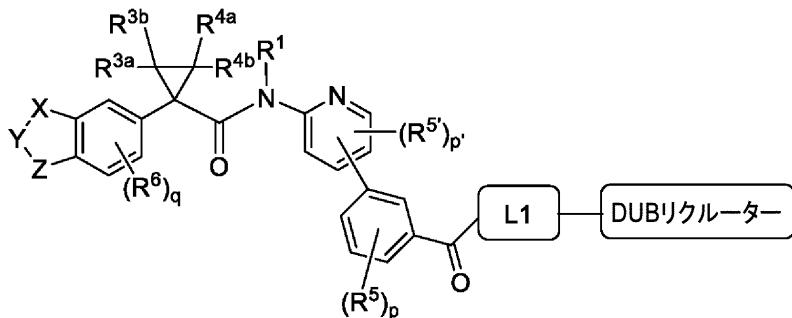
10

は、式 (I) における L1 への結合点を意味する) の構造を有する、請求項 1 ~ 54 のいずれか一項に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項 56】

前記式 (I) の二機能性化合物が、構造 (II-a) :

【化 193】



20

(II-a)

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体 (式中、

30

X 及び Z は、それぞれ独立して、O、S、又は $C(R^{7a})(R^{7b})$ であり;

Y は、 $C(R^{7a})(R^{7b})$ 又は NR^{7c} であり;

R^1 は、H 又は C_{1-6} アルキルであり;

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} は、それぞれ独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、ハロ、シアノ、又は $-OR^A$ であり;

各 R^5 、 $R^{5'}$ 、及び R^6 は、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、ハロ、シアノ、 $-OR^A$ 、 $-C(O)N(R^B)(R^C)$ 、又は $-N(R^B)CO(R^D)$ であり;

R^{7a} 及び R^{7b} は、それぞれ独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、又はハロであり;

40

R^{7c} は、H 又は C_{1-6} アルキルであり;

R^A 、 R^B 、 R^C 、及び R^D は、それぞれ独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり;

p は、0、1、2、3、又は 4 であり;

p' は、0、1、2、3、又は 4 であり;

q は、0、1、2、又は 3 であり; 及び

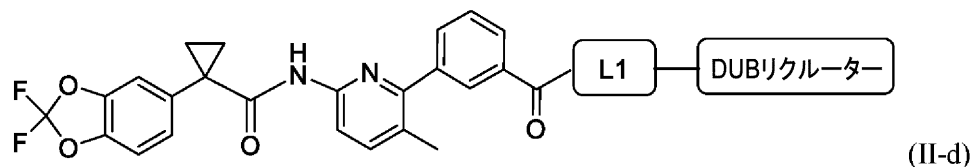
L1 及び DUBリクレーターは、請求項 1 に定義されるとおりである) を有する、請求項 1 ~ 55 のいずれか一項に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

50

【請求項 57】

前記式 (I) の二機能性化合物が、構造 (II-d) :

【化 194】



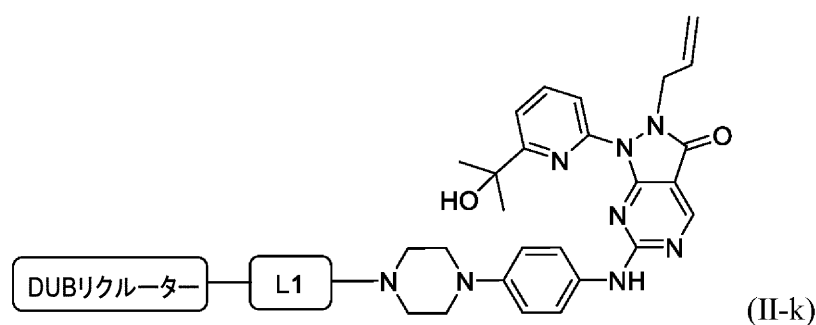
又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体 (式中、L1 及び DUBリクレーターは、請求項 1 に定義されるとおりである) を有する、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

10

【請求項 58】

前記式 (I) の二機能性化合物が、構造 (II-k) :

【化 195】



20

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体 (式中、L1 及び DUBリクレーターは、式 (I) に関して定義されるとおりである) を有する、請求項 1 ~ 57 のいずれか一項に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

30

【請求項 59】

前記 DUBリクレーターが、前記デュピキチナーゼに結合する (例えば、共有結合する)、請求項 1 ~ 58 のいずれか一項に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項 60】

前記 DUBリクレーターの前記デュピキチナーゼへの前記結合が、前記デュピキチナーゼの活性を実質的に阻害しない、請求項 1 ~ 59 のいずれか一項に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項 61】

前記 DUBリクレーターが、前記デュピキチナーゼ内の触媒部位以外の部位に結合する、請求項 1 ~ 60 のいずれか一項に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

40

【請求項 62】

前記 DUBリクレーターが、前記デュピキチナーゼ内のアロステリック部位に結合する、請求項 1 ~ 61 のいずれか一項に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項 63】

前記 DUBリクレーターが、前記デュピキチナーゼ内のシステインアミノ酸残基に結合する、請求項 1 ~ 62 のいずれか一項に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

50

【請求項 64】

前記 DUB リクルーターが、触媒性アミノ酸残基（例えば、触媒性システインアミノ酸残基）よりアロステリックアミノ酸残基（例えば、アロステリックアミノ酸残基）に優先的に結合する、請求項 1 ~ 63 のいずれか一項に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項 65】

前記 DUB リクルーターが、前記デユピキチナーゼの前記触媒部位（例えば、触媒性システイン）におけるシステインアミノ酸残基に実質的に結合しない、請求項 1 ~ 64 のいずれか一項に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

10

【請求項 66】

前記 DUB リクルーターが、アクリルアミド部分を含む、請求項 1 ~ 65 のいずれか一項に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項 67】

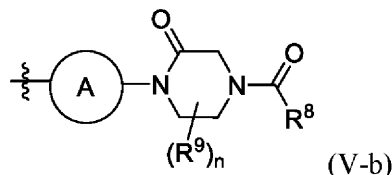
前記 DUB リクルーターが、フラン部分を含む、請求項 1 ~ 66 のいずれか一項に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項 68】

前記 DUB リクルーターが、式 (V-b) :

20

【化 196】



又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体（式中、

環 A は、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり、その各々は、0 ~ 12 個の R¹⁰ で置換され；

30

R⁸ は、H、C₁ ~ 6 アルキル、又は求電子部分であり；

各 R⁹ は、独立して、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 ハロアルキル、C₁ ~ 6 ヘテロアルキル、ハロ、又は -OR^A であり；

各 R¹⁰ は、独立して、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 ハロアルキル、C₁ ~ 6 ヘテロアルキル、又はハロであり；

R^A は、H、C₁ ~ 6 アルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、C₁ ~ 6 ハロアルキル、C₁ ~ 6 ヘテロアルキル、ハロ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり；及び

n は、0、1、2、3、4、5、又は 6 である）の構造を有する、請求項 1 ~ 67 のいずれか一項に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

40

【請求項 69】

環 A が、ヘテロアリール（例えば、単環式ヘテロアリール）である、請求項 68 に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項 70】

環 A が、5 員ヘテロアリール（例えば、フラニル）である、請求項 68 又は 69 に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

50

【請求項 7 1】

R⁸ が、求電子部分である、請求項 6 8 ~ 7 0 のいずれか一項に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

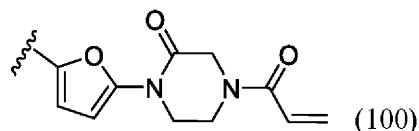
【請求項 7 2】

R⁸ が、C₂ ~ 6 アルケニル（例えば、CH = CH₂）である、請求項 6 8 ~ 7 1 のいずれか一項に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項 7 3】

前記 DUB リクルーターが、化合物 1 0 0 :

【化 1 9 7】



10

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体（式中、

【化 1 9 8】



20

は、式 (I) における L1 への結合点を意味する) の構造を有する、請求項 1 ~ 7 2 のいずれか一項に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項 7 4】

前記 DUB リクルーターが、前記 OTUB 1 配列内のシステイン 2 3 (C 2 3) に結合する、請求項 1 ~ 2 8 及び 2 9 ~ 6 5 のいずれか一項に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項 7 5】

前記 DUB リクルーターが、前記 OTUB 1 配列内のシステイン 9 1 (C 9 1) よりシステイン 2 3 (C 2 3) に優先的に結合する、請求項 1 ~ 2 8 及び 2 9 ~ 6 6 のいずれか一項に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

30

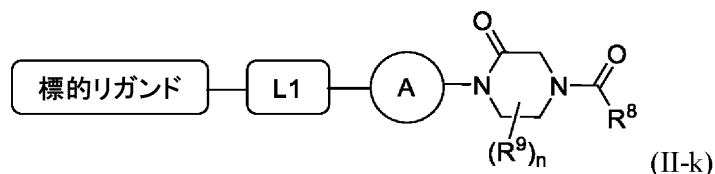
【請求項 7 6】

前記 DUB リクルーターが、前記 OTUB 1 配列内のシステイン 9 1 (C 9 1) に実質的に結合しない、請求項 1 ~ 2 8 及び 2 9 ~ 6 7 のいずれか一項に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項 7 7】

前記式 (I) の二機能性化合物が、構造 (II-k) :

【化 1 9 9】



40

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体（式中、

環 A は、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり、その各々は、0 ~ 1 2 個の R^{1 0} で置換され；

50

R^8 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、又は求電子部分であり；

各 R^9 は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキル、ハロ、又は $-OR^A$ であり；

各 R^{10} は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキル、又はハロであり；

R^A は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキル、ハロ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり；及び

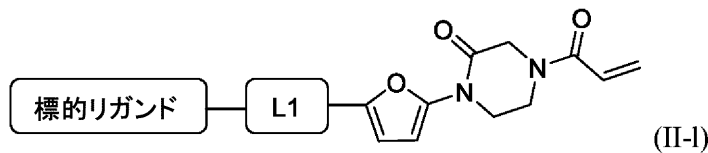
n は、0、1、2、3、4、5、又は6であり；

前記標的リガンド及び $L1$ は、請求項1に定義されるとおりである)を有する、請求項1~76のいずれか一項に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。 10

【請求項78】

前記式(I)の二機能性化合物が、構造(II-1)：

【化200】



20

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体(式中、前記標的リガンド及び $L1$ は、請求項1に定義されるとおりである)を有する、請求項1~77のいずれか一項に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項79】

$L1$ が、切断不可能なリンカーである、請求項1~78のいずれか一項に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

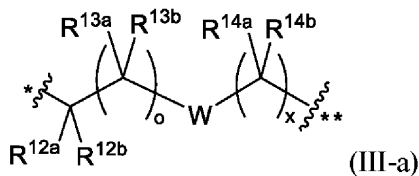
【請求項80】

$L1$ が、アルキレン又はヘテロアルキレンを含む、請求項1~79のいずれか一項に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。 30

【請求項81】

$L1$ が、式(III-a)：

【化201】



40

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体(式中、

R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{13a} 、 R^{13b} 、 R^{14a} 、及び R^{14b} は、それぞれ独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキル、ハロ、シアノ、又は $-OR^A$ であるか；又は

R^{12a} 及び R^{12b} 、 R^{13a} 及び R^{13b} 、並びに R^{14a} 及び R^{14b} の各々は、独立して、それらが結合される炭素原子と合わせて、オキソ基を形成してもよく；

W は、 $C(R^{15a})(R^{15b})$ 、O、 $N(R^{16})$ 、又はSであり；

R^{15a} 及び R^{15b} は、それぞれ独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアル 50

キル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、ハロ、シアノ、又は $-OR^A$ であるか；又は

R^{15a} 及び R^{15b} は、それらが結合される炭素原子と合わせて、オキシ基を形成してもよく；

R^{16} は、H又は C_{1-6} アルキルであり；

R^A は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり；

o 及び x は、それぞれ独立して、0と10の間の整数であり；

【化202】



10

は、式(I)における前記標的化リガンドへの結合点を意味し；及び

【化203】



は、式(I)における前記DUBリクローターへの結合点を意味する)の構造を有する、請求項1~80のいずれか一項に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

20

【請求項82】

R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{13a} 、及び R^{13b} の各々が、独立して、Hである、請求項81に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項83】

R^{14a} 及び R^{14b} の各々は、それらが結合される炭素原子と合わせて、オキシ基を形成する、請求項81又は82に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項84】

Wが、 $N(R^{16})$ (例えば、NH)である、請求項81~83のいずれか一項に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

30

【請求項85】

o が、2、3、4、5、及び6から選択される、請求項81~84のいずれか一項に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項86】

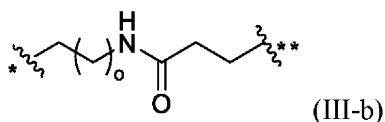
p が、1、2、及び3から選択される、請求項81~85のいずれか一項に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

40

【請求項87】

L1が、式(III-b)：

【化204】



又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体(式中、

50

o は、0 ~ 10 の間の整数であり；

【化 2 0 5】



は、式 (I) における前記標的リガンドへの結合点を意味し；及び

【化 2 0 6】

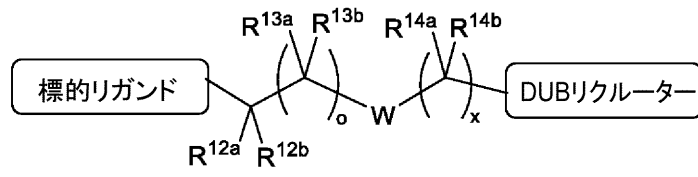


は、式 (I) における前記 DUB リクルーターへの結合点を意味する) の構造を有する、請求項 1 ~ 86 のいずれか一項に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項 88】

L 1 が、式 (III - c) ；

【化 2 0 7】



又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体 (式中、

R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{13a} 、 R^{13b} 、 R^{14a} 、及び R^{14b} は、それぞれ独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、ハロ、シアノ、又は $-OR^A$ であるか；又は

R^{12a} 及び R^{12b} 、 R^{13a} 及び R^{13b} 、並びに R^{14a} 及び R^{14b} の各々は、独立して、それらが結合される炭素原子と合わせて、オキシ基を形成してもよく；

W は、 $C(R^{15a})(R^{15b})$ 、O、 $N(R^{16})$ 、又は S であり；

R^{15a} 及び R^{15b} は、それぞれ独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、ハロ、シアノ、又は $-OR^A$ であるか；又は

R^{15a} 及び R^{15b} は、それらが結合される炭素原子と合わせて、オキシ基を形成してもよく；

R^{16} は、H 又は C_{1-6} アルキルであり；

R^A は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり；

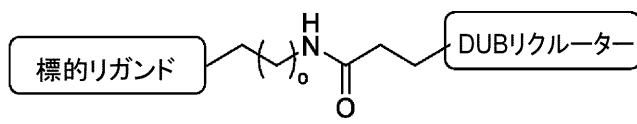
o 及び x は、それぞれ独立して、0 ~ 10 の間の整数であり；及び

前記標的リガンド及び DUB リクルーターは、請求項 1 に定義されるとおりである) の構造を有する、請求項 1 ~ 87 のいずれか一項に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項 89】

L 1 が、式 (III - d) ；

【化 2 0 8】



10

20

30

40

50

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体（式中、

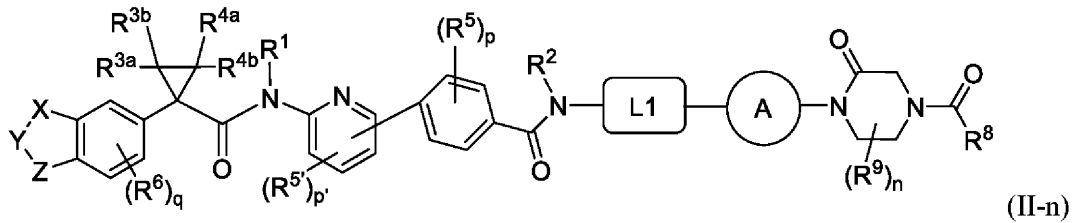
o は、0 ~ 10 の間の整数であり；及び

前記標的リガンド及び DUB リクレーターは、請求項 1 に定義されるとおりである）の構造を有する、請求項 1 ~ 88 のいずれか一項に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項 90】

前記式（I）の二機能性化合物が、構造（II-n）：

【化 209】



10

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体（式中、

X 及び Z は、それぞれ独立して、O、S、又は C (R ^{7 a}) (R ^{7 b}) であり；

Y は、C (R ^{7 a}) (R ^{7 b}) 又は N R ^{7 c} であり；

20

環 A は、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり、その各々は、0 ~ 12 個の R ^{1 0} で置換され；

R ¹ は、H 又は C ₁ ~ 6 アルキルであり；

R ² は、H 又は C ₁ ~ 6 アルキルであり；

R ^{3 a}、R ^{3 b}、R ^{4 a}、R ^{4 b} は、それぞれ独立して、H、C ₁ ~ 6 アルキル、C ₁ ~ 6 ハロアルキル、C ₁ ~ 6 ヘテロアルキル、ハロ、シアノ、又は - O R ^A であり；

各 R ⁵、R ^{5'}、及び R ⁶ は、独立して、C ₁ ~ 6 アルキル、C ₁ ~ 6 ハロアルキル、C ₁ ~ 6 ヘテロアルキル、ハロ、シアノ、- O R ^A、- C (O) N (R ^B) (R ^C)、又は - N (R ^B) C O (R ^D) であり；

R ^{7 a} 及び R ^{7 b} は、それぞれ独立して、H、C ₁ ~ 6 アルキル、C ₁ ~ 6 ハロアルキル、C ₁ ~ 6 ヘテロアルキル、又はハロであり；

30

R ^{7 c} は、H 又は C ₁ ~ 6 アルキルであり；

R ⁸ は、H、C ₁ ~ 6 アルキル、又は求電子部分であり；

各 R ⁹ は、独立して、C ₁ ~ 6 アルキル、C ₁ ~ 6 ハロアルキル、C ₁ ~ 6 ヘテロアルキル、ハロ、又は - O R ^A であり；

各 R ^{1 0} は、独立して、C ₁ ~ 6 アルキル、C ₁ ~ 6 ハロアルキル、C ₁ ~ 6 ヘテロアルキル、又はハロであり；

R ^A、R ^B、R ^C、及び R ^D は、それぞれ独立して、H、C ₁ ~ 6 アルキル、C ₂ ~ 6 アルケニル、C ₂ ~ 6 アルキニル、C ₁ ~ 6 ハロアルキル、C ₁ ~ 6 ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり；

40

n は、0、1、2、3、4、5、又は 6 であり；

p は、0、1、2、3、又は 4 であり；

p' は、0、1、2、3、又は 4 であり；

q は、0、1、2、又は 3 であり；及び

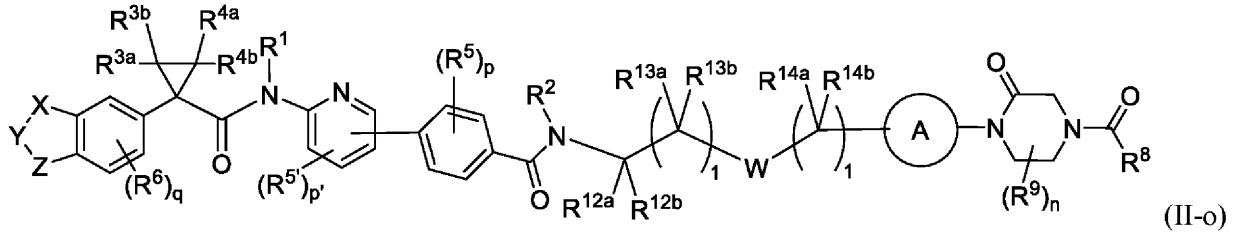
L 1 は、請求項 1 に定義されるとおりである）を有する、請求項 1 ~ 89 のいずれか一項に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項 91】

前記式（I）の二機能性化合物が、構造（II-o）：

50

【化 2 1 0】



又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは
10 は互変異性体（式中、

X 及び Z は、それぞれ独立して、O、S、又は C (R ^{7 a}) (R ^{7 b}) であり；

Y は、C (R ^{7 a}) (R ^{7 b}) 又は N R ^{7 c} であり；

環 A は、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり、そ
の各々は、0 ~ 12 個の R ^{1 0} で置換され；

R ¹ は、H 又は C ₁ ~ 6 アルキルであり；

R ² は、H 又は C ₁ ~ 6 アルキルであり；

R ^{3 a}、R ^{3 b}、R ^{4 a}、R ^{4 b} は、それぞれ独立して、H、C ₁ ~ 6 アルキル、C ₁ ~
6 ハロアルキル、C ₁ ~ 6 ヘテロアルキル、ハロ、シアノ、又は - O R ^A であり；

各 R ⁵、R ^{5'}、及び R ⁶ は、独立して、C ₁ ~ 6 アルキル、C ₁ ~ 6 ハロアルキル、C
1 ~ 6 ヘテロアルキル、ハロ、シアノ、- O R ^A、- C (O) N (R ^B) (R ^C)、又は
- N (R ^B) C O (R ^D) であり；

R ^{7 a} 及び R ^{7 b} は、それぞれ独立して、H、C ₁ ~ 6 アルキル、C ₁ ~ 6 ハロアルキル
、C ₁ ~ 6 ヘテロアルキル、又はハロであり；

R ^{7 c} は、H 又は C ₁ ~ 6 アルキルであり；

R ⁸ は、H、C ₁ ~ 6 アルキル、又は求電子部分であり；

各 R ⁹ は、独立して、C ₁ ~ 6 アルキル、C ₁ ~ 6 ハロアルキル、C ₁ ~ 6 ヘテロアルキ
ル、ハロ、又は - O R ^A であり；

各 R ^{1 0} は、独立して、C ₁ ~ 6 アルキル、C ₁ ~ 6 ハロアルキル、C ₁ ~ 6 ヘテロアル
キル、又はハロであり；

R ^{1 2 a}、R ^{1 2 b}、R ^{1 3 a}、R ^{1 3 b}、R ^{1 4 a}、及び R ^{1 4 b} は、それぞれ独立して
、H、C ₁ ~ 6 アルキル、C ₁ ~ 6 ハロアルキル、C ₁ ~ 6 ヘテロアルキル、ハロ、シアノ
、又は - O R ^A であるか；又は

R ^{1 2 a} 及び R ^{1 2 b}、R ^{1 3 a} 及び R ^{1 3 b}、並びに R ^{1 4 a} 及び R ^{1 4 b} の各々は、独
立して、それらが結合される炭素原子と合わせて、オキソ基を形成してもよく；

W は、C (R ^{1 5 a}) (R ^{1 5 b})、O、N (R ^{1 6})、又は S であり；

R ^{1 5 a} 及び R ^{1 5 b} は、それぞれ独立して、H、C ₁ ~ 6 アルキル、C ₁ ~ 6 ハロアル
キル、C ₁ ~ 6 ヘテロアルキル、ハロ、シアノ、又は - O R ^A であるか；又は

R ^{1 5 a} 及び R ^{1 5 b} は、それらが結合される炭素原子と合わせて、オキソ基を形成し
てもよく；

R ^{1 6} は、H 又は C ₁ ~ 6 アルキルであり；

R ^A、R ^B、R ^C、及び R ^D は、それぞれ独立して、H、C ₁ ~ 6 アルキル、C ₂ ~ 6 ア
ルケニル、C ₂ ~ 6 アルキニル、C ₁ ~ 6 ハロアルキル、C ₁ ~ 6 ヘテロアルキル、シクロ
アルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり；

n は、0、1、2、3、4、5、又は 6 であり；

o 及び x は、それぞれ独立して、0 ~ 10 の間の整数であり；

p は、0、1、2、3、又は 4 であり；

p' は、0、1、2、3、又は 4 であり；及び

q は、0、1、2、又は 3 である) を有する、請求項 1 ~ 90 のいずれか一項に記載の
二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは
40

10

20

30

40

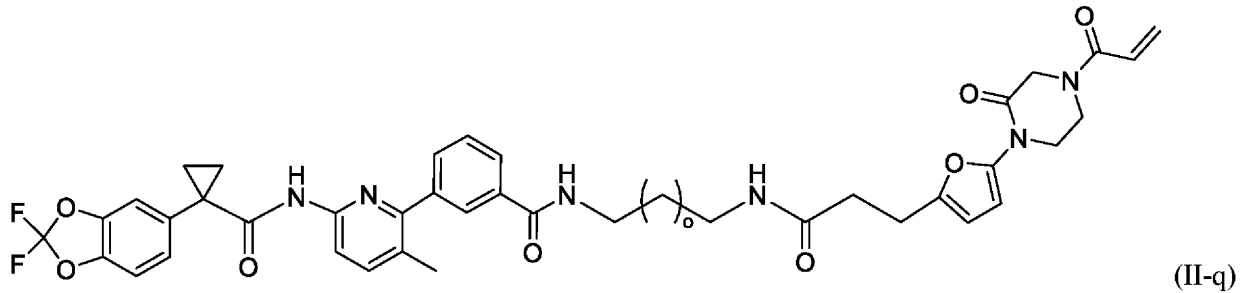
50

は互変異性体。

【請求項 9 2】

前記式 (I) の二機能性化合物が、構造 (II - q) :

【化 2 1 1】



10

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体 (式中、o は、0、1、2、3、4、5、及び 6 から選択される) を有する、請求項 1 ~ 9 1 のいずれか一項に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項 9 3】

前記式 (I) の二機能性化合物が、表 2 で提供される二機能性化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体から選択される、請求項 1 ~ 9 2 のいずれか一項に記載の二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

20

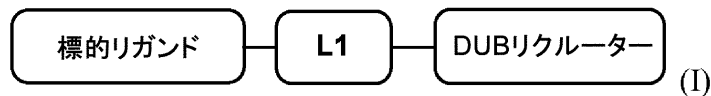
【請求項 9 4】

請求項 1 ~ 9 3 のいずれか一項に記載の二機能性化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体、及び 1 種以上の薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 9 5】

化合物を対象に提供する際の使用のための組成物であって、前記組成物が、式 (I) の二機能性化合物 :

【化 2 1 2】



30

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体 (式中、

(i) 前記標的リガンドは、標的タンパク質に結合することができる部分を含み ;

(i i) L 1 は、リンカーを含み ; 及び

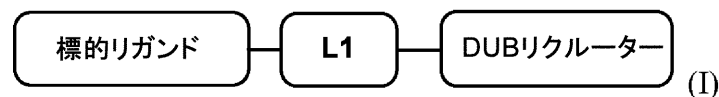
(i i i) 前記 D U B リクルーターは、デユビキチナーゼに結合することができる部分を含む) を含む、組成物。

40

【請求項 9 6】

対象において疾患、障害、又は状態を治療する際の使用のための組成物であって、式 (I) の二機能性化合物 :

【化 2 1 3】



又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体 (式中、

50

- (i) 前記標的リガンドは、標的タンパク質に結合することができる部分を含み；
- (i i) L 1 は、リンカーを含み；
- (i i i) 前記 D U B リクルーターは、デユビキチナーゼに結合することができる部分を含む)を含む、組成物。

【請求項 9 7】

前記組成物を投与することによって、疾患、障害、又は状態の症状又は要因を寛解させる、請求項 9 6 に記載の使用のための組成物。

【請求項 9 8】

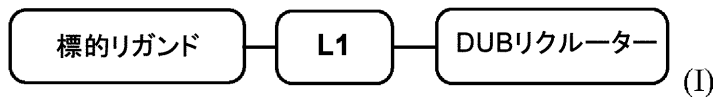
前記疾患、障害、又は状態が、嚢胞性線維症である、請求項 9 6 又は 9 7 に記載の使用のための組成物。

10

【請求項 9 9】

対象において嚢胞性線維症を治療する際の使用のための組成物であって、式 (I) の二機能性化合物：

【化 2 1 4】



又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体 (式中、

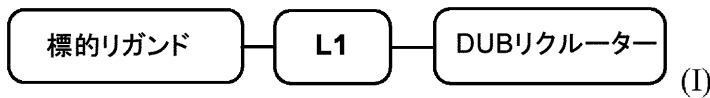
20

- (i) 前記標的リガンドは、標的タンパク質に結合することができる部分を含み；
- (i i) L 1 は、リンカーを含み；及び
- (i i i) 前記 D U B リクルーターは、デユビキチナーゼに結合することができる部分を含む)を含む、組成物。

【請求項 1 0 0】

細胞又は対象においてタンパク質を調節する際の使用のための組成物であって、式 (I) の二機能性化合物：

【化 2 1 5】



30

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体 (式中、

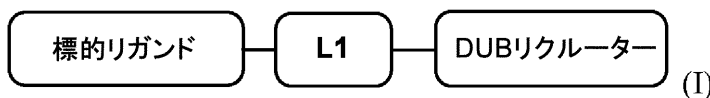
- (i) 前記標的リガンドは、標的タンパク質に結合することができる部分を含み；
- (i i) L 1 は、リンカーを含み；
- (i i i) 前記 D U B リクルーターは、デユビキチナーゼに結合することができる部分を含む)を含む、組成物。

【請求項 1 0 1】

細胞又は対象においてデユビキチナーゼを標的タンパク質にリクルートする際の使用のための組成物であって、前記組成物が、式 (I) の二機能性化合物：

40

【化 2 1 6】



又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体 (式中、

- (i) 前記標的リガンドは、標的タンパク質に結合することができる部分を含み；
- (i i) L 1 は、リンカーを含み；

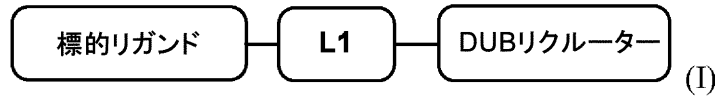
50

(i i i) 前記 D U B リクルーターは、デユピキチナーゼに結合することができる部分を含む)を含む、組成物。

【請求項 1 0 2】

タンパク質を脱ユピキチン化するための使用のための組成物であって、式 (I) の二機能性化合物：

【化 2 1 7】



10

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体 (式中、

(i) 前記標的リガンドは、標的タンパク質に結合することができる部分を含み；

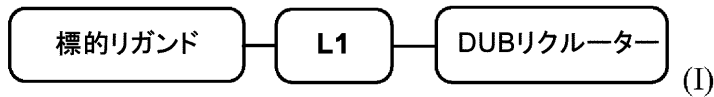
(i i) L 1 は、リンカーを含み；

(i i i) 前記 D U B リクルーターは、デユピキチナーゼに結合することができる部分を含む)を含む、組成物。

【請求項 1 0 3】

化合物を対象に提供する方法であって、前記化合物が、式 (I) の二機能性化合物：

【化 2 1 8】



20

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体 (式中、

(i) 前記標的リガンドは、標的タンパク質に結合することができる部分を含み；

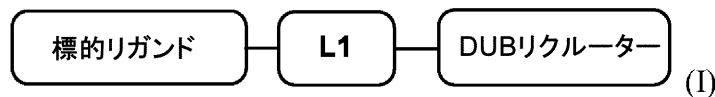
(i i) L 1 は、リンカーを含み；及び

(i i i) 前記 D U B リクルーターは、デユピキチナーゼに結合することができる部分を含む)を含む、方法。

【請求項 1 0 4】

対象において疾患、障害、又は状態を治療する方法であって、前記方法が、前記対象に式 (I) の二機能性化合物：

【化 2 1 9】



30

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体 (式中、

(i) 前記標的リガンドは、標的タンパク質に結合することができる部分を含み；

(i i) L 1 は、リンカーを含み；

(i i i) 前記 D U B リクルーターは、デユピキチナーゼに結合することができる部分を含む)を投与することを含む、方法。

40

【請求項 1 0 5】

前記方法が、前記疾患、障害、又は状態の症状又は要因を寛解させることを含む、請求項 1 0 4 に記載の方法。

【請求項 1 0 6】

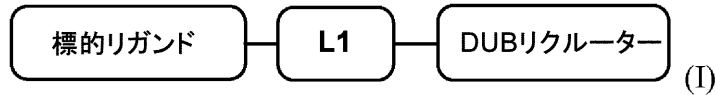
前記疾患、障害、又は状態が、嚢胞性線維症である、請求項 1 0 4 又は 1 0 5 に記載の方法。

【請求項 1 0 7】

50

対象において囊胞性線維症を治療する方法であって、前記対象に式 (I) の二機能性化合物 :

【化 2 2 0】



又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体 (式中、

(i) 前記標的リガンドは、標的タンパク質に結合することができる部分を含み ;

(i i) L 1 は、リンカーを含み ; 及び

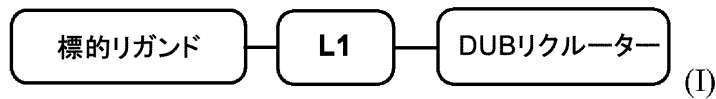
(i i i) 前記 D U B リクルーターは、デユビキチナーゼに結合することができる部分を含む) を投与し、

それにより囊胞性線維症を治療することを含む、方法。

【請求項 1 0 8】

細胞又は対象においてタンパク質を調節する方法であって、式 (I) の二機能性化合物 :

【化 2 2 1】



又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体 (式中、

(i) 前記標的リガンドは、標的タンパク質に結合することができる部分を含み ;

(i i) L 1 は、リンカーを含み ;

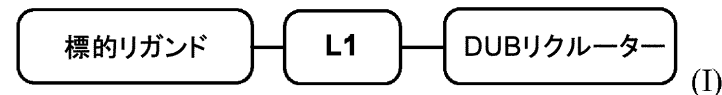
(i i i) 前記 D U B リクルーターは、デユビキチナーゼに結合することができる部分を含む) を前記細胞と接触させるか又は前記対象に投与し、

それにより細胞又は対象においてタンパク質を調節することを含む、方法。

【請求項 1 0 9】

デユビキチナーゼを標的タンパク質にリクルートする方法であって、混合物 (例えば、細胞又は試料中の) を式 (I) の二機能性化合物 :

【化 2 2 2】



又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体 (式中、

(i) 前記標的リガンドは、標的タンパク質に結合することができる部分を含み ;

(i i) L 1 は、リンカーを含み ;

(i i i) 前記 D U B リクルーターは、デユビキチナーゼに結合することができる部分を含む) と接触させ、

それにより、混合物、例えば、細胞又は対象中でデユビキチナーゼを標的タンパク質にリクルートすることを含む、方法。

【請求項 1 1 0】

タンパク質を脱ユビキチン化する方法であって、細胞又は試料を式 (I) の二機能性化合物 :

10

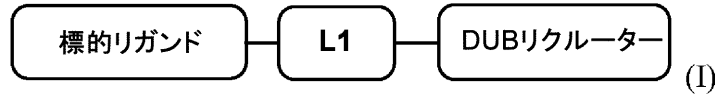
20

30

40

50

【化 2 2 3】



又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体（式中、

(i) 前記標的リガンドは、標的タンパク質に結合することができる部分を含み；

(i i) L 1 は、リンカーを含み；

(i i i) 前記 D U B リクルーターは、デユビキチナーゼに結合することができる部分（含む）と接触させ、
それにより細胞又は対象においてタンパク質を脱ユビキチン化することを含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2022年2月18日に提出された米国仮特許出願第63/311,781号；2021年10月28日に提出された米国仮特許出願第63/273,118号；2021年5月10日に提出された米国仮特許出願第63/186,739号；及び2021年4月29日に提出された米国仮特許出願第63/181,796号の利益及び優先権を主張する。前述の出願の各々の全体の内容は、全体として参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

本開示の分野

本明細書では、例えば、標的タンパク質の安定化及び/又は疾患、障害、若しくは状態の治療のための標的タンパク質及びデユビキチナーゼの両方に結合する二機能性化合物、並びに関連する組成物及び使用の方法が記載される。

【発明の概要】

【0003】

ユビキチン-プロテアソーム経路（UPP）は、タンパク質分解、品質管理、輸送、及びシグナル伝達を含む様々な細胞機能において役割を果たす重要なプロセスである。ユビキチン及び他のユビキチン様タンパク質（一括して「Ub1」）は、特定のタンパク質基質に共有結合され、特定の修飾に応じて、プロテアソームによる分解のためにこれらのタンパク質を最終的に標的化するか又は他の様式でタンパク質機能に影響を及ぼす。しかしながら、これらのUb1は、標的タンパク質からUb1を加水分解するデユビキチナーゼ（DUB）の作用を介して除去され得る。ユビキチン化された標的タンパク質からのUb1の除去によって、安定性を向上させること及びプロテアソーム分解を妨げることを含むいくつかの様式で標識タンパク質の機能を調節することができる。ある特定の細胞タンパク質の分解は、疾患進行に結びつけられているため、ある特定のタンパク質を安定化し及びそれらの分解を遅くするか又は阻害する新規のツールの必要性が存在する。

【図面の簡単な説明】

【0004】

【図1】本明細書に記載される例示的な二機能性化合物の一般的な構造、及び脱ユビキチン化し、標的タンパク質のレベルを安定化する標的タンパク質（例えば、ユビキチン化された標的タンパク質）にデユビキチナーゼ（DUB）をリクルートする際のそれらの使用を示す模式図である。

【図2A-B】候補デユビキチナーゼを同定するための本明細書に記載される活性に基づくタンパク質プロファイリング（ABPP）選別の結果を示す円グラフである。図2Aは、試験された65種のデユビキチナーゼのうちの65種がプローブ修飾されたシステイン

を含有したことを示す。図 2 B は、試験された 65 種のデユピキチナーゼのうちの 39 種が、A B P P データベース全体にわたって 10 を超える凝集体のスペクトルカウントを示し、これらの 39 種のデユピキチナーゼのうちの 24 種 (62%) が、触媒又は活性部位システインの標識を示した。

【図 3 A】A B P P 選別において同定されたデユピキチナーゼのうちの 10 種が、特定のデユピキチナーゼに関するプローブ修飾されたシステインペプチドについて 50% を超える合計の凝集体のスペクトルカウントを表した 1 つのプローブ修飾されたシステインを含有したことを示すグラフである。

【図 3 B】システイン 23 (C 23) が、触媒性システイン 91 (C 91) と比較して、プローブ選別によって標識された支配的な部位として同定されているデユピキチナーゼ O T U B 1 に関するケモプロテオームデータの分析を示すグラフである。

【図 4】A B P P によって O T U B 1 に対する結合体を同定するための組換えデユピキチナーゼ (O T U B 1) の I A - ロードミン標識に対して競合させたシステイン - 反応性ライブラリーの共有結合性リガンド選別の結果を示すグラフである。溶媒 D M S O 又はシステイン反応性共有結合性リガンド (50 μ M) を、O T U B 1 と室温で 30 分間プレインキュベートした後、I A - ロードミン標識した (500 nM、30 分室温)。次に、O T U B 1 を、S D S / P A G E によって分離し、ゲル内蛍光を記載されるとおりに評価した。

【図 5】O T U B 1 の I A - ロードミン結合の用量応答性の阻害を示すゲルに基づく A B P P 確認の画像である。溶媒 (D M S O) 又は例示的な D U B リクルーター (化合物 100) を、O T U B 1 と 37 で 30 分間プレインキュベートした後、I A - ロードミン標識した (500 nM、30 分室温)。次に、O T U B 1 を、S D S / P A G E によって分離し、ゲル内蛍光を評価した。タンパク質負荷は、銀染色によって示される。示されるゲルは、n = 3 の生物学的に独立した試料 / 群の代表的なゲルである。

【図 6】例示的な D U B リクルーター (化合物 100) に共有結合した O T U B 1 からのトリプシンペプチドの液体クロマトグラフィー - タンデム質量分析 (L C - M S / M S) であり、化合物 100 が C 23 を選択的に標的化し、触媒性 C 91 の検出可能な修飾を有しないことを示した。

【図 7】ジユピキチンからのモノユピキチン放出をモニタリングするインビトロ再構成 O T U B 1 ジユピキチン化活性アッセイのゲルに基づく分析であり、例示的な D U B リクルーター (化合物 100) が、O T U B 1 ジユピキチン化活性を阻害しないことを実証した。これらの試験は、O T U B 1 活性を刺激する O T U B 1 と複合体において結合する O T U B 1 刺激ユピキチン結合酵素 E 2 D 1 (U B E 2 D 1) である E 2 ユピキチンリガーゼの存在下で実施された。

【図 8】構造活性相関 (S A R) を探索するための追加の例示的な D U B リクルーターに結合する O T U B 1 のゲルに基づく分析の画像を提供する。

【図 9 A - B】O T U B 1 に対する例示的な二機能性化合物である化合物 200 及び化合物 201 のゲルに基づく A B P P 分析の画像を示す。各実験において、溶媒 (D M S O) 又は二機能性化合物を、組換え O T U B 1 と 37 で 30 分間プレインキュベートした後、I A - ロードミン (100 nM) を室温で 30 分間添加した。O T U B 1 を、S D S / P A G E 上に流し、ゲル内蛍光を評価した。タンパク質負荷は、銀染色によって評価された。

【図 10 A - B】変異体 C R T R レベル上の例示的な二機能性化合物の効果を示す画像である。F 508 - C F T R を発現する C F B E 410 - 4.7 細胞を、溶媒 D M S O、化合物 200 (10 μ M)、化合物 201 (10 μ M)、ルマカフトール (10 μ M)、又は化合物 100 (10 μ M) で 24 時間処理し、変異体 C F T R 及び負荷対照 G A P D H レベルを、図 9 A - 9 B に示されるとおりのウエスタンブロットティングによって評価した。図 10 B は、図 10 A から取得されたデータの定量化を示す。

【図 11 A - B】例示的な二機能性化合物である化合物 201 の機構の分析を示す画像である。F 508 - C F T R を発現する C F B E 410 - 4.7 細胞を、溶媒 (D M S O

10

20

30

40

50

)、ルマカフトール(100 μM)、又は化合物100(100 μM)で1時間前処理した後、化合物201(10 μM)で24時間処理した。変異体CFTR及び負荷対照GAPDHレベルを、図11Aに示されるとおりのウエスタンブロッティングによって評価した。図11Bは、図11Aから取得されたデータの定量化を示す。

【図12A-B】二機能性化合物である化合物201に媒介される変異体CFTR安定化に対するOTUB1ノックダウンの効果を示す画像である。F508-CFTRを発現するCFBE41o-4.7細胞を、si対照又はsiOTUB1オリゴヌクレオチドで48時間一過的に形質移入した後、細胞を溶媒DMSO又は化合物201(10 μM)で16時間処理した。変異体CFTR、OTUB1、及び負荷対照GAPDHレベルを、図12Aに示されるとおりのウエスタンブロッティングによって評価した。図12Bは、%CFTRレベルに関して図12Aから取得されたデータの定量化を示す一方で、図12Cは、%OTUB1レベルに関するデータを要約する。

10

【図12C】二機能性化合物である化合物201に媒介される変異体CFTR安定化に対するOTUB1ノックダウンの効果を示す画像である。F508-CFTRを発現するCFBE41o-4.7細胞を、si対照又はsiOTUB1オリゴヌクレオチドで48時間一過的に形質移入した後、細胞を溶媒DMSO又は化合物201(10 μM)で16時間処理した。変異体CFTR、OTUB1、及び負荷対照GAPDHレベルを、図12Aに示されるとおりのウエスタンブロッティングによって評価した。図12Bは、%CFTRレベルに関して図12Aから取得されたデータの定量化を示す一方で、図12Cは、%OTUB1レベルに関するデータを要約する。

20

【図13】例示的な二機能性化合物によるCFTRプルダウン試験を示す画像である。DF508-CFTRを発現するCFBE41o-4.7細胞を、溶媒DMSO又は例示的な二機能性化合物(10 mM)で24時間処理し、CFTR及び負荷対照GAPDHレベルを、ウエスタンブロッティングによって評価した。プロットは、n=3の生物学的に独立した試料/群の代表的なものである。

【図14A】例示的な二機能性化合物によるCFTRプルダウン試験を示す画像である。DF508-CFTRを発現するCFBE41o-4.7細胞を、溶媒DMSO又は表2で提供される例示的な二機能性化合物(10 mM)で24時間処理し、CFTR及び負荷対照GAPDHレベルを、ウエスタンブロッティングによって評価した。この画像において、NJH-2-057は、化合物201を指す。

30

【図14B】例示的な二機能性化合物によるCFTRプルダウン試験を示す画像である。DF508-CFTRを発現するCFBE41o-4.7細胞を、溶媒DMSO又は表2で提供される例示的な二機能性化合物(10 mM)で24時間処理し、CFTR及び負荷対照GAPDHレベルを、ウエスタンブロッティングによって評価した。この画像において、NJH-2-057は、化合物201を指す。

【図15A-B】組換えタンパク質及びネイティブ質量分析(MS)に基づく手法を使用してCFTR、例示的な二機能性化合物(化合物201)、及びOTUB1の間の三元複合体の形成をインビトロで確認する画像である。図15A-15Cは、DMSO(図15A)、DUBリクレーター化合物100単独(図15B)、又は二機能性化合物である化合物201(図15C)の存在下でのCFTR-OTUB1複合体形態のネイティブ質量スペクトルを示す。最高強度のシグナルは、この実験に使用される未修飾OTUB1及びDF508担持CFTRヌクレオチド結合ドメインに対応し、これらの実験条件下での低レベルの標的結合を潜在的に示した一方で、著しいCFTR-OTUB1複合体形態は、DMSO溶媒又は化合物100処理ではなく化合物201の処理で観察された。

40

【図15C】組換えタンパク質及びネイティブ質量分析(MS)に基づく手法を使用してCFTR、例示的な二機能性化合物(化合物201)、及びOTUB1の間の三元複合体の形成をインビトロで確認する画像である。図15A-15Cは、DMSO(図15A)、DUBリクレーター化合物100単独(図15B)、又は二機能性化合物である化合物201(図15C)の存在下でのCFTR-OTUB1複合体形態のネイティブ質量スペクトルを示す。最高強度のシグナルは、この実験に使用される未修飾OTUB1及びDF

50

508担持CFTRヌクレオチド結合ドメインに対応し、これらの実験条件下での低レベルの標的結合を潜在的に示した一方で、著しいCFTR-OTUB1複合体形態は、DM SO溶媒又は化合物100処理ではなく化合物201の処理で観察された。

【図16A-B】腫瘍抑制因子キナーゼWEE1を標的化する本明細書に記載される例示的な二機能性化合物の使用を示す画像である。HEP3B細胞を、DM SO溶媒又はボルテゾミブ(1mM)で24時間処理した。WEE1及び負荷対照GAPDHレベルを、ウエスタンブロッティングによって評価した。図16Bは、WEE1を標的化するために設計された例示的な二機能性化合物の構造を示す。図16Cは、HEP3B細胞を、DM SO溶媒、1mMの4種の二機能性化合物、ボルテゾミブ、化合物100、又はAZD1775で24時間処理した。WEE1及び負荷対照GAPDHレベルを、ウエスタンブロッティングによって評価した。(a)及び(b)に示されるプロットは、n=3の生物学的に独立した試料/群からの代表的なプロットである。棒グラフ中のデータは、個々の生物学的複製物の値及びn=3の生物学的に独立した試料/群からの平均±semを示す。

【図16C-D】腫瘍抑制因子キナーゼWEE1を標的化する本明細書に記載される例示的な二機能性化合物の使用を示す画像である。HEP3B細胞を、DM SO溶媒又はボルテゾミブ(1mM)で24時間処理した。WEE1及び負荷対照GAPDHレベルを、ウエスタンブロッティングによって評価した。図16Bは、WEE1を標的化するために設計された例示的な二機能性化合物の構造を示す。図16Cは、HEP3B細胞を、DM SO溶媒、1mMの4種の二機能性化合物、ボルテゾミブ、化合物100、又はAZD1775で24時間処理した。WEE1及び負荷対照GAPDHレベルを、ウエスタンブロッティングによって評価した。(a)及び(b)に示されるプロットは、n=3の生物学的に独立した試料/群からの代表的なプロットである。棒グラフ中のデータは、個々の生物学的複製物の値及びn=3の生物学的に独立した試料/群からの平均±semを示す。

【図17】例示的な二機能性化合物によるCFTRプルダウン試験を示す画像である。DF508-CFTRを発現するCFBE41o-4.7細胞を、溶媒DM SO又は表2で提供される例示的な二機能性化合物(10mM)で24時間処理し、CFTR及び負荷対照GAPDHレベルを、ウエスタンブロッティングによって評価した。この画像において、NJH-2-057は、化合物201を指し、LEB-3-162は、化合物230を指し、NJH-02-153は、化合物231を指す。

【図18A-B】構造活性相関(SAR)を探索するための例示的なDUBリクルーターに結合するデユピキチナーゼUSP15のゲルに基づく分析の画像である。

【図18C】構造活性相関(SAR)を探索するための例示的なDUBリクルーターに結合するデユピキチナーゼUSP15のゲルに基づく分析の画像である。

【図18D】システイン264(C264)及びシステイン381(C381)が、触媒性システイン298(C298)と比較して、プローブ選別によって標識された支配的な部位として同定されているUSP15に関するケモプロテオームデータの分析を示すグラフである。

【図19A-B】構造活性相関(SAR)を探索するための例示的なDUBリクルーターに結合するデユピキチナーゼOTUD5のゲルに基づく分析の画像である。

【発明を実施するための形態】

【0005】

本明細書では、標的タンパク質の調節(例えば、安定化)のために標的タンパク質にある特定のデユピキチナーゼをリクルートするように機能する二機能性化合物、及びその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、又は互変異性体、並びにその使用方法が記載される。癌、呼吸器疾患、及び神経性疾患などの多くの疾患の進行は、ある特定の重要なタンパク質の活性型ユビキチン化及び分解を伴う。そのため、作為的な脱ユビキチン化によるこれらの重要なタンパク質の標的化された安定化は、細胞又は対象において疾患進行を妨害し、治療効果を与える可能性がある。本発明者らは、ケモプロテオームの共有結合性リガンド発見方法を使用して、標的タンパク質に結合できる標的リガンド、及びデユピキチナーゼに結合できるDUBリクルーターの両方を含む一組

10

20

30

40

50

の二機能性化合物を設計した。これらの二機能性化合物は、とりわけ、ユビキチン化されたタンパク質の近くにデユビキチナーゼを運び、それによりU b lの誘導された除去及び潜在的な標的タンパク質の安定化を可能し得る。

【0006】

標的タンパク質

一態様では、本開示は、標的タンパク質（例えば、本明細書に記載される標的タンパク質）に結合することができる二機能性化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を提供する。標的タンパク質は、任意のクラスのタンパク質、例えば、細胞（例えば、哺乳動物細胞、植物細胞、真菌細胞、昆虫細胞、細菌細胞）又はウイルス粒子において見出される任意のタンパク質であり得る。いくつかの実施形態では、タンパク質は、可溶性タンパク質又は膜タンパク質である。いくつかの実施形態では、タンパク質は、可溶性タンパク質である。いくつかの実施形態では、タンパク質は、膜タンパク質である。標的タンパク質は、翻訳後修飾、例えば、糖部分、アシル部分、脂質部分を含み得る。いくつかの実施形態では、標的タンパク質は、例えば、アスパラギン、セリン、スレオニン、チロシン、又はトリプトファン残基でグリコシル化される。

10

【0007】

例示的な標的タンパク質としては、酵素（例えば、キナーゼ、ヒドロラーゼ、ホスファターゼ、リガーゼ、イソメラーゼ、オキドレダクターゼ）、受容体、膜チャンネル、ホルモン、転写因子、腫瘍抑制因子、イオンチャンネル、アポトーシス因子、発癌タンパク質、エピジェネティック調節因子、又はその断片が挙げられる。いくつかの実施形態では、標的タンパク質は、酵素（例えば、キナーゼ又はホスファターゼ）である。いくつかの実施形態では、標的タンパク質は、キナーゼ（例えば、P K N 1、B C R、M A P 4 K 4、T Y K 2、M A P 4 K 2、E P H B 4、M A P 4 K 5、M A P 3 K 2、D D R 1、T G F B R 1、R I P K 2、T N K 1、L Y N、S T K 1 0、P K M Y T 1、L Y N、E G F R、E P H A 1、G A K、S I K 2、M A P 2 K 2、S L K、P R K A C B、E P H A 2、W E E 1、又はグルコキナーゼ）である。いくつかの実施形態では、標的タンパク質は、腫瘍抑制因子キナーゼ（例えば、W E E 1）である。いくつかの実施形態では、標的タンパク質は、W E E 1又はその断片である。いくつかの実施形態では、標的タンパク質は、リガーゼ（例えば、E 3リガーゼ、例えば、M D M 2）である。いくつかの実施形態では、標的タンパク質は、受容体である。いくつかの実施形態では、標的タンパク質は、転写因子（例えば、M Y C）である。いくつかの実施形態では、標的タンパク質は、ホルモンである。一実施形態では、標的タンパク質は、腫瘍抑制因子（例えば、T P 5 3、A X I N 1、B A X、C D K N 1 A、C K D N 1 C、P T E N、又はS M A D 4）である。いくつかの実施形態では、標的タンパク質は、遺伝性障害に関連する（例えば、S M N 1 / 2、G L U T 1、C F T R、フェニルアラニンヒドロキシラーゼ（P A H）、フマリルアセト酢酸ヒドラーゼ（F A H）、又は酸アルファ - グルコシダーゼ（G A A））。いくつかの実施形態では、標的タンパク質は、膜チャンネル（例えば、C F T R）である。いくつかの実施形態では、標的タンパク質は、C F T R又はその断片である。いくつかの実施形態では、C F T Rは、配列変異（例えば、クラスI、クラスI I、クラスI I I、クラスI V、又はクラスV変異）を含む。いくつかの実施形態では、C F T R、S M N 1 / 2、G L U T 1、P A H、F A H、又はG A Aは、配列変異、例えば、付加変異、欠失変異、又は置換変異（例えば、F 5 0 8 - C F T R）を含む。いくつかの実施形態では、C F T Rは、G 5 5 1 D、R 1 7 7 H、及びA 4 4 5 Eからなる群から選択される配列変異を含む。いくつかの実施形態では、標的タンパク質は、B A X又はその断片である。いくつかの実施形態では、標的タンパク質は、S T I N G又はその断片である。

20

30

40

【0008】

いくつかの実施形態では、標的タンパク質は、ユビキチン又はユビキチン様タンパク質（本明細書で一括して「U b l」と称される）で修飾される。いくつかの実施形態では、U b lは、ユビキチンである。いくつかの実施形態では、U b lは、S U M O、N E D D

50

8、又はA g p 1 2である。いくつかの実施形態では、標的タンパク質は、モノユビキチン化又はポリユビキチン化される。標的タンパク質は、例えば、リジンアミノ酸残基上に少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10又はそれより多いU b 1鎖を含有し得る。標的タンパク質は、任意の様式で連結されたポリユビキチン鎖、例えば、K 4 8連結ポリユビキチン鎖、K 6 3連結ポリユビキチン連結鎖、K 2 9連結ポリユビキチン鎖、又はK 3 3連結ポリユビキチン鎖を含み得る。いくつかの実施形態では、標的タンパク質は、複数のポリユビキチン鎖を含む。いくつかの実施形態では、U b 1を含む標的タンパク質は、U b 1結合ドメイン(例えば、ユビキチン結合ドメイン)を含むタンパク質に結合することができる。

【0009】

標的タンパク質は、例えば、野生型標的タンパク質と比較して、その不安定性を増大させるか又はその活性を低下させる特徴を含み得る。例えば、標的タンパク質は、変異され得るか又はミスフォールドされ得る。いくつかの実施形態では、標的タンパク質は、例えば、野生型標的タンパク質と比較して約1、2、3、4、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、又は99%低下した結合パートナーに結合するための能力を有する。いくつかの実施形態では、標的タンパク質は、野生型標的タンパク質より、例えば、約1、2、3、4、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、又は99%低い活性である。いくつかの実施形態では、標的タンパク質は、野生型標的タンパク質より、例えば、約1、2、3、4、5、10

10

20

【0010】

デユビキチナーゼ

本明細書では、デユビキチナーゼ(DUB)に結合することができる部分を含む二機能性化合物が記載される。デユビキチナーゼは、U b 1-U b 1結合又はU b 1-標的タンパク質結合の加水分解に關与するプロテアーゼの大きいファミリーを含み、多数の細胞プロセスにおいて役割を果たす。デユビキチナーゼは、ポリユビキチン鎖から遊離ユビキチン単量体を生成すること、ポリユビキチン鎖のサイズを調節すること、及びユビキチン化された標的タンパク質からの除去によるユビキチンシグナル伝達を反転させることを含むいくつかの機能を果たす。デユビキチナーゼ機能の誤制御は、癌、代謝疾患、遺伝性障害、ハプロ不全標的、及び神経性疾患を含む多くの疾患と関連付けられる。およそ80種の異なる機能性デユビキチナーゼが、現在までにヒト細胞において同定されている。

30

【0011】

本開示は、デユビキチナーゼに結合することができるDUBリクレーターを含む二機能性化合物を特徴とする。デユビキチナーゼは、例えば、細胞における、システインプロテアーゼデユビキチナーゼ及びメタロプロテアーゼデユビキチナーゼを含む任意のデユビキチナーゼであり得る。いくつかの実施形態では、デユビキチナーゼは、例えば、触媒部位システインアミノ酸残基を含むシステインプロテアーゼである。デユビキチナーゼは、完全長タンパク質又はその断片であり得る。いくつかの実施形態では、デユビキチナーゼは、単一の活性部位を含む。他の実施形態では、デユビキチナーゼは、多機能性タンパク質の1つの機能である。例示的なデユビキチナーゼとしては、B A P 1、C Y L D、O T U B 1、O T U B 2、O T U D 3、O T U D 5、O T U D 7 A、O T U D 7 B、T N F A I P 3、U C H L 1、U C H L 3、U C H L 5、U S P 1 0、U S P 1 1、U S P 1 2、U S P 1 3、U S P 1 4、U S P 1 5、U S P 1 6、U S P 1 7 L 1、U S P 1 7 L 2、U S P 1 7 L 2 4、U S P 1 7 L 3、U S P 1 7 L 5、U S P 1 8、U S P 1 9、U S P 2 0、U S P 2 1、U S P 2 2、U S P 2 4、U S P 2 5、U S P 2 6、U S P 2 7 X、U S P 2 8、U S P 3、U S P 3 0、U S P 3 1、U S P 3 3、U S P 3 4、U S P 3 5、U S P 3 6、U S P 3 7、U S P 3 8、U S P 4、U S P 4 0、U S P 4 1、U S P 4 2、U S P 4 3、U S P 4 4、U S P 4 5、U S P 4 6、U S P 4 7、U S P 4

40

50

8、USP49、USP5、USP50、USP51、USP54、USP7、USP8、USP9X、VCP1P1、WDR48、YOD1、ZRANB1、及びZUP1、又はその断片若しくはバリエントが挙げられる。いくつかの実施形態では、デユビキチナーゼは、WDR48、YOD1、OYUD3、OTUB1、USP8、USP5、USP16、UCHL3、UCHL1、及びUSP14、又はその断片からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、デユビキチナーゼは、WDR48、YOD1、OYUD3、OTUB1、OTUD5、USP8、USP5、USP14、USP15、USP16、UCHL3、及びUCHL1、又はその断片からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、デユビキチナーゼは、表1で列挙されるデユビキチナーゼである。いくつかの実施形態では、デユビキチナーゼは、OTUB1又はその断片若しくはバリエントを含む。いくつかの実施形態では、デユビキチナーゼは、OTUD5又はその断片若しくはバリエントを含む。いくつかの実施形態では、デユビキチナーゼは、USP15又はその断片若しくはバリエントを含む。

【0012】

本開示の二機能性化合物は、共有結合性又は非共有結合性の様式でデユビキチナーゼに結合し得る。いくつかの実施形態では、二機能性化合物（例えば、DUBリクルーター）は、デユビキチナーゼ内の触媒部位以外の部位に結合する。いくつかの実施形態では、二機能性化合物（例えば、DUBリクルーター）は、デユビキチナーゼ内のアロステリック部位に結合する。いくつかの実施形態では、二機能性化合物（例えば、DUBリクルーター）のデユビキチナーゼへの結合は、二機能性化合物の非存在下でのデユビキチナーゼの活性と比較して0.1、0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、又は99%を超えてデユビキチナーゼの活性を調節しない。いくつかの実施形態では、二機能性化合物（例えば、DUBリクルーター）のデユビキチナーゼへの結合は、二機能性化合物の非存在下でのデユビキチナーゼの活性と比較して0.1~50%、1~50%、1~25%、1~10%、0.1~10%、1~5%、又は0.1~2%を超えてデユビキチナーゼの活性を調節しない。いくつかの実施形態では、二機能性化合物（例えば、DUBリクルーター）のデユビキチナーゼへの結合は、デユビキチナーゼの活性（例えば、デユビキチナーゼ活性）を実質的に調節（例えば、阻害）しない。

【0013】

二機能性化合物（例えば、本明細書に記載される二機能性化合物）は、例えば、デユビキチナーゼ内のシステインアミノ酸残基（例えば、チオール部分）に結合することができる。いくつかの実施形態では、システインアミノ酸残基は、アロステリックなシステインアミノ酸残基である。いくつかの実施形態では、システインアミノ酸残基は、デユビキチナーゼの表面上に存在する。いくつかの実施形態では、システインアミノ酸残基は、デユビキチナーゼ上又は内部に存在する。いくつかの実施形態では、システインアミノ酸残基は、触媒性システインアミノ酸残基ではない。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、触媒性システインアミノ酸残基よりアロステリックなシステインアミノ酸残基に優先的に結合する。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、デユビキチナーゼの触媒部位におけるシステインアミノ酸残基（例えば、触媒性システイン）に実質的に結合しない。

【0014】

ヒトデユビキチナーゼのサブセット内の修飾の例示的な部位は、下の表1において提供される。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、デユビキチナーゼ内の単一の部位（例えば、表1において概説されるシステインアミノ酸残基の1つ）に結合する。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、デユビキチナーゼ内の複数の部位（例えば、表1において概説される複数のシステインアミノ酸残基）に結合する。

【0015】

【表 1 - 1】

表 1. デュビキチナーゼ内の例示的なシステイン修飾

デュビキチナーゼ	Uniprot ID	修飾の部位
BAP1	Q92560	C91, C103, C676, C638, C91, C320
CYLD	Q9NQC7	C655, C853, C751
OTUB1	Q96FW1	C23, C212, C91, C204
OTUB2	Q96DC9	C51
OTUD3	Q5T2D3	C49, C245, C76

10

【 0 0 1 6 】

20

30

40

50

【表 1 - 2】

OTUD5	Q96G74	C491, C434, C519, C247, C142, C143	
OTUD7A	Q8TE49	C193, C137, C784, C482, C895	
OTUD7B	Q6GQQ9	C720, C133, C708, C819, C821, C345	
TNFAIP3	P21580	C521, C536, C495, C498, C103, C483, C387, C657, C158, C590, C627, C612, C404, C407	
UCHL1	P09936	C152, C47, C90, C220	10
UCHL3	P15374	C95, C50, C209	
UCHL5	Q5LJA9	C100, C228, C229, C8, C203, C203, C112, C21	
USP10	Q14694	C94, C254, C40, C115, C209, C40, C456	
USP11	P51784	C694, C951, C468, C894, C428, C34, C802, C701	
USP12	O75317	C83, C226, C14, C186	
USP13	Q92995	C345, C671, C544, C164, C49, C65	
USP14	P54578	C257, C203, C415, C359, C277, C105, C114	
USP15	Q9Y4E8	C381, C264, C633, C809, C812, C139, C381, C570, C306, C298, C462, C506, C873, C451, C448, C462, C289	20
USP16	Q9Y5T5	C618, C205, C24, C631, C191, C191, C471, C104, C119	
USP17L1	Q7RTZ2	C89, C257, C123	
USP17L2	Q6R6M4	C414, C257, C123	
USP17L24	Q0WX57	C126, C473, C97	
USP17L3	A6NCW0	C89, C257, C122, C123, C126	30
USP17L5	A8MUK1	C207, C126, C473, C97	
USP18	Q9UMW8	C181, C178, C292, C320, C65	
USP19	O94966	C1042, C492, C219, C506, C1138, C102, C466, C1017	
USP2	O75604	C428, C431, C276, C191	
USP20	Q9Y2K6	C238, C43, C53, C527, C542, C783	
USP21	Q9UK80	C564, C229	
USP22	Q9UPT9	C171, C23, C44, C211, C76, C61, C66, C219, C84	40

【 0 0 1 7 】

【表 1 - 3】

USP24	Q9UPU5	C1393, C1362, C1556, C116, C1080, C1239, C1333, C2423, C2425, C456, C1516, C1202, C2278, C2281, C1580, C153, C873, C1417, C1516, C1873, C1433	
USP25	Q9UHP3	C990, C551, C143, C1037	
USP26	Q9BXU7	C341, C876, C169, C551, C667	
USP27X	A6NNY8	C113, C180, C38	
USP28	Q96RU2	C21, C171, C644, C142, C308, C329, C203	10
USP3	Q9Y6I4	C157, C301, C168, C227, C301;C302, C168	
USP30	Q70CQ3	C142, C320, C129, C77	
USP31	Q70CQ4	C461, C107, C137, C911, C862, C1263, C330, C333, C292, C307, C93, C507	
USP33	Q8TEY7	C194, C766, C492, C603, C206, C278, C321, C324, C216, C79, C613, C338	
USP34	Q70CQ2	C2567, C741, C2018, C2809, C5, C907, C3118, C3193, C1674, C3504, C3486, C993, C132, C3118, C2762, C421, C1530, C228, C1903, C1674, C2812, C2941, C856, C2416, C654, C3486, C85, C1017, C3193	20
USP35	Q9P2H5	C848, C133, C579, C782, C785, C177, C865	
USP36	Q9P275	C159, C938, C1002, C93, C224, C977, C994, C777	
USP37	Q86T82	C594, C436, C625	
USP38	Q8NB14	C432, C157, C454, C1023, C557, C180, C272, C144	
USP4	Q13107	C143, C154, C799, C958, C577, C475, C519, C464, C461, C475, C500	30
USP40	Q9VE5	C277, C220, C50, C223, C50, C871, C810	
USP41	Q3LFD5	C292, C320, C178	
USP42	Q9H9J4	C867, C154, C157, C100	
USP43	Q70EL4	C540, C757, C774, C468, C566	
USP44	Q9H0E7	C604, C605, C616, C429, C515	
USP45	Q70EL2	C88, C173, C367, C715, C618, C280, C364, C130, C138, C719	40

【 0 0 1 8 】

【表 1 - 4】

USP46	P62068	C10, C79
USP47	Q96K76	C856, C1309, C45, C655, C656, C364
USP48	Q86UV5	C986, C39, C850, C1021, C80, C658, C451, C214, C652, C120, C776, C273, C48, C54, C252, C403, C763
USP49	Q70CQ1	C25, C405, C29, C38, C584
USP5	P45974	C335, C532, C821, C838, C219, C46, C195
USP50	Q70EL3	C332
USP51	Q70EK9	C336, C398, C409
USP54	Q70EL1	C532, C1562, C1452, C69, C88, C1511, C1004, C1009, C1086, C42, C1270, C124, C1096, C225
USP7	Q93009	C961, C90, C223, C315, C510, C896, C799, C702, C917
USP8	P40818	C809, C307, C214
USP9X	Q93008	C2398, C1727, C842, C673, C1237, C1566, C2390, C2239, C193, C1920, C673, C540, C1340, C2293, C577, C2107, C692, C739, C193, C1344, C182
VCPIP1	Q96JH7	C1178, C127, C538, C73, C541, C219, C469, C472
YOD1	Q5VVQ6	C97, C178, C210
ZRANB1	Q9UGI0	C473, C155, C90, C348, C270, C653, C443
ZUPI	Q96AP4	C83, C159, C230, C440, C507, C515

10

20

30

【0019】

いくつかの実施形態では、デユビキチナーゼは、OTUB1 (Uniprot ID Q96FW1) である。本明細書に記載される二機能性化合物は、OTUB1 配列内のいずれかのシステイン残基、例えば、C23、C91、C204、又はC212に結合（例えば、共有結合）し得る。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、OTUB1 配列内の触媒性システインアミノ酸に結合しない。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、OTUB1 配列内のアロステリックなシステインアミノ酸残基に結合する。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、OTUB1 の表面上のシステイン残基に結合する。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、OTUB1 上又は内部のシステイン残基に結合する。

40

【0020】

いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、OTUB1 配列内のC23に結合する。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、OTUB1 配列内のC91に結合する。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、OTUB1 配列内のC204に結合する。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、OTUB1 配列内のC212に結合する。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、OTUB1 配列内の別のシステインアミノ酸残基（例えば、C91、C204、又はC212）よりC23に優先的に結合する。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、OTUB1 配列内のC91よりC23に優先的に結合する。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、OTUB1 配列内のC91に実質的に結合しない。

50

【 0 0 2 1 】

いくつかの実施形態では、二機能性化合物（例えば、DUBリクルーター）のOTUB 1への結合は、二機能性化合物の非存在下でのOTUB 1の活性と比較して0.1、0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、又は99%を超えてOTUB 1の活性を調節しない。いくつかの実施形態では、二機能性化合物（例えば、DUBリクルーター）のOTUB 1配列内のC23への結合は、二機能性化合物の非存在下でのデユピキチナーゼの活性と比較して0.1~50%、1~50%、1~25%、1~10%、0.1~10%、1~5%、又は0.1~2%を超えてOTUB 1の活性を調節しない。いくつかの実施形態では、二機能性化合物（例えば、DUBリクルーター）のOTUB 1への結合は、OTUB 1の活性（例えば、デユピキチナーゼ活性）を実質的に調節（例えば、阻害）しない。いくつかの実施形態では、二機能性化合物（例えば、DUBリクルーター）のOTUB 1配列内のC23への結合は、OTUB 1の活性（例えば、デユピキチナーゼ活性）を実質的に調節（例えば、阻害）しない。

10

【 0 0 2 2 】

いくつかの実施形態では、デユピキチナーゼは、OTUD5 (Uniprot ID Q96G74)である。本明細書に記載される二機能性化合物は、OTUB 1配列内のいずれかのシステイン残基、例えば、C491、C434、C519、C247、C142、又はC143に結合（例えば、共有結合）し得る。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、OTUD5配列内の触媒性システインアミノ酸に結合しない。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、OTUD5配列内のアロステリックなシステインアミノ酸残基に結合する。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、OTUD5の表面上のシステイン残基に結合する。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、OTUD5上又は内部のシステイン残基に結合する。

20

【 0 0 2 3 】

いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、OTUD5配列内のC491に結合する。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、OTUD5配列内のC434に結合する。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、OTUD5配列内のC519に結合する。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、OTUD5配列内のC247に結合する。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、OTUD5配列内のC142に結合する。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、OTUD5配列内のC143に結合する。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、OTUD5配列内の別のシステインアミノ酸残基（例えば、C491、C519、C247、C142、又はC143）よりC434に優先的に結合する。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、OTUD5配列内のC244に実質的に結合しない。

30

【 0 0 2 4 】

いくつかの実施形態では、二機能性化合物（例えば、DUBリクルーター）のOTUD 5への結合は、二機能性化合物の非存在下でのOTUD 5の活性と比較して0.1、0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、又は99%を超えてOTUD 5の活性を調節しない。いくつかの実施形態では、二機能性化合物（例えば、DUBリクルーター）のOTUD 5配列内のC434への結合は、二機能性化合物の非存在下でのデユピキチナーゼの活性と比較して0.1~50%、1~50%、1~25%、1~10%、0.1~10%、1~5%、又は0.1~2%を超えてOTUD 5の活性を調節しない。いくつかの実施形態では、二機能性化合物（例えば、DUBリクルーター）のOTUD 5への結合は、OTUD 5の活性（例えば、デユピキチナーゼ活性）を実質的に調節（例えば、阻害）しない。いくつかの実施形態では、二機能性化合物（例えば、DUBリクルーター）のOTUD 5配列内のC434への結合は、OTUD 5の活性（例えば、デユピキチナーゼ活性）を実質的に調節（例えば、阻害）しない。

40

50

【0025】

いくつかの実施形態では、デユピキチナーゼは、USP15 (Uniprot ID Q9Y4E8) である。本明細書に記載される二機能性化合物は、USP15配列内のいずれかのシステイン残基、例えば、C139、C264、C289、C298、C306、C381、C448、C451、C462、C506、C570、C633、C809、C812、又はC873に結合（例えば、共有結合）し得る。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、USP15配列内の触媒性システインアミノ酸に結合しない。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、USP15配列内のアロステリックなシステインアミノ酸残基に結合する。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、USP15の表面上のシステイン残基に結合する。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、USP15上又は内部のシステイン残基に結合する。

【0026】

いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、USP15配列内のC139に結合する。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、USP15配列内のC264に結合する。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、USP15配列内のC289に結合する。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、USP15配列内のC298に結合する。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、USP15配列内のC306に結合する。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、USP15配列内のC381に結合する。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、USP15配列内のC448に結合する。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、USP15配列内のC451に結合する。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、USP15配列内のC462に結合する。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、USP15配列内のC506に結合する。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、USP15配列内のC570に結合する。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、USP15配列内のC633に結合する。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、USP15配列内のC809に結合する。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、USP15配列内のC812に結合する。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、USP15配列内のC873に結合する。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、USP15配列内の別のシステインアミノ酸残基（例えば、C139、C264、C289、C298、C306、C381、C448、C451、C462、C506、C570、C633、C809、C812、又はC873）よりC264に優先的に結合する。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、USP15配列内のC298に実質的に結合しない。

【0027】

いくつかの実施形態では、二機能性化合物（例えば、DUBリクレーター）のUSP15への結合は、二機能性化合物の非存在下でのUSP15の活性と比較して0.1、0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、又は99%を超えてUSP15の活性を調節しない。いくつかの実施形態では、二機能性化合物（例えば、DUBリクレーター）のUSP15配列内のC264又はC381への結合は、二機能性化合物の非存在下でのデユピキチナーゼの活性と比較して0.1~50%、1~50%、1~25%、1~10%、0.1~10%、1~5%、又は0.1~2%を超えてUSP15の活性を調節しない。いくつかの実施形態では、二機能性化合物（例えば、DUBリクレーター）のUSP15への結合は、USP15の活性（例えば、デユピキチナーゼ活性）を実質的に調節（例えば、阻害）しない。いくつかの実施形態では、二機能性化合物（例えば、DUBリクレーター）のOTUD5配列内のC264又はC381への結合は、OTUD5の活性（例えば、デユピキチナーゼ活性）を実質的に調節（例えば、阻害）しない。

【0028】

二機能性化合物

本開示は、標的タンパク質及びデユピキチナーゼに結合することができる、例えば、標

的タンパク質及びデユビキチナーゼに同時に結合することができる二機能性化合物を記載する。理論に束縛されることなく、これらの二機能性化合物は、ユビキチン化された標的タンパク質の近くにデユビキチナーゼを運ぶために機能し、その結果、デユビキチナーゼは、標的タンパク質を調節する（例えば、安定化し及び/又はその分解を妨げる）ためにユビキチン化された標的タンパク質から1つ以上のU b lタンパク質を除去することができる。

【0029】

いくつかの実施形態では、調節することは、(i)標的タンパク質のフォールディングを調節すること；(ii)標的タンパク質の半減期を調節すること；(iii)標的タンパク質のプロテアソームへの輸送を調節すること；(iv)標的タンパク質のユビキチン化のレベルを調節すること；(v)標的タンパク質の分解（例えば、プロテアソーム分解）を調節すること；(vi)標的タンパク質のシグナル伝達を調節すること；(vii)標的タンパク質の局在化を調節すること；(viii)標的タンパク質のリソソームへの輸送を調節すること；及び(ix)標的タンパク質の別のタンパク質との相互作用を調節することのうち1つ以上を含む。ある実施形態では、調節することは、(i)を含む。ある実施形態では、調節することは、(ii)を含む。ある実施形態では、調節することは、(i)を含む。ある実施形態では、調節することは、(iii)を含む。ある実施形態では、調節することは、(iv)を含む。ある実施形態では、調節することは、(v)を含む。ある実施形態では、調節することは、(vi)を含む。ある実施形態では、調節することは、(vii)を含む。ある実施形態では、調節することは、(viii)を含む。ある実施形態では、調節することは、(ix)を含む。ある実施形態では、調節することは、(i)～(ix)のうち2つを含む。ある実施形態では、調節することは、(i)～(ix)のうち3つを含む。ある実施形態では、調節することは、(i)～(ix)のうち4つを含む。ある実施形態では、調節することは、(i)～(ix)のうち5つを含む。ある実施形態では、調節することは、(i)～(ix)のうち6つを含む。ある実施形態では、調節することは、(i)～(ix)のうち7つを含む。ある実施形態では、調節することは、(i)～(ix)のうち8つを含む。ある実施形態では、調節することは、(i)～(ix)のうち各々を含む。

10

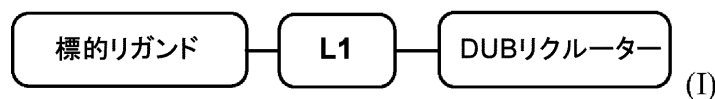
20

【0030】

いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、式(I)：

30

【化1】



又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体（式中、(i)標的リガンドは、標的タンパク質に結合することができる部分を含み；(ii)L1は、リンカーを含み；及び(iii)DUBリクルーターは、デユビキチナーゼに結合することができる部分を含む）の構造を有する。次に、式(I)の二機能性化合物の成分の各々は、本明細書に記載される。

40

【0031】

標的リガンド

二機能性化合物内の標的リガンドは、標的タンパク質又は目的の他のタンパク質に結合することができる小分子部分である。いくつかの実施形態では、標的リガンドは、本明細書に記載される標的タンパク質、例えば、酵素、受容体、膜チャネル、ホルモン、転写因子、腫瘍抑制因子、イオンチャネル、アポトーシス因子、発癌タンパク質、エピジェネティック調節因子、又はその断片に結合する。いくつかの実施形態では、標的リガンドは、キナーゼ（例えば、PKN1、BCR、MAP4K4、TYK2、MAP4K2、EPHB4、MAP4K5、MAP3K2、DDR1、TGFB1、RIPK2、TNK1、LYN、STK10、PKMYT1、LYN、EGFR、EPHA1、GAK、SIK2

50

、MAP2K2、SLK、PRKACB、EPHA2、WEE1、又はグルコキナーゼ)に結合する。いくつかの実施形態では、標的リガンドは、腫瘍抑制因子キナーゼ(例えば、WEE1)に結合する。いくつかの実施形態では、標的リガンドは、リガーゼ(例えば、E3リガーゼ、例えば、MDM2)に結合する。いくつかの実施形態では、標的リガンドは、転写因子(例えば、MYC)に結合する。いくつかの実施形態では、標的リガンドは、腫瘍抑制因子(例えば、TP53、AXIN1、BAX、CDKN1A、CKDN1C、PTEN、又はSMAD4)に結合する。いくつかの実施形態では、標的リガンドは、ハプロ不全標的(例えば、SMN1/2、GLUT1、CFTR、PAH、FAH、又はGAA)に結合する。いくつかの実施形態では、標的リガンドは、膜チャネル(例えば、CFTR)に結合する。いくつかの実施形態では、標的リガンドは、CFTR又はその断片(例えば、F508-CFTR)に結合する。いくつかの実施形態では、標的リガンドは、配列変異(例えば、クラスI、クラスII、クラスIII、クラスIV、又はクラスV変異)を含むCFTRに結合する。いくつかの実施形態では、標的リガンドは、G551D、R177H、及びA445Eからなる群から選択される配列変異を含むCFTRに結合する。

10

【0032】

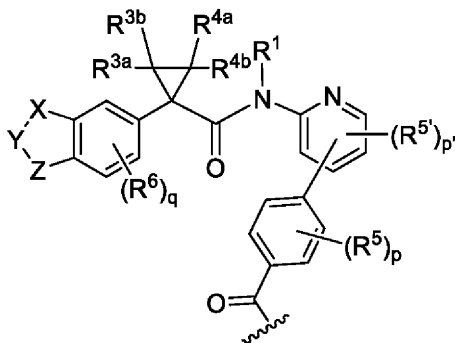
いくつかの実施形態では、標的リガンドは、CFTR増強剤である。いくつかの実施形態では、標的リガンドは、アイパカフトール、ルマカフトール、テザカフトール、エレキサカフトール(elexacafor)、若しくはイセンチカフトール、又はその誘導体を含む。いくつかの実施形態では、標的リガンドは、各々が全体として参照により組み込まれる米国特許第7,999,113号明細書;米国特許第8,247,436号明細書;米国特許第8,410,274号明細書;国際公開第2011/133953号パンフレット;及び国際公開第2018/037350号パンフレットの1つ以上において開示される化合物である。

20

【0033】

いくつかの実施形態では、標的リガンドは、式(I-a):

【化2】



(I-a)

30

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体(式中、X及びZは、それぞれ独立して、O、S、又はC(R^{7a})(R^{7b})であり; Yは、C(R^{7a})(R^{7b})又はNR^{7c}であり; R¹は、H又はC₁₋₆アルキルであり; R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}は、それぞれ独立して、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆ヘテロアルキル、ハロ、シアノ、又は-OR^Aであり; 各R⁵、R^{5'}、及びR⁶は、独立して、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆ヘテロアルキル、ハロ、シアノ、-OR^A、-C(O)N(R^B)(R^C)、又は-N(R^B)CO(R^D)であり; R^{7a}及びR^{7b}は、それぞれ独立して、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆ヘテロアルキル、又はハロであり; R^{7c}は、H又はC₁₋₆アルキルであり; R^A、R^B、R^C、及びR^Dは、それぞれ独立して、H、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテ

40

50

ロアールであり； p は、0、1、2、3、又は4であり； p' は、0、1、2、3、又は4であり； q は、0、1、2、又は3であり；及び

【化3】



は、式(I)におけるL1への結合点を意味する)の構造を有する。

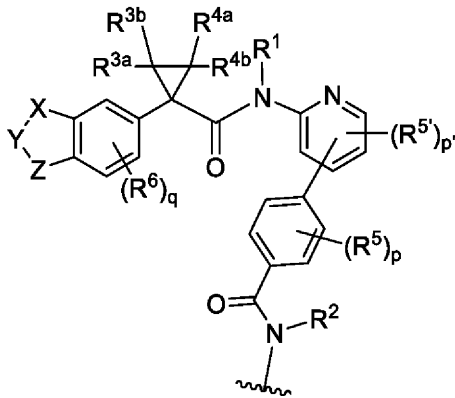
【0034】

いくつかの実施形態では、 X は、 O である。いくつかの実施形態では、 Z は、 O である。いくつかの実施形態では、 X 及び Z の各々は、独立して、 O である。いくつかの実施形態では、 Y は、 $C(R^{7a})(R^{7b})$ である。いくつかの実施形態では、 R^{7a} 及び R^{7b} の各々は、独立して、ハロ(例えば、フルオロ)である。いくつかの実施形態では、 X は、 O であり、 Z は、 O であり、及び Y は、 $C(R^{7a})(R^{7b})$ である。いくつかの実施形態では、 X は、 O であり、 Z は、 O であり、及び Y は、 CF_2 である。いくつかの実施形態では、 R^{3a} 及び R^{3b} は、それぞれ独立して、 H である。いくつかの実施形態では、 R^{4a} 及び R^{4b} は、それぞれ独立して、 H である。いくつかの実施形態では、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} の各々は、独立して、 H である。いくつかの実施形態では、 $R^{5'}$ は、 $C_1 \sim 6$ アルキル(例えば、メチル)である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 H である。いくつかの実施形態では、 p は、0である。いくつかの実施形態では、 p' は、1である。いくつかの実施形態では、 q は、0である。いくつかの実施形態では、 p 及び q の各々は、独立して、0である。いくつかの実施形態では、 p は、0であり、 q は、0であり、 p' は、1であり、及び $R^{5'}$ は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 p は、0であり、 q は、0であり、 p' は、1であり、及び $R^{5'}$ は、メチルである。

【0035】

いくつかの実施形態では、標的リガンドは、式(I-b)：

【化4】



(I-b)

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体(式中、 X 及び Z は、それぞれ独立して、 O 、 S 、又は $C(R^{7a})(R^{7b})$ であり； Y は、 $C(R^{7a})(R^{7b})$ 又は NR^{7c} であり； R^1 は、 H 又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり； R^2 は、 H 又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり； R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} は、それぞれ独立して、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキル、ハロ、シアノ、又は $-OR^A$ であり；各 R^5 、 $R^{5'}$ 、及び R^6 は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキル、ハロ、シアノ、 $-OR^A$ 、 $-C(O)N(R^B)(R^C)$ 、又は $-N(R^B)CO(R^D)$ であり； R^{7a} 及び R^{7b} は、それぞれ独立して、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキル、又はハロであり； R^{7c} は、 H 又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり； R^A 、 R^B 、 R^C 、及び R^D は、それぞれ独立して、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 C

2 ~ 6 アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり； p は、0、1、2、3、又は4であり； p' は、0、1、2、3、又は4であり； q は、0、1、2、又は3であり；及び【化5】

┌

は、式 (I) における L1 への結合点を意味する) の構造を有する。

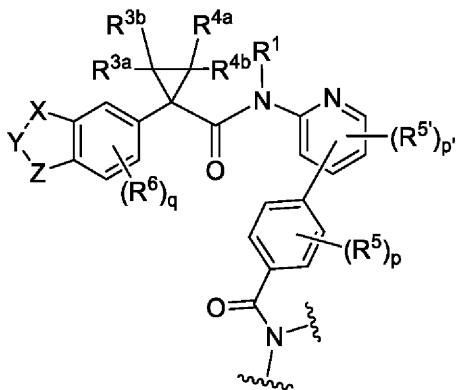
【0036】

いくつかの実施形態では、 X は、 O である。いくつかの実施形態では、 Z は、 O である。いくつかの実施形態では、 X 及び Z の各々は、独立して、 O である。いくつかの実施形態では、 Y は、 $C(R^{7a})(R^{7b})$ である。いくつかの実施形態では、 R^{7a} 及び R^{7b} の各々は、独立して、ハロ (例えば、フルオロ) である。いくつかの実施形態では、 X は、 O であり、 Z は、 O であり、及び Y は、 $C(R^{7a})(R^{7b})$ である。いくつかの実施形態では、 X は、 O であり、 Z は、 O であり、及び Y は、 CF_2 である。いくつかの実施形態では、 R^{3a} 及び R^{3b} は、それぞれ独立して、 H である。いくつかの実施形態では、 R^{4a} 及び R^{4b} は、それぞれ独立して、 H である。いくつかの実施形態では、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} の各々は、独立して、 H である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、 C_{1-6} アルキル (例えば、メチル) である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 H である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、 H である。いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 の各々は、独立して、 H である。いくつかの実施形態では、 p は、0 である。いくつかの実施形態では、 p' は、1 である。いくつかの実施形態では、 q は、0 である。いくつかの実施形態では、 p 及び q の各々は、独立して、0 である。いくつかの実施形態では、 p は、0 であり、 q は、0 であり、 p' は、1 であり、及び R^5 は、 C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施形態では、 p は、0 であり、 q は、0 であり、 p' は、1 であり、及び R^5 は、メチルである。

【0037】

いくつかの実施形態では、標的リガンドは、式 (I-c) :

【化6】



又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体 (式中、 X 及び Z は、それぞれ独立して、 O 、 S 、又は $C(R^{7a})(R^{7b})$ であり； Y は、 $C(R^{7a})(R^{7b})$ 又は NR^{7c} であり； R^1 は、 H 又は C_{1-6} アルキルであり； R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} は、それぞれ独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、ハロ、シアノ、又は $-OR^A$ であり；各 R^5 、 $R^{5'}$ 、及び R^6 は、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、ハロ、シアノ、 $-OR^A$ 、 $-C(O)N(R^B)(R^C)$ 、又は $-N(R^B)CO(R^D)$ であり； R^{7a} 及び R^{7b} は、それぞれ独立して、 H 、

C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、又はハロであり； R^{7c} は、H又は C_{1-6} アルキルであり； R^A 、 R^B 、 R^C 、及び R^D は、それぞれ独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり； p は、0、1、2、3、又は4であり； p' は、0、1、2、3、又は4であり； q は、0、1、2、又は3であり；及び各

【化7】



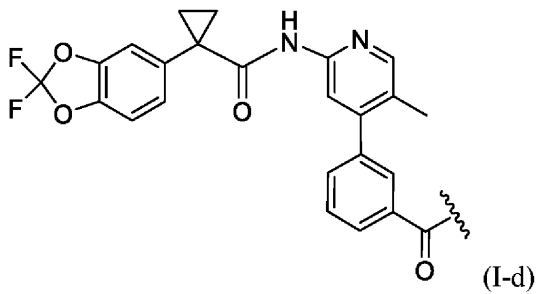
10

は、式(I)におけるL1への結合点を意味する)の構造を有する。

【0038】

いくつかの実施形態では、標的リガンドは、ルマカフトール又はその誘導体である。いくつかの実施形態では、標的リガンドは、式(I-d)：

【化8】



20

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体(式中、

【化9】



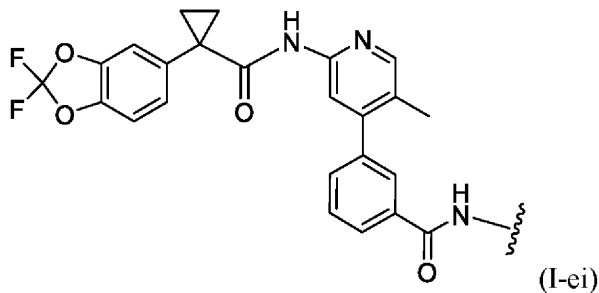
30

は、式(I)におけるL1への結合点を意味する)の構造を有する。

【0039】

いくつかの実施形態では、標的リガンドは、ルマカフトール又はその誘導体である。いくつかの実施形態では、標的リガンドは、式(I-ei)：

【化10】



40

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体(式中、

【化11】



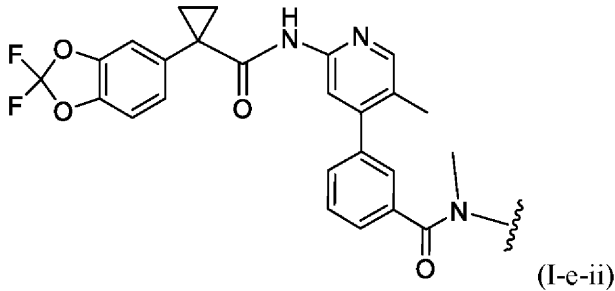
50

は、式 (I) における L 1 への結合点を意味する) の構造を有する。

【 0 0 4 0 】

いくつかの実施形態では、標的リガンドは、ルマカフトール又はその誘導体である。いくつかの実施形態では、標的リガンドは、式 (I - e - i i) :

【 化 1 2 】



10

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体 (式中、

【 化 1 3 】



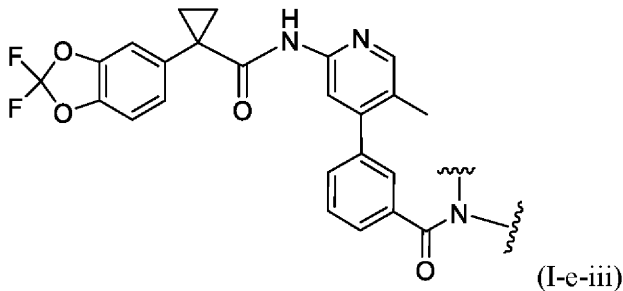
20

は、式 (I) における L 1 への結合点を意味する) の構造を有する。

【 0 0 4 1 】

いくつかの実施形態では、標的リガンドは、ルマカフトール又はその誘導体である。いくつかの実施形態では、標的リガンドは、式 (I - e - i i i) :

【 化 1 4 】



30

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体 (式中、

【 化 1 5 】



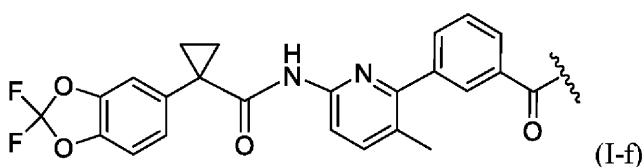
40

の各々は、独立して、式 (I) における L 1 への結合点を意味する) の構造を有する。

【 0 0 4 2 】

いくつかの実施形態では、標的リガンドは、ルマカフトール又はその誘導体である。いくつかの実施形態では、標的リガンドは、式 (I - f) :

【 化 1 6 】



50

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体（式中、

【化17】



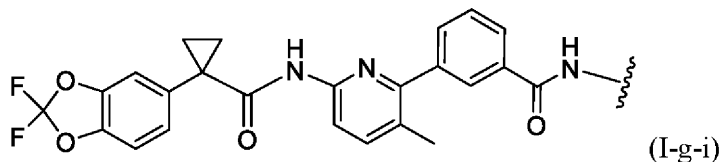
は、式（I）におけるL1への結合点を意味する）の構造を有する。

【0043】

いくつかの実施形態では、標的リガンドは、ルマカフトール又はその誘導体である。いくつかの実施形態では、標的リガンドは、式（I-g-i）：

10

【化18】



又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体（式中、

【化19】

20



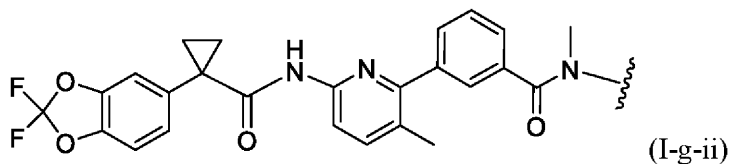
は、式（I）におけるL1への結合点を意味する）の構造を有する。

【0044】

いくつかの実施形態では、標的リガンドは、ルマカフトール又はその誘導体である。いくつかの実施形態では、標的リガンドは、式（I-g-ii）：

30

【化20】



又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体（式中、

【化21】



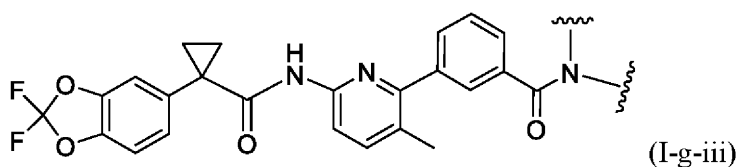
40

は、式（I）におけるL1への結合点を意味する）の構造を有する。

【0045】

いくつかの実施形態では、標的リガンドは、ルマカフトール又はその誘導体である。いくつかの実施形態では、標的リガンドは、式（I-g-iii）：

【化22】



50

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体（式中、

【化23】

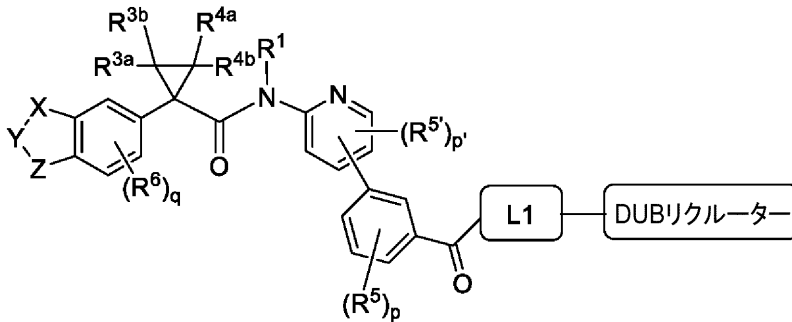


は、式（I）におけるL1への結合点を意味する）の構造を有する。

【0046】

いくつかの実施形態では、式（I）の二機能性化合物は、構造（II-a）：

【化24】



(II-a)

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体（式中、X及びZは、それぞれ独立して、O、S、又はC(R^{7a})(R^{7b})であり；Yは、C(R^{7a})(R^{7b})又はNR^{7c}であり；R¹は、H又はC₁₋₆アルキルであり；R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}は、それぞれ独立して、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆ヘテロアルキル、ハロ、シアノ、又は-OR^Aであり；各R⁵、R^{5'}、及びR⁶は、独立して、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆ヘテロアルキル、ハロ、シアノ、-OR^A、-C(O)N(R^B)(R^C)、又は-N(R^B)CO(R^D)であり；R^{7a}及びR^{7b}は、それぞれ独立して、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆ヘテロアルキル、又はハロであり；R^{7c}は、H又はC₁₋₆アルキルであり；R^A、R^B、R^C、及びR^Dは、それぞれ独立して、H、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり；pは、0、1、2、3、又は4であり；p'は、0、1、2、3、又は4であり；qは、0、1、2、又は3であり；及びL1及びDUBリクレーターは、式（I）に関して定義されるとおりである）を有する。

【0047】

いくつかの実施形態では、Xは、Oである。いくつかの実施形態では、Zは、Oである。いくつかの実施形態では、X及びZの各々は、独立して、Oである。いくつかの実施形態では、Yは、C(R^{7a})(R^{7b})である。いくつかの実施形態では、R^{7a}及びR^{7b}は、それぞれ独立して、ハロ（例えば、フルオロ）である。いくつかの実施形態では、Xは、Oであり、Zは、Oであり、Yは、C(R^{7a})(R^{7b})である。いくつかの実施形態では、Xは、Oであり、Zは、Oであり、及びYは、CF₂である。いくつかの実施形態では、R^{3a}及びR^{3b}は、それぞれ独立して、Hである。いくつかの実施形態では、R^{4a}及びR^{4b}は、それぞれ独立して、Hである。いくつかの実施形態では、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}の各々は、独立して、Hである。いくつかの実施形態では、R^{5'}は、C₁₋₆アルキル（例えば、メチル）である。いくつかの実施形態では、R¹は、Hである。いくつかの実施形態では、pは、0である。いくつかの実施形態では、p'は、1である。いくつかの実施形態では、qは、0である。いくつかの実施形態では、p及びqの各々は、独立して、0である。いくつかの実施形態では、pは、0であり、qは、0であり、p'は、1であり、及びR^{5'}は、C₁₋₆アルキルである。いくつかの実施

10

20

30

40

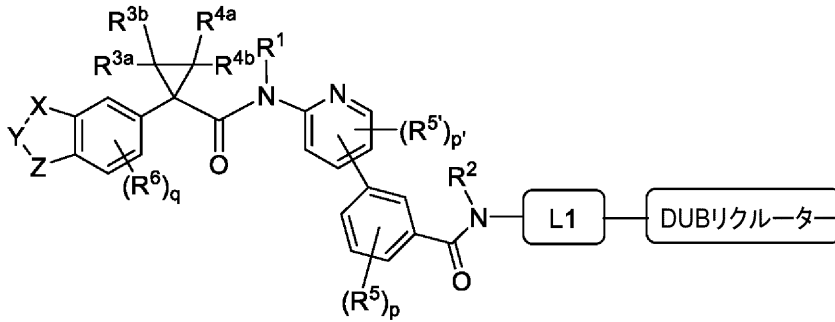
50

形態では、 p は、0であり、 q は、0であり、 p' は、1であり、及び $R^{5'}$ は、メチルである。

【0048】

いくつかの実施形態では、式(I)の二機能性化合物は、構造(II-b-i)：

【化25】



(II-b-i)

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体(式中、 X 及び Z は、それぞれ独立して、 O 、 S 、又は $C(R^{7a})(R^{7b})$ であり； Y は、 $C(R^{7a})(R^{7b})$ 又は NR^{7c} であり； R^1 は、 H 又は C_{1-6} アルキルであり； R^2 は、 H 又は C_{1-6} アルキルであり； R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} は、それぞれ独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、ハロ、シアノ、又は $-OR^A$ であり；各 R^5 、 $R^{5'}$ 、及び R^6 は、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、ハロ、シアノ、 $-OR^A$ 、 $-C(O)N(R^B)(R^C)$ 、又は $-N(R^B)CO(R^D)$ であり； R^{7a} 及び R^{7b} は、それぞれ独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、又はハロであり； R^{7c} は、 H 又は C_{1-6} アルキルであり； R^A 、 R^B 、 R^C 、及び R^D は、それぞれ独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり； p は、0、1、2、3、又は4であり； p' は、0、1、2、3、又は4であり； q は、0、1、2、又は3であり； $L1$ 及び DUB リクルーターは、式(I)に関して定義されるとおりである)を有する。

【0049】

いくつかの実施形態では、 X は、 O である。いくつかの実施形態では、 Z は、 O である。いくつかの実施形態では、 X 及び Z の各々は、独立して、 O である。いくつかの実施形態では、 Y は、 $C(R^{7a})(R^{7b})$ である。いくつかの実施形態では、 R^{7a} 及び R^{7b} は、それぞれ独立して、ハロ(例えば、フルオロ)である。いくつかの実施形態では、 X は、 O であり、 Z は、 O であり、及び Y は、 $C(R^{7a})(R^{7b})$ である。いくつかの実施形態では、 X は、 O であり、 Z は、 O であり、及び Y は、 CF_2 である。いくつかの実施形態では、 R^{3a} 及び R^{3b} は、それぞれ独立して、 H である。いくつかの実施形態では、 R^{4a} 及び R^{4b} は、それぞれ独立して、 H である。いくつかの実施形態では、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} の各々は、独立して、 H である。いくつかの実施形態では、 $R^{5'}$ は、 C_{1-6} アルキル(例えば、メチル)である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 H である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、 H である。いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 の各々は、独立して、 H である。いくつかの実施形態では、 p は、0である。いくつかの実施形態では、 p' は、1である。いくつかの実施形態では、 q は、0である。いくつかの実施形態では、 p 及び q の各々は、独立して、0である。いくつかの実施形態では、 p は、0であり、 q は、0であり、 p' は、1であり、及び $R^{5'}$ は、 C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施形態では、 p は、0であり、 q は、0であり、 p' は、1であり、及び $R^{5'}$ は、メチルである。

【0050】

いくつかの実施形態では、式(I)の二機能性化合物は、構造(II-b-ii)：

10

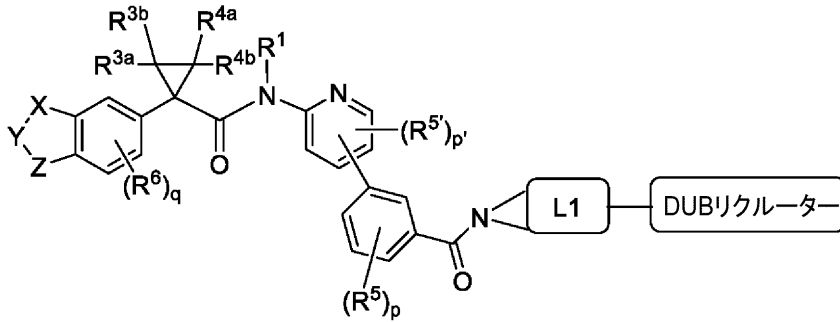
20

30

40

50

【化 2 6】



(II-b-ii)

10

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体（式中、X及びZは、それぞれ独立して、O、S、又はC(R^{7a})(R^{7b})であり；Yは、C(R^{7a})(R^{7b})又はNR^{7c}であり；R¹は、H又はC₁~6アルキルであり；R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}は、それぞれ独立して、H、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₁~6ヘテロアルキル、ハロ、シアノ、又は-OR^Aであり；各R⁵、R^{5'}、及びR⁶は、独立して、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₁~6ヘテロアルキル、ハロ、シアノ、-OR^A、-C(O)N(R^B)(R^C)、又は-N(R^B)CO(R^D)であり；R^{7a}及びR^{7b}は、それぞれ独立して、H、

20

【0051】

いくつかの実施形態では、Xは、Oである。いくつかの実施形態では、Zは、Oである。いくつかの実施形態では、X及びZの各々は、独立して、Oである。いくつかの実施形態では、Yは、C(R^{7a})(R^{7b})である。いくつかの実施形態では、R^{7a}及びR^{7b}は、それぞれ独立して、ハロ（例えば、フルオロ）である。いくつかの実施形態では、Xは、Oであり、Zは、Oであり、及びYは、C(R^{7a})(R^{7b})である。いくつかの実施形態では、Xは、Oであり、Zは、Oであり、及びYは、CF₂である。いくつかの実施形態では、R^{3a}及びR^{3b}は、それぞれ独立して、Hである。いくつかの実施形態では、R^{4a}及びR^{4b}は、それぞれ独立して、Hである。いくつかの実施形態では、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}の各々は、独立して、Hである。いくつかの実施形態では、R⁵は、C₁~6アルキル（例えば、メチル）である。いくつかの実施形態では、R¹は、Hである。いくつかの実施形態では、R²は、Hである。いくつかの実施形態では、R¹及びR²の各々は、独立して、Hである。いくつかの実施形態では、pは、0である。いくつかの実施形態では、p'は、1である。いくつかの実施形態では、qは、0である。いくつかの実施形態では、p及びqの各々は、独立して、0である。いくつかの実施形態では、pは、0であり、qは、0であり、p'は、1であり、及びR^{5'}は、C₁~6アルキルである。いくつかの実施形態では、pは、0であり、qは、0であり、p'は、1であり、及びR⁵は、メチルである。

30

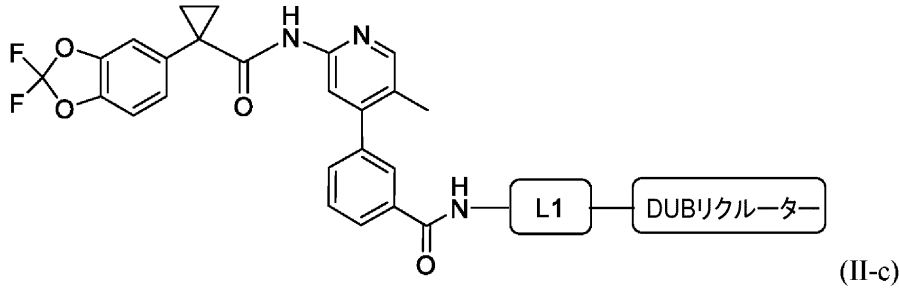
40

【0052】

いくつかの実施形態では、式(I)の二機能性化合物は、構造(II-c)：

50

【化 2 7】



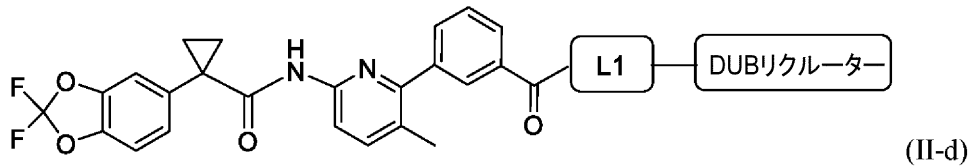
10

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体（式中、L1及びDUBリクルーターは、式（I）に関して定義されるとおりである）を有する。

【0053】

いくつかの実施形態では、式（I）の二機能性化合物は、構造（II-d）：

【化 2 8】



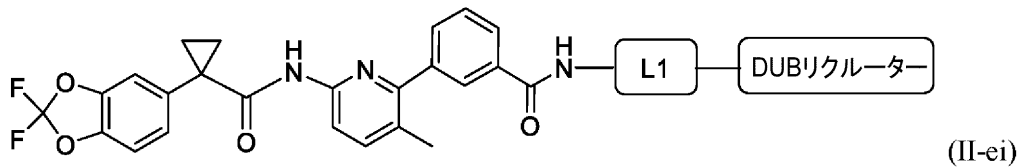
20

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体（式中、L1及びDUBリクルーターは、式（I）に関して定義されるとおりである）を有する。

【0054】

いくつかの実施形態では、式（I）の二機能性化合物は、構造（II-ei）：

【化 2 9】



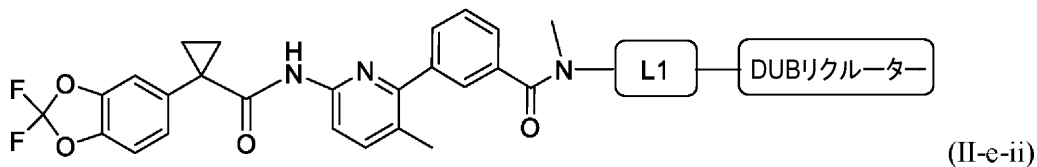
30

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体（式中、L1及びDUBリクルーターは、式（I）に関して定義されるとおりである）を有する。

【0055】

いくつかの実施形態では、式（I）の二機能性化合物は、構造（II-e-ii）：

【化 3 0】



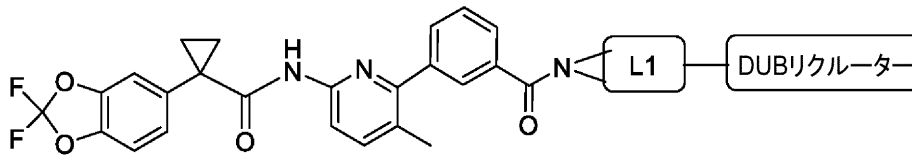
40

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体（式中、L1及びDUBリクルーターは、式（I）に関して定義されるとおりである）を有する。

【0056】

50

いくつかの実施形態では、式 (I) の二機能性化合物は、構造 (I I - e - i i i) :
【化 3 1】



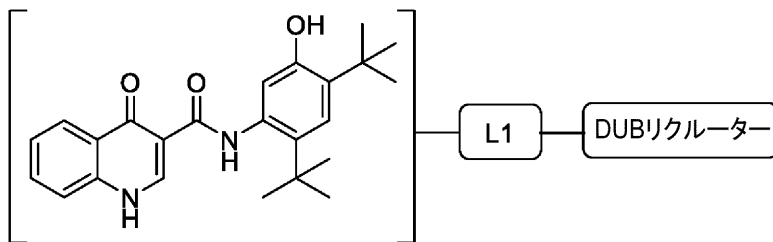
(II-e-iii)

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体 (式中、L 1 及び D U B リクルーターは、式 (I) に関して定義されるとおりである) を有する。 10

【0057】

いくつかの実施形態では、標的リガンドは、アイバカフトールの誘導体である。いくつかの実施形態では、式 (I) の二機能性化合物は、構造 (I I - f) :

【化 3 2】



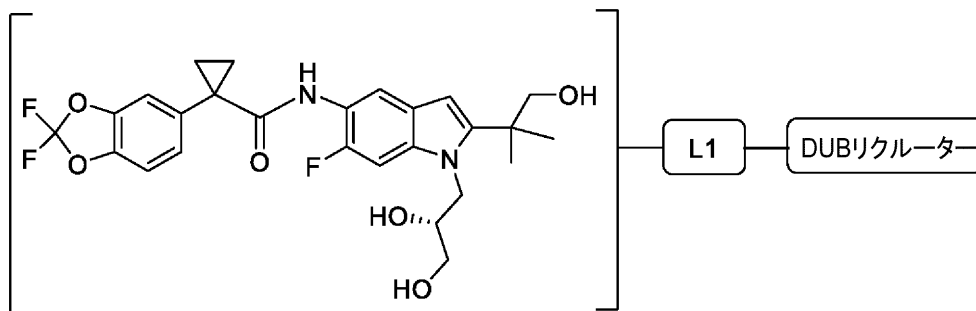
(II-f)

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体 (式中、L 1 及び D U B リクルーターは、式 (I) に関して定義されるとおりである) を有する。 20

【0058】

いくつかの実施形態では、標的リガンドは、テザカフトールの誘導体である。いくつかの実施形態では、式 (I) の二機能性化合物は、構造 (I I - g) :

【化 3 3】



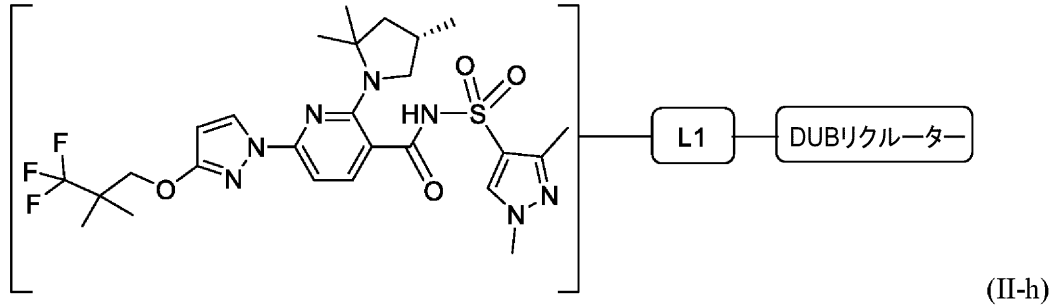
(II-g)

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体 (式中、L 1 及び D U B リクルーターは、式 (I) に関して定義されるとおりである) を有する。 40

【0059】

いくつかの実施形態では、標的リガンドは、エレキサカフトールの誘導体である。いくつかの実施形態では、式 (I) の二機能性化合物は、構造 (I I - h) :

【化34】



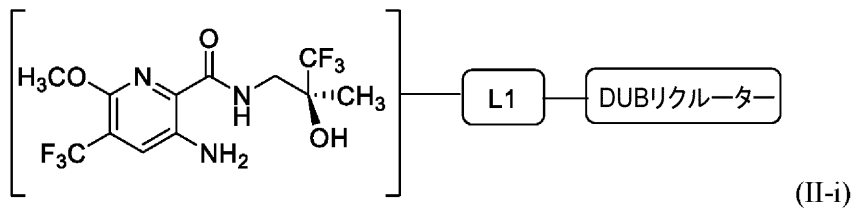
10

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体（式中、L1及びDUBリクレーターは、式(I)に関して定義されるとおりである）を有する。

【0060】

いくつかの実施形態では、標的リガンドは、イセンチカフトールの誘導体である。いくつかの実施形態では、式(I)の二機能性化合物は、構造(II-i)：

【化35】



20

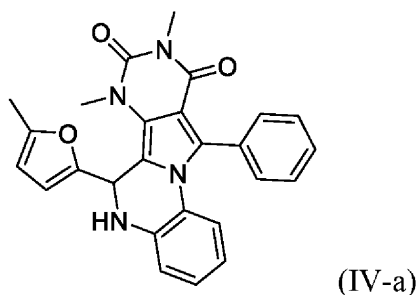
又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体（式中、L1及びDUBリクレーターは、式(I)に関して定義されるとおりである）を有する。

【0061】

標的リガンドは、標的タンパク質の活性を調節する場合があるか又は調節しない場合がある（例えば、活性を低減するか又は阻害する）。いくつかの実施形態では、標的リガンドは、CFTR阻害剤であり、標的リガンドのCFTRへの結合は、その活性を、例えば、約1、2、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50%、又はそれを超えて低減する。いくつかの実施形態では、標的リガンドは、各々が全体として参照により本明細書に組み込まれる国際公開第2014/097147号パンフレット；国際公開第2014/097148号パンフレット；Verkman et al (2009) J Med Chem 6447；及びVerkman et al (2013) ACS Med Chem Lett 456のいずれかに記載されるCFTR阻害剤である。いくつかの実施形態では、標的リガンドは、三環系CFTR阻害剤である。いくつかの実施形態では、標的リガンドは、式(IV-a)：

30

【化36】



40

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは

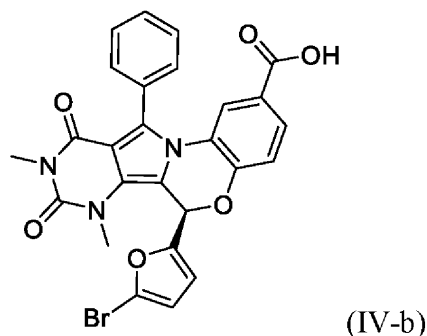
50

は互変異性体の構造である。いくつかの実施形態では、標的リガンドは、P P Q - 1 0 2 又はその誘導体である。

【0062】

いくつかの実施形態では、標的リガンドは、式(IV-b)：

【化37】



10

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体の構造である。いくつかの実施形態では、標的リガンドは、B P O - 2 7 又はその誘導体である。

【0063】

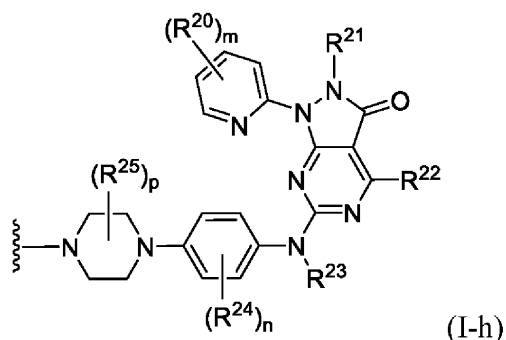
いくつかの実施形態では、標的リガンドは、キナーゼ阻害剤である。いくつかの実施形態では、標的リガンドは、腫瘍抑制因子キナーゼ阻害剤、例えば、W E E 1 阻害剤である。例示的なW E E 1 阻害剤としては、A Z D 1 7 7 5 (すなわち、M K 1 7 7 5、アダボセルチブ)、M K - 3 6 5 2、又はその関連する誘導体が挙げられる。いくつかの実施形態では、標的リガンドは、A Z D 1 7 7 5 又はその関連する誘導体である。いくつかの実施形態では、標的リガンドは、各々が全体として参照により本明細書によって組み込まれる国際公開第2007/126122号パンフレット、国際公開第2011/035743号パンフレット、国際公開第2008/153207号パンフレット、国際公開第2009/151997号パンフレット、及び米国特許出願公開第2011/1035601号明細書の1つ以上において開示される化合物である。

20

【0064】

いくつかの実施形態では、標的リガンドは、式(I-h)：

【化38】



40

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体(式中、各 R^{20} 、 R^{24} 、及び R^{25} は、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、ハロ、シアノ、 $-OR^A$ 、 $-C(O)N(R^B)(R^C)$ 、又は $-N(R^B)CO(R^D)$ であり； R^{21} 及び R^{23} は、それぞれ独立して、H又は C_{1-6} アルキルであり； R^{22} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、ハロ、シアノ、 $-OR^A$ 、 $-C(O)N(R^B)(R^C)$ 、又は $-N(R^B)CO(R^D)$ であり； R^A 、 R^B 、 R^C 、及び R^D は、それぞれ独

50

立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり； m 及び n は、それぞれ独立して、0、1、2、3、又は4であり； p は、0、1、2、3、4、5、6、7、又は8であり；及び
【化39】



は、式(I)におけるL1への結合点を意味する)の構造を有する。

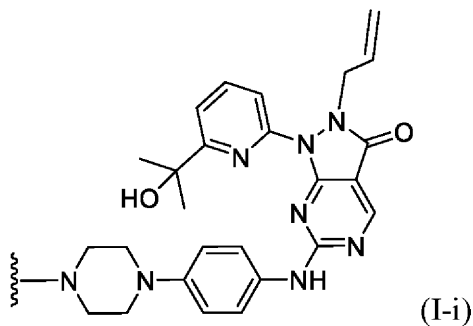
【0065】

いくつかの実施形態では、 R^{20} は、 C_{1-6} ヘテロアルキル(例えば、 $C(CH_3)OH$)である。いくつかの実施形態では、 R^{21} は、 C_{1-6} アルケニル(例えば、 $CH_2CH=CH_2$)である。いくつかの実施形態では、 R^{22} は、Hである。いくつかの実施形態では、 R^{23} は、Hである。いくつかの実施形態では、 m は、1である。いくつかの実施形態では、 n 及び p の各々は、独立して、0である。

【0066】

いくつかの実施形態では、標的リガンドは、AZD1775又はその誘導体である。いくつかの実施形態では、標的リガンドは、式(I-i)：

【化40】



又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体(式中、

【化41】



は、式(I)におけるL1への結合点を意味する)

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体(式中、

【化42】



は、式(I)におけるL1への結合点を意味する)の構造を有する。

【0067】

いくつかの実施形態では、式(I)の二機能性化合物は、構造(II-j)：

10

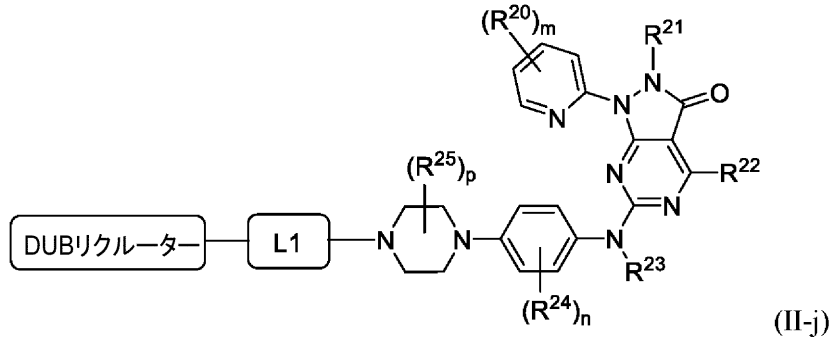
20

30

40

50

【化 4 3】



10

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体（式中、各 R^{20} 、 R^{24} 、及び R^{25} は、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、ハロ、シアノ、 $-OR^A$ 、 $-C(O)N(R^B)(R^C)$ 、又は $-N(R^B)CO(R^D)$ ）であり； R^{21} 及び R^{23} は、それぞれ独立して、H 又は C_{1-6} アルキルであり； R^{22} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、ハロ、シアノ、 $-OR^A$ 、 $-C(O)N(R^B)(R^C)$ 、又は $-N(R^B)CO(R^D)$ ）であり； R^A 、 R^B 、 R^C 、及び R^D は、それぞれ独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり； m 及び n は、それぞれ独立して、0、1、2、3、又は4であり； p は、0、1、2、3、4、5、6、7、又は8であり；及び $L1$ 及び DUB リクルーターは、式 (I) に関して定義されるとおりである）を有する。

20

【0068】

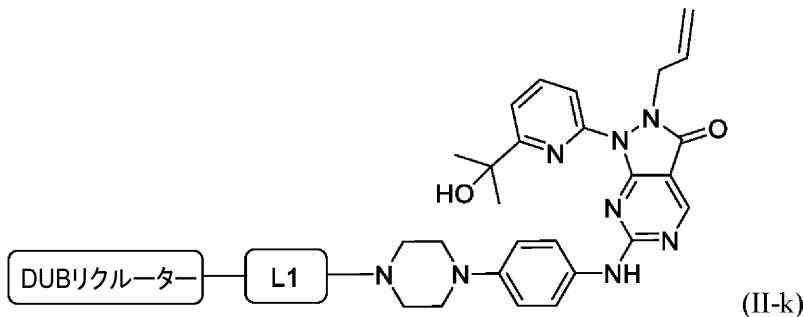
いくつかの実施形態では、 R^{20} は、 C_{1-6} ヘテロアルキル（例えば、 $C(CH_3)OH$ ）である。いくつかの実施形態では、 R^{21} は、 C_{1-6} アルケニル（例えば、 $CH_2CH=CH_2$ ）である。いくつかの実施形態では、 R^{22} は、H である。いくつかの実施形態では、 R^{23} は、H である。いくつかの実施形態では、 m は、1 である。いくつかの実施形態では、 n 及び p の各々は、独立して、0 である。

30

【0069】

いくつかの実施形態では、式 (I) の二機能性化合物は、構造 (II-k) :

【化 4 4】



40

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体（式中、 $L1$ 及び DUB リクルーターは、式 (I) に関して定義されるとおりである）を有する。

【0070】

リンカー

本開示は、リンカー（すなわち、 $L1$ ）によって分離された標的リガンド及び DUB リクルーターを含む二機能性化合物を特徴とする。いくつかの実施形態では、リンカーは、

50

標的リガンドに共有結合される。いくつかの実施形態では、リンカーは、DUBリクレーターに共有結合される。いくつかの実施形態では、リンカーは、標的リガンド及びDUBリクレーターの両方に共有結合される。

【0071】

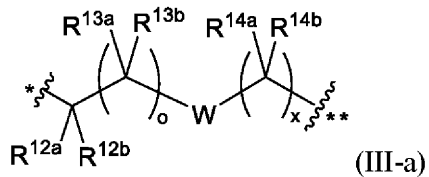
リンカーは、切断可能なリンカー又は切断不可能なリンカーであり得る。いくつかの実施形態では、リンカーは、切断不可能なリンカーである。いくつかの実施形態では、リンカーは、生理的条件下で分解されないか又は加水分解されない。いくつかの実施形態では、リンカーは、例えば、試料又は対象の細胞（例えば、細胞小器官）又は血清において切断可能ではない結合を含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、エーテル、アミン、アルコキシ、アリー

10

【0072】

いくつかの実施形態では、リンカー（例えば、L1）は、式(III-a)：

【化45】



20

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体（式中、 R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{13a} 、 R^{13b} 、 R^{14a} 、及び R^{14b} は、それぞれ独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、ハロ、シアノ、又は $-OR^A$ であるか；又は R^{12a} 及び R^{12b} 、 R^{13a} 及び R^{13b} 、並びに R^{14a} 及び R^{14b} の各々を独立して、それらが結合される炭素原子と合わせて、オキシ基を形成してもよく；Wは、 $C(R^{15a})(R^{15b})$ 、O、 $N(R^{16})$ 、又はSであり； R^{15a} 及び R^{15b} は、それぞれ独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、ハロ、シアノ、又は $-OR^A$ であるか；又は R^{15a} 及び R^{15b} を、それらが結合される炭素原子と合わせて、オキシ基を形成し； R^{16} は、H又は C_{1-6} アルキルであり； R^A は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり；o及びxは、それぞれ独立して、0と10の間の整数であり；

30

【化46】



は、式(I)における標的リガンドへの結合点を意味し；及び

【化47】



40

は、式(I)におけるDUBリクレーターへの結合点を意味する)の構造を有する。

【0073】

いくつかの実施形態では、 R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{13a} 、及び R^{13b} の各々は、独立して、Hである。いくつかの実施形態では、 R^{14a} 及び R^{14b} の各々を、それらが結合される炭素原子と合わせて、オキシ基を形成する。いくつかの実施形態では、Wは、 $N(R^{16})$ （例えば、NH）である。いくつかの実施形態では、oは、2、3、4、5、及び6から選択される。いくつかの実施形態では、pは、1、2、及び3から選択される

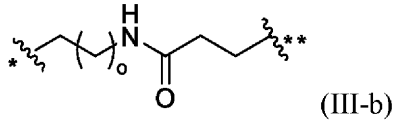
50

°

【 0 0 7 4 】

いくつかの実施形態では、L 1 は、式 (I I I - b) :

【 化 4 8 】



又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体（式中、 o は、0 と 10 の間の整数であり；

【 化 4 9 】



は、式 (I) における標的リガンドへの結合点を意味し；及び

【 化 5 0 】

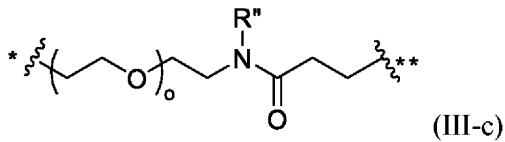


は、式 (I) における D U B リクルーターへの結合点を意味する) の構造を有する。

【 0 0 7 5 】

いくつかの実施形態では、L 1 は、式 (I I I - c) :

【 化 5 1 】



又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体（式中、 R'' は、H 又は C_6 アルキルであり、 o は、0 と 10 の間の整数であり；

【 化 5 2 】



は、式 (I) における標的リガンドへの結合点を意味し；及び

【 化 5 3 】



は、式 (I) における D U B リクルーターへの結合点を意味する) の構造を有する。いくつかの実施形態では、 o は、1 である。いくつかの実施形態では、 o は、2 である。いくつかの実施形態では、 o は、3 である。

【 0 0 7 6 】

いくつかの実施形態では、リンカー（例えば、L 1）は、

10

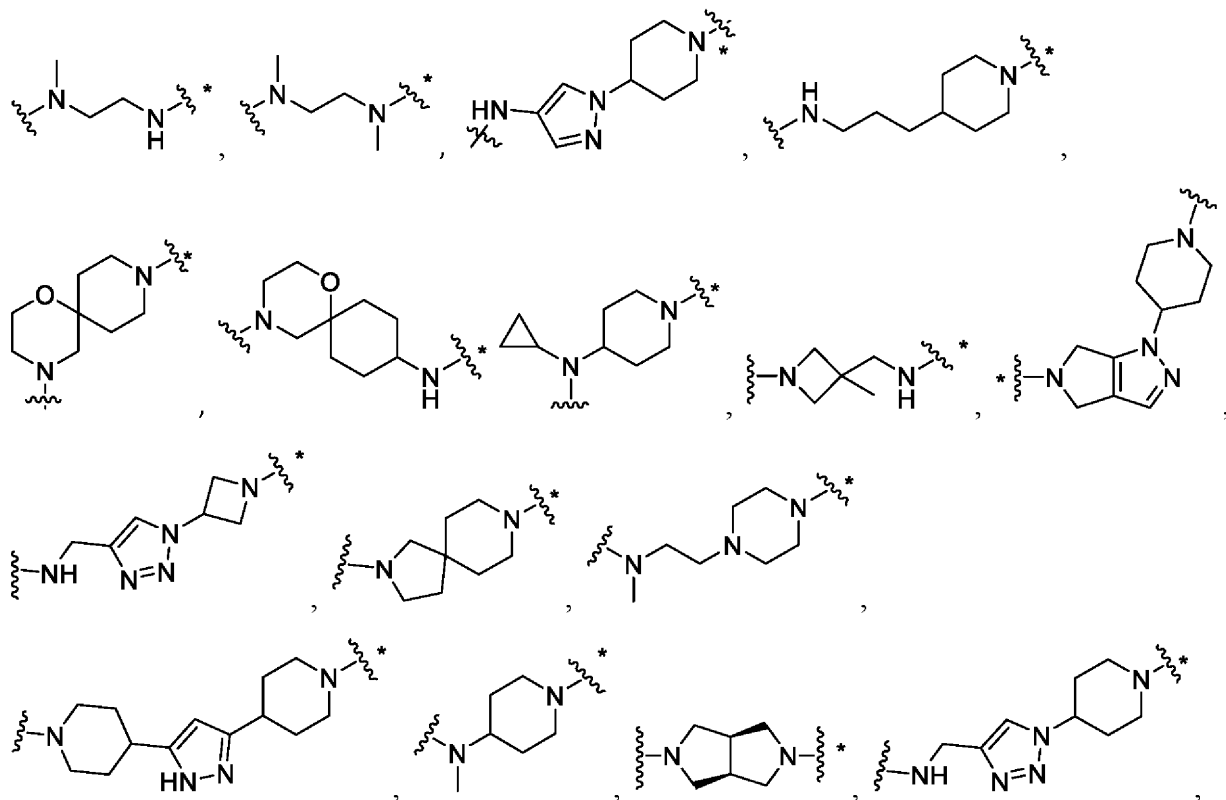
20

30

40

50

【化 5 4】



10

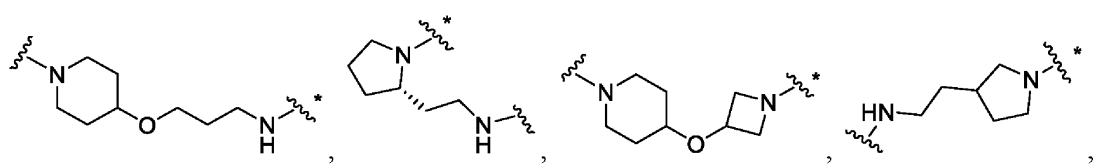
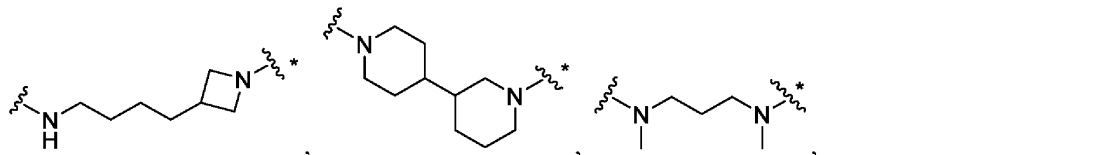
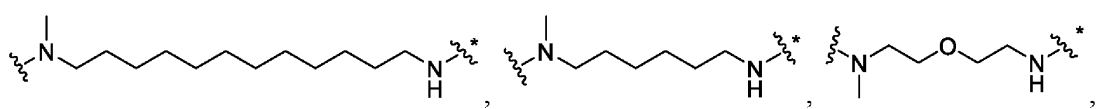
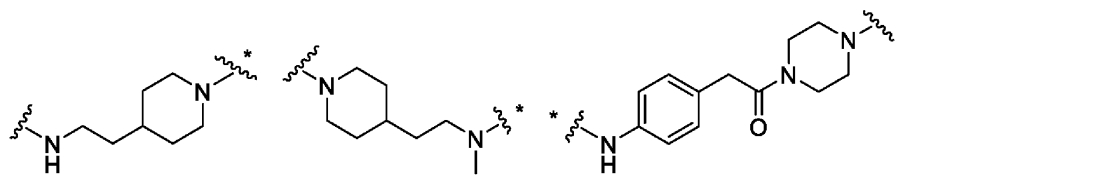
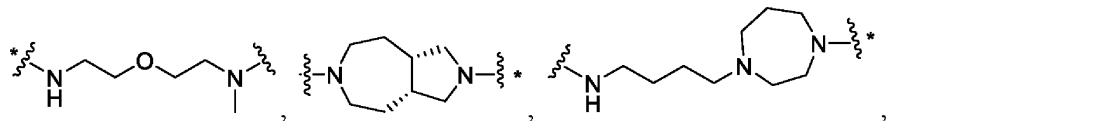
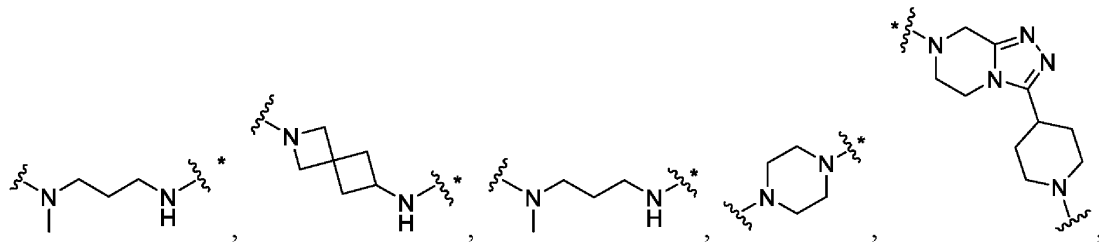
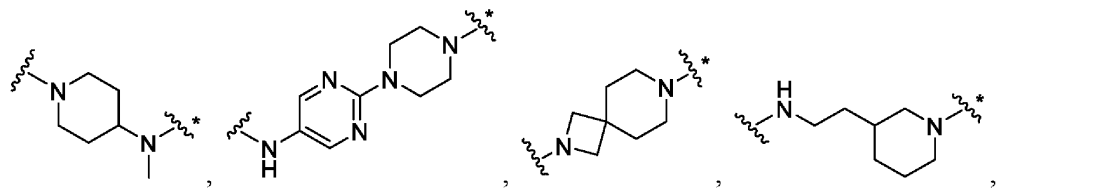
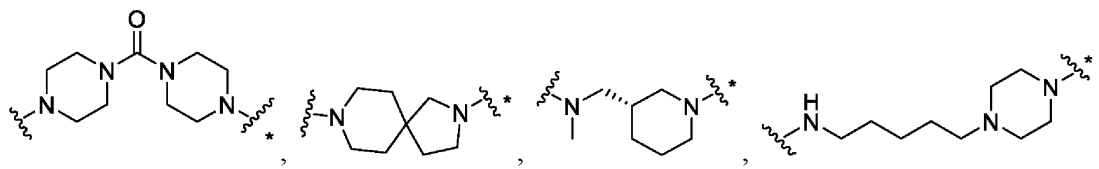
20

30

40

50

【化 5 5】



10

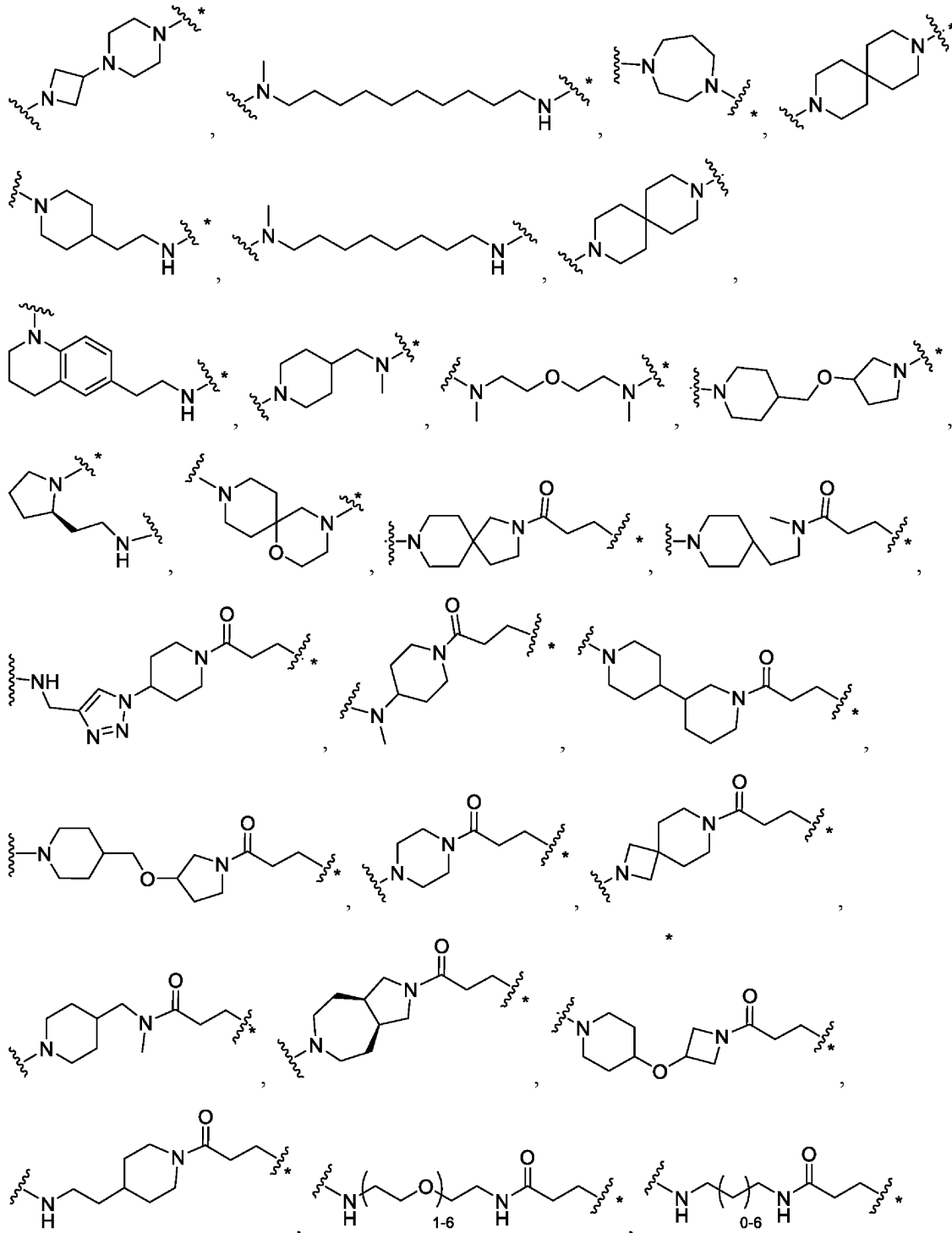
20

30

40

50

【化56】



10

20

30

40

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体（式中、「*」は、標的リガンド又はDUBリクルーターへの結合点を意味する）からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、リンカー（例えば、L1）は、本明細書に記載されるリンカーの変形体であり、例えば、リンカー（例えば、L1）は、例えば、標的リガンド又はDUBリクルーターへの結合点で追加のC₁~C₆アルキル又はC₁~C₆ヘテロアルキル部分を含む。

【0077】

いくつかの実施形態では、リンカーは、切断可能なリンカー、例えば、生理的条件下で分解されるか又は加水分解されるリンカーである。いくつかの実施形態では、リンカーは、

50

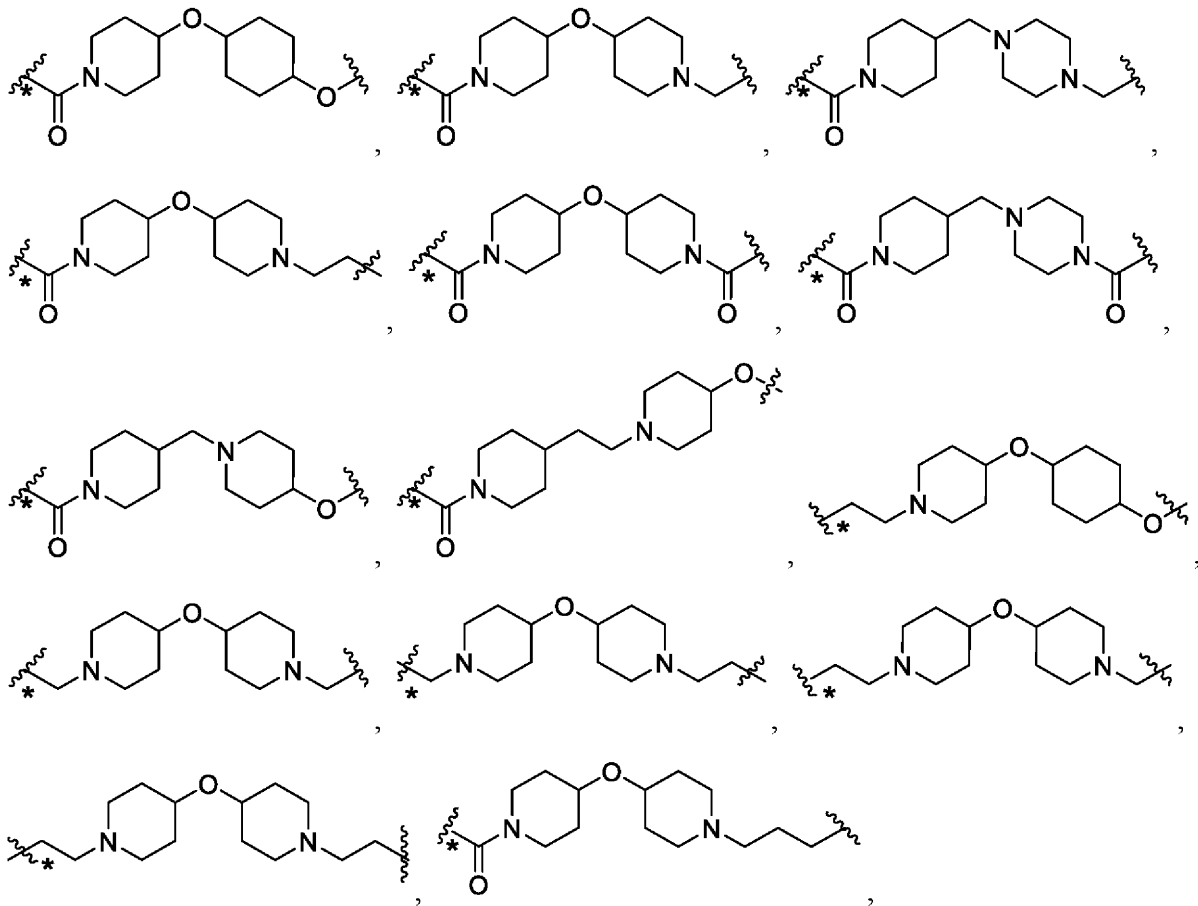
例えば、試料又は対象の細胞（例えば、細胞小器官）又は血清において切断可能な結合を含む。例えば、リンカーは、pH感受性（例えば、酸に不安定又は塩基に不安定）であり得るか又は酵素の作用により切断され得る。ある実施形態では、リンカーの加水分解の速度は、酵素の非存在下でのリンカーの加水分解の速度と比較して少なくとも0.5倍（例えば、少なくとも1、1.5、2、2.5、3、4、5、7.5、10、12.5、15、20、25、50、75、100、250、500、750、1000倍又はそれ以上）増大される。いくつかの実施形態では、酵素は、エステラーゼである。ある実施形態では、リンカーは、エステル、ジスルフィド、チオール、ヒドラゾン、エーテル、又はアミドを含む。

【0078】

10

ある実施形態では、リンカー（例えば、L1）は、

【化57】



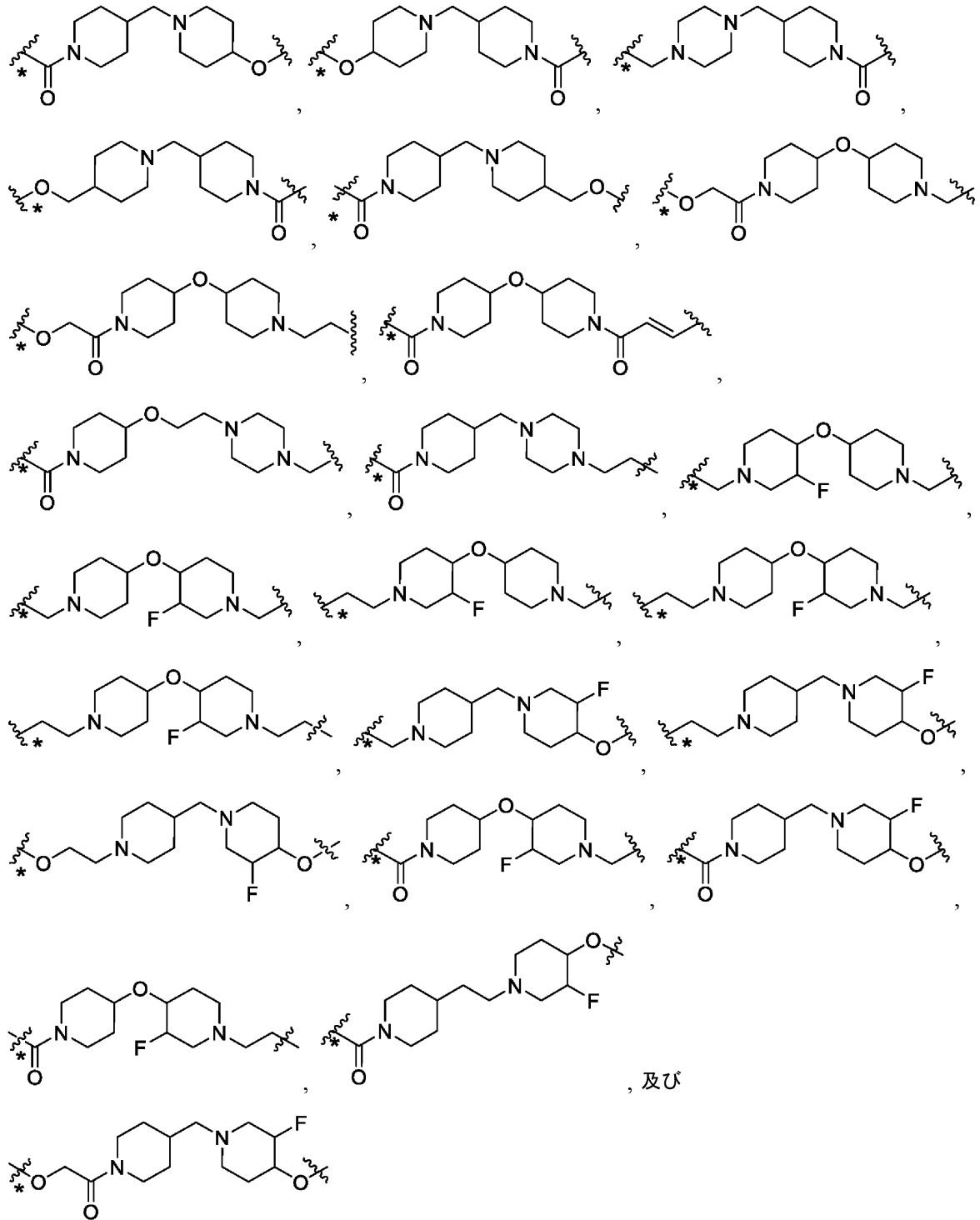
20

30

40

50

【化 5 8】



10

20

30

40

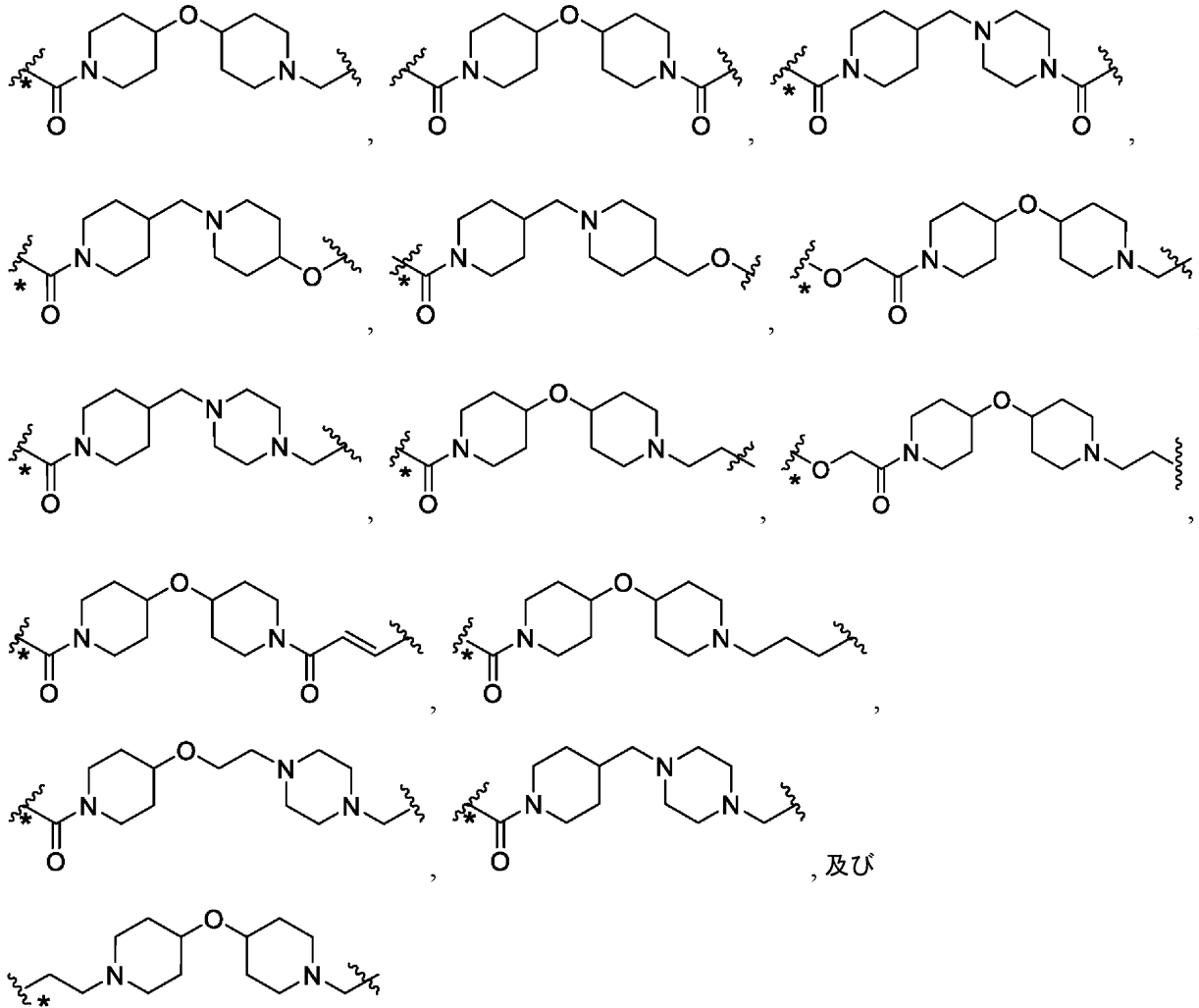
又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体（式中、「*」は、標的リガンド又はDUBリクルーターへの結合点を意味する）からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、リンカー（例えば、L1）は、本明細書に記載されるリンカーの変形体であり、例えば、リンカー（例えば、L1）は、例えば、標的リガンド又はDUBリクルーターへの結合点で追加のC₁~C₆アルキル又はC₁~C₆ヘテロアルキル部分を含む。

【0079】

ある実施形態では、リンカー（例えば、L1）は、

50

【化59】

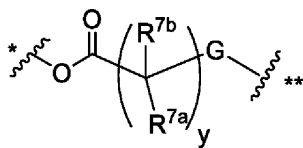


又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体（式中、「*」は、標的リガンド又はDUBリクレーターへの結合点を意味する）からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、リンカー（例えば、L1）は、本明細書に記載されるリンカーの変形体であり、例えば、リンカー（例えば、L1）は、例えば、標的リガンド又はDUBリクレーターへの結合点で追加のC₁~C₆アルキル又はC₁~C₆ヘテロアルキル部分を含む。

【0080】

ある実施形態では、L1は、式(L1-I)：

【化60】



(L1-I)

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体（式中、R^{7a}及びR^{7b}の各々は、独立して、H、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₁~6ヘテロアルキル、シクロアルキル、及びハロであり；Gは、存在しない、C₁~6アルキル、C₁~6ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アリール-(C₁~6)アルキレン、ヘテロアリール

10

20

30

40

50

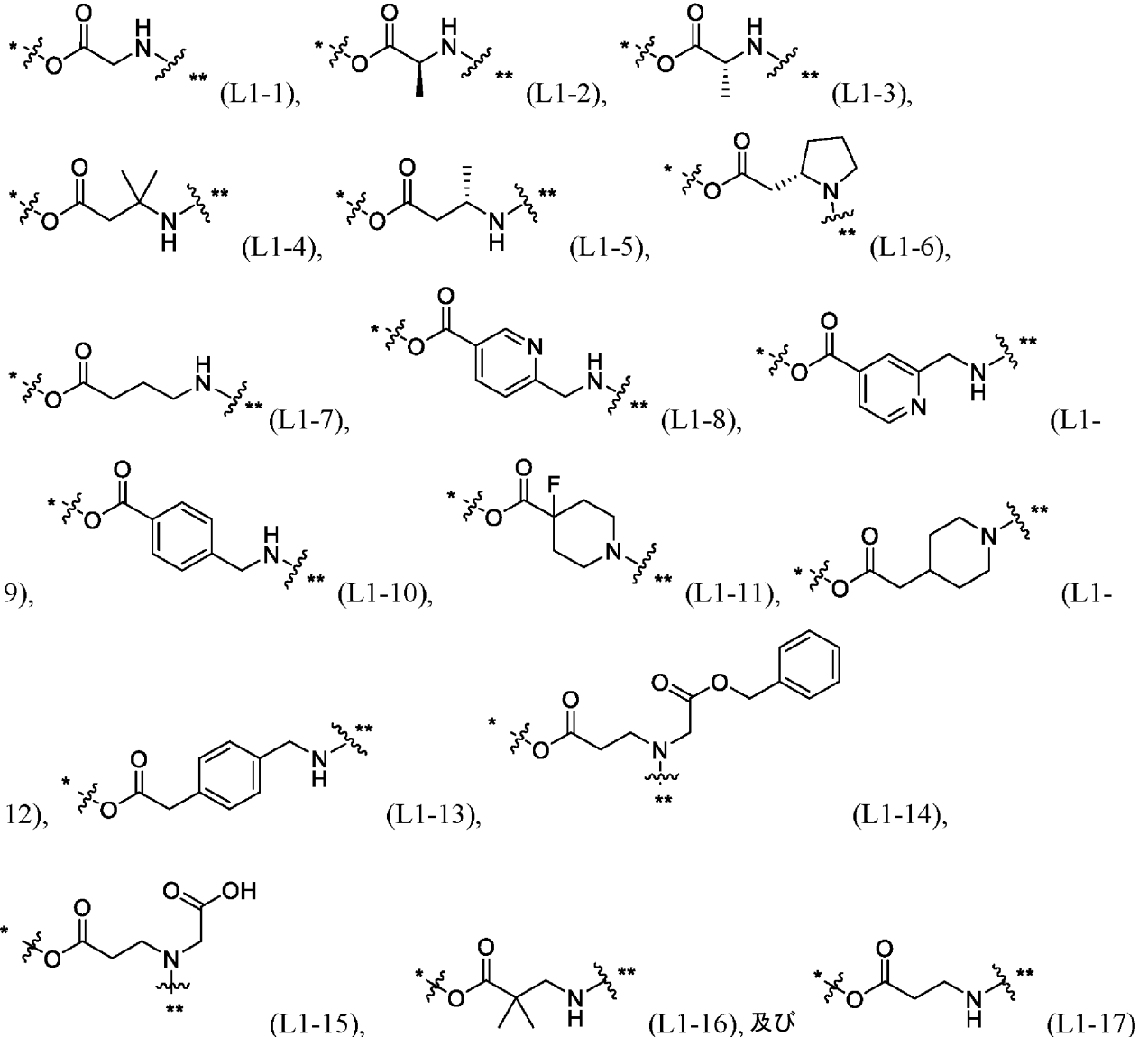
- (C₁~6)アルキレン、アリール-(C₁~6)ヘテロアルキレン、ヘテロアリール-(C₁~6)ヘテロアルキレン、又は-NR'- (式中、R'は、H、C₁~6アルキル、又は-(CH₂)₁₋₂-C(O)₂Hであり、各アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールは、R^cの0~6個の存在により置換され、R^cは、ハロ、-C(O)OCH₂-アリール、及び-C(O)OCH₂-ヘテロアリールからなる群から選択され；yは、0、1、2、3、4、又は5であり；及び各「*」及び「**」は、独立して、式(I)における標的リガンド又はDUBリクレーターへの結合点を意味する)の構造を有する。

【0081】

ある実施形態では、L1は、

10

【化61】



20

30

40

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体(式中、「*」及び「**」は、それぞれ独立して、標的リガンド又はDUBリクレーターへの結合点を意味する)からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、リンカー(例えば、L1)は、本明細書に記載されるリンカーの変形体であり、例えば、リンカー(例えば、L1)は、例えば、標的リガンド又はDUBリクレーターへの結合点で追加のC₁~C₆アルキル又はC₁~C₆ヘテロアルキル部分を含む。

【0082】

50

DUBリクルーター

二機能性化合物内のDUBリクルーターは、デユビキチナーゼ内のシステインアミノ酸残基に結合することができる小分子部分である。DUBリクルーターは、共有結合的に又は非共有結合的にデユビキチナーゼに結合し得る。いくつかの実施形態では、DUBリクルーターは、例えば、チオール又はチオエステル結合を介して共有結合的にデユビキチナーゼに結合する。いくつかの実施形態では、DUBリクルーターは、非共有結合的に、例えば、イオン結合によりデユビキチナーゼに結合する。

【0083】

いくつかの実施形態では、DUBリクルーターは、例えば、細胞における、システインプロテアーゼデユビキチナーゼ及びメタロプロテアーゼデユビキチナーゼを含む任意のデユビキチナーゼに結合する。いくつかの実施形態では、DUBリクルーターは、例えば、触媒部位システインアミノ酸残基を含むシステインプロテアーゼデユビキチナーゼに結合する。DUBリクルーターは、完全長デユビキチナーゼ又はその断片に結合し得る。いくつかの実施形態では、DUBリクルーターは、デユビキチナーゼの表面に結合する。いくつかの実施形態では、DUBリクルーターは、デユビキチナーゼの内腔に結合する。いくつかの実施形態では、DUBリクルーターは、BAP1、CYLD、OTUB1、OTUB2、OTUD3、OTUD5、OTUD7A、OTUD7B、TNFAIP3、UCHL1、UCHL3、UCHL5、USP10、USP11、USP12、USP13、USP14、USP15、USP16、USP17L1、USP17L2、USP17L24、USP17L3、USP17L5、USP18、USP19、USP2、USP20、USP21、USP22、USP24、USP25、USP26、USP27X、USP28、USP3、USP30、USP31、USP33、USP34、USP35、USP36、USP37、USP38、USP4、USP40、USP41、USP42、USP43、USP44、USP45、USP46、USP47、USP48、USP49、USP5、USP50、USP51、USP54、USP7、USP8、USP9X、VCIPI1、WDR48、YOD1、ZRANB1、及びZUP1、又はその断片若しくはバリエーションからなる群から選択されるデユビキチナーゼに結合する。いくつかの実施形態では、DUBリクルーターは、WDR48、YOD1、OYUD3、OTUB1、USP8、USP5、USP16、UCHL3、UCHL1、及びUSP14、又はその断片からなる群から選択されるデユビキチナーゼに結合する。いくつかの実施形態では、DUBリクルーターは、WDR48、YOD1、OYUD3、OTUB1、OTUD5、USP8、USP5、USP14、USP15、USP16、UCHL3、及びUCHL1、又はその断片からなる群から選択されるデユビキチナーゼに結合する。いくつかの実施形態では、DUBリクルーターは、OTUB1又はその断片若しくはバリエーションに結合する。いくつかの実施形態では、DUBリクルーターは、OTUD5又はその断片若しくはバリエーションに結合する。いくつかの実施形態では、DUBリクルーターは、USP15又はその断片若しくはバリエーションに結合する。いくつかの実施形態では、DUBリクルーターは、表1で列挙されるデユビキチナーゼに結合する。

【0084】

いくつかの実施形態では、DUBリクルーターは、デユビキチナーゼ内の触媒部位以外の部位に結合する。いくつかの実施形態では、DUBリクルーターは、デユビキチナーゼ内のアロステリック部位に結合する。いくつかの実施形態では、DUBリクルーターのデユビキチナーゼへの結合は、DUBリクルーターの非存在下でのデユビキチナーゼの活性と比較して0.1、0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、又は99%を超えてデユビキチナーゼの活性を調節しない。いくつかの実施形態では、DUBリクルーターのデユビキチナーゼへの結合は、DUBリクルーターの非存在下でのデユビキチナーゼの活性と比較して0.1~50%、1~50%、1~25%、1~10%、0.1~10%、1~5%、又は0.1~2%を超えてデユビキチナーゼの活性を調節しない。いくつかの実施形態では、DUBリクルーターのデ

ユビキチナーゼへの結合は、デユビキチナーゼの活性（例えば、デユビキチナーゼ活性）を実質的に調節（例えば、阻害）しない。

【0085】

いくつかの実施形態では、DUBリクルーターは、デユビキチナーゼ内の触媒部位以外の部位に結合する。いくつかの実施形態では、DUBリクルーターは、デユビキチナーゼ内のアロステリック部位に結合する。いくつかの実施形態では、DUBリクルーターは、デユビキチナーゼ内のシステインのアミノ酸残基に結合する。いくつかの実施形態では、DUBリクルーターは、触媒性アミノ酸残基（例えば、触媒性システインアミノ酸残基）よりアロステリックなアミノ酸残基（例えば、アロステリックなシステインアミノ酸残基）に優先的に結合する。いくつかの実施形態では、DUBリクルーターは、デユビキチナーゼの触媒部位におけるシステインアミノ酸残基（例えば、触媒性システイン）に実質的に結合しない。

10

【0086】

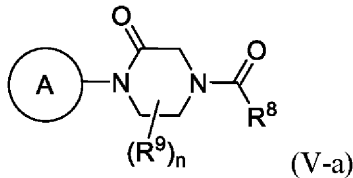
いくつかの実施形態では、DUBリクルーターは、アミド、ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、カルボニル、エステル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、又はアクリルアミドからなる群から選択される官能基を含む。いくつかの実施形態では、DUBリクルーターは、ヘテロシクリル（例えば、ピペラジニル）を含む。いくつかの実施形態では、DUBリクルーターは、アクリルアミド部分を含む。いくつかの実施形態では、DUBリクルーターは、ヘテロアリール（例えば、フラン部分）を含む。

20

【0087】

いくつかの実施形態では、DUBリクルーターは、式（V-a）：

【化62】



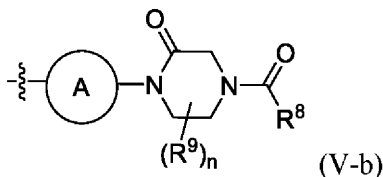
又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体（式中、環Aは、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり、各々が、0～12個の R^{10} で置換され； R^8 は、H、 C_{1-6} アルキル、又は求電子部分であり；各 R^9 は、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、ハロ、又は $-OR^A$ であり；各 R^{10} は、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、又はハロであり； R^A は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、ハロ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり；及びnは、0、1、2、3、4、5、又は6である）の構造を有する。

30

【0088】

いくつかの実施形態では、DUBリクルーターは、式（V-b）：

【化63】



又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体（式中、環Aは、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロ

50

アリールであり、各々が、0～12個の R^{10} で置換され； R^8 は、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、又は求電子部分であり；各 R^9 は、独立して、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_1\sim 6$ ヘテロアルキル、ハロ、又は $-OR^A$ であり；各 R^{10} は、独立して、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_1\sim 6$ ヘテロアルキル、又はハロであり； R^A は、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_1\sim 6$ ヘテロアルキル、ハロ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり；及びnは、0、1、2、3、4、5、又は6であり、

【化64】



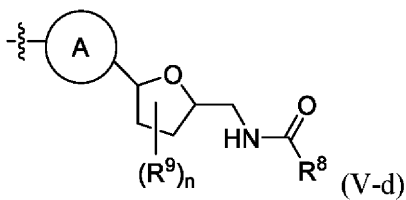
10

は、式(I)におけるL1への結合点を意味する)の構造を有する。

【0089】

いくつかの実施形態では、DUBリクレーターは、式(V-d)：

【化65】



20

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体(式中、環Aは、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり、各々が、0～12個の R^{10} で置換され； R^8 は、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、又は求電子部分であり；各 R^9 は、独立して、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_1\sim 6$ ヘテロアルキル、ハロ、又は $-OR^A$ であり；各 R^{10} は、独立して、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_1\sim 6$ ヘテロアルキル、又はハロであり； R^A は、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_1\sim 6$ ヘテロアルキル、ハロ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり；及びnは、0、1、2、3、4、5、又は6であり、

30

【化66】

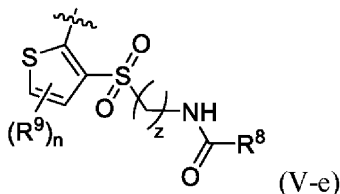


は、式(I)におけるL1への結合点を意味する)の構造を有する。

【0090】

いくつかの実施形態では、DUBリクレーターは、式(V-e)：

【化67】



40

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体(式中、 R^8 は、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、又は求電子部分であり；各 R^9 は、独立して、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_1\sim 6$ ヘテロアルキル、ハロ、又は $-OR^A$ であり；及びnは、0、1、又は2であり、

50

【化 6 8】

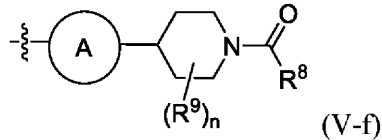
┌

は、式 (I) における L 1 への結合点を意味する) の構造を有する。

【 0 0 9 1】

いくつかの実施形態では、DUBリクレーターは、式 (V - f) :

【化 6 9】



10

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体 (式中、環 A は、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり、各々が、0 ~ 12 個の R^{10} で置換され ; R^8 は、H、 C_{1-6} アルキル、又は求電子部分であり ; 各 R^9 は、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、ハロ、又は $-OR^A$ であり ; 各 R^{10} は、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、又はハロであり ; R^A は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、ハロ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり ; 及び n は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、又は 9 であり、

20

【化 7 0】

┌

は、式 (I) における L 1 への結合点を意味する) の構造を有する。

【 0 0 9 2】

いくつかの実施形態では、環 A は、ヘテロアリール (例えば、単環式ヘテロアリール) である。いくつかの実施形態では、環 A は、5 員ヘテロアリール (例えば、フラニル) である。いくつかの実施形態では、 R^8 は、求電子部分である。いくつかの実施形態では、 R^8 は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、ハロ、シアノ、アジド、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、0 ~ 12 個の R^{10} で置換される。いくつかの実施形態では、 R^8 は、 C_{2-6} アルケニル (例えば、 $CH=CH_2$) である。いくつかの実施形態では、n は、0 である。

30

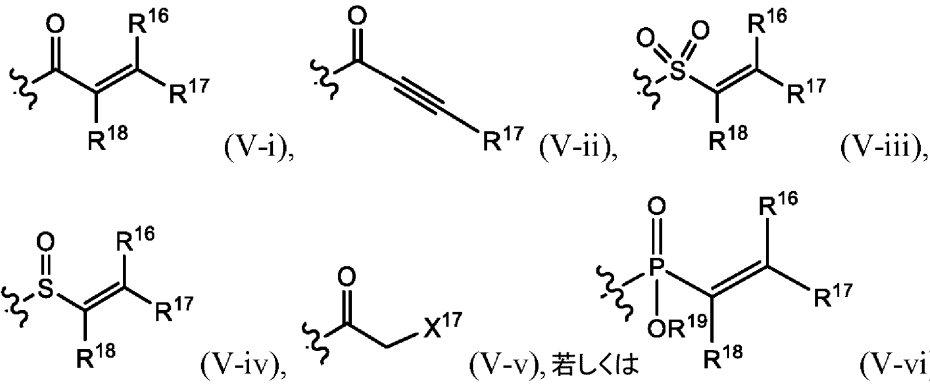
【 0 0 9 3】

いくつかの実施形態では、 R^8 は、求電子部分である。いくつかの実施形態では、 R^8 は、

40

50

【化 7 1】



10

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体（式中、

R^{16} は、H、ハロゲン、 $-CX^{16}3$ 、 $-CHX^{16}2$ 、 $-CH_2X^{16}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_n16R^{16A}$ 、 $-SO_v16NR^{16A}R^{16B}$ 、 $NHNR^{16A}R^{16B}$ 、 $ONR^{16A}R^{16B}$ 、 $NHC(O)NHNR^{16A}R^{16B}$ 、 $-N(O)_{m16}$ 、 $-NR^{16A}R^{16B}$ 、 $-C(O)R^{16A}$ 、 $-C(O)-OR^{16A}$ 、 $-C(O)NR^{16A}R^{16B}$ 、 $-OR^{16A}$ 、 $NHC(O)NR^{16A}R^{16B}$ 、 $-NR^{16A}SO_2R^{16B}$ 、 $-NR^{16A}C(O)R^{16B}$ 、 $-NR^{16A}C(O)OR^{16B}$ 、 $-NR^{16A}OR^{16B}$ 、 $-OCX^{16}3$ 、 $-OCHX^{16}2$ 、 $-OCH_2X^{16}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールであり、各アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、0 ~ 12 個の R^{25} で置換され；

R^{17} は、H、ハロゲン、 $-CX^{17}3$ 、 $-CHX^{17}2$ 、 $-CH_2X^{17}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_n17R^{17A}$ 、 $-SO_v17NR^{17A}R^{17B}$ 、 $NHNR^{17A}R^{17B}$ 、 $ONR^{17A}R^{17B}$ 、 $NHC(O)NHNR^{17A}R^{17B}$ 、 $NHC(O)NR^{17A}R^{17B}$ 、 $-N(O)_{m17}$ 、 $-NR^{17A}R^{17B}$ 、 $-C(O)R^{17A}$ 、 $-C(O)-OR^{17A}$ 、 $-C(O)NR^{17A}R^{17B}$ 、 $-OR^{17A}$ 、 $-NR^{17A}SO_2R^{17B}$ 、 $-NR^{17A}C(O)R^{17B}$ 、 $-NR^{17A}C(O)OR^{17B}$ 、 $-NR^{17A}OR^{17B}$ 、 $-OCX^{17}3$ 、 $-OCHX^{17}2$ 、 $-OCH_2X^{17}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり、各アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、0 ~ 12 個の R^{25} で置換され；

R^{18} は、H、ハロゲン、 $-CX^{18}3$ 、 $-CHX^{18}2$ 、 $-CH_2X^{18}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_n18R^{18A}$ 、 $-SO_v18NR^{18A}R^{18B}$ 、 $NHNR^{18A}R^{18B}$ 、 $ONR^{18A}R^{18B}$ 、 $NHC(O)NHNR^{18A}R^{18B}$ 、 $NHC(O)NR^{18A}R^{18B}$ 、 $-N(O)_{m18}$ 、 $-NR^{18A}R^{18B}$ 、 $-C(O)R^{18A}$ 、 $-C(O)-OR^{18A}$ 、 $-C(O)NR^{18A}R^{18B}$ 、 $-OR^{18A}$ 、 $-NR^{18A}SO_2R^{18B}$ 、 $-NR^{18A}C(O)R^{18B}$ 、 $-NR^{18A}C(O)OR^{18B}$ 、 $-NR^{18A}OR^{18B}$ 、 $-OCX^{18}3$ 、 $-OCHX^{18}2$ 、 $-OCH_2X^{18}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり、各アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、0 ~ 12 個の R^{25} で置換され；

R^{19} は、H、ハロゲン、 $-CX^{19}3$ 、 $-CHX^{19}2$ 、 $-CH_2X^{19}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_n19R^{19A}$ 、 $-SO_v19NR^{19A}R^{19B}$ 、 $NHNR^{19A}R^{19B}$ 、 $ONR^{19A}R^{19B}$ 、 $NHC(O)NHNR^{19A}R^{19B}$ 、 $NHC(O)NR^{19A}R^{19B}$ 、 $-N(O)_{m19}$ 、 $-NR^{19A}R^{19B}$ 、 $-C(O)R^{19A}$ 、 $-C(O)-OR^{19A}$ 、 $-C(O)NR^{19A}R^{19B}$ 、 $-OR^{19A}$ 、 $-NR^{19A}SO_2R^{19B}$ 、 $-NR^{19A}C(O)R^{19B}$ 、 $-NR^{19A}C(O)OR^{19B}$ 、 $-NR^{19A}OR^{19B}$ 、 $-OCX^{19}3$ 、 $-OCHX^{19}2$ 、 $-OCH_2X^{19}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり、各アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、0 ~ 12 個の R^{25} で置換され；

50

9_3 、 $-OCHX^{19}_2$ 、 $-OCH_2X^{19}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり、各アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、0~12個の R^{25} で置換され；

R^{16A} 、 R^{16B} 、 R^{17A} 、 R^{17B} 、 R^{18A} 、 R^{18B} 、 R^{19A} 、及び R^{19B} は、それぞれ独立して、 H 、 $-CX_3$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールであるか；又は

同じ窒素原子に結合された R^{16A} 及び R^{16B} 置換基は、任意選択により、結合されてヘテロシクリル又はヘテロアリールを形成してもよく；

同じ窒素原子に結合された R^{17A} 及び R^{17B} 置換基は、任意選択により、結合されてヘテロシクリル又はヘテロアリールを形成してもよく；

同じ窒素原子に結合された R^{18A} 及び R^{18B} 置換基は、任意選択により、結合されてヘテロシクリル又はヘテロアリールを形成してもよく；

同じ窒素原子に結合された R^{19A} 及び R^{19B} 置換基は、任意選択により、結合されてヘテロシクリル又はヘテロアリールを形成してもよく；

各 X 、 X^{16} 、 X^{17} 、 X^{18} 、及び X^{19} は、独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ であり；

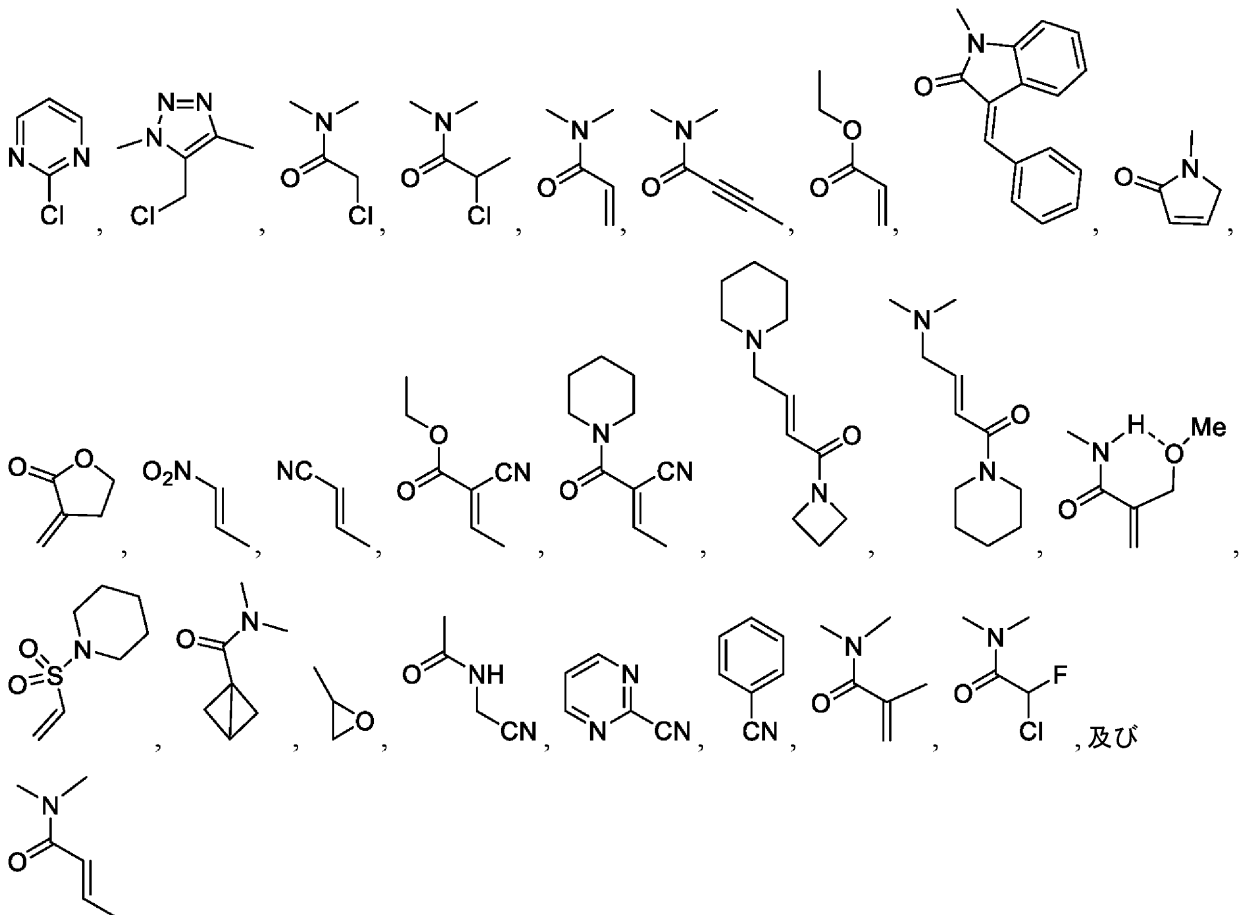
n_{16} 、 n_{17} 、 n_{18} 、及び n_{19} は、独立して、0~4の整数であり；及び

m_{16} 、 m_{17} 、 m_{18} 、 m_{19} 、 v_{16} 、 v_{17} 、 v_{18} 、及び v_{19} は、独立して、1又は2である)の1つから選択される構造である。

【0094】

いくつかの実施形態では、 R^8 は、

【化72】



10

20

30

40

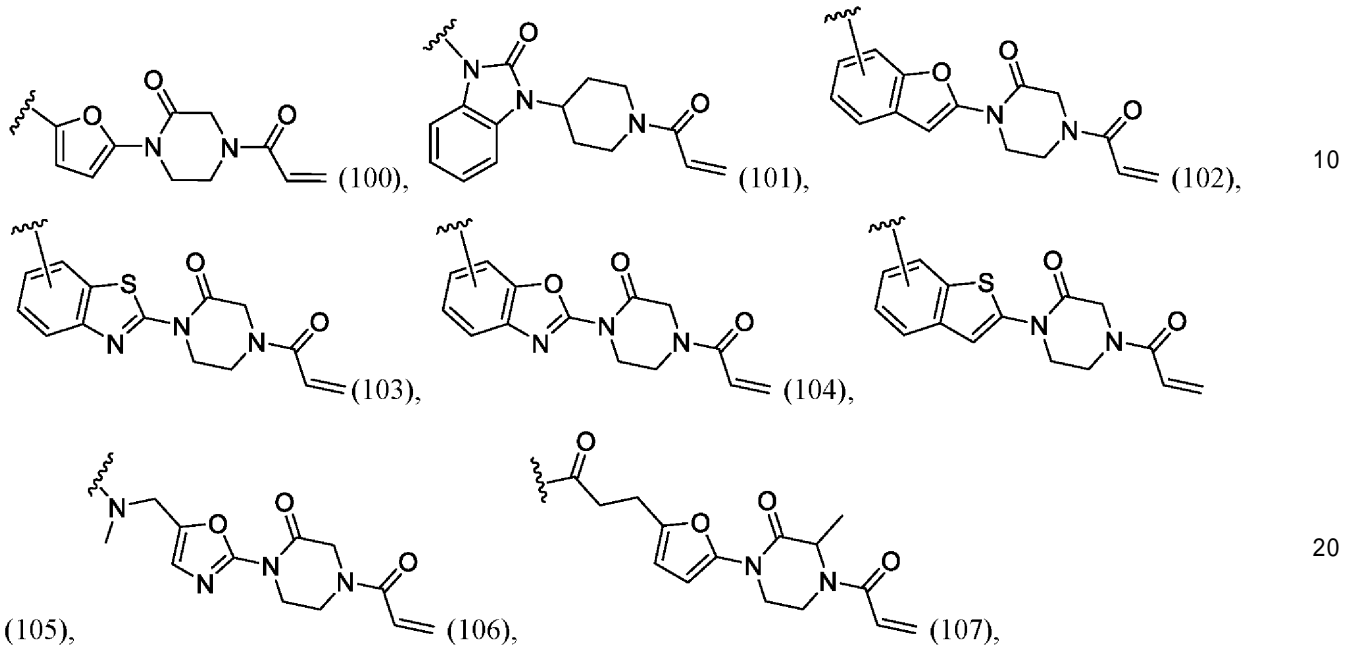
50

からなる群から選択され、及び求電子部分は、任意の位置で式 (V - a) の構造に結合される。

【 0 0 9 5 】

いくつかの実施形態では、DUBリクルーターは、

【 化 7 3 】



10

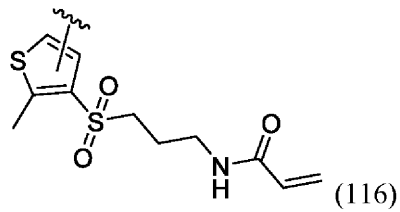
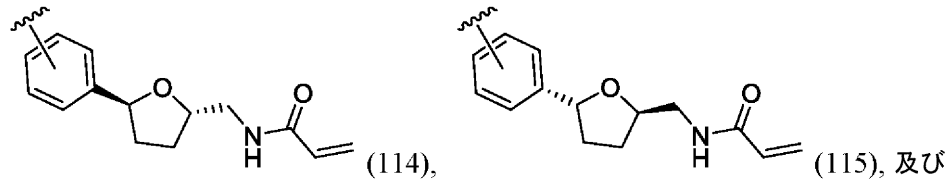
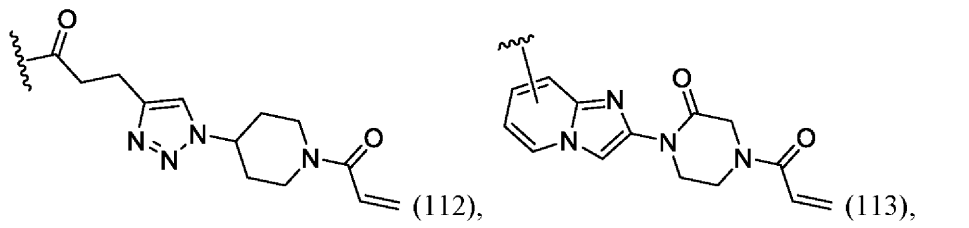
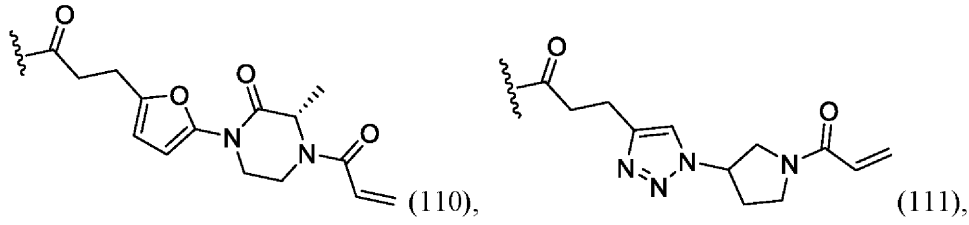
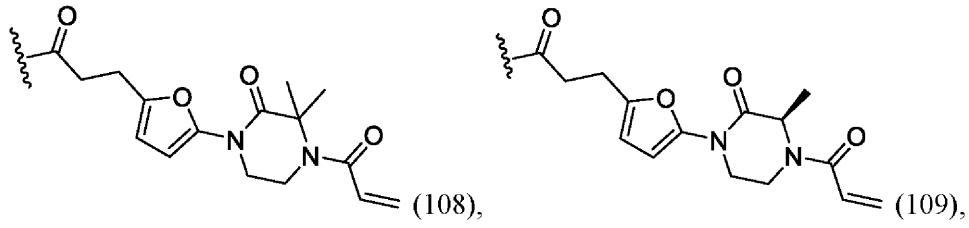
20

30

40

50

【化 7 4】



又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体（式中、

【化 7 5】

┌

は、式（I）における L 1 への結合点を意味する）からなる群から選択される。

【0096】

いくつかの実施形態では、DUBリクルーターは、

10

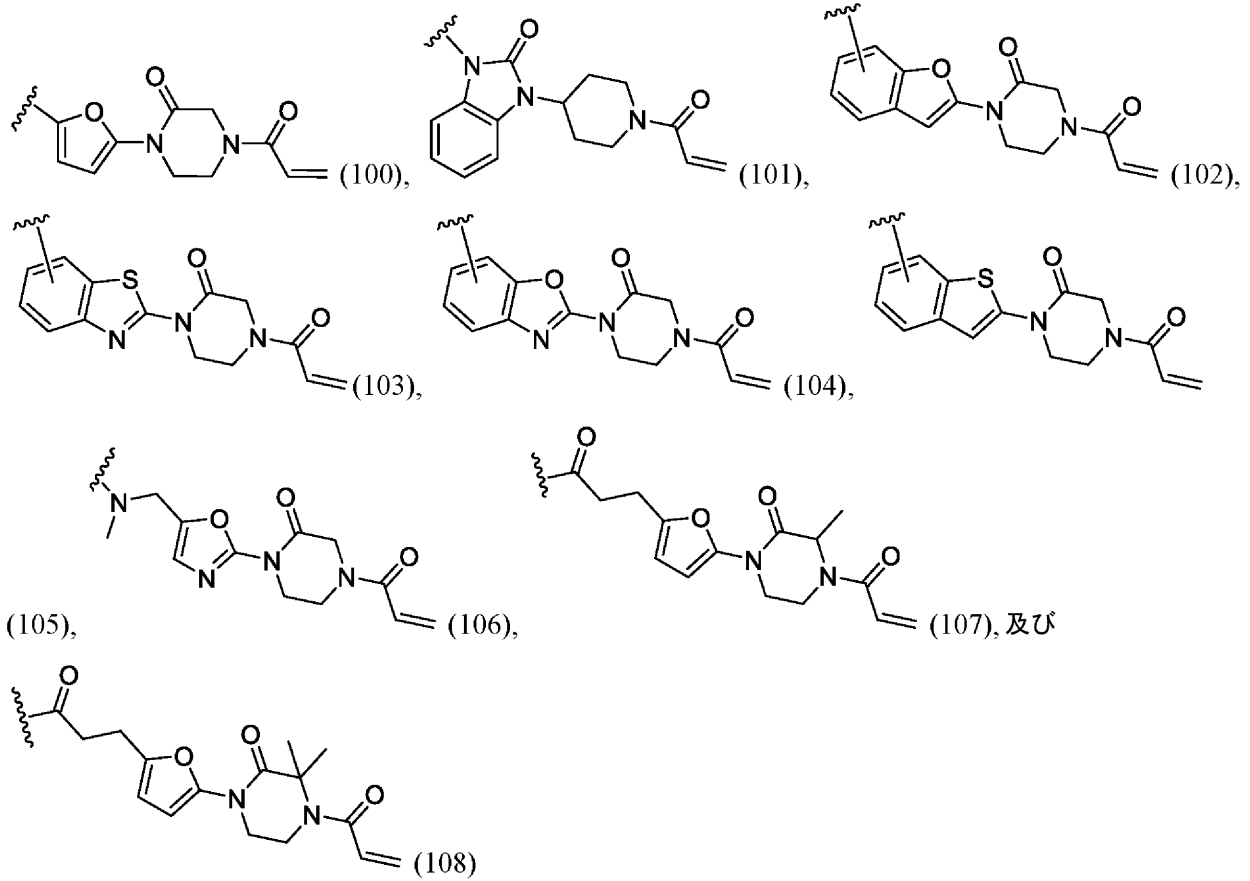
20

30

40

50

【化 7 6】



10

20

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体（式中、

【化 7 7】



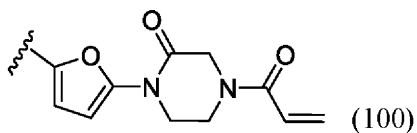
30

は、式（I）における L 1 への結合点を意味する）からなる群から選択される。

【0097】

いくつかの実施形態では、DUBリクルーターは、化合物100：

【化 7 8】



40

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体（式中、

【化 7 9】



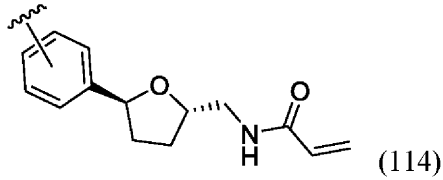
は、式（I）における L 1 への結合点を意味する）である。

【0098】

いくつかの実施形態では、DUBリクルーターは、化合物114：

50

【化 8 0】



又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体（式中、

10

【化 8 1】

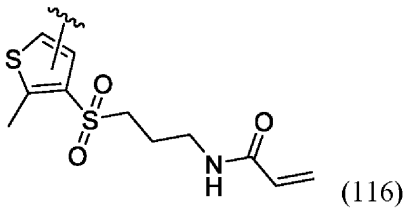


は、式（I）における L 1 への結合点を意味する）である。

【0099】

いくつかの実施形態では、DUBリクレーターは、化合物 116：

【化 8 2】



20

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体（式中、

【化 8 3】



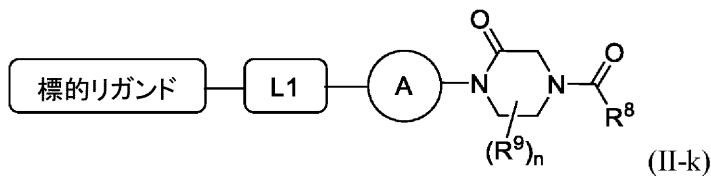
30

は、式（I）における L 1 への結合点を意味する）である。

【0100】

いくつかの実施形態では、式（I）の二機能性化合物は、構造（II-k）：

【化 8 4】



40

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体（式中、環 A は、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり、各々が、0 ~ 12 個の R¹⁰ で置換され；R⁸ は、H、C₁ ~ 6 アルキル、又は求電子部分であり；各 R⁹ は、独立して、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 ハロアルキル、C₁ ~ 6 ヘテロアルキル、ハロ、又は -OR^A であり；各 R¹⁰ は、独立して、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 ハロアルキル、C₁ ~ 6 ヘテロアルキル、又はハロであり；R^A は、H、C₁ ~ 6 アルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、C₁ ~ 6 ハロアルキル、C₁ ~ 6 ヘテロアルキル、ハロ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり；及び n は、0、1、2、3、4、5、又は 6 であり；標的リガ

50

ンド及びL1は、式(I)に関して定義されるとおりである)を有する。

【0101】

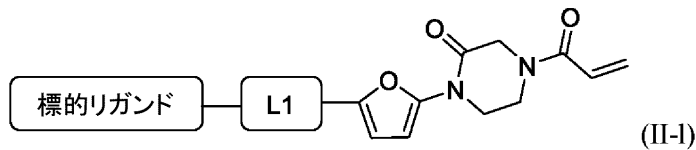
いくつかの実施形態では、環Aは、ヘテロアリール(例えば、単環式ヘテロアリール)である。いくつかの実施形態では、環Aは、5員ヘテロアリール(例えば、フランイル)である。いくつかの実施形態では、R⁸は、求電子部分である。いくつかの実施形態では、R⁸は、H、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、C₁~6ヘテロアルキル、ハロ、シアノ、アジド、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、0~12個のR¹⁰で置換される。いくつかの実施形態では、R⁸は、C₂~6アルケニル(例えば、CH=CH₂)である。いくつかの実施形態では、nは、0である。

10

【0102】

いくつかの実施形態では、式(I)の二機能性化合物は、構造(II-1)：

【化85】



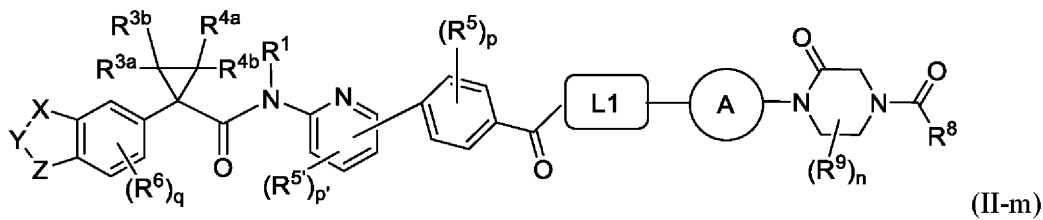
20

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体(式中、標的リガンド及びL1は、式(I)に関して定義されるとおりである)を有する。

【0103】

いくつかの実施形態では、式(I)の二機能性化合物は、構造(II-m)：

【化86】



30

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体(式中、X及びZは、それぞれ独立して、O、S、又はC(R^{7a})(R^{7b})であり；Yは、C(R^{7a})(R^{7b})又はNR^{7c}であり；環Aは、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり、その各々は、0~12個のR¹⁰で置換され；R¹は、H又はC₁~6アルキルであり；R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}は、それぞれ独立して、H、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₁~6ヘテロアルキル、ハロ、シアノ、又は-OR^Aであり；各R⁵、R^{5'}、及びR⁶は、独立して、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₁~6ヘテロアルキル、ハロ、シアノ、-OR^A、-C(O)N(R^B)(R^C)、又は-N(R^B)CO(R^D)であり；R^{7a}及びR^{7b}は、それぞれ独立して、H、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₁~6ヘテロアルキル、又はハロであり；R^{7c}は、H又はC₁~6アルキルであり；R⁸は、H、C₁~6アルキル、又は求電子部分であり；R⁸は、H、C₁~6アルキル、又は求電子部分であり；各R⁹は、独立して、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₁~6ヘテロアルキル、ハロ、又は-OR^Aであり；各R¹⁰は、独立して、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₁~6ヘテロアルキル、又はハロであり；R^A、R^B、R^C

40

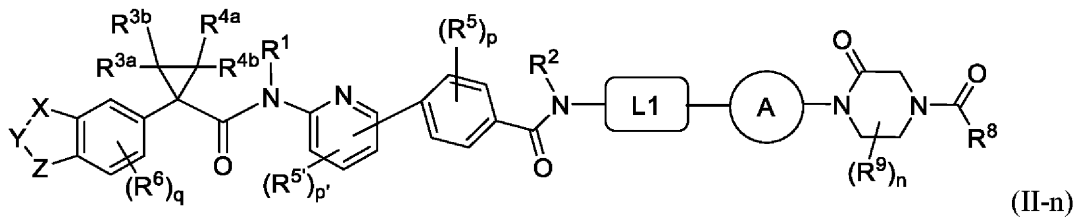
50

、及び R^D は、それぞれ独立して、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり； n は、 0 、 1 、 2 、 3 、 4 、 5 、又は 6 であり； p は、 0 、 1 、 2 、 3 、又は 4 であり； p' は、 0 、 1 、 2 、 3 、又は 4 であり； q は、 0 、 1 、 2 、又は 3 であり；及び $L1$ は、式 (I) に関して定義されるとおりである) を有する。

【0104】

いくつかの実施形態では、式 (I) の二機能性化合物は、構造 (II-n) :

【化87】



10

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体 (式中、 X 及び Z は、それぞれ独立して、 O 、 S 、又は $C(R^{7a})(R^{7b})$ であり； Y は、 $C(R^{7a})(R^{7b})$ 又は NR^{7c} であり；環 A は、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり、その各々は、 $0 \sim 12$ 個の R^{10} で置換され； R^1 は、 H 又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり； R^2 は、 H 又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり； R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} は、それぞれ独立して、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキル、ハロ、シアノ、又は $-OR^A$ であり；各 R^5 、 $R^{5'}$ 、及び R^6 は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキル、ハロ、シアノ、 $-OR^A$ 、 $-C(O)N(R^B)(R^C)$ 、又は $-N(R^B)CO(R^D)$ であり； R^{7a} 及び R^{7b} は、それぞれ独立して、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキル、又はハロであり； R^{7c} は、 H 又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり； R^8 は、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、又は求電子部分であり； R^8 は、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、又は求電子部分であり；各 R^9 は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキル、ハロ、又は $-OR^A$ であり；各 R^{10} は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキル、又はハロであり； R^A 、 R^B 、 R^C 、及び R^D は、それぞれ独立して、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり； n は、 0 、 1 、 2 、 3 、 4 、 5 、又は 6 であり； p は、 0 、 1 、 2 、 3 、又は 4 であり； p' は、 0 、 1 、 2 、 3 、又は 4 であり； q は、 0 、 1 、 2 、又は 3 であり；及び $L1$ は、式 (I) に関して定義されるとおりである) を有する。

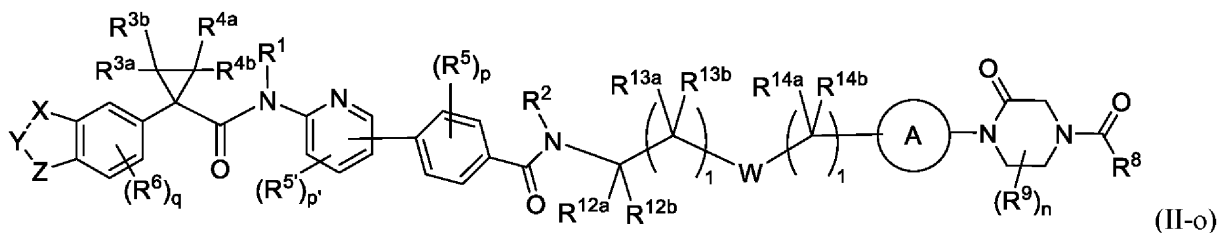
20

30

【0105】

いくつかの実施形態では、式 (I) の二機能性化合物は、構造 (II-o) :

【化88】



又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは

50

は互変異性体（式中、X及びZは、それぞれ独立して、O、S、又はC(R^{7a})(R^{7b})；Yは、C(R^{7a})(R^{7b})又はNR^{7c}であり；環Aは、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり、その各々は、0～12個のR¹⁰で置換され；R¹は、H又はC₁～6アルキルであり；R²は、H又はC₁～6アルキルであり；R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}は、それぞれ独立して、H、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₁～6ヘテロアルキル、ハロ、シアノ、又は-OR^Aであり；各R⁵、R^{5'}、及びR⁶は、独立して、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₁～6ヘテロアルキル、ハロ、シアノ、-OR^A、-C(O)N(R^B)(R^C)、又は-N(R^B)CO(R^D)であり；R^{7a}及びR^{7b}は、それぞれ独立して、H、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₁～6ヘテロアルキル、又はハロであり；R^{7c}は、H又はC₁～6アルキルであり；R⁸は、H、C₁～6アルキル、又は求電子部分であり；各R⁹は、独立して、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₁～6ヘテロアルキル、ハロ、又は-OR^Aであり；各R¹⁰は、独立して、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₁～6ヘテロアルキル、又はハロであり；R^{12a}、R^{12b}、R^{13a}、R^{13b}、R^{14a}、及びR^{14b}は、それぞれ独立して、H、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₁～6ヘテロアルキル、ハロ、シアノ、又は-OR^Aであるか；又はR^{12a}及びR^{12b}、R^{13a}及びR^{13b}、並びにR^{14a}及びR^{14b}の各々は、独立して、それらが結合される炭素原子と合わせて、オキシ基を形成してもよく；Wは、C(R^{15a})(R^{15b})、O、N(R¹⁶)、又はSであり；R^{15a}及びR^{15b}は、それぞれ独立して、H、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₁～6ヘテロアルキル、ハロ、シアノ、又は-OR^Aであるか；又はR^{15a}及びR^{15b}は、それらが結合される炭素原子と合わせて、オキシ基を形成してもよく；R¹⁶は、H又はC₁～6アルキルであり；R^A、R^B、R^C、及びR^Dは、それぞれ独立して、H、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、C₁～6ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり；nは、0、1、2、3、4、5、又は6であり；o及びxは、それぞれ独立して、0と10の間の整数であり；pは、0、1、2、3、又は4であり；p'は、0、1、2、3、又は4であり；及びqは、0、1、2、又は3である)を有する。

10

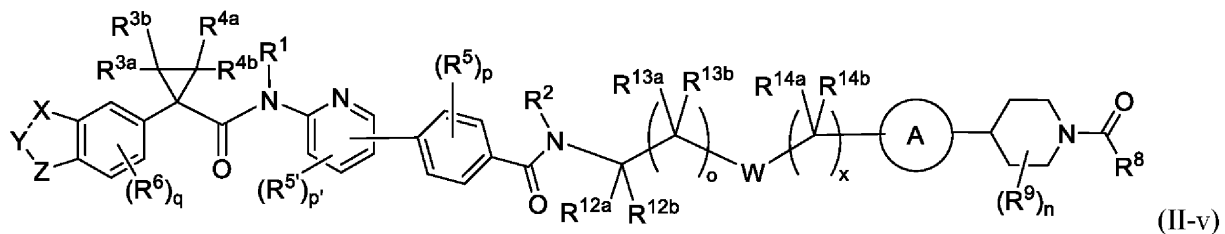
20

【0106】

いくつかの実施形態では、式(I)の二機能性化合物は、構造(II-v)：

30

【化89】



又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体（式中、X及びZは、それぞれ独立して、O、S、又はC(R^{7a})(R^{7b})；Yは、C(R^{7a})(R^{7b})又はNR^{7c}であり；環Aは、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり、その各々は、0～12個のR¹⁰で置換され；R¹は、H又はC₁～6アルキルであり；R²は、H又はC₁～6アルキルであり；R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}は、それぞれ独立して、H、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₁～6ヘテロアルキル、ハロ、シアノ、又は-OR^Aであり；各R⁵、R^{5'}、及びR⁶は、独立して、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₁～6ヘテロアルキル、ハロ、シアノ、-OR^A、-C(O)N(R^B)(R^C)、又は-N(R^B)CO(R^D)であり；R^{7a}及びR^{7b}は、それぞれ独立して、H、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₁～6ヘテロアルキル、又はハロであり；R^{7c}は、H又はC

40

50

$1 \sim 6$ アルキルであり； R^8 は、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、又は求電子部分であり；各 R^9 は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキル、ハロ、又は $-OR^A$ であり；各 R^{10} は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキル、又はハロであり； R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{13a} 、 R^{13b} 、 R^{14a} 、及び R^{14b} は、それぞれ独立して、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキル、ハロ、シアノ、又は $-OR^A$ であるか；又は R^{12a} 及び R^{12b} 、 R^{13a} 及び R^{13b} 、並びに R^{14a} 及び R^{14b} の各々は、独立して、それらが結合される炭素原子と合わせて、オキシ基を形成してもよく； W は、 $C(R^{15a})(R^{15b})$ 、 O 、 $N(R^{16})$ 、又は S であり； R^{15a} 及び R^{15b} は、それぞれ独立して、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキル、ハロ、シアノ、又は $-OR^A$ であるか；又は R^{15a} 及び R^{15b} は、それらが結合される炭素原子と合わせて、オキシ基を形成してもよく； R^{16} は、 H 又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり； R^A 、 R^B 、 R^C 、及び R^D は、それぞれ独立して、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり； n は、 0 、 1 、 2 、 3 、 4 、 5 、又は 6 であり； o 及び x は、それぞれ独立して、 0 と 10 の間の整数であり； p は、 0 、 1 、 2 、 3 、又は 4 であり； p' は、 0 、 1 、 2 、 3 、又は 4 であり；及び q は、 0 、 1 、 2 、又は 3 である) を有する。

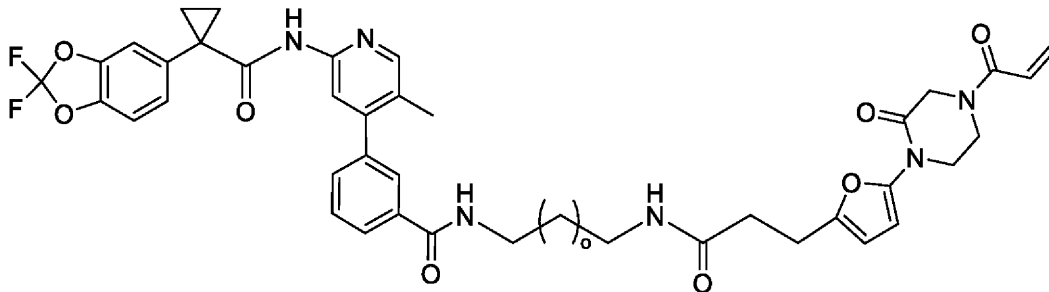
10

【0107】

いくつかの実施形態では、式 (I) の二機能性化合物は、構造 (II-p) :

20

【化90】



(II-p)

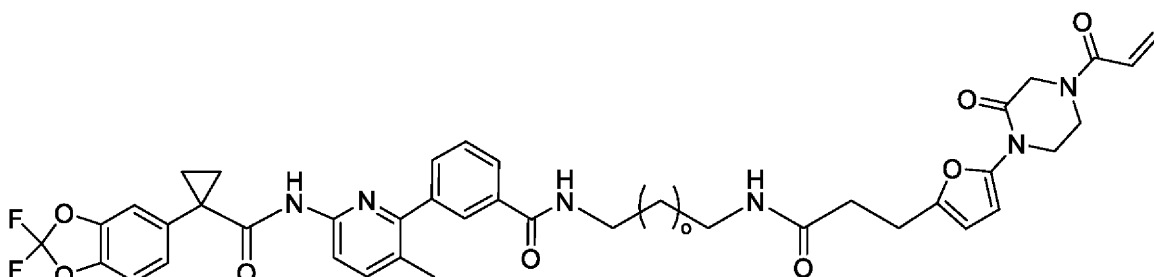
30

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体 (式中、 o は、 0 、 1 、 2 、 3 、 4 、 5 、及び 6 から選択される) を有する。いくつかの実施形態では、 o は、 0 である。いくつかの実施形態では、 o は、 1 である。いくつかの実施形態では、 o は、 2 である。いくつかの実施形態では、 o は、 3 である。いくつかの実施形態では、 o は、 4 である。

【0108】

いくつかの実施形態では、式 (I) の二機能性化合物は、構造 (II-q) :

【化91】



(II-q)

40

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体 (式中、 o は、 0 、 1 、 2 、 3 、 4 、 5 、及び 6 から選択される) を有する。いくつかの実施形態では、 o は、 0 である。いくつかの実施形態では、 o は、 1 である

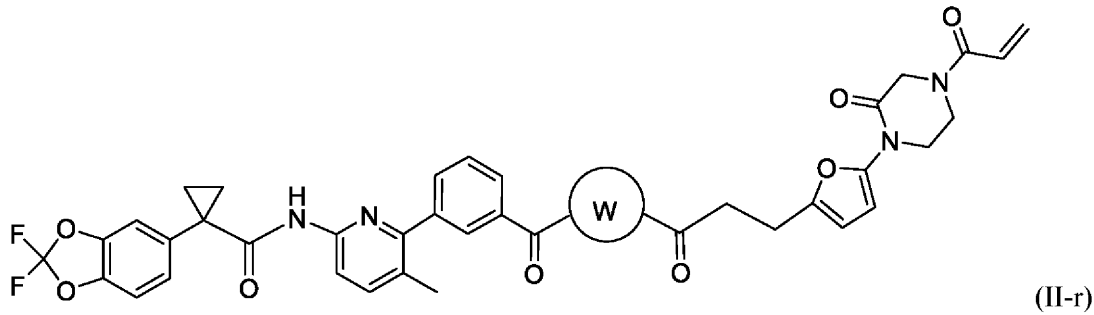
50

。いくつかの実施形態では、 \circ は、2である。いくつかの実施形態では、 \circ は、3である。
。いくつかの実施形態では、 \circ は、4である。

【0109】

いくつかの実施形態では、式(I)の二機能性化合物は、構造(II-r)：

【化92】



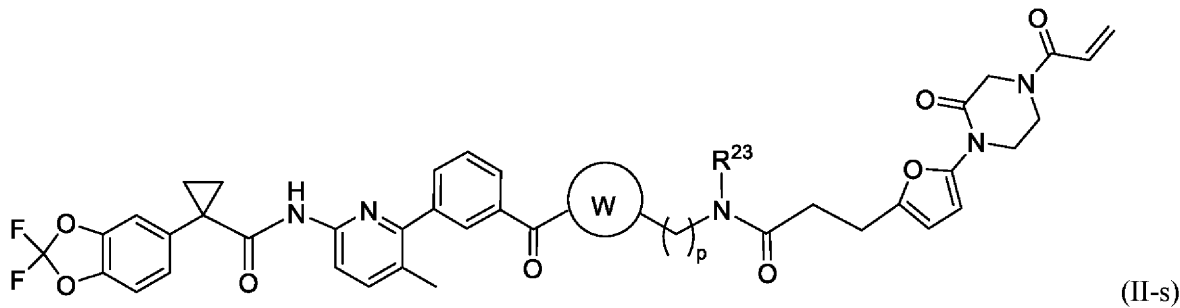
10

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体(式中、Wは、ヘテロシクリル(例えば、単環式ヘテロシクリル又は二環式ヘテロシクリル)である)を有する。いくつかの実施形態では、Wは、窒素含有ヘテロシクリルである。

【0110】

いくつかの実施形態では、式(I)の二機能性化合物は、構造(II-s)：

【化93】



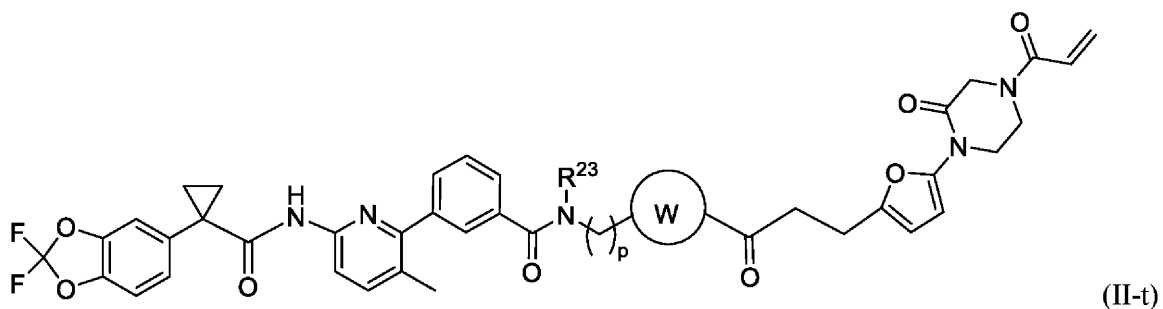
30

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体(式中、Wは、ヘテロシクリル(例えば、単環式ヘテロシクリル又は二環式ヘテロシクリル)であり； R^{23} は、H又は C_{1-6} アルキルであり；及びpは、0、1、2、3又は4から選択される)を有する。いくつかの実施形態では、Wは、窒素含有ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、 R^{23} は、 C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施形態では、pは、1又は2である。

【0111】

いくつかの実施形態では、式(I)の二機能性化合物は、構造(II-t)：

【化94】



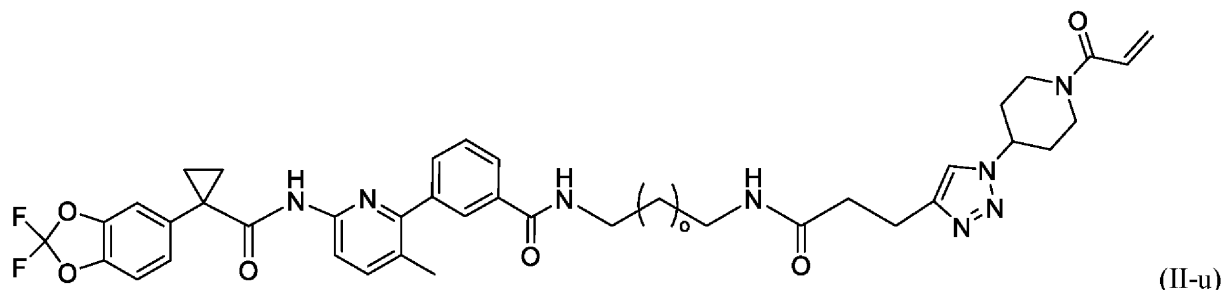
50

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体（式中、Wは、ヘテロシクリル（例えば、単環式ヘテロシクリル又は二環式ヘテロシクリル）であり； R^{23} は、H又は C_{1-6} アルキルであり；及びpは、0、1、2、3又は4から選択される）を有する。いくつかの実施形態では、Wは、窒素含有ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、 R^{23} は、Hである。いくつかの実施形態では、pは、1又は2である。

【0112】

いくつかの実施形態では、式（I）の二機能性化合物は、構造（II-u）：

【化95】



10

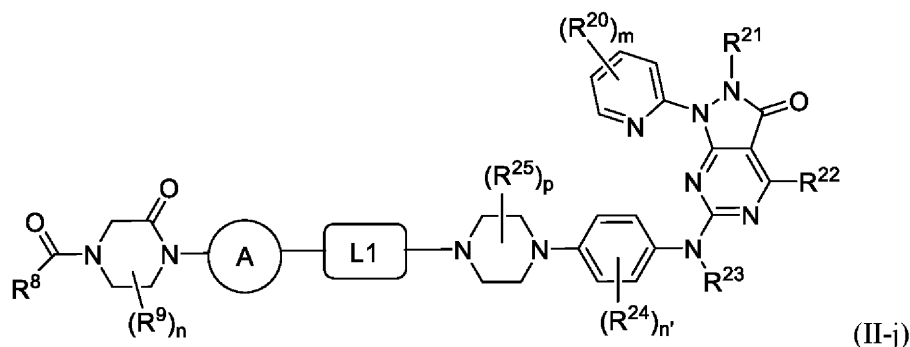
又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体（式中、oは、0、1、2、3、4、5、及び6から選択される）を有する。いくつかの実施形態では、oは、0である。いくつかの実施形態では、oは、1である。いくつかの実施形態では、oは、2である。いくつかの実施形態では、oは、3である。いくつかの実施形態では、oは、4である。

20

【0113】

いくつかの実施形態では、式（I）の二機能性化合物は、構造（II-j）：

【化96】



30

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体（式中、各 R^{20} 、 R^{24} 、及び R^{25} は、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、ハロ、シアノ、 $-OR^A$ 、 $-C(O)N(R^B)(R^C)$ 、又は $-N(R^B)CO(R^D)$ ）であり； R^{21} 及び R^{23} は、それぞれ独立して、H又は C_{1-6} アルキルであり； R^{22} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、ハロ、シアノ、 $-OR^A$ 、 $-C(O)N(R^B)(R^C)$ 、又は $-N(R^B)CO(R^D)$ ）であり； R^A 、 R^B 、 R^C 、及び R^D は、それぞれ独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり；m及びn'は、それぞれ独立して、0、1、2、3、又は4であり；pは、0、1、2、3、4、5、6、7、又は8であり；L1は、式（I）に関して定義されるとおりである）を有する。

40

50

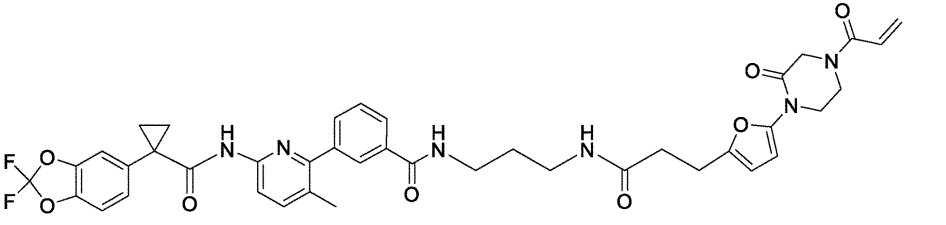
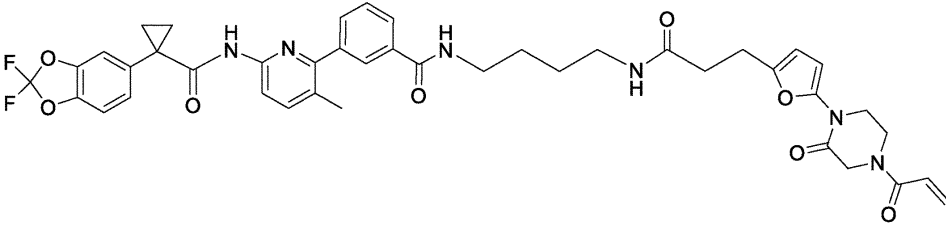
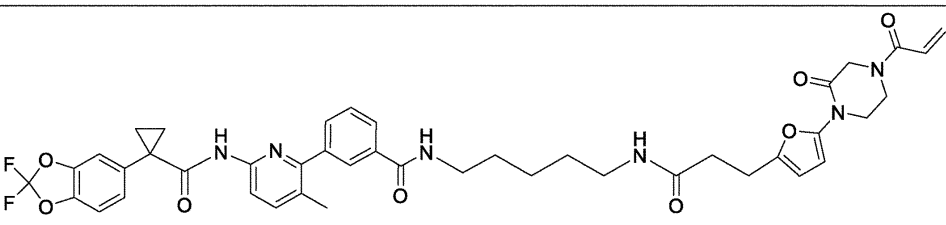
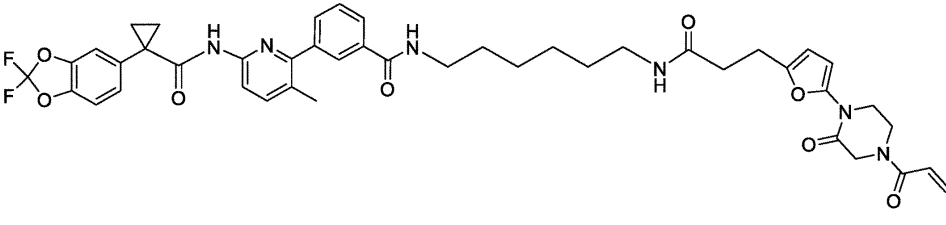
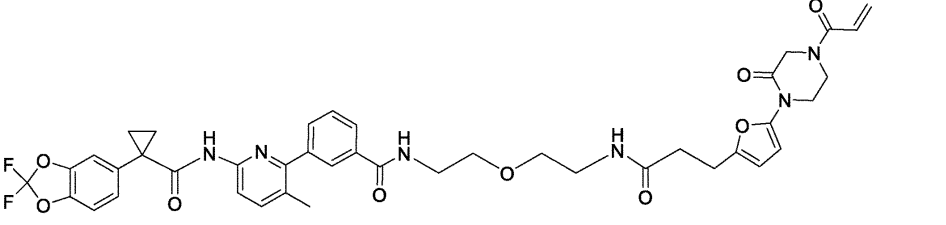
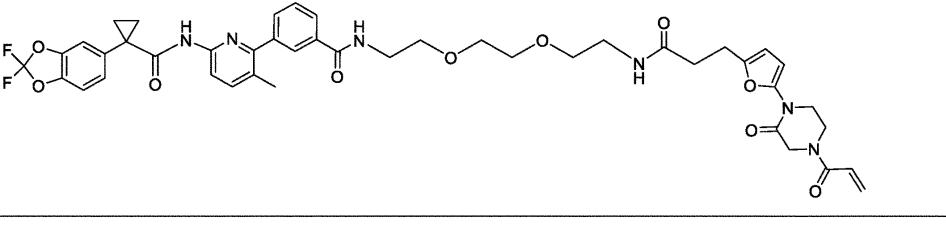
【 0 1 1 4 】

いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、表 2 において列挙される二機能性化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体から選択される。

【 0 1 1 5 】

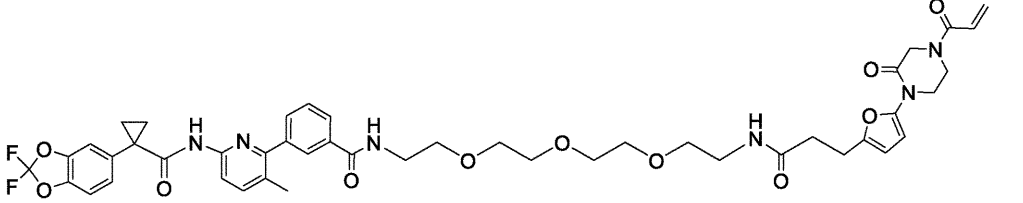
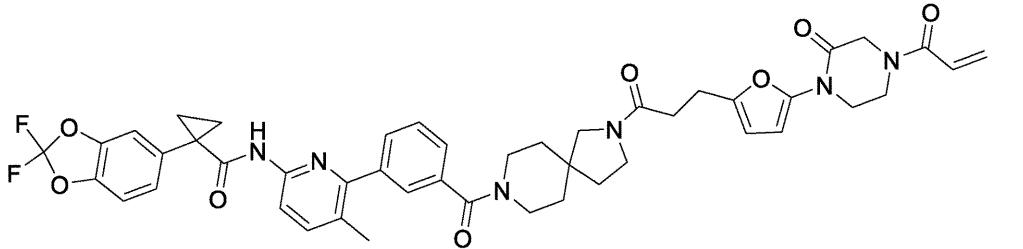
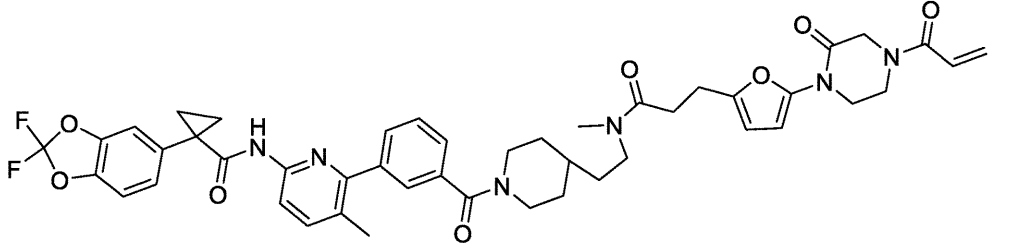
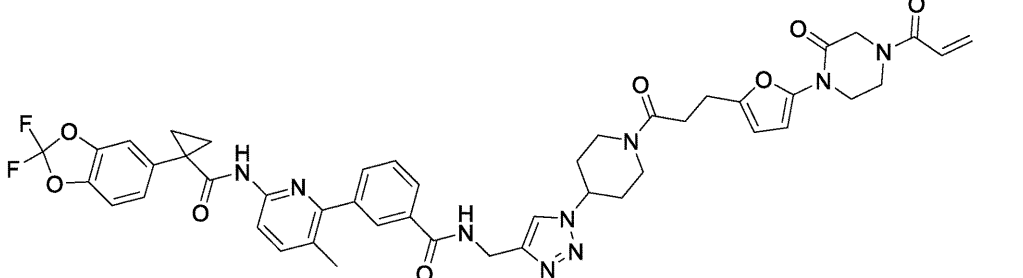
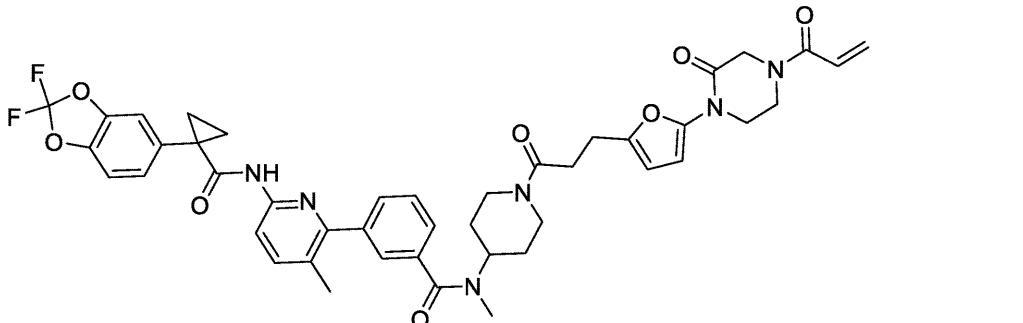
【表 2 - 1】

表 2: 例示的な二機能性化合物

化合物 No.	構造	
200		10
202		20
201		30
203		40
204		40
205		40

【 0 1 1 6 】

【表 2 - 2】

206	
207	
208	
209	
210	

10

20

30

40

【 0 1 1 7 】

50

【表 2 - 3】

211	
212	
213	
214	
215	
216	
217	

10

20

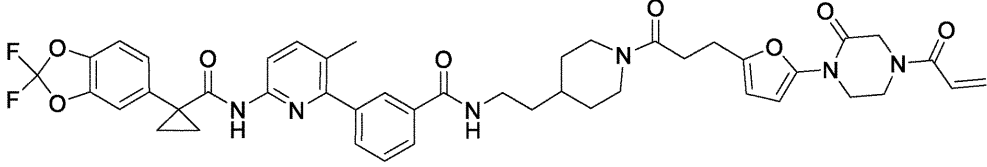
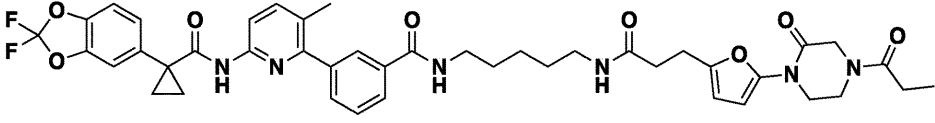
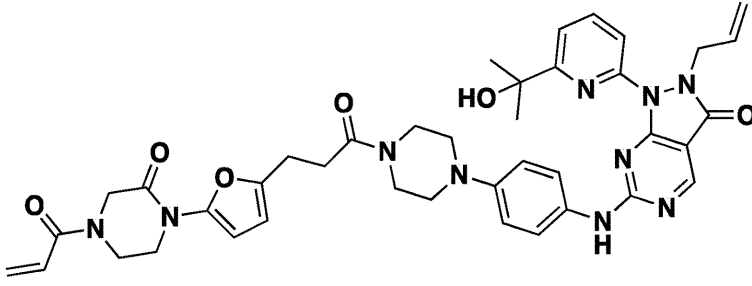
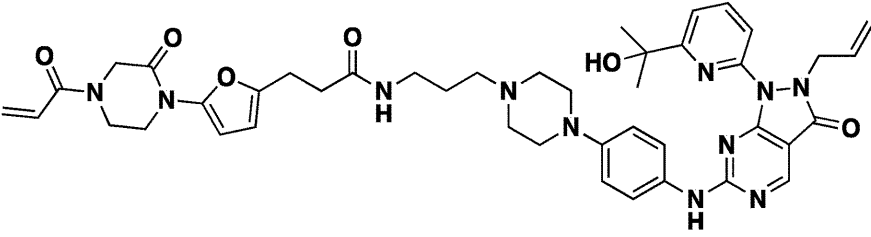
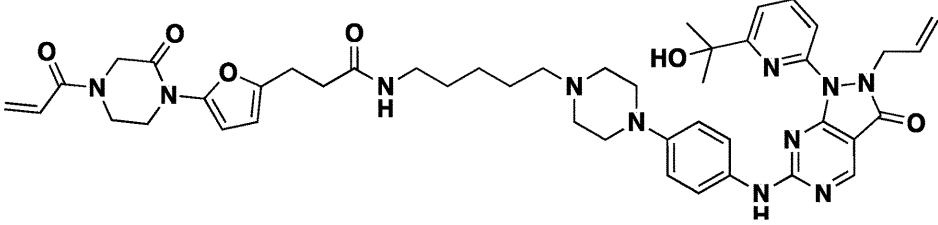
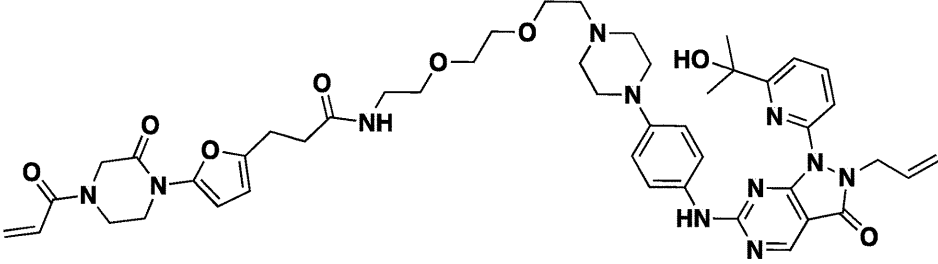
30

40

【 0 1 1 8 】

50

【表 2 - 4】

218	
219	
220	
221	
222	
223	

10

20

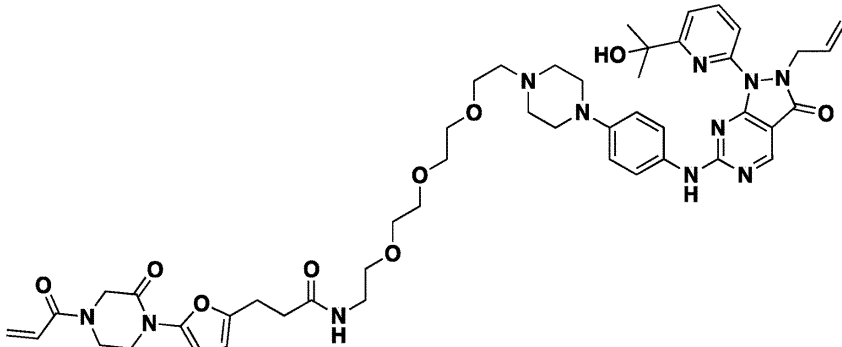
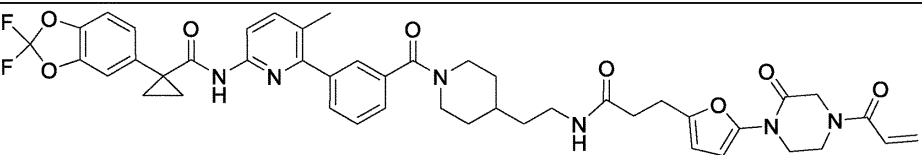
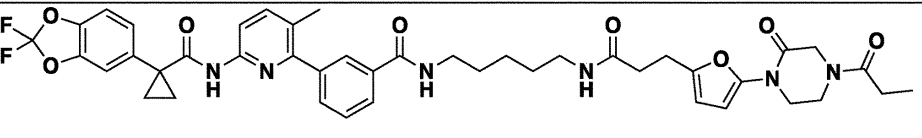
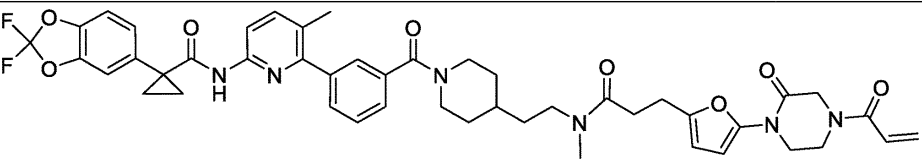
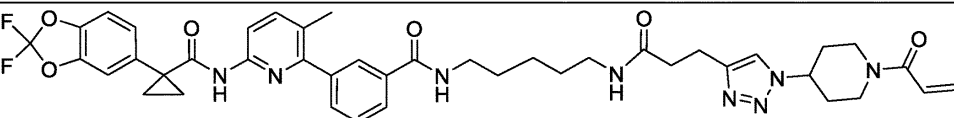
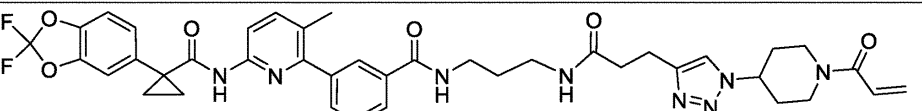
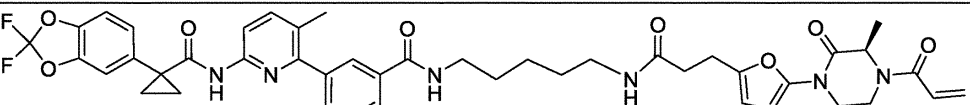
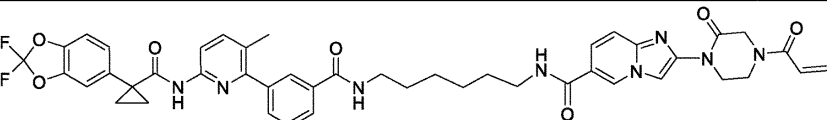
30

40

【 0 1 1 9 】

50

【表 2 - 5】

224		10
225		
226		20
227		
228		
229		30
230		
231		40

【 0 1 2 0 】

【表 2 - 6】

232		10
233		
234		20
235		30
236		

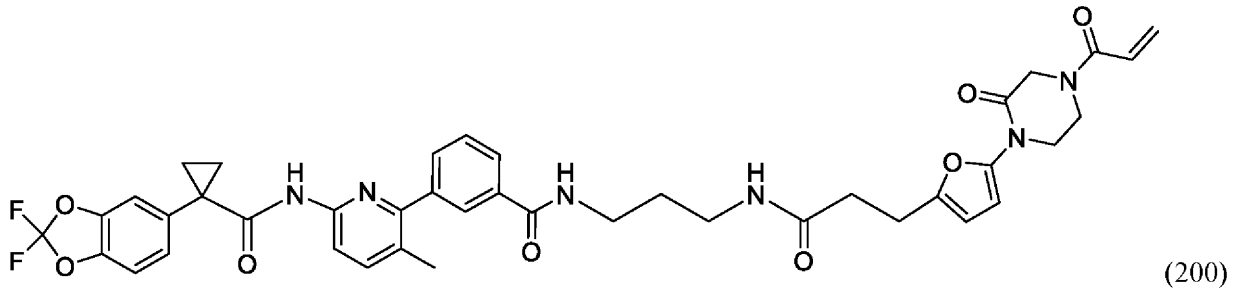
【 0 1 2 1 】

いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、

40

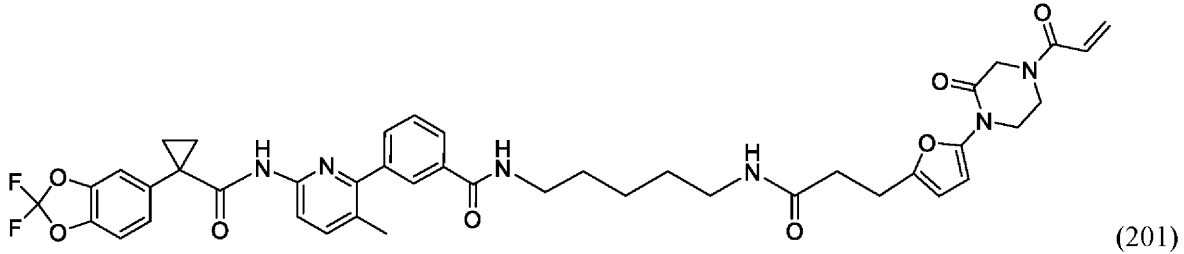
50

【化 9 7】



及び

10



又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体からなる群から選択される。

20

【0122】

いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、化合物 200 又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体である。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、化合物 201 又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体である。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、化合物 202 又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体である。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、化合物 203 又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体である。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、化合物 204 又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体である。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、化合物 205 又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体である。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、化合物 206 又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体である。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、化合物 207 又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体である。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、化合物 208 又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体である。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、化合物 209 又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体である。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、化合物 210 又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体である。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、化合物 211 又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体である。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、化合物 212 又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体である。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、化合物 213 又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体である。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、化合物 214 又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体である。いくつか

30

40

50

の実施形態では、二機能性化合物は、化合物 2 1 5 又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体である。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、化合物 2 1 6 又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体である。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、化合物 2 1 7 又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体である。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、化合物 2 1 8 又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体である。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、化合物 2 1 9 又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体である。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、化合物 2 2 0 又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体である。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、化合物 2 2 1 又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体である。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、化合物 2 2 2 又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体である。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、化合物 2 2 3 又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体である。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、化合物 2 2 4 又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体である。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、化合物 2 2 5 又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体である。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、化合物 2 2 6 又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体である。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、化合物 2 2 7 又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体である。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、化合物 2 2 8 又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体である。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、化合物 2 2 9 又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体である。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、化合物 2 3 0 又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体である。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、化合物 2 3 1 又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体である。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、化合物 2 3 2 又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体である。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、化合物 2 3 3 又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体である。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、化合物 2 3 4 又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体である。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、化合物 2 3 5 又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体である。いくつかの実施形態では、二機能性化合物は、化合物 2 3 6 又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体である。

【 0 1 2 3 】

定義

選択された化学的定義

特定の官能基及び化学用語の定義は、以下でより詳細に記載される。化学元素は、Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. の内表紙にあるCAS方式の元素周期表に従って特定され、特定の官能基は一般的に、そこに記載のとおり定義される。さらに、有機化学の一般原則、並びに特定の官能部分及び

反応性は、Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; 及び Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987 に記載されている。

10

【0124】

本明細書で使用される略称は、化学分野及び生物学分野内のそれらの従来の意味を有する。本明細書に記載される化学構造及び式は、化学分野で知られる化学的結合価の標準的な規則に従って構築される。

【0125】

値の範囲が列挙されるとき、それは、範囲内の各値及び下位範囲を包含することが意図される。例えば、「C₁~C₆アルキル」又は「C₁~₆アルキル」は、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁~C₆、C₁~C₅、C₁~C₄、C₁~C₃、C₁~C₂、C₂~C₆、C₂~C₅、C₂~C₄、C₂~C₃、C₃~C₆、C₃~C₅、C₃~C₄、C₄~C₆、C₄~C₅、及びC₅~C₆アルキルを包含することが意図される。

20

【0126】

以下の用語は、下で提示される意味を有することが意図され、本発明の記述及び意図される範囲を理解する際に有用である。

【0127】

用語「アルキル」は、1~6個の炭素原子を有する直鎖又は分岐状飽和炭化水素基の基（「C₁~₆アルキル」）を指す。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1~5個の炭素原子を有する（「C₁~₅アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1~4個の炭素原子を有する（「C₁~₄アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1~3個の炭素原子を有する（「C₁~₃アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1~2個の炭素原子を有する（「C₁~₂アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1個の炭素原子を有する（「C₁アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、2~6個の炭素原子を有する（「C₂~₆アルキル」）。C₁~₆アルキル基の例としては、メチル（C₁）、エチル（C₂）、プロピル（C₃）（例えば、n-プロピル、イソプロピル）、ブチル（C₄）（例えば、n-ブチル、tert-ブチル、sec-ブチル、イソブチル）、ペンチル（C₅）（例えば、n-ペンチル、3-ペンタニル、アミル、ネオペンチル、3-メチル-2-ブタニル、三級アミル）、及びヘキシル（C₆）（例えば、n-ヘキシル）が挙げられる。

30

【0128】

「アルキレン」は、アルキル基の二価の基、例えば、-CH₂-、-CH₂CH₂-、及び-CH₂CH₂CH₂-を指す。

40

【0129】

「ヘテロアルキル」は、親鎖の1つ以上の末端位置内（すなわち、その隣接炭素原子の間に挿入される）及び/又は親鎖の1つ以上の末端位置に位置する酸素、窒素、又は硫黄から選択される少なくとも1個のヘテロ原子（例えば、1、2、3、又は4個のヘテロ原子）をさらに含むアルキル基を指す。ある特定の実施形態では、ヘテロアルキル基は、親鎖内に1~10個の炭素原子及び1個以上のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロC₁~₁₀アルキル」）を指す。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、親鎖内に1~9個の炭素原子及び1個以上のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロC₁~₉アルキル」）である。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、親鎖内に1~8個の炭素原子及び1個以上のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロC₁~₈アルキル」）である。いく

50

つかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、親鎖内に1～7個の炭素原子及び1個以上のヘテロ原子を有する飽和基(「ヘテロC₁₋₇アルキル」)である。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、親鎖内に1～6個の炭素原子及び1個以上のヘテロ原子を有する飽和基(「ヘテロC₁₋₆アルキル」)である。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、親鎖内に1～5個の炭素原子及び1又は2個のヘテロ原子を有する飽和基(「ヘテロC₁₋₅アルキル」)である。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、親鎖内に1～4個の炭素原子及び1又は2個のヘテロ原子を有する飽和基(「ヘテロC₁₋₄アルキル」)である。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、親鎖内に1～3個の炭素原子及び1個のヘテロ原子を有する飽和基(「ヘテロC₁₋₃アルキル」)である。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、親鎖内に1～2個の炭素原子及び1個のヘテロ原子を有する飽和基(「ヘテロC₁₋₂アルキル」)である。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、1個の炭素原子及び1個のヘテロ原子を有する飽和基(「ヘテロC₁アルキル」)である。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、親鎖内に2～6個の炭素原子及び1又は2個のヘテロ原子を有する飽和基(「ヘテロC₂₋₆アルキル」)である。別段の指定がない限り、ヘテロアルキル基の各例は、独立して、置換されないか(「非置換ヘテロアルキル」)又は1つ以上の置換基で置換される(「置換ヘテロアルキル」)である。ある特定の実施形態では、ヘテロアルキル基は、非置換ヘテロC₁₋₁₀アルキルである。ある特定の実施形態では、ヘテロアルキル基は、置換ヘテロC₁₋₁₀アルキルである。

10

【0130】

20

「ヘテロアルキレン」は、ヘテロアルキル基の二価の基を指す。

【0131】

「アルコキシ」又は「アルコキシル」は、-O-アルキル基を指す。いくつかの実施形態では、アルコキシ基は、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、tert-ブトキシ、sec-ブトキシ、n-ペントキシ、n-ヘキソキシ、及び1,2-ジメチルブトキシである。いくつかの実施形態では、アルコキシ基は、低級アルコキシであり、すなわち、1～6個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、アルコキシ基は、1～4個の炭素原子を有する。

【0132】

本明細書で使用する場合、用語「アリール」は、指定の数の環炭素原子を有する安定な芳香族単環式又は二環式環基を指す。アリール基の例としては、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。関連する用語「アリール環」は同様に、指定の数の環炭素原子を有する安定な芳香族単環式又は二環式環を指す。

30

【0133】

本明細書で使用する場合、用語「ヘテロアリール」は、指定の数の環原子を有し及び窒素、酸素及び硫黄から個々に選択される1個以上のヘテロ原子を含む安定な芳香族単環式又は二環式環基を指す。ヘテロアリール基は、炭素原子又はヘテロ原子を介して結合され得る。ヘテロアリール基の例としては、フリル、ピロリル、チエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジル、ピリジル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、インダゾリル、オキサジアゾリル、ベンゾチアゾリル、キノキサリニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。関連する用語「ヘテロアリール環」は同様に、指定の数の環原子を有し及び窒素、酸素及び硫黄から個々に選択される1個以上のヘテロ原子を含む安定な芳香族単環式又は二環式環を指す。

40

【0134】

本明細書で使用する場合、用語「シクロアルキル」は、指定の数の環炭素原子を有する安定な飽和又は不飽和非芳香族単環式又は二環式(縮合、架橋、又はスピロ)環基を指す。シクロアルキル基の例としては、上で特定されるシクロアルキル基、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。ある実施形態では、指定の数は、C₃～C₁₂の炭素である。関連する用語「炭素環式環」は

50

同様に、指定の数の環炭素原子を有する安定な飽和又は不飽和非芳香族単環式又は二環式（縮合、架橋、又はスピロ）環を指す。ある実施形態では、シクロアルキルは、置換されてもよいし、置換されなくてもよい。ある実施形態では、シクロアルキルは、0～4個のR^aの存在により置換されてもよく、各R^aは、独立して、C₁～6アルキル、C₁～6アルコキシル、及びハロゲンからなる群から選択される。

【0135】

本明細書で使用する場合、用語「ヘテロシクリル」は、指定の数の環原子を有し及び窒素、酸素及び硫黄から個々に選択される1個以上のヘテロ原子を含む安定な飽和又は不飽和非芳香族単環式又は二環式（縮合、架橋、又はスピロ）環基を指す。ヘテロシクリル基は、炭素原子又はヘテロ原子を介して結合され得る。ある実施形態では、指定の数は、C₃～C₁₂の炭素である。ヘテロシクリル基の例としては、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロチエニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、ベルヒドロアゼピニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロアゼピニル、オクタヒドロピロロピロリルなどが挙げられるが、これらに限定されない。関連する用語「複素環式環」は同様に、指定の数の環原子を有し及び窒素、酸素及び硫黄から個々に選択される1個以上のヘテロ原子を含む安定な飽和又は不飽和非芳香族単環式又は二環式（縮合、架橋、又はスピロ）環を指す。ある実施形態では、ヘテロシクリルは、置換されてもよいし、置換されなくてもよい。ある実施形態では、ヘテロシクリルは、0～4個のR^aの存在により置換されてもよく、各R^aは、独立して、C₁～6アルキル、C₁～6アルコキシル、及びハロゲンからなる群から選択される。

10

20

【0136】

本明細書で使用する場合、「スピロシクロアルキル」又は「スピロシクリル」は、炭素二環式環系を意味し、両方の環が単一の原子を介して接続される。環は、サイズ及び性質において異なってもよいし、サイズ及び性質において同一であってもよい。例としては、スピロペンタン、スピロヘキサン、スピロヘプタン、スピロオクタン、スピロノナン、又はスピロデカンが挙げられる。スピロ環における環の一方又は両方は、別の炭素環、複素環、芳香環、又は複素芳香環に縮合され得る。例えば、(C₃～C₁₂)スピロシクロアルキルは、3～12個の炭素原子を含有するスピロ環である。

【0137】

本明細書で使用する場合、「スピロヘテロシクロアルキル」又は「スピロヘテロシクリル」は、環の少なくとも1つが複素環（炭素原子のうち1個以上が、ヘテロ原子で置換され得る（例えば、炭素原子のうち1個以上が、環の少なくとも1つにおけるヘテロ原子で置換され得る））であるスピロ環を意味する。スピロヘテロ環における環の一方又は両方は、別の炭素環、複素環、芳香環、又は複素芳香環に縮合され得る。

30

【0138】

本明細書で使用する場合、「ハロ」又は「ハロゲン」は、フッ素（フルオロ、-F）、塩素（クロロ、-Cl）、臭素（ブロモ、-Br）、又はヨウ素（ヨード、-I）を指す。

【0139】

本明細書で使用する場合、「ハロアルキル」は、1つ以上のハロゲンで置換されたアルキル基を意味する。ハロアルキル基の例としては、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、及びトリクロロメチルが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0140】

本明細書で使用する場合、「置換された」は、用語「任意選択により」が先行するかどうかに関わらず、指定された部位の1つ以上の水素が好適な置換基で置き換えられていることを意味する。

【0141】

本明細書で使用する場合、それぞれの表現、例えば、アルキル、m、nなどの定義は、

50

それが、いずれかの構造において2つ以上存在するとき、同じ構造中の他の箇所でのその定義とは独立しているものとする。

【0142】

本開示の様々な実施形態が本明細書に記載される。各実施形態に特定される特徴を、下の実施形態において示されるものを含む他の特定される特徴と組み合わせて、本開示のさらなる実施形態を提供し得ることが認識されるであろう。

【0143】

以下の実施形態において、描かれた式の置換基又は可変要素の組み合わせは、そのような組み合わせが安定な化合物をもたらす場合にのみ許容されることが理解される。

【0144】

本明細書に記載される特定の化合物は、特定の幾何的形態又は立体異性形態で存在し得る。例えば、本明細書に記載される化合物の特定のエナンチオマーが所望される場合、それは、不斉合成、又は不斉補助剤による誘導によって調製され、得られたジアステレオマー混合物を分離し、補助基を切断して、純粋な所望のエナンチオマーを提供してもよい。或いは、分子がアミノなどの塩基性官能基、又はカルボキシルなどの酸性官能基を含有する場合、適切な光学的に活性な酸又は塩基を用いてジアステレオマー塩を形成した後、当該技術分野でよく知られる分別再結晶又はクロマトグラフィー手段によって、このように形成されたジアステレオマーを分割し、続いて、純粋なエナンチオマーを回収する。

【0145】

別段の指定のない限り、本明細書に示される構造は、その構造の幾何的（又は立体構造的）形態；例えば、各不斉中心に対するR及びS立体配置、Z及びE二重結合異性体、並びにZ及びE立体構造的異性体も含むものとする。したがって、開示される化合物の単一の立体化学的異性体並びに鏡像異性、ジアステレオ異性及び幾何的（又は立体構造的）混合物は、本開示の範囲内である。別段の指定のない限り、本明細書に記載される化合物の全ての互変異性形態は、本開示の範囲内である。さらに、別段の指定のない限り、本明細書に示される構造は、1つ以上の同位体的に富化された原子が存在することのみが異なる化合物も含むものとする。例えば、水素の重水素若しくはトリチウムによる置き換え又は炭素の ^{13}C 富化炭素若しくは ^{14}C 富化炭素による置き換えを含む開示される構造を有する化合物は、本開示の範囲内である。そのような化合物は、例えば、分析ツールとして、生物学的アッセイにおけるプローブとして、又は本開示による治療剤として、有用である。

【0146】

組成物の「エナンチオマー過剰率」又は「%エナンチオマー過剰率」は、下に示される式を使用して計算され得る。下に示される例において、組成物は、90%の1つのエナンチオマー、例えば、Sエナンチオマー、及び10%の他のエナンチオマー、すなわち、Rエナンチオマーを含有する。 $e e = (90 - 10) / 100 \times 100 = 80\%$ 。

【0147】

したがって、90%の1つのエナンチオマー及び10%の他のエナンチオマーを含有する組成物は、80%のエナンチオマー過剰率を有すると言われる。本明細書に記載される化合物又は組成物は、少なくとも50%、75%、90%、95%、又は99%のエナンチオマー過剰率の化合物の1つの形態、例えば、S-エナンチオマーを含有し得る。言い換えると、そのような化合物又は組成物は、Rエナンチオマーを超えるエナンチオマーの過剰率のSエナンチオマーを含有する。

【0148】

特定のエナンチオマーが好ましい場合、いくつかの実施形態では、それは対応するエナンチオマーを実質的に含まずにもたらされてもよく、「光学的に富化された」とも称され得る。本明細書で使用する場合、「光学的に富化された」とは、化合物が、有意に高い割合の一方のエナンチオマーから構成されていることを意味する。ある特定の実施形態では、化合物は、少なくとも約90重量%の好ましいエナンチオマーから構成される。他の実施形態では、化合物は、少なくとも約95重量%、98重量%、又は99重量%の好まし

10

20

30

40

50

いエナンチオマーから構成される。好ましいエナンチオマーは、キラル高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）並びにキラル塩の形成及び結晶化を含む、当業者に知られる任意の方法によってラセミ混合物から単離されてもよいし、不斉合成によって調製されてもよい。例えば、Jacques et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, et al., *Tetrahedron* 33: 2725 (1977); Eliel, E. L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw Hill, NY, 1962); Wilen, S. H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)を参照されたい。 10

【0149】

別途本明細書中で指示されない限り、又は文脈と明確に矛盾しない限り、本明細書に記載される全ての方法は、任意の好適な順序で実施され得る。本明細書で提供されるあらゆる例、又は例示的な語（例えば「など」）の使用は、単に本開示をさらに明らかにすることを意図したものであり、別段の主張がない限り、本開示の範囲を限定するものではない。

【0150】

得られる異性体の混合物はいずれも、例えば、クロマトグラフィー及び/又は分別再結晶により、構成成分の物理化学的な差異に基づいて、純粋又は実質的に純粋な幾何又は光学異性体、ジアステレオマー、ラセミ体に分離され得る。 20

【0151】

最終生成物又は中間体の得られるラセミ体はいずれも、既知の方法により、例えば、光学的に活性な酸又は塩基により得たそれらのジアステレオマー塩を分離し、光学的に活性な酸性又は塩基性化合物を遊離させることにより、光学的対掌体に分割され得る。特に、このように塩基性部分を用いて、例えば、光学的に活性な酸、例えば、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジ-O, O'-p-トルオイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸又はカンファー-10-スルホン酸により形成された塩の分別再結晶により、本明細書に記載される化合物をそれらの光学的対掌体に分割してもよい。ラセミ生成物はまた、キラル吸着剤を使用するキラルクロマトグラフィー、例えば、高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）によって分割され得る。 30

【0152】

他の定義

以下の定義は、本開示全体にわたって使用されるより一般的な用語である。

【0153】

本明細書で使用する場合、本開示の文脈において（とりわけ特許請求の範囲の文脈において）使用される用語「1つの(a)」、「1つの(an)」、「その(the)」及び類似の用語は、本明細書に別段の指示がない限り又は文脈と明確に矛盾しない限り、単数及び複数の両方を包含するものと解釈されるべきである。 40

【0154】

本明細書で使用する場合、用語「約」は、当該技術分野における許容値の典型的な範囲内であることを意味する。例えば、「約」は、平均から約2標準偏差として理解され得る。ある特定の実施形態では、約は、±10%を意味する。ある特定の実施形態では、約は、±5%を意味する。約が一連の数値又は範囲の前に存在するとき、「約」は、一連の数値又は範囲の各々を修飾することができることが理解される。

【0155】

「取得する」又は「取得すること」は、本明細書で使用する場合、値又は物理的実体を「直接的に取得すること」又は「間接的に取得すること」によって値、例えば、数値、又は画像、又は物理的実体（例えば、試料）の所有を得ることを指す。「直接的に取得する 50

こと」は、値又は物理的実体を得るためのプロセスを実施すること（例えば、分析法又はプロトコルを実施すること）を意味する。「間接的に取得すること」は、別の団体又は供給元（例えば、物理的実体又は値を直接的に取得した第三者の研究所）から値又は物理的実体を受け取ることを指す。値又は物理的実体を直接的に取得することは、物理的物質における物理的变化又は装置又はデバイスの使用を含むプロセスを実施することを含む。値を直接的に取得する例は、ヒト対象から試料を得ることを含む。値を直接的に取得することは、装置又はデバイス、例えば、質量分析データを取得する質量分析計を使用するプロセスを実施することを含む。

【0156】

用語「投与する」、「投与すること」、又は「投与」は、本明細書で使用する場合、発明の化合物、又はその医薬組成物を移植すること、吸収すること、摂取すること、注射すること、吸入すること、又は他の方法で導入することを指す。

10

【0157】

本明細書で使用する場合、用語「状態」、「疾患」、及び「障害」は、互換的に使用される。

【0158】

本明細書で使用する場合、用語「分解する」、「分解すること」、又は「分解」は、標的タンパク質の生物活性（特に、異常な活性）を減少させるか又は消失させる程度までの、細胞性プロテアソーム系による標的タンパク質の部分的な又は完全な崩壊を指す。

【0159】

本明細書で使用する場合、用語「阻害する」、「阻害」、又は「阻害すること」は、所与の状態、症状、若しくは障害、若しくは疾患の軽減若しくは抑制、又は生物活性若しくはプロセスのベースライン活性における著しい減少を指す。

20

【0160】

本明細書で使用する場合、用語「標的タンパク質を調節すること」又は「標的タンパク質活性を調節すること」は、標的タンパク質の少なくとも1つの特徴の改変を意味する。例えば、調節は、(i)標的タンパク質のフォールディングを調節すること；(ii)標的タンパク質の半減期を調節すること；(iii)標的タンパク質のプロテアソームへの輸送を調節すること；(iv)標的タンパク質のユビキチン化のレベルを調節すること；(v)標的タンパク質の分解（例えば、プロテアソーム分解）を調節すること；(vi)標的タンパク質のシグナル伝達を調節すること；(vii)標的タンパク質の局在化を調節すること；(viii)標的タンパク質のリソソームへの輸送を調節すること；及び(ix)標的タンパク質の別のタンパク質との相互作用を調節することのうち1つ以上を含み得る。ある実施形態では、標的タンパク質を調節することは、タンパク質のフォールディングを改善すること、タンパク質の半減期を増大させること、プロテアソームへの標的タンパク質の輸送を妨げること、標的タンパク質のユビキチン化のレベルを低減すること、標的タンパク質の分解を妨げること、標的タンパク質のシグナル伝達を改善すること、標的タンパク質のシグナル伝達を改善すること、リソソームへの標的タンパク質の輸送を妨げること、及び標的タンパク質の別のタンパク質との相互作用を改善することのうち1つ以上を指す。

30

40

【0161】

標的タンパク質を調節することは、インビボ又はインビトロで標的タンパク質のレベルを安定化することによって達成され得る。安定される標的タンパク質の量は、本明細書に記載される二機能性化合物による治療の前に測定された際に存在する標的タンパク質の初期量又はレベルと、本明細書に記載される二機能性化合物による治療後に残っている標的タンパク質の量を比較することによって測定され得る。ある実施形態では、少なくとも約30%の標的タンパク質が、初期レベルと比較して調節される（例えば、安定化される）。ある実施形態では、少なくとも約40%の標的タンパク質が、初期レベルと比較して調節される（例えば、安定化される）。ある実施形態では、少なくとも約50%の標的タンパク質が、初期レベルと比較して調節される（例えば、安定化される）。ある実施形態で

50

は、少なくとも約60%の標的タンパク質が、初期レベルと比較して調節される(例えば、安定化される)。ある実施形態では、少なくとも約70%の標的タンパク質が、初期レベルと比較して調節される(例えば、安定化される)。ある実施形態では、少なくとも約80%の標的タンパク質が、初期レベルと比較して調節される(例えば、安定化される)。ある実施形態では、少なくとも約90%の標的タンパク質が、初期レベルと比較して調節される(例えば、安定化される)。ある実施形態では、少なくとも約95%の標的タンパク質が、初期レベルと比較して調節される(例えば、安定化される)。ある実施形態では、95%を超える標的タンパク質が、初期レベルと比較して調節される(例えば、安定化される)。ある実施形態では、少なくとも約99%の標的タンパク質が、初期レベルと比較して調節される(例えば、安定化される)。

10

【0162】

ある実施形態では、標的タンパク質は、初期レベルと比較して約30%~約99%の量で調節される(例えば、安定化される)。ある実施形態では、標的タンパク質は、初期レベルと比較して約40%~約99%の量で調節される(例えば、安定化される)。ある実施形態では、標的タンパク質は、初期レベルと比較して約50%~約99%の量で調節される(例えば、安定化される)。ある実施形態では、標的タンパク質は、初期レベルと比較して約60%~約99%の量で調節される(例えば、安定化される)。ある実施形態では、標的タンパク質は、初期レベルと比較して約70%~約99%の量で調節される(例えば、安定化される)。ある実施形態では、標的タンパク質は、初期レベルと比較して約80%~約99%の量で調節される(例えば、安定化される)。ある実施形態では、標的タンパク質は、初期レベルと比較して約90%~約99%の量で調節される(例えば、安定化される)。ある実施形態では、標的タンパク質は、初期レベルと比較して約95%~約99%の量で調節される(例えば、安定化される)。ある実施形態では、標的タンパク質は、初期レベルと比較して約90%~約95%の量で調節される(例えば、安定化される)。

20

【0163】

用語「ペプチド」、「ポリペプチド」、及び「タンパク質」は、互換的に使用され、ペプチド結合によって共有結合されたアミノ酸残基で構成される化合物を指す。タンパク質又はペプチドは少なくとも2つのアミノ酸を含有しなければならず、それに含まれ得るアミノ酸数の最大数に制限はない。ポリペプチドは、互いにペプチド結合により連結した2つ以上のアミノ酸を含むあらゆるペプチド又はタンパク質を含む。本明細書で使用する場合、本用語は、例えば、当該技術分野で一般にペプチド、オリゴペプチド及びオリゴマーと呼ばれる短鎖、並びに当該技術分野で一般にタンパク質と呼ばれ、多くの種類が存在する長鎖の両方を指す。

30

【0164】

本明細書で使用する場合、用語「標的タンパク質に対する選択性」は、例えば、本明細書に記載される二機能化合物が、別のタンパク質よりも優先的に、又はより高い程度まで標的タンパク質に結合することを意味する。

【0165】

本明細書で使用する場合、用語「対象」は、動物を指す。通常、動物は、哺乳動物である。対象は、例えば、霊長類(例えば、ヒト、男性又は女性)、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス、魚類、トリなども指す。ある実施形態では、対象は、霊長類である。好ましい実施形態では、対象は、ヒトである。

40

【0166】

本明細書で使用する場合、本明細書に記載される化合物の「治療有効量」という用語は、対象の生物学的応答又は医学的応答(例えば、酵素若しくはタンパク質の活性の減少若しくは阻害、又は症状の寛解、状態の緩和、疾患の進行の減速若しくは遅延、又は疾患の予防など)を誘発することになる本明細書に記載される化合物の量を指す。一実施形態では、用語「治療有効量」は、対象に投与されるとき、(1)(i)標的タンパク質により媒介されるか、若しくは(ii)標的タンパク質の活性に関連するか、(iii)標的タ

50

ンパク質の活性（正常若しくは異常）によって特徴付けられる状態、若しくは障害若しくは疾患を少なくとも部分的に緩和し、予防し、及び/若しくは寛解させるか；又は（２）標的タンパク質の活性を減少させるか若しくは阻害するか；又は（３）標的タンパク質の発現を減少させるか若しくは阻害するのに有効な本明細書に記載される化合物の量を指す。これらの効果は、例えば、標的タンパク質を安定化するか又は標的タンパク質の分解を妨げることにより標的タンパク質の量を増加させることによって達成され得る。一実施形態では、用語「治療有効量」は、細胞、又は組織、又は非細胞性生体材料、又は培地に投与されるとき、標的タンパク質のレベルの低減を少なくとも妨げるか若しくは部分的に妨げるか；又は標的タンパク質の活性を、例えば、標的タンパク質に共有結合したU b lを除去することによって少なくとも維持するか若しくは部分的に増大させるのに有効な本明細書に記載される化合物の量を指す。 10

【0167】

本明細書で使用する場合、任意の疾患又は障害についての用語「治療する」、「治療すること」、又は「治療」は、ある実施形態において、疾患又は障害を寛解させること（すなわち、疾患又はその臨床症状の少なくとも１つの発達を遅らせるか又は阻止するか又は低減すること）を指す。ある実施形態では、「治療する」、「治療すること」、又は「治療」は、患者によって認識できない可能性のあるものを含む少なくとも１つの身体的パラメーターを緩和するか又は改善することを指す。

【0168】

本明細書で使用する場合、用語「予防すること」は、状態又は疾患の頻度の減少、又はその症状の発症の遅延を指す。 20

【0169】

本明細書で使用する場合、対象は、そのような対象が、そのような治療から生物学的に、医学的に、又は生活の質において恩恵を受ける場合、治療「を必要とする」。

【0170】

薬学的に許容される塩

本明細書に記載される化合物の薬学的に許容される塩はまた、本明細書に記載される使用のために検討される。本明細書で使用する場合、用語「塩(salt)」又は「塩(salts)」は、本明細書に記載される化合物の酸付加塩又は塩基付加塩を指す。「塩」は、特に「薬学的に許容される塩」を含む。用語「薬学的に許容される塩」は、本明細書で開示される化合物の生物学的有効性及び特性を保持し、通常、生物学的又はその他の様式で望ましくないものではない塩を指す。多くの場合、本明細書で開示される化合物は、アミノ及び/若しくはカルボキシル基又はそれと同様の基の存在によって、酸及び/又は塩基の塩を形成することができる。 30

【0171】

薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸及び有機酸とともに形成され得る。

【0172】

塩が誘導され得る無機酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などが挙げられる。

【0173】

塩が誘導され得る有機酸としては、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、スルホサリチル酸などが挙げられる。 40

【0174】

薬学的に許容される塩基付加塩は、無機塩基及び有機塩基とともに形成され得る。

【0175】

塩が誘導され得る無機塩基としては、例えば、アンモニウム塩及び周期表のIからXIの列の金属が挙げられる。ある特定の実施形態では、塩は、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、銀、亜鉛、及び銅に由来し；特に好適な塩 50

としては、アンモニウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩及びマグネシウム塩が挙げられる。

【0176】

塩が誘導され得る有機塩基としては、例えば、第一級、第二級、及び第三級アミン、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、塩基性イオン交換樹脂などが挙げられる。ある特定の有機アミンとしては、イソプロピルアミン、ベンザチン、コリネート (cholin ate)、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、リジン、メグルミン、ピペラジン、及びトロメタミンが挙げられる。

【0177】

いくつかの態様では、式 (I) の二機能性化合物は、酢酸塩、アスコルビン酸塩、アジピン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、臭化物 / 臭化水素酸塩、重炭酸塩 / 炭酸塩、重硫酸塩 / 硫酸塩、カンファースルホン酸塩、カプリン酸塩、塩化物 / 塩酸塩、クロロテオフィリン塩、クエン酸塩、エタンジスルホン酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、グルタミン酸塩、グルタル酸塩、グリコール酸塩、馬尿酸塩、ヨウ化水素酸塩 / ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ムチン酸塩、ナフトエ酸塩、ナプシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オクタデカン酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩 / リン酸水素塩 / リン酸二水素塩、ポリガラクトン酸塩、プロピオン酸塩、セバシン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、スルホサリチル酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩、トリフェニル酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、又はキシナホ酸塩の塩形態として提供される。

【0178】

医薬組成物

別の実施形態は、本明細書に記載される1つ以上の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体、及び1つ以上の薬学的に許容される担体を含む医薬組成物である。用語「薬学的に許容される担体」は、任意の対象組成物又はその成分を運搬するか又は輸送することに関与する、液体若しくは固体充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒又は被包装材料などの薬学的に許容される材料、組成物又はビヒクルを指す。各担体は、対象組成物及びその成分と適合するという意味で「許容され」なければならない。患者に有害であってはならない。薬学的に許容される担体として機能し得る材料のいくつかの例としては、(1) 糖、例えば、ラクトース、グルコース及びスクロース；(2) デンプン、例えば、トウモロコシデンプン及びジャガイモデンプン；(3) セルロース、及びその誘導体、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、エチルセルロース及び酢酸セルロース；(4) トラガカント末；(5) 麦芽；(6) ゼラチン；(7) タルク；(8) 賦形剤、例えば、カカオ脂及び坐剤ワックス；(9) 油、例えば、ピーナッツ油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油及び大豆油；(10) グリコール、例えば、プロピレングリコール；(11) ポリオール、例えば、グリセリン、ソルビトール、マンニトール及びポリエチレングリコール；(12) エステル、例えば、オレイン酸エチル及びラウリン酸エチル；(13) 寒天；(14) 緩衝剤、例えば、水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム；(15) アルギン酸；(16) 発熱物質を含まない水；(17) 等張食塩水；(18) リンゲル液；(19) エチルアルコール；(20) リン酸緩衝液；及び(21) 医薬製剤に用いられる他の非毒性の相溶性物質が挙げられる。

【0179】

本明細書に記載される組成物は、経口的に、非経口的に、吸入スプレーによって、局所的に、直腸性に、経鼻的に、頬側で、腔式で又は植え込み式リザーバーを介して投与され得る。用語「非経口」は、本明細書で使用する場合、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑膜内、胸骨内、髄腔内、肝臓内、病巣内及び頭蓋内注射又は注入技術を含む。いくつかの実施形態では、本開示の組成物は、経口、腹腔内又は静脈内投与される。本開示の組成物の無菌注射形態は、水性又は油性懸濁液であり得る。これらの懸濁液は、好適な分散剤又

10

20

30

40

50

は湿潤剤及び懸濁化剤を使用する当該技術分野で知られる技術に従って製剤化され得る。無菌注射製剤はまた、無毒性の非経口的に許容される希釈剤又は溶媒、例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液としての無菌注射溶液又は懸濁液であってもよい。使用され得る許容されるビヒクル及び溶媒の中には、水、リンゲル液及び等張塩化ナトリウム溶液がある。加えて、溶媒又は懸濁媒体として、無菌の固定油が通常使用される。

【0180】

この目的のために、合成モノグリセリド又はジグリセリドを含む、任意のブランドの固定油が使用され得る。特にそれらのポリオキシエチレン化バージョンのオリーブ油又はヒマシ油などの天然の薬学的に許容される油と同様に、オレイン酸などの脂肪酸及びそのグリセリド誘導体は、注射剤の調製に有用である。これらの油溶液又は懸濁液はまた、長鎖アルコール希釈剤又はエマルジョン及び懸濁液を含む薬学的に許容される剤形の製剤化において一般的に使用されるカルボキシメチルセルロース若しくは類似の分散剤などの分散剤を含有し得る。Tween（登録商標）、Span及び他の乳化剤などの他の一般的に使用される界面活性剤又は薬学的に許容される固体、液体、若しくは他の剤形の製造において一般的に使用されるバイオアベイラビリティ増強剤も、製剤化のために使用され得る。

10

【0181】

本明細書に記載される薬学的に許容される組成物は、カプセル、錠剤、水性懸濁液又は溶液を含むが、これらに限定されない任意の経口的に許容される剤形において経口投与され得る。経口使用のための錠剤の場合、一般的に使用される担体としては、ラクトース及びコーンスターチ（corn starch）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通常加えられる。カプセル形態の経口投与に関して、有用な希釈剤としては、ラクトース及び乾燥コーンスターチが挙げられる。水性懸濁液が経口使用のために必要となる場合、活性成分は、乳化剤及び懸濁化剤と合わせられる。必要があれば、ある特定の甘味料、香味料又は着色剤も加えられ得る。

20

【0182】

或いは、本開示の薬学的に許容される組成物は、直腸投与のために坐剤の形態で投与され得る。これらは、薬剤を室温で固体であるが直腸温度で液体である好適な非刺激性賦形剤と混合することによって調製されてもよく、したがって、直腸中で融けて、薬物を放出することになる。そのような材料としては、カカオバター、蜜蝋、及びポリエチレングリコールが挙げられる。

30

【0183】

本開示の薬学的に許容される組成物はまた、特に、治療の標的が、眼、皮膚、又は下部腸管の疾患を含む、局所適用によって容易に到達できる領域又は器官を含むとき、局所的に投与され得る。好適な局所製剤は、これらの領域又は器官の各々のために容易に調製され得る。下部腸管のための局所適用は、直腸坐剤製剤（上を参照のこと）又は好適な浣腸製剤において行われ得る。局所的経皮パッチもまた使用され得る。

【0184】

局所適用のために、薬学的に許容される組成物は、1つ以上の担体中で懸濁又は溶解された活性成分を含有する好適な軟膏剤中で製剤化され得る。本開示の化合物の局所投与のための担体としては、鉱物油、液体ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化蠟及び水が挙げられるが、これらに限定されない。或いは、薬学的に許容される組成物は、1つ以上の薬学的に許容される担体中で懸濁又は溶解された活性成分を含有する好適なローション又はクリーム中で製剤化され得る。好適な担体としては、鉱物油、ソルビタンモノステアレート、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。

40

【0185】

本開示の薬学的に許容される組成物はまた、鼻エアロゾル又は吸入によって投与され得る。そのような組成物は、医薬製剤の技術分野においてよく知られる手法に従って調製さ

50

れ、ベンジルアルコール又は他の好適な保存剤、バイオアベイラビリティを増強する吸収促進剤、フルオロカーボン、及びノ又は他の従来の可溶化剤又は分散剤を利用して生理食塩水中で溶液として調製され得る。単一剤形において組成物を生成するために担体材料と組み合わせられ得る本開示の化合物の量は、治療される宿主、特定の投与様式に応じて変動することになる。好ましくは、組成物は、阻害剤の $0.01 \sim 100 \text{ mg/kg}$ 体重/日の間の投与量が、これらの組成物を受容する患者に投与され得るように、製剤化されるべきである。

【0186】

同位体標識化合物

本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体はまた、化合物の非標識形態及び同位体標識形態となることが意図される。同位体標識化合物は、1つ以上の原子が、選択された原子質量又は質量数を有する原子により置換されている点を除けば、本明細書で与えられる式によって示される構造を有する。本明細書に記載される化合物に組み込まれ得る同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、及び塩素の同位体、例えば、それぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I が挙げられる。本開示は、本明細書で定義されるとおりの種々の同位体標識化合物、例えば、 ^3H 及び ^{14}C などの放射性同位体、又は ^2H 及び ^{13}C などの非放射性同位体が存在するものを含む。このような同位体標識化合物は、代謝試験 (^{14}C による)、反応速度試験 (例えば ^2H 又は ^3H による)、薬物若しくは基質組織分布アッセイを含むポジトロン放出断層撮影 (PET) 若しくは単光子放射型コンピュータ断層撮影 (SPECT) などの検出若しくはイメージング技術、又は患者の放射線治療において有用である。特に、 ^{18}F 又は標識化合物は、PET 又は SPECT 試験のために特に望ましい場合がある。本明細書に記載される同位体標識化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体は一般に、当業者に知られる従来技術により、又は以前に使用された非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用して、付帯の実施例及び調製に記載されるものと類似のプロセスにより調製され得る。

【0187】

さらに、より重い同位体、特に重水素 (すなわち、 ^2H 又は D) による置換は、より高い代謝安定性、例えば、インピボ半減期の増大若しくは必要投与量の減少、又は治療指数の改善から得られるある種の治療上の利点をもたらす得る。この文脈における重水素は、本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体の置換基としてみなされることが理解される。このようなより重い同位体、具体的には重水素の濃度は、同位体濃縮係数によって定義され得る。本明細書で使用する場合、「同位体濃縮係数」という用語は、特定の同位体の同位体存在量と天然存在量との比を意味する。本明細書に記載される化合物における置換基が重水素と示される場合、そのような化合物は、指定の重水素原子各々について、少なくとも 3500 (指定の重水素原子各々に 52.5% の重水素取り込み)、少なくとも 4000 (60% の重水素取り込み)、少なくとも 4500 (67.5% の重水素取り込み)、少なくとも 5000 (75% の重水素取り込み)、少なくとも 5500 (82.5% の重水素取り込み)、少なくとも 6000 (90% の重水素取り込み)、少なくとも 6333.3 (95% の重水素取り込み)、少なくとも 6466.7 (97% の重水素取り込み)、少なくとも 6600 (99% の重水素取り込み)、又は少なくとも 6633.3 (99.5% の重水素取り込み) の同位体の濃縮係数を有する。

【0188】

投与量

薬学的に許容される塩及び重水素化バリエーションを含む本明細書に記載される化合物の毒性及び治療有効性は、細胞培養物又は実験動物において標準的な薬学の手順によって決定され得る。LD₅₀ は、集団の 50% に致死をもたらす用量である。ED₅₀ は、集団の

50%において治療上有効な用量である。毒性と治療効果の間の用量比 (LD_{50} / ED_{50}) は、治療指数である。大きい治療指数を示す化合物が好ましい。毒性の副作用を示す化合物が使用されることもあるが、感染されていない細胞を損傷する可能性を最小化して、それにより副作用を低減するために、このような化合物を罹患した組織の部位に標的化する送達システムを設計するように注意が払われるべきである。

【0189】

細胞培養アッセイ及び動物試験から得られるデータは、ヒトで使用するための投与量の範囲を構築する際に使用され得る。そのような化合物の投与量は、毒性がほとんど又は全くなく、 ED_{50} を含む循環濃度の範囲内にあり得る。投与量は、利用される剤形及び利用される投与経路に応じてこの範囲内で変動してもよい。任意の化合物のために、治療有効用量は、最初に細胞培養アッセイから概算することができる。用量は、細胞培養で決定されるとおりの IC_{50} (すなわち、症状の最大半量の阻害を達成する試験化合物の濃度)を含む循環する血漿中の濃度範囲を達成するように、動物モデルで構築され得る。このような情報を使用して、ヒトにおいて有用な用量をより正確に決定することができる。血漿中のレベルは、例えば、高速液体クロマトグラフィーにより測定され得る。

【0190】

任意の特定の患者のための特定の投与量及び治療レジメンは、利用される特定の化合物の活性、年齢、体重、全身の健康状態、性別、食事、投与の時間、排出の速度、薬物の組み合わせ、並びに担当医の判断及び治療されている特定の疾患の重症度を含む様々な要因に依存することになる。組成物中の本明細書に記載される化合物の量もまた、組成物中の特定の化合物に依存することになる。

【0191】

使用方法

一態様では、本開示は、必要とする対象において標的タンパク質、例えば、本明細書に記載される標的タンパク質を調節する方法であって、治療有効量の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を対象に投与することを含む方法の特徴とする。いくつかの実施形態では、調節することは、(i) 標的タンパク質のフォールディングを調節すること；(ii) 標的タンパク質の半減期を調節すること；(iii) 標的タンパク質のプロテアソームへの輸送を調節すること；(iv) 標的タンパク質のユビキチン化のレベルを調節すること；(v) 標的タンパク質の分解 (例えば、プロテアソーム分解) を調節すること；(vi) 標的タンパク質のシグナル伝達を調節すること；(vii) 標的タンパク質の局在化を調節すること；(viii) 標的タンパク質のリソソームへの輸送を調節すること；及び(ix) 標的タンパク質の別のタンパク質との相互作用を調節することのうちの一つ以上を含む。

【0192】

別の態様では、本開示は、必要とする対象において標的タンパク質、例えば、本明細書に記載される標的タンパク質を安定化する方法であって、治療有効量の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を対象に投与することを含む方法の特徴とする。いくつかの実施形態では、安定化することは、例えば、標準品と比較して、標的タンパク質の半減期又は標的タンパク質からの $Ub1$ の除去を増加させることを含む。いくつかの実施形態では、安定化することによって、標的タンパク質の機能を改善する。

【0193】

別の態様では、本開示は、式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体の投与時にデユビキチナーゼ、例えば、本明細書に記載されるデユビキチナーゼ、及び標的タンパク質を含むタンパク質複合体を形成する方法の特徴とする。いくつかの実施形態では、タンパク質複合体は、インビトロで (例えば、試料中で) 又はインビボで (例えば、細胞又は組織中で、例えば、対象において) 形成される。タンパク質複合体の製剤は、当該技術分野で知られる任

10

20

30

40

50

意の方法、例えば、質量分析（ネイティブ質量分析）又は SDS PAGE によって観察され、特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、タンパク質複合体を形成することによって、標的タンパク質のレベルを調節し、例えば、標準品と比較して、例えば、標的タンパク質の半減期を増大させる。いくつかの実施形態では、タンパク質を形成することによって、例えば、標準品と比較して、標的タンパク質からの U b 1 の除去を増強する。いくつかの実施形態では、デユピキチナーゼは、O T U B 1 である。いくつかの実施形態では、標的タンパク質は、C F T R を含む。

【 0 1 9 4 】

別の実施形態は、必要とする対象において標的タンパク質、例えば、本明細書に記載される標的タンパク質から U b 1（例えば、ユビキチン又はユビキチン様タンパク質）を除去するための方法であって、治療有効量の式（ I ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を対象に投与することを含む方法である。

10

【 0 1 9 5 】

別の態様では、本開示は、標的タンパク質、例えば、本明細書に記載される標的タンパク質の活性を維持するか、改善するか、又は増大させる方法であって、治療有効量の式（ I ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を対象に投与することを含む方法を提供する。

【 0 1 9 6 】

ある実施形態では、標的タンパク質の活性を維持するか、改善するか、又は増大させることは、デユピキチナーゼ（例えば、表 1 のデユピキチナーゼ）を本明細書に記載される二機能性化合物（例えば、二機能性化合物内の D U B リクルーター）、例えば、式（ I ）の化合物とともにリクルートして、標的タンパク質、二機能性化合物、及びデユピキチナーゼの三元複合体を形成することによって、標的タンパク質の活性を維持するか、改善するか、又は増大させることを含む。

20

【 0 1 9 7 】

別の態様では、本開示は、標的タンパク質、例えば、本明細書に記載される標的タンパク質によって媒介される疾患、障害又は状態を治療するか又は予防する方法であって、治療有効量の式（ I ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を対象に投与することを含む方法の特徴する。いくつかの実施形態では、疾患、障害、又は状態は、呼吸障害、増殖性障害、自己免疫障害、自己炎症障害、炎症性障害、代謝障害、神経障害、及び感染性疾患からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、疾患、障害、又は状態は、呼吸障害、増殖性障害、自己免疫障害、自己炎症障害、炎症性障害、神経障害、及び感染性疾患からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、疾患、障害、又は状態は、呼吸障害を含む。いくつかの実施形態では、疾患、障害、又は状態は、増殖性障害を含む。いくつかの実施形態では、疾患、障害、又は状態は、自己炎症障害を含む。いくつかの実施形態では、疾患、障害、又は状態は、炎症性障害を含む。いくつかの実施形態では、疾患、障害、又は状態は、代謝障害を含む。いくつかの実施形態では、疾患、障害、又は状態は、神経障害を含む。いくつかの実施形態では、疾患、障害、又は状態は、感染性疾患を含む。いくつかの実施形態では、疾患、障害、又は状態は、癌である。いくつかの実施形態では、疾患、障害、又は状態は、嚢胞性線維症である。いくつかの実施形態では、疾患、障害、又は状態は、糖尿病（例えば、若年発症成人型 2 型糖尿病、M O D Y 2 ）である。

30

40

【 0 1 9 8 】

別の態様では、本開示は、必要とする対象において標的タンパク質を阻害するか又は調節する際の使用のための式（ I ）の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を提供する。

【 0 1 9 9 】

別の実施形態は、必要とする対象において呼吸障害、増殖性障害、自己免疫障害、自己炎症障害、炎症性障害、神経障害、及び感染性疾患又は障害を治療するか又は予防するた

50

めの医薬の製造における式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体の使用である。

【実施例】

【0200】

以下の実施例及び合成スキームによって本開示がさらに説明されるが、それらは本明細書に記載される特定の手順の範囲又は趣旨において本開示を限定するものと解釈されるべきではない。これらの実施例は、ある特定の実施形態を例示するために提供されること、及び本開示の範囲に対する限定はそれにより意図されないことが理解されるべきである。さらに、本開示の趣旨及び/又は添付の特許請求の範囲から逸脱することなく、当業者にそれ自体を示唆し得る、様々な他の実施形態、変更形態及びその均等物を用い得ることも理解されるべきである。

10

【0201】

本開示の化合物は、有機合成の技術分野で知られる方法により調製され得る。全ての方法で、感受性又は反応性基のための保護基が、化学の一般原理に従って必要な場合に利用され得ることが理解される。保護基は、有機合成の標準的な方法に従って操作される (T . W . Green and P . G . M . Wuts (1999) Protective Groups in Organic Synthesis , 3rd edition , John Wiley & Sons) 。これらの基は、当業者に容易に明らかである方法を使用して化合物合成の好都合な段階で除去される。

20

【0202】

一般的な方法

システイン反応性共有結合性リガンドライブラリーは、以前に合成され、記載されたか又はEnamineから購入された。ルマカフトールは、Medchemexpressから購入された。

【0203】

細胞培養

CFBE41o-4.7 F508-CFTRヒトCF気管支上皮細胞は、Millipore Sigma (SCC159) から購入された。CFBE41o-4.7 F508-CFTRヒトCF気管支上皮細胞を、MEM (Gibco) 含有10% (v/v) ウシ胎仔血清 (FBS) 中で培養し、5% CO₂ により37 °C で維持した。

30

【0204】

ゲルに基づく活性に基づくタンパク質プロファイリング (ABPP)

組換えOTUB1 (0.1 µg / 試料) を、25 µL のPBS中でDMSO溶媒又は共有結合性リガンド又は二機能性化合物と37 °C で30分間前処理し、その後IA-ローダミン (Setareh Biotech) により室温で1時間処理した。反応を、4x還元レムリーSDS試料負荷緩衝液 (Alfa Aesar) の添加により停止した。95 °C で5分間煮沸した後、試料を、プレキャスト4~20% Criterion TGXゲル (Bio-Rad) 上で分離した。プローブ標識されたタンパク質を、Chemidoc MP (Bio-Rad) を使用してゲル内蛍光によって分析した。

40

【0205】

デユピキチナーゼ活性アッセイ

以前に記載された方法を使用して、OTUB1活性に対するDUBリクルーター効果を評価した。組換えOTUB1 (500 nM) を、DMSO又は化合物100 (50 mM) と1時間ブレインキュベートした。アッセイを開始するために、前処理されたOTUB1酵素を、250 nM OTUB1、1.5 µM ジ-Ub、12.5 µM UBE2D1及び5 mM DTTの最終濃度のためにジ-Ub反応混合物と1:1で混合した。モノ-Ubの出現を、反応混合物の一部を除去し、反応を終わらせるためにレムリー緩衝液を加えることによって経時的なウエスタンブロットイングによりモニターした。示されるブロットは、n = 3の生物学的に独立した実験/群からの代表的なゲルである。

【0206】

50

ウエスタンブロッティング

タンパク質を、SDS/PAGEにより分離し、Trans-Blot Turbo Transferシステム (Bio-Rad) を使用してニトロセルロース膜に転写した。膜を、Tween 20 を含有する Tris 緩衝生理食塩水 (TBS-T) 溶液中において 5% BSA により室温で 30 分間ブロッキングし、TBS-T 中で洗浄し、製造業者に従って推奨される希釈液中において希釈された一次抗体により 4 晩プロブした。TBS-T による 3 回の洗浄の後、膜を、TBS-T 中の 5% BSA 中において 1:10,000 希釈度の IR680 又は IR800-コンジュゲート二次抗体と暗所で室温にて 1 時間インキュベートした。TBS-T による 3 回の追加の洗浄の後、プロットを、Odyssey Li-Cor 蛍光スキャナーを使用して可視化した。追加の一次抗体インキュベーションが実施されたとき、膜を、ReBlot Plus 高濃度抗体ストリッピング溶液 (EMD Millipore) を使用してストリッピングした。この試験において使用される抗体は、CFTR (Cell Signaling Technologies、Rb mAb #78335)、CFTR (R&D Systems、Ms mAb、#MAB25031)、CFTR (Millipore、Ms mAb、#MAB3484)、CFTR (Prestige、Rb pAb、#HPA021939)、GAPDH (Proteintech、Ms mAb、#60004-1-Ig)、OTUB1 (Abcam、Rb mAb、#ab175200、[EPR13028(B)])、CTNNB1 (Cell Signaling Technologies、Rb mAb、#8480)、及び WEE1 (Cell Signaling Technologies、#4936) であった。

10

20

【0207】

IsoTOP-ABPP ケモプロテオーム実験

IsoTOP-ABPP 試験は、以前に報告されるとおりに行われた。本発明者らの DUB の凝集体のケモプロテオームデータ分析は、以前に評価された 455 の異なる IsoTOP-ABPP 実験から得られた。これらのデータは、231MFP、A549、HeLa、HEK293T、HEK293A、UM-Chor1、PaCa2、PC3、HUH7、NCI-H460、THP1、SKOV3、U2OS、及び K562 細胞を含む様々なヒト細胞株から集めらる。IsoTOP-ABPP データセットの全てが、IA-アルキンプローブを使用して以前に記載されるとおりに調製された。細胞を、PBS 中のプロブ超音波処理により溶解させ、タンパク質濃度を、BCA アッセイによって測定した。細胞を、DMSO 溶媒又は共有結合性リガンド (1000x DMSO 原液由来) のいずれかで 4 時間処理した後、細胞の回収及び溶解を行った。その後、プロテオームを、IA-アルキン標識 (DUB リガンド能分析のために 100 μM 及び化合物 201 のシステイン反応性をプロファイリングするために 200 mM) により室温で 1 時間標識した。CuAAC を、トリス (2-カルボキシエチル) ホスフィン (1 mM、Strem、15-7400)、トリス [(1-ベンジル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル] アミン (34 μM、Sigma、678937)、硫酸銅 (II) (1 mM、Sigma、451657) 及びピオチン-リンカー-アジド (それぞれ対照又は処理されたプロテオームの処理のためにタバコエッチウイルス (TEV) プロテアーゼ認識配列及び同位体的に軽い又は重いバリンで機能を持たされたリンカー) の連続的な添加により使用した。CuAAC の後、プロテオームを、6,500 g での遠心分離により沈殿させ、氷冷メタノール中で洗浄し、1:1 対照:処理比において合わせ、再び洗浄し、続いて変性させ、1.2% SDS-PBS 中において 80 まで 5 分間加熱することによって再び可溶化した。不溶性成分を、6,500 g での遠心分離により沈殿させ、可溶性プロテオームを、5 ml 0.2% SDS-PBS 中で希釈した。標識されたタンパク質は、4 晩一回転させながらストレプトアビジン-アガロースビーズ (試料毎に 170 μl の懸濁されたビーズ、Thermo Fisher、20349) に結合された。ビーズに連結したタンパク質を、PBS 及び水でそれぞれ 3 回洗浄することによって濃縮し、続いて、6 M 尿素/PBS 中で再懸濁させ、TCEP (1 mM、Strem、15-7400)

30

40

50

中で還元し、ヨードアセトアミド (18 mM、Sigma) でアルキル化した後、2 M 尿素 / PBS 中で洗浄し、再懸濁させ、0.5 $\mu\text{g} / \mu\text{L}$ のシーケンシンググレードトリプシン (Promega、V5111) で一晩トリプシン処理した。トリプシンペプチドを溶出した。ピーズを、PBS 及び水でそれぞれ3回洗浄し、TEV 緩衝液 (水、TEV 緩衝液、100 μM ジチオスレートル) 中で洗浄し、Ac-TEV プロテアーゼ (Invitrogen、12575-015) を伴う緩衝液中で再懸濁させ、一晩インキュベートした。ペプチドを、水中で希釈し、ギ酸 (1.2 M、Fisher、A117-50) で酸性化し、分析のために調製した。

【0208】

ISO TOP - ABPP 質量分析

全てのケモプロテオーム実験からのペプチドを、4 cm の Aqua C18 逆粗レジン (Phenomenex、04A-4299) で充填された 250 μm 内径の溶融シリカキャピラリーチューブ上に圧力負荷し、これを、10 分間かけて 100% 緩衝液 A から 100% 緩衝液 B までの勾配を使用して Agilent 600 シリーズ高速液体クロマトグラフィー上で事前に平衡化した後、100% 緩衝液 B で 5 分間洗浄し、100% 緩衝液 A で 5 分間洗浄した。次に、試料を、ISO TOP - ABPP 試験のために 10 cm の Aqua C18 逆相レジン及び 3 cm の強カチオン交換レジンで充填された 13 cm のレーザーで引かれたカラムに対する Micro Tee PEEK 360 μm 取り付け金具 (Thermo Fisher Scientific p-888) を使用して付着させた。試料を、Q Exactive Plus 質量分析計 (Thermo Fisher Scientific)、5 段階の多次元タンパク質同定法 (MudPIT) プログラム、500 mM 酢酸アンモニウム水溶液の 0、25、50、80 及び 100% の塩の隆起及び緩衝液 A 中の 5 ~ 55% 緩衝液 B (緩衝液 A : 95 : 5 水 : アセトニトリル、0.1% ギ酸 ; 緩衝液 B 80 : 20 アセトニトリル : 水、0.1% ギ酸) の勾配を使用して分析した。データを、データ依存的取得法において収集し、ダイナミックエクスクルージョンが可能になった (60 s)。1 回の完全な質量分析 (MS1) スキャン (400 ~ 1,800 質量電荷比 (m/z)) の後に、 n 番目に豊富なイオンの 15 回の MS2 スキャンが続いた。加熱されたキャピラリー温度を 200 に設定し、ナノスプレー電圧を 2.75 kV に設定した。

【0209】

データを、Raw Extractor v.1.9.9.2 (Scripps Research Institute) を使用して MS1 及び MS2 ファイルの形式で抽出し、IP2 v.3 (Integrated Proteomics Applications, Inc) における ProLuCID 探索方法論を使用して Uniprot ヒトデータベースに対して探索した。システイン残基を、カルボキシアミノメチル化 (+57.02146) に関しては静的修飾並びにメチオニン酸化及び軽い又は重い TEV タグ (それぞれ +464.28596 又は +470.29977) に関しては最大 2 つの異なる修飾により探索した。ペプチドは、完全なトリプシンペプチドであり及び TEV 修飾を含有することが要求された。ProLuCID データを、DTA Select に通して選別して、5% 未満のペプチド偽陽性率を達成した。3 つの生物学的複製物のうちの 2 つにわたって明らかであったそれらのプローブ修飾されたペプチドのみが、それらの軽い同位体と重い同位体の比率について解釈された。2 より大きい比率を示したそれらのプローブ修飾されたペプチドに関して、本発明者らは、3 つ全ての生物学的複製物にわたって存在し、統計的に有意であり及び全ての生物学的複製物にわたって良質な MS1 ピーク形状を示したそれらの標的のみを解釈した。軽い同位体プローブで修飾されたペプチドと重い同位体プローブで修飾されたペプチドの比率は、ペプチドと関連付けられる全てのペプチドスペクトルマッチに関するそれぞれの複製物の対になる軽い前駆体の存在量と重い前駆体の存在量の比率の平均を取得することによって計算される。対になる存在量はまた、対になる存在量の定常性及び処理と対照の間の変化における有意性を推定する試みの中で対になる試料の t 検定 P 値を計算するために使用された。 P 値は、ベンジャミン・ホッホバー

10

20

30

40

50

グ法を使用して補正された。

【0210】

ノックダウン試験

RNA干渉を、Dharmaconから購入したsiRNAを使用して実施した。CFBE41o-4.7細胞を、6cmプレート当たり400,000個の細胞で播種し、一晚接着させた。細胞を、8mLの形質移入試薬：DharmaFECT 1 (Dharmacon # T-2001-02)、DharmaFECT 4 (Dharmacon、T-2004-02)又はリポフェクタミン 2000 (ThermoFisher # 11668027)のいずれかを使用して、33nMの非標的化 (ON-TARGETplus 非標的化対照プール、Dharmacon # D-001810-10-20)又は抗CFTR siRNA (Dharmacon、カスタム)のいずれかで形質移入した。形質移入試薬を、OPTIMEM (ThermoFisher # 31985070)培地に加え、室温で5分間インキュベートした。一方で、siRNAを、等量のOPTIMEMに加えた。次に、OPTIMEM中の形質移入試薬及びsiRNAの溶液を合わせ、室温で30分間インキュベートした。これらの合わされた溶液を、完全MEMで希釈して、4mL MEM当たり33nM siRNA及び8mLの形質移入試薬を得て、培地を交換した。細胞を、形質移入試薬と24時間インキュベートし、その時点で培地を、DMSO又は10mM 化合物201を含有する培地と置き換え、さらに24時間インキュベートした。次に、細胞を収集し、ウエスタンブロッティングによりタンパク質存在量を分析した。

10

20

【0211】

定量的TMTプロテオミクス分析

定量的TMTに基づくプロテオミクス分析は、以前に記載されるとおりに実施された。取得されたMSデータを、ペプチドースペクトルマッチフィルタリングのためのPercolator 検証ノードとともにMascot v 2.5.1検索エンジン (Matrix Science、London、UK)を利用するProteome Discoverer v.2.2.0.388ソフトウェア (Thermo)を使用して加工した。データを、共通の混入物の配列が追加されたUniProtタンパク質データベース (標準的なヒト及びマウス配列、EBI、Cambridge、UK)に対して探索した。ペプチド探索許容値は、前駆体に関して10ppm、及び断片に関して0.8Daに設定された。トリプシン切断特異性 (K、Rでの切断、Pが続く場合を除く)によって、最大2つの切断の失敗が許容された。システインのカルバミドメチル化は、固定された修飾、メチオニン酸化、及びN末端のTMT-修飾として設定され、リジン残基は、可変の修飾として設定された。ペプチド及びタンパク質同定のデータ検証は、Proteome DiscovererにおけるPercolator 検証ノードを介して実験毎に全ての個々の試料に関して合わせたMascot探索結果からなる完全なデータセットのレベルで行われた。レポーターイオン比の計算は、合計の存在量を使用して実施され、最も信頼できるセントロイドが20ppmウィンドウから選択された。全体的なデータセット内の所与の同定されたタンパク質への固有の割り当てであるペプチドースペクトル適合のみが、タンパク質定量化のために考慮される。高い信頼度のタンパク質同定は、Percolatorで推定された<1%の偽発見率 (FDR) カットオフを使用して報告された。存在量の差の有意性を、ベンジャミン・ホッホバーグ補正を伴うバックグラウンドに基づくANOVAを使用して推定して、調製済みp値を決定した。

30

40

【0212】

実施例1：リガンドとして利用可能なシステイン残基によるデユピキチナーゼの同定

様々な複雑なプロテオームにおけるIA-アルキンによるシステイン反応性プローブ標識のケモプロテオームデータセットにおいて採掘された65種のDUBの中で、プローブ修飾されたシステインは、65種のDUBの100%全てにわたって同定された (図2A)。プローブ修飾されたシステインを示した65種のDUBの中で、これらのDUBのうち39種は、本発明者らのケモプロテオームデータセットにわたって>10の凝集体の

50

スペクトルカウントを示した(図2B)。24種のDUB、又はこれらの39種のDUBの62%は、DUB触媒性システイン又は活性部位システインの標識を示した。特定のDUBに関するプローブ修飾されたシステインペプチドの合計の凝集体のスペクトルカウントの>50%に相当した1つのプローブ修飾されたシステインが存在した10種のDUBが同定された。それらの10種のDUBのうちの7種は、既知の触媒性システインを標的化せず、3種は、触媒性システイン(c atによって略記される、図3A)を標的化する。OTUB1 I Aーアルキン標識に関する凝集体のケモプロテオームデータの分析は、C23が触媒性(c at)C91と比較してI Aーアルキンによって標識された支配的な部位であることを示している(図3B)。

【0213】

実施例2：例示的なデユピキチナーゼ(OTUB1)を標的化するシステイン標識剤の同定

組換えの例示的なデユピキチナーゼOTUB1のI Aーローダミン標識に対して競合したシステイン反応性ライブラリーの共有結合性リガンド選別は、ゲルに基づく活性に基づくタンパク質プロファイリング(ABPP)によってOTUB1に対する小分子結合体を同定するために実行された。溶媒DMSO又はシステイン反応性共有結合性リガンド(50mM)を、OTUB1と室温で30分間ブレインキュベートした後、I A-ローダミン標識した(500nM、30分室温)；図4を参照されたい。次に、OTUB1を、SDS/PAGEによって分離し、ゲル内蛍光を評価し、定量化した。ゲル内蛍光のゲルに基づくABPPデータは、図5において示される。

【0214】

実施例3：例示的な二機能性化合物の合成

化学合成及び特徴付け

出発材料、試薬及び溶媒を、民間の製造業者から購入し、別段の記載がない限り、さらに精製することなく使用した。全ての反応を、薄層クロマトグラフィー(TLC；TLCシリカゲル60 F₂₅₄、Sepulco Millipore Sigma)によりモニターした。反応生成物を、Biotage Sfar(登録商標)又はSilicycle順相シリカフラッシュカラム(5g、10g、25g、又は40g)とともにBiotage Isoleraを使用してフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。1H NMR及び13C NMRスペクトルは、5mm 1H/BB Prodigyクライオプローブを備えた400MHz Bruker Avance I分光計又は600MHz Bruker Avance III分光計上で記録された。化学シフトは、テトラメチルシラン(TMS)から低磁場側の百万分率(ppm、)で報告される。カップリング定数(J)は、Hzで報告される。スピン多重度は、br(ブロード)、s(一重線)、d(二重線)、t(三重線)、q(四重線)及びm(多重線)として記載される。

【0215】

一般的手順A：

カルボン酸(1.0eq.)を、ジクロロメタン(DCM；0.1M)中で溶解させた。アミン(1.25eq.)を加えた後、ジイソプロピルエチルアミン(DIEA；4.0eq.)、ヒドロベンゾトリアジル(HOBt；0.2eq.)及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(EDCI；2.0eq.)を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、水を加え、混合物をDCMで3回抽出した。合わせた有機抽出物を、1M HClで洗浄し、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、アミドを得た。

【0216】

一般的手順B：

Boc保護アミンを、DCM(0.1M)中で溶解させ、トリフルオロ酢酸(TFA)を加えて、1：2 TFA：DCM比を得た。溶液を1時間攪拌した。次に、揮発性物質を蒸発させ、得られた油をDCM中で再溶解させ、NaHCO₃飽和水溶液で処理した。

10

20

30

40

50

次に、得られた混合物をDCMで3回抽出し、続いて合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、さらに精製することなくアミンを得た。

【0217】

一般的手順C：

中間体3などのtert-ブチルエステル(30mg、0.086mmol、3.0eq)を、DCM(600mL)中で溶解させた。TFA(300mL)を加え、溶液を1時間撹拌した。揮発性物質を真空下で蒸発させ、DCM(1mL)を加え、蒸発させて、カルボン酸中間体を得たが、ある程度の過剰なTFAが残った。この中間体を、ジメチルホルムアミド(DMF; 500mL)中で溶解させ、DIEA(150mL、30eq)及び適切なアミン(0.029mmol、1.0eq)を加えた後、1-(ビス(ジメチルアミノ)メチレン-1H-1,2,3-トリアゾロ(4,5-b)ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート(HATU; 30mg、0.079mmol、2.7eq)を加えた。反応混合物を室温で1時間撹拌した。水を加え、混合物をEtOAc又は4:1CHCl₃:IPAで3回抽出した。有機抽出物を合わせ、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗製の残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、最終化合物を得た。

【0218】

一般的手順D：

ジオキサン中で溶解された適切なプロミドの溶液に、N,N'-ジメチルエチレンジアミン(0.25eq)、K₂CO₃(3.0eq)、CuI(0.1eq)、及び適切なアミドカップリングパートナー(1.0eq)を加えた。反応混合物を脱気し、雰囲気窒素に交換し、100℃で一晩撹拌した。飽和NH₄Clを、一旦冷却された完了した反応混合物に加え、20分間撹拌し、続いてセライトに通して濾過し、セライトパッドを酢酸エチル(EtOAc)で洗浄した。混合物をEtOAcで3回抽出し、塩水で2回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた後、真空中で濃縮した。得られた粗製の混合物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。

【0219】

一般的手順E：

適切なアミンを、炭酸カリウム(3.0eq)とともにテトラヒドロフラン(THF)及び水(2:1THF:H₂O)中で溶解させた。クロロギ酸ベンジル(1~2eq)を反応混合物に滴下して加え、続いて室温で一晩激しく撹拌した。水を加え、混合物をEtOAcで3回抽出した。有機抽出物を合わせ、塩水で2回洗浄し、濃縮し、得られた粗製物を、フラッシュカラムクロマトグラフィーを使用して精製した。

【0220】

一般的手順F：

カップリングされた生成物をDCM中で溶解させた後、出発材料の消費がTLCを介して観察されるまで(15~30分)TFA(1:2TFA:DCM)を滴下して加えた。次に、混合物をDCMで2回洗浄し、さらに精製することなく即座に使用した。

【0221】

一般的手順G：

Pd/C(10%wt)を、エタノール(EtOH; 0.2M)中のCbz保護化合物の混合物に加え、雰囲気をH₂(バルーン)に交換した。反応混合物を一晩激しく撹拌した後、DCMで希釈し、シリンジフィルター(0.45µm)に通して濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して精製した。

【0222】

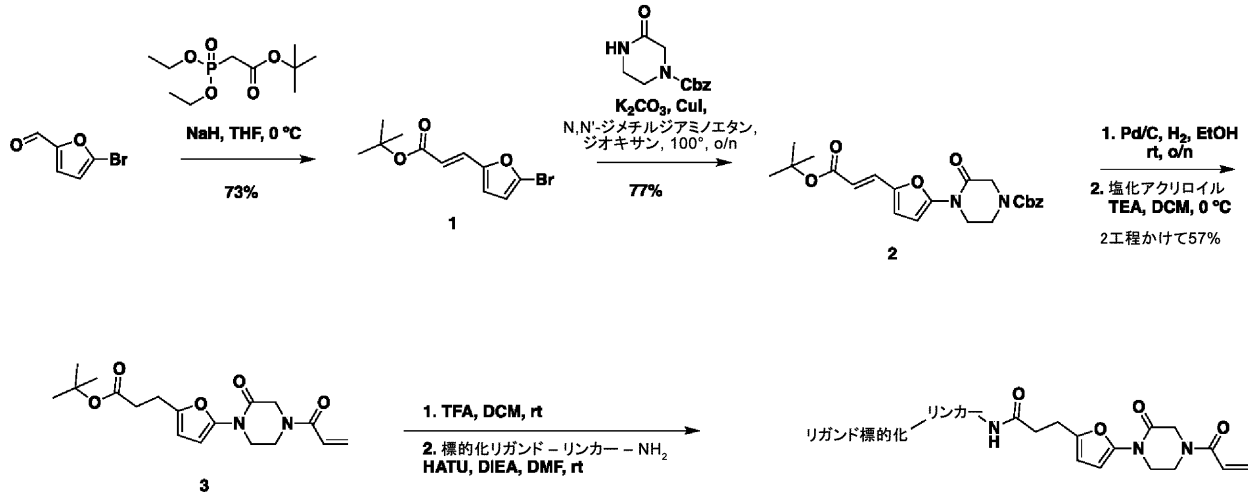
一般的手順H：

アミン出発材料を、氷上においてDCM中で溶解させた。次に、トリエチルアミン(TEA; 3.0eq)及び塩化アクリロイル(1.5eq)を、出発材料の消費がTLCにより観察されるまで(0.5~2時間)反応混合物に加えた。水を加え、反応混合物をDCMで3回抽出した。有機抽出物を合わせ、H₂O、続いて塩水で洗浄し、濃縮し、シリ

カゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。

【 0 2 2 3 】

【 化 9 8 】



10

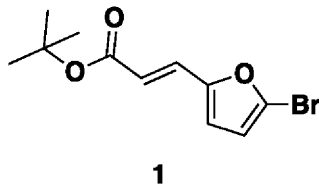
スキーム 1 . 本明細書に記載される例示的な二機能性化合物への合成経路を記載する一般的なスキーム。

20

【 0 2 2 4 】

化合物 2 0 0 の合成

【 化 9 9 】



30

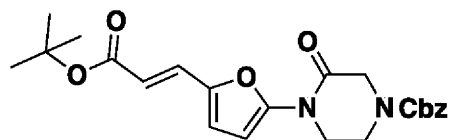
(E) - 3 - (5 - ブロモフラン - 2 - イル) アクリル酸 tert - ブチル (1) : ジエチルホスホノ酢酸 tert - ブチル (9 7 1 m g 、 0 . 9 0 8 m L 、 3 . 8 5 m m o l) を、 T H F (2 2 m L) 中 で 溶 解 さ せ、 溶 液 を 0 ° C まで冷却した。次に、 2 - ブロモフラン - 2 カルバルデヒド (6 1 3 m g 、 3 . 5 0 m m o l) を、 5 分間かけて少量ずつ加えた。反応物を、沈殿したゴム質の固体として 0 ° C で 2 0 分間攪拌し、続いて水を加えた。得られた混合物を Et O A c で 3 回抽出し、合わせた有機抽出物を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。粗製の残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 1 5 % Et O A c / H e x) により精製して、油として標題の化合物 (7 8 2 m g 、 2 . 8 6 m m o l 、 8 2 %) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , CDCl_3) : 7 . 2 6 (d , $J = 1 5 . 7 \text{ Hz}$, 1 H) , 6 . 5 5 (d , $J = 3 . 5 \text{ Hz}$, 1 H) , 6 . 4 2 (d , $J = 3 . 4 \text{ Hz}$, 1 H) , 6 . 2 9 (d , $J = 1 5 . 7 \text{ Hz}$, 1 H) , 1 . 5 5 (s , 9 H) .

40

【 0 2 2 5 】

50

【化100】

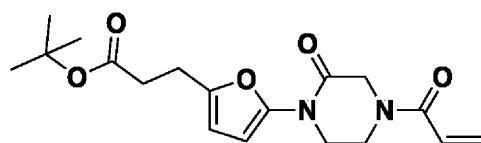


2

(E)-4-(5-(3-(tert-ブトキシ)-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル)フラン-2-イル)-3-オキソピペラジン-1-カルボン酸ベンジル(2): 10
 (E)-3-(5-プロモフラン-2-イル)アクリル酸 tert-ブチル(1.62 g、5.94 mmol)を、ジオキサン(30 mL)中で溶解させ、3-オキソピペラジン-1-カルボン酸ベンジル(1.4 g、5.94 mmol)、 K_2CO_3 (2.46 g、17.8 mmol)、N,N'-ジメチルジアミノエタン(0.167 mL、1.49 mmol)、及びCuI(114 mg、0.59 mmol)を加えた。混合物を窒素下にて還流で40時間攪拌し、続いて室温まで冷却した。5 mLのNH₄Cl飽和水溶液を加え、混合物を30分間攪拌した。次に、混合物をEtOAc中で希釈し、セライトに通して濾過し、水を加え、混合物を分配し、水層をEtOAcで抽出した。抽出物を合わせ、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(0~35% EtOAc/Hex)により精製して、油として標題の化合物(1.95 g、4.59 mmol、77%)を得た。LC/MS[M+2H-tBu]⁺ m/z 計算値371.18、実測値373.1。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 7.45-7.24(m, 6H), 6.98(s, 1H), 6.57(s, 1H), 6.08(dd, J=15.7, 3.4 Hz, 1H), 5.14(dd, J=4.4, 2.3 Hz, 2H), 4.22(s, 2H), 4.01(s, 2H), 3.77(s, 2H), 1.47(s, 9H)。 20

【0226】

【化101】



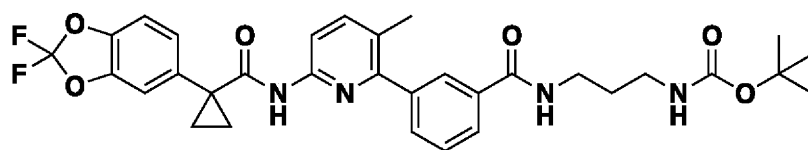
3

3-(5-(4-アクリロイル-2-オキソピペラジン-1-イル)フラン-2-イル)プロパン酸 tert-ブチル(3、又は中間体1): (E)-4-(5-(3-(tert-ブトキシ)-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル)フラン-2-イル)-3-オキソピペラジン-1-カルボン酸ベンジル(1.95 g、4.59 mmol)を、EtOH(25 mL)中で溶解させ、Pd/C(200 mg、10% wt. Pd)を加えた。 40
 反応物をH₂の雰囲気下に置き、一晩激しく攪拌した後、セライトに通して2回濾過し、濃縮した。次に、粗生成物を、DCM(25 mL)中で再溶解させ、0℃まで冷却し、TEA(1.28 mL、9.18 mmol)で処理した後、DCM(5 mL)中の塩化アクリロイル(445 mL、5.51 mmol)の溶液を2分間かけて加えた。20分間攪拌した後、水を加え、混合物をDCMで3回抽出した。合わせた有機抽出物を、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、得られた粗製の油を、シリカゲルクロマトグラフィー(0~75% EtOAc/Hex)により精製して、油として標題の化合物(3)を得た(846 mg、2.43 mmol、2工程かけて53%)。標題の化合物(3)を、-20℃で保管して、分解を回避した。LC/MS[M+2H-tBu]⁺ m/z 計算値293.1、実測値293.1。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 6 50

. 64 - 6.46 (m, 1H), 6.41 (dd, J = 16.7, 2.0 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.82 (dd, J = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 24.9 Hz, 2H), 4.06 - 3.82 (m, 4H), 2.88 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.54 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H).

【0227】

【化102】



10

4a

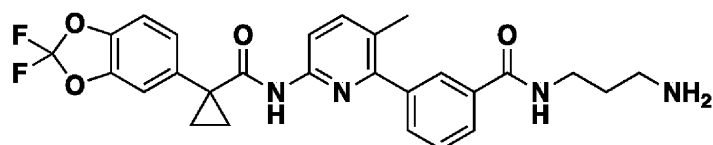
(3-(3-(6-(1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)-3-メチルピリジン-2-イル)ベンズアミド)プロピル)カルバミン酸tert-ブチル(4a):ルマカフトール(3-(6-(1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)-3-メチルピリジン-2-イル)安息香酸)(18mg、0.04mmol)、(3-アミノプロピル)カルバミン酸tert-ブチル(14mg、0.08mmol)、DIEA(35mL、0.20mmol)、及びHOBt(5.4mg、0.04mmol)を、DCM(1mL)中で溶解させた後、EDCI HCl(15mg、0.05mmol)を加えた。反応物を室温で2日間撹拌した後、水を加え、混合物を分配し、水層をDCMで2回抽出した。合わせた有機抽出物を、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、得られた粗製の油を、シリカゲルクロマトグラフィー(0~60%EtOAc/Hex)により精製して、透明な油として標題の化合物(4a)を得た(23mg、0.038mmol、94%)。LC/MS[M+H]⁺ m/z 計算値609.24、実測値609.3。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 8.13(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.95(s, 1H), 7.88(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.74(s, 1H), 7.62(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.60-7.49(m, 2H), 7.34(s, 1H), 7.30-7.18(m, 2H), 7.11(d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.96(s, 1H), 3.54(q, J = 6.2 Hz, 2H), 3.27(q, J = 6.3 Hz, 2H), 2.31(s, 3H), 1.78(q, J = 3.9 Hz, 2H), 1.76-1.70(m, 2H), 1.47(s, 9H), 1.19(q, J = 3.9 Hz, 2H).

20

30

【0228】

【化103】



40

5a

N-(3-アミノプロピル)-3-(6-(1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)-3-メチルピリジン-2-イル)ベンズアミド(5a):Boc保護アミン4a(23mg、0.038mmol)を、DCM(1mL)中で溶解させ、TFA(1mL)を加え、溶液を2時間撹拌した。次に、揮発性物質を蒸発させ、得られた油をDCM中で再溶解させ、NaHCO₃飽和水溶液で処理した。次に、得られた混合物をDCMで3回抽出し、合わせた

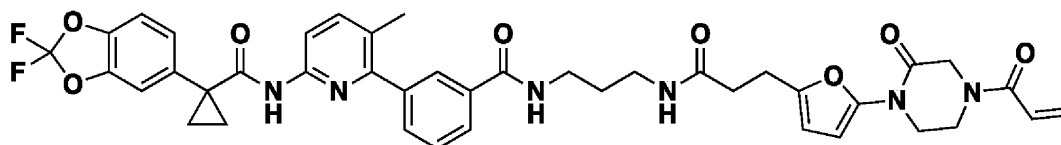
50

有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、無色油として標題の化合物 5 a (1 5 mg、0 . 0 2 9 mmol、7 8 %) を得て、これをさらに精製することなく次の工程において使用した。LC / MS [M + H] ⁺ m / z 計算値 5 0 9 . 1 9、実測値 5 0 9 . 2。1 H NMR (4 0 0 MHz, CDCl₃) 1 0 . 7 3 (s, 1 H), 8 . 9 6 (s, 1 H), 8 . 6 6 (t, J = 5 . 7 Hz, 1 H), 7 . 9 5 - 7 . 8 5 (m, 3 H), 7 . 7 9 - 7 . 6 6 (m, 2 H), 7 . 6 0 (d, J = 7 . 6 Hz, 1 H), 7 . 5 6 - 7 . 4 9 (m, 2 H), 7 . 4 1 - 7 . 3 0 (m, 2 H), 3 . 3 3 (q, J = 6 . 4 Hz, 2 H), 2 . 8 8 - 2 . 7 7 (m, 2 H), 2 . 2 1 (s, 3 H), 1 . 7 9 (p, J = 6 . 9 Hz, 2 H), 1 . 5 2 (dd, J = 4 . 9, 2 . 5 Hz, 2 H), 1 . 1 9 - 1 . 1 5 (m, 2 H) .

10

【 0 2 2 9 】

【 化 1 0 4 】



N - (3 - (3 - (5 - (4 - アクリロイル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) フラン - 2 - イル) プロパンアミド) プロピル) - 3 - (6 - (1 - (2, 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 5 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド) - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) ベンズアミド (化合物 2 0 0) : 中間体 1 (3 - (5 - (4 - アクリロイル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) フラン - 2 - イル) プロパン酸 tert - ブチル) (1 4 mg、0 . 0 4 mmol) を、DCM (0 . 6 mL) 中で溶解させ、TFA (0 . 3 mL) を加え、溶液を、出発材料が TLC によりモニターされるとおり消費されるまで室温で 1 時間攪拌した。揮発性物質を蒸発させ、DCM を加え、再び蒸発させた。残渣を、DCM (1 . 5 mL) 中で溶解させ、DIEA (1 4 0 mL、0 . 8 0 mmol) を加えた後、N - (3 - アミノプロピル) - 3 - (6 - (1 - (2, 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 5 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド) - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) ベンズアミド (5 . 4 mg、0 . 1 mmol) を加えた。次に、EDCI HCl (1 5 mg、0 . 0 8 mmol) を加え、混合物を 1 6 時間攪拌した。水を加え、得られた懸濁液を DCM で 3 回抽出した。合わせた有機抽出物を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた後、濃縮した。粗製の残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 5 % MeOH / DCM) により精製して、1 : 1 水 : アセトニトリル (2 mL) からの凍結乾燥後に粉末として標題の化合物 (化合物 2 0 0、9 . 5 mg、0 . 0 1 2 mmol、3 0 %) を得た。HRMS [M + H] ⁺ m / z 計算値 7 8 3 . 2 9 4 9、実測値 7 8 3 . 2 9 5 4。1 H NMR (4 0 0 MHz, CDCl₃) 8 . 0 9 (d, J = 8 . 4 Hz, 1 H), 7 . 9 3 - 7 . 8 7 (m, 1 H), 7 . 8 3 (dt, J = 7 . 5, 1 . 6 Hz, 1 H), 7 . 7 2 (s, 1 H), 7 . 5 9 (d, J = 8 . 5 Hz, 1 H), 7 . 5 7 - 7 . 4 5 (m, 2 H), 7 . 2 9 (s, 1 H), 7 . 2 3 (dd, J = 8 . 2, 1 . 8 Hz, 1 H), 7 . 1 9 (d, J = 1 . 7 Hz, 1 H), 7 . 0 7 (d, J = 8 . 1 Hz, 1 H), 6 . 5 0 (s, 1 H), 6 . 4 3 - 6 . 3 3 (m, 2 H), 6 . 1 9 (d, J = 3 . 2 Hz, 1 H), 6 . 0 7 (d, J = 3 . 3 Hz, 1 H), 5 . 8 1 (d, J = 1 0 . 1 Hz, 1 H), 4 . 4 7 - 4 . 3 1 (m, 2 H), 4 . 0 4 - 3 . 7 8 (m, 4 H), 3 . 3 6 (q, J = 6 . 2 Hz, 2 H), 3 . 3 2 - 3 . 2 3 (m, 2 H), 2 . 9 6 (t, J = 7 . 2 Hz, 2 H), 2 . 5 5 (t, J = 7 . 2 Hz, 2 H), 2 . 2 6 (s, 3 H), 1 . 7 4 (q, J = 3 . 9 Hz, 2 H), 1 . 6 9 - 1 . 5 8 (m, 2 H), 1 . 1 6 (q, J = 3 . 9 Hz, 2 H) . 1 3 C NMR (1 5 1 MHz, CDCl₃) 1 7 2 . 5, 1 7 1 . 8, 1 6 7 . 4, 1 6 5 . 0, 1 5 5 . 5, 1 4 9 . 8, 1 4 8 . 9, 1 4 5 . 0, 1 4 4 . 1, 1 4 3 . 6, 1 4 1 . 0, 1 4 0 . 2, 1 3 4 . 9, 1 3 4 . 6, 1 3 1 . 8, 1 3 1 . 7, 1 3

20

30

40

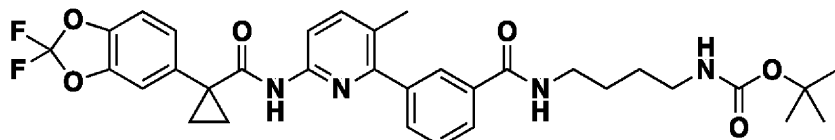
50

0 . 0 , 1 2 8 . 5 , 1 2 7 . 8 , 1 2 7 . 0 , 1 2 6 . 6 , 1 2 6 . 5 , 1 2 6 . 3 ,
1 1 2 . 9 , 1 1 2 . 4 , 1 1 0 . 2 , 1 0 7 . 6 , 1 0 1 . 3 , 3 6 . 0 , 3 5 . 9 ,
3 5 . 2 , 3 1 . 2 , 2 9 . 5 , 2 4 . 4 , 1 9 . 2 , 1 7 . 2

【 0 2 3 0 】

化合物 2 0 2 の合成

【 化 1 0 5 】



4b

10

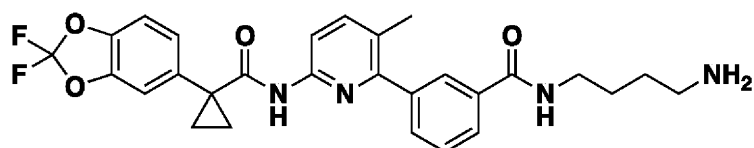
(4 - (3 - (6 - (1 - (2 , 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール
- 5 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド) - 3 - メチルピリジン - 2 - イル)
ベンズアミド) ブチル) カルバミン酸 tert - ブチル (4 b) : ルマカフトール (3 -
(6 - (1 - (2 , 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) シ
クロプロパン - 1 - カルボキサミド) - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) 安息香酸) (1
8 1 m g 、 0 . 4 0 m m o l) 、 (5 - アミノブチル) カルバミン酸 tert - ブチル
(1 2 1 m g 、 0 . 6 0 m m o l) 、 D I E A (3 5 0 m L 、 2 . 0 0 m m o l) 、 及び
H O B t (5 4 m g 、 0 . 4 m m o l) を、一般的手順 A に従って反応させ、シリカゲル
クロマトグラフィーにより精製して、透明な油として標題の化合物 4 b を得た (2 4 0 m
g 、 0 . 3 8 m m o l 、 9 5 %) 。 L C / M S [M + H] ⁺ m / z 計算値 6 3 7 . 2
8 、 実測値 6 3 7 . 3 。 ¹H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 8 . 1 4 (d ,
J = 8 . 4 H z , 1 H) , 7 . 8 4 (s , 1 H) , 7 . 8 0 (d t , J = 7 . 6 , 1 . 6
H z , 1 H) , 7 . 7 3 (s , 1 H) , 7 . 6 3 (d , J = 8 . 5 H z , 1 H) , 7 . 5
7 (d t , J = 7 . 7 , 1 . 5 H z , 1 H) , 7 . 5 1 (t , J = 7 . 6 H z , 1 H) ,
7 . 2 7 (d d , J = 8 . 1 , 1 . 8 H z , 1 H) , 7 . 2 3 (d , J = 1 . 7 H z , 1
H) , 7 . 1 2 (d , J = 8 . 2 H z , 1 H) , 6 . 2 5 (s , 1 H) , 3 . 1 7 (d ,
J = 6 . 8 H z , 2 H) , 4 . 6 1 (s , 1 H) , 3 . 4 9 (q , J = 7 . 0 , 6 . 8 ,
6 . 3 H z , 2 H) , 2 . 2 9 (s , 3 H) , 1 . 7 9 (q , J = 3 . 9 H z , 2 H) ,
1 . 5 6 (q , J = 7 . 2 H z , 2 H) , 1 . 4 6 (s , 1 1 H) , 1 . 3 6 - 1 . 2 7
(m , 2 H) , 1 . 2 0 (q , J = 3 . 9 H z , 2 H) , 0 . 9 7 - 0 . 8 9 (m , 2 H
) .

20

30

【 0 2 3 1 】

【 化 1 0 6 】



5b

40

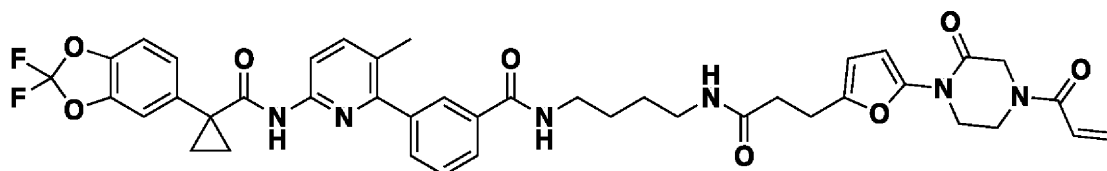
N - (4 - アミノブチル) - 3 - (6 - (1 - (2 , 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1
, 3] ジオキソール - 5 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド) - 3 - メチルピ
リジン - 2 - イル) ベンズアミド (5 b) : B o c 保護アミン 4 b (2 4 0 m g 、 0 . 0
3 8 m m o l) を、一般的手順 B に従って脱保護して、無色の油としてアミン 5 b (1 0
4 m g 、 0 . 2 0 m m o l 、 定量的) を得た。 L C / M S : [M + H] ⁺ m / z 計算
値 5 2 3 . 2 、 実測値 5 2 3 . 2 。 ¹H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 8 .

50

1.3 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.85 (tt, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.81 (dt, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.56 (ddt, J = 7.7, 2.9, 1.5 Hz, 1H), 7.50 (td, J = 7.6, 3.0 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.57 - 3.46 (m, 2H), 3.27 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 2.80 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 2.28 (d, J = 2.5 Hz, 3H), 1.98 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 1.86 (s, 1H), 1.79 (q, J = 3.9 Hz, 2H), 1.72 (dd, J = 8.1, 6.3 Hz, 1H), 1.63 - 1.53 (m, 1H), 1.20 (qd, J = 4.0, 1.1 Hz, 2H).

【0232】

【化107】



N - (5 - (3 - (5 - (4 - アクリロイル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) フラン - 2 - イル) プロパンアミド) ペンチル) - 3 - (6 - (1 - (2, 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 5 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド) - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) ベンズアミド (化合物 202) : 中間体 1 (3 - (5 - (4 - アクリロイル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) フラン - 2 - イル) プロパン酸 tert - ブチル) (30 mg、0.086 mmol) を、DCM (0.6 mL) 中で溶解させ、TFA (0.3 mL) を加え、溶液を、出発材料が消費されるまで 1 時間撹拌した。揮発性物質を蒸発させ、DCM を加え、再び蒸発させた。残渣を、DCM (1.5 mL) 中で溶解させ、DIEA (150 mL、0.86 mmol) を加えた後、N - (4 - アミノブチル) - 3 - (6 - (1 - (2, 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 5 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド) - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) ベンズアミド (5b) (15 mg、0.029 mmol) を加えた。次に、HATU (30 mg、0.079 mmol) を加え、混合物を 16 時間撹拌した。水を加え、得られた懸濁液を DCM で 3 回抽出した。合わせた有機抽出物を、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、続いて粗製の残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 5% MeOH / DCM) により精製して、固体として化合物 202 (9.5 mg、0.012 mmol、30%) を得た。HRMS (ESI) : m/z 計算値 797.3032、実測値 797.3109。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.84 (ddt, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.56 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.53 (d, J = 24.7 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 16.7, 2.0 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 5.83 (dd, J = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 28.2 Hz, 2H), 4.07 - 3.79 (m, 4H), 3.73 (tt, J = 9.8, 4.9 Hz, 1H), 3.45 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 3.27 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 3.20 (qd, J = 7.4, 3.4 Hz, 1H), 2.94 (q, J = 6.1, 5.0 Hz, 2H), 2.52 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.77 (q, J = 3.9 Hz, 2H), 1.63 - 1.51 (m, 2H)

10

20

30

40

50

), 1.19 (q, J = 3.9 Hz, 2H).

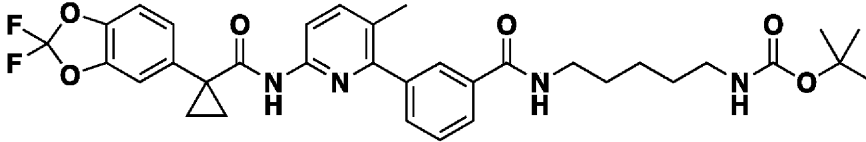
¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) 171.8, 167.4, 165.0, 155.5, 149.9, 148.9, 144.7, 144.1, 143.6, 141.0, 140.2, 134.9, 134.7, 133.4, 131.8, 131.7, 128.5, 127.6, 127.0, 126.6, 126.4, 112.9, 112.4, 110.2, 107.4, 101.2, 55.5, 43.5, 39.6, 39.0, 34.9, 31.2, 26.8, 26.7, 24.3, 19.2, 18.6, 17.2, 17.2, 12.5.

【0233】

化合物201の合成

10

【化108】



4c

(5-(3-(6-(1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)-3-メチルピリジン-2-イル)ベンズアミド)ペンチル)カルバミン酸tert-ブチル(4c):ルマカフトール(3-(6-(1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)-3-メチルピリジン-2-イル)安息香酸)(181mg、0.40mmol)、(5-アミノペンチル)カルバミン酸tert-ブチル(121mg、0.60mmol)、DIEA(350μL、2.00mmol)、及びHOBt(54mg、0.4mmol)を、DCM(6mL)中で溶解させた後、EDCI HCl(153mg、0.50mmol)を加えた。反応物を室温で16時間撹拌した後、水を加え、混合物を分配し、水層をDCMで2回抽出した。合わせた有機抽出物を、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、得られた粗製の油を、シリカゲルクロマトグラフィー(0~50% EtOAc/Hex)により精製して、油として4c

20

30

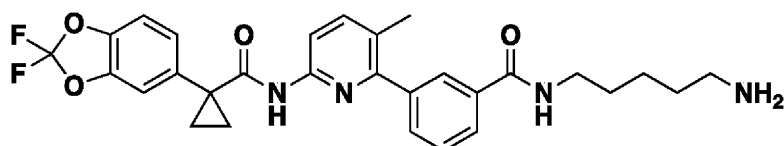
を得た(240mg、0.38mmol、95%)。LC/MS[M+H]⁺ m/z 計算値637.28、実測値637.3。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 8.14(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.84(s, 1H), 7.80(dt, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.73(s, 1H), 7.63(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.57(dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.51(t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27(dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.23(d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.12(d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.25(s, 1H), 3.17(d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.61(s, 1H), 3.49(q, J = 7.0, 6.8, 6.3 Hz, 2H), 2.29(s, 3H), 1.79(q, J = 3.9 Hz, 2H), 1.56(q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.46(s, 1H), 1.36-1.27(m, 2H), 1.20(q, J = 3.9 Hz, 2H), 0.97-0.89(m, 2H).

40

【0234】

50

【化109】

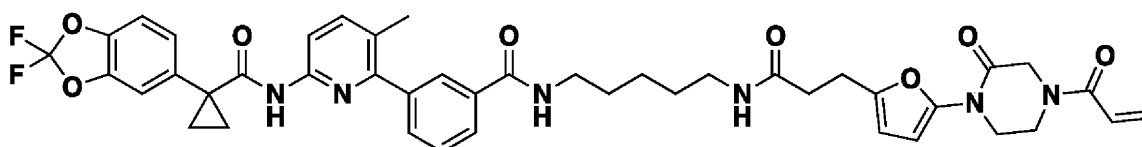


5c

N - (5 - アミノペンチル) - 3 - (6 - (1 - (2 , 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド) - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) ベンズアミド (5 c) : 4 c (2 4 0 m g 、 0 . 0 3 8 m m o l) を、DCM (2 m L) 中で溶解させ、TFA (2 m L) を加え、溶液を2時間撹拌した。次に、揮発性物質を蒸発させ、得られた油をDCM中で再溶解させ、NaHCO₃飽和水溶液で処理した。層を分離し、続いて水層をDCMで3回抽出した。合わせた有機抽出物を、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、油として標題の化合物5c (1 8 4 m g 、 0 . 3 4 m m o l 、 2 工程かけて85%) を得て、これをさらに精製することなく次の工程において使用した。LC/MS [M + H] ⁺ m / z 計算値537.22、実測値537.2。¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 8 . 0 9 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 7 . 8 0 (t , J = 1 . 8 H z , 1 H) , 7 . 7 6 (d d , J = 7 . 7 , 1 . 5 H z , 1 H) , 7 . 6 9 (s , 1 H) , 7 . 5 9 (d , J = 8 . 5 H z , 1 H) , 7 . 5 7 - 7 . 5 0 (m , 1 H) , 7 . 4 7 (t , J = 7 . 6 H z , 1 H) , 7 . 2 3 (d d , J = 8 . 2 , 1 . 7 H z , 1 H) , 7 . 1 9 (d , J = 1 . 8 H z , 1 H) , 7 . 0 8 (d , J = 8 . 2 H z , 1 H) , 6 . 3 0 (s , 1 H) , 3 . 4 5 (q , J = 6 . 7 H z , 2 H) , 2 . 7 4 (t , J = 6 . 8 H z , 2 H) , 2 . 2 5 (s , 3 H) , 1 . 6 5 - 1 . 5 9 (m , 2 H) , 1 . 5 7 - 1 . 4 7 (m , 2 H) , 1 . 4 8 - 1 . 4 0 (m , 2 H) , 1 . 3 3 - 1 . 2 3 (m , 2 H) , 1 . 2 0 - 1 . 1 2 (m , 2 H) , 0 . 9 1 - 0 . 8 5 (m , 2 H) .

【0235】

【化110】



N - (5 - (3 - (5 - (4 - アクリロイル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) フラン - 2 - イル) プロパンアミド) ペンチル) - 3 - (6 - (1 - (2 , 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド) - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) ベンズアミド (化合物 2 0 1) : 3 (3 - (5 - (4 - アクリロイル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) フラン - 2 - イル) プロパン酸 tert - ブチル) (7 0 m g 、 0 . 2 0 m m o l) を、DCM (1 . 0 m L) 中で溶解させ、TFA (0 . 8 m L) を加え、溶液を、出発材料がTLCによりモニターされるとおり消費されるまで1時間撹拌した。揮発性物質を蒸発させ、DCMを加え、再び蒸発させた。残渣を、DMF (1 . 5 m L) 中で溶解させ、DIEA (1 5 0 μ L 、 0 . 8 6 m m o l) を加えた後、中間体5c (N - (5 - アミノペンチル) - 3 - (6 - (1 - (2 , 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド) - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) ベンズアミド) (5 4 m g 、 0 . 1 m m o l) を加えた。次に、HATU (1 5 2 m g 、 0 . 4 m m o l) を加え、混合物を1時間撹拌した。水を加え、得られた懸濁液をDCMで3回抽出した。合わせた有機抽出物を、1 M HClで2回、飽和NaHCO₃、5% LiClで2回、塩水で洗浄し、N

a₂S O₄で乾燥させた後、濃縮した。粗製の残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（0～4% MeOH / DCM）により精製して、1：1 水：アセトニトリル（2 mL）からの凍結乾燥後に粉末として化合物202（35 mg、0.043 mmol、43%）を得た。HRMS [M+H]⁺ m/z 計算値811.3262、実測値811.3267。¹H NMR（600 MHz, CDCl₃） 8.11（d, J = 8.4 Hz, 1H）, 7.85（t, J = 1.8 Hz, 1H）, 7.81（dt, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H）, 7.71（s, 1H）, 7.61（d, J = 8.5 Hz, 1H）, 7.55（dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H）, 7.49（t, J = 7.6 Hz, 1H）, 7.25（dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H）, 7.21（d, J = 1.8 Hz, 1H）, 7.10（d, J = 8.2 Hz, 1H）, 6.53（s, 1H）, 6.41（dd, J = 16.7, 1.8 Hz, 2H）, 6.22（d, J = 3.3 Hz, 1H）, 6.03（d, J = 3.3 Hz, 1H）, 5.82（dd, J = 10.4, 1.8 Hz, 2H）, 4.54 - 4.32（m, 2H）, 4.07 - 3.79（m, 4H）, 3.45（q, J = 6.6 Hz, 2H）, 3.24（q, J = 6.6 Hz, 2H）, 2.91（t, J = 7.3 Hz, 2H）, 2.46（t, J = 7.3 Hz, 2H）, 2.27（s, 3H）, 1.77（q, J = 3.9 Hz, 2H）, 1.65 - 1.59（m, 2H）, 1.52（p, J = 7.0 Hz, 2H）, 1.40 - 1.32（m, 2H）, 1.18（q, J = 3.9 Hz, 2H）。¹³C NMR（151 MHz, CDCl₃） 171.7, 167.4, 165.0, 155.5, 148.9, 144.8, 144.1, 143.6, 141.0, 140.2, 134.9, 134.8, 131.8, 128.4, 127.5, 127.0, 126.6, 126.6, 126.3, 112.9, 112.4, 110.2, 107.4, 100.9, 39.7, 39.1, 31.2, 29.0, 24.2, 23.7, 19.2, 17.2。

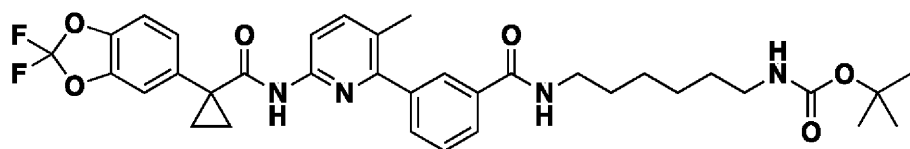
10

20

【0236】

化合物203の合成

【化111】



30

4d

（6 - （3 - （6 - （1 - （2, 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 5 - イル）シクロプロパン - 1 - カルボキサミド） - 3 - メチルピリジン - 2 - イル）ベンズアミド）ヘキシル）カルバミン酸 tert - ブチル（4d）：ルマカフトール（100 mg、0.22 mmol）及び（6 - アミノヘキシル）カルバミン酸 tert - ブチルを、一般的手順Aに従って反応させ、シリカゲルクロマトグラフィー（0～60% EtOAc / Hex）により精製して、油として中間体4d（114 mg、0.18 mmol、80%）を得た。LC / MS [M+H]⁺ m/z 計算値651.3、実測値651.2。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） 8.14（d, J = 8.4 Hz, 1H）, 7.86（s, 1H）, 7.82（d, J = 7.7 Hz, 1H）, 7.72（s, 1H）, 7.63（d, J = 8.5 Hz, 1H）, 7.57（dt, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H）, 7.51（t, J = 7.6 Hz, 1H）, 7.27（dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H）, 7.23（d, J = 1.7 Hz, 1H）, 7.12（d, J = 8.1 Hz, 1H）, 6.37（s, 1H）, 4.58（s, 1H）, 3.48（q, J = 6.7 Hz, 2H）, 3.17（q, J = 6.7 Hz, 2H）, 2.29（s, 3H）, 1.79（q, J = 3.9 Hz, 2H）, 1.69 - 1.64（m, 1H）, 1.58 - 1.49（m, 1H）, 1.46（s, 9H）, 1.45 - 1.38（m, 6H）, 1

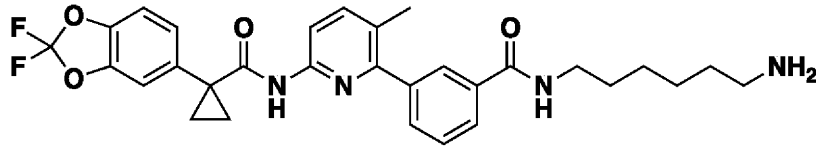
40

50

. 20 (q, J = 3.9 Hz, 2H).

【0237】

【化112】



5d

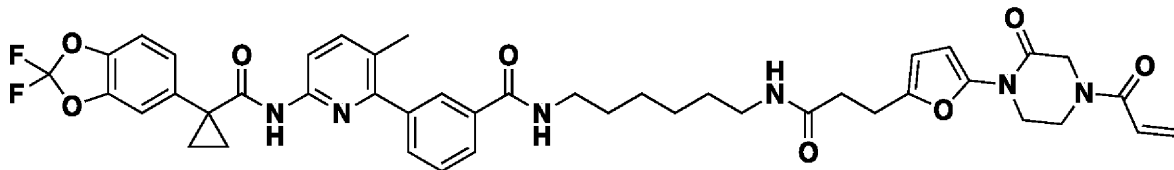
10

N - (6 - アミノヘキシル) - 3 - (6 - (1 - (2, 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 5 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド) - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) ベンズアミド) (5d) : 4d (114 mg, 0.18 mmol) を、一般的手順 B に従って脱保護して、油としてアミン 5d (99 mg, 0.18 mmol、定量的) を得た。LC/MS [M+H]⁺ m/z 計算値 551.2、実測値 551.2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.74 (dt, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 3.44 (td, J = 7.2, 5.8 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.99 (s, 1H), 1.81 (s, 1H), 1.74 (q, J = 3.9 Hz, 2H), 1.67 - 1.55 (m, 3H), 1.51 - 1.33 (m, 5H), 1.16 (q, J = 3.9 Hz, 2H).

20

【0238】

【化113】



30

N - (6 - (3 - (5 - (4 - アクリロイル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) フラン - 2 - イル) プロパンアミド) ヘキシル) - 3 - (6 - (1 - (2, 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 5 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド) - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) ベンズアミド) (化合物 203) : 3 (30 mg, 0.086 mmol) を脱保護し、一般的手順 C に従って 5d (16 mg, 0.029 mmol) にカップリングして、透明な無色の油として化合物 203 (17.4 mg, 0.021 mmol、73%) を得た。HRMS (ESI) : [M+H]⁺ m/z 計算値 825.3345、実測値 825.3425。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 - 7.79 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.56 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 31.0 Hz, 2H), 6.41 (dd, J = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 39.7 Hz, 1H), 5.83 (dd, J = 10.3, 2.0 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 21.6 Hz, 2H), 4.05 - 3.81 (m, 4H), 3.74 (p, J = 6.7 Hz, 2H), 3.45 (q,

40

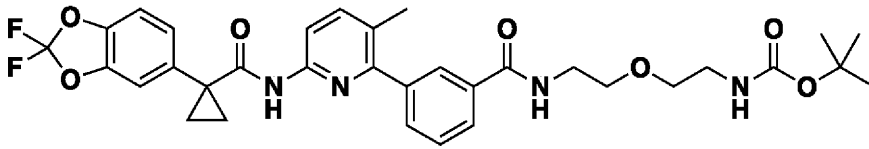
50

J = 6.7 Hz, 2 H), 3.22 (dq, J = 13.2, 6.9 Hz, 3 H), 2.94 (q, J = 6.4, 5.5 Hz, 2 H), 2.52 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 1.78 (q, J = 3.9 Hz, 2 H), 1.61 (p, J = 6.9 Hz, 2 H), 1.42 - 1.30 (m, 3 H), 1.20 (q, J = 3.9 Hz, 2 H). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) 171.8, 167.3, 155.5, 149.7, 148.9, 144.7, 144.1, 143.6, 141.0, 140.2, 134.9, 134.9, 133.4, 131.7, 131.7, 130.0, 128.5, 127.5, 127.0, 126.6, 126.6, 126.4, 112.9, 112.4, 110.2, 107.3, 100.8, 55.6, 43.6, 39.6, 39.1, 34.8, 31.2, 29.4, 29.3, 26.0, 25.9, 24.2, 19.1, 18.6, 17.2, 12.5.

【0239】

化合物204の合成

【化114】

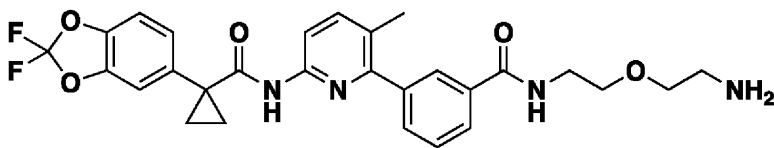


4e

(2 - (2 - (3 - (6 - (1 - (2, 2 - ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール - 5 - イル)シクロプロパン - 1 - カルボキサミド) - 3 - メチルピリジン - 2 - イル)ベンズアミド)エトキシ)エチル)カルバミン酸 tert - ブチル (4e) : ルマカフトール (100 mg、0.22 mmol) 及び (2 - (2 - アミノエトキシ)エチル)カルバミン酸 tert - ブチル (57 mg、0.28 mmol) を、一般的手順 A に従って反応させ、シリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 60% EtOAc / Hex) により精製して、透明な無色の油として 4e (122 mg、0.19 mmol、87%) を得た。LC / MS [M + H]⁺ m / z 計算値 639.3、実測値 639.2。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.88 (t, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.81 (dt, J = 7.5, 1.6 Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.59 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1 H), 7.52 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.27 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.12 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 4.87 (s, 1 H), 3.74 - 3.62 (m, 4 H), 3.58 (t, J = 5.2 Hz, 2 H), 3.41 - 3.31 (m, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 1.79 (q, J = 3.9 Hz, 2 H), 1.46 (s, 9 H), 1.20 (q, J = 3.9 Hz, 2 H)。

【0240】

【化115】



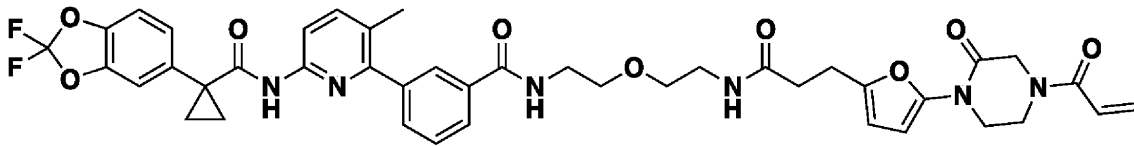
5e

N - (2 - (2 - アミノエトキシ)エチル) - 3 - (6 - (1 - (2, 2 - ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール - 5 - イル)シクロプロパン - 1 - カルボキサミド

) - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) ベンズアミド (5 e) : 4 e (1 2 2 m g 、 0 . 1 9 m m o l) を、一般的手順 B に従って脱保護して、油としてアミン 5 e (1 0 2 m g 、 0 . 1 9 m m o l 、 定量的) を得た。LC / MS : [M + H] ⁺ m / z 計算値 5 3 9 . 2 実測値 6 3 9 . 2 。¹H NMR (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) 8 . 1 4 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 7 . 8 8 (t , J = 1 . 7 H z , 1 H) , 7 . 8 5 (s , 1 H) , 7 . 7 7 (s , 1 H) , 7 . 6 3 (d , J = 8 . 5 H z , 1 H) , 7 . 5 7 (d t , J = 7 . 7 , 1 . 5 H z , 1 H) , 7 . 5 1 (t , J = 7 . 6 H z , 1 H) , 7 . 2 7 (d d , J = 8 . 1 , 1 . 8 H z , 1 H) , 7 . 2 3 (d , J = 1 . 7 H z , 1 H) , 7 . 1 2 (d , J = 8 . 2 H z , 1 H) , 6 . 9 1 (s , 0 H) , 3 . 7 0 (t d d , J = 7 . 9 , 4 . 0 , 1 . 2 H z , 4 H) , 3 . 5 5 (t , J = 5 . 2 H z , 2 H) , 2 . 9 1 (t , J = 5 . 2 H z , 2 H) , 2 . 2 9 (s , 3 H) , 1 . 7 9 (q , J = 3 . 9 H z , 2 H) , 1 . 2 0 (q , J = 3 . 9 H z , 2 H) .

【 0 2 4 1 】

【 化 1 1 6 】



N - (2 - (2 - (3 - (5 - (4 - アクリロイル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) フラン - 2 - イル) プロパンアミド) エトキシ) エチル) - 3 - (6 - (1 - (2 , 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド) - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) ベンズアミド (化合物 2 0 4) 。 3 (3 0 m g 、 0 . 0 8 6 m m o l) を脱保護し、一般的手順 C に従って中間体 5 e (2 3 m g 、 0 . 0 4 3 m m o l) にカップリングして、泡として化合物 2 0 4 (1 0 . 9 m g 、 0 . 0 1 3 4 m m o l 、 収率 3 1 %) を得た。HRMS (E S I) : [M + H] ⁺ m / z 計算値 8 1 3 . 3 1 、 実測値 8 1 3 . 3 0 5 5 。¹H NMR (6 0 0 M H z , クロロホルム - d) 8 . 1 0 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 7 . 8 8 (t , J = 1 . 8 H z , 1 H) , 7 . 8 2 (d t , J = 7 . 7 , 1 . 5 H z , 1 H) , 7 . 7 2 (s , 1 H) , 7 . 6 0 (d , J = 8 . 5 H z , 1 H) , 7 . 5 5 (d t , J = 7 . 6 , 1 . 4 H z , 1 H) , 7 . 4 8 (t , J = 7 . 7 H z , 1 H) , 7 . 2 5 (d d , J = 8 . 2 , 1 . 8 H z , 1 H) , 7 . 2 1 (d , J = 1 . 7 H z , 1 H) , 7 . 0 9 (d , J = 8 . 2 H z , 1 H) , 6 . 8 6 (s , 1 H) , 6 . 3 9 (d d , J = 1 6 . 7 , 1 . 8 H z , 1 H) , 6 . 2 0 (d , J = 3 . 3 H z , 1 H) , 6 . 0 2 (d , J = 3 . 2 H z , 1 H) , 5 . 8 1 (d d , J = 1 0 . 4 , 1 . 8 H z , 1 H) , 3 . 8 2 (s , 2 H) , 3 . 7 3 (h e p t , J = 6 . 6 H z , 2 H) , 3 . 6 3 (d , J = 4 . 1 H z , 4 H) , 3 . 5 3 (t , J = 5 . 1 H z , 2 H) , 3 . 4 1 (q , J = 5 . 3 H z , 2 H) , 3 . 1 9 (q , J = 7 . 4 H z , 2 H) , 2 . 8 9 (t , J = 7 . 5 H z , 2 H) , 2 . 4 7 (t , J = 7 . 3 H z , 2 H) , 2 . 2 6 (s , 3 H) , 1 . 4 8 (t , J = 7 . 4 H z , 3 H) , 1 . 1 8 (q , J = 3 . 9 H z , 2 H) , 0 . 1 2 - 0 . 0 6 (m , 1 H) .¹³C NMR (1 5 1 M H z , C D C l ₃) 1 7 1 . 7 7 , 1 6 7 . 5 3 , 1 6 5 . 0 3 , 1 5 5 . 4 4 , 1 4 9 . 7 5 , 1 4 8 . 9 1 , 1 4 4 . 7 1 , 1 4 4 . 1 1 , 1 4 3 . 5 9 , 1 4 0 . 9 5 , 1 4 0 . 2 2 , 1 3 4 . 9 4 , 1 3 4 . 5 5 , 1 3 1 . 9 1 , 1 3 1 . 6 8 , 1 2 8 . 4 6 , 1 2 7 . 7 2 , 1 2 6 . 9 8 , 1 2 6 . 6 4 , 1 2 6 . 3 6 , 1 1 2 . 9 6 , 1 1 2 . 3 9 , 1 1 0 . 2 1 , 1 0 7 . 2 7 , 1 0 0 . 9 1 , 6 9 . 6 3 , 6 9 . 5 0 , 5 5 . 7 2 , 5 3 . 4 3 , 4 3 . 6 5 , 3 9 . 8 3 , 3 9 . 1 8 , 3 4 . 6 9 , 3 1 . 2 0 , 2 4 . 0 8 , 1 9 . 1 4 , 1 7 . 1 8 , 1 2 . 5 2 .

【 0 2 4 2 】

化合物 2 0 5 の合成

10

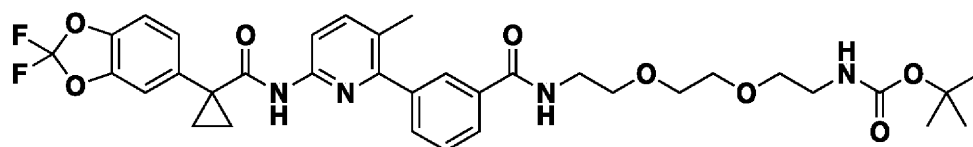
20

30

40

50

【化 1 1 7】



4f

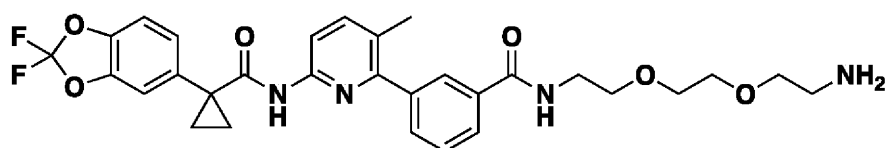
(2-(2-(2-(3-(6-(1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)-3-メチルピリジン-2-イル)ベンズアミド)エトキシ)エトキシ)エチル)カルバミン酸tert-ブチル(4f): ルマカフトール(100mg、0.22mmol)及び(2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エチル)カルバミン酸tert-ブチル(70mg、0.28mmol)を、一般の手順Aに従って反応させ、シリカゲルクロマトグラフィー(0~80% EtOAc/Hex)により精製して、油として4f(127mg、0.19mmol、85%)を得た。LC/MS: [M+H]⁺ m/z 計算値683.3、実測値683.3。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) 8.14(d, J=8.4Hz, 1H), 7.88(s, 1H), 7.80(d, J=7.5Hz, 1H), 7.77-7.72(m, 1H), 7.63(d, J=8.4Hz, 1H), 7.57(d, J=7.5Hz, 1H), 7.52(t, J=7.6Hz, 1H), 7.27(d, J=8.2, 1.8Hz, 1H), 7.23(d, J=1.7Hz, 1H), 7.11(d, J=8.2Hz, 1H), 6.74(s, 1H), 5.02(s, 1H), 3.75-3.61(m, 8H), 3.56(t, J=5.4Hz, 2H), 3.31(d, J=5.8Hz, 2H), 2.28(s, 3H), 1.79(q, J=3.9Hz, 2H), 1.45(s, 9H), 1.20(q, J=3.9Hz, 2H)。

10

20

【0 2 4 3】

【化 1 1 8】



5f

30

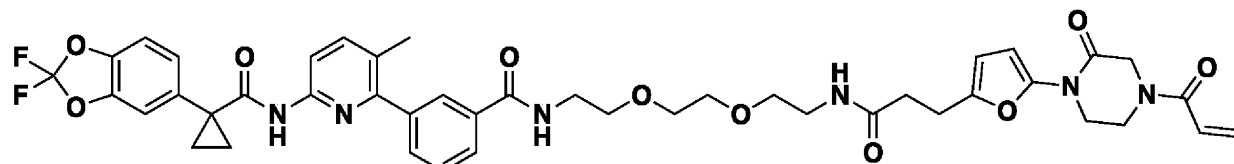
N-(2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エチル)-3-(6-(1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)-3-メチルピリジン-2-イル)ベンズアミド(5f): 4f(127mg、0.19mmol)を、一般の手順Bに従って脱保護して、油としてアミン5f(111mg、0.19mmol、定量的)を得た。LC/MS: [M+H]⁺ m/z 計算値583.2、実測値583.3。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) 8.13(d, J=8.4Hz, 1H), 7.89(t, J=1.7Hz, 1H), 7.83(dt, J=7.7, 1.5Hz, 1H), 7.78(s, 1H), 7.63(d, J=8.5Hz, 1H), 7.56(dt, J=7.7, 1.5Hz, 1H), 7.51(t, J=7.6Hz, 1H), 7.27(dd, J=8.2, 1.7Hz, 1H), 7.23(d, J=1.7Hz, 1H), 7.12(d, J=8.2Hz, 1H), 7.08(s, 1H), 3.73-3.62(m, 9H), 3.51(t, J=5.2Hz, 2H), 2.82(t, J=5.1Hz, 2H), 2.28(s, 3H), 1.79(q, J=3.9Hz, 2H), 1.20(q, J=3.9Hz, 2H)。

40

【0 2 4 4】

50

【化 1 1 9】

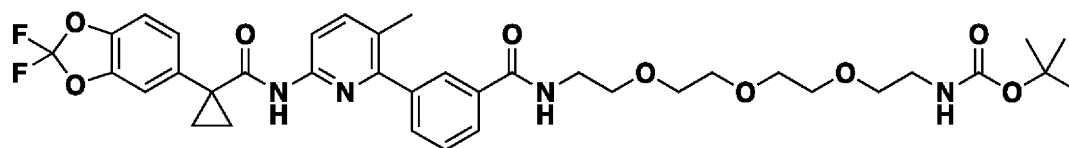


N - (2 - (2 - (2 - (3 - (5 - (4 - アクリロイル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) フラン - 2 - イル) プロパンアミド) エトキシ) エトキシ) エチル) - 3 - (6 - (1 - (2 , 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド) - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) ベンズアミド (化合物 2 0 5) 。 中間体 3 (3 0 m g 、 0 . 0 8 6 m m o l) を脱保護し、一般的手順 C に従って中間体 5 f (2 5 m g 、 0 . 0 4 3 m m o l) にカップリングして、油として化合物 2 0 5 (1 1 . 6 m g 、 0 . 0 1 3 4 m m o l 、 収率 3 1 %) を得た。HRMS (ESI) : [M + H] ⁺ m / z 計算値 8 5 7 . 3 3 、 実測値 8 5 7 . 3 3 1 9 。 ¹ H NMR (6 0 0 M H z , クロロホルム - d) 8 . 1 1 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 7 . 8 6 (t t , J = 1 . 8 , 1 . 2 H z , 1 H) , 7 . 7 9 (d d d , J = 7 . 7 , 1 . 8 , 1 . 2 H z , 1 H) , 7 . 7 2 (s , 1 H) , 7 . 6 2 - 7 . 5 8 (m , 1 H) , 7 . 5 5 (d d d , J = 7 . 6 , 1 . 7 , 1 . 2 H z , 1 H) , 7 . 4 8 (t d , J = 7 . 7 , 0 . 6 H z , 1 H) , 7 . 2 5 (d d , J = 8 . 2 , 1 . 8 H z , 1 H) , 7 . 2 1 (d , J = 1 . 7 H z , 1 H) , 7 . 0 9 (d , J = 8 . 2 H z , 1 H) , 6 . 8 3 (d , J = 5 . 8 H z , 1 H) , 6 . 4 1 (d d , J = 1 6 . 7 , 1 . 8 H z , 1 H) , 6 . 2 4 (d , J = 3 . 2 H z , 1 H) , 6 . 1 8 (s , 1 H) , 6 . 0 5 (d d , J = 3 . 3 , 1 . 0 H z , 1 H) , 5 . 8 2 (d d , J = 1 0 . 5 , 1 . 8 H z , 1 H) , 5 . 3 2 (s , 1 H) , 4 . 4 0 (d , J = 3 9 . 8 H z , 2 H) , 3 . 9 4 (d , J = 4 7 . 9 H z , 1 H) , 3 . 8 5 (s , 2 H) , 3 . 7 0 - 3 . 5 8 (m , 7 H) , 3 . 5 0 (d d , J = 5 . 6 , 4 . 8 H z , 2 H) , 3 . 3 9 (q , J = 5 . 4 H z , 2 H) , 2 . 9 3 (t , J = 7 . 5 H z , 2 H) , 2 . 4 7 (t , J = 7 . 5 H z , 2 H) , 2 . 2 5 (s , 3 H) , 2 . 1 9 (s , 1 H) , 1 . 7 6 (q , J = 3 . 8 H z , 2 H) , 1 . 4 7 (d , J = 1 2 . 2 H z , 1 H) , 1 . 1 8 (p , J = 3 . 8 H z , 2 H) 。 ¹³ C NMR 1 5 1 M H z , C D C l ₃) 1 7 1 . 7 8 , 1 7 1 . 5 4 , 1 6 7 . 3 1 , 1 6 4 . 9 8 , 1 5 5 . 4 6 , 1 4 8 . 9 1 , 1 4 4 . 6 8 , 1 4 4 . 1 2 , 1 4 3 . 6 0 , 1 4 0 . 9 4 , 1 4 0 . 2 5 , 1 3 4 . 9 3 , 1 3 4 . 6 4 , 1 3 1 . 8 8 , 1 3 1 . 6 8 , 1 2 8 . 4 6 , 1 2 7 . 7 2 , 1 2 6 . 9 8 , 1 2 6 . 6 3 , 1 2 6 . 5 1 , 1 2 6 . 3 4 , 1 1 3 . 0 0 , 1 1 2 . 3 9 , 1 1 0 . 1 9 , 1 0 7 . 1 8 , 1 0 0 . 7 7 , 7 0 . 2 3 , 7 0 . 1 8 , 6 9 . 8 0 , 5 5 . 6 2 , 5 3 . 4 3 , 4 3 . 5 8 , 3 9 . 8 1 , 3 9 . 1 6 , 3 4 . 6 7 , 3 1 . 2 0 , 3 0 . 9 2 , 2 3 . 9 7 , 1 9 . 1 3 , 1 7 . 1 9 , 1 2 . 4 7 , 1 . 0 2 .

【 0 2 4 5】

化合物 2 0 6 の合成

【化 1 2 0】



4g

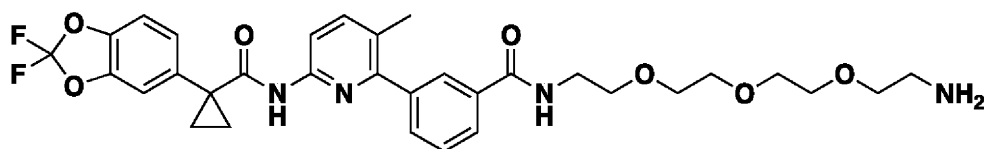
(1 - (3 - (6 - (1 - (2 , 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド) - 3 - メチルピリジン - 2 - イル)

フェニル) - 1 - オキソ - 5 , 8 , 11 - トリオキサ - 2 - アザトリデカン - 13 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (4 g) : ルマカフトール (100 mg 、 0 . 22 mmol) 及び (2 - (2 - (2 - (2 - アミノエトキシ) エトキシ) エトキシ) - エチル) カルバミン酸 tert - ブチル (82 mg 、 0 . 28 mmol) を、一般的手順 A に従って反応させ、シリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 100 % EtOAc / Hex) により精製して、油として 4 g (139 mg 、 0 . 19 mmol 、 87 %) を得た。LC / MS : [M + H] ⁺ m / z 計算値 727 . 3、実測値 727 . 2。¹H NMR (400 MHz , クロロホルム - d) 8 . 14 (d , J = 8 . 4 Hz , 1 H) , 7 . 89 (s , 1 H) , 7 . 82 (d , J = 7 . 5 Hz , 1 H) , 7 . 73 (s , 1 H) , 7 . 63 (d , J = 8 . 5 Hz , 1 H) , 7 . 57 (d , J = 7 . 5 Hz , 1 H) , 7 . 51 (t , J = 7 . 6 Hz , 1 H) , 7 . 27 (dd , J = 8 . 2 , 1 . 8 Hz , 1 H) , 7 . 23 (d , J = 1 . 7 Hz , 1 H) , 7 . 12 (d , J = 8 . 2 Hz , 1 H) , 6 . 80 (s , 1 H) , 3 . 73 - 3 . 66 (m , 9 H) , 3 . 64 (dd , J = 6 . 1 , 3 . 2 Hz , 2 H) , 3 . 59 (dd , J = 6 . 1 , 3 . 2 Hz , 2 H) , 3 . 50 (t , J = 5 . 1 Hz , 2 H) , 3 . 30 (d , J = 5 . 7 Hz , 2 H) , 2 . 28 (s , 3 H) , 1 . 79 (q , J = 3 . 9 Hz , 2 H) , 1 . 46 (s , 9 H) , 1 . 20 (q , J = 3 . 9 Hz , 2 H) .

10

【 0246 】

【 化 121 】



5g

20

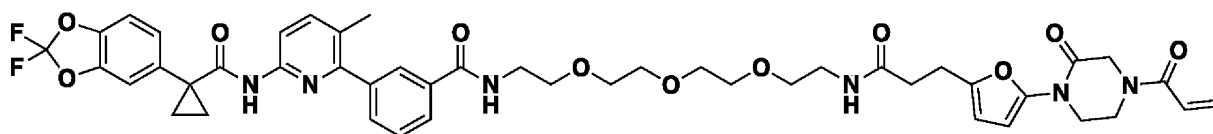
N - (2 - (2 - (2 - (2 - アミノエトキシ) エトキシ) エトキシ) エチル) - 3 - (6 - (1 - (2 , 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド) - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) ベンズアミド (5 g) : 4 g (139 mg 、 0 . 19 mmol) を、一般的手順 B に従って脱保護して、油としてアミン 5 g (119 mg 、 0 . 19 mmol 、 定量的) を得た。LC / MS : [M + H] ⁺ m / z 計算値 627 . 3、実測値 627 . 3。¹H NMR (400 MHz , クロロホルム - d) 8 . 13 (d , J = 8 . 4 Hz , 1 H) , 7 . 93 (t , J = 1 . 8 Hz , 1 H) , 7 . 87 (dt , J = 7 . 6 , 1 . 6 Hz , 1 H) , 7 . 76 (s , 1 H) , 7 . 62 (d , J = 8 . 5 Hz , 1 H) , 7 . 60 (s , 1 H) , 7 . 55 (dt , J = 7 . 7 , 1 . 5 Hz , 1 H) , 7 . 50 (t , J = 7 . 6 Hz , 1 H) , 7 . 27 (dd , J = 8 . 2 , 1 . 7 Hz , 1 H) , 7 . 23 (d , J = 1 . 7 Hz , 1 H) , 7 . 12 (d , J = 8 . 2 Hz , 1 H) , 3 . 73 - 3 . 63 (m , 9 H) , 3 . 61 (dt , J = 6 . 0 , 1 . 8 Hz , 4 H) , 3 . 48 - 3 . 43 (m , 2 H) , 2 . 82 - 2 . 75 (m , 2 H) , 2 . 29 (s , 3 H) , 1 . 79 (q , J = 3 . 9 Hz , 2 H) , 1 . 20 (q , J = 3 . 9 Hz , 2 H) .

30

40

【 0247 】

【 化 122 】



N - (15 - (5 - (4 - アクリロイル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) フラン - 2 - イル) - 13 - オキソ - 3 , 6 , 9 - トリオキサ - 12 - アザペンタデシル) - 3 -

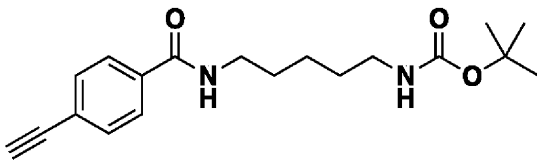
50

(6 - (1 - (2, 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 5 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド) - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) ベンズアミド (化合物 206)。3 (30 mg、0.086 mmol) を脱保護し、一般的手順 C に従って中間体 5 g (27 mg、0.043 mmol) にカップリングして、油として化合物 206 (13.7 mg、0.0152 mmol、収率 35%) を得た。HRMS (ESI) : [M+H]⁺ m/z 計算値 901.36、実測値 901.3584。¹H NMR (600 MHz, クロロホルム-d) 8.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.87 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.80 (dt, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 16.7, 1.8 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.82 (dd, J = 10.4, 1.8 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 35.7 Hz, 2H), 3.95 (d, J = 50.4 Hz, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.70 - 3.62 (m, 8H), 3.62 - 3.57 (m, 2H), 3.57 - 3.52 (m, 2H), 3.47 (dd, J = 5.6, 4.6 Hz, 2H), 3.39 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.19 (s, 1H), 1.76 (q, J = 3.9 Hz, 2H), 1.18 (q, J = 3.9 Hz, 2H)。¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) 171.78, 171.50, 167.25, 164.97, 155.52, 148.90, 144.64, 144.13, 143.60, 140.92, 140.21, 134.93, 134.65, 133.37, 131.81, 131.68, 129.98, 128.40, 127.78, 126.98, 126.62, 126.59, 126.35, 112.96, 112.38, 110.20, 107.12, 100.70, 70.43, 70.38, 70.18, 70.07, 69.85, 69.82, 53.43, 39.81, 39.19, 34.59, 31.20, 30.92, 23.93, 19.13, 17.18。

【0248】

アルキン - リンカー - 化合物 100 の合成

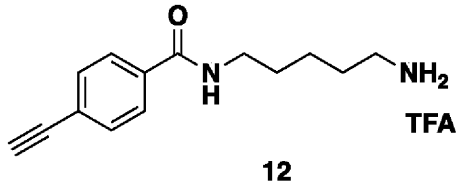
【化123】



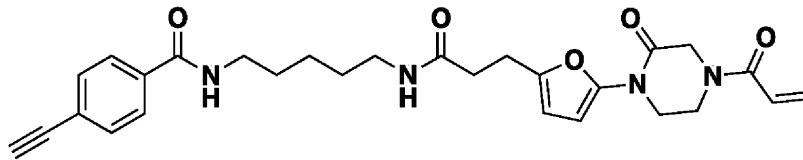
11

N - (5 - アミノペンチル) - 4 - エチニルベンズアミド (11) : 4 - エチニル安息香酸 (27 mg、0.19 mmol)、N - Boc - 1, 5 - ジアミノペンタン (47 mg、0.23 mmol)、HOBT (26 mg、0.19 mmol)、及び DIEA (165 mL、0.95 mmol) を、DCM (1.5 mL) 中で溶解させ、EDCI - HCl (73 mg、0.38 mmol) を加えた。混合物を室温で16時間攪拌した後、水を加え、混合物を分配し、水相をDCMで抽出した。合わせた有機抽出物を、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、粗製の残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 50% EtOAc / Hex) により精製して、固体としてBoc保護アミン11 (27 mg、0.082 mmol、43%) を得た。LC / MS [M+H]⁺ m/z 計算値 331.19、実測値 331.1。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.50 (td, J = 7.0, 5.7 Hz, 2H), 3.23 (s, 1H), 3.18 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 1.70 (d,

J = 7.5 Hz, 2 H), 1.62 - 1.52 (m, 2 H), 1.46 (s, 11 H).
 【0249】
 【化124】



N-(5-アミノペンチル)-4-エチニルベンズアミド(12): (5-(4-エチニルベンズアミド)ペンチル)-カルバミン酸tert-ブチル11(27mg、0.082mmol)を、DCM(1mL)中で溶解させ、TFA(0.5mL)を加えた。室温で2時間攪拌した後、混合物をDCM中で希釈し、繰り返し蒸発させて、揮発性物質を除去し、TFA塩及び油としてアミンを得て(32mg、0.096mmol、117%)、これをさらに精製することなく使用した。LC/MS[M+H]⁺ m/z 計算値231.14、実測値231.1。1H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 8.55(t, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.84(d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.63(s, 2 H), 7.57(d, J = 8.1 Hz, 2 H), 4.39(s, 1 H), 3.26(q, J = 6.6 Hz, 2 H), 2.83 - 2.74(m, 2 H), 1.62 - 1.48(m, 4 H), 1.40 - 1.32(m, 2 H).
 【0250】
 【化125】



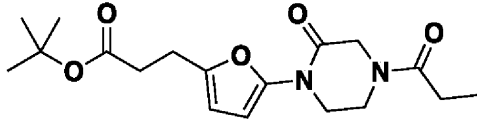
N-(5-(3-(5-(4-アクリロイル-2-オキソピペラジン-1-イル)フラン-2-イル)プロパンアミド)ペンチル)-4-エチニルベンズアミド(化合物100): 中間体1、3-(5-(4-アクリロイル-2-オキソピペラジン-1-イル)フラン-2-イル)プロパン酸tert-ブチル(20mg、0.057mmol)を、DCM(0.5mL)中で溶解させ、TFA(0.25mL)で処理した。混合物を、出発材料が消費されるまで室温で45分間攪拌した後、DCMで希釈し、蒸発させて、揮発性物質を除去した。次に、カルボン酸をDMF中で溶解させ、12(N-(5-アミノペンチル)-4-エチニルベンズアミドTFA; 22mg、0.062mmol)、DIEA(50mL、0.29mmol)、及びHATU(43mg、0.11mmol)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した後、水を加えた。得られた懸濁液をDCMで3回抽出した。合わせた有機抽出物を、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、粗製の残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー(0~4% MeOH/DCM)により精製して、油として化合物100(7.6mg、0.016mmol、27%)を得た。HRMS[M+H]⁺ m/z 計算値380.1586、実測値380.1581。1H NMR(300MHz, CDCl₃) 7.82(d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.58(d, J = 8.3 Hz, 2 H), 6.77 - 6.50(m, 2 H), 6.43(dd, J = 16.7, 2.1 Hz, 1 H), 6.24(d, J = 3.2 Hz, 1 H), 6.06(d, J = 3.3 Hz, 1 H), 5.93(s, 1 H), 5.86(dd, J = 10.1, 2.1 Hz, 1 H), 4.44(d, J = 17.4 Hz, 2 H), 4.01(s, 2 H), 3.91 - 3.84(m, 2 H), 3.46(q, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.32 - 3.19(m, 3 H), 2.93(t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.50(t, J = 7

. 3 H z , 2 H) , 1 . 7 2 - 1 . 6 1 (m , 2 H) , 1 . 6 0 - 1 . 4 6 (m , 2 H) , 1 . 4 4 - 1 . 3 5 (m , 2 H) . 1 3 C N M R (1 5 1 M H z , D M S O) 1 7 1 . 0 , 1 6 5 . 7 , 1 6 4 . 6 , 1 5 0 . 1 , 1 3 5 . 2 , 1 3 2 . 1 , 1 2 8 . 8 , 1 2 7 . 9 , 1 2 4 . 7 , 1 0 6 . 9 , 1 0 0 . 5 , 8 3 . 4 , 8 3 . 1 , 3 8 . 9 , 3 3 . 8 , 2 9 . 3 , 2 9 . 2 , 2 4 . 3 , 2 4 . 0 .

【 0 2 5 1 】

化合物 2 2 6 の合成

【 化 1 2 6 】

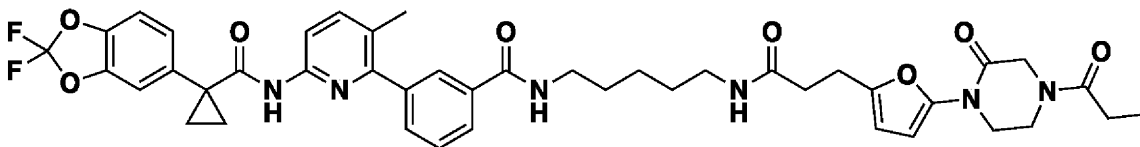


10

3 - (5 - (2 - オキソ - 4 - プロピオニルピペラジン - 1 - イル) フラン - 2 - イル) プロパン酸 tert - ブチル (1 0) : 中間体 2 ((E) - 4 - (5 - (3 - (tert - ブトキシ) - 3 - オキソプロパ - 1 - エン - 1 - イル) フラン - 2 - イル) - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボン酸ベンジル) (8 5 m g , 0 . 2 0 m m o l) を、E t O H (5 m L) 中 で 溶 解 さ せ、P d / C (1 0 m g , 1 0 % w t .) を 加 え た。雰 囲 気 を 水 素 (バ ル ー ン) に 交 換 し、混 合 物 を 一 晩 激 し く 攪 拌 し た。1 6 時 間 後、懸 濁 液 を D C M で 希 釈 し、セ ラ イ ト に 通 し て 濾 過 し て、P d / C を 除 去 し、続 い て 濃 縮 し た。粗 製 の 残 渣 を D C M (2 m L) 中 で 再 溶 解 さ せ、T E A (8 3 μ L , 0 . 6 0 m m o l) を 加 え た。次 に、溶 液 を 0 ° まで 冷 却 し、塩 化 プ ロ ピ オ ニ ル (2 5 μ L , 0 . 3 1 m m o l) を 加 え、混 合 物 を 0 ° で 3 0 分 間 攪 拌 し た。水 を 加 え、混 合 物 を D C M で 3 回 抽 出 し た。有 機 抽 出 物 を 合 わ せ、塩 水 で 洗 浄 し、硫 酸 ナ ト リ ウ ム で 乾 燥 さ せ、濃 縮 し た。粗 製 の 残 渣 を、シ リ カ ゲ ル ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー に よ り 精 製 し て、固 体 と し て 中 間 体 1 0 (4 8 m g , 0 . 1 4 m m o l 、 2 工 程 か け て 収 率 6 9 %) を 得 た。1 H N M R (6 0 0 M H z , C D C l 3) 6 . 2 8 (d , J = 3 . 2 H z , 1 H) , 6 . 0 4 (d , J = 3 . 2 H z , 1 H) , 4 . 4 0 (s , 1 H) , 4 . 2 9 (s , 1 H) , 3 . 9 1 (d t , J = 3 0 . 8 , 5 . 3 H z , 2 H) , 3 . 8 5 - 3 . 7 8 (m , 2 H) , 2 . 8 8 (t , J = 7 . 6 H z , 2 H) , 2 . 5 4 (t , J = 7 . 5 H z , 2 H) , 2 . 4 3 - 2 . 3 4 (m , 2 H) , 1 . 4 4 (s , 9 H) , 1 . 1 9 (q , J = 6 . 9 H z , 3 H) . L C / M S : [M + H] + m / z 計 算 値 3 5 1 . 2 、 実 測 値 3 5 1 . 2 .

【 0 2 5 2 】

【 化 1 2 7 】



3 - (6 - (1 - (2 , 2 - ジ フ ル オ ロ ベ ン ゾ [d] [1 , 3] ジ オ キ ソ ー ル - 5 - イ ル) シ ク ロ プ ロ パ ン - 1 - カ ル ボ キ サ ミ ド) - 3 - メ チ ル ピ リ ジ ン - 2 - イ ル) - N - (5 - (3 - (5 - (2 - オ キ ソ - 4 - プ ロ ピ オ ニ ル ピ ペ ラ ジ ン - 1 - イ ル) フ ラ ン - 2 - イ ル) プ ロ パ ン ア ミ ド) ペ ン チ ル) ベ ン ズ ア ミ ド (化 合 物 2 2 6) : 中 間 体 1 0 (1 5 m g , 0 . 0 4 3 m m o l) 及 び 中 間 体 5 c (1 5 m g , 0 . 0 2 9 m m o l) を、一 般 的 手 順 C に 従 っ て 反 応 さ せ て、油 と し て 化 合 物 2 2 6 (1 8 m g , 0 . 0 2 2 m m o l 、 7 6 %) を 得 た。1 H N M R (4 0 0 M H z , C D C l 3) 8 . 1 0 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 7 . 8 2 (s , 1 H) , 7 . 7 9 (d , J = 7 . 6 H z , 1 H) , 7 .

10

20

30

40

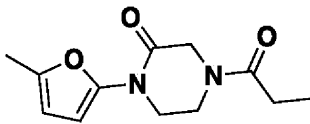
50

7.2 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.51 - 6.39 (m, 1H), 6.22 - 6.15 (m, 1H), 6.02 - 5.97 (m, 1H), 5.88 - 5.76 (m, 1H), 4.31 (d, J = 50.6 Hz, 2H), 3.96 - 3.71 (m, 4H), 3.42 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 3.21 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 2.92 - 2.82 (m, 2H), 2.44 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.41 - 2.29 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.74 (q, J = 3.9 Hz, 2H), 1.64 - 1.56 (m, 2H), 1.53 - 1.43 (m, 2H), 1.38 - 1.26 (m, 2H), 1.21 - 1.09 (m, 5H). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) 206.9, 172.2, 171.8, 167.3, 155.4, 149.8, 148.9, 144.9, 144.1, 143.6, 141.0, 140.1, 134.9, 134.8, 131.7, 131.7, 128.4, 127.5, 127.0, 126.6, 113.0, 112.4, 110.2, 107.3, 100.9, 53.4, 49.3, 47.2, 42.4, 39.7, 39.1, 38.7, 34.9, 31.2, 29.0, 26.5, 24.2, 23.8, 19.1, 17.2, 9.0. HRMS (ESI): [M + H]⁺ m/z 計算値 813.3345、実測値 813.3422。

【0253】

化合物 101 の合成

【化 128】

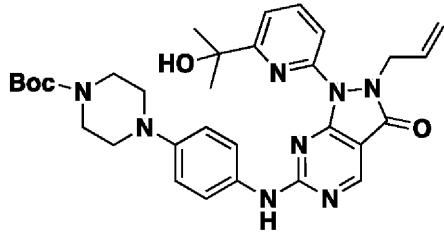


1 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) - 4 - プロピオニルピペラジン - 2 - オン : 1 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) ピペラジン - 2 - オン (30 mg、0.17 mmol) を、DCM (2 mL) 中で溶解させた。溶液を 0 °C まで冷却し、TEA (69 μL、0.50 mmol) 及び塩化プロピオニル (21 μL、0.25 mmol) を加えた。0 °C で 30 分間攪拌した後、水を加え、反応物を DCM で 3 回抽出した。有機抽出物を合わせ、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗製の残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 100 % EtOAc / Hex) により精製して、固体として 1 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) - 4 - プロピオニルピペラジン - 2 - オン (17.3 mg、0.073 mmol、43%) を得た。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 6.25 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.97 - 3.86 (m, 2H), 3.82 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.45 - 2.34 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.23 - 1.16 (m, 3H). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) 172.2, 163.4, 147.5, 144.4, 107.2, 101.0, 49.3, 46.9, 38.8, 26.5, 13.4, 9.0. ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) 172.2, 163.4, 147.5, 144.4, 107.2, 101.0, 49.3, 46.9, 38.8, 26.5, 13.4, 9.0. HRMS (ESI): [M + H]⁺ m/z 計算値 259.1160、実測値 259.1053。

【0254】

化合物 220 の合成

【化129】



中間体7

10

4 - (4 - ((2 - アリル - 1 - (6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) アミノ) フェニル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (中間体 7) 。市販の中間体 6 2 - アリル - 1 - (6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 6 - (メチルチオ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 3 - オン (250 mg、0.7 mmol) を、7 mL のトルエン中で溶解させ、0 まで冷却した。メタ - クロロペルオキシ安息香酸 (190 mg、0.77 mmol) を、氷上で反応混合物に加え、反応混合物を室温まで温め、1 時間撹拌した。次に、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (365 mL、2.1 mmol) 及び 1 - ピペラジン - カルボン酸、4 - (4 - アミノフェニル) - , 1 , 1 - ジメチルエチルエステル (232 mg、0.84 mmol) をゆっくりと加え、反応混合物を一晩撹拌した。反応混合物を EtOAc 中で抽出し、塩水で 3 回洗浄し、シリカ上で乾燥させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM / ヘキサン 5 : 95) による精製によって、中間体 7 (0.445 mmol、収率 64%) を得た。

20

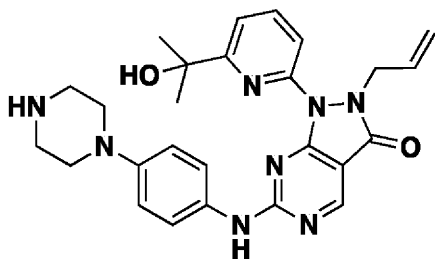
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、クロロホルム - d) 8.99 (s , 1 H) , 7.95 (t , J = 7.9 Hz , 1 H) , 7.80 (dd , J = 8.1 , 0.8 Hz , 1 H) , 7.44 (dd , J = 7.7 , 0.8 Hz , 1 H) , 5.83 - 5.65 (m , 1 H) , 5.13 - 5.04 (m , 1 H) , 4.97 (dq , J = 17.1 , 1.4 Hz , 1 H) , 4.85 (dt , J = 6.2 , 1.4 Hz , 2 H) , 3.80 (s , 1 H) , 2.63 (s , 3 H) , 1.63 (s , 6 H) .

30

LC / MS : [M + H] $^+$ m / z 計算値。

【0255】

【化130】



中間体8

40

2 - アリル - 1 - (6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 6 - ((4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 3 - オン (中間体 8) 。中間体 7 (261 mg、0.445 mmol) を、4 mL の DCM 中で溶解させ、0 まで冷却した。1 mL のトリフルオロ酢酸を氷上に滴下して加えた。反応混合物を、室温で 1 時間撹拌し、続いて D

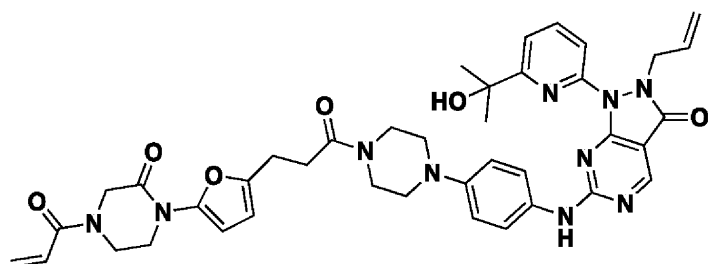
50

CM中で抽出し、塩水で3回洗浄し、シリカ上で乾燥させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー（DCM/ヘキサン 5：95）による精製によって、中間体8（0.398 mmol、収率89%）を得た。¹H NMR（400 MHz, クロロホルム-d）

8.84 (s, 1H), 7.86 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.78 - 5.59 (m, 1H), 5.04 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.94 (s, 1H), 3.60 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 3.11 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 2.05 (s, 1H), 1.59 (s, 6H), 1.49 (s, 9H). LC/MS: [M+H]⁺ m/z

【0256】

【化131】



6 - ((4 - (4 - (3 - (5 - (4 - アクリロイル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) フラン - 2 - イル) プロパノイル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 2 - アリル - 1 - (6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 3 - オン (化合物 220) 。 LEB - 03 - 139 (0.0449 mmol) を、3 mL の DCM 中で溶解させ、反応混合物を氷上で冷却した。1 mL のトリフルオロ酢酸を滴下して加え、溶液を室温まで温め、1 時間撹拌した。脱保護されたアミン塩を、DCM で 2 回洗浄し、真空下で乾燥させた。脱保護の直後、粗生成物を 0.5 mL DMF 中で溶解させ、脱保護された中間体 3 (0.0898 mmol) を混合物に加えた後、DIPEA (0.449 mmol) 及び HATU (0.0898 mmol) を加えた。反応物を、30 分間撹拌した後、水を加えた。混合物を EtOAc で 3 回抽出し、合わせた有機抽出物を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー（MeOH：DCM 8：92）による精製によって、固体として化合物 220（12.9 mg、0.0169 mmol、収率38%）を得た。¹H NMR（600 MHz, クロロホルム-d）

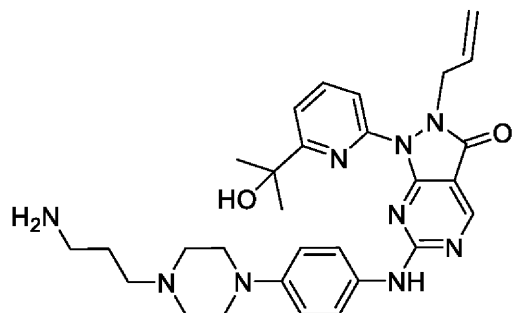
8.76 (s, 1H), 7.80 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.87 - 6.82 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 6.34 (dd, J = 16.7, 1.8 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.74 (t, J = 11.1, 10.6 Hz, 1H), 5.67 - 5.59 (m, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.97 (dd, J = 9.8, 0.8 Hz, 1H), 4.87 (dd, J = 17.4, 0.8 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.38 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.73 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.55 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 2.92 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 1.59 (s, 4H), 1.52 (s, 6H). ¹³C NMR (151 MHz, クロロホルム-d) 169.96, 165.90, 165.00, 162.18, 161.36, 161.26, 156.36, 150.16, 147.68, 147.51, 144.67, 138.85, 131.56, 131.29, 126.30, 119.07, 117.20, 116.21, 1

16.12, 107.23, 101.12, 72.46, 50.15, 49.85, 49.49, 47.67, 45.40, 41.64, 31.55, 30.56, 23.71.
HRMS (ESI): [M+H]⁺ m/z 計算値 761.35、実測値 761.3522。

【0257】

化合物 221 の合成

【化132】



10

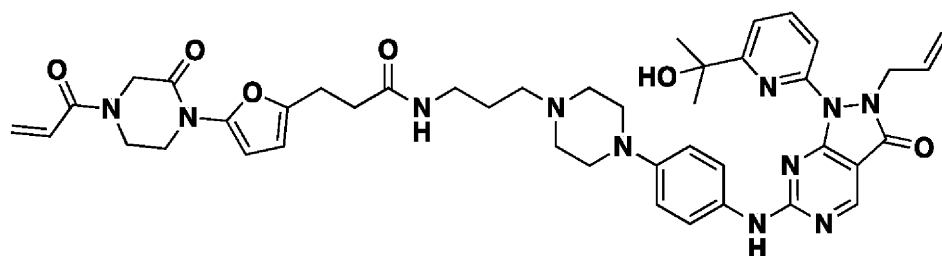
2 - アリル - 6 - ((4 - (4 - (3 - アミノプロピル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 1 - (6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1, 2 - ジヒドロ - 3 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 3 - オン (中間体 12)。中間体 8 (40 mg、0.0823 mmol) を、0.5 mL の DMF 中で溶解させた。(3 - ブロモプロピル) カルバミン酸 tert - ブチル (24 mg、1.2 eq、0.0987 mmol) 及び炭酸カリウム (34 mg、3.0 eq、0.247 mmol) を混合物に加え、反応物を 50 °C まで温め、一晚攪拌した。水を加え、混合物を EtOAc で 3 回抽出し、合わせた有機抽出物を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc : ヘキサン 50 : 50) による精製によって、boc 保護中間体を得た。これを即座に 3 mL の DCM 中で溶解させ、反応混合物を氷上で冷却した。1 mL のトリフルオロ酢酸を滴下して加え、溶液を室温まで温め、1 時間攪拌した。脱保護されたアミン TFA 塩を、DCM で 2 回洗浄し、真空下で乾燥させて、油として中間体 12 (33 mg、0.0497 mmol、2 工程かけて 収率 60%) を得た。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム - d) 8.80 (s, 1H), 7.92 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 6.90 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.75 - 5.54 (m, 1H), 5.05 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.66 (s, 1H), 3.43 (s, 9H), 3.28 (q, J = 9.4, 8.5 Hz, 2H), 3.19 (s, 1H), 3.06 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.23 (d, J = 8.2 Hz, 3H), 1.59 (s, 6H)。LC / MS : [M + H] ⁺ m / z 計算値 544.3、実測値 544.3。

20

30

【0258】

【化133】



40

3 - (5 - (4 - アクリロイル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) フラン - 2 - イル

50

) - N - (3 - (4 - (4 - ((2 - アリル - 1 - (6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) アミノ) フェニル) ピペラジン - 1 - イル) プロピル) プロペンアミド (化合物 2 2 1) 。 中間体 3 (1 9 m g 、 0 . 0 5 5 8 m m o l) 及び中間体 1 2 (0 . 0 4 9 7 m m o l) を、一般的手順 C に従って反応させた。加水分解後、脱保護された 3 及び中間体 1 2 を、DMF (0 . 5 m L) 中で溶解させた後、DIPEA (4 3 m L 、 0 . 2 4 9 m m o l) 及び HATU (2 3 m g 、 0 . 0 5 9 6 m m o l) 中で溶解させた。反応物を、30 分間攪拌した。水を加え、混合物を、4 : 1 CHCl₃ : IPA で 3 回抽出した。合わせた有機抽出物を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。分取 TLC (DCM 中の 1 0 % MeOH) による精製によって、固体として化合物 2 2 1 を得た (8 . 1 m g 、 0 . 0 0 9 9 m m o l 、 収率 2 0 %) 。 ¹H NMR (6 0 0 M H z , DMSO - d 6) 1 0 . 0 7 (s , 1 H) , 8 . 7 5 (s , 1 H) , 7 . 9 7 (s , 1 H) , 7 . 8 3 (t , J = 5 . 6 H z , 1 H) , 7 . 6 8 (d , J = 8 . 1 H z , 1 H) , 7 . 5 4 (d , J = 7 . 7 H z , 1 H) , 7 . 5 1 (s , 2 H) , 6 . 8 5 (d , J = 8 . 6 H z , 2 H) , 6 . 8 0 - 6 . 7 2 (m , 1 H) , 6 . 1 6 - 6 . 0 8 (m , 2 H) , 6 . 0 4 (d , J = 3 . 2 H z , 1 H) , 5 . 7 1 - 5 . 6 6 (m , 1 H) , 5 . 6 4 - 5 . 5 5 (m , 1 H) , 5 . 2 4 (s , 1 H) , 4 . 9 2 (d , J = 1 0 . 2 H z , 1 H) , 4 . 7 6 (d , J = 1 7 . 0 H z , 1 H) , 4 . 6 1 (d , J = 6 . 0 H z , 2 H) , 4 . 2 7 (d , J = 9 3 . 6 H z , 2 H) , 3 . 9 5 - 3 . 6 3 (m , 4 H) , 3 . 0 2 (q , J = 6 . 4 H z , 6 H) , 2 . 7 3 (t , J = 7 . 5 H z , 2 H) , 2 . 3 1 (t , J = 7 . 5 H z , 2 H) , 2 . 2 4 (t , J = 7 . 2 H z , 2 H) , 1 . 5 5 - 1 . 4 7 (m , 2 H) , 1 . 3 9 (s , 2 H) , 1 . 1 7 (s , 6 H) , 0 . 8 0 - 0 . 7 4 (m , 2 H) 。 ¹³C NMR (1 5 1 M H z , DMSO) 1 7 1 . 0 , 1 6 8 . 0 , 1 6 4 . 6 , 1 6 1 . 6 , 1 5 6 . 5 , 1 5 0 . 1 , 1 3 9 . 3 , 1 3 2 . 7 , 1 3 1 . 3 , 1 2 8 . 8 , 1 1 8 . 7 , 1 1 6 . 8 , 1 1 5 . 9 , 1 0 6 . 9 , 1 0 0 . 5 , 7 2 . 8 , 5 5 . 9 , 5 3 . 2 , 4 9 . 2 , 4 7 . 6 , 4 7 . 1 , 4 6 . 9 , 4 2 . 5 , 3 7 . 4 , 3 4 . 7 , 3 3 . 8 , 3 1 . 4 , 3 0 . 9 , 2 9 . 5 , 2 6 . 9 , 2 5 . 3 , 2 4 . 0 , 2 2 . 6 , 2 2 . 5 , 1 4 . 4 。 HRMS (ESI) : [M + H] ⁺ m / z 計算値 8 1 8 . 4 1 、 実測値 8 1 8 . 4 1 0 1 。

10

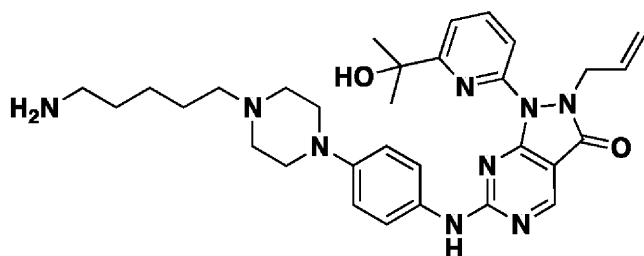
20

30

【 0 2 5 9 】

化合物 2 2 2 の合成

【 化 1 3 4 】



40

2 - アリル - 6 - ((4 - (4 - (5 - アミノペンチル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 1 - (6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 3 - オン (中間体 1 3) 。 中間体 8 (4 0 m g 、 0 . 0 8 2 3 m m o l) を、0 . 5 m L の DMF 中で溶解させた。(5 - プロモペンチル) カルバミン酸 tert - ブチル (2 6 m g 、 1 . 2 e q 、 0 . 0 9 8 7 m m o l) 及び炭酸カリウム (3 4 m g 、 3 . 0 e q 、 0 . 2 4 7 m m o l) を混合物に加え、反応物を 5 0 まで温め、一晩攪拌した。水を加え、混合物を EtOAc で 3 回抽出し、合わせた有機抽出物を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc : ヘキサン 5 0 : 5 0) による精製によって、boc 保護中間体を得た。これを即座に 3 m L の DCM 中で溶解させ

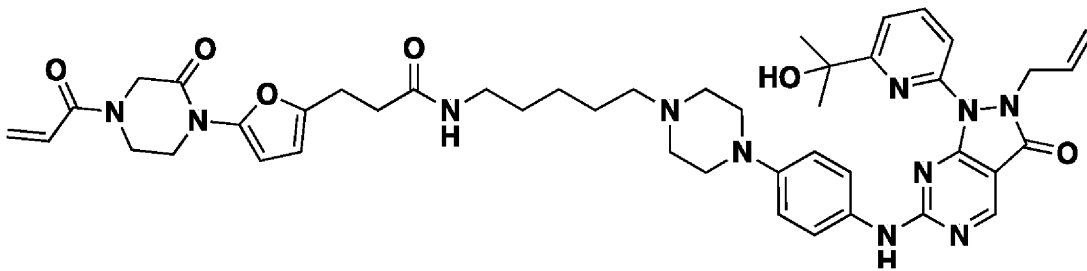
50

、反応混合物を氷上で冷却した。1 mLのトリフルオロ酢酸を滴下して加え、溶液を室温まで温め、1時間攪拌した。脱保護されたアミンTFA塩を、DCMで2回洗浄し、真空下で乾燥させて、油として中間体13 (21 mg、0.0307 mmol、2工程かけて収率37%)を得た。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) 8.80 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.94 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 3H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.67 (dd, J = 16.8, 10.4 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.69 (s, 1H), 3.55 - 3.47 (m, 8H), 3.22 (s, 1H), 3.19 - 2.89 (m, 4H), 1.91 - 1.66 (m, 4H), 1.61 (s, 6H), 1.51 (s, 2H), 1.27 (s, 1H)。LC/MS: [M+H]⁺ m/z 計算値572.3、実測値572.3。

10

【0260】

【化135】



20

3 - (5 - (4 - アクリロイル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル)フラン - 2 - イル) - N - (5 - (4 - (4 - ((2 - アリル - 1 - (6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル) - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イル)アミノ)フェニル)ピペラジン - 1 - イル)ペンチル)プロパンアミド (化合物222)。中間体3 (19 mg、0.0558 mmol)及び中間体13 (21 mg、0.0307 mmol)を、一般的手順Cに従ってカップリングした。加水分解後、脱保護された3及び中間体13を、DMF (0.5 mL)中で溶解させた後、DIPEA (27 mL、0.153 mmol)及びHATU (14 mg、0.0368 mmol)中で溶解させた。水を加え、混合物を、4:1 CHCl₃:IPAで3回抽出した。合わせた有機抽出物を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。分取TLC (DCM中の8% MeOH)による精製によって、固体として化合物222を得た (10.1 mg、0.0119 mmol、収率39%)。¹H NMR (600 MHz, DMSO - d₆) 10.15 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.86 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.78 - 7.72 (m, 1H), 7.61 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.58 (s, 2H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.88 - 6.76 (m, 1H), 6.24 - 6.19 (m, 1H), 6.10 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.76 (q, J = 9.8, 8.3 Hz, 1H), 5.72 - 5.61 (m, 1H), 5.36 - 5.26 (m, 1H), 5.00 (dq, J = 10.3, 1.3 Hz, 1H), 4.84 (dq, J = 17.2, 1.5 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.43 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.95 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.82 - 3.73 (m, 2H), 3.13 - 3.08 (m, 4H), 3.08 - 3.01 (m, 2H), 2.80 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.38 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.30 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.47 (s, 6H), 1.45 - 1.37 (m, 2H), 1.26 - 1.21 (m, 6H), 0.89 - 0.81 (m, 2H)。¹³C NMR (151 MHz, DMSO) 170.97, 168.04, 161.64, 156.46, 150.07, 139.28, 132.67, 128.77

30

40

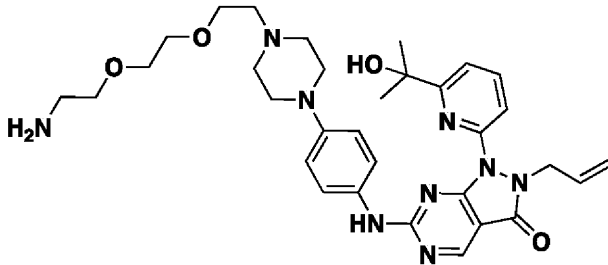
50

, 118.72, 115.93, 106.92, 100.44, 72.78, 58.33, 53.28, 49.17, 47.57, 47.06, 46.88, 42.46, 38.88, 33.80, 30.92, 29.54, 29.48, 29.16, 26.48, 24.81, 24.00, 22.56, 14.42. HRMS (ESI): [M+H]⁺ m/z 計算値 846.44、実測値 846.4395。

【0261】

化合物 223 の合成

【化 136】



10

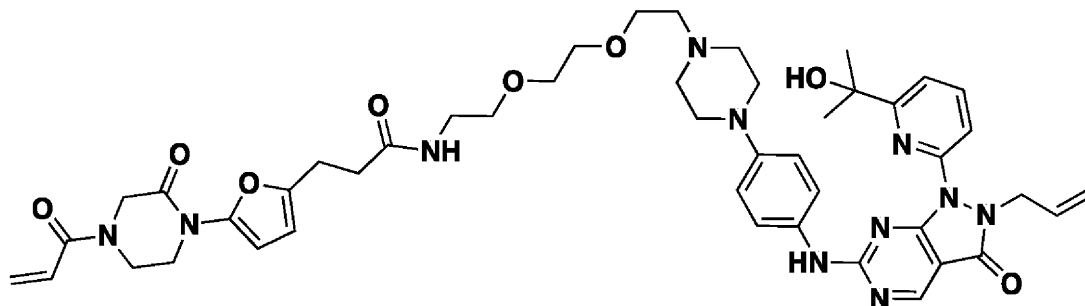
2 - アリル - 6 - ((4 - (4 - (2 - (2 - (2 - アミノエトキシ) エトキシ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 1 - (6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1, 2 - ジヒドロ - 3 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 3 - オン (中間体 14)。中間体 8 (40 mg、0.0823 mmol) を、0.5 mL の DMF 中で溶解させた。(2 - (2 - (プロモメトキシ) エトキシ) エチル) カルバミン酸 tert - ブチル (31 mg、1.2 eq、0.0987 mmol) 及び炭酸カリウム (34 mg、3.0 eq、0.247 mmol) を混合物に加え、反応物を 50 °C まで温め、一晚攪拌した。水を加え、混合物を EtOAc で 3 回抽出し、合わせた有機抽出物を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc : ヘキサン 50 : 50) による精製によって、boc 保護中間体を得た。これを即座に 3 mL の DCM 中で溶解させ、反応混合物を氷上で冷却した。1 mL のトリフルオロ酢酸を滴下して加え、溶液を室温まで温め、1 時間攪拌した。脱保護されたアミン TFA 塩を、DCM で 2 回洗浄し、真空下で乾燥させて、中間体 14 (28 mg、0.0389 mmol、収率 47%) を得た。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム - d) 10.99 (s, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.97 (t, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.60 (t, J = 8.9 Hz, 2 H), 7.50 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 5.66 (ddd, J = 16.5, 10.3, 5.6 Hz, 1 H), 5.07 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 4.90 (d, J = 17.1 Hz, 1 H), 4.75 (d, J = 6.3 Hz, 4 H), 3.87 (d, J = 4.6 Hz, 4 H), 3.76 - 3.69 (m, 4 H), 3.65 (s, 4 H), 3.39 - 3.10 (m, 8 H), 1.61 (s, 6 H)。LC/MS: [M+H]⁺ m/z 計算値 618.3、実測値 618.3。

20

30

【0262】

【化 137】



40

3 - (5 - (4 - アクリロイル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) フラン - 2 - イル

50

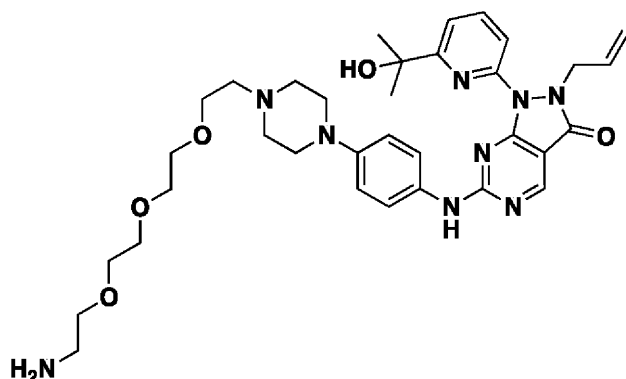
) - N - (2 - (2 - (2 - (4 - (4 - ((2 - アリル - 1 - (6 - (2 - ヒドロキシ
 プロパン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピ
 ラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) アミノ) フェニル) ピペラジン - 1 - イル
) エトキシ) エトキシ) エチル) プロパンアミド (化合物 2 2 3) 。 中間体 3 (1 9 m g
 、 0 . 0 5 5 8 m m o l) 及び中間体 1 4 (2 8 m g 、 0 . 0 3 8 9 m m o l) を、一般
 的手順 C に従ってカップリングした。加水分解後、脱保護された 3 及び中間体 1 4 を、D
 M F (0 . 5 m L) 中で溶解させた後、D I P E A (3 4 m L 、 0 . 1 9 5 m m o l) 及
 び H A T U (1 8 m g 、 0 . 0 4 6 6 m m o l) 中で溶解させた。反応物を、3 0 分間攪
 拌した。水を加え、混合物を、4 : 1 C H C l ₃ : I P A で 3 回抽出した。合わせた有
 機抽出物を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。分取 T L C (D C M 中
 の 8 % M e O H) による精製によって、固体として化合物 2 2 3 を得た (8 . 3 m g 、
 0 . 0 0 9 3 m m o l 、 収率 1 7 %) 。 ¹ H N M R (6 0 0 M H z , D M S O - d 6)
 8 . 8 3 (s , 1 H) , 8 . 0 5 (s , 1 H) , 7 . 9 7 (t , J = 5 . 8 H z , 1
 H) , 7 . 7 6 (s , 1 H) , 7 . 6 1 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 7 . 5 8 (s ,
 3 H) , 6 . 9 2 (d , J = 8 . 5 H z , 2 H) , 6 . 8 1 (d , J = 1 2 . 8 H z , 1
 H) , 6 . 2 3 - 6 . 1 5 (m , 2 H) , 6 . 1 0 (d , J = 3 . 2 H z , 1 H) , 5 .
 7 6 (d , J = 7 . 0 H z , 2 H) , 5 . 6 7 (d d t , J = 1 6 . 5 , 1 0 . 8 , 6 .
 0 H z , 1 H) , 5 . 3 1 (s , 1 H) , 5 . 0 4 - 4 . 9 7 (m , 1 H) , 4 . 8 7 -
 4 . 8 0 (m , 1 H) , 4 . 6 9 (s , 2 H) , 4 . 4 2 (s , 1 H) , 4 . 2 6 (s ,
 1 H) , 3 . 9 4 (s , 1 H) , 3 . 8 5 (s , 1 H) , 3 . 7 7 (d , J = 2 4 . 8 H
 z , 2 H) , 3 . 5 6 (t , J = 5 . 8 H z , 2 H) , 3 . 5 4 - 3 . 4 9 (m , 6 H)
 , 3 . 4 2 (t , J = 5 . 9 H z , 2 H) , 3 . 2 2 (q , J = 5 . 8 H z , 2 H) , 3
 . 0 9 (d , J = 5 . 8 H z , 4 H) , 2 . 7 9 (t , J = 7 . 6 H z , 2 H) , 2 . 5
 8 (t , J = 4 . 8 H z , 4 H) , 2 . 4 4 - 2 . 3 6 (m , 4 H) , 1 . 4 7 (s , 6
 H) , 0 . 8 6 (d , J = 7 . 4 H z , 1 H) 。 ¹³ C N M R (1 5 1 M H z , D M S
 O) 1 7 1 . 3 1 , 1 6 8 . 0 4 , 1 6 1 . 6 4 , 1 5 6 . 4 6 , 1 5 0 . 0 2 , 1
 3 9 . 2 8 , 1 3 2 . 6 8 , 1 2 8 . 7 6 , 1 1 8 . 7 2 , 1 1 5 . 9 3 , 1 0 6 . 9 3
 , 1 0 0 . 4 4 , 7 2 . 7 8 , 7 0 . 1 2 , 7 0 . 0 4 , 6 9 . 5 8 , 6 8 . 8 9 , 5 7
 . 7 2 , 5 3 . 6 3 , 4 9 . 1 4 , 4 7 . 0 7 , 4 6 . 8 8 , 4 2 . 4 6 , 3 9 . 0 7 ,
 3 3 . 6 5 , 3 0 . 9 2 , 2 9 . 4 9 , 2 3 . 8 9 , 1 4 . 4 2 。 H R M S (E S I) :
 [M + H] ⁺ m / z 計算値 8 9 2 . 4 5 、 実測値 8 9 2 . 4 4 5 4 。

10

20

30

【 0 2 6 3 】
 化合物 2 2 4 の合成
 【 化 1 3 8 】



40

2 - アリル - 6 - ((4 - (4 - (2 - (2 - (2 - (2 - アミノエトキシ) エトキシ
) エトキシ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 1 - (6 - (2 - ヒ
 ドロキシプロパン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H - ピラゾ
 ロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 3 - オン (中間体 1 5) 。 中間体 8 (4 0 m g 、 0 . 0 8
 2 3 m m o l) を、0 . 5 m L の D M F 中で溶解させた。(2 - (2 - (2 - (プロモメ

50

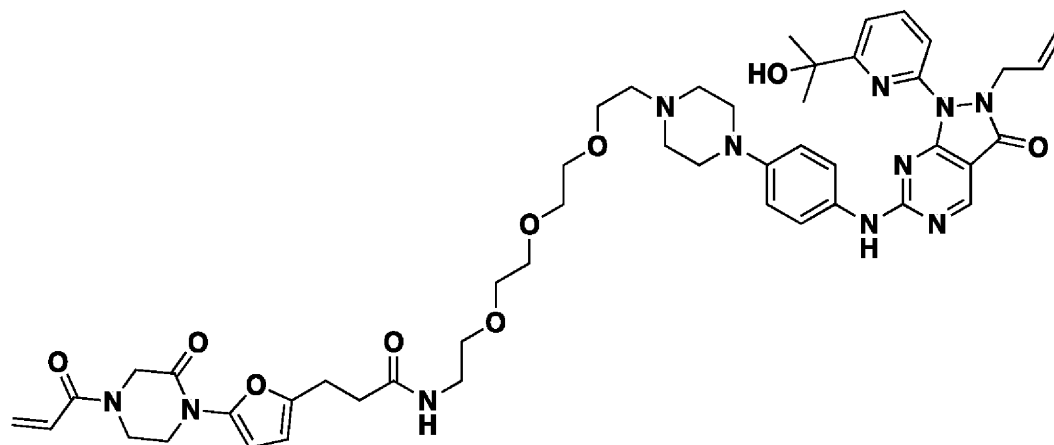
トキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)カルバミン酸 tert - ブチル (3 5 m g 、 1 . 2 e q 、 0 . 0 9 8 7 m m o l) 及び炭酸カリウム (3 4 m g 、 3 . 0 e q 、 0 . 2 4 7 m m o l) を混合物に加え、反応物を 5 0 まで温め、一晚攪拌した。水を加え、混合物を E t O A c で 3 回抽出し、合わせた有機抽出物を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (E t O A c : ヘキサン 5 0 : 5 0) による精製によって、b o c 保護中間体を得た。これを即座に 3 m L の D C M 中で溶解させ、反応混合物を氷上で冷却した。1 m L のトリフルオロ酢酸を滴下して加え、溶液を室温まで温め、1 時間攪拌した。脱保護されたアミン T F A 塩を、D C M で 2 回洗浄し、真空下で乾燥させて、油として中間体 1 5 (2 2 m g 、 0 . 0 2 7 9 m m o l 、 収率 3 4 %) を得た。¹ H N M R (3 0 0 M H z , クロロホルム - d) 1 1 . 4 4 (s , 1 H) , 8 . 7 1 (s , 1 H) , 8 . 1 0 (s , 4 H) , 8 . 0 0 (t , J = 7 . 9 H z , 1 H) , 7 . 6 5 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 7 . 5 7 (t , J = 7 . 4 H z , 3 H) , 6 . 9 1 (d , J = 8 . 6 H z , 2 H) , 5 . 6 9 (d d t , J = 1 6 . 5 , 1 0 . 1 , 6 . 2 H z , 1 H) , 5 . 1 1 (d , J = 1 0 . 1 H z , 1 H) , 4 . 9 2 (d , J = 1 7 . 1 H z , 1 H) , 4 . 7 8 (d , J = 6 . 3 H z , 2 H) , 3 . 9 8 - 3 . 7 7 (m , 5 H) , 3 . 7 7 - 3 . 6 3 (m , 9 H) , 3 . 3 3 (d , J = 5 9 . 7 H z , 8 H) , 1 . 6 4 (s , 6 H) , 1 . 2 9 (s , 1 H) . L C / M S : [M + H] ⁺ m / z 計算値 6 6 2 . 3 、実測値 6 6 2 . 4

10

【 0 2 6 4 】

【 化 1 3 9 】

20



30

3 - (5 - (4 - アクリロイル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) フラン - 2 - イル) - N - (2 - (2 - (2 - (2 - (4 - (4 - ((2 - アリル - 1 - (6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) アミノ) フェニル) ピペラジン - 1 - イル) エトキシ) エトキシ) エトキシ) エチル) プロパンアミド (化合物 2 2 4) 。 中間体 3 (1 9 m g 、 0 . 0 5 5 8 m m o l) 及び中間体 1 5 (2 2 m g 、 0 . 0 2 7 9 m m o l) を、一般的手順 C に従ってカップリングした。加水分解後、脱保護された 3 及び中間体 1 4 を、D M F (0 . 5 m L) 中で溶解させた後、D I P E A (4 9 m L 、 0 . 2 7 9 m m o l) 及び H A T U (2 1 m g 、 0 . 0 5 5 8 m m o l) 中で溶解させた。反応物を、3 0 分間攪拌した。水を加え、混合物を、4 : 1 C H C l ₃ : I P A で 3 回抽出した。合わせた有機抽出物を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。分取 T L C (D C M 中の 8 % M e O H) による精製によって、固体として化合物 2 2 4 を得た (1 0 . 0 m g 、 0 . 0 1 0 7 m m o l 、 収率 1 9 %) 。¹ H N M R (6 0 0 M H z , D M S O - d 6) 1 0 . 1 4 (s , 1 H) , 8 . 8 3 (s , 1 H) , 8 . 0 5 (s , 1 H) , 7 . 9 7 (t , J = 5 . 6 H z , 1 H) , 7 . 7 6 (d , J = 8 . 1 H z , 1 H) , 7 . 6 1 (d , J = 7 . 4 H z , 1 H) , 6 . 9 2 (d , J = 8 . 8 H z , 2 H) , 6 . 8 7 - 6 . 7 5 (m , 1 H) , 6 . 2 1 (d , J = 3 . 2 H z , 1 H) , 6 . 1 1

40

50

- 6.06 (m, 1H), 5.76 (s, 2H), 5.67 (ddt, J = 16.3, 10.2, 6.0 Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.00 (dq, J = 10.2, 1.4 Hz, 1H), 4.84 (dq, J = 17.1, 1.5 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.26 (s, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.77 (d, J = 24.9 Hz, 2H), 3.59 - 3.48 (m, 9H), 3.41 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.21 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 3.09 (d, J = 5.3 Hz, 4H), 2.83 - 2.76 (m, 2H), 2.57 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.51 (p, J = 1.9 Hz, 9H), 1.47 (s, 6H). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-d₆) 171.30, 164.62, 156.47, 150.02, 147.70, 139.28, 132.68, 128.76, 118.72, 116.75, 115.93, 106.92, 100.44, 72.78, 70.26, 70.23, 70.17, 70.08, 69.59, 68.87, 57.72, 55.38, 53.62, 49.15, 47.54, 47.07, 46.87, 42.45, 39.05, 33.64, 30.92, 23.88. HRMS (ESI): [M+H]⁺ m/z 計算値 936.47、実測値 936.4723

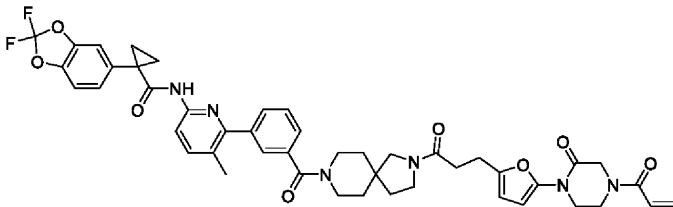
【0265】

追加の二機能性化合物は、本明細書に記載される手順に従って調製された。これらの化合物の特徴付けは下で提供される。

【0266】

N-(6-(3-(2-(3-(5-(4-アクリロイル-2-オキソピペラジン-1-イル)フラン-2-イル)プロパノイル)-2,8 ジアザスピロ[4.5]-デカン-8-カルボニル)フェニル)-5-メチルピリジン-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(化合物207)

【化140】



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 3H), 7.42 - 7.38 (m, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 7.19 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.2, 3.9 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.44 - 6.36 (m, 1H), 6.25 (dd, J = 3.2, 2.2 Hz, 1H), 6.05 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.49 - 4.36 (m, 2H), 4.06 - 3.76 (m, 5H), 3.62 - 3.17 (m, 7H), 2.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.57 (dd, J = 8.7, 6.4 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.11 (d, J = 15.1 Hz, 2H), 1.91 - 1.78 (m, 2H), 1.75 (q, J = 3.8 Hz, 2H), 1.54 - 1.39 (m, 2H), 1.17 (q, J = 4.1 Hz, 2H)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) 171.83, 170.42, 170.19, 169.97, 169.92, 164.98, 154.97, 150.26, 148.76, 144.60, 144.12, 143.62, 141.43, 139.60, 135.93, 135.85, 134.85, 131.69, 130.31, 130.23, 128.45, 127.68, 127.12, 126.82, 126.68, 126.29, 113.10, 112.42, 110.20, 107.11, 101.12,

56.64, 54.66, 44.71, 44.04, 41.63, 39.62, 36.60, 33.97, 33.08, 32.74, 31.23, 29.72, 23.40, 19.18, 17.27. 19F: (376 MHz, CDCl₃) -49.52

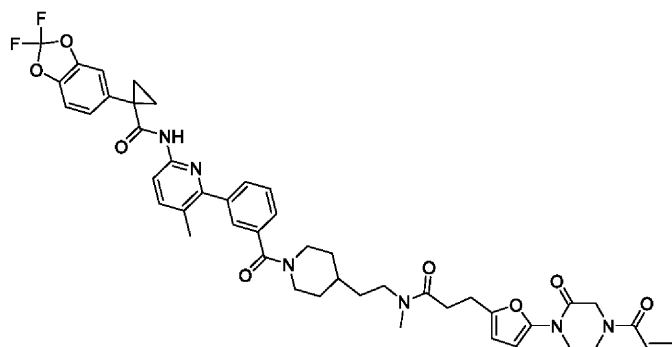
HRMS (TOF, ES+): C₄₆H₄₇F₂N₆O₈に関する m/z 計算値 (M+H) + 849.3423; 実測値 849.3419

【0267】

N-(6-(3-(4-(2-(3-(5-(4-アクリロイル-2-オキソピペラジン-1-イル)フラン-2-イル)-N-メチルプロパンアミド)-エチル)-ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-5-メチルピリジン-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (化合物208)

10

【化141】



20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.14 (s, 1H), 7.82-7.52 (m, 2H), 7.50-7.43 (m, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.23 (dt, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.2, 5.6 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 6.45-6.33 (m, 1H), 6.26 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.84-5.76 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.50-4.33 (m, 2H), 4.05-3.69 (m, 5H), 3.54-3.18 (m, 2H), 3.05-2.86 (m, 6H), 2.76 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 2.64-2.55 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.89-1.73 (m, 3H), 1.54-1.44 (m, 3H), 1.35-1.28 (m, 1H), 1.23-1.04 (m, 4H).

30

¹³C: (101 MHz, CDCl₃) 171.10, 170.9, 164.97, 150.26, 144.52, 144.15, 143.67, 134.21, 131.70, 130.05, 128.40, 127.69, 126.69, 126.31, 112.46, 110.20, 107.09, 100.97, 47.46, 45.37, 35.07, 34.92, 33.91, 33.67, 33.54, 31.86, 31.32, 29.72, 23.78, 23.55, 19.15, 17.27.

¹⁹F: (376 MHz, CDCl₃) -49.50, -49.52

40

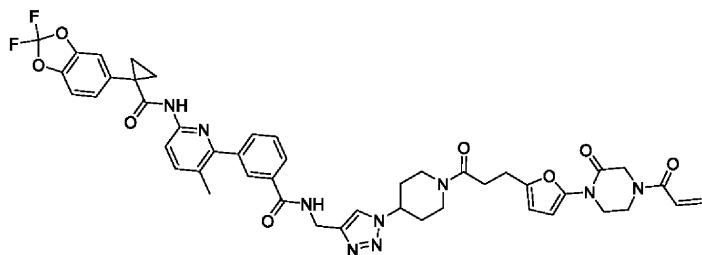
HRMS (TOF, ES+): C₄₆H₄₉F₂N₆O₈に関する m/z 計算値 (M+H) + 851.3580; 実測値 851.3572

【0268】

N-((1-(1-(3-(5-(4-アクリロイル-2-オキソピペラジン-1-イル)フラン-2-イル)プロパノイル)ピペリジン-4-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル)-3-(6-(1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)-3-メチルピリジン-2-イル)ベンズアミド (化合物209)

50

【化 1 4 2】



10

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.18 (br s, 1H), 8.01 - 7.59 (m, 5H), 7.58 - 7.44 (m, 3H), 7.23 (dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 6.39 (dd, $J = 16.7, 1.9$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.07 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.80 (dd, $J = 10.3, 1.9$ Hz, 1H), 4.78 - 4.67 (m, 3H), 4.63 (tt, $J = 11.3, 4.1$ Hz, 1H), 4.47 - 4.33 (m, 2H), 4.07 - 3.79 (m, 5H), 3.22 (ddd, $J = 14.2, 11.9, 2.8$ Hz, 1H), 2.97 (td, $J = 7.6, 2.8$ Hz, 2H), 2.90 - 2.78 (m, 1H), 2.68 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.41 - 2.13 (m, 5H), 2.01 - 1.84 (m, 2H), 1.77 (q, $J = 4.0$ Hz, 2H)

20

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) 169.91, 167.08, 164.98, 150.02, 144.71, 144.20, 143.75, 134.23, 131.97, 131.69, 129.94, 129.15, 128.68, 126.71, 126.33, 120.54, 112.46, 110.24, 107.36, 101.06, 57.82, 49.45, 46.82, 44.13, 40.51, 35.57, 32.74, 32.09, 31.98, 31.45, 23.78, 19.02, 17.43

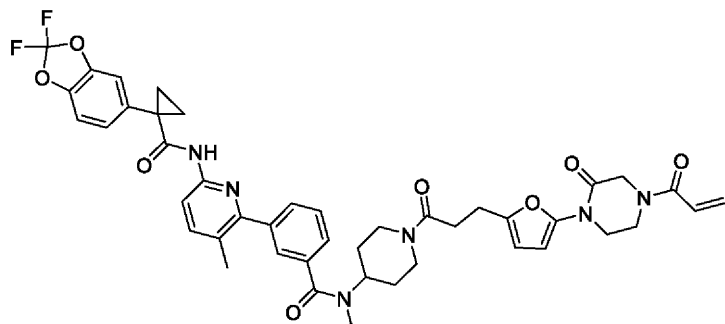
^{19}F : (376 MHz, CDCl_3) -49.46

30

HRMS (TOF, ES⁺): $\text{C}_{46}\text{H}_{46}\text{F}_2\text{N}_9\text{O}_8$ に関する m/z 計算値 ($M + H$) + 890.3437; 実測値 890.3433。

【0 2 6 9】

【化 1 4 3】



40

N - (1 - (3 - (5 - (4 - アクリロイル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) フラン - 2 - イル) プロパノイル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - (6 - (1 - (2, 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 5 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド) - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) - N - メチルベンズアミド (化合物 210)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.10 (s, 1H), 7.76 - 7.

50

5.5 (m, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 3H), 7.39 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.41 (dd, J = 16.7, 2.0 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.82 (dd, J = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.50 - 4.32 (m, 2H), 4.09 - 3.71 (m, 6H), 3.17 (s, 1H), 2.96 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.93 - 2.75 (m, 3H), 2.66 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.81 - 1.72 (m, 3H), 1.59 (s, 2H), 1.37 - 1.28 (m, 1H), 1.18 (s, 2H)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) 169.70, 164.97, 150.17, 144.62, 144.16, 143.65, 131.69, 130.14, 128.39, 126.68, 126.30, 112.46, 110.21, 107.16, 100.94, 69.02, 49.37, 44.78, 39.08, 31.50, 29.72, 23.72, 19.21, 17.26.

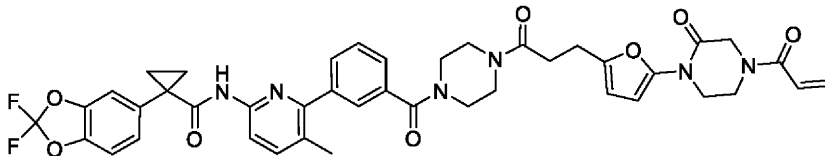
¹⁹F: (376 MHz, CDCl₃) -49.56

HRMS (TOF, ES⁺): C₄₄H₄₅F₂N₆O₈に関する m/z 計算値 (M + H) + 823.3267; 実測値 823.3247

【0270】

N-(6-(3-(4-(3-(5-(4-アクリロイル-2-オキソピペラジン-1-イル)フラン-2-イル)プロパノイル)ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)-5-メチルピリジン-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(化合物213)

【化144】



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 3H), 7.40 (dt, J = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.41 (dd, J = 16.7, 2.0 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.82 (dd, J = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 4.48 - 4.36 (m, 2H), 4.05 - 3.83 (m, 4H), 3.80 - 3.37 (m, 8H), 2.97 (dd, J = 8.8, 6.4 Hz, 2H), 2.65 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.74 (q, J = 3.9 Hz, 2H), 1.16 (q, J = 3.9 Hz, 2H)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) 171.75, 170.24, 170.14, 164.97, 155.06, 149.93, 148.92, 144.72, 144.13, 143.62, 141.11, 140.28, 135.04, 134.94, 134.23, 131.68, 130.70, 129.99, 129.14, 128.49, 128.00, 126.94, 126.84, 126.62, 126.29, 112.94, 112.44, 110.26, 107.31, 101.08, 49.46, 46.83, 39.06, 31.56, 31.19, 23.60, 19.28, 17.23

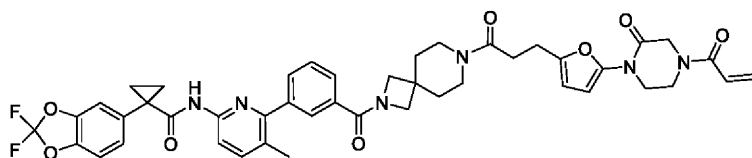
¹⁹F: (376 MHz, CDCl₃) -49.54

HRMS (TOF, ES⁺): C₄₂H₄₁F₂N₆O₈に関するm/z 計算値 (M + H) + 795.2954、実測値 795.2943

【0271】

N-(6-(3-(7-(3-(5-(4-アクリロイル-2-オキソピペラジン-1-イル)フラン-2-イル)プロパノイル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]-ノナン-2-カルボニル)フェニル)-5-メチルピリジン-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(化合物214)

【化145】



10

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80 - 7.67 (m, 2H), 7.64 - 7.58 (m, 2H), 7.52 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 16.7, 2.0 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.82 (dd, J = 10.3, 2.0 Hz, 1H), 4.51 - 4.31 (m, 2H), 4.06 - 3.80 (m, 8H), 3.66 - 3.45 (m, 2H), 3.36 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.94 (dd, J = 8.9, 6.4 Hz, 2H), 2.68 - 2.57 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.88 - 1.62 (m, 6H), 1.17 (q, J = 3.8 Hz, 2H)

20

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) 170.11, 169.84, 164.98, 150.17, 148.82, 144.61, 144.13, 143.63, 134.78, 134.23, 133.15, 131.68, 131.57, 129.98, 129.14, 128.63, 128.32, 127.64, 127.05, 126.71, 126.29, 113.07, 112.43, 110.23, 107.17, 101.05, 62.93, 58.32, 49.46, 46.77, 42.44, 39.07, 38.84, 35.67, 34.91, 34.55, 31.54, 31.21, 29.71, 23.71, 19.17, 17.38.

30

¹⁹F: (376 MHz, CDCl₃) -49.49

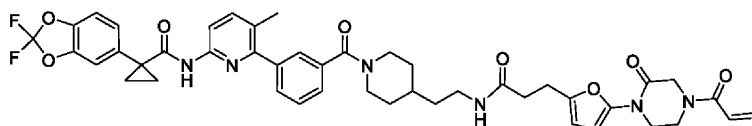
HRMS (TOF, ES⁺): C₄₅H₄₅F₂N₆O₈に関するm/z 計算値 (M + H) + 835.3267; 実測値 835.3298

【0272】

N-(6-(3-(4-(2-(3-(5-(4-アクリロイル-2-オキソピペラジン-1-イル)フラン-2-イル)プロパンアミド)エチル)ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-5-メチルピリジン-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(化合物225)

40

【化146】



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.10 (s, 1H), 7.82 - 7.

50

5.4 (m, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 7.39 (dd, J = 5.4, 3.2 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.41 (dd, J = 16.7, 2.0 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.82 (dd, J = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.51 - 4.32 (m, 2H), 4.05 - 3.72 (m, 5H), 3.25 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.99 - 2.87 (m, 3H), 2.73 (s, 1H), 2.48 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.83 - 1.72 (m, 3H), 1.57 - 1.47 (m, 2H), 1.42 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.23 - 1.00 (m, 4H)

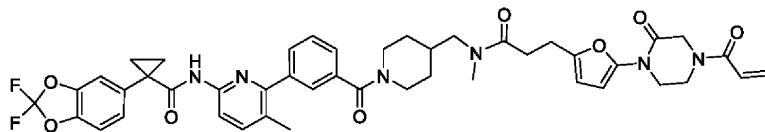
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) 171.45, 169.80, 164.99, 149.89, 148.76, 144.92, 144.14, 143.64, 136.32, 134.87, 134.24, 131.69, 130.07, 129.17, 128.37, 127.68, 127.09, 126.69, 126.26, 112.93, 112.46, 110.21, 107.37, 101.10, 47.99, 42.42, 39.06, 36.98, 36.12, 35.02, 33.69, 32.67, 31.74, 31.26, 24.26, 19.18, 17.25.

¹⁹F: (376 MHz, CDCl₃) -49.50
 HRMS (TOF, ES⁺): C₄₅H₄₇F₂N₆O₈に関する m/z 計算値 (M + H) + 837.3423、実測値 837.3448

【0273】

N - (6 - (3 - (4 - ((3 - (5 - (4 - アクリロイル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) フラン - 2 - イル) - N - メチルプロパンアミド) メチル) ピペリジン - 1 - カルボニル) フェニル) - 5 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1 - (2, 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 5 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド (化合物 215)

【化147】



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 3H), 7.38 (dt, J = 6.8, 1.9 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.40 (dd, J = 16.7, 2.0 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.05 (t, J = 3.8 Hz, 1H), 5.81 (dd, J = 10.3, 2.0 Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.48 - 4.32 (m, 2H), 4.06 - 3.69 (m, 5H), 3.40 (s, 1H), 3.27 - 3.11 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.96 - 2.91 (m, 3H), 2.81 - 2.72 (m, 1H), 2.63 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.00 - 1.87 (m, 1H), 1.79 - 1.72 (m, 3H), 1.57 - 1.40 (m, 2H), 1.20 - 1.12 (m, 3H)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) 171.85, 171.66, 169.94, 164.98, 150.27, 148.80, 144.57, 144.11, 143.60, 141.22, 136.21, 134.90, 134.23, 131.68, 130.07, 129.14, 128.44, 128.35, 127.67, 127.07, 126.71, 126.30, 112.88, 112.45, 110.22, 10

7.11, 100.95, 53.44, 49.46, 39.09, 36.61, 34.92, 31.88, 31.20, 30.53, 29.58, 23.79, 23.57, 19.24, 17.27.

^{19}F : (376 MHz, CDCl_3) -49.51

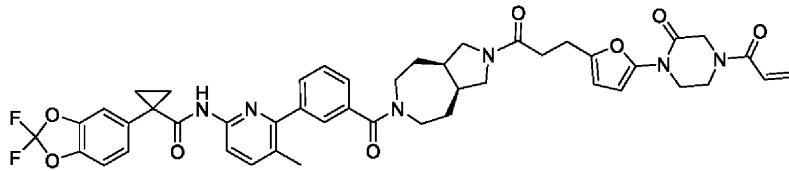
HRMS (TOF, ES+): $\text{C}_{45}\text{H}_{47}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_8$ に関する m/z 計算値 ($M+H$) + 837.3423; 実測値 837.3439

【0274】

N-(6-(3-(3aR, 8aS)-2-(3-(5-(4-アクリロイル-2-オキソピペラジン-1-イル)フラン-2-イル)プロパノイル)デカヒドロピロロ[3,4-d]アゼピン-6-カルボニル)フェニル)-5-メチルピリジン-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(化合物216)

10

【化148】



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 3H), 7.38 (dt, $J = 6.3, 2.0$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.40 (dd, $J = 16.7, 2.0$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.05 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 5.81 (dd, $J = 10.2, 2.0$ Hz, 1H), 4.52 - 4.28 (m, 2H), 4.06 - 3.79 (m, 5H), 3.74 - 3.45 (m, 4H), 3.37 - 3.25 (m, 2H), 3.22 - 3.11 (m, 1H), 2.95 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.56 (t, $J = 8.3$ Hz, 3H), 2.53 - 2.38 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.11 - 1.97 (m, 1H), 1.85 - 1.72 (m, 5H), 1.16 (q, $J = 3.9$ Hz, 2H)

20

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) 171.77, 170.94, 170.04, 164.97, 163.22, 155.29, 150.26, 148.85, 144.58, 144.11, 143.60, 141.07, 140.07, 136.55, 134.94, 134.23, 131.68, 130.08, 129.14, 128.43, 127.48, 126.99, 126.70, 126.53, 126.31, 112.89, 112.46, 110.20, 107.11, 100.98, 52.48, 51.83, 51.57, 51.14, 49.46, 47.76, 43.17, 42.94, 40.49, 39.10, 32.86, 31.20, 30.18, 23.39, 19.24, 17.26. ^{19}F : (376 MHz, CDCl_3) -49.55

30

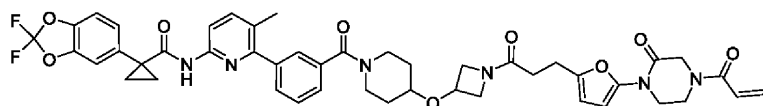
40

【0275】

N-(6-(3-(4-(1-(3-(5-(4-アクリロイル-2-オキソピペラジン-1-イル)フラン-2-イル)プロパノイル)アゼチジン-3-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-5-メチルピリジン-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(化合物217)

50

【化 1 4 9】



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 3H), 7.39 (dt, J = 7.0, 1.8 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.40 (dd, J = 16.7, 2.0 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.82 (dd, J = 10.3, 2.0 Hz, 1H), 4.50 - 4.34 (m, 3H), 4.27 - 4.16 (m, 2H), 4.12 - 3.81 (m, 7H), 3.71 - 3.54 (m, 2H), 3.45 (d, J = 21.9 Hz, 1H), 3.22 (s, 1H), 2.96 - 2.86 (m, 2H), 2.39 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.88 (s, 1H), 1.80 - 1.72 (m, 3H), 1.51 (s, 2H), 1.17 (q, J = 3.9 Hz, 2H)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) 171.78, 171.58, 169.98, 164.97, 163.22, 155.21, 149.95, 148.84, 144.63, 144.12, 143.61, 141.12, 135.90, 134.94, 134.24, 131.69, 130.25, 129.98, 129.15, 128.43, 127.63, 127.01, 126.69, 126.29, 112.89, 112.46, 110.20, 107.21, 101.04, 73.90, 65.51, 58.03, 55.96, 49.46, 46.72, 44.80, 39.10, 31.96, 31.21, 30.09, 23.25, 19.22, 17.25.

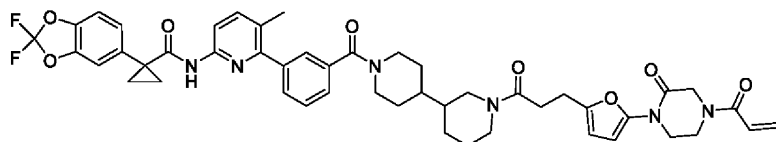
¹⁹F: (376 MHz, CDCl₃) -49.52

HRMS (TOF, ES⁺): C₄₆H₄₇F₂N₆O₉に関する m/z 計算値 (M + H) + 865.3373; 実測値 865.3416

【0276】

N - (6 - (3 - (1 - (3 - (5 - (4 - アクリロイル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル)フラン - 2 - イル)プロパノイル) - [3, 4' - ピピペリジン] - 1' - カルボニル)フェニル) - 5 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1 - (2, 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 5 - イル)シクロプロパン - 1 - カルボキサミド (化合物 211)

【化 1 5 0】



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 3H), 7.40 (t, J = 4.1 Hz, 1H), 7.25 - 7.22 (m, 1H), 7.20 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.41 (dd, J = 16.7, 2.0 Hz, 1H), 6.26 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.82 (dd, J = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.53 (t, J = 13.4 Hz, 1H), 4.48 - 4.31 (m, 2H), 4.07 - 3.70 (m, 6H), 3.02 - 2.87 (m, 4H), 2.77 - 2.68 (m, 1H), 2.63 (td, J = 7.2, 2.1 Hz, 2H), 2.53 - 2.35 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.9

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.10 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.75 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.54 (dt, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1 H), 7.48 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.22 (dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 1 H), 7.19 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 7.07 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 6.50 (s, 1 H), 6.39 (dd, $J = 16.7, 2.0$ Hz, 1 H), 6.27 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 6.19 (s, 1 H), 6.05 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 5.81 (dd, $J = 10.3, 2.0$ Hz, 1 H), 4.67 - 4.56 (m, 1 H), 4.48 - 4.33 (m, 2 H), 4.04 - 3.77 (m, 5 H), 3.49 (q, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 3.03 - 2.91 (m, 3 H), 2.67 - 2.58 (m, 2 H), 2.54 (td, $J = 12.9, 2.8$ Hz, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 1.85 - 1.72 (m, 4 H), 1.61 - 1.52 (m, 3 H), 1.21 - 1.08 (m, 4 H)

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) 171.81, 169.64, 169.34, 167.25, 164.98, 155.36, 148.90, 144.49, 144.15, 143.64, 141.04, 140.19, 134.87, 134.23, 131.83, 131.68, 128.55, 127.46, 127.00, 126.66, 126.52, 126.32, 113.00, 112.44, 110.19, 107.10, 100.88, 49.45, 45.68, 42.16, 42.04, 39.07, 37.54, 36.29, 33.83, 32.54, 32.44, 31.84, 31.76, 31.53, 31.20, 23.79, 19.15, 17.28.

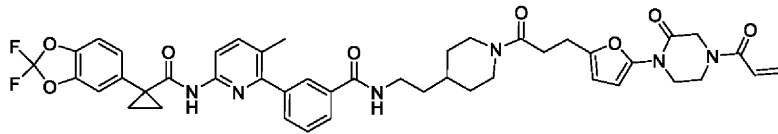
^{19}F : (376 MHz, CDCl_3) -49.53

HRMS (TOF, ES+): $\text{C}_{48}\text{H}_{51}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_8$ に関する m/z 計算値 ($M + H$) + 877.3736; 実測値 877.3794

【0277】

N-(2-(1-(3-(5-(4-アクリロイル-2-オキソピペラジン-1-イル)フラン-2-イル)プロパノイル)ピペリジン-4-イル)エチル)-3-(6-(1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)-3-メチルピリジン-2-イル)ベンズアミド(218)

【化151】



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.10 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.75 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.54 (dt, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1 H), 7.48 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.22 (dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 1 H), 7.19 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 7.07 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 6.50 (s, 1 H), 6.39 (dd, $J = 16.7, 2.0$ Hz, 1 H), 6.27 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 6.19 (s, 1 H), 6.05 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 5.81 (dd, $J = 10.3, 2.0$ Hz, 1 H), 4.67 - 4.56 (m, 1 H), 4.48 - 4.33 (m, 2 H), 4.04 - 3.77 (m, 5 H), 3.49 (q, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 3.03 - 2.91 (m, 3 H), 2.67 - 2.58 (m, 2 H), 2.54 (td, $J = 12.9, 2.8$ Hz, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 1.85 - 1.72 (m, 4 H), 1.61 - 1.52 (m, 3 H), 1.21 - 1.08 (m, 4 H)

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) 171.81, 169.64, 169.34, 167.25, 164.98, 155.36, 148.90, 144.49, 144.15, 143.64, 141.04, 140.19, 134.87, 134.23, 131.83, 131.68, 128.55, 127.46, 127.00, 126.66, 126.52, 126.32, 113.00, 112.44, 110.19, 107.10, 100.88, 49.45, 45.68, 42.16, 42.04, 39.07, 37.54, 36.29, 33.83, 32.54, 32.44, 31.84, 31.76, 31.53, 31.20, 23.79, 19.15, 17.28.

^{19}F : (376 MHz, CDCl_3) -49.52

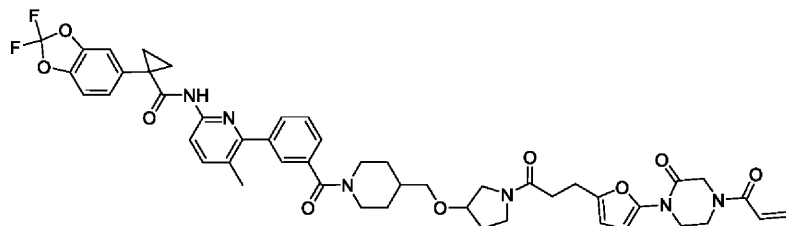
HRMS (TOF, ES+): $\text{C}_{45}\text{H}_{47}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_8$ に関する m/z 計算値 ($M + H$) + 837.3423; 実測値 837.3455

【0278】

N-(6-(3-(4-(1-(3-(5-(4-アクリロイル-2-オキソピペラジン-1-イル)フラン-2-イル)プロパノイル)ピロリジン-3-イル)オキシ)

メチル)ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-5-メチルピリジン-2-イル)-
1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)シクロプロ
パン-1-カルボキサミド(化合物212)

【化152】



10

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.09 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H),
7.68 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.47 - 7.42
(m, 3H), 7.39 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 8.2$,
1.8 Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.$
1 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.40 (dd, $J = 16.7$, 2.0 Hz,
1H), 6.26 (dd, $J = 3.2$, 1.2 Hz, 1H), 6.05 (d, $J = 3.2$
Hz, 1H), 5.81 (dd, $J = 10.2$, 2.0 Hz, 1H), 4.72 (s, 1
H), 4.48 - 4.34 (m, 2H), 4.10 - 3.75 (m, 6H), 3.66 -
3.58 (m, 1H), 3.54 - 3.39 (m, 3H), 3.34 - 3.22 (m, 2
H), 3.05 - 2.87 (m, 3H), 2.81 - 2.70 (m, 1H), 2.60 -
2.50 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.12 - 1.95 (m, 2H), 1.
94 - 1.71 (m, 5H), 1.21 - 1.04 (m, 4H)

20

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) 171.78, 170.23, 170.
.02, 169.92, 164.97, 150.29, 148.82, 144.50, 1
44.13, 143.61, 141.08, 136.23, 134.92, 134.24
, 131.69, 130.09, 128.33, 127.73, 127.69, 127.
02, 126.67, 126.31, 112.85, 112.44, 110.20, 10
7.03, 100.93, 78.63, 73.53, 73.39, 52.05, 50.9
3, 44.59, 43.69, 42.18, 39.06, 36.74, 36.70, 33
.03, 32.80, 31.66, 31.21, 29.66, 23.29, 19.25,
17.23.

30

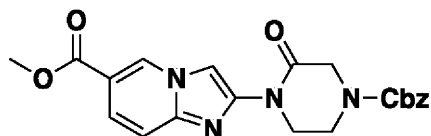
^{19}F : (376 MHz, CDCl_3) -49.51, -49.52

HRMS (TOF, ES⁺): $\text{C}_{48}\text{H}_{51}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_9$ に関する m/z 計算値 (M +
H) + 893.3686; 実測値 893.3688。

【0279】

化合物231の合成

【化153】



40

2-(4-((ベンジルオキシ)カルボニル)-2-オキソピペラジン-1-イル)イ
ミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸メチル: 2-プロモイミダゾ[1,2-
a]ピリジン-6-カルボン酸メチル(100 mg、0.39 mmol)、3-オキソピ
ペラジン-1-カルボン酸ベンジル(101 mg、0.43 mmol)、炭酸カリウム(
161 mg、1.17 mmol)、ヨウ化銅(I)(7.5 mg、0.039 mmol)
、及びN,N'-ジメチルジアミノエタン(11 mL、0.10 mmol)を合わせ、窒

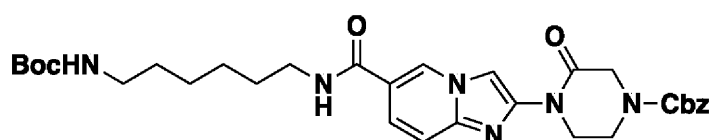
50

素下にて1, 4 - ジオキサン (2 mL) 中で溶解させた。混合物を、真空下で超音波処理することにより脱気し、窒素を2回再充填した。次に、反応物を100 で16時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム (1 mL) 及び水 (5 mL) を加え、20分間攪拌した。追加の水を加え、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。有機抽出物を合わせ、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 80 % EtOAc / Hex) により精製して、固体として標題の化合物 (62 mg、0.15 mmol、39%) を得た。LC / MS [M + H] ⁺ m / z 計算値409.14、実測値409.1。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.94 - 8.89 (m, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 7.79 (dd, J = 9.4, 1.7 Hz, 1 H), 7.54 (d, J = 9.4 Hz, 1 H), 7.45 - 7.34 (m, 5 H), 5.23 (s, 2 H), 4.43 (s, 2 H), 4.35 - 4.30 (m, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 3.92 (t, J = 5.5 Hz, 2 H) .

10

【 0 2 8 0 】

【 化 1 5 4 】



20

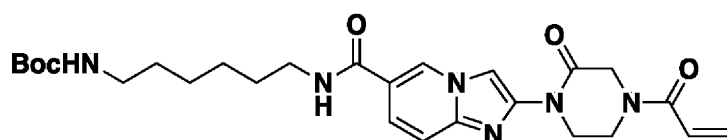
4 - (6 - ((6 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ヘキシル) カルバモイル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボン酸ベンジル : 2 - (4 - ((ベンジルオキシ) カルボニル) - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - カルボン酸メチル (60 mg、0.15 mmol) を、THF (1.5 mL) 及び二滴の MeOH 中で溶解させた。水性 LiOH (1.5 mL、0.75 mmol、0.5 M) を加え、反応混合物を2時間攪拌した。溶液を水で希釈し、HCl (1 mL、1 M) で酸性化し、DCMで3回抽出した。有機抽出物を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、カルボン酸を得て、これを、DMF (1.5 mL) 中で直接的に溶解させた。(6 - アミノヘキシル) カルバミン酸 tert - ブチル (39 mg、0.18 mmol)、DIEA (131 mL、0.75 mmol)、及び HATU (114 mg、0.30 mmol) を加え、反応物を一晩攪拌した。水を加え、混合物を EtOAc で3回抽出した。有機抽出物を合わせ、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 60 % EtOAc / Hex) により精製して、油として標題の化合物 (28 mg、0.047 mmol、31%) を得た。LC / MS [M + H] ⁺ m / z 計算値593.30、実測値593.3。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.82 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.59 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 7.49 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 7.42 - 7.29 (m, 5 H), 6.80 (s, 1 H), 4.59 (s, 1 H), 4.38 (s, 2 H), 4.28 (s, 2 H), 3.87 (t, J = 5.5 Hz, 2 H), 3.46 (q, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.17 (d, J = 6.5 Hz, 2 H), 3.00 (s, 2 H), 1.51 - 1.44 (m, 4 H), 1.42 (s, 9 H), 1.39 - 1.31 (m, 4 H) .

30

40

【 0 2 8 1 】

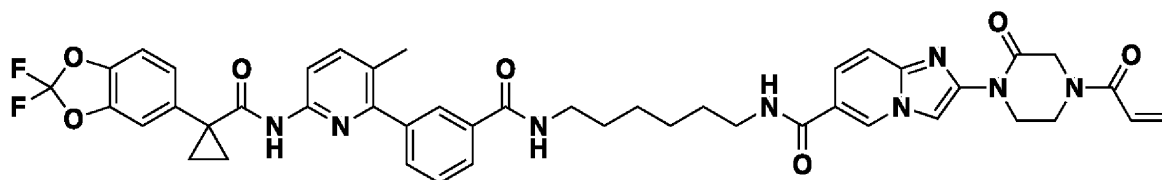
【 化 1 5 5 】



(6 - (2 - (4 - アクリロイル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1 ,

50

2 - a]ピリジン - 6 - カルボキサミド)ヘキシル)カルバミン酸 *tert* - ブチル : 4 - (6 - ((6 - ((*tert* - ブトキシカルボニル)アミノ)ヘキシル)カルバモイル)イミダゾ [1 , 2 - a]ピリジン - 2 - イル) - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボン酸ベンジル (25 mg、0.047 mmol) 及び Pd / C (6 mg、10% wt.) を、EtOH (4 mL) 中で懸濁させ、雰囲気の水素に交換し、混合物を一晩激しく撹拌した。Pd / C を濾過 (PTFE、0.45 mm) により除去し、EtOH を真空下で除去した。次に、粗製のアミンを DCM (1.5 mL) 中で溶解させ、溶液を 0 °C まで冷却した。DIEA (40 mL、0.23 mmol) を加えた後、塩化アクリロイル (10 mL、0.099 mmol) を加え、反応物を 0 °C で 20 分間撹拌した。水を加え、混合物を DCM で 3 回抽出した。有機抽出物を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 8% MeOH / DCM) により精製して、固体として標題の化合物 (20 mg、0.039 mmol、83%) を得た。LC / MS [M + H] ⁺ m / z 計算値 513.27、実測値 513.3。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.86 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.65 (d, J = 9.4 Hz, 1 H), 7.52 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 6.69 - 6.51 (m, 1 H), 6.44 (dd, J = 16.8, 1.9 Hz, 1 H), 5.85 (dd, J = 10.3, 1.9 Hz, 1 H), 4.67 (s, 1 H), 4.52 (d, J = 16.6 Hz, 2 H), 4.35 (s, 2 H), 4.03 (d, J = 29.2 Hz, 2 H), 3.49 (q, J = 6.5 Hz, 2 H), 3.25 - 3.15 (m, 2 H), 1.67 (p, J = 6.8 Hz, 2 H), 1.58 - 1.35 (m, 15 H) .
【 0 2 8 2 】
【 化 1 5 6 】



2 - (4 - アクリロイル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) - N - (6 - (3 - (6 - (1 - (2, 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 5 - イル) シクロプロパ - 2 - エン - 1 - カルボキサミド) - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) ベンズアミド)ヘキシル)イミダゾ [1, 2 - a]ピリジン - 6 - カルボキサミド (N J H - 2 - 153) : (6 - (2 - (4 - アクリロイル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1, 2 - a]ピリジン - 6 - カルボキサミド)ヘキシル)カルバミン酸 *tert* - ブチル (15 mg、0.029 mmol) を、DCM (1 mL) 中で溶解させ、TFA (0.5 mL) で処理し、30 分間撹拌した。揮発性物質を蒸発させ、粗製物を DCM で洗浄し、2 回蒸発させた。粗製のアミン及びルマカフトール (3 - (6 - (1 - (2, 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 5 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド) - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) 安息香酸、15 mg、0.032 mmol) を DMF (0.5 mL) 中で溶解させ、DIEA (25 mL、0.15 mmol) を加えた後、HATU (22 mg、0.058 mmol) を加えた。溶液を 20 分間撹拌した後、水を加え、混合物を EtOAc で 3 回抽出した。有機抽出物を合わせ、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 7% MeOH / DCM) により精製して、固体として標題の化合物 (12.7 mg、0.015 mmol、52%) を得た。HRMS (ESI) [M + H] ⁺ m / z 計算値 847.3301、実測値 847.3370。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 8.84 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.79 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.75 (dt, J = 7.8, 1.5 Hz, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.60 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.

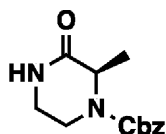
5.6 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.53 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.20 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.41 (dd, J = 16.8, 1.7 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.81 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 27.0 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.98 (d, J = 49.3 Hz, 3H), 3.47 (dq, J = 23.0, 6.5 Hz, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.73 (q, J = 3.9 Hz, 2H), 1.66 - 1.60 (m, 2H), 1.53 - 1.38 (m, 5H), 1.15 (q, J = 3.9 Hz, 2H).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) 171.7, 167.6, 164.8, 155.3, 148.9, 144.1, 143.6, 141.3, 141.0, 140.3, 134.9, 134.8, 131.9, 131.7, 128.6, 127.4, 127.0, 126.6, 126.5, 120.8, 115.7, 113.0, 112.4, 110.2, 104.0, 55.8, 43.7, 39.2, 39.1, 31.2, 29.6, 29.1, 25.4, 25.2, 19.1, 18.6, 17.2, 12.5.

【0283】

化合物230の合成

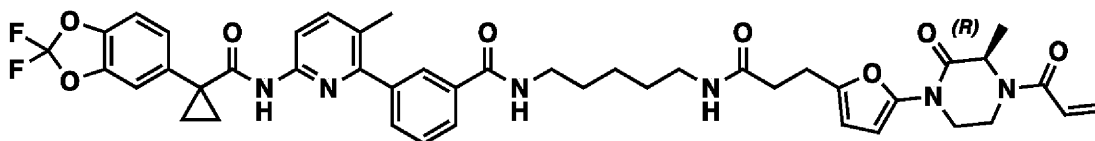
【化157】



(R)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボン酸ベンジル: 453 mg (3.28 mmol)の炭酸カリウムを3 mLのTHF中で溶解させ、5分間攪拌した。1 mLの水を反応混合物に加えた後、310 μL (2.17 mmol)のクロロギ酸ベンジルを滴下して加えた。125 mg (1.10 mmol)の(R)-3-メチルピペラジン-2-オンを加え、反応混合物を一晩攪拌した。次に、水を反応物に加え、反応混合物を酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせ、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗製の残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー(0%~80% EtOAc:ヘキサン)により精製して、固体として160 mg (0.64 mmol、収率59%)の標題の化合物を得た。LC/MS [M+H]⁺ m/z 計算値249.12、実測値249.1。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 7.47 - 7.34 (m, 5H), 6.16 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.83 - 4.63 (m, 1H), 4.38 - 4.12 (m, 1H), 3.61 - 3.42 (m, 1H), 3.31 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.63 (s, 2H).

【0284】

【化158】



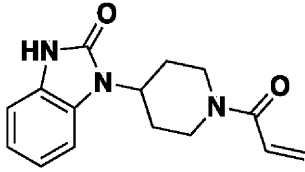
(R)-N-(5-(3-(5-(4-アクリロイル-3-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)フラン-2-イル)プロパンアミド)ペンチル)-3-(6-(1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)-3-メチルピリジン-2-イル)ベンズアミド: 160 mg (0.64 mmol)の(R)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボン酸ベンジ

ル、176 mg (0.64 mmol) の (E)-3-(5-ブロモフラン-2-イル)アクリル酸 tert-ブチル、268 mg (1.94 mmol) の炭酸カリウム、18 μ L (0.16 mmol) の N,N'-ジメチルエチレンジアミン、及び13 mg (0.068 mmol) のヨウ化銅を、3 mL のジオキサン中で溶解させ、3回脱気し、100 まで加熱し、一晚撹拌した。翌日、水を反応物に加え、反応混合物を酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせ、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗製の間mediate (R)-4-(5-(4,4-ジメチル-3-オキソペンタ-1-エン-1-イル)フラン-2-イル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボン酸ベンジルを得た。中間体を、30 mg の Pd/C (10% wt.) とともに5 mL の EtOH に加え、雰囲気の水素ガスと置き換えた。反応物を一晚激しく撹拌した。翌日、反応物をセライトに通して濾過して Pd/C を除去し、濃縮して EtOH を除去して、粗製の間mediate (R)-1-(5-(4,4-ジメチル-3-オキソペンチル)フラン-2-イル)-3-メチルピペラジン-2-オンを得た。次に、この粗製の間mediate を、500 μ L の DCM 中で即座に溶解させ、500 μ L の TFA を加え、溶液を1時間撹拌した。揮発性物質を真空下で蒸発させ、DCM (1 mL) を加え、蒸発させて、カルボン酸中間体 (R)-3-(5-(3-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)フラン-2-イル)プロパン酸を得た。この中間体を500 μ L の DMF、続いて100 μ L の DIEA 中で溶解させ、70 mg (0.13 mmol) の N-(4-アミノブチル)-3-(6-(1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)-3-メチルピリジン-2-イル)ベンズアミドを加えた後、100 mg の HATU を加えた。反応混合物を室温で1時間撹拌した。水を加え、混合物を EtOAc で3回抽出した。有機抽出物を合わせ、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗製の残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (DCM 中の 0% ~ 4% MeOH) により精製して、固体として 11.1 mg (0.013 mmol、3工程かけて収率 2%) の LEB-03-162 を得た。HRMS (ESI) [M+H]⁺ m/z 計算値 824.3345、実測値 825.3417。1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.90 - 7.79 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.56 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.14 - 7.08 (m, 1H), 6.54 (s, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.14 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 2H), 5.91 (s, 1H), 5.83 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.91 - 3.77 (m, 2H), 3.46 (p, J = 6.2 Hz, 2H), 3.25 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.94 - 2.90 (m, 4H), 2.48 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.78 (q, J = 3.9 Hz, 2H), 1.56 - 1.49 (m, 2H), 1.49 - 1.44 (m, 2H), 1.37 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 1.20 (q, J = 3.9 Hz, 2H)。13C NMR (151 MHz, DMSO) 171.69, 171.00, 166.14, 162.78, 155.91, 150.13, 149.51, 143.31, 142.59, 141.14, 140.02, 136.74, 134.87, 131.74, 128.44, 128.15, 127.98, 127.21, 127.02, 126.79, 113.56, 112.69, 110.59, 106.88, 100.60, 54.08, 42.32, 38.88, 36.25, 33.78, 31.81, 31.24, 31.16, 29.29, 29.23, 24.32, 23.97, 19.18, 18.56, 17.21, 16.16, 12.95。

【0285】

実施例 4：例示的な DUB リクルーターの合成

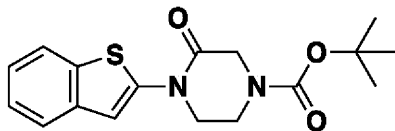
【化 1 5 9】



1 - (1 - アクリロイルピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - オン : 1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - オン (5 0 m g 、 0 . 2 3 m m o l) を 、 一般的手順 H を介してアシル化し、粗製の残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 2 0 % M e O H / D C M) により精製して、油として標題の化合物を得た (1 1 . 8 m g 、 0 . 0 4 3 m m o l 、 1 9 %) 。 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , D M S O) 1 0 . 8 7 (s , 1 H) , 7 . 2 9 - 7 . 1 7 (m , 1 H) , 7 . 0 5 - 6 . 9 5 (m , 3 H) , 6 . 8 8 (d d d , J = 1 6 . 1 , 1 0 . 5 , 3 . 3 H z , 1 H) , 6 . 1 6 (d , J = 2 . 4 H z , 1 H) , 5 . 7 0 (d d , J = 1 0 . 4 , 2 . 4 H z , 1 H) , 4 . 6 1 (d , J = 1 3 . 1 H z , 1 H) , 4 . 4 4 (t t , J = 1 2 . 0 , 3 . 9 H z , 1 H) , 4 . 2 1 (d , J = 1 3 . 8 H z , 1 H) , 3 . 2 1 (t , J = 1 3 . 3 H z , 1 H) , 2 . 7 6 (t , J = 1 2 . 9 H z , 1 H) , 2 . 3 4 - 2 . 0 7 (m , 2 H) , 1 . 7 5 (d , J = 1 2 . 4 H z , 2 H) 。 $^{13}\text{C NMR}$ (1 5 1 M H z , D M S O) 1 6 4 . 8 , 1 5 4 . 2 , 1 2 9 . 7 , 1 2 9 . 0 , 1 2 9 . 0 , 1 2 7 . 7 , 1 2 1 . 1 , 1 2 0 . 9 , 1 0 9 . 3 , 1 0 9 . 0 , 5 0 . 3 , 4 5 . 1 , 4 1 . 6 , 2 9 . 9 , 2 9 . 0 。 HRMS (E S I) : [M + H] $^+$ m / z 計算値 2 7 2 . 1 4 、実測値 2 7 2 . 1 3 9 4 。

【 0 2 8 6】

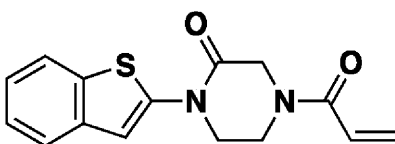
【化 1 6 0】



4 - (ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル : 2 - プロモベンゾ [b] チオフェン (1 0 0 m g 、 0 . 4 7 m m o l) を 、 一般的手順 D を介して 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (9 3 . 5 m g 、 0 . 4 7 m m o l) にカップリングし、粗製の残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 1 0 0 % E t O A c / ヘキサン) により精製して、固体 (2 2 . 3 m g 、 0 . 1 1 6 m m o l 、 1 4 %) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l 3) 7 . 8 1 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 7 . 7 2 (d , J = 7 . 7 H z , 1 H) , 7 . 3 0 (s , 2 H) , 6 . 9 2 (s , 1 H) , 4 . 4 0 (s , 2 H) , 4 . 0 1 (t , J = 5 . 4 H z , 2 H) , 3 . 9 2 (t , J = 5 . 4 H z , 2 H) , 1 . 5 4 (s , 9 H) 。 LC / MS : [M + H] $^+$ m / z 計算値 3 3 3 . 1 、実測値 3 3 3 . 1

【 0 2 8 7】

【化 1 6 1】

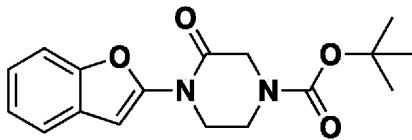


4 - アクリロイル - 1 - (ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) ピペラジン - 2 - オン : 4 - (ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボン酸

tert-ブチル (EZ-1-035) (18 mg、0.05 mmol) を脱保護し、それぞれ一般的手順 F 及び H を介してアシル化した。粗製の残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (0~100% EtOAc/Hex) により精製して、固体として標題の化合物を得た (6.6 mg、0.023 mmol、46%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) 7.86 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.45 - 7.32 (m, 1H), 7.28 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.98 - 6.77 (m, 1H), 6.21 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 5.83 - 5.74 (m, 1H), 4.50 (d, J = 68.5 Hz, 2H), 4.18 - 3.91 (m, 4H)。¹³C NMR (151 MHz, DMSO) 164.7, 142.0, 136.7, 136.2, 128.9, 128.0, 124.9, 123.9, 122.8, 122.1, 108.0, 49.2, 48.4, 47.6, 46.8。HRMS (ESI): [M+Na]⁺ m/z 計算値 309.0674、実測値 309.0667。

【0288】

【化162】



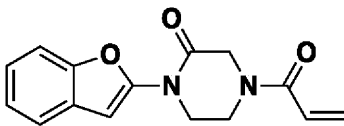
20

4-(ベンゾフラン-2-イル)-3-オキソピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル: 2-ブロモベンゾフラン (200 mg、1.02 mmol) を、一般的手順 D を介して 3-オキソピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (204.24 mg、1.02 mmol) とカップリングし、シリカゲルクロマトグラフィー (0~50% EtOAc/ヘキサン) により精製して、固体 (44.3 mg、0.14 mmol、14%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.65 - 7.52 (m, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 1H), 7.26 (dd, J = 6.0, 3.3 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.19 - 4.05 (m, 2H), 3.86 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.53 (d, J = 1.6 Hz, 9H)。LC/MS: [M+H]⁺ m/z 計算値 316.1、実測値 316.2

30

【0289】

【化163】

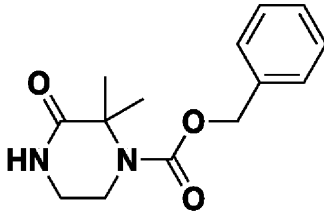


4-アクリロイル-1-(ベンゾフラン-2-イル)ピペラジン-2-オン: 4-(ベンゾフラン-2-イル)-3-オキソピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (EZ-1-044) (44.3 mg、0.14 mmol) を脱保護し、一般的手順 F 及び H を介してアシル化し、シリカゲルクロマトグラフィー (0~50% EtOAc/ヘキサン) により精製して、固体として標題の化合物を得た (9.3 mg、0.034 mmol、25%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.63 - 7.51 (m, 1H), 7.43 (dt, J = 7.1, 3.8 Hz, 1H), 7.29 (td, J = 6.3, 2.8 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 16.7, 2.2 Hz, 1H), 5.88 (dd, J = 10.1, 2.2 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.24 - 3.92 (m, 4H)。¹³C NMR (151 MHz, DMSO) 165.0, 150.1, 149.5, 129.0, 128.8, 128.1, 123.9, 123.9, 121.2, 111.1, 94.6, 49.5, 47.1, 46.6, 42.4。HRMS (E

40

50

S I) : [M + H] ⁺ m / z 計算値 271 . 1004、実測値 271 . 1078。
 【 0290 】
 【 化 164 】

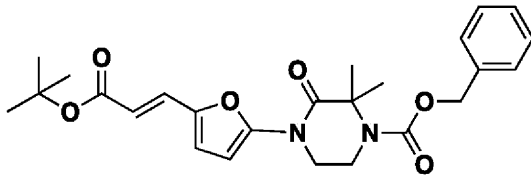


10

2,2-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-カルボン酸ベンジル: 3,3-ジメチルピペラジン-2-オン(400mg、3.12mmol)を、一般の手順Eを介してクロロギ酸ベンジルで保護し、シリカゲルクロマトグラフィー(0~10% MeOH/DCM)により精製して、粉末(492.1mg、1.88mmol、60%)を得た。1H NMR(300MHz, CDCl₃) 7.41(s, 5H), 6.02(s, 1H), 5.19(s, 2H), 3.87-3.74(m, 2H), 3.49-3.35(m, 2H), 1.75(s, 6H)。LC/MS: [M+H]⁺ m/z 計算値263.1、実測値263.1。

【 0291 】
 【 化 165 】

20

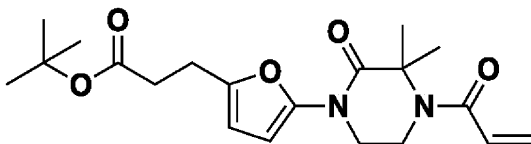


(E)-4-(5-(3-(tert-ブトキシ)-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル)フラン-2-イル)-2,2-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-カルボン酸ベンジル: (E)-3-(5-ブromoフラン-2-イル)アクリル酸 tert-ブチル(中間体2)(104mg、0.38mmol)及び2,2-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-カルボン酸ベンジル(EZ-1-050)(100mg、0.38mmol)を、一般の手順Dを介してカップリングし、シリカゲルクロマトグラフィー(0~50% EtOAc/ヘキサン)により精製して、油を得て、静置時に固化した(133.7mg、0.29mmol、77%)。1H NMR(400MHz, CDCl₃) 7.43(d, J=5.1Hz, 6H), 6.66(q, J=3.6Hz, 2H), 6.12(d, J=15.6Hz, 1H), 5.22(s, 2H), 4.04-3.98(m, 2H), 3.91(d, J=5.2Hz, 2H), 1.80(s, 6H), 1.56(d, J=4.0Hz, 9H)。LC/MS: [M+H]⁺ m/z 計算値455.2、実測値455.2

30

40

【 0292 】
 【 化 166 】



3-(5-(4-アクリロイル-3,3-ジメチル-2-オキソピペラジン-1-イル)フラン-2-イル)プロパン酸 tert-ブチル: (E)-4-(5-(3-(tert-

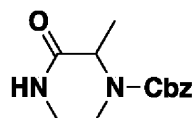
50

t - ブトキシ) - 3 - オキソプロパ - 1 - エン - 1 - イル) フラン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボン酸ベンジル (30 mg、0 . 066 mmol) を脱保護し、一般的手順 G 及び H を介してアシル化し、シリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 70 % EtOAc / ヘキサン) により精製して、油として標題の化合物を得た (7 . 2 mg、0 . 019 mmol、2 工程かけて 29 %) 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 6 . 51 (ddd, $J = 16 . 8, 10 . 6, 2 . 3 \text{ Hz}$, 1 H), 6 . 29 (t, $J = 2 . 9 \text{ Hz}$, 1 H), 6 . 23 (dt, $J = 16 . 8, 2 . 1 \text{ Hz}$, 1 H), 6 . 03 (d, $J = 3 . 2 \text{ Hz}$, 1 H), 5 . 70 (dt, $J = 10 . 5, 2 . 1 \text{ Hz}$, 1 H), 3 . 88 (dd, $J = 6 . 4, 3 . 4 \text{ Hz}$, 2 H), 3 . 78 (dd, $J = 6 . 1, 3 . 6 \text{ Hz}$, 2 H), 2 . 87 (t, $J = 7 . 6 \text{ Hz}$, 2 H), 2 . 54 (td, $J = 7 . 9, 2 . 3 \text{ Hz}$, 2 H), 1 . 83 (d, $J = 2 . 3 \text{ Hz}$, 6 H), 1 . 44 (d, $J = 2 . 3 \text{ Hz}$, 9 H) . $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, DMSO) 171 . 6, 171 . 1, 166 . 3, 149 . 1, 146 . 2, 131 . 5, 127 . 2, 107 . 2, 99 . 7, 80 . 4, 63 . 6, 47 . 5, 42 . 7, 28 . 2, 23 . 8, 23 . 5 . HRMS (ESI) : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ m/z 計算値 399 . 1896、実測値 399 . 1883 .

10

【 0293 】

【 化 167 】



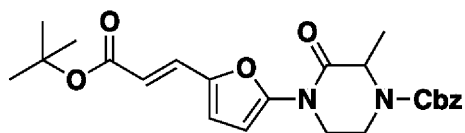
20

2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボン酸ベンジル : 3 - メチルピペラジン - 2 - オン (400 mg、3 . 5 mmol) を、一般的手順 E を介してクロロギ酸ベンジルで保護し、シリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 10 % MeOH / DCM) により精製して、固体 (123 . 9 mg、0 . 5 mmol、14 %) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 7 . 36 (s, 5 H), 5 . 96 (s, 1 H), 5 . 16 (s, 2 H), 4 . 69 (s, 1 H), 4 . 18 (s, 1 H), 3 . 47 (d, $J = 12 . 1 \text{ Hz}$, 1 H), 3 . 27 (d, $J = 12 . 2 \text{ Hz}$, 2 H), 1 . 46 (d, $J = 7 . 1 \text{ Hz}$, 3 H) . LC / MS : $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z 計算値 249 . 1、実測値 249 . 1 .

30

【 0294 】

【 化 168 】



(E) - 4 - (5 - (3 - (tert - ブトキシ) - 3 - オキソプロパ - 1 - エン - 1 - イル) フラン - 2 - イル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボン酸ベンジル : 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボン酸ベンジル (E Z - 1 - 049) (60 mg、0 . 24 mmol) 及び (E) - 3 - (5 - プロモフラン - 2 - イル) アクリル酸 tert - ブチル (66 mg、0 . 24 mmol) を、一般的手順 D を介してカップリングし、シリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 50 % EtOAc / ヘキサン) により精製して、固体 (69 . 3 mg、0 . 16 mmol、66 %) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7 . 42 (s, 5 H), 7 . 32 - 7 . 24 (m, 1 H), 6 . 70 - 6 . 62 (m, 2 H), 6 . 12 (d, $J = 15 . 4 \text{ Hz}$, 1 H), 5 . 23 (d, $J = 2 . 5 \text{ Hz}$, 2 H), 4 . 89 (s, 1 H), 4 . 35 (s, 1 H), 4 . 00 (d, $J = 13 . 9 \text{ Hz}$, 2 H), 3 . 50 (s, 1 H), 1 . 72 - 1 . 49

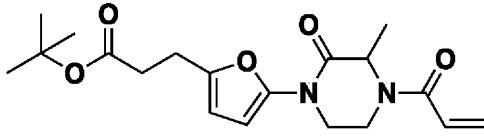
40

50

(m, 12H). LC/MS: [M+H]⁺ m/z 計算値 441.2、実測値 441.2。

【0295】

【化169】

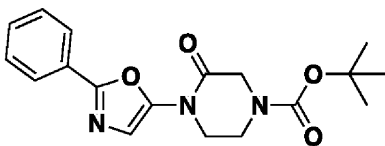


3-(5-(4-アクリロイル-3-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)フラン-2-イル)プロパン酸 tert-ブチル: 10

(E)-4-(5-(3-(tert-ブトキシ)-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル)フラン-2-イル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボン酸ベンジル(52.3mg、0.12mmol)を脱保護し、一般的手順G及びHを介してアシル化し、シリカゲルクロマトグラフィー(0~100% EtOAc/ヘキサン)により精製して、油として標題の化合物を得た(17.9mg、0.05mmol、2工程かけて42%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 6.66-6.51(m, 1H), 6.46(d, J=16.7Hz, 1H), 6.32(d, J=3.2Hz, 1H), 6.07(dd, J=3.2, 1.0Hz, 1H), 5.84(d, J=9.8Hz, 1H), 4.74(s, 1H), 4.23-3.23(m, 4H), 2.91(t, J=7.6Hz, 2H), 2.57(dd, J=8.2, 6.9Hz, 3H), 1.63(s, 3H), 1.47(s, 9H)。¹³C NMR(151MHz, DMSO) 171.6, 167.6, 164.2, 149.5, 145.9, 128.7, 128.2, 107.2, 100.7, 80.4, 60.2, 54.5, 52.0, 48.2, 33.4, 28.2, 23.5, 17.0。HRMS(ESI): [M+Na]⁺ m/z 計算値 385.1739、実測値 385.1728。 20

【0296】

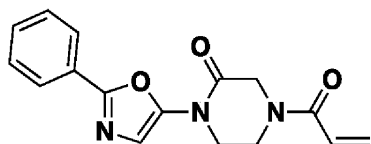
【化170】



3-オキソ-4-(2-フェニルオキサゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル: 5-ブロモ-2-フェニルオキサゾール(50mg、0.22mmol)を、一般的手順Dを介して3-オキソピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(44.7mg、0.22mmol)とカップリングし、シリカゲルクロマトグラフィー(0~60% EtOAc/ヘキサン)により精製して、固体(40.4mg、0.117mmol、54%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 8.05-7.98(m, 2H), 7.49(dd, J=5.7, 1.8Hz, 3H), 7.38(s, 1H), 4.36(s, 2H), 4.04(t, J=5.4Hz, 2H), 3.89(t, J=5.3Hz, 2H), 1.55(s, 9H)。LC/MS: [M+H]⁺ m/z 計算値 344.2、実測値 344.1。 40

【0297】

【化171】



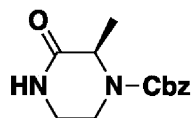
4 - アクリロイル - 1 - (2 - フェニルオキサゾール - 5 - イル) ピペラジン - 2 - オン : 3 - オキソ - 4 - (2 - フェニルオキサゾール - 5 - イル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (40 . 4 mg、0 . 117 mmol) を脱保護し、一般的手順 F 及び H を介してアシル化し、シリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 80 % EtOAc / ヘキサン) により精製して、固体として標題の化合物を得た (34 . 6 mg、0 . 116 mmol、2 工程かけて 45 %)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8 . 01 (dd, J = 6 . 8, 3 . 0 Hz, 2 H), 7 . 54 - 7 . 46 (m, 3 H), 7 . 39 (s, 1 H), 6 . 59 (s, 1 H), 6 . 54 - 6 . 42 (m, 1 H), 5 . 90 (d, J = 11 . 6 Hz, 1 H), 4 . 53 (s, 2 H), 4 . 10 (s, 4 H) . ¹³C NMR (151 MHz, DMSO) 164 . 6, 155 . 1, 146 . 6, 130 . 8, 129 . 6, 128 . 9, 128 . 3, 128 . 1, 127 . 1, 125 . 9, 116 . 2, 49 . 4, 47 . 2, 46 . 9 . HRMS (ESI) : [M + H]⁺ m / z 計算値 298 . 1113、実測値 298 . 1187。

10

20

【0298】

【化172】

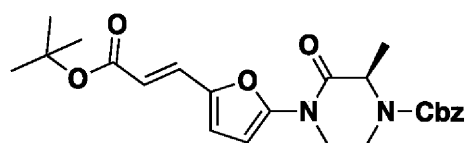


(R) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボン酸フェニル : (R) - 3 - メチルピペラジン - 2 - オン (100 mg、0 . 88 mmol) を、一般的手順 E を介してクロロギ酸ベンジル (186 mL、0 . 876 mmol) で保護し、シリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 100 % EtOAc / ヘキサン) により精製して、固体 (47 . 2 mg、0 . 25 mmol、22 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 6 . 15 (s, 1 H), 5 . 21 (s, 2 H), 4 . 73 (s, 1 H), 4 . 24 (s, 1 H), 3 . 51 (d, J = 12 . 5 Hz, 1 H), 3 . 31 (d, J = 12 . 6 Hz, 2 H), 1 . 50 (d, J = 7 . 0 Hz, 3 H) . LC / MS : [M + H]⁺ m / z 計算値 248 . 1、実測値 248 . 1

30

【0299】

【化173】



40

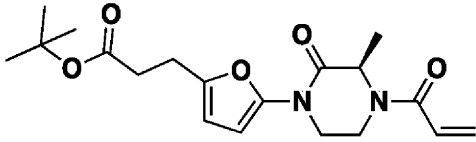
(R, E) - 4 - (5 - (3 - (tert - ブトキシ) - 3 - オキソプロパ - 1 - エン - 1 - イル) フラン - 2 - イル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボン酸ベンジル : (R) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボン酸フェニル (44 . 6 mg、0 . 18 mmol) を、一般的手順 D を介して (E) - 3 - (5 - プロモフラン - 2 - イル) アクリル酸 tert - ブチル (49 . 1 mg、0 . 18 mmol) にカップリングし、シリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 35 % EtOAc / ヘキサン) によ

50

り精製して、油 (56.7 mg、0.13 mmol、72%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.42 (d, J = 5.3 Hz, 5H), 7.30 (s, 1H), 6.74 - 6.62 (m, 2H), 6.12 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 4.89 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.49 (s, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.56 (d, J = 5.5 Hz, 9H)。LC/MS: [M+H]⁺ m/z 計算値 441.2、実測値 441.2。

【0300】

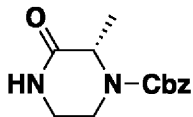
【化174】



(R)-3-(5-(4-アクリロイル-3-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)フラン-2-イル)プロパン酸 tert-ブチル: (R,E)-4-(5-(3-(tert-ブトキシ)-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル)フラン-2-イル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボン酸ベンジル (31.2 mg、0.07 mmol) を脱保護し、一般的手順 F 及び H を介してアシル化し、シリカゲルクロマトグラフィー (0~100% EtOAc/ヘキサン) により精製して、固体として標題の化合物を得た (18.9 mg、0.052 mmol、2工程かけて68%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 6.65 - 6.40 (m, 2H), 6.33 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.90 - 5.81 (m, 1H), 4.76 (s, 1H), 3.93 - 3.34 (m, 4H), 2.92 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.58 (dd, J = 8.3, 6.8 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.48 (s, 9H)。¹³C NMR (151 MHz, DMSO) 171.6, 167.6, 164.2, 149.4, 145.9, 128.7, 128.2, 107.2, 100.6, 80.4, 52.0, 48.2, 47.2, 33.4, 28.2, 23.5。HRMS (ESI): [M+Na]⁺ m/z 計算値 385.1739、実測値 385.1730。

【0301】

【化175】



(S)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボン酸ベンジル: (S)-3-メチルピペラジン-2-オン (100 mg、0.88 mmol) を、一般的手順 E を介してクロロギ酸ベンジル (149.4 mg、0.88 mmol) で保護し、シリカゲルクロマトグラフィー (0~100% EtOAc/ヘキサン) により精製して、白色固体 (89.4 mg、0.36 mmol、41%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.40 (d, J = 4.6 Hz, 5H), 6.13 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.53 (s, 1H), 3.31 (d, J = 12.5 Hz, 2H)。LC/MS: [M+H]⁺ m/z 計算値 248.1、実測値 248.1。

【0302】

10

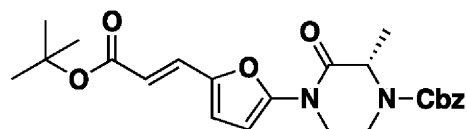
20

30

40

50

【化176】



(S, E) - 4 - (5 - (3 - (tert - ブトキシ) - 3 - オキソプロパ - 1 - エン - 1 - イル) フラン - 2 - イル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボン酸ベンジル : (S) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボン酸ベンジル (E Z - 1 - 0 6 3) (4 1 . 6 m g 、 0 . 1 7 m m o l) を、一般的手順 D を介して (E) - 3 - (5 - プロモフラン - 2 - イル) アクリル酸 tert - ブチル (E Z - 1 - 0 4 8) (4 6 . 8 m g 、 0 . 1 7 m m o l) にカップリングし、シリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 5 0 % EtOAc / ヘキサン) により精製して、透明な黄色油 (4 1 . 3 m g 、 0 . 0 9 m m o l 、 5 6 %) を得た。

10

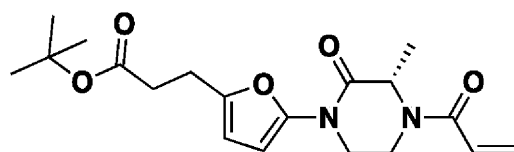
¹H NMR (3 0 0 M H z , C D C l 3) 7 . 4 5 - 7 . 3 7 (m , 5 H) , 7 . 3 1 (d , J = 1 . 3 H z , 1 H) , 6 . 7 2 - 6 . 6 1 (m , 2 H) , 6 . 1 2 (d , J = 1 5 . 6 H z , 1 H) , 5 . 2 3 (d , J = 1 . 3 H z , 2 H) , 4 . 9 0 (s , 1 H) , 4 . 3 4 (s , 1 H) , 4 . 0 5 - 3 . 9 2 (m , 2 H) , 3 . 4 9 (s , 1 H) , 1 . 6 2 (s , 3 H) , 1 . 5 6 (d , J = 3 . 1 H z , 9 H) .

20

LC / MS : [M + H] ⁺ m / z 計算値 4 4 1 . 2 、実測値 4 4 1 . 2 .

【0303】

【化177】



(S) - 3 - (5 - (4 - アクリロイル - 3 - メチル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) フラン - 2 - イル) プロパン酸 tert - ブチル : (S , E) - 4 - (5 - (3 - (tert - ブトキシ) - 3 - オキソプロパ - 1 - エン - 1 - イル) フラン - 2 - イル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボン酸ベンジル (3 5 . 4 m g 、 0 . 0 8 m m o l) を脱保護し、一般的手順 F 及び H を介してアシル化し、シリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 1 0 0 % EtOAc / ヘキサン) により精製して、透明な無色油として標題の化合物を得た (1 6 . 9 m g 、 0 . 0 4 7 m m o l 、 2 工程かけて 5 8 %) .

30

¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l 3) 6 . 6 3 - 6 . 4 1 (m , 2 H) , 6 . 3 2 (d , J = 3 . 4 H z , 1 H) , 6 . 0 7 (d , J = 3 . 5 H z , 1 H) , 5 . 8 5 (d , J = 1 0 . 3 H z , 1 H) , 4 . 7 7 (s , 2 H) , 3 . 8 8 (s , 2 H) , 3 . 3 4 (s , 1 H) , 2 . 9 1 (t , J = 7 . 5 H z , 2 H) , 2 . 5 8 (d t , J = 8 . 8 , 5 . 2 H z , 2 H) , 1 . 7 4 (s , 3 H) , 1 . 4 8 (d , J = 4 . 0 H z , 9 H) .

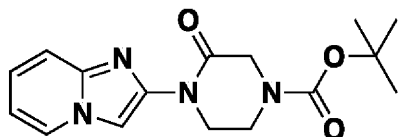
40

¹³C NMR (1 5 1 M H z , D M S O) 1 7 1 . 6 , 1 6 4 . 2 , 1 4 9 . 5 , 1 4 5 . 9 , 1 2 8 . 7 , 1 2 8 . 1 , 1 0 7 . 2 , 1 0 0 . 7 , 8 0 . 4 , 5 4 . 4 , 5 2 . 0 , 4 8 . 2 , 3 3 . 4 , 2 8 . 2 , 2 3 . 5 .

HRMS (E S I) : [M + N a] ⁺ m / z 計算値 3 8 5 . 1 7 3 9 、実測値 3 8 5 . 1 7 2 6 .

【0304】

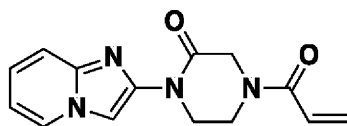
【化178】



4 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル : 2 - プロモイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン (50 mg、0 . 25 mmol) を、一般的手順 D を介して 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (50 . 8 mg、0 . 25 mmol) にカップリングし、シリカゲルクロマトグラフィ (0 ~ 80 % EtOAc / ヘキサン) により精製して、透明な無色油 (35 . 7 mg、0 . 11 mmol、45 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8 . 33 (s, 1 H), 8 . 15 (d, J = 6 . 7 Hz, 1 H), 7 . 54 (d, J = 9 . 1 Hz, 1 H), 7 . 22 (ddd, J = 8 . 7, 6 . 9, 1 . 4 Hz, 1 H), 6 . 85 (td, J = 6 . 8, 1 . 3 Hz, 1 H), 4 . 34 (s, 2 H), 4 . 31 (t, J = 5 . 5 Hz, 2 H), 3 . 83 (t, J = 5 . 4 Hz, 2 H), 1 . 53 (s, 9 H) . LC / MS : [M + H]⁺ m / z 計算値 317 . 2、実測値 317 . 2。

【0305】

【化179】



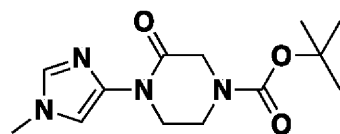
4 - アクリロイル - 1 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 2 - オン : 4 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (23 . 4 mg、0 . 074 mmol) を脱保護し、一般的手順 F 及び H を介してアシル化し、シリカゲルクロマトグラフィ (0 ~ 100 % EtOAc / ヘキサン) により精製して、灰白色固体として標題の化合物を得た (3 . 8 mg、0 . 014 mmol、2 工程かけて 19 %)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8 . 32 (s, 1 H), 8 . 15 (d, J = 6 . 9 Hz, 1 H), 7 . 55 (d, J = 9 . 0 Hz, 1 H), 7 . 24 (t, J = 7 . 9 Hz, 1 H), 6 . 87 (t, J = 6 . 8 Hz, 1 H), 6 . 62 (s, 1 H), 6 . 46 (d, J = 16 . 7 Hz, 1 H), 5 . 86 (d, J = 10 . 5 Hz, 1 H), 4 . 53 (d, J = 23 . 7 Hz, 2 H), 4 . 38 (s, 2 H), 4 . 04 (d, J = 33 . 0 Hz, 2 H) .

HRMS (ESI) : [M + H]⁺ m / z 計算値 271 . 1117、実測値 271 . 1190。

【0306】

【化180】



4 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル : 4 - プロモ - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール (155 mL、1 . 55 mmol) を、一般的手順 D を介して 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (311 mg、1 . 55 mmol) にカップリングし、粗製の残渣を、

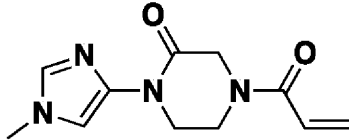
シリカゲルクロマトグラフィー（0～100% EtOAc/Hex）により精製して、固体（412mg、1.47mmol、95%）を得た。

$^1\text{H NMR}$ （400MHz, CDCl_3 ） 7.58 - 7.50 (m, 1H), 7.39 - 7.26 (m, 1H), 4.27 (d, $J = 9.5\text{ Hz}$, 2H), 4.18 - 4.06 (m, 3H), 3.80 - 3.61 (m, 4H), 1.51 (d, $J = 4.1\text{ Hz}$, 9H)。

LC/MS: $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z 計算値 281.2、実測値 281.2。

【0307】

【化181】



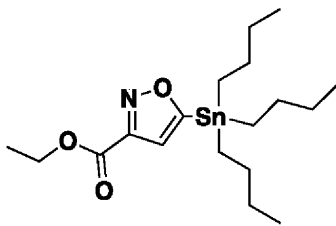
10

4-アクリロイル-1-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)ピペラジン-2-オン：4-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-3-オキソピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（100mg、0.36mmol）を脱保護し、一般的手順F及びHを介してアシル化し、粗製の残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（0～10% MeOH/DCM）により精製して、固体として標題の化合物を得た（27.7mg、0.12mmol、33%）。 $^1\text{H NMR}$ （300MHz, CDCl_3 ） 7.54 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.44 (dd, $J = 16.7, 2.0\text{ Hz}$, 1H), 5.88 - 5.81 (m, 1H), 4.46 (d, $J = 16.0\text{ Hz}$, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.99 (d, $J = 23.0\text{ Hz}$, 2H), 3.73 (s, 3H)。 $^{13}\text{C NMR}$ （151MHz, DMSO ） 163.4, 162.9, 138.9, 133.9, 128.6, 128.5, 128.2, 46.9, 44.9, 42.6, 33.7。HRMS (ESI): $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z 計算値 235.1117、実測値 235.1190。

20

【0308】

【化182】



30

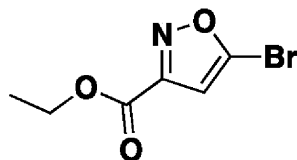
5-(トリブチルスタニル)イソキサゾール-3-カルボン酸エチル：無水DCM（15mL）中で溶解されたエチル-2-クロロ-2(ヒドロキシイミノアセテート)（481mg、3.17mmol）、炭酸カリウム（482.5mg、3.5mmol）及びトリブチル(エチニル)スタナン（872mL、3.17mmol）を加え、室温で一晩攪拌した。次に、反応物を水でクエンチし、DCMで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機層を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（0～10% EtOAc/ヘキサン）により精製して、油として生成物を得た（753mg、1.75mmol、55%）。 $^1\text{H NMR}$ （400MHz, CDCl_3 ） 6.84 (s, 1H), 4.48 (q, $J = 7.1\text{ Hz}$, 2H), 1.70 - 1.10 (m, 27H), 0.94 (s, 3H)。

40

【0309】

50

【化183】

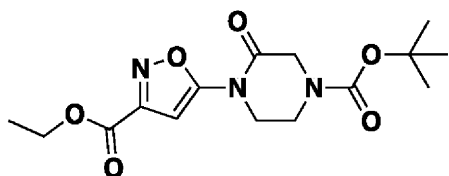


5 - プロモイソキサゾール - 3 - カルボン酸エチル Br_2 (134 mL、2.62 mmol) を、DCM (10 mL) 中で溶解された 5 - (トリブチルスタンニル) イソキサゾール - 3 - カルボン酸エチル (753 mg、1.74 mmol) 及び炭酸ナトリウム (203 mg、1.91 mmol) の溶液に加え、室温で一晩攪拌した。次に、反応混合物を飽和チオ硫酸ナトリウム (8 mL) でクエンチした後、DCM で抽出し、塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (0 ~ 15% EtOAc / ヘキサン) により精製して、透明な無色油 (241.8 mg、1.1 mmol、63%) を得て、静置時に結晶化した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 6.76 (s, 1H), 4.49 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.47 (dt, $J = 9.6, 6.9$ Hz, 3H)。

10

【0310】

【化184】



20

5 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル) - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボン酸エチル

無水ジオキサン (3 mL) を、5 - プロモイソキサゾール - 3 - カルボン酸エチル (EZ - 1 - 091) (94.6 mg、0.43 mmol)、3 - オキソピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (0.43 mmol、86.1 mg)、炭酸セシウム (280.2 mg、0.86 mmol)、Xantphos (19 mg、0.032 mmol)、 $\text{Pd}(\text{dba})_3$ (10 mg、0.011 mmol) を含有する N_2 でフラッシングされたバイアルに加え、懸濁液を脱気した。反応混合物を 90 で一晩攪拌した。生成物を EtOAc で抽出し、塩水で洗浄し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (0 ~ 75% EtOAc / ヘキサン) により精製して、透明な黄色油 (14 mg、0.04 mmol、9.6%) を得た。

30

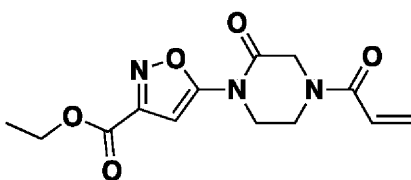
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 4.48 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.13 (q, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.91 - 3.84 (m, 2H), 1.54 (d, $J = 2.8$ Hz, 9H), 1.46 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

40

LC / MS : $[\text{M} + \text{H}]^+$ m / z 計算値 340.1、実測値 340。

【0311】

【化185】



5 - (4 - アクリロイル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) イソキサゾール - 3 - カ

50

ルボン酸エチル：

5 - (4 - (t e r t - ブトキシカルボニル) - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) イソオキサゾール - 3 - カルボン酸エチル (E Z - 1 - 0 9 7) (1 4 m g , 0 . 0 4 m m o l) を脱保護し、それぞれ一般的手順 F 及び H を介してアシル化し、粗製の残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 1 0 0 % E t O A c / ヘキサン) により精製して、透明な無色油として標題の化合物を得た (5 . 0 m g , 0 . 0 1 7 m m o l , 4 2 %) 。
 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l 3) 7 . 0 1 (s , 1 H) , 6 . 5 7 (s , 1 H) , 6 . 4 7 (d d , J = 1 6 . 8 , 2 . 0 H z , 1 H) , 5 . 9 0 (d d , J = 1 0 . 1 , 2 . 0 H z , 1 H) , 4 . 5 6 (s , 2 H) , 4 . 4 8 (q , J = 7 . 1 H z , 2 H) , 4 . 1 8 (d , J = 5 . 3 H z , 2 H) , 4 . 0 7 (s , 2 H) , 1 . 4 6 (t , J = 7 . 1 H z , 3 H) 。
 $^{13}\text{C NMR}$ (1 5 1 M H z , D M S O) 1 7 3 . 4 , 1 4 4 . 1 , 1 4 3 . 7 , 1 3 5 . 1 , 1 2 1 . 6 , 1 1 9 . 5 , 1 1 8 . 2 , 1 1 7 . 4 , 6 4 . 5 , 4 4 . 7 , 2 7 . 3 , 1 6 . 5 , 9 . 9 。
 HRMS (E S I) : [M + N a] ⁺ m / z 計算値 3 1 6 . 0 9 0 9 、実測値 3 1 6 . 0 9 0 7 。

10

【 0 3 1 2 】

実施例 5 : D U B リクルーター - デュピキチナーゼ相互作用のバイオ - N M R 分析

全ての N M R スペクトルは、z - 勾配を有する 5 m m Q C I - F クライオプローブを備えた B r u k e r 6 0 0 M H z 分光計上で記録され、温度は、全ての実験の間に 2 9 8 K で一定に維持された。O T U B 1 に結合する化合物及び E 2 リガーゼを探索するために、 $^1\text{H} - 1\text{D}$ 及び $^{13}\text{C} - \text{S O F A S T} - \text{H M Q C}$ 実験を、1 6 0 μL の 5 0 μM { U } - 2 H , $^1\text{H} / ^{13}\text{C} - \text{メチル} - \text{I l e} / \text{L e u} / \text{V a l} / \text{A l a}$ (I L V A) 、 { U } - ^{15}N 標識された O T U B 1 、 2 5 m M d - T r i s 、 p H 7 . 5 、 1 5 0 m M N a C l 、 5 % D ₂ O (ロック用) 、 1 0 0 μM D S S (内部標準) 、 7 5 μM D U B リクルーター (化合物 1 0 0) (1 0 0 % d ₆ - D M S O 中で溶解される ; 化合物結合試験用) 及び / 又は 1 0 0 μM E 2 D 2 / U b - E 2 D 2 (リガーゼ結合試験用) で充填された 3 m m N M R チューブを使用して実行した。化合物の O T U B 1 への完全な結合を可能にするために、約 4 0 時間のインキュベーション期間が選択された。十分な体積の純粋な d ₆ - D M S O 及び / 又は E 2 緩衝液による参照スペクトルを、溶媒に誘導される作用を取り除くために記録し、いずれのスペクトル変化もタンパク質酸化に関連しないことを確認するために 4 0 時間後に実験を繰り返した。

20

30

【 0 3 1 3 】

実施例 6 : 三元複合体形態のネイティブ質量分析

ネイティブ質量分析実験は、ナノエレクトロスプレーイオン化源 (A d v i o n T r i V e r s a N a n o M a t e) を備えた T h e r m o Q E U H M R 上で実施された。まず、組換え O T U B 1 を 1 5 0 m M 酢酸アンモニウム、1 0 0 μM M g C l ₂ 、及び 1 0 0 μM A T P p H 6 . 7 に緩衝液交換した。次に、4 μM O T U B 1 を、D M S O 、 D U B リクルーター化合物 1 0 0 (1 0 0 μM) 、又は D U B T A c 化合物 2 0 0 (1 0 0 μM) のいずれかと室温で 2 4 時間プレインキュベートした。2 4 時間後、同じ緩衝液中の 4 μM C F T R を、D M S O 又は 5 0 μM 化合物のいずれかと 2 μM の各タンパク質の最終濃度のために O T U B 1 溶液に加えた。次に、溶液を、質量分析計上での分析の前に 3 0 分間インキュベートした。質量スペクトルを、1 0 0 0 ~ 8 0 0 0 m / z の質量範囲を有する陽イオンモードにおいて記録した。次に、各スペクトルをデコンボリュートし、関連するピークを積分して、形成された三元複合体の % を決定した。全ての実験を三つ組で実施した。

40

【 0 3 1 4 】

実施例 7 : ヒト気管支上皮細胞における経上皮コンダクタンズアッセイ

D F 5 0 8 - C F T R 変異を有する嚢胞性線維症 (C F) 患者由来のヒト気管支上皮細胞 (H B E C) を、S i n g l e Q u o t s 栄養補助剤及び増殖因子 (L o n z a 、 # C C - 3 1 7 0) を伴う気管支上皮細胞増殖基本培地 (B E G M) 中において 3 7 及び 5 % C O ₂ で培養した。細胞を、1 週間細胞培養フラスコ (C o r n i n g 、 # 4 3 0 6 4

50

1 U) 中で維持し、培地を2~3日毎に置き換えた。細胞を、ダルベッコリン酸緩衝食塩水(Thermo Fisher Scientific、#14040141)で洗浄し、0.05%トリプシン-EDTA(Thermo Fisher Scientific、#25300120)で5~10分間トリプシン処理し、その後トリプシン中和溶液(TNS、Thermo Fisher Scientific、#R002100)を加えた。細胞を、300xgで5分間ペレット化し、ダルベッコ改変イーグル培地(DMEM、Thermo Fisher Scientific、#11965092)とともにBEGM中で再懸濁させ、24ウェルtranswellプレート(Corning、#3526)中においてプレート当たり100万細胞で蒔いた。細胞を、2~3日毎に培地を交換しながら1週間DMEMを伴うBEGM中において液内で増殖させ、その時点で、それらを気液界面(ALI)に移し、さらに2週間増殖させた後、使用準備済になった。

10

【0315】

細胞を、実験の前にDMSO溶媒、10 μ M ルマカフトール又は10 μ M DUBTACのいずれかで24時間処理した。次に、細胞を、20mM HEPES(Thermo Fisher Scientific、#15630080)pH7.4を伴うハムF12緩衝液(Thermo Fisher Scientific、#21700075)中の液内に置き、アッセイ系にのせた。経上皮抵抗は、24チャンネル経上皮電流固定増幅器(TECC-24、EP Design、Bertem、Belgium)を使用して記録された。抵抗測定値は、およそ6分の間隔で取得された。4つの値を取得してベースライン抵抗を決定し、別の4つの測定値を、以下の添加の各々の後に取得した：頂端部に加えられた10 μ M アミロライド(Millipore Sigma、#A7410)、頂端部に加えられた20 μ M フォルスコリン(Millipore Sigma、#F6886)、及び頂端部と側底部の両方に加えられた0.5 μ M アイバカフトール。次に、CFTR阻害剤172(Millipore Sigma、#219672)を加え、最終的に6つの測定値が取得された。経上皮コンダクタンス(G)は、抵抗測定値から計算された($G = 1/R$)。上皮単層を通過する塩素イオン輸送は、CFTRにより媒介され、それにより機能性CFTRの活性化又は阻害によって、経上皮コンダクタンスにおいて変化をもたらす。この様式において、Gを使用して、化合物添加による機能性CFTR発現及びCFTRの機能的レスキューを測定することができる。

20

30

40

50

【 図 面 】

【 図 1 】

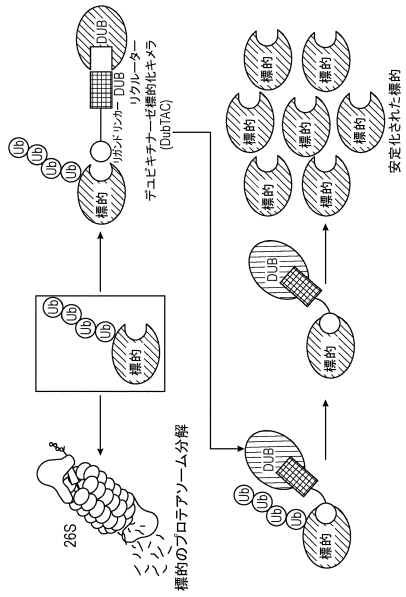


図1

【 図 2 A - B 】

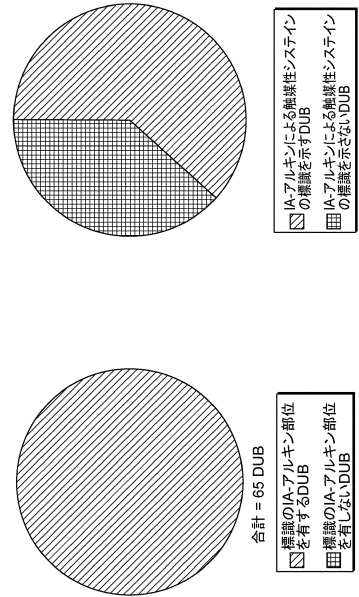


図2B

図2A

10

20

【 図 3 A 】

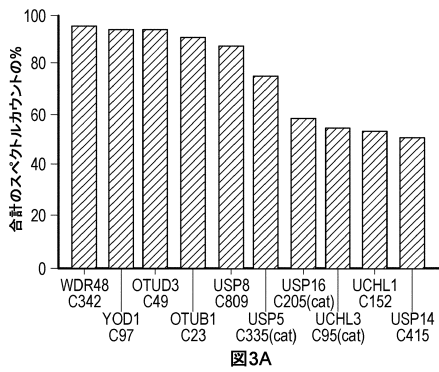


図3A

【 図 3 B 】

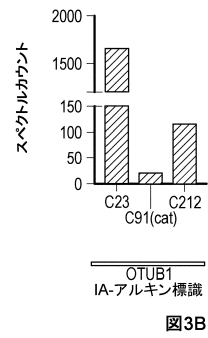


図3B

30

40

50

【 図 4 】

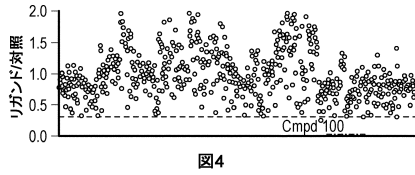


図4

【 図 5 】

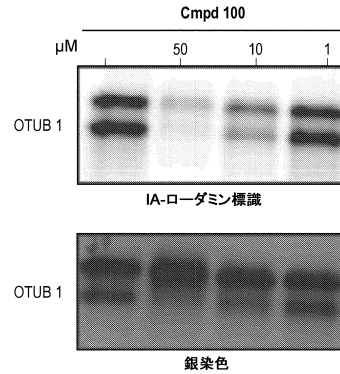


図5

10

20

【 図 6 】

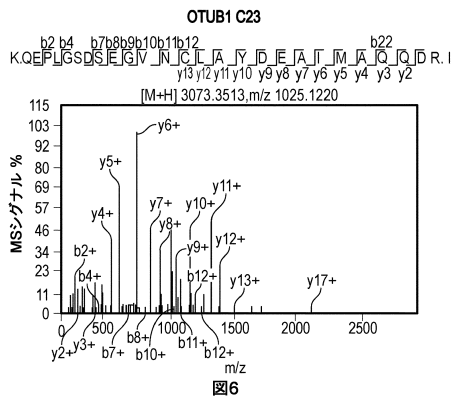


図6

【 図 7 】

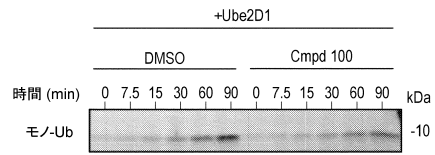


図7

30

40

50

【 図 8 】

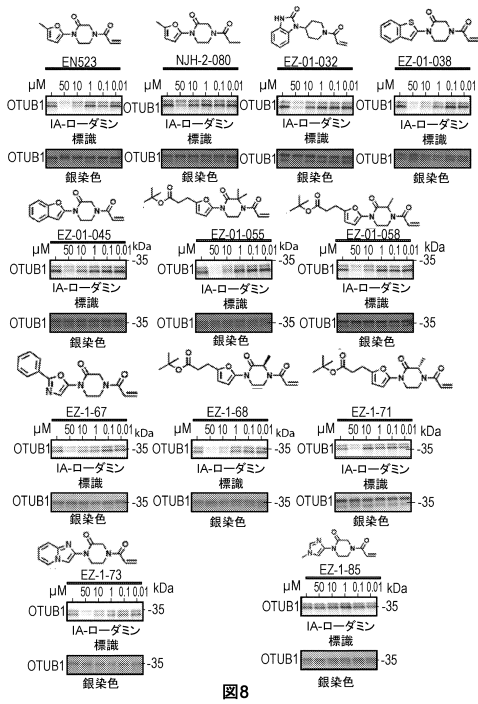


図8

【 図 9 A - B 】

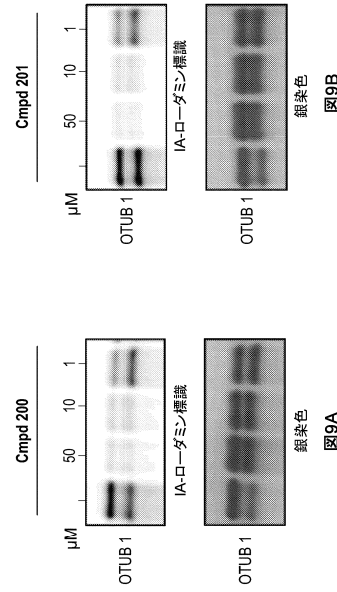


図9B

図9A

10

20

【 図 10 A - B 】

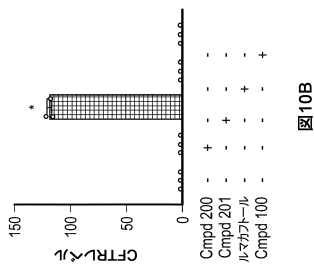


図10B

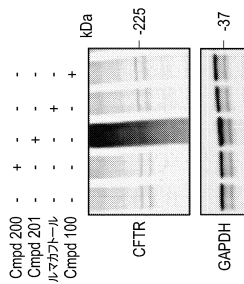


図10A

【 図 11 A - B 】

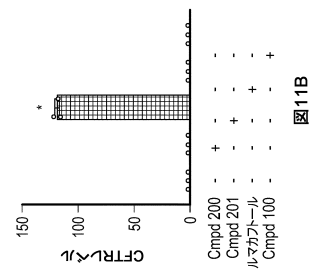


図11B

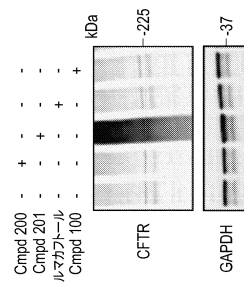


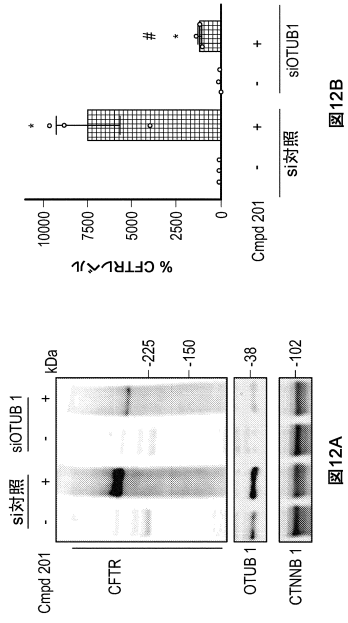
図11A

30

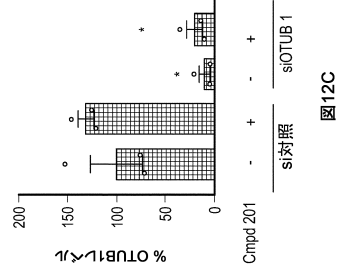
40

50

【 图 1 2 A - B 】



【 图 1 2 C 】



10

20

【 图 1 3 】

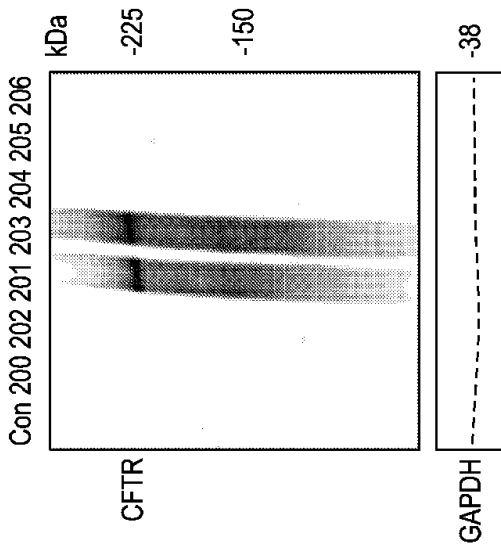


FIG. 13

【 图 1 4 A 】

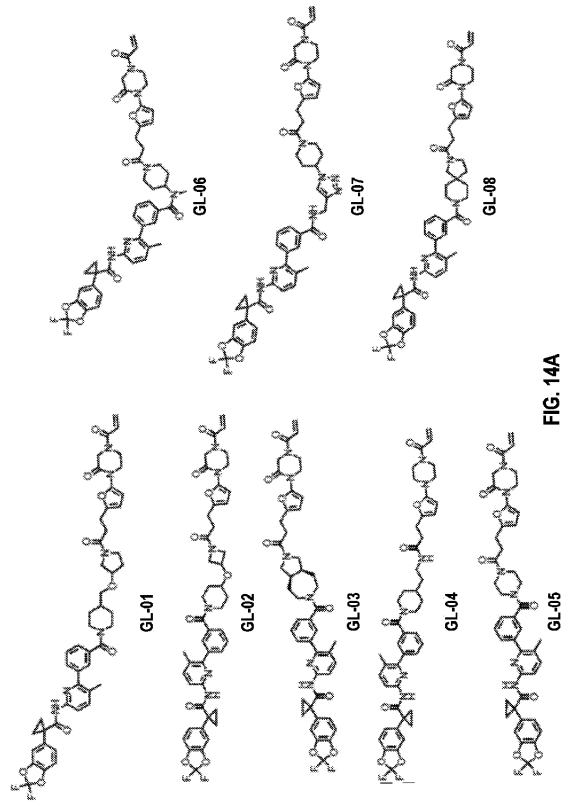


FIG. 14A

30

40

50

【 図 1 4 B 】

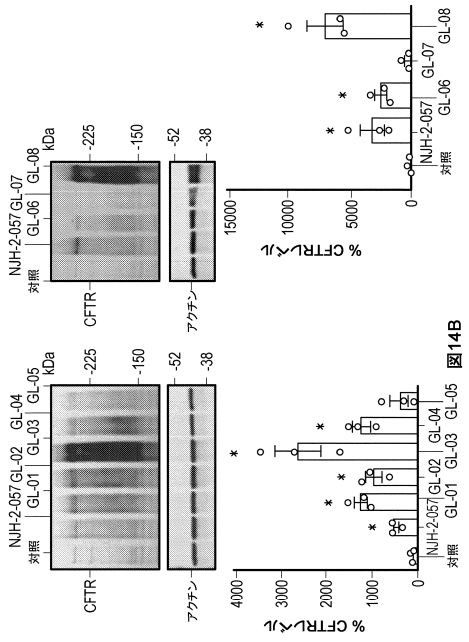


図14B

【 図 1 5 A - B 】

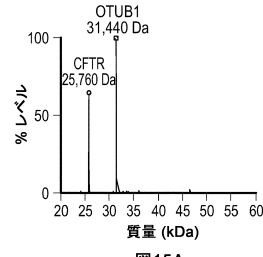


図15A

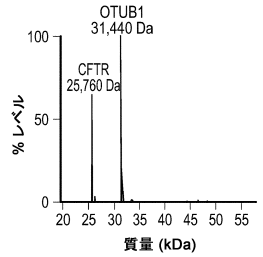


図15B

10

20

【 図 1 5 C 】

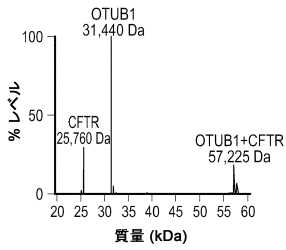


図15C

【 図 1 6 A - B 】

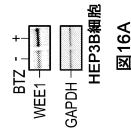


図16A

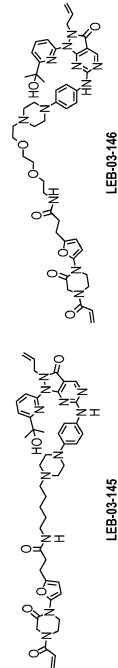
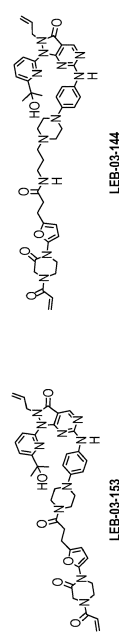


図16B

30

40

50

【 図 16 C - D 】

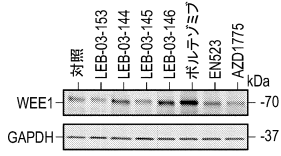


図16C

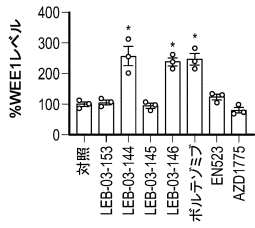


図 16D

【 図 17 】

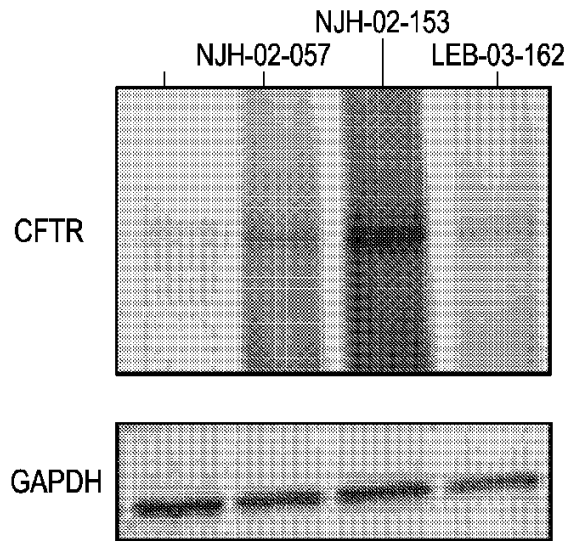


FIG. 17

【 図 18 A - B 】

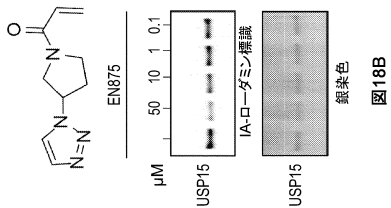


図18B

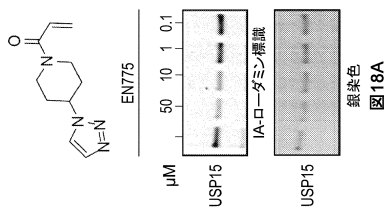


図18A

【 図 18 C 】

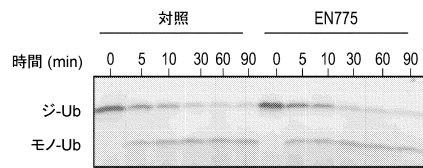


図18C

10

20

30

40

50

【 図 18 D 】

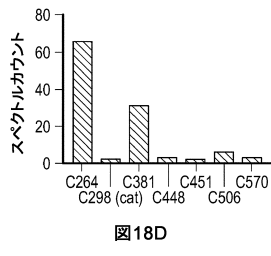


図18D

【 図 19 A 】

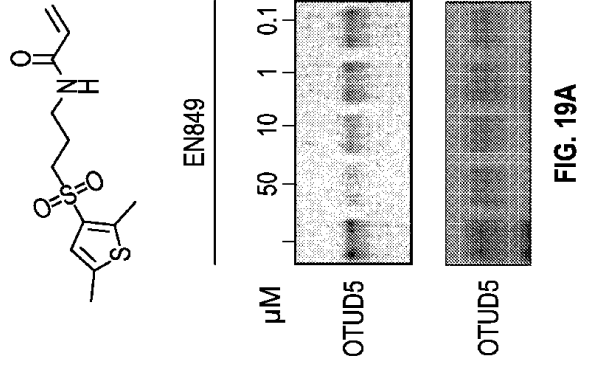


FIG. 19A

10

【 図 19 B 】

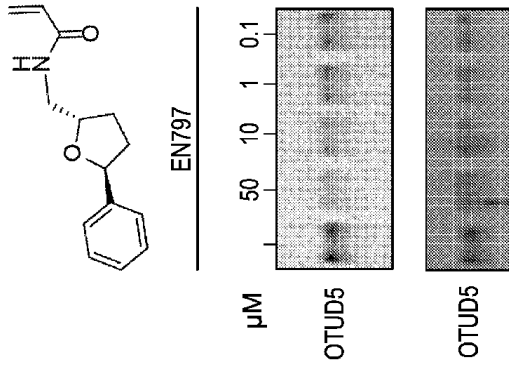


FIG. 19B

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/027120

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K47/55 A61P11/00 ADD. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2020/169650 A1 (LOCKI THERAPEUTICS LTD [GB]) 27 August 2020 (2020-08-27)	1-46, 59-65, 67-72, 74-77, 79-89, 94-110
A	claim 1, 11, 13, 15, 28, figure 1 and paragraphs [0016], [0019]-[0020], [0029], [0073]-[0076], [0104], [0142], [0188], [0196], examples 1-5 ----- -/--	47-58, 73, 78, 90-93
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
1 August 2022		11/08/2022
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Burema, Shiri

10

20

30

40

1

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/027120

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2019/238816 A1 (UNIV DUNDEE [GB]) 19 December 2019 (2019-12-19)	1-3, 5-8, 12-23, 25-28, 30-46, 59-72, 74-77, 79-82, 84-86, 88, 94-97, 100-105, 108-110
A	Claims 1, 5-7, 26-35, page 15, lowest paragraph, pages 111-112	47-58, 73, 78, 90-93
X,P	----- HENNING NATHANIEL J ET AL: "Deubiquitinase-targeting chimeras for targeted protein stabilization", NATURE CHEMICAL BIOLOGY, NATURE PUBLISHING GROUP US, NEW YORK, vol. 18, no. 4, 24 February 2022 (2022-02-24), pages 412-421, XP037774848, ISSN: 1552-4450, DOI: 10.1038/S41589-022-00971-2 [retrieved on 2022-02-24] the whole document	1-110
X,P	----- TEH WEI PIN ET AL: "DUB to the rescue", MOLECULAR CELL, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 82, no. 8, 21 April 2022 (2022-04-21) , pages 1411-1413, XP087027588, ISSN: 1097-2765, DOI: 10.1016/J.MOLCEL.2022.03.039 [retrieved on 2022-04-21] the whole document	1-110
X,P	----- LIU KINGUI ET AL: "DUB be good to me", NATURE CHEMICAL BIOLOGY, NATURE PUBLISHING GROUP US, NEW YORK, vol. 18, no. 4, 24 February 2022 (2022-02-24), pages 358-359, XP037774851, ISSN: 1552-4450, DOI: 10.1038/S41589-022-00978-9 [retrieved on 2022-02-24] the whole document	1-110
	----- -/--	

10

20

30

40

1

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/027120

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	<p>WILLSON JOSEPH: "DUBTACs for targeted protein stabilization", NATURE REVIEWS DRUG DISCOVERY, NATURE PUBLISHING GROUP, GB, vol. 21, no. 4, 1 March 2022 (2022-03-01), page 258, XP037798866, ISSN: 1474-1776, DOI: 10.1038/D41573-022-00039-9 [retrieved on 2022-03-01] the whole document</p> <p>-----</p>	1-110
X,P	<p>WO 2021/146386 A1 (UNIV COLUMBIA [US]) 22 July 2021 (2021-07-22) the whole document</p> <p>-----</p>	1-110

10

20

30

40

1

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2022/027120

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020169650 A1	27-08-2020	AU 2020224327 A1	23-09-2021
		CN 113454106 A	28-09-2021
		EP 3927726 A1	29-12-2021
		IL 285162 A	30-09-2021
		JP 2022522414 A	19-04-2022
		KR 20210130195 A	29-10-2021
		US 2022160890 A1	26-05-2022
		WO 2020169650 A1	27-08-2020
		-----	-----
WO 2019238816 A1	19-12-2019	CA 3103205 A1	19-12-2019
		CN 112585127 A	30-03-2021
		EP 3807263 A1	21-04-2021
		JP 2021533181 A	02-12-2021
		KR 20210020107 A	23-02-2021
		US 2021283139 A1	16-09-2021
		WO 2019238816 A1	19-12-2019
-----	-----	-----	-----
WO 2021146386 A1	22-07-2021	WO 2021146386 A1	22-07-2021
		WO 2021146390 A1	22-07-2021
-----	-----	-----	-----

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

C 0 7 D	487/04	(2006.01)	C 0 7 D	487/04	1 4 3
A 6 1 K	31/519	(2006.01)	A 6 1 K	31/519	
C 0 7 D	471/10	(2006.01)	C 0 7 D	471/10	1 0 1
A 6 1 K	31/55	(2006.01)	C 0 7 D	487/04	1 5 0
C 0 7 D	471/04	(2006.01)	A 6 1 K	31/55	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 8 Q
A 6 1 K	31/443	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
			A 6 1 K	31/443	

(32)優先日 令和3年10月28日(2021.10.28)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 63/311,781

(32)優先日 令和4年2月18日(2022.2.18)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

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

弁理士 山本 秀策

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(74)代理人 100181674

弁理士 飯田 貴敏

(74)代理人 100181641

弁理士 石川 大輔

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ボイク, リディア

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 6 0 7 - 5 2 0 0 , オークランド, フランクリン ストリート 1 1 1 1 , トゥエルフス フロア

(72)発明者 ドヴァラ, ダスティン リアード

スイス国 4 0 5 6 バーゼル, リヒトシュトラッセ 3 5

(72)発明者 ヘニング, ナサニエル ジェイムズ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 6 0 7 - 5 2 0 0 , オークランド, フランクリン ストリート 1 1 1 1 , トゥエルフス フロア

(72)発明者 ヘッセ, マシュー ジェイムズ

スイス国 4 0 5 6 バーゼル, リヒトシュトラッセ 3 5

(72)発明者 リウ, ガン

スイス国 4 0 5 6 バーゼル, リヒトシュトラッセ 3 5

(72)発明者 マッケナ, ジェフリー エム.

スイス国 4 0 5 6 バーゼル, リヒトシュトラッセ 3 5

(72)発明者 ノムラ, ダニエル ケー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 6 0 7 - 5 2 0 0 , オークランド, フランクリン ストリート 1 1 1 1 , トゥエルフス フロア

-
- (72)発明者 シルレ, マルクス エーバーハルト
スイス国 4056 バーゼル, リヒトシュトラッセ 35
- (72)発明者 スプラドリン, ジェシカ ニコル
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94607-5200, オークランド, フランクリン ストリート 1111, トゥエルフス フロア
- (72)発明者 タラリコ, ジョン エー.
スイス国 4056 バーゼル, リヒトシュトラッセ 35
- (72)発明者 ウォード, カール シー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94607-5200, オークランド, フランクリン ストリート 1111, トゥエルフス フロア
- (72)発明者 ビゲッティ, メリッサ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94607-5200, オークランド, フランクリン ストリート 1111, トゥエルフス フロア
- F ターム (参考) 4C050 AA01 BB04 BB05 CC08 CC10 EE02 EE04 FF01 GG03 GG04
HH02 HH04
4C063 AA05 BB09 CC12 DD81 EE01
4C065 AA03 AA11 AA16 BB01 BB04 BB06 CC01 DD02 EE02 HH08
HH09 JJ01 KK09 LL01 LL08 PP07 PP12 PP15 PP18 QQ04
4C076 AA95 DD60 EE59
4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC50 BC60 CB02 CB05 CB06 CB11
GA02 GA07 GA08 GA16 MA01 NA13 NA14 ZA59 ZB08 ZC41