

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-539663

(P2023-539663A)

(43)公表日 令和5年9月15日(2023.9.15)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード(参考)	
C 0 7 D	471/04 (2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 4 Z	4 C 0 6 5
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	C 0 7 D	471/04		C S P 4 C 0 7 2
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1	4 C 0 7 6
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00		4 C 0 8 4
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00		4 C 0 8 6
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全814頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2023-514010(P2023-514010)	(71)出願人	516307378
(86)(22)出願日	令和3年8月27日(2021.8.27)		アルピナス・オペレーションズ・インコーポレイテッド
(85)翻訳文提出日	令和5年4月28日(2023.4.28)		ARVINAS OPERATIONS, INC.
(86)国際出願番号	PCT/US2021/047929		アメリカ合衆国 0 6 5 1 1 コネティカット州 ニュー ヘブン ウィンチェスター
(87)国際公開番号	WO2022/047145		アベニュー 3 9 5 サイエンス パーク 5
(87)国際公開日	令和4年3月3日(2022.3.3)	(74)代理人	110002572
(31)優先権主張番号	63/071,824		弁理士法人平木国際特許事務所
(32)優先日	令和2年8月28日(2020.8.28)	(72)発明者	ホルンベルガー, キース・アール
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		アメリカ合衆国コネチカット州0 6 4 8
(31)優先権主張番号	63/219,254		8, サウスベリー, ウルフ・ビット・ドライブ 1 8 2
(32)優先日	令和3年7月7日(2021.7.7)	(72)発明者	スナイダー, ローレンス・ビー
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		最終頁に続く
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA)		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 急速進行性線維肉腫タンパク質分解化合物及び関連する使用方法

(57)【要約】

急速進行性線維肉腫(c - R a f、A - R a f、及び/又はB - R a fなどのR a f)の調節因子としての有用性を見出す、二官能性化合物が本明細書に記載される。具体的には、本開示のヘテロ二官能性化合物は、標的タンパク質がユビキチンリガーゼに近接して配置されて標的タンパク質の分解(及び阻害)をもたらすように、一方の端部上にセレブロンE 3ユビキチンリガーゼに結合する部分と、他方の端部上にR a fに結合する部分とを含む。本開示のヘテロ二官能性化合物は、標的タンパク質の分解/阻害に関連する広範囲の薬理活性を示す。標的タンパク質の異常調節から生じる疾患又は障害は、本開示の化合物及び組成物を用いて治療又は予防される。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

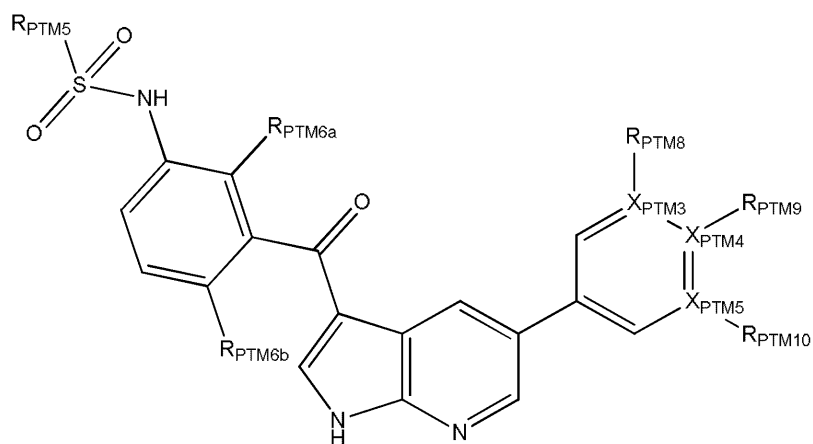
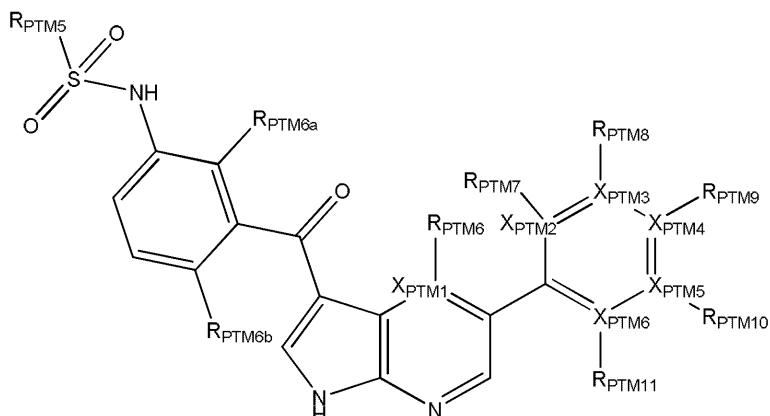
化学構造：

P T M - L - C L Mを有する、ヘテロ二官能性化合物、
又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物であって、
式中、

(a) L が、C L M又はP T Mに共有結合する化学リンカー基であり、

(b) 前記P T Mが、小分子急速進行性線維肉腫(R a f) 標的化部分であり、化学構造によって表され、

【化 1】



式中、

X P T M 1、X P T M 2、X P T M 3、X P T M 4、X P T M 5又はX P T M 6が各々、独立して、C H又はNから選択され、

R P T M 5が、

任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、- N R P T M 5 c
R P M T 5 d、

10

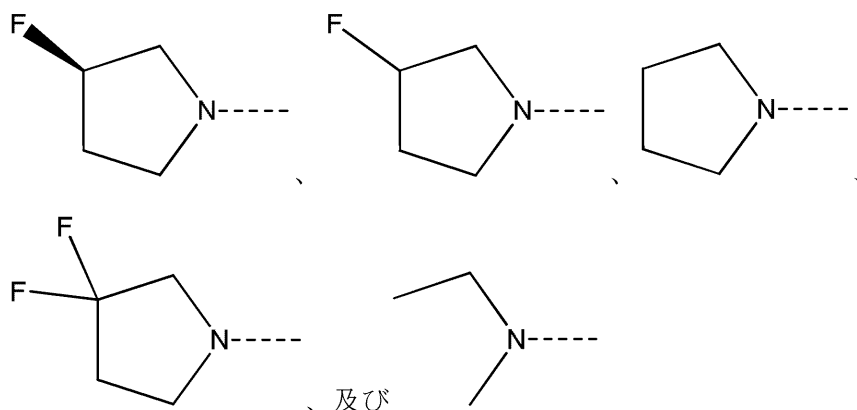
20

30

40

50

【化 2】



10

からなる群から選択され、

R_{PTM5c} 及び R_{PMT5d} が各々、独立して、H、任意に置換されたアルキル（例えば、1つ、2つ、若しくは3つのハロゲン又はヒドロキシルで任意に置換された、直鎖又は分岐）から選択され、又は R_{PTM5c} 、 R_{PMT5d} 、及びそれらが付着している窒素が、任意に置換された4～6員ヘテロシクロアルキル（例えば、1つ、2つ、若しくは3つのハロゲン、又はヒドロキシルで任意に置換された、任意に置換された5員ヘテロシクロアルキル、又はそれらの組み合わせ）を形成し、

20

R_{PTM6a} 及び R_{PTM6b} が、独立して、ハロゲン（例えば、F、Cl、若しくはBr）、C1～C3アルコキシ（例えば、メトキシ若しくはエトキシ）、C1～C3ハロアルキル（例えば、CF₃）、又はC1～C3アルキル（例えば、メチル若しくはエチル）であり、

R_{PTM6} 、 R_{PTM7} 、 R_{PTM8} 、及び R_{PTM11} が各々、独立して、非存在（結合）、水素、ハロゲン（例えば、F、Cl、若しくはBr）、CN、 $-NR_{PTM12}R_{PMT13}$ 、又はC1～C3アルキル（例えば、メチル若しくはエチル）であり、

R_{PTM9} 及び R_{PTM10} が各々、独立して、水素、ハロゲン（例えば、F、Cl、若しくはBr）、CN、 $-NR_{PTM12}R_{PMT13}$ 、又はC1～C3アルキル（例えば、メチル若しくはエチル）であるか、又は R_{PTM9} 、 R_{PTM10} 、及びそれらが付着している環が、ハロゲン（例えば、F、Cl、若しくはBr）及びC1～C3アルキル（例えば、メチル若しくはエチル）から選択される1つ若しくは2つの基で任意に置換された5～7員（例えば、6員）シクロアルキル若しくはヘテロシクロアルキルを形成し、

30

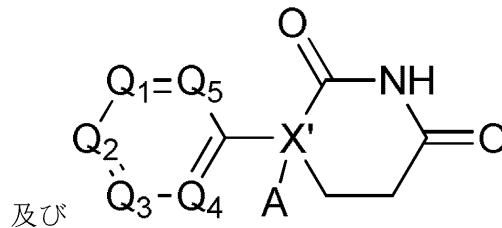
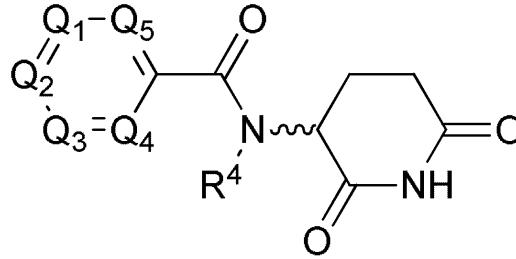
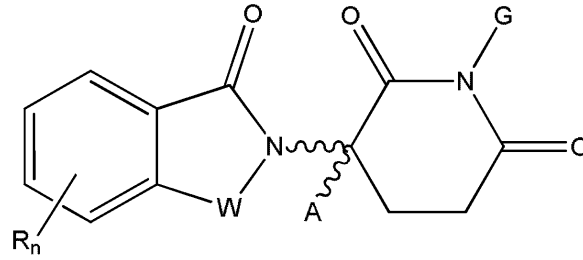
R_{PTM12} 及び R_{PTM13} が各々、独立して、非存在（結合）、水素、又はC1～C3アルキル（例えば、メチル若しくはエチル）であり、

R_{PTM7} 、 R_{PTM8} 、 R_{PTM9} 、 R_{PTM10} 、 R_{PTM11} 、又は R_{PTM9} 及び R_{PTM10} から形成されたシクロアルキル若しくはヘテロシクロアルキルのうちの1つが、化学リンカー基（L）又はCLMに共有結合されるように修飾され、

（c）前記CLMが、セレブロンE3ユビキチンリガーゼに結合する小分子E3ユビキチンリガーゼ結合部分であり、化学構造によって表され、

40

【化 3】



10

20

によって表され、

式中、

Q₁、Q₂、Q₃、Q₄、Q₅が各々、独立してR、R'、NRR'、又はN-オキシドから選択される基で置換されたC又はNを独立して表し、

X'が、N又はCであり、

Wが、基CH₂、又はC=Oから選択され、

Aが、H又は直鎖若しくは分岐C₁~₃アルキル(例えば、メチル若しくはエチル)であり、

30

nが、1~2の整数であり、

Gが、H又は直鎖若しくは分岐C₁~₃アルキル(例えば、メチル)であり、

各Rが、独立して、H、O、OH、N、NH、NH₂、-Cl、-F、-Br、直鎖若しくは分岐C₁~₃アルキル(例えば、メチル若しくはエチル)、又は直鎖若しくは分岐C₁~₃アルコキシ(例えば、メトキシ若しくはエトキシ)から選択され、1つのRが、化学リンカー基(L)を介してPTMに共有結合されるように修飾され、

R⁴が、H又はメチルであり、

R'が、H、ハロゲン(例えば、F、Cl、Br)、C₁~₃アルキル(例えば、メチル若しくはエチル)、又はC₁~₃アルコキシ(例えば、メトキシ若しくはエトキシ)であり、

40

【化 4】

//

が、単結合又は二重結合であり、

【化 5】

~~~~~

50

が、立体特異的（（R）若しくは（S））又は非立体特異的であり得る結合を表す、ヘテロ二官能性化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

【請求項2】

化学構造：

P T M - L - C L Mを有する、ヘテロ二官能性化合物、

又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物であって、

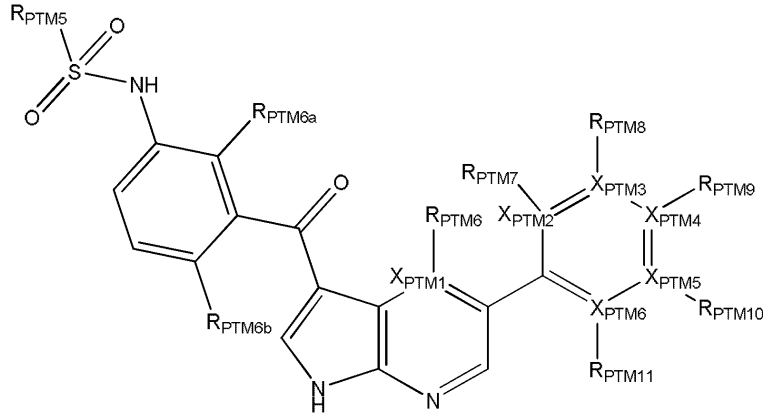
式中、

（a）Lが、C L M又はP T Mに共有結合する化学リンカー基であり、

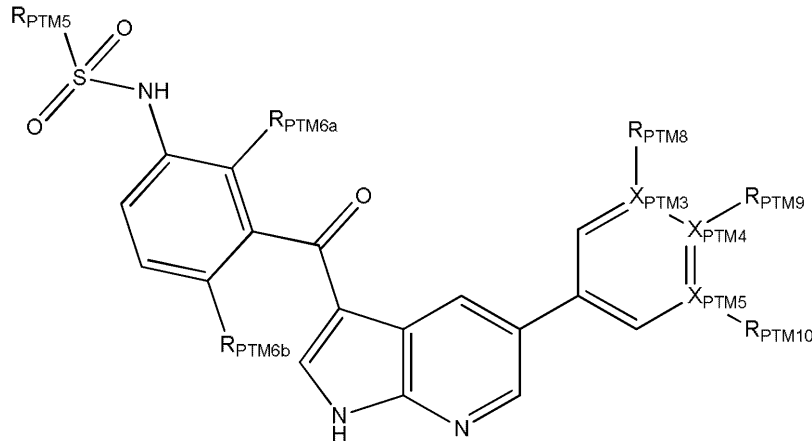
（b）前記P T Mが、小分子急速進行性線維肉腫（R a f）標的化部分であり、化学構造：

10

【化6】



20



30

によって表され、

式中、

40

X P T M 1、X P T M 2、X P T M 3、X P T M 4、X P T M 5又はX P T M 6が各々、独立して、C H又はNから選択され、

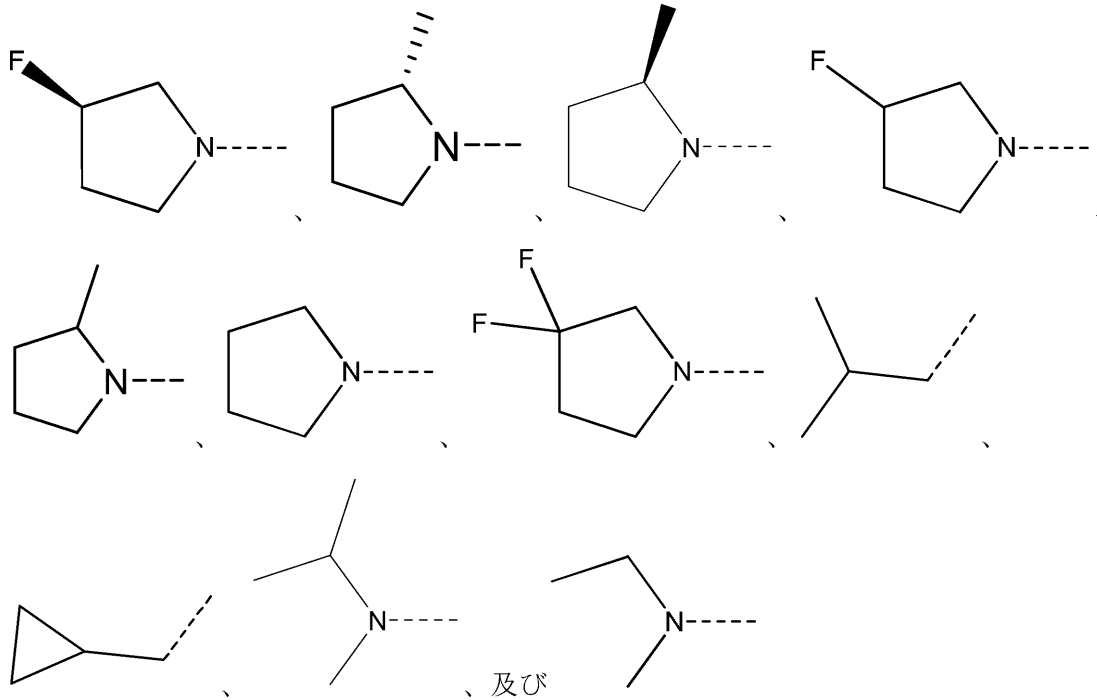
R P T M 5が、

任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、- N R P T M 5 c

R P M T 5 d、

50

## 【化7】



10

20

からなる群から選択され、

$R_{PTM5c}$  及び  $R_{PMT5d}$  が各々、独立して、H、任意に置換されたアルキル（例えば、1つ、2つ、若しくは3つのハロゲン又はヒドロキシルで任意に置換された、直鎖又は分岐）から選択され、又は  $R_{PTM5c}$ 、 $R_{PMT5d}$ 、及びそれらが付着している窒素が、任意に置換された4～6員ヘテロシクロアルキル（例えば、1つ、2つ、若しくは3つのハロゲン、又はヒドロキシルで任意に置換された、任意に置換された5員ヘテロシクロアルキル、又はそれらの組み合わせ）を形成し、

$R_{PTM6a}$  及び  $R_{PTM6b}$  が、独立して、ハロゲン（例えば、F、Cl、若しくはBr）、C1～C3アルコキシ（例えば、メトキシ若しくはエトキシ）、C1～C3ハロアルキル（例えば、 $CF_3$ ）、又はC1～C3アルキル（例えば、メチル若しくはエチル）であり、

30

$R_{PTM6}$ 、 $R_{PTM7}$ 、 $R_{PTM8}$ 、及び  $R_{PTM11}$  が各々、独立して、非存在（結合）、水素、ハロゲン（例えば、F、Cl、若しくはBr）、CN、 $-NR_{PTM12}R_{PMT13}$ 、又はC1～C3アルキル（例えば、メチル若しくはエチル）であり、

$R_{PTM9}$  及び  $R_{PTM10}$  が各々、独立して、水素、ハロゲン（例えば、F、Cl、若しくはBr）、CN、 $-NR_{PTM12}R_{PMT13}$ 、又はC1～C3アルキル（例えば、メチル若しくはエチル）であるか、又は  $R_{PTM9}$ 、 $R_{PTM10}$ 、及びそれらが付着している環が、ハロゲン（例えば、F、Cl、若しくはBr）及びC1～C3アルキル（例えば、メチル若しくはエチル）から選択される1つ若しくは2つの基で任意に置換された5～7員（例えば、6員）シクロアルキル若しくはヘテロシクロアルキルを形成し、

40

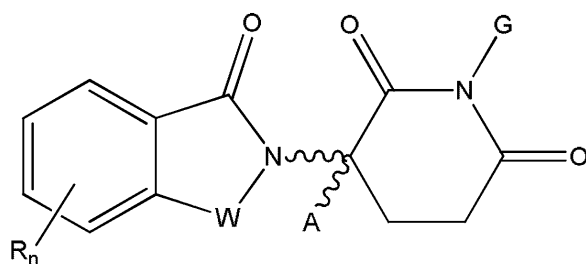
$R_{PTM12}$  及び  $R_{PTM13}$  が各々、独立して、非存在（結合）、水素、又はC1～C3アルキル（例えば、メチル若しくはエチル）であり、

$R_{PTM7}$ 、 $R_{PTM8}$ 、 $R_{PTM9}$ 、 $R_{PTM10}$ 、 $R_{PTM11}$ 、又は  $R_{PTM9}$  及び  $R_{PTM10}$  から形成されたシクロアルキル若しくはヘテロシクロアルキルのうちの1つが、化学リンカー基（L）又はCLMに共有結合されるように修飾され、

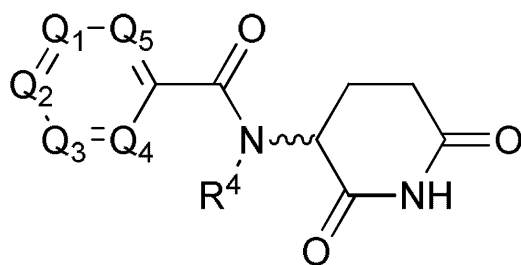
(c) 前記CLMが、セレブロンE3ユビキチンリガーゼに結合する小分子E3ユビキチンリガーゼ結合部分であり、化学構造によって表され、

50

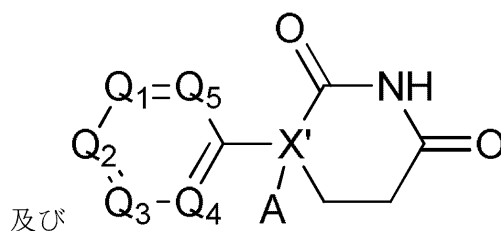
## 【化 8】



10



20



によって表され、  
式中、

Q<sub>1</sub>、Q<sub>2</sub>、Q<sub>3</sub>、Q<sub>4</sub>、Q<sub>5</sub>が各々、独立してR、R'、NRR'、又はN-オキシドから選択される基で置換されたC又はNを独立して表し、

X'が、N又はCであり、

Wが、基CH<sub>2</sub>、又はC=Oから選択され、

Aが、H又は直鎖若しくは分岐C<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルキル(例えば、メチル若しくはエチル)であり、

nが、1~2の整数であり、

Gが、H又は直鎖若しくは分岐C<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルキル(例えば、メチル)であり、

各Rが、独立して、H、O、OH、N、NH、NH<sub>2</sub>、-Cl、-F、-Br、直鎖若しくは分岐C<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルキル(例えば、メチル若しくはエチル)、又は直鎖若しくは分岐C<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルコキシ(例えば、メトキシ若しくはエトキシ)から選択され、1つのRが、化学リンカー基(L)を介してPTMに共有結合されるように修飾され、

R<sup>4</sup>が、H又はメチルであり、

R'が、H、ハロゲン(例えば、F、Cl、Br)、C<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルキル(例えば、メチル若しくはエチル)、又はC<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルコキシ(例えば、メトキシ若しくはエトキシ)であり、

## 【化 9】

//

が、単結合又は二重結合であり、

## 【化 10】

~~~~~

50

が、立体特異的（（R）若しくは（S））又は非立体特異的であり得る結合を表す、ヘテロ二官能性化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

【請求項3】

化学構造：

P T M - L - C L Mを有する、ヘテロ二官能性化合物、

又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物であって、

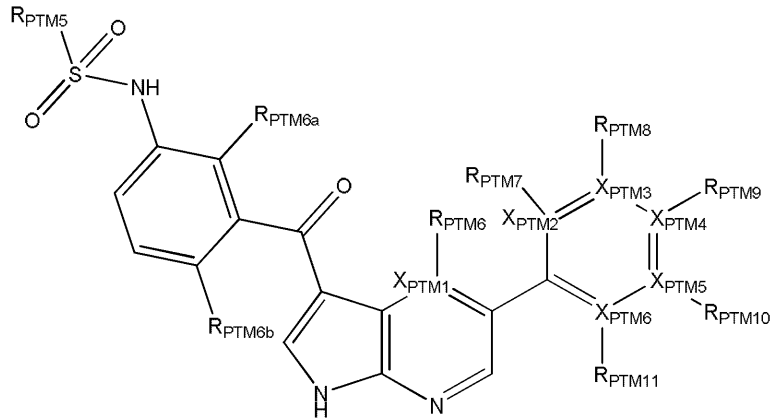
式中、

（a）Lが、C L M又はP T Mに共有結合する化学リンカー基であり、

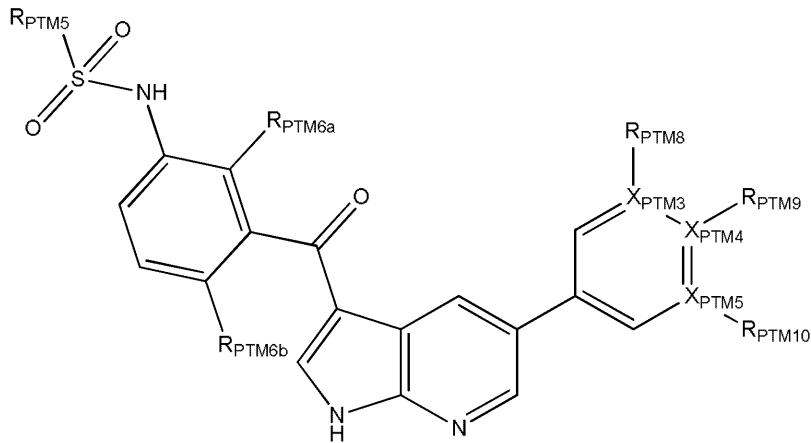
（b）前記P T Mが、小分子急速進行性線維肉腫（R a f）標的化部分であり、化学構造によって表され、

10

【化11】



20



30

式中、

X P T M 1、X P T M 2、X P T M 3、X P T M 4、X P T M 5又はX P T M 6が各々、独立して、C H又はNから選択され、

40

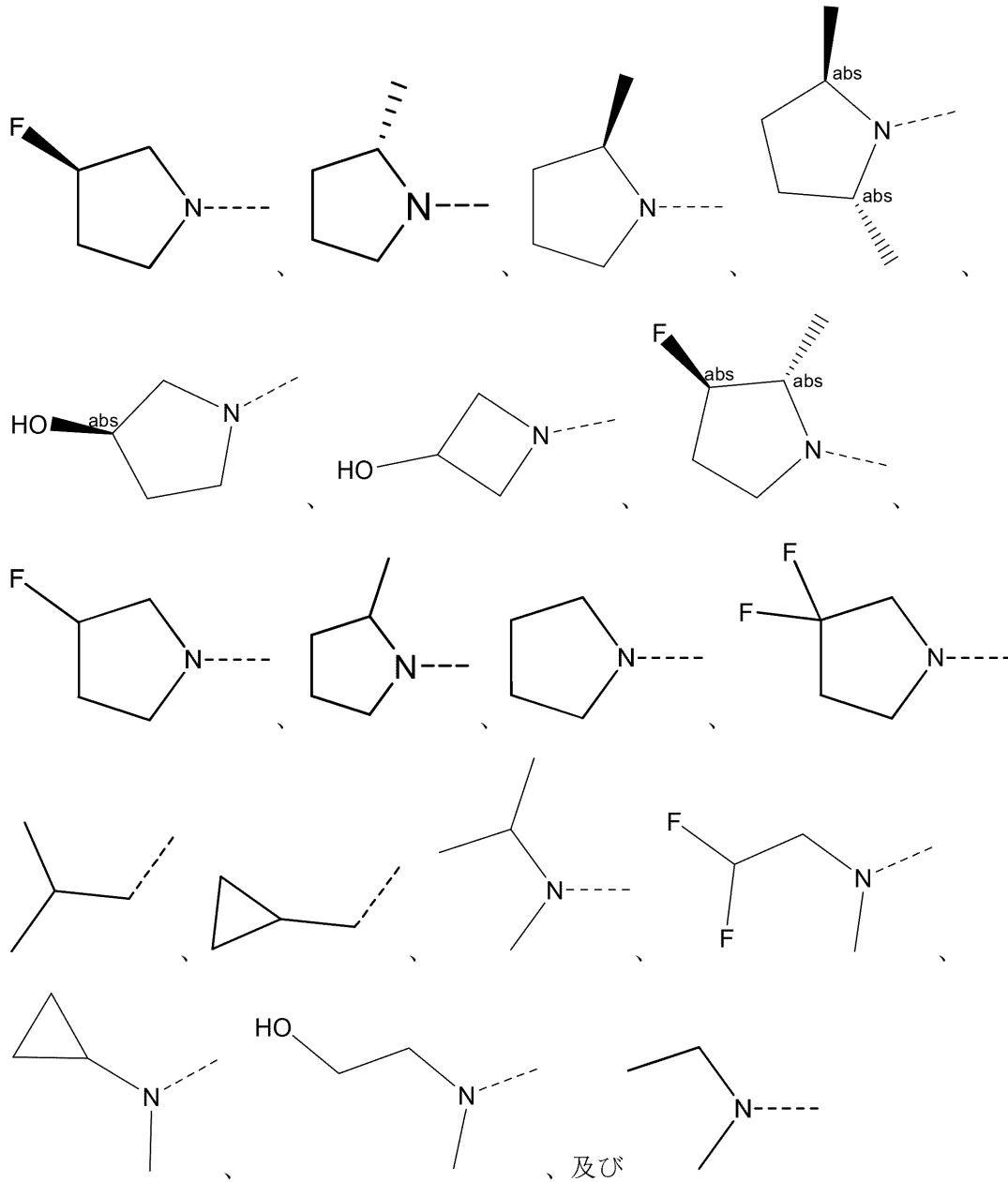
R P T M 5が、

任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、- N R P T M 5 c

R P M T 5 d、

50

【化 1 2】



10

20

30

からなる群から選択され、

RPTM5c 及び RPTM5d が各々、独立して、H、任意に置換されたアルキル（例えば、1つ、2つ、若しくは3つのハロゲン又はヒドロキシルで任意に置換された、直鎖又は分岐）から選択され、又は RPTM5c、RPTM5d、及びそれらが付着している窒素が、任意に置換された4～6員ヘテロシクロアルキル（例えば、1つ、2つ、若しくは3つのハロゲン、又はヒドロキシルで任意に置換された、任意に置換された5員ヘテロシクロアルキル、又はそれらの組み合わせ）を形成し、

40

RPTM6a 及び RPTM6b が、独立して、ハロゲン（例えば、F、Cl、若しくはBr）、C1～C3アルコキシ（例えば、メトキシ若しくはエトキシ）、C1～C3ハロアルキル（例えば、CF₃）、又はC1～C3アルキル（例えば、メチル若しくはエチル）であり、

RPTM6、RPTM7、RPTM8、及び RPTM11 が各々、独立して、非存在（結合）、水素、ハロゲン（例えば、F、Cl、若しくはBr）、CN、-NRPTM12 RPTM13、又はC1～C3アルキル（例えば、メチル若しくはエチル）であり、

RPTM9 及び RPTM10 が各々、独立して、水素、ハロゲン（例えば、F、Cl、

50

若しくはBr)、CN、-NR_{P_{TM}12}R_{P_{MT}13}、又はC₁~C₃アルキル(例えば、メチル若しくはエチル)であるか、又はR_{P_{TM}9}、R_{P_{TM}10}、及びそれらが付着している環が、ハロゲン(例えば、F、Cl、若しくはBr)及びC₁~C₃アルキル(例えば、メチル若しくはエチル)から選択される1つ若しくは2つの基で任意に置換された5~7員(例えば、6員)シクロアルキル若しくはヘテロシクロアルキルを形成し、

R_{P_{TM}12}及びR_{P_{TM}13}が各々、独立して、非存在(結合)、水素、又はC₁~C₃アルキル(例えば、メチル若しくはエチル)であり、

R_{P_{TM}7}、R_{P_{TM}8}、R_{P_{TM}9}、R_{P_{TM}10}、R_{P_{TM}11}、又はR_{P_{TM}9}及びR_{P_{TM}10}から形成されたシクロアルキル若しくはヘテロシクロアルキルのうちの1つが、化学リンカー基(L)又はCLMに共有結合されるように修飾され、

10

(c)前記CLMが、セレブロンE₃ユビキチンリガーゼに結合する小分子E₃ユビキチンリガーゼ結合部分であり、化学構造によって表され、

(i)

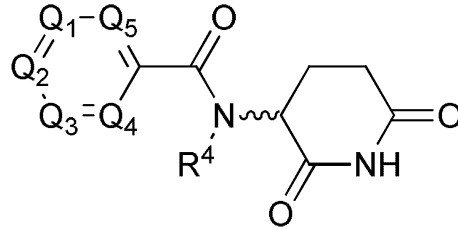
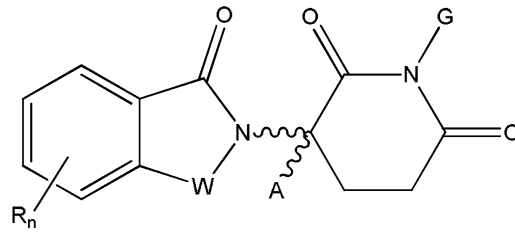
20

30

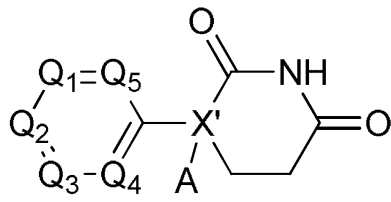
40

50

【化 1 3】

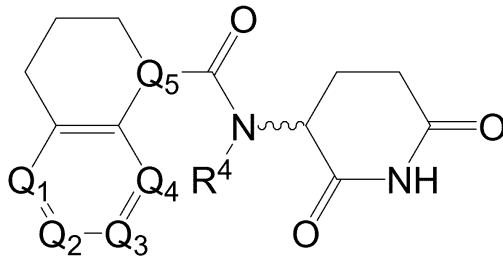


10



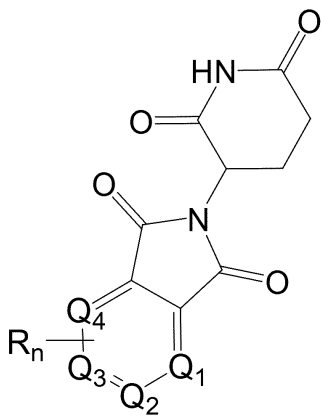
20

、並びに



(i i)

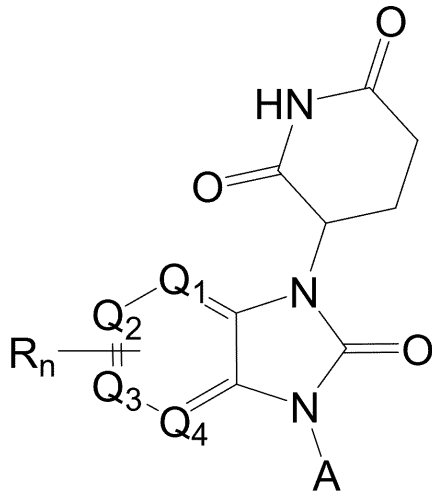
30



、及び

40

50



10

によって表され、式中、

Q₁、Q₂、Q₃、Q₄、Q₅が各々、独立してR、R'、NRR'、又はN-オキシドから選択される基で置換されたC又はNを独立して表し、

X'が、N又はCであり、

20

Wが、基CH₂、又はC=Oから選択され、

Aが、H又は直鎖若しくは分岐C₁~₃アルキル(例えば、メチル若しくはエチル)であり、

nが、1~2の整数であり、

Gが、H又は直鎖若しくは分岐C₁~₃アルキル(例えば、メチル)であり、

各Rが、独立して、H、O、OH、N、NH、NH₂、-Cl、-F、-Br、直鎖若しくは分岐C₁~₃アルキル(例えば、メチル若しくはエチル)、又は直鎖若しくは分岐C₁~₃アルコキシ(例えば、メトキシ若しくはエトキシ)から選択され、1つのRが、化学リンカー基(L)を介してPTMに共有結合されるように修飾され、

R⁴が、H又はメチルであり、

30

R'が、H、ハロゲン(例えば、F、Cl、Br)、C₁~₃アルキル(例えば、メチル若しくはエチル)、又はC₁~₃アルコキシル(例えば、メトキシ若しくはエトキシ)であり、

【化14】

//

が、単結合又は二重結合であり、

【化15】

~~~~~

40

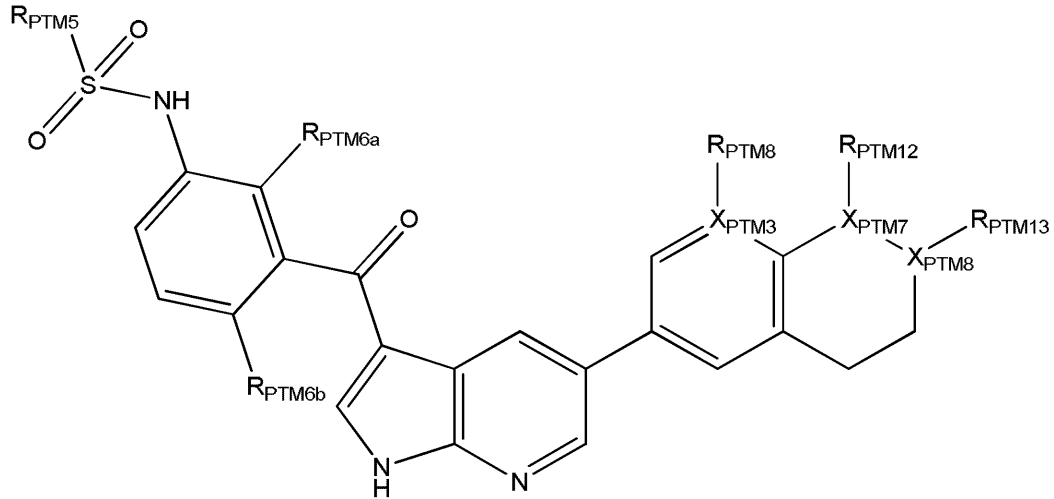
が、立体特異的((R)若しくは(S))又は非立体特異的であり得る結合を表す、ヘテロ二官能性化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

【請求項4】

前記PTMが、化学構造によって表され、

50

## 【化 1 6】



10

式中、

$X_{PTM7}$  及び  $X_{PTM8}$  が、独立して、CH 及び N から選択され、

$R_{PTM12}$  が、水素、ハロゲン（例えば、F、Cl、若しくは Br）、又は C1 ~ C3 アルキル（例えば、メチル若しくはエチル）であり、

20

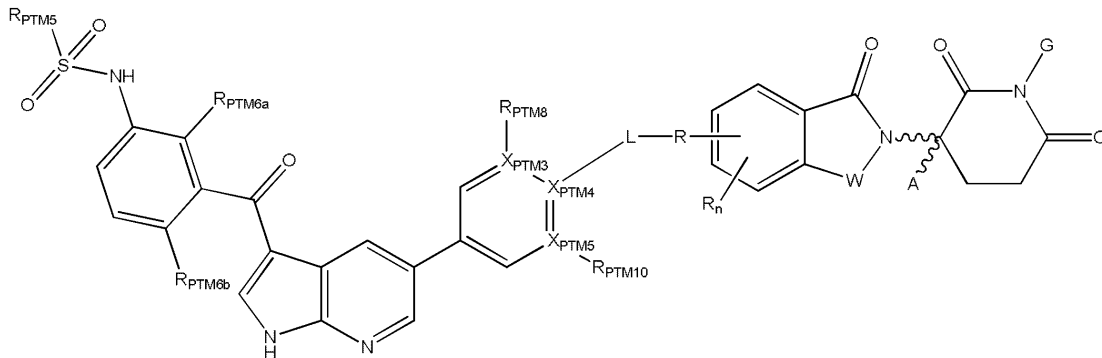
$R_{PTM13}$  が、水素、ハロゲン（例えば、F、Cl、若しくは Br）、又は C1 ~ C3 アルキル（例えば、メチル若しくはエチル）であり、

$R_{PTM8}$ 、 $R_{PTM12}$ 、又は  $R_{PTM13}$  のうちの 1 つが、化学リンカー基（L）又は CLM に共有結合されるように修飾されている、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 5】

化合物が、化学構造：

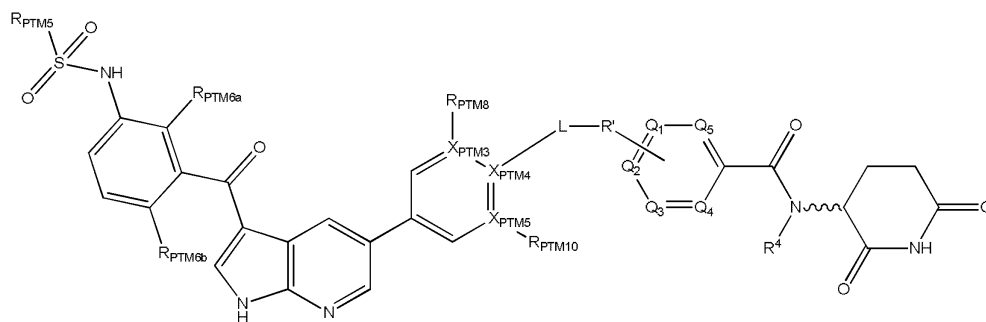
## 【化 1 7】



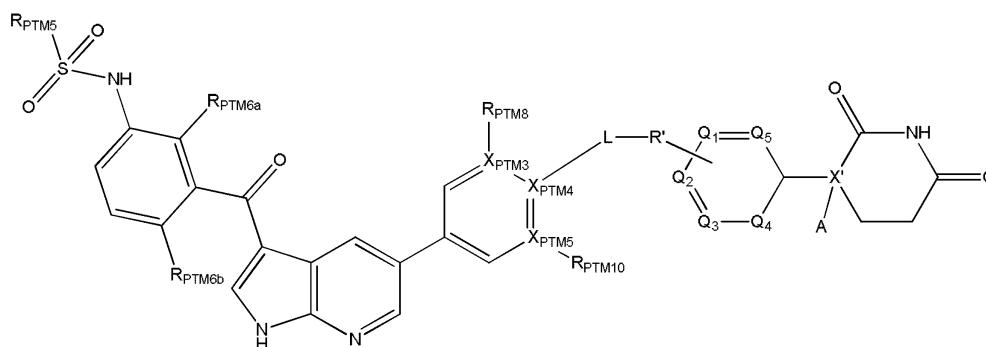
30

40

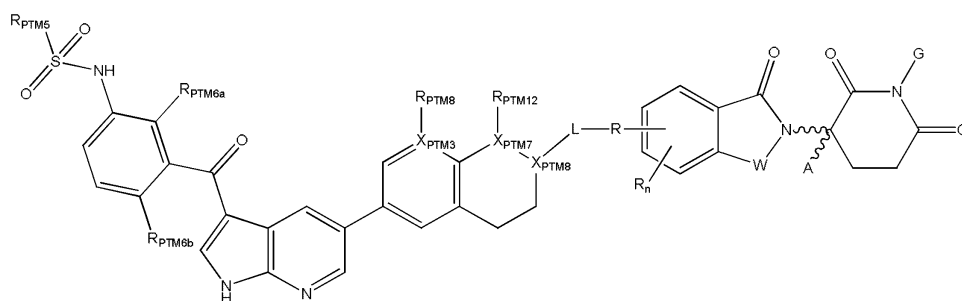
50



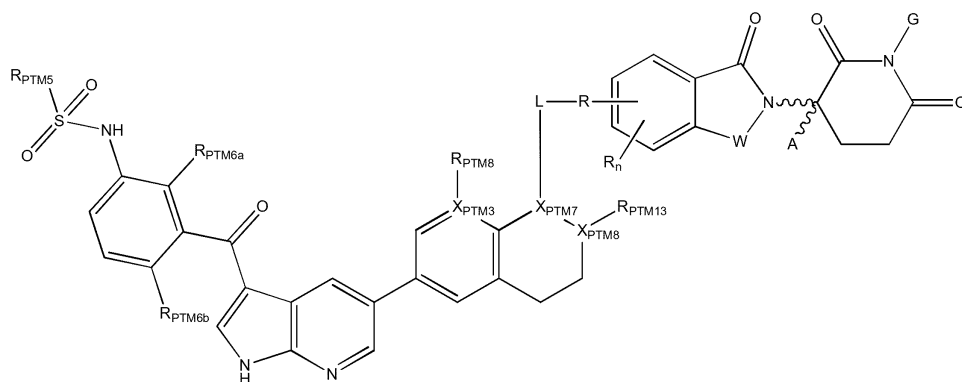
10



20

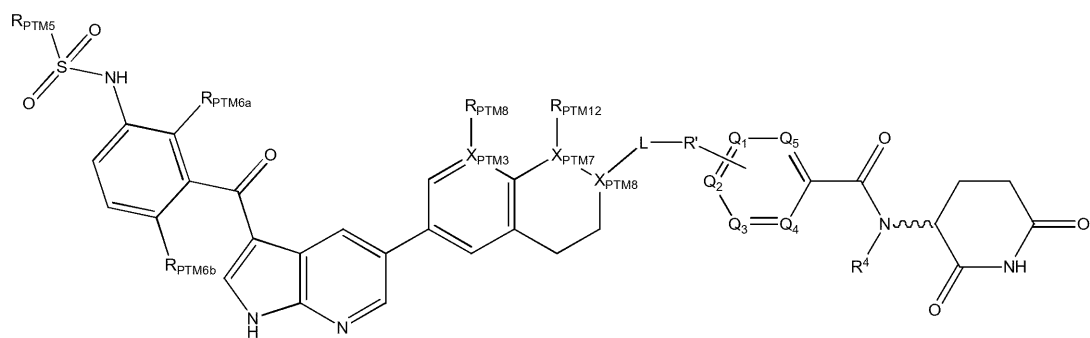


30

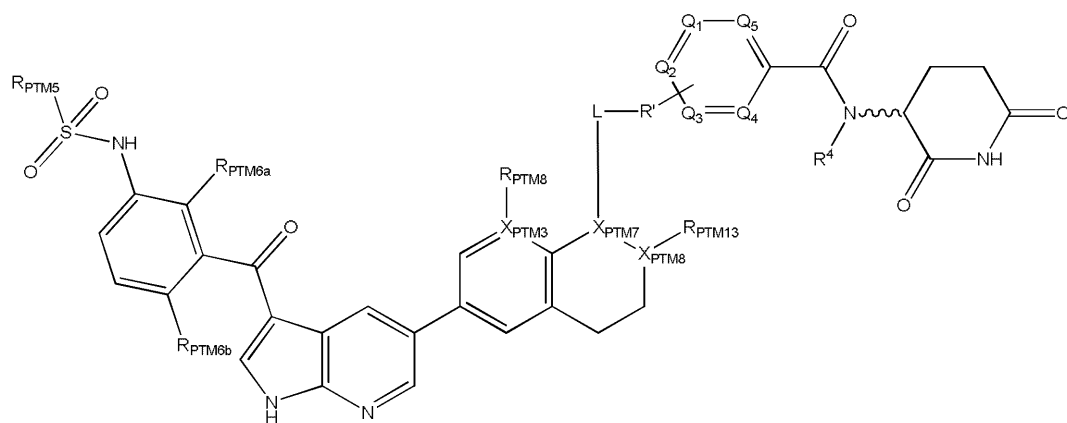


40

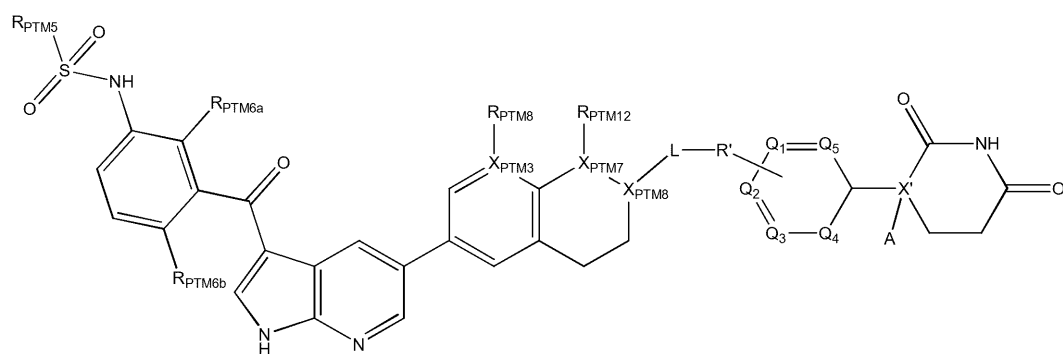
50



10



20

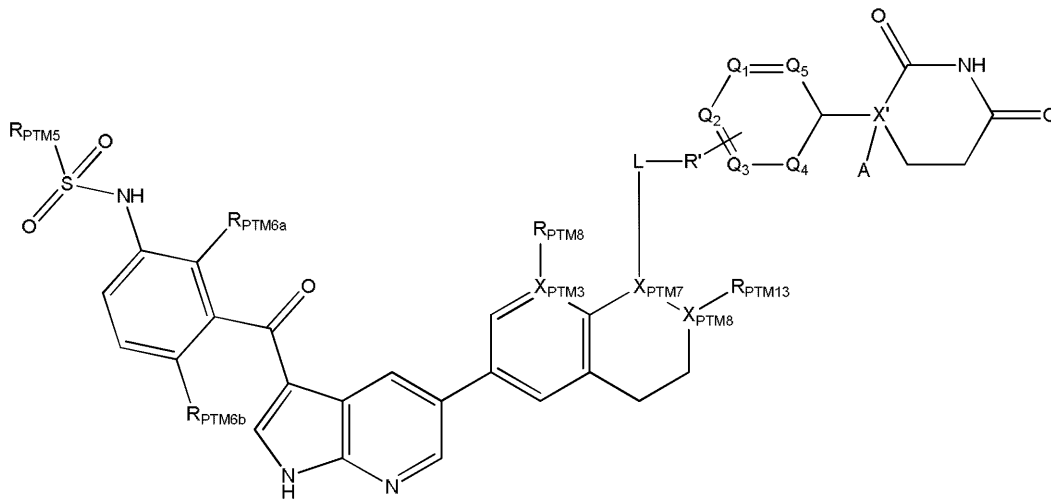


30

又

40

50



10

は

によって表され、式中、

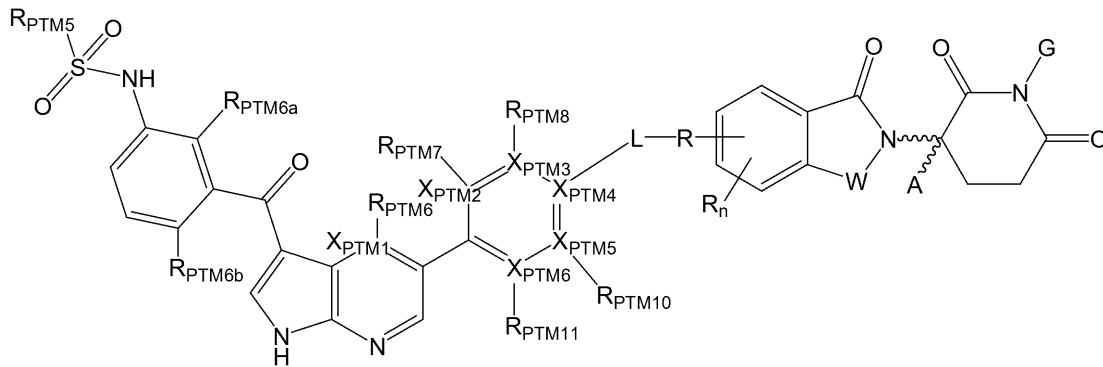
R' が、H、ハロゲン（例えば、F、Cl、Br）、C<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルキル（例えば、メチル若しくはエチル）、又はC<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルコキシル（例えば、メトキシ若しくはエトキシ）であり、R' が、化学リンカー基（L）を介してPTMに共有結合されるように修飾されている、請求項1又は4に記載の化合物。

20

【請求項6】

化合物が、化学構造によって表され、

【化18】

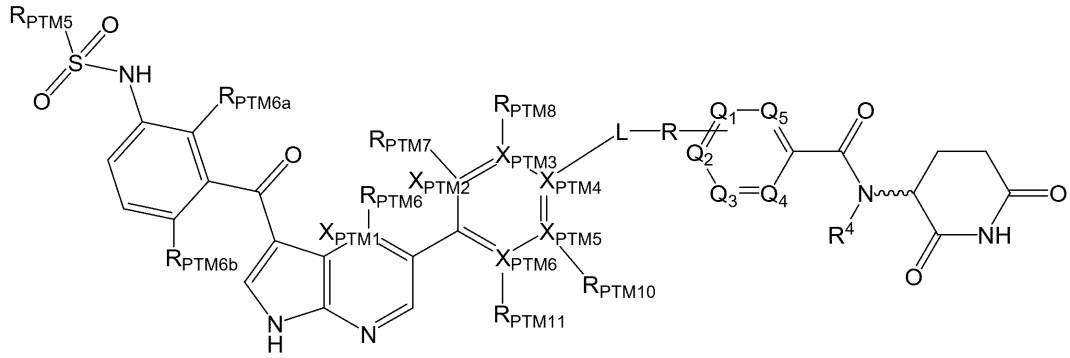


30

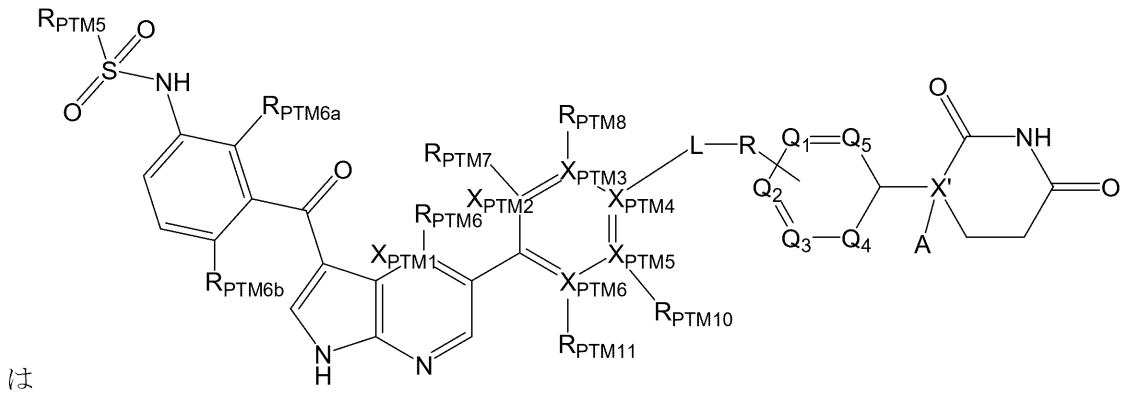
40

50





、又



は

によって表される、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 7】

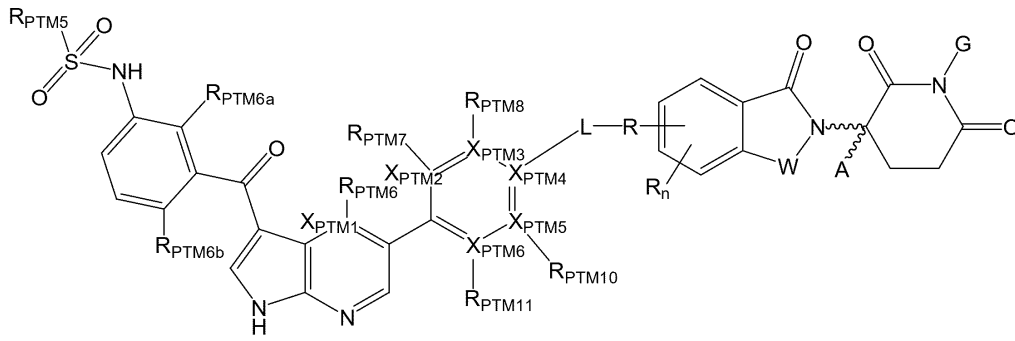
化合物が、化学構造：

30

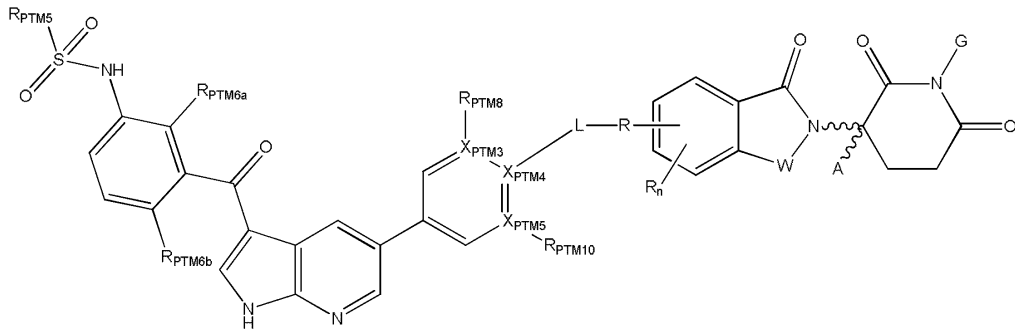
40

50

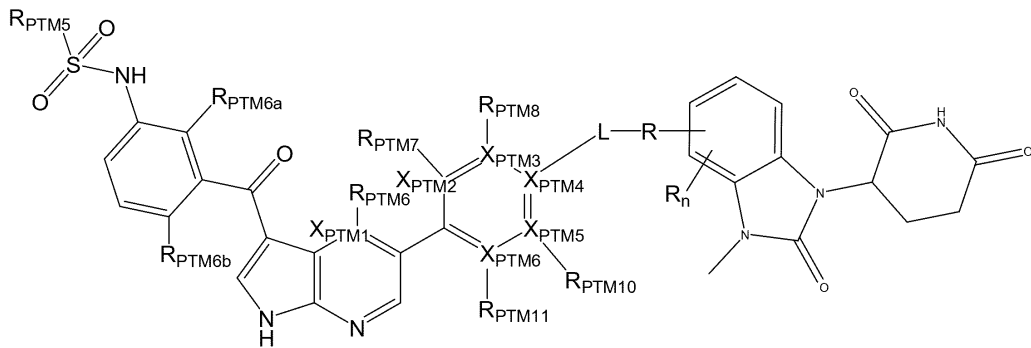
【化 1 9】



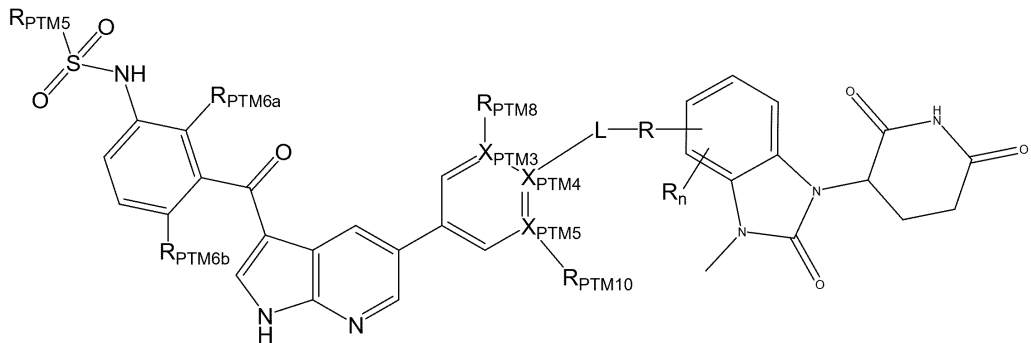
10



20

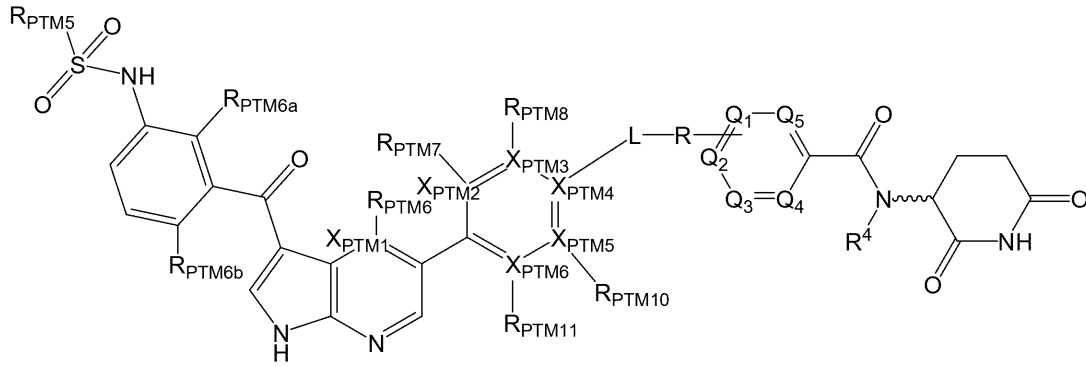


30

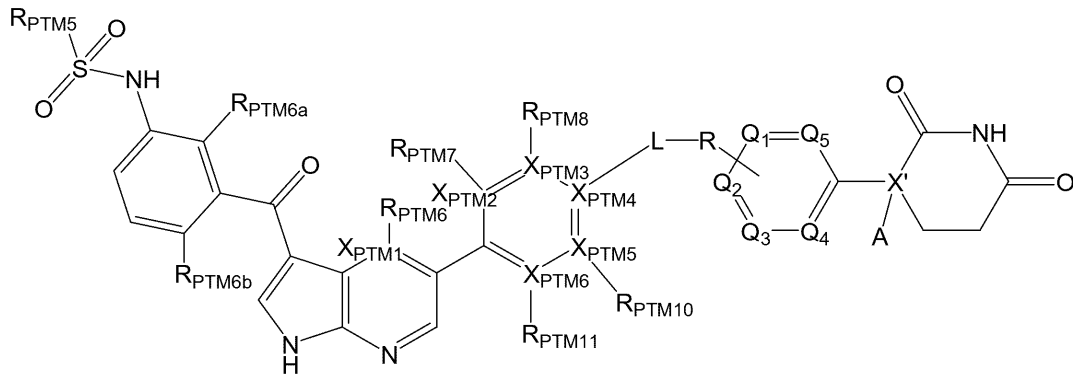


40

50



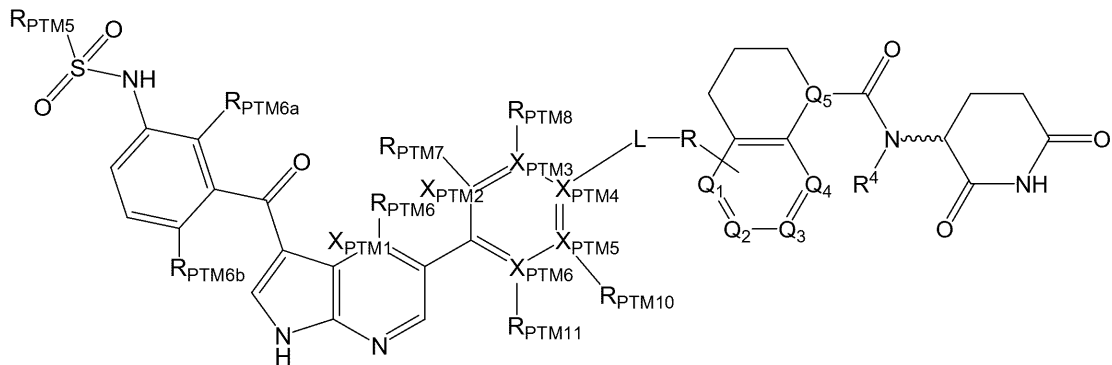
10



20

、又

は



30

によって表され、式中、各 R が、独立して、H、O、OH、N、NH、NH<sub>2</sub>、-C<sub>1</sub>、-F、-Br、直鎖若しくは分岐 C<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルキル（例えば、メチル若しくはエチル）、又は直鎖若しくは分岐 C<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルコキシ（例えば、メトキシ若しくはエトキシ）から選択され、1つの R が、化学リンカー基（L）を介して PTM に共有結合されるように修飾されている、請求項 3 に記載の化合物。

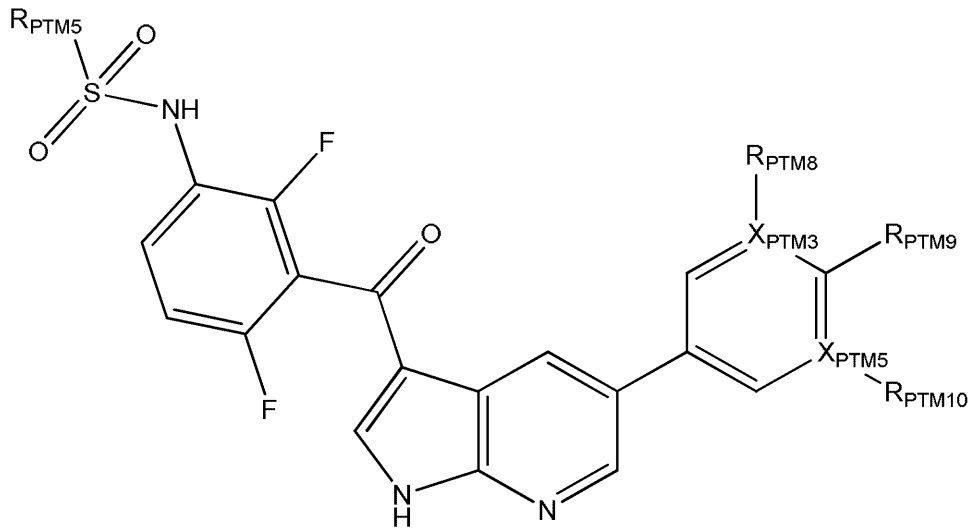
40

## 【請求項 8】

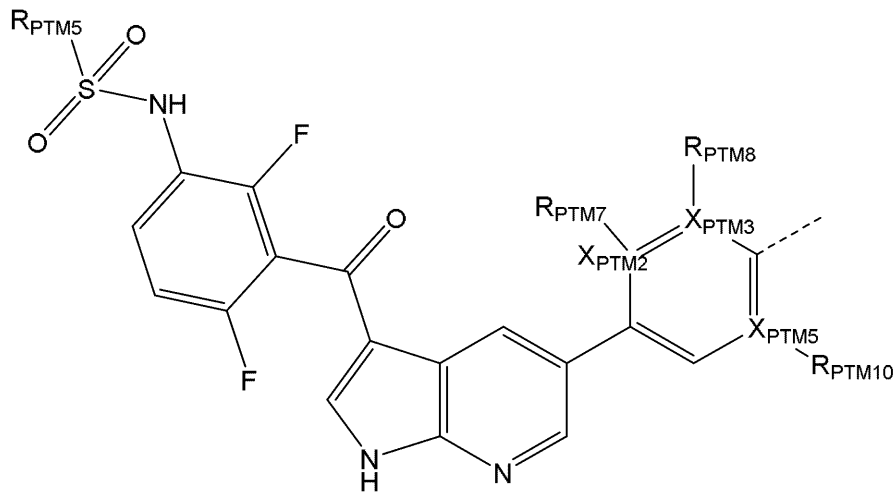
前記 PTM が、化学構造：

50

【化 2 0】



10

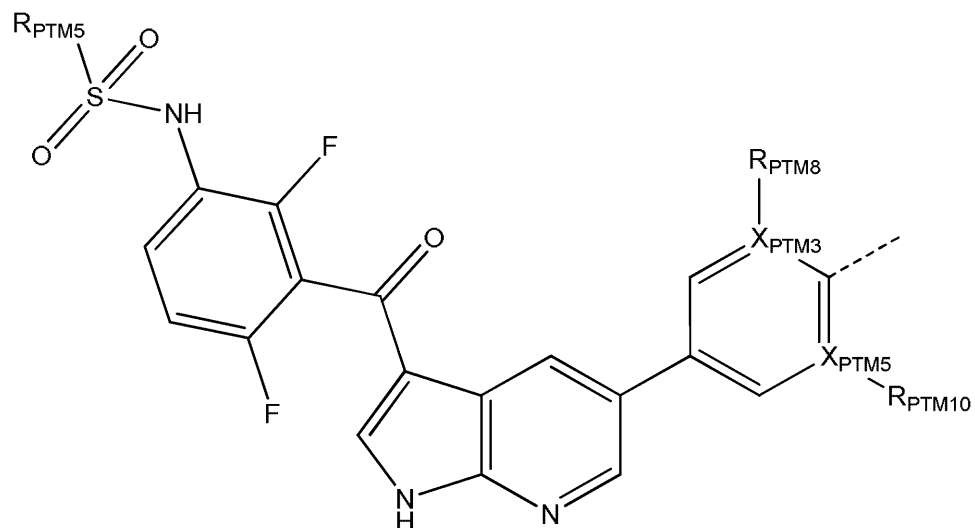


20

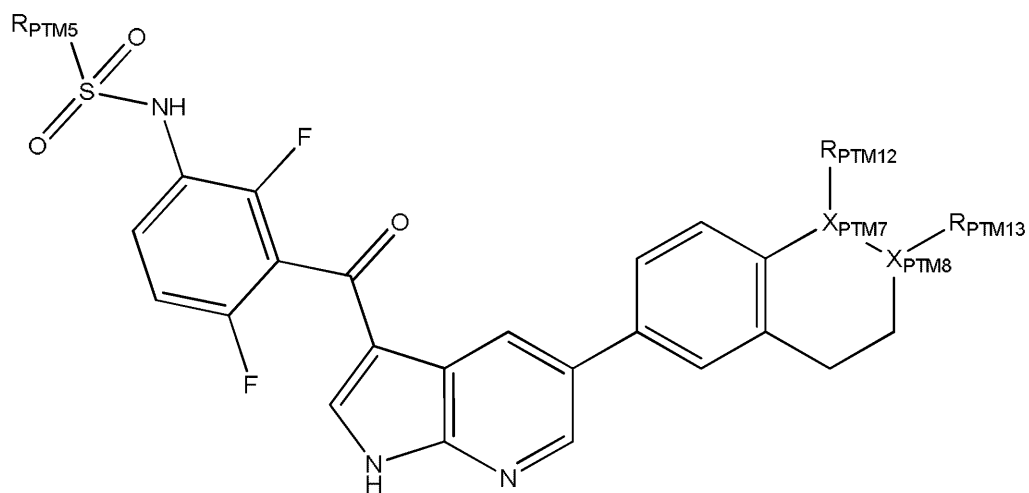
30

40

50



10

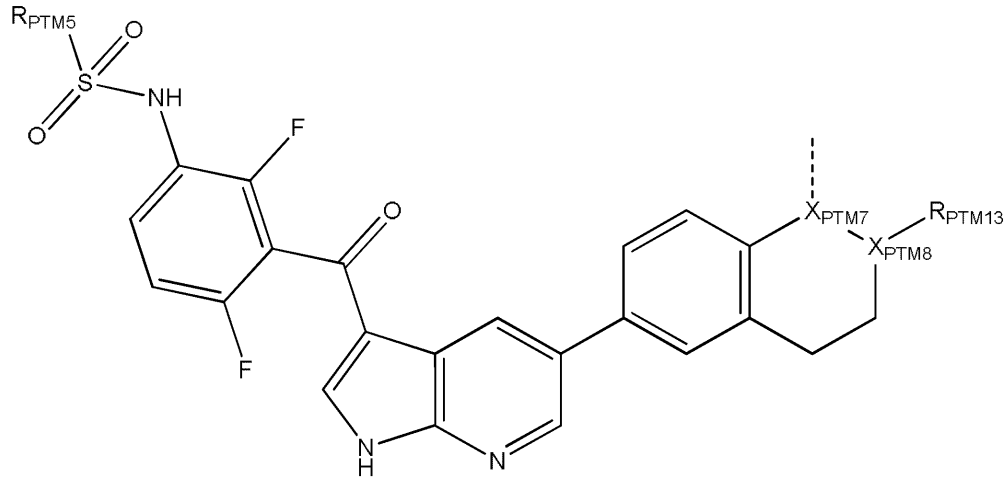


20

30

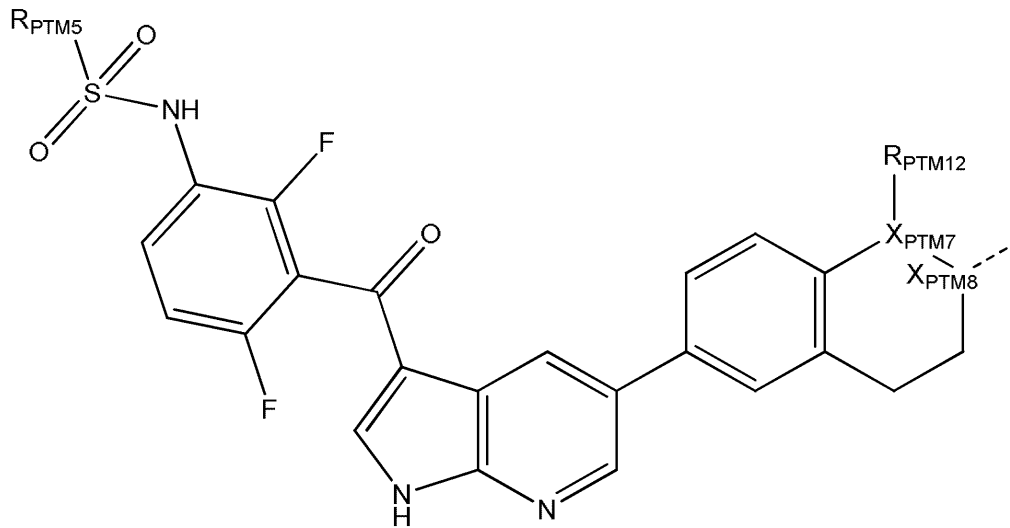
40

50



10

、又は



20

30

によって表され、式中、

-----

が、化学リンカー基 ( L ) 又は C L M への前記 P T M の付着点である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

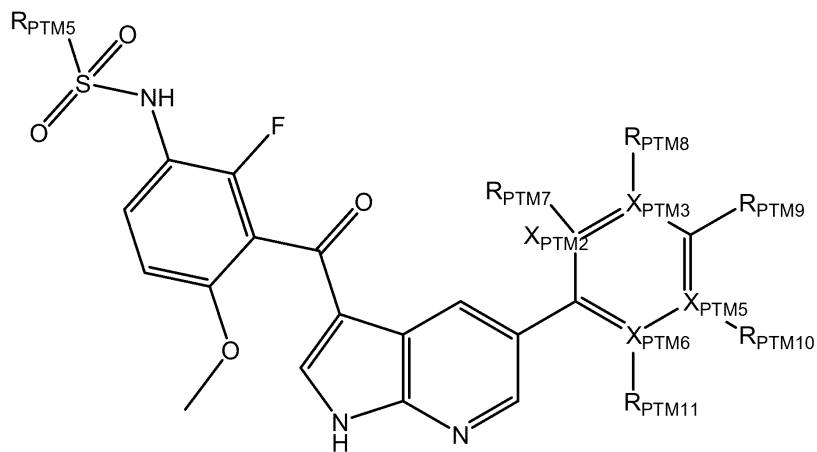
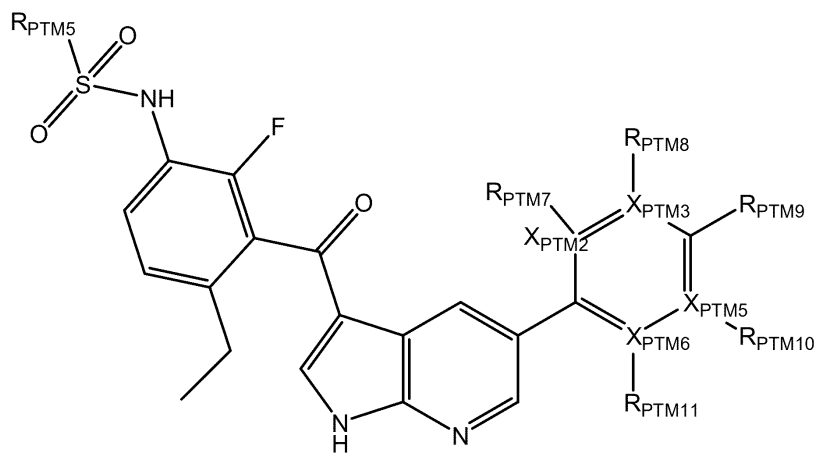
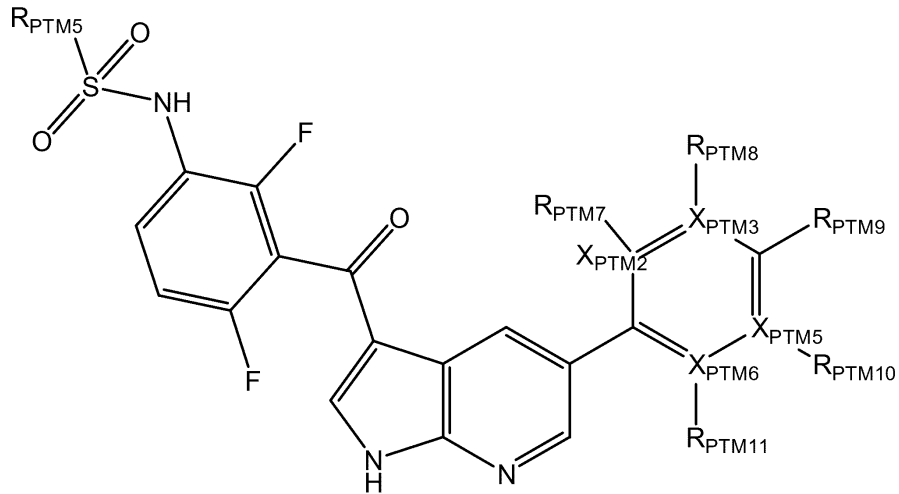
【請求項 9】

前記 P T M が、化学構造、

40

50

## 【化 2 1】



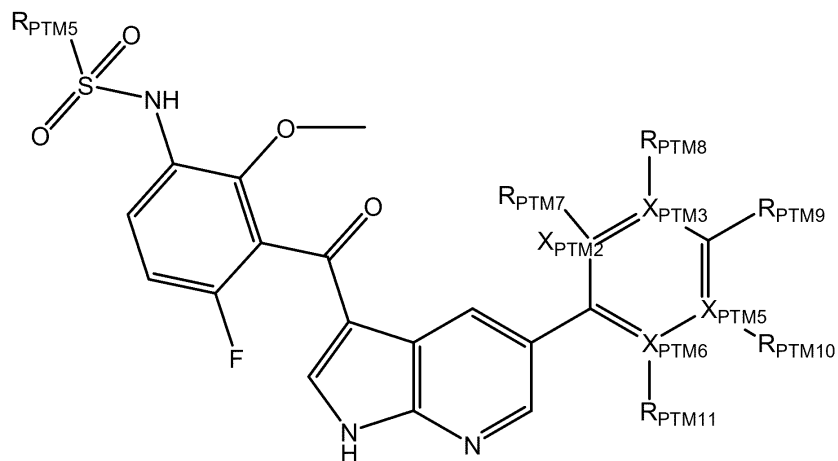
10

20

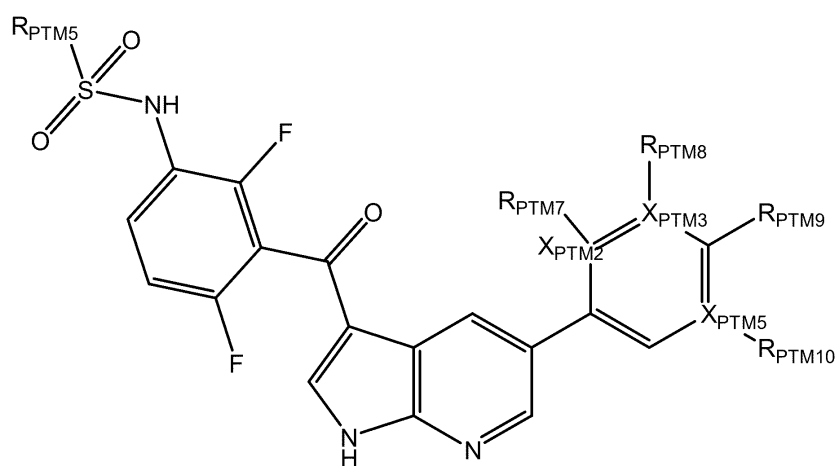
30

40

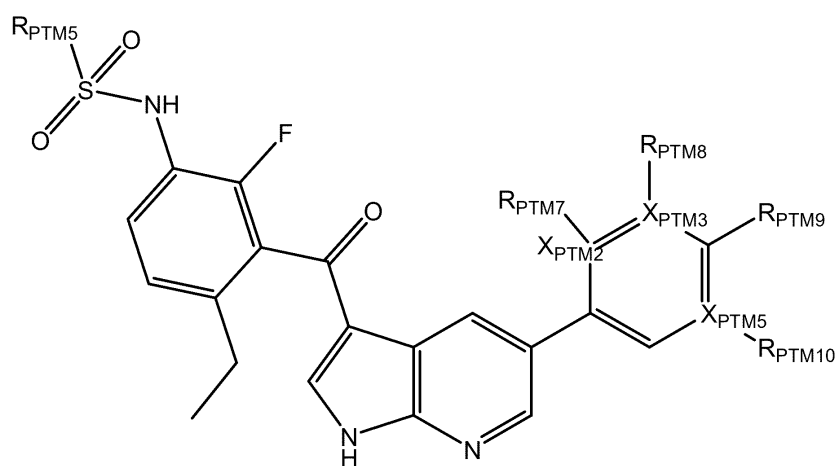
50



10



20

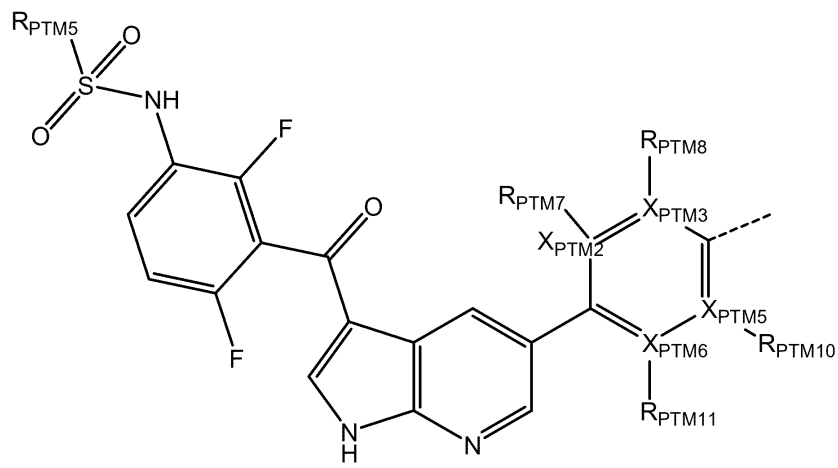
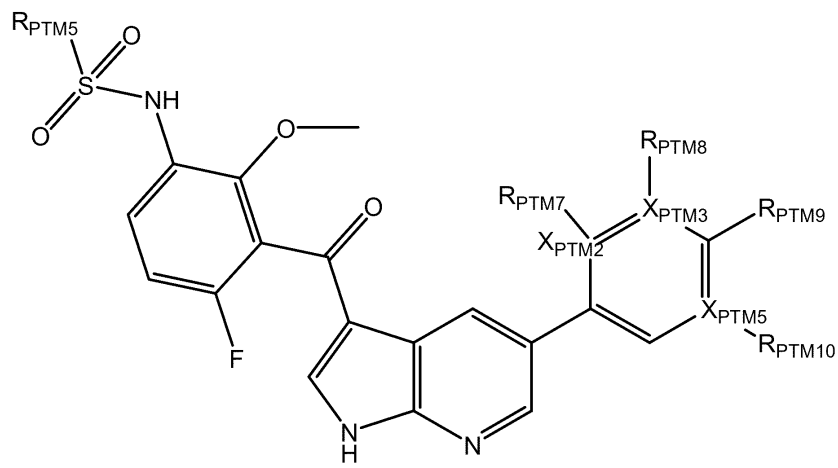
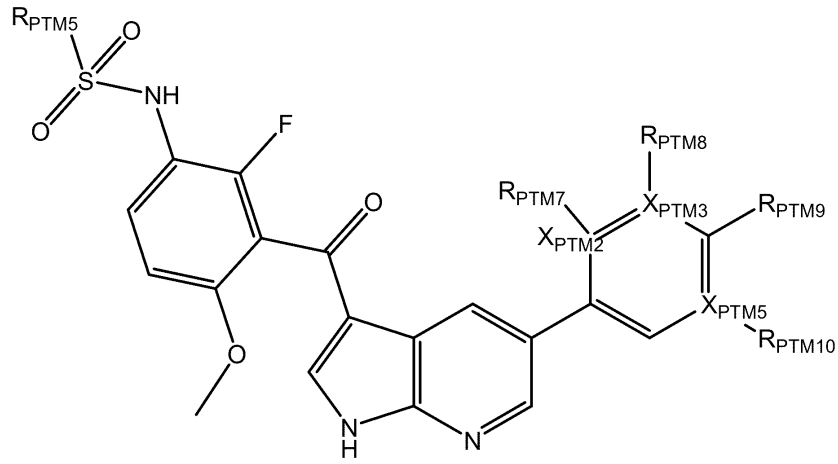


30

40

50





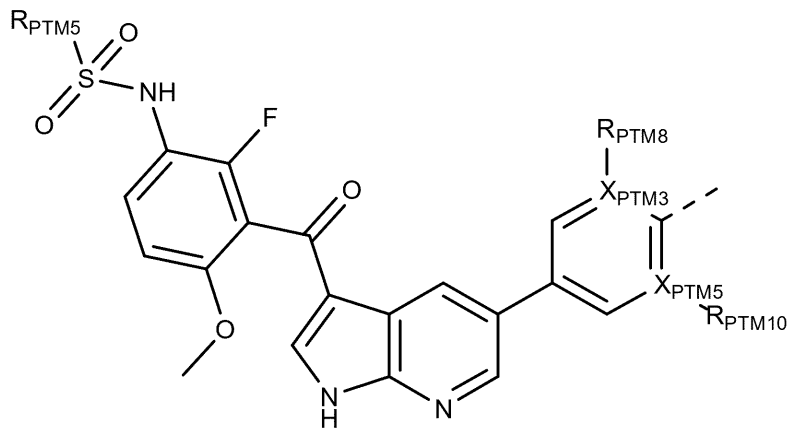
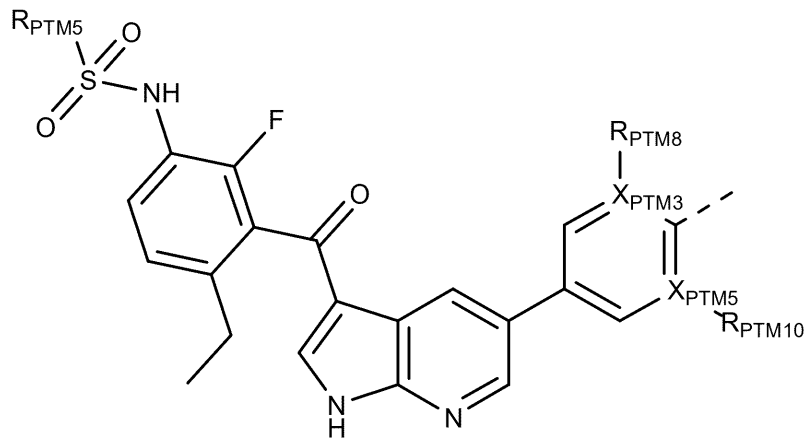
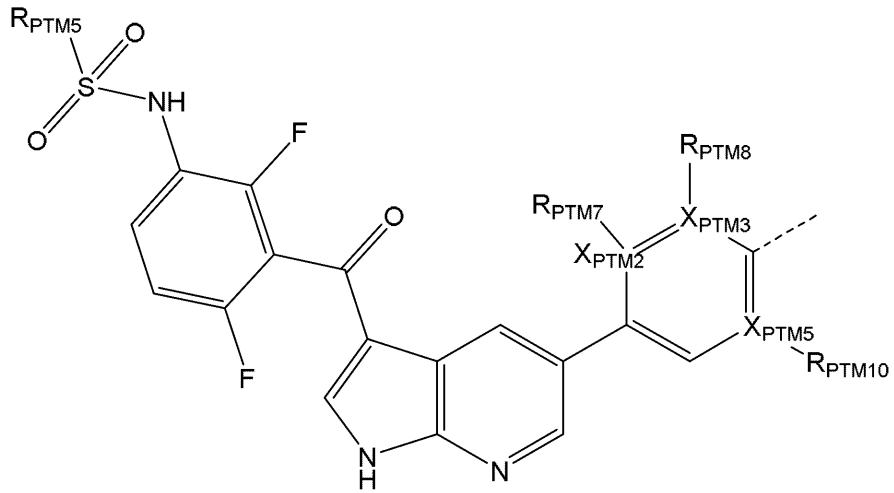
10

20

30

40

50



、又は

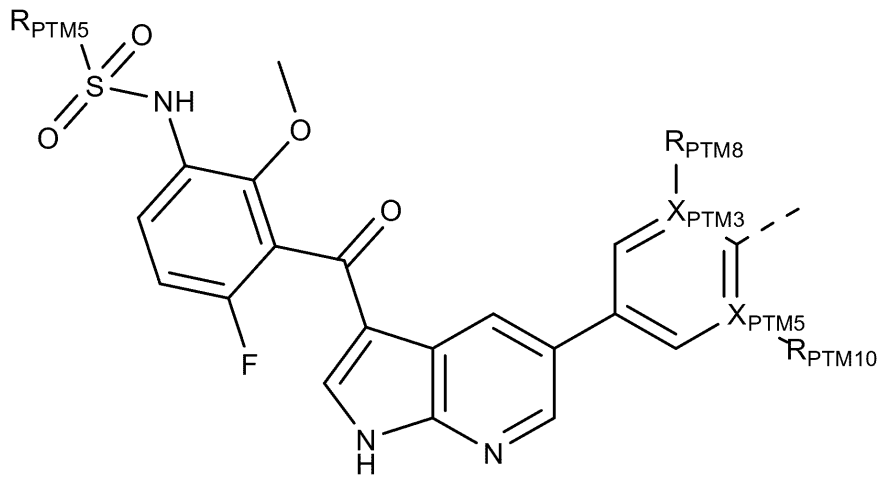
10

20

30

40

50



10

によって表され、式中、



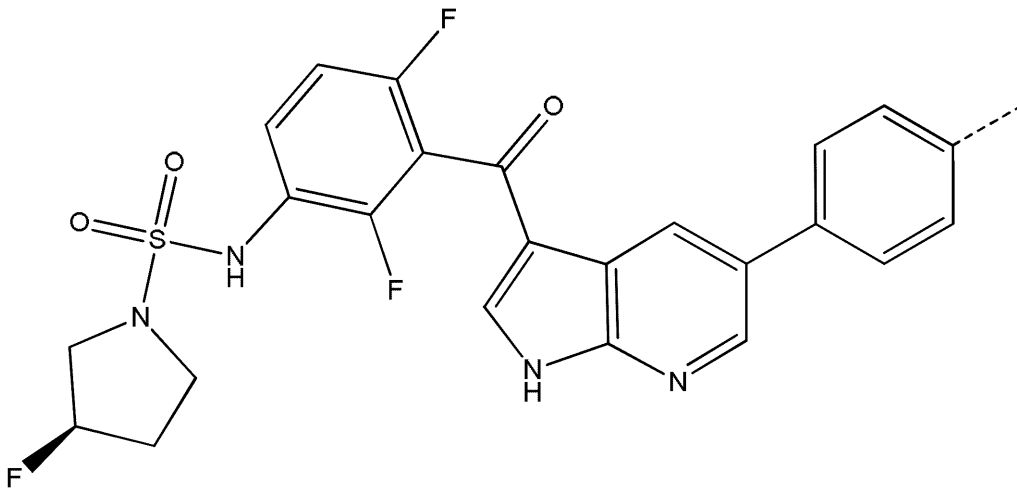
20

が、化学リンカー基 (L) 又は C L M への前記 P T M の付着点である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 10】

前記 P T M が、化学構造を有し、

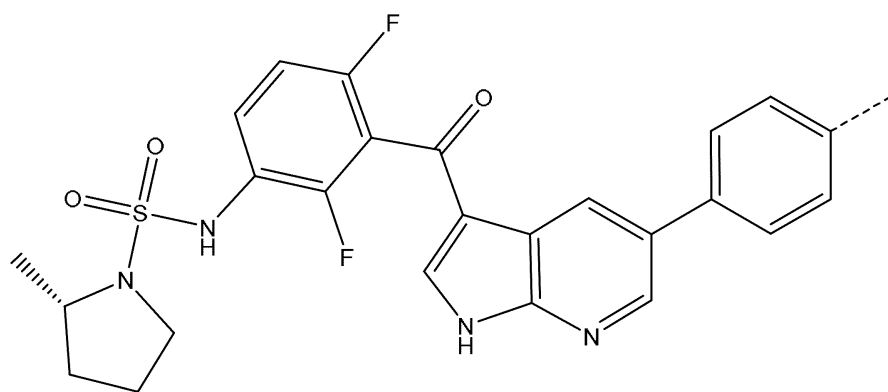
【化 2 2】



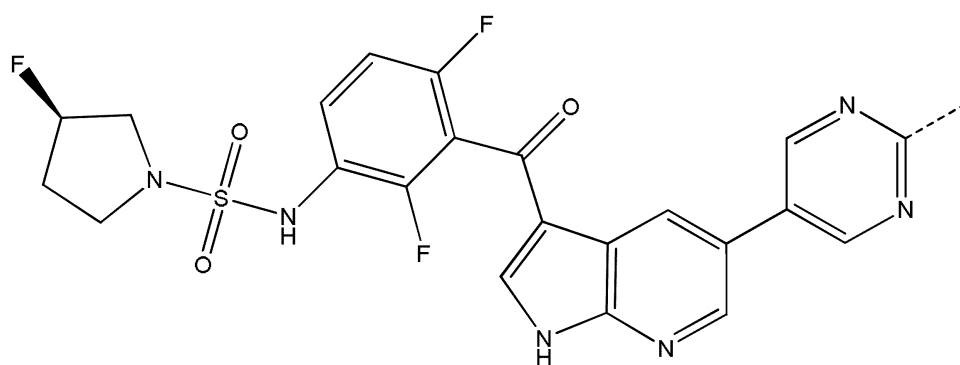
30

40

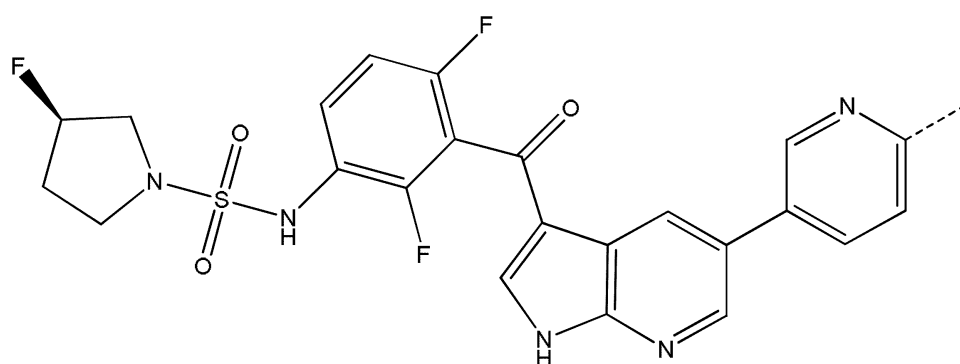
50



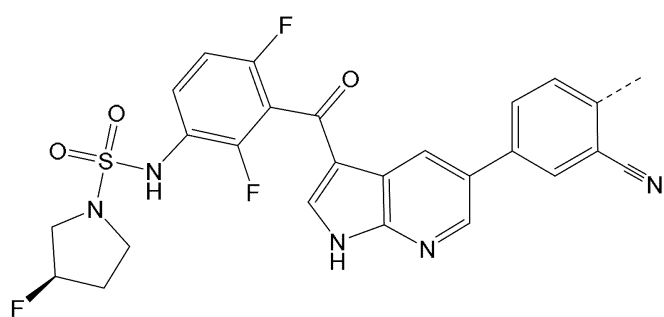
10



20

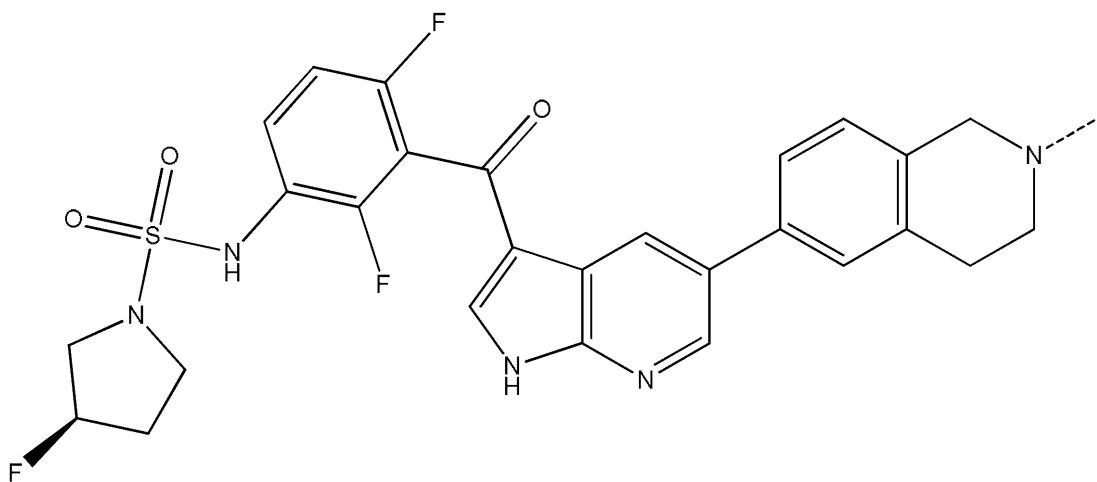


30

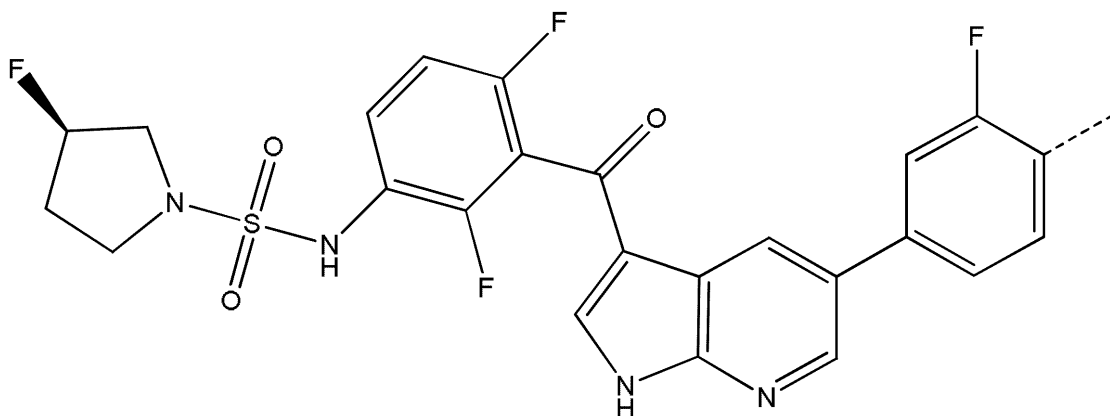


40

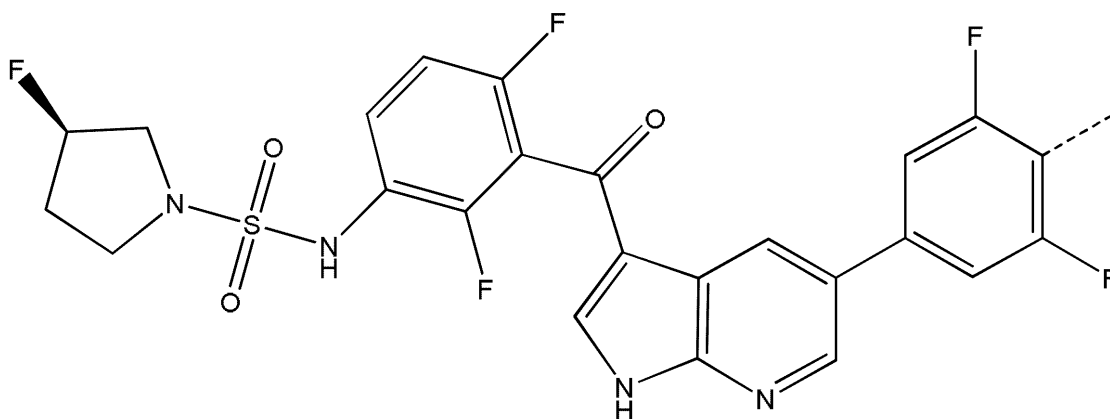
50



10



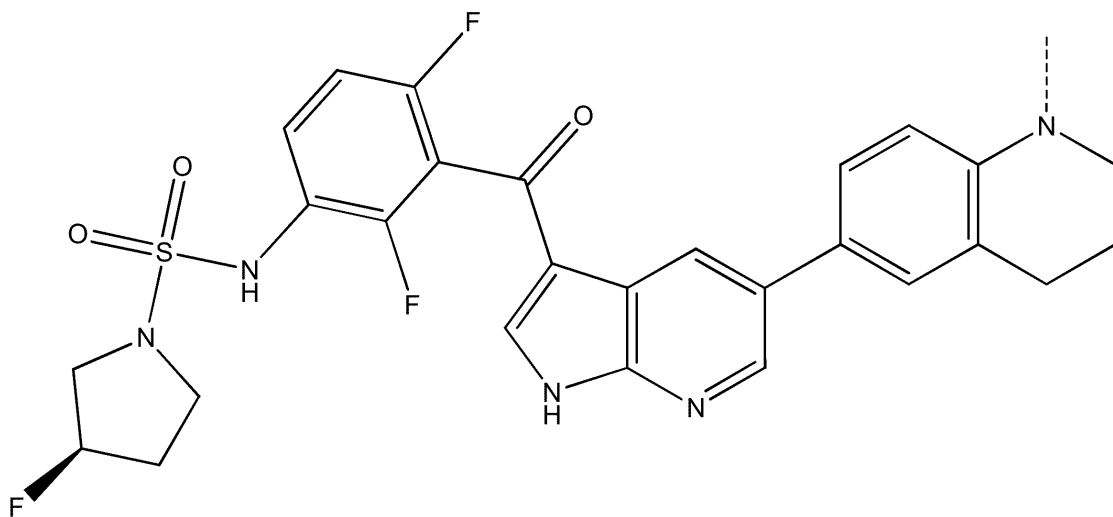
20



30

40

50



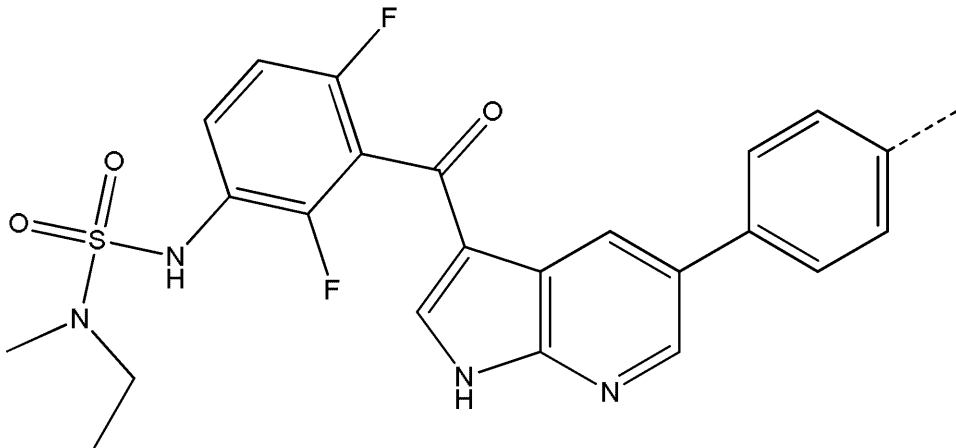
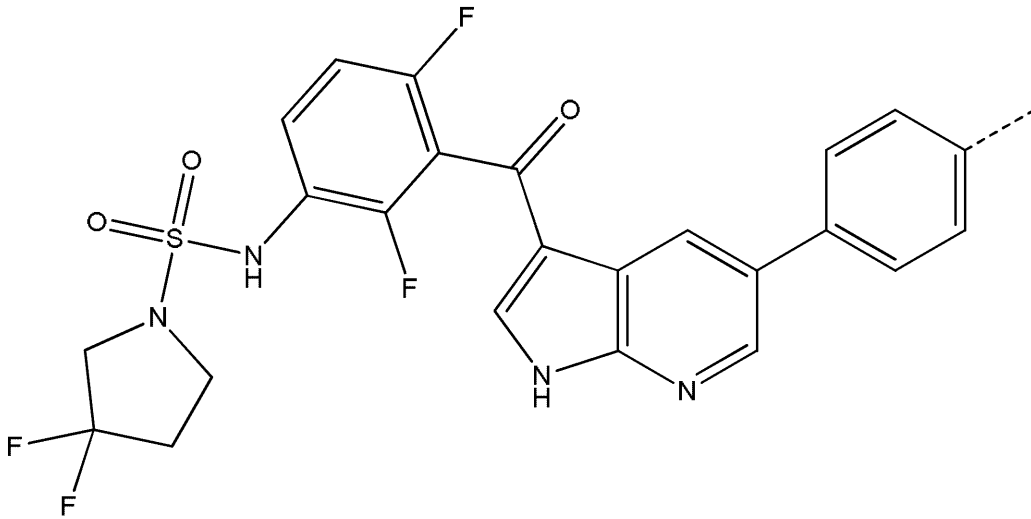
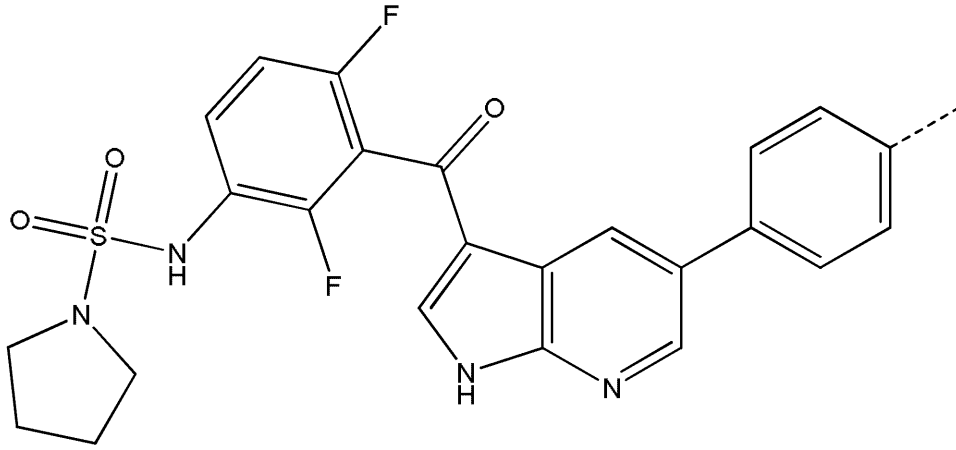
10

20

30

40

50



10

20

30

40

式中、

【化 2 3】



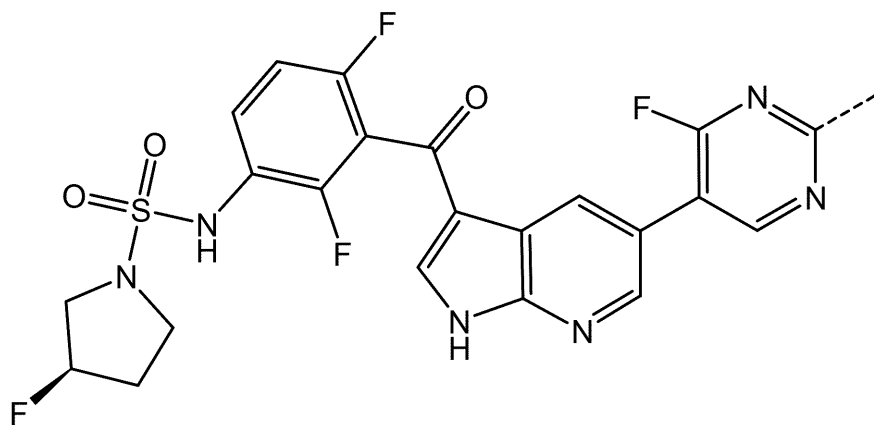
が、化学リンカー基（L）又はCLMへの前記PTMの付着点である、請求項1、4、5、又は8のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項11】

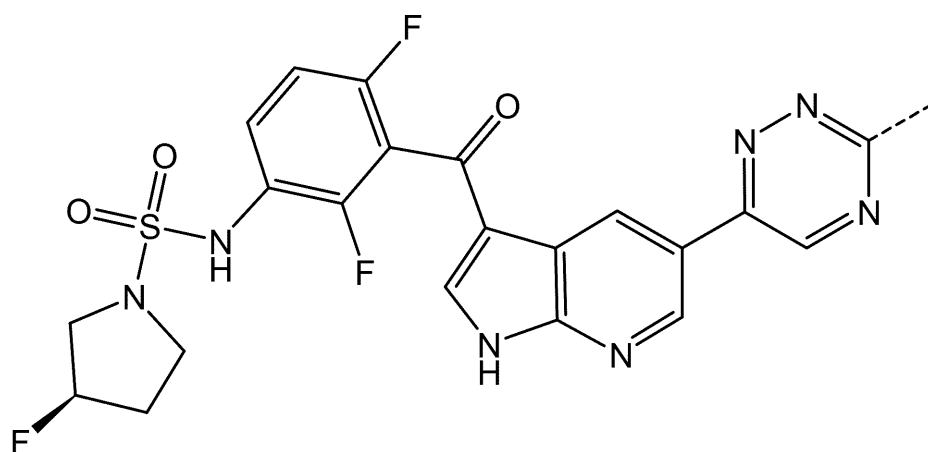
前記PTMが、化学構造：

50

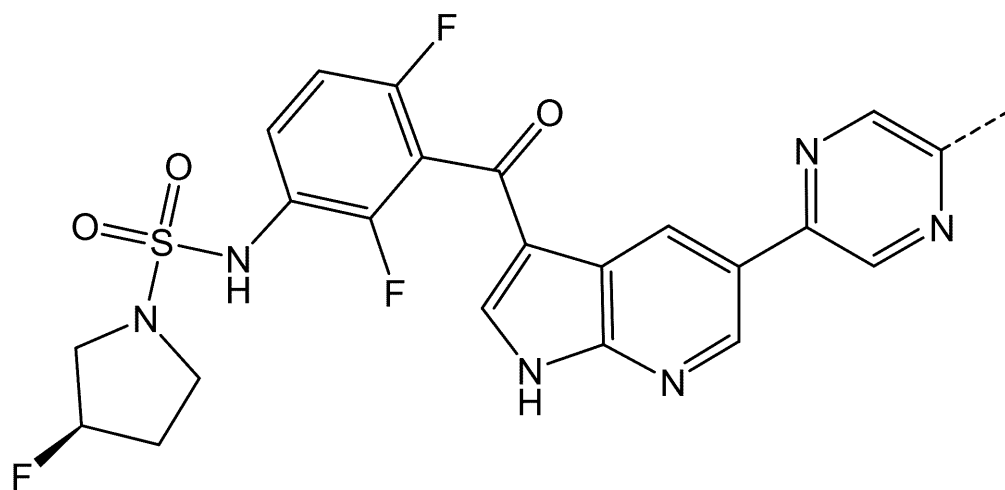
【化 2 4】



10



20

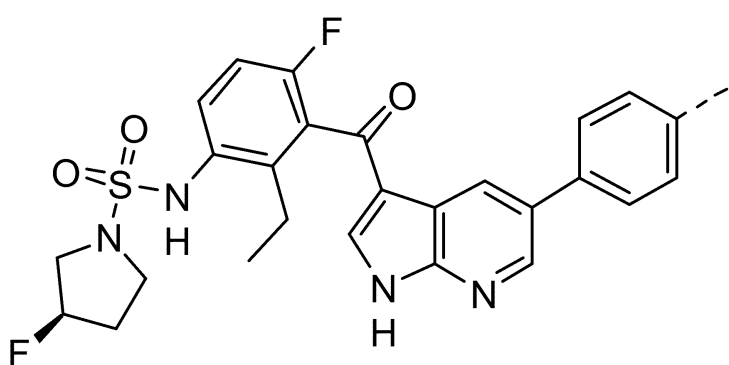
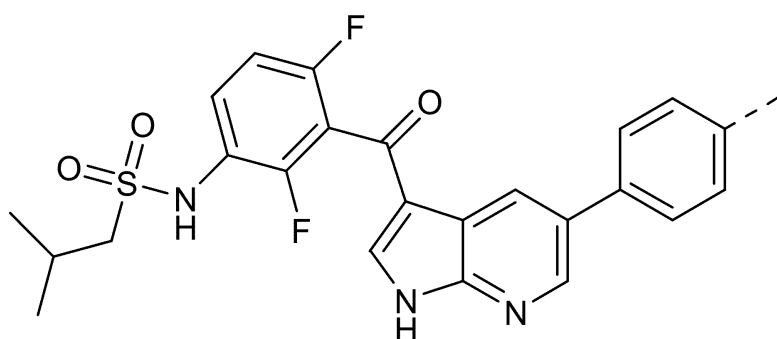
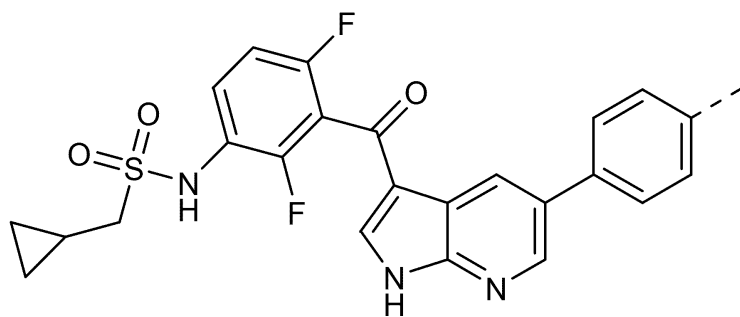
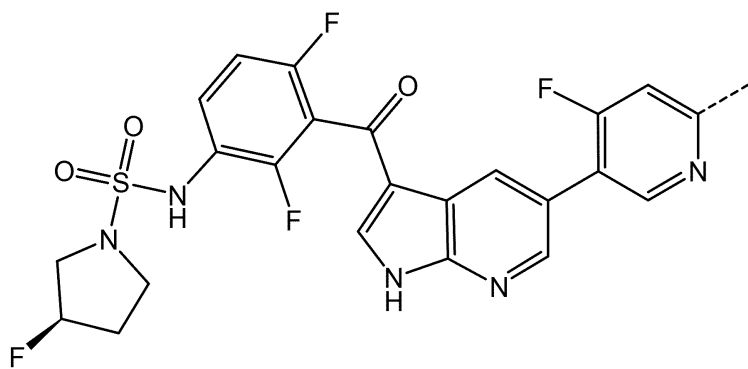


30

40

50





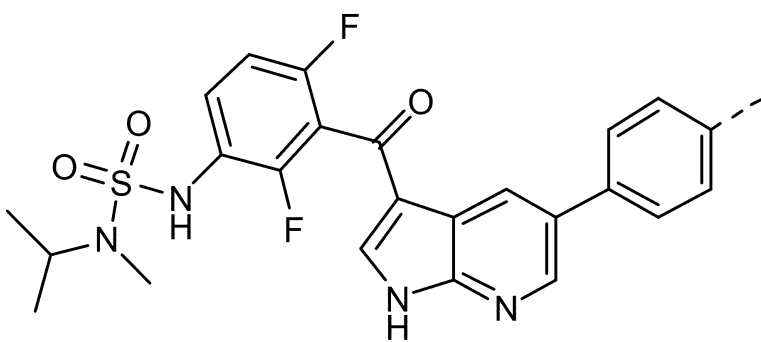
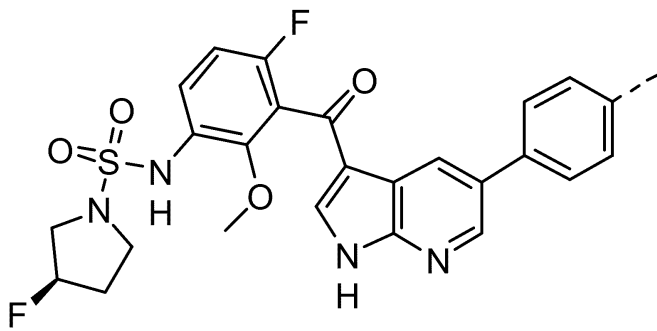
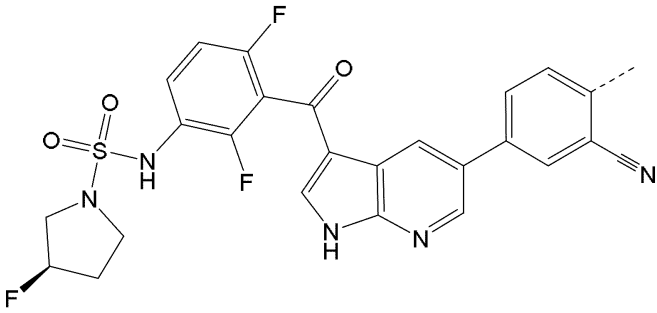
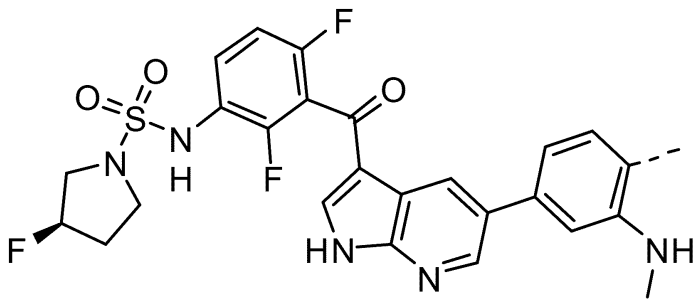
10

20

30

40

50



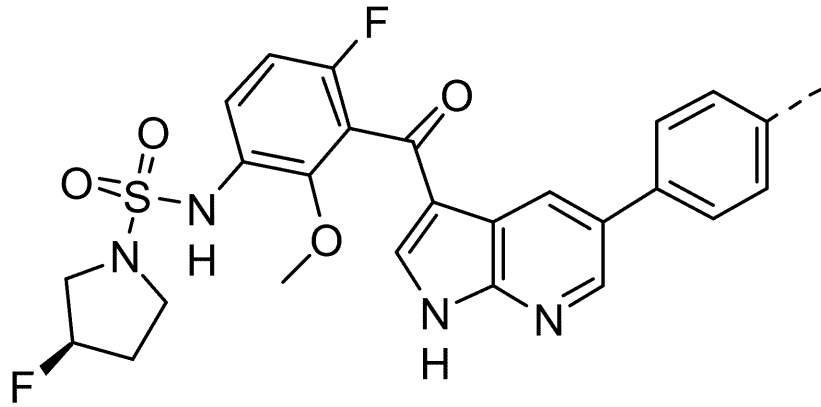
10

20

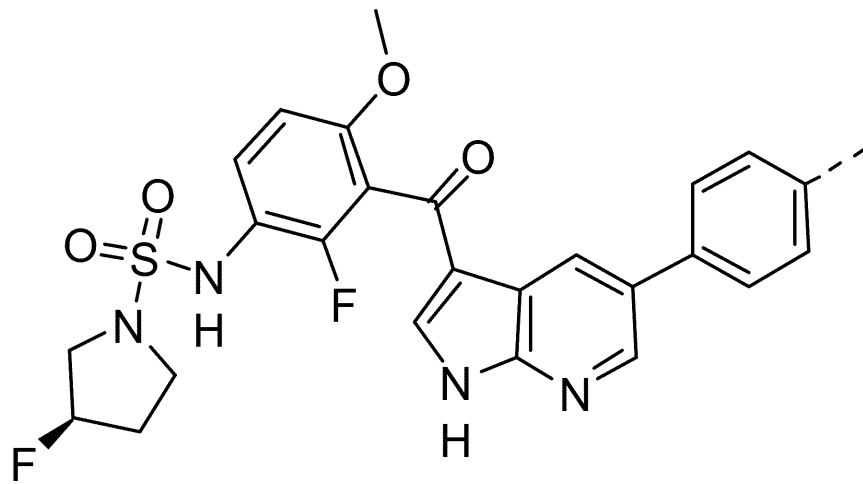
30

40

50



10



20

式中、  
【化 2 5】



30

が、化学リンカー基（L）又はCLMへの前記PTMの付着点である、請求項2、6、又は9のいずれか一項に記載の化合物。

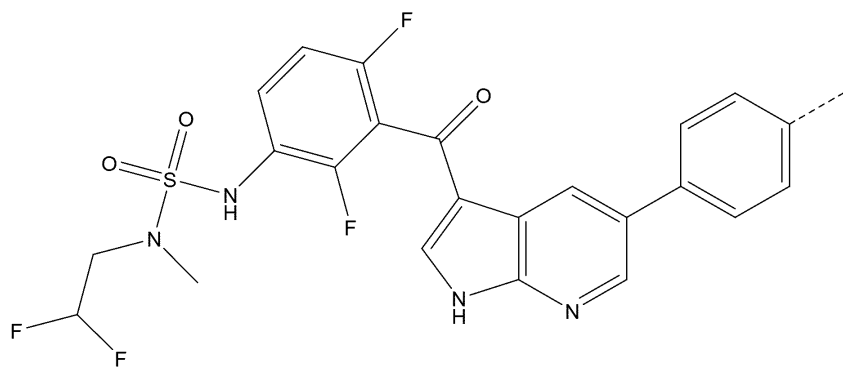
【請求項12】

前記PTMが、化学構造：

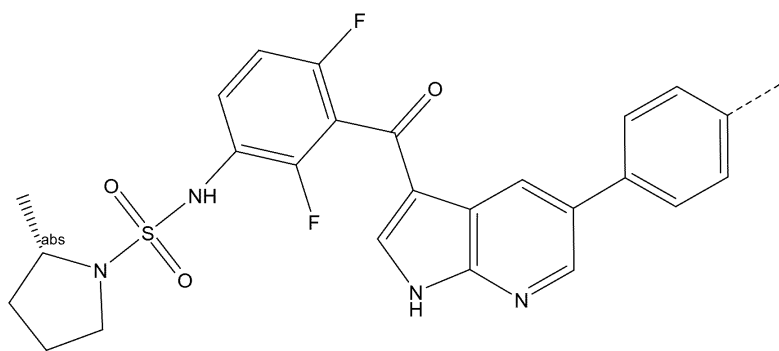
40

50

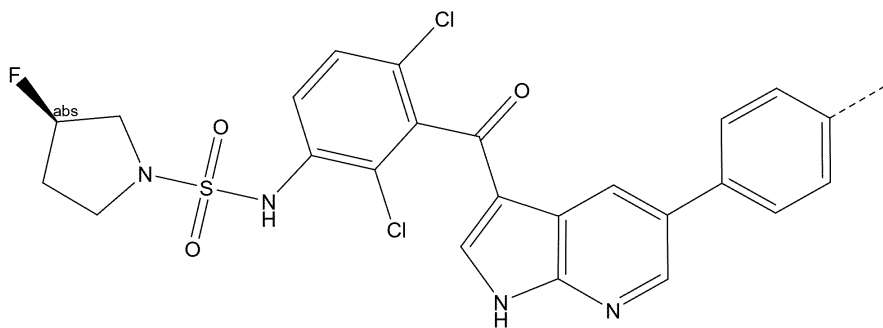
【化 2 6】



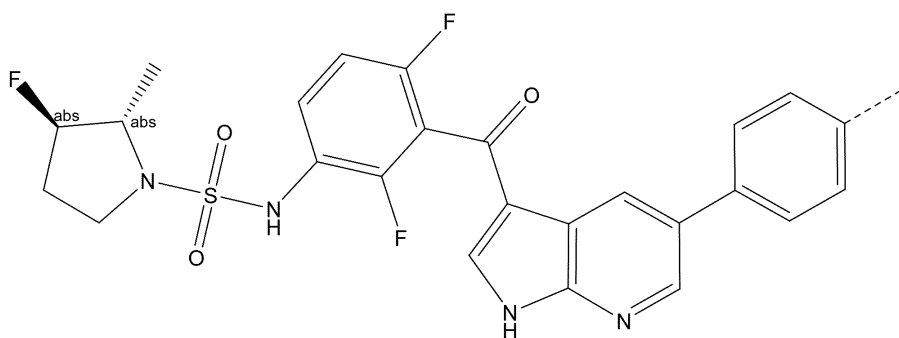
10



20

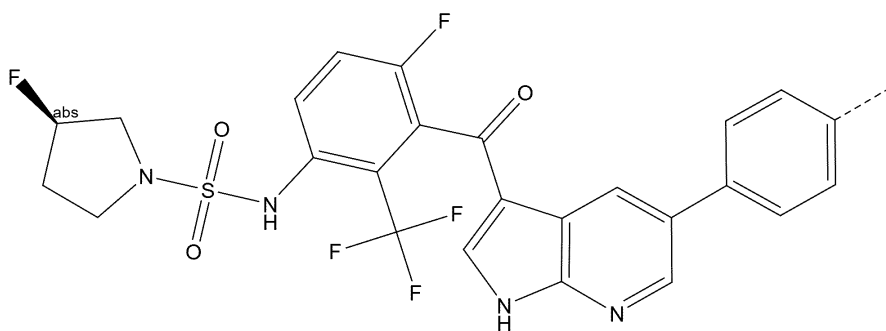


30

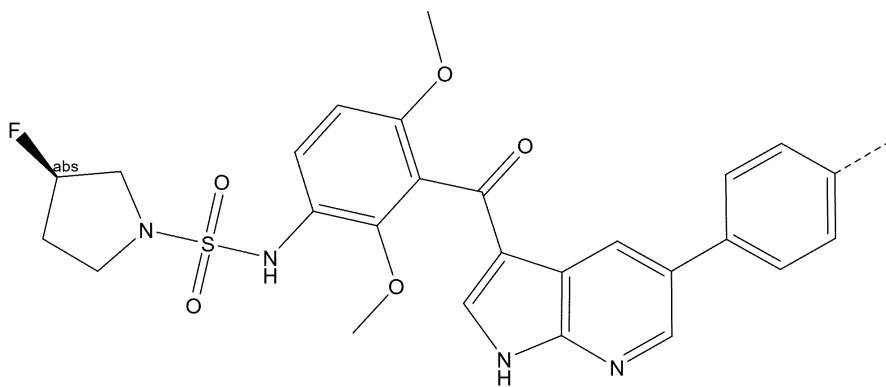


40

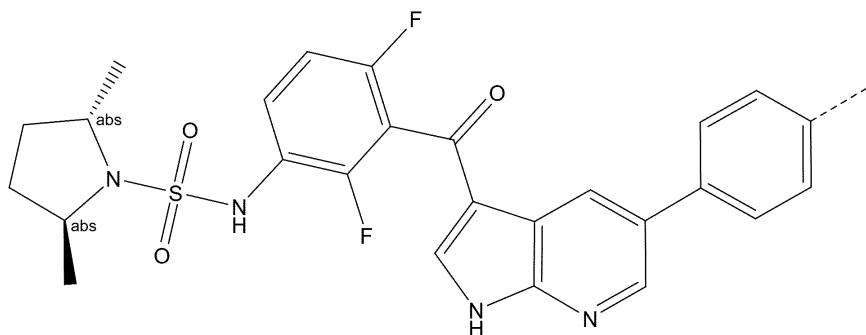
50



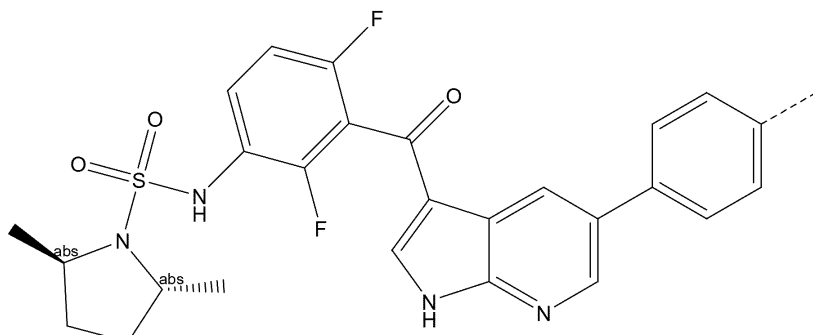
10



20

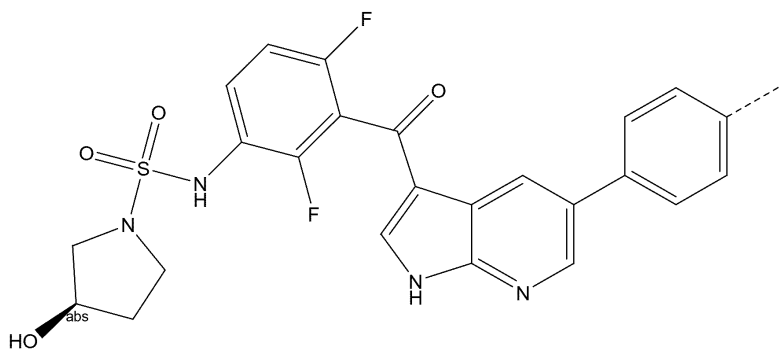


30

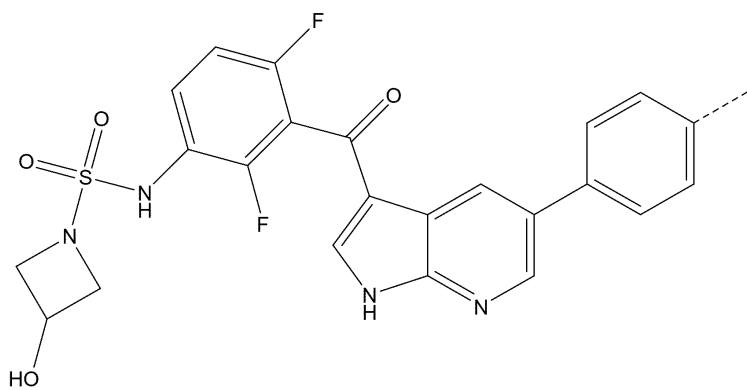


40

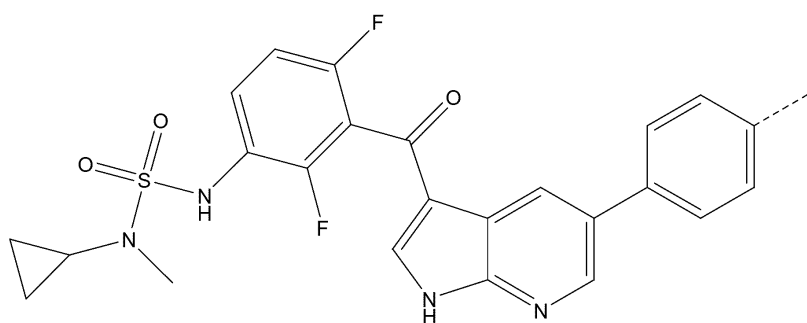
50



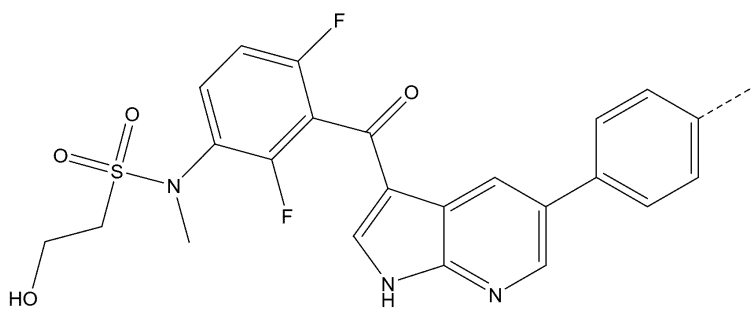
10



20

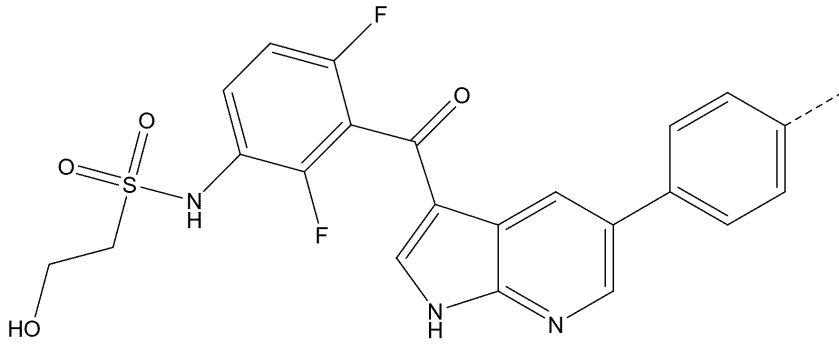


30



40

50



10

式中、  
【化 2 7】



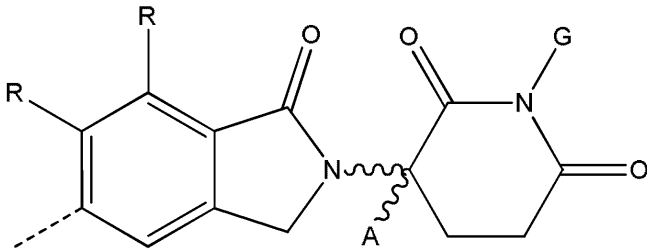
が、化学リンカー基 (L) 又は C L M への前記 P T M の付着点である、請求項 3 又は 7 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

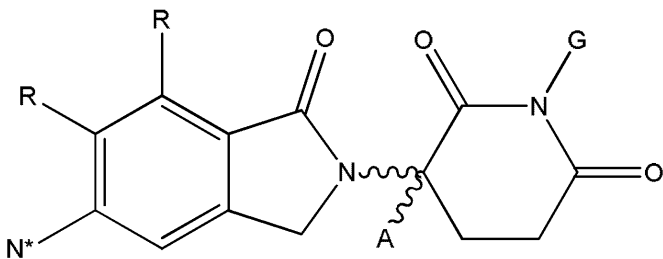
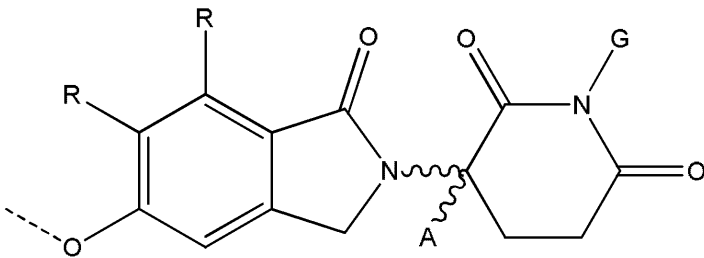
20

前記 C L M が、

【化 2 8】

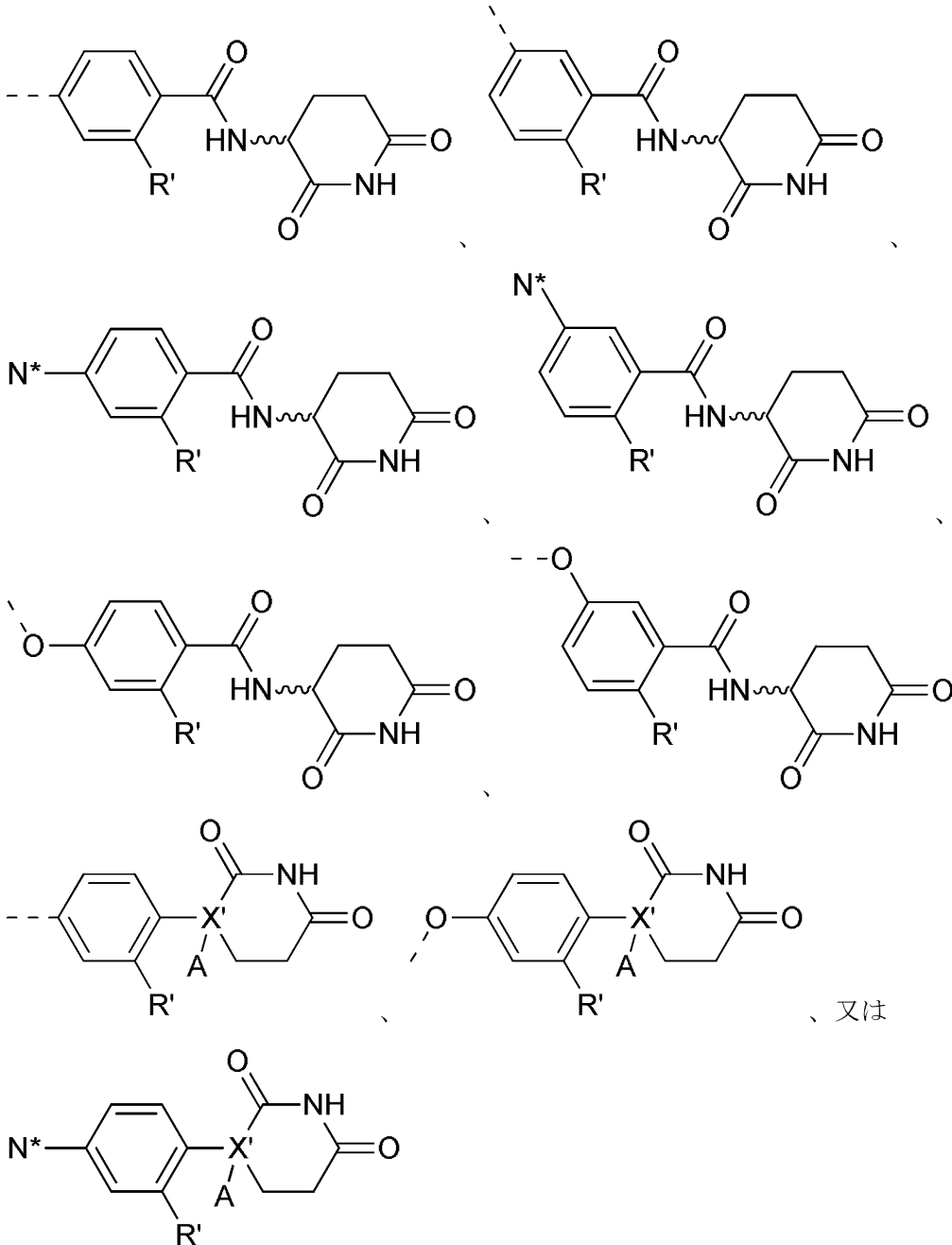


30



40

50



10

20

30

によって表される化学構造を有し、  
式中、

40

X' が、N、C、又はCHであり、

A が、H又は直鎖若しくは分岐C<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルキル（例えば、メチル若しくはエチル）であり、

G が、H又は直鎖若しくは分岐C<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルキル（例えば、メチル）であり、

一方のRが、水素であり、他方のRが、H、O、OH、N、NH、NH<sub>2</sub>、-Cl、-F、-Br、直鎖若しくは分岐C<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルキル（例えば、メチル若しくはエチル）、又は直鎖若しくは分岐C<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルコキシ（例えば、メトキシ若しくはエトキシ）であり、

R' が、H、ハロゲン（例えば、F、Cl、Br）、C<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルキル（例えば、メチル若しくはエチル）、又はC<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルコキシ（例えば、メトキシ若しくはエトキシ）であり、

50



## 【化 2 9】



が、立体特異的（（R）若しくは（S））又は非立体特異的であり得る結合を表し、  
 N\* が、（i）H若しくはメチル完成価を有する前記化学リンカー基（L）を介して前  
 記PTMに共有結合されているか、又は（ii）前記化学リンカー基（L）と共有されて  
 いる窒素原子（例えば、前記化学リンカー基（L）の任意に置換されたヘテロシロアルキ  
 ルと共有されたヘテロ原子）であり、

## 【化 3 0】



が、単結合又は二重結合であり、

## 【化 3 1】



が、化学リンカー基を介したPTMの付着部位を示す、請求項1、2、4～6、又は8  
 ～11のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 1 4】

前記CLMが、

10

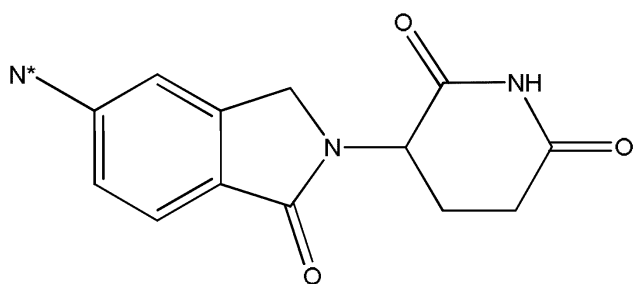
20

30

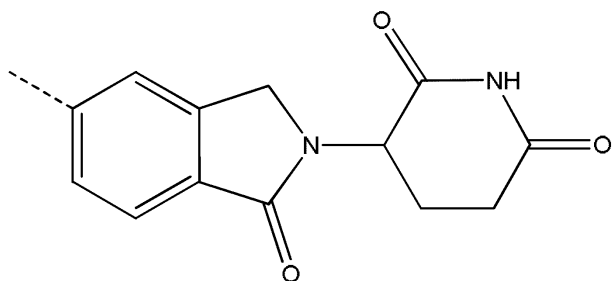
40

50

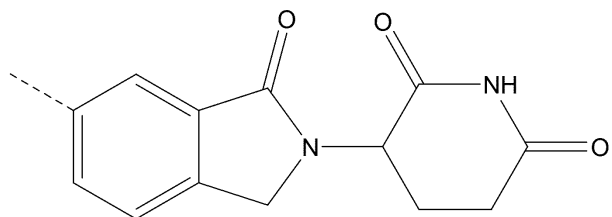
【化 3 2】



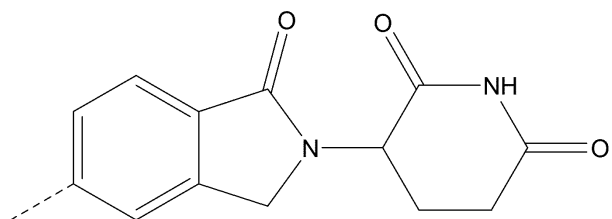
10



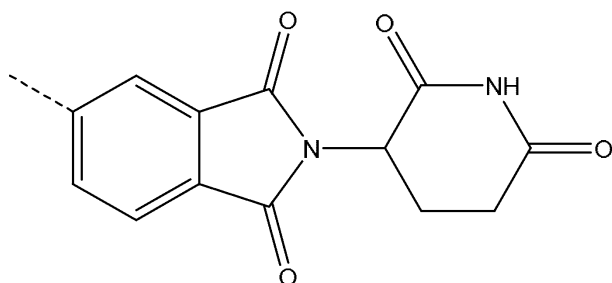
20



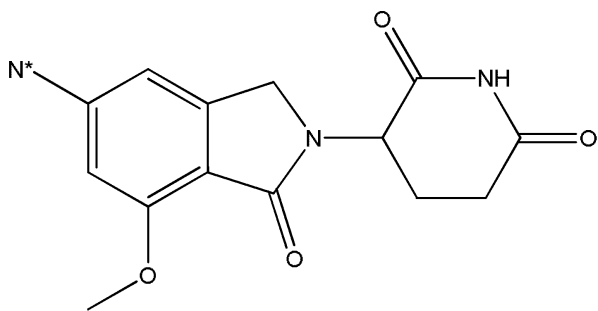
30



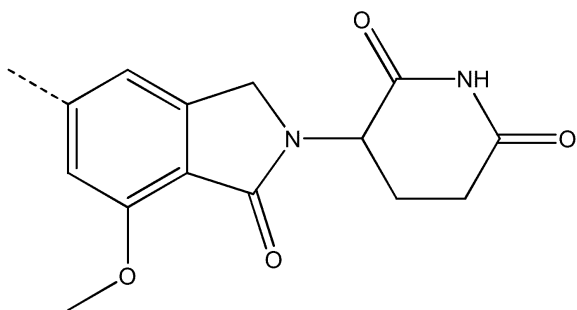
40



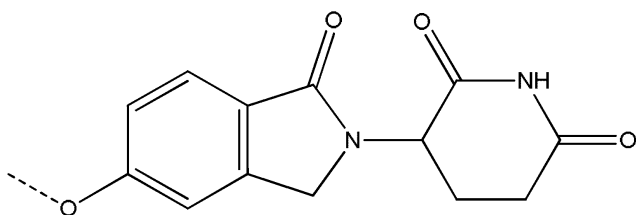
50



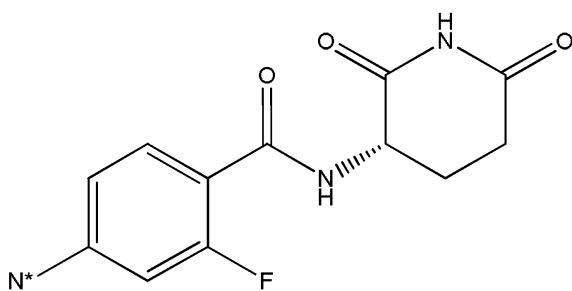
10



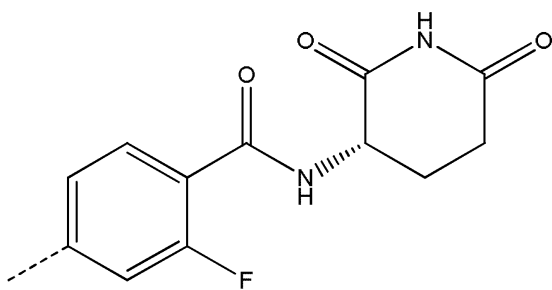
20



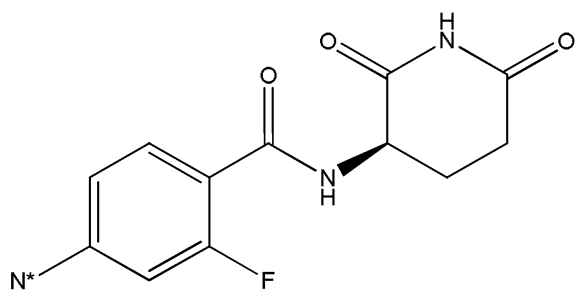
30



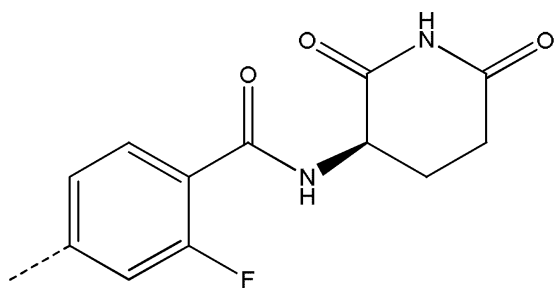
40



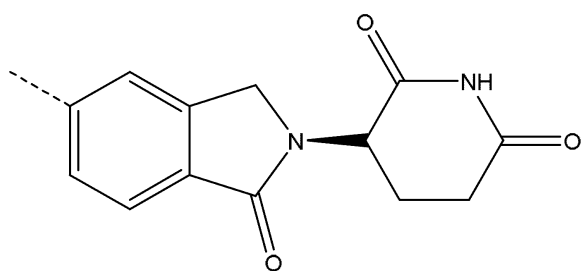
50



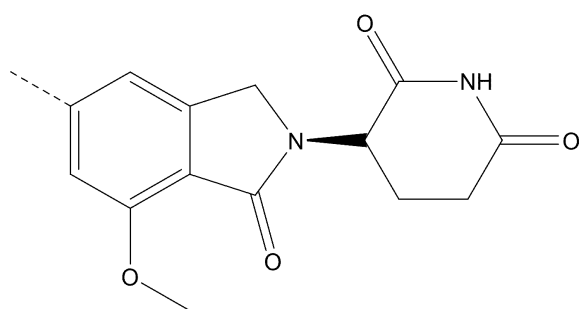
10



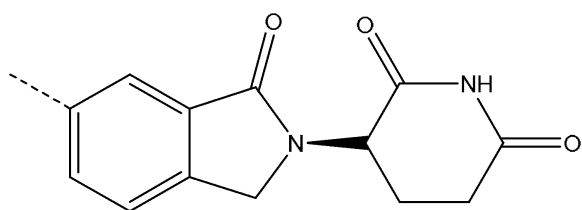
20



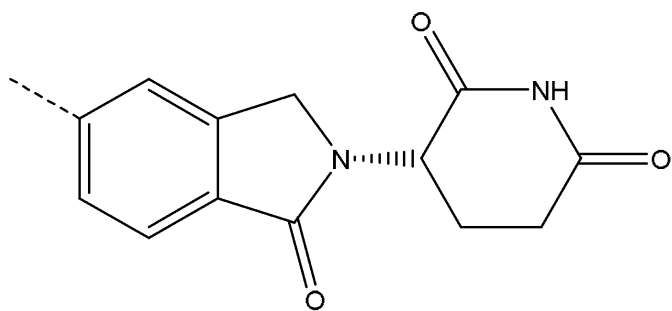
30



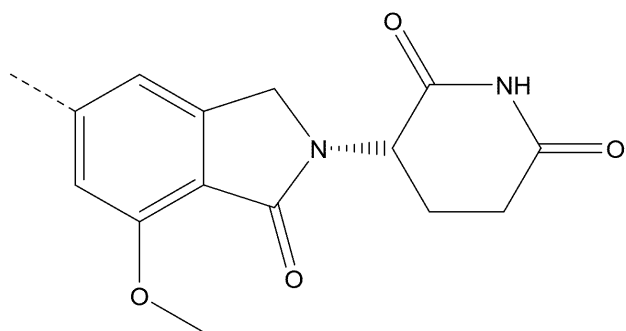
40



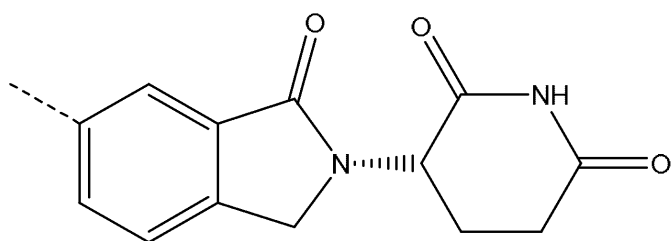
50



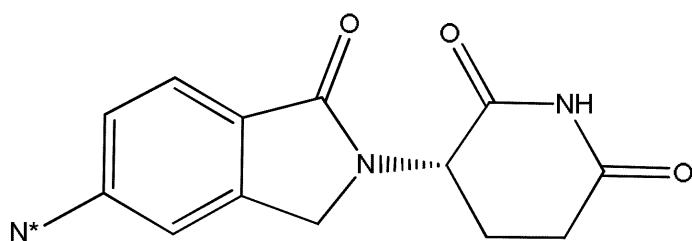
10



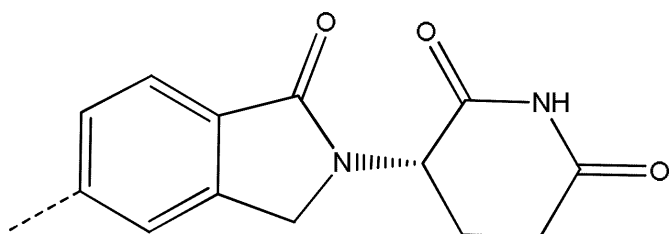
20



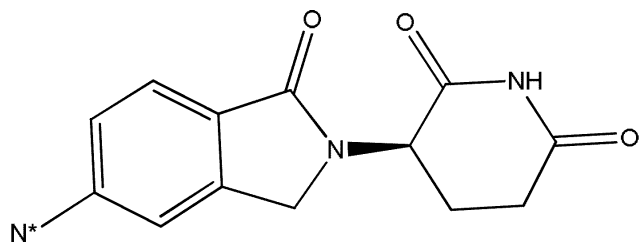
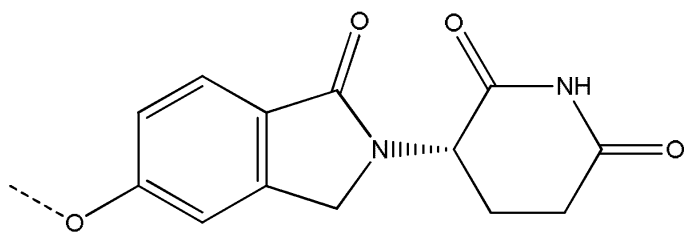
30



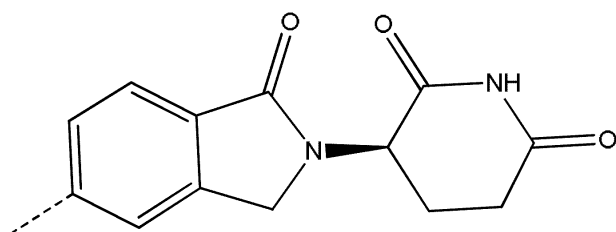
40



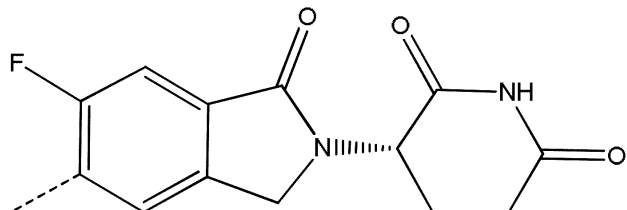
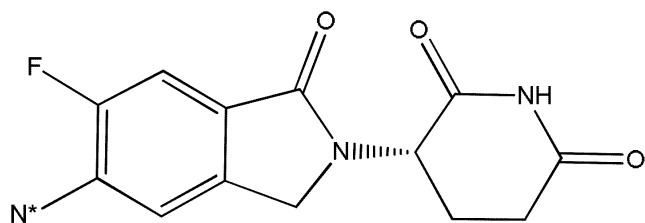
50



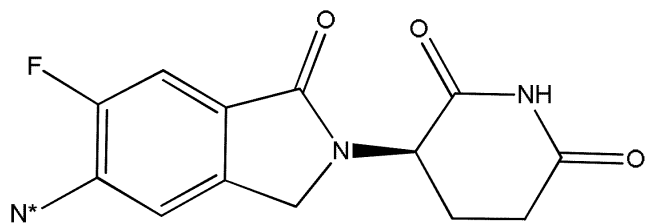
10



20

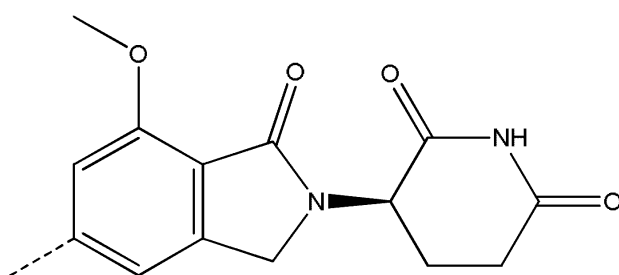
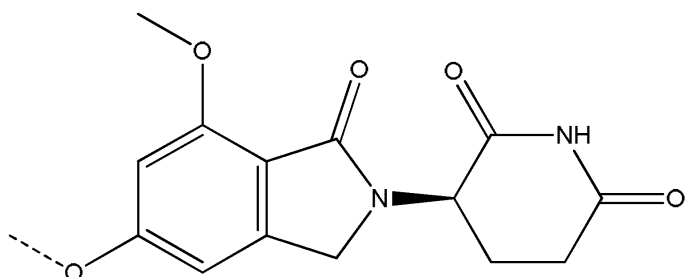
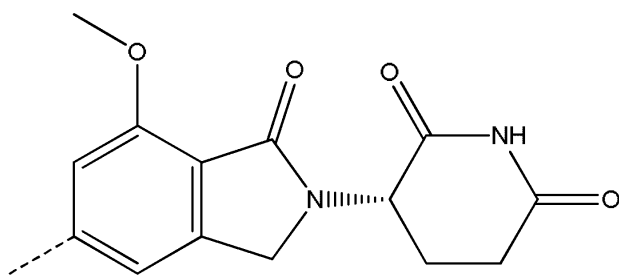
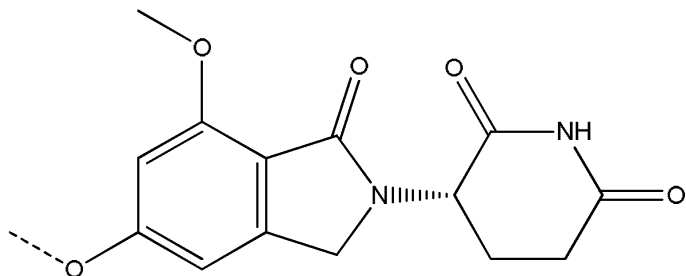
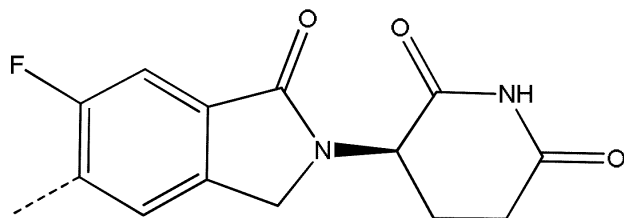


30



40

50



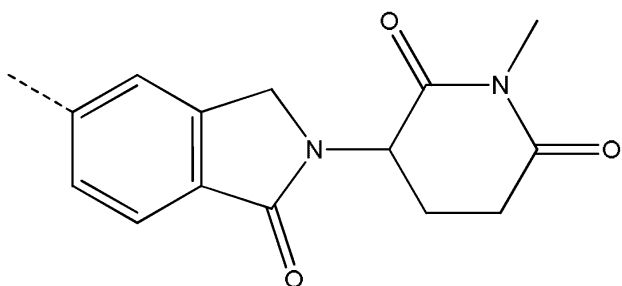
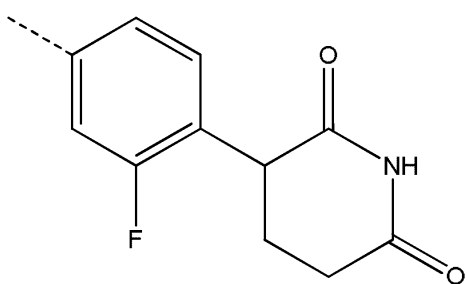
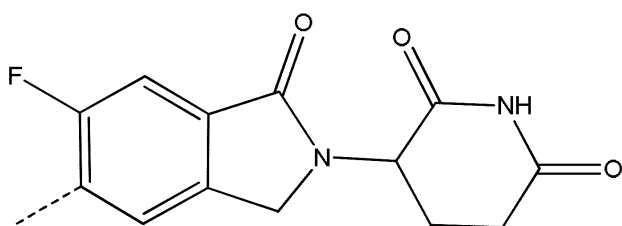
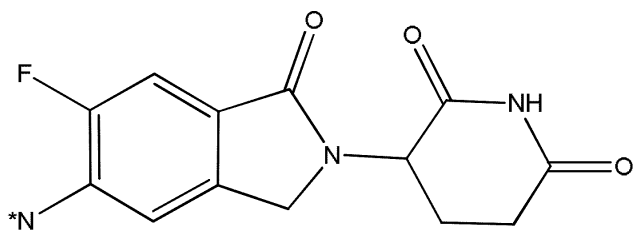
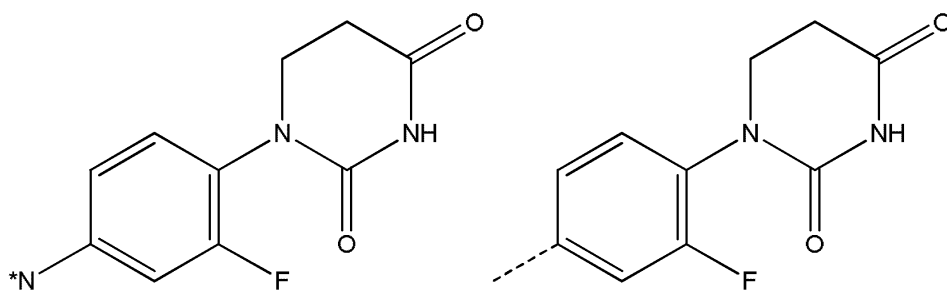
10

20

30

40

50



10

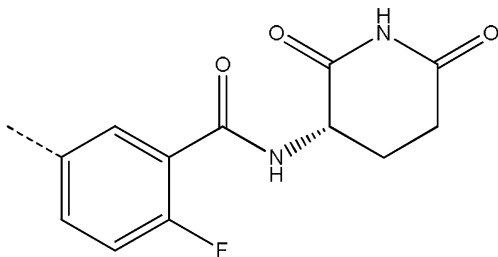
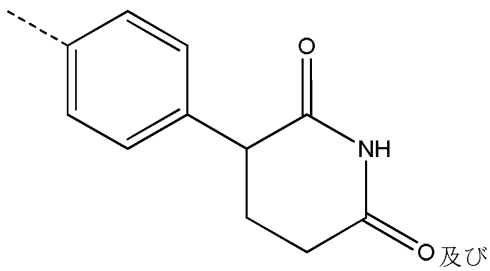
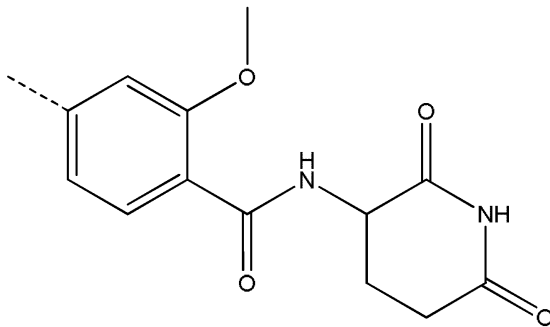
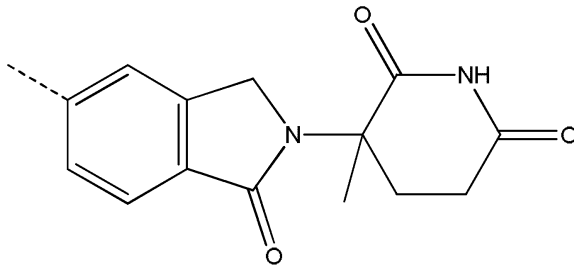
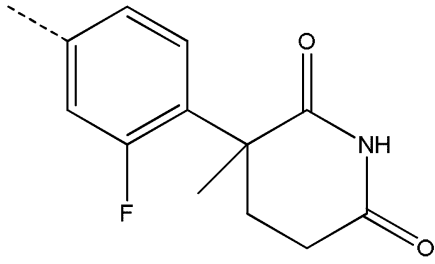
20

30

40

50





10

20

30

40

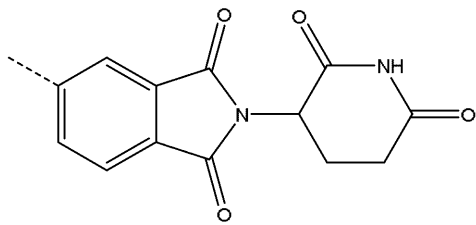
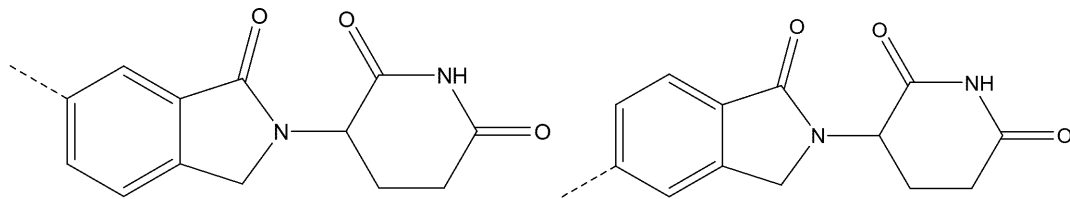
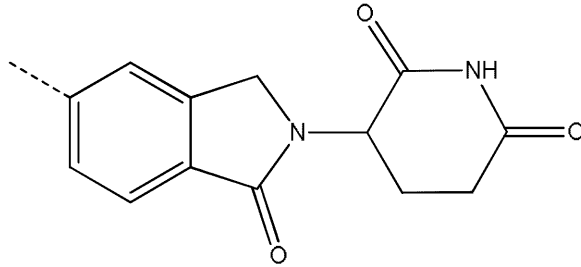
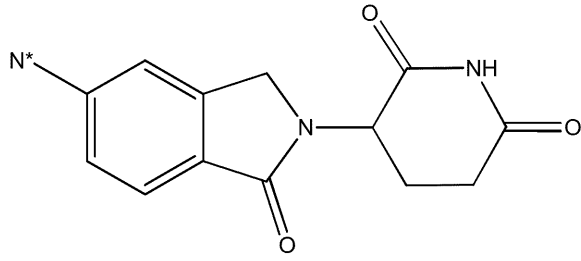
によって表される化学構造を有し、  
 式中、N\*が、(i) H若しくはメチル完成価を有する前記化学リンカー基(L)を介して前記PTMに共有結合されているか、又は(ii)前記化学リンカー基(L)と共有されている窒素原子(例えば、前記化学リンカー基(L)の任意に置換されたヘテロシロアルキルと共有されたヘテロ原子)である、請求項1、2、4~6、8~11、又は13のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項15】

前記CLMが、

50

【化 3 3】



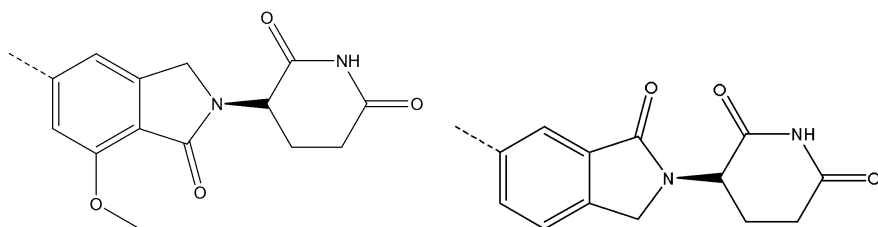
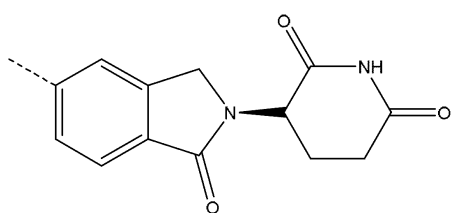
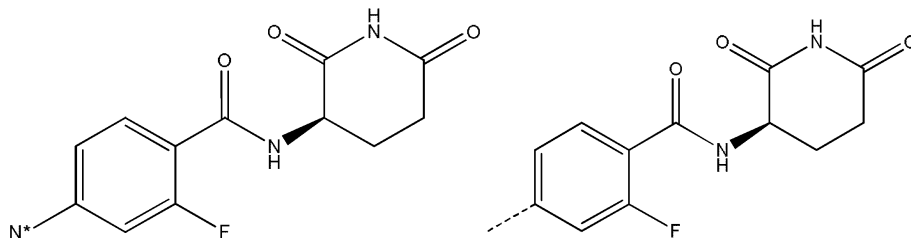
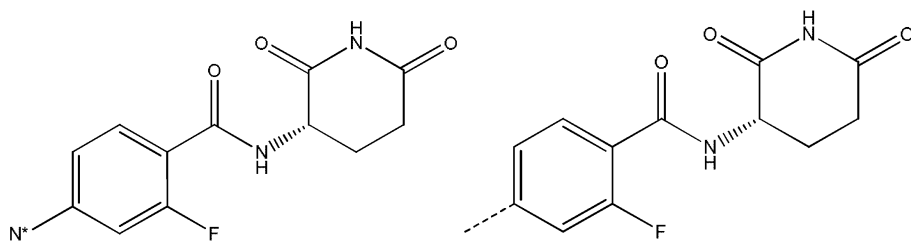
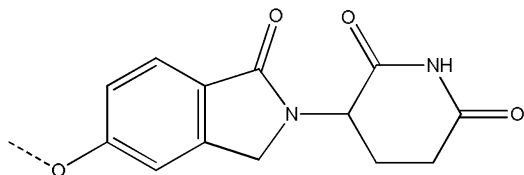
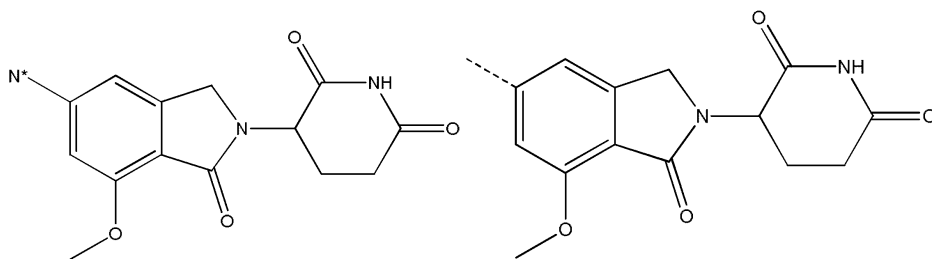
10

20

30

40

50



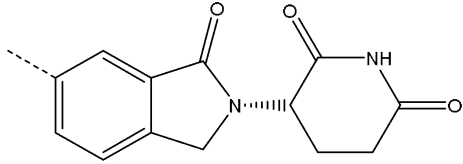
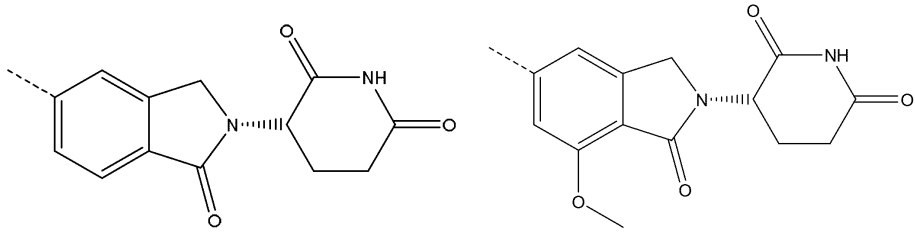
10

20

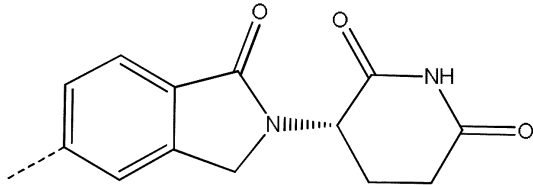
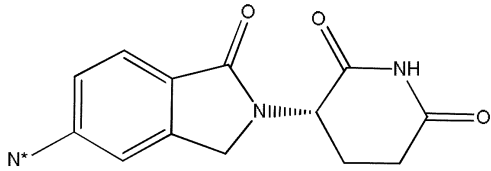
30

40

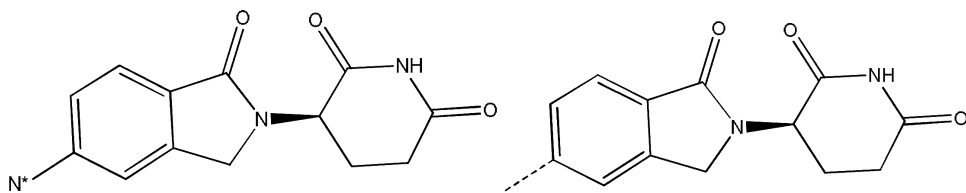
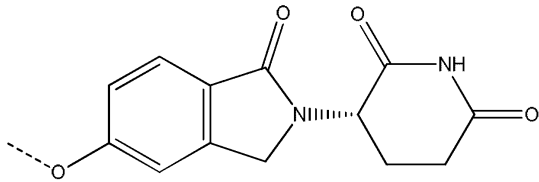
50



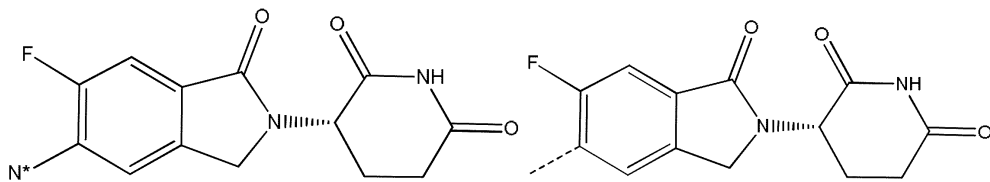
10



20

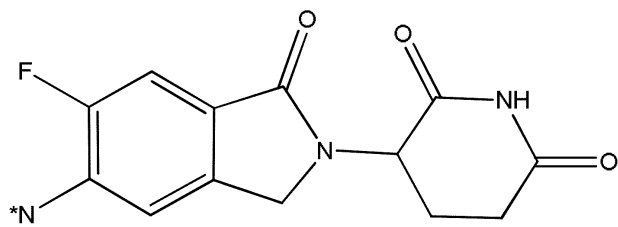
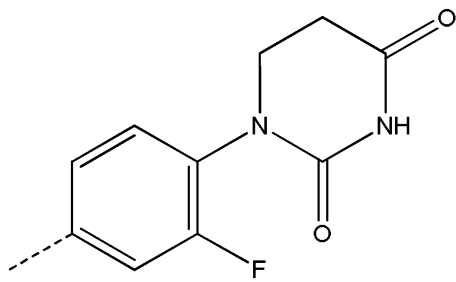
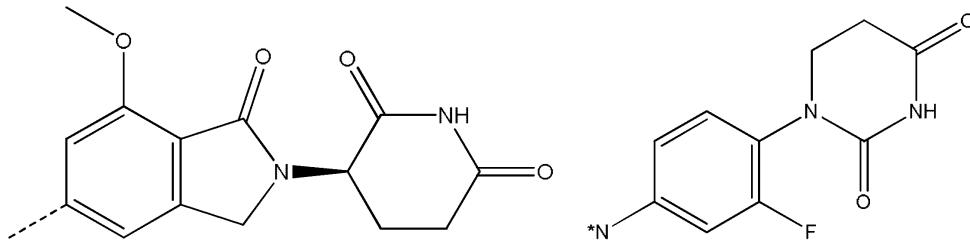
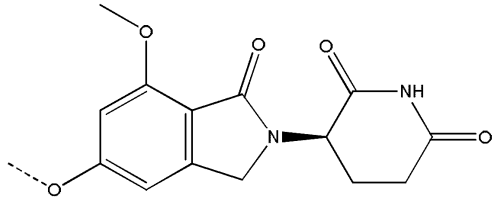
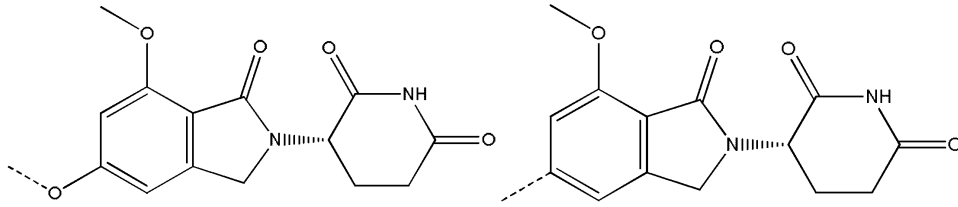
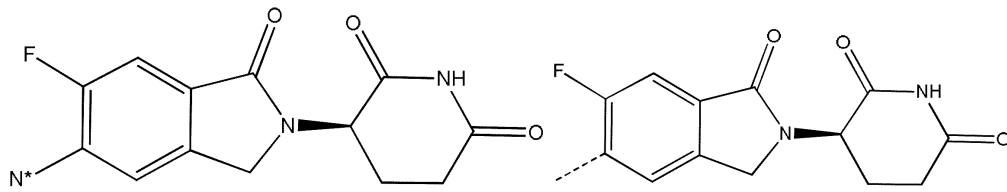


30



40

50



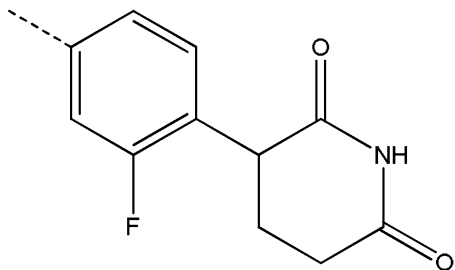
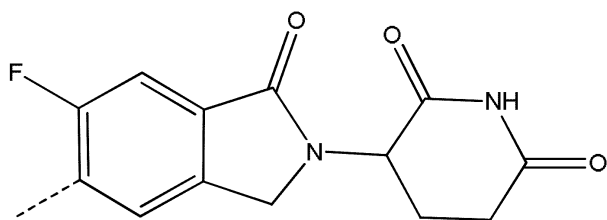
10

20

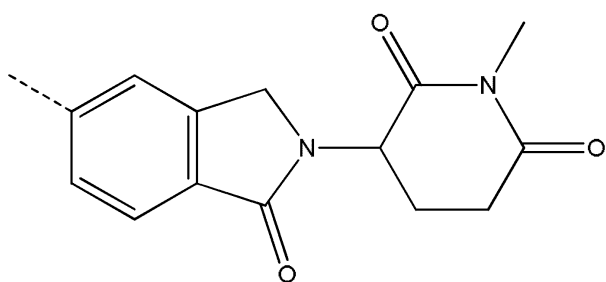
30

40

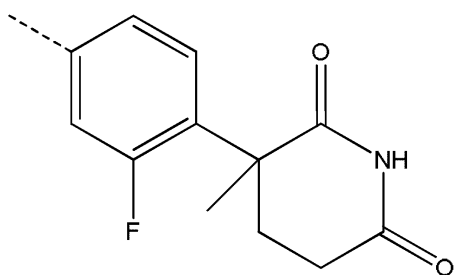
50



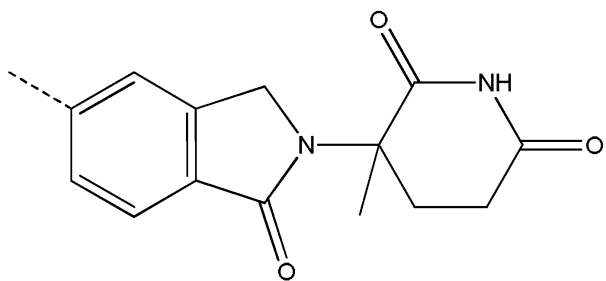
10



20

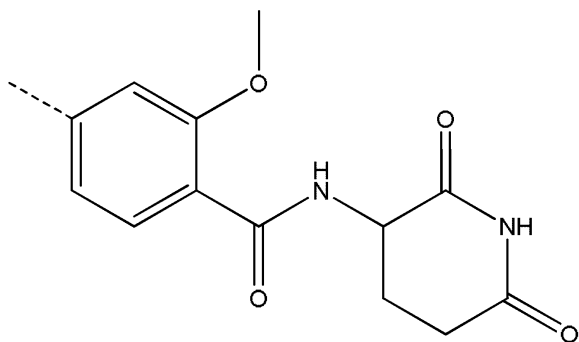


30

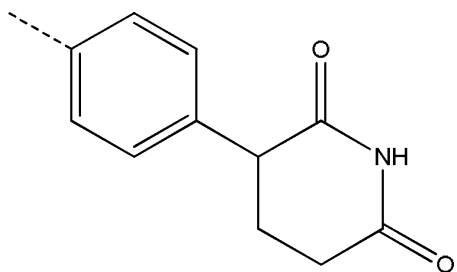


40

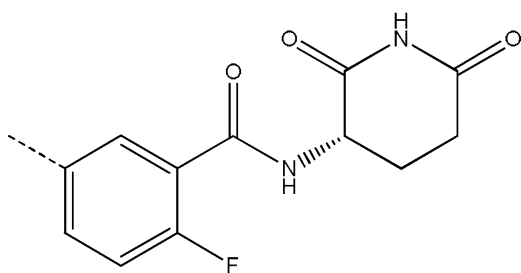
50



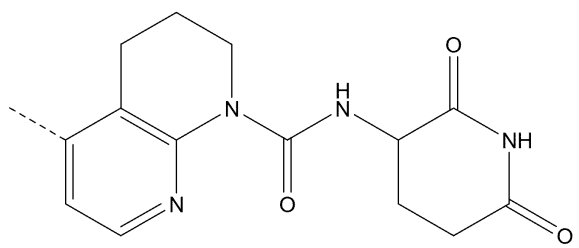
10



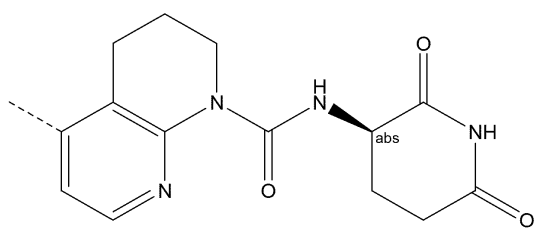
20



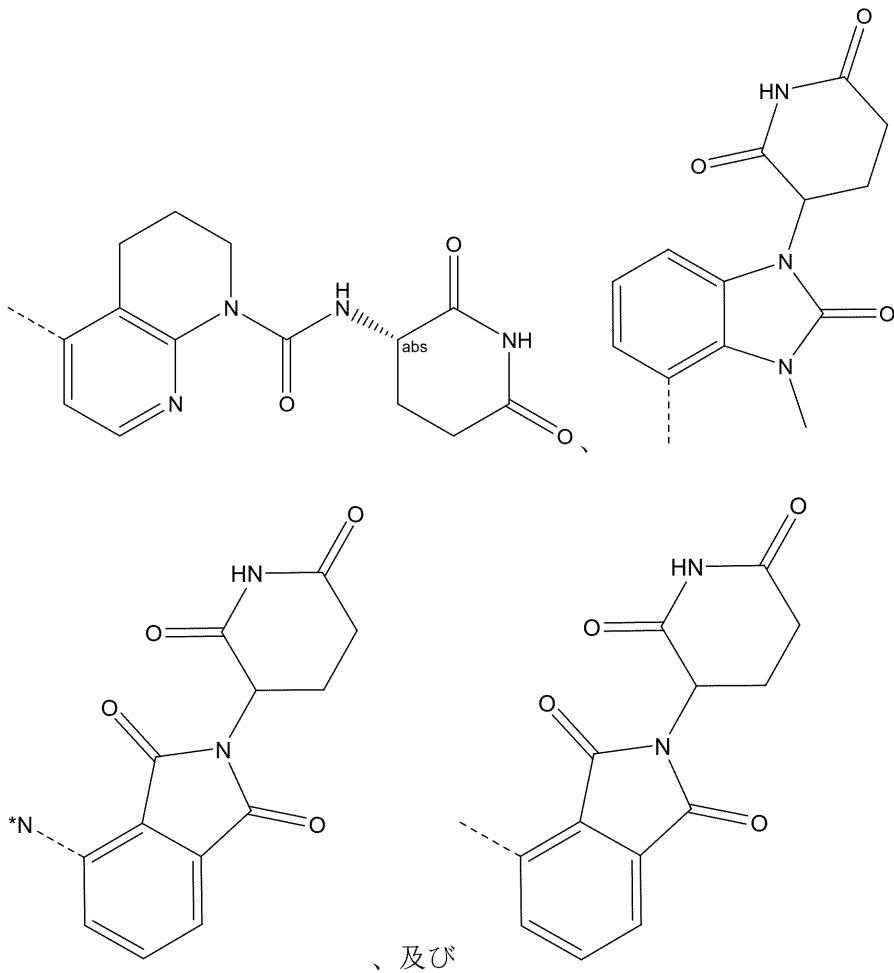
30



40



50



10

20

30

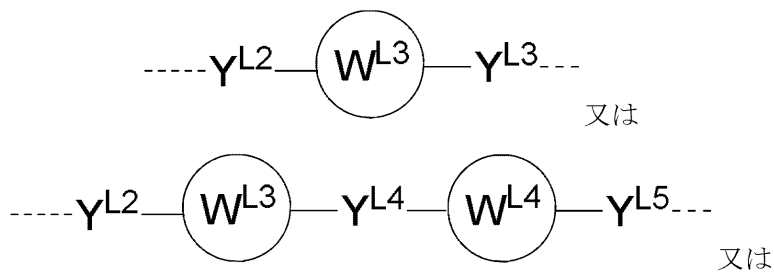
によって表される化学構造を有し、

式中、N\*が、(i) H若しくはメチル完成価を有する前記化学リンカー基(L)を介して前記PTMに共有結合されているか、又は(ii)前記化学リンカー基(L)と共有されている窒素原子(例えば、前記化学リンカー基(L)の任意に置換されたヘテロシロアルキルと共有されたヘテロ原子)である、請求項3、7、又は12のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項16】

前記化学リンカー基(L)が、以下の化学構造によって表され、

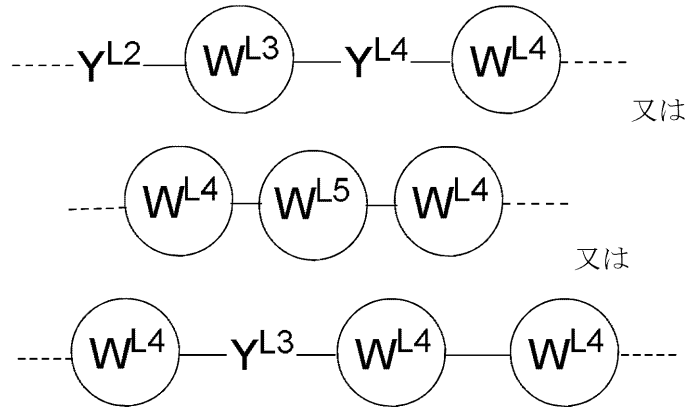
【化34】



40

50





10

を含み、  
 式中、  
 $Y^{L2}$  が、結合、O、N - C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキル、

【化35】



20

4 ~ 6員シクロアルキル、4 ~ 6員ヘテロシクロアルキル、4 ~ 6員ヘテロシクロアルキル - C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub>アルキル、非置換若しくは置換直鎖若しくは分岐C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキル（例えば、任意に置換されたC<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルキル及び/又は1つ以上（例えば、1つ、2つ、若しくは3つ）のハロゲン（例えば、F、Cl、Br）、OH、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub>アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub>ヒドロキシアルキル、メチル、若しくはエチルで任意に置換された）、非置換若しくは置換直鎖若しくは分岐C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>アルケニル（例えば、任意に置換されたC<sub>2</sub> ~ C<sub>4</sub>アルケニル及び/又は1つ以上（例えば、1つ、2つ、若しくは3つ）のハロゲン、OH、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub>アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub>ヒドロキシアルキル、メチル、若しくはエチルで任意に置換された）、又は非置換若しくは置換直鎖若しくは分岐C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキニル（例えば、任意に置換されたC<sub>2</sub> ~ C<sub>4</sub>アルキニル及び/又は1つ以上（例えば、1つ、2つ、若しくは3つ）のハロゲン、OH、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub>アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub>ヒドロキシアルキル、メチル、若しくはエチルで任意に置換された）であり、前記アルキル、前記アルケニル、及び前記アルキルが各々、任意に、O、NH、又はNCH<sub>3</sub>に置き換えられた1つ以上のC原子を有し、

30

$W^{L3}$  が、各々、0 ~ 4個のヘテロ原子を有し、1つ以上（例えば、1つ、2つ、若しくは3つ）のハロゲン、OH、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub>アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub>ヒドロキシアルキル、メチル、又はエチルで任意に置換された、3 ~ 7員環（例えば、4 ~ 6員シクロアルキル若しくはヘテロシクロアルキル）、8 ~ 12員スピロ環、又は8 ~ 10員非芳香族二環式基

40

$Y^{L3}$  が、結合又はC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキル（C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、若しくはC<sub>6</sub>アルキル）であり、1つ以上のC原子が、Oに任意に置き換えられ、各炭素が、1つ以上（例えば、1つ、2つ、若しくは3つ）のハロゲン、OH、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub>アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub>ヒドロキシアルキル、メチル、又はエチルで任意に置換され、

$Y^{L4}$  が、結合、O、又は非置換若しくは置換直鎖若しくは分岐C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルキルであり、1つ以上の炭素が、O、NH、若しくはNCH<sub>3</sub>に任意に置き換えられ、かつ1つ以上（例えば、1つ、2つ、若しくは3つ）のハロゲン、OH、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub>アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub>ヒドロキシアルキル、メチル、又はエチルで任意に置換され、

各 $W^{L4}$  が、0 ~ 4個のヘテロ原子を有し、1つ以上（例えば、1つ、2つ、若しくは

50

3つ)のハロゲン、OH、C1~C3アルキル、C1~C2ヒドロキシアルキル、メチル、又はエチルで任意に置換された、3~8員シクロアルキル又はヘテロシクロアルキル(例えば、4~6員シクロアルキル又はヘテロシクロアルキル)であり、

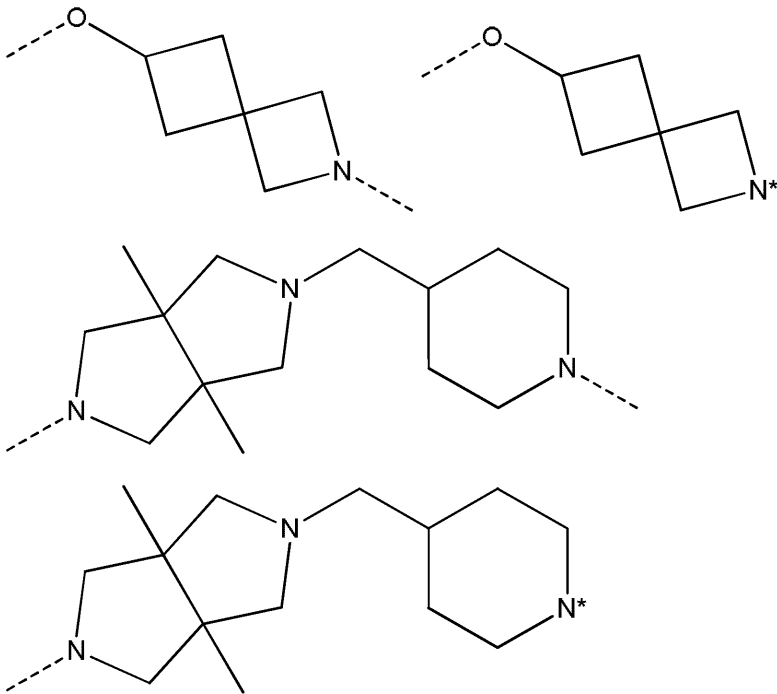
$Y^{L5}$ が、結合、又は非置換若しくは置換C1~C3アルキルであり、1つ又は2つのC原子が、Oに任意に置き換えられ、かつ1つ以上(例えば、1つ、2つ、若しくは3つ)のハロゲン、OH、C1~C3アルキル、C1~C2ヒドロキシアルキル、メチル、又はエチルで任意に置換され、

$W^{L5}$ が、0~4個のヘテロ原子を有する5~6員芳香族環である、請求項1~15のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項17】

前記化学リンカー基(L)が、

【化36】



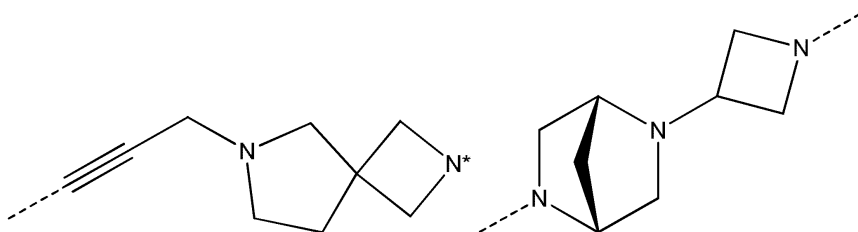
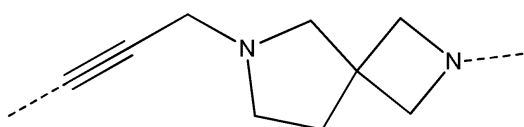
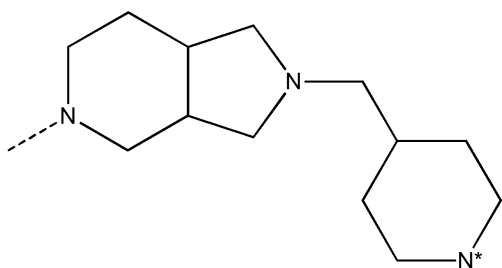
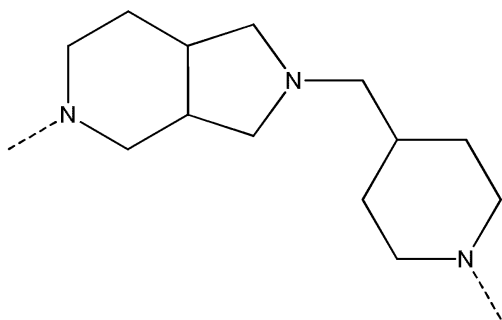
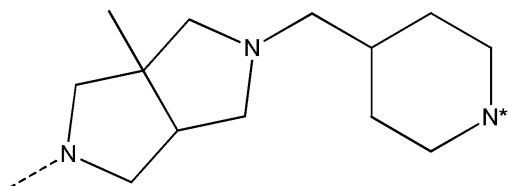
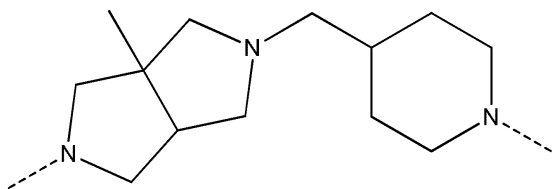
10

20

30

40

50



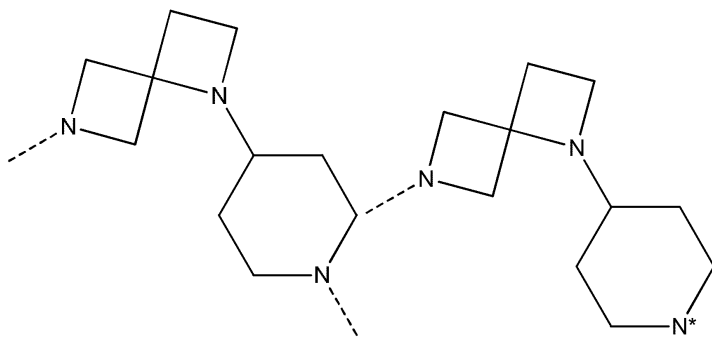
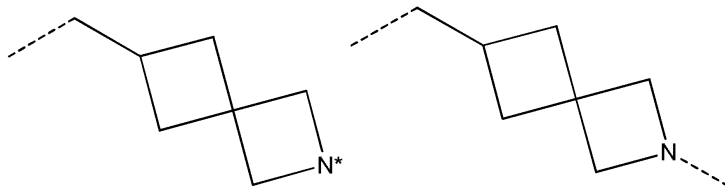
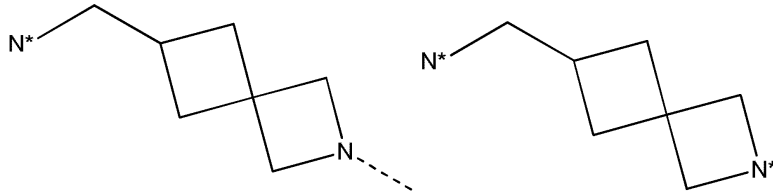
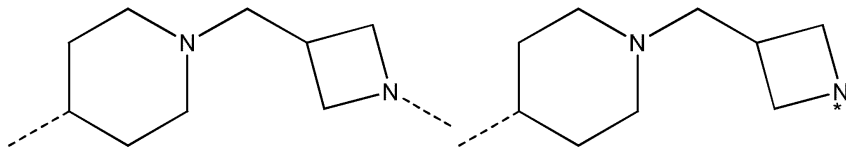
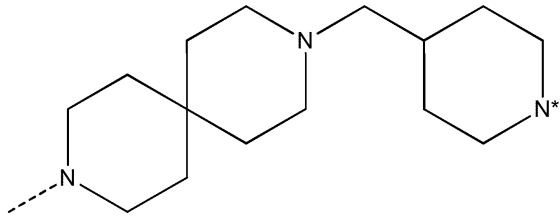
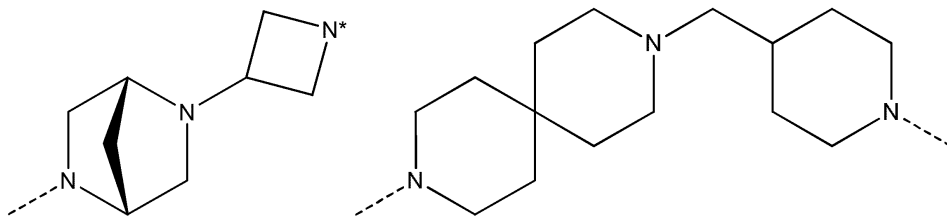
10

20

30

40

50



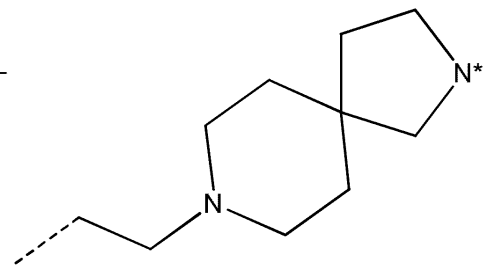
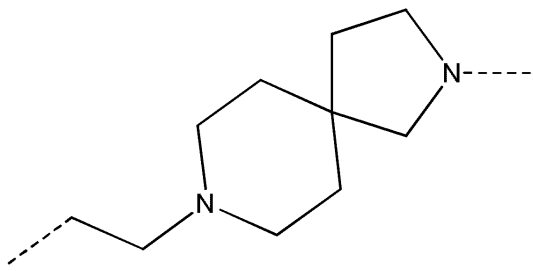
10

20

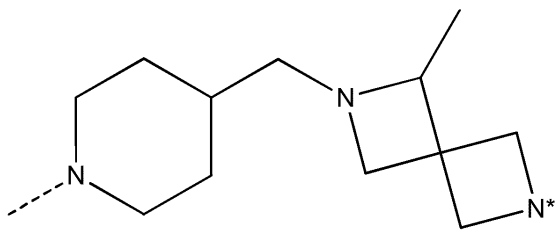
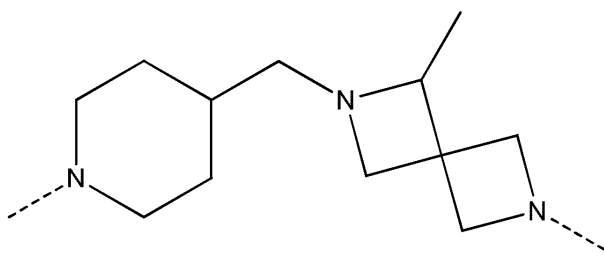
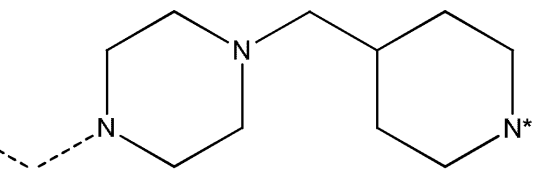
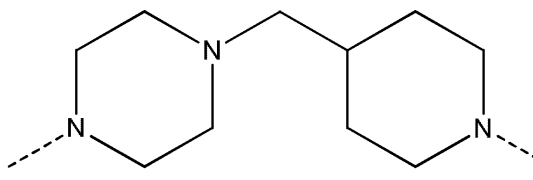
30

40

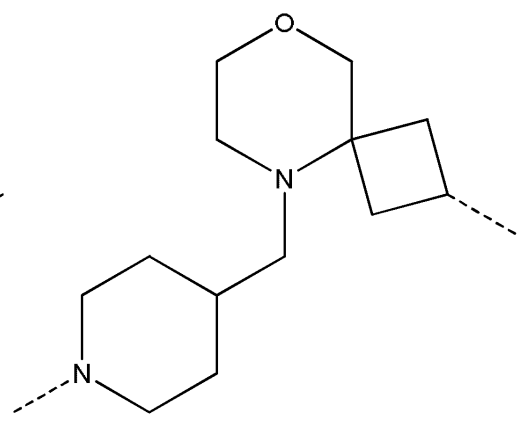
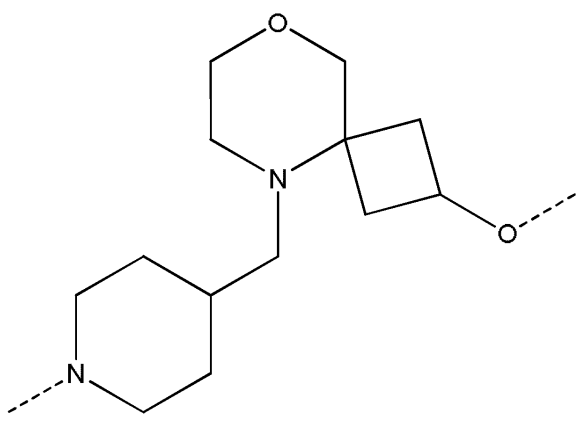
50



10



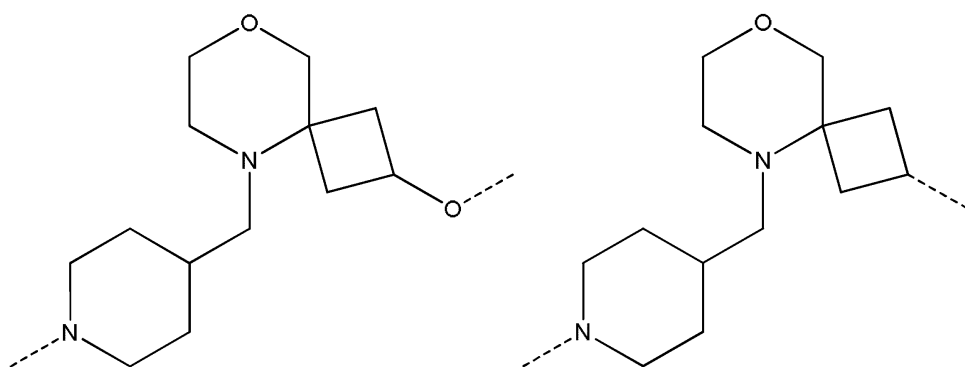
20



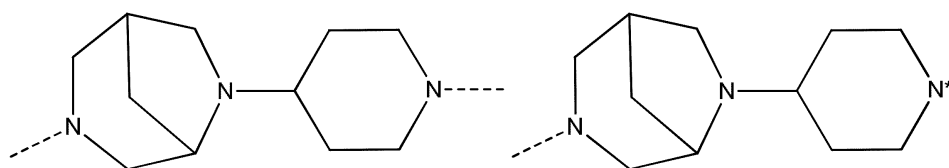
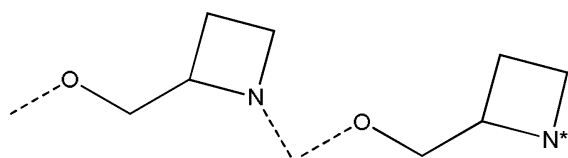
30

40

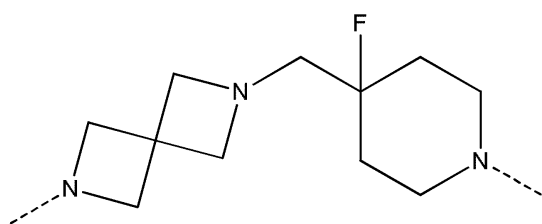
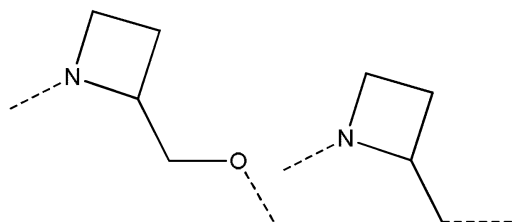
50



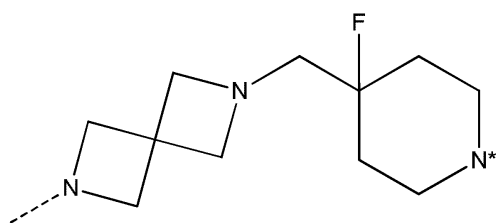
10



20

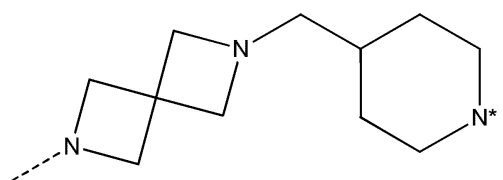
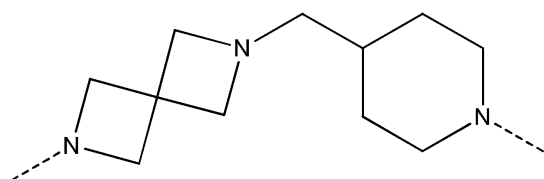
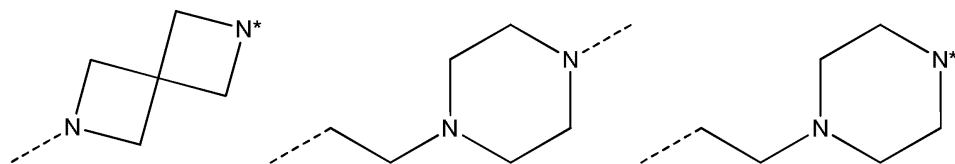
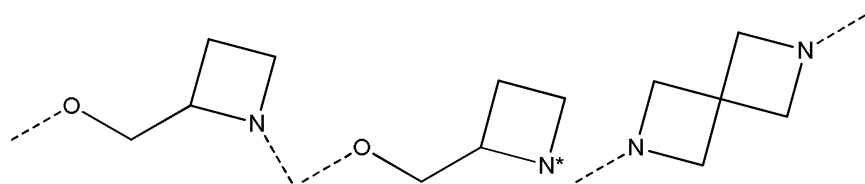
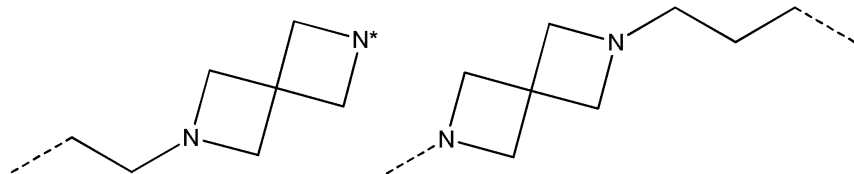
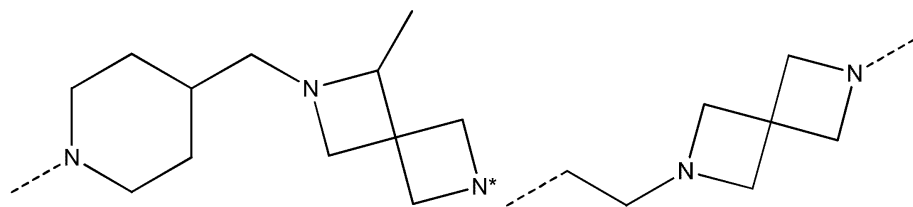
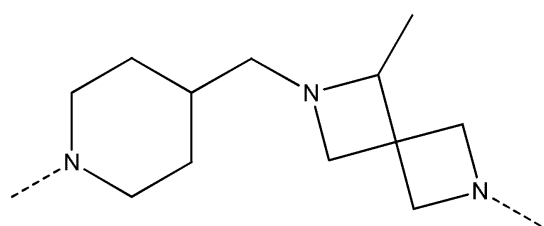


30



40

50



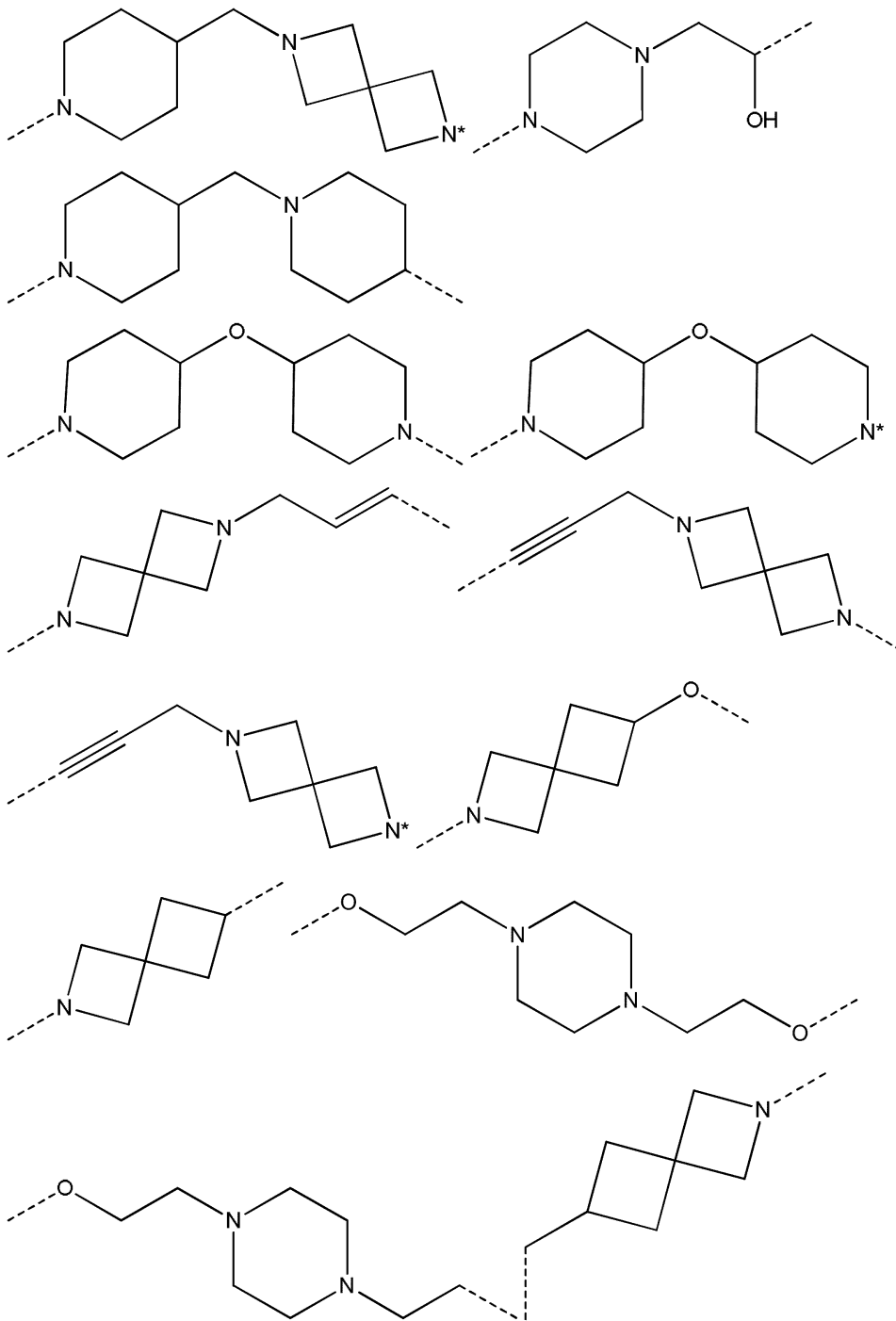
10

20

30

40

50



10

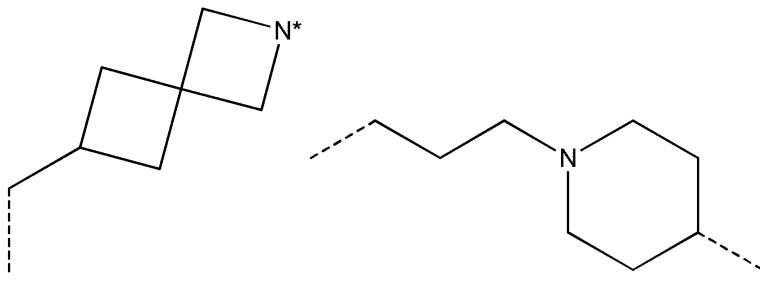
20

30

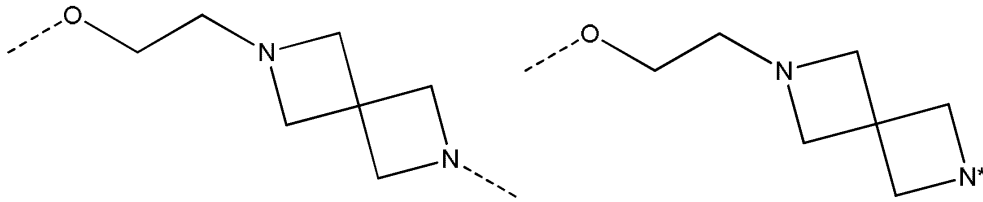
40

50

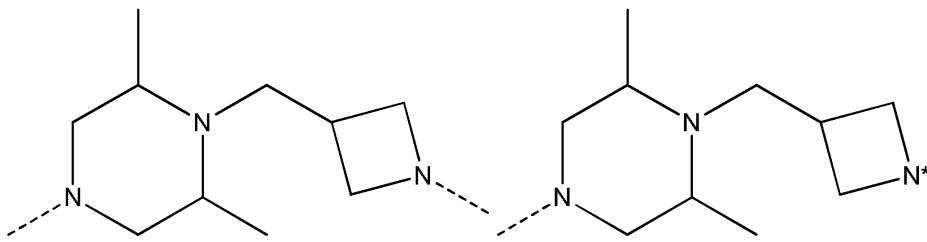




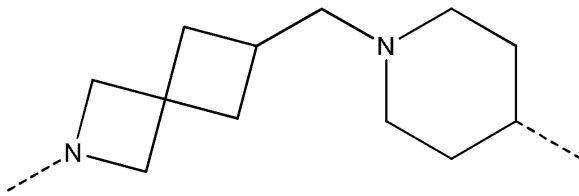
10



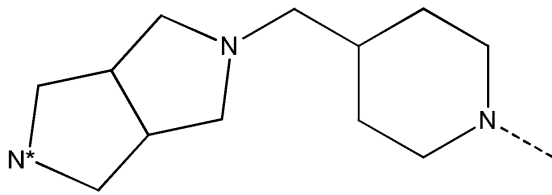
20



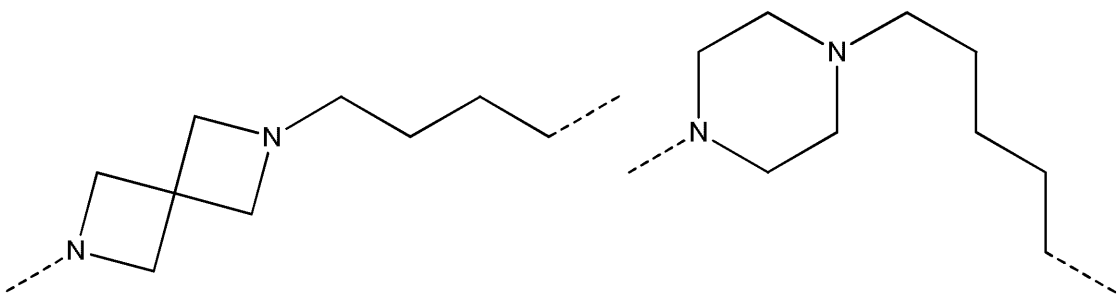
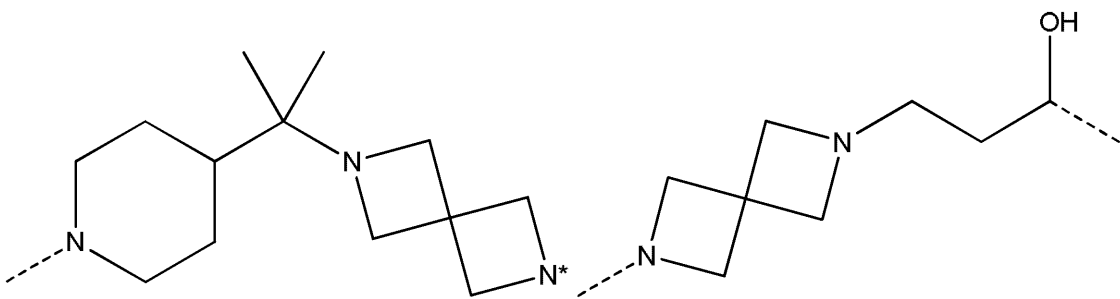
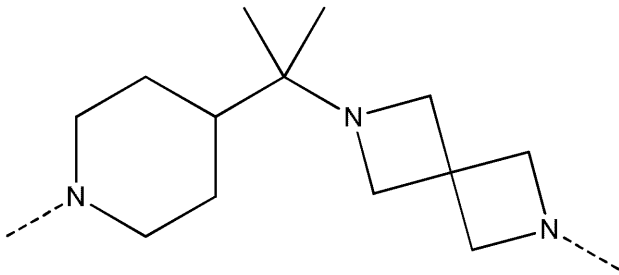
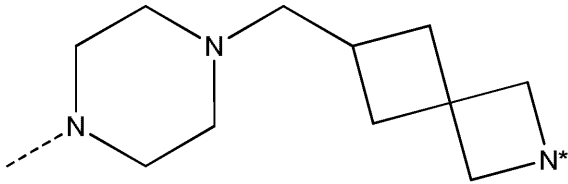
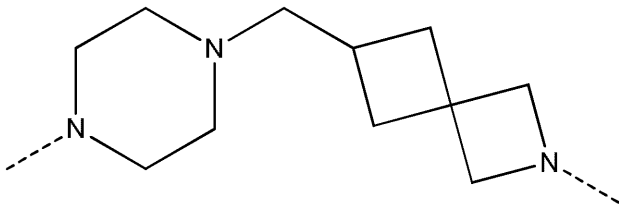
30



40



50



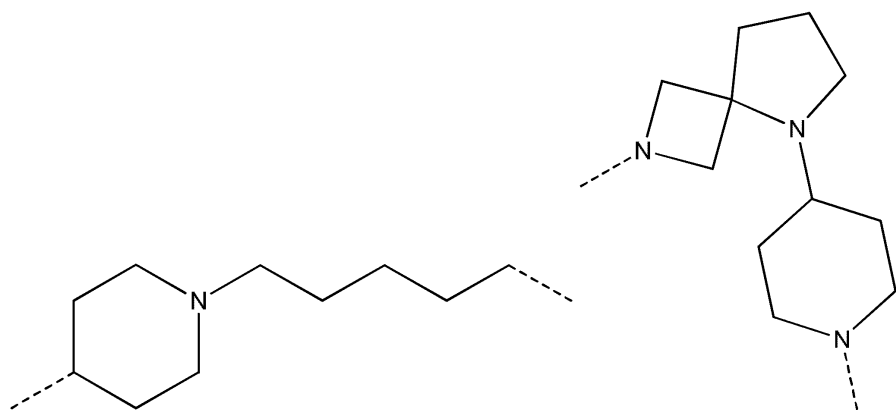
10

20

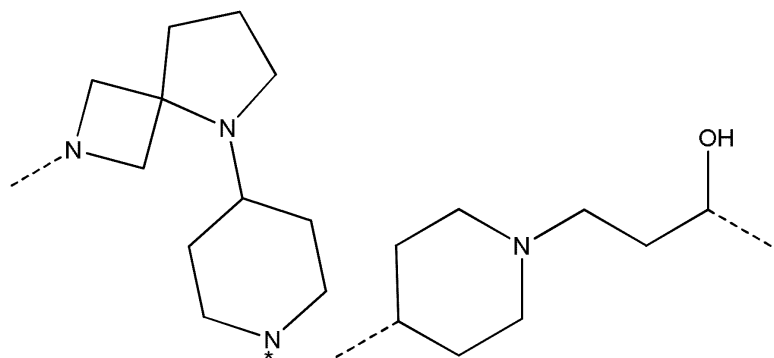
30

40

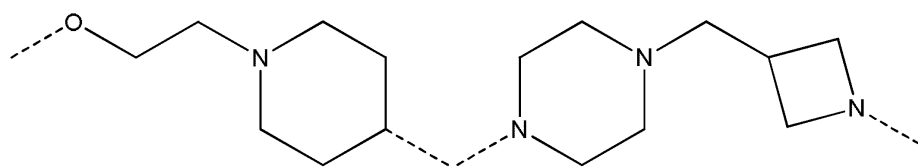
50



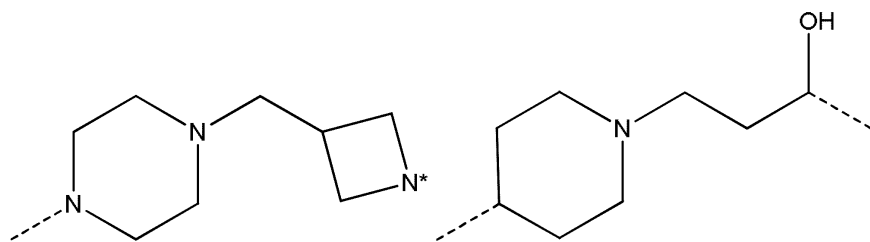
10



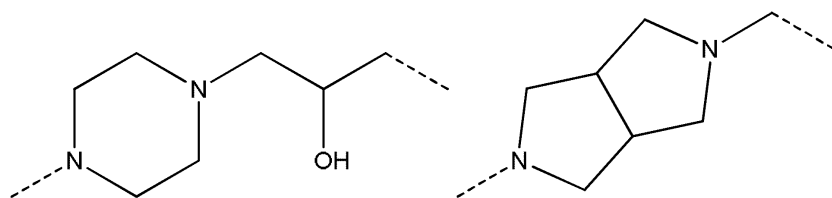
20



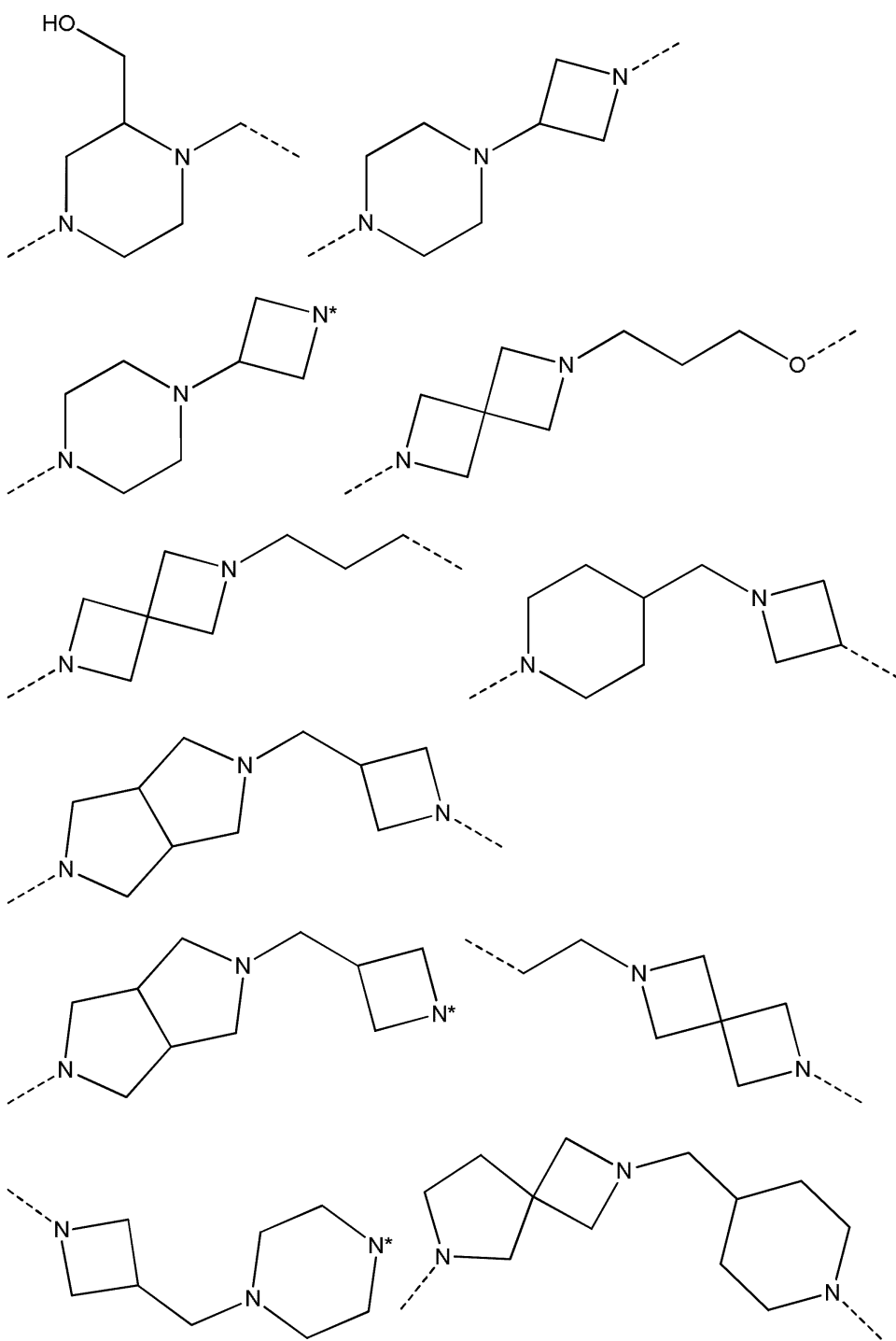
30



40



50



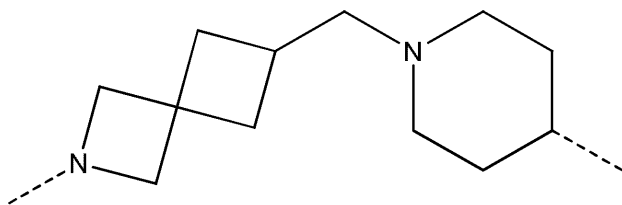
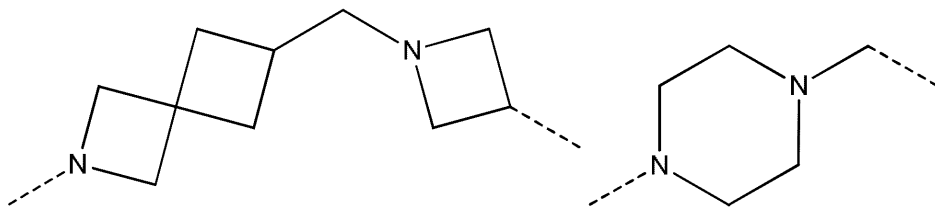
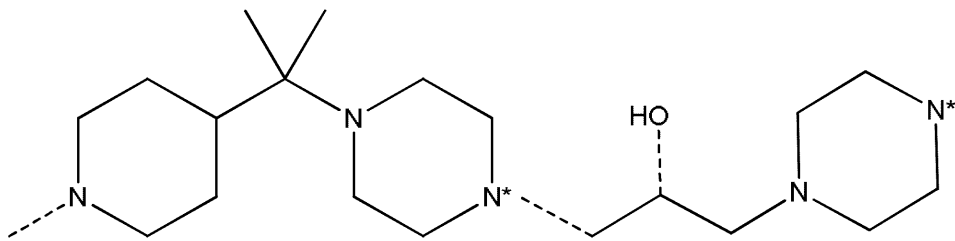
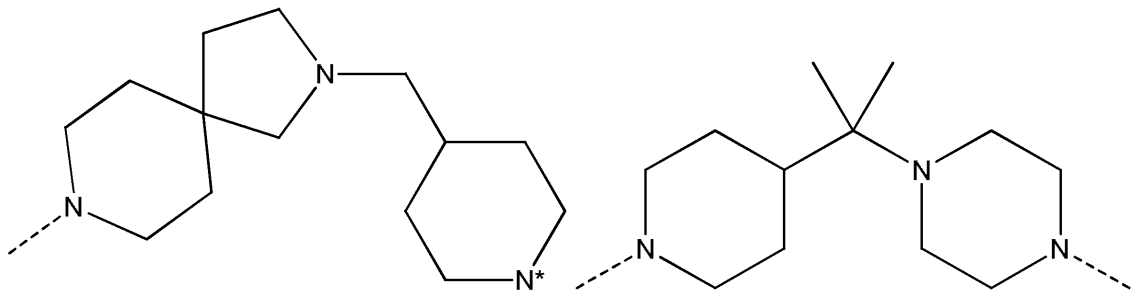
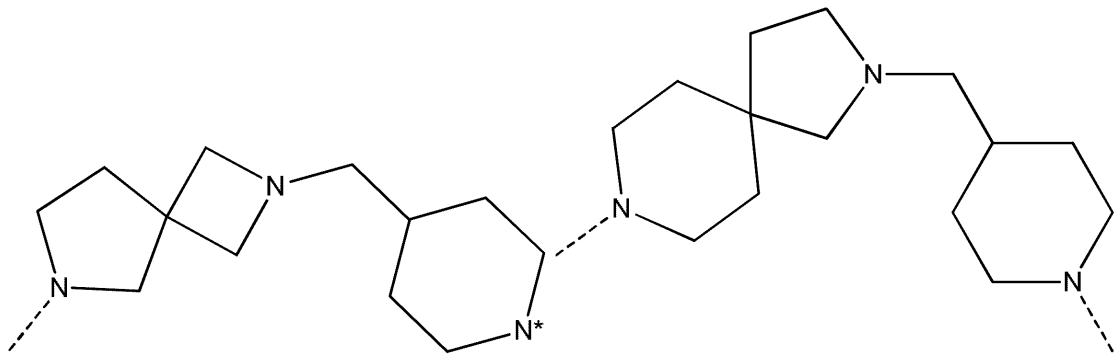
10

20

30

40

50



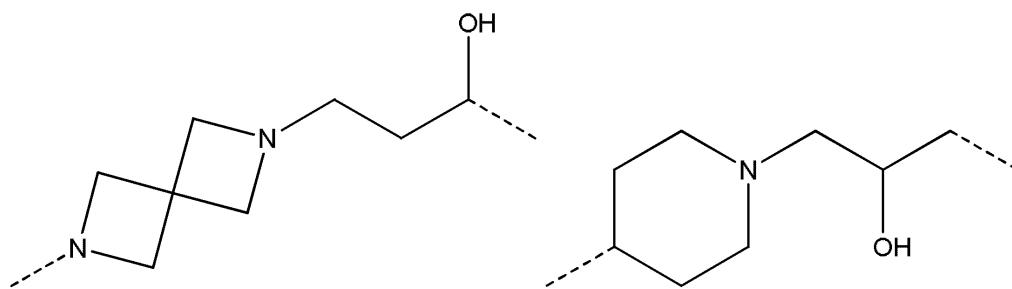
10

20

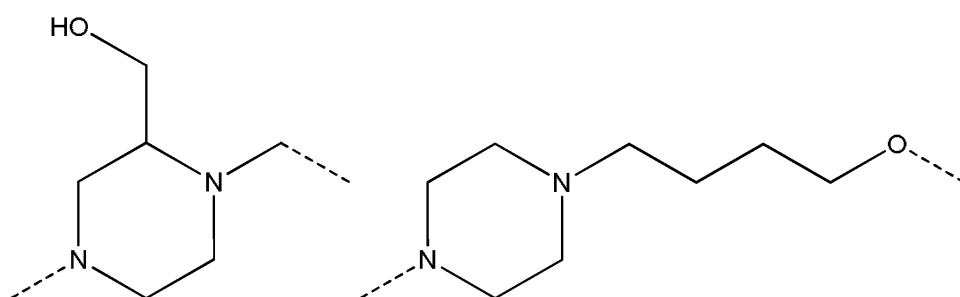
30

40

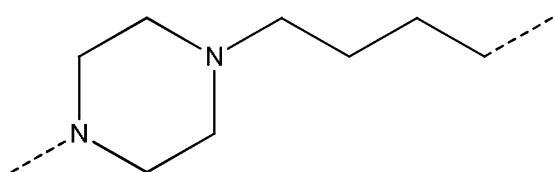
50



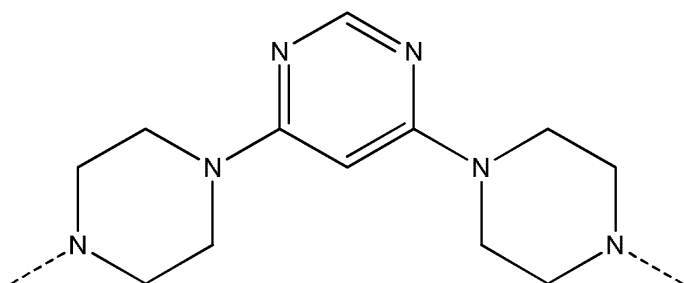
10



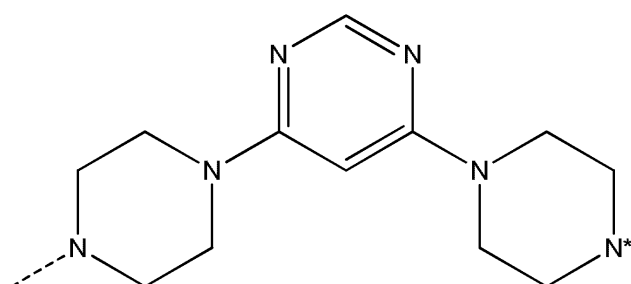
20



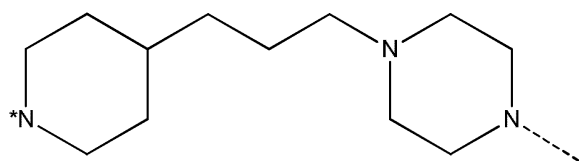
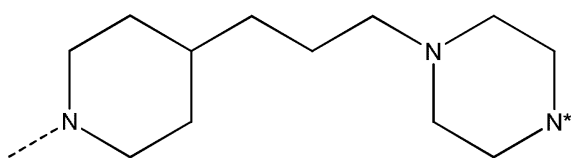
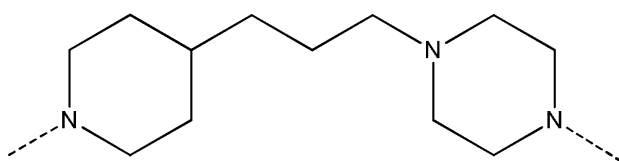
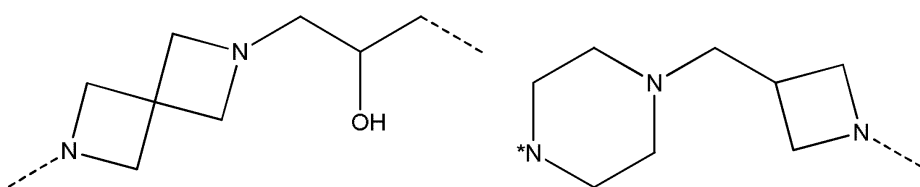
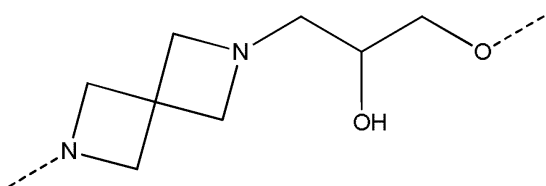
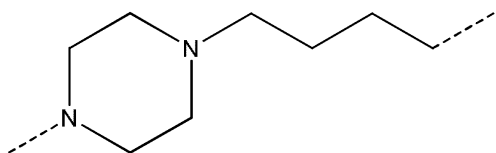
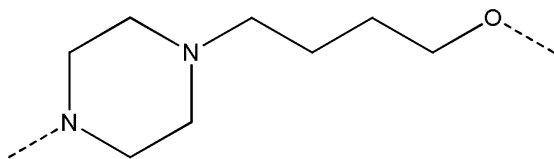
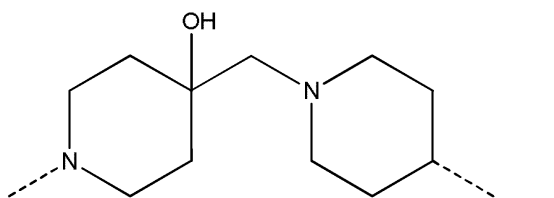
30



40



50



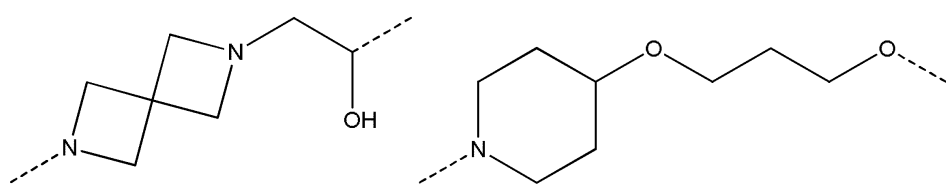
10

20

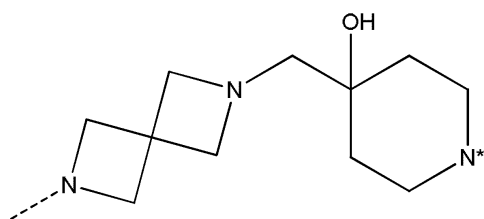
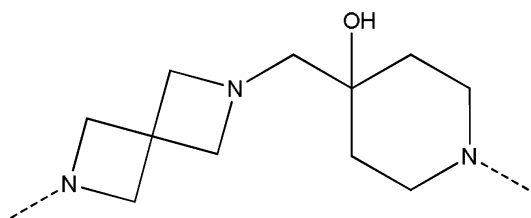
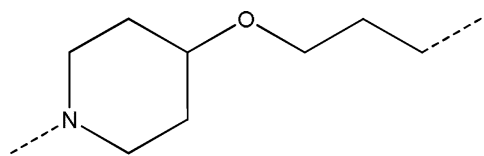
30

40

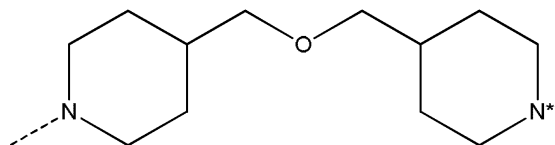
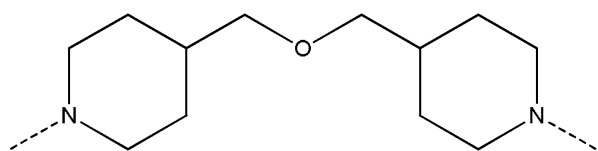
50



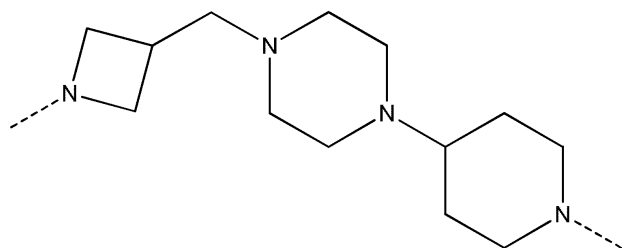
10



20



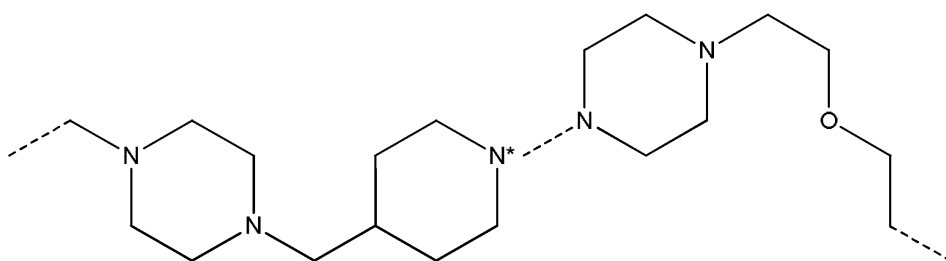
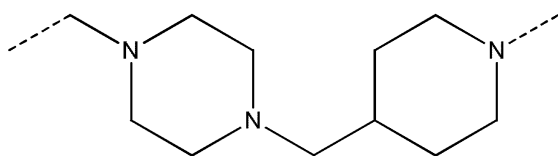
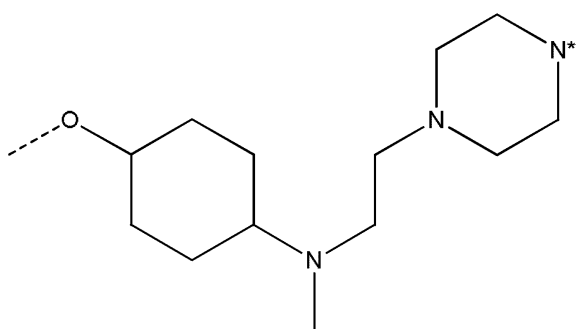
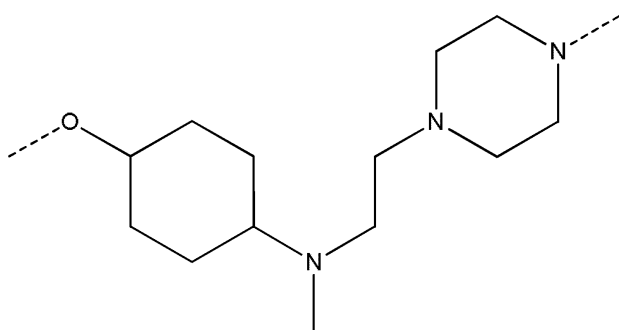
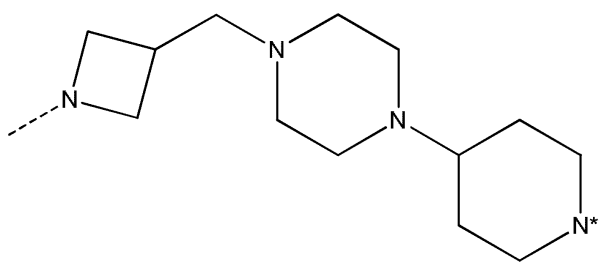
30

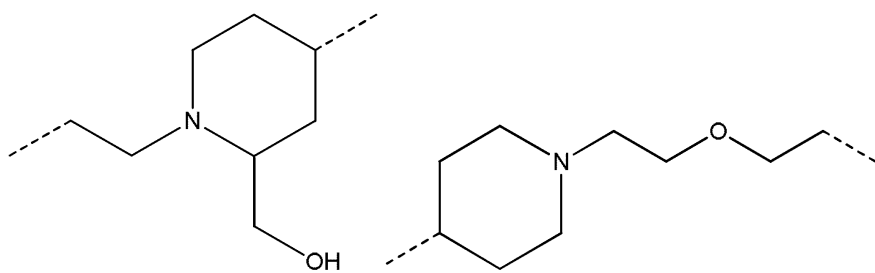


40

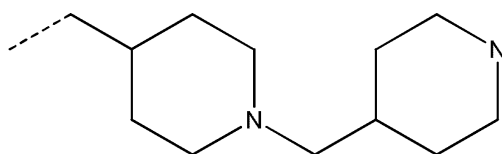
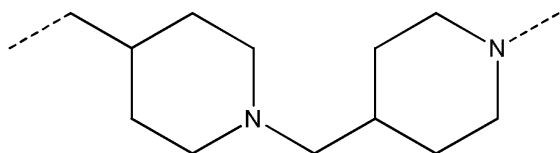
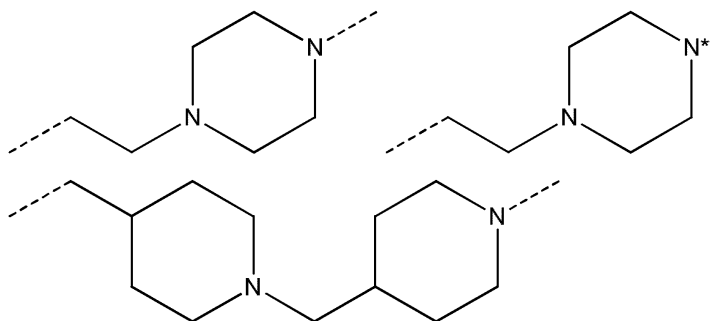
50



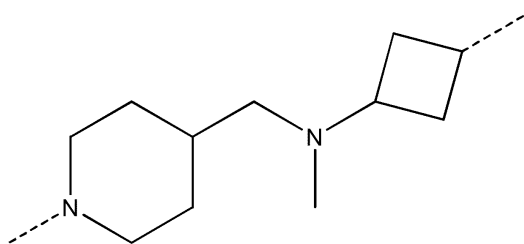
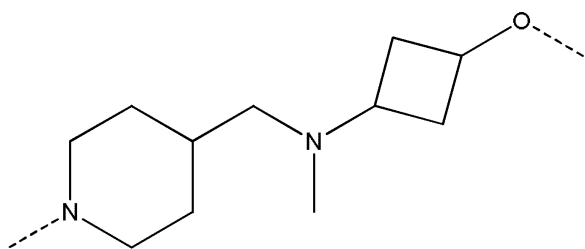




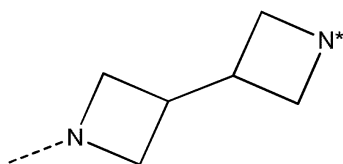
10



20

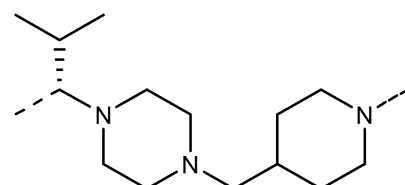
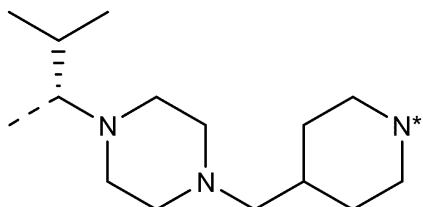
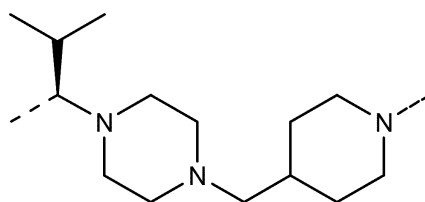
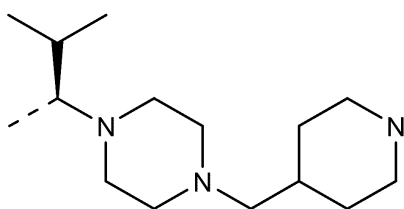
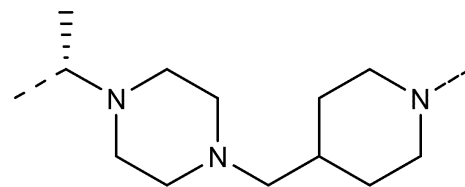
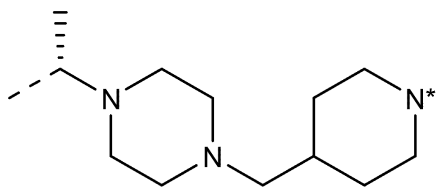
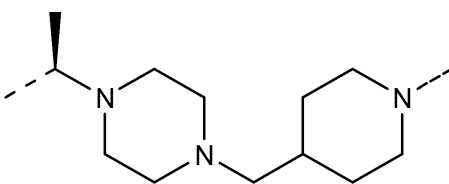
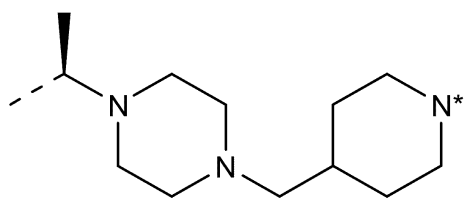
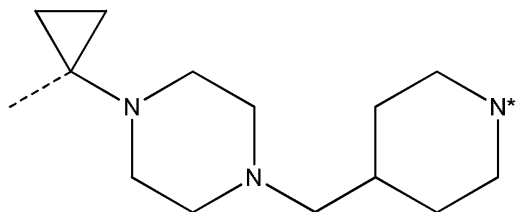
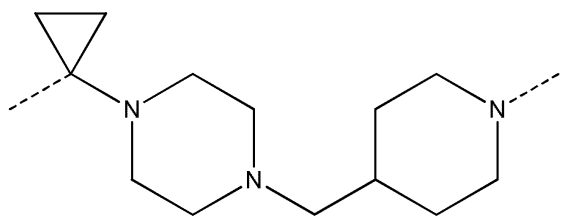


30



40

50



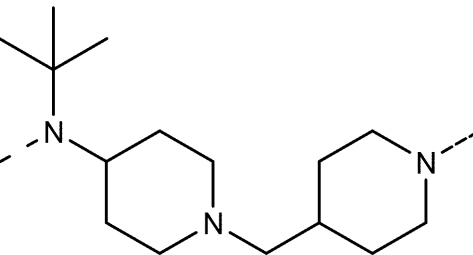
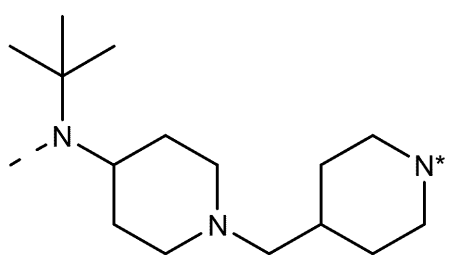
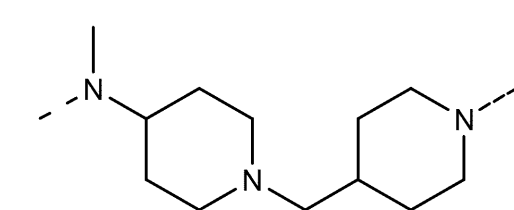
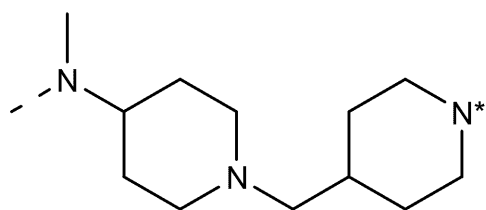
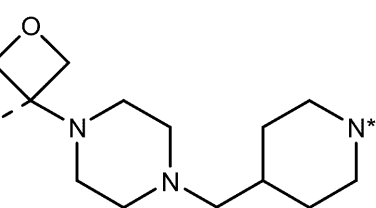
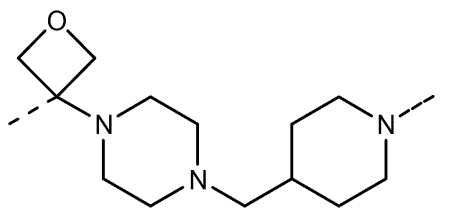
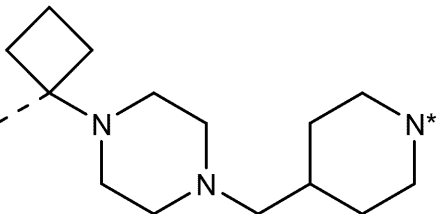
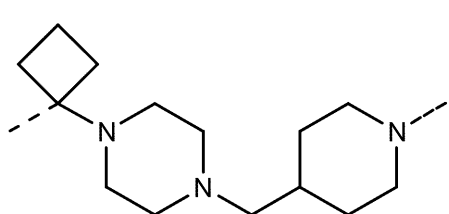
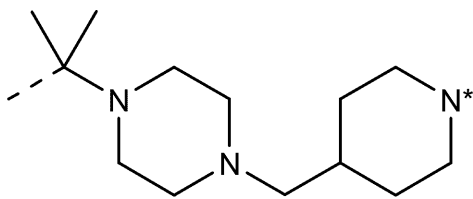
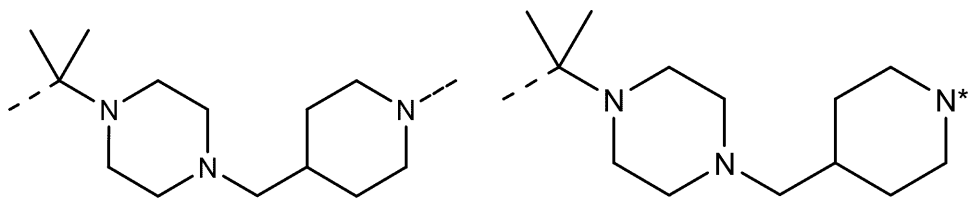
10

20

30

40

50



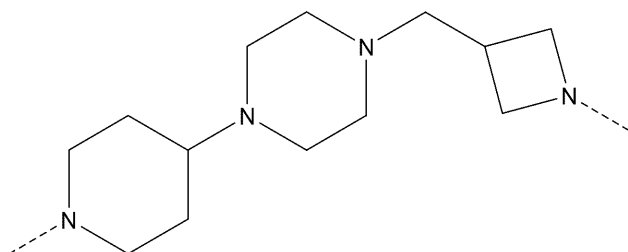
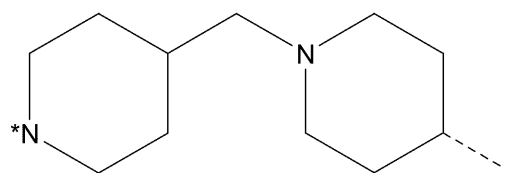
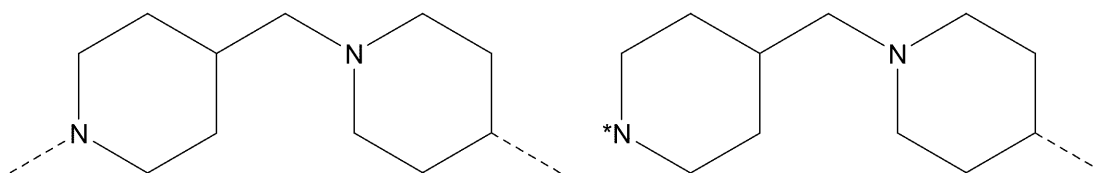
10

20

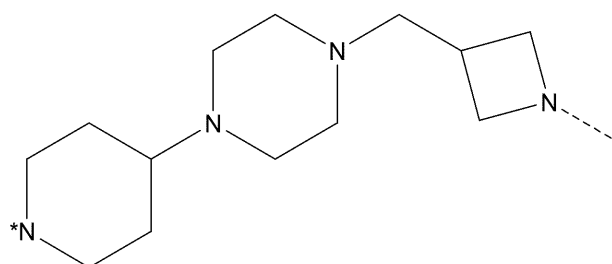
30

40

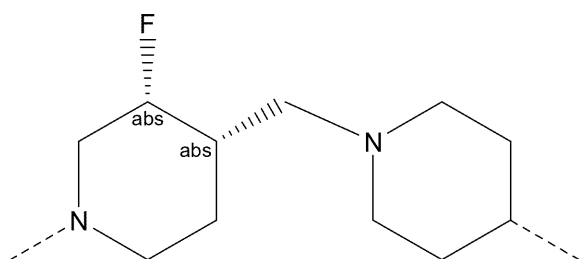
50



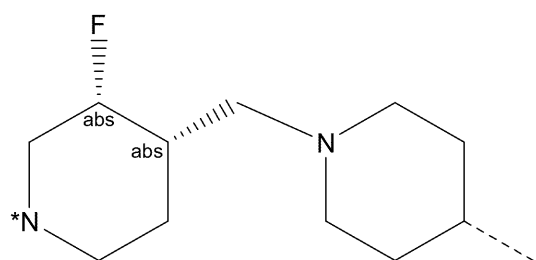
10



20

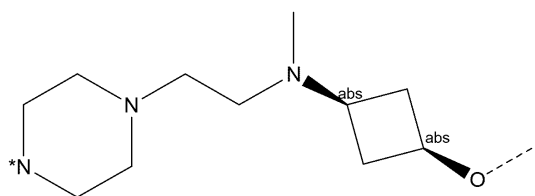
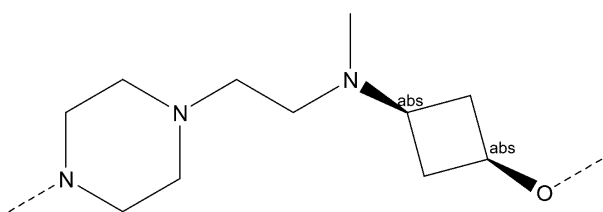


30

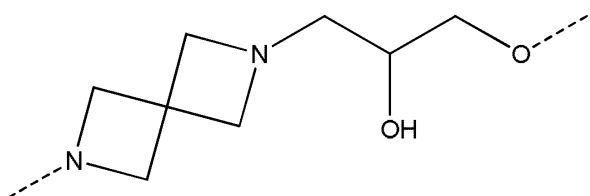


40

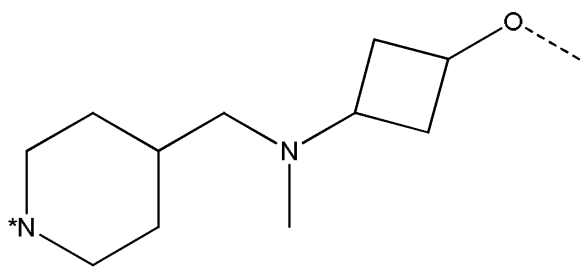
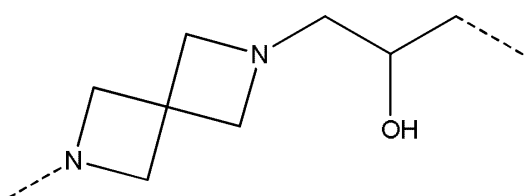
50



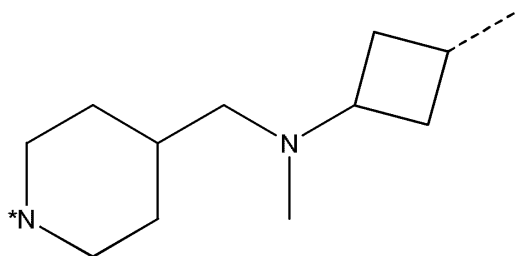
10



20

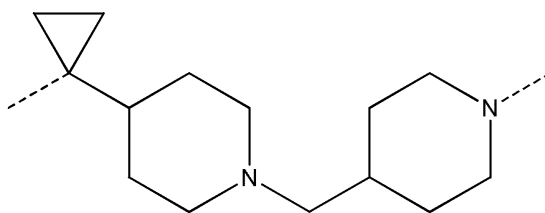
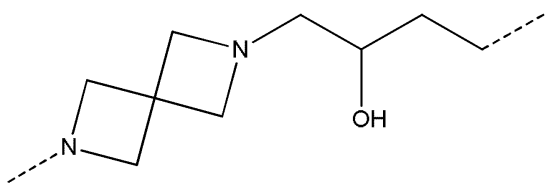


30

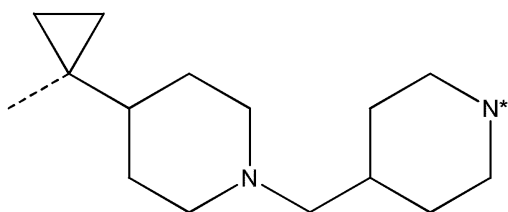


40

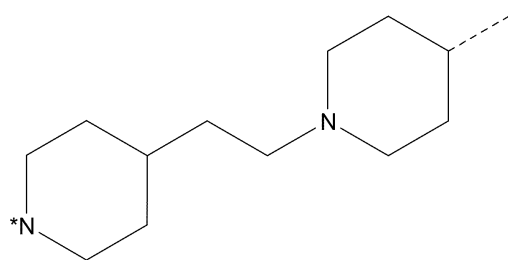
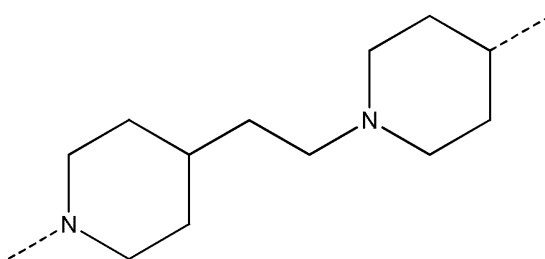
50



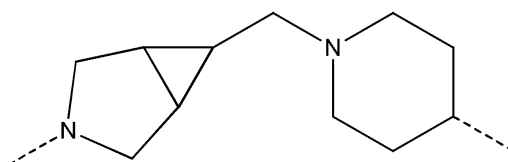
10



20

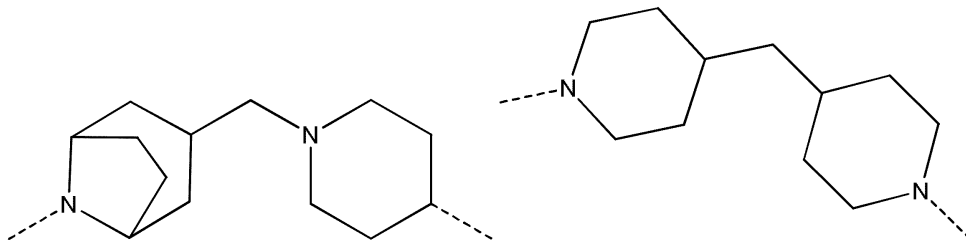


30

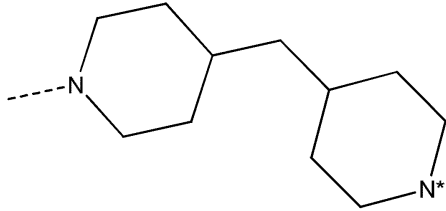


40

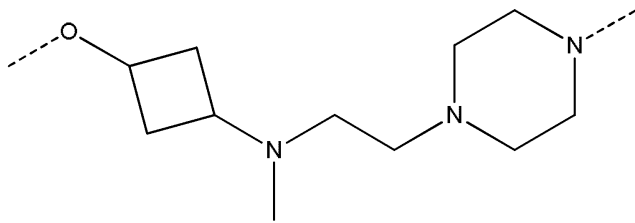
50



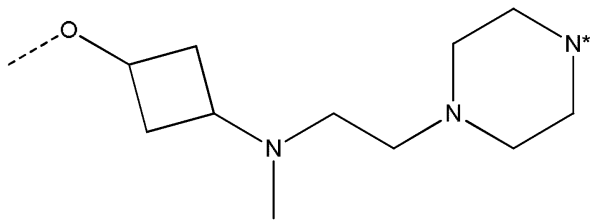
10



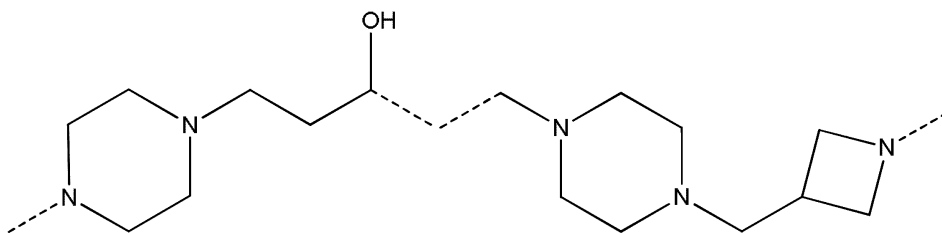
20



30

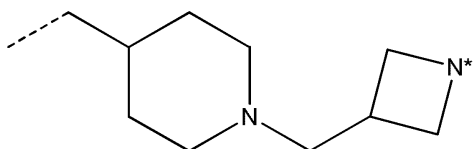
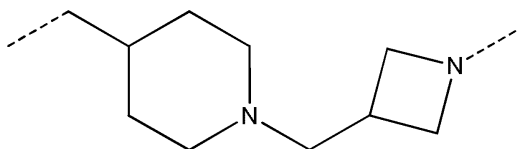


40

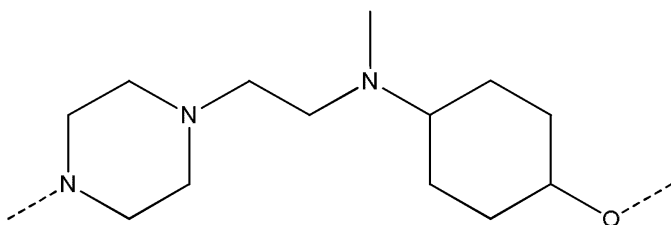


50

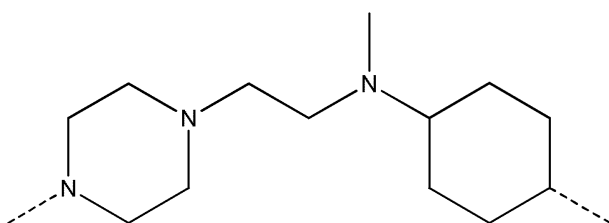




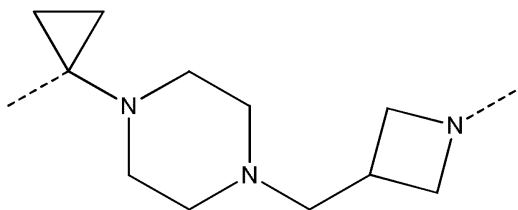
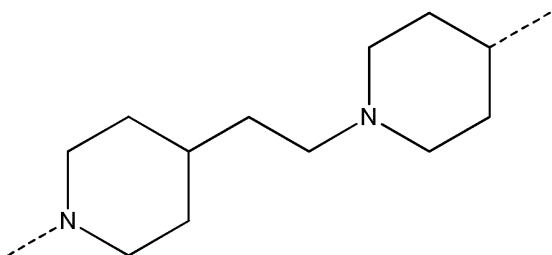
10



20

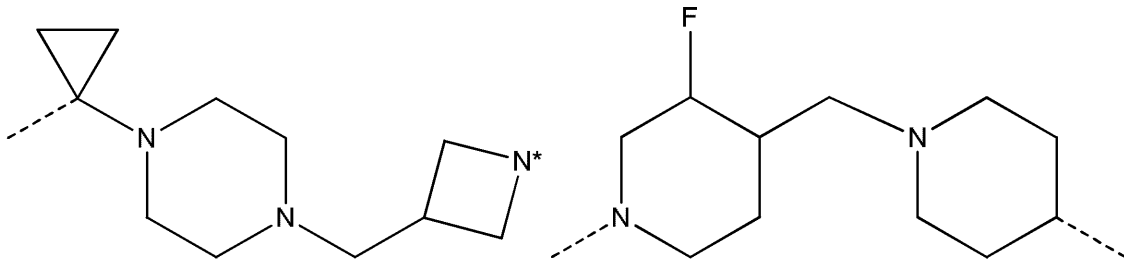


30

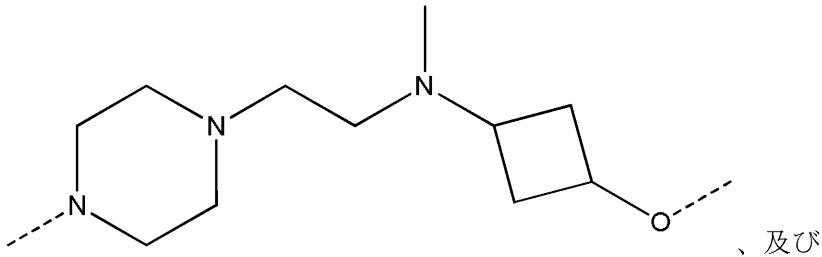


40

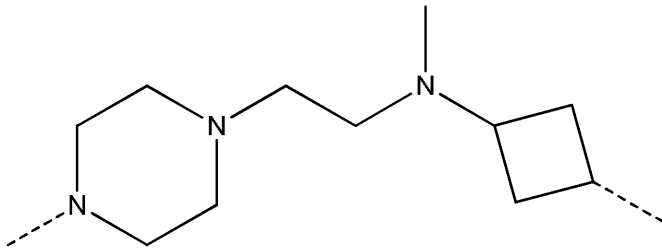
50



10



20



によって表される化学構造を有し、  
 式中、  
 【化 37】

30



が、前記 C L M 又は P T M に共有結合されている部位を示し、  
 \* が、前記 C L M 若しくは P T M に共有結合されているか、又は前記 C L M 若しくは P T M と共有されている原子である部位を示す、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の化合物。

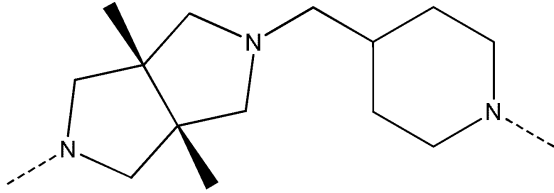
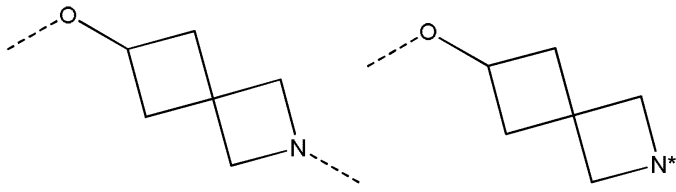
【請求項 18】

前記化学リンカー基 ( L ) が、

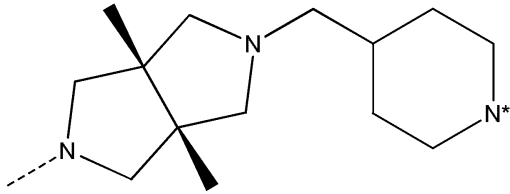
40

50

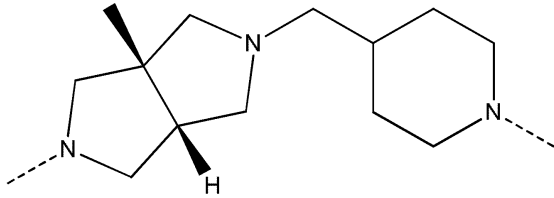
【化 3 8】



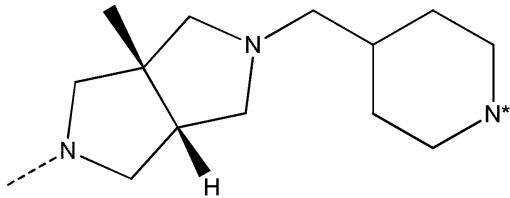
10



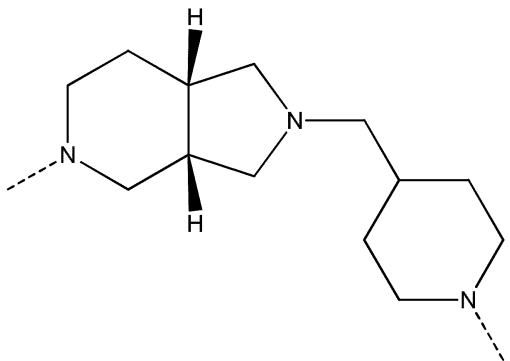
20



20

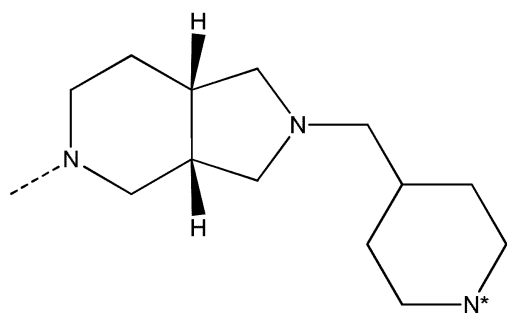


30

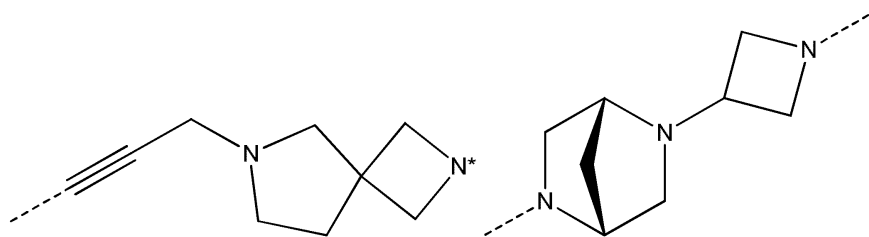
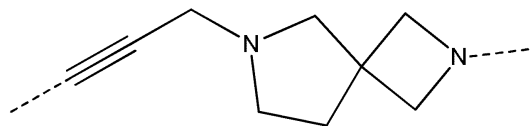


40

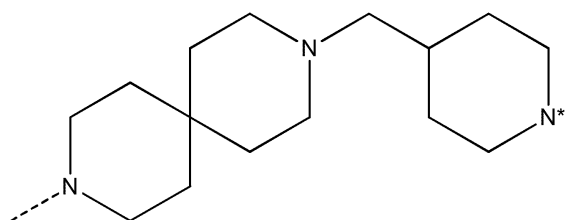
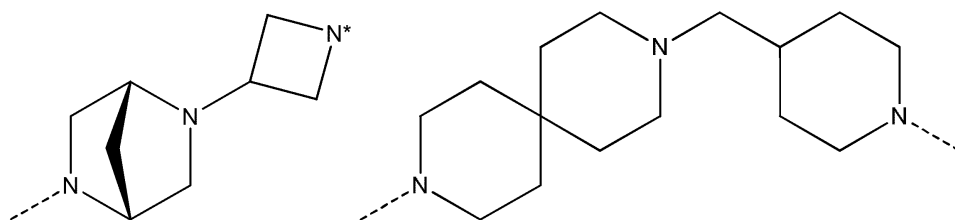
50



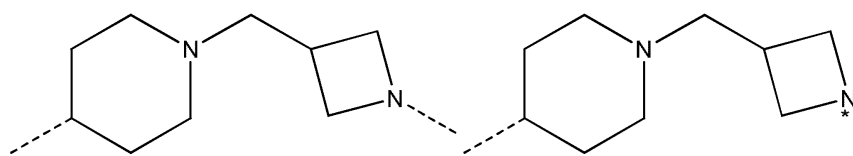
10



20

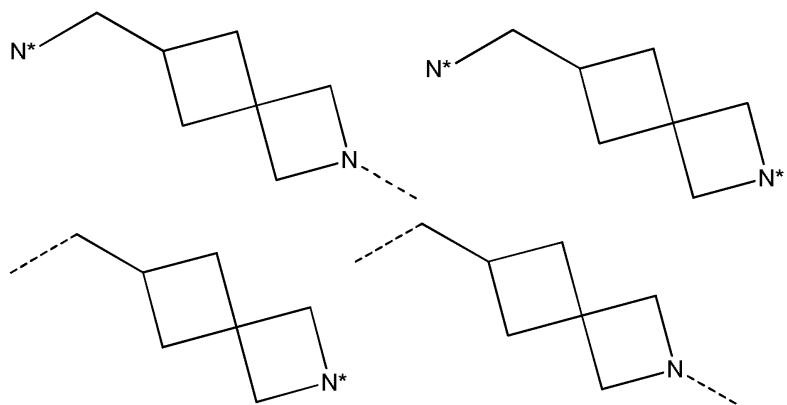


30

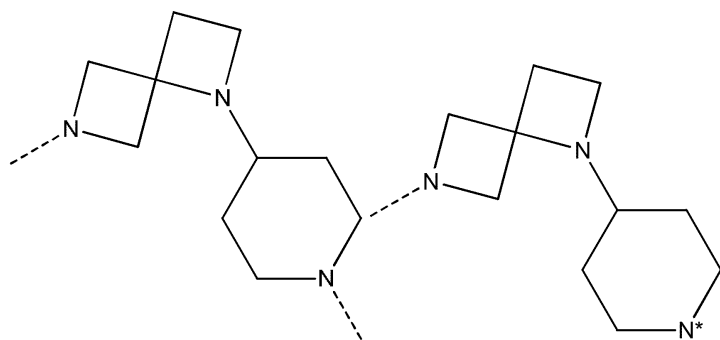


40

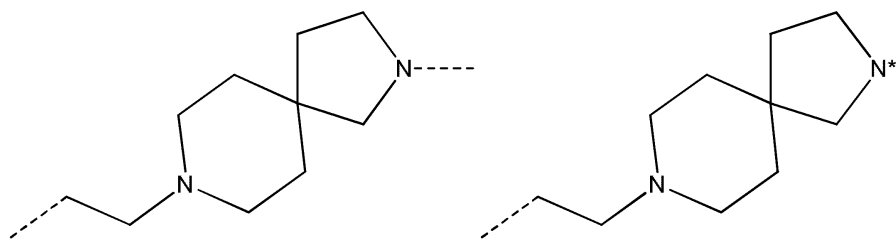
50



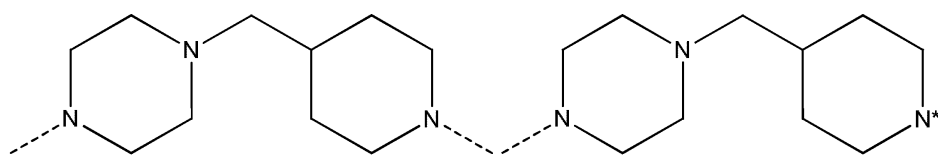
10



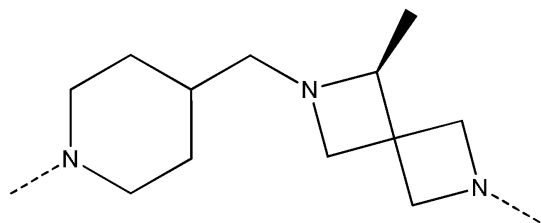
20



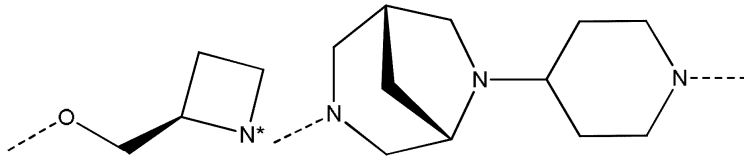
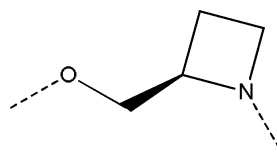
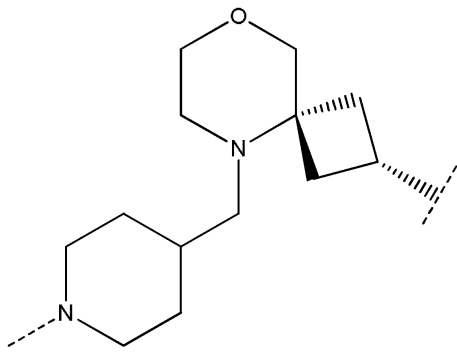
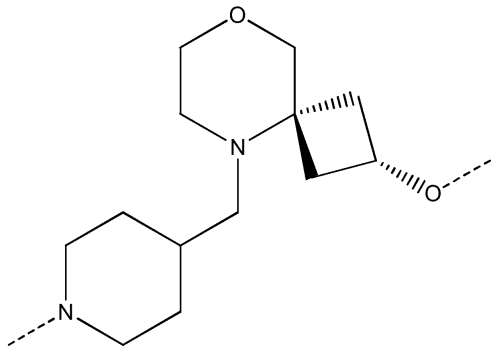
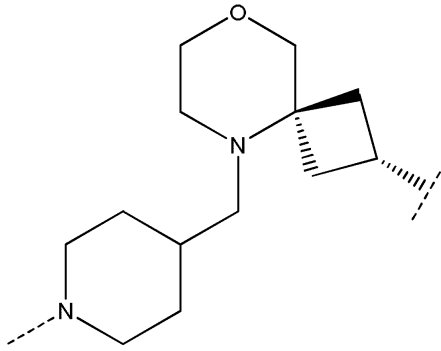
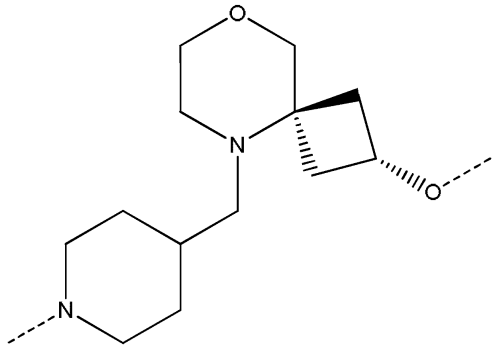
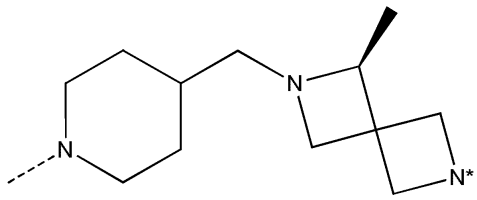
30



40



50



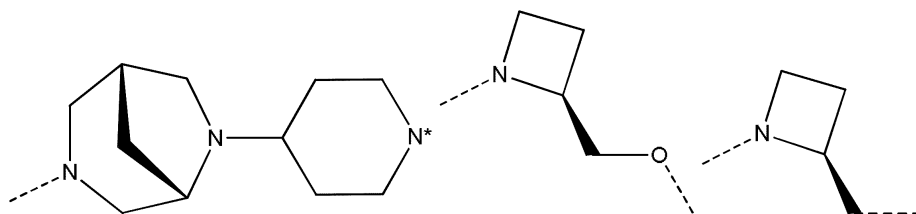
10

20

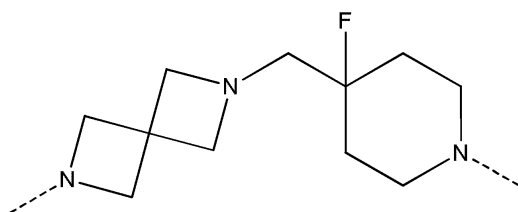
30

40

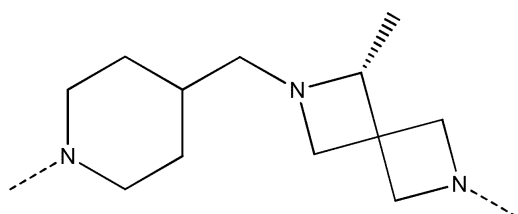
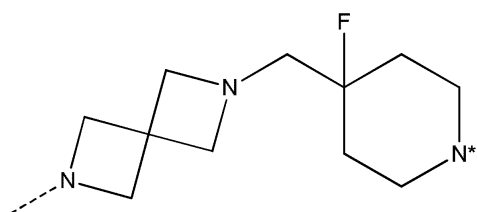
50



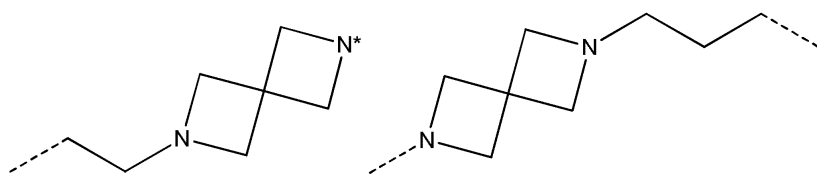
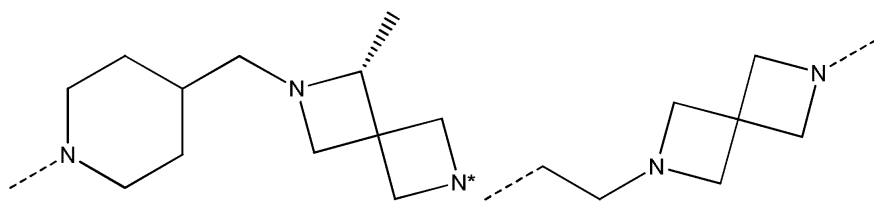
10



20

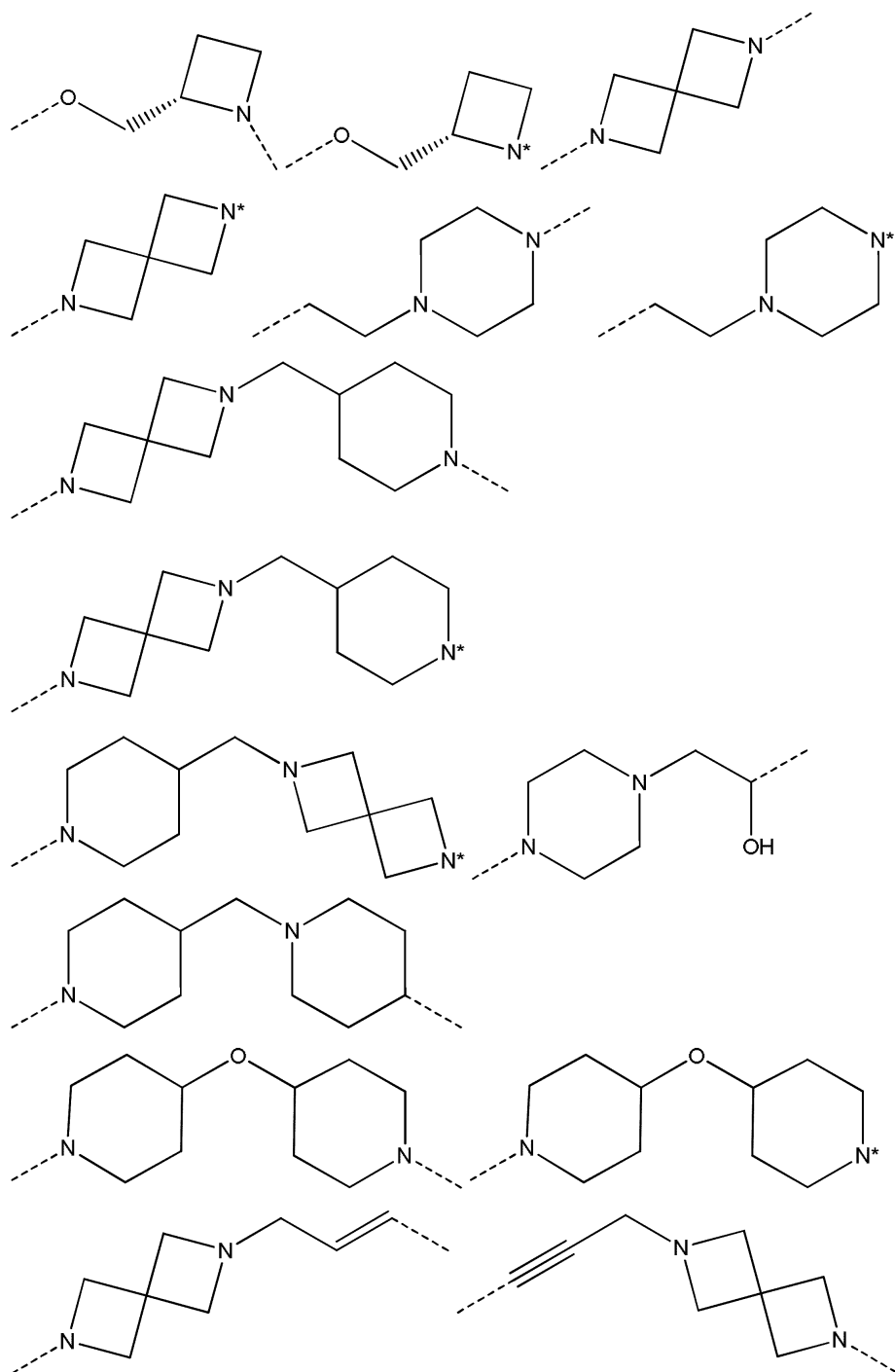


30



40

50



10

20

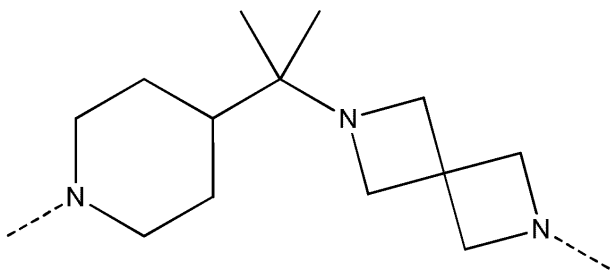
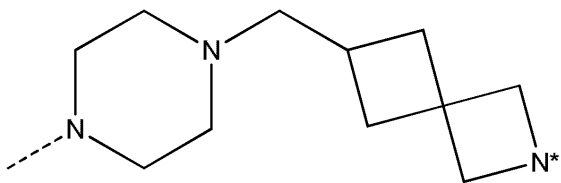
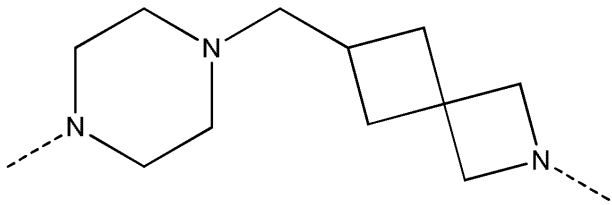
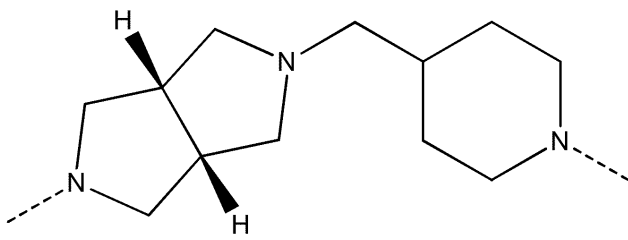
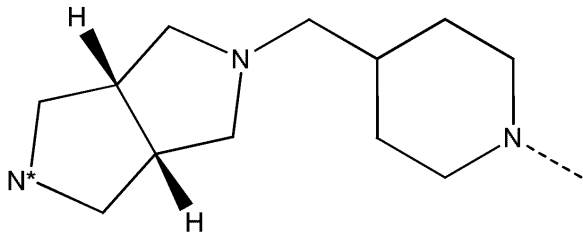
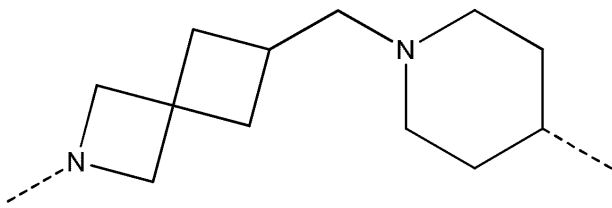
30

40

50







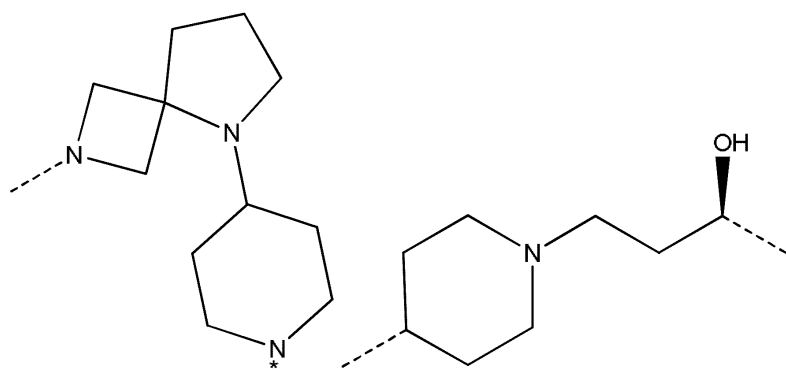
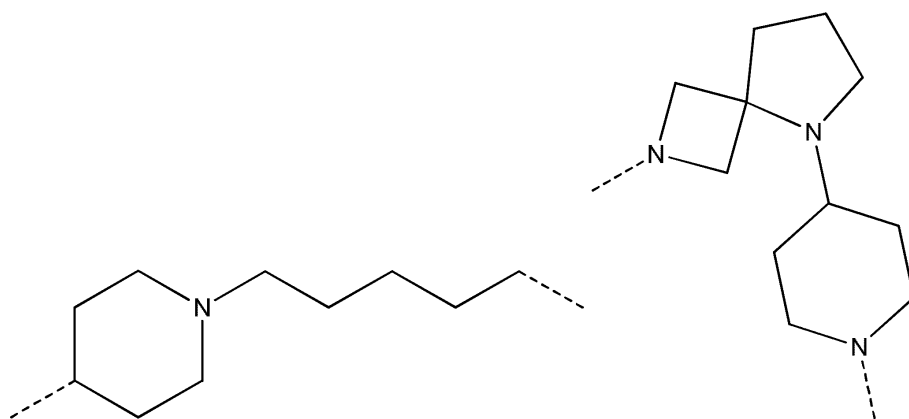
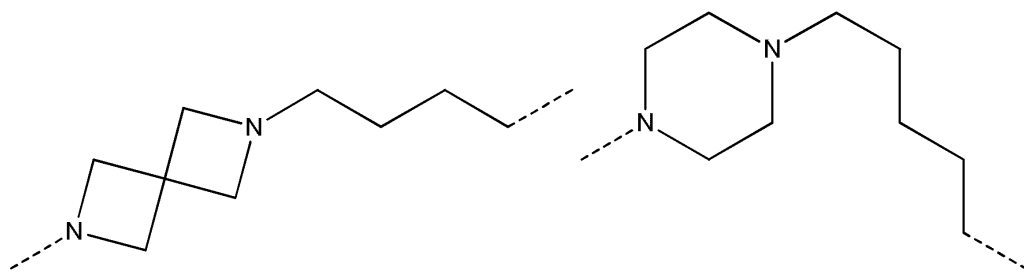
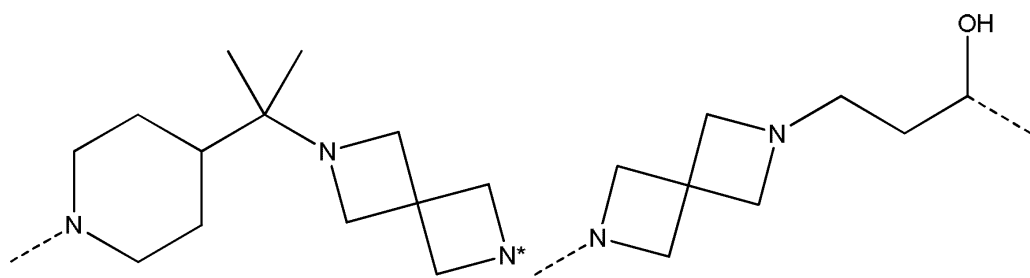
10

20

30

40

50



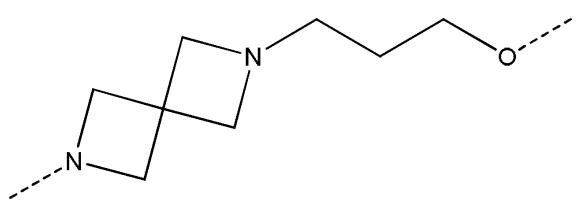
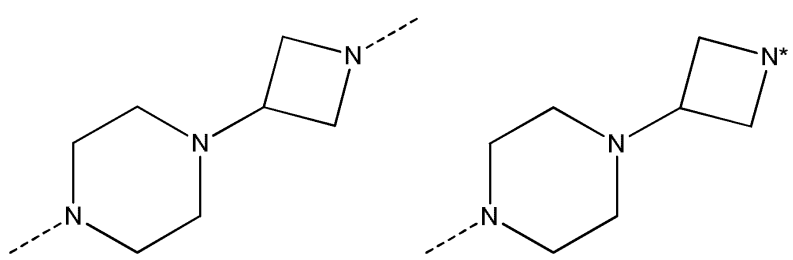
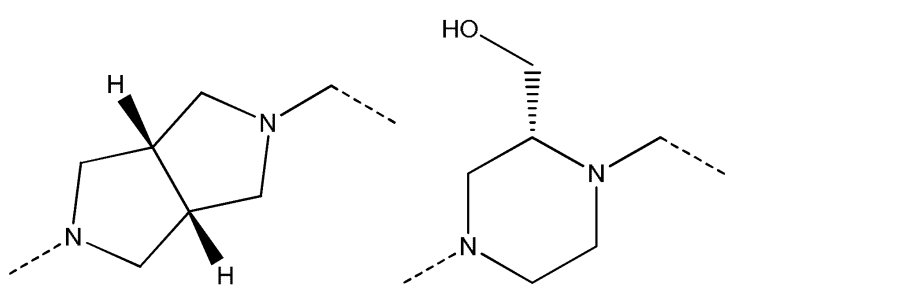
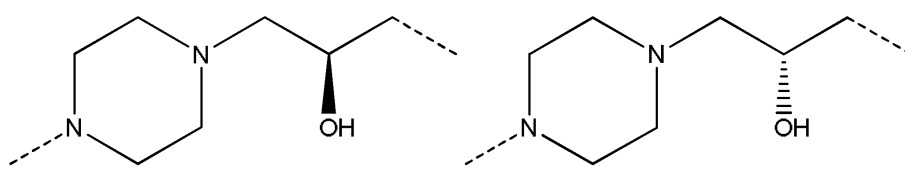
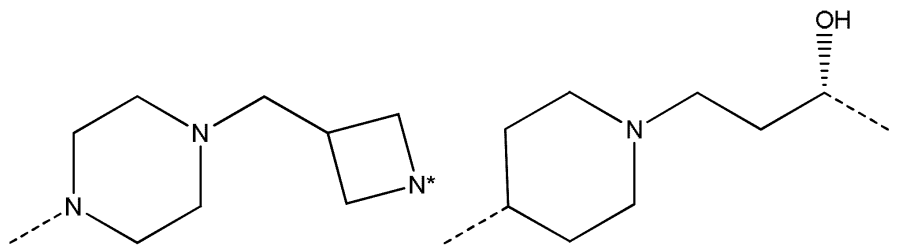
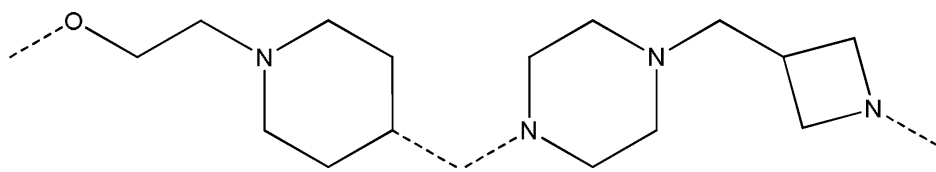
10

20

30

40

50



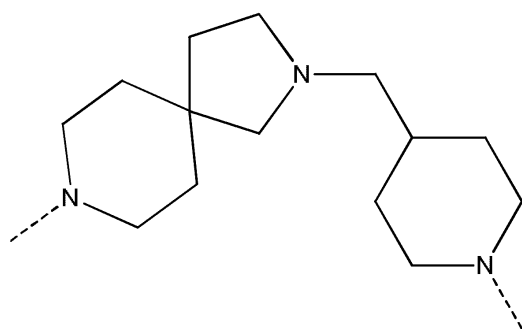
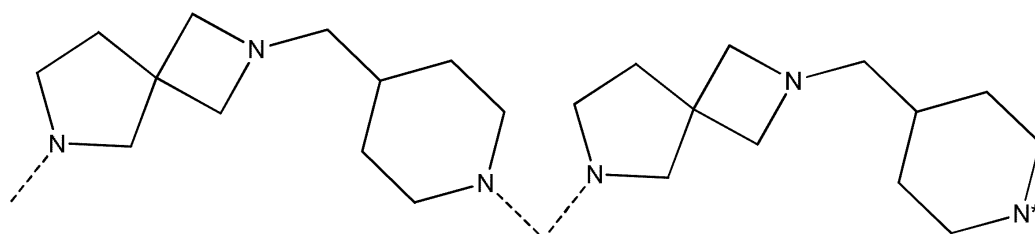
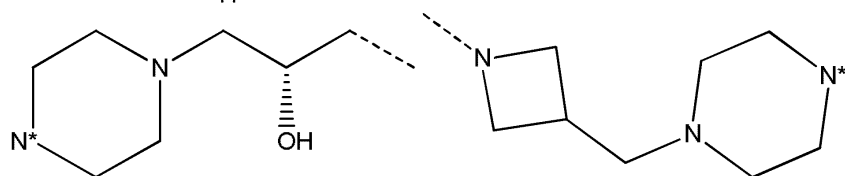
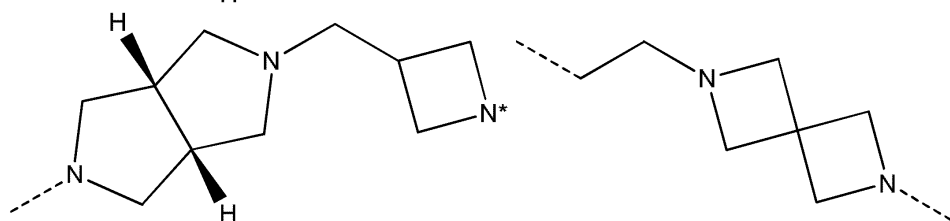
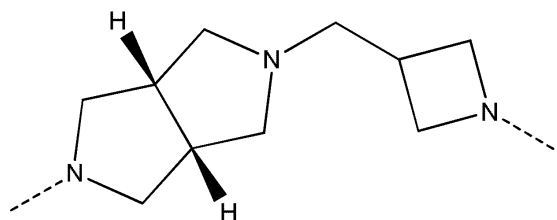
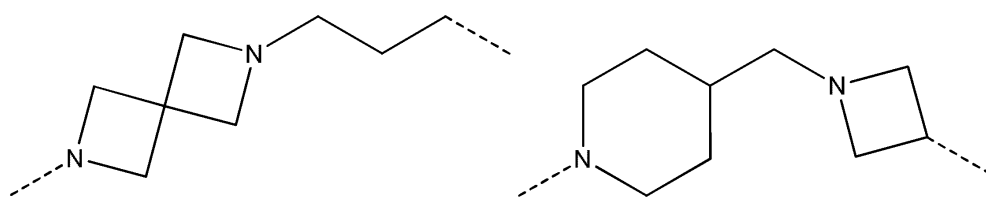
10

20

30

40

50



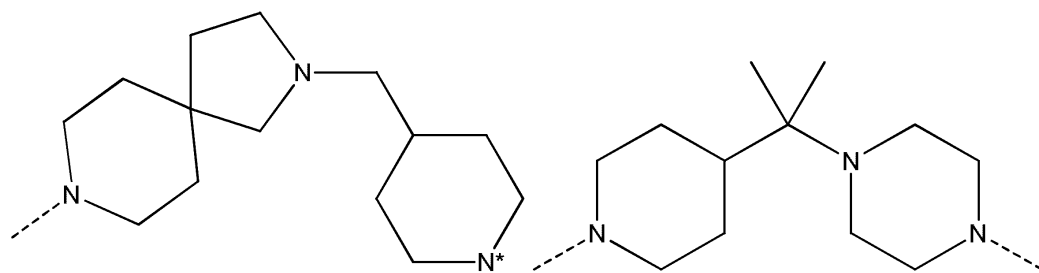
10

20

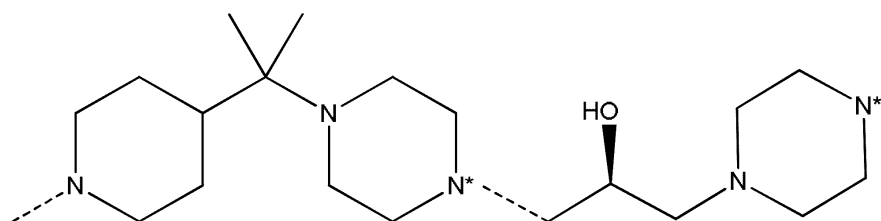
30

40

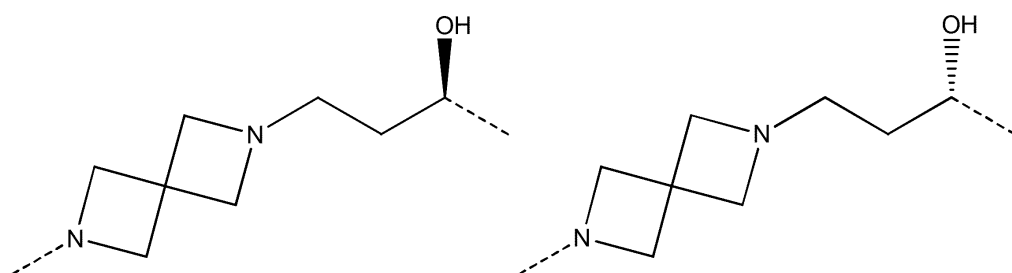
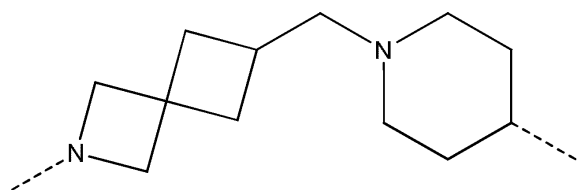
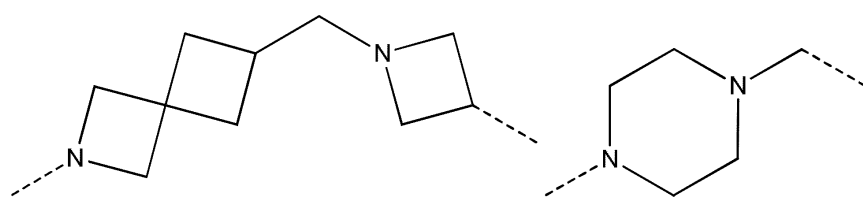
50



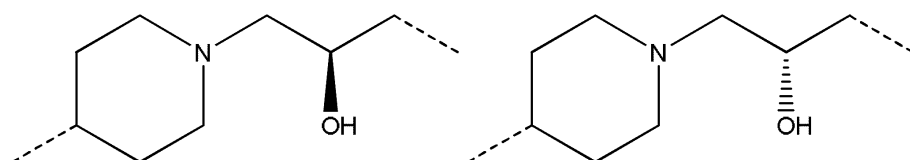
10



20

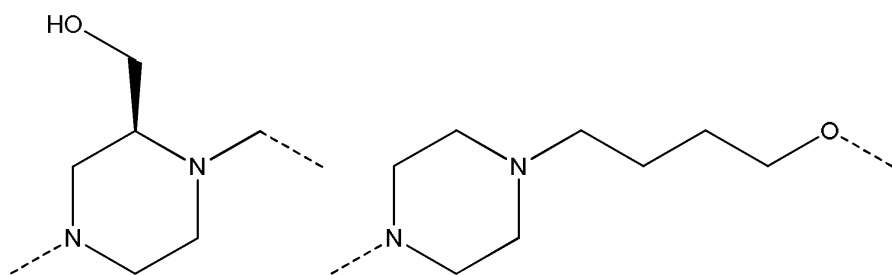


30

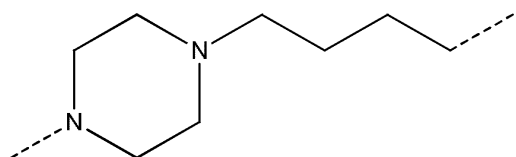


40

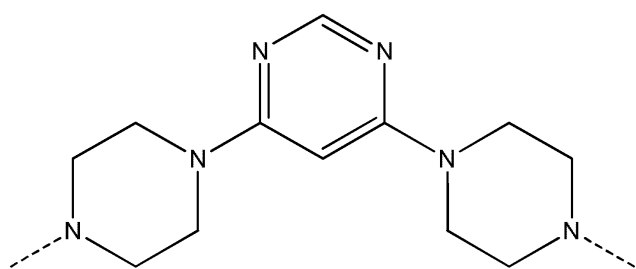
50



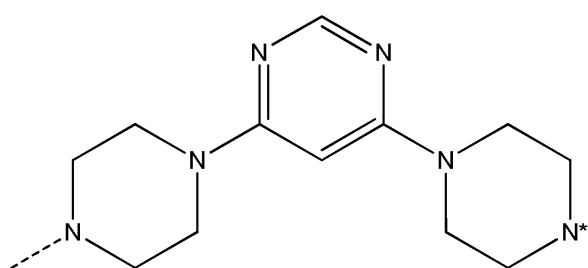
10



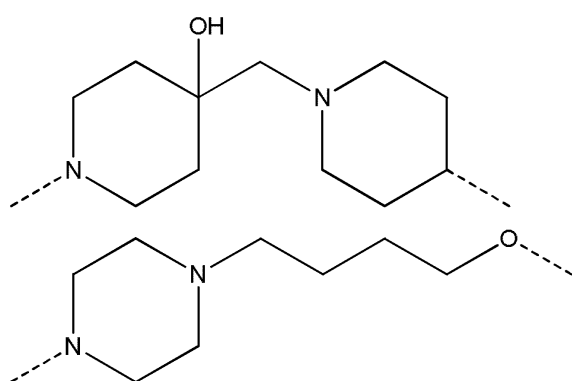
20



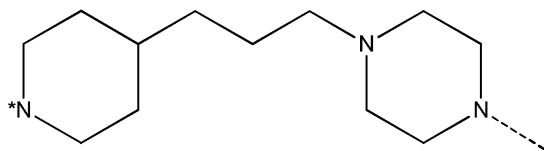
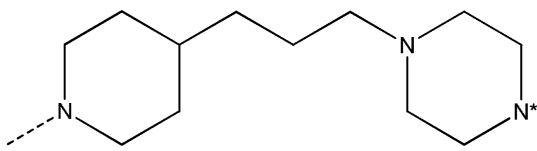
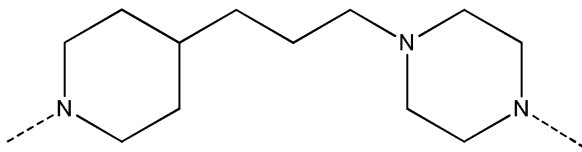
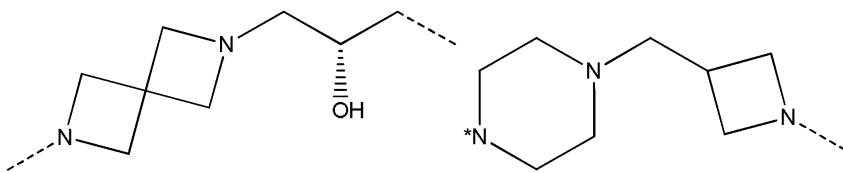
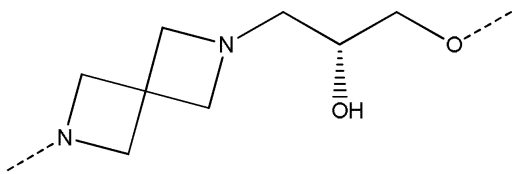
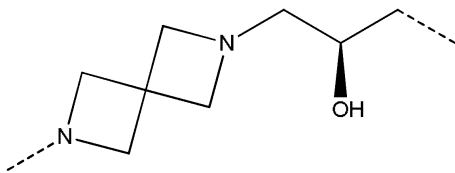
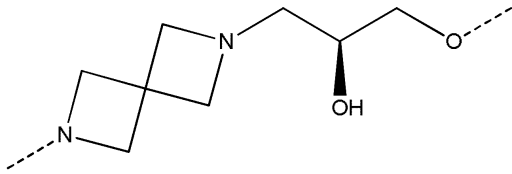
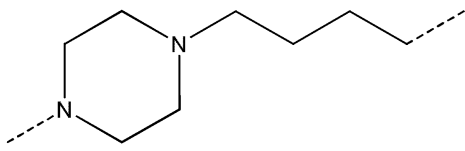
30



40



50



10

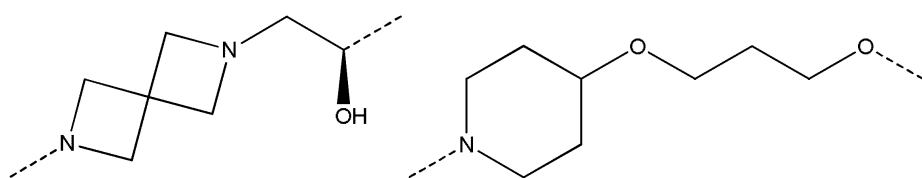
20

30

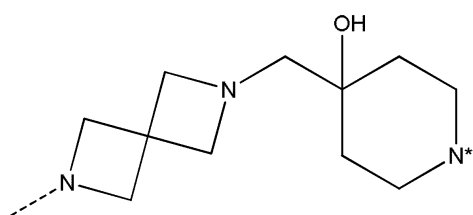
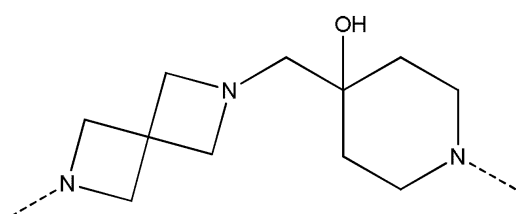
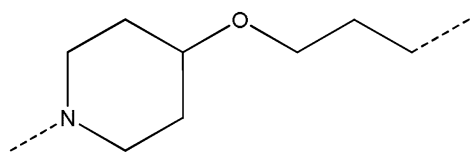
40

50

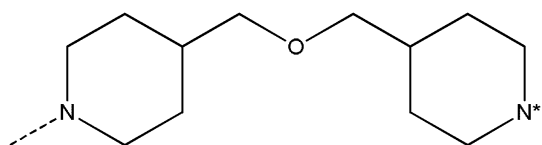
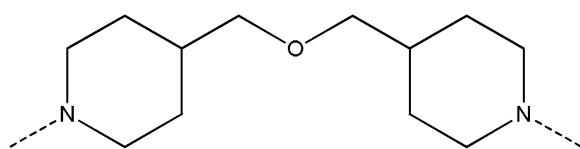




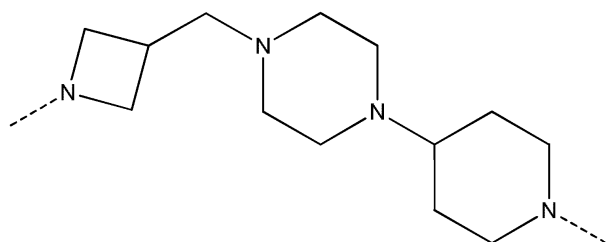
10



20

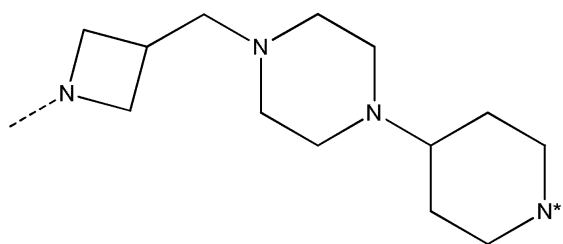


30

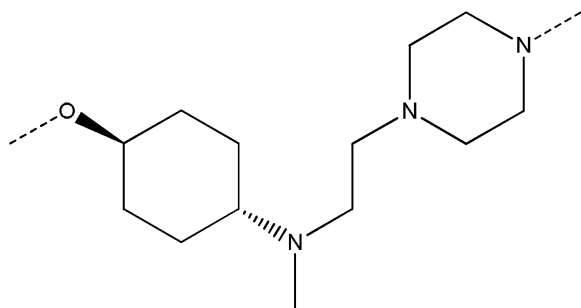


40

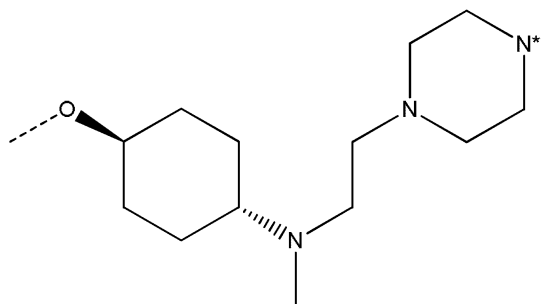
50



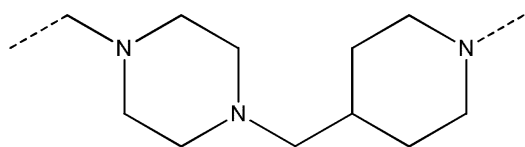
10



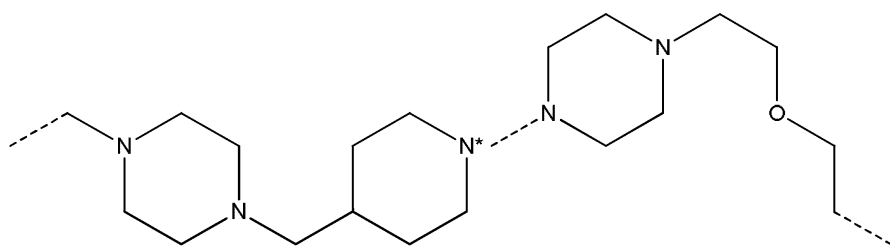
20



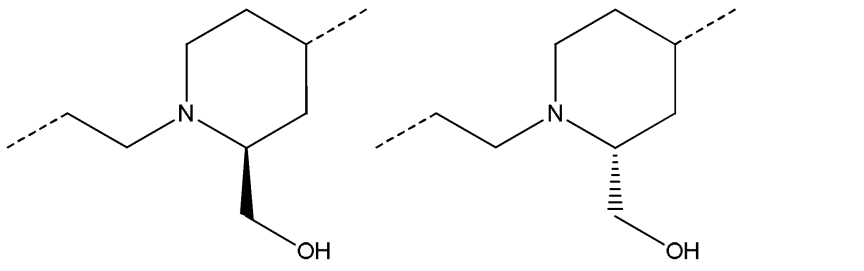
30



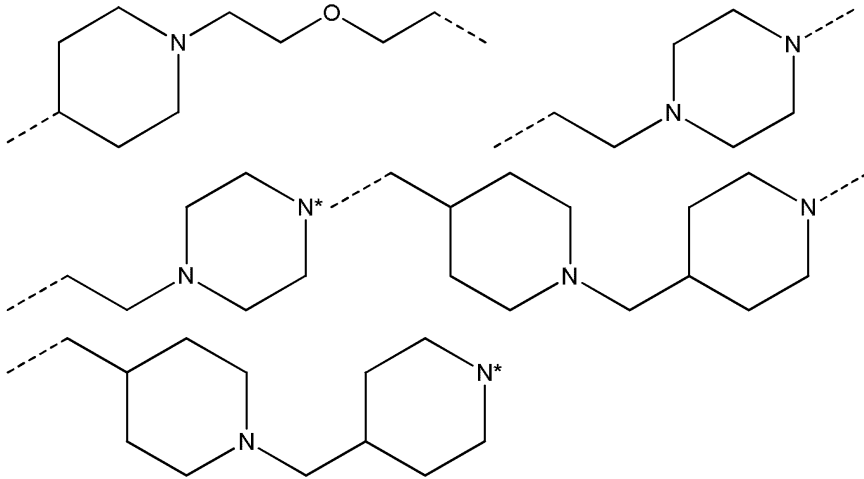
40



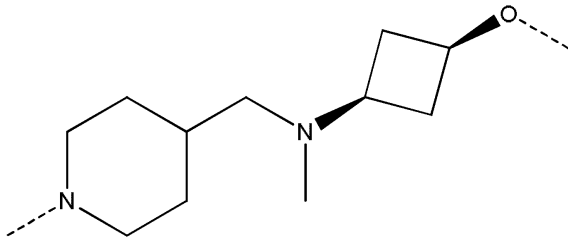
50



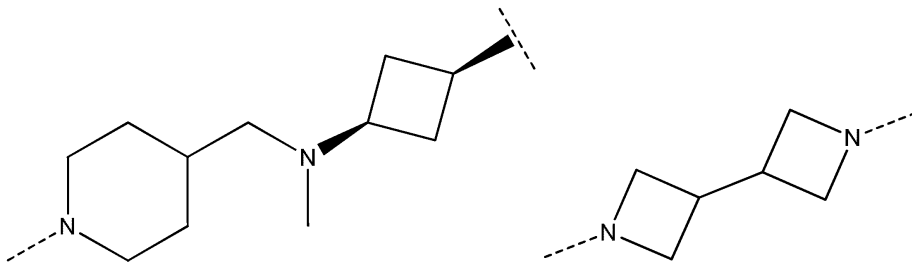
10



20

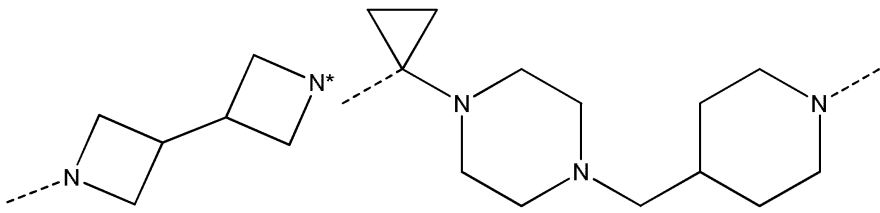


30

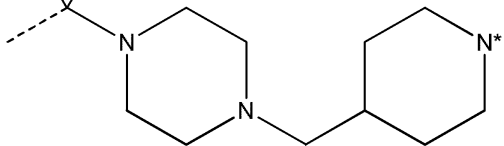


40

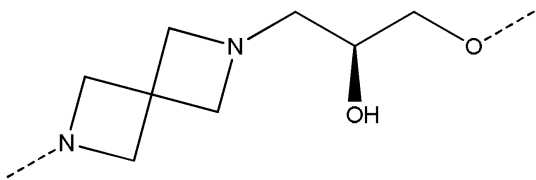
50



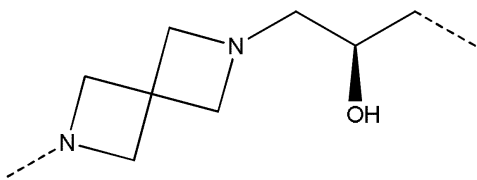
10



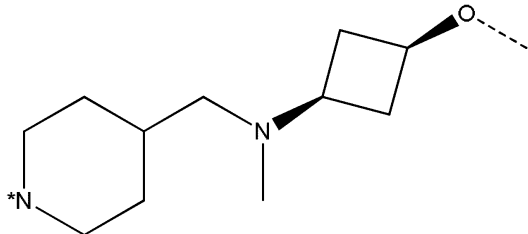
20



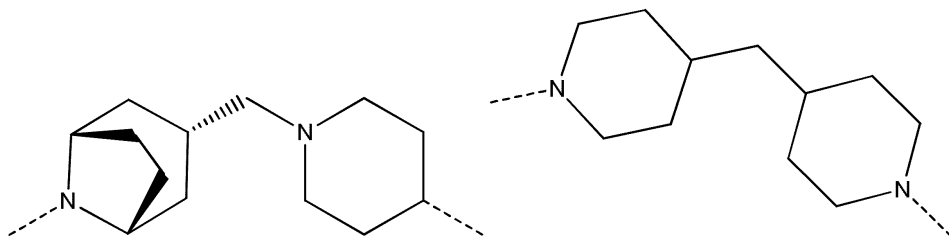
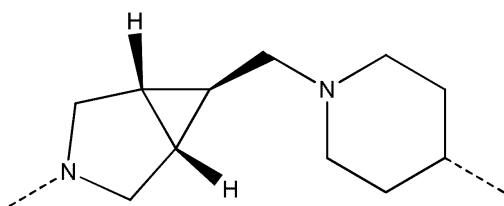
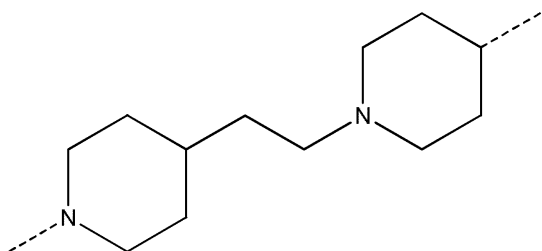
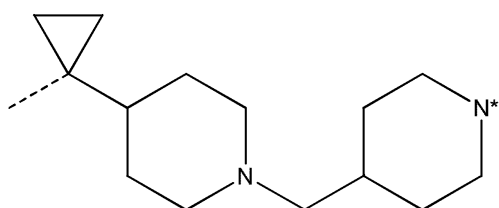
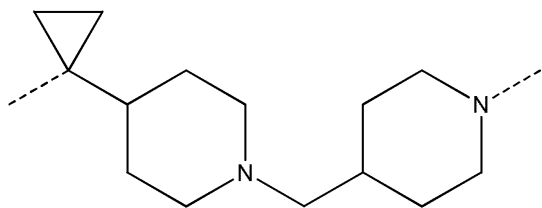
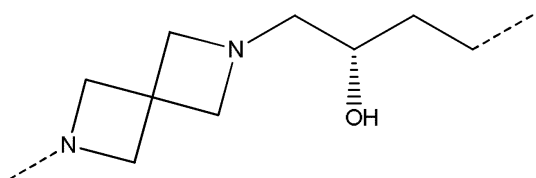
30



40



50



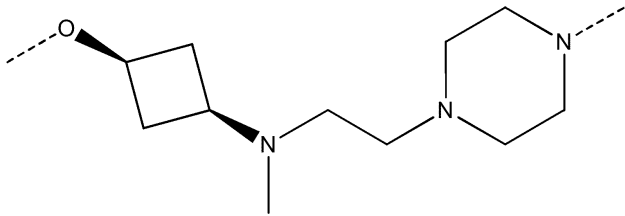
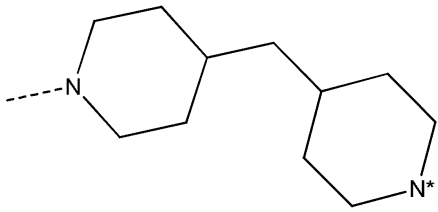
10

20

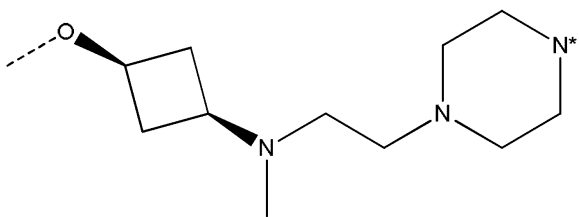
30

40

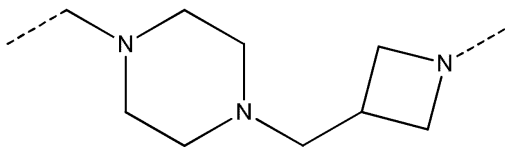
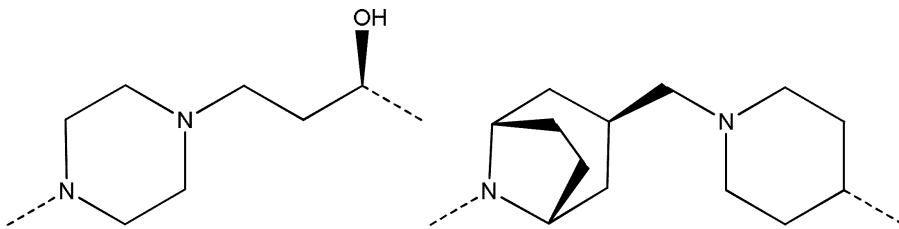
50



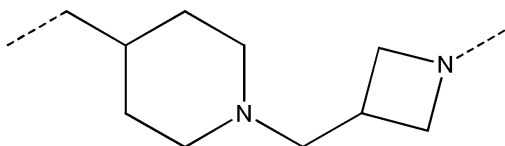
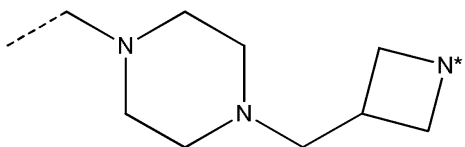
10



20

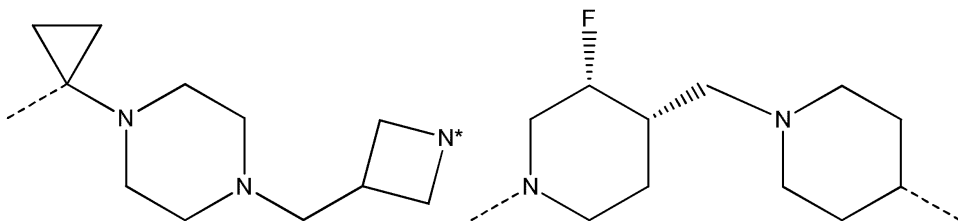
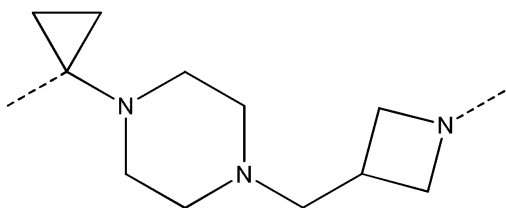
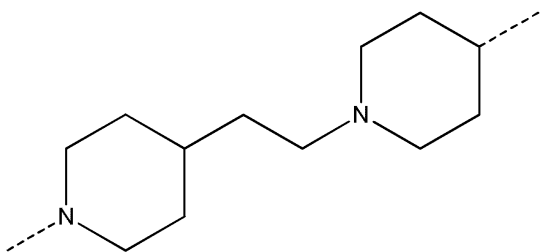
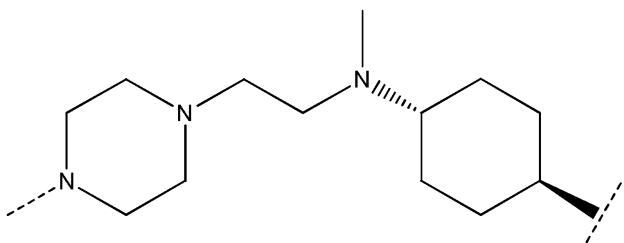
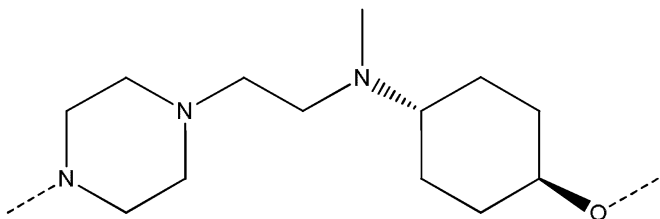
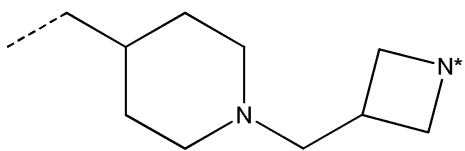


30



40

50



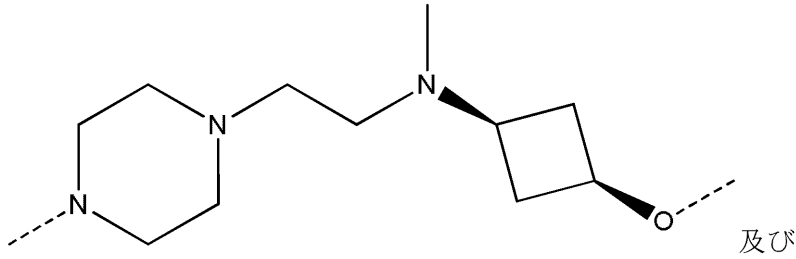
10

20

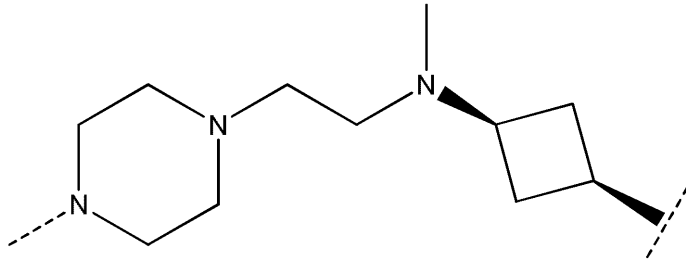
30

40

50



10



によって表され、  
 式中、  
 【化 3 9】

20

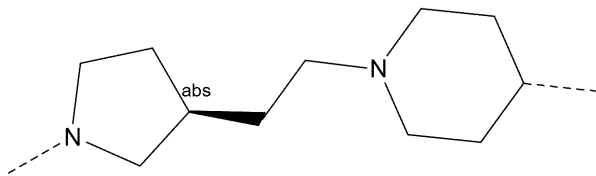
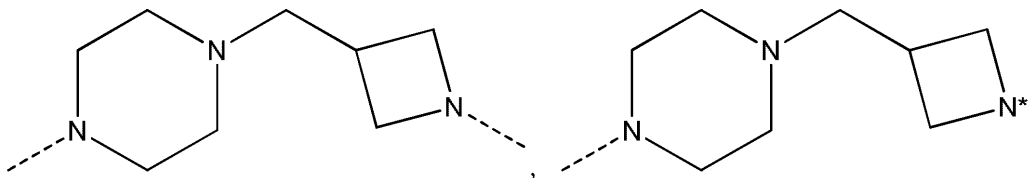


が、前記 C L M 又は P T M に共有結合されている部位を示し、  
 \* が、前記 C L M 若しくは P T M に共有結合されているか、又は前記 C L M 若しくは P T M と共有されている原子である部位を示す、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物。

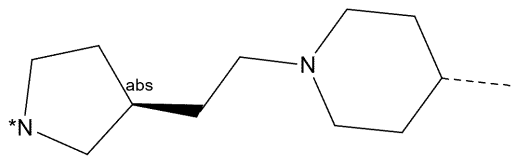
【請求項 19】

30

前記化学リンカー基 ( L ) が、  
 【化 40】

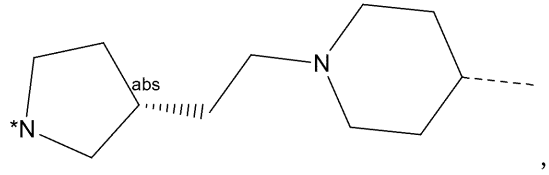
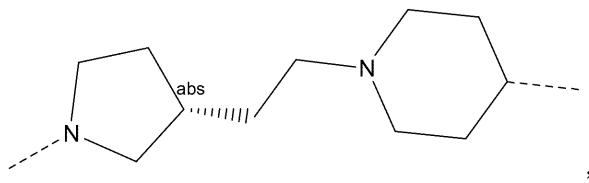


40

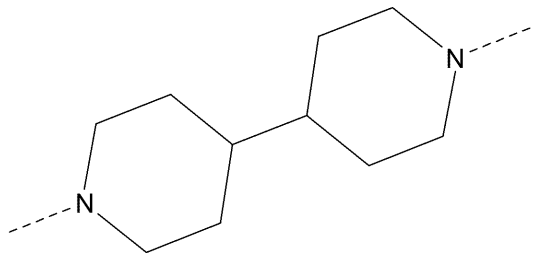
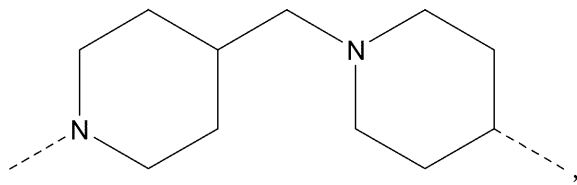


50

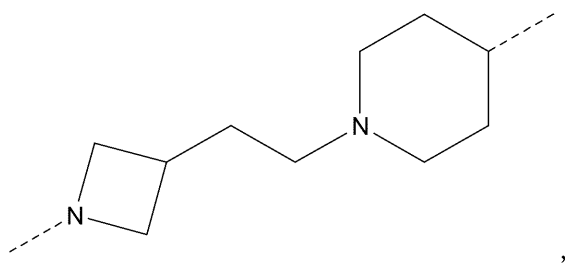




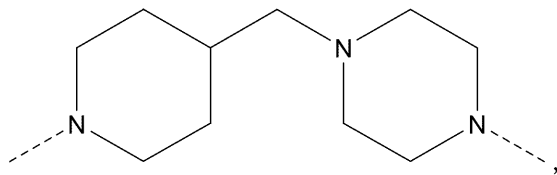
10



20

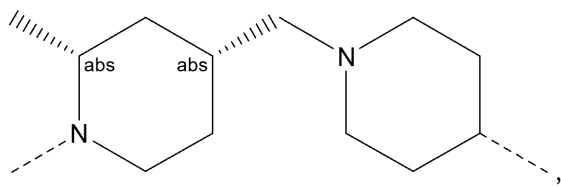
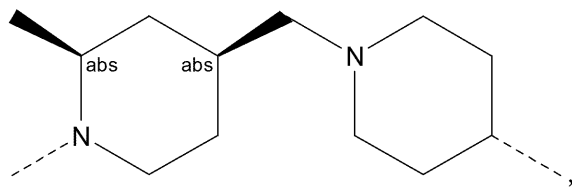
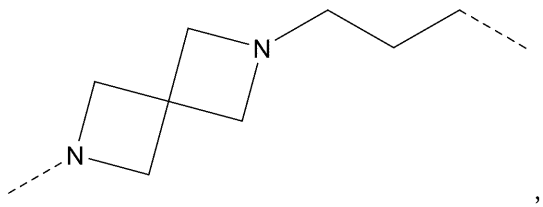
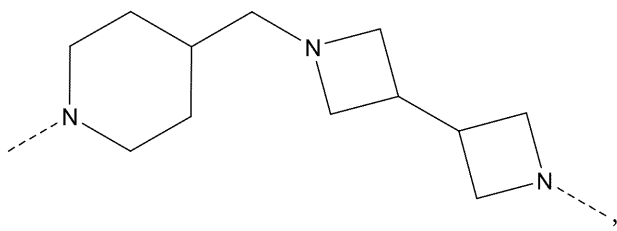
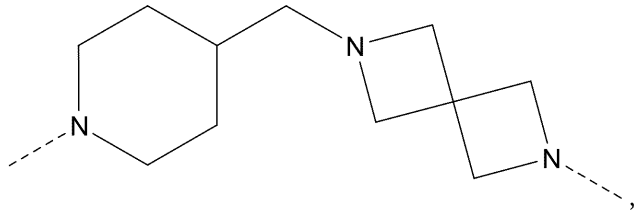
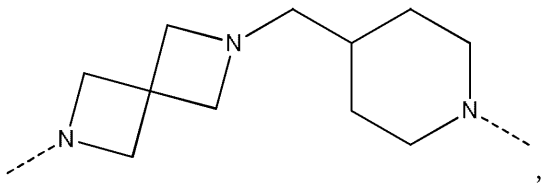


30



40

50



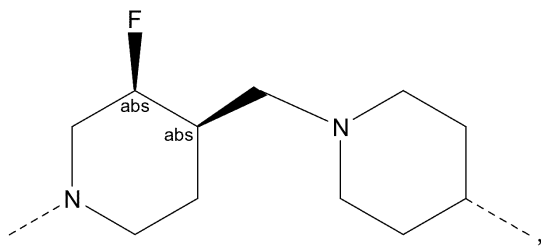
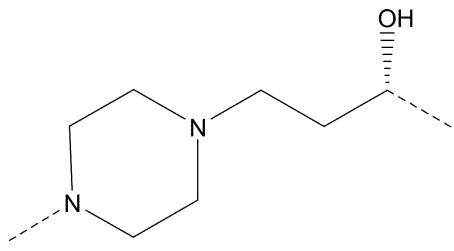
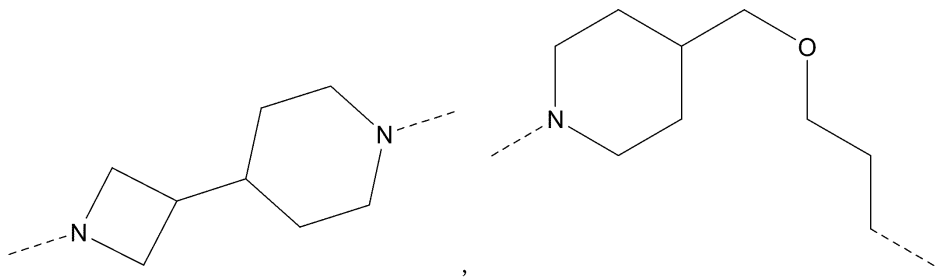
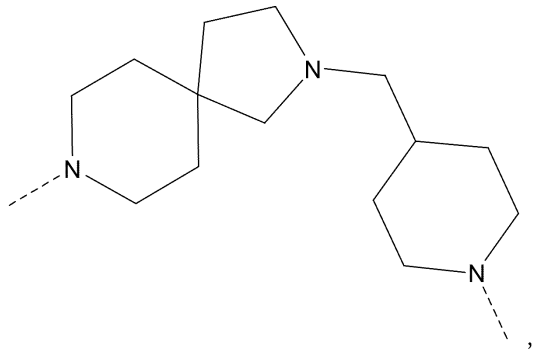
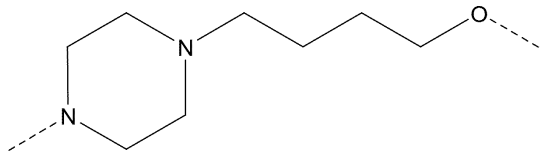
10

20

30

40

50



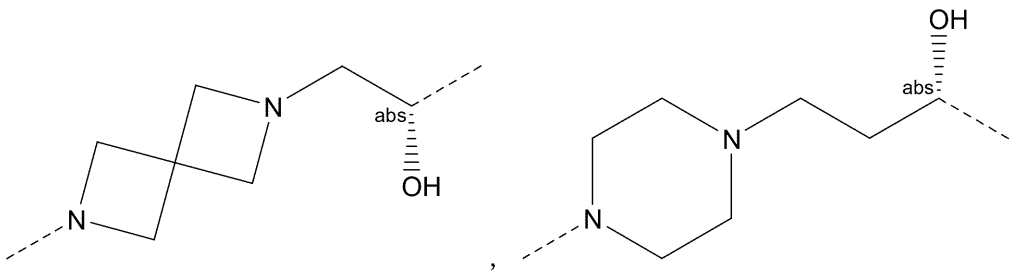
10

20

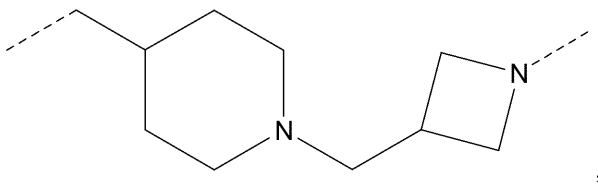
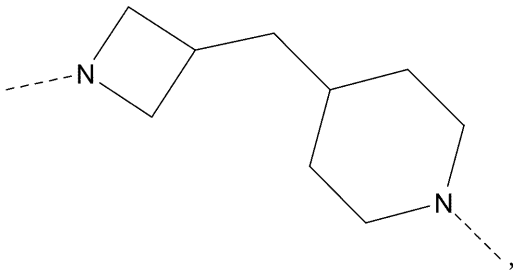
30

40

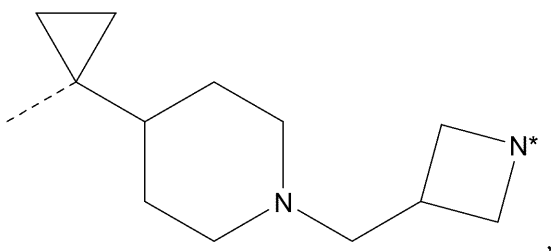
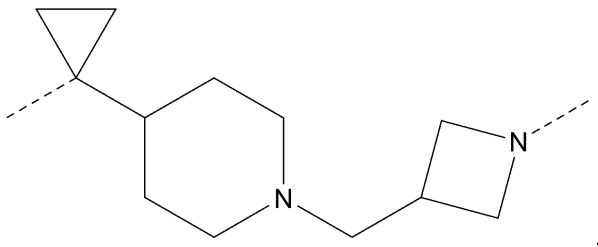
50



10



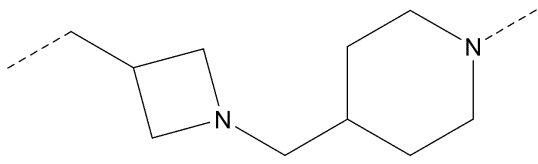
20



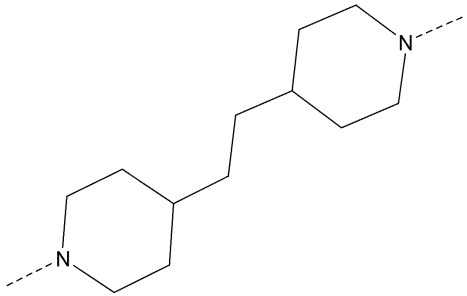
30

40

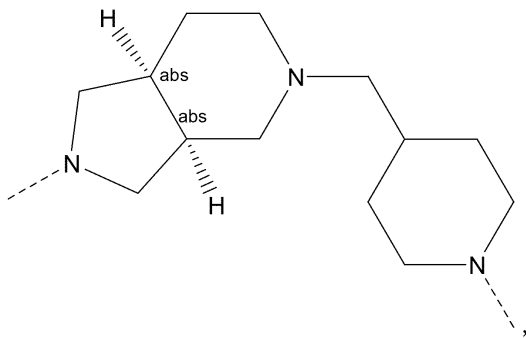
50



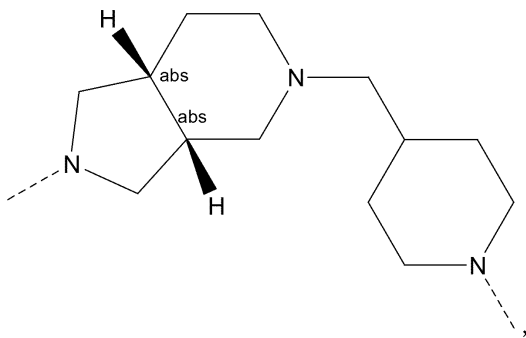
,



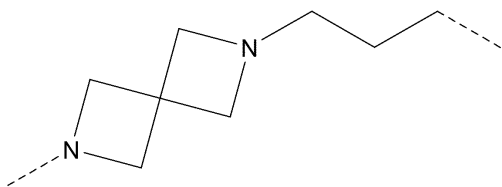
,



,



,



,

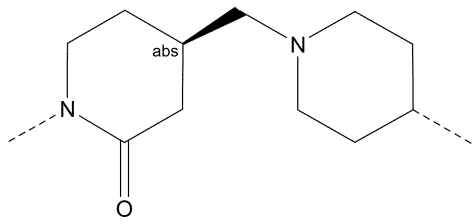
10

20

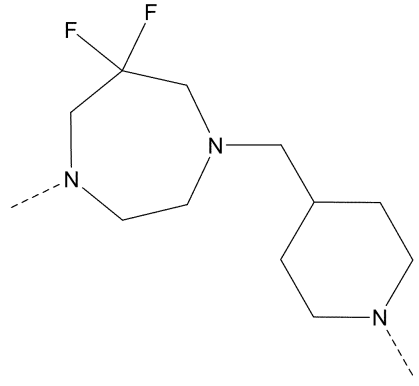
30

40

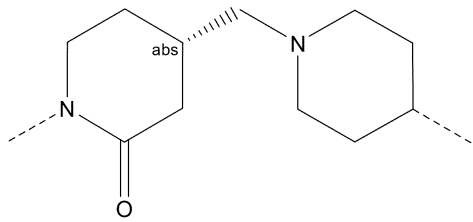
50



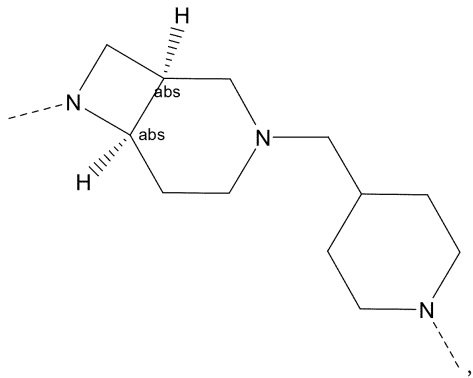
,



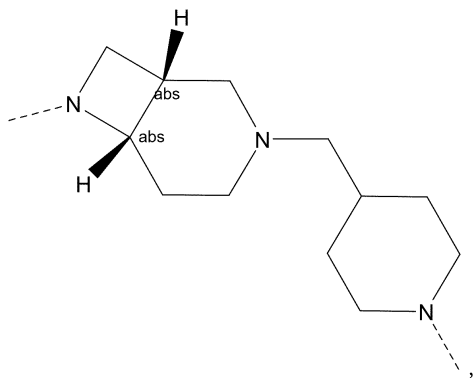
10



,



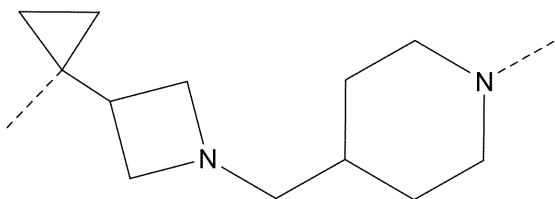
20



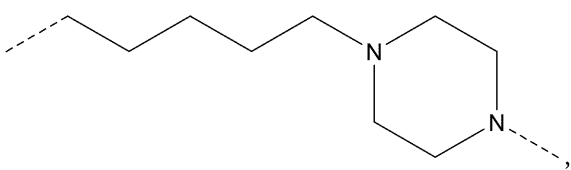
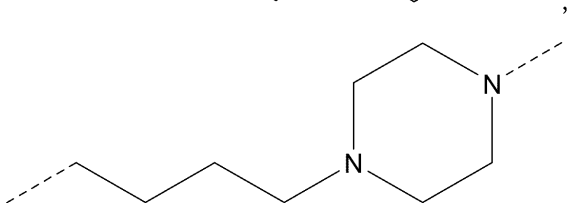
30

40

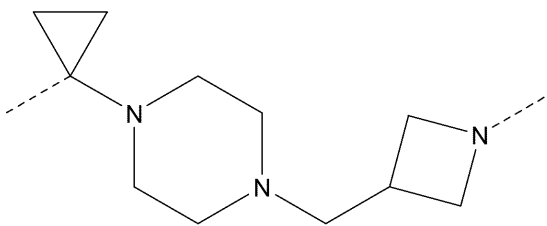
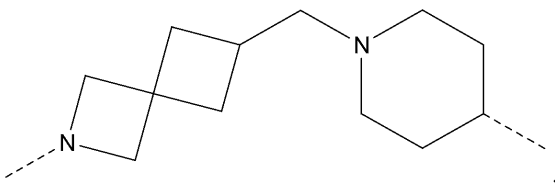
50



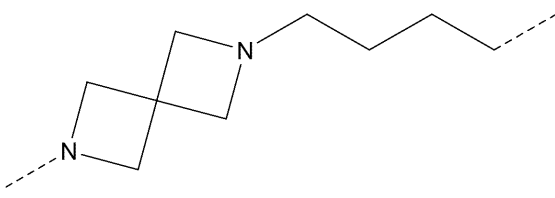
10



20

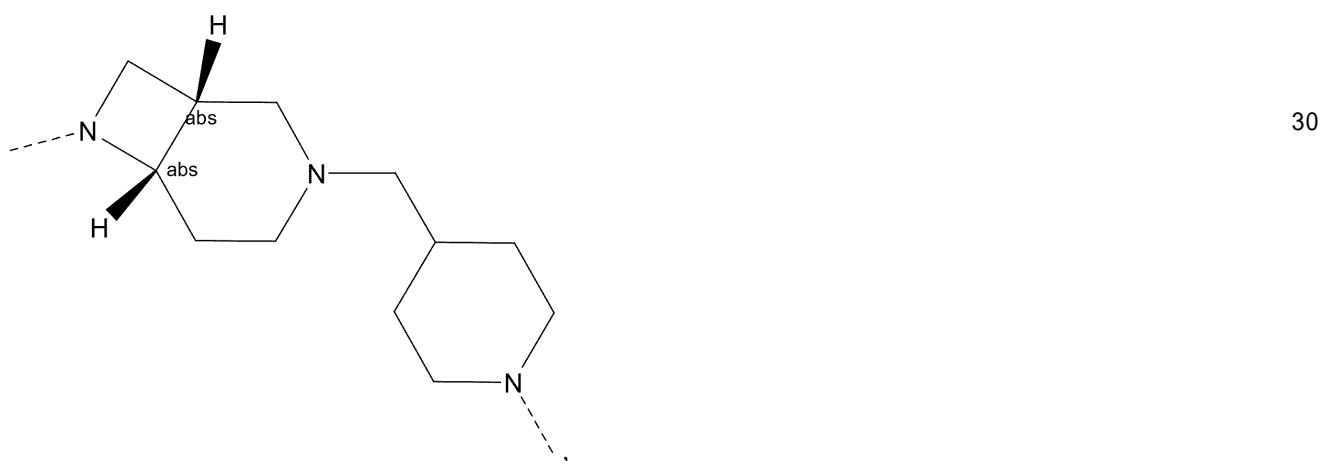
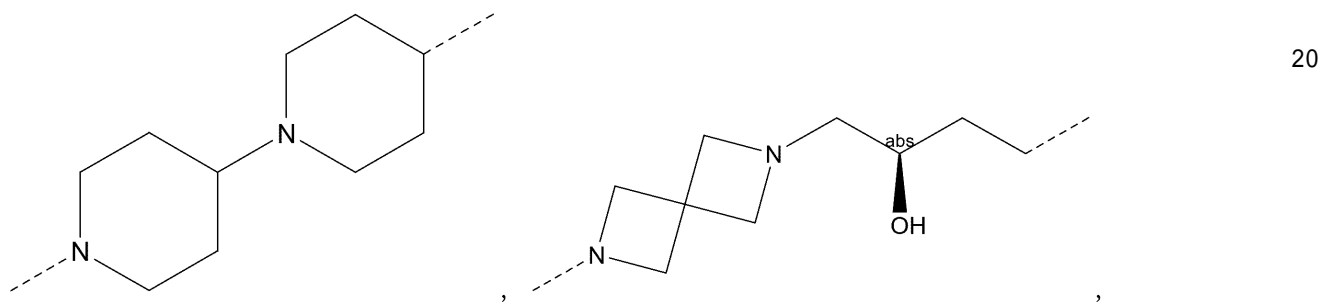
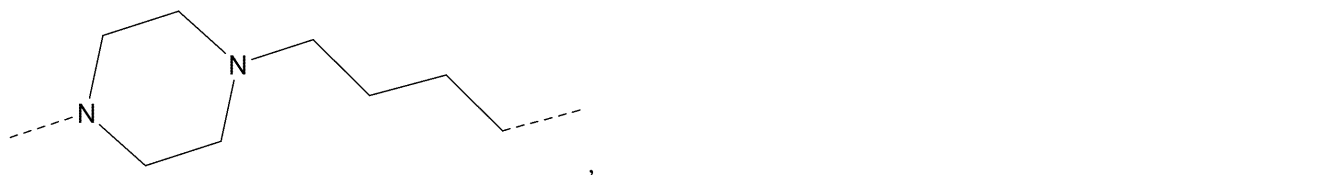
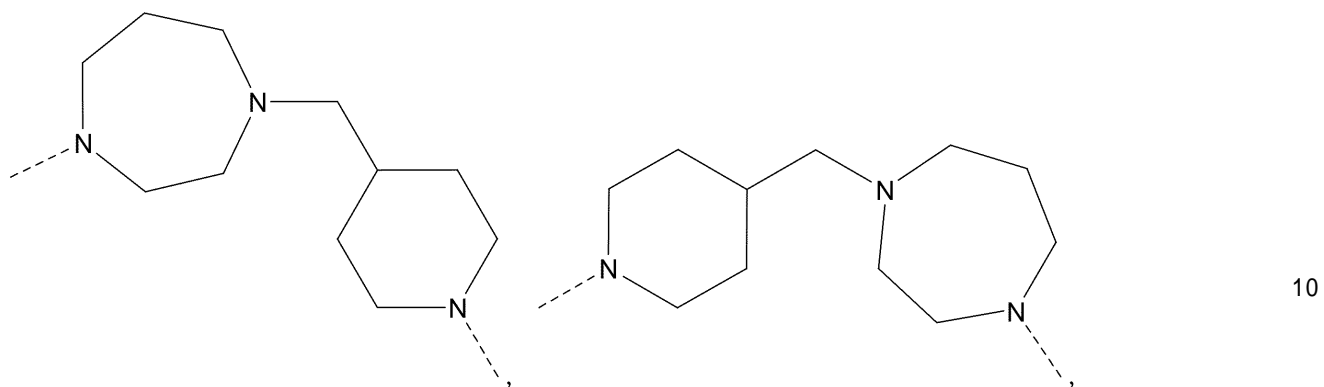


30



40

50



10

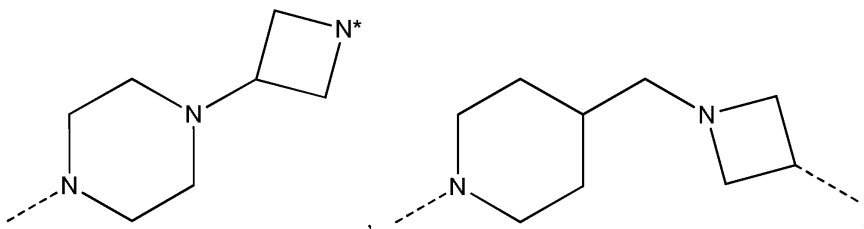
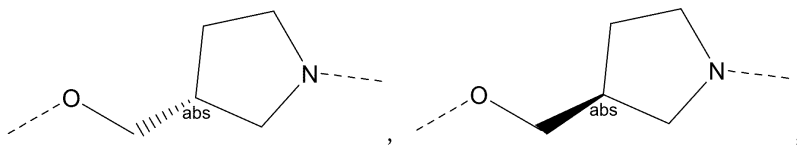
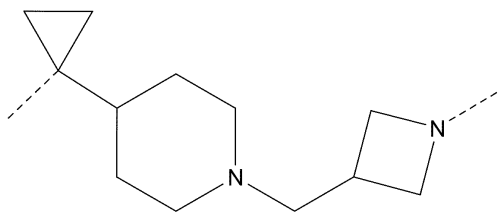
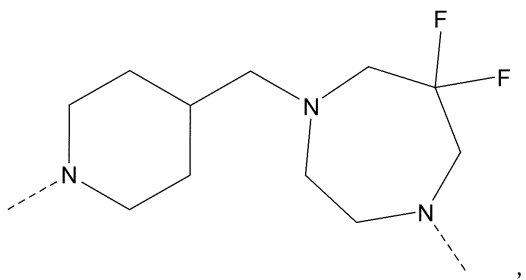
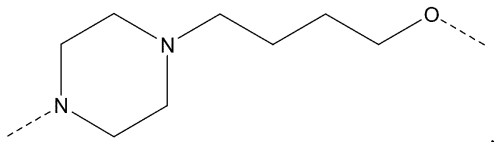
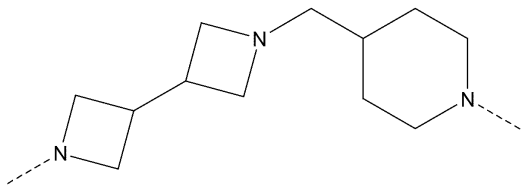
20

30

40

50





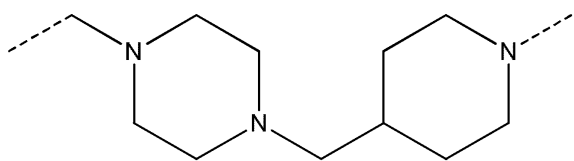
10

20

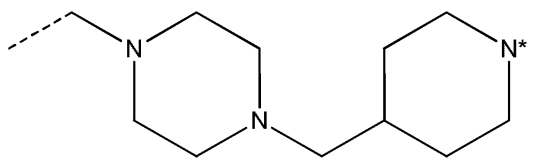
30

40

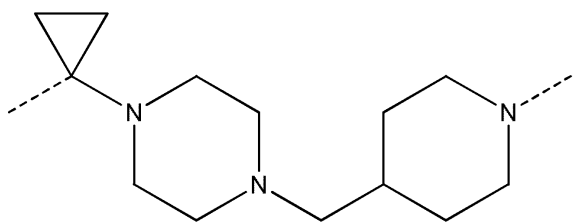
50



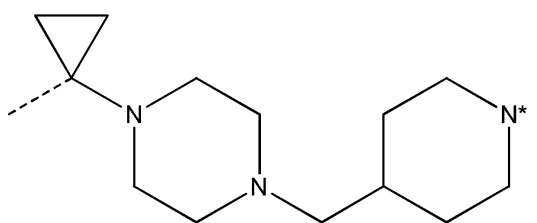
,



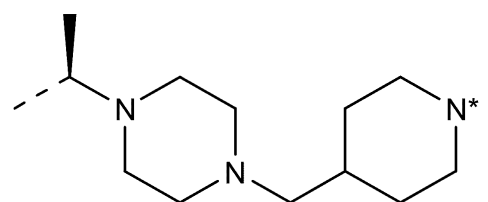
10



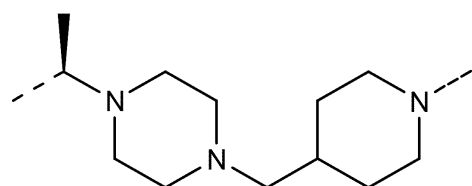
,



20

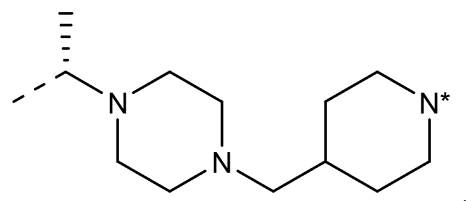


,

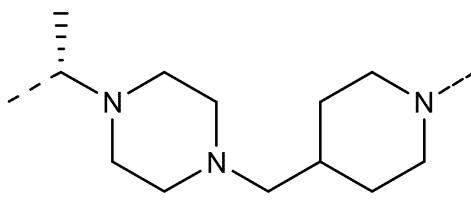


,

30



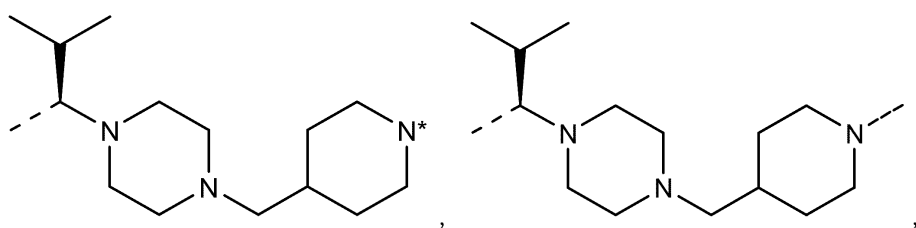
,



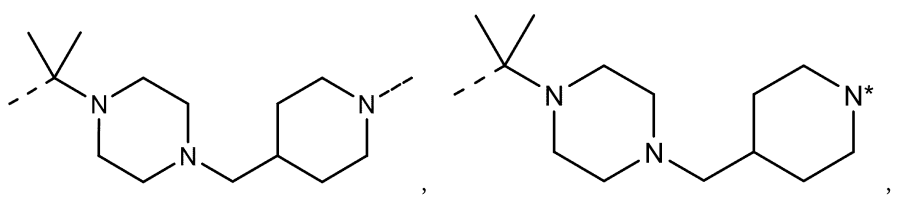
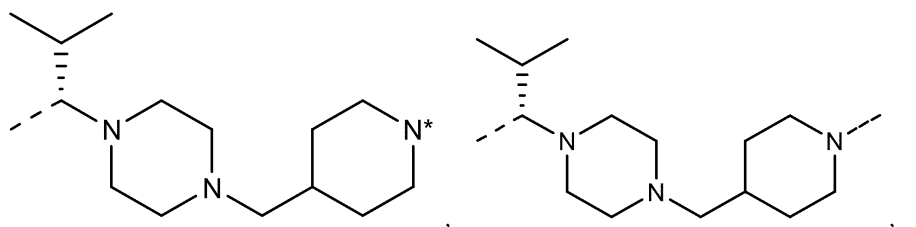
,

40

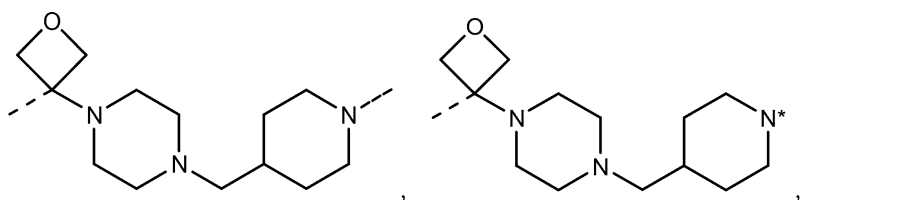
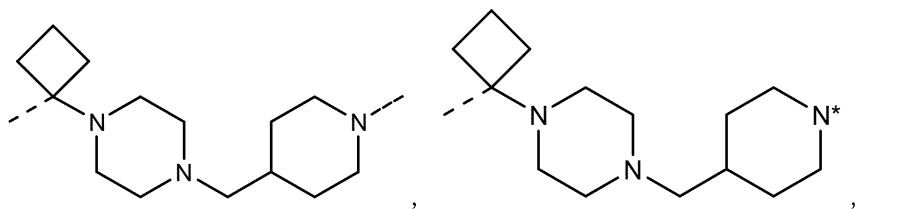
50



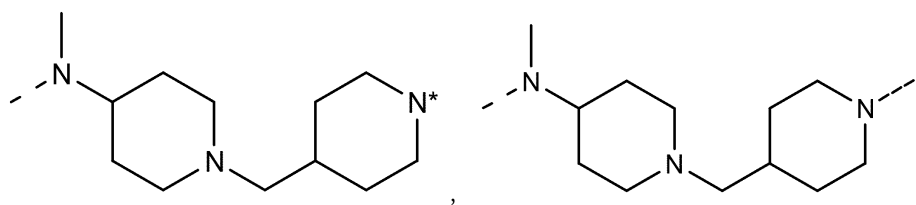
10



20

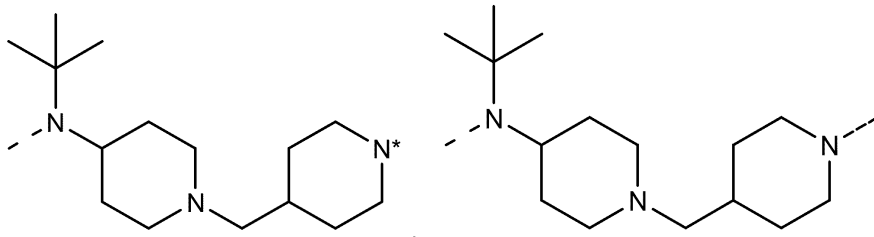


30

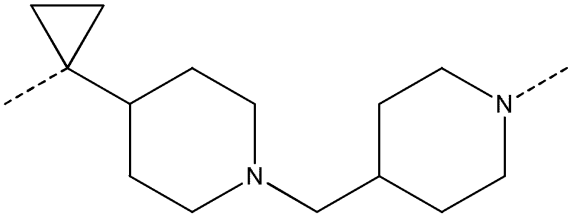


40

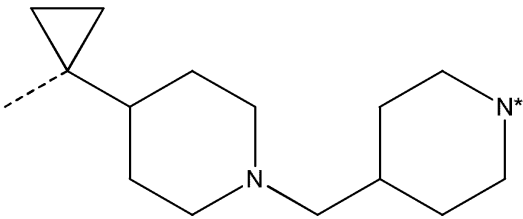
50



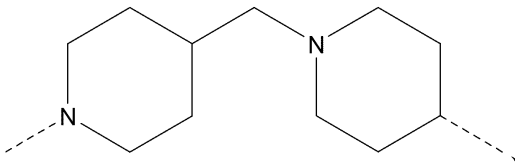
10



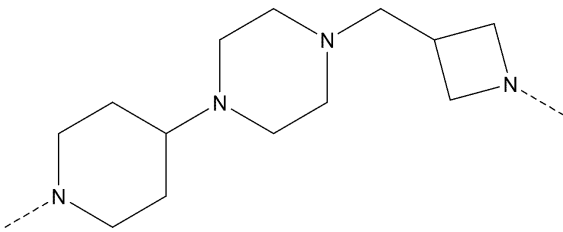
20



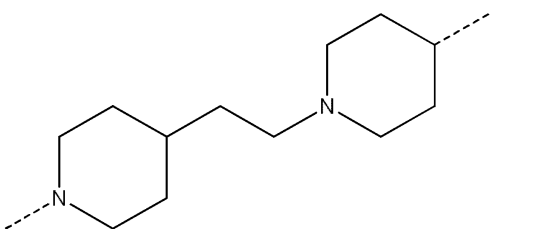
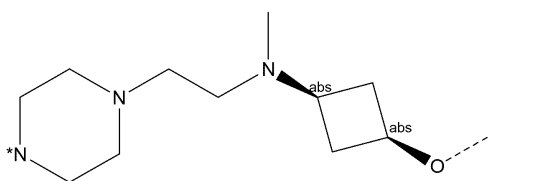
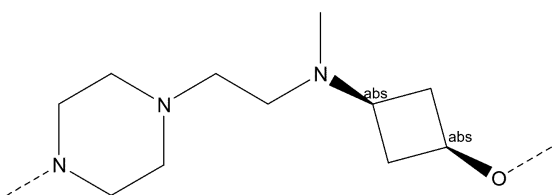
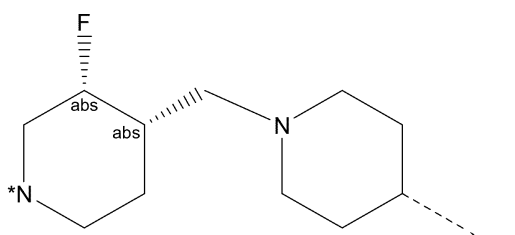
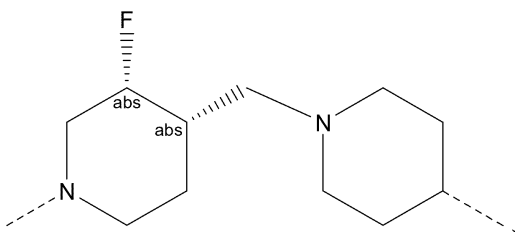
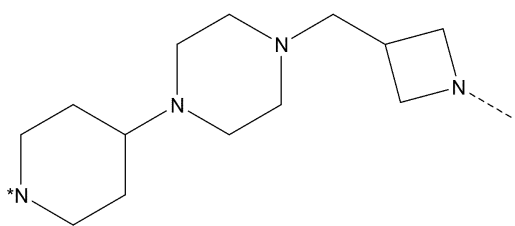
30



40



50



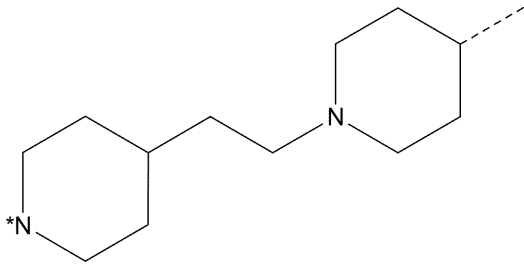
10

20

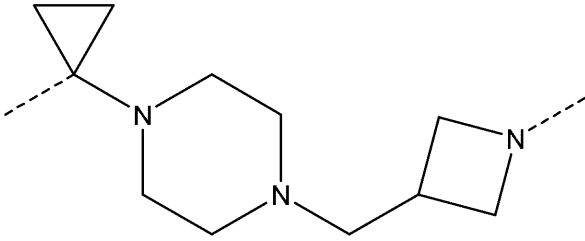
30

40

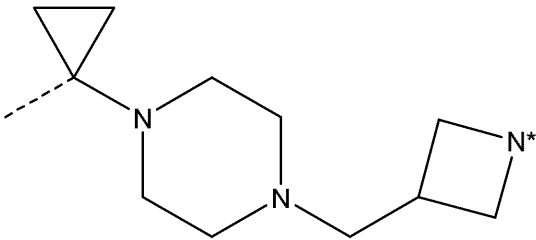
50



10



、及び



20

によって表され、  
 式中、  
 【化 4 1】



30

が、前記 C L M 又は P T M に共有結合されている部位を示し、  
 \* が、前記 C L M 若しくは P T M に共有結合されているか、又は前記 C L M 若しくは P T M と共有されている原子である部位を示す、請求項 1 ~ 18 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 20】

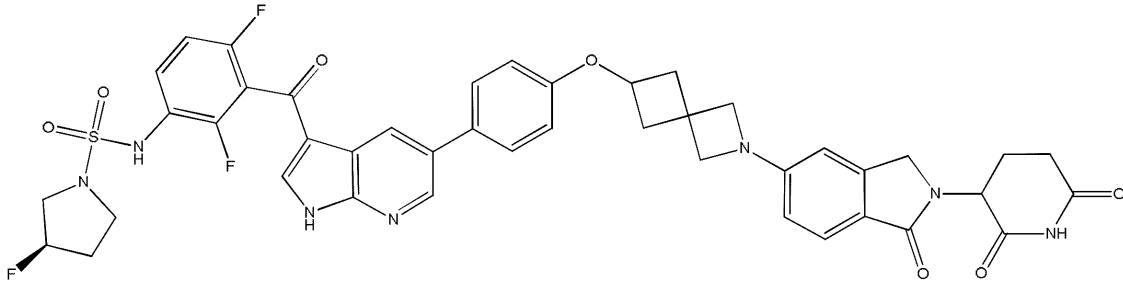
前記 P T M が表 1 の化合物から選択される P T M であること、  
 前記 C L M が表 1 の化合物から選択される C L M であること、及び  
 前記 L が表 1 の化合物から選択される L であることのうちの少なくとも 1 つである、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 21】

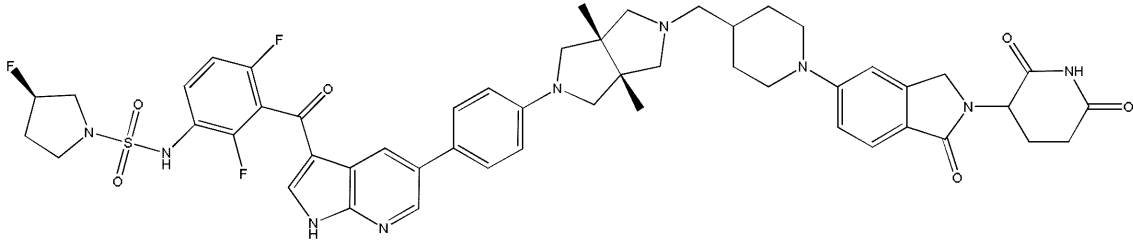
前記化合物が、表 1 の化合物 1 ~ 200 からなる群：

## 【化 4 2】



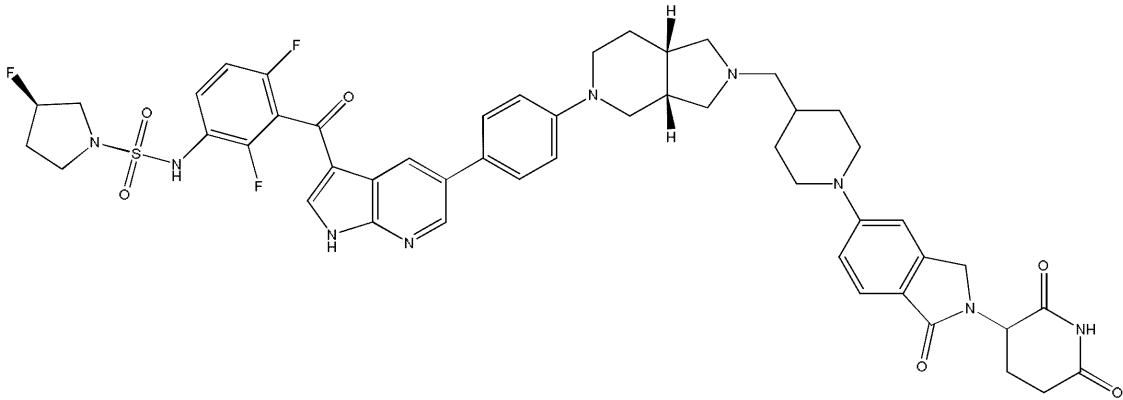
(1)、

10



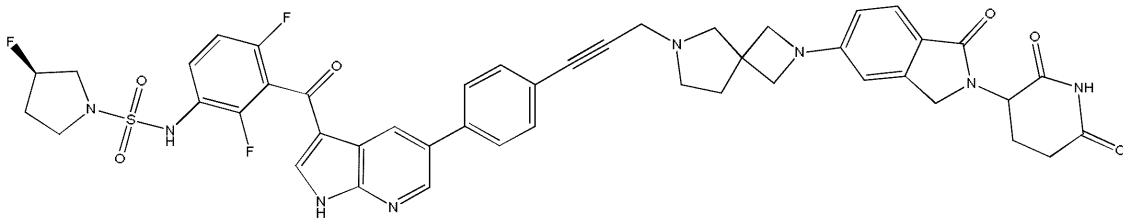
(2)、

20



(3)、

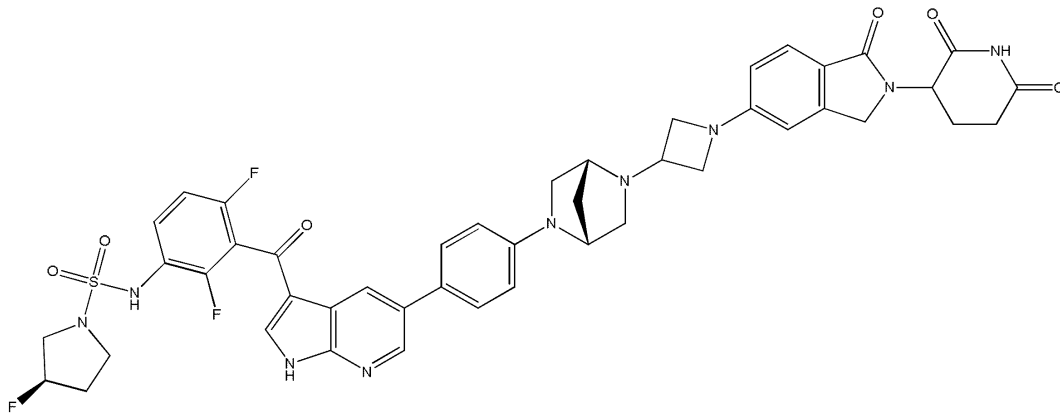
30



(4)、

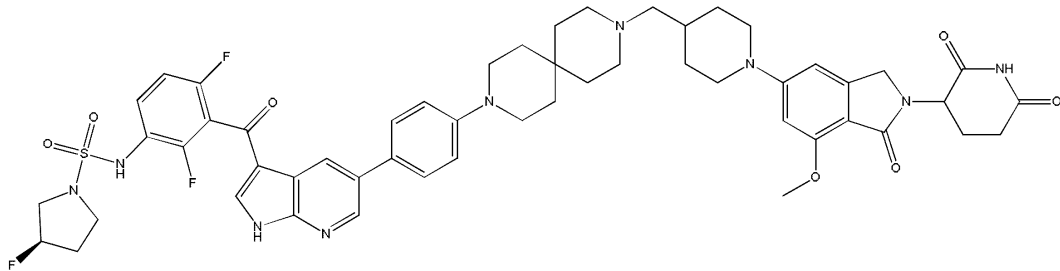
40

50



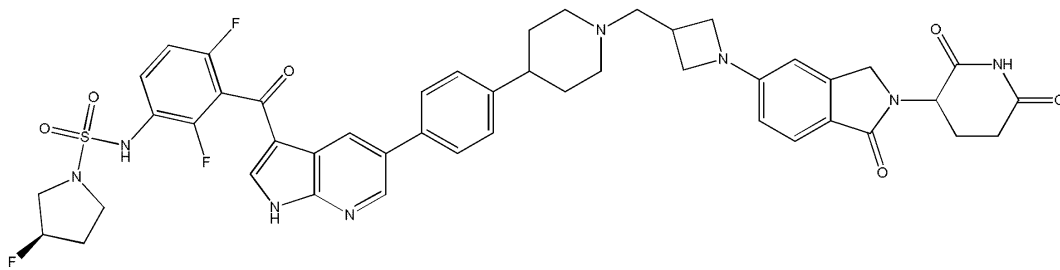
(5) 、

10



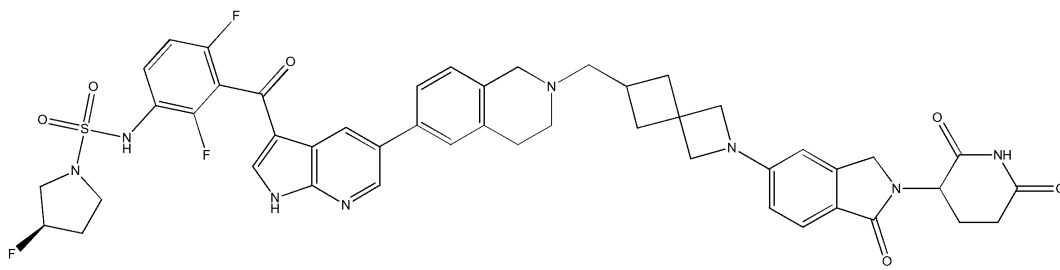
(6) 、

20



(7) 、

30

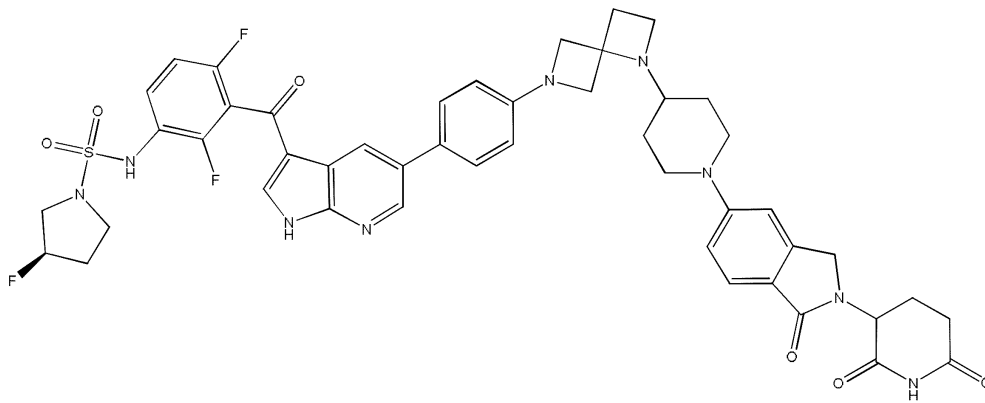


(8) 、

40

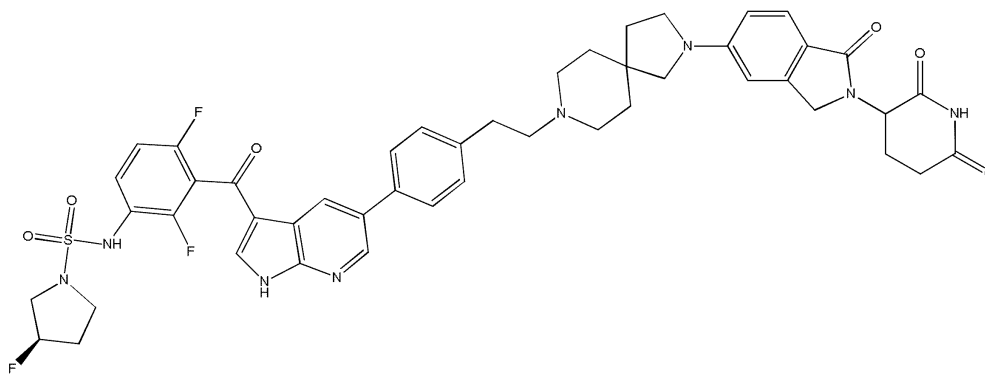
50





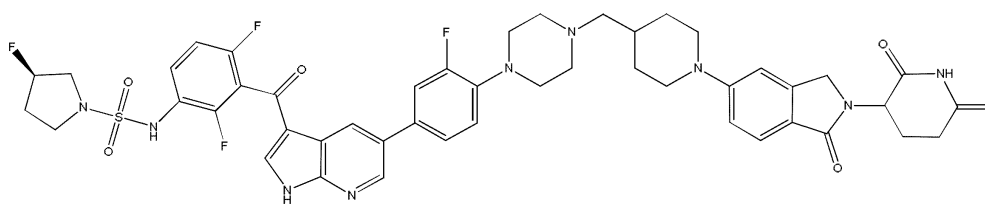
10

(9) 、



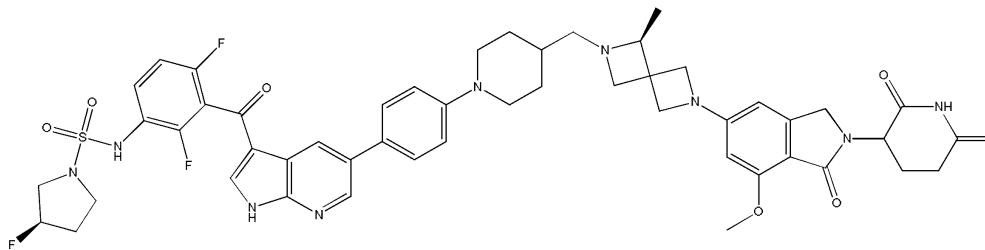
20

(10) 、



30

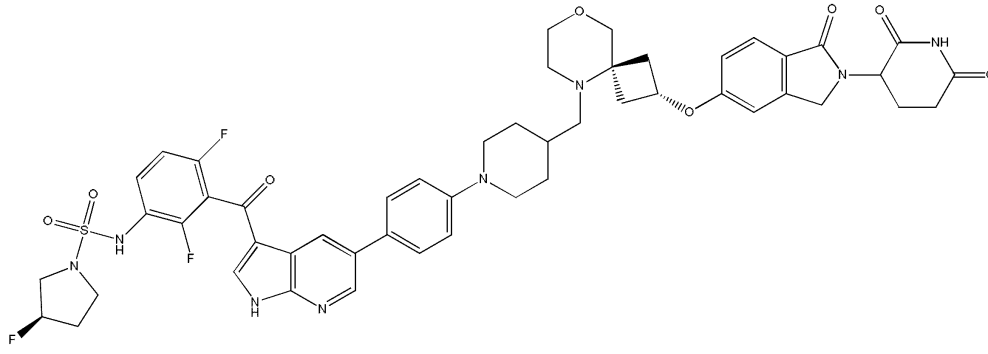
(11) 、



(12) 、

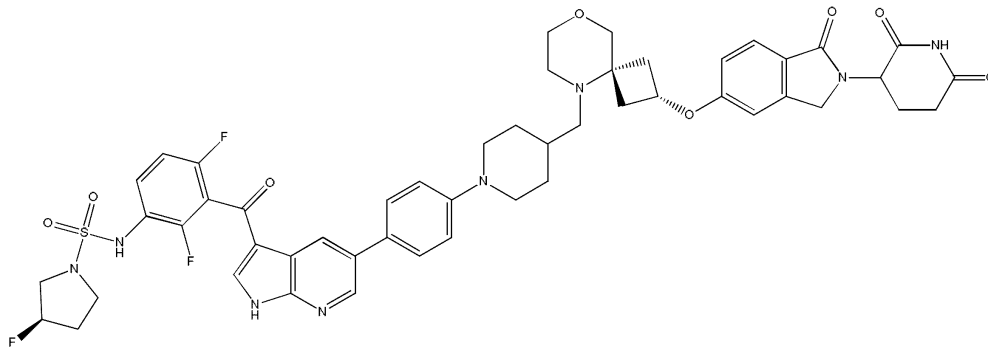
40

50



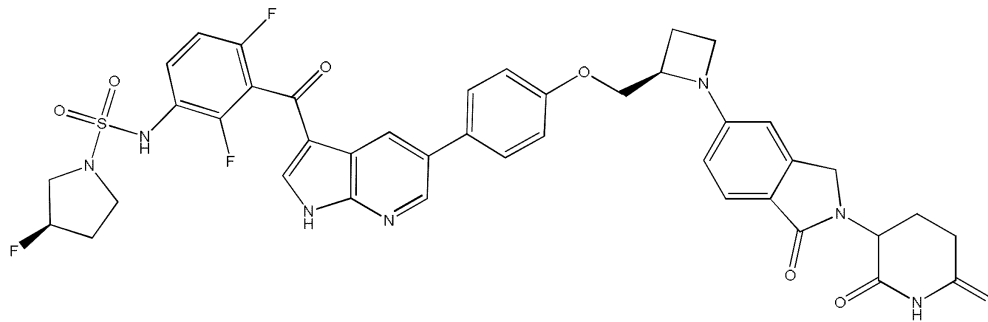
(13) 、

10



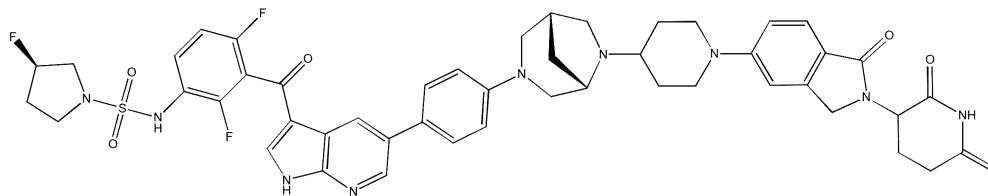
(14) 、

20



(15) 、

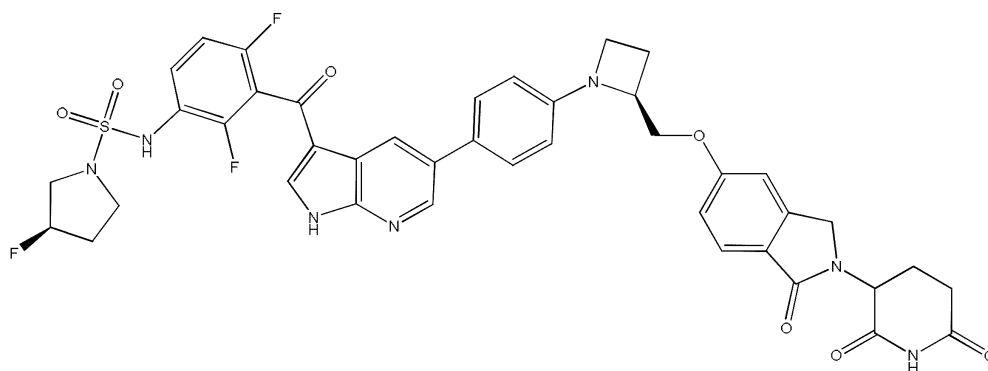
30



(16) 、

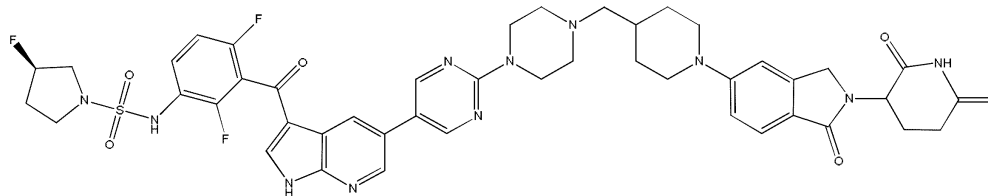
40

50



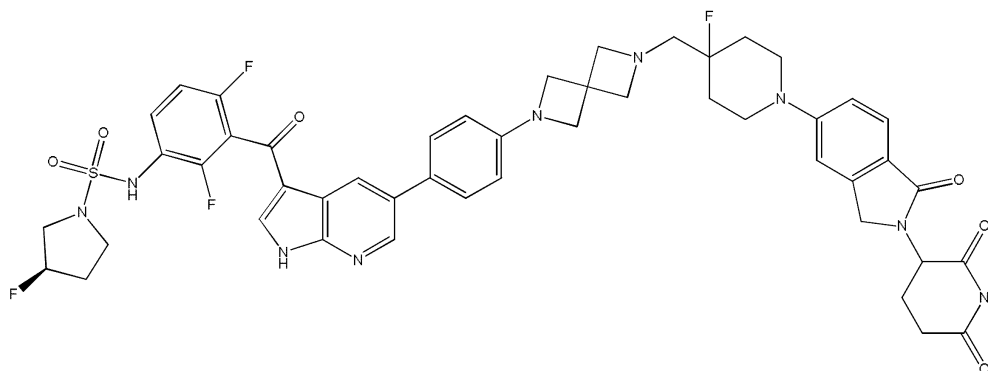
10

(17) 、



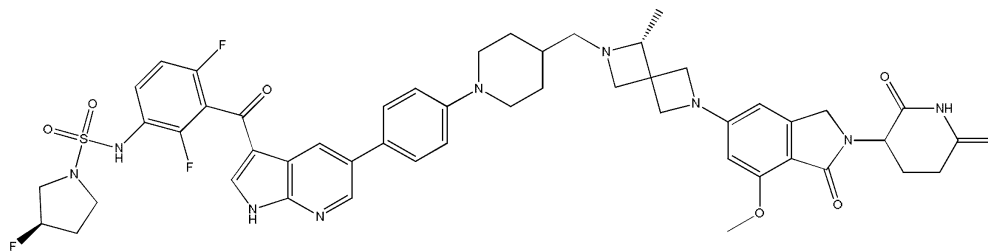
20

(18) 、



30

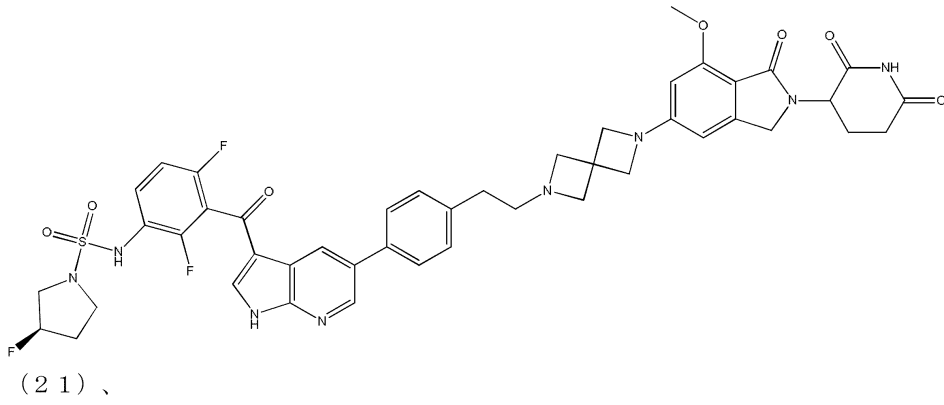
(19) 、



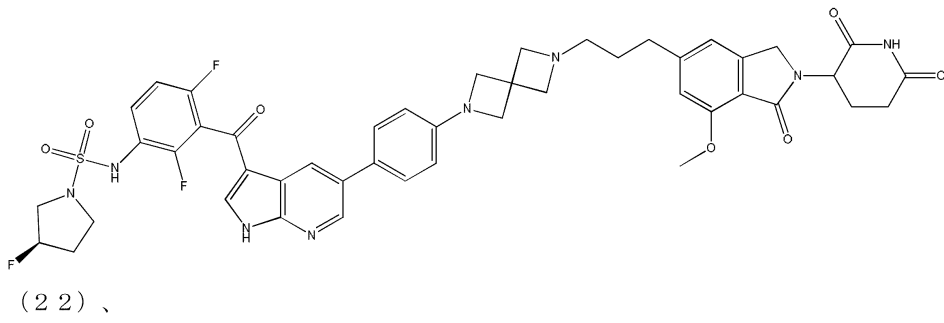
(20) 、

40

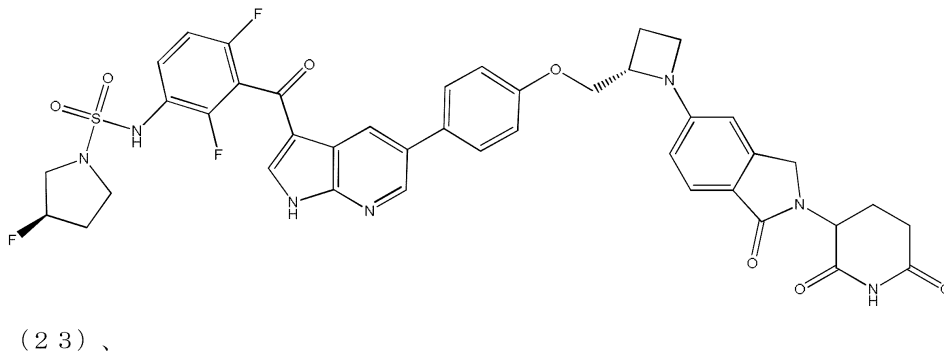
50



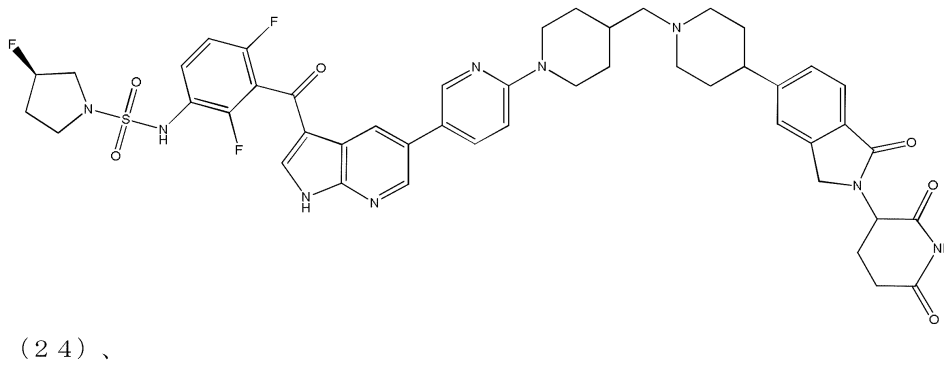
10



20

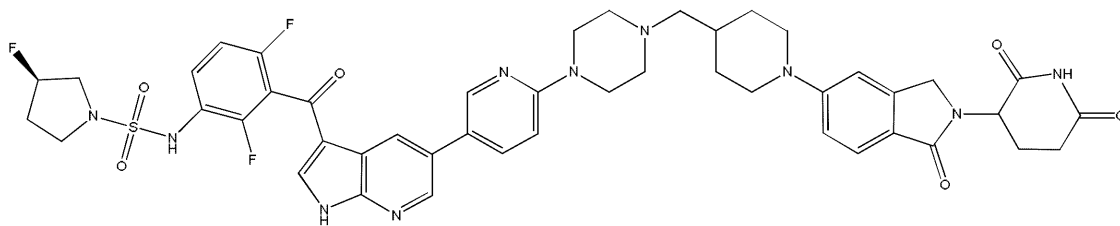


30



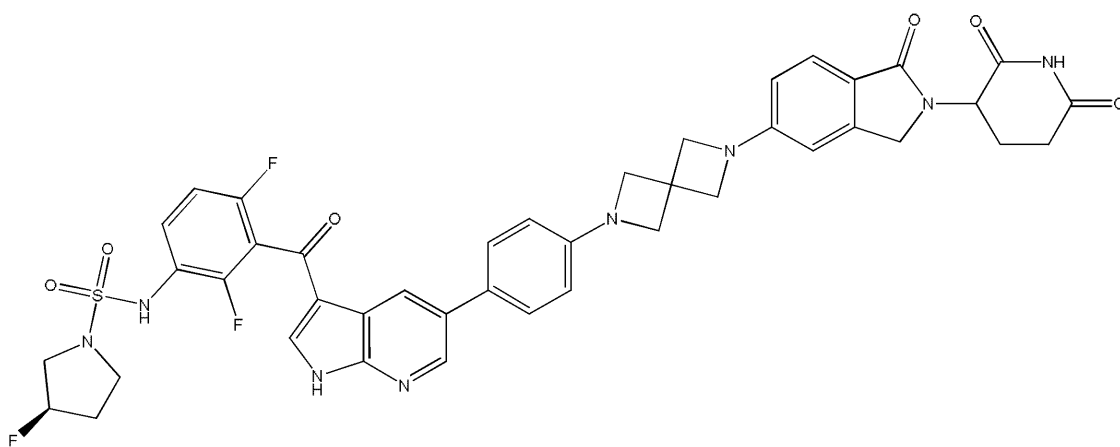
40

50



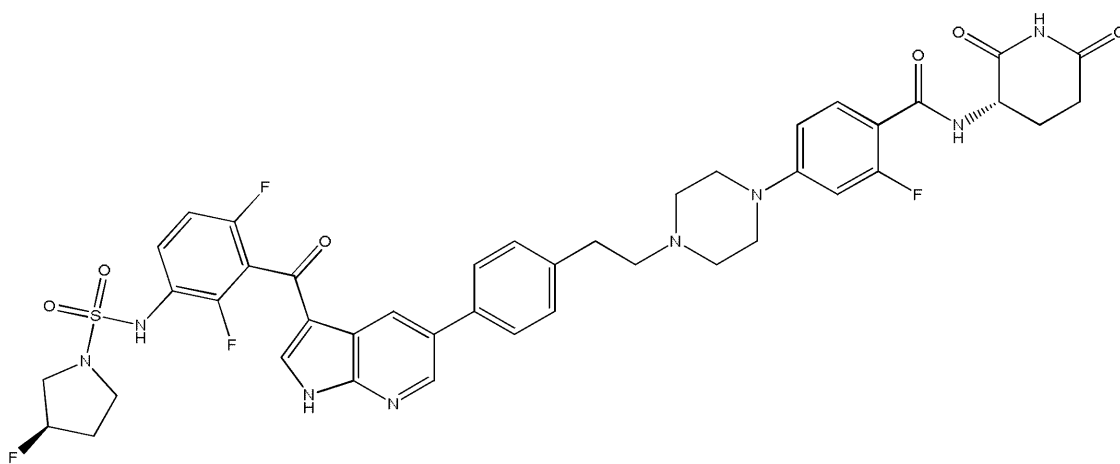
(25) 、

10



(26) 、

20

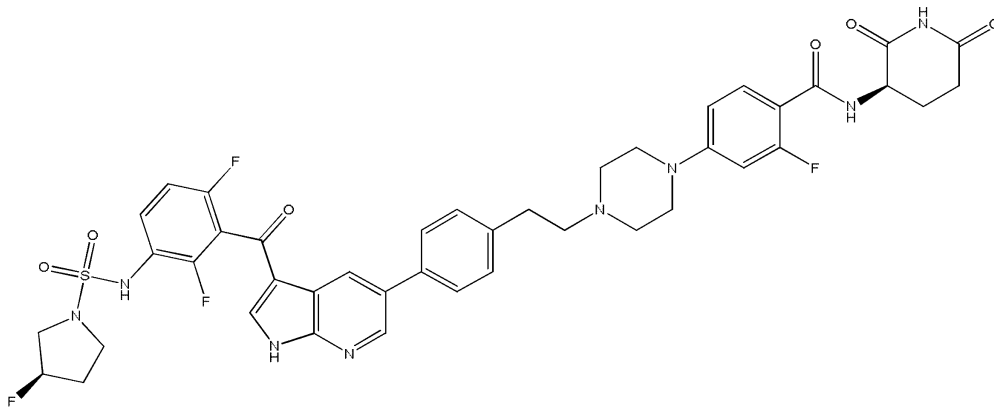


(27) 、

30

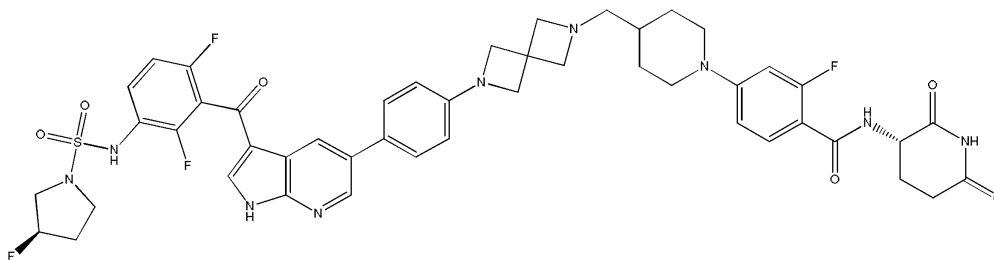
40

50



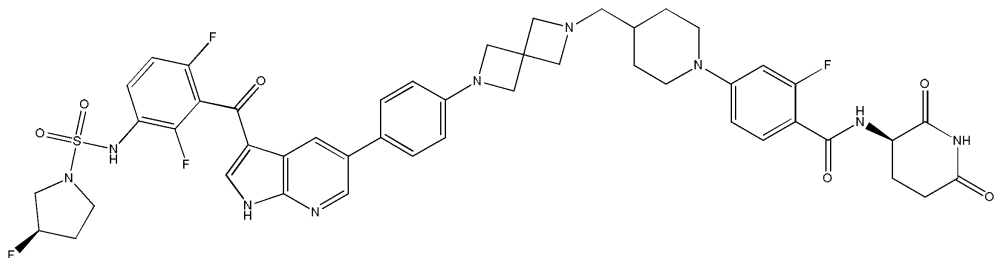
(28) 、

10



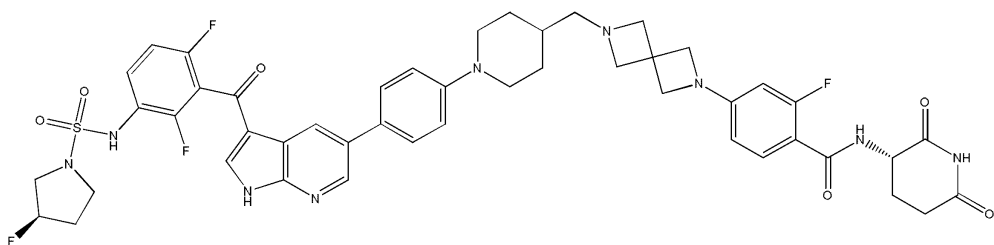
(29) 、

20



(30) 、

30

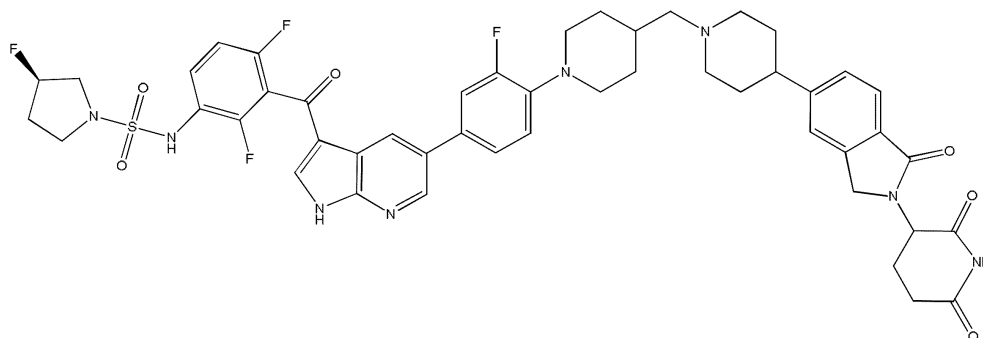


(31) 、

40

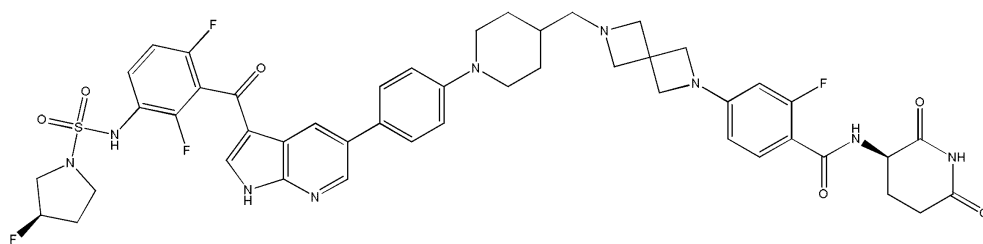
50





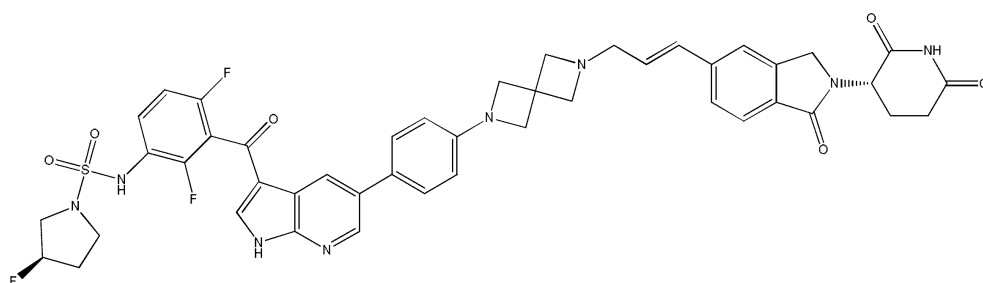
10

(36) 、



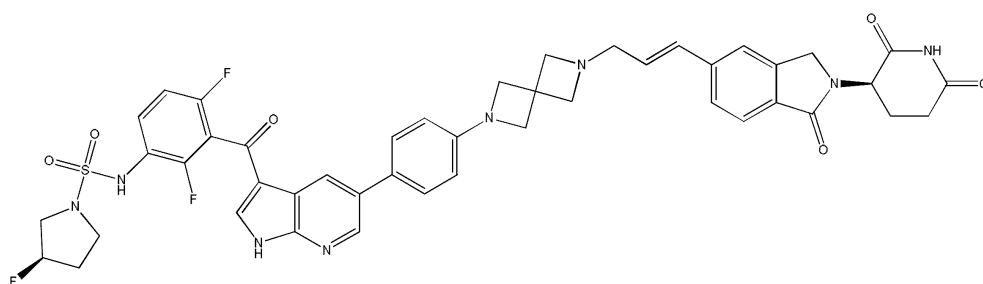
20

(37) 、



30

(38) 、

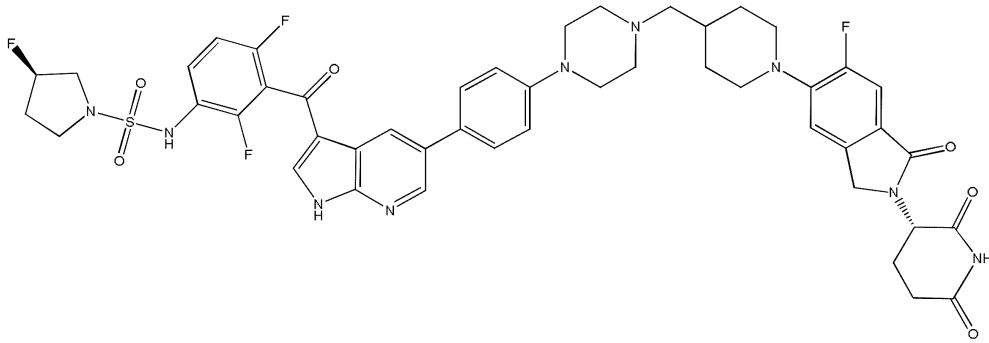


40

(39) 、

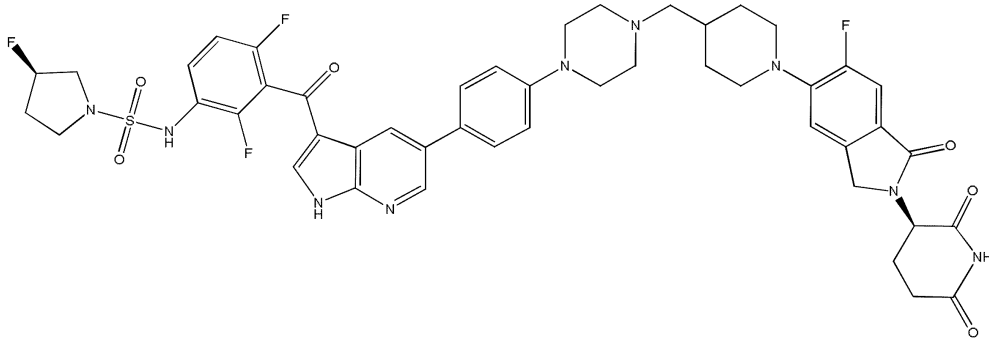
50





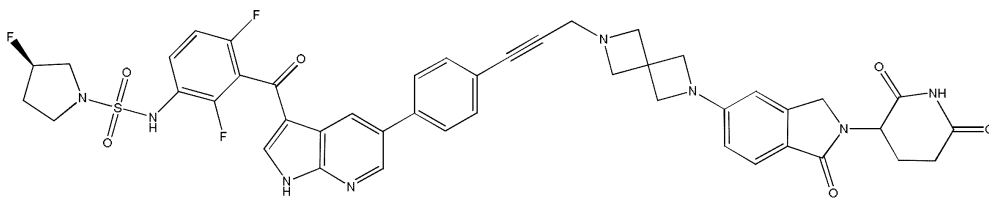
10

(40)、



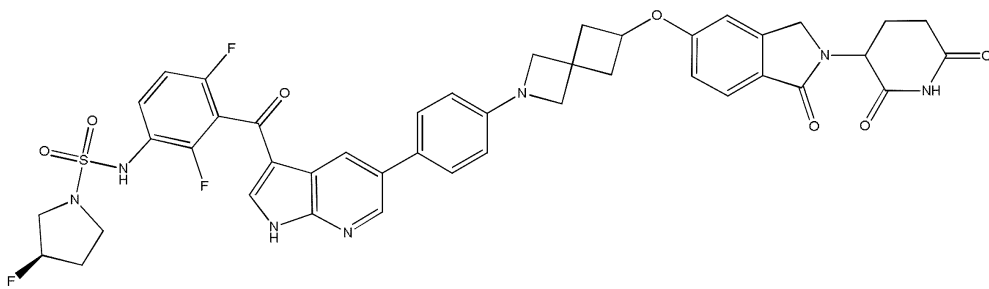
20

(41)、



30

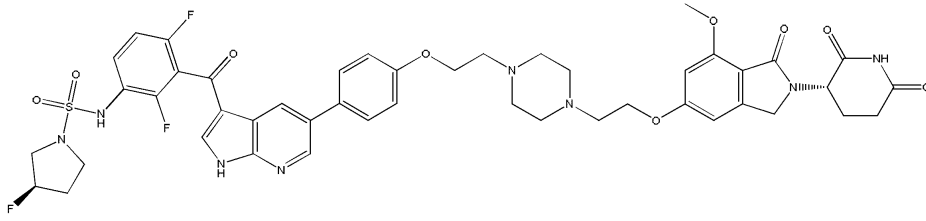
(42)、



(43)、

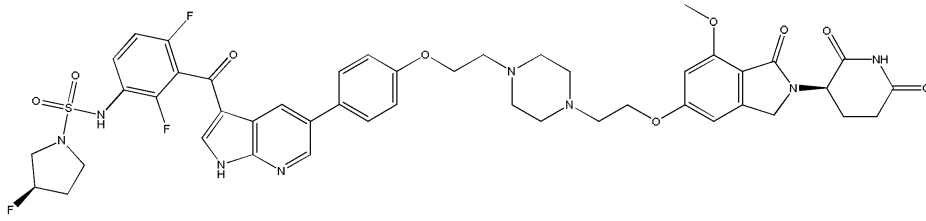
40

50



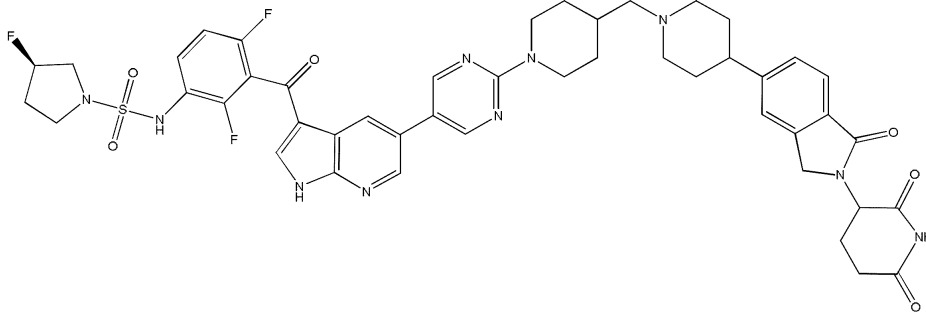
(44) 、

10



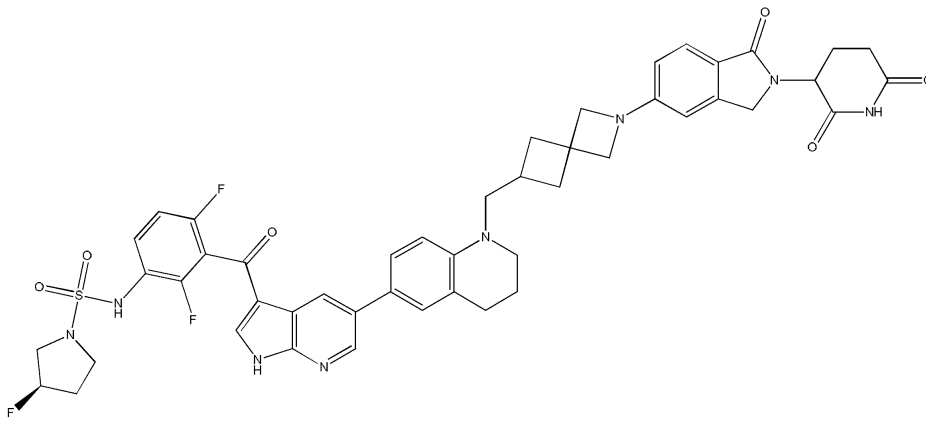
(45) 、

20



(46) 、

30

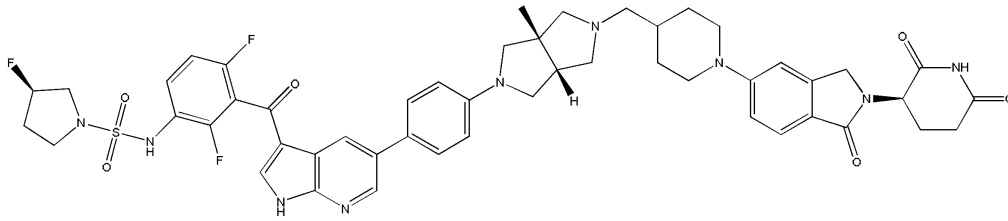


(47) 、

40

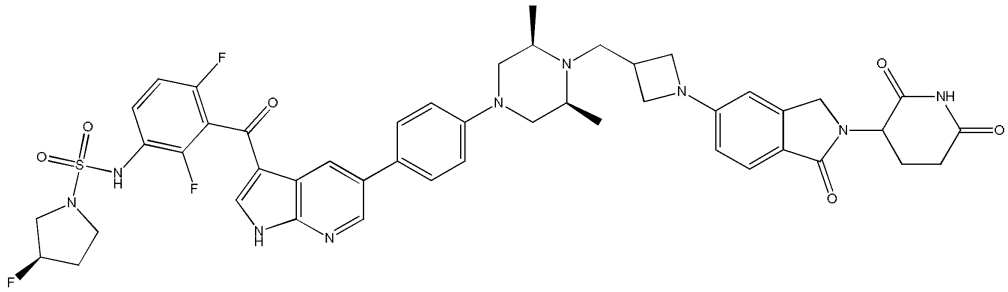
50





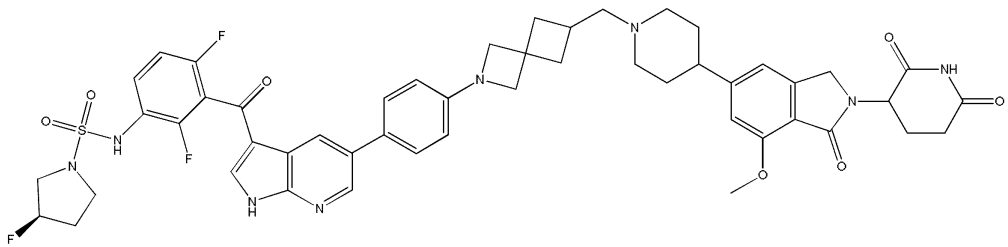
(52) 、

10



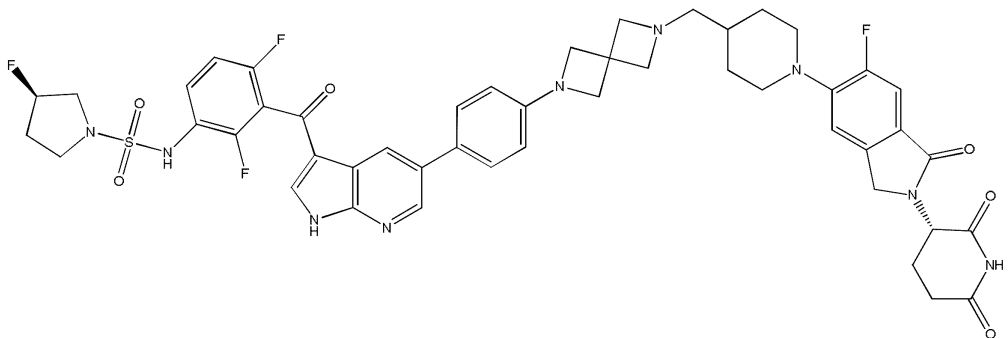
(53) 、

20



(54) 、

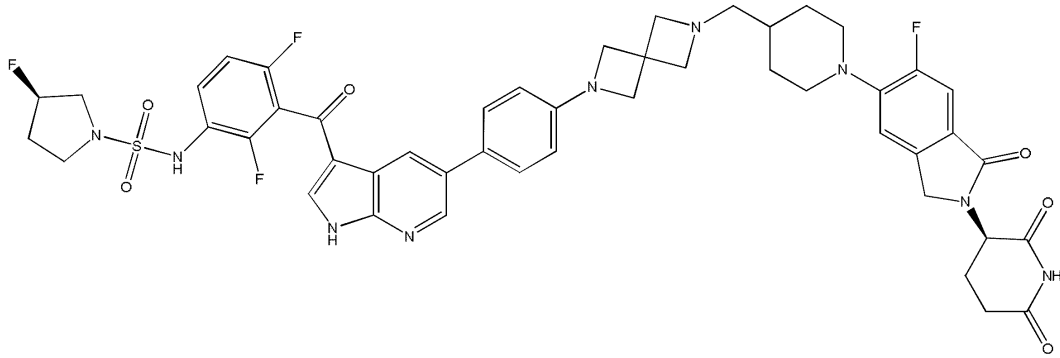
30



(55) 、

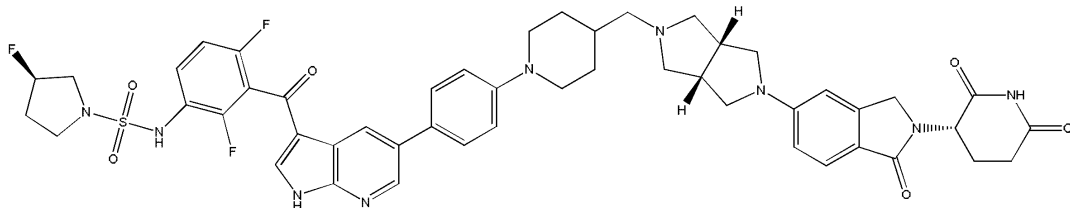
40

50



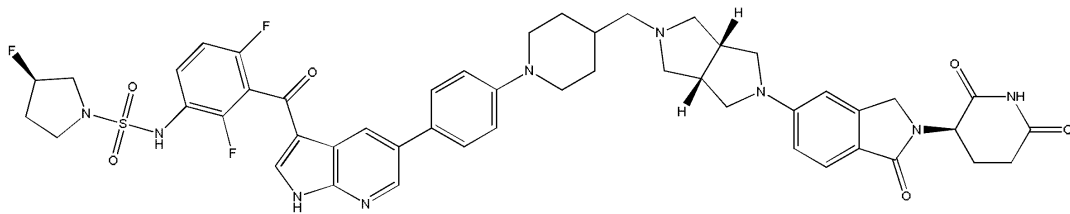
10

(56) 、

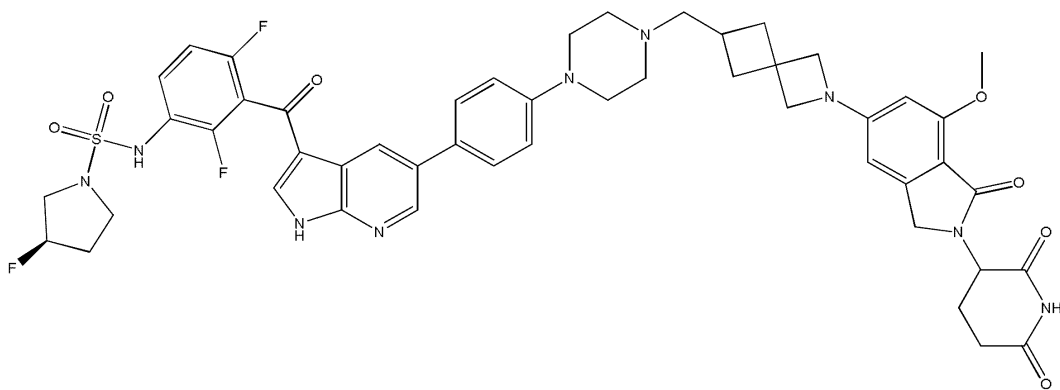


20

(57) 、



(58) 、

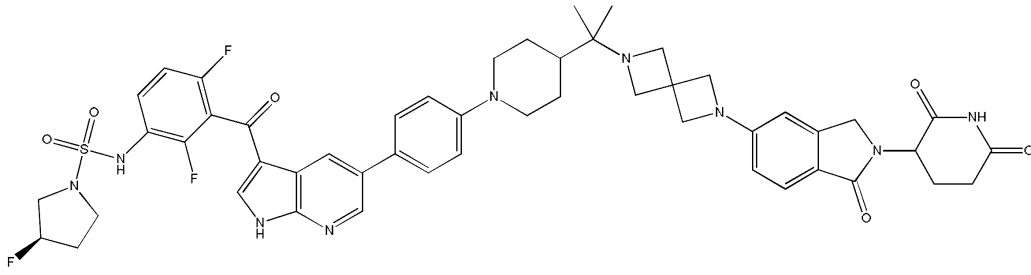


30

(59) 、

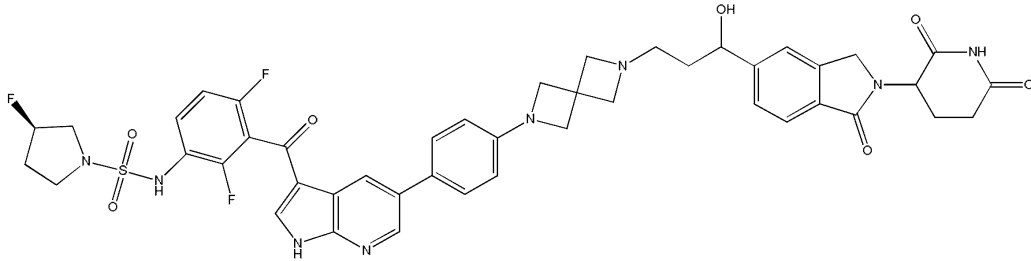
40

50



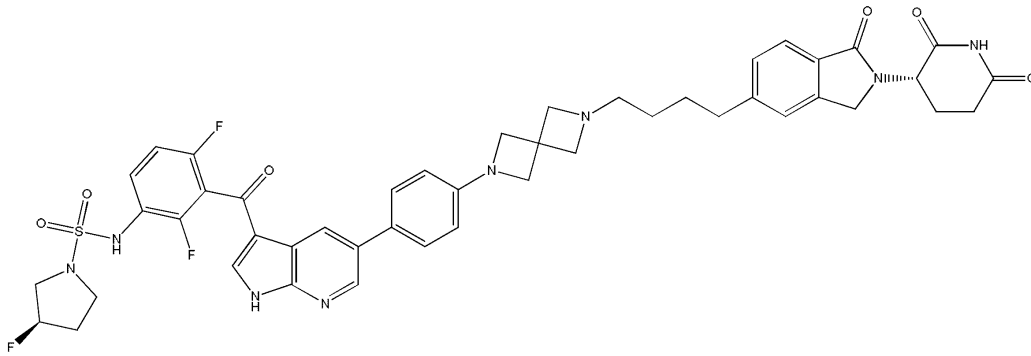
(60) 、

10



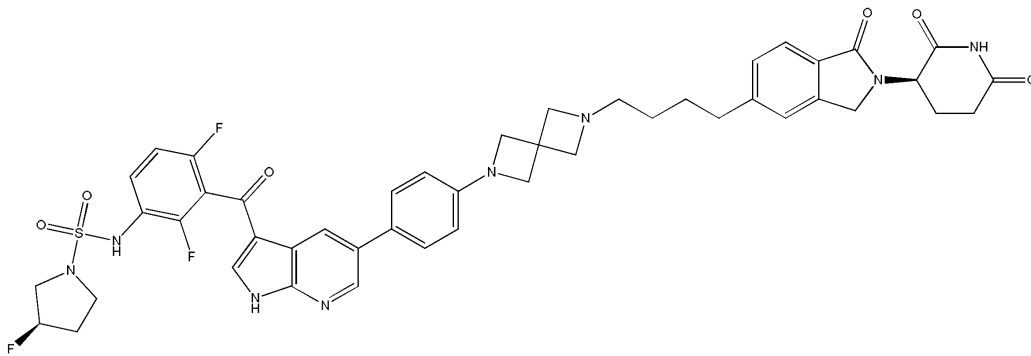
(61) 、

20



(62) 、

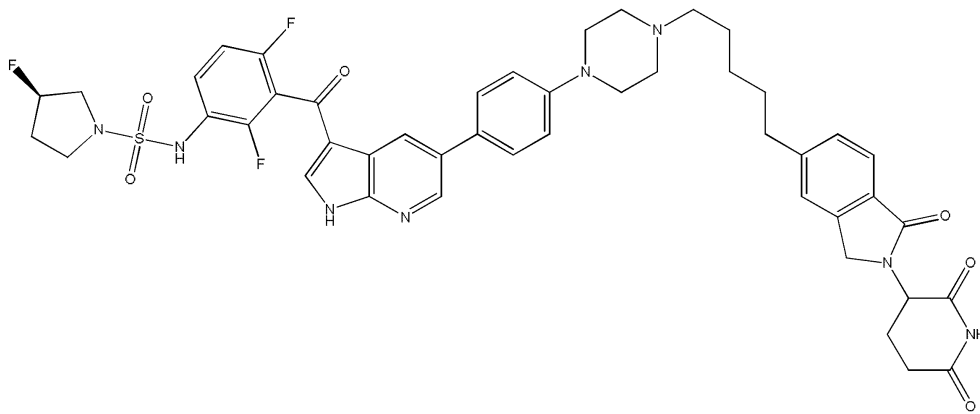
30



(63) 、

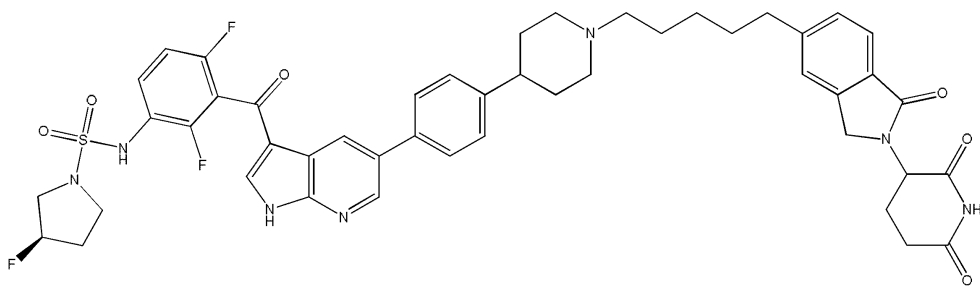
40

50



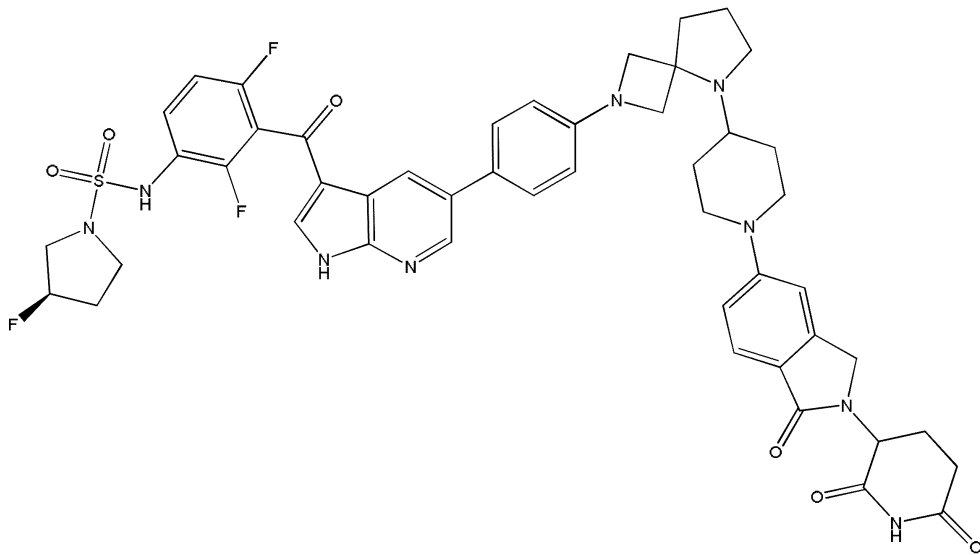
10

(64) 、



20

(65) 、

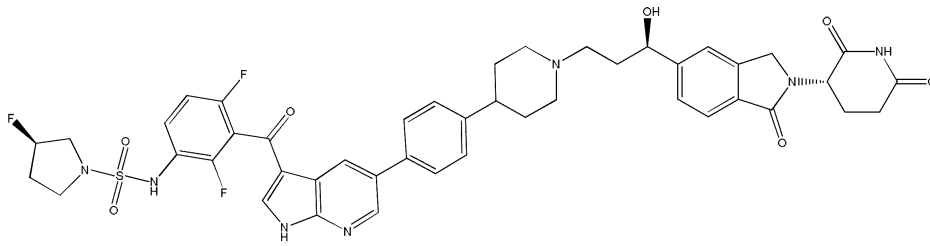


30

(66) 、

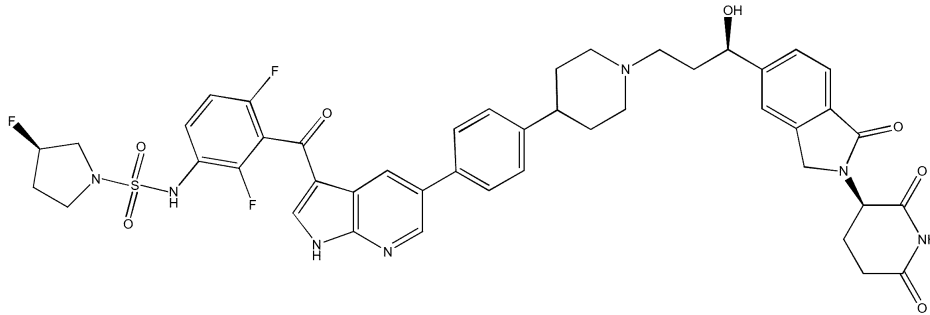
40

50



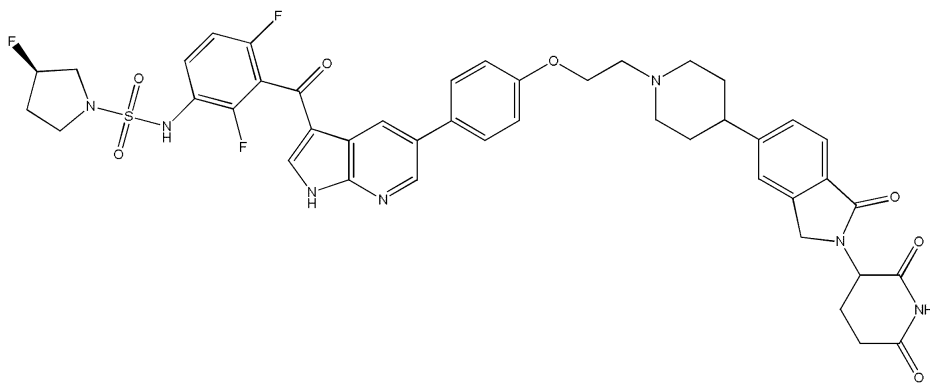
(67) 、

10



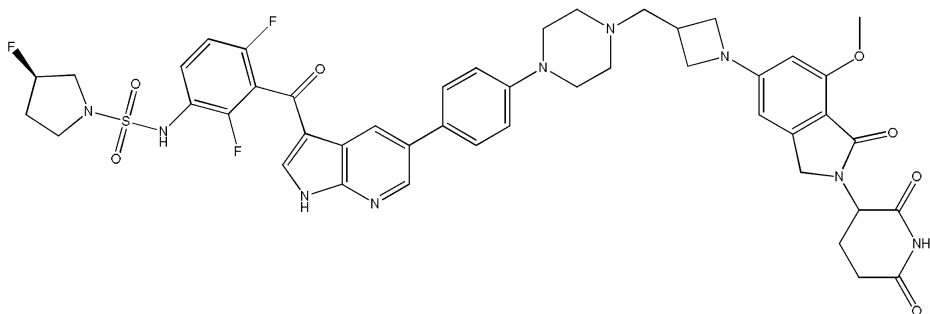
(68) 、

20



(69) 、

30

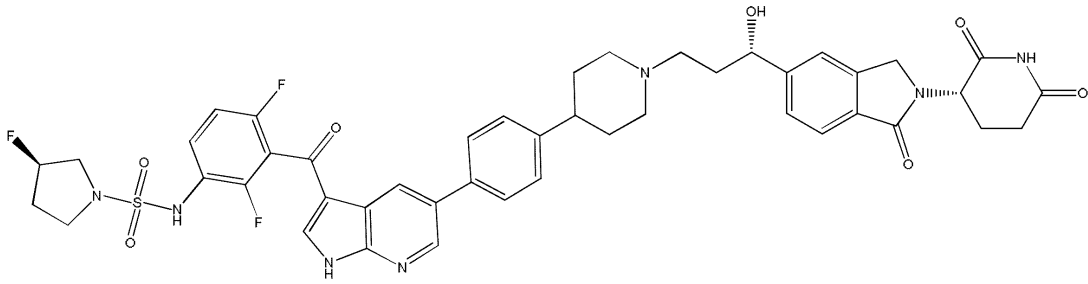


(70) 、

40

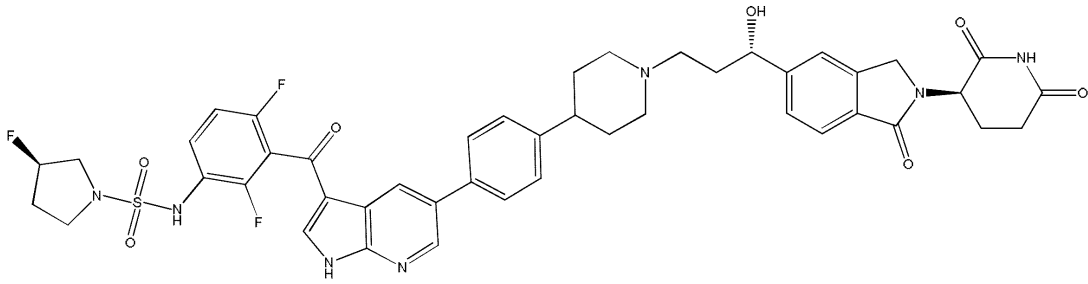
50





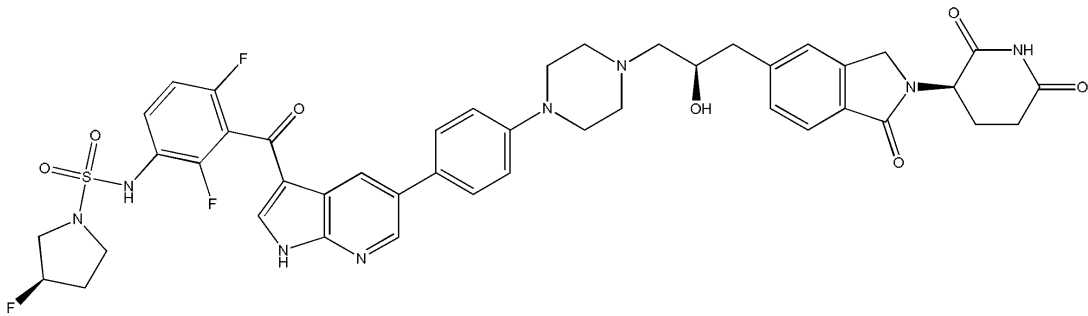
(71) 、

10



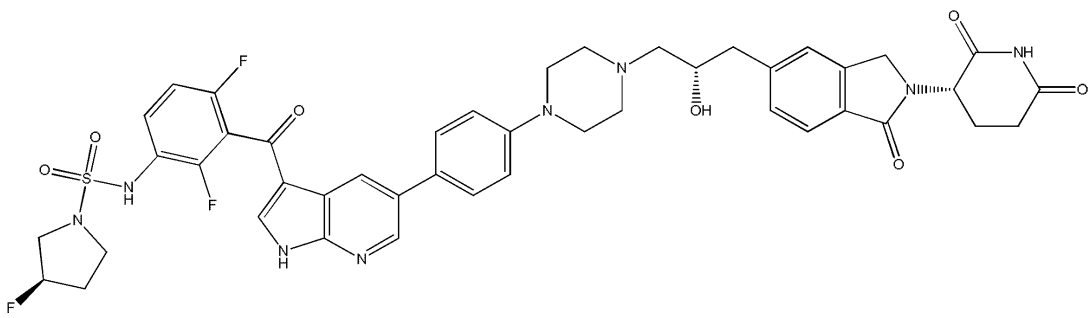
(72) 、

20



(73) 、

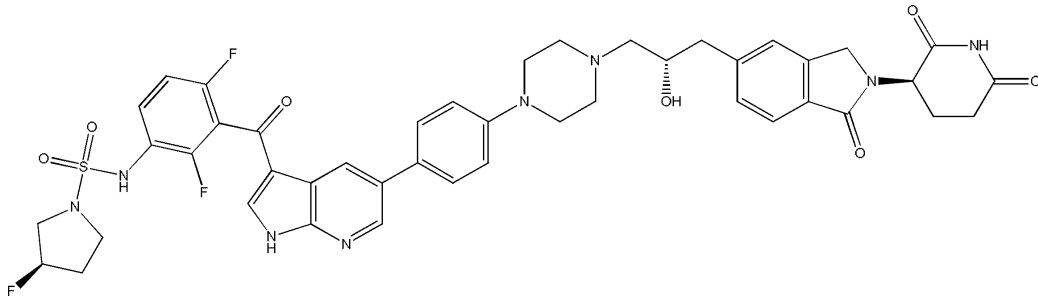
30



(74) 、

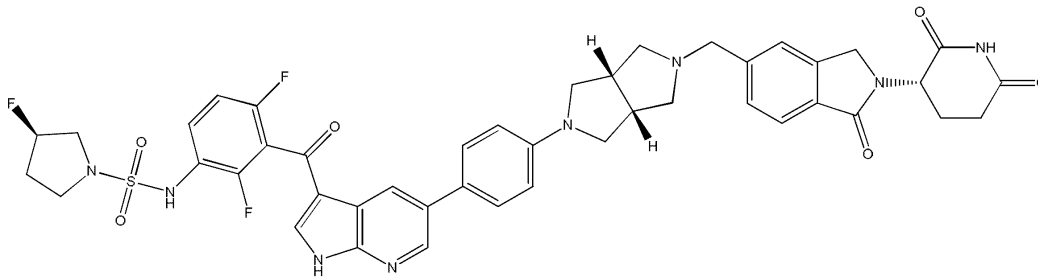
40

50



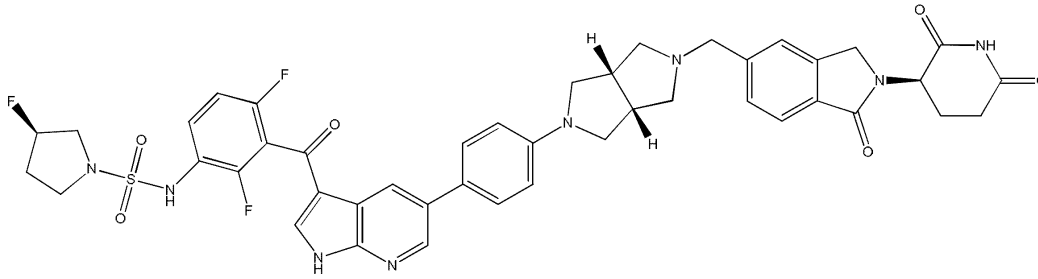
(75)、

10



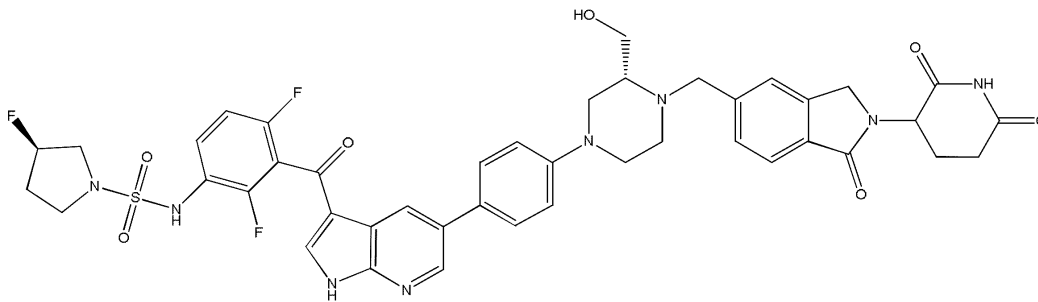
(76)、

20



(77)、

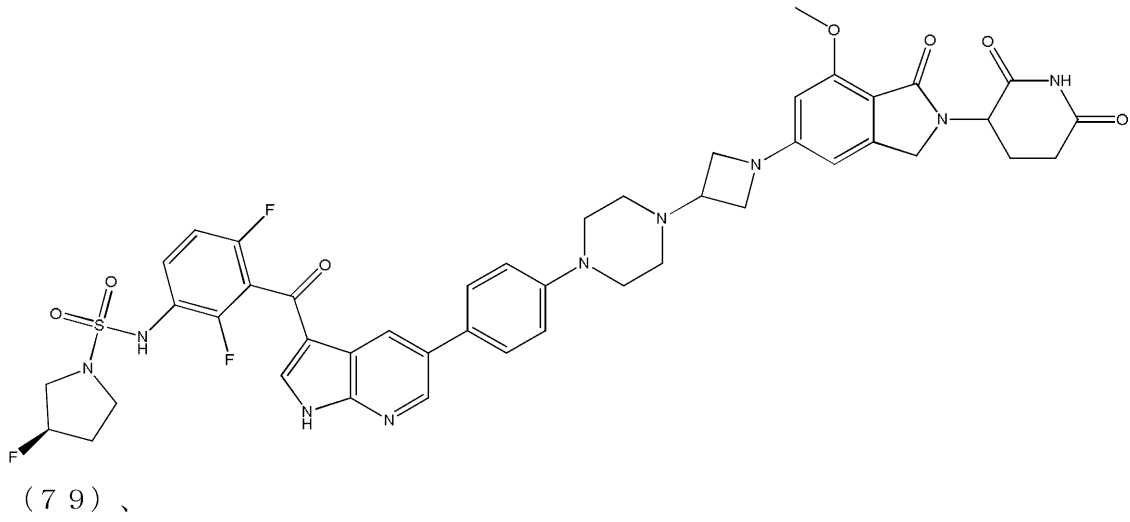
30



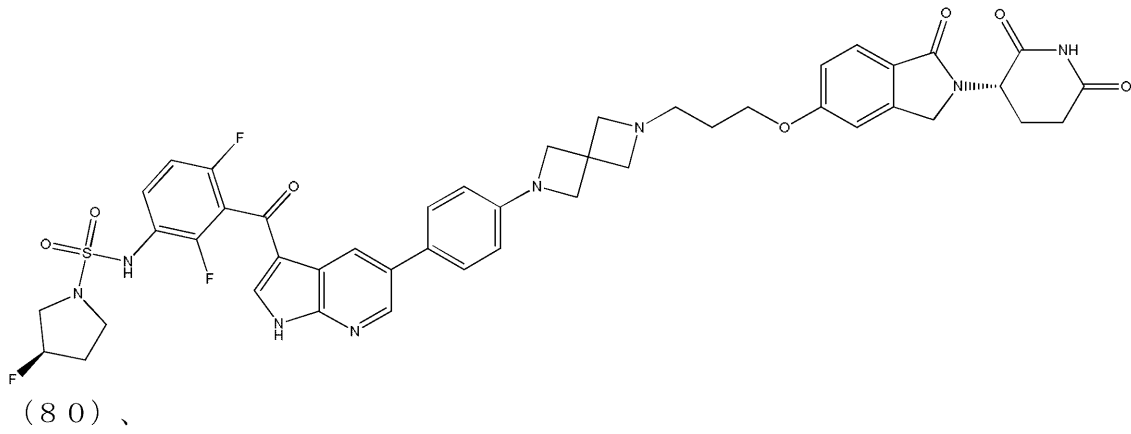
(78)、

40

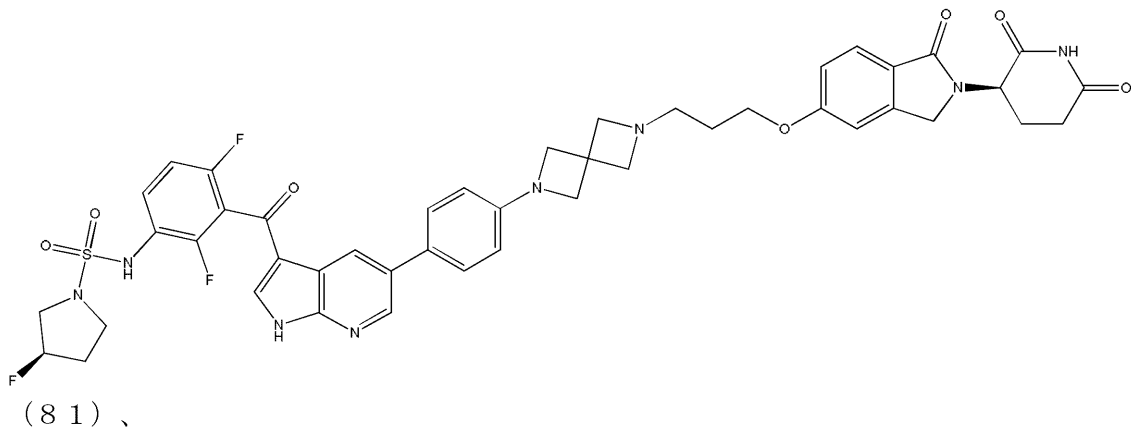
50



10



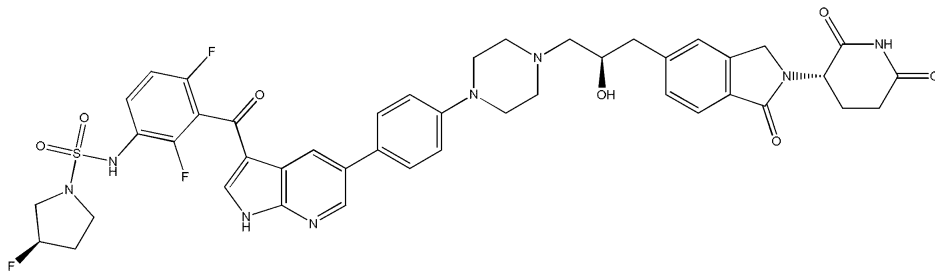
20



30

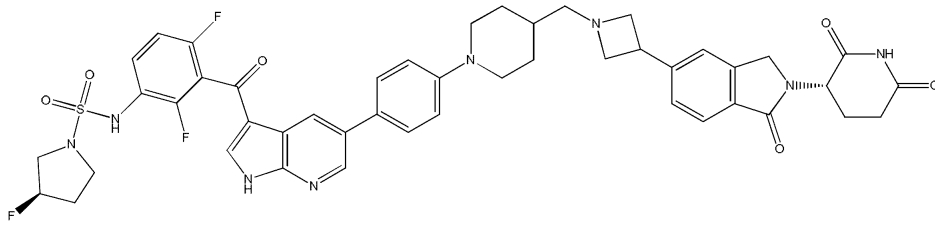
40

50

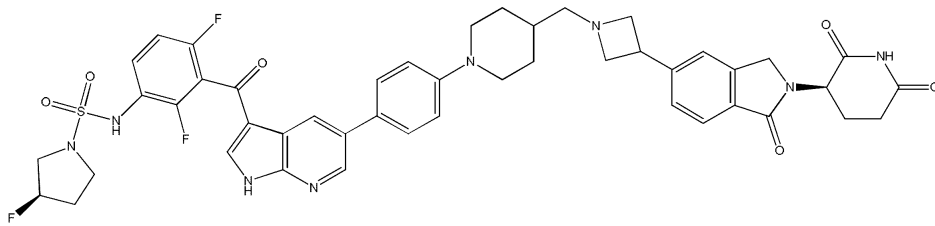


(82) 、

10

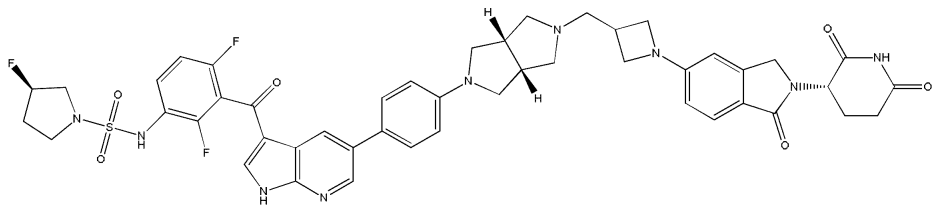


(83) 、



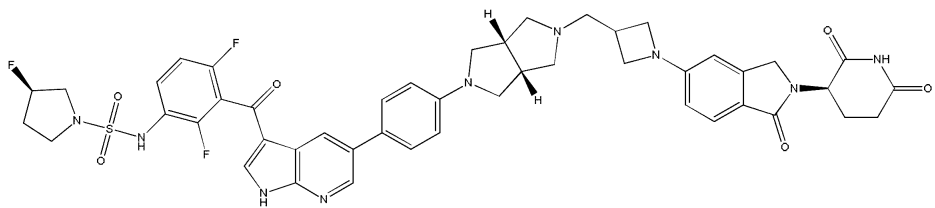
(84) 、

20



(85) 、

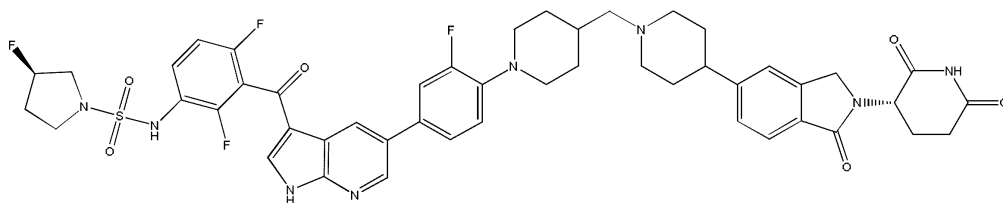
30



(86) 、

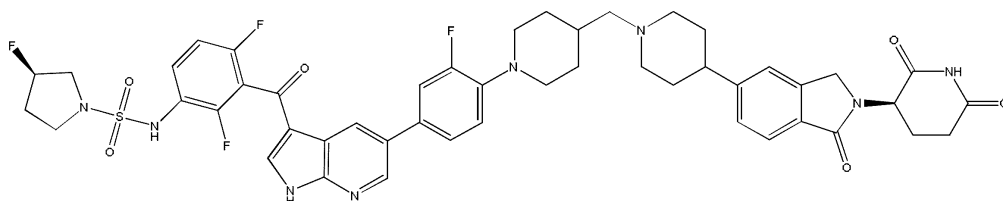
40

50



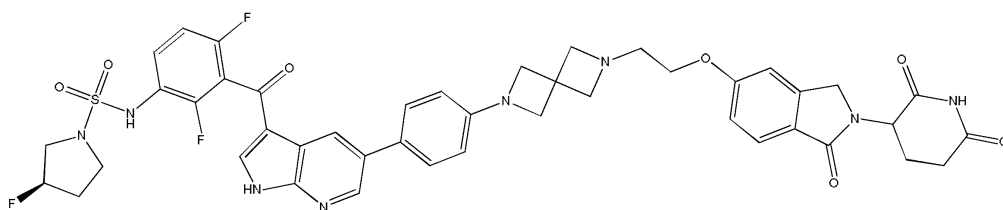
(87) 、

10



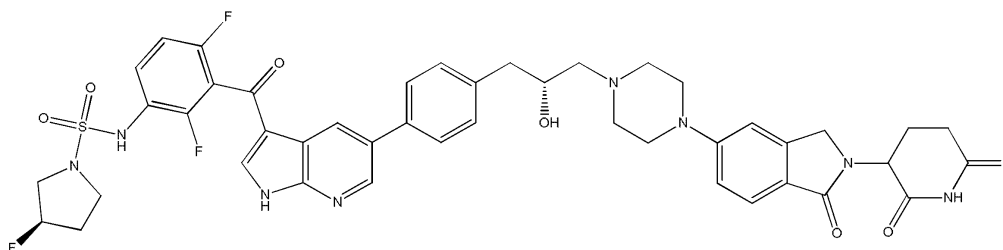
(88) 、

20



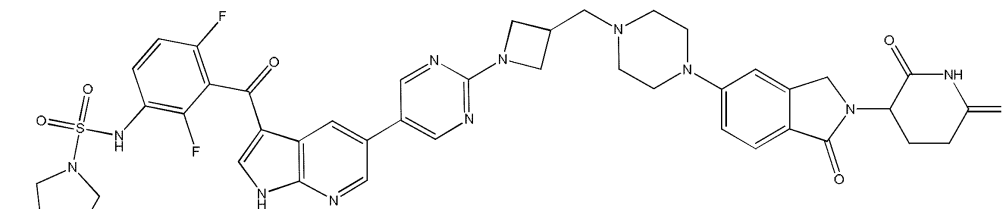
(89) 、

30



(90) 、

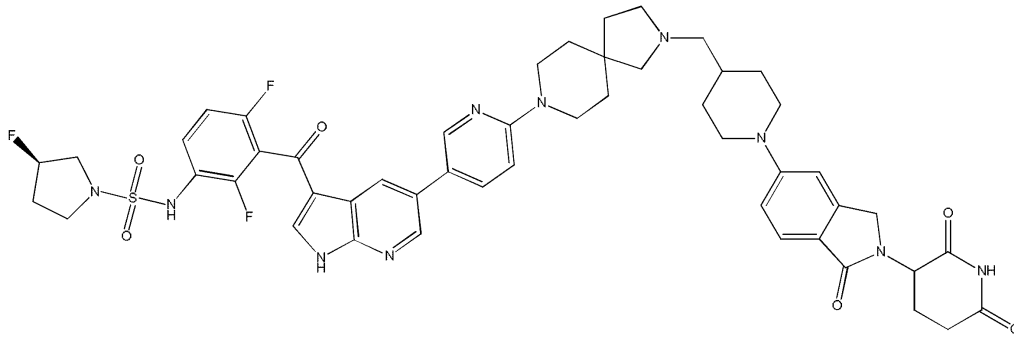
40



(91) 、

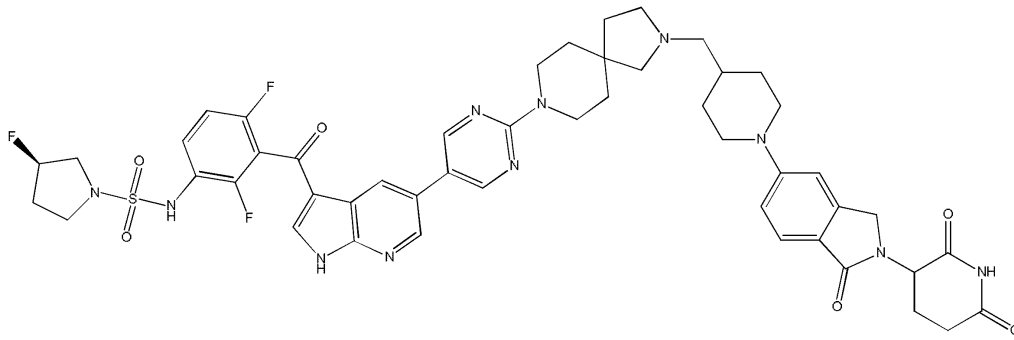
50





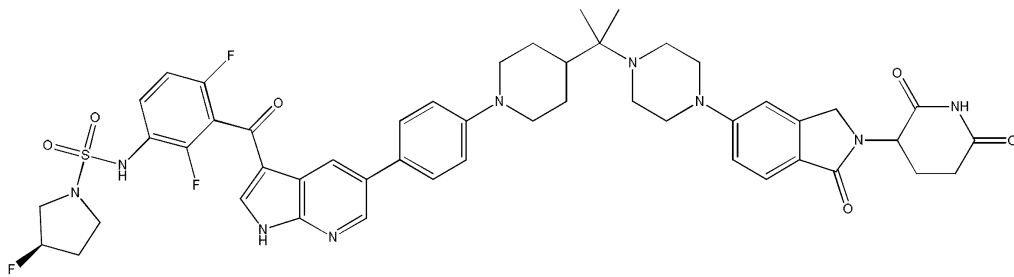
10

(95)、



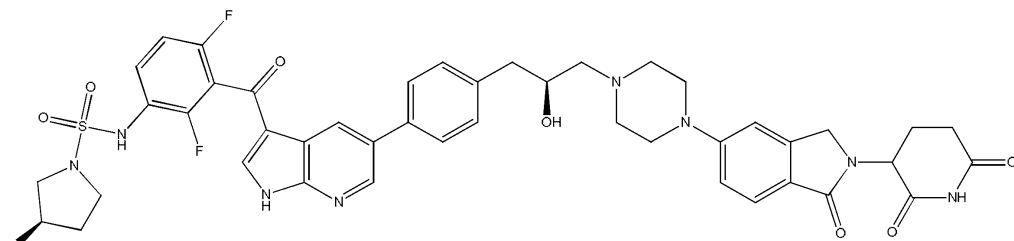
20

(96)、



30

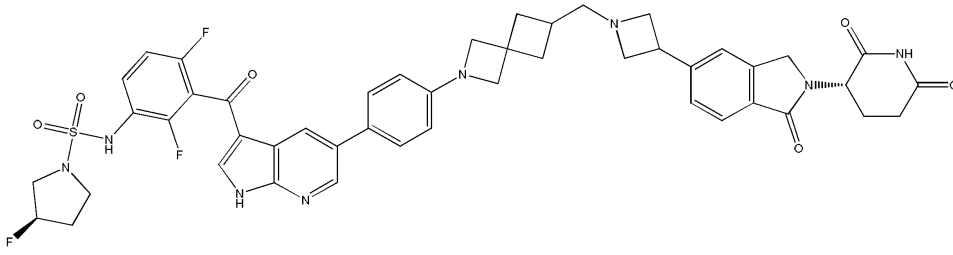
(97)、



(98)、

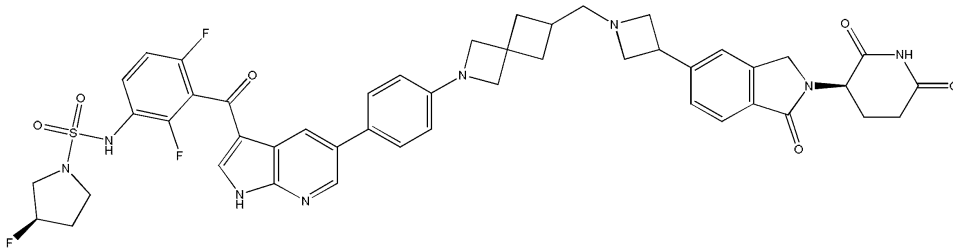
40

50



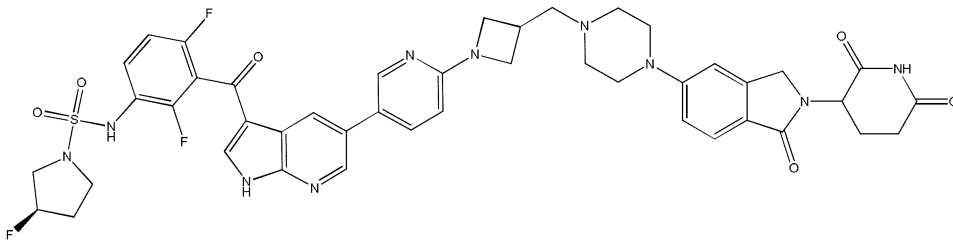
(99) 、

10



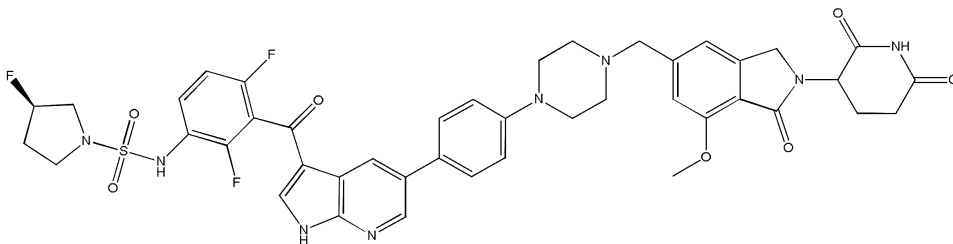
(100) 、

20

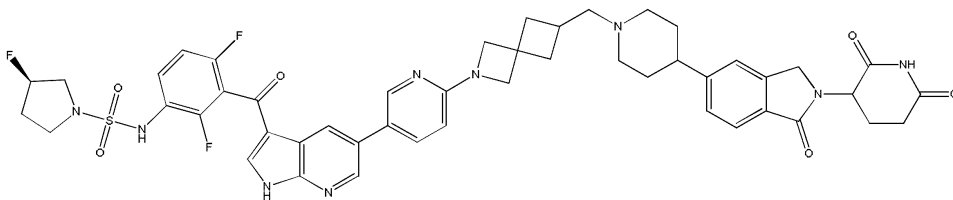


(101) 、

30



(102) 、

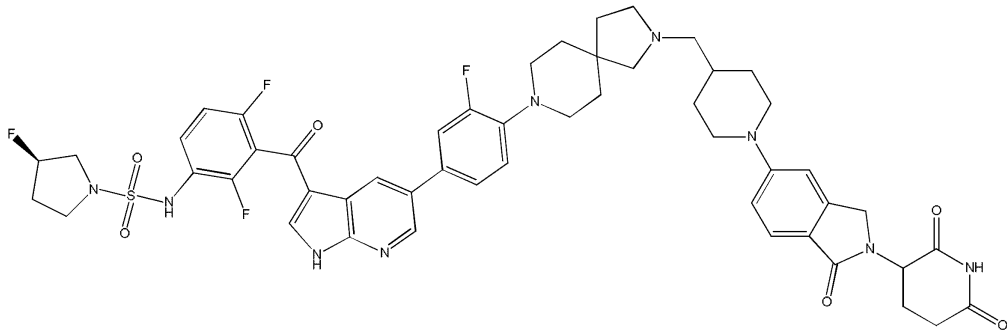


(103) 、

40

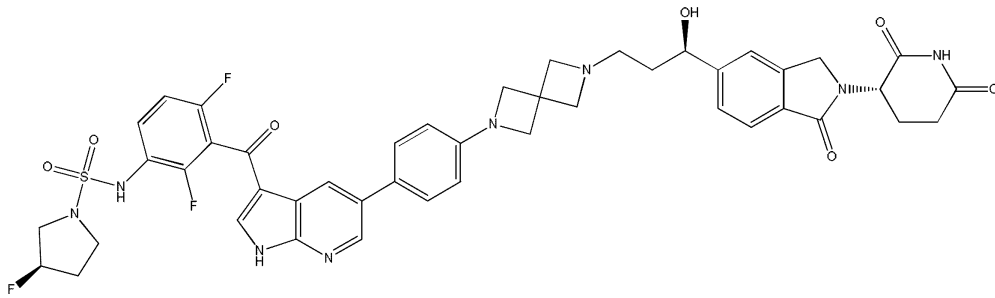
50





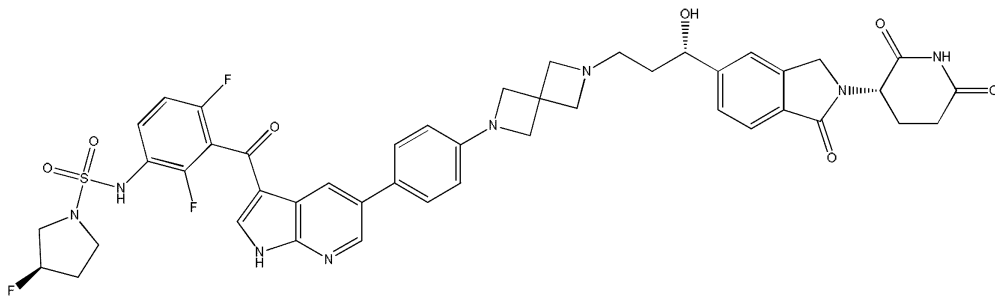
10

(104)、



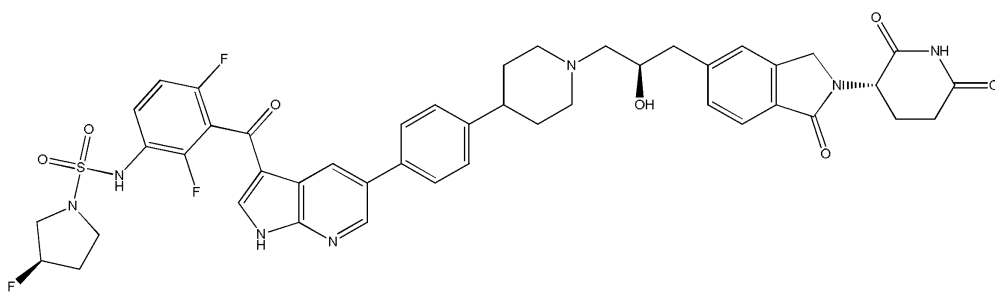
20

(105)、



30

(106)、

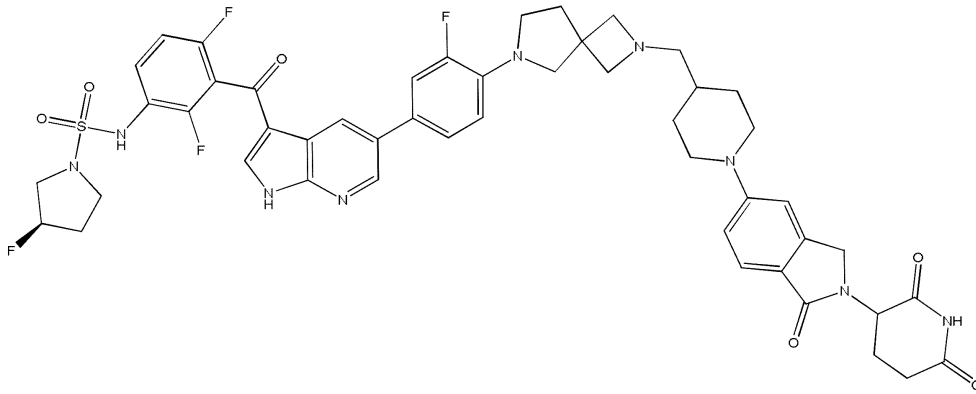


(107)、

40

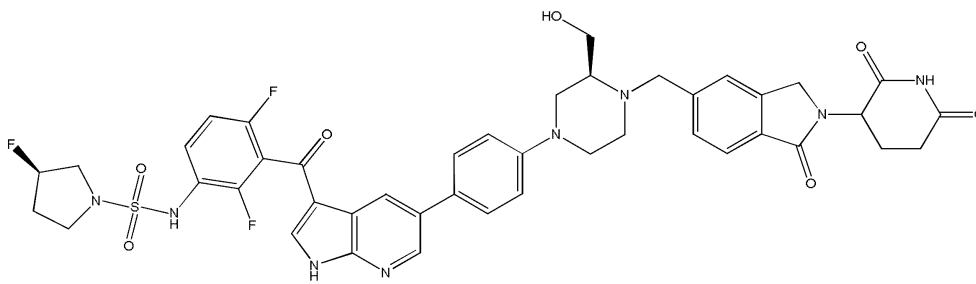
50





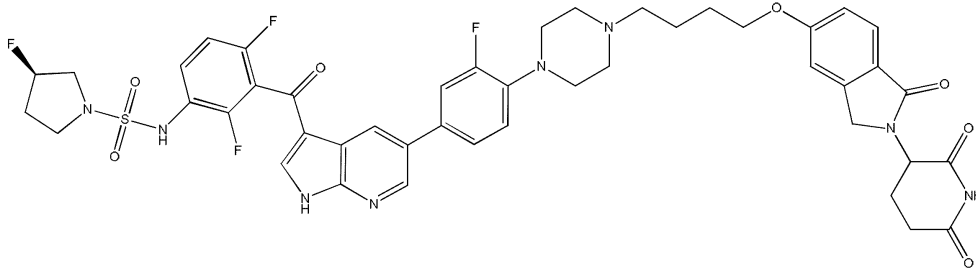
10

(111) 、



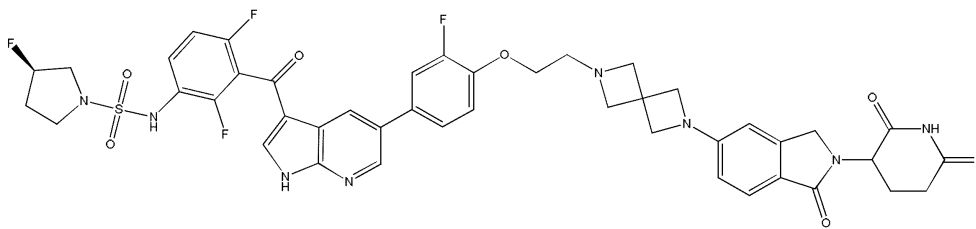
20

(112) 、



30

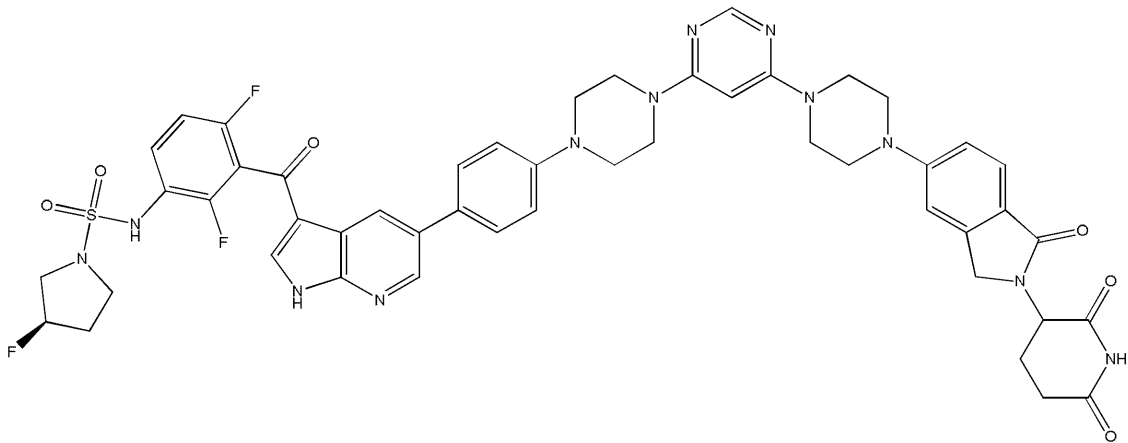
(113) 、



(114) 、

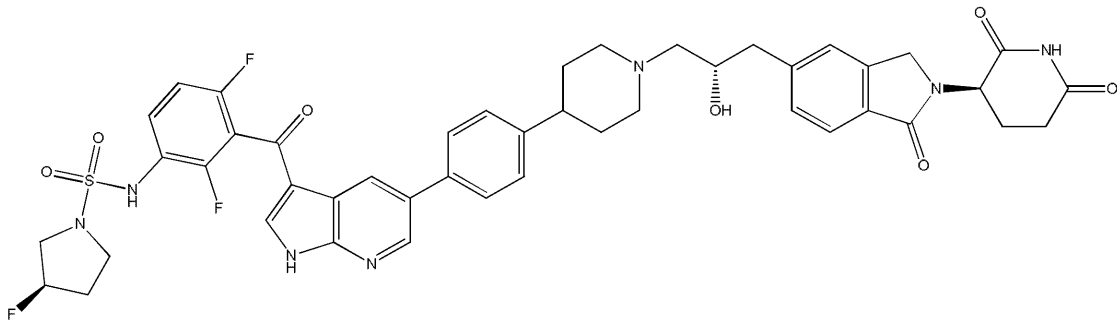
40

50



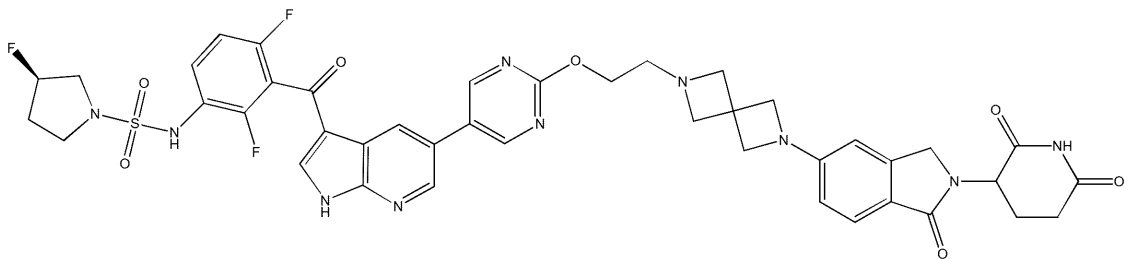
10

(115) 、



20

(116) 、

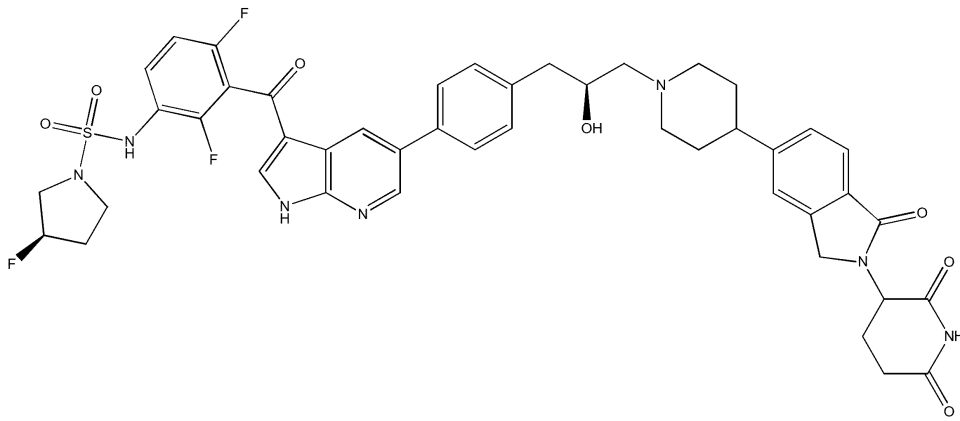


30

(117) 、

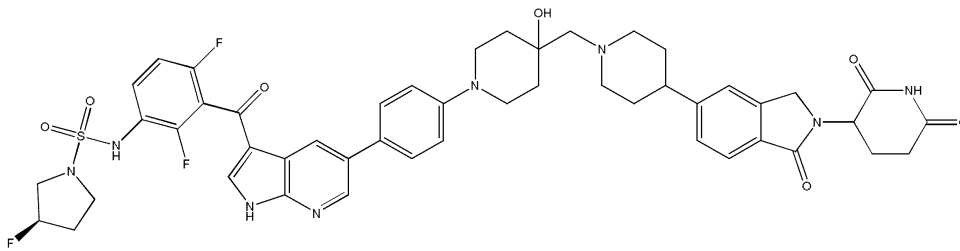
40

50



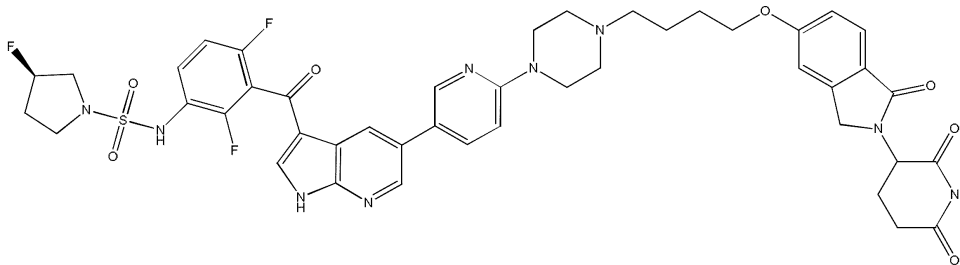
10

(118) 、



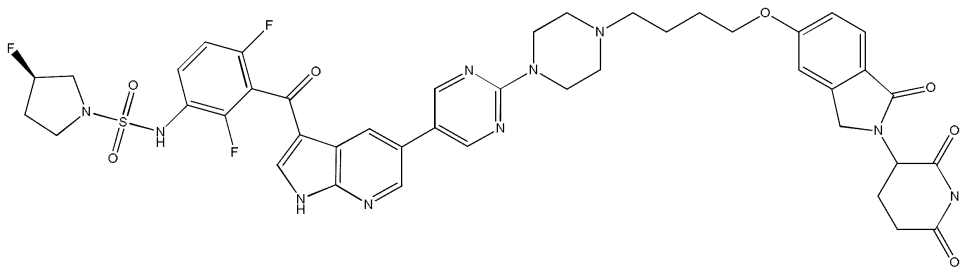
20

(119) 、



30

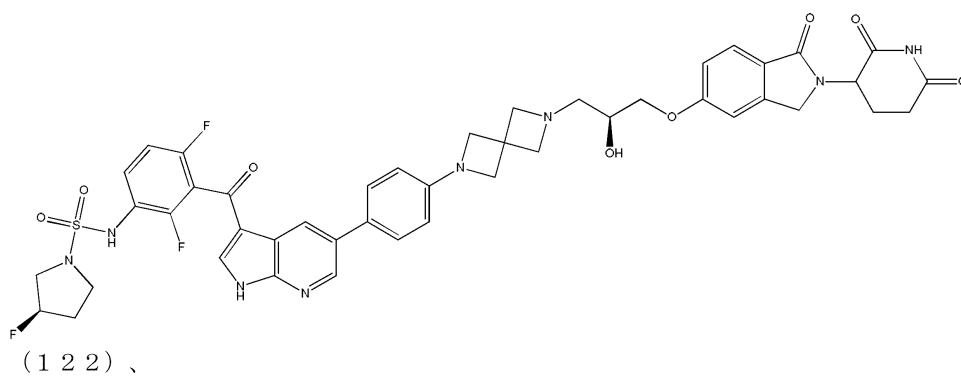
(120) 、



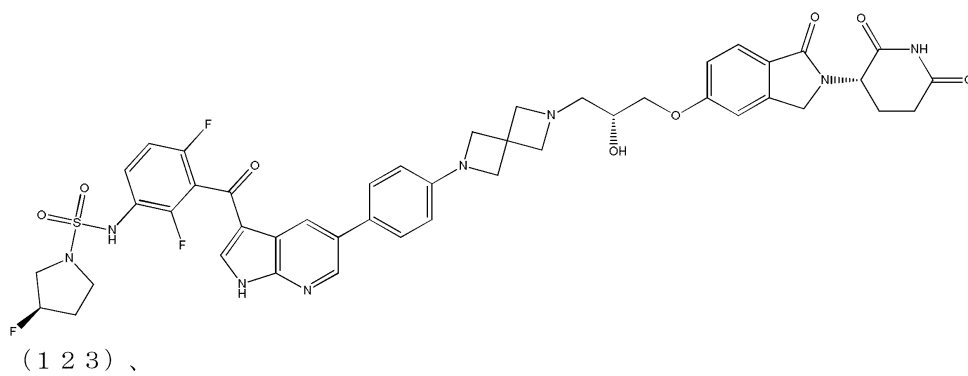
(121) 、

40

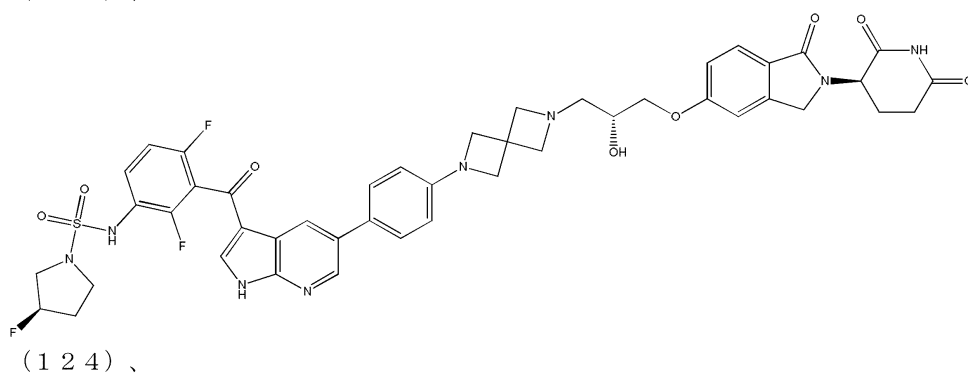
50



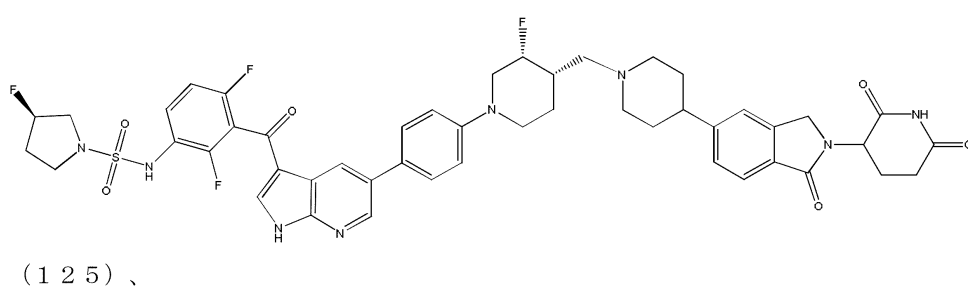
10



20

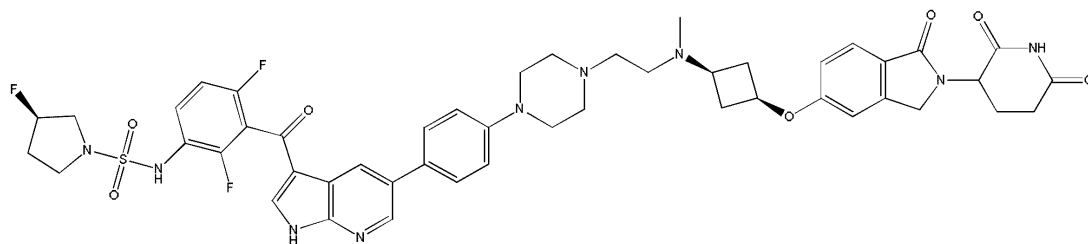


30

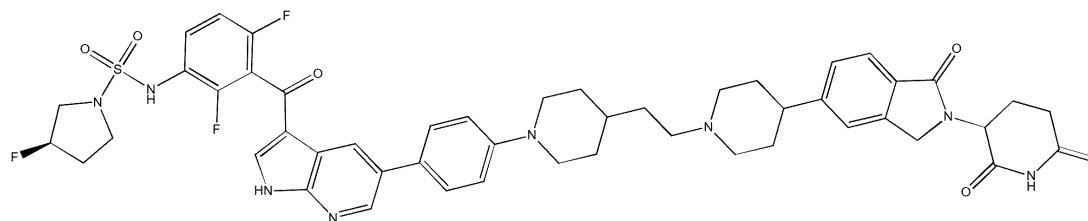


40

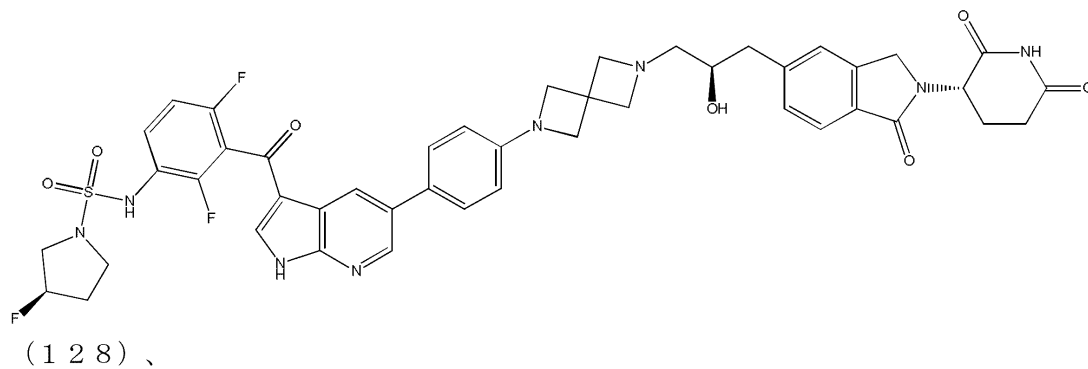
50



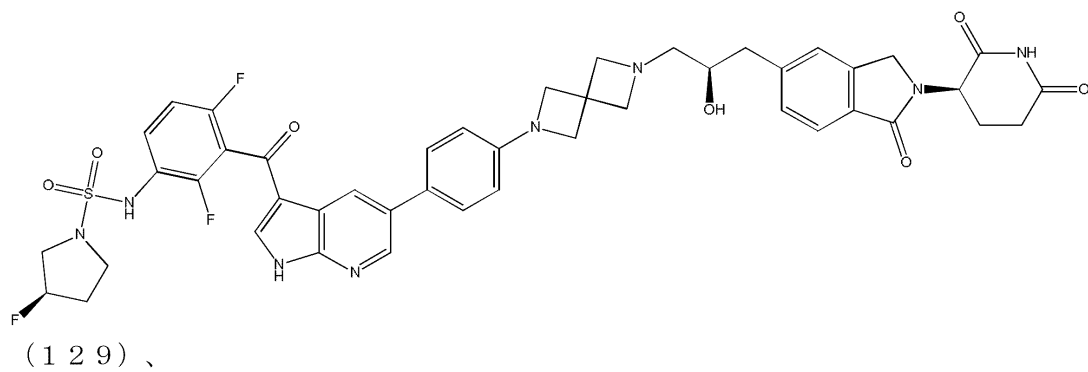
10



20

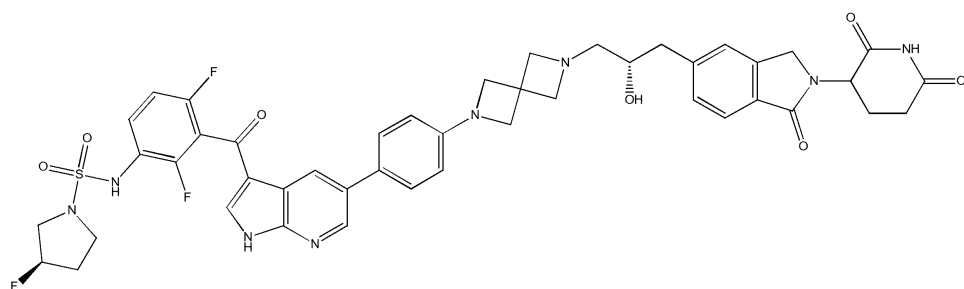


30



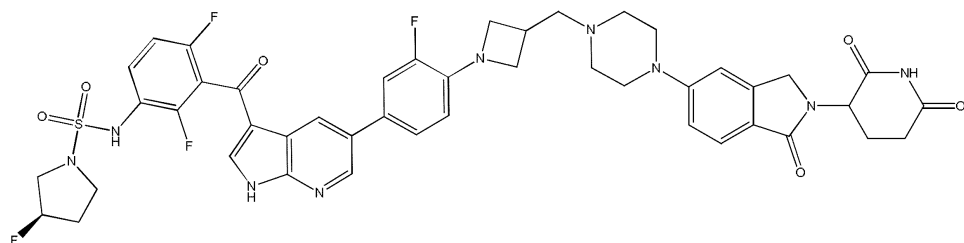
40

50



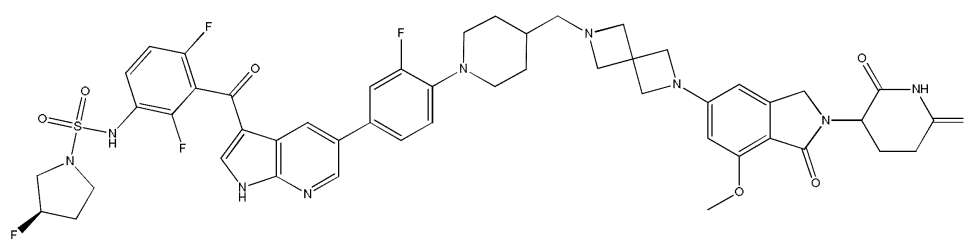
(130)、

10



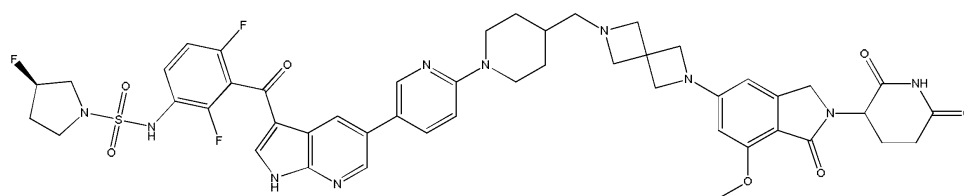
(131)、

20



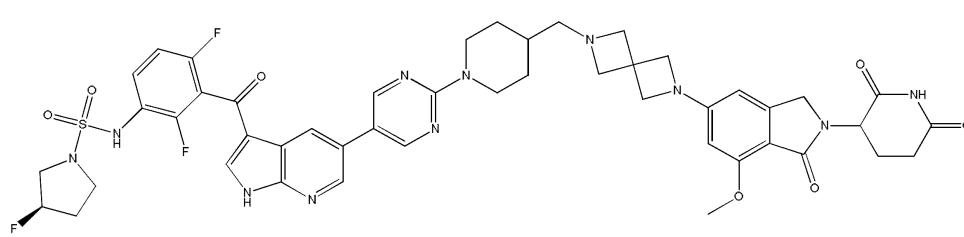
(132)、

30



(133)、

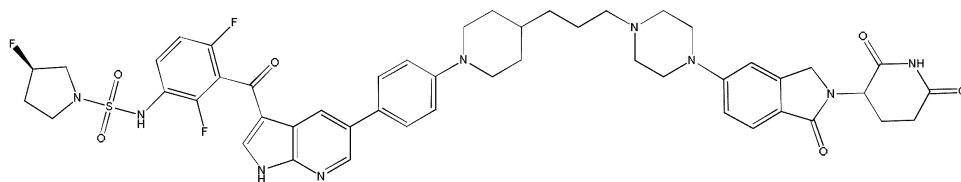
40



(134)、

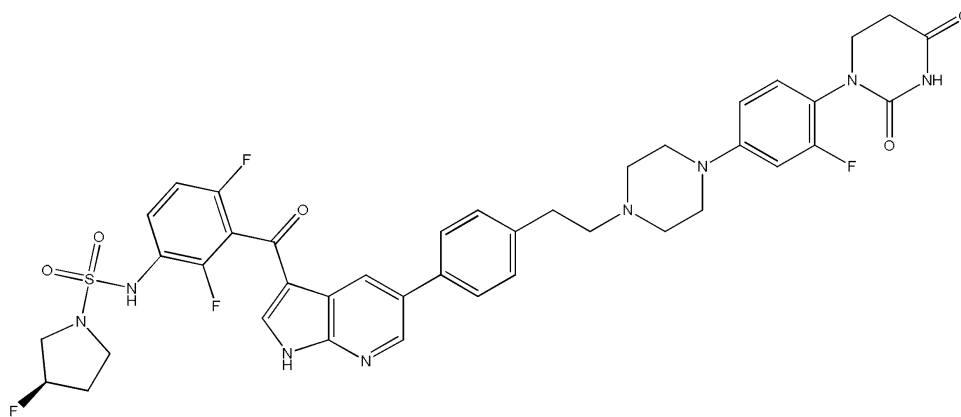
50





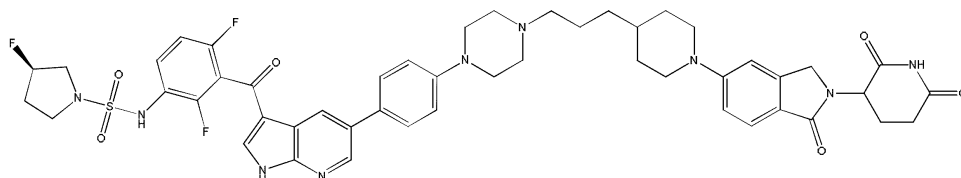
(135)、

10



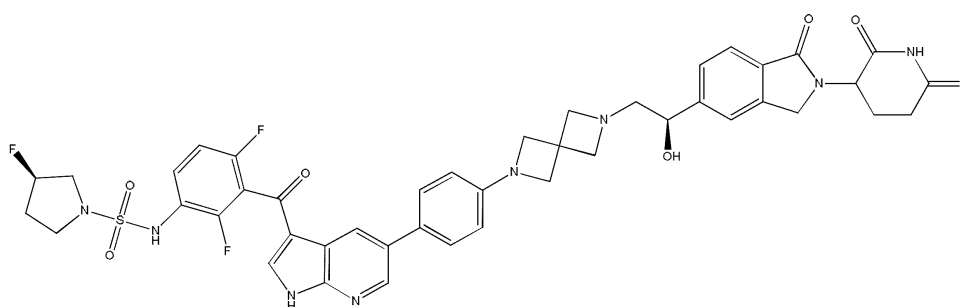
(136)、

20



(137)、

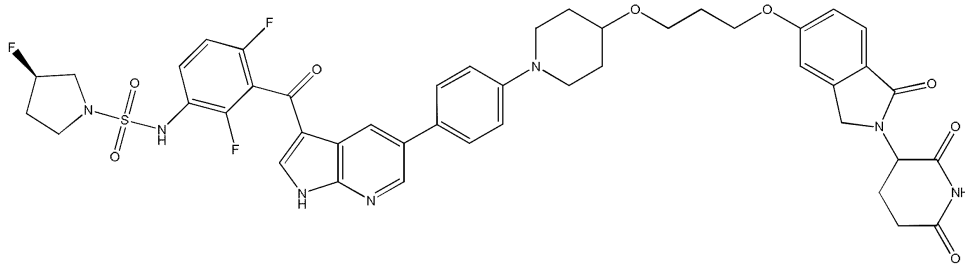
30



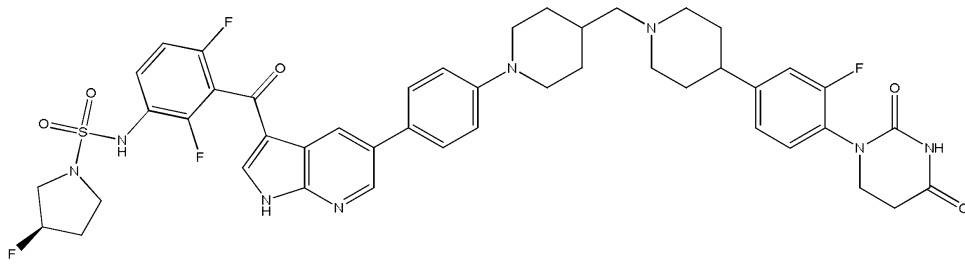
(138)、

40

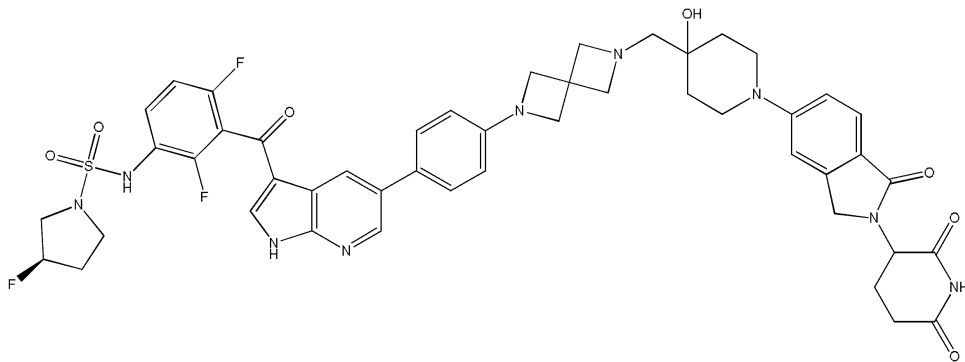
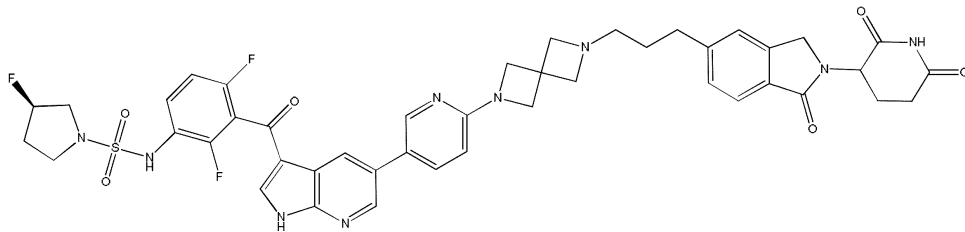
50



10



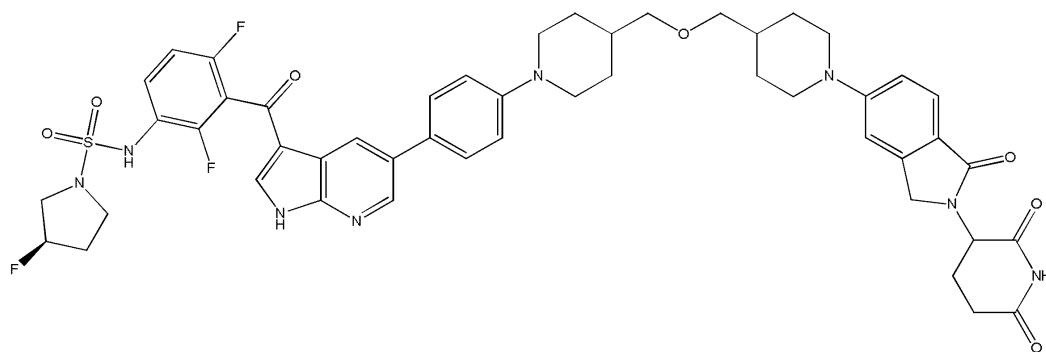
20



30

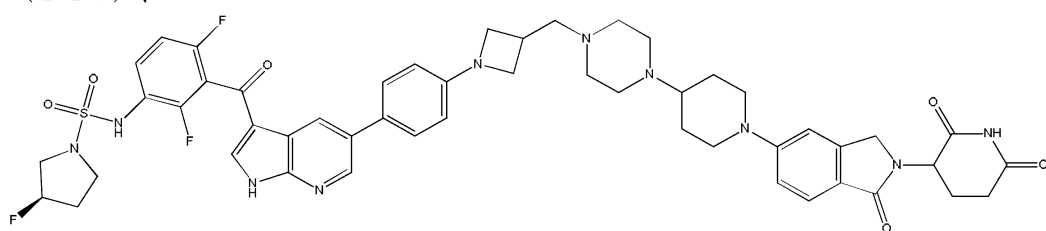
40

50



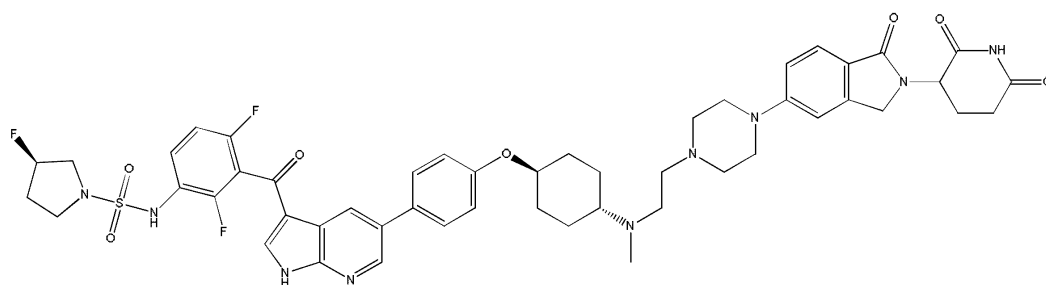
10

(143) 、



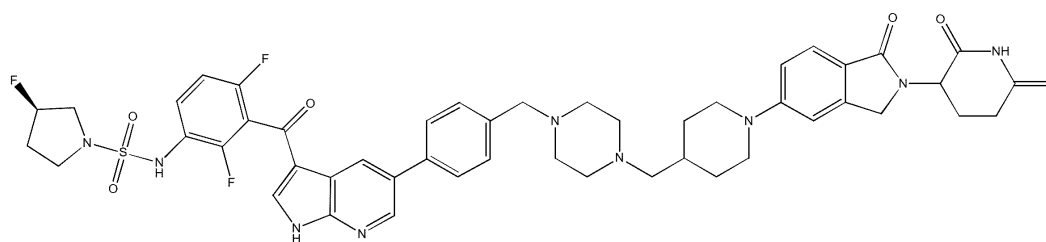
20

(144) 、



30

(145) 、

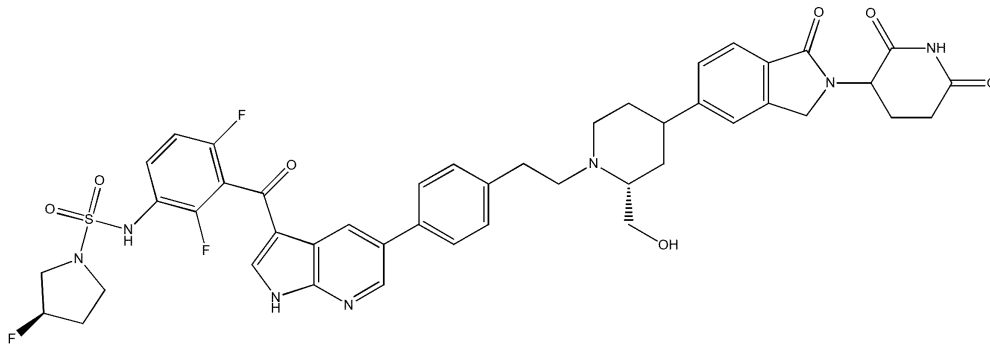


(146) 、

40

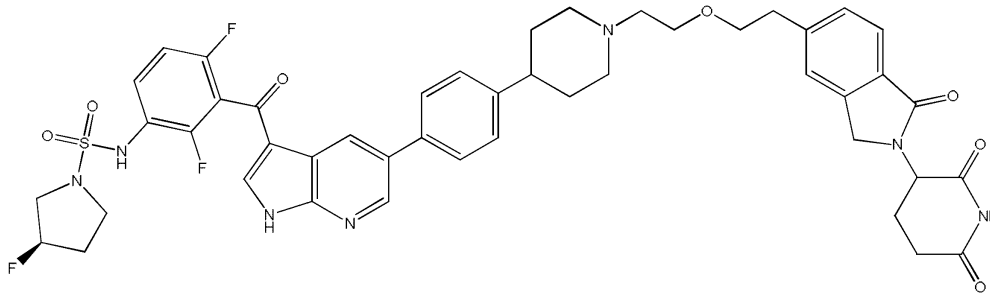
50





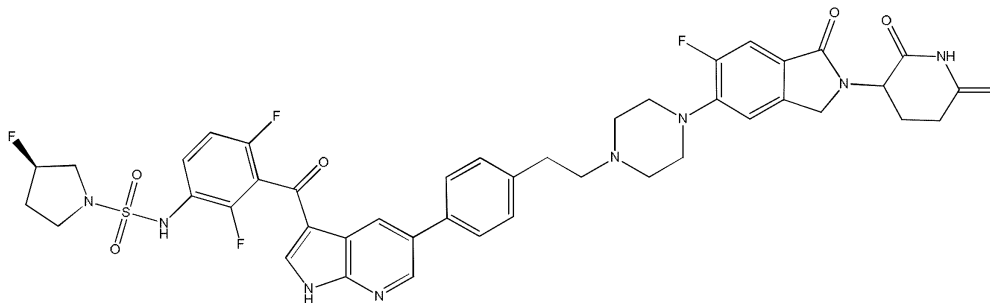
(150) 、

10



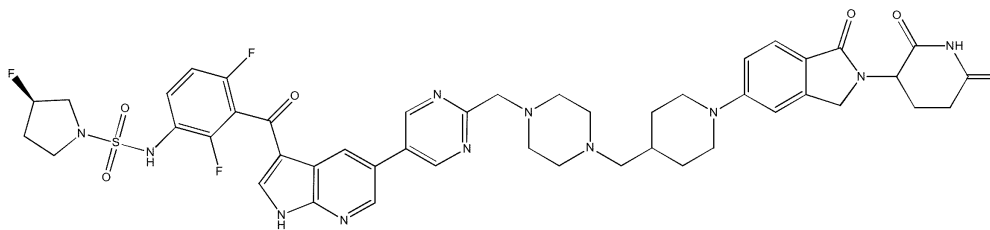
(151) 、

20



(152) 、

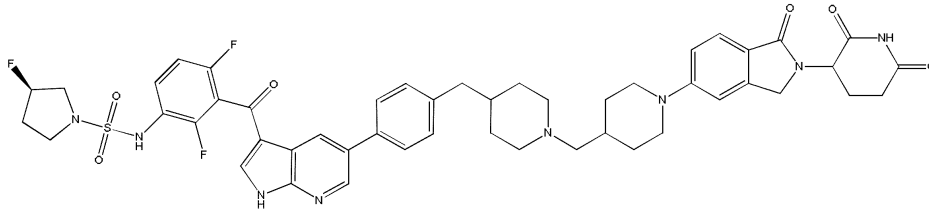
30



(153) 、

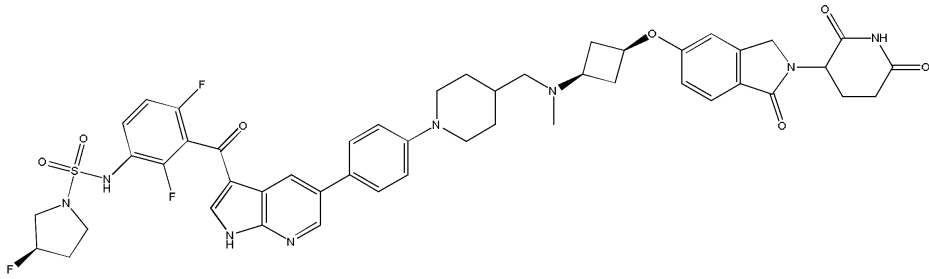
40

50



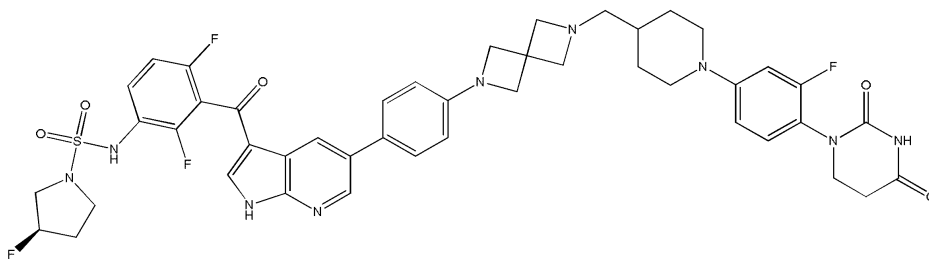
(154)、

10



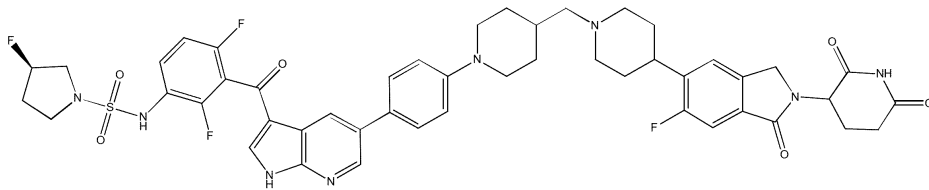
(155)、

20

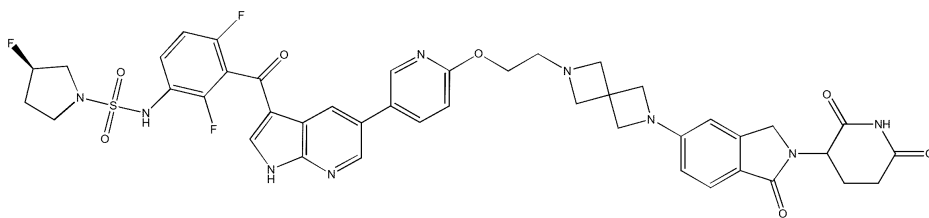


(156)、

30



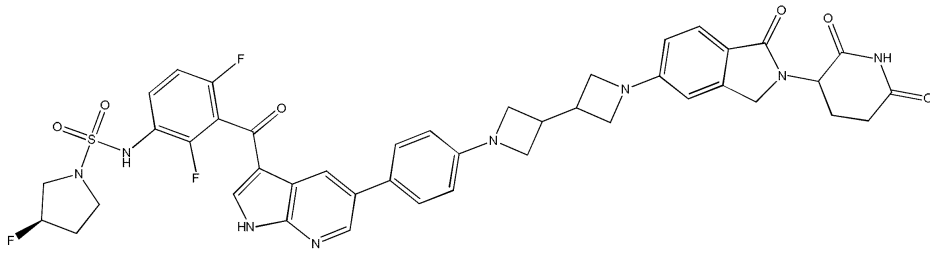
(157)、



(158)、

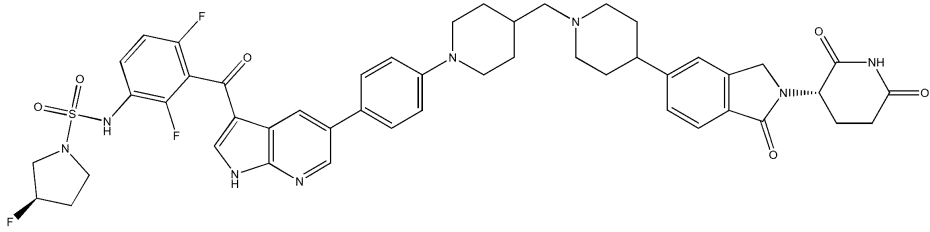
40

50



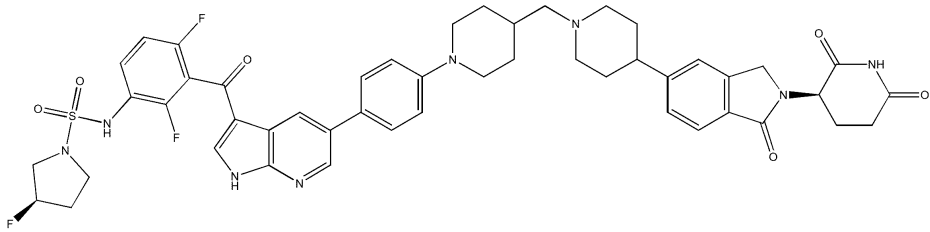
(159)、

10



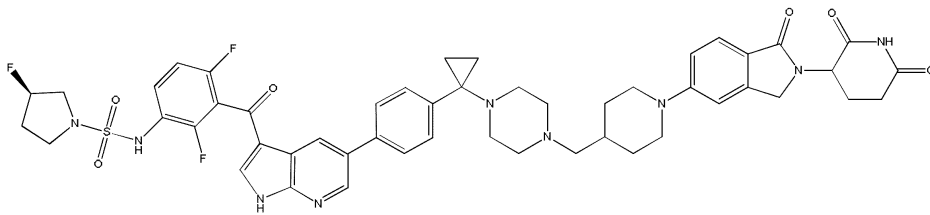
(160)、

20



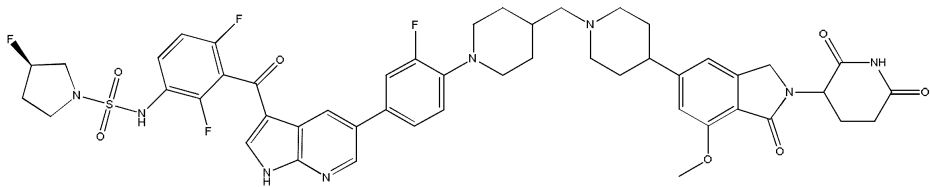
(161)、

30



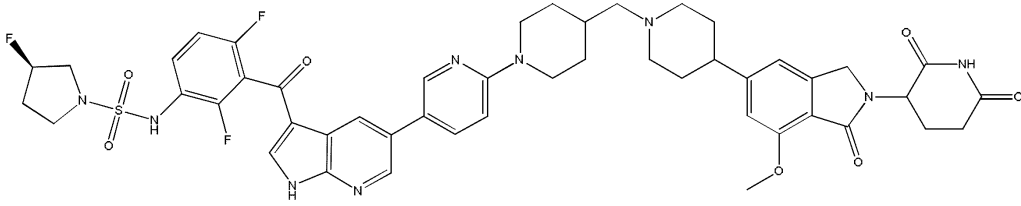
(162)、

40



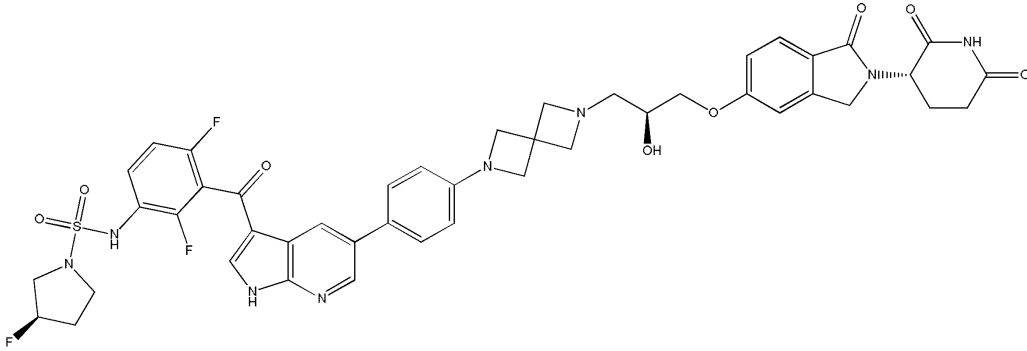
(163)、

50



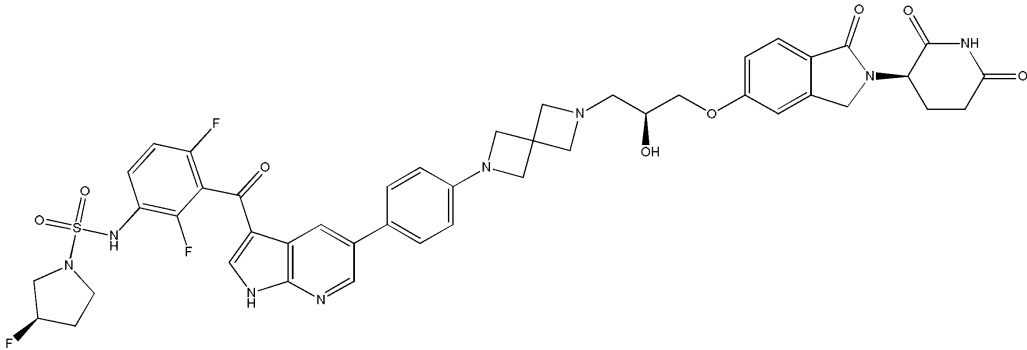
(164) 、

10



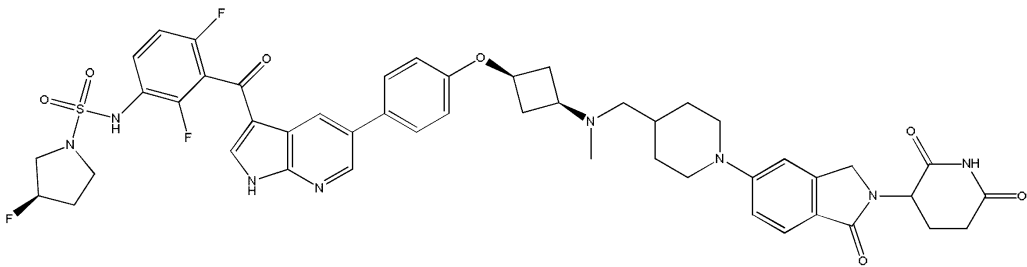
(165) 、

20



(166) 、

30



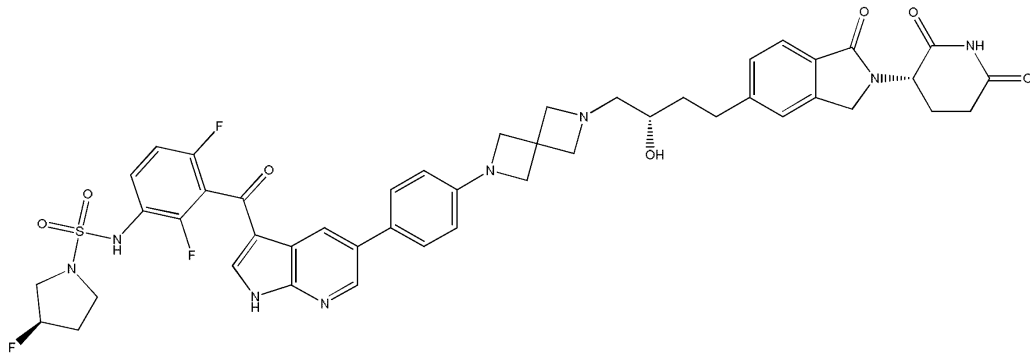
(167) 、

40

50

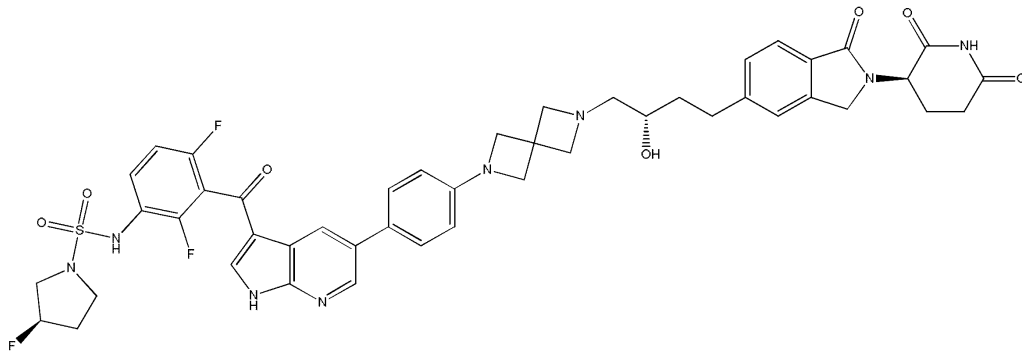






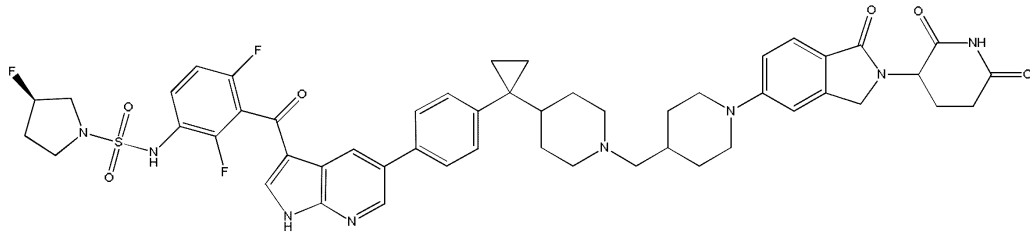
(172) 、

10



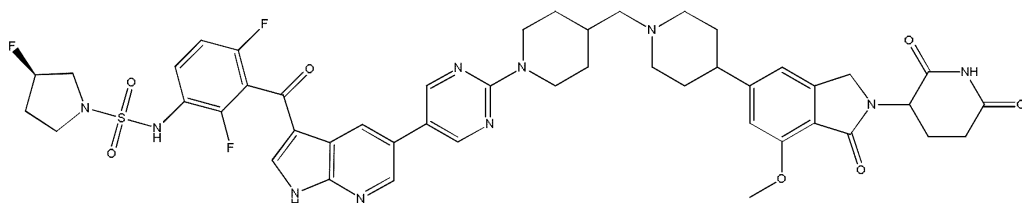
(173) 、

20



(174) 、

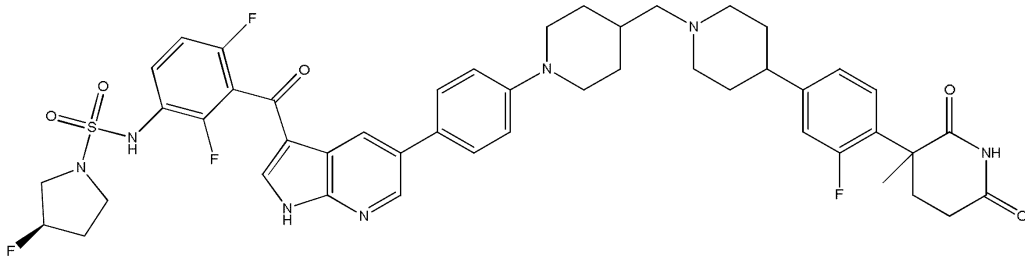
30



(175) 、

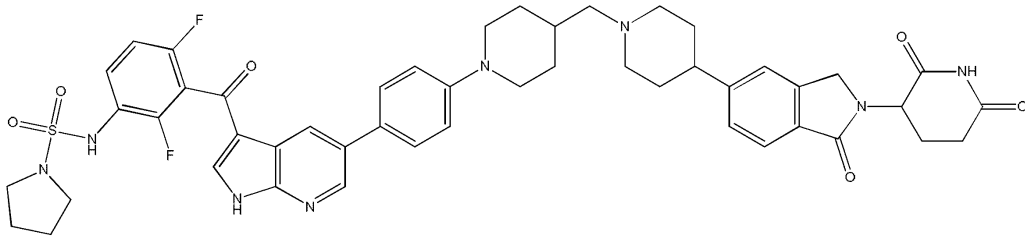
40

50



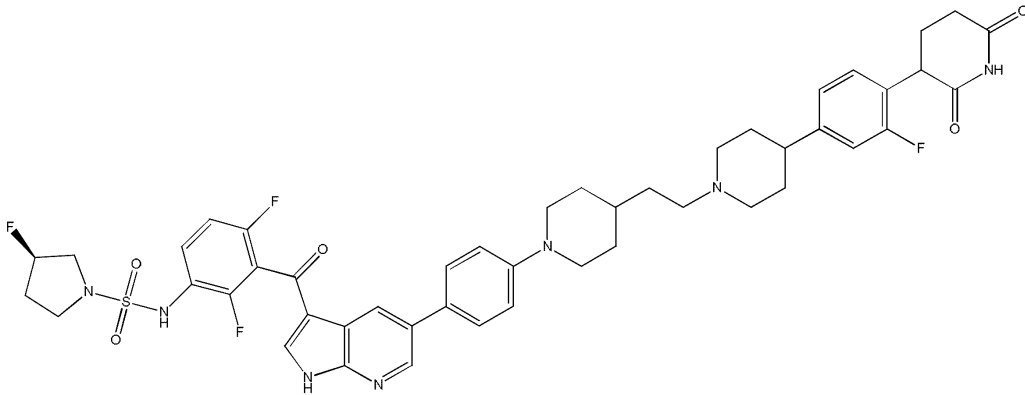
(176) 、

10



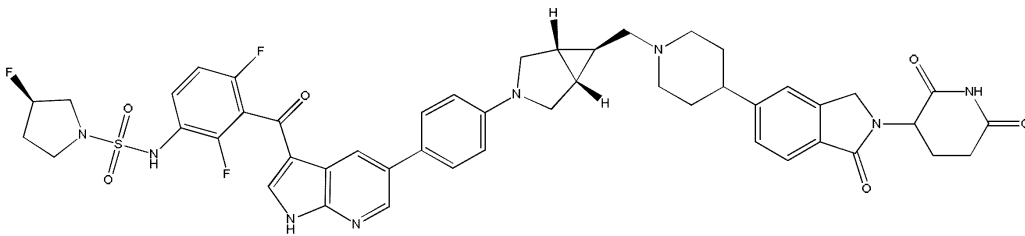
(177) 、

20



(178) 、

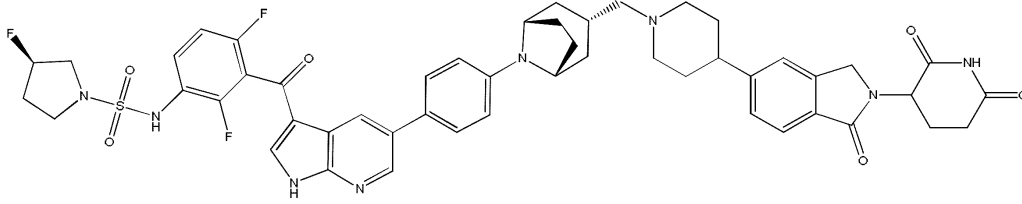
30



(179) 、

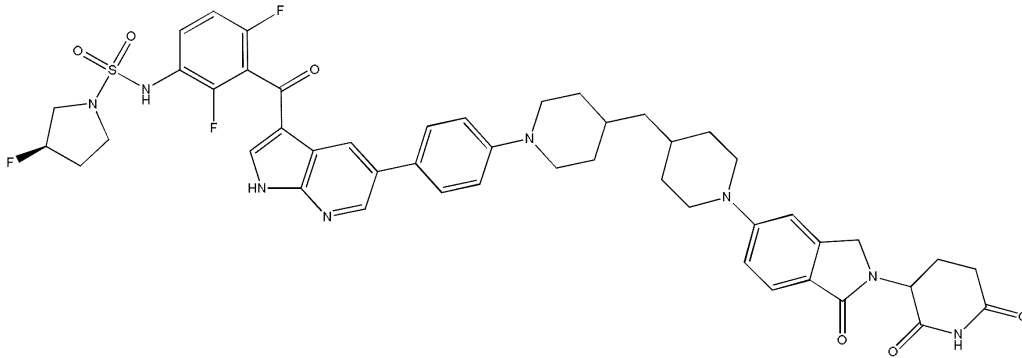
40

50



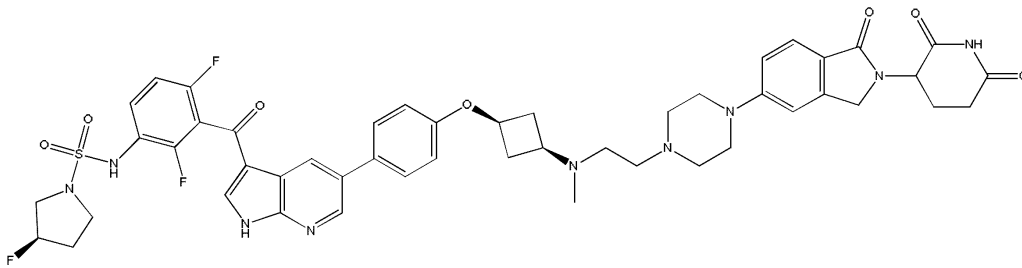
(180) 、

10



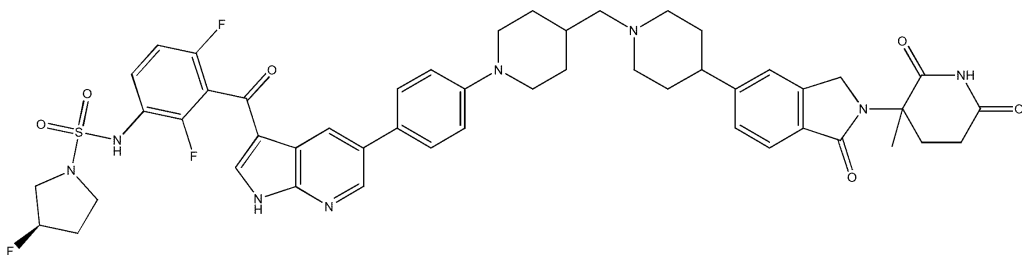
(181) 、

20



(182) 、

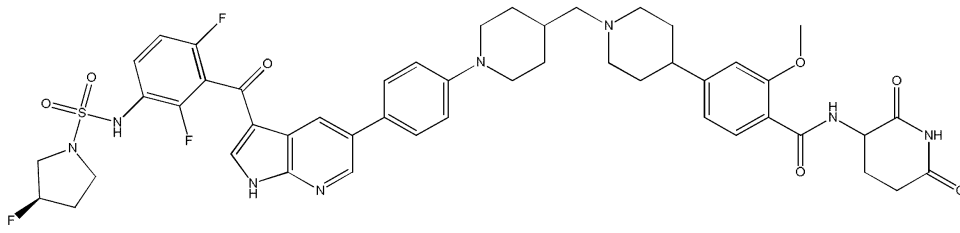
30



(183) 、

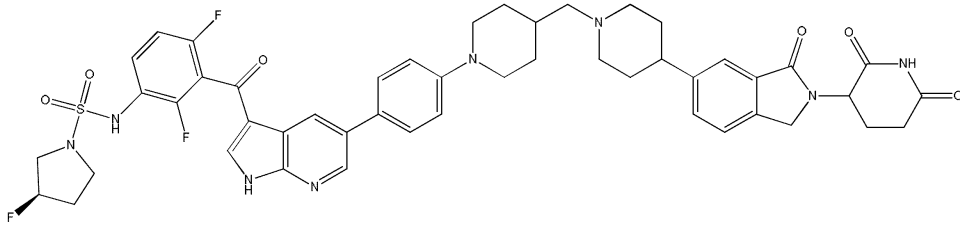
40

50

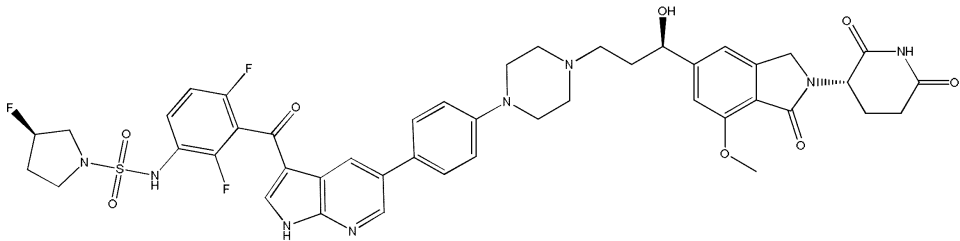


(184) 、

10

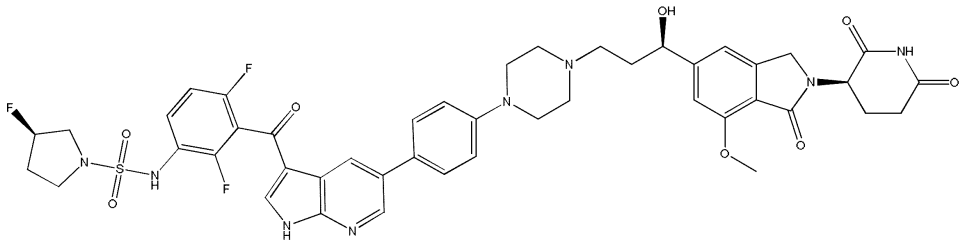


(185) 、



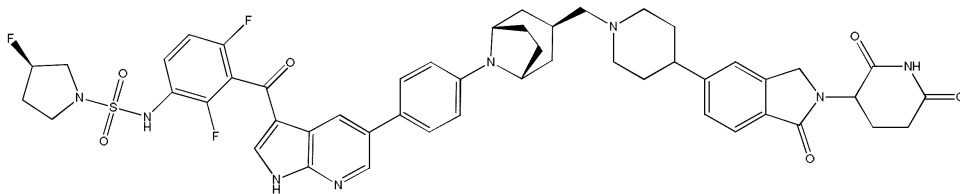
(186) 、

20



(187) 、

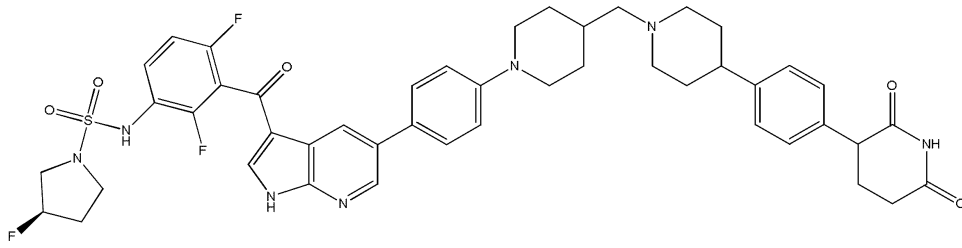
30



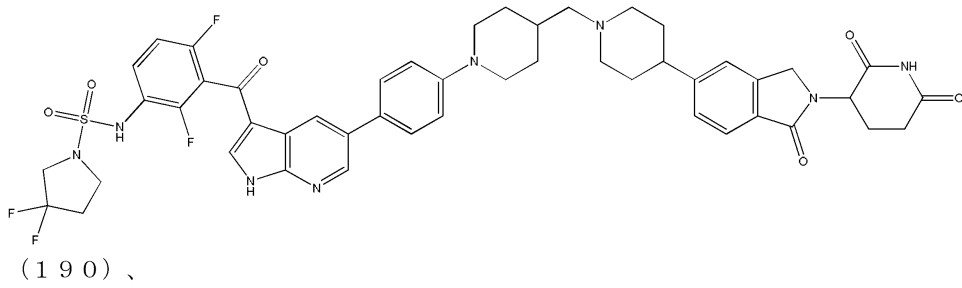
(188) 、

40

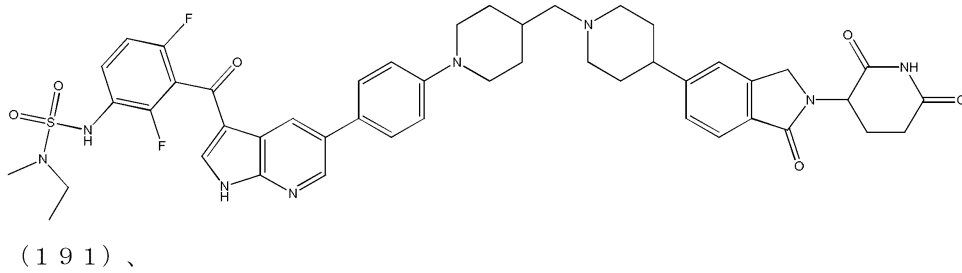
50



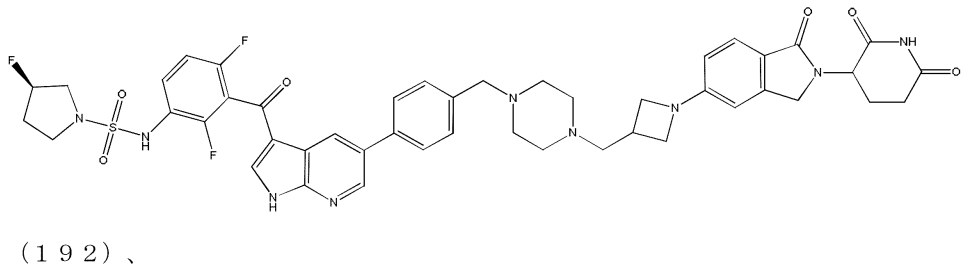
10



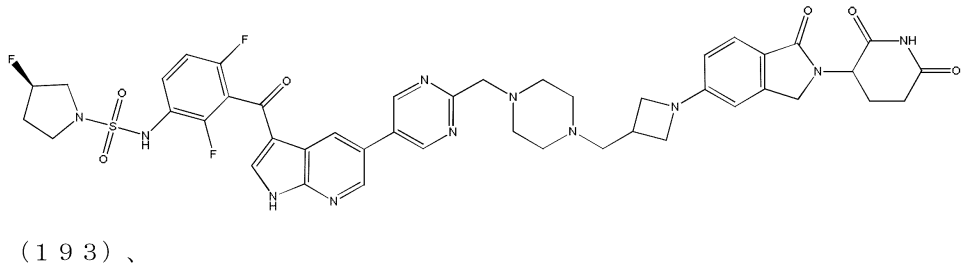
20



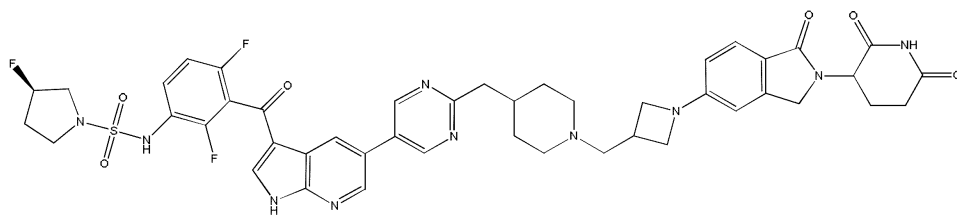
30



40

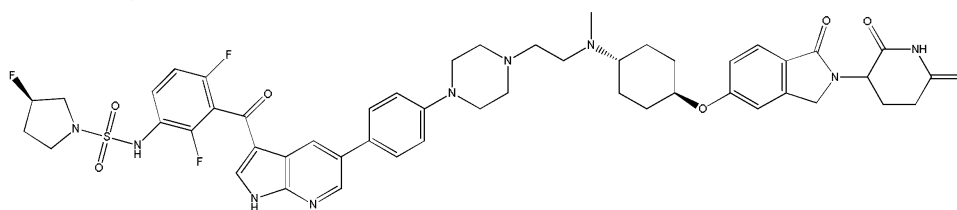


50



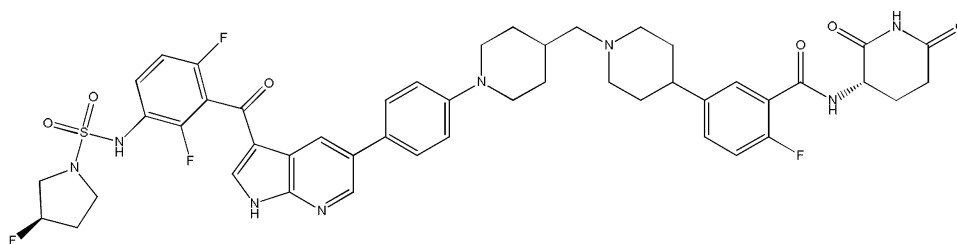
(194) 、

10



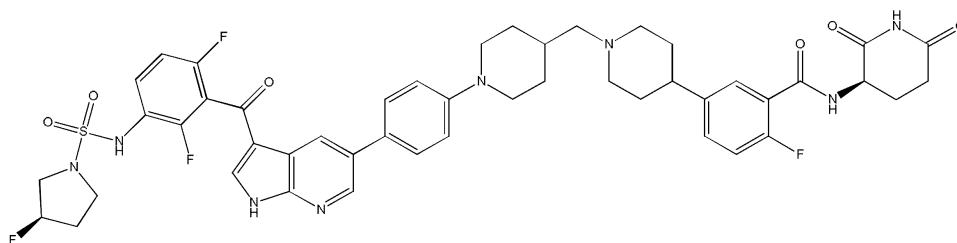
(195) 、

20



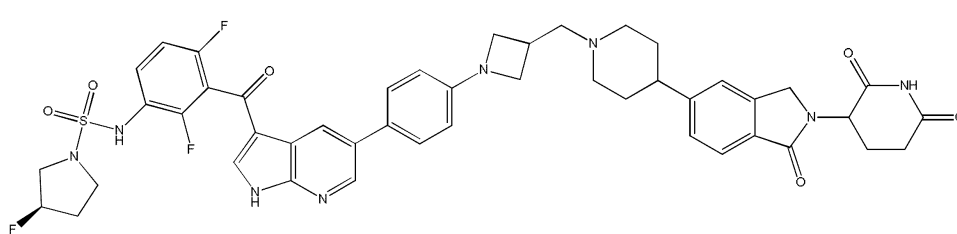
(196) 、

30



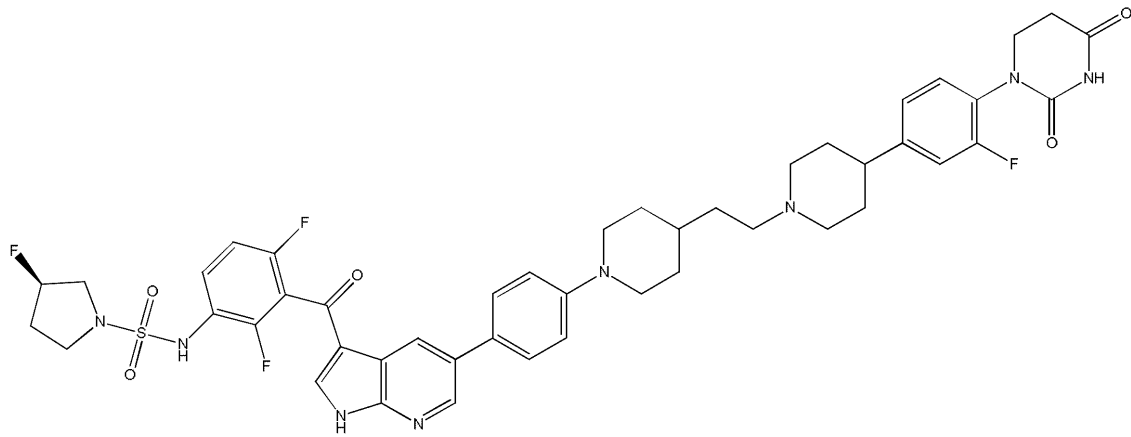
(197) 、

40



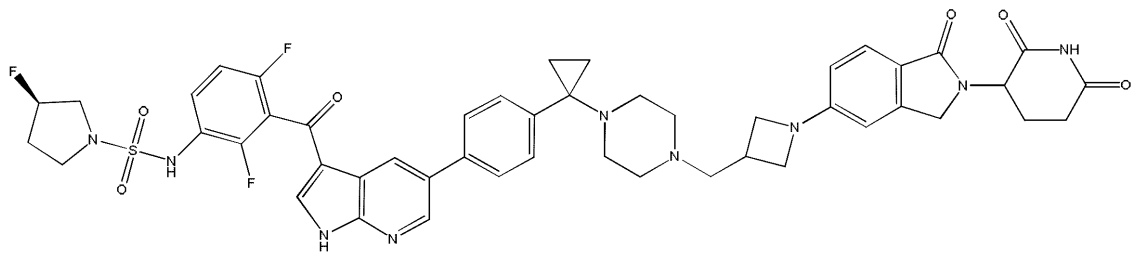
(198) 、

50



10

(199)、及び



20

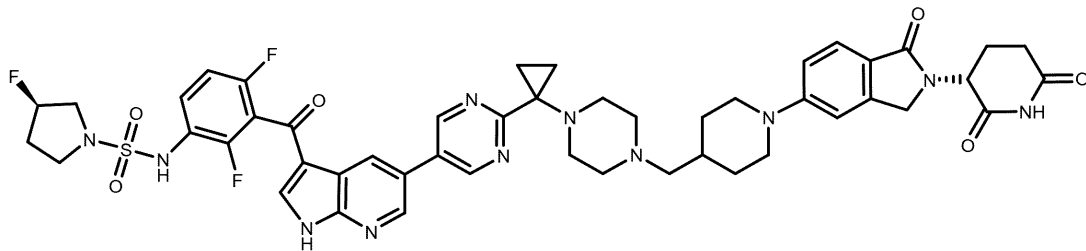
(200)

から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項22】

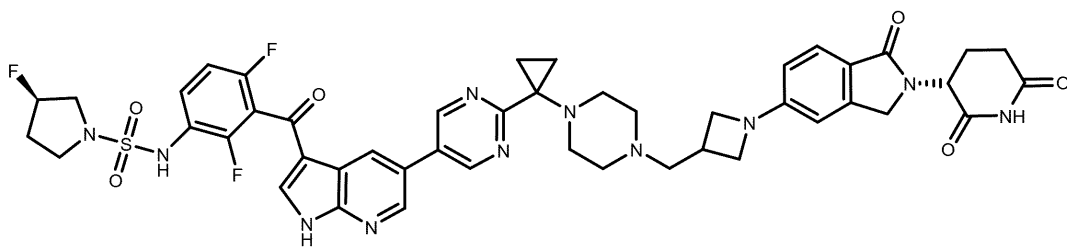
前記化合物が、表1の化合物201～212からなる群：

【化43】



30

(201)、



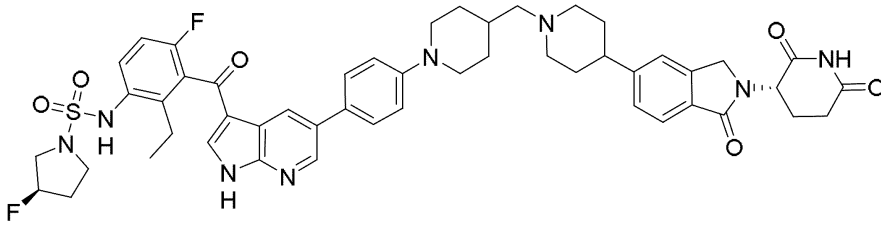
40

02)、

(2

50

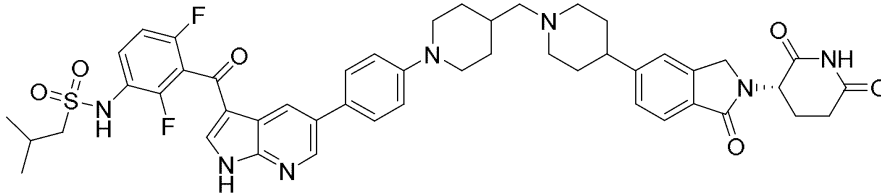




(20)

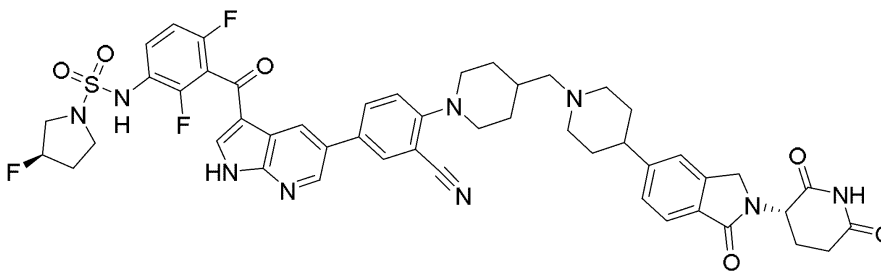
3) 、

10



(20)

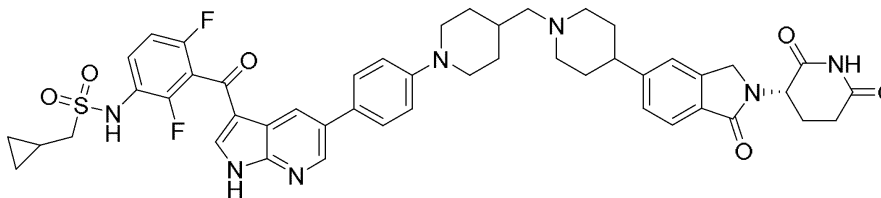
4) 、



(20)

5) 、

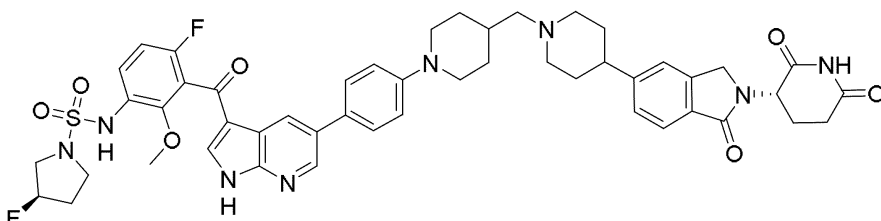
20



(20)

6) 、

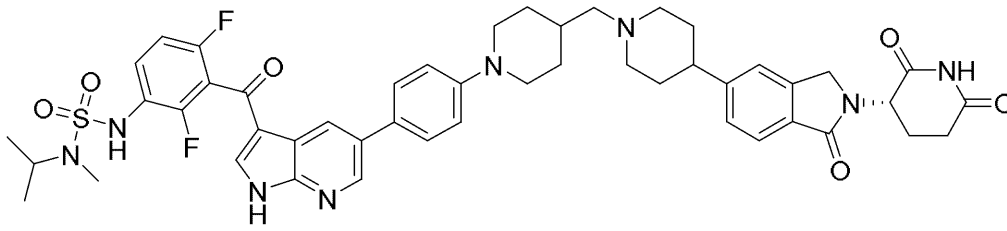
30



(20)

7) 、

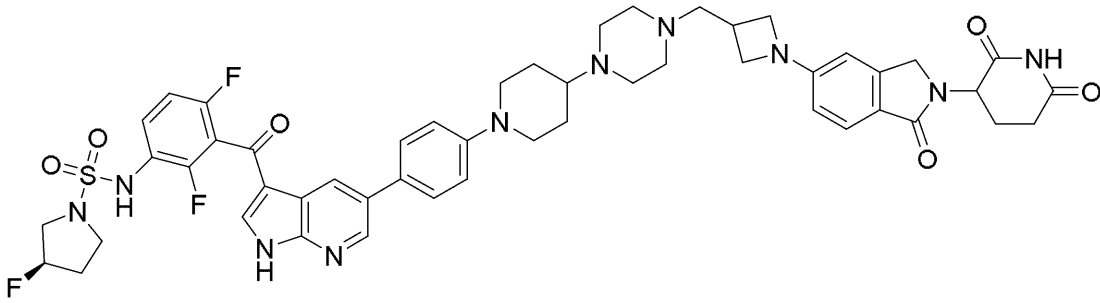
40



(20)

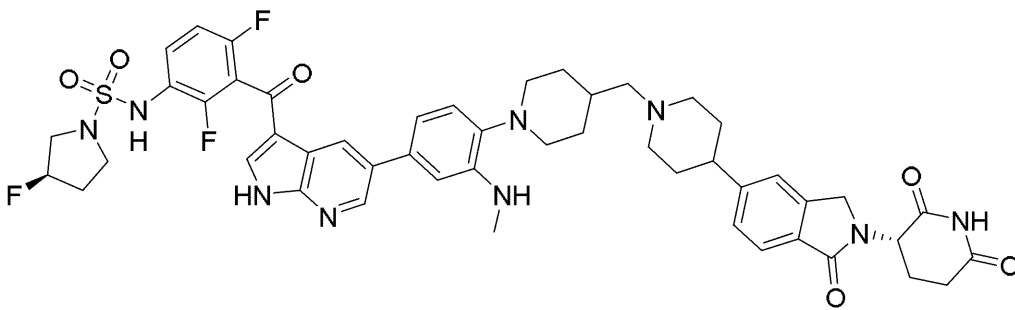
8) 、

10



(209) 、

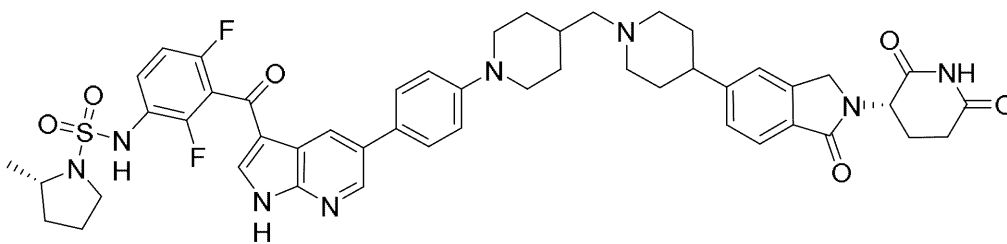
20



(210)

9) 、

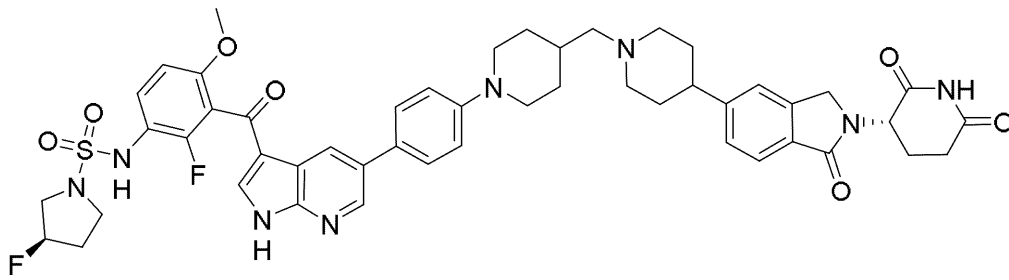
30



(211)

1) 、及び

40



(21)

10

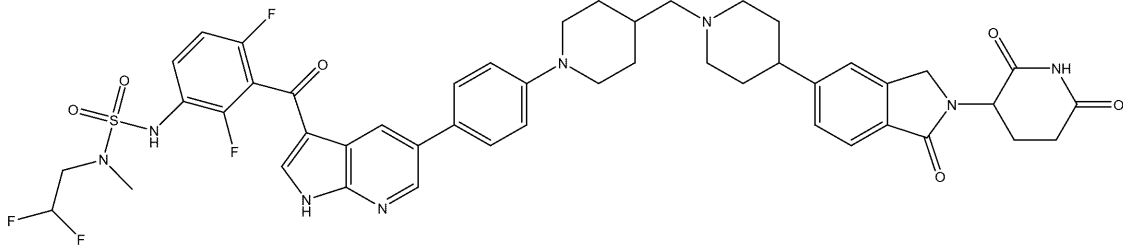
2)

から選択される、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 2 3】

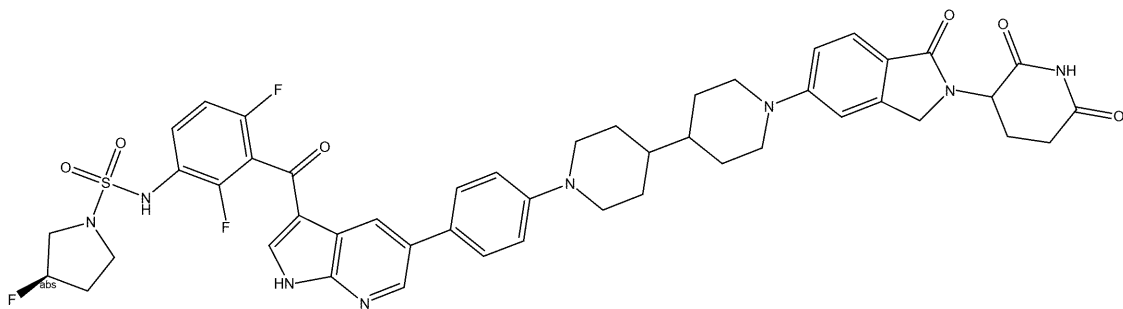
前記化合物が、表 1 の化合物 2 1 3 ~ 3 8 0 からなる群：

【化 4 4 - 1】



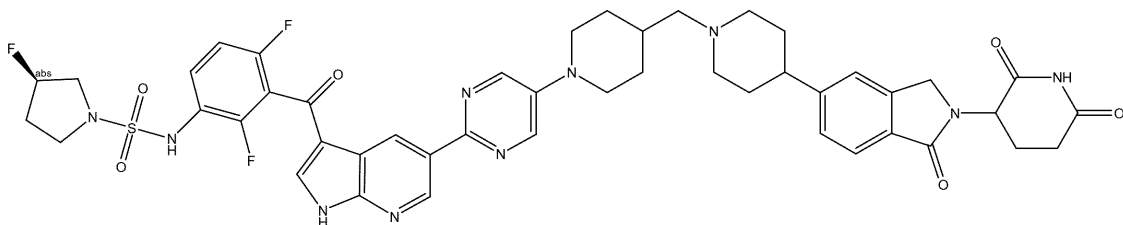
20

(213)、



30

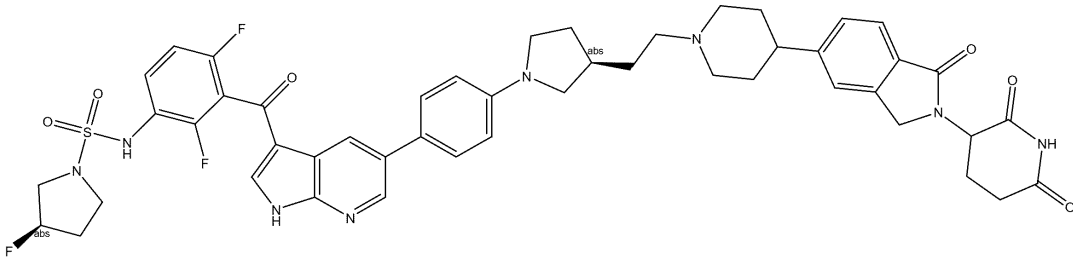
(214)、



40

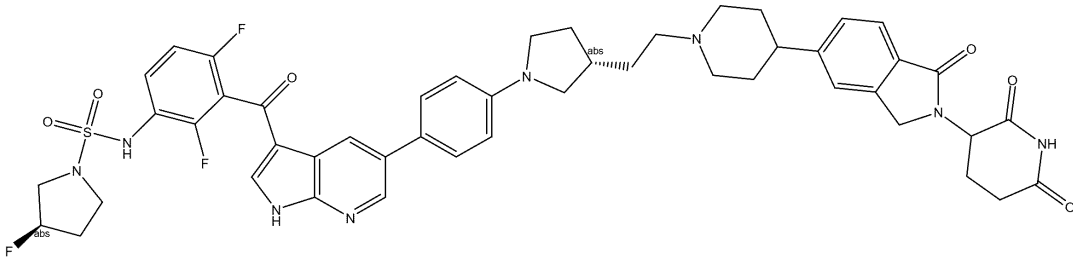
(215)、

50



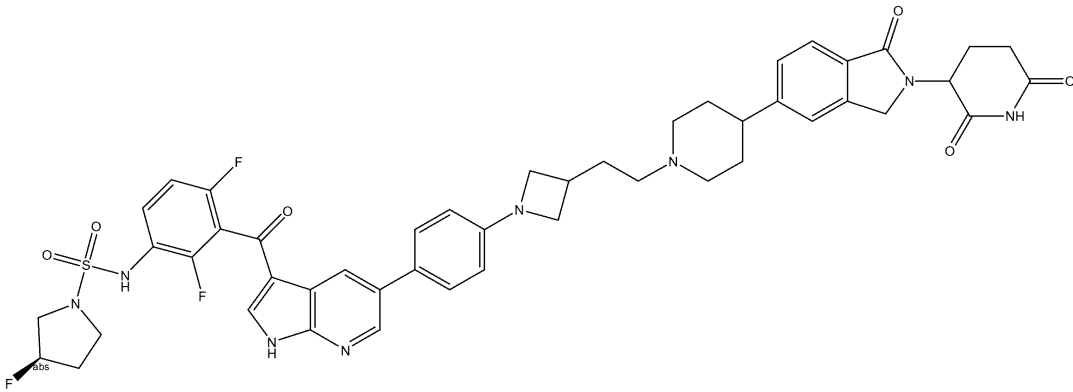
(216) 、

10



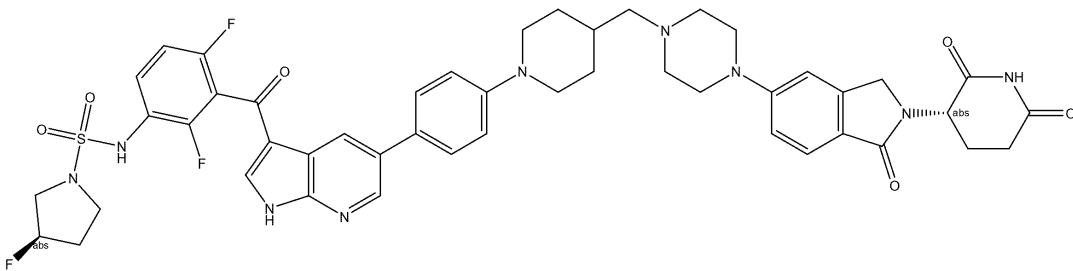
(217) 、

20



(218) 、

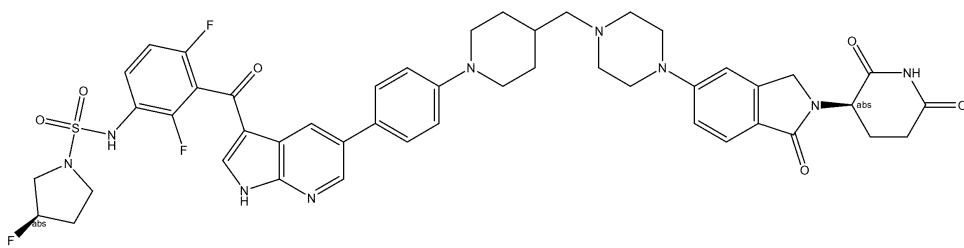
30



(219) 、

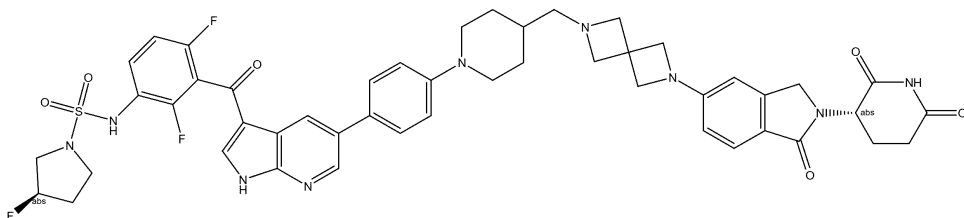
40

50

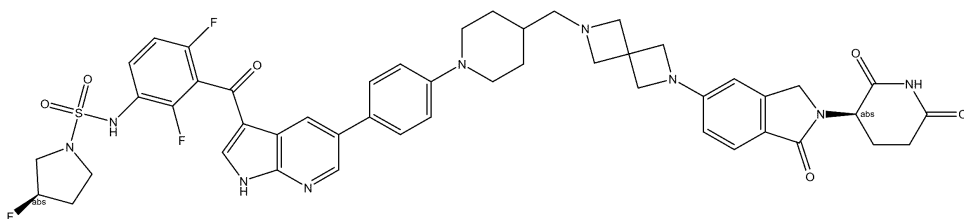


( 2 2 0 ) 、

10

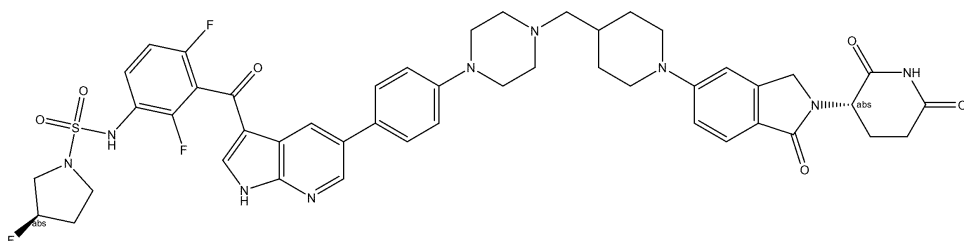


( 2 2 1 ) 、



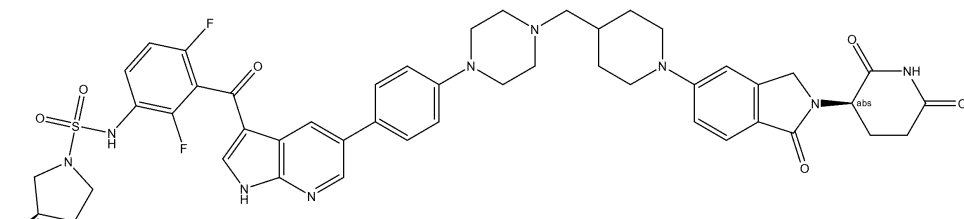
( 2 2 2 ) 、

20



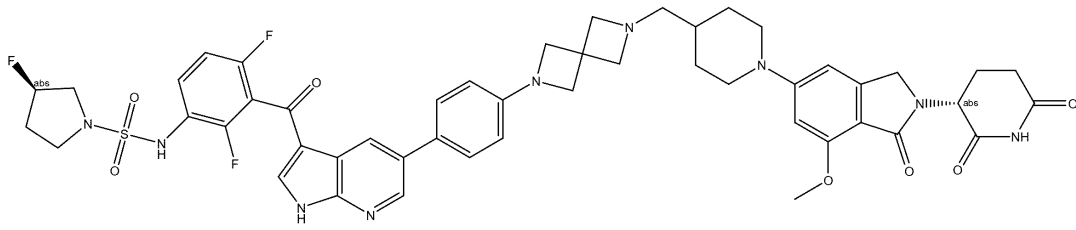
( 2 2 3 ) 、

30



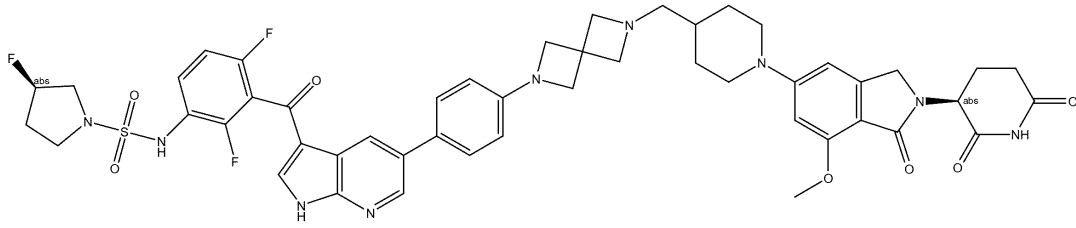
( 2 2 4 ) 、

40

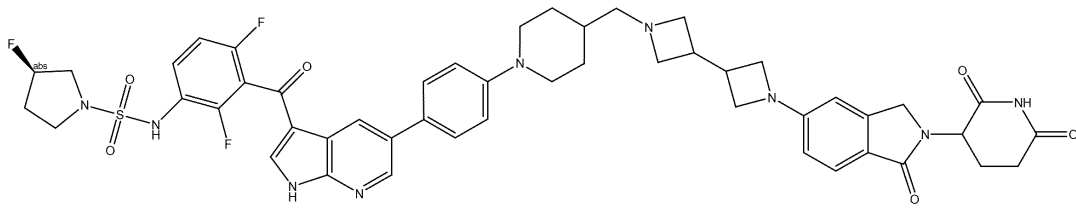


(225)、

10

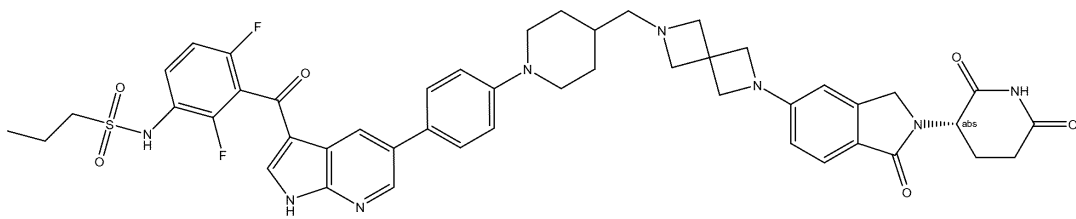


(226)、



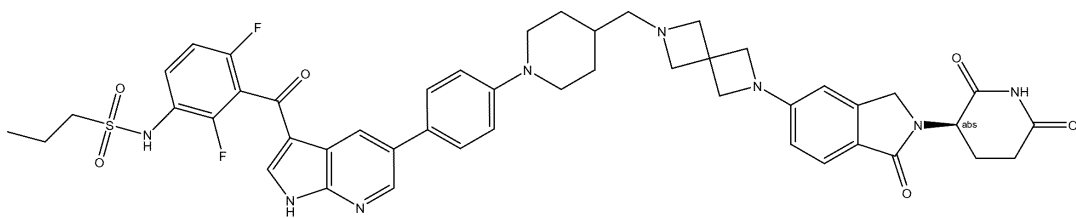
(227)、

20



(228)、

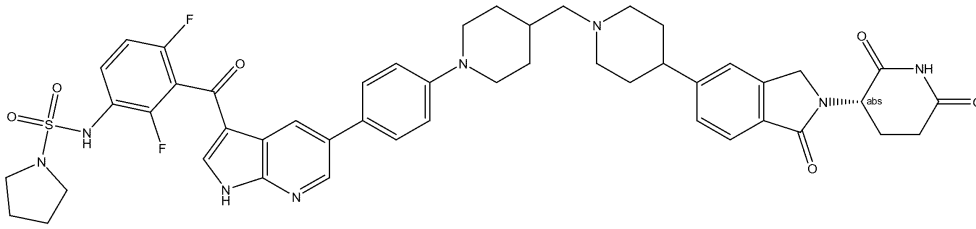
30



(229)、

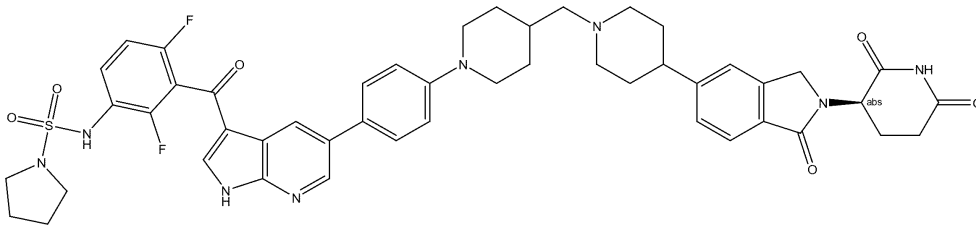
40

50



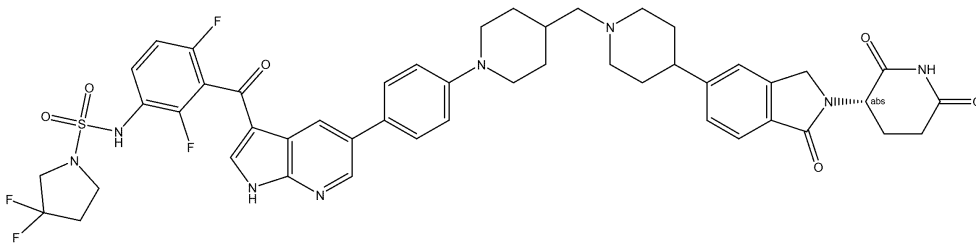
(230) 、

10



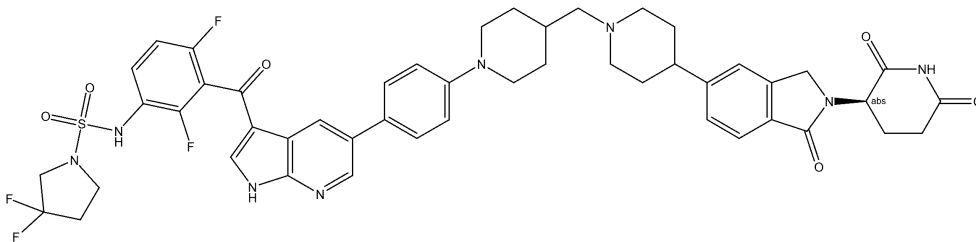
(231) 、

20

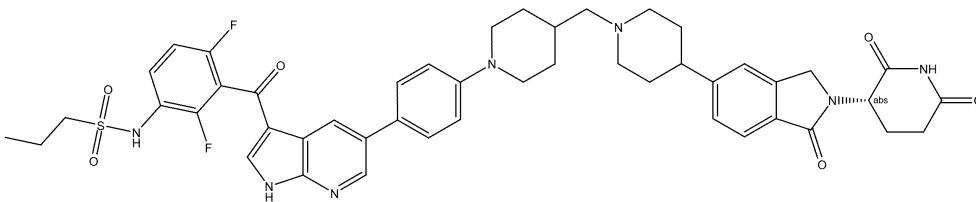


(232) 、

30



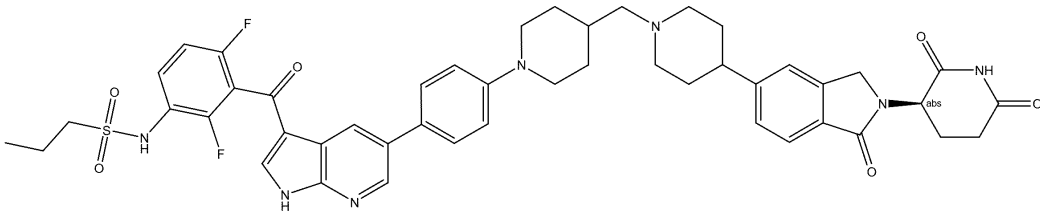
(233) 、



(234) 、

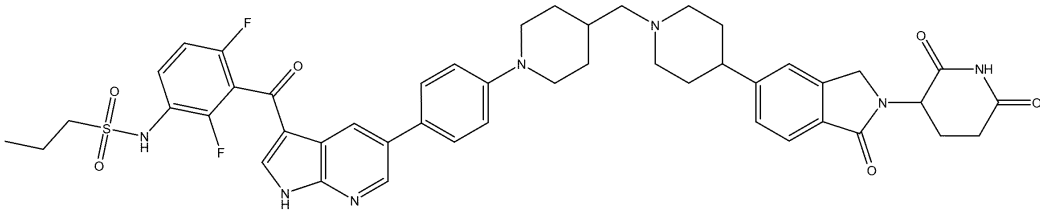
40

50

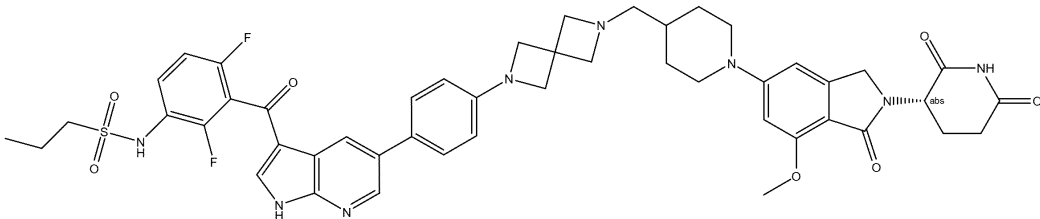


(235)、

10

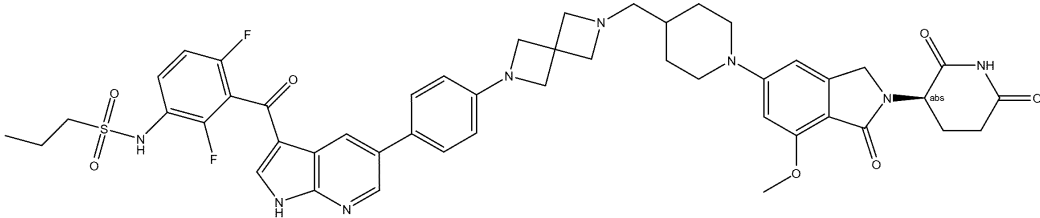


(236)、



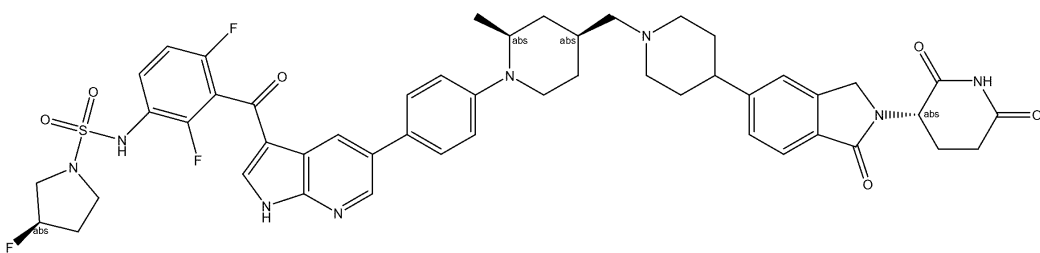
(237)、

20



(238)、

30

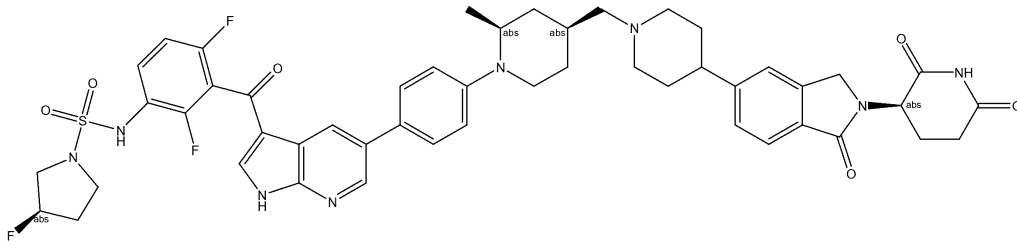


(239)、

40

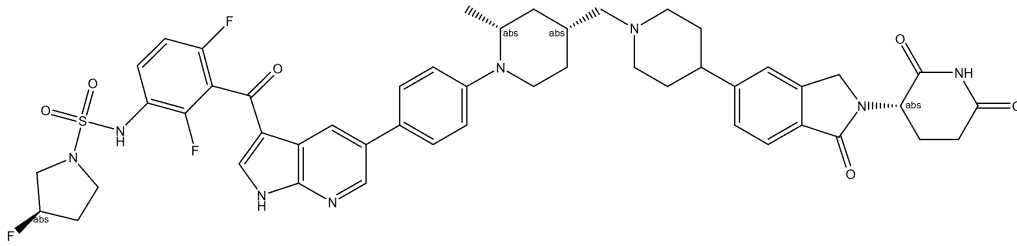
50





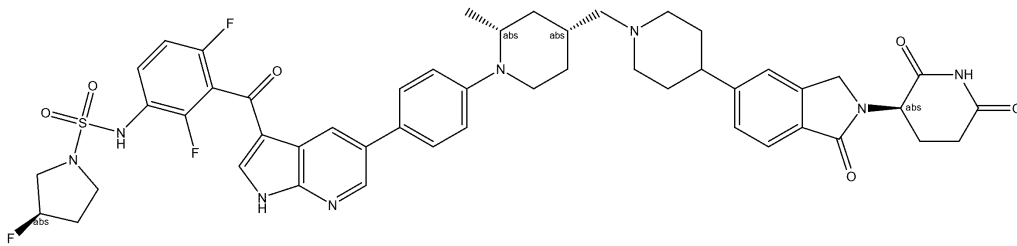
(240)、

10



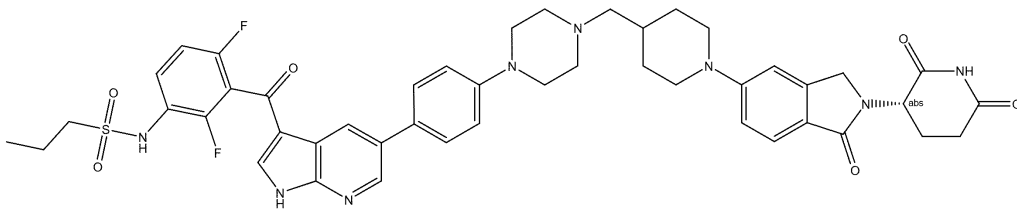
(241)、

20



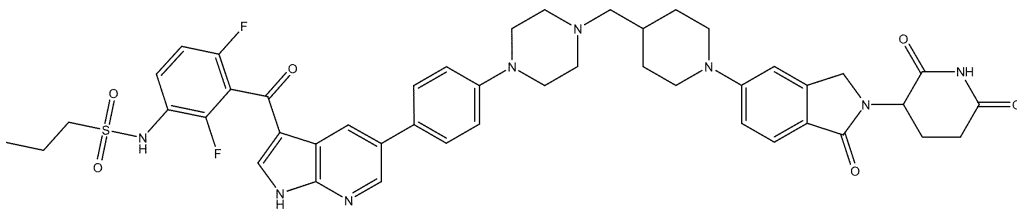
(242)、

30



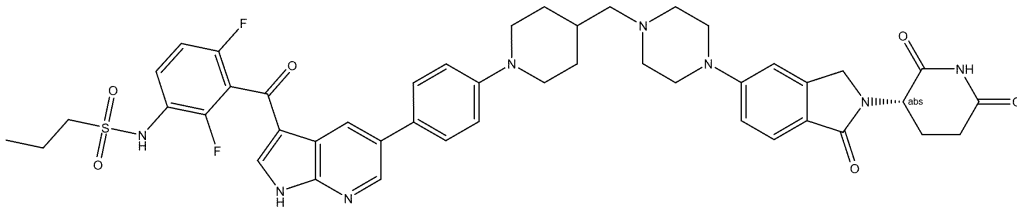
(243)、

40

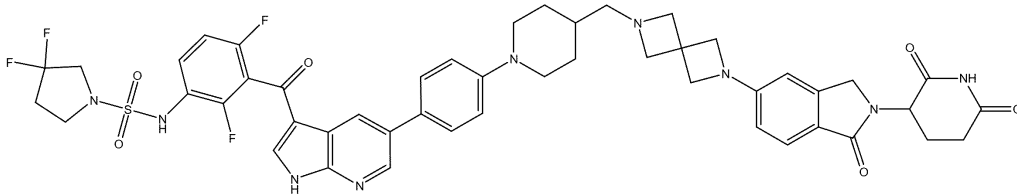


(244)、

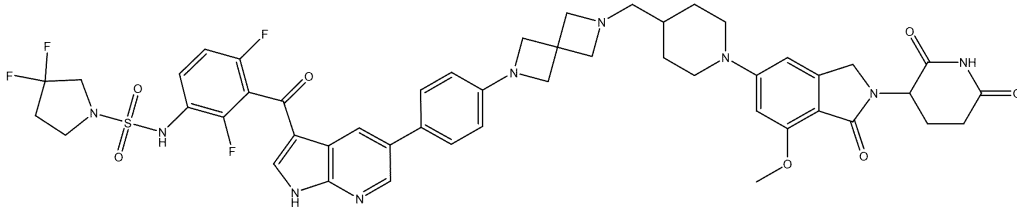
50



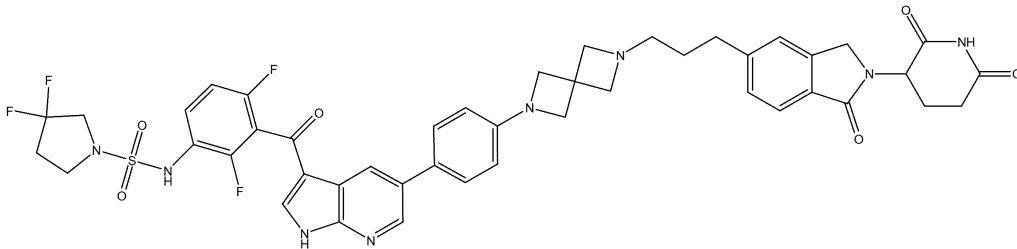
(245)、



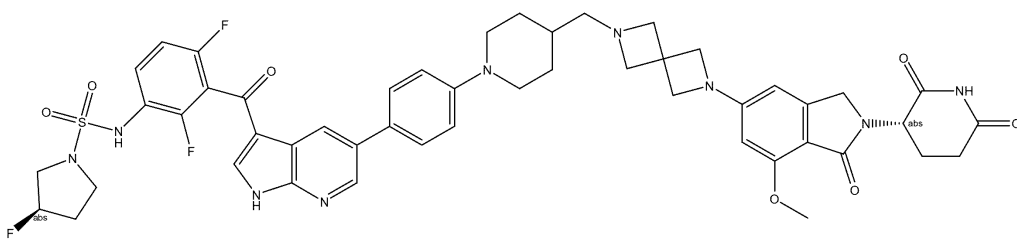
(246)、



(247)、



(248)、



(249)、

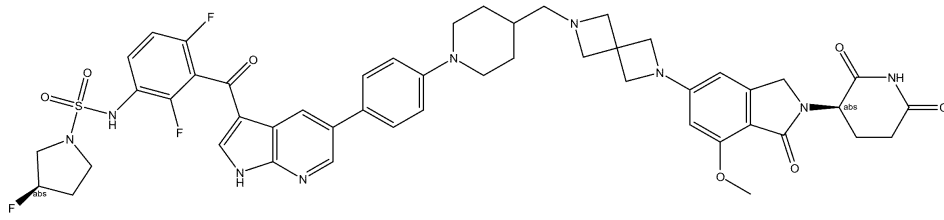
10

20

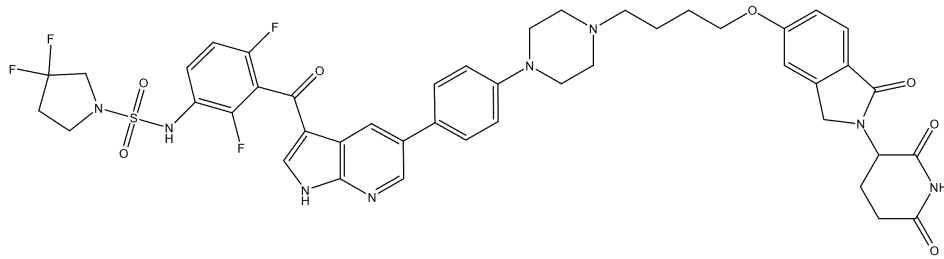
30

40

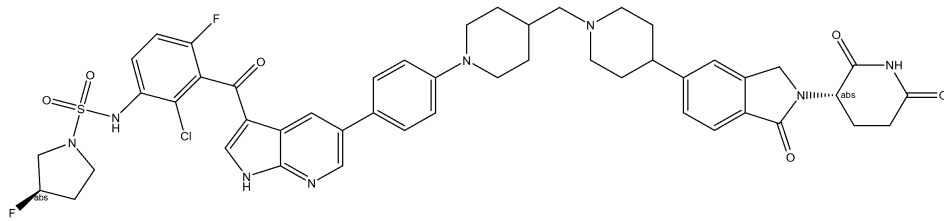
50



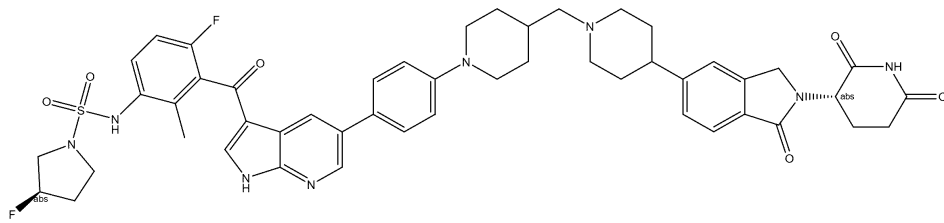
(250) 、



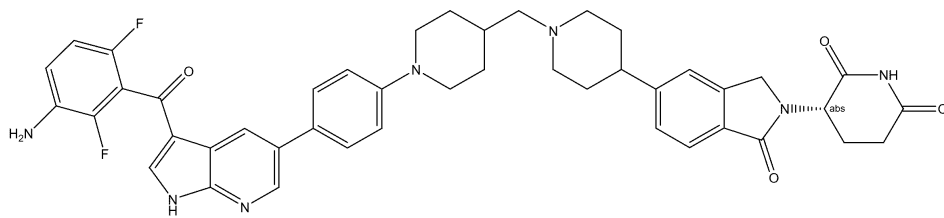
(251) 、



(252) 、



(253) 、



(254) 、

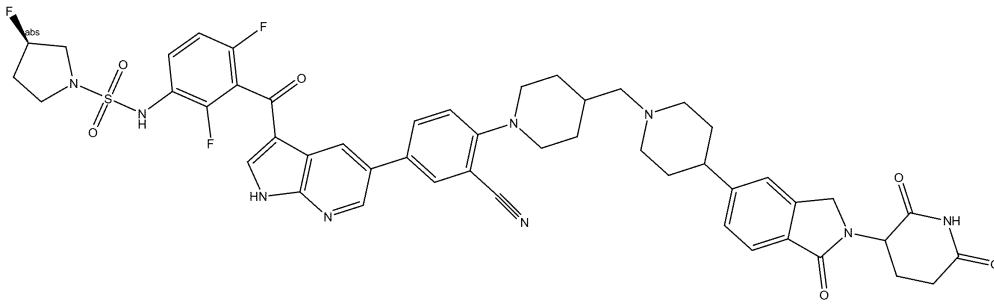
10

20

30

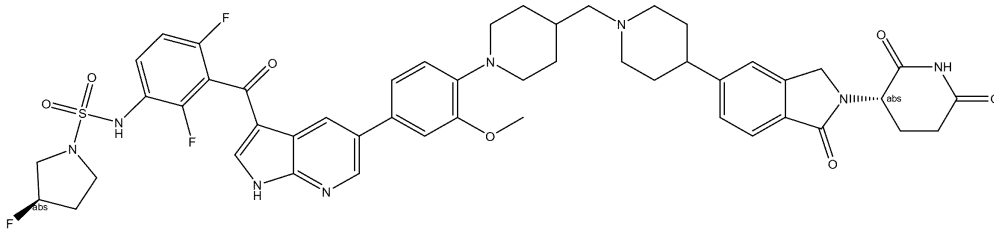
40

50



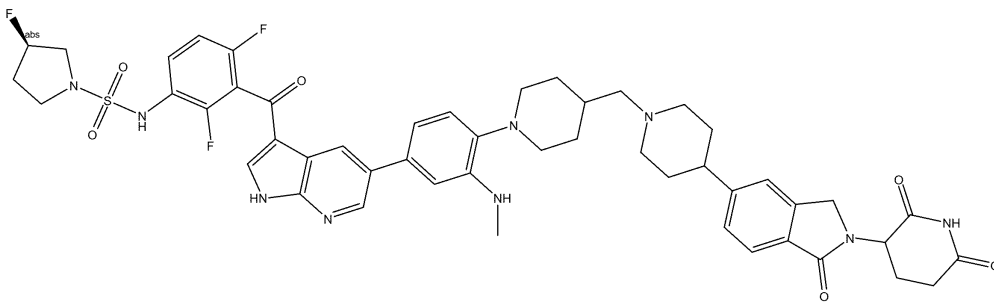
(255) 、

10



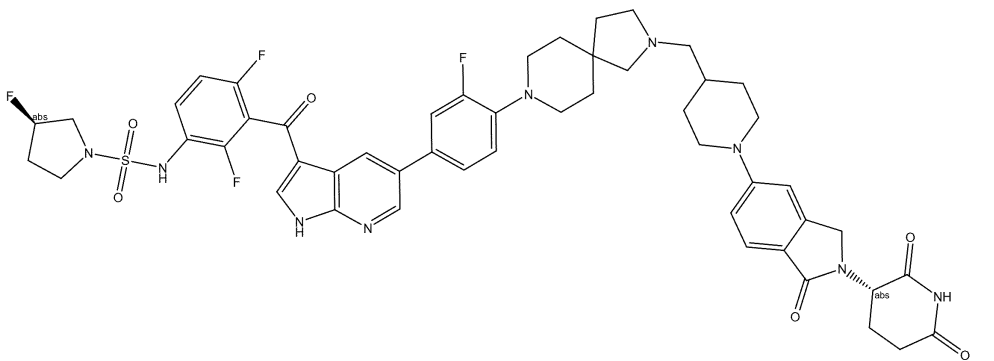
(256) 、

20



(257) 、

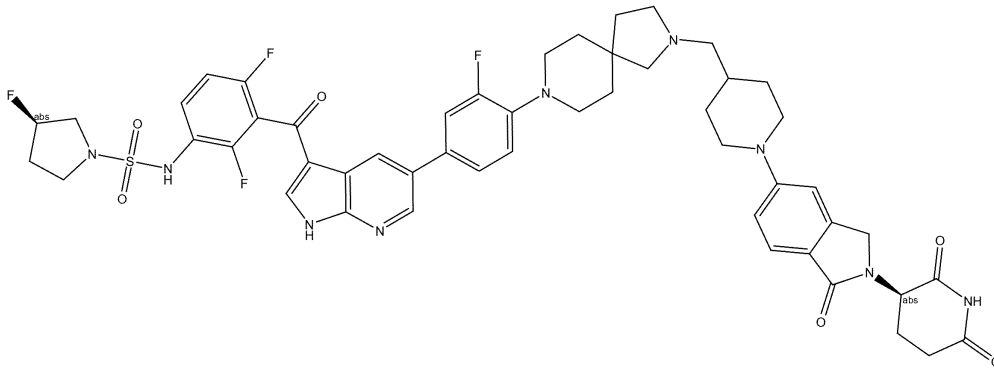
30



(258) 、

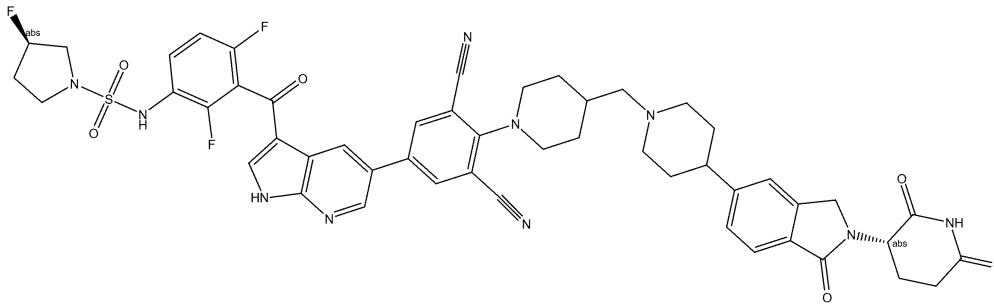
40

50



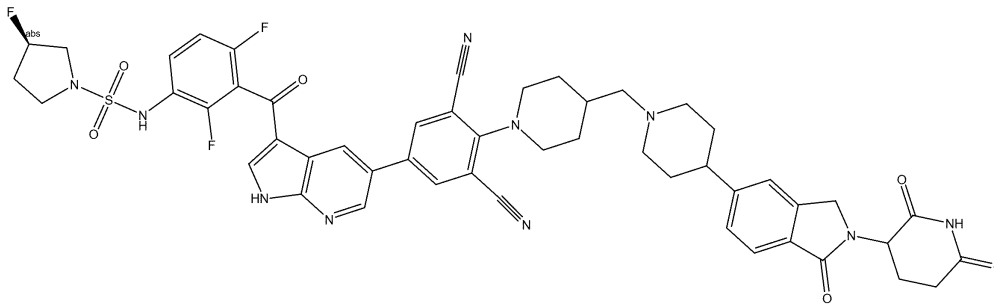
10

(259)、



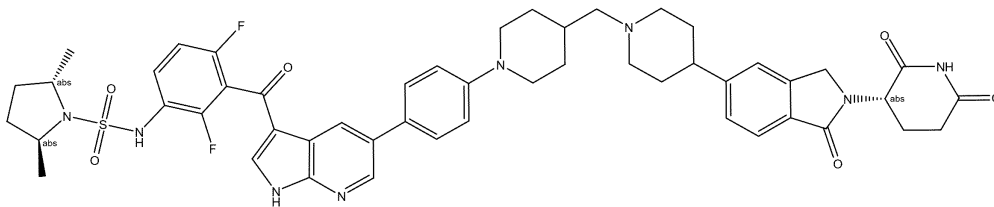
20

(260)、



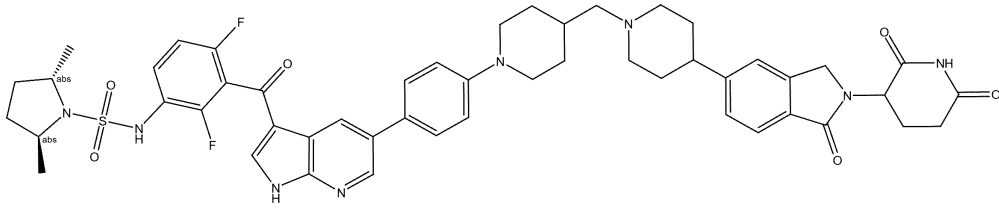
30

(261)、

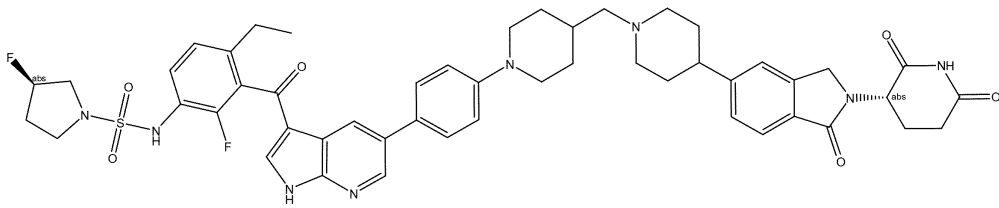
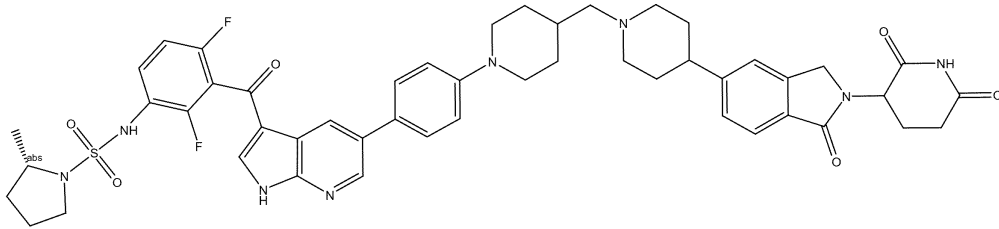


(262)、

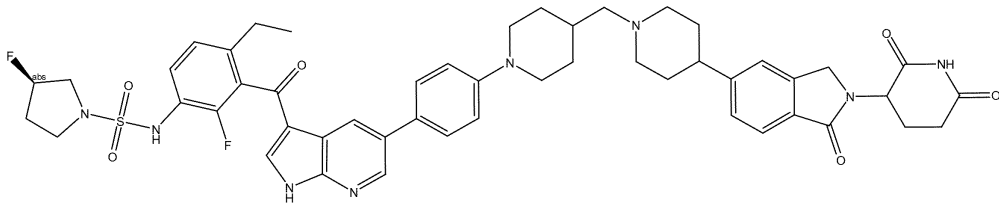
40



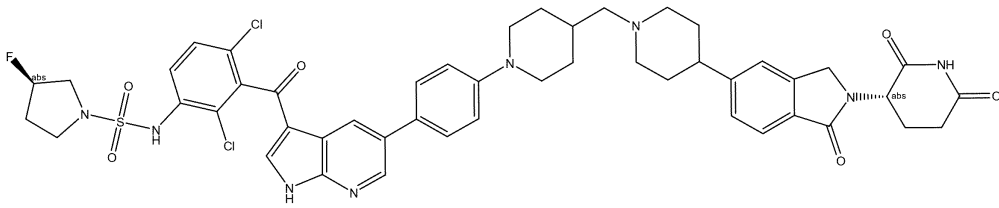
10



20

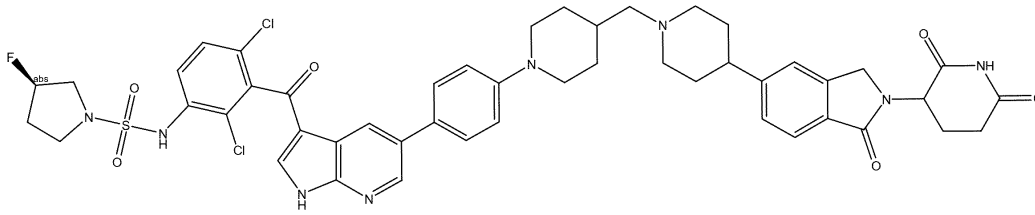


30



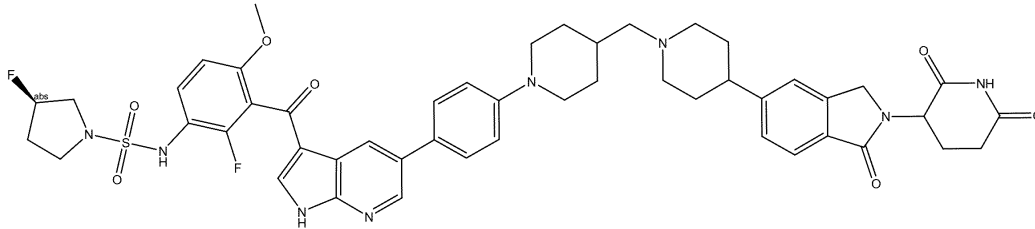
40

50

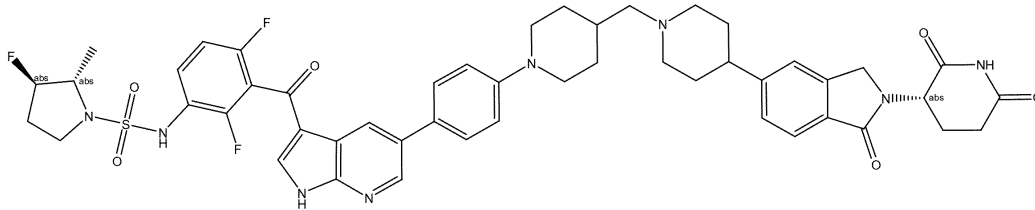


(268)、

10

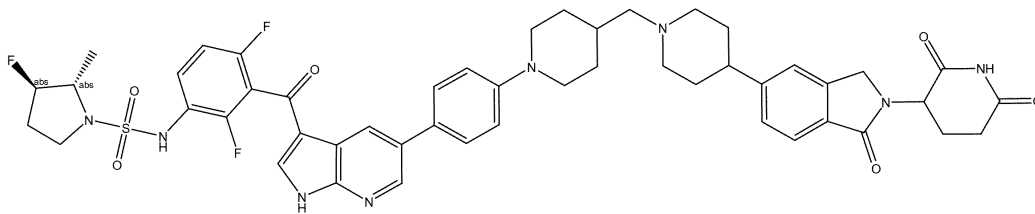


(269)、



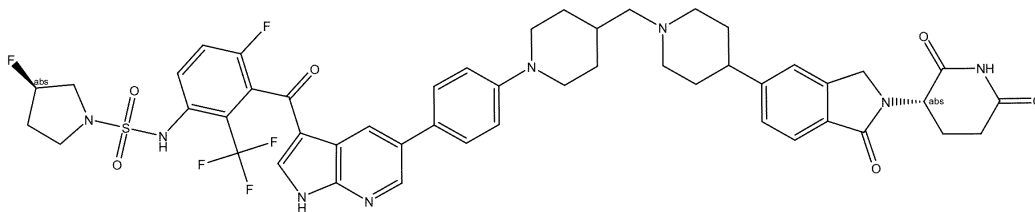
(270)

20



(271)、

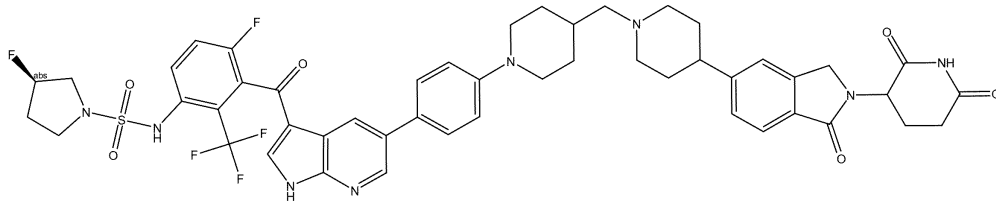
30



(272)、

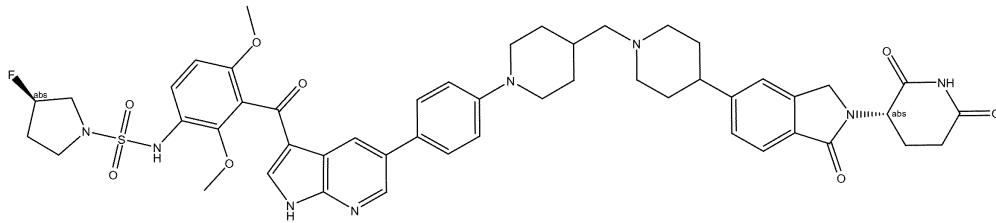
40

50



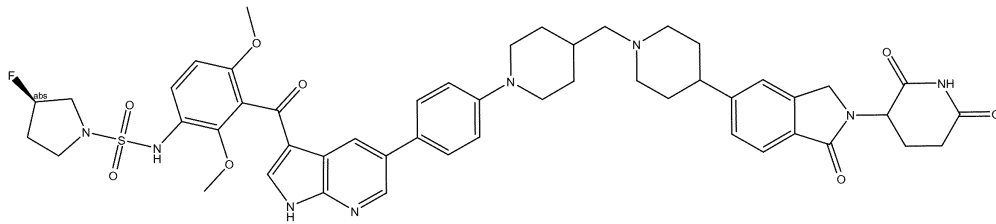
(273)、

10



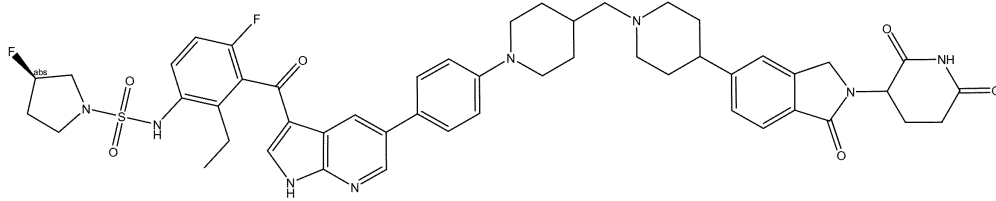
(274)、

20

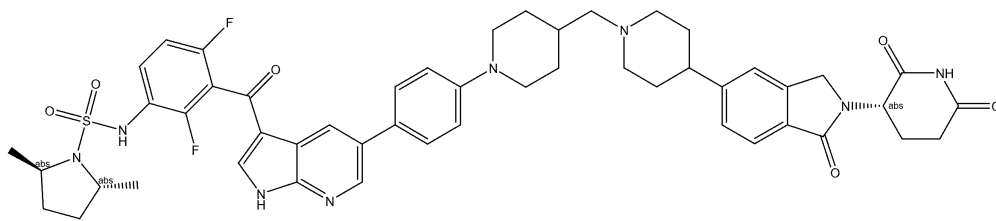


(275)、

30



(276)、

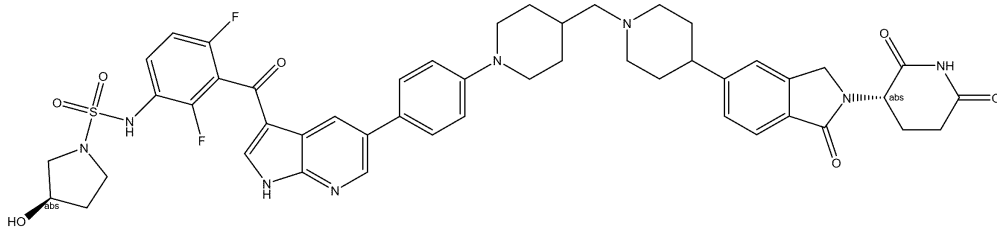


(277)、

40

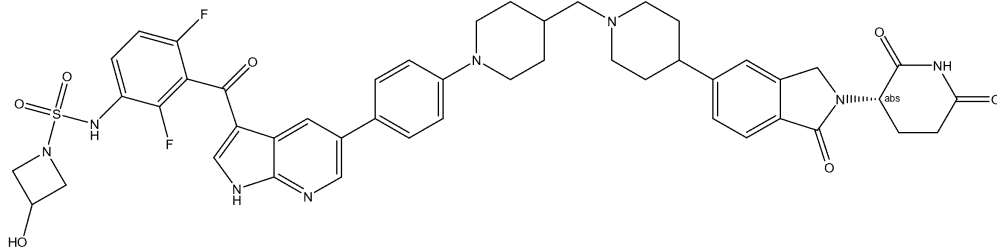
50



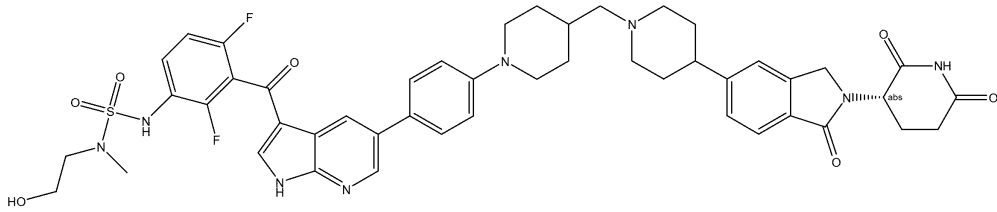


(278) 、

10

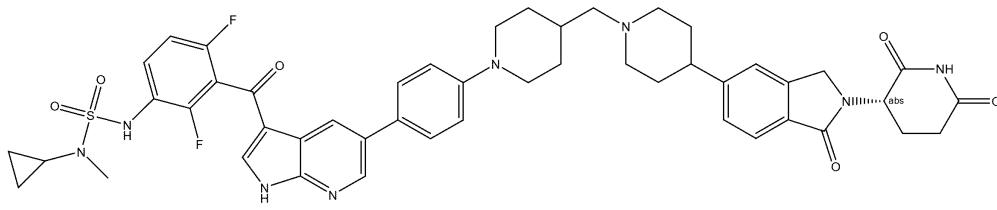


(279) 、



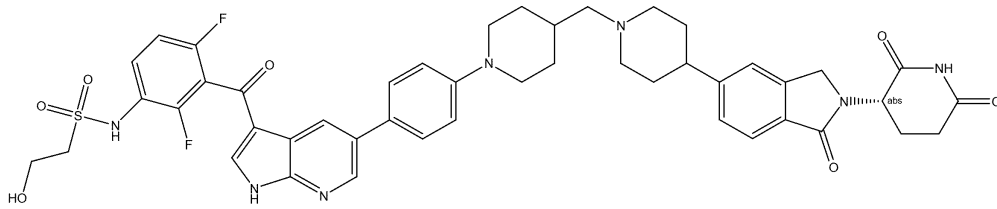
(280) 、

20



(281) 、

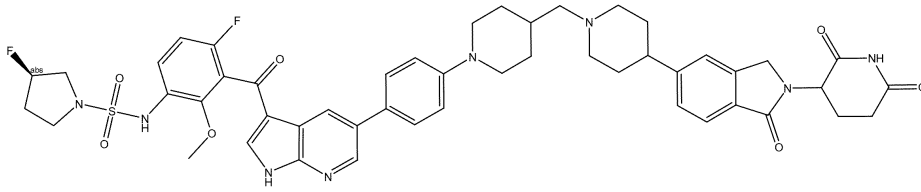
30



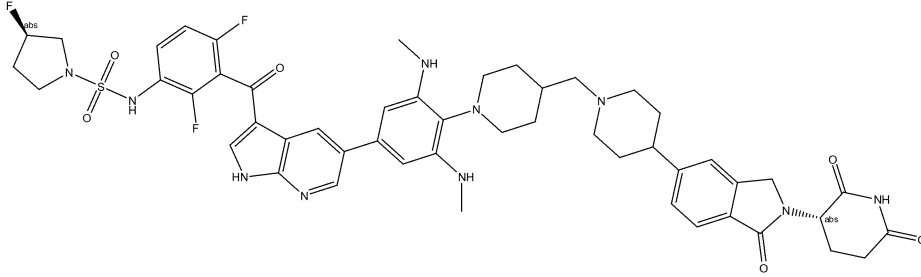
(282) 、

40

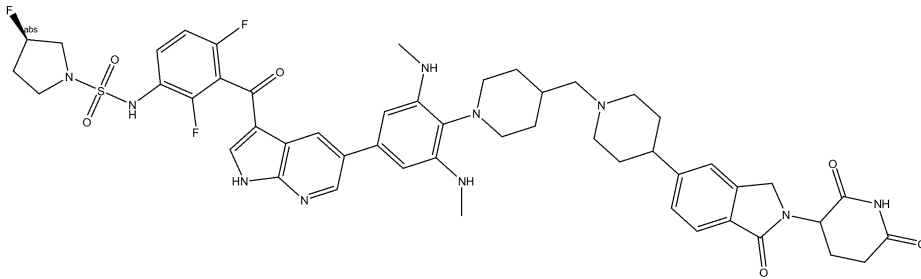
50



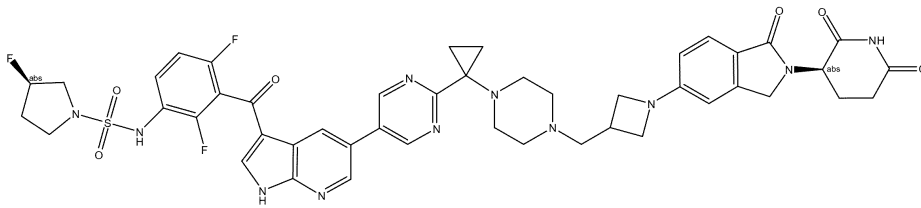
(283) 、



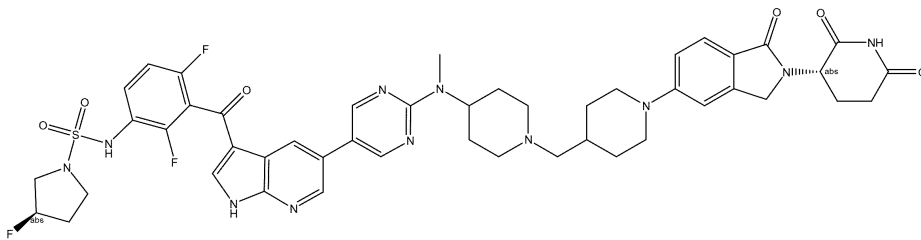
(284) 、



(285) 、



(286) 、



(287) 、

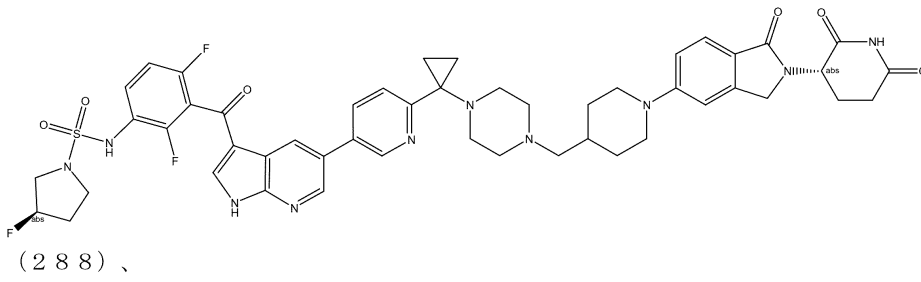
10

20

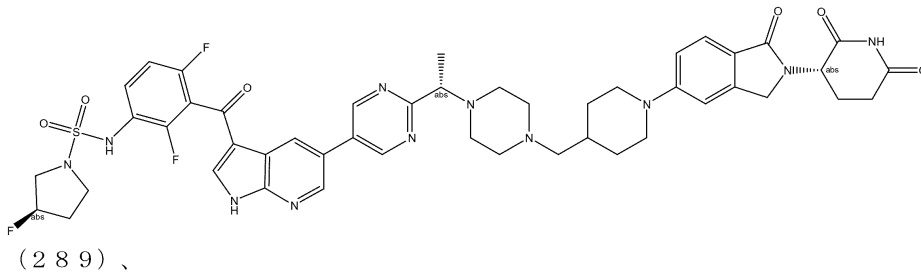
30

40

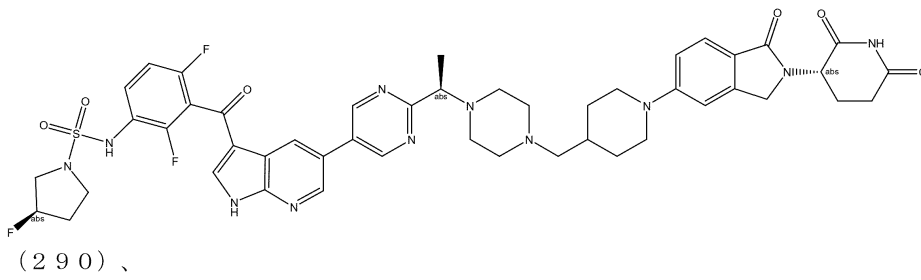
50



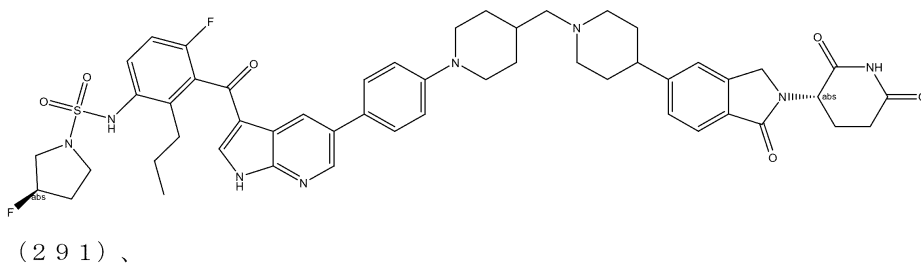
10



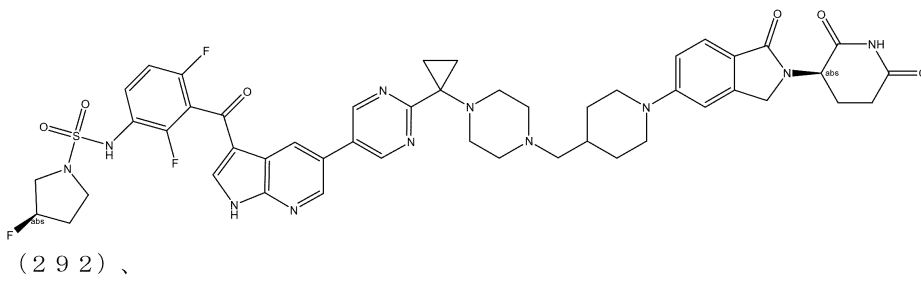
20



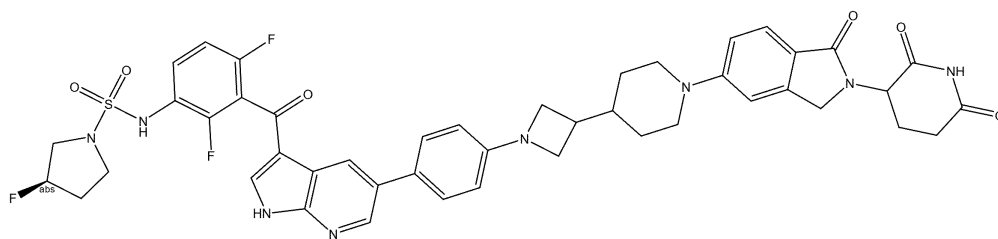
30



40

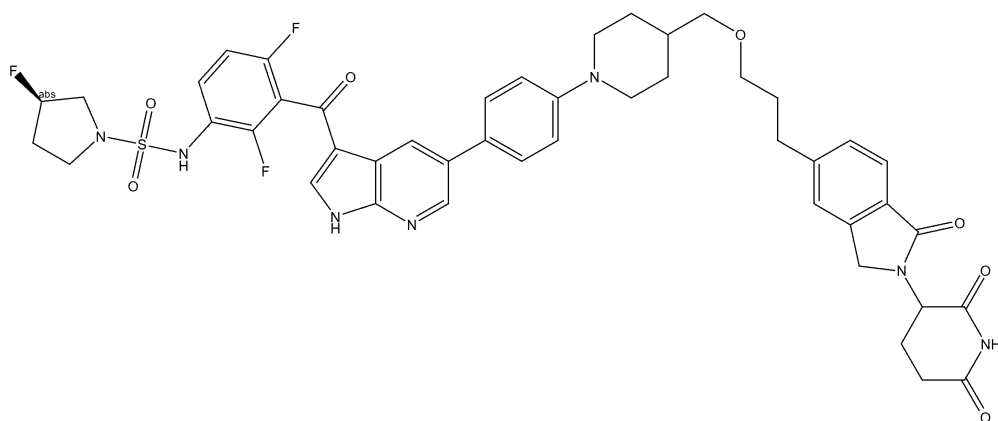


50



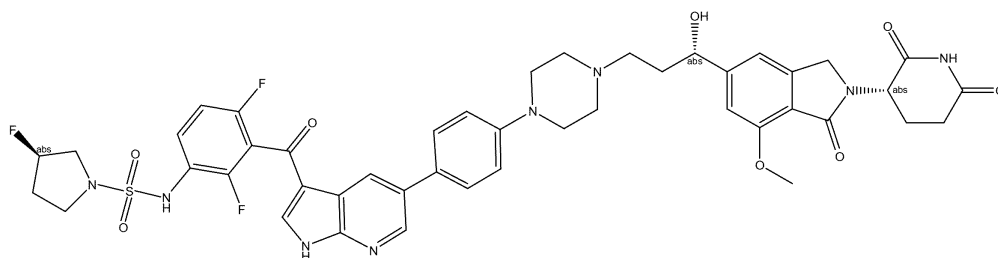
(293) 、

10



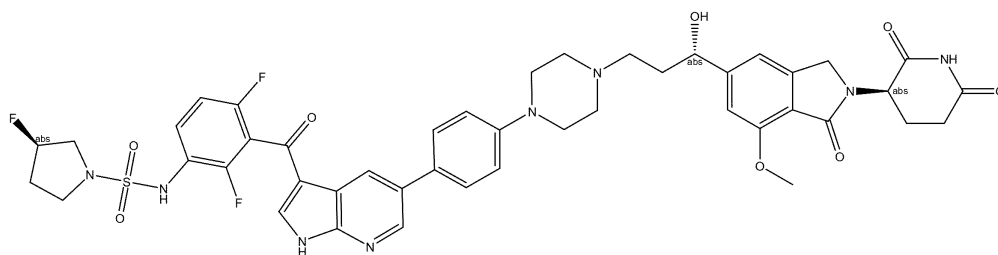
(294) 、

20



(295) 、

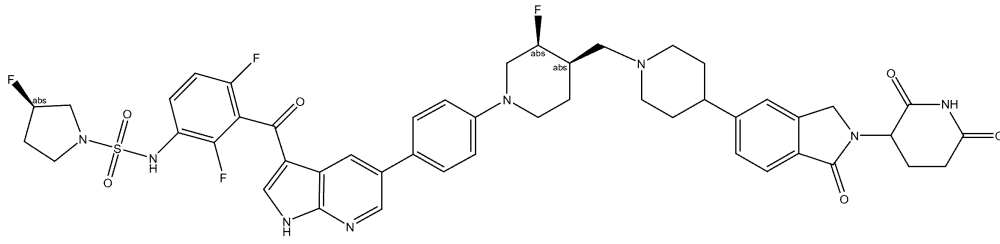
30



(296) 、

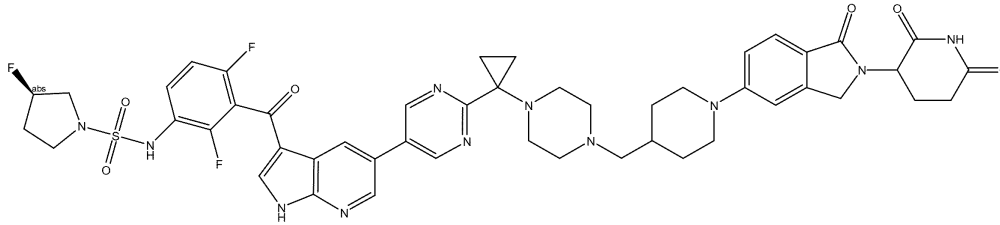
40

50



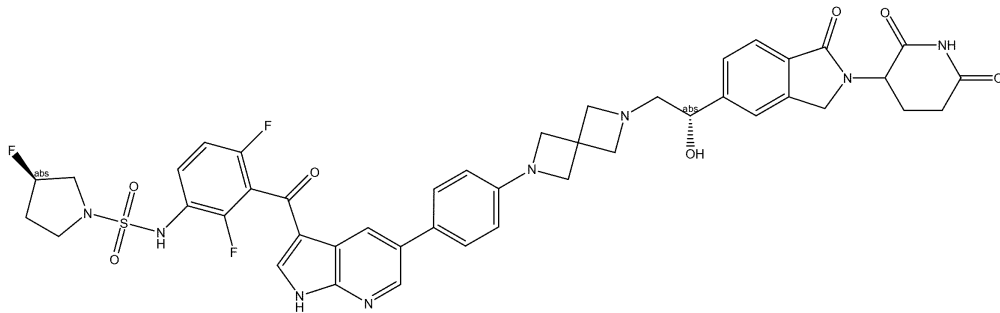
(297) 、

10



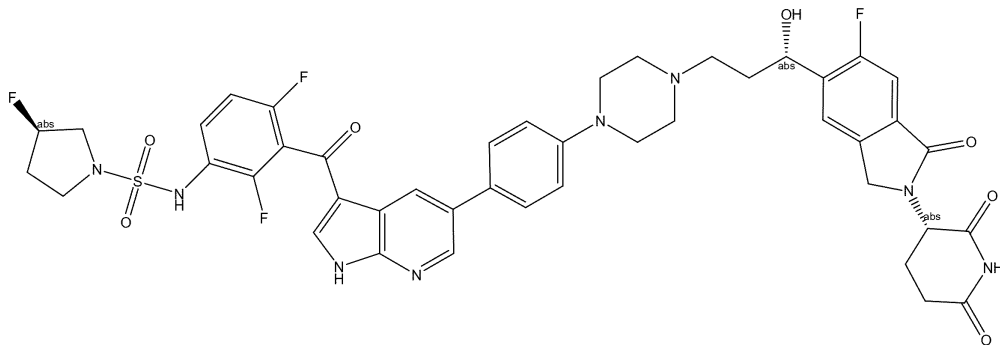
(298) 、

20



(299) 、

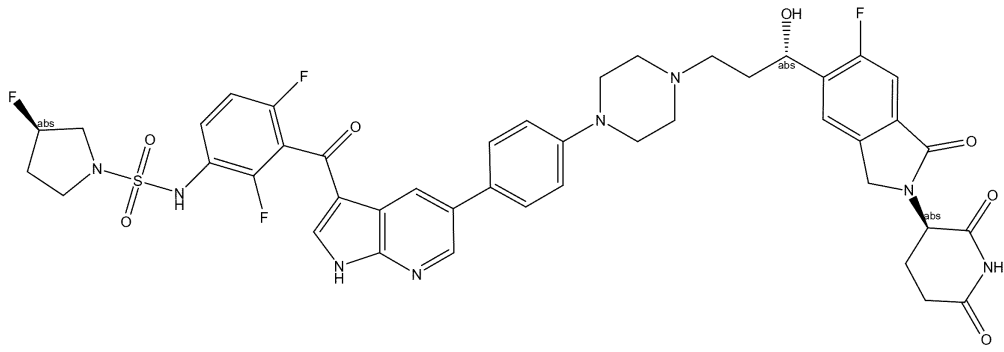
30



(300) 、

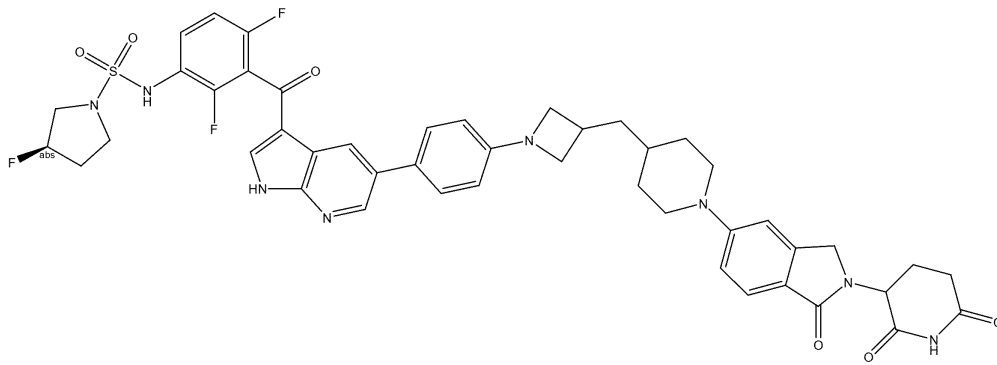
40

50



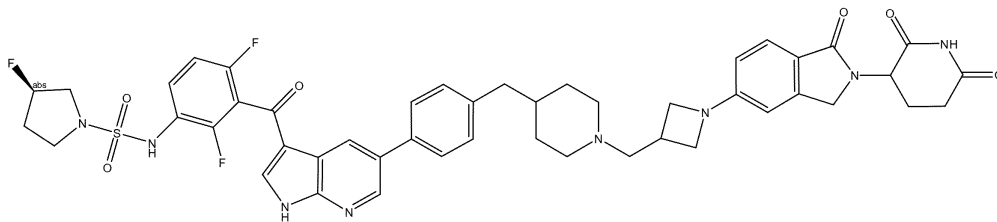
10

(301) 、



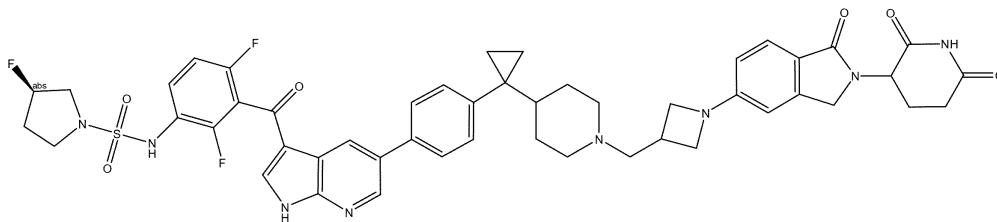
20

(302) 、



30

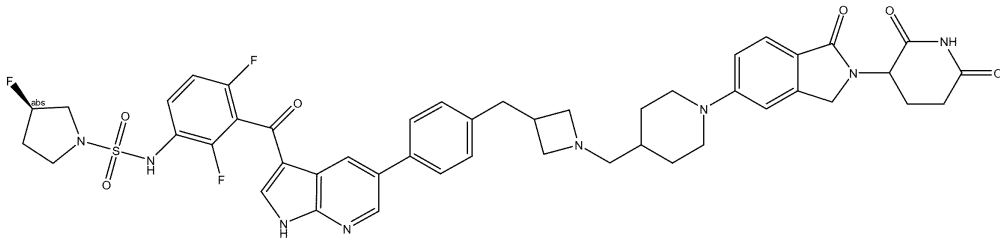
(303) 、



(304) 、

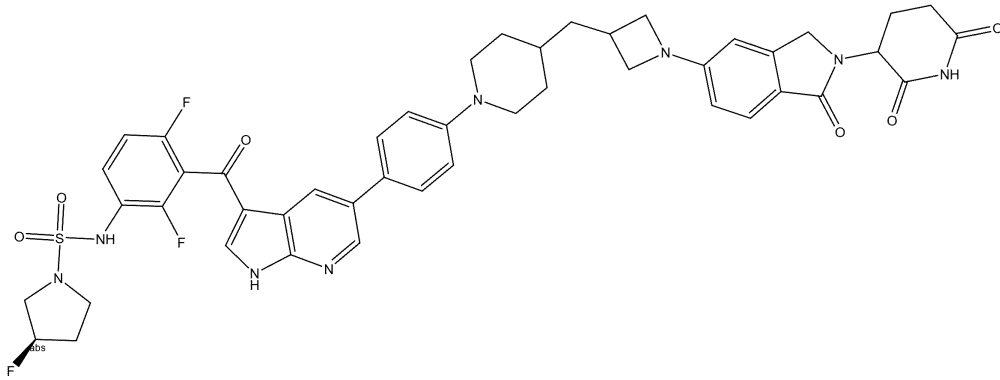
40

50



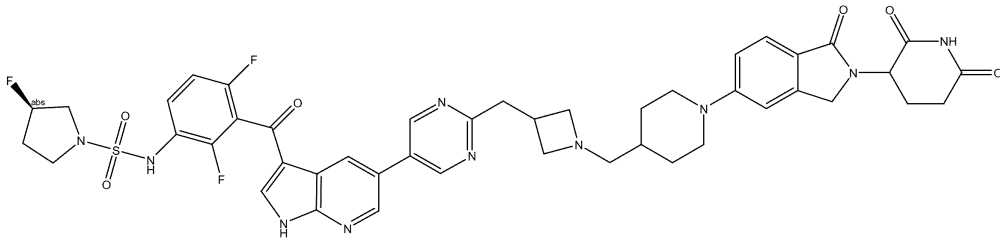
(305) 、

10



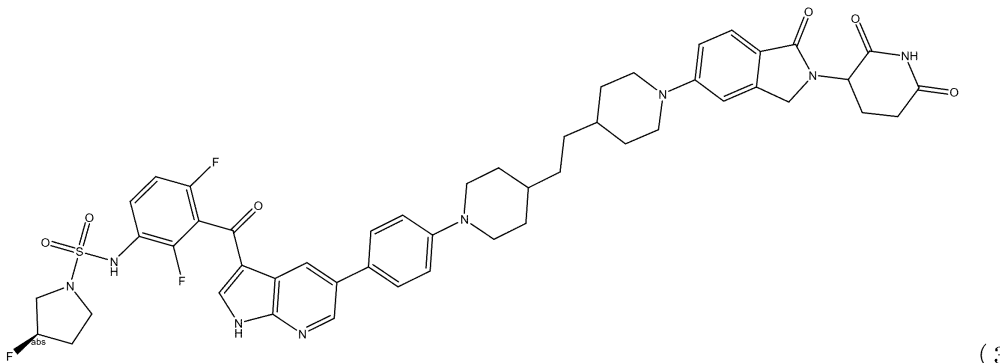
(306) 、

20



(307) 、

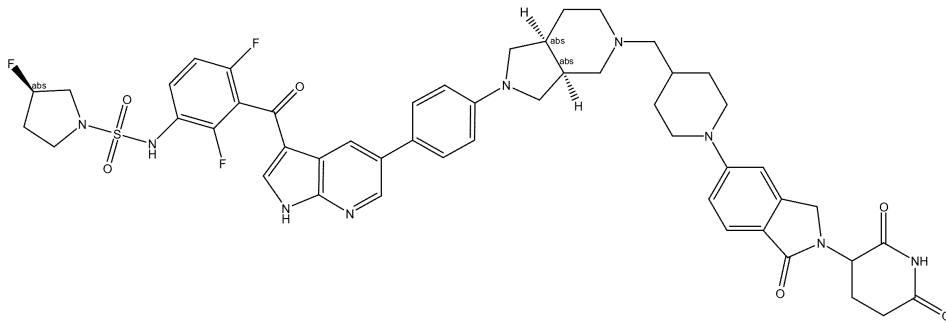
30



08) 、

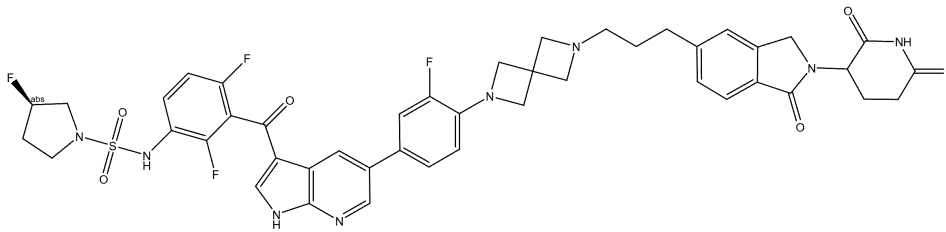
(3

40



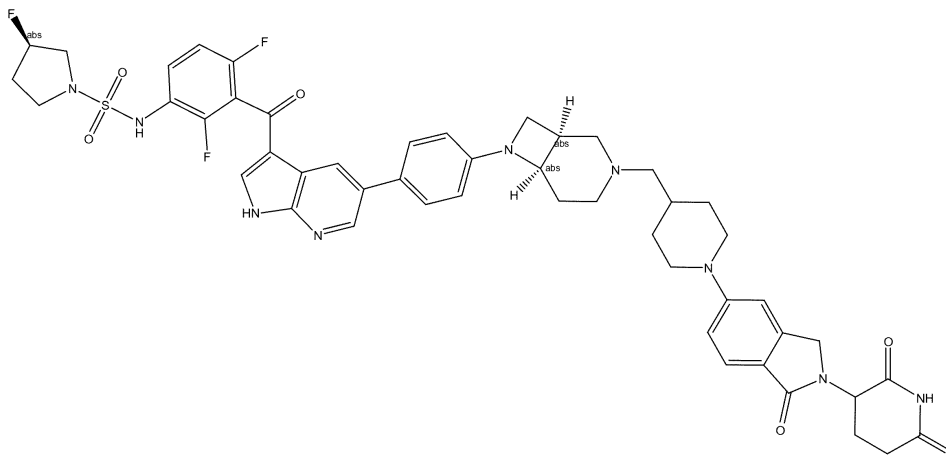
10

(309)、



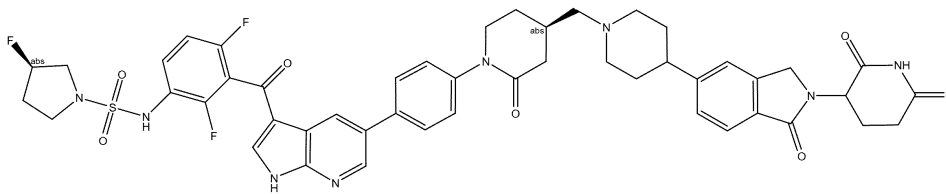
20

(310)、



30

(311)、

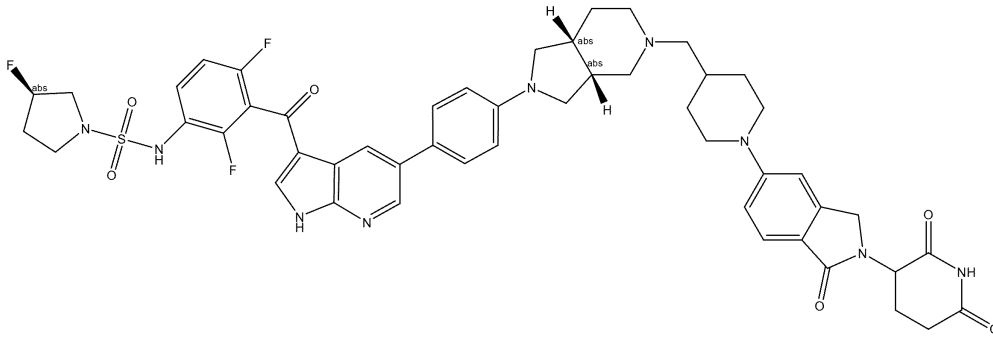


(312)、

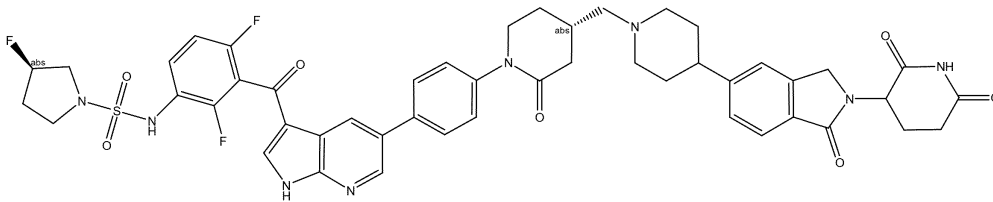
40

50

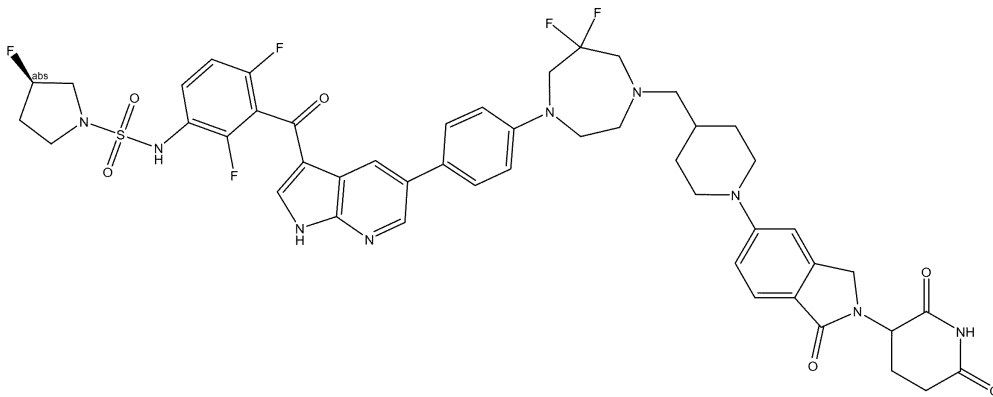




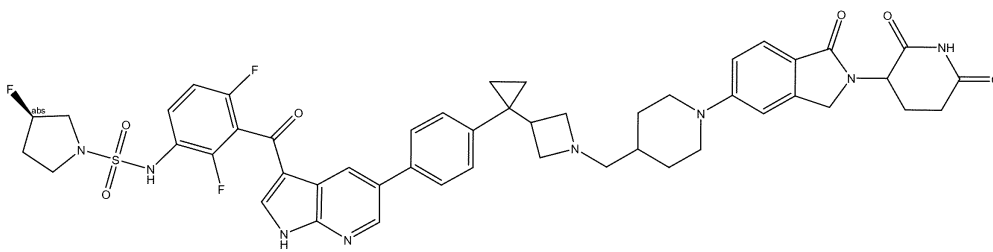
10



20

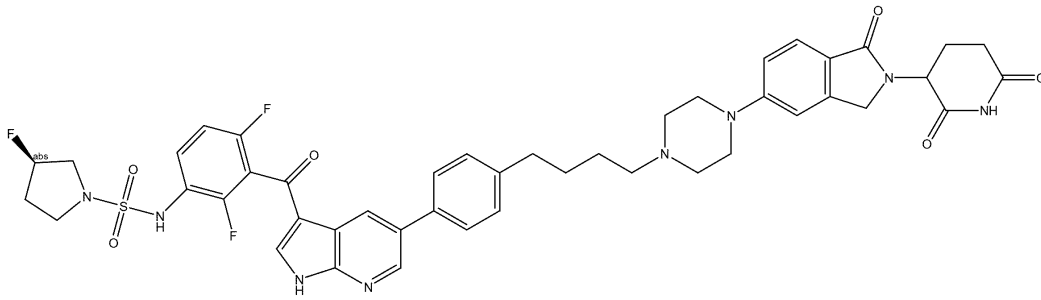


30



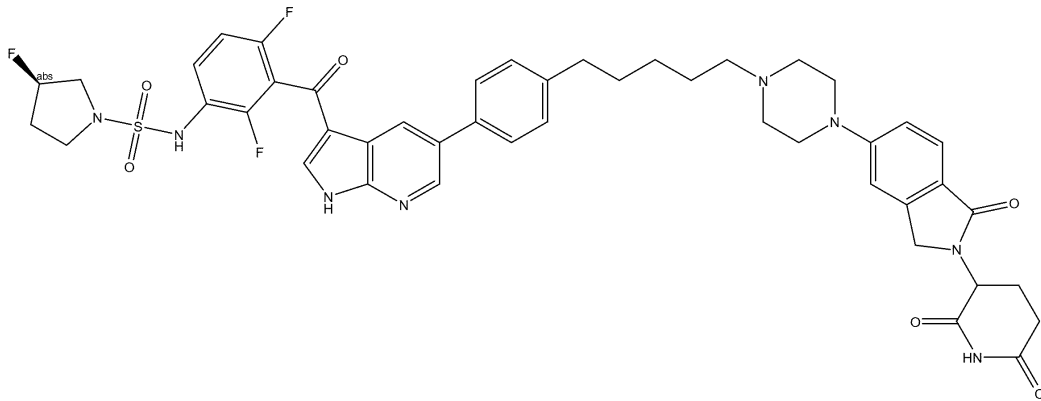
40

50



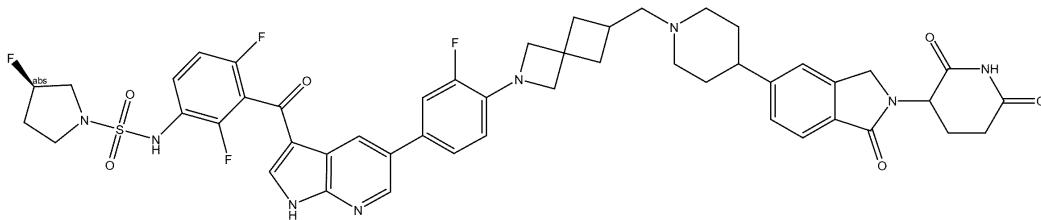
10

(317)、



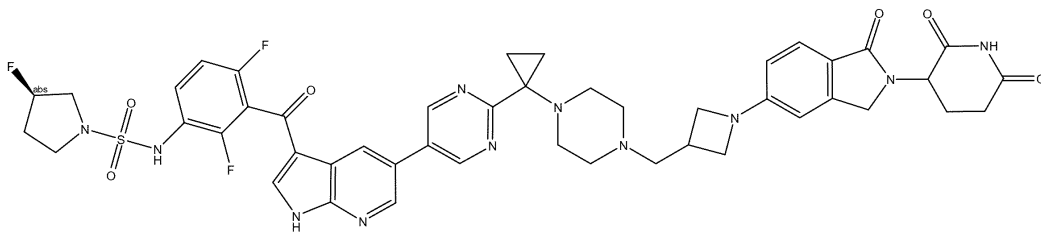
20

(318)、



30

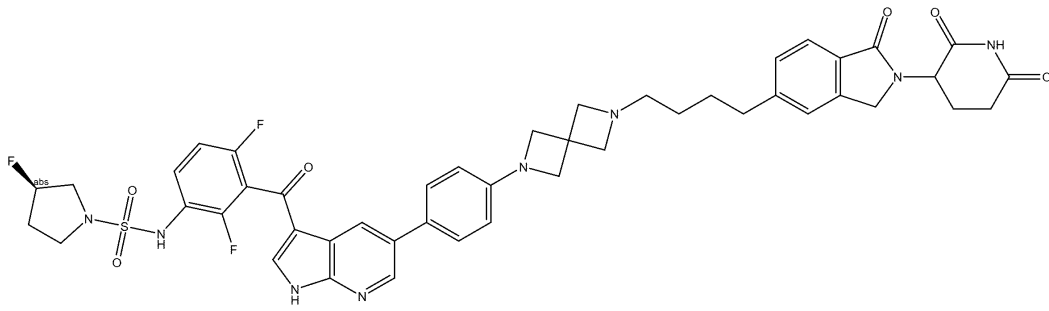
(319)、



40

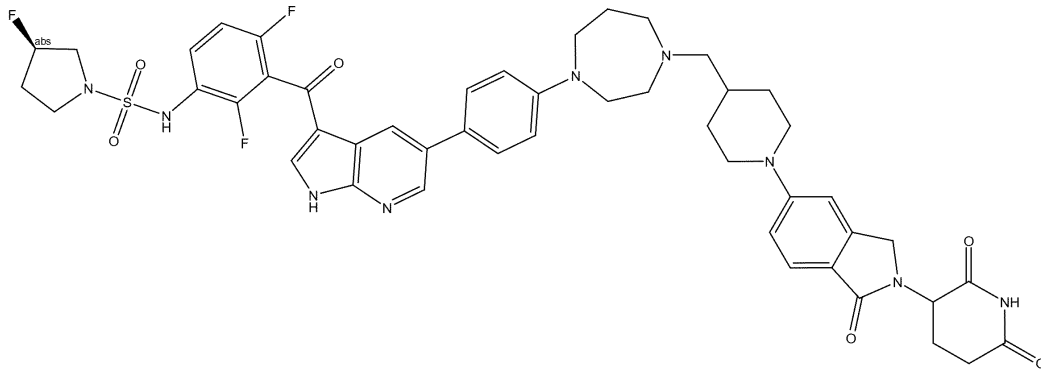
(320)、

50



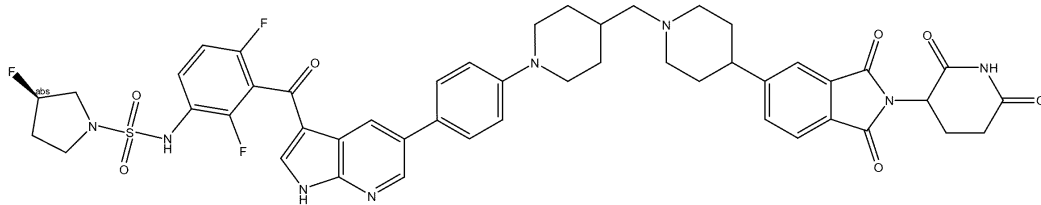
10

(321) 、



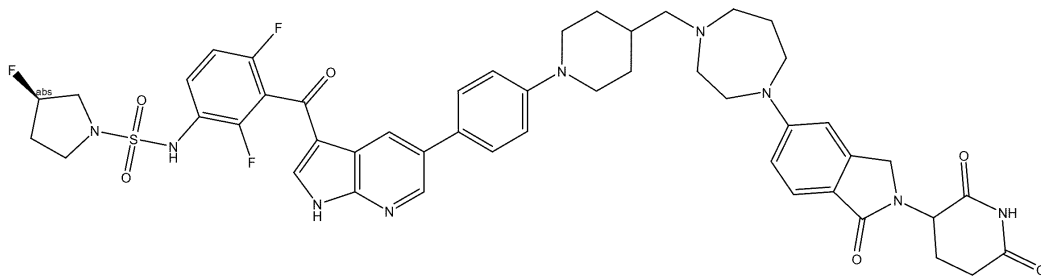
20

(322) 、



30

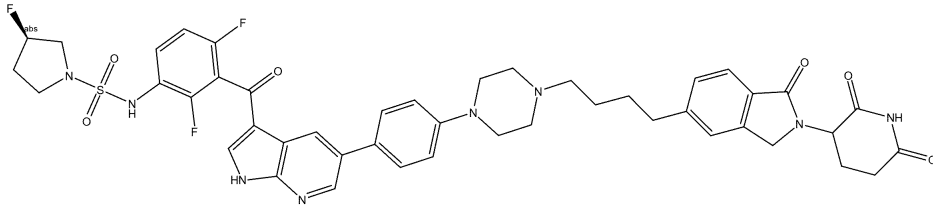
(323) 、



40

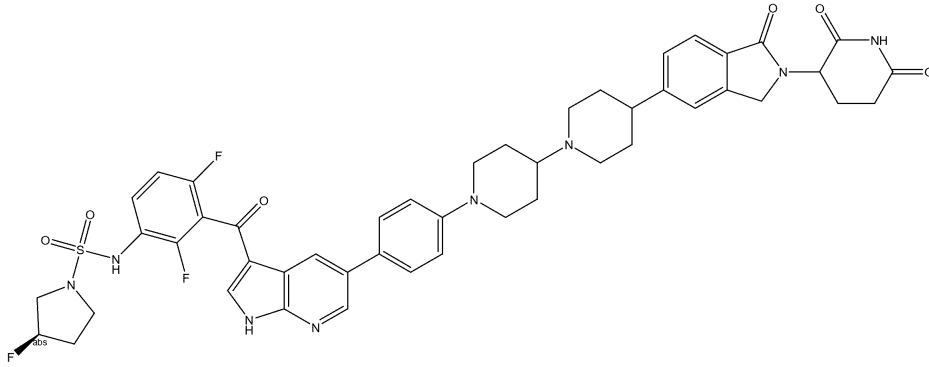
(324) 、

50



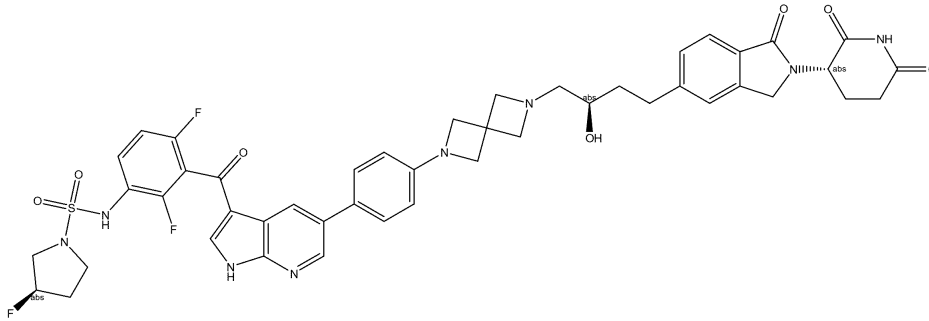
( 3 2 5 ) 、

10



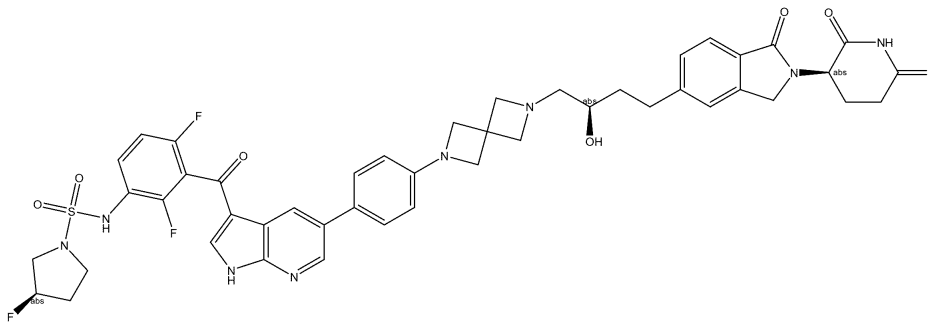
( 3 2 6 ) 、

20



( 3 2 7 ) 、

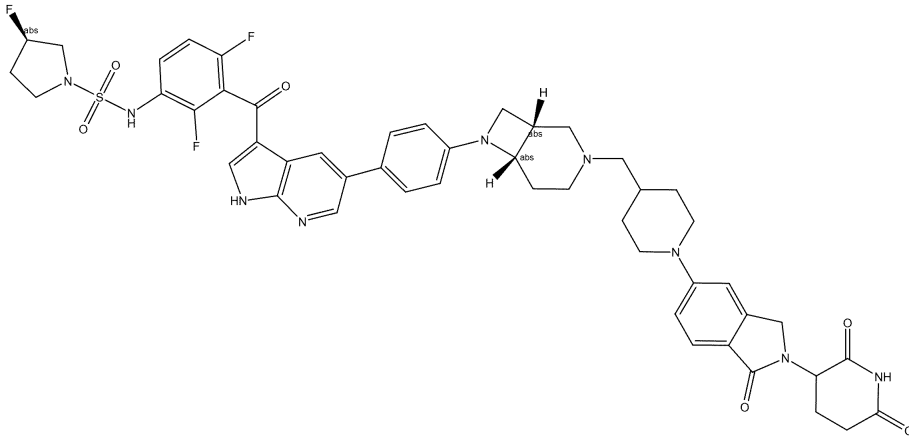
30



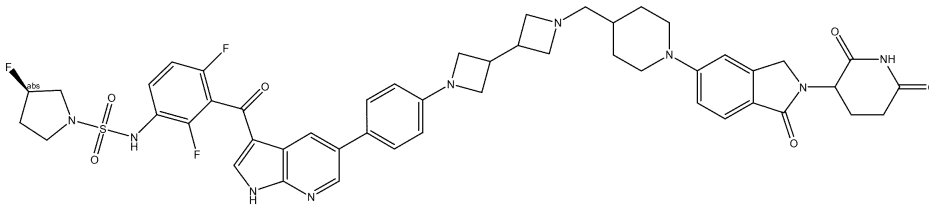
( 3 2 8 ) 、

40

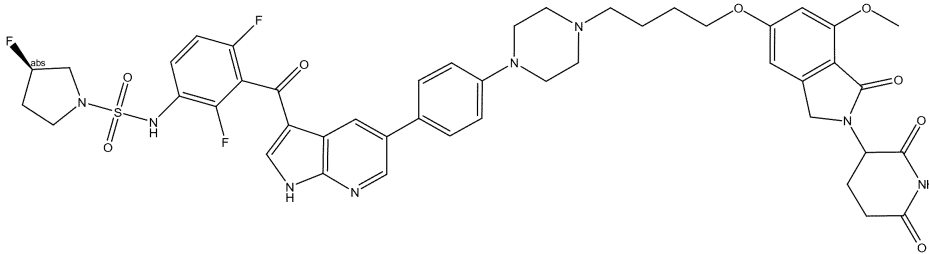
50



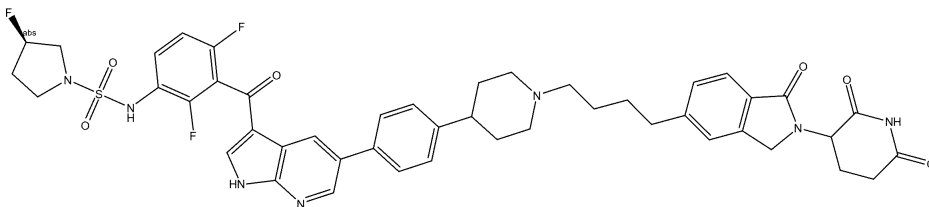
(329) 、



(330) 、



(331) 、



(332) 、

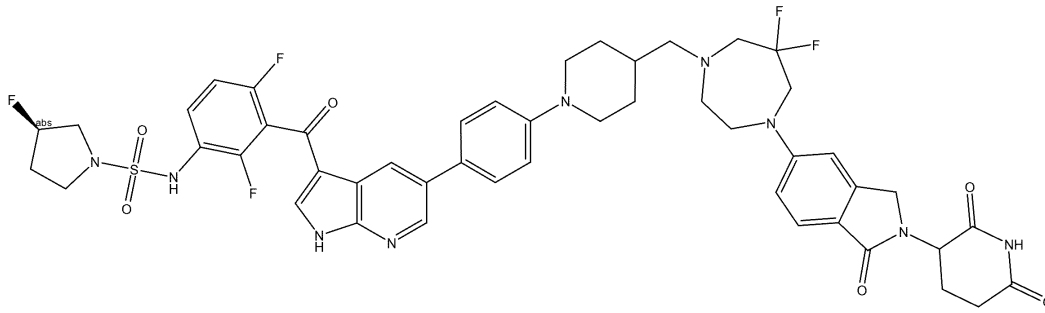
10

20

30

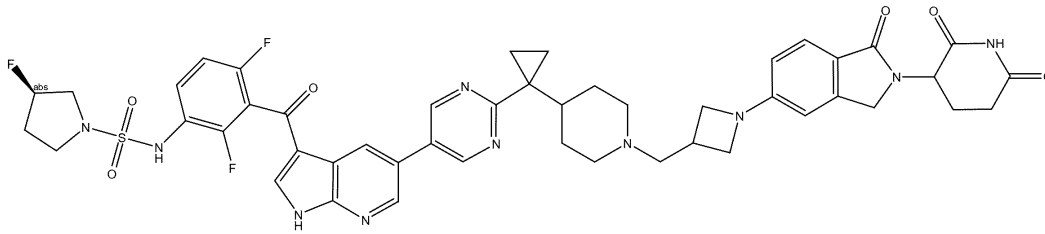
40

50



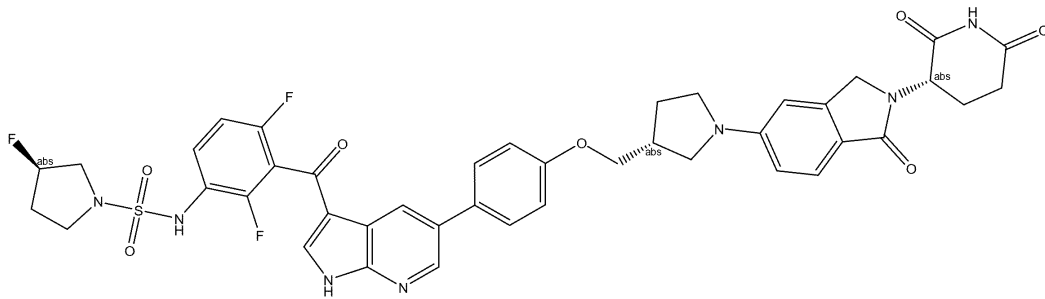
(333) 、

10



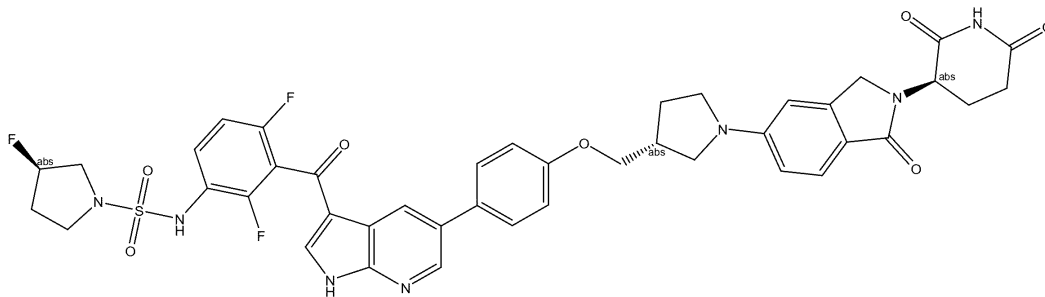
(334) 、

20



(335) 、

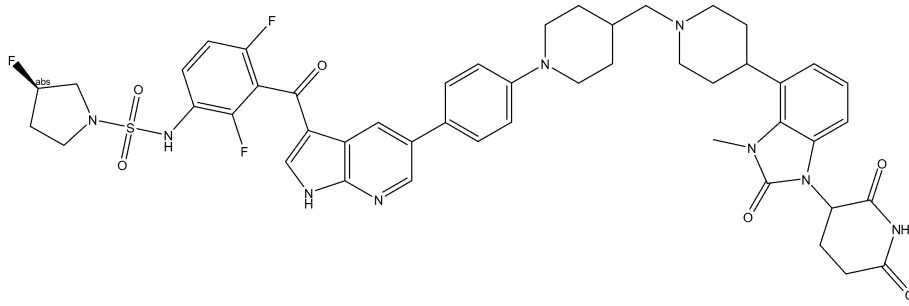
30



(336) 、

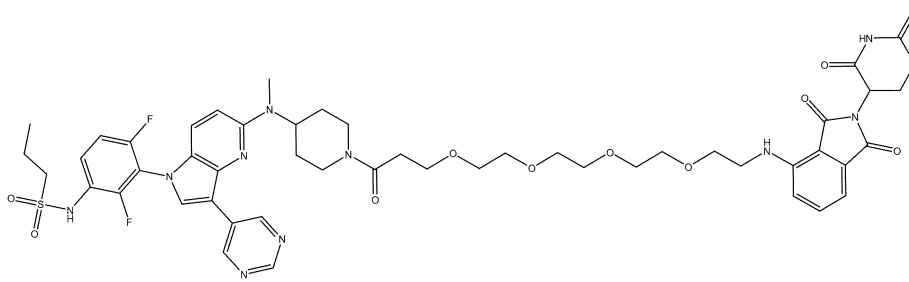
40

50



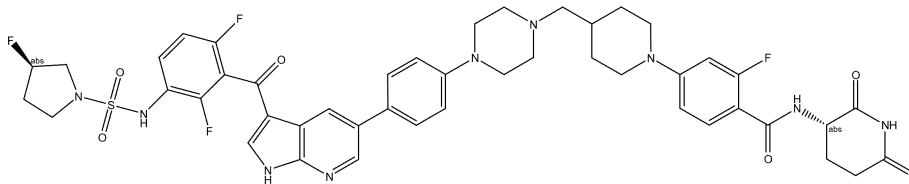
( 3 3 7 ) 、

10

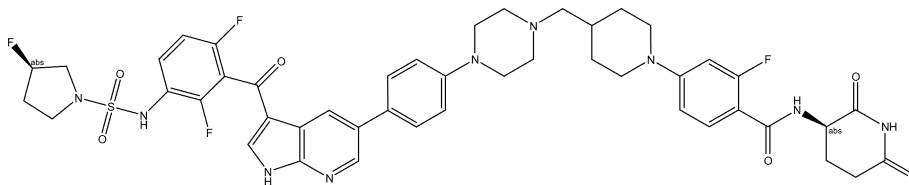


( 3 3 8 ) 、

20

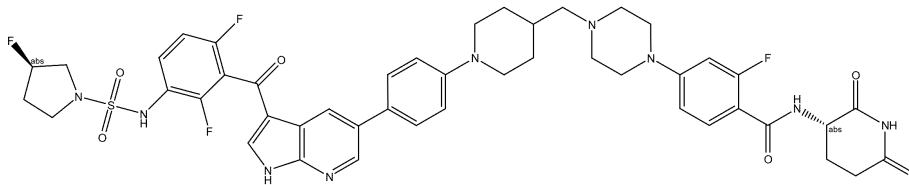


( 3 3 9 ) 、



( 3 4 0 ) 、

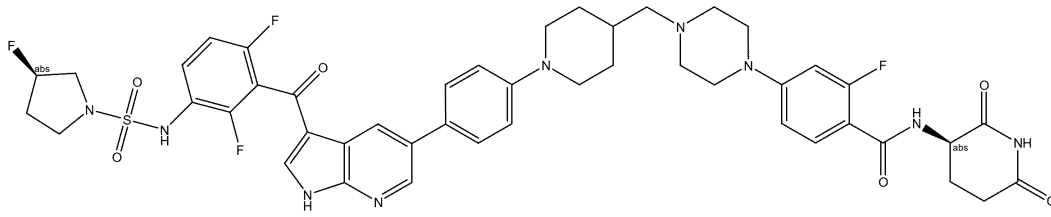
30



( 3 4 1 ) 、

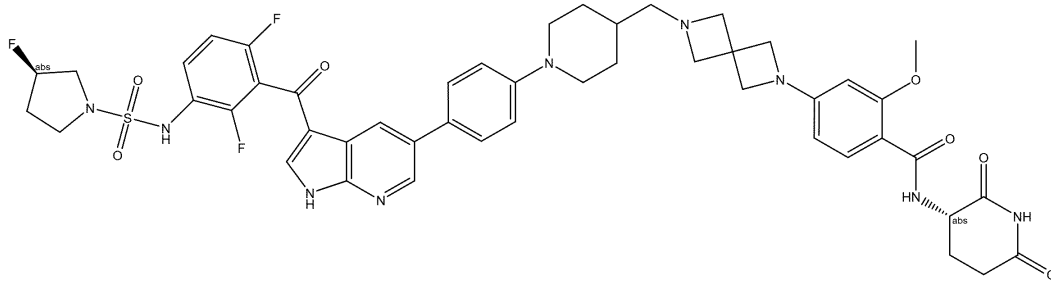
40

50



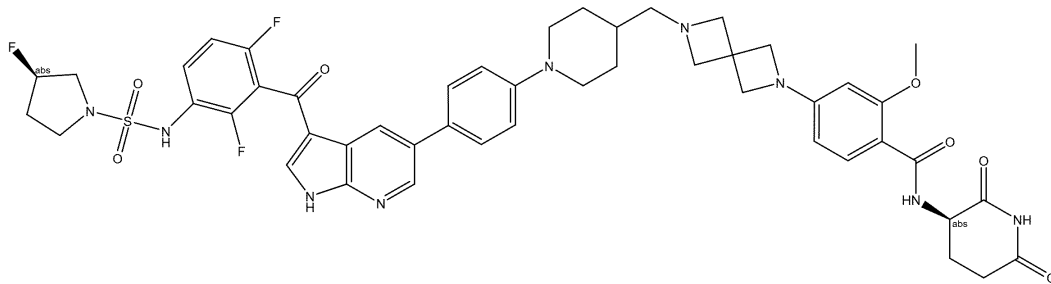
(342) 、

10



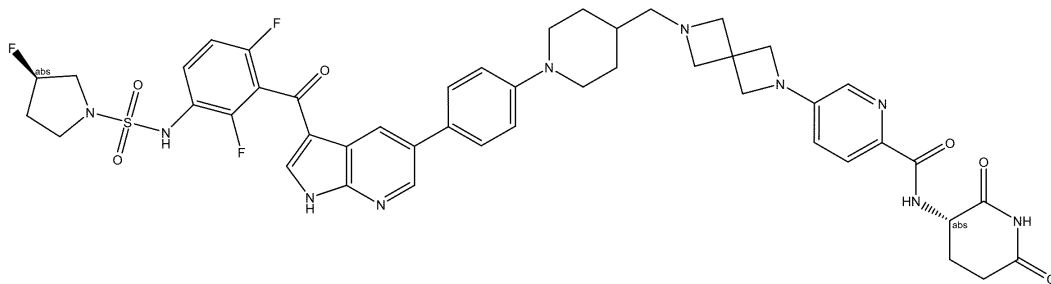
(343) 、

20



(344) 、

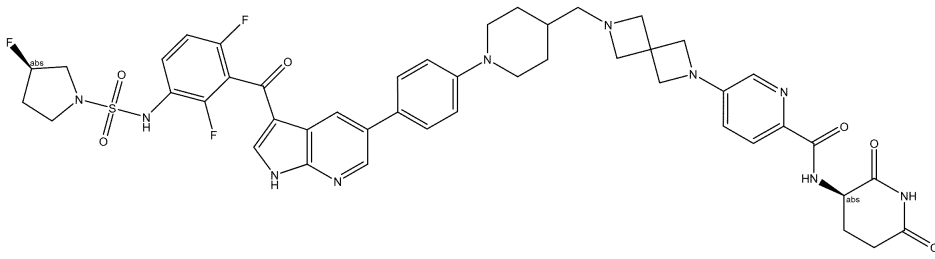
30



(345) 、

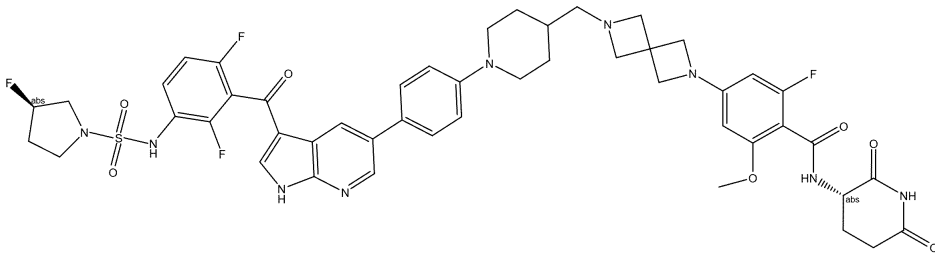
40





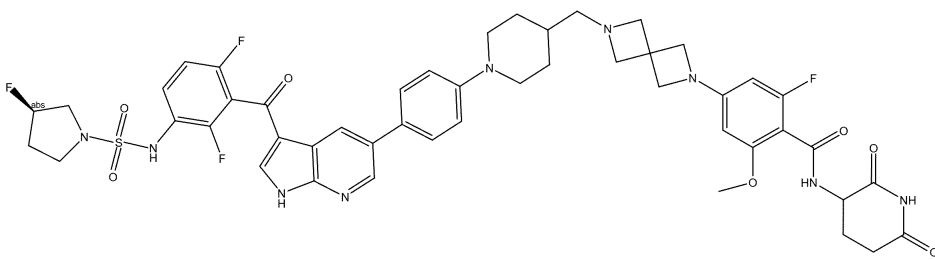
(346)、

10



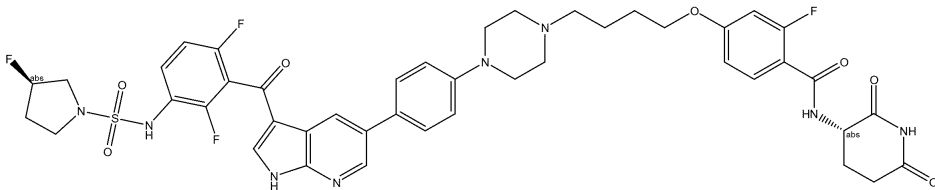
(347)、

20



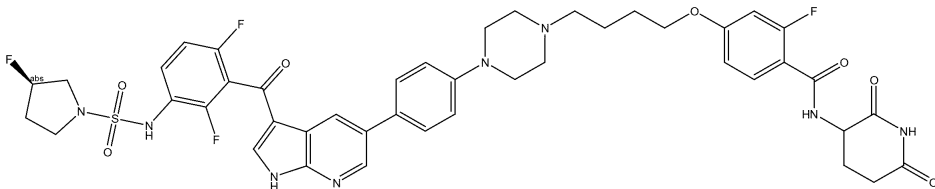
(348)、

30



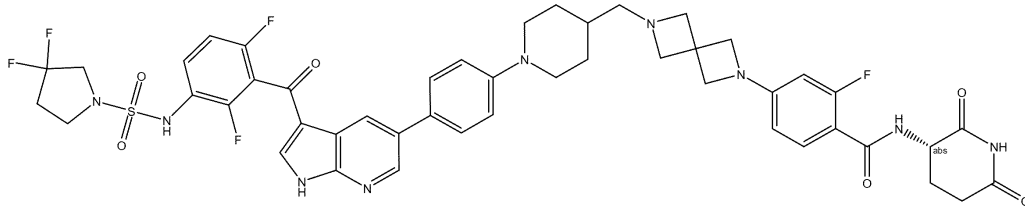
(349)、

40



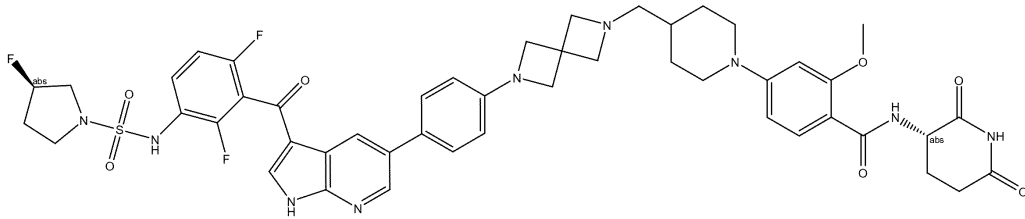
(350)、

50

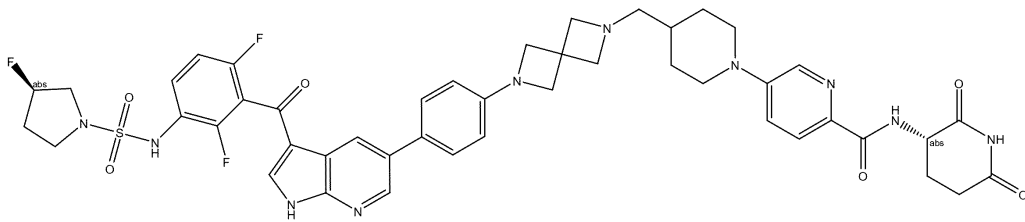


(351)、

10

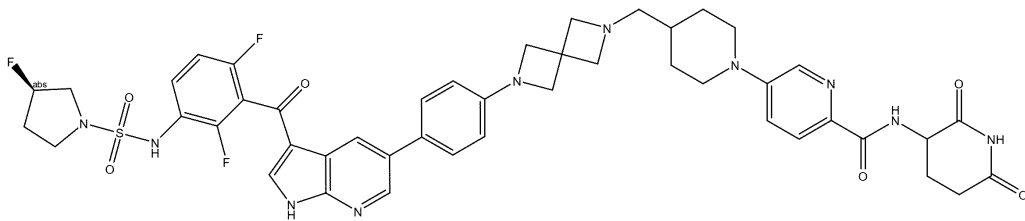


(352)、



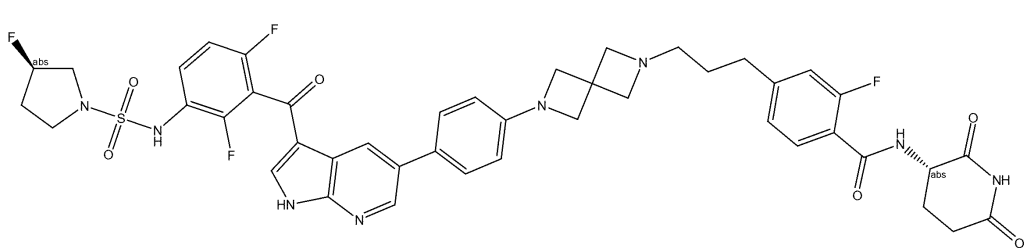
(353)、

20



(354)、

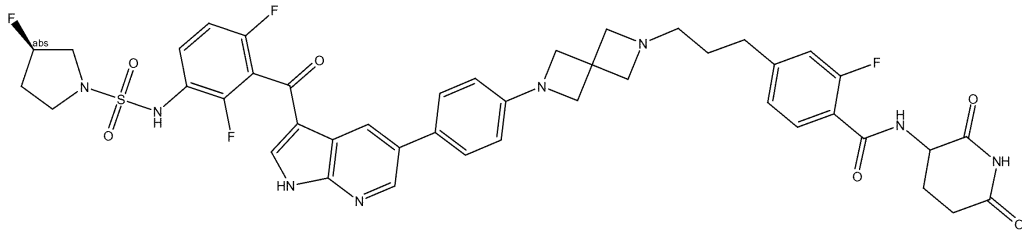
30



(355)、

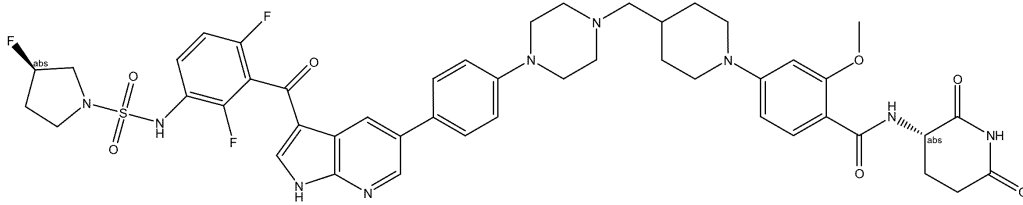
40

50

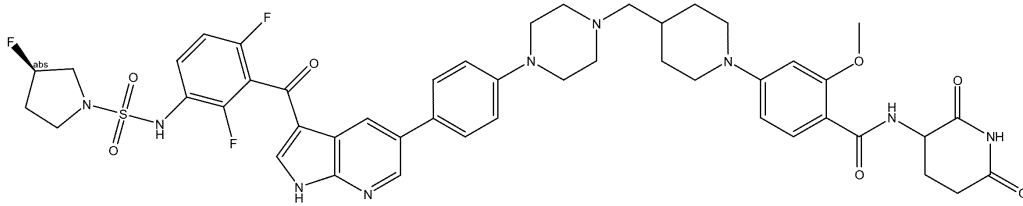


10

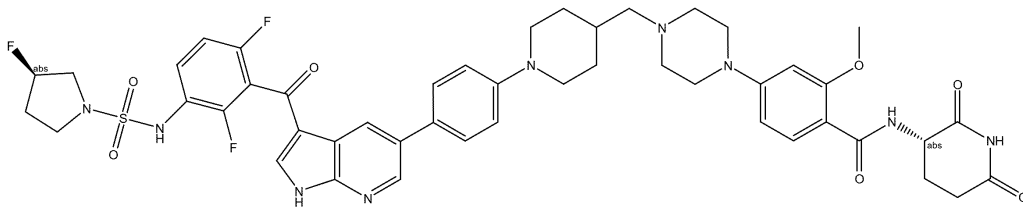
(356) 、



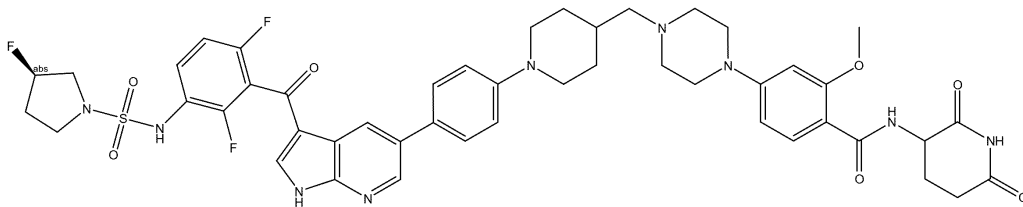
(357) 、



(358) 、



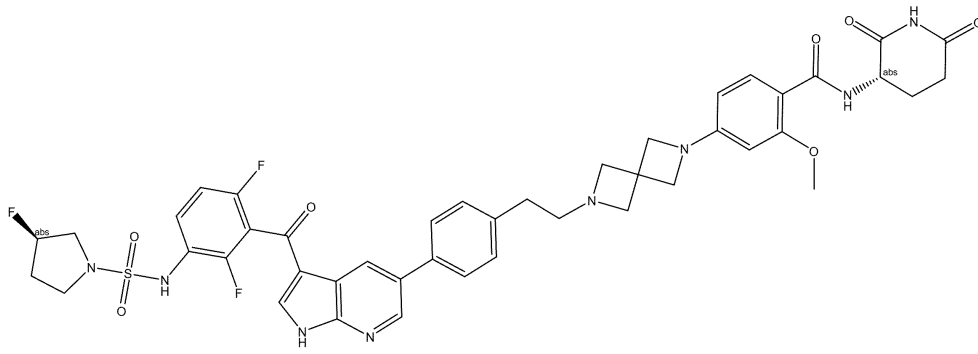
(359) 、



(360) 、

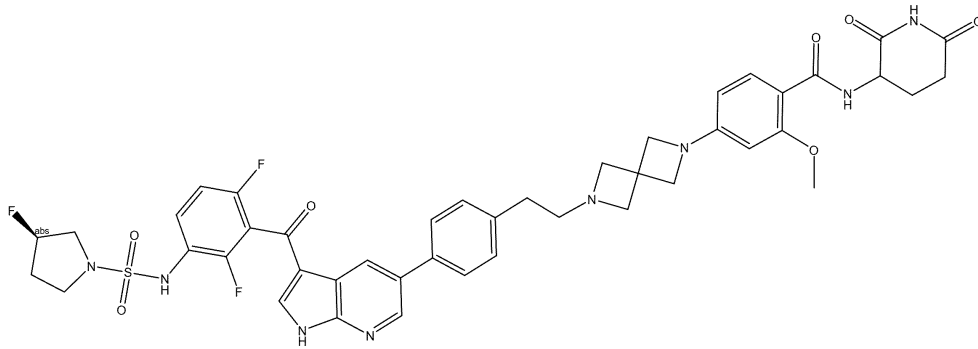
40

50



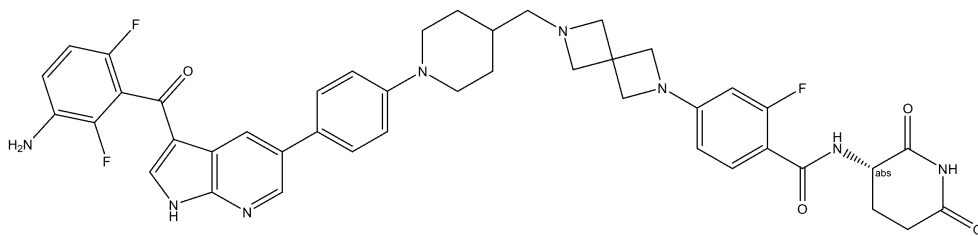
(361)、

10



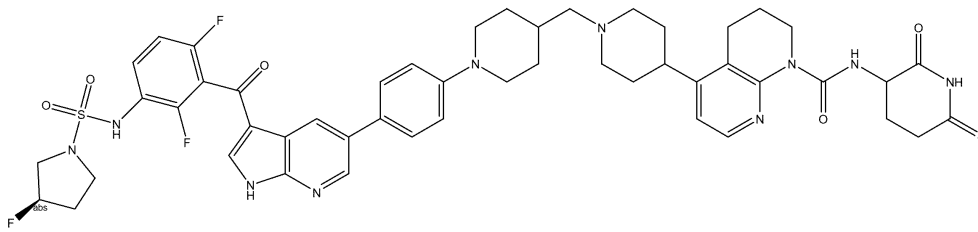
(362)、

20



(363)、

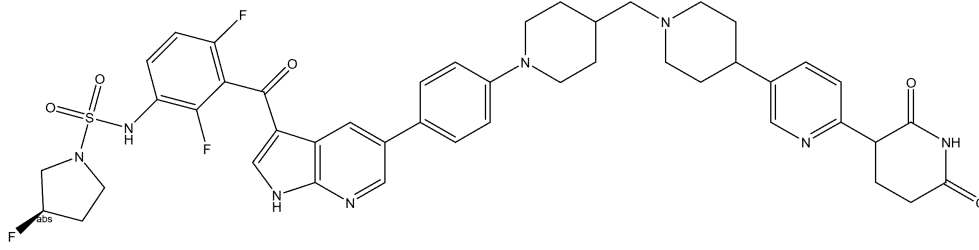
30



(364)、

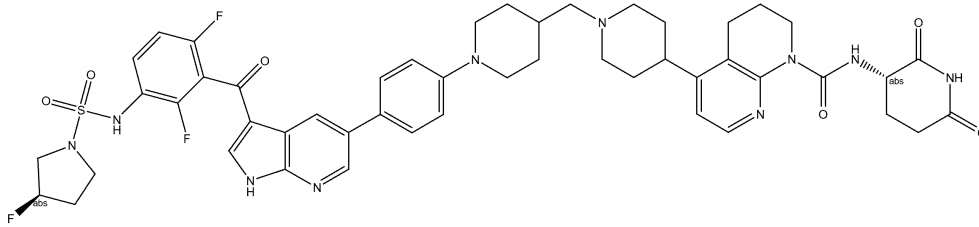
40

50



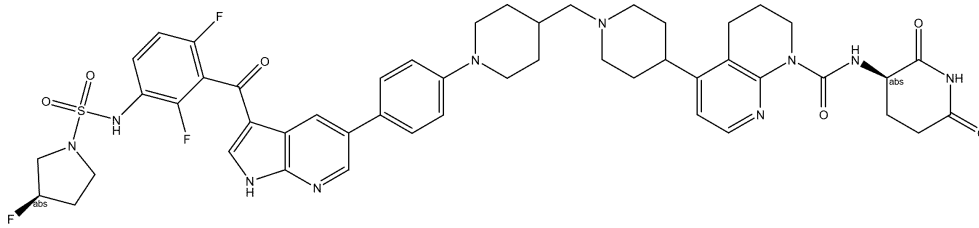
(365) 、

10



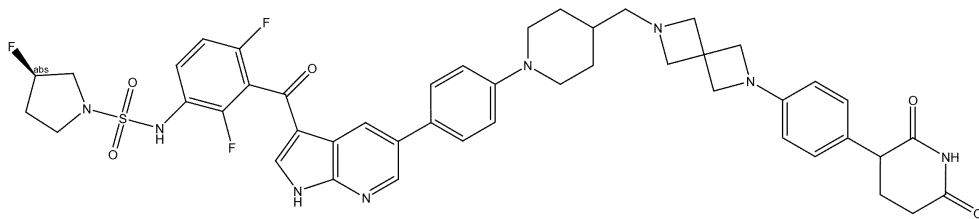
(366) 、

20



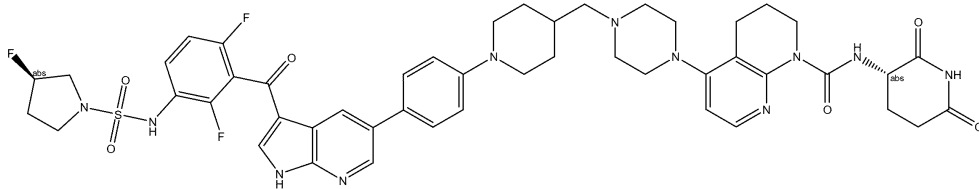
(367) 、

30



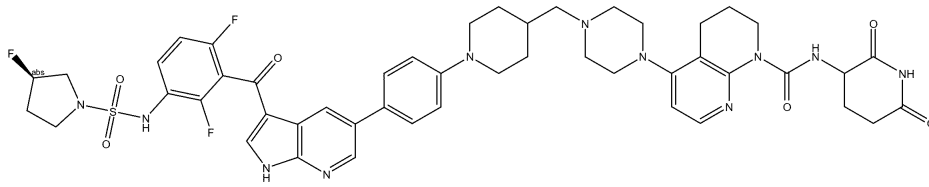
(368) 、

40

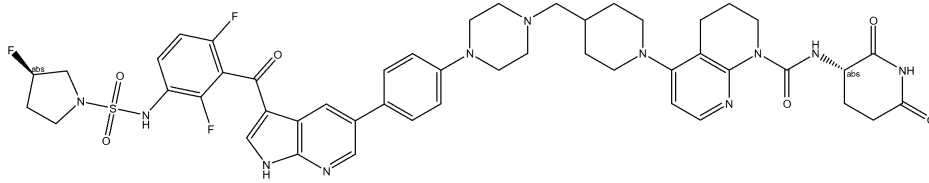


(369) 、

50

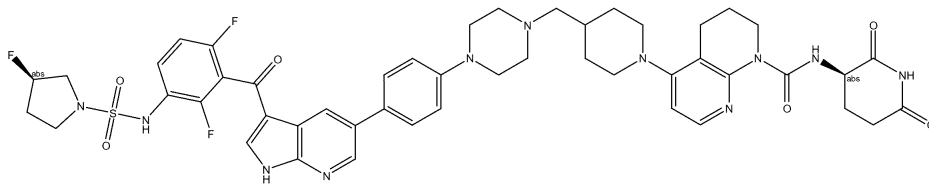


(370) 、



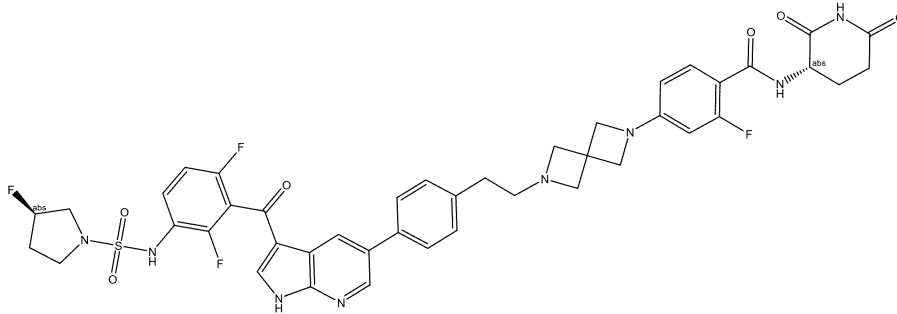
10

(371) 、



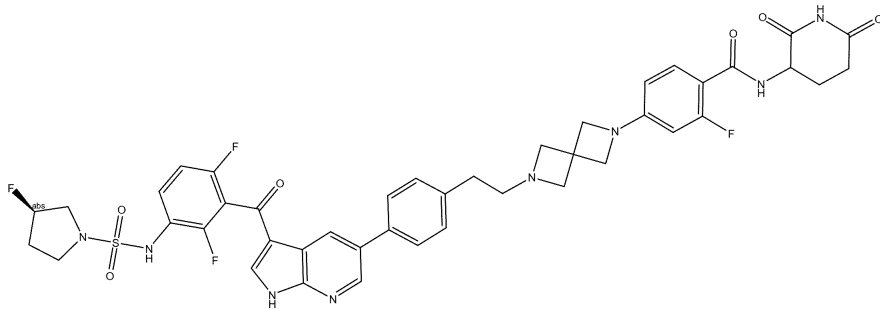
20

(372) 、



(373) 、

30

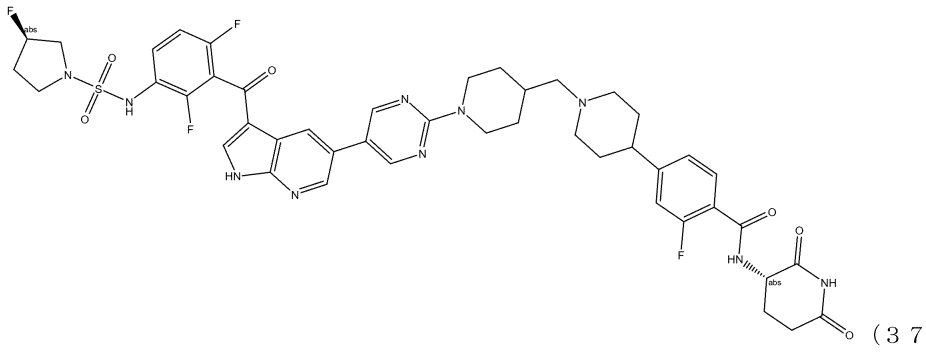


(374) 、

(3

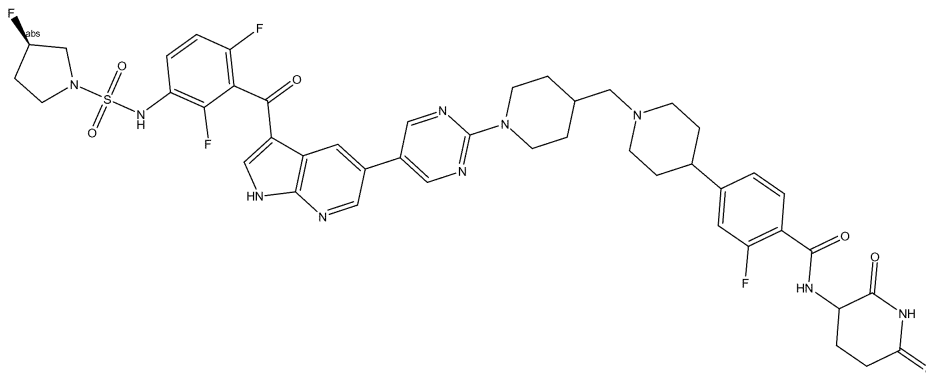
40

50



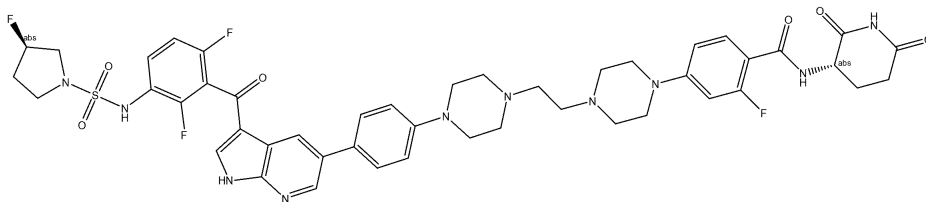
10

5) 、



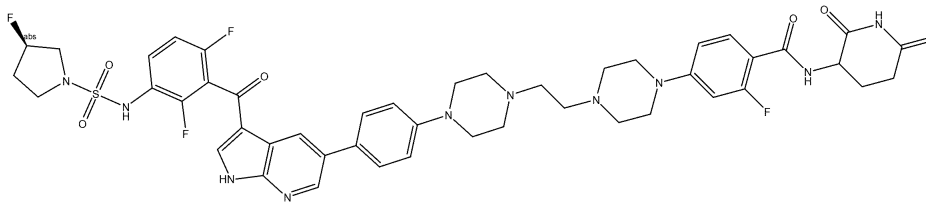
20

( 3 7 6 ) 、



30

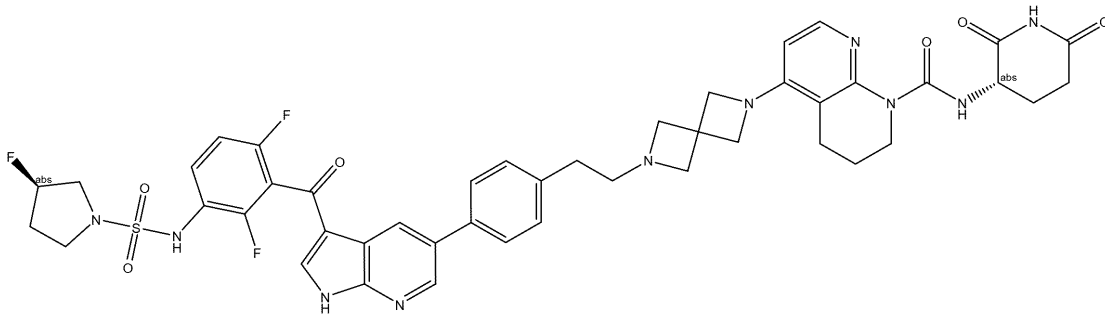
( 3 7 7 ) 、



40

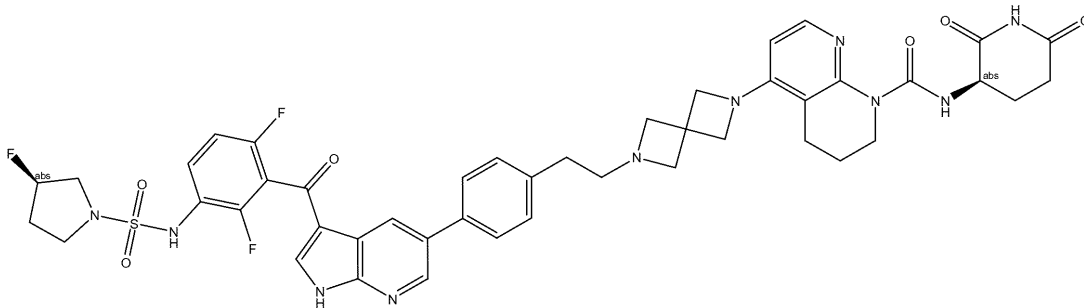
( 3 7 8 ) 、

50



10

(379)、及び



20

(380)

から選択される、請求項3に記載の化合物。

【請求項24】

前記化合物が、表1の化合物3、4、6、7、9、10、11、12、16、18、19、20、21、22、24、25、26、28、31、32、34、35、36、37、38、39、40、41、42、44、45、46、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、80、81、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、97、98、99、100、101、103、104、105、106、107、108、109、110、111、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、137、138、139、140、141、142、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、160、161、163、164、165、166、167、168、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、182、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、198、199、201、202、203、204、205、206、及び207からなる群から選択される、請求項1又は2に記載の化合物。

30

40

【請求項25】

前記化合物が、表1の化合物6、12、13、18、24、26、27、28、33、41、57、58、62、75、78、80、83、85、87、88、89、90、92、93、102、104、111、118、119、127、138、144、153、160、177、190、201、202、203、及び204からなる群から選択される、請求項1又は2に記載の化合物。

【請求項26】

有効量の請求項1～23のいずれか一項に記載の二官能性化合物と、薬学的に許容され

50



る担体と、を含む、組成物。

【請求項 27】

前記組成物が、付加的生物活性剤又は請求項 1 ~ 15 のうちのいずれかから選択される第 2 の二官能性化合物のうちの少なくとも 1 つを更に含む、請求項 26 に記載の組成物。

【請求項 28】

前記付加的生物活性剤が、抗がん剤である、請求項 27 に記載の組成物。

【請求項 29】

対象において R A F に偶然に関連する疾患、障害、又は症状を治療するための、薬学的に許容される担体と、有効量の請求項 1 ~ 28 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 つの化合物とを含む、組成物であって、前記組成物が、前記疾患、障害、又は前記疾患若しくは障害の少なくとも 1 つの症状を治療又は改善することに有効である、組成物。

10

【請求項 30】

前記疾患又は障害が、がん、心臓・顔・皮膚症候群、神経線維腫症 1 型、コストロ症候群、ヌーナン症候群、又は R A F 蓄積及び凝集に関連するほくろ、心電図異常、両眼隔離、肺動脈弁狭窄、性器異常、発育遅滞、難聴 ( L E O P A R D ) 症候群である、請求項 29 に記載の組成物。

【請求項 31】

前記がんが、腎細胞がん、膵臓がん、結腸直腸がん、肺がん、卵巣がん、甲状腺がん、毛様細胞性星細胞腫、前立腺がん、胃がん、肝細胞がん、又は黒色腫である、請求項 30 に記載の組成物。

20

【請求項 32】

表 I の化合物 213 ~ 380 からなる群から選択される化合物。

【請求項 33】

前記化合物が、化合物 213、219 ~ 221、223 ~ 225、227、228 ~ 245、247 ~ 264、268 ~ 271、276、278、280、281、283 - 287、295 ~ 301、303、305、307、310 ~ 312、319、320、325、326、328、329、331、334、337、339、340、342、343、345 ~ 347、351、352、354、357 ~ 359、361、362、364 ~ 370、及び 373 ~ 380 からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

30

【請求項 34】

R A F に関連する疾患、障害、又は症状を治療又は予防する方法であって、治療又は予防を必要とする患者に、治療的有效量の本明細書に記載される化合物又は同化合物を含む組成物を提供し、それを前記患者に投与することを含み、前記化合物又は組成物が、前記疾患、障害、又は前記疾患若しくは障害の少なくとも 1 つの症状を治療又は改善することに有効である、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

40

本出願は、あらゆる目的のためにそれらの全体で参照により本明細書に組み込まれる、2020年8月28日に出願され、R A P I D L Y A C C E L E R A T I N G F I B R O S A R C O M A P R O T E I N D E G R A D I N G C O M P O U N D S A N D A S S O C I A T E D M E T H O D S O F U S E と題された米国仮出願第 63 / 0718, 24号、及び2021年7月7日に出願され、R A P I D L Y A C C E L E R A T I N G F I B R O S A R C O M A P R O T E I N D E G R A D I N G C O M P O U N D S A N D A S S O C I A T E D M E T H O D S O F U S E と題された米国仮出願第 63 / 219, 254号の優先権及び利益を主張する。

【0002】

参照による組み込み

50

全ての引用された参考文献は、それらの全体で参照により本明細書に組み込まれ、米国特許出願公開第2016/0272639号として公開されている、2016年3月18日に出願された米国特許出願第15/074820号、及び米国特許出願公開第2014/0356322号として公開されている、2014年7月11日に出願された米国特許出願第14/371956号、及び米国特許出願公開第2019/0127359号として公開されている、2018年12月18日に出願された米国特許出願第16/224088号、及び米国特許出願公開第2019/0315732号として公開されている、2019年4月4日に出願された米国特許出願第16/375643号、及び米国特許出願公開第2018/0179183号として公開されている、2017年12月22日に出願された米国特許出願第15/853166号、及び2019年9月7日に出願された米国特許出願第16/563842号を含む。 10

#### 【0003】

本明細書は、標的タンパク質結合部分と、E3ユビキチンリガーゼ結合部分とを含む、ヘテロ二官能性化合物、及び関連する使用方法を提供する。二官能性化合物は、次いで、分解及び/又は阻害される、急速進行性線維肉腫(RAF)又はその変異型の標的化されたユビキチン化の調節因子として有用である。

#### 【背景技術】

#### 【0004】

ほとんどの小分子薬剤は、酵素又は受容体に緊密かつ明確に定められたポケットにおいて結合する。一方で、タンパク質-タンパク質相互作用は、その広い接触表面及び関与する浅い溝又は平坦な界面に起因して、小分子を使用して標的とすることが困難であることが良く知られている。E3ユビキチンリガーゼ(そのうちの数百がヒトにおいて公知である)は、ユビキチン化のための基質特異性を与え、したがって、ある特定のタンパク質基質に対するその特異性に起因して、一般的なプロテアソーム阻害剤よりも魅力的な治療標的である。E3リガーゼのリガンドの開発は、タンパク質-タンパク質相互作用を破壊せざるを得ないという事実の部分に起因して、困難であることが判明している。しかしながら、最近の開発により、これらのリガーゼに結合する特異的リガンドが提供されている。例えば、最初の小分子E3リガーゼ阻害剤であるナトリンの発見以来、E3リガーゼを標的とする付加的化合物が報告されている。 20

#### 【0005】

セレブロンは、ヒトにおいてCRBN遺伝子によってコードされるタンパク質である。CRBNオルソログは、植物からヒトまで高度に保存されており、これは、その生理学的重要性を明確に示す。セレブロンは、損傷を受けたDNA結合タンパク質1(DDB1)、カリン(Cullin)-4A(CUL4A)、及びカリン1の調節因子(ROC1)とE3ユビキチンリガーゼ複合体を形成する。この複合体は、いくつかの他のタンパク質をユビキチン化する。完全には解明されていないメカニズムを通して、標的タンパク質のセレブロンユビキチン化は、線維芽細胞成長因子8(FGF8)及び線維芽細胞成長因子10(FGF10)のレベルの増加をもたらす。FGF8は、ひいては、四肢及び小胞形成などのいくつかの発育プロセスを調節する。このユビキチンリガーゼ複合体は、胚における四肢成長に重要であることが最終的に結論付けられている。セレブロンの非存在下で、DDB1は、DNA損傷結合タンパク質として機能するDDB2と複合体を形成する。 30 40

#### 【0006】

米国特許出願公開第2015/0291562号及び同第2014/0356322号(参照により本明細書に組み込まれる)に記載されるものなどの二官能性化合物は、ユビキチン化及びプロテアソーム分解経路における後続の分解のためにE3ユビキチンリガーゼに内因性タンパク質を動員するように機能する。特に、上記で引用される刊行物は、次いで、二官能性化合物によって分解及び/又は阻害される、様々なポリペプチド及びタンパク質の標的化されたユビキチン化の調節因子として有用性を見出す、二官能性又はタンパク質分解標的化キメラ(PROTAC(登録商標))タンパク質分解化合物を記載する。

## 【 0 0 0 7 】

急速進行性線維肉腫（R A F）の過剰発現若しくは凝集、又はR A Fの過剰活性化（構成的に活性なR A Fなど）に関連する疾患に対する有効な治療の継続的な必要性が当技術分野に存在する。例えば、現在のB - R a f阻害剤（ベムラフェニブ及びダブラフェニブなど）は、V 6 0 0変異B R a fを標的とし得る。したがって、現在市販されている薬剤に対して非感受性である、異なるB - R a f変異を有する疾患又は障害（黒色腫、肺がん、膵臓がん、及び/又は結腸直腸がんなど）に対して必要性が存在する。更に、耐性変異が、B R a f / M E K阻害剤療法に応答して出現し得る。例えば、p 6 1スプライスバリアントが、B R a f / M E K阻害剤療法で治療された黒色腫患者において出現し得、これらの患者には臨床的オプションがないままである。現在市販されている薬剤はまた、野生型B R a fの奇異性活性化に結び付き、かつそれを引き起こし、臨床的合併症をもたらす。加えて、C R a fを用いたヘテロ二量体化を通して信号伝達する低活性クラスI I I B - R a f変異体のファミリーは、非小細胞肺がん（N S C L C）においてB - R a f変異の40%を構成し、また、他のがんにもわたっても散発的に現れ、いずれの現在承認されているか又は臨床段階にあるB - R a f阻害剤を用いても標的化することができない。クラスI B R a f変異体（V 6 0 0 E、V 6 0 0 K、V 6 0 0 D）は、高いキナーゼ活性を有し、R a s及び二量体化非依存性であり、ベムラフェニブに対して感受性である。クラスI I B - R a f変異体は、高度～中程度のキナーゼ活性を有し、R a s非依存性及び二量体化依存性であり、ベムラフェニブに対して非感受性である。クラスI I I B - R a f変異体は、様々なレベルのキナーゼ活性を有し（例えば、いくつかのクラスI I I B - r a f変異体が、高いレベルのキナーゼ活性を有する一方で、他の変異体は、キナーゼ活性を有していない）、R a s及び二量体化依存性であり、ベムラフェニブに対して非感受性である。

10

20

## 【 0 0 0 8 】

したがって、非特異的効果並びにR A Fの標的化及び調節に対する無能は、依然として有効な治療の開発に対する障害となっている。したがって、R A F関連疾患及び障害、例えば、がん、心臓・顔・皮膚症候群、神経線維腫症1型、コステロ症候群、ヌーナン症候群、又はR A F蓄積及び凝集に関連するL E O P A R D（ほくろ、心電図異常、両眼隔離、肺動脈弁狭窄、性器異常、発育遅滞、難聴）症候群、腎細胞がん、肺がん、卵巣がん、乳がん、甲状腺がん、毛様細胞性星細胞腫、前立腺がん、胃がん、肝細胞がん、又は黒色腫に対する有効な治療の継続的な必要性が当技術分野に存在する。

30

## 【 発明の概要 】

## 【 0 0 0 9 】

本開示は、標的化されたユビキチン化及び後続のプロテアソーム分解のためにE 3ユビキチンリガーゼにB - R a f又はその変異バージョンなどの急速進行性線維肉腫（R A F）タンパク質を動員するように機能するヘテロ二官能性化合物、並びに同化合物を作製及び使用する方法を記載する。加えて、本説明は、R A F関連疾患又は障害などの病状、例えば、R A Fタンパク質の蓄積若しくは過活性、腎細胞がん、膵臓がん、結腸直腸がん、肺がん、卵巣がん、乳がん、甲状腺がん、毛様細胞性星細胞腫、前立腺がん、胃がん、肝細胞がん、及び黒色腫などのがん、心臓・顔・皮膚症候群、神経線維腫症1型、コステロ症候群、ヌーナン症候群、又はL E O P A R D（ほくろ、心電図異常、両眼隔離、肺動脈弁狭窄、性器異常、発育遅滞、難聴）症候群の治療又は改善のために有効量の本開示の化合物を使用する方法を提供する。

40

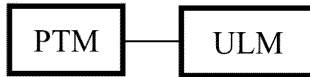
## 【 0 0 1 0 】

一態様では、本開示は、E 3ユビキチンリガーゼ結合部分（すなわち、E 3ユビキチンリガーゼに対するリガンド（「U L M」基））と、R A F又はその変異バージョンに結合する部分（すなわち、タンパク質標的化部分又は「P T M」基、すなわち、R A F標的化リガンド/部分又は「R T M」基）とを含む、ヘテロ二官能性化合物を提供し、したがって、B - R a f又はその変異バージョンなどのR A Fタンパク質が、それによって、ユビキチンリガーゼに近接して配置され、B - R a fタンパク質のユビキチン化並びに後続の

50

分解（及び／又は阻害）をもたらす。好ましい実施形態では、ULM（ユビキチンリガーゼ結合部分）は、セレブロンE3ユビキチンリガーゼ結合部分（CLM）である。例えば、二官能性化合物の構造を、以下のように描写することができ、PTM及びULMは、ともに直接共有結合されている。

【化1】



【0011】

本明細書に図示されるPTM及びULM部分（例えば、CLM）のそれぞれの位置、並びにそれらの数は、一例のみとして提供され、いかようにも化合物を限定することを意図していない。当業者によって理解されるように、本明細書に記載される二官能性化合物は、それぞれの官能性部分の数及び位置が所望のとおり変更され得るように合成することができる。

10

【0012】

ある特定の実施形態では、二官能性化合物は、化学リンカー（「L」）を更に含む。本実施例では、二官能性化合物の構造を以下のように描写することができる。

【化2】



20

式中、PTMは、RAF標的化部分であり、Lは、リンカー、例えば、PTMをULMに結合する化学連結基であり、ULMは、E3ユビキチンリガーゼ結合部分（CLM）である。

【0013】

例えば、二官能性化合物の構造を以下のように描写することができる。

【化3】



30

式中、PTMは、RAF標的化部分であり、「L」は、PTM及びCLMを結合するリンカー（例えば、結合又は化学連結基）であり、CLMは、セレブロンE3ユビキチンリガーゼ結合部分である。

【0014】

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、本明細書に記載される化合物は、複数の独立して選択されるULM、複数のPTM、複数の化学リンカー、又はそれらの組み合わせを含む。

40

【0015】

本明細書に記載される態様又は実施形態のうちいずれかでは、PTMは、RAF又はその変異型に結合する小分子である。本明細書に記載される態様又は実施形態のうちいずれかでは、PTMは、B-Raf又はその変異バージョンに結合する小分子である。本明細書に記載される態様又は実施形態のうちいずれかでは、PTMは、RAF野生型タンパク質及びRAF変異体に結合する小分子である。本明細書に記載される態様又は実施形態のうちいずれかでは、PTMは、RAF野生型タンパク質及びRAF変異体、例えば、限定されないが、増加したキナーゼ活性を有するRAF変異体の両方に結合する小分子である。本明細書に記載される任意の態様又は実施形態のうちいずれかでは、RAFタンパク質に結合することが可能な小分子は、RAFタンパク質に結合する小分子である

50

。本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、小分子は、本明細書に記載される R A F に結合する。

【 0 0 1 6 】

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、C L M は、イミド、チオイミド、アミド、又はチオアミドに由来する化学基を含む。特定の実施形態では、化学基は、フタリイミド基、又はその類似体若しくは誘導體である。ある特定の実施形態では、C L M は、サリドマイド、レナリドミド、ポマリドミド、それらの類似体、それらの等配電子体、又はそれらの誘導體から選択される。他の企図される C L M は、その全体で参照により本明細書に組み込まれる、米国特許出願公開番号第 2 0 1 5 / 0 2 9 1 5 6 2 号に記載されている。

10

【 0 0 1 7 】

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、「L」は、結合である。付加的実施形態では、リンカー「L」は、1~40個(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、又は40個)の範囲内の直鎖非水素原子数を有する化学連結部分/基である。コネクタ「L」は、エーテル、アミド、アルカン、アルケン、アルキン、ケトン、ヒドロキシル、カルボン酸、チオエーテル、スルホキシド、及びスルホンなどの1つ以上の官能基を含むことができるが、これらに限定されない。リンカーは、芳香族、複素芳香族、環式、二環式、又は三環式部分を含むことができる。C l、F、B r、及びIなどのハロゲン、又はメチル、エチル、イソプロピル、及びt e r t - ブチルなどのアルキルとの置換を、リンカーに含むことができる。フッ素置換の場合、単一又は複数のフッ素を含むことができる。

20

【 0 0 1 8 】

付加的態様では、本開示は、有効量の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形態と、薬学的に許容される担体とを含む、治療用組成物を提供する。治療用組成物は、患者又は対象、例えば、ヒトなどの動物において、B - R a f 若しくはその変異バージョンなどの R A F の標的化された分解、及び/又は B - R a f 若しくはその変異バージョンなどの R A F の阻害を誘起するために使用することができ、R A F 又はその変異バージョンに因果関係がある1つ以上の病状、状態、又は症状を治療又は改善するために使用することができ、その治療は、患者又は対象において、R A F タンパク質若しくはその変異バージョンの分解若しくは阻害、又は R A F タンパク質レベル若しくはその変異バージョンのタンパク質レベルの制御若しくは低下を通して達成される。ある特定の実施形態では、本明細書に記載される治療用組成物は、例えば、R A F タンパク質、誤って折り畳まれた形態、又はその変異型(野生型 R A F 又は B - R a f に対して増加したキナーゼ活性を有する R A F 又は B - R a f タンパク質)の蓄積、凝集、又は過活性に因果関係がある疾患又は状態、例えば、腎細胞がん、膵臓がん、結腸直腸がん、肺がん、卵巣がん、甲状腺がん、毛様体星細胞腫、前立腺がん、胃がん、肝細胞がん、及び黒色腫などのがん、心臓・顔・皮膚症候群、神経線維腫症1型、コストロ症候群、ヌーナン症候群、L E O P A R D (ほくろ、心電図異常、両眼隔離、肺動脈弁狭窄、性器異常、発育遅滞、難聴)症候群の治療又は改善のために、R A F 又はその変異型若しくは誤って折り畳まれた形態の分解を生じさせるために使用され得る。

30

40

【 0 0 1 9 】

更に別の態様では、本開示は、細胞内で(例えば、インビトロ又はインビボで) R A F 又はその変異型をユビキチン化する方法を提供する。本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、本方法は、好ましくは、本明細書に記載される化学リンカー部分を通して連結された、R A F 又はその変異型に結合する P T M と、C L M とを含む、本明細書に記載されるヘテロ二官能性化合物を投与して、R A F 又はその変異型の分解を生じさせることを含む。理論によって限定されることを望まないが、本発明者らは、本開示に従って、R A F ( B - R a f ) 野生型又は変異タンパク質のポリユビキチン化が、ヘテロ二官能

50

性化合物の使用を介して E 3 ユビキチンリガーゼに近接して配置されるときに生じ、それによって、プロテアソーム経路を介した R A F 又は変異タンパク質の後続の分解、及びそのような治療を必要としている対象の細胞などの細胞内の R A F タンパク質レベルの制御又は低減を誘起すると考えている。本開示によって提供される R A F タンパク質又はその変異型のレベルの制御又は低減は、例えば、対象の細胞内の R A F タンパク質又はその変異型の量の低下を通して調節される、R A F と因果関係のある病状、状態、又は関連する症状の治療を提供する。

【 0 0 2 0 】

なおも別の態様では、本開示は、対象又は患者、例えば、ヒトなどの動物において、R A F 又はその変異型と因果関係がある疾患、状態、又はその症状を治療又は改善するための方法であって、有効量、例えば、治療的有效量の本明細書に記載されるヘテロ二官能性化合物又はその薬学的に許容される塩形態と、薬学的に許容される担体とを含む、組成物を、治療又は改善を必要とする対象に投与することを含む、方法を提供し、本組成物は、対象において疾患又は障害若しくはその症状を治療又は改善するために有効である。

10

【 0 0 2 1 】

本明細書に記載されるいくつかの態様又は実施形態では、本方法は、本開示の組成物又は化合物を対象に投与するステップの前に、変異 R A F タンパク質（例えば、V 6 0 0 変異及び / 又は G 4 6 6 V 変異を有する B - R a f 変異）を有するものとして対象を識別するステップを更に含む。

【 0 0 2 2 】

別の態様では、本開示は、本開示による化合物を使用して、生体系において R A F タンパク質の分解の効果を識別するための方法を提供する。

20

【 0 0 2 3 】

別の態様では、本開示は、細胞内で（例えば、インピボ又はインピトロで）R A F タンパク質の標的化されたユビキチン化及び分解が可能な本開示のヘテロ二官能性化合物を複製するためのプロセス及び中間体を提供する。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 2 4 】

本明細書の一部に組み込まれ、それを形成する添付図面は、本開示のいくつかの実施形態を図示し、説明とともに本開示の原理を解説する役割を果たす。図面は、本開示の実施形態を図示する目的のみのためのものであり、本開示を限定するものと解釈されるべきではない。本開示の更なる目的、特徴、及び利点は、本開示の例示的实施形態を示す添付図面と併せて以下の発明を実施するための形態から明らかになるであろう。

30

【 0 0 2 5 】

【 図 1 A 】ヘテロ二官能性タンパク質分解化合物の一般的な原理の図解。図 1 A。例示的なヘテロ二官能性タンパク質分解化合物は、タンパク質標的化部分（P T M、濃い影付きの長方形）と、ユビキチンリガーゼ結合部分（U L M、薄い影付きの三角形）と、任意に、P T M を U L M に結合するリンカー部分（L、黒色の線）とを含む。図 1 B は、本明細書に記載されるヘテロ二官能性タンパク質分解化合物（P R O T A C（登録商標）タンパク質分解化合物として商業的に知られている）の機能的使用を図示する。簡潔に述べると、U L M（三角形）は、具体的な E 3 ユビキチンリガーゼを認識してそれに結合し、P T M（大きい長方形）は、標的タンパク質に結合し、それを動員して、E 3 ユビキチンリガーゼにそれを近接させる。典型的には、E 3 ユビキチンリガーゼは、E 2 ユビキチン結合タンパク質（E 2）と複合体化され、単独で又は E 2 タンパク質を介して、イソペプチド結合を介した標的タンパク質上のリジンへの複数のユビキチン分子（黒色の丸）の付着を触媒する。ポリユビキチン化されたタンパク質（右端）は、それによって、細胞のプロテオソーム機構による分解のために標的化されている。

40

【 図 1 B 】ヘテロ二官能性タンパク質分解化合物の一般的な原理の図解。図 1 A。例示的なヘテロ二官能性タンパク質分解化合物は、タンパク質標的化部分（P T M、濃い影付きの長方形）と、ユビキチンリガーゼ結合部分（U L M、薄い影付きの三角形）と、任意に

50

、PTMをULMに結合するリンカー部分（L、黒色の線）とを含む。図1Bは、本明細書に記載されるヘテロ二官能性タンパク質分解化合物（PROTAC（登録商標）タンパク質分解化合物として商業的に知られている）の機能的使用を図示する。簡潔に述べると、ULM（三角形）は、具体的なE3ユビキチンリガーゼを認識してそれに結合し、PTM（大きい長方形）は、標的タンパク質に結合し、それを動員して、E3ユビキチンリガーゼにそれを近接させる。典型的には、E3ユビキチンリガーゼは、E2ユビキチン結合タンパク質（E2）と複合体化され、単独で又はE2タンパク質を介して、イソペプチド結合を介した標的タンパク質上のリジンへの複数のユビキチン分子（黒色の丸）の付着を触媒する。ポリユビキチン化されたタンパク質（右端）は、それによって、細胞のプロテオソーム機構による分解のために標的化されている。

10

【発明を実施するための形態】

【0026】

E3ユビキチンリガーゼ及びRAFタンパク質がE3ユビキチンリガーゼ及びRAFタンパク質の両方に結合する二官能性化合物を介して近接して配置されると、E3ユビキチンリガーゼ（例えば、フォンヒッペル・リンドウ（VHL）E3ユビキチンリガーゼ又はセレブロンE3ユビキチンリガーゼ）がRAFタンパク質又はその変異型をユビキチン化するという驚くべき発見に関連する、化合物、組成物、及び方法が、現在説明されている。したがって、本開示は、RAFタンパク質のユビキチン化をもたらす、プロテアソームによるRAFタンパク質の分解につながる、結合又は化学結合基（L）によってRAFタンパク質を標的とするタンパク質標的化部分（「PTM」）に結合されたE3ユビキチン

20

【0027】

ある態様では、本説明は、PTMがRAFタンパク質及び/又はその変異型に結合する化合物を提供する。本開示はまた、細胞内のRAFタンパク質の標的化された分解を生じするための組成物のライブラリ及びその使用も提供する。

【0028】

ある特定の態様では、本開示は、セレブロンE3ユビキチンリガーゼなどのE3ユビキチンリガーゼに結合することが可能であるリガンド、例えば、小分子リガンド（すなわち、2,000、1,000、500、又は200ダルトン未満の分子量を有する）を含む、ヘテロ二官能性化合物を提供する。化合物はまた、RAFタンパク質又は変異型がユビキチンリガーゼに近接して配置され、RAFタンパク質又は変異型のユビキチン化及び分解（並びに/又は阻害）をもたらすような方法でRAFタンパク質又は変異型に結合することが可能である小分子部分も含む。「小分子」は、上記に加えて、分子が非ペプチジルであること、すなわち、ペプチドとはみなされず、例えば、4、3、又は2個未満のアミノ酸残基を含むことを意味する。本説明によると、PTM、ULM、及びヘテロ二官能性分子の各々は、小分子である。

30

【0029】

本明細書で使用される場合の「RAF」という用語は、それとは反対に具体的に示されない限り、野生型RAF（A-Raf、B-Raf、又はc-Rafなど）及び変異体、例えば、野生型RAFタンパク質に対して増加したキナーゼ活性を有するRAF変異タンパク質、野生型B-Rafタンパク質に対して増加したキナーゼ活性を有するB-Raf変異タンパク質、又はV600E、V600K、V600D、R461I、I462S、G463E、G463V、G465A、G465E、G465V、G466V、G468A、G468E、N580S、E585K、D593V、F594L、G595R、L596V、T598I、V599D、V599E、V599K、V599R、A727V、及びそれらの組み合わせから選択される1つ以上の変異を有するB-Rafタンパク質の両方を含むことを意図している。

40

【0030】

別途定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学的用語は、本開

50

示が属する分野の当業者によって一般的に理解される意味と同じ意味を有する。説明で使用される専門用語は、特定の実施形態を説明するのみのためのものであり、本開示を限定することを意図していない。

【0031】

値の範囲が提供される場合、文脈が別途明確に示さない限り、その範囲の上限と下限との間の、下限の10分の1の単位までのその範囲内の各介在する値（例えば、いくつかの炭素原子を含む基の場合、範囲内にある各炭素原子の数が提供される）、及びその記述される範囲内の任意の他の記述される又は介在する値が、本開示内に包含されることが理解される。これらのより小さい範囲の上限及び下限は、独立して、より小さい範囲に含まれ得、記述される範囲内の任意に具体的に外される限界値の対象となり、本開示内にも包含される。記述される範囲が限界値のうち的一方又は両方を含む場合、それらの含まれる限界値のうちいずれか一方／又は両方を除外する範囲も本開示に含まれる。

10

【0032】

以下の用語は、本開示を説明するために使用される。用語が本明細書で具体的に定義されていない事例では、その用語は、本開示の説明におけるその使用に関連してその用語を適用する当業者によって当技術分野で認識されている意味が与えられる。

【0033】

本明細書で使用される場合、「a」及び「an」という冠詞は、文脈により明白に別段の示唆がない限り、その冠詞の文法的目的語のうち1つ又は2つ以上（すなわち少なくとも1つ）を指すように本明細書において使用される。一例として、「要素」は、別途指示のない限り、1つの要素又は2つ以上の要素を意味する。

20

【0034】

特許請求の範囲並びに上記の明細書では、「備える (comprising)」、「含む (including)」、「担持する (carrying)」、「有する (having)」、「含有する (containing)」、「伴う (involving)」、「保持する (holding)」、「から構成される (composed of)」、及び同等物などの全ての移行句は、非限定的である、すなわち、それらを含むが限定されないことを意味すると理解されるものである。「からなる (consisting of)」及び「から本質的になる (consisting essentially of)」という移行句のみが、United States Patent Office Manual of Patent Examining Procedures, Section 2111.03に記載されるように、それぞれ、閉鎖的又は半閉鎖的移行句であるものとする。

30

【0035】

2つ以上のステップ又は行為を含む、本明細書に記載されるある特定の方法又はプロセスでは、方法のステップ又は行為の順序は、文脈が別途指示しない限り、本方法のステップ又は行為が列挙される順序に必ずしも限定されないことも理解されたい。

【0036】

「同時投与」及び「同時投与する」又は「併用療法」という用語は、2つ以上の治療剤が患者にある程度、好ましくは有効量で同時に存在する限り、併用投与（2つ以上の治療剤の同時の投与）及び時間差投与（1つ又は複数の付加的治療剤の投与の時間とは異なる時間における1つ以上の治療剤の投与）の両方を指す。ある特定の好ましい態様では、本明細書に記載されるヘテロ二官能性化合物のうち1つ以上は、少なくとも1つの付加的生物活性剤、例えば、別の抗がん剤と同時投与される。特に好ましい態様では、そのような化合物の同時投与は、例えば、抗がん活性などの相乗活性及び／又は療法をもたらす。

40

【0037】

本明細書で使用される場合の「化合物」という用語は、別途指示のない限り、本明細書に開示される任意の具体的なヘテロ二官能性化合物、その薬学的に許容される塩及び溶媒和物、並びに該当する場合、前述の分子のうちいずれかの重水素化形態を指す。企図される重水素化化合物は、薬剤分子中に含まれる水素原子のうち1つ以上が重水素によつ

50



て置き換えられているものである。そのような重水素化化合物は、好ましくは、同等の「重水素化されていない」化合物と比較して、1つ以上の改善された薬物動態又は薬力学的特性（例えば、より長い半減期）を有し得る。

【0038】

「ユビキチンリガーゼ」という用語は、具体的な基質タンパク質への1つ以上のユビキチンの転移を促進するタンパク質ファミリーを指す。いくつかのユビキチンの鎖の添加（ポリユビキチン化）は、分解のために基質タンパク質を標的化する。例えば、セレブロンは、単独で、又はE2ユビキチン共役酵素と組み合わせて、最終的に標的タンパク質上のリジン残基への4つのユビキチンの鎖の付着を引き起こし、それによって、プロテアソームによる分解のためにタンパク質を標的とし得る、E3ユビキチンリガーゼである。ユビキチンリガーゼは、第1のユビキチンが標的タンパク質上のリジンに付着し、第2のユビキチンが第1のユビキチンに付着し、第3のユビキチンが第2のユビキチンに付着し、第4のユビキチンが第3のユビキチンに付着するように、ポリユビキチン化に関与する。そのようなポリユビキチン化は、プロテアソームによる分解のためにタンパク質をマークする。

10

【0039】

「患者」又は「対象」という用語は、本明細書の全体を通して、本開示による組成物を用いた予防的治療を含む治療が提供される動物、好ましくは、ヒト又は家畜を説明するために使用される。ヒト患者などの具体的な動物に特異的である疾患、状態、又は症状の治療について、「患者」という用語は、イヌ若しくはネコなどの家畜、又はウマ、ウシ、ヒツジなどの農業用動物を含む、その具体的な動物を指す。概して、本開示では、「患者」及び「対象」という用語は、別段の記載が無い限り、又はその用語を使用する文脈から暗示されない限り、ヒト患者を指す。

20

【0040】

「有効」及び「治療的有效」という用語は、その意図される使用の文脈内で、かつ、単回投与で、又はより好ましくは、治療レジメンの文脈内の複数回投与の後で使用される場合、疾患若しくは状態の改良、又は疾患若しくは状態に関連する1つ以上の症状の改善若しくは低減などの意図された結果を生じる、化合物又は組成物の量を説明するために使用される。「有効」及び「治療的有效」という用語は、本出願において別途記載又は使用される、全ての他の「有効量」又は「有効濃度」という用語を包含する。

30

【0041】

化合物及び組成物

一態様では、本明細書は、セレブロンE3ユビキチンリガーゼ結合部分（「CLM」）であるE3ユビキチンリガーゼ結合部分（「ULM」）を含むヘテロ二官能性化合物を提供し、CLMは、タンパク質に結合するタンパク質標的化部分（PTM）に共有結合され、その結合は、結合によって直接的に、又は構造：

（A）PTM-L-CLMによる化学連結基（L）を介して、いずれかによるものであり、

式中、Lは、結合又は化学連結基であり、PTMは、本明細書に記載されるように、タンパク質RAF又はその変異型に結合するタンパク質標的化部分であり、PTMは、RAF標的化部分（RTM）である。CLMという用語は、本開示の発明に従って機能する全てのCLM結合部分を含む。

40

【0042】

態様又は実施形態のうちのいずれかでは、CLMは、約200µM未満のE3ユビキチンリガーゼ（例えば、セレブロンE3ユビキチンリガーゼ）の半最大阻害濃度（IC50）を示す。IC50は、当分野で公知である任意の好適な方法、例えば、蛍光偏光アッセイに従って決定することができる。

【0043】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される二官能性化合物は、約100、50、10、1、0.5、0.1、0.05、0.01、0.005、若しくは0.001mM

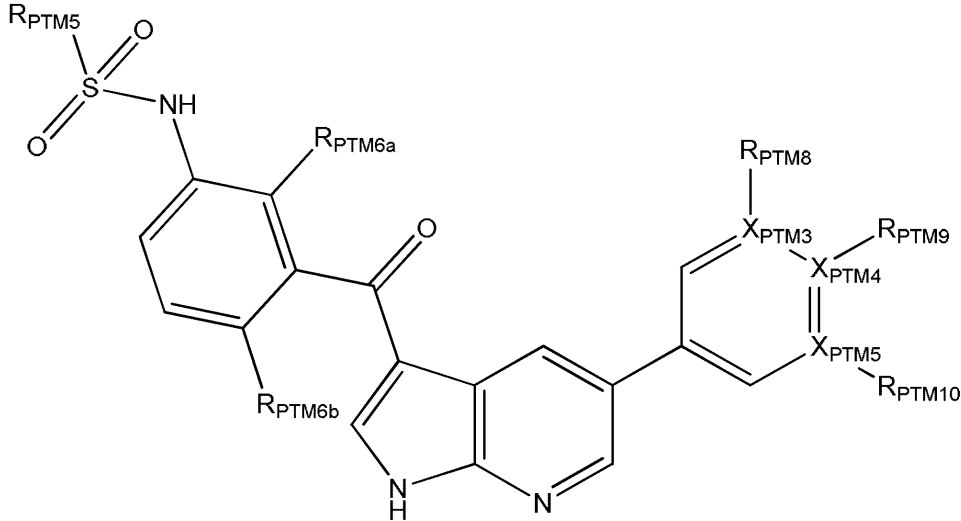
50

未満、又は約 100、50、10、1、0.5、0.1、0.05、0.01、0.005、若しくは 0.001  $\mu\text{M}$  未満、又は約 100、50、10、1、0.5、0.1、0.05、0.01、0.005、若しくは 0.001  $\text{nM}$  未満、又は約 100、50、10、1、0.5、0.1、0.05、0.01、0.005、若しくは 0.001  $\text{pM}$  未満の  $\text{IC}_{50}$  又は半最大分解濃度 ( $\text{DC}_{50}$ ) を示す。

【0044】

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、PTMは、化学構造。

【化4】

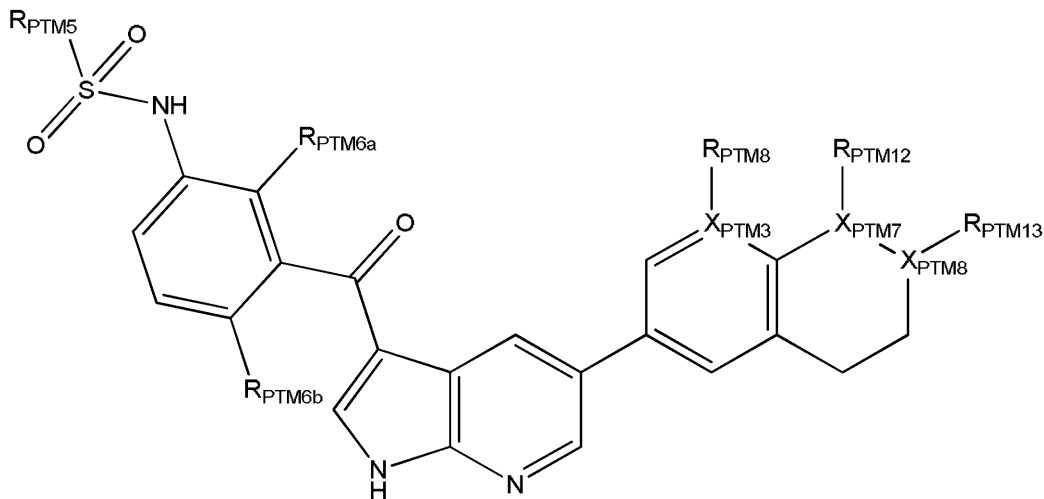


10

20

、又

は



30

40

によって表され、式中、

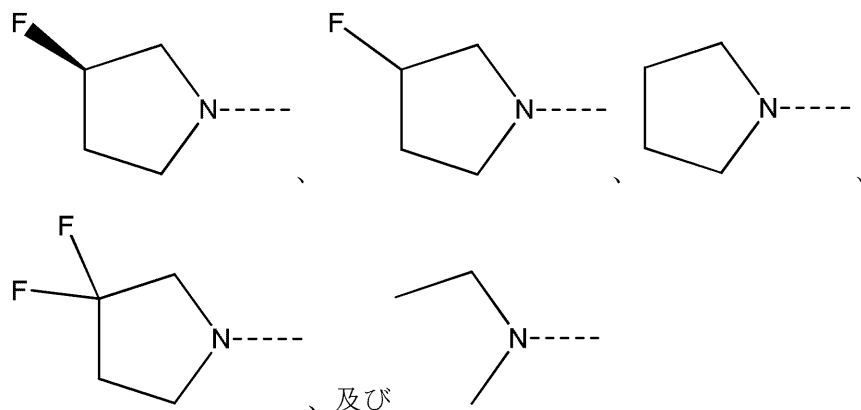
$X_{PTM3}$ 、 $X_{PTM4}$ 、 $X_{PTM5}$ 、 $X_{PTM7}$ 、及び  $X_{PTM8}$  は、 $\text{CH}$  又は  $\text{N}$  から独立して選択され、

$R_{PTM5}$  は、

-  $\text{NR}_{PTM5c}\text{R}_{PMT5d}$ 、

50

## 【化5】



10

からなる群から選択され、

$R_{PTM5c}$  及び  $R_{PMT5d}$  は各々、独立して、任意に置換されたアルキル（例えば、1つ、2つ、若しくは3つのハロゲン又はヒドロキシルで任意に置換された）から選択され、又は  $R_{PTM5c}$ 、 $R_{PMT5d}$ 、及びそれらが付着している窒素は、任意に置換された4～6員ヘテロシクロアルキル（例えば、1つ、2つ、若しくは3つのハロゲンで任意に置換された、任意に置換された5員ヘテロシクロアルキル、又はそれらの組み合わせ）を形成し、

20

$R_{PTM6a}$  及び  $R_{PTM6b}$  は、独立して、ハロゲン又は  $C_1 \sim C_3$  アルキル（例えば、メチル若しくはエチル）であり、

$R_{PTM8}$  は、非存在（結合）、水素、ハロゲン（例えば、 $F$ 、 $Cl$ 、若しくは  $Br$ ）、又は  $C_1 \sim C_3$  アルキル（例えば、メチル若しくはエチル）であり、

$R_{PTM9}$  及び  $R_{PTM10}$  は各々、独立して、非存在（例えば、水素）、ハロゲン（例えば、 $F$ 、 $Cl$ 、若しくは  $Br$ ）、又は  $C_1 \sim C_3$  アルキル（例えば、メチル若しくはエチル）であるか、又は  $R_{PTM9}$ 、 $R_{PTM10}$ 、及びそれらが付着している環は、ハロゲン（例えば、 $F$ 、 $Cl$ 、若しくは  $Br$ ）及び  $C_1 \sim C_3$  アルキル（例えば、メチル若しくはエチル）から選択される1つ若しくは2つの基で任意に置換された5～7員（例えば、6員）シクロアルキル若しくはヘテロシクロアルキルを形成し、

30

$R_{PTM12}$  は、非存在（結合）、水素、ハロゲン（例えば、 $F$ 、 $Cl$ 、若しくは  $Br$ ）、又は  $C_1 \sim C_3$  アルキル（例えば、メチル若しくはエチル）であり、

$R_{PTM13}$  は、非存在（結合）、水素、ハロゲン（例えば、 $F$ 、 $Cl$ 、若しくは  $Br$ ）、又は  $C_1 \sim C_3$  アルキル（例えば、メチル若しくはエチル）であり、

$R_{PTM8}$ 、 $R_{PTM9}$ 、 $R_{PTM10}$ 、 $R_{PTM12}$ 、 $R_{PTM13}$ 、又は  $R_{PTM9}$  及び  $R_{PTM10}$  から形成されたシクロアルキル若しくはヘテロシクロアルキルのうちの1つは、化学リンカー基（ $L$ ）又は  $CLM$  に共有結合されるように修飾される。

## 【0045】

「アルキル」という用語は、その文脈内で、1つ又は複数の任意の好適な官能基で任意に置換され得る、直鎖、分岐鎖、又は環式完全飽和炭化水素ラジカル、好ましくは、 $C_1 \sim C_{10}$ 、好ましくは、 $C_1 \sim C_6$ 、又はより好ましくは、 $C_1 \sim C_3$  アルキル基を意味するものとする。アルキル基の例は、とりわけ、メチル、エチル、 $n$ -ブチル、 $sec$ -ブチル、 $n$ -ヘキシル、 $n$ -ヘプチル、 $n$ -オクチル、 $n$ -ノニル、 $n$ -デシル、イソプロピル、2-メチルプロピル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルエチル、及びシクロヘキシルである。ある特定の実施形態では、アルキル基は、ハロゲン基（ $At$ 、 $Br$ 、 $Cl$ 、 $F$ 、又は  $I$ ）で末端が保護される。

40

## 【0046】

「アルケニル」という用語は、少なくとも1つの  $C=C$  結合を含む直鎖、分岐鎖、又は環式  $C_2 \sim C_{10}$ （好ましくは  $C_2 \sim C_6$ ）炭化水素ラジカルを指す。

50

## 【0047】

「アルキニル」という用語は、少なくとも1つのC-C結合を含有する直鎖、分岐鎖、又は環式C<sub>2</sub>~C<sub>10</sub>（好ましくはC<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>）炭化水素ラジカルを指す。

## 【0048】

「アルキレン」という用語は、使用される場合、任意に置換され得る-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-基（nは、概して、0~6の整数である）を指す。置換された場合、アルキレン基は、好ましくは、メチレン基のうち1つ以上の上でC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル基（シクロプロピル基又はt-ブチル基を含む）で置換されるが、1つ以上のハロゲン基、好ましくは、1~3個のハロゲン基、又は1つ若しくは2つのヒドロキシル基、O-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)基、又は本明細書に別途開示されるアミノ酸側鎖で置換され得る。ある特定の実施形態では、アルキレン基は、ウレタン又はアルコキシ基（又は他の好適な官能基）で置換され得、ウレタン又はアルコキシ基（又は他の好適な基）は、（1~10個、好ましくは、1~6個、又はより好ましくは、1~4個のエチレングリコール単位の）ポリエチレングリコール鎖で更に置換され得、これに対し、単一のハロゲン基、好ましくは、塩素基で置換されたアルキル鎖が（排他的ではないが、好ましくは、ポリエチレングリコール鎖の遠位端上で）置換されている。なおも他の実施形態では、アルキレン（例えば、メチレン）基は、天然又は非天然アミノ酸の側鎖基などのアミノ酸側鎖基、例えば、アラニン、D-アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、シスチン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、フェニルアラニン、ヒスチジン、イソロイシン、リジン、ロイシン、メチオニン、プロリン、セリン、スレオニン、バリン、トリプトファン又はチロシンで置換され得る。

10

20

## 【0049】

「非置換」という用語は、水素原子のみと置換されることを意味するものとする。C<sub>0</sub>を含む炭素原子の範囲は、炭素が存在せず、Hで置き換えられていることを意味する。したがって、C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>である炭素原子の範囲は、1、2、3、4、5及び6個の炭素原子を含み、C<sub>0</sub>については、炭素の代わりにHがある。

## 【0050】

「置換された」又は「任意に置換された」という用語は、独立して（すなわち、2つ以上の置換基が生じる場合、各置換基が、別の置換基とは独立して選択される）、本開示による化合物中のある部分上の1つ以上の置換基（独立して、最大で5つの置換基、好ましくは、最大で3つの置換基、より好ましくは、1つ又は2つの置換基）を意味するものとし、それら自体が、文脈内のある分子上のいずれかの場所の炭素（又は窒素）位置で更に置換され得る置換基を含んでもよく、可能な置換基として、ヒドロキシル、チオール、カルボキシル、シアノ（C-N）、ニトロ（NO<sub>2</sub>）、ハロゲン（好ましくは、特にアルキル、特にトリフルオロメチルなどのメチル基上の1、2、又は3つのハロゲン）、アルキル基（好ましくは、C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>、より好ましくは、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>）、アリール（特にフェニル及び置換フェニル、例えば、ベンジル若しくはベンゾイル）、アルコキシ基（好ましくはフェニル及び置換フェニルを含むC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル若しくはアリール）、チオエーテル（好ましくはC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル若しくはアリール）、アシル（好ましくはC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アシル）、（付着が、好ましくはC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル若しくはアリール基で置換されているエステル官能基ではなく、アルキレン基上にあるように）アルキレンエステルを含むエステル若しくはチオエステル（好ましくはC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル若しくはアリール）、ハロゲン（好ましくはF若しくはCl）、アミン（5若しくは6員環式アルキレンアミンを含み、アルキル基が1つ若しくは2つのヒドロキシル基で置換され得る、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルアミン若しくはC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ジアルキルアミンを更に含む）、又は任意に置換された-N(C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)C(O)(O-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)基（単一のハロゲン含むアルキル基、好ましくは、塩素置換基に更に結合されるポリエチレングリコール鎖で任意に置換され得る）、ヒドラジン、アミドを含み、これらは、好ましくは、独立して、1つ又は2つのC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル基（1つ又は2つのC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル基で任意に置換されているカルボキサミドを含む）、アルカノール（好ましくはC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル若しく

30

40

50

はアリール)、又はアルカン酸(好ましくは $C_1 \sim C_6$ アルキル若しくはアリール)で置換される。本開示による置換基としては、例えば、 $SiR_1R_2R_3$ 基が挙げられてもよく、式中、 $R_1$ 及び $R_2$ の各々は、本明細書に別途記載されるとおりであり、 $R_3$ は、 $H$ 又は $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり、好ましくは、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ はともに、 $C_1 \sim C_3$ アルキル基(イソプロピル又は $t$ -ブチル基を含む)である。上記に記載される基の各々は、置換部分に直接連結され得るか、又は代替的に、置換基は、上記に記載される置換基のうちのいずれか1つ以上で置換され得る、任意に置換された $-(CH_2)_m-$ 、又は代替的に、任意に置換された $-(OCH_2)_m-$ 、 $-(OCH_2CH_2)_m-$ 、若しくは $-(CH_2CH_2O)_m-$ 基を通して、置換部分(好ましくは、アリール又はヘテロアリール部分の場合)に連結され得る。アルキレン基 $-(CH_2)_m-$ 又は $-(CH_2)_n-$ 基、若しくは上記で識別されるエチレングリコール鎖などの他の鎖が、鎖上のいずれかの場所で置換され得る。アルキレン基上の好ましい置換基としては、ハロゲン又は $C_1 \sim C_6$ (好ましくは $C_1 \sim C_3$ )アルキル基が挙げられ、これらは、1つ若しくは2つのヒドロキシル基、1つ若しくは2つのエーテル基( $O-C_1 \sim C_6$ 基)、最大で3つのハロ基(好ましくは $F$ )、又は本明細書に別途記載されるアミノ酸の側鎖、及び任意に置換されたアミド(好ましくは上記に記載されるように置換されたカルボキサミド)又はウレタン基(多くの場合、1つ若しくは2つの $C_0 \sim C_6$ アルキル置換基を有し、これらの基が更に置換され得る)で任意に置換され得る。ある特定の実施形態では、アルキレン基(多くの場合、単一のメチレン基)は、1つ又は2つの任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル基、好ましくは、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基、ほとんどの場合、メチル若しくは $O$ -メチル基、又は本明細書に別途に記載されるアミノ酸側鎖と置換される。本開示では、分子中の部分は、最大で5つの置換基、好ましくは最大で3つの置換基で任意に置換され得る。ほとんどの場合、本開示では、置換される部分は、1つ又は2つの置換基で置換される。

10

20

30

40

50

#### 【0051】

「置換された」(各置換基が任意の他の置換基とは独立している)という用語はまた、その使用の文脈内で、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロゲン、アミド、カルボキサミド、スルホンアミドを含むスルホン、ケト、カルボキシ、 $C_1 \sim C_6$ エステル(オキシエステル若しくはカルボニルエステル)、 $C_1 \sim C_6$ ケト、ウレタン- $O-C(O)-NR_1R_2$ 、又は $-N(R_1)-C(O)-O-R_1$ 、ニトロ、シアノ、及びアミン(特に、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン- $NR_1R_2$ 、1つ若しくは2つのヒドロキシル基で任意に置換され得るモノ-又はジ- $C_1 \sim C_6$ アルキル置換アミンを含む)を意味するものとする。これらの基の各々は、別途指示がない限り、文脈内で1~6個の炭素原子を含む。ある特定の実施形態では、好ましい置換基は、置換基の使用の文脈に応じて、例えば、 $-NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-O-$ 、 $=O$ 、 $-(CH_2)_m-$ (ここでは、 $m$ 及び $n$ は、文脈内で、1、2、3、4、5又は6である)、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $SO_2-$ 又は $-NH-C(O)-NH-$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-(CH_2)_nSH$ 、 $-(CH_2)_nCOOH$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-(CH_2)_nO-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(CH_2)_nC(O)-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(CH_2)_nOC(O)-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(CH_2)_nC(O)O-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(CH_2)_nNHC(O)-R_1$ 、 $-(CH_2)_nC(O)-NR_1R_2$ 、 $-(OCH_2)_nOH$ 、 $-(CH_2O)_nCOOH$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-(OCH_2)_nO-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(CH_2O)_nC(O)-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(OCH_2)_nNHC(O)-R_1$ 、 $-(CH_2O)_nC(O)-NR_1R_2$ 、 $-S(O)_2-R_5$ 、 $-S(O)-R_5$ ( $R_5$ は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $-(CH_2)_m-NR_1R_2$ 基である)、 $NO_2$ 、 $CN$ 、又はハロゲン( $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、好ましくは、 $F$ 若しくは $Cl$ )を含む。 $R_1$ 及び $R_2$ は各々、文脈内に、 $H$ 又は $C_1 \sim C_6$ アルキル基(1つ若しくは2つのヒドロキシル基、又は最大で3つのハロゲン基、好ましくは、フッ素で任意に置換され得る)である。「置換される」という用語はまた、定義される化合物及び使用される置換基の化学的背景内で、任意に置換されたアリール基若しくはヘテロアリール基、又は本明細書に別途記載される任意に置換された複素環基を意味するものとする。アルキレン基はまた、

好ましくは、任意に置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキル基（メチル、エチル又はヒドロキシメチル若しくはヒドロキシエチルが好ましく、したがって、キラル中心を提供する）、本明細書に別途記載されるアミノ酸基の側鎖、上記に記載されるアミド基、又は  $R_1$  及び  $R_2$  が本明細書に別途記載されるとおりであるウレタン基  $O-C(O)-NR_1R_2$  基で本明細書に別途開示されるように置換され得るが、多数の他の基も置換基として使用され得る。様々な任意に置換された部分が、3つ以上の置換基、好ましくは、3つ以下の置換基、及び好ましくは、1つ又は2つの置換基で置換され得る。化合物において、（主に価数により）分子の特定の位置で置換が必要とされるが、置換が示されていない場合、置換の文脈が別段示唆しない限り、その置換基は、Hであると解釈又は理解されることに留意されたい。

10

## 【0052】

「アリール」又は「芳香族」という用語は、文脈において、単一の環（例えば、ベンゼン、フェニル、ベンジル、又は5、6、7、若しくは8員環）又は縮合環（例えば、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニル、10～16員環など）を有する、置換（本明細書に別途記載される）又は非置換一価芳香族ラジカル（例えば、5～16員環）を指し、環上の任意の利用可能な安定した位置で、又は提示される化学構造に別途示されるように、本開示による化合物に結合され得る。アリール基の他の例としては、文脈において、複素環式芳香族環系、イミダゾール、フリル、ピロール、フラニル、チエン、チアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、トリアゾール、オキサゾールなどの環（単環）中に1つ以上の窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を有する「ヘテロアリール」基、又はとりわけ、インドール、キノリン、インドリジン、アザインドリジン、ベンゾフラザンなどの縮合環系が挙げられ、それらは上記に記載されるように任意に置換され得る。言及され得るヘテロアリール基としては、特に、窒素含有ヘテロアリール基、例えば、ピロール、ピリジン、ピリドン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、トリアジン、テトラゾール、インドール、イソインドール、インドリジン、アザインドリジン、プリン、インダゾール、キノリン、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、イソキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、キノリジン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、イミダゾピリジン、イミダゾトリアジン、ピラジノピリダジン、アクリジン、フェナントリジン、カルバゾール、カルバゾリン、ピリミジン、フェナントロリン、フェナンアセン、オキサジアゾール、ベンズイミダゾール、ピロロピリジン、ピロロピリミジン及びピリドピリミジン、硫黄含有芳香族複素環、例えば、チオフェン及びベンゾチオフェン、酸素含有芳香族複素環、例えば、フラン、ピラン、シクロペンタピラン、ベンゾフラン及びイソベンゾフラン、並びに窒素、硫黄及び酸素から選択される2つ以上のヘテロ原子を含む芳香族複素環、例えば、チアゾール、チアジゾール、イソチアゾール、ベンゾキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾチアジアゾール、フェノチアジン、イソオキサゾール、フラザン、フェノキサジン、ピラゾールオキサゾール、イミダゾチアゾール、チエノフラン、フロピロール、ピリドキサジン、フロピリジン、フロピリミジン、チエノピリミジン及びオキサゾールが挙げられ、これら全ては、任意に置換され得る。

20

30

## 【0053】

「置換アリール」という用語は、少なくとも1つの芳香族環又は少なくとも1つが芳香族である複数の縮合環から構成される芳香族炭素環を指し、環は、1つ以上の置換基で置換されている。例えば、アリール基は、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-(CH_2)_n-O-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(CH_2)_n-C(O)(C_0 \sim C_6)$  アルキル、 $-(CH_2)_n-C(O)O(C_0 \sim C_6)$  アルキル、 $-(CH_2)_n-OC(O)(C_0 \sim C_6)$  アルキル、アミン、モノ-若しくはジ- $(C_1 \sim C_6)$  アルキル)アミンから選択される置換基を含むことができ、アミン上のアルキル基は、1つ若しくは2つのヒドロキシル基又は最大で3つのハロ（好ましくは、F、Cl）基、OH、COOH、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、好ましくは、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、OMe、 $OCF_3$ 、 $NO_2$ 、又はCN基（その各々が、フェニル環のオルト位、メタ位

40

50

及び/又はパラ位、好ましくは、パラ位で置換され得る)、任意に置換されたフェニル基(フェニル基自体は、好ましくは、リンカー基を介して、ULM基を含むPTM基に接続される)、及び/又はF、Cl、OH、COOH、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、OMe、OCF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、若しくはCN基のうち少なくとも1つ(フェニル環のオルト位、メタ位及び/又はパラ位、好ましくはパラ位で)、任意に置換され得るナフチル基、任意に置換されたヘテロアリアル、好ましくは、メチル置換イソキサゾールを含む任意に置換されたイソキサゾール、メチル置換オキサゾールを含む任意に置換されたオキサゾール、メチル置換チアゾールを含む任意に置換されたチアゾール、メチル置換イソチアゾールを含む任意に置換されたイソチアゾール、メチル置換ピロールを含む任意に置換されたピロール、メチルイミダゾールを含む任意に置換されたイミダゾール、任意に置換されたベンズイミダゾール若しくはメトキシベンジルイミダゾール、任意に置換されたオキシイミダゾール若しくはメチルオキシイミダゾール、メチルジアゾール基を含む任意に置換されたジアゾール基、メチル置換チアゾール基を含む任意に置換されたトリアゾール基、八口(好ましくはF)又はメチル置換ピリジン基若しくはオキサピリジン基(ピリジン基は、酸素によってフェニル基に連結される)を含む、任意に置換されたピリジン基、任意に置換されたフラン、任意に置換されたベンゾフラン、任意に置換されたジヒドロベンゾフラン、任意に置換されたインドール、インドリジン若しくはアザインドリジン(2、3、若しくは4-アザインドリジン)、任意に置換されたキノリン、及びこれらの組み合わせで任意に置換される。

10

## 【0054】

20

「カルボキシル」は、-C(O)OR基を示し、式中、Rが、水素、アルキル、置換アルキル、アリアル、置換アリアル、ヘテロアリアル、又は置換ヘテロアリアルを示す一方で、これらの一般的な置換基は、本明細書で定義される対応する基の定義と同一の意味を有する。

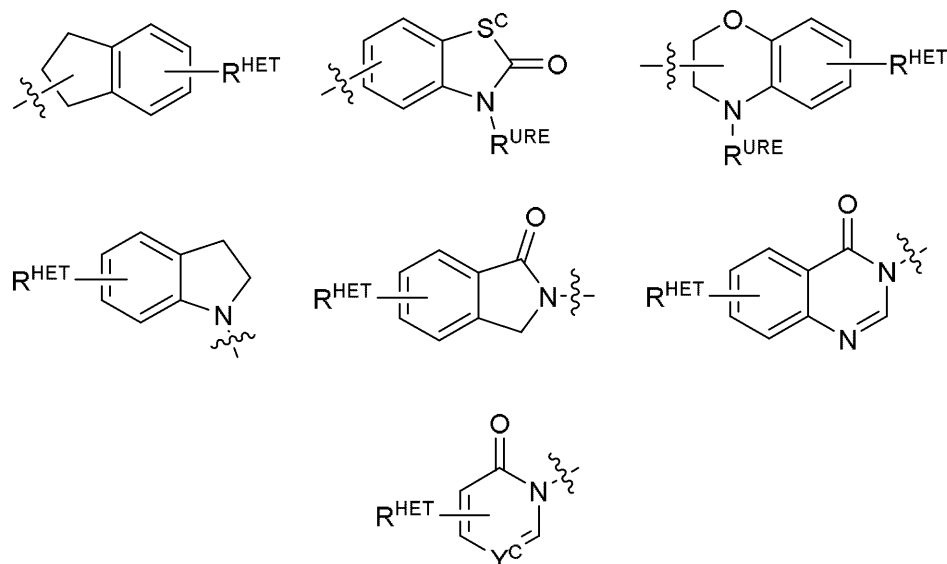
## 【0055】

「ヘテロアリアル」又は「ヘタリアル」という用語は、決して限定されないが、5~16員ヘテロアリアル(例えば、5、6、7、若しくは8員単環式環又は複数の縮合環を有する10~16員ヘテロアリアル)、任意に置換されたキノリン(ファーマコフォアに結合し得るか、又はキノリン環内の任意の炭素原子上で置換され得る)、任意に置換されたインドール(ジヒドロインドールを含む)、任意に置換されたインドリジン、任意に置換されたアザインドリジン(2、3、又は4-アザインドリジン)、任意に置換されたベンズイミダゾール、ベンゾジアゾール、ベンゾオキサフラン、任意に置換されたイミダゾール、任意に置換されたイソキサゾール、任意に置換されたオキサゾール(好ましくはメチル置換された)、任意に置換されたジアゾール、任意に置換されたトリアゾール、テトラゾール、任意に置換されたベンゾフラン、任意に置換されたチオフェン、任意に置換されたチアゾール(好ましくはメチル及び/又はチオール置換された)、任意に置換されたイソチアゾール、任意に置換されたトリアゾール(好ましくは、メチル基、トリイソプロピルシリル基、任意に置換された-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、又は任意に置換された-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(O)-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基で置換された1,2,3-トリアゾール)、任意に置換されたピリジン(2-, 3、若しくは4-ピリジン)、又は化学式。

30

40

## 【化6】



10

による基を意味することができ、式中、

$S^C$ は、 $CHR^{SS}$ 、 $NR^{URE}$ 、又はOであり、

$R^{HET}$ は、H、CN、 $NO_2$ 、ハロ（好ましくはCl又はF）、任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル（好ましくは、1つ若しくは2つのヒドロキシル基又は最大で3つのハロ基（例えば、 $CF_3$ ）で置換される）、任意に置換されたO（ $C_1 \sim C_6$ アルキル）（好ましくは、1つ若しくは2つのヒドロキシル基又は最大で3つのハロ基で置換される）、又は任意に置換されたアセチレン基 -  $C \equiv C - R_a$ であり、 $R_a$ は、H又は $C_1 \sim C_6$ アルキル基（好ましくは $C_1 \sim C_3$ アルキル）であり、

20

$R^{SS}$ は、H、CN、 $NO_2$ 、ハロ（好ましくはF又はCl）、任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル（好ましくは、1つ若しくは2つのヒドロキシル基又は最大で3つのハロ基で置換される）、任意に置換されたO - （ $C_1 \sim C_6$ アルキル）（好ましくは、1つ若しくは2つのヒドロキシル基又は最大で3つのハロ基で置換される）、又は任意に置換された -  $C(O)(C_1 \sim C_6$ アルキル）（好ましくは、1つ若しくは2つのヒドロキシル基又は最大で3つのハロ基で置換される）であり、

30

$R^{URE}$ は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル（好ましくはH又は $C_1 \sim C_3$ アルキル）、又は -  $C(O)(C_1 \sim C_6$ アルキル）であり、これらの基の各々は、1つ若しくは2つのヒドロキシル基又は最大で3つのハロゲン、好ましくは、フッ素基、又は任意に置換された複素環、例えば、各々が任意に置換される、ピペリジン、モルホリン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピペリジン、ピペラジンで任意に置換され、

$Y^C$ は、N又は $C - R^{YC}$ であり、 $R^{YC}$ は、H、OH、CN、 $NO_2$ 、ハロ（好ましくはCl又はF）、任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル（好ましくは、1つ若しくは2つのヒドロキシル基又は最大で3つのハロ基（例えば、 $CF_3$ ）で置換される）、任意に置換されたO（ $C_1 \sim C_6$ アルキル）（好ましくは、1つ又は2つのヒドロキシル基又は最大で3つのハロ基で置換される）、又は任意に置換されたアセチレン基 -  $C \equiv C - R_a$ であり、 $R_a$ は、H又は $C_1 \sim C_6$ アルキル基（好ましくは $C_1 \sim C_3$ アルキル）である。

40

## 【0056】

「アラルキル」及び「ヘテロアリーラルキル」という用語は、上記の定義によると、アリーラル、又はそれぞれ、ヘテロアリーラル、並びにアルキル、及び/又はヘテロアルキル、及び/又は炭素環及び/又はヘテロシクロアルキル環系の両方を含む、基を指す。

## 【0057】

本明細書で使用される場合の「アリーラルアルキル」という用語は、上記で定義されるアルキル基に付加された上記で定義されるアリーラル基を指す。アリーラルアルキル基は、アルキル基を通して親部分に付着し、アルキル基は、1~6個の炭素原子である。アリーラル

50



ルキル基中のアリアル基は、上記で定義されるように置換され得る。

【0058】

「複素環」という用語は、少なくとも1つのヘテロ原子、例えば、N、O又はSを含み、芳香族（ヘテロアリアル）又は非芳香族であり得る、環状の基を指す。したがって、ヘテロアリアル部分は、その使用の状況に応じて、複素環の定義下に包含される。例示的なヘテロアリアル基は、本明細書の上記に記載されている。

【0059】

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

【0060】

複素環基は、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、チオケト、カルボキシ、カルボキシアルキル、チオアリアルオキシ、チオヘテロアリアルオキシ、チオヘテロシクロオキシ、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリアル、アリアルオキシ、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルオキシ、ヘテロ環式、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、-SO-アルキル、-SO置換アルキル、-SOアリアル、-SO-ヘテロアリアル、-SO<sub>2</sub>-アルキル、-SO<sub>2</sub>-置換アルキル、-SO<sub>2</sub>-アリアル、オキソ(=O)、及び-SO<sub>2</sub>-ヘテロアリアルからなる群から選択されるメンバーで任意に置換され得る。そのような複素環基は、単一の環又は複数の縮合環を有することができる。窒素複素環及びヘテロアリアル例としては、限定されないが、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチルピリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナントロリン、イソチアゾール、フェナジン、イソキサゾール、フェノキサジン、フェノチアジン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピペリジン、ピペラジン、インドリン、モルホリノ、ピペリジニル、テトラヒドロフラニル、及び同等物、並びにN-アルコキシ-窒素含有複素環が挙げられる。「複素環式」という用語はまた、複素環のうちのいずれかが、ベンゼン環又はシクロヘキサニル環若しくは別の複素環（例えば、インドリル、キノリル、イソキノリル、テトラヒドロキノリル、及び同等物）に縮合されている、二環式基も含む。

【0061】

「シクロアルキル」という用語は、限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及び同等物を含む、本明細書で定義される単環式若しくは多環式アルキル基又はシクロアルカンに由来する一価の基、例えば、環中に3~20個の炭素原子を有する飽和単環式炭化水素基を意味することができるが、決してこれらに限定されない。「置換シクロアルキル」という用語は、例えば、アミノ、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、カルビルオキシ、カルビルメルカプト、アリアル

、ニトロ、メルカプト又はスルホなどの1つ以上の置換基により置換されている単環式又は多環式アルキル基を意味することができるが、決してこれらに限定されない一方で、これらの一般的な置換基は、この凡例で定義される対応する基の定義と同一である意味を有する。

【0062】

「ヘテロシクロアルキル」とは、その環状構造の少なくとも1つの環炭素原子が、N、O、S又はPからなる群から選択されるヘテロ原子で置き換えられている、単環式又は多環式アルキル基を指す。「置換ヘテロシクロアルキル」とは、その環状構造の少なくとも1つの環炭素原子が、N、O、S又はPからなる群から選択されるヘテロ原子で置き換えられており、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、カルビルオキシ、カルビルメルカプト、アリール、ニトロ、メルカプト、又はスルホからなる群から選択される1つ以上の置換基を含む、単環式又は多環式アルキル基を指す一方で、これらの一般的な置換基は、この凡例で定義される対応する基の定義と同一である意味を有する。

10

【0063】

「ヒドロカルビル」という用語は、炭素及び水素を含み、完全飽和、部分的不飽和、又は芳香族であり得、アリール基、アルキル基、アルケニル基、及びアルキニル基を含む、化合物を意味するものとする。

【0064】

「独立して」という用語は、独立して適用される変数が、適用によって独立して変化することを示すために本明細書で使用される。

20

【0065】

「低級アルキル」という用語は、メチル、エチル、又はプロピルを指す。

【0066】

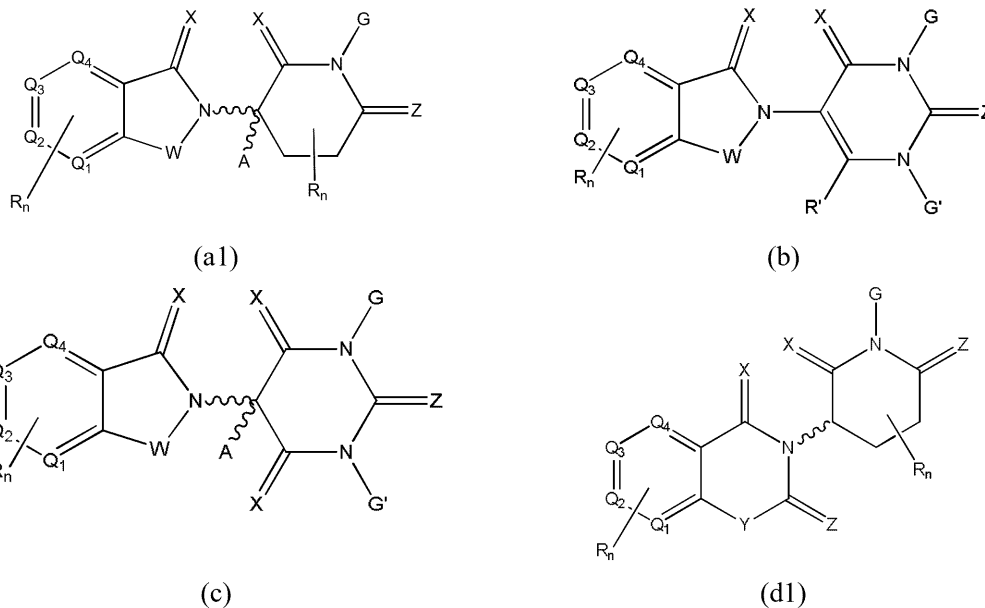
「低級アルコキシ」という用語は、メトキシ、エトキシ、又はプロポキシを指す。

【0067】

例示的なCLM

一態様では、本説明は、セレブロンを結合及び/又は動員するために有用なCLMを提供する。本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、CLMは、化学構造：

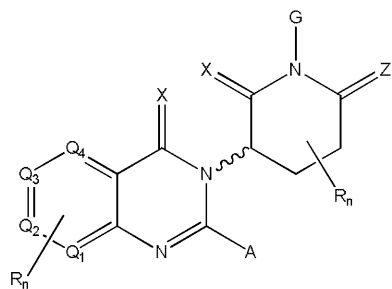
【化7】



30

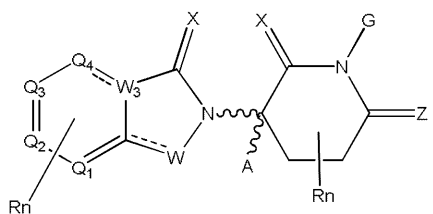
40

50

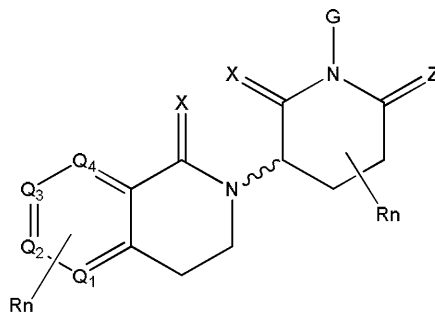


(e)

10

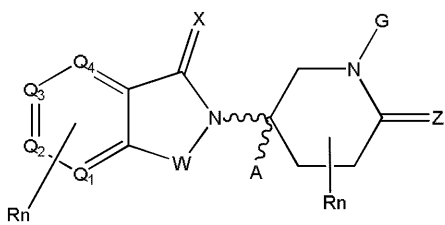


(a2)

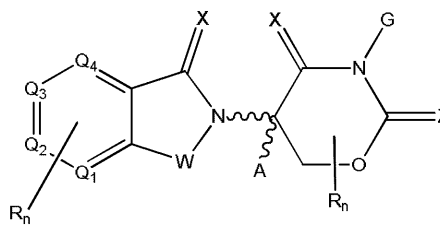


(d2)

20

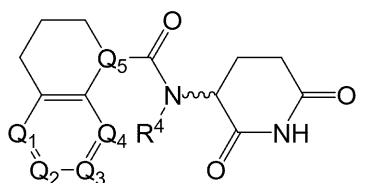


(a3)

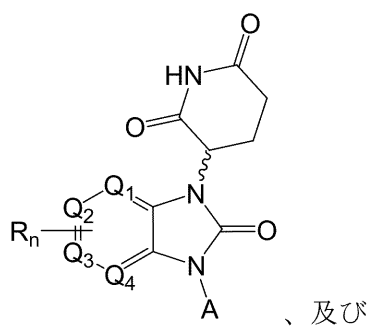


(a4)

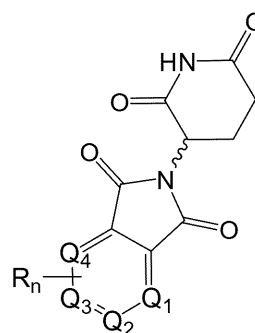
30



(f)



(g)



(h)

からなる群から選択され、式中、

40

式 (a1) ~ (e) (すなわち、(a1)、(a2)、(a3)、(a4)、(b)、(c)、(d1)、(d2)、及び(e))のWは、独立して、基CH<sub>2</sub>、O、CHR、C=O、SO<sub>2</sub>、NH、N、任意に置換されたシクロプロピル基、任意に置換されたシクロブチル基、及びN-アルキルから選択され、

式 (a2)のW<sub>3</sub>は、C及びNから選択され、

式 (a1) ~ (e)の各Xは、独立して、非存在、O、S、及びCH<sub>2</sub>から選択され、

式 (d1)の各Yは、独立して、CH<sub>2</sub>、-C=CR'、NH、N-アルキル、N-アリール、N-ヘテロアリール、N-シクロアルキル、N-ヘテロシクリル、O、及びSから選択され、

X及びZが両方ともCH<sub>2</sub>又は非存在ではあり得ないことを除いて、式 (a1) ~ (e)

50

)の各Zは、独立して、非存在、O、S、及びCH<sub>2</sub>から選択され、

式(a1)~(e)の各G及びG'は、独立して、H、任意に置換された直鎖又は分岐アルキル、OH、R'OCOOR、R'OCONRR''、R'で任意に置換された<sub>2</sub>C-Hヘテロシクリル、及びR'で任意に置換されたベンジルから選択され、

式(a1)~(h)のQ1、Q2、Q3、Q4、及びQ5の各々は、独立して、窒素、又は独立してH、R、N、及びN-オキシドから選択される基で置換された炭素を表し、

式(a1)~(h)の各Aは、独立して、H、任意に置換された直鎖又は分岐アルキル、シクロアルキル、Cl、及びFから選択され、

式(a1)~(e)の各nは、独立して1~10から選択される整数(例えば、1~4、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10)を表し、 10

式(a1)~(e)の各Rは、独立して、H、-C(=O)R'(例えば、カルボキシ基)、-CONR'R''(例えば、アミド基)、-OR'(例えば、OH)、-NR'R''(例えば、アミン基)、-SR'、-SO<sub>2</sub>R'、-SO<sub>2</sub>NR'R''、-CR'R''、-CR'R''N、-CR'R''N、(CR'Q)R''、任意に置換されたアリール(例えば、任意に置換されたC<sub>5</sub>~C<sub>7</sub>アリール)、任意に置換されたヘテロアリール(例えば、任意に置換された5~7員ヘテロアリール)、任意に置換されたアルキル-アリール(例えば、任意に置換されたC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、任意に置換されたC<sub>5</sub>~C<sub>7</sub>アリール、又はそれらの組み合わせのうち少なくとも1つを含むアルキル-アリール)、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアルキル(例えば、1つ以上のハロゲン、シクロアルキル(例えば、C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>シクロアルキル)、又はアリール(例えば、C<sub>5</sub>~C<sub>7</sub>アリール)で任意に置換されたC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>直鎖若しくは分岐アルキル)、任意に置換されたアルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、ブトキシ、プロポキシ、ペントキシ、又はヘキソキシ;アルコキシ基は、1つ以上のハロゲン、アルキル、ハロアルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル(例えば、C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>シクロアルキル)、若しくはアリール(例えば、C<sub>5</sub>~C<sub>7</sub>アリール)、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクリル、-P(O)(OR')R''、-P(O)R''、-OP(O)(OR')R''、-OP(O)R''、-Cl、-F、-Br、-I、-CF<sub>3</sub>、-CN、-NR'SO<sub>2</sub>NR'R''、-NR'CONR'R''、-CONR'COR''、-NR'C(=N-CN)NR'R''、-C(=N-CN)NR'R''、-NR'C(=N-CN)R''、-NR'C(=C<sub>2</sub>N)NR'R''、-SO<sub>2</sub>NR'COR''、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>R'、-C(C=N-OR')R''、-CR'=CR'R''、-CCR'、-S(C=O)(C=N-R')R''、-SF又は-OCF<sub>3</sub>から選択され、少なくとも1つのW、X、Y、Z、G、G'、R、R'、R''、Q1、Q2、Q3、Q4、又はAは、PTM、化学連結基(L)、ULM、CLM、又はそれらの組み合わせに共有結合されるように修飾され、 20

式(a1)~(e)のR'及びR''は各々、独立して、H、任意に置換された直鎖若しくは分岐アルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換された複素環、-C(=O)R、及び任意に置換されたヘテロシクリルから選択され、

R<sup>4</sup>は、H、アルキル、及び置換アルキルから選択され、

式(a1)~(e)のn'は、1~10から選択される整数(例えば、1~4、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10)である。 40

#### 【化8】

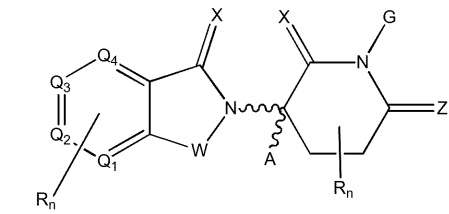
は、単結合又は二重結合を表し、

式(a1)~(h)の各 $\sim$ は、独立して、立体特異的((R)若しくは(S))又は非立体特異的である結合を表す。

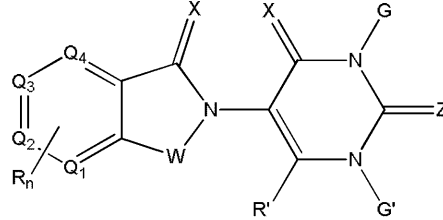
#### 【0068】

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、CLMである。

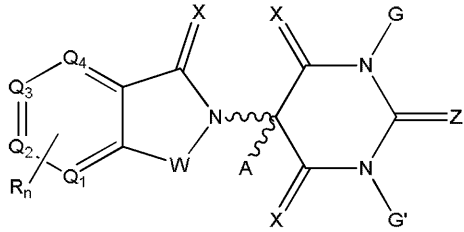
## 【化 9】



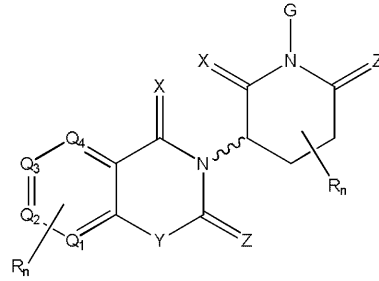
(a1)



(b)

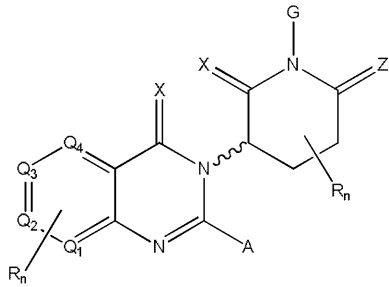


(c)



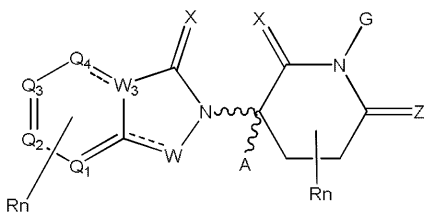
(d1)

10

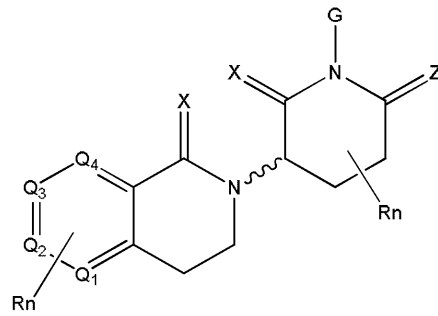


(e)

20

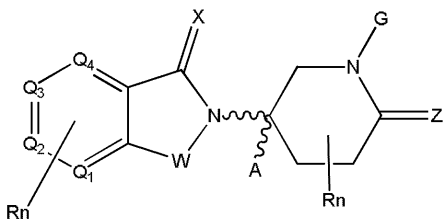


(a2)



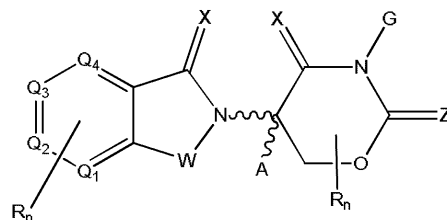
(d2)

30



(a3)

、及び



(a4)

40

からなる群から選択される化学構造を含み、式中、

式 (a1) ~ (e) (すなわち、(a1)、(a2)、(a3)、(a4)、(b)、(c)、(d1)、(d2)、及び(e)) の各Wは、独立して、基 CH<sub>2</sub>、O、CHR、C=O、SO<sub>2</sub>、NH、N、任意に置換されたシクロプロピル基、任意に置換されたシ

50

クロブチル基、及びN-アルキルから選択され、

式(a2)の $W_3$ は、C及びNから選択され、

式(a1)~(e)の各Xは、独立して、非存在、O、S、及び $CH_2$ から選択され、

式(d1)~(e)の各Yは、独立して、 $CH_2$ 、 $-C=CR'$ 、NH、N-アルキル、N-アリール、N-ヘタリール、N-シクロアルキル、N-ヘテロシクリル、O、及びSから選択され、

X及びZが両方とも $CH_2$ 又は非存在ではあり得ないことを除いて、式(a1)~(e)の各Zは、独立して、非存在、O、S、及び $CH_2$ から選択され、

式(a1)~(e)の各G及びG'は、独立して、H、任意に置換された直鎖又は分岐アルキル、OH、 $R'OCOOR$ 、 $R'OCONRR''$ 、R'で任意に置換された $2C-H$ ヘテロシクリル、及びR'で任意に置換されたベンジルから選択され、

式(a1)から(e)のQ1、Q2、Q3、及びQ4は各々、独立して、窒素、又は独立してH、R、N、及びN-オキシドから選択される基で置換された炭素を表し、

式(a1)~(e)のAは、独立して、H、任意に置換された直鎖又は分岐アルキル、シクロアルキル、Cl、及びFから選択され、

式(a1)~(e)のnは、1~10から独立して選択される整数(例えば、1~4、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10)を表し、

式(a1)~(e)のRは、H、 $-C(=O)R'$ (例えば、カルボキシ基)、 $-CONR'R''$ (例えば、アミド基)、 $-OR'$ (例えば、OH)、 $-NR'R''$ (例えば、アミン基)、 $-SR'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2NR'R''$ 、 $-CR'R''$ 、 $-CR'NR'R''$ 、 $(-CR'O)_nR''$ 、任意に置換されたアリール(例えば、任意に置換された $C_5\sim C_7$ アリール)、任意に置換されたアルキル-アリール(例えば、任意に置換された $C_1\sim C_6$ アルキル、任意に置換された $C_5\sim C_7$ アリール、又はそれらの組み合わせのうち少なくとも1つを含むアルキル-アリール)、任意に置換されたヘテロアリール(例えば、任意に置換された5~7員ヘテロアリール)、任意に置換された直鎖若しくは分岐アルキル(例えば、1つ以上のハロゲン、シクロアルキル(例えば、 $C_3\sim C_6$ 員シクロアルキル)、又はアリール(例えば、 $C_5\sim C_7$ アリール)で任意に置換された $C_1\sim C_6$ 直鎖若しくは分岐アルキル)、任意に置換されたアルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロトキシ、ペントキシ、若しくはヘキソキシ;アルコキシは、1つ以上のハロゲン、アルキル、ハロアルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル(例えば、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキル)、若しくはアリール(例えば、 $C_5\sim C_7$ アリール)で置換され得る)、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクリル、 $-P(O)(OR')R''$ 、 $-P(O)R''$ 、 $-OP(O)(OR')R''$ 、 $-OP(O)R''$ 、Cl、F、Br、I、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NR'SO_2NR'R''$ 、 $-NR'CONR'R''$ 、 $-CONR'COR''$ 、 $-NR'C(=N-CN)NR'R''$ 、 $-C(=N-CN)NR'R''$ 、 $-NR'C(=N-CN)R''$ 、 $-NR'C(=C-NO_2)NR'R''$ 、 $-SO_2NR'COR''$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-C(C=N-OR')R''$ 、 $-CR'=CR'R''$ 、 $-CCR'$ 、 $-S(C=O)(C=N-R')R''$ 、 $-SF_5$ 、又は $-OCF_3$ からなる群から選択され、少なくとも1つのW、X、Y、Z、G、G'、R、R'、R''、Q1~Q4、又はAは、PTM、化学連結基(L)、ULM、CLM、又はそれらの組み合わせに(直接的又は間接的に、例えば、官能基、又はO、S、Nなどの原子を介して)共有結合され、

式(a1)~(e)のR'及びR''は各々、独立して、結合、H、任意に置換された直鎖若しくは分岐アルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換された複素環、 $-C(=O)R$ 、任意に置換されたヘテロシクリルから選択され、

式(a1)~(e)のn'が、1~10から選択される整数(例えば、1~4、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10)である。

【化 1 0】



は、単結合又は二重結合を表し、

式 ( a 1 ) ~ ( e ) の各

【化 1 1】

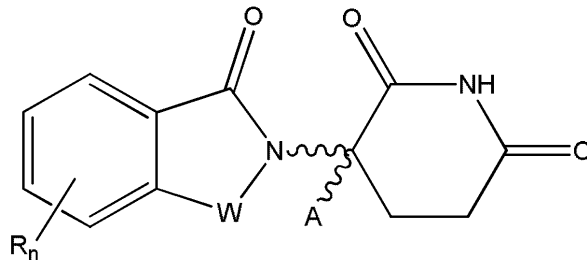


は、独立して、立体特異的 ( ( R ) 若しくは ( S ) ) 又は非立体特異的である結合を表す。

【 0 0 6 9】

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、 C L M 又は U L M は、式 ( g ) の化学構造である。

【化 1 2】



式 ( g )

を有し、式中、

式 ( g ) の W は、 C H <sub>2</sub>、 O、 C = O、 N H、 及び N - アルキルから選択され、

式 ( g ) の A は、 H、 メチル、 又は任意に置換された直鎖若しくは分岐アルキルから選択され、

n ' は、 1 ~ 4 から選択される整数であり、

式 ( g ) の R は、独立して、 H、 O、 O H、 N、 N H、 N H <sub>2</sub>、 - C l、 - F、 - B r、 - I、 メチル、 任意に置換された直鎖若しくは分岐アルキル (例えば、任意に置換された直鎖若しくは分岐 C 1 ~ C 6 アルキル)、 任意に置換された直鎖若しくは分岐アルコキシ (例えば、任意に置換された直鎖若しくは分岐 C 1 ~ C 6 アルコキシ)、 - アルキル - アリール (例えば、 C 1 ~ C 6 アルキル、 C 4 ~ C 7 アリール、 又はそれらの組み合わせのうち少なくとも 1 つを含む - アルキル - アリール)、 アリール (例えば、 C 5 ~ C 7 アリール)、 アミン、 アミド、 又はカルボキシ) から選択され、 少なくとも 1 つの R 又は W は、 P T M、 化学結合基 ( L )、 U L M、 C L M、 又はそれらの組み合わせに共有結合されるように修飾され、

式 ( g ) の各

【化 1 3】



は、独立して、立体特異的 ( ( R ) 若しくは ( S ) ) 又は非立体特異的である結合を表す。

【 0 0 7 0】

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、 C L M 又は U L M である。

10

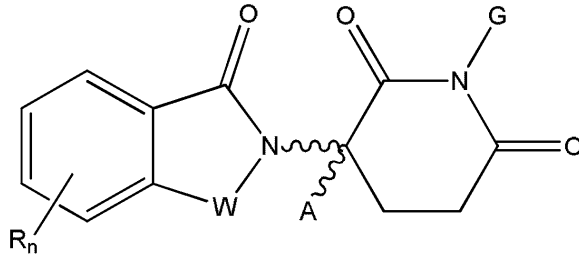
20

30

40

50

## 【化 1 4】



からなる群から選択され、式中、

Wは、 $\text{CH}_2$ 及び $\text{C}=\text{O}$ から選択され、

Aは、H又は直鎖若しくは分岐 $\text{C}_{1-3}$ アルキル（例えば、メチル若しくはエチル）であり、

$n'$ は、1～2から選択される整数であり、

Gは、H又は直鎖若しくは分岐 $\text{C}_{1-3}$ アルキル（例えば、メチル）であり、

各Rは、独立して、H、O、OH、N、NH、 $\text{NH}_2$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Br}$ 、直鎖若しくは分岐 $\text{C}_{1-3}$ アルキル（例えば、メチル若しくはエチル）、又は直鎖若しくは分岐 $\text{C}_{1-3}$ アルコキシ（例えば、メトキシ若しくはエトキシ）から選択され、1つのRは、化学連結基（L）を介してPTMに共有結合されるように修飾され、

各

## 【化 1 5】



は、独立して、立体特異的（（R）若しくは（S））又は非立体特異的である結合を表す。

## 【0071】

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、CLM又はULMである。

10

20

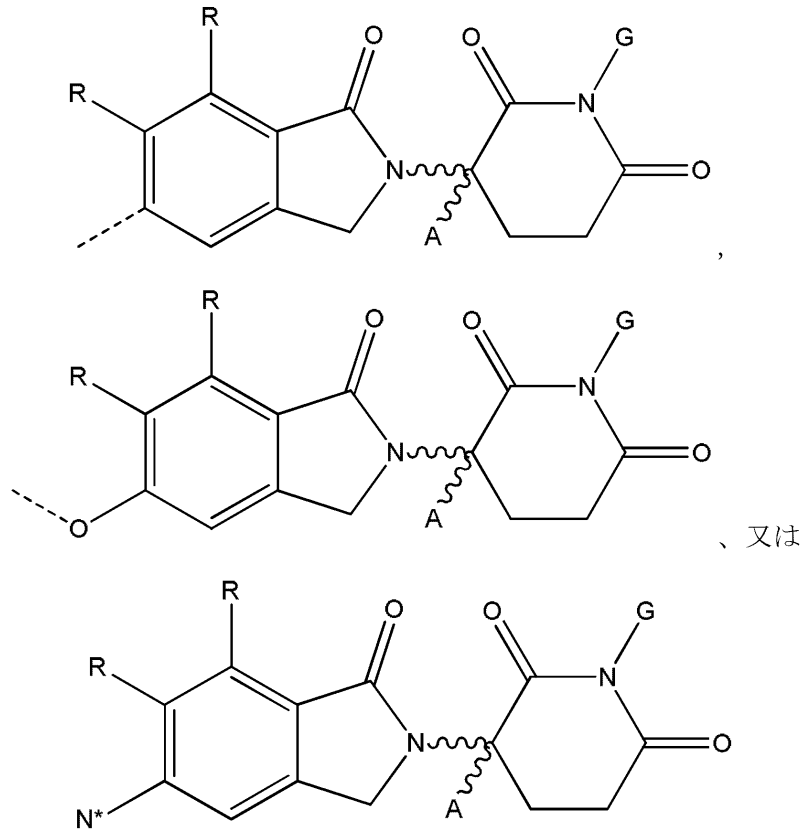
30

40

50



## 【化 1 6】



10

20

からなる群から選択され、式中、

A が、H 又は直鎖若しくは分岐 C<sub>1</sub> ~ 3 アルキル（例えば、メチル若しくはエチル）であり、

G が、H 又は直鎖若しくは分岐 C<sub>1</sub> ~ 3 アルキル（例えば、メチル）であり、

各 R は、独立して、H、OH、NH<sub>2</sub>、-Cl、-F、-Br、直鎖若しくは分岐 C<sub>1</sub> ~ 3 アルキル（例えば、メチル若しくはエチル）、又は直鎖若しくは分岐 C<sub>1</sub> ~ 3 アルコキシ（例えば、メトキシ若しくはエトキシ）であり、

N\* は、H 若しくはメチル完成価を有する化学リンカー基（L）を介して PTM に共有結合されているか、又は化学リンカー基（L）と共有されている窒素原子（例えば、化学リンカー基（L）の任意に置換されたヘテロシロアルキルと共有されているヘテロ原子）である。

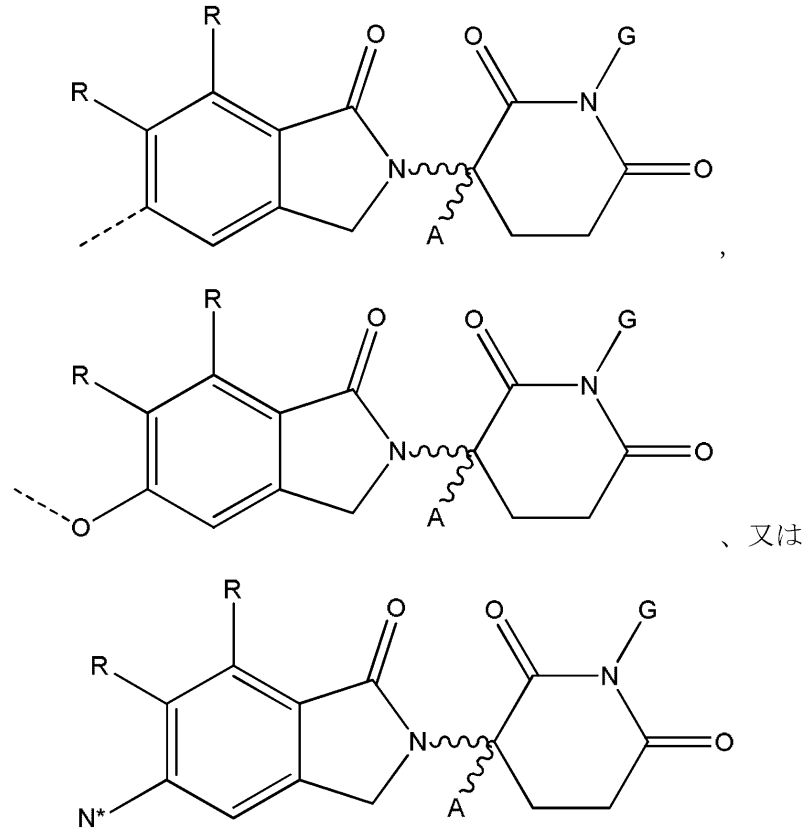
## 【0072】

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、CLM 又は ULM である。

40

50

## 【化 17】



からなる群から選択され、式中、

A が、H 又は直鎖若しくは分岐 C<sub>1</sub> ~ 3 アルキル（例えば、メチル若しくはエチル）であり、

G が、H 又は直鎖若しくは分岐 C<sub>1</sub> ~ 3 アルキル（例えば、メチル）であり、

一方の R は、水素であり、他方の R は、H、OH、NH<sub>2</sub>、-Cl、-F、-Br、直鎖若しくは分岐 C<sub>1</sub> ~ 3 アルキル（例えば、メチル若しくはエチル）、又は直鎖若しくは分岐 C<sub>1</sub> ~ 3 アルコキシ（例えば、メトキシ若しくはエトキシ）であり、

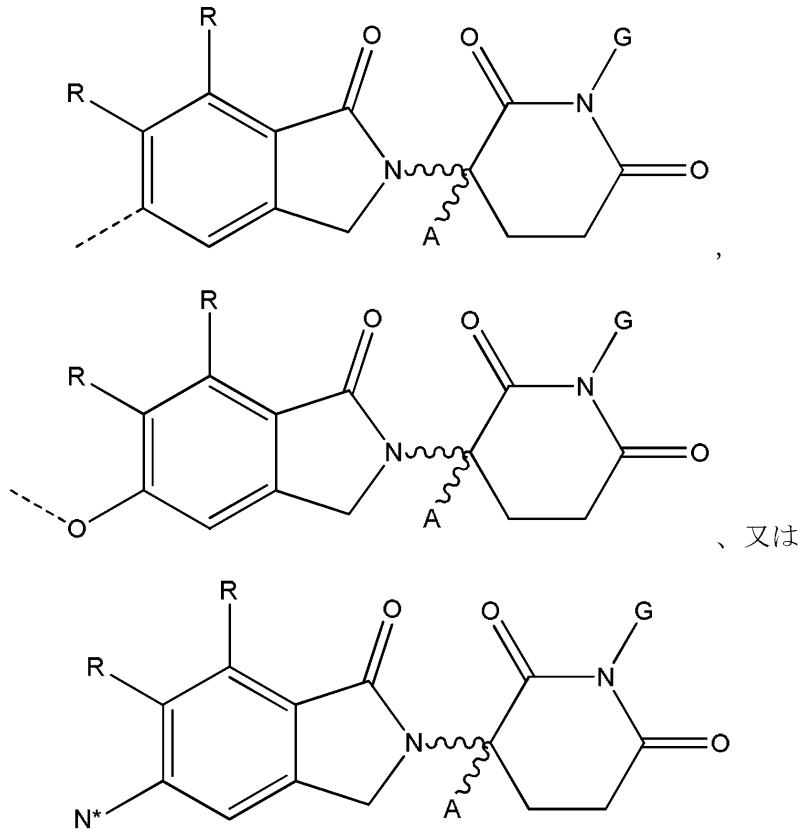
30

N\* は、H 若しくはメチル完成価を有する化学リンカー基（L）を介して PTM に共有結合されているか、又は化学リンカー基（L）と共有されている窒素原子（例えば、化学リンカー基（L）の任意に置換されたヘテロシロアルキルと共有されるヘテロ原子）である。

## 【0073】

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、CLM 又は ULM である。

## 【化 1 8】



からなる群から選択され、式中、

A が、H 又は直鎖若しくは分岐 C<sub>1</sub> ~ 3 アルキル（例えば、メチル若しくはエチル）であり、

G は、H 又は直鎖若しくは分岐 C<sub>1</sub> ~ 3 アルキル（例えば、メチル）、好ましくは、H であり、

一方の R は、水素であり、他方の R は、H、- Cl、- F、- Br、直鎖若しくは分岐 C<sub>1</sub> ~ 3 アルキル（例えば、メチル若しくはエチル）、又は直鎖若しくは分岐 C<sub>1</sub> ~ 3 アルコキシ（例えば、メトキシ若しくはエトキシ）であり、

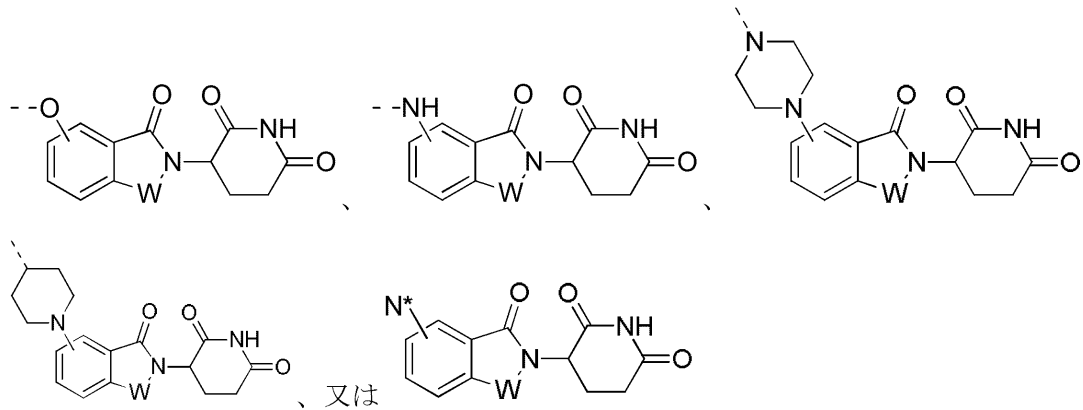
30

N\* は、H 若しくはメチル完成価を有する化学リンカー基（L）を介して PTM に共有結合されているか、又は化学リンカー基（L）と共有されている窒素原子（例えば、化学リンカー基（L）の任意に置換されたヘテロシロアルキルと共有されるヘテロ原子）である。

## 【0074】

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、CLM 又は ULM である。

## 【化 1 9】



10

からなる群から選択され、式中、

Wは、C = O又はCH<sub>2</sub>であり、

N\*は、PTM若しくはリンカーに共有結合されているか、又はPTM若しくはリンカー(L)と共有されている窒素原子(例えば、リンカー(L)若しくはPTMの任意に置換されたヘテロシロアルキルと共有されたヘテロ原子)であり、

## 【化 2 0】



20

は、リンカー(L)又はPTMへのCLM又はULMの付着点を示す。

## 【0075】

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、Rは、H、O、OH、N、NH、NH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシ、-アルキル-アリアル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>4</sub>~C<sub>7</sub>アリアル、又はそれらの組み合わせのうち少なくとも1つを含む、-アルキル-アリアル)、アリアル(例えば、C<sub>5</sub>~C<sub>7</sub>アリアル)、アミン、アミド、及びカルボキシ)から選択される。

## 【0076】

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、少なくとも1つのR(例えば、以下：H、O、OH、N、NH、NH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシ、-アルキル-アリアル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>4</sub>~C<sub>7</sub>アリアル、又はそれらの組み合わせのうち少なくとも1つを含む-アルキル-アリアル)、アリアル(例えば、C<sub>5</sub>~C<sub>7</sub>アリアル)、アミン、アミド、又はカルボキシから選択されるR基)又はWは、PTM、化学リンカー基(L)、ULM、CLM、又はそれらの組み合わせに共有結合されるように修飾される。

30

## 【0077】

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、式(a)~(g)のW、X、Y、Z、G、G'、R、R'、R''、Q<sub>1</sub>~Q<sub>4</sub>、又はAは、独立して、リンカー及び/又は1つ以上のPTM、ULM、若しくはCLM基が付着しているリンカーに共有結合され得る。

40

## 【0078】

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、nは、1~4の整数であり、各Rは、独立して、CLMのアリアル又はヘテロアリアル上の官能基若しくは原子、例えば、O、OH、N、-Cl、-F、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシ、-アルキル-アリアル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>4</sub>~C<sub>7</sub>アリアル、又はそれらの組み合わせのうち少なくとも1つを含む-アルキル-アリアル)、アリアル(例えば、C<sub>5</sub>~C<sub>7</sub>アリアル)、アミン、アミド、又はカルボキシから選択され、任意に、これらのうちの1つは、PTM、化学リンカー基(L)、ULM、CLM又はそれらの組み合わせに共有

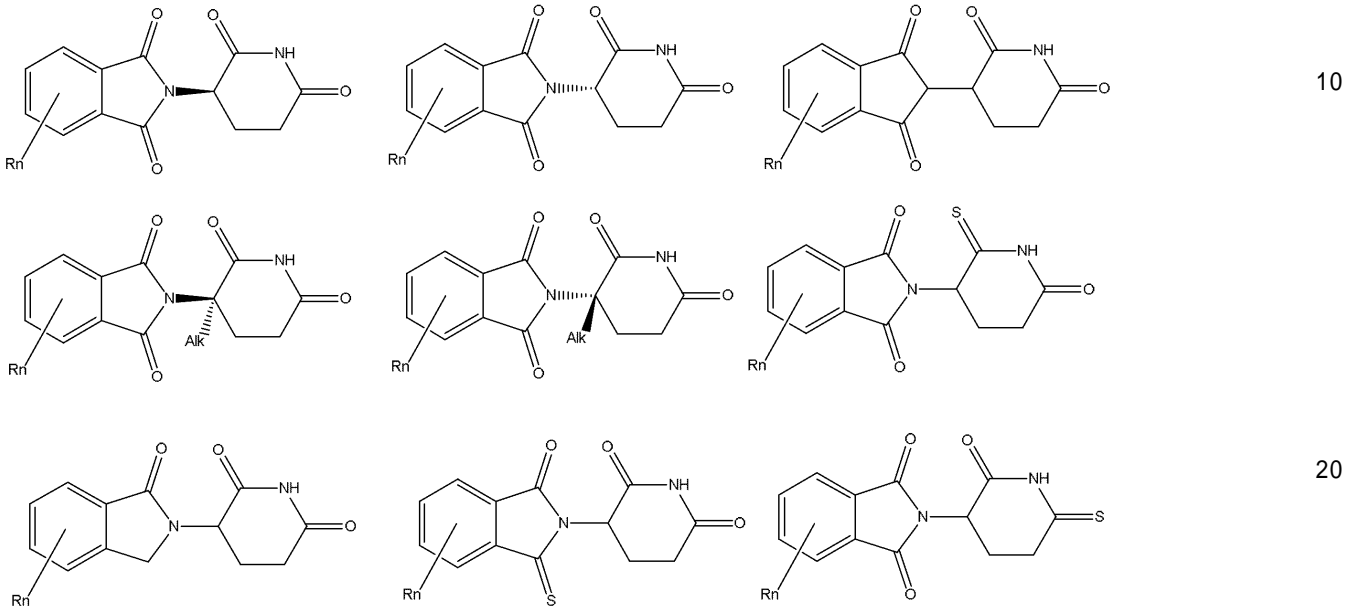
50

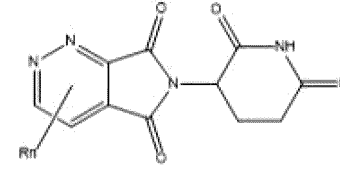
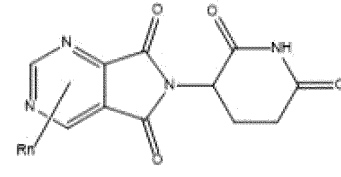
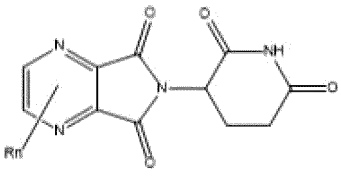
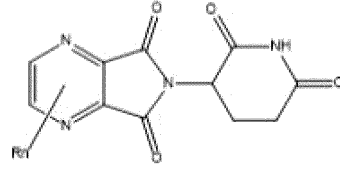
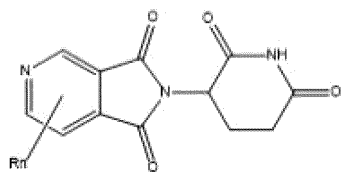
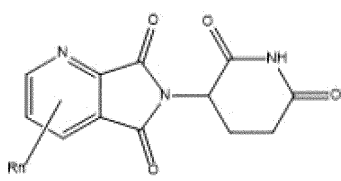
結合されるように修飾される。

【0079】

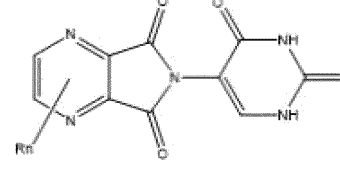
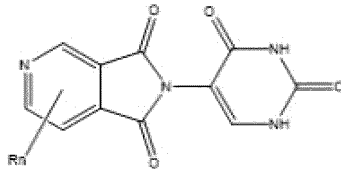
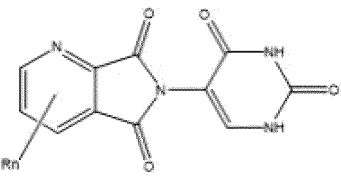
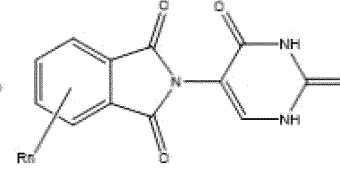
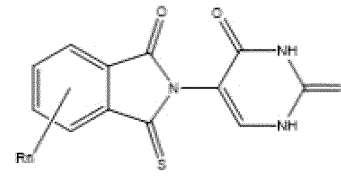
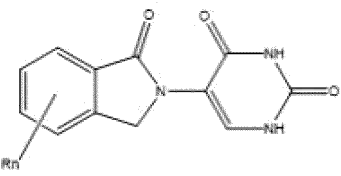
より具体的には、CLMの非限定的な例としては、以下に示されるもの、並びに以下の分子に示される異なる特徴のうち1つ以上の組み合わせから生じる「ハイブリッド」分子が挙げられ、少なくとも1つのR又はWは、PTM、化学連結基(L)、ULM、CLM、又はそれらの組み合わせに共有結合されるように修飾される。

【化21】

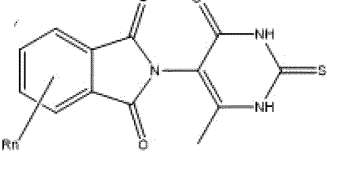
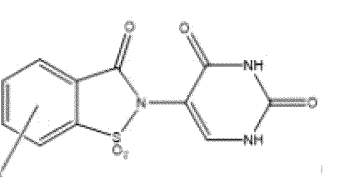
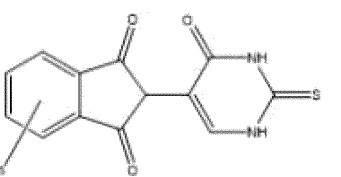
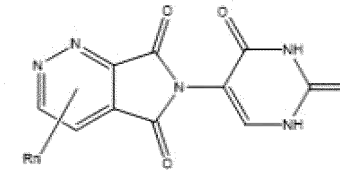
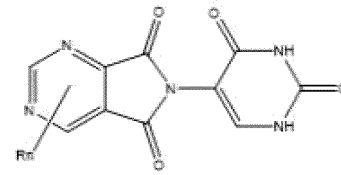
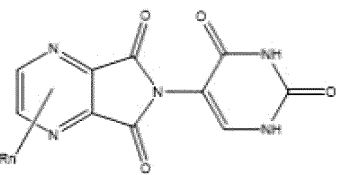




10



20



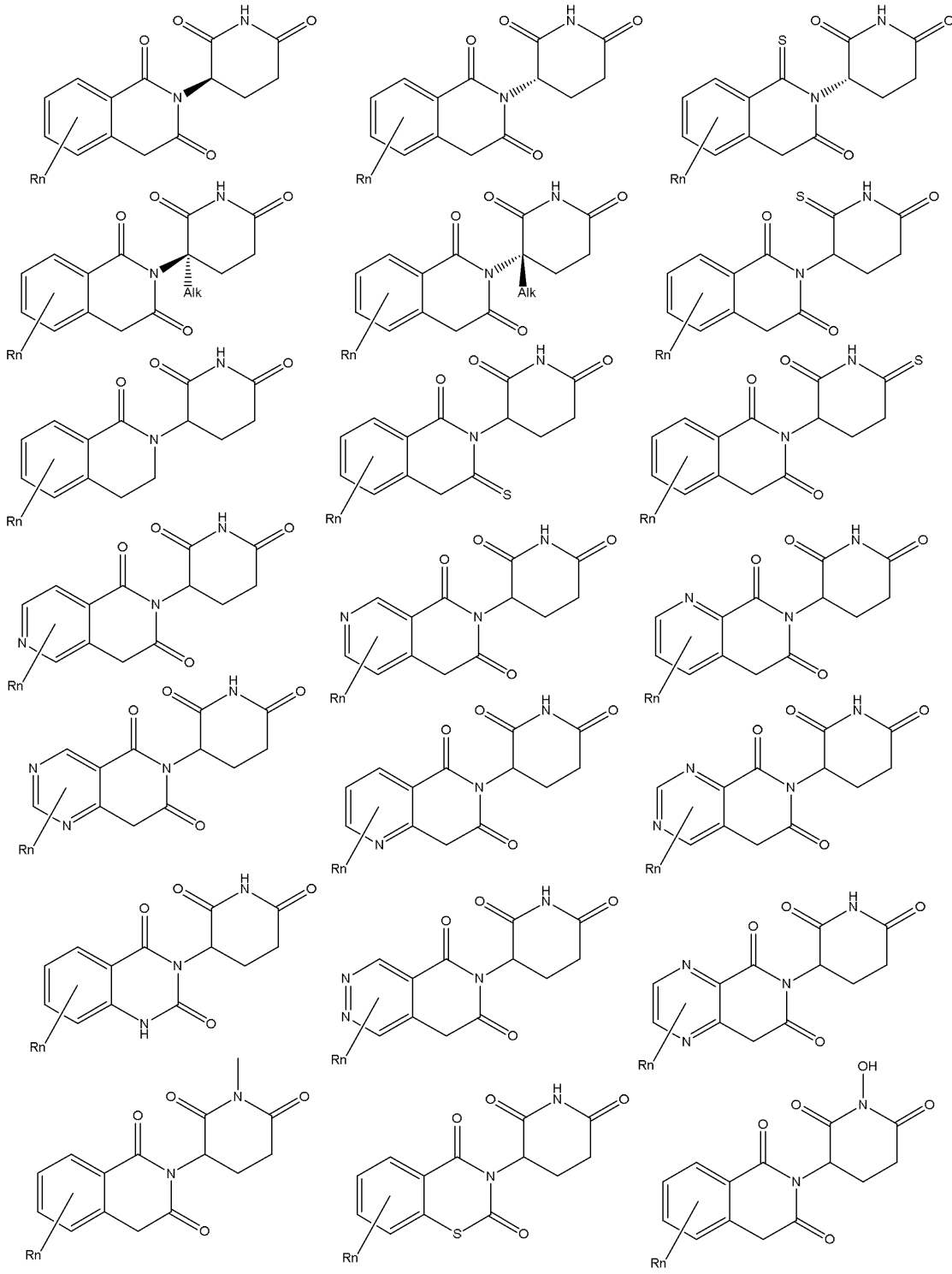
30



40



50



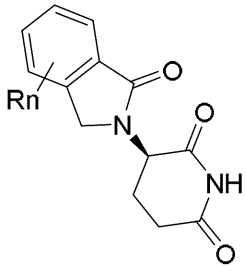
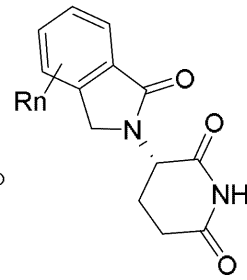
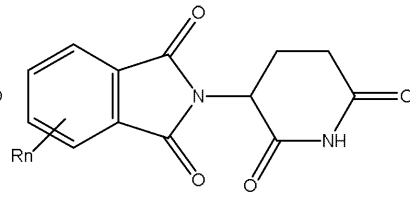
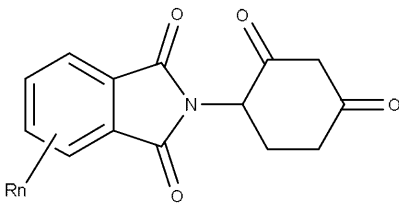
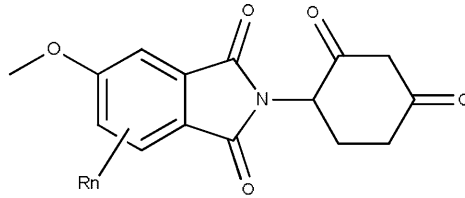
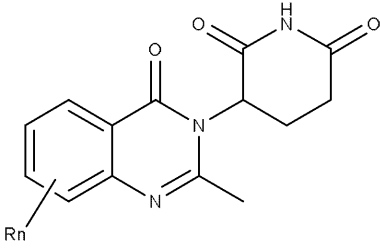
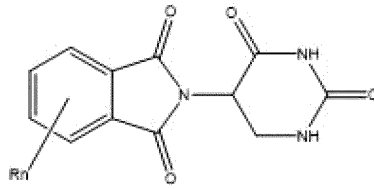
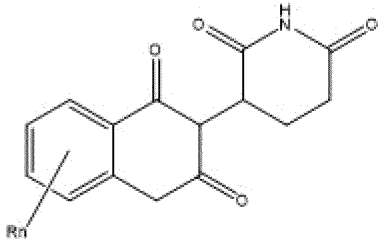
10

20

30

40

50



10

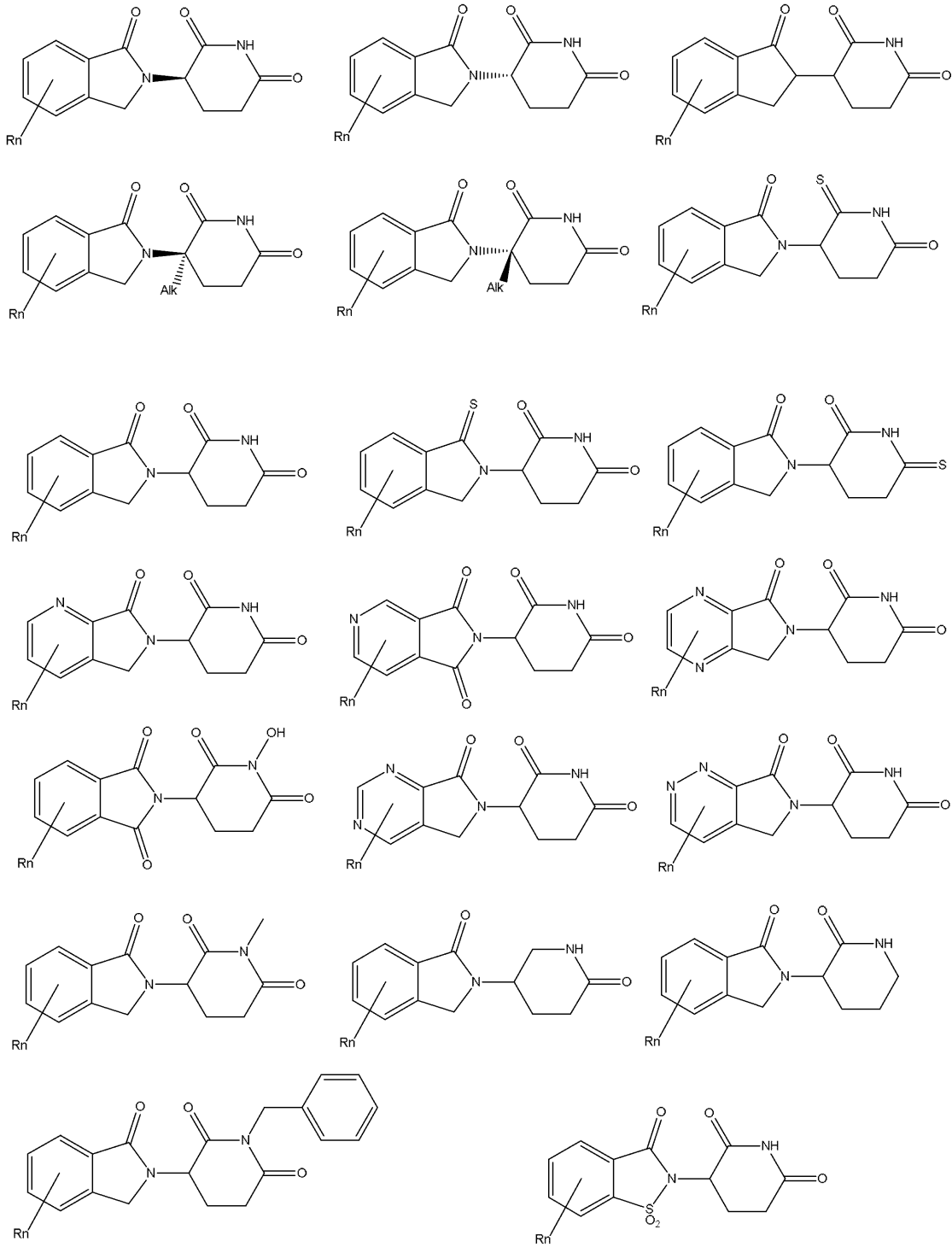
20

30

40

50





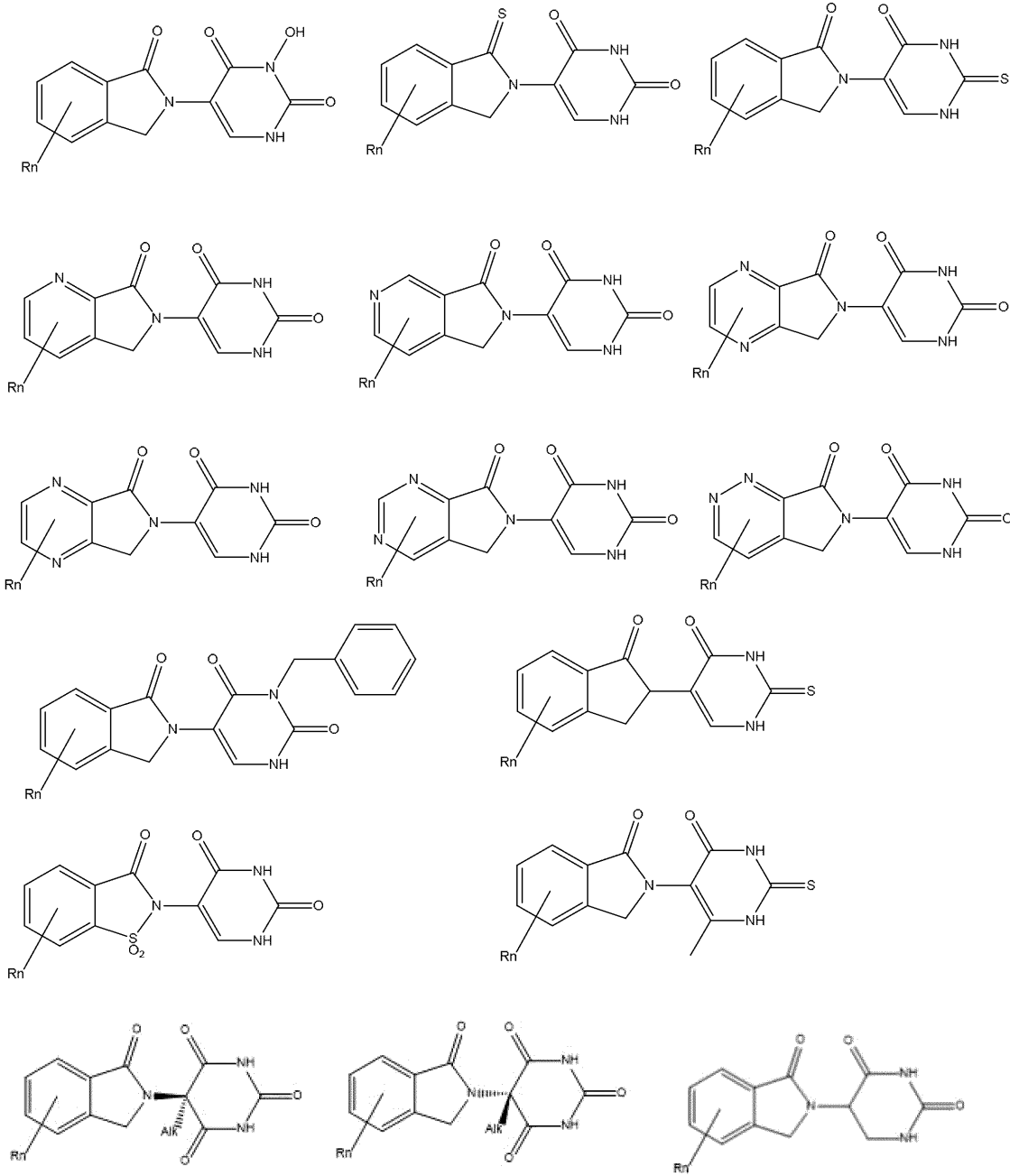
10

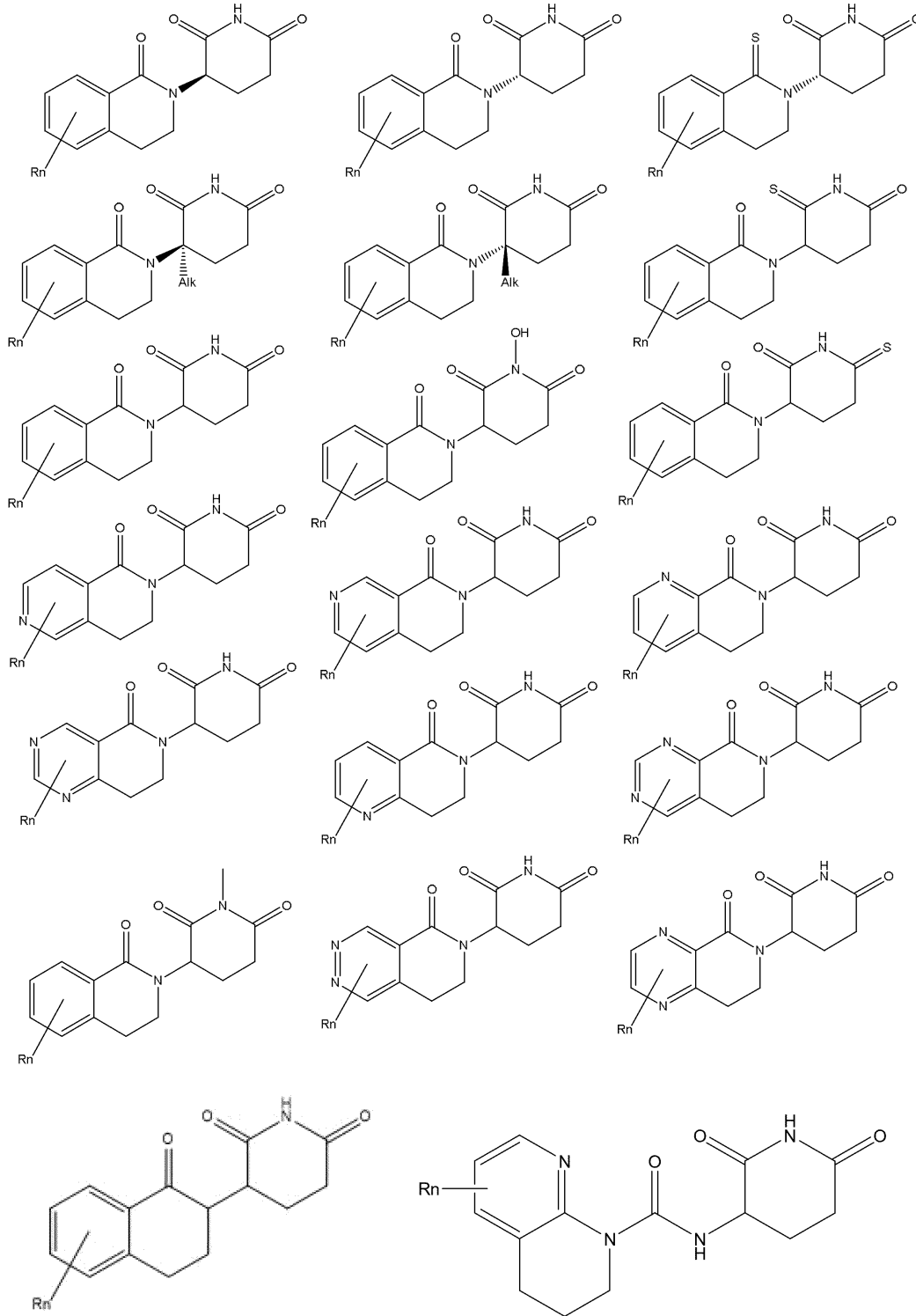
20

30

40

50





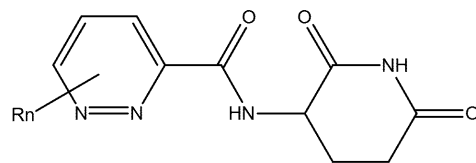
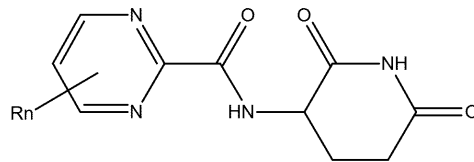
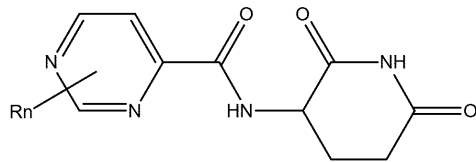
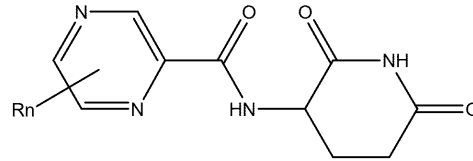
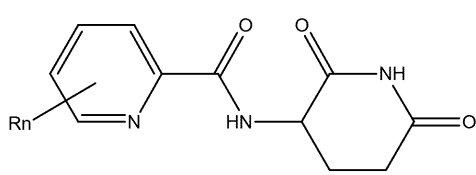
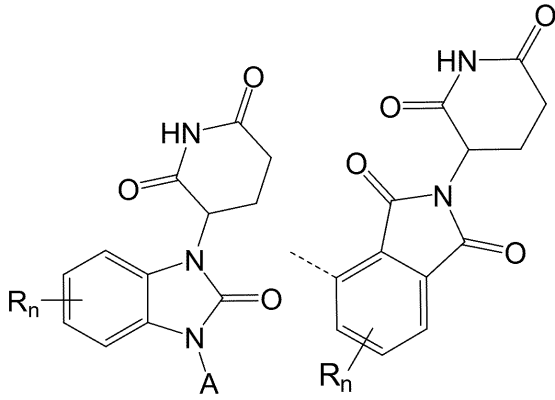
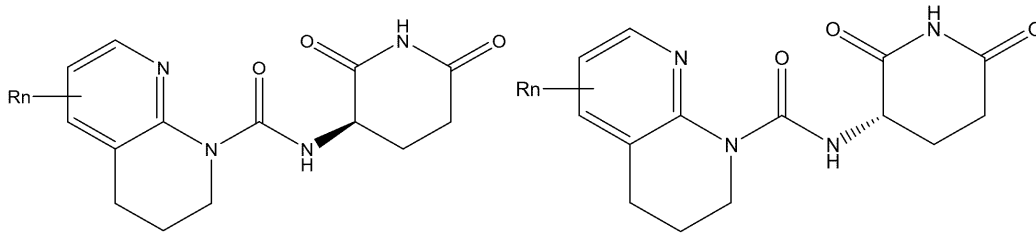
10

20

30

40

50



## 【 0 0 8 0 】

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、CLMは、群である。

10

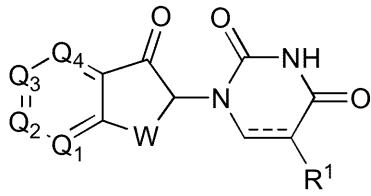
20

30

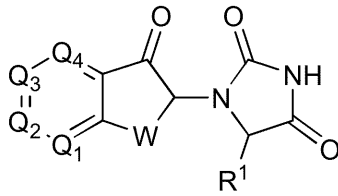
40

50

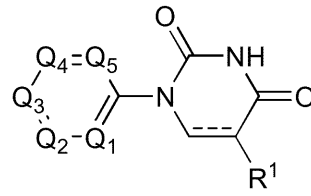
## 【化 2 2】



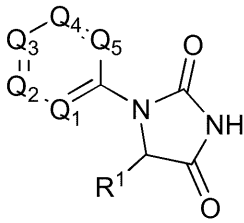
(h)



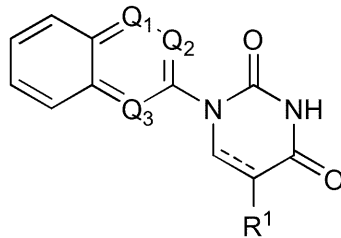
(i)



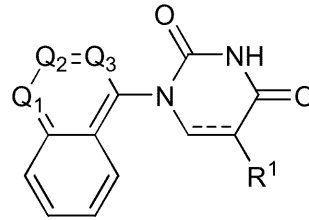
(j)



(k)

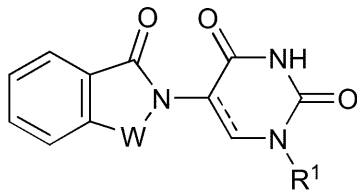


(l)

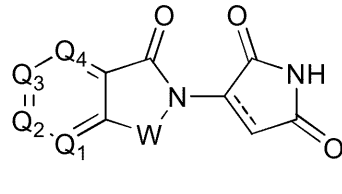


(m)

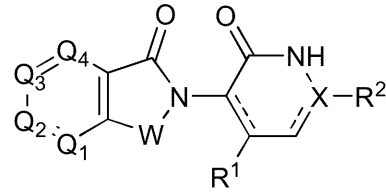
10



(n)

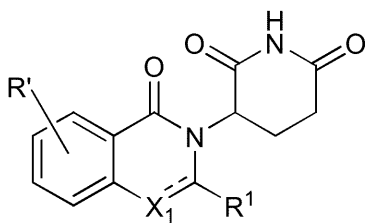


(o)

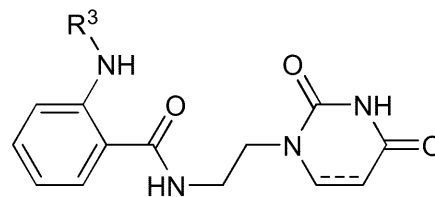


(p)

20



(q)

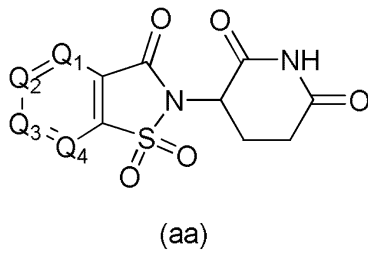
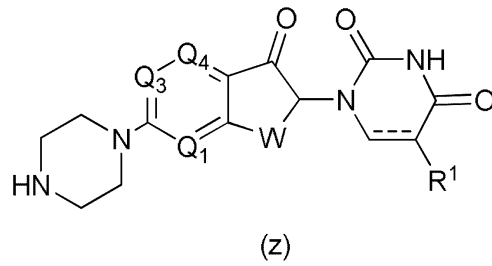
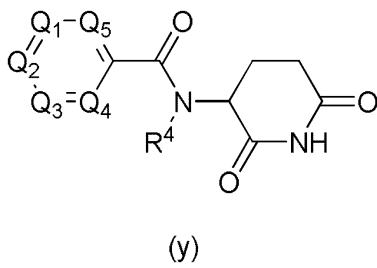
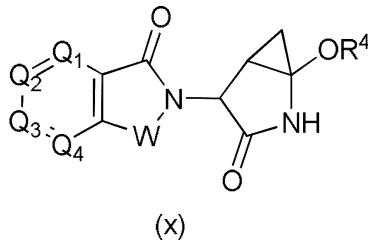
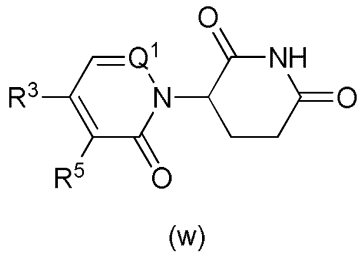
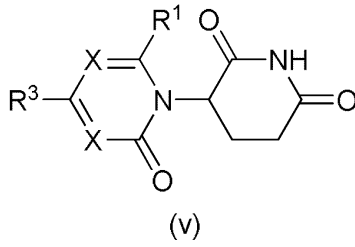
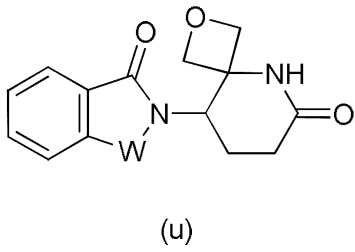
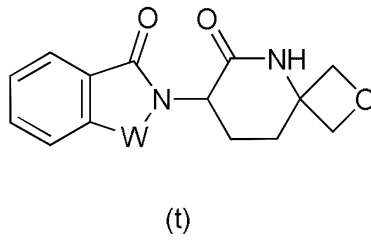
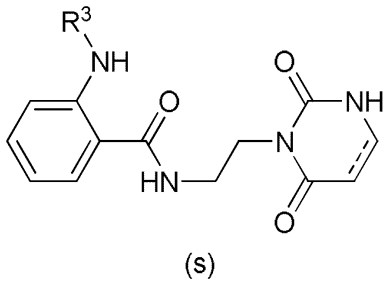


(r)

30

40

50



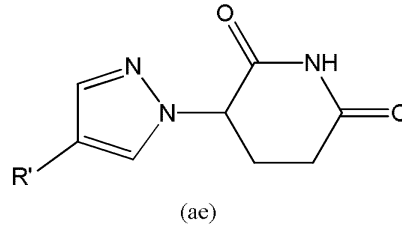
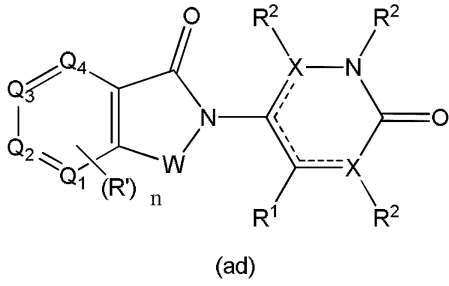
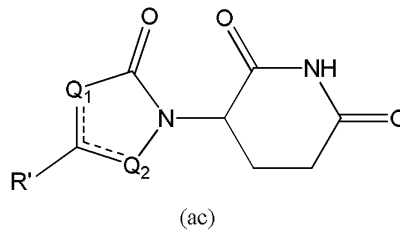
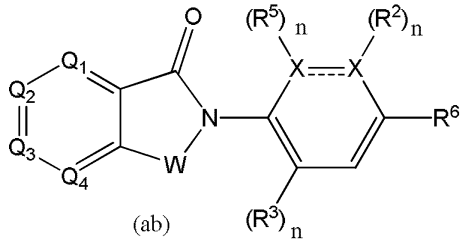
10

20

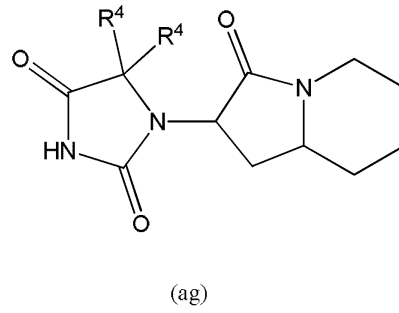
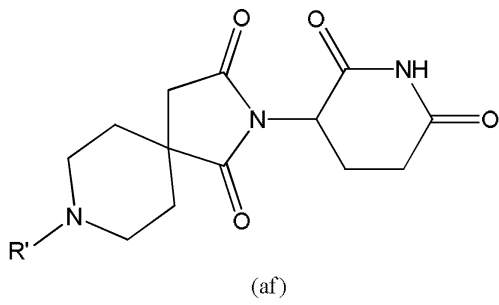
30

40

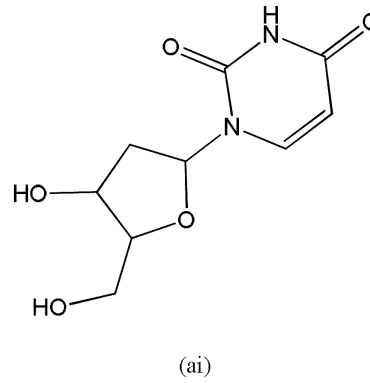
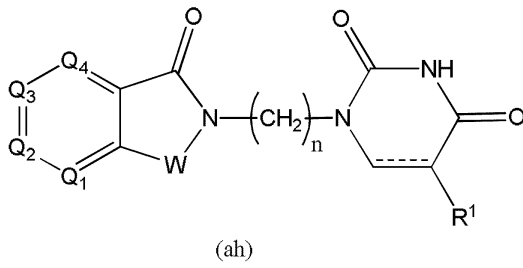
50



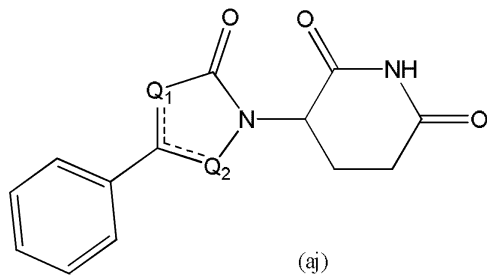
10



20

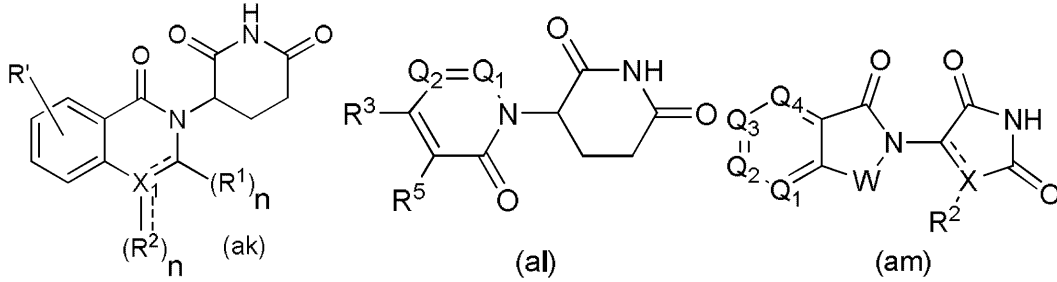


30

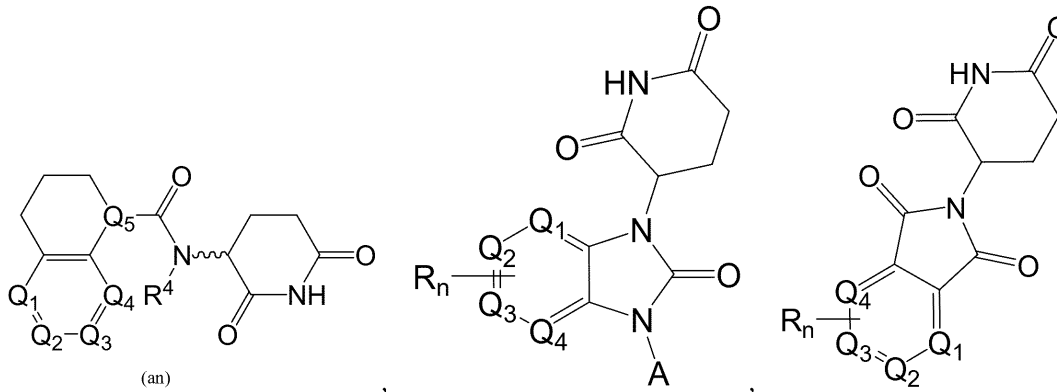


40

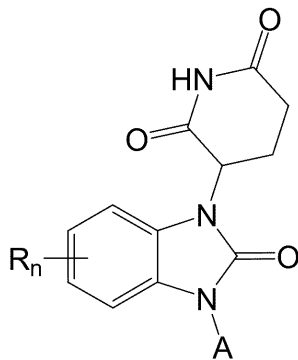
50



10



20



30

から選択される化学構造を含み、式中、

Wは、独立して、O、CH<sub>2</sub>、CHR、C=O、SO<sub>2</sub>、NH、N、任意に置換されたシクロプロピル基、任意に置換されたシクロブチル基、及びN-アルキル（例えば、CH<sub>2</sub>、CHR、C=O、SO<sub>2</sub>、NH、及びN-アルキル）から選択され、

Q<sub>1</sub>、Q<sub>2</sub>、Q<sub>3</sub>、Q<sub>4</sub>及びQ<sub>5</sub>は各々、独立して、独立してR'、N又はN-オキシドから選択される基で置換されたC又はNであり、

R<sup>1</sup>は、非存在、H、OH、CN、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル、及びC=Oから選択され、

R<sup>2</sup>は、非存在、H、OH、CN、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、CHO、C(=O)NH<sub>2</sub>から選択され；

40

R<sup>3</sup>は、H、アルキル（例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>又はC<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル）、置換アルキル（例えば、置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>又はC<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル）、アルコキシ（例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>又はC<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルコキシル）、及び置換アルコキシ（例えば、置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>又はC<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルコキシル）から選択され、

R<sup>4</sup>は、H、アルキル、及び置換アルキルから選択され、

R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は各々、独立して、H、ハロゲン、C(=O)R'、CN、OH、及びCF<sub>3</sub>から選択され、

Xは、C、CH、C=O、又はNであり、

X<sub>1</sub>は、C=O、N、CH、又はCH<sub>2</sub>であり、

R'は、H、ハロゲン、アミン、アルキル（例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル）、置換アル

50



キル（例えば、置換 C 1 ~ C 3 アルキル）、アルコキシ（例えば、C 1 ~ C 3 アルコキシル）、置換アルコキシ（例えば、置換 C 1 ~ C 3 アルコキシル）、 $\text{NR}^2\text{R}^3$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^2$ 、及び任意に置換されたフェニルから選択され、  
 n は、0 ~ 4 である。

【化 2 3】

∴

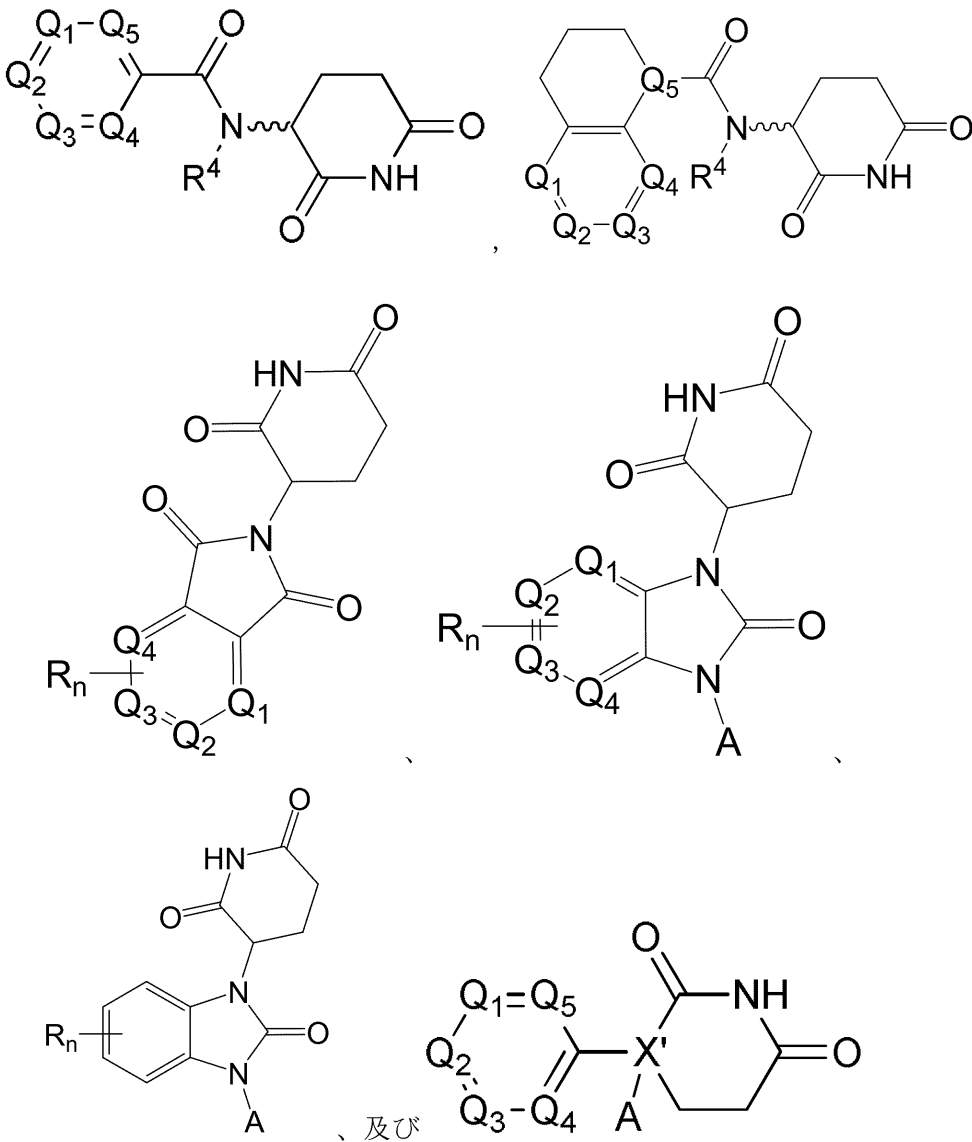
は、単結合又は二重結合であり、

C L M は、共有結合によって、又は化学リンカー基（L）を通してのいずれかで P T M に共有結合され、L は、 $\text{Q}_1$ 、 $\text{Q}_2$ 、 $\text{Q}_3$ 、 $\text{Q}_4$ 、 $\text{Q}_5$ 、R、及び R' から選択されるメンバーを介して、C L M を P T M に共有結合する化学連結部分である。

【0 0 8 1】

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態において、C L M 又は U L M である。

【化 2 4】



から選択され、式中、

$\text{Q}_1$ 、 $\text{Q}_2$ 、 $\text{Q}_3$ 、 $\text{Q}_4$  及び  $\text{Q}_5$  は各々、独立して、独立して R、N 又は N - オキッドから選択される基で置換された N 又は C であり、

X' は、N 又は C であり、

A が、H 又は直鎖若しくは分岐 C<sub>1</sub>~<sub>3</sub> アルキル（例えば、メチル若しくはエチル）であり、

R<sup>4</sup> は、H 又はメチルであり、

R は、H、ハロゲン（例えば、F、Cl、Br）、C<sub>1</sub>~<sub>3</sub> アルキル（例えば、メチル若しくはエチル）、又は C<sub>1</sub>~<sub>3</sub> アルコキシル（例えば、メトキシ若しくはエトキシ）であり、

【化 2 5】



10

は、単結合又は二重結合である。

【化 2 6】

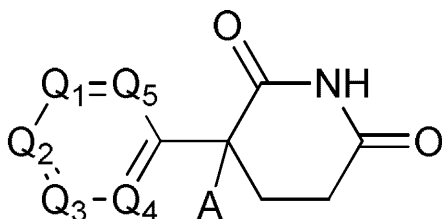


は、立体特異的（（R）若しくは（S））又は非立体特異的である結合を表す。

【0082】

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、CLM 又は ULM である。

【化 2 7】



20

であり、式中、

Q<sub>1</sub>、Q<sub>2</sub>、Q<sub>3</sub>、Q<sub>4</sub> 及び Q<sub>5</sub> は各々、独立して、独立して R、N 又は N - オキシドから選択される基で置換された N 又は C であり、

A は、H 又は直鎖若しくは分岐 C<sub>1</sub>~<sub>3</sub> アルキル（例えば、メチル若しくはエチル）であり、

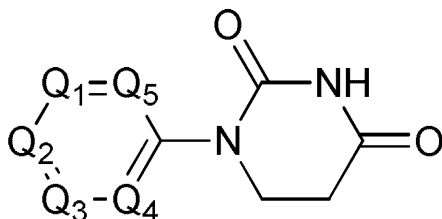
30

R' は、H、ハロゲン（例えば、F、Cl、Br）、C<sub>1</sub>~<sub>3</sub> アルキル（例えば、メチル若しくはエチル）、又は C<sub>1</sub>~<sub>3</sub> アルコキシル（例えば、メトキシ若しくはエトキシ）である。

【0083】

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、CLM 又は ULM である。

【化 2 8】



40

であり、式中、

Q<sub>1</sub>、Q<sub>2</sub>、Q<sub>3</sub>、Q<sub>4</sub> 及び Q<sub>5</sub> は各々、独立して、独立して R、N 又は N - オキシドから選択される基で置換された N 又は C であり、

A は、H 又は直鎖若しくは分岐 C<sub>1</sub>~<sub>3</sub> アルキル（例えば、メチル若しくはエチル）であり、

R' は、H、ハロゲン（例えば、F、Cl、Br）、C<sub>1</sub>~<sub>3</sub> アルキル（例えば、メチ

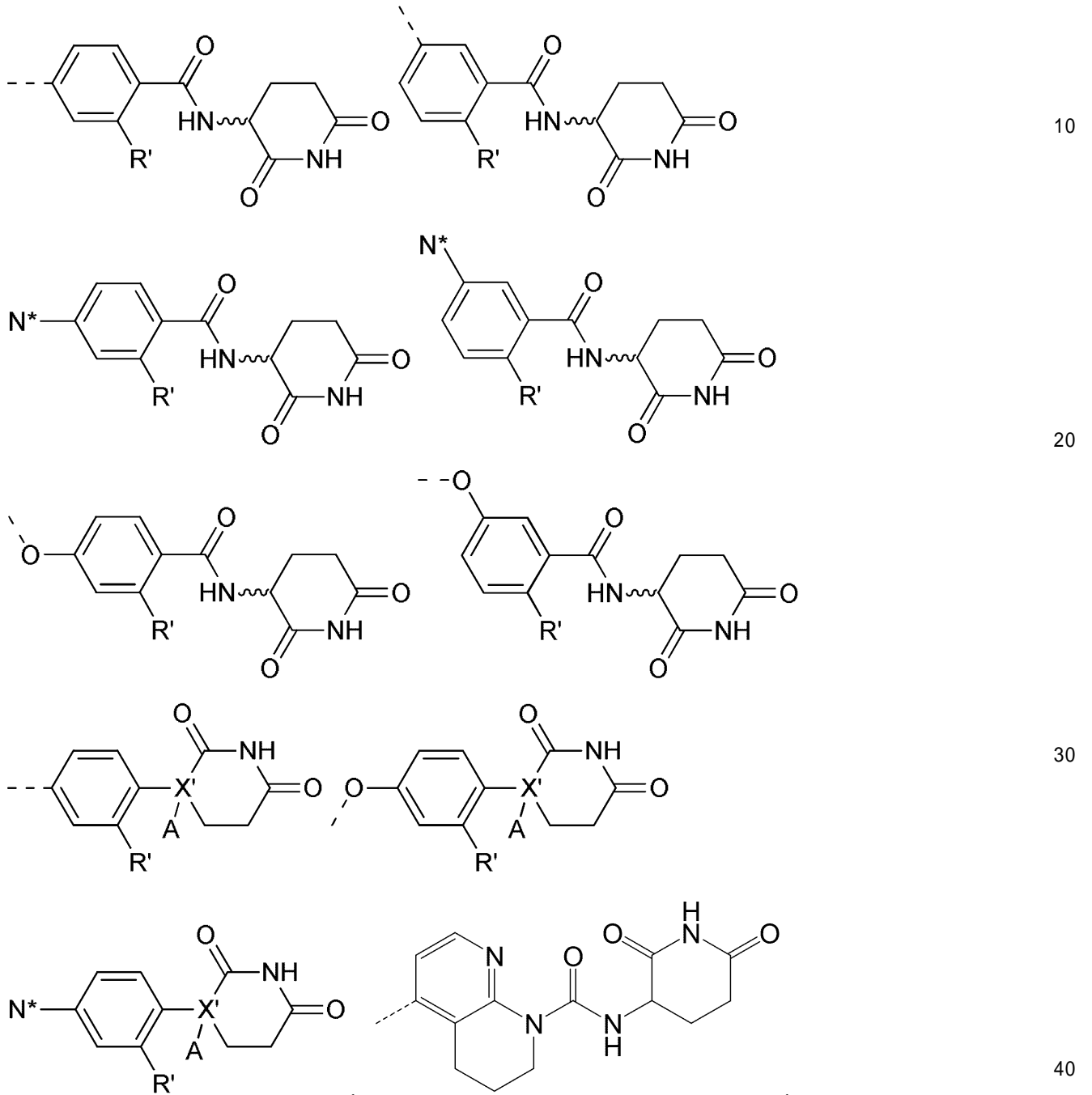
50

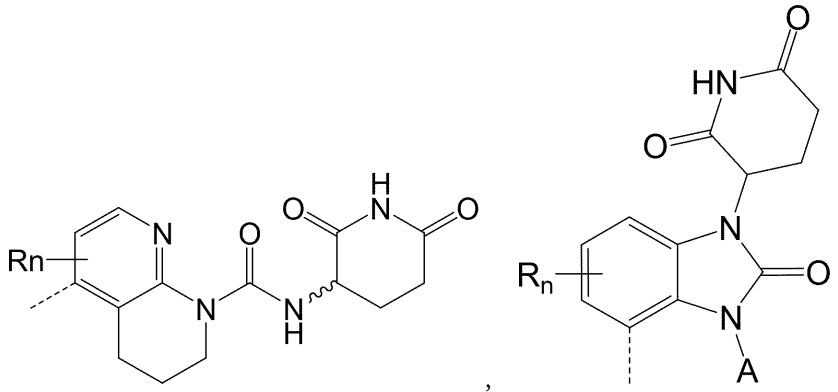
ル若しくはエチル)、又はC<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルコキシル(例えば、メトキシ若しくはエトキシ)である。

【0084】

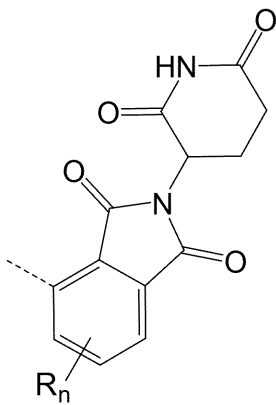
本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、CLM又はULMである。

【化29】





10



20

から選択され、式中、

X' は、N、C、又はCHであり、

A が、H又は直鎖若しくは分岐C<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルキル（例えば、メチル若しくはエチル）であり、

R' は、H、ハロゲン（例えば、F、Cl、Br）、C<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルキル（例えば、メチル若しくはエチル）、又はC<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルコキシル（例えば、メトキシ若しくはエトキシ）である。

30

【化30】

~~~~~

は、立体特異的（（R）若しくは（S））又は非立体特異的である結合を表し、

N* は、（i）H若しくはメチル完成価を有する化学リンカー基（L）を介してPTMに共有結合されているか、又は（ii）化学リンカー基（L）と共有されている窒素原子（例えば、化学リンカー基（L）の任意に置換されたヘテロシロアルキルと共有されたヘテロ原子）である。

40

【化31】

//

は、単結合又は二重結合であり、

【化32】

は、化学リンカー基を介したPTMの付着部位を示す。

【0085】

50

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、CLMは、PTMに直接、又はR基(R、R¹、R²、R³、R⁴、又はR'など)、W、X、又はQ基(Q₁、Q₂、Q₃、Q₄、又はQ₅など)を介した化学リンカー基(L)を通して、共有結合され、Lは、Q₁、Q₂、Q₃、Q₄、Q₅、R、及びR'から選択されるメンバーを介してCLMをPTMに共有結合する化学連結部分である。

【0086】

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、CLMは、結合を介してPTMに直接、又はW、X、R、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R'、Q₁、Q₂、Q₃、Q₄、及びQ₅を介した化学リンカー基(L)を通して共有結合される。

【0087】

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、W、X、R¹、R²、R³、R⁴、R'、Q₁、Q₂、Q₃、Q₄、又はQ₅は、独立して、1つ以上のPTM、ULM、又はCLM基が付着しているリンカーに共有結合され得る。

【0088】

より具体的には、CLMの非限定的な例としては、以下に示されるもの、並びに以下の化合物の1つ以上の特徴を組み合わせることから生じる「ハイブリッド」分子又は化合物が挙げられる。

10

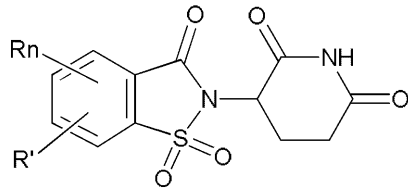
20

30

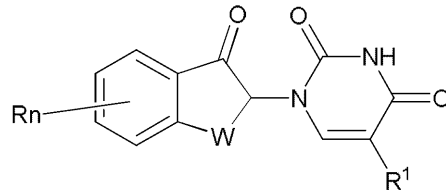
40

50

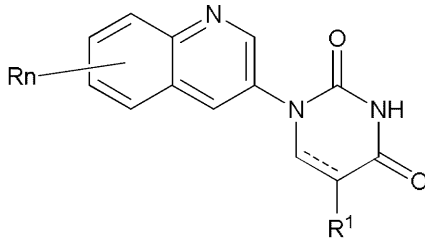
【化 3 3】



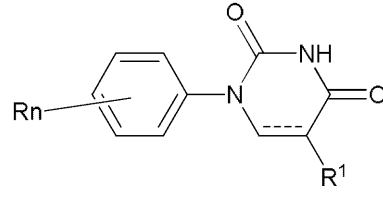
(an)



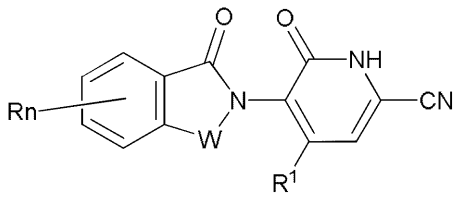
(ao)



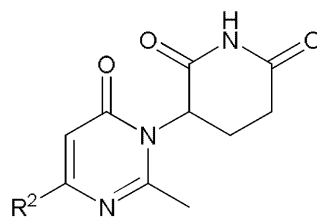
(ap)



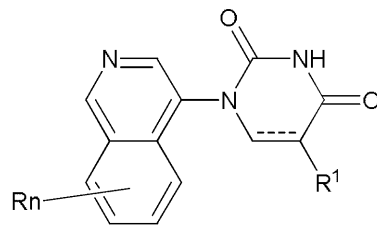
(aq)



(ar)



(as)



(at)

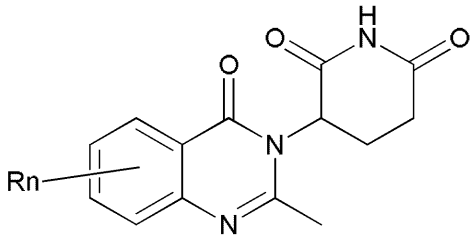
10

20

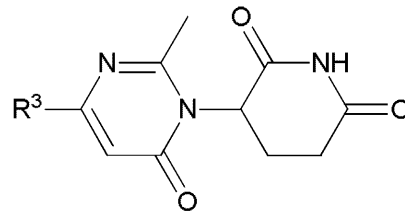
30

40

50

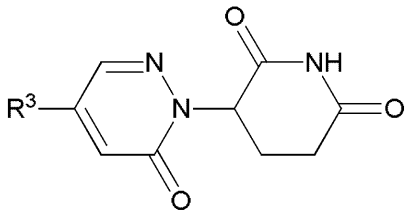


(au)

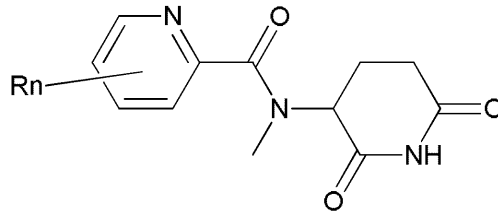


(av)

10

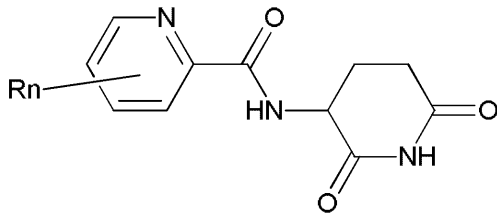


(aw)

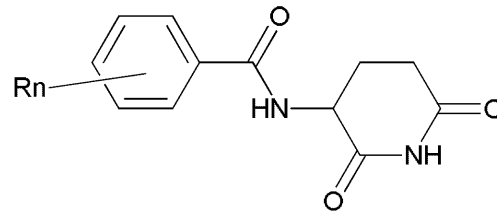


(ax)

20



(ay)

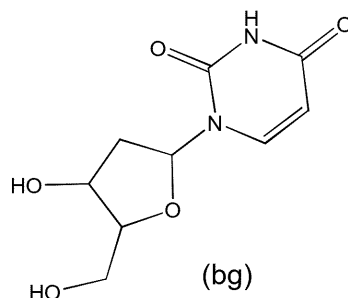
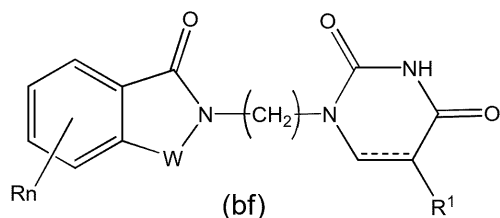
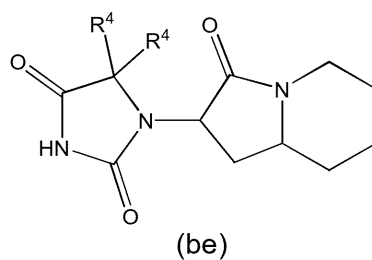
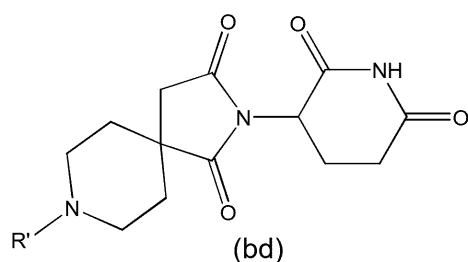
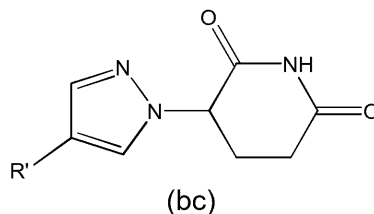
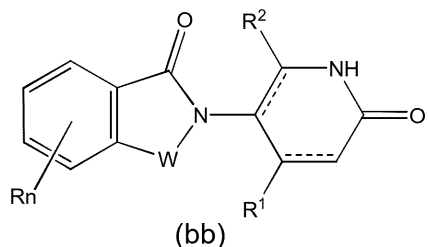
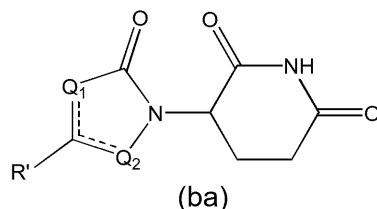
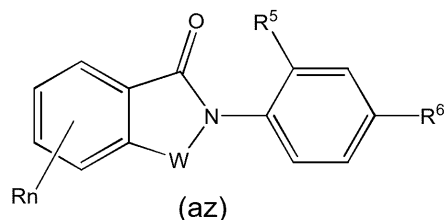


(ay')

30

40

50



式中、

Wは、独立して、CH₂、CHR、C=O、SO₂、NH及びN-アルキルから選択され、

R¹は、非存在、H、CH、CN、C₁~C₃アルキルから選択され、

R²は、H又はC₁~C₃アルキルであり、

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

R⁴は、メチル又はエチルであり、

R⁵は、H又はハロゲンであり、

R⁶は、H又はハロゲンであり、

nは、0~4の整数であり、

R及びR'は、独立して、H、官能基又は原子（例えば、H、ハロゲン（例えば、-Cl若しくは-F）、アミン、C₁~C₃アルキル、C₁~C₃アルコキシ、NR²R³、又はC(=O)OR²）、又はPTM若しくは化学リンカー基（L）のための付着点である。

Q₁及びQ₂は各々、独立して、H及びC₁~C₃アルキルから独立して選択される基で置換されたC又はNである。

10

20

30

40

50

【化 3 4】

≡

は、単結合又は二重結合である。

【0089】

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、 W 、 R^1 、 R^2 、 Q_1 、 Q_2 、 Q_3 、 Q_4 、 R 、又は R' は、独立して、1つ以上のPTM基が付着しているリンカーに共有結合され得る。

【0090】

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、 R^1 、 R^2 、 Q_1 、 Q_2 、 Q_3 、 Q_4 、 R 、又は R' は、独立して、1つ以上のPTM基が付着しているリンカーに共有結合され得る。

【0091】

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、 Q_1 、 Q_2 、 Q_3 、 Q_4 、 R 、又は R' は、独立して、1つ以上のPTM基が付着しているリンカーに共有結合され得る。

【0092】

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、 R は、リンカー基(L)に、又はPTMに直接、若しくはそれらの組み合わせで共有結合されるように修飾される。

【0093】

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、 CLM は、

10

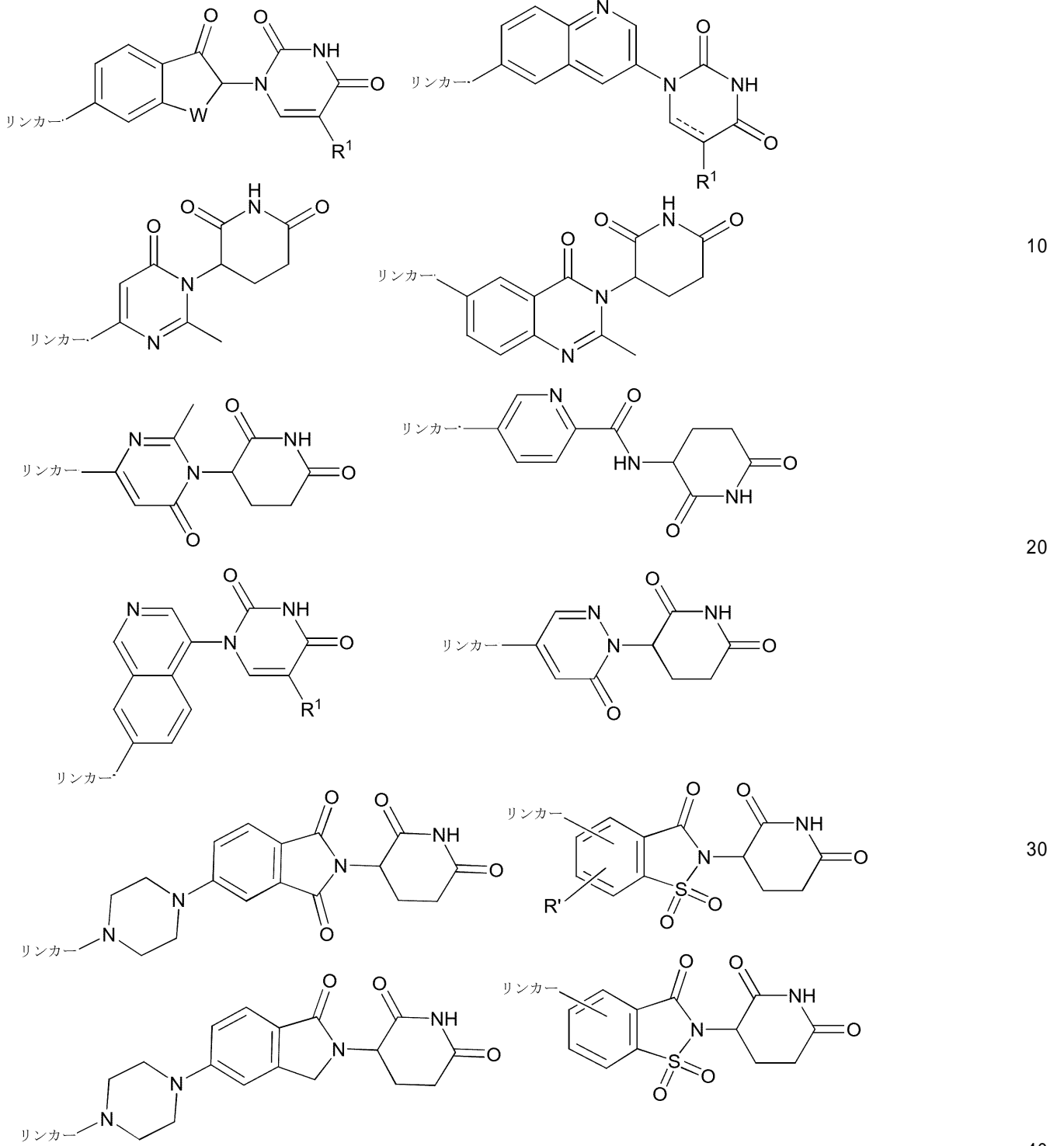
20

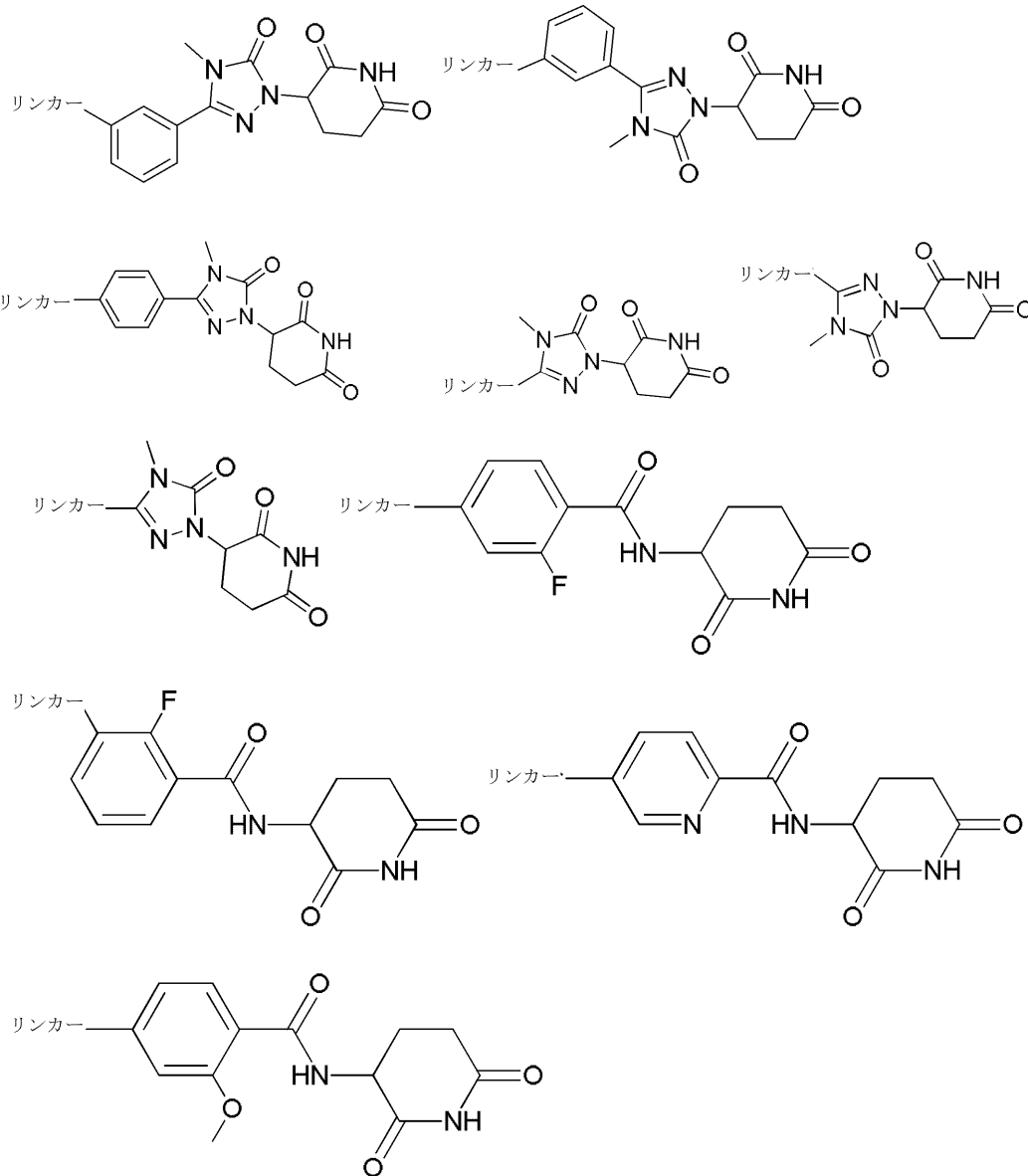
30

40

50

【化 3 5】





から選択され、式中、 R' は、ハロゲンであり、 R^1 は、本明細書に記載されるとおりである。

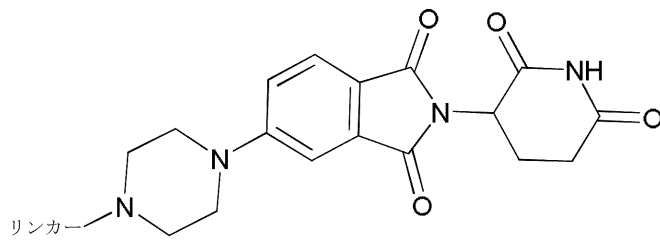
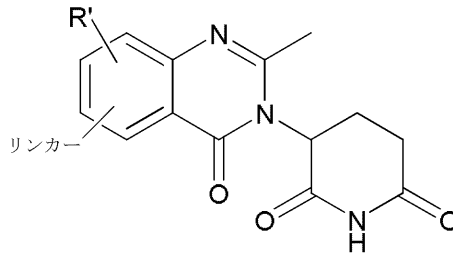
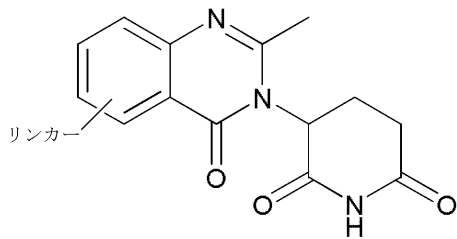
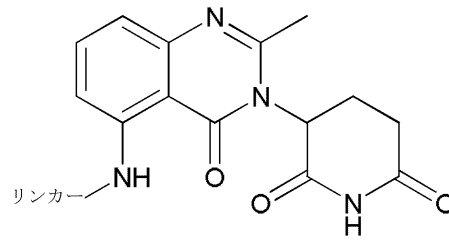
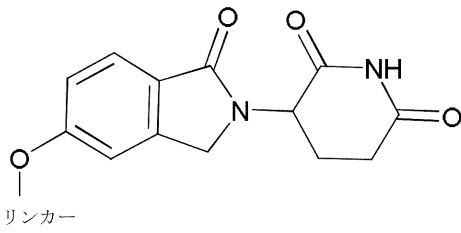
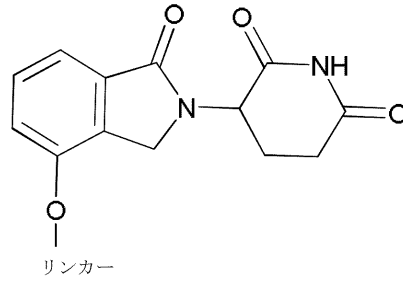
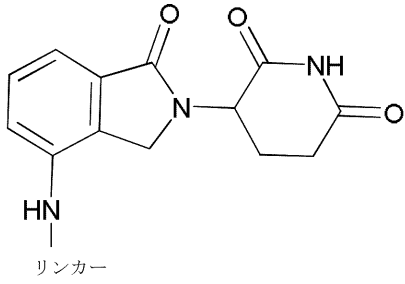
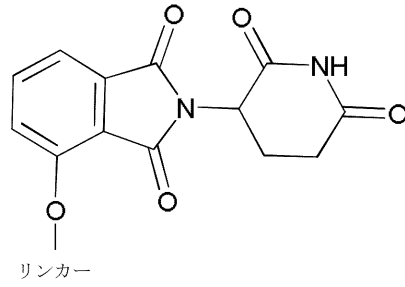
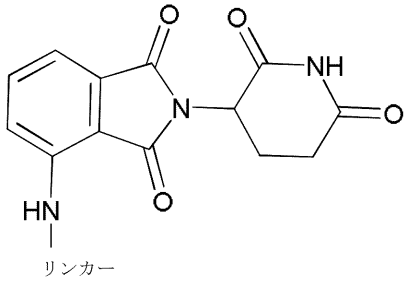
【0094】

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、「CLM」は、セレブロンE3リガーゼに結合するイミドであり得る。これらのイミド及びリンカー付着点は、限定されないが、以下の構造のうちの一つであり得る：

40

50

【化 3 6】



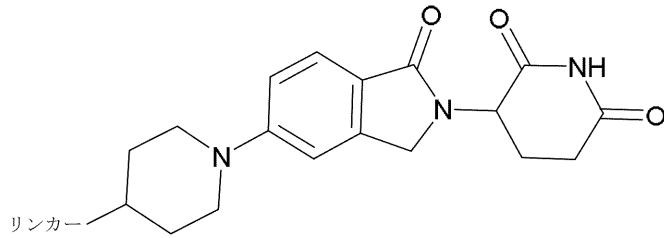
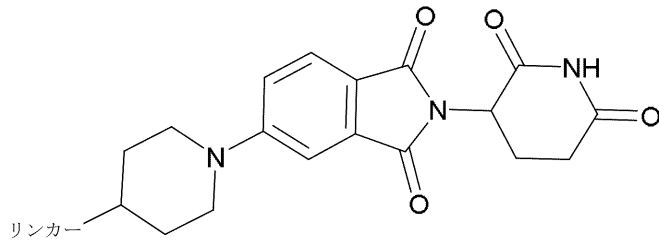
10

20

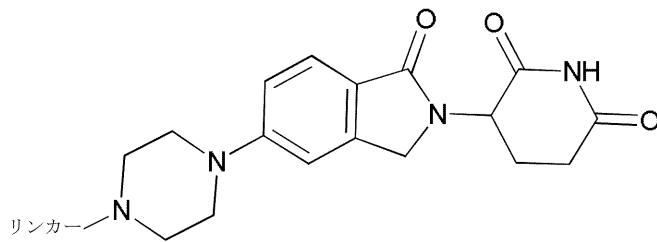
30

40

50



又は



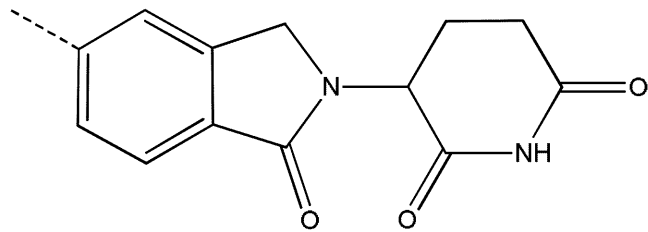
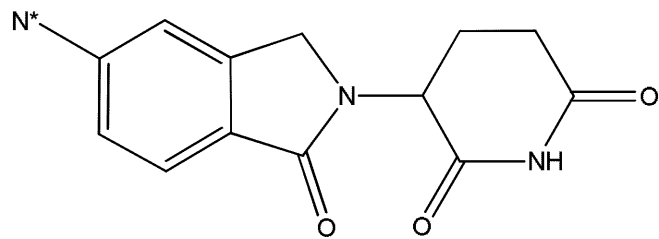
10

20

【 0 0 9 5 】

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、CLM又はULMは、

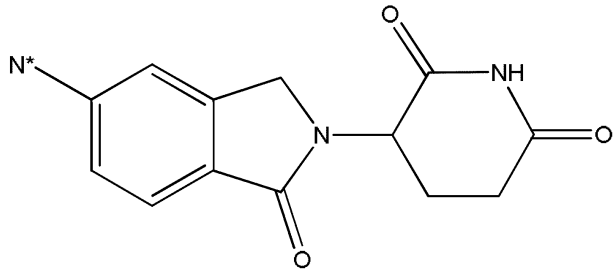
【 化 3 7 】



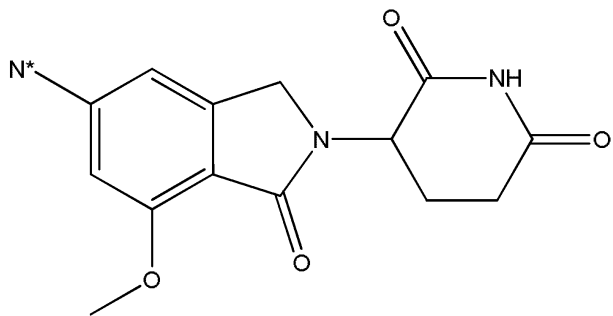
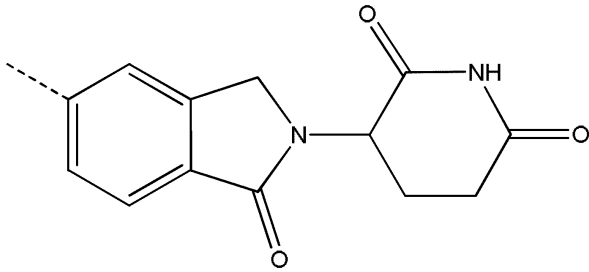
30

40

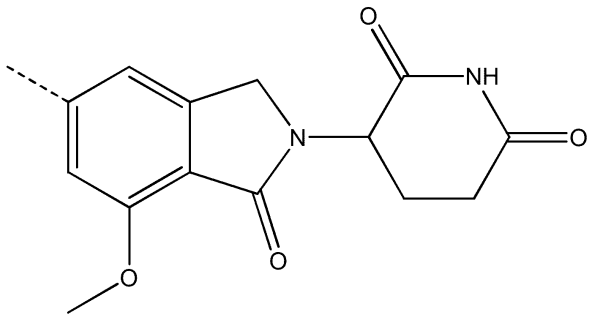
50



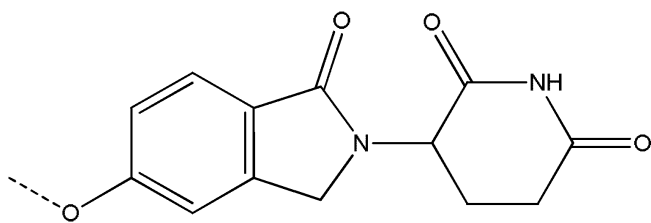
10



20

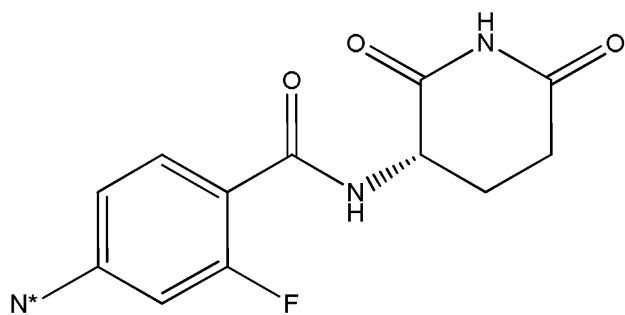


30

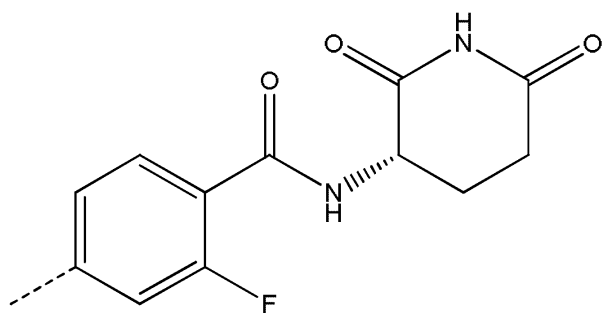


40

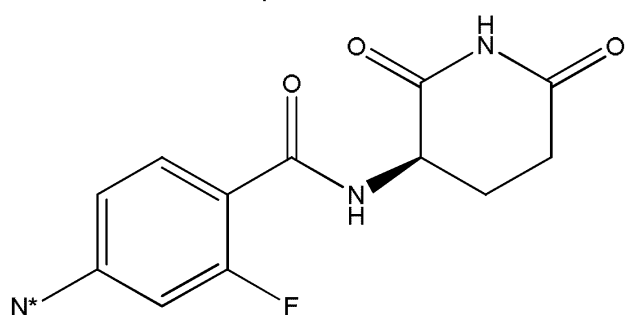
50



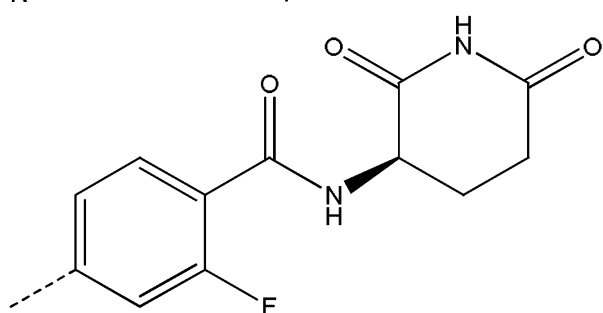
10



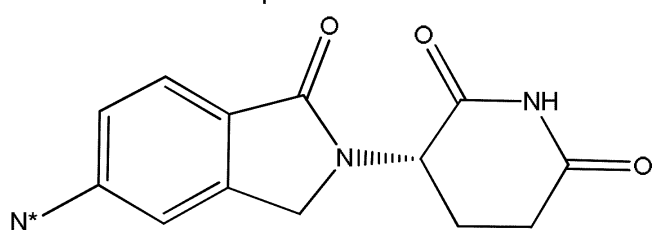
20



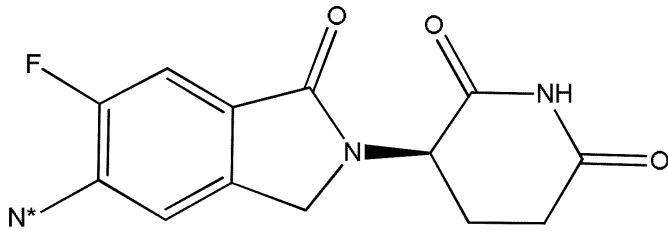
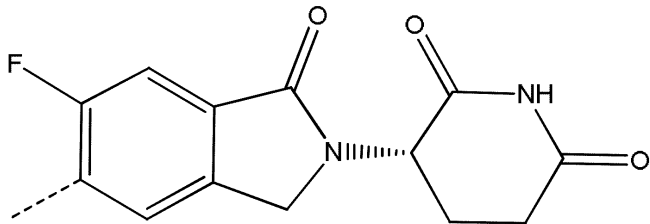
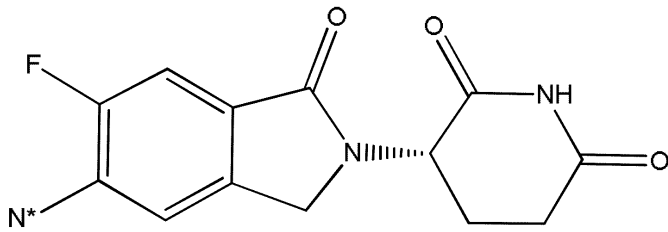
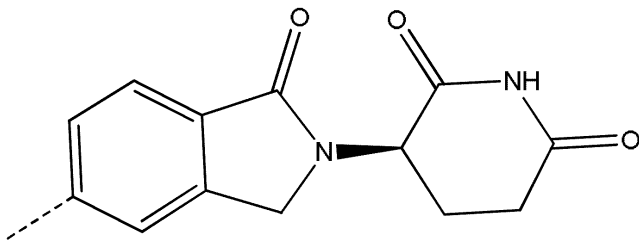
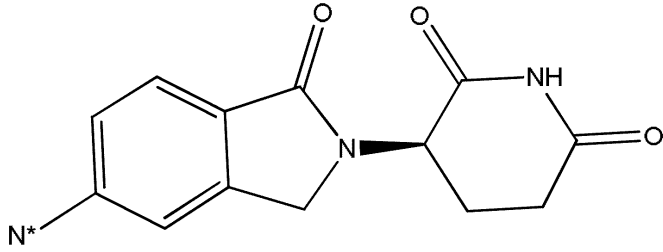
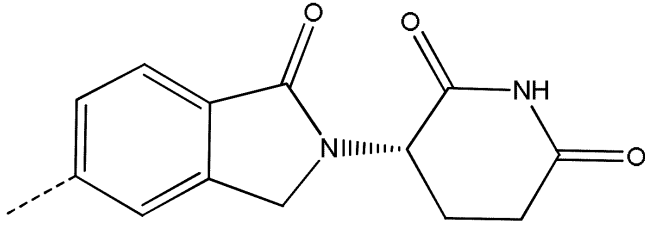
30



40



50



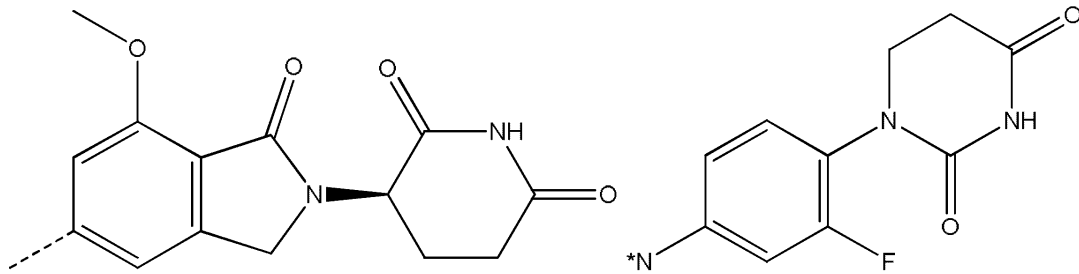
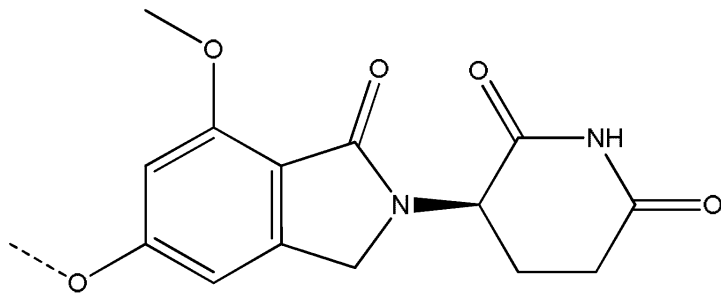
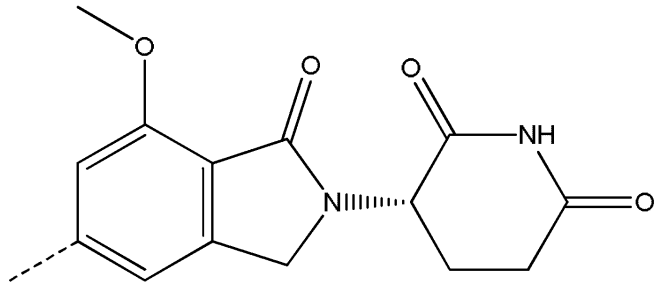
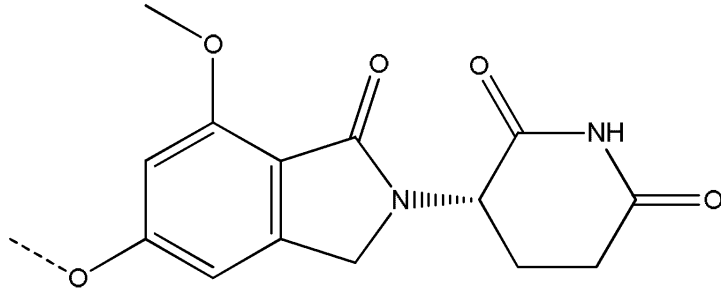
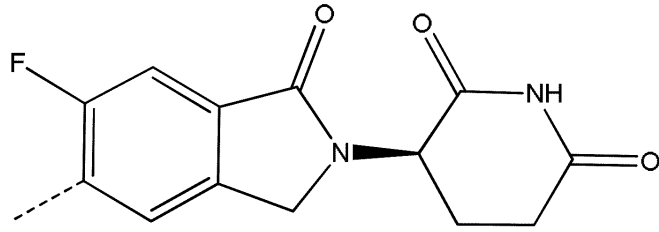
10

20

30

40

50



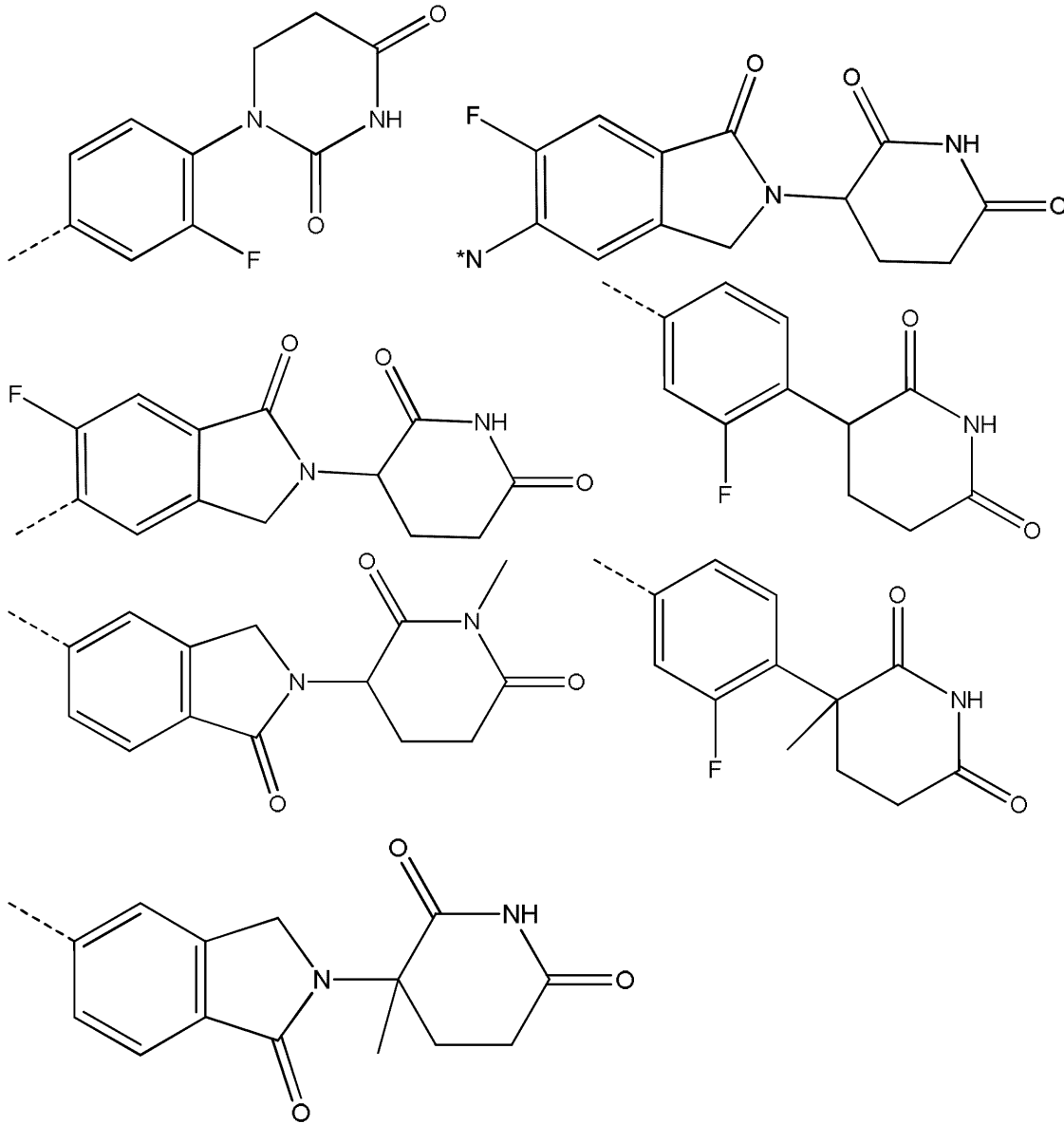
10

20

30

40

50



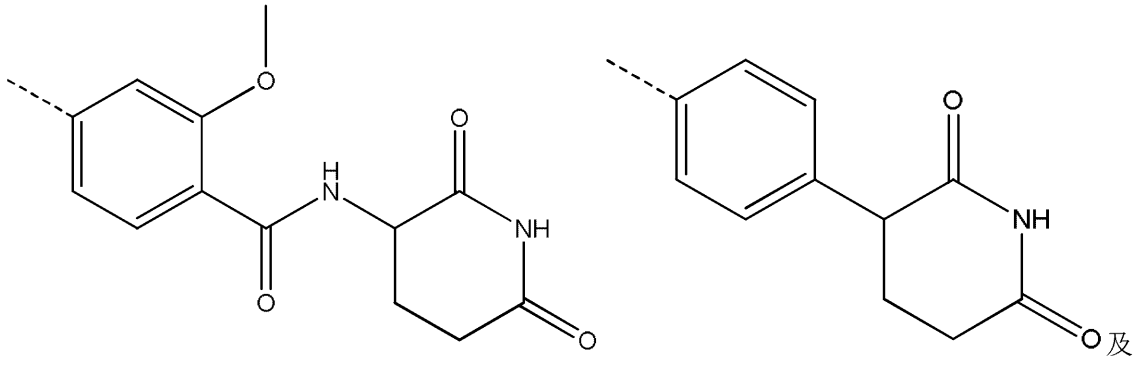
10

20

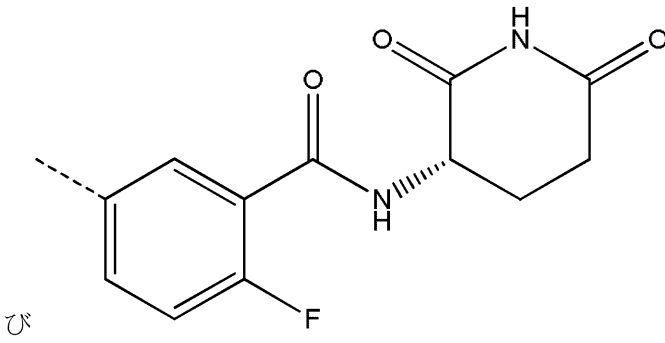
30

40

50

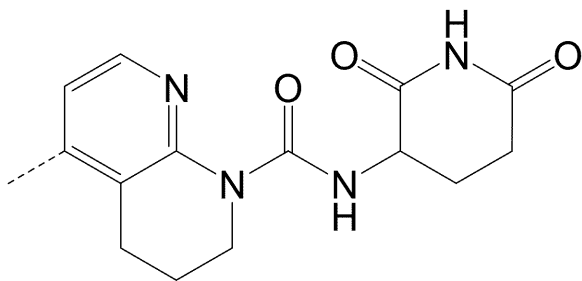


10

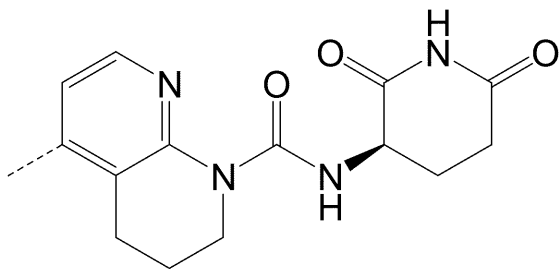


10

20

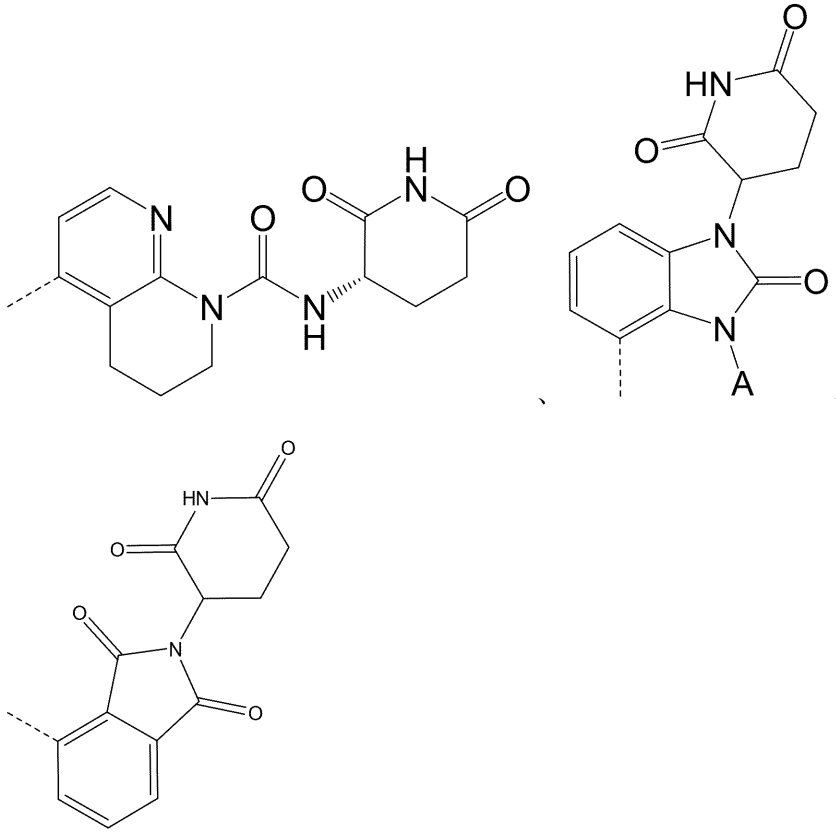


30



40

50



10

20

からなる群から選択され、式中、

N^* は、(i) H若しくはメチル完成価を有する化学リンカー基(L)を介してPTMに共有結合されているか、又は(ii)化学リンカー基(L)と共有されている窒素原子(例えば、化学リンカー基(L)の任意に置換されたヘテロシロアルキルと共有されたヘテロ原子)である。

30

CLMの

【化38】

は、リンカー基又はPTMとの付着点を示す。

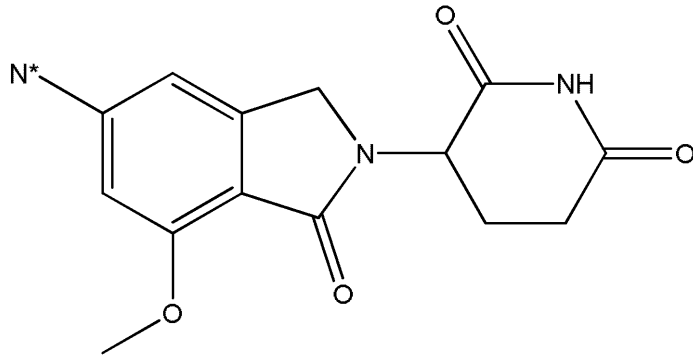
【0096】

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、CLMは、

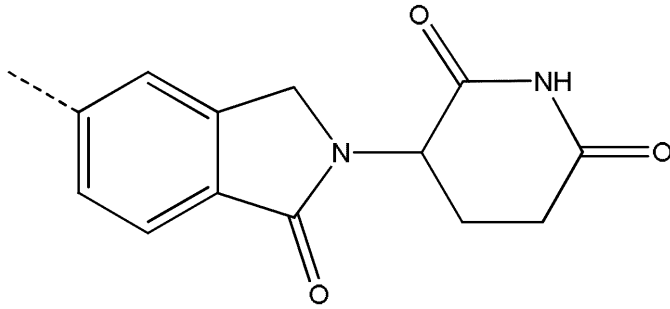
40

50

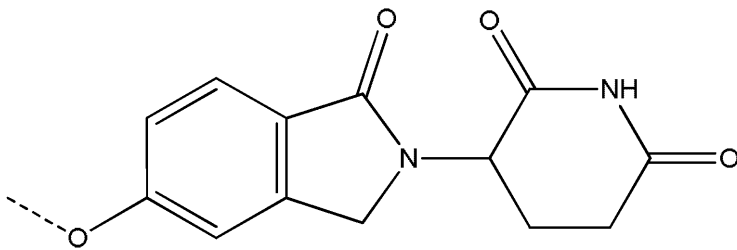
【化 3 9】



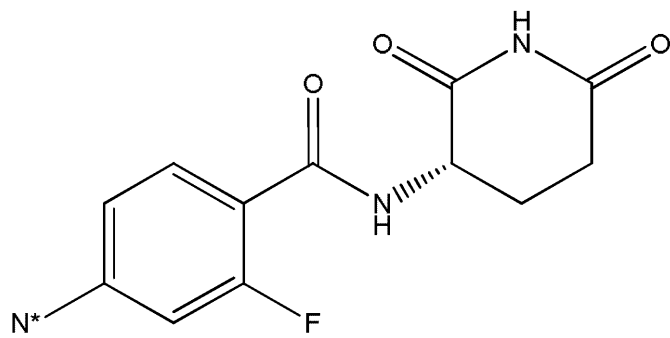
10



20

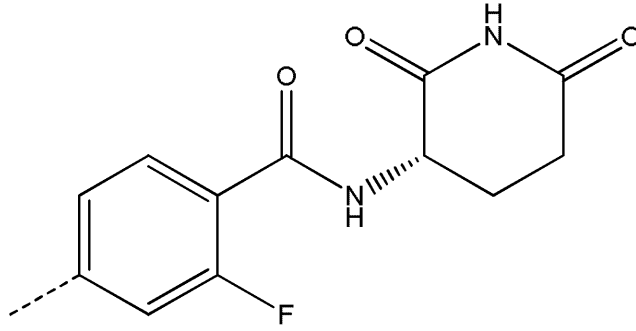


30

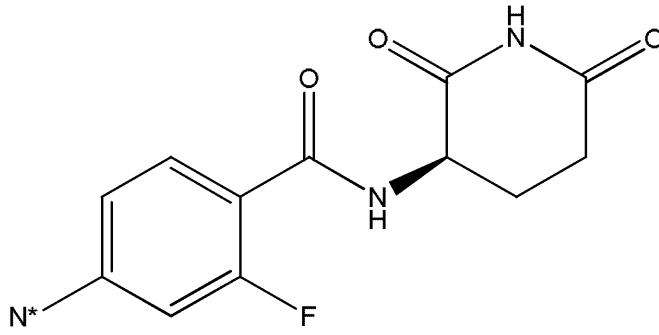


40

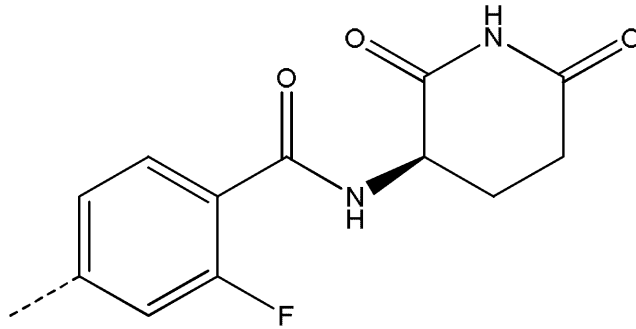
50



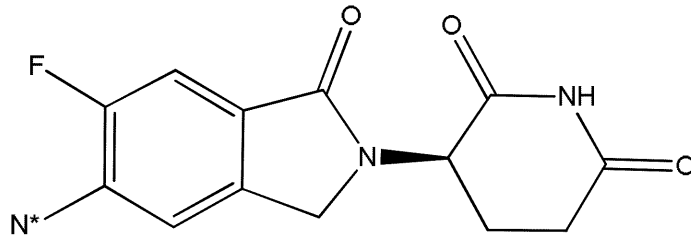
10



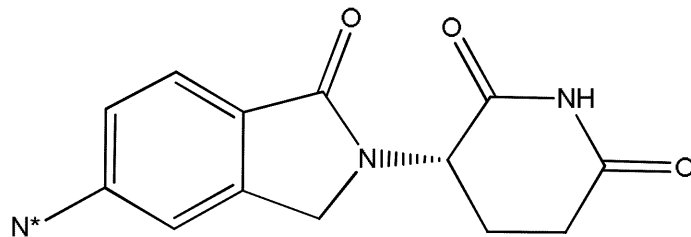
20



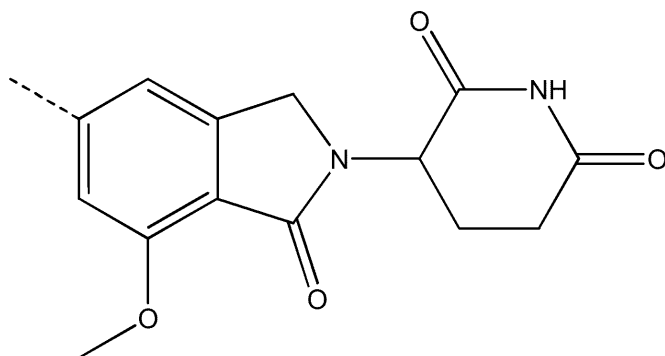
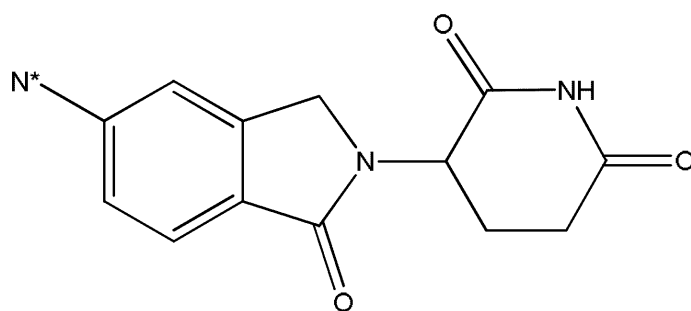
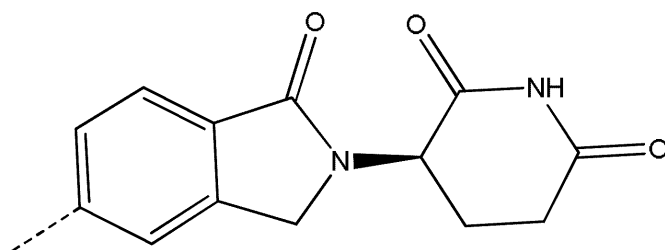
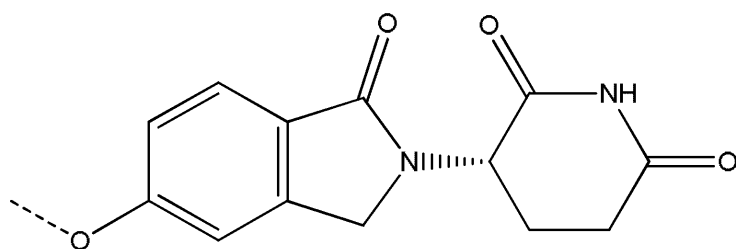
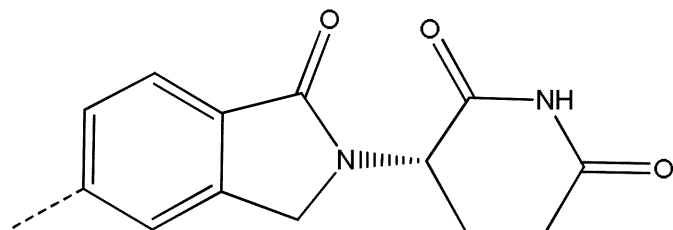
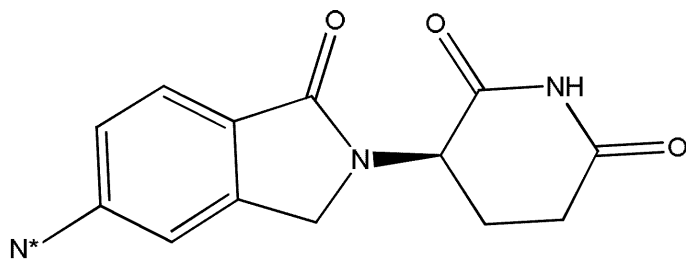
30



40



50



10

20

30

40

50

からなる群から選択され、式中、

N*は、化学リンカー基(L)と共有されている窒素原子(例えば、化学リンカー基(L)の任意に置換されたヘテロシロアルキルと共有されたヘテロ原子)である。

C L Mの

【化40】

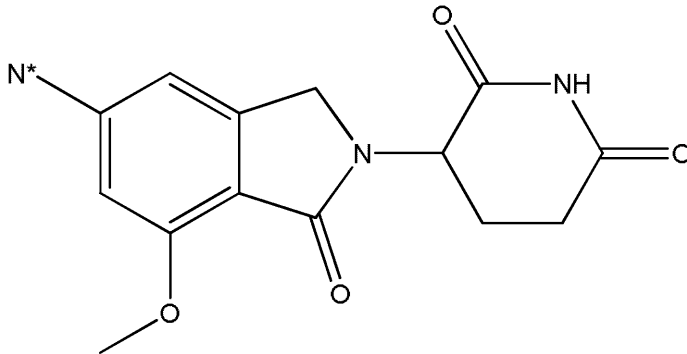
は、リンカー基又はPTMとの付着点を示す。

【0097】

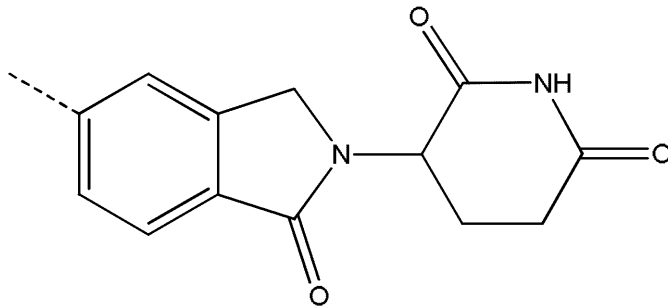
10

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、C L Mは、

【化41】



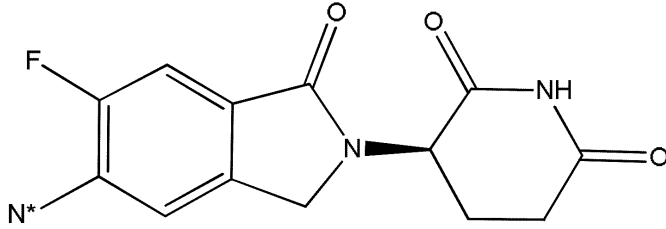
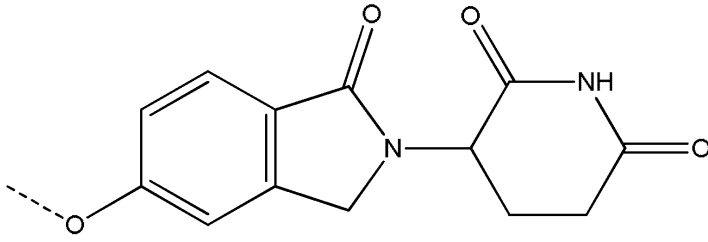
20



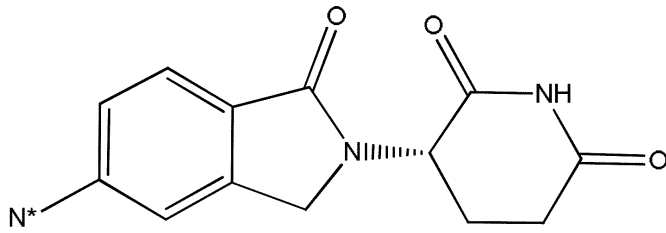
30

40

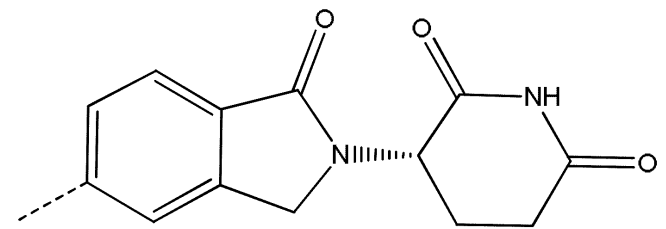
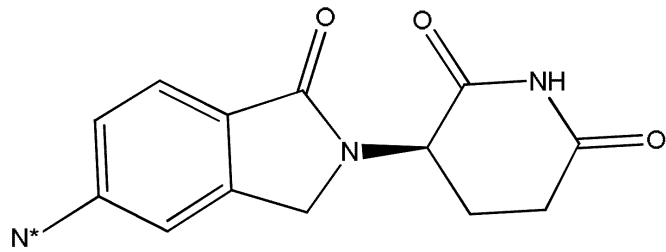
50



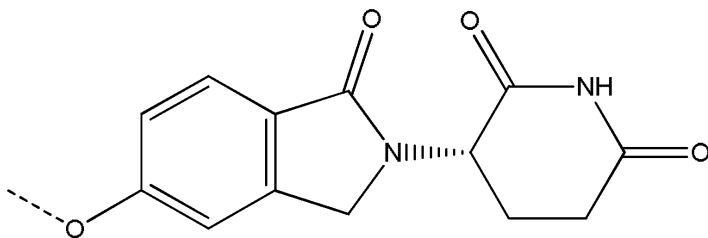
10



20

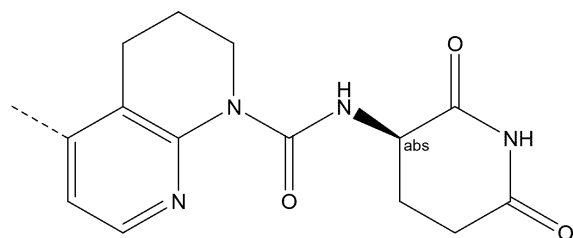
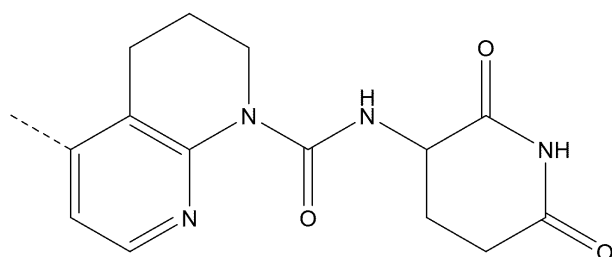
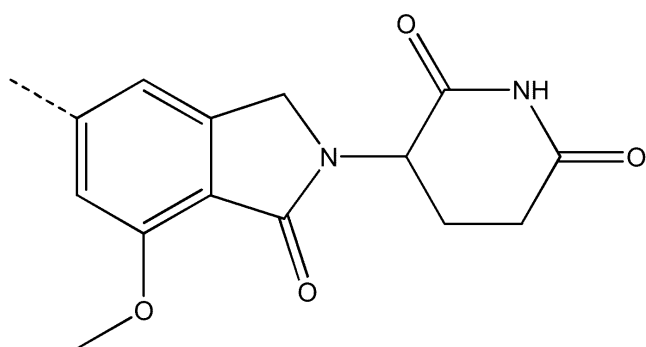
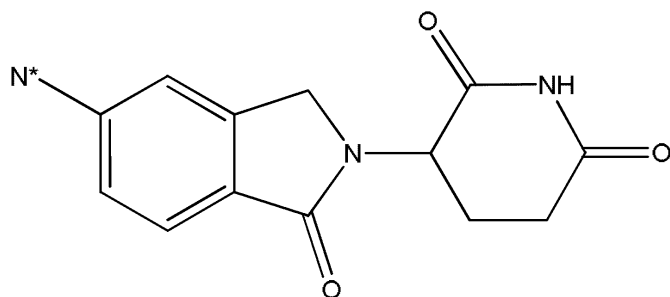
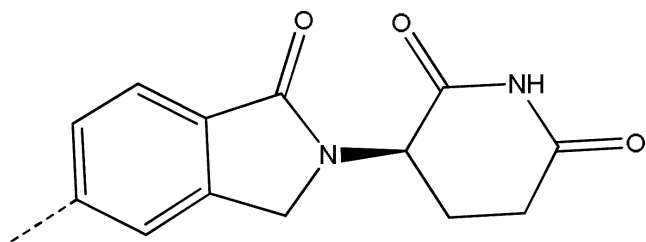


30



40

50



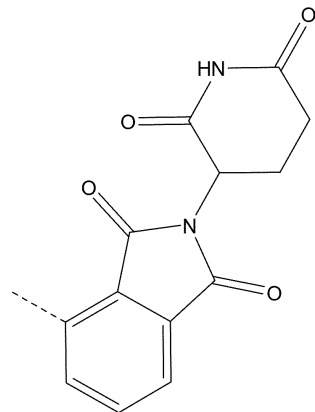
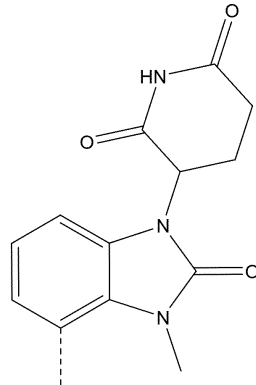
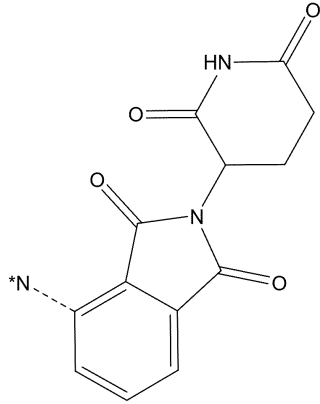
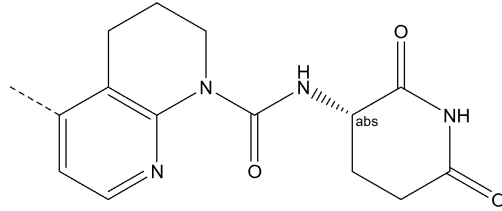
10

20

30

40

50



10

20

30

40

からなる群から選択され、式中、

N*は、化学リンカー基(L)と共有されている窒素原子(例えば、化学リンカー基(L)の任意に置換されたヘテロシロアルキルと共有されたヘテロ原子)である。

C L Mの

【化42】

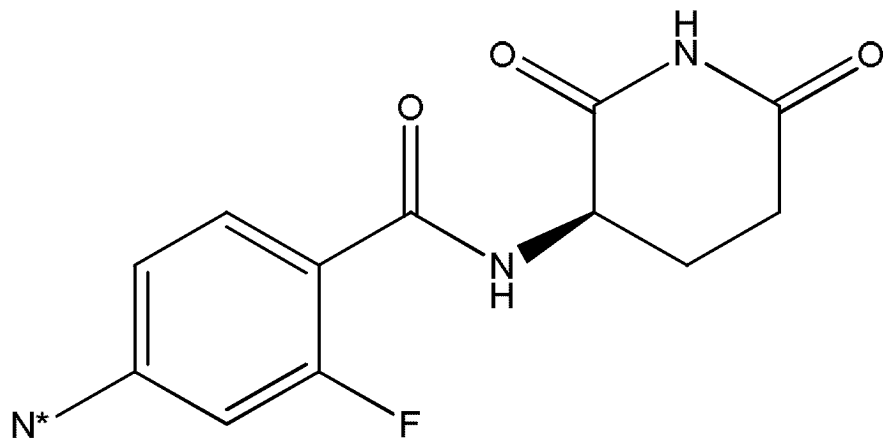
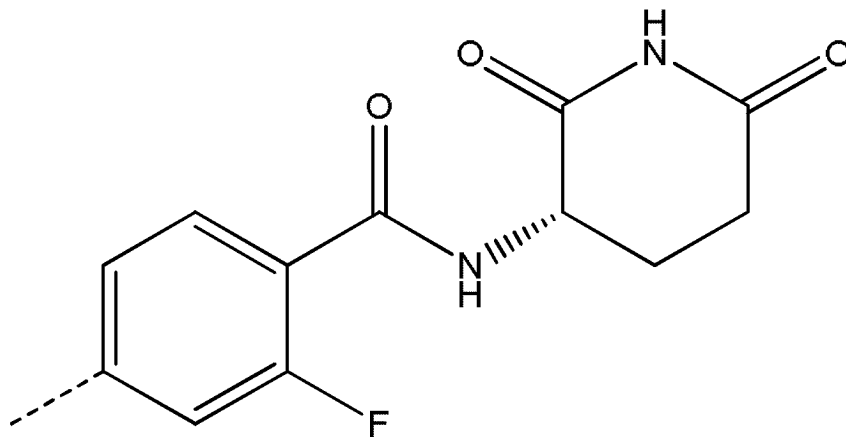
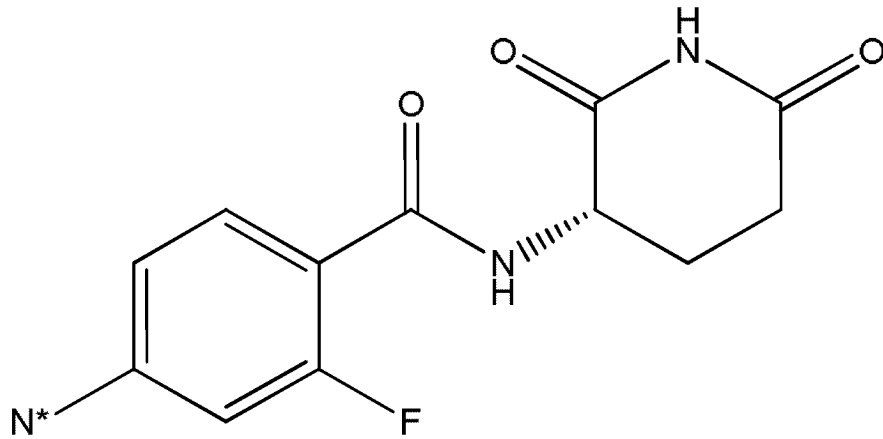
は、リンカー基又はPTMとの付着点を示す。

50

【 0 0 9 8 】

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、C L Mは、

【 化 4 3 】



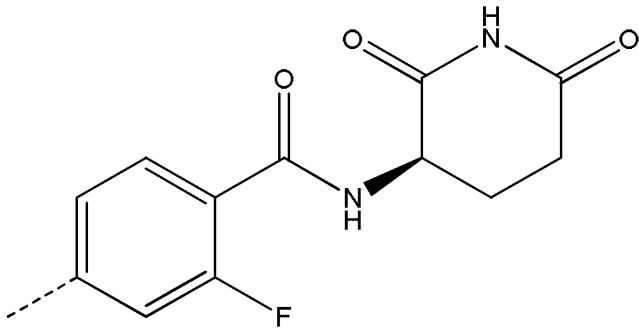
10

20

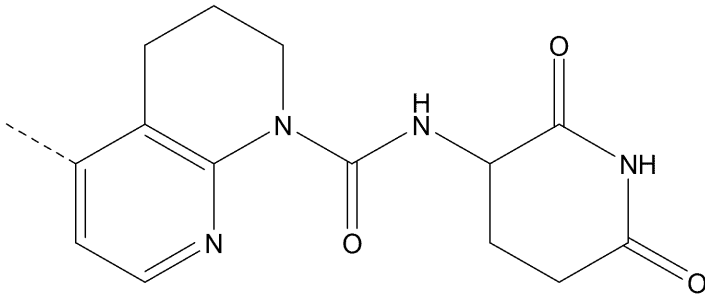
30

40

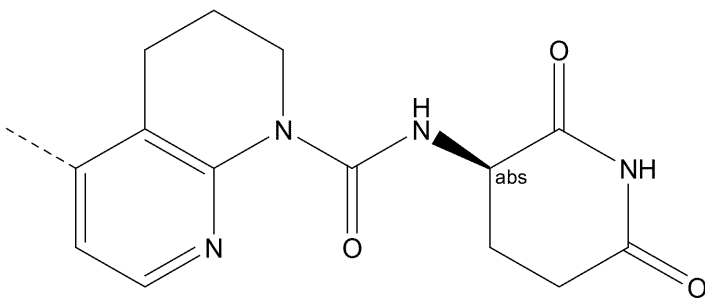
50



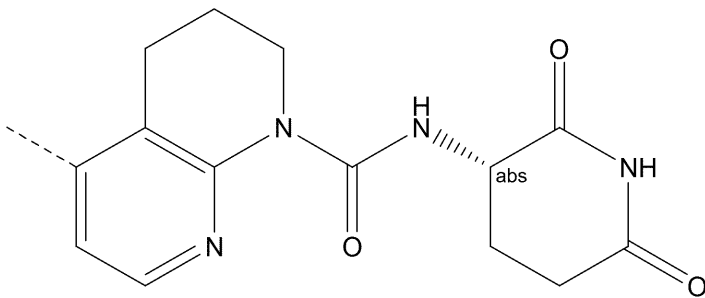
10



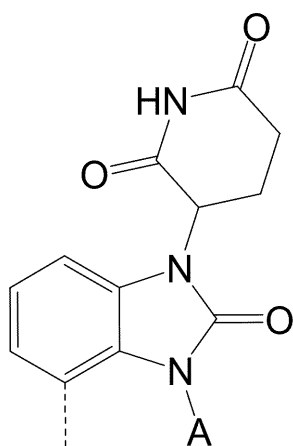
20



30



40



50

からなる群から選択され、式中、

N*は、化学リンカー基(L)と共有されている窒素原子(例えば、化学リンカー基(L)の任意に置換されたヘテロシロアルキルと共有されたヘテロ原子)である。

C L Mの

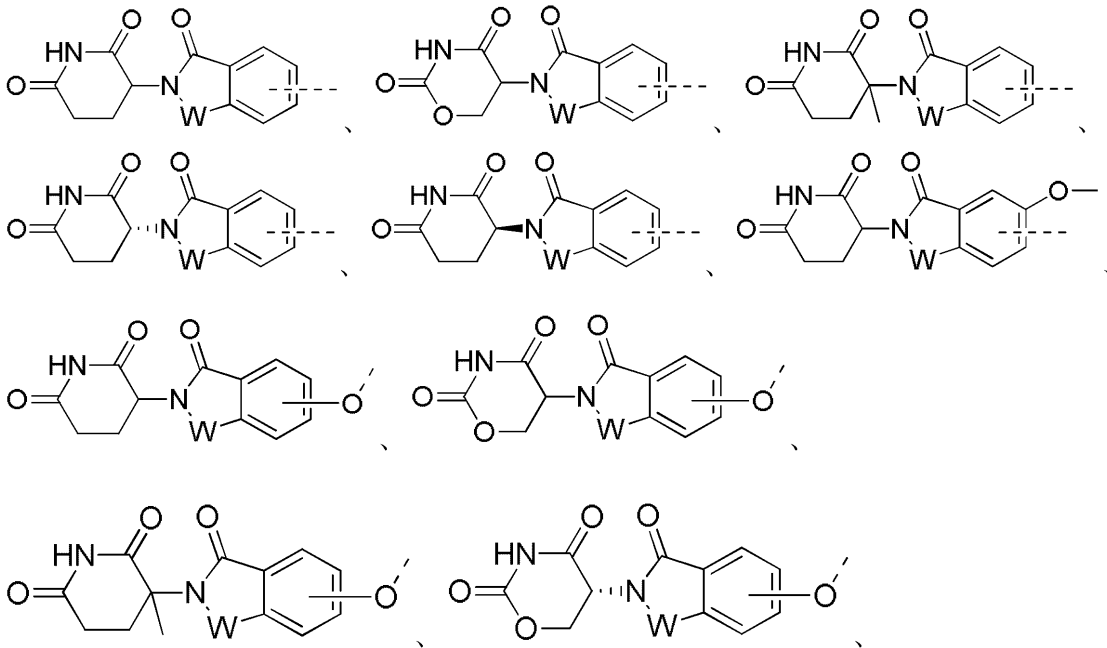
【化44】

は、リンカー基又はPTMとの付着点を示す。

【0099】

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、C L Mは、

【化45】



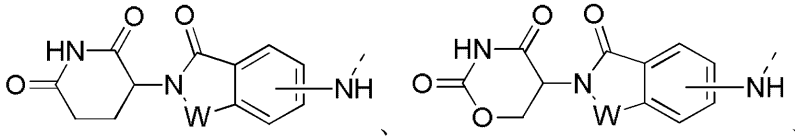
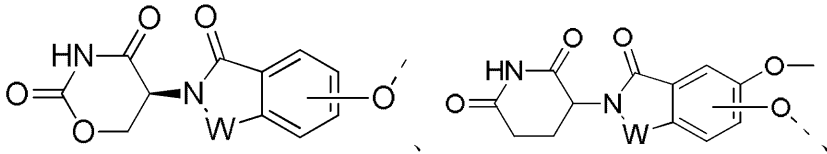
10

20

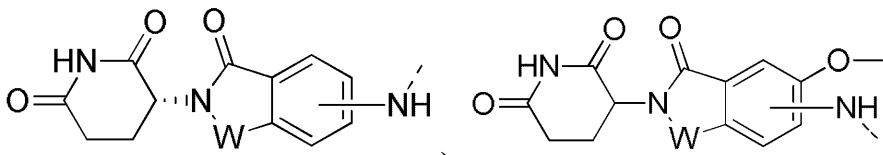
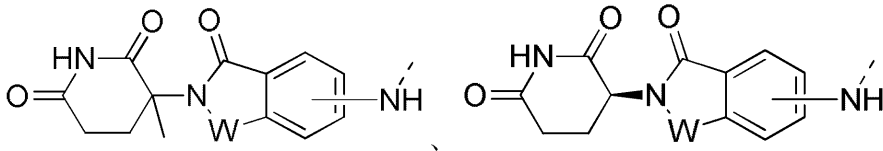
30

40

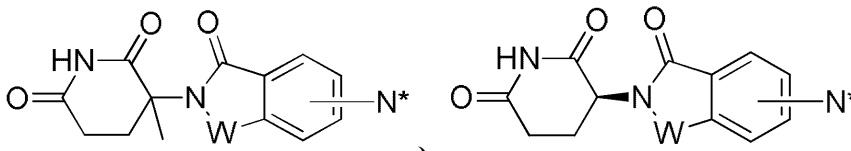
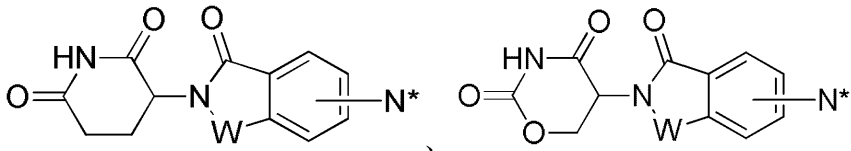
50



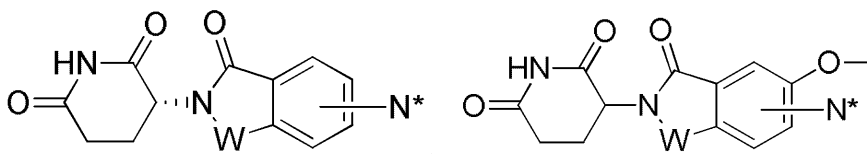
10



20

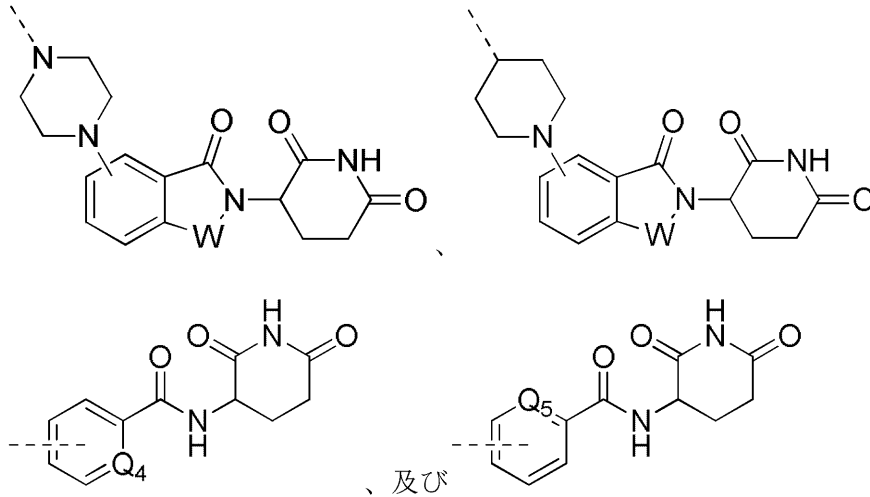


30



40

50



からなる群から選択され、式中、

C L M の

【化 4 6】

は、リンカー基又は P T M との結合点を示し、

N * は、化学リンカー基又は P T M と共有されている窒素原子であり、

W、Q 4、及び Q 5 は各々、本明細書に記載される任意の態様又は実施形態に記載されるとおりである。

【0 1 0 0】

例示的なリンカー

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、本明細書に記載される化合物は、化学リンカー (L) を介して U L M (例えば、C L M) に化学的に連結された P T M を含む。ある特定の実施形態では、リンカー基 L は、1 つ以上の共有結合された構造単位 (例えば、 $-A^{L_1} \dots (A^L)_q-$ 又は $-(A^L)_q-$) を含み、 A^{L_1} は、P T M に結合された基であり、 $(A^L)_q$ は、U L M に結合された基である。

【0 1 0 1】

本明細書に記載されるいくつかの態様又は実施形態では、リンカー (L) の U L M (例えば、C L M) への接続は、安定した L - U L M 接続である。例えば、本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、リンカー (L) 及び U L M がヘテロ原子 (例えば、N、O、S) を介して接続されるとき、任意の付加的ヘテロ原子が、存在する場合、アセタール又はアミナル基などを用いて、少なくとも 1 つの炭素原子 (例えば、 $-CH_2-$) によって分離される。更なる例として、本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、リンカー (L) 及び U L M がヘテロ原子を介して接続されるとき、ヘテロ原子は、エステルの一部ではない。

【0 1 0 2】

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、リンカー基 L は、結合又は式 $-(A^L)_q-$ によって表される化学リンカー基であり、式中、A は、化学部分であり、q は、1 ~ 100 の整数 (例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、又は 80) であり、L は、P T M 及び U L M の両方に共有結合され、タンパク質標的

10

20

30

40

50

へのPTMの結合及びE3ユビキチンリガーゼへのULMの結合を提供して、標的タンパク質ユビキチン化を生じさせる。

【0103】

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、リンカー基Lは、結合又は式 - (A^L)_q - によって表される化学リンカー基であり、式中、Aは、化学部分であり、qは、6～30の整数（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、又は25）であり、Lは、十分に近接してPTM及びULMの両方に共有結合され、タンパク質標的へのPTMの結合及びE3ユビキチンリガーゼへのULMの結合を提供して、標的タンパク質ユビキチン化を生じさせる。

10

【0104】

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、リンカー基Lは、- (A^L)_q - であり、式中、

(A^L)_qは、ULM（例えば、CLM）をPTM（RTM）に接続する基であり、リンカーのqは、1以上の整数であり、

各A^Lは、独立して、結合、CR^{L1}R^{L2}、O、S、SO、SO₂、NR^{L3}、SO₂NR^{L3}、SONR^{L3}、CONR^{L3}、NR^{L3}CONR^{L4}、NR^{L3}SO₂NR^{L4}、C=O、CR^{L1}=CR^{L2}、C-C、SiR^{L1}R^{L2}、P(O)R^{L1}、P(O)OR^{L1}、NR^{L3}C(=NCN)NR^{L4}、NR^{L3}C(=NCN)、NR^{L3}C(=CNO₂)NR^{L4}、1～6個のR^{L1}及び/又はR^{L2}基で任意に置換されたC₃₋₁₁シクロアルキル、1～9個のR^{L1}及び/又はR^{L2}基で任意に置換されたC₅₋₁₃スピロシクロアルキル、1～6個のR^{L1}及び/又はR^{L2}基で任意に置換されたC₃₋₁₁ヘテロシクリル、1～8個のR^{L1}及び/又はR^{L2}基で任意に置換されたC₅₋₁₃スピロヘテロシクリル、1～6個のR^{L1}及び/又はR^{L2}基で任意に置換されたアリアル、並びに1～6個のR^{L1}及び/又はR^{L2}基で任意に置換されたヘテロアリアルからなる群から選択され、R^{L1}又はR^{L2}は各々、独立して、任意に他の基に連結されて、任意に1～4個のR^{L5}基で置換されたシクロアルキル及び/又はヘテロシクリル部分を形成し、

20

R^{L1}、R^{L2}、R^{L3}、R^{L4}及びR^{L5}は各々、独立して、H、ハロゲン、C₁₋₈アルキル、OC₁₋₈アルキル、SC₁₋₈アルキル、NHC₁₋₈アルキル、N(C₁₋₈アルキル)₂、C₃₋₁₁シクロアルキル、アリアル（例えば、5、6、7、又は8員アリアル）、ヘテロアリアル（例えば、5、6、7、又は8員ヘテロアリアル）、C₃₋₁₁ヘテロシクリル、OC₃₋₈シクロアルキル、SC₃₋₈シクロアルキル、NHC₃₋₈シクロアルキル、N(C₃₋₈シクロアルキル)₂、N(C₃₋₈シクロアルキル)(C₁₋₈アルキル)、OH、NH₂、SH、SO₂C₁₋₈アルキル、P(O)(OC₁₋₈アルキル)(C₁₋₈アルキル)、P(O)(OC₁₋₈アルキル)₂、C-C-C₁₋₈アルキル、C-CH、CH=CH(C₁₋₈アルキル)、C(C₁₋₈アルキル)=CH(C₁₋₈アルキル)、C(C₁₋₈アルキル)=C(C₁₋₈アルキル)₂、Si(OH)₃、Si(C₁₋₈アルキル)₃、Si(OH)(C₁₋₈アルキル)₂、COC₁₋₈アルキル、CO₂H、ハロゲン、CN、CF₃、CHF₂、CH₂F、NO₂、SF₅、SO₂NHC₁₋₈アルキル、SO₂N(C₁₋₈アルキル)₂、SONHC₁₋₈アルキル、SON(C₁₋₈アルキル)₂、CONHC₁₋₈アルキル、CON(C₁₋₈アルキル)₂、N(C₁₋₈アルキル)CONH(C₁₋₈アルキル)、N(C₁₋₈アルキル)CON(C₁₋₈アルキル)₂、NHCONH(C₁₋₈アルキル)、NHCON(C₁₋₈アルキル)₂、NHCONH₂、N(C₁₋₈アルキル)SO₂NH(C₁₋₈アルキル)、N(C₁₋₈アルキル)SO₂N(C₁₋₈アルキル)₂、NH₂SO₂NH(C₁₋₈アルキル)、NH₂SO₂N(C₁₋₈アルキル)₂、及びNH₂SO₂NH₂から選択される。

30

40

【0105】

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、qは、1以上の整数である。

【0106】

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、例えば、リンカーのqが2を超え

50

る場合、 $(A^L)_q$ は、 A^{L_1} 及び $(A^L)_q$ である基であり、リンカーは、PTMをULMに結合する。

【0107】

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、例えば、リンカーのqが2である場合、 A^{L_2} は、 A^{L_1} 及びULMに接続されている基である。

【0108】

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、化学連結基(L)のqは、1~100の整数(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、又は80)である。

【0109】

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

【0110】

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、リンカー(L)の単位 A^L は、
 $-NR(CH_2)_n-$ (低級アルキル)、 $-NR(CH_2)_n-$ (低級アルコキシル)、 $-NR(CH_2)_n-OCH_2-$ 、 $-NR(CH_2)_n-$ (低級アルコキシル)-(低級アルキル)- OCH_2- 、 $-NR(CH_2)_n-$ (シクロアルキル)-(低級アルキル)- OCH_2- 、 $-NR(CH_2)_n-$ (ヘテロシクロアルキル)、 $-NR(CH_2CH_2O)_n-$ (低級アルキル)- $O-CH_2-$ 、 $-NR(CH_2CH_2O)_n-$ (ヘテロシクロアルキル)- $O-CH_2-$ 、 $-NR(CH_2CH_2O)_n-$ アリール- $O-CH_2-$ 、 $-NR(CH_2CH_2O)_n-$ (ヘテロアリール)- $O-CH_2-$ 、 $-NR(CH_2CH_2O)_n-$ (シクロアルキル)- $O-$ (ヘテロアリール)- $O-CH_2-$ 、 $-NR(CH_2CH_2O)_n-$ (低級アルキル)-NH-アリール- $O-CH_2-$ 、 $-NR(CH_2CH_2O)_n-$ (低級アルキル)- $O-$ アリール- CH_2- 、 $-NR(CH_2CH_2O)_n-$ シクロアルキル- $O-$ アリール、 $-NR(CH_2CH_2O)_n-$ シクロアルキル- $O-$ (ヘテロアリール)1、 $-NR(CH_2CH_2)_n-$ (シクロアルキル)- $O-$ (ヘテロシクリル)- CH_2- 、 $-NR(CH_2CH_2)_n-$ (ヘテロシクリル)-(ヘテロシクリル)- CH_2- 、及び $-N(R_1R_2)-$ (ヘテロシクリル)- CH_2 からなる群から選択される一般構造によって表される基を含み、式中、
 リンカーのnは、0~10であり得、
 リンカーのRは、H、又は低級アルキルであり得、
 リンカーのR1及びR2は、接続するNと環を形成することができる。

【0111】

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、リンカー(L)は、任意に置換された $C_1 \sim C_{50}$ アルキル(例えば、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 、 C_9 、 C_{10} 、 C_{11} 、 C_{12} 、 C_{13} 、 C_{14} 、 C_{15} 、 C_{16} 、 C_{17} 、 C_{18} 、 C_{19} 、 C_{20} 、 C_{21} 、 C_{22} 、 C_{23} 、 C_{24} 、 C_{25} 、 C_{26} 、 C_{27} 、 C_{28} 、 C_{29} 、 C_{30} 、 C_{31} 、 C_{32} 、 C_{33} 、 C_{34} 、 C_{35} 、 C_{36} 、 C_{37} 、 C_{38} 、 C_{39} 、 C_{40} 、 C_{41} 、 C_{42} 、 C_{43} 、 C_{44} 、 C_{45} 、 C_{46} 、 C_{47} 、 C_{48} 、 C_{49} 、又は C_{50} アルキル、全ての含意される部分範囲、例えば、 $C_1 \sim C_{10}$ 、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_2 \sim C_{10}$ 、 $C_2 \sim C_{20}$ 、 $C_{10} \sim C_{20}$ 、 $C_{10} \sim C_{50}$ などを含む)、各炭素は、(1)価数を完全にするために適切な数の水素、置換、又は両方を有する、N、O、S、P、又はSi原子から選択されるヘテロ原子、(2)任意に置換されたシクロアルキル若しくは二

環式シクロアルキル、(3)任意に置換されたヘテロシクロアルキル若しくは二環式ヘテロシクロアルキル、(4)任意に置換されたアリール若しくは二環式アリール、又は(5)任意に置換されたヘテロアリール若しくは二環式ヘテロアリールで任意に独立して置換されるか、又は置き換えられる。本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、リンカー(L)は、ヘテロ原子-ヘテロ原子結合を有していない(例えば、ヘテロ原子が共有結合されていないか、又は隣接して位置していない)。

【0112】

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、リンカー(L)は、任意に置換されたC₁~C₅₀アルキル(例えば、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁、C₁₂、C₁₃、C₁₄、C₁₅、C₁₆、C₁₇、C₁₈、C₁₉、C₂₀、C₂₁、C₂₂、C₂₃、C₂₄、C₂₅、C₂₆、C₂₇、C₂₈、C₂₉、C₃₀、C₃₁、C₃₂、C₃₃、C₃₄、C₃₅、C₃₆、C₃₇、C₃₈、C₃₉、C₄₀、C₄₁、C₄₂、C₄₃、C₄₄、C₄₅、C₄₆、C₄₇、C₄₈、C₄₉、又はC₅₀アルキル)を含み、式中、

各炭素は、独立して、CR^{L1}R^{L2}、O、S、SO、SO₂、NR^{L3}、SO₂NR^{L3}、SONR^{L3}、CONR^{L3}、NR^{L3}CONR^{L4}、NR^{L3}SO₂NR^{L4}、C=O、CR^{L1}=CR^{L2}、C-C、SiR^{L1}R^{L2}、P(O)R^{L1}、P(O)OR^{L1}、NR^{L3}C(=NCN)NR^{L4}、NR^{L3}C(=NCN)、NR^{L3}C(=CNO₂)NR^{L4}、1~6個のR^{L1}及び/又はR^{L2}基で任意に置換されたC₃~₁₁シクロアルキル、1~9個のR^{L1}及び/又はR^{L2}基で任意に置換されたC₅~₁₃スピロシクロアルキル、1~6個のR^{L1}及び/又はR^{L2}基で任意に置換されたC₃~₁₁ヘテロシクリル、1~8個のR^{L1}及び/又はR^{L2}基で任意に置換されたC₅~₁₃スピロヘテロシクリル、1~6個のR^{L1}及び/又はR^{L2}基で任意に置換されたアリール、若しくは1~6個のR^{L1}及び/又はR^{L2}基で任意に置換されたヘテロアリールから選択される基に任意に独立して置換されるか、又は置き換えられ、R^{L1}又はR^{L2}は各々、独立して、他の基に任意に連結されて、1~4個のR^{L5}基で任意に置換されたシクロアルキル及び/又はヘテロシクリル部分を形成し、

R^{L1}、R^{L2}、R^{L3}、R^{L4}及びR^{L5}は各々、独立して、H、ハロ、C₁~₈アルキル、OC₁~₈アルキル、SC₁~₈アルキル、NHC₁~₈アルキル、N(C₁~₈アルキル)₂、C₃~₁₁シクロアルキル、5~₈員アリール(例えば、5、6、7、又は8員アリール)、5~₈員ヘテロアリール(例えば、5、6、7、又は8員ヘテロアリール)、C₃~₁₁ヘテロシクリル、OC₃~₈シクロアルキル、SC₃~₈シクロアルキル、NHC₃~₈シクロアルキル、N(C₃~₈シクロアルキル)₂、N(C₃~₈シクロアルキル)(C₁~₈アルキル)、OH、NH₂、SH、SO₂C₁~₈アルキル、P(O)(OC₁~₈アルキル)(C₁~₈アルキル)、P(O)(OC₁~₈アルキル)₂、C-C₁~₈アルキル、C-CH、CH=CH(C₁~₈アルキル)、C(C₁~₈アルキル)=CH(C₁~₈アルキル)、C(C₁~₈アルキル)=C(C₁~₈アルキル)₂、Si(OH)₃、Si(C₁~₈アルキル)₃、Si(OH)(C₁~₈アルキル)₂、CO₂C₁~₈アルキル、CO₂H、ハロゲン、CN、CF₃、CHF₂、CH₂F、NO₂、SF₅、SO₂NHC₁~₈アルキル、SO₂N(C₁~₈アルキル)₂、SONHC₁~₈アルキル、SON(C₁~₈アルキル)₂、CONHC₁~₈アルキル、CON(C₁~₈アルキル)₂、N(C₁~₈アルキル)CONH(C₁~₈アルキル)、N(C₁~₈アルキル)CON(C₁~₈アルキル)₂、NHCONH(C₁~₈アルキル)、NHCON(C₁~₈アルキル)₂、NHCONH₂、N(C₁~₈アルキル)SO₂NH(C₁~₈アルキル)、N(C₁~₈アルキル)SO₂N(C₁~₈アルキル)₂、NH₂SO₂NH(C₁~₈アルキル)、NH₂SO₂N(C₁~₈アルキル)₂、又はNH₂SO₂NH₂である。

【0113】

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態において、リンカー基は、任意に置換されたC₁~C₅₀アルキル(例えば、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、

C₉、C₁₀、C₁₁、C₁₂、C₁₃、C₁₄、C₁₅、C₁₆、C₁₇、C₁₈、C₁₉、C₂₀、C₂₁、C₂₂、C₂₃、C₂₄、C₂₅、C₂₆、C₂₇、C₂₈、C₂₉、C₃₀、C₃₁、C₃₂、C₃₃、C₃₄、C₃₅、C₃₆、C₃₇、C₃₈、C₃₉、C₄₀、C₄₁、C₄₂、C₄₃、C₄₄、C₄₅、C₄₆、C₄₇、C₄₈、C₄₉、又はC₅₀アルキル、全ての部分範囲、例えば、C₁~C₁₀、C₁~C₂₀、C₂~C₁₀、C₂~C₂₀、C₁₀~C₂₀、C₁₀~C₅₀などを含む)であり、式中、各炭素原子は、

価数を完全にするために適切な数の水素、置換(例えば、OH、ハロ、C₁~8アルキル、メチル、エチル、C₁~8ハロアルキル、C₁~8ヒドロキシアルキル、C₁~8アルコキシ、若しくはメトキシ)、又は両方を有するO、N、S、P又はSi原子、

任意に置換されたアリール(例えば、任意に置換された5若しくは6員アリール)若しくは二環式アリール(例えば、任意に置換された9~20員二環式ヘテロアリール)、例えば、OH、ハロ、C₁~8アルキル、メチル、エチル、C₁~8ハロアルキル、C₁~8ヒドロキシアルキル、C₁~8アルコキシ、又はメトキシで任意に置換された、任意に置換されたアリール若しくは二環式アリール、

任意に置換されたアリール(例えば、任意に置換された5若しくは6員ヘテロアリール)若しくは二環式ヘテロアリール(例えば、任意に置換された9~20員二環式ヘテロアリール)、例えば、価数を完全にするために適切な数の水素、置換(例えば、OH、ハロ、C₁~8アルキル、メチル、エチル、C₁~8ハロアルキル、C₁~8ヒドロキシアルキル、C₁~8アルコキシ、若しくはメトキシ)、又は両方を有する、O、N、S、P又はSi原子から選択される1つ以上のヘテロ原子を有する、任意に置換されたヘテロアリール若しくは二環式ヘテロアリール、

OH、ハロ、C₁~8アルキル、メチル、エチル、C₁~8ハロアルキル、C₁~8ヒドロキシアルキル、C₁~8アルコキシ、又はメトキシで任意に置換されたものなどの任意に置換されたC₁~C₆アルキル、

OH、ハロ、C₁~8アルキル、メチル、エチル、C₁~8ハロアルキル、C₁~8ヒドロキシアルキル、C₁~8アルコキシ、又はメトキシで任意に置換されたものなどの任意に置換されたC₂~C₆アルケニル、

OH、ハロ、C₁~8アルキル、メチル、エチル、C₁~8ハロアルキル、C₁~8ヒドロキシアルキル、C₁~8アルコキシ、又はメトキシで任意に置換されたものなどの任意に置換されたC₂~C₆アルキニル、

任意に置換されたシクロアルキル(例えば、任意に置換されたC₃~C₇シクロアルキル)若しくは二環式シクロアルキル(例えば、任意に置換されたC₅~C₂₀二環式シクロアルキル)、例えば、OH、ハロ、C₁~8アルキル、メチル、エチル、C₁~8ハロアルキル、C₁~8ヒドロキシアルキル、C₁~8アルコキシ、又はメトキシで任意に置換された、任意に置換されたシクロアルキル若しくは二環式シクロアルキル、又は

任意に置換されたヘテロシクロアルキル(例えば、任意に置換された3、4、5、6、若しくは7員複素環基)若しくは二環式ヘテロアシクロアルキル(例えば、任意に置換された5~20員二環式ヘテロシクロアルキル)、例えば、独立して、価数を完全にするために適切な数の水素、置換(例えば、OH、ハロ、C₁~8アルキル、メチル、エチル、C₁~8ハロアルキル、C₁~8ヒドロキシアルキル、C₁~8アルコキシ、若しくはメトキシ)、又は両方を有するO、N、S、P又はSi原子から選択される1つ以上のヘテロ原子を有する、任意に置換されたヘテロシクロアルキル若しくは二環式ヘテロシクロアルキルで任意に置換されるか、又は置き換えられる。

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、任意に置換されたアルキルリンカーは、1つ以上のOH、ハロ、直鎖若しくは分岐C₁~C₆アルキル(例えば、メチル若しくはエチル)、直鎖若しくは分岐C₁~C₆ハロアルキル、直鎖若しくは分岐C₁~C₆ヒドロキシアルキル、又は直鎖若しくは分岐C₁~C₆アルコキシ(例えば、メトキシ)で任意に置換される。

【0114】

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、リンカー(L)は、ヘテロ原子 -

10

20

30

40

50

ヘテロ原子結合を有していない（例えば、ヘテロ原子が共有結合されてないか、又は隣接して位置していない）。

【0115】

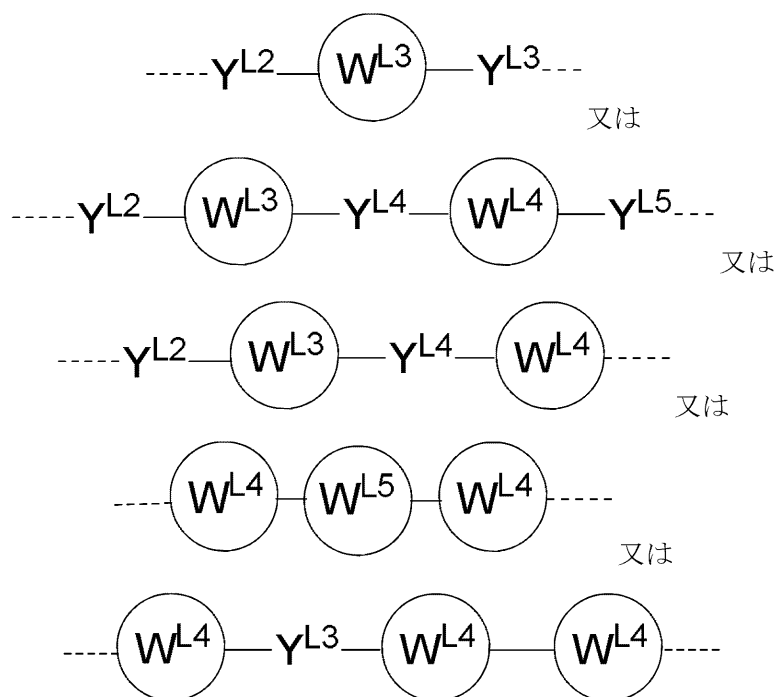
本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、リンカー（L）は、任意に置換されている1～50（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49又は50）個のアルキレングリコール単位を含み、炭素又は酸素は、価数を完全にするために適切な数の水素を有するN、S、P又はSi原子から選択されるヘテロ原子で置換されるか、又は置き換えられ得る。

10

【0116】

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、リンカー（L）は、化学構造である。

【化47】

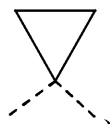


20

30

によって表され、 $\text{Y}^{\text{L}2}$ は、結合、O、

【化48】



40

4～6員ヘテロシクロアルキル-C₁～2アルキル、非置換若しくは置換直鎖若しくは分岐C₁～C₆アルキル（例えば、1つ以上（例えば、1つ、2つ、若しくは3つ）のハロゲン（例えば、F、Cl、Br）、OH、C₁～C₃アルキル、C₁～C₂ヒドロキシアルキル、メチル、若しくはエチルで任意に置換される）、非置換若しくは置換直鎖若しくは分岐C₂～C₆アルケニル（例えば、任意に置換されたC～C₄アルケニル、及び/又は1つ以上（例えば、1つ、2つ、若しくは3つ）のハロゲン、OH、C₁～C₃アルキル、C₁～C₂ヒドロキシアルキル、メチル、若しくはエチルで任意に置換される）、又は非置換若しくは置換直鎖若しくは分岐C₁～C₆アルキニル（例えば、任意に置換され

50

た C₂ ~ C₄ アルキニル、及び / 又は 1 つ以上 (例えば、1 つ、2 つ、若しくは 3 つ) のハロゲン、OH、C₁ ~ C₃ アルキル、C₁ ~ C₂ ヒドロキシアルキル、メチル、若しくはエチルで任意に置換される) であり、アルキル、アルケニル、及びアルキルの各々は、O、NH、又は NCH₃ で置き換えられた 1 つ以上 (例えば、1 つ、2 つ、又は 3 つ) の C 原子を有し、

W^{L3} は、3 ~ 7 員環 (例えば、4 ~ 6 員シクロアルキル若しくはヘテロシクロアルキル)、8 ~ 12 員スピロ環、又は 8 ~ 10 員非芳香族二環式基であり、各々は、0 ~ 4 個のヘテロ原子を有し、1 つ以上 (例えば、1 つ、2 つ、若しくは 3 つ) のハロゲン、OH、C₁ ~ C₃ アルキル、C₁ ~ C₂ ヒドロキシアルキル、メチル、又はエチルで任意に置換され、

10

Y^{L3} は、結合又は C₁ ~ C₆ アルキル (C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、若しくは C₆ アルキル) であり、1 つ以上 (例えば、1 つ、2 つ、若しくは 3 つ) の C 原子は、O で任意に置換され、各炭素は、1 つ以上 (例えば、1 つ、2 つ、若しくは 3 つ) のハロゲン、OH、C₁ ~ C₃ アルキル、C₁ ~ C₂ アルキル、メチル、又はエチルで任意に置換され、

Y^{L4} は、結合、O、又は非置換若しくは置換直鎖又は分岐 C₁ ~ C₄ アルキルであり、1 つ以上の炭素は、O、NH、又は NCH₃ で任意に置き換えられ、かつ 1 つ以上 (例えば、1 つ、2 つ、又は 3 つ) のハロゲン、OH、C₁ ~ C₃ アルキル、C₁ ~ C₂ ヒドロキシアルキル、メチル、又はエチルで置換され、

各 W^{L4} は、0 ~ 4 個のヘテロ原子を有し、1 つ以上 (例えば、1 つ、2 つ、若しくは 3 つ) のハロゲン、OH、C₁ ~ C₃ アルキル、C₁ ~ C₂ ヒドロキシアルキル、メチル、又はエチルで任意に置換された、3 ~ 8 員シクロアルキル又はヘテロシクロアルキル (例えば、4 ~ 6 員シクロアルキル又はヘテロシクロアルキル) であり、

20

Y^{L5} は、結合、又は非置換若しくは置換 C₁ ~ C₃ アルキルであり、1 つ又は 2 つの C 原子は、O で任意に置き換えられ、かつ 1 つ以上 (例えば、1 つ、2 つ、若しくは 3 つ) のハロゲン、OH、C₁ ~ C₃ アルキル、C₁ ~ C₂ ヒドロキシアルキル、メチル、又はエチルで置換され、

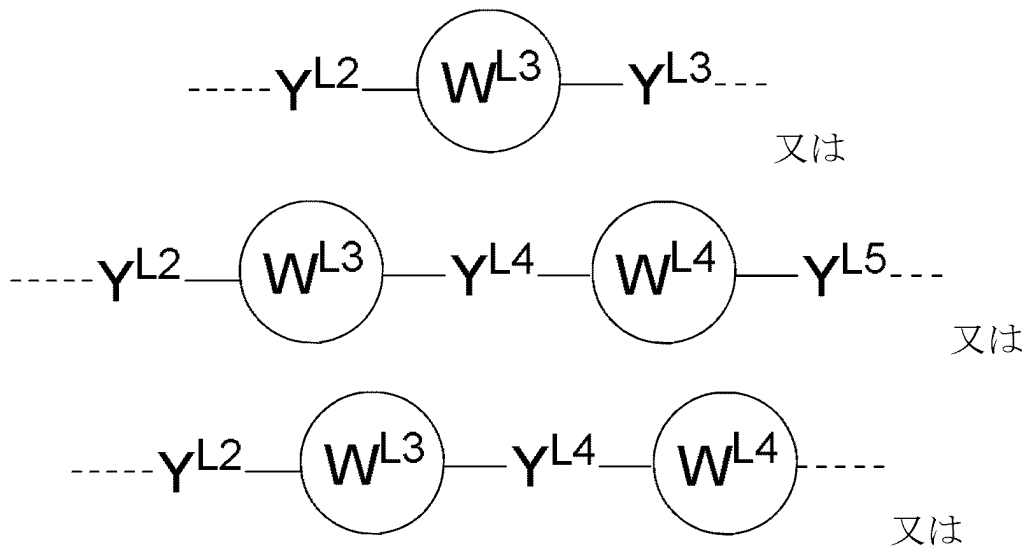
W^{L5} は、0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員芳香族環である。

【0117】

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、リンカー (L) は、化学構造である。

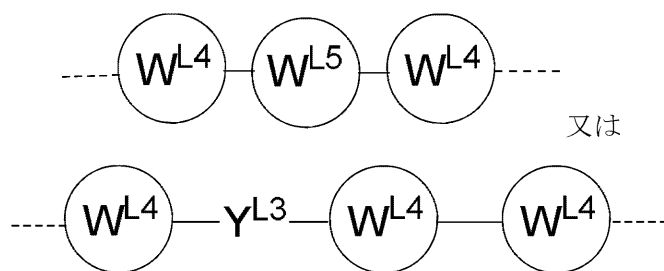
30

【化49】



40

50



によって表され、 Y^{L2} は、結合、O、N - C₁ - C₆アルキル、
【化50】

10



4 ~ 6員シクロアルキル、4 ~ 6員ヘテロシクロアルキル、4 ~ 6員ヘテロシクロアルキル - C₁ ~ C₂アルキル、非置換若しくは置換直鎖若しくは分岐C₁ ~ C₆アルキル（例えば、1つ以上（例えば、1つ、2つ、若しくは3つ）のハロゲン（例えば、F、Cl、Br）、OH、C₁ ~ C₃アルキル、C₁ ~ C₂ヒドロキシアルキル、メチル、若しくはエチルで任意に置換される）、非置換若しくは置換直鎖若しくは分岐C₂ ~ C₆アルケニル（例えば、任意に置換されたC ~ C₄アルケニル、及び/又は1つ以上（例えば、1つ、2つ、若しくは3つ）のハロゲン、OH、C₁ ~ C₃アルキル、C₁ ~ C₂ヒドロキシアルキル、メチル、若しくはエチルで任意に置換される）、又は非置換若しくは置換直鎖若しくは分岐C₁ ~ C₆アルキニル（例えば、任意に置換されたC₂ ~ C₄アルキニル、及び/又は1つ以上（例えば、1つ、2つ、若しくは3つ）のハロゲン、OH、C₁ ~ C₃アルキル、C₁ ~ C₂ヒドロキシアルキル、メチル、若しくはエチルで任意に置換される）であり、アルキル、アルケニル、及びアルキルの各々は、O、NH、又はNCH₃で置き換えられた1つ以上（例えば、1つ、2つ、又は3つ）のC原子を有し、

20

W^{L3} は、3 ~ 7員環（例えば、4 ~ 6員シクロアルキル若しくはヘテロシクロアルキル）、8 ~ 12員スピロ環、又は8 ~ 10員非芳香族二環式基であり、各々は、0 ~ 4個のヘテロ原子を有し、1つ以上（例えば、1つ、2つ、若しくは3つ）のハロゲン、OH、C₁ ~ C₃アルキル、C₁ ~ C₂ヒドロキシアルキル、メチル、又はエチルで任意に置換され、

30

Y^{L3} は、結合又はC₁ ~ C₆アルキル（C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、若しくはC₆アルキル）であり、1つ以上（例えば、1つ、2つ、若しくは3つ）のC原子は、Oで任意に置換され、各炭素は、1つ以上（例えば、1つ、2つ、若しくは3つ）のハロゲン、OH、C₁ ~ C₃アルキル、C₁ ~ C₂アルキル、メチル、又はエチルで任意に置換され、

Y^{L4} は、結合、O、又は非置換若しくは置換直鎖又は分岐C₁ ~ C₄アルキルであり、1つ以上の炭素は、O、NH、又はNCH₃で任意に置き換えられ、かつ1つ以上（例えば、1つ、2つ、又は3つ）のハロゲン、OH、C₁ ~ C₃アルキル、C₁ ~ C₂ヒドロキシアルキル、メチル、又はエチルで置換され、

40

各 W^{L4} は、0 ~ 4個のヘテロ原子を有し、1つ以上（例えば、1つ、2つ、若しくは3つ）のハロゲン、OH、C₁ ~ C₃アルキル、C₁ ~ C₂ヒドロキシアルキル、メチル、又はエチルで任意に置換された、3 ~ 8員シクロアルキル又はヘテロシクロアルキル（例えば、4 ~ 6員シクロアルキル又はヘテロシクロアルキル）であり、

Y^{L5} は、結合、又は非置換若しくは置換C₁ ~ C₃アルキルであり、1つ又は2つのC原子は、Oで任意に置き換えられ、かつ1つ以上（例えば、1つ、2つ、若しくは3つ）のハロゲン、OH、C₁ ~ C₃アルキル、C₁ ~ C₂ヒドロキシアルキル、メチル、又

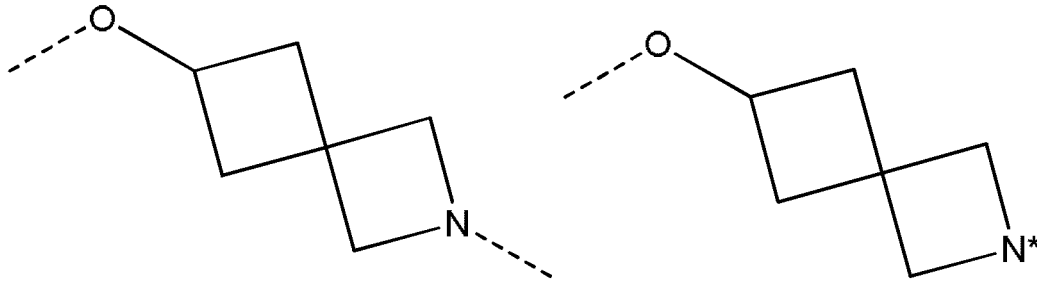
50

はエチルで置換され、

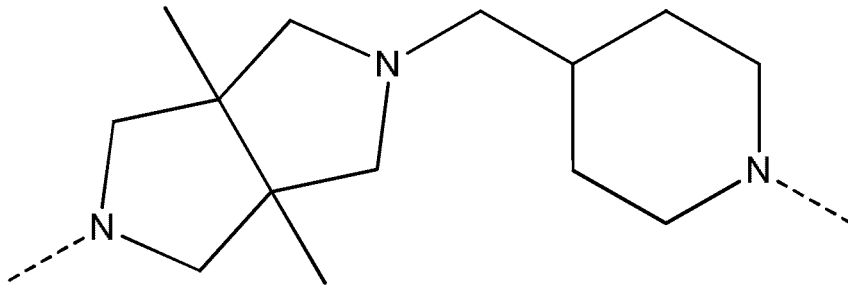
W^{L5} は、0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員芳香族環である。

【0118】

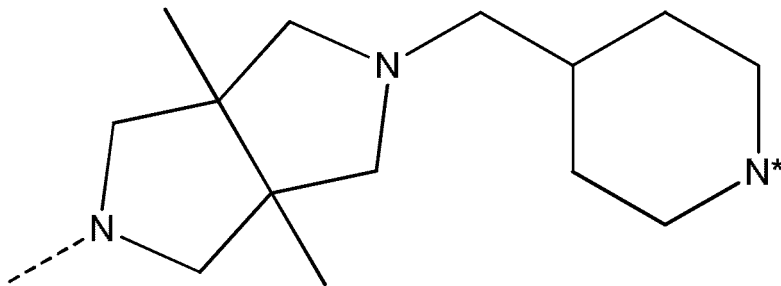
本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、リンカー (L) の単位 A^L は、
【化51】



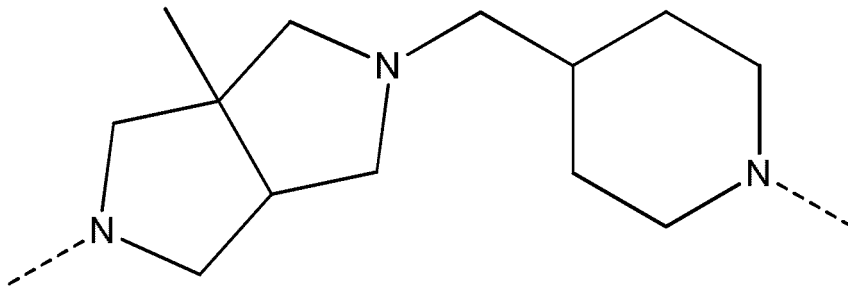
10



20

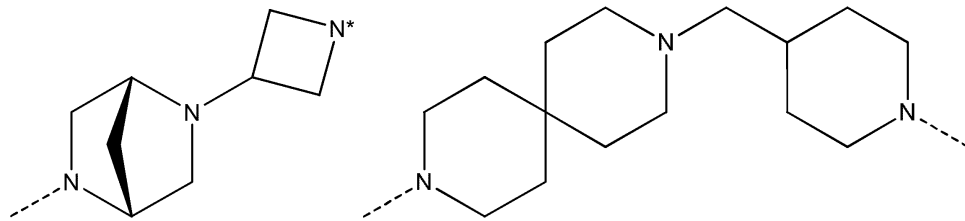
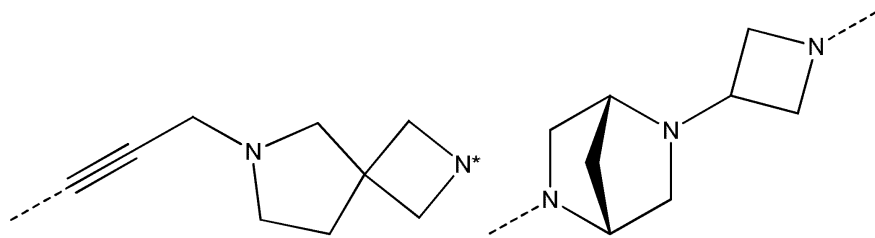
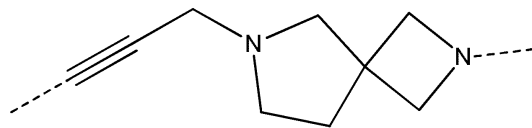
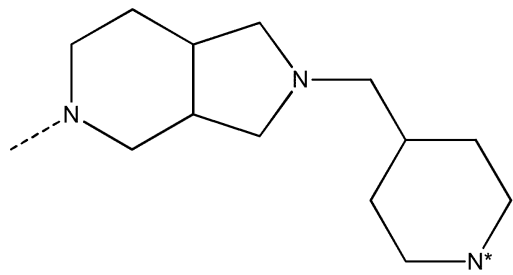
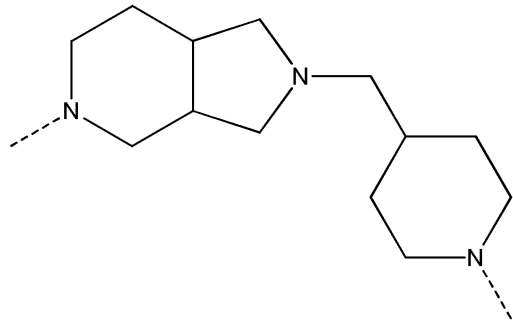
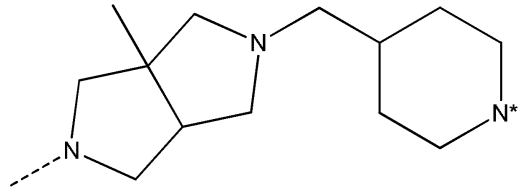


30



40

50



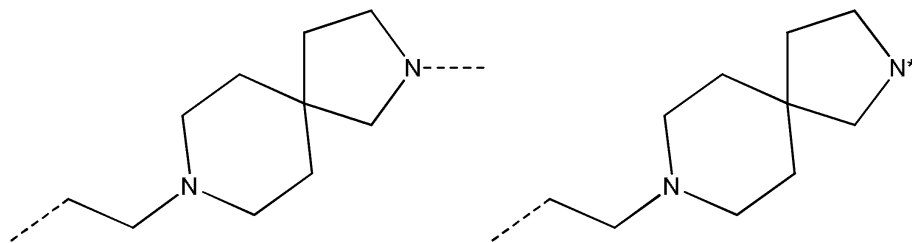
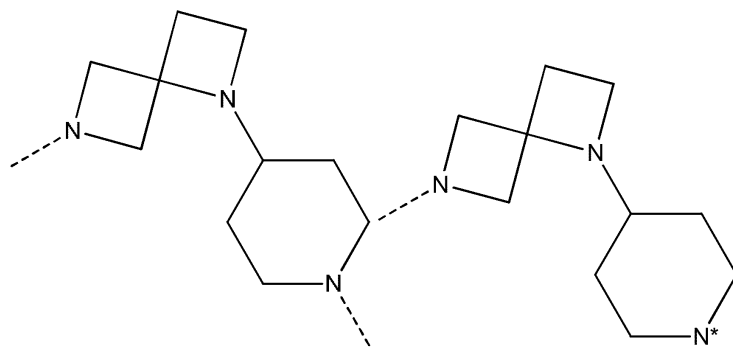
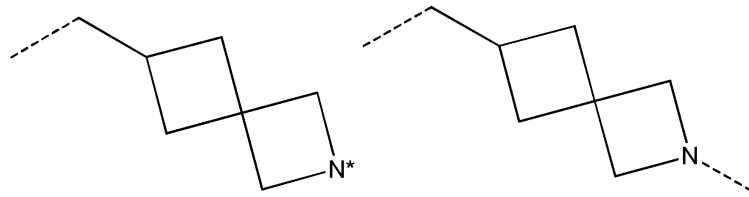
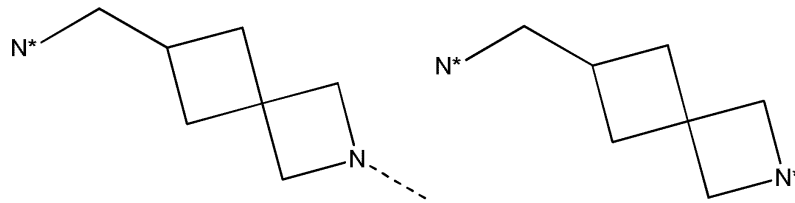
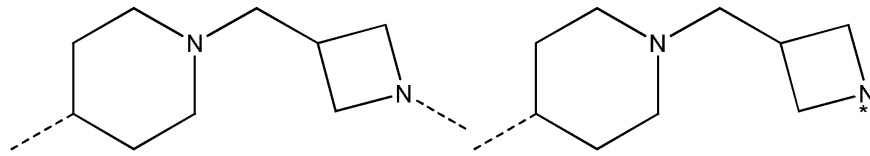
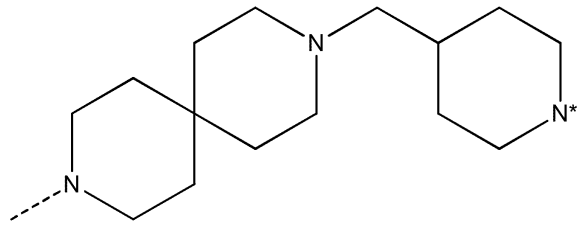
10

20

30

40

50



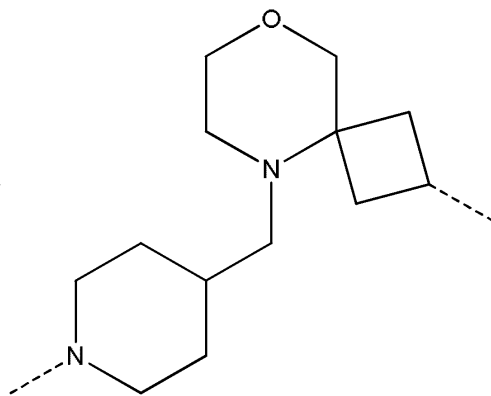
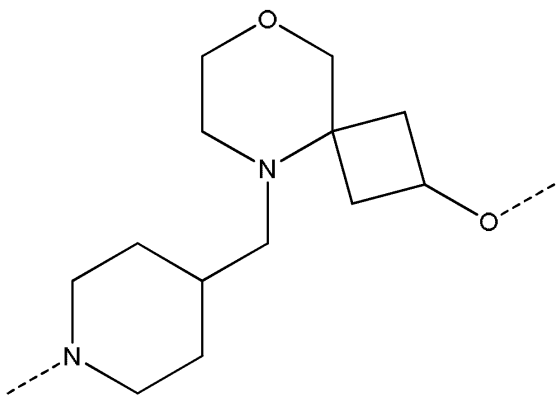
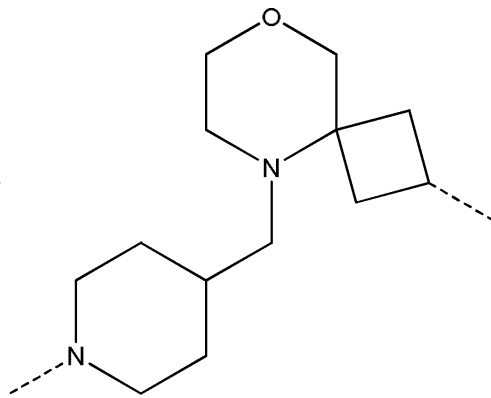
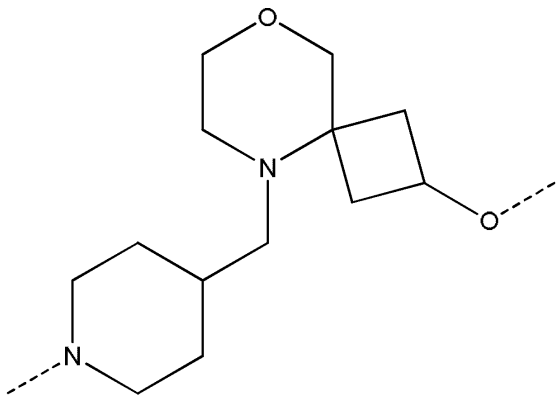
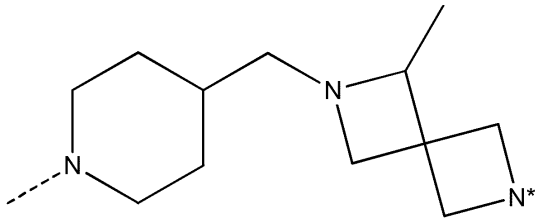
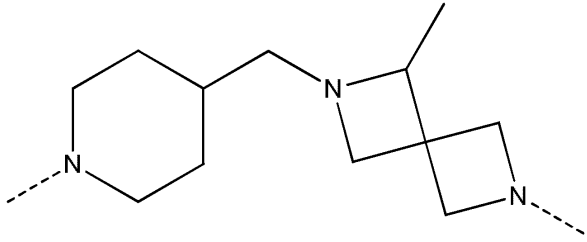
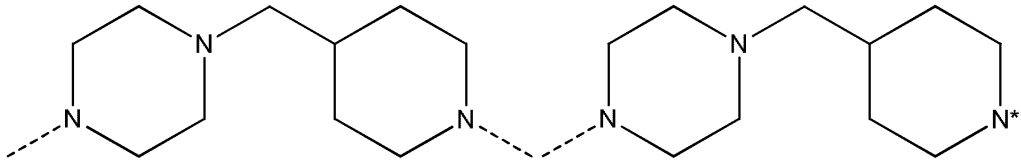
10

20

30

40

50



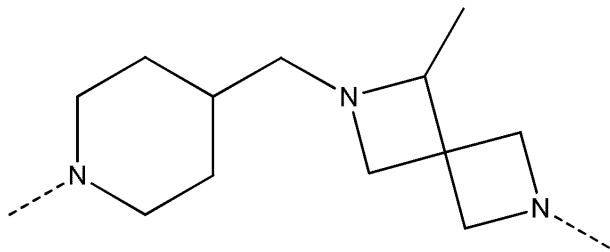
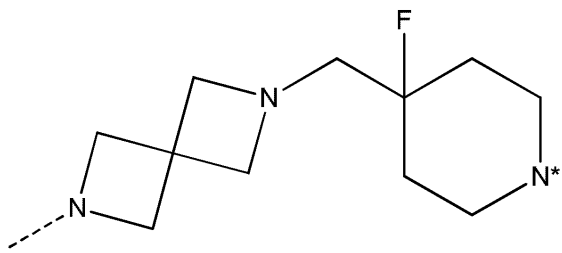
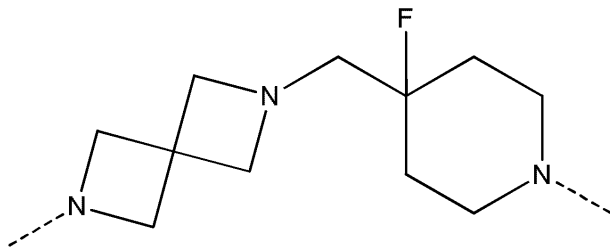
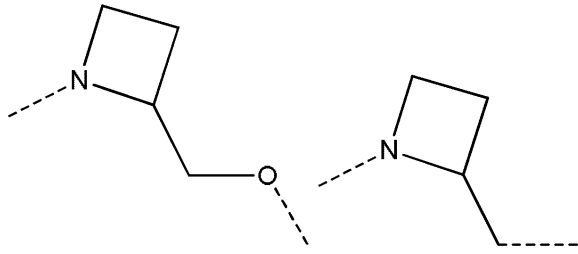
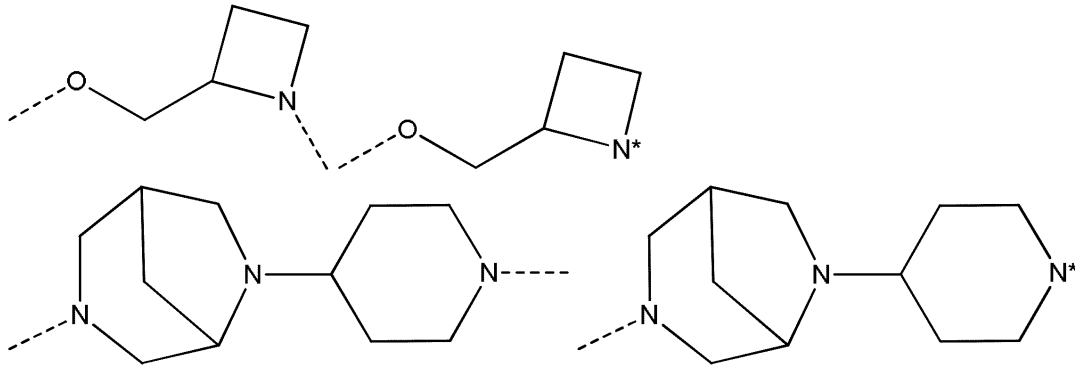
10

20

30

40

50



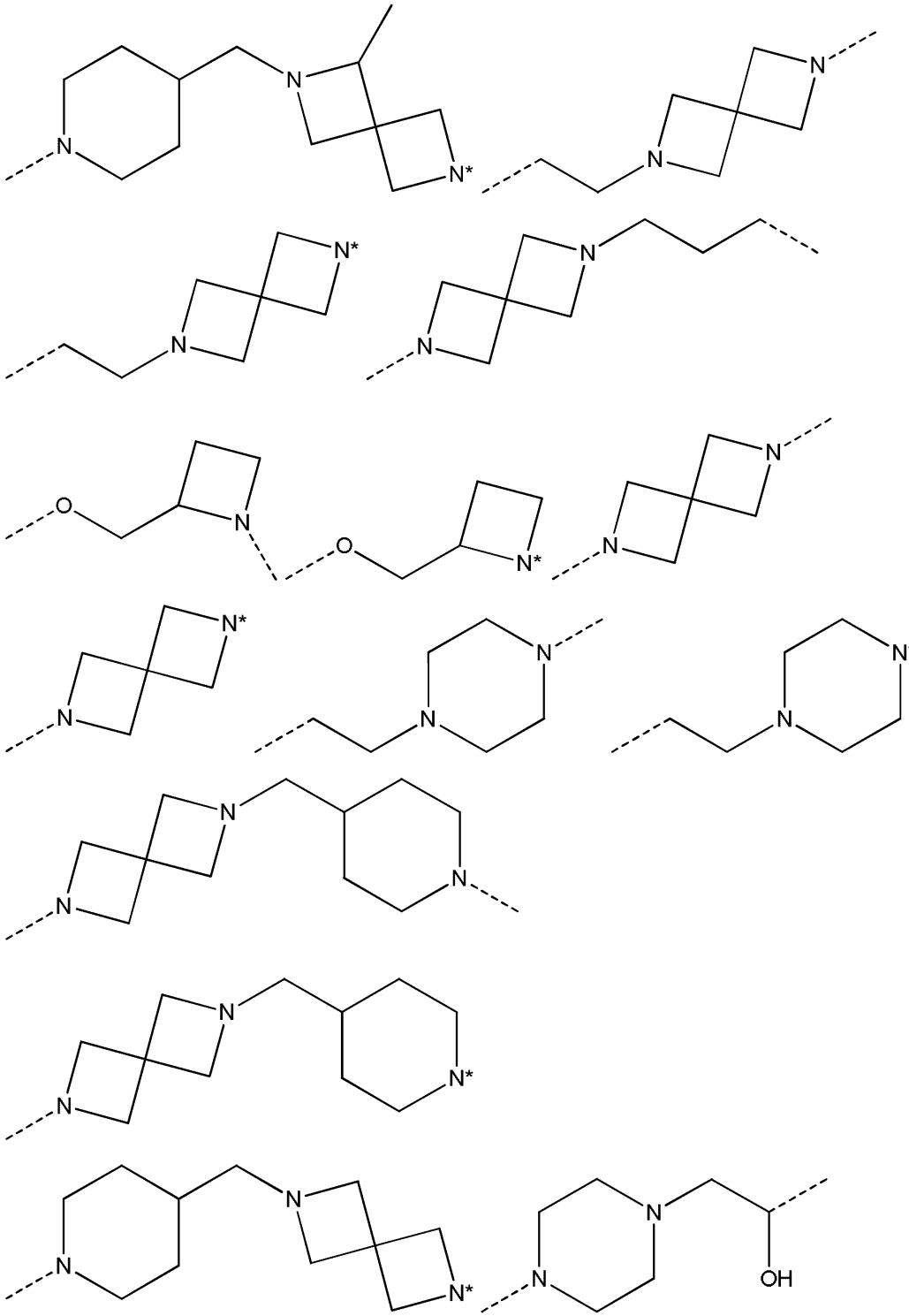
10

20

30

40

50



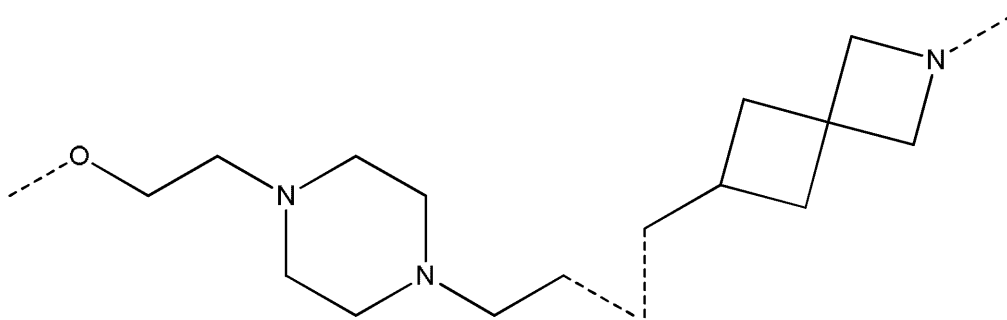
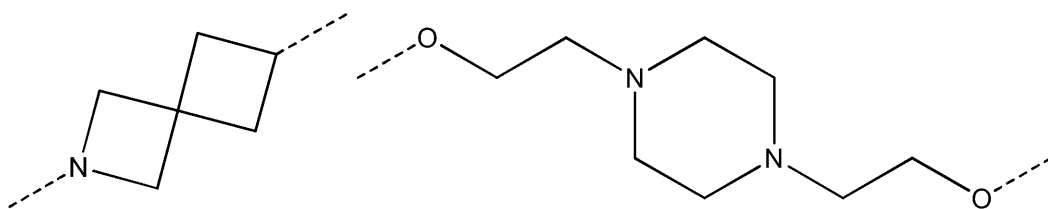
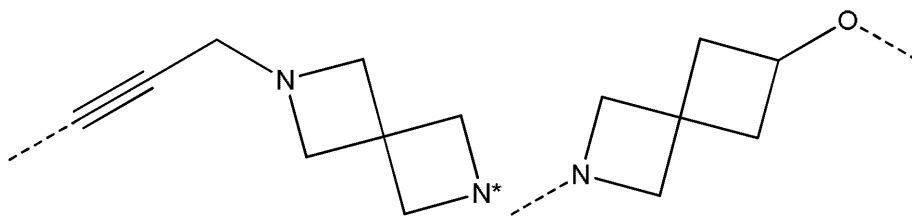
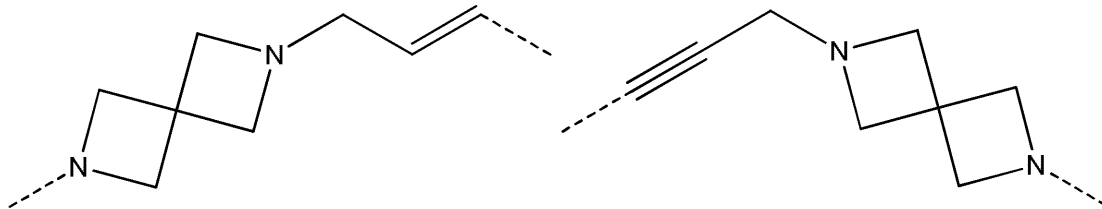
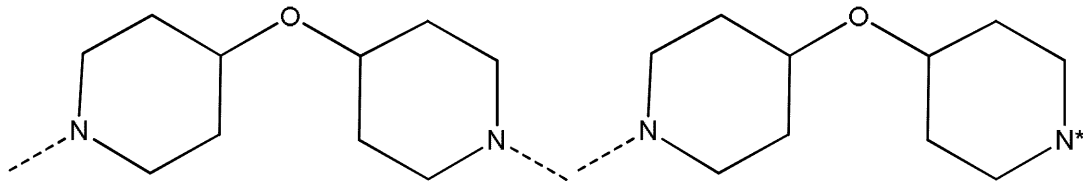
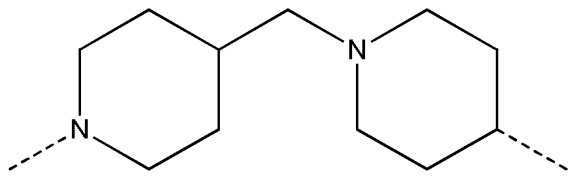
10

20

30

40

50



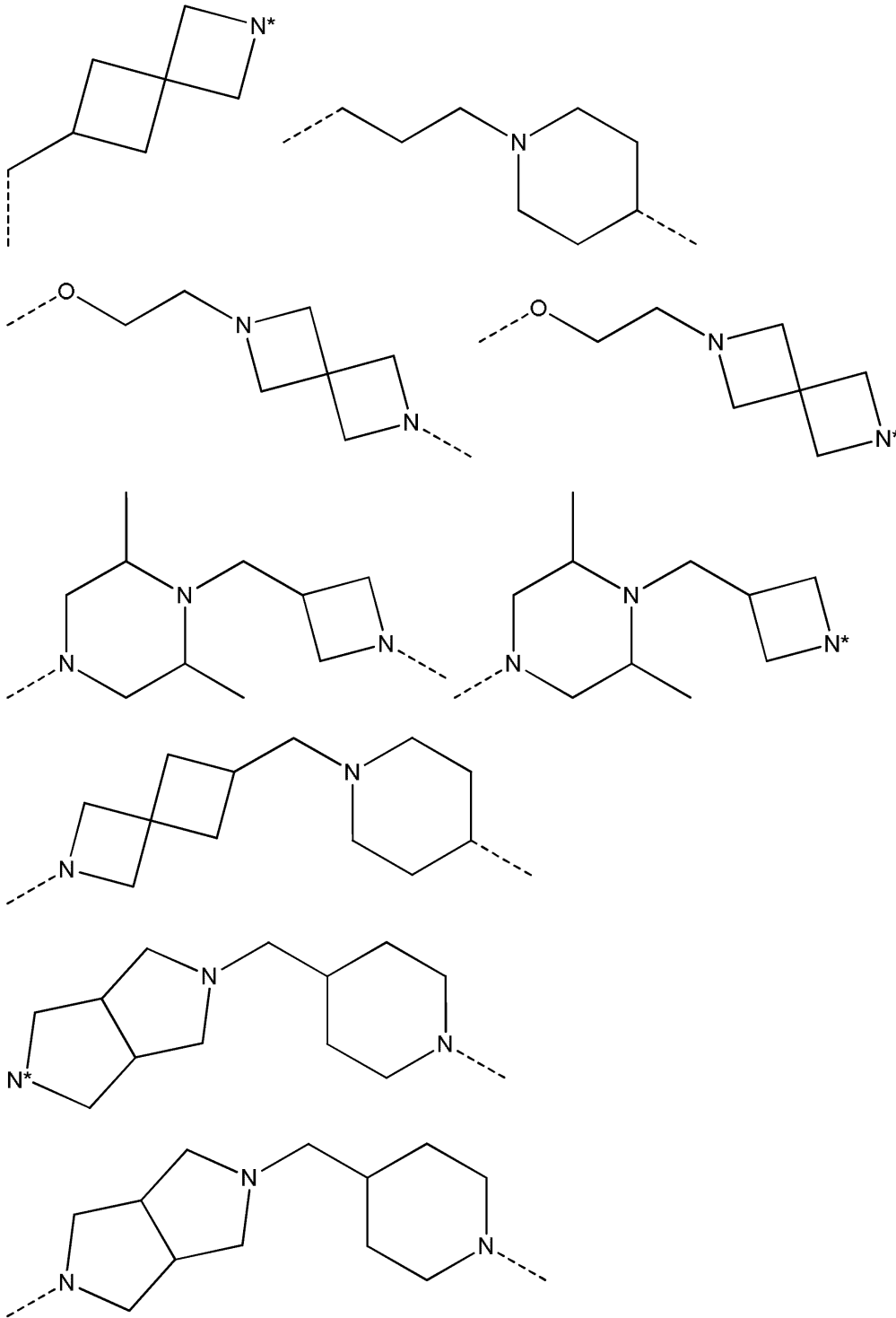
10

20

30

40

50



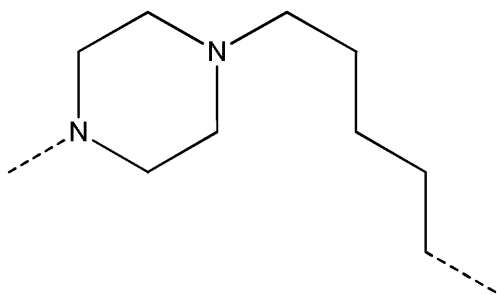
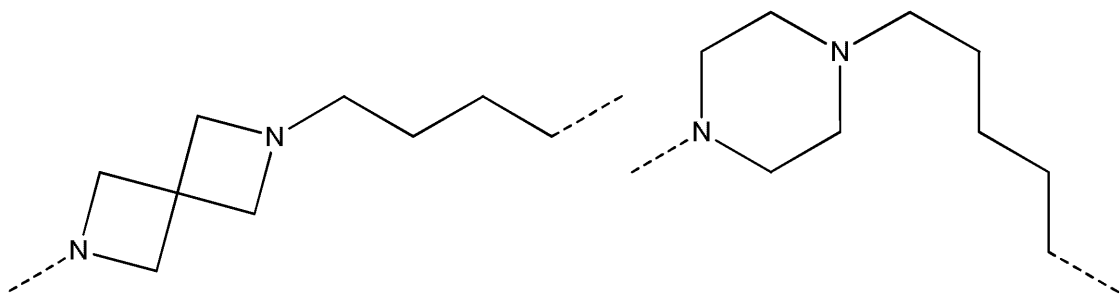
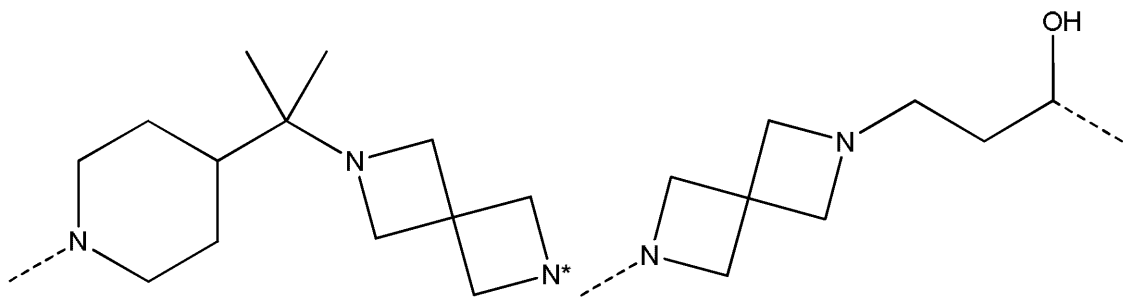
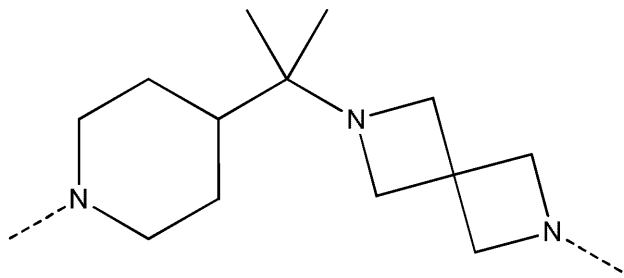
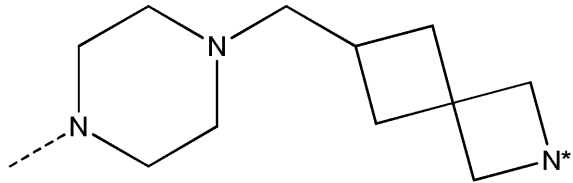
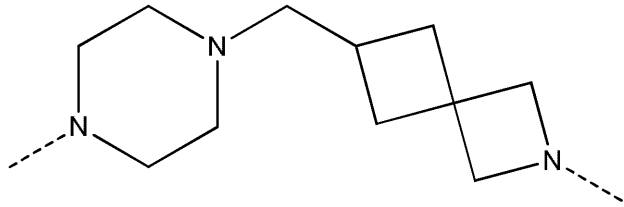
10

20

30

40

50



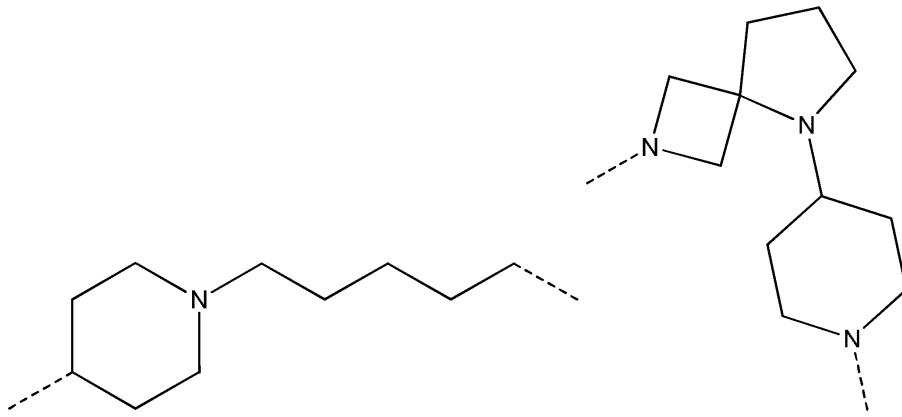
10

20

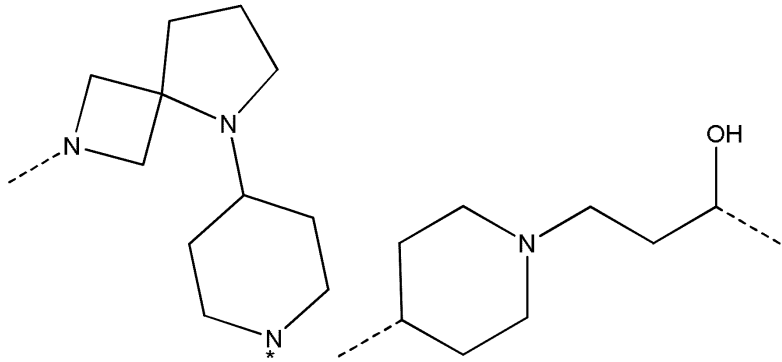
30

40

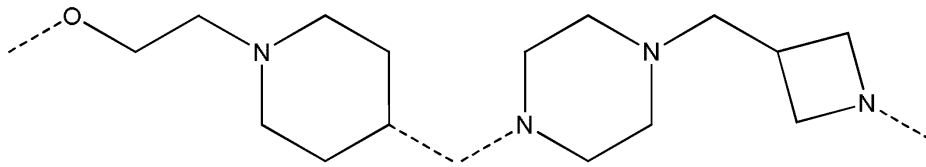
50



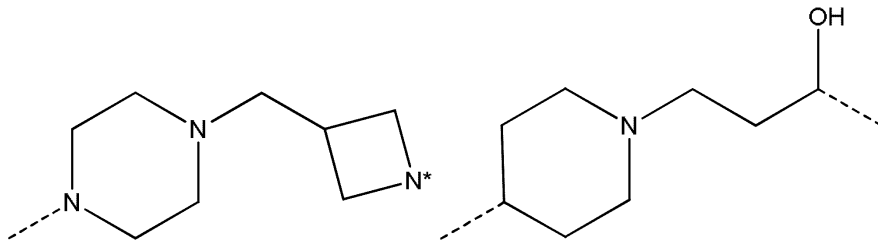
10



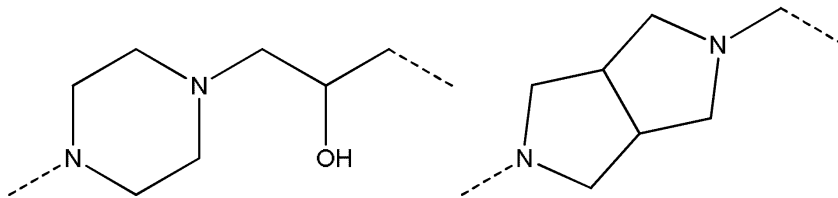
20



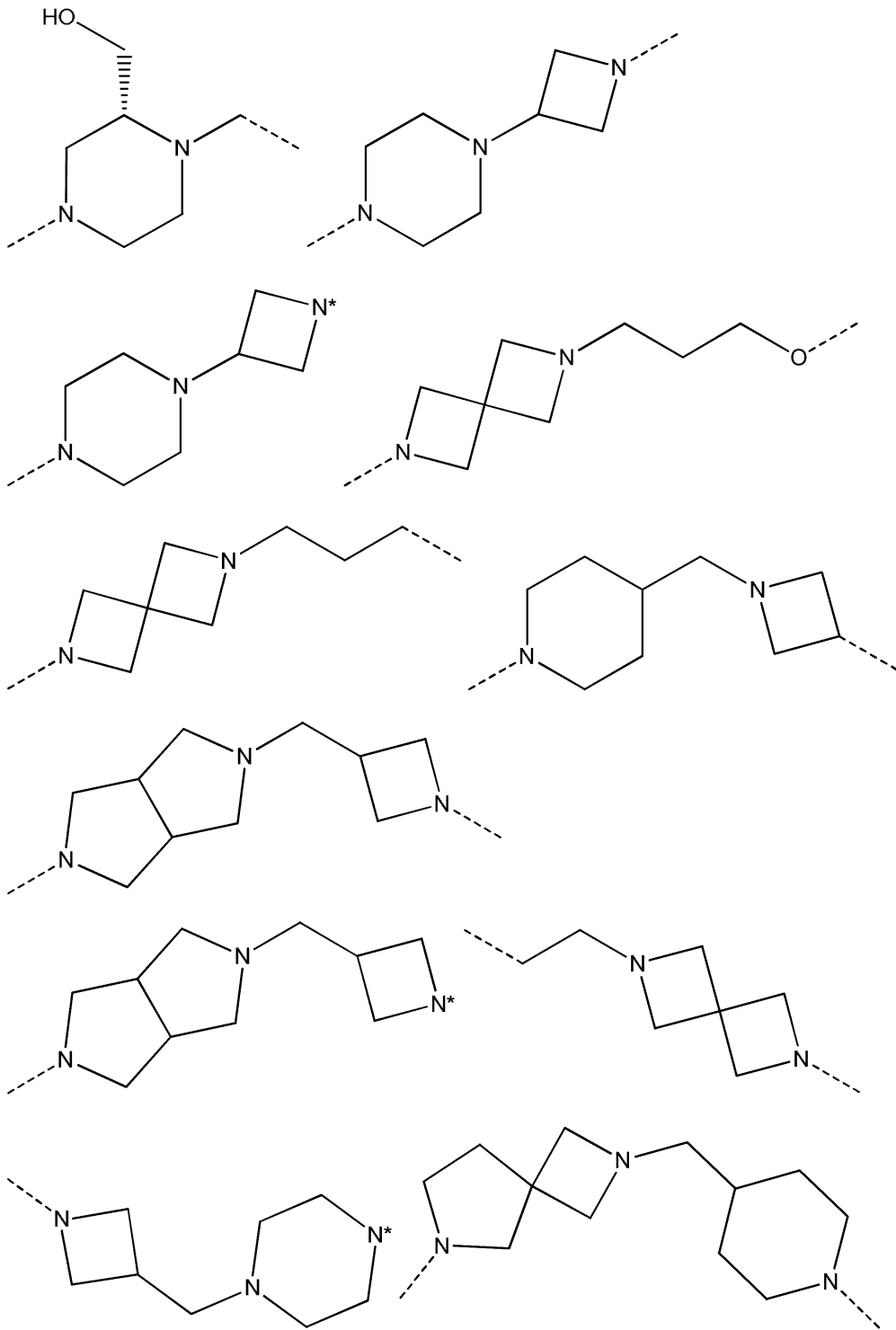
30



40



50



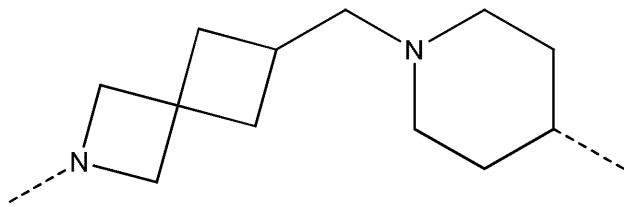
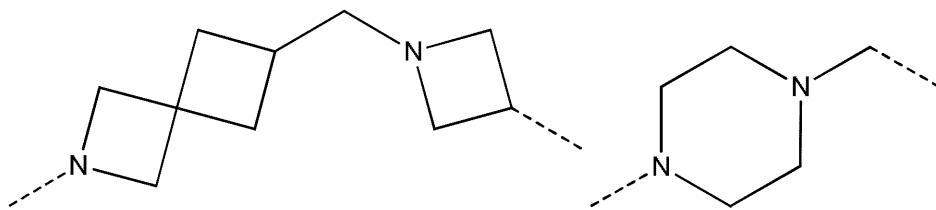
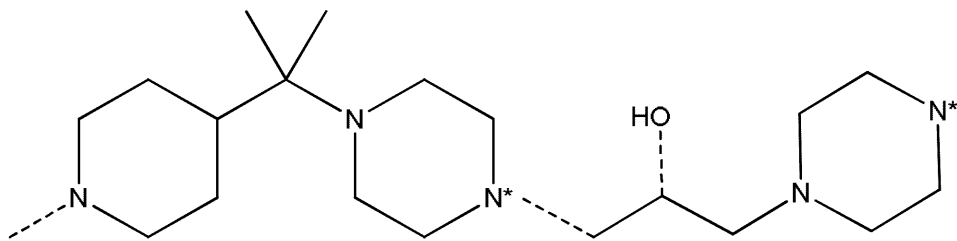
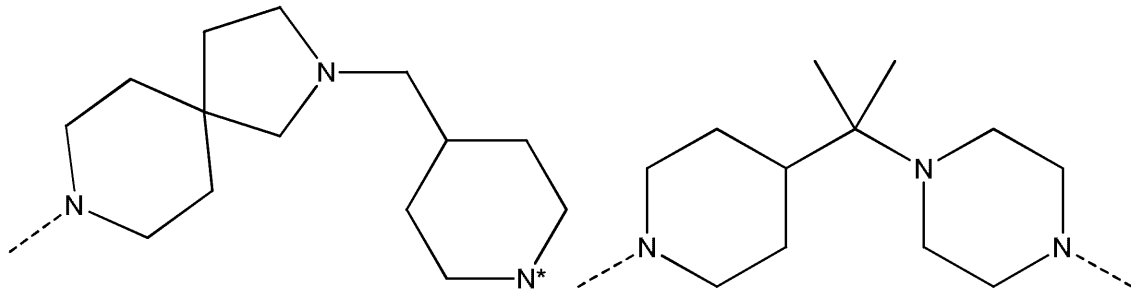
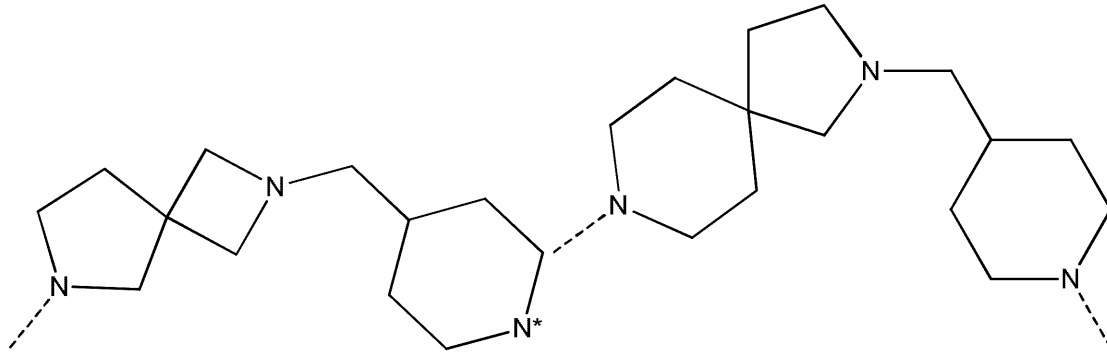
10

20

30

40

50



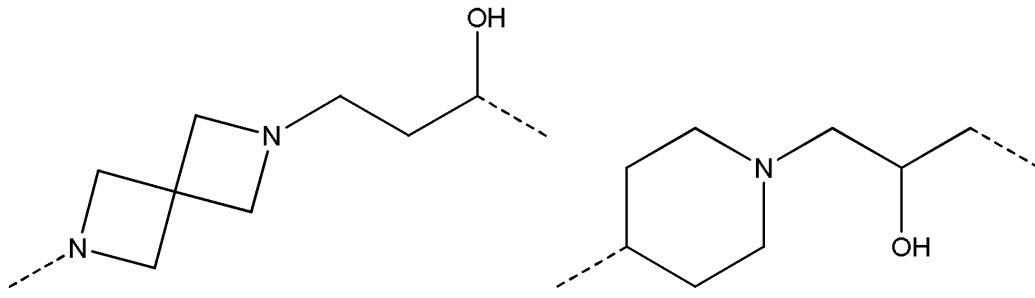
10

20

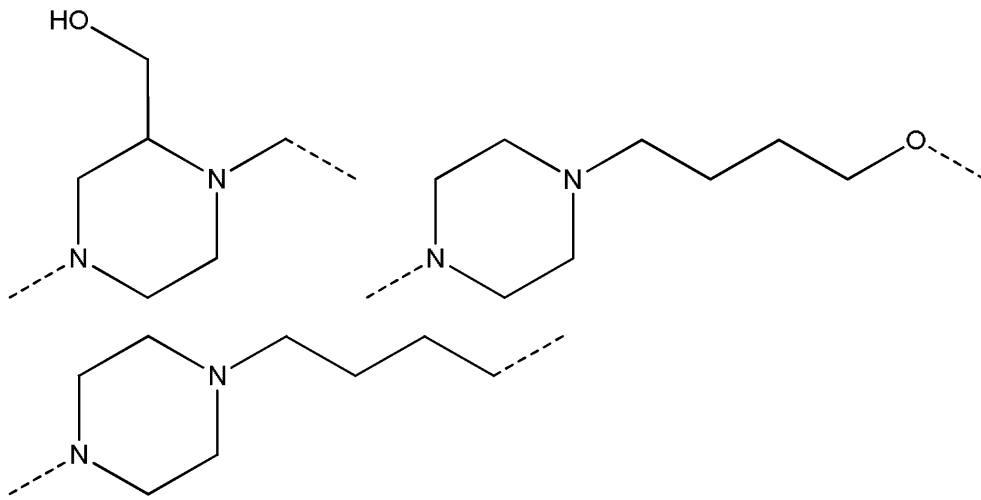
30

40

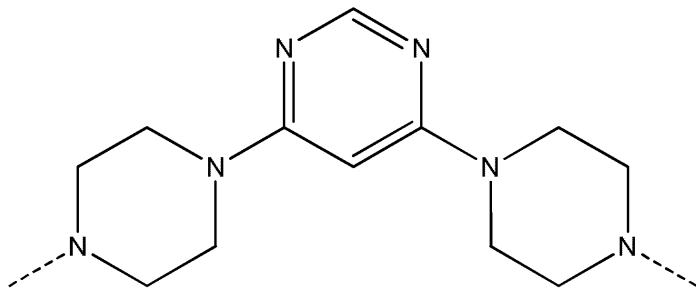
50



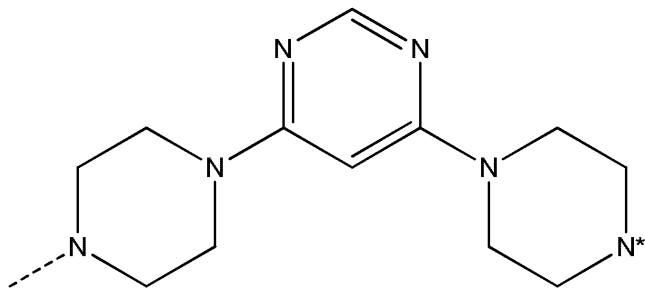
10



20

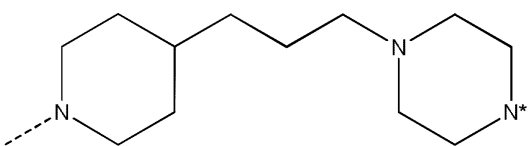
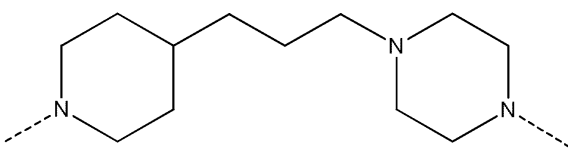
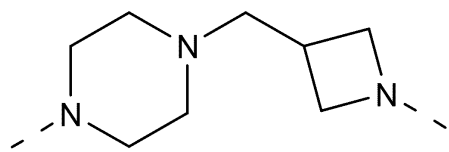
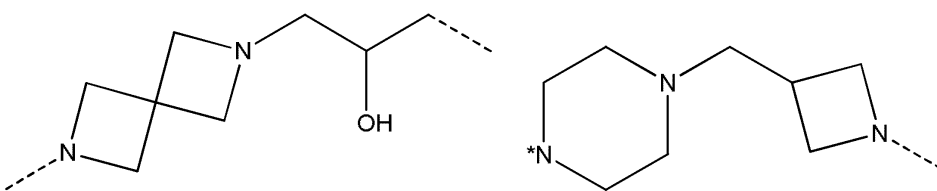
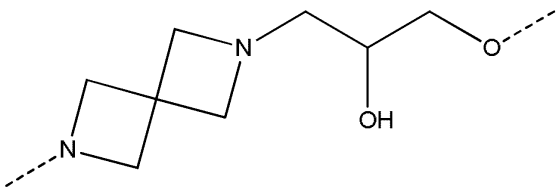
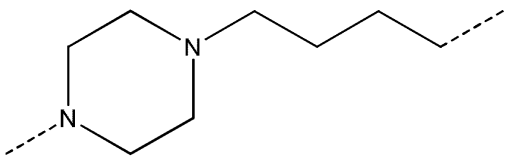
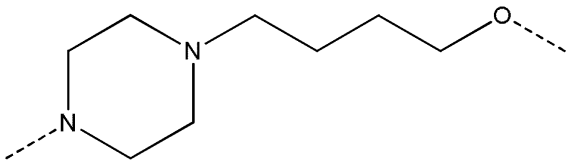
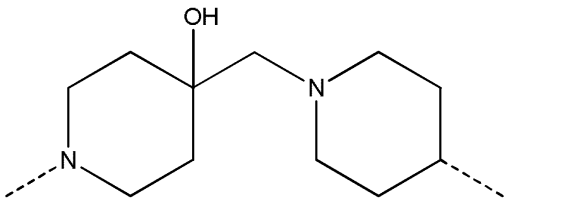


30



40

50



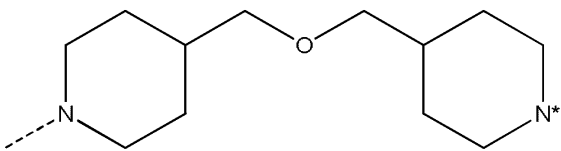
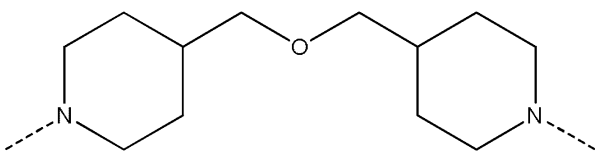
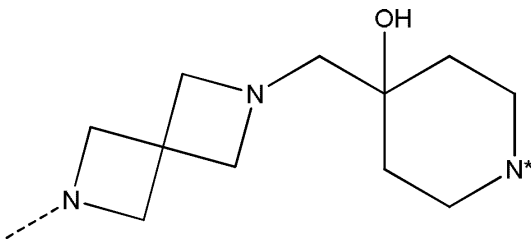
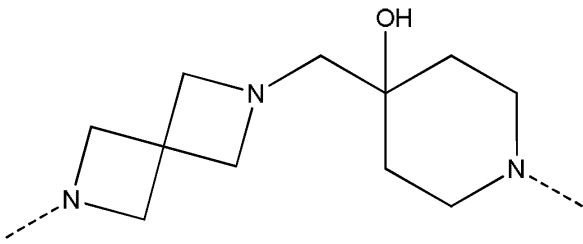
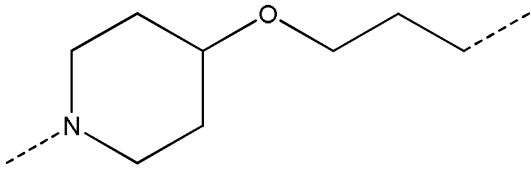
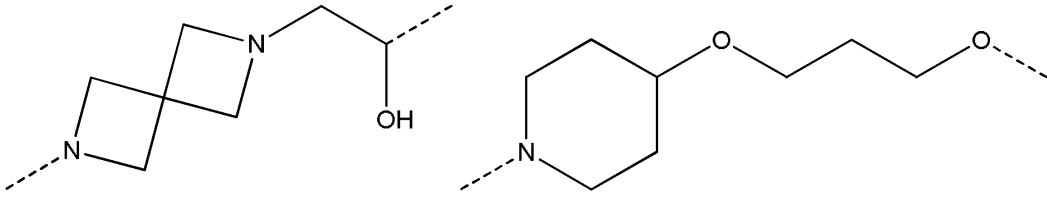
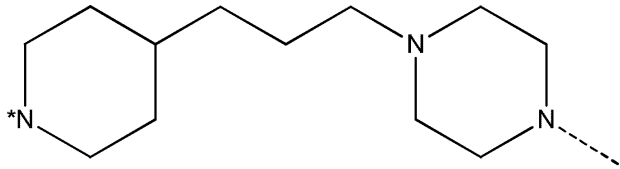
10

20

30

40

50



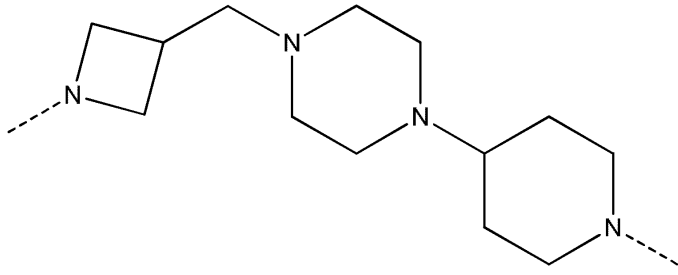
10

20

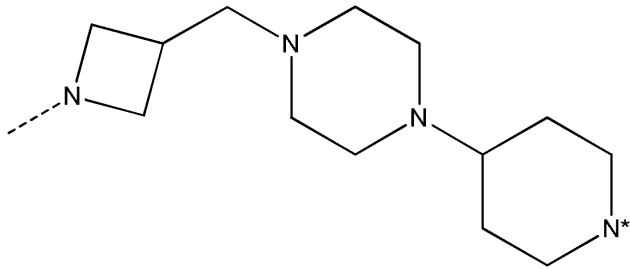
30

40

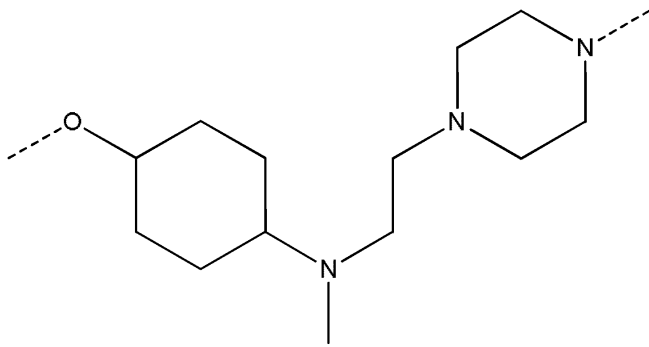
50



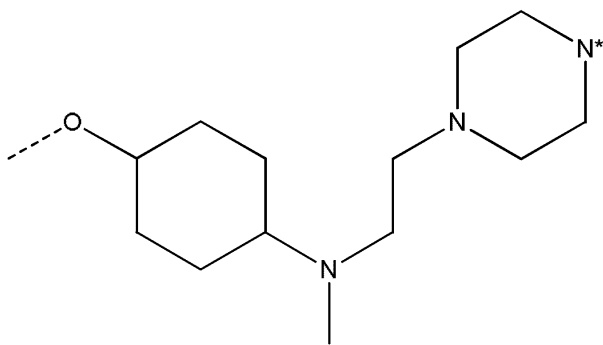
10



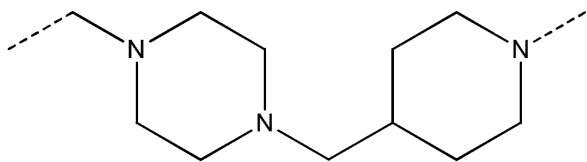
20



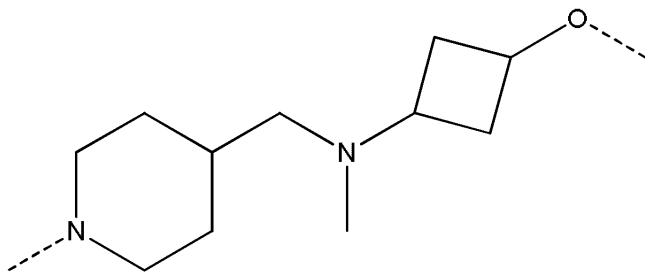
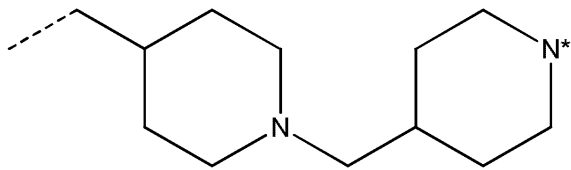
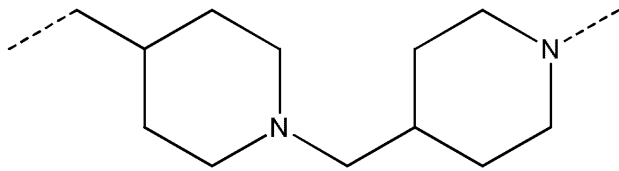
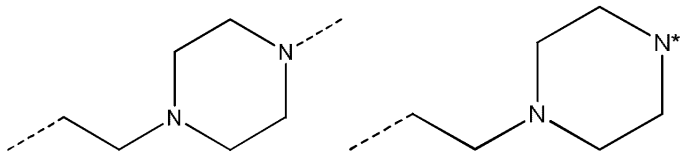
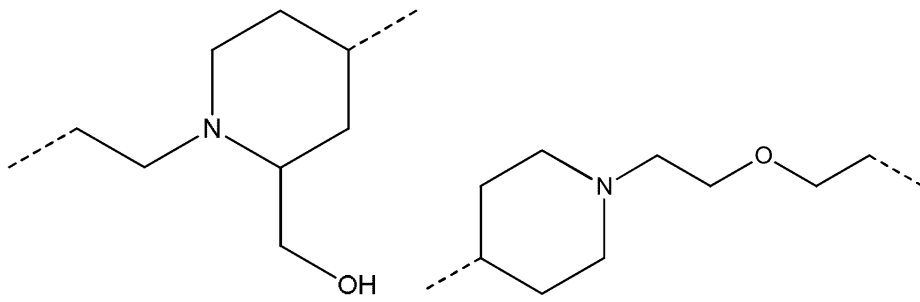
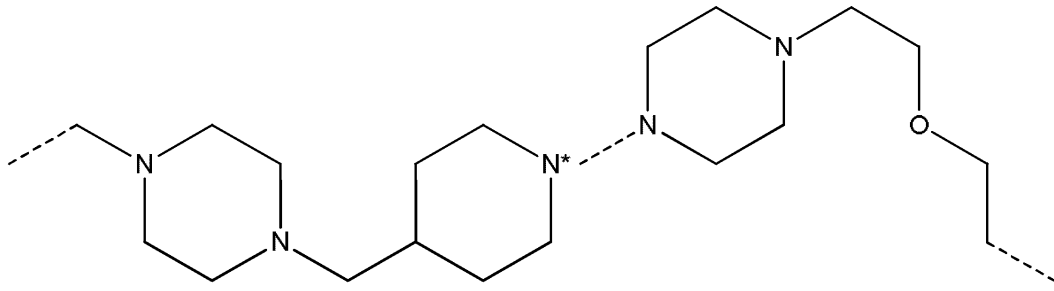
30



40



50



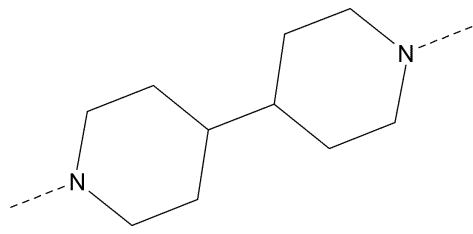
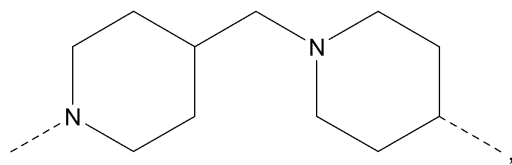
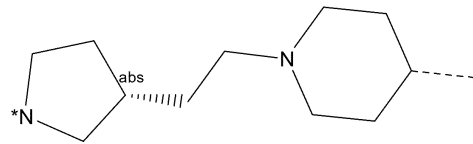
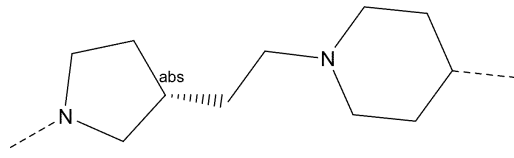
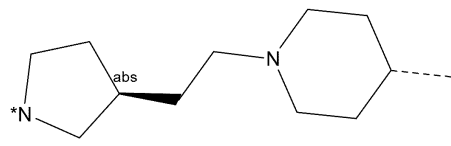
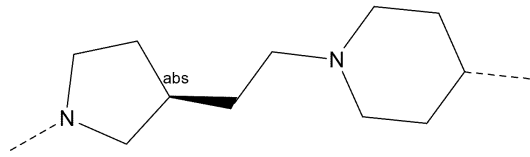
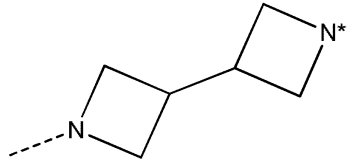
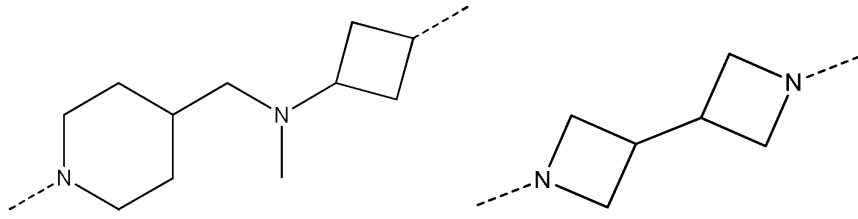
10

20

30

40

50



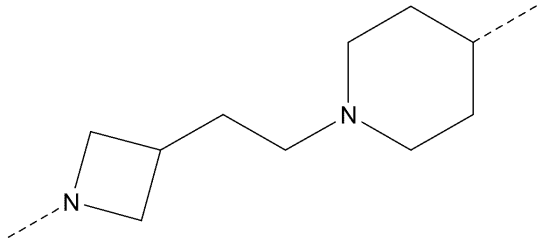
10

20

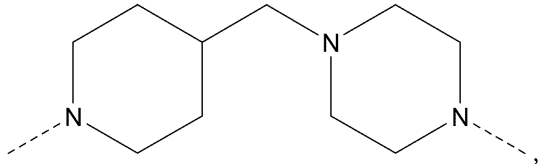
30

40

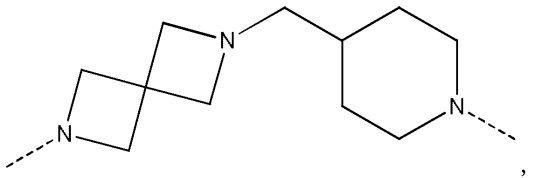
50



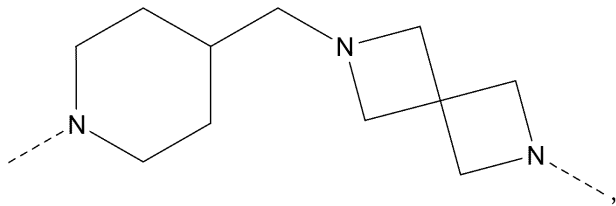
,



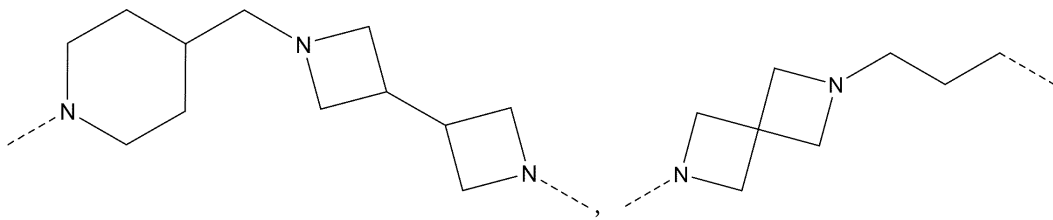
10



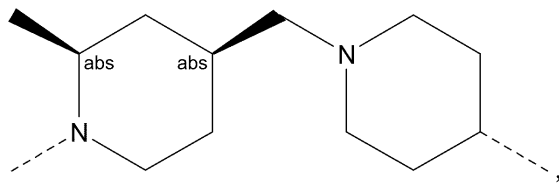
,



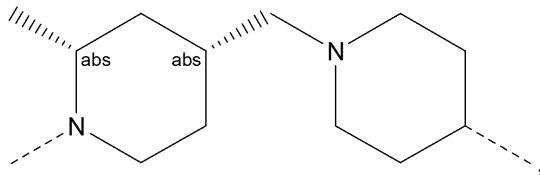
20



30

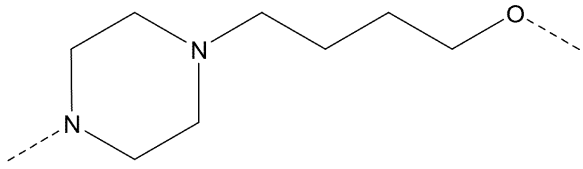


,

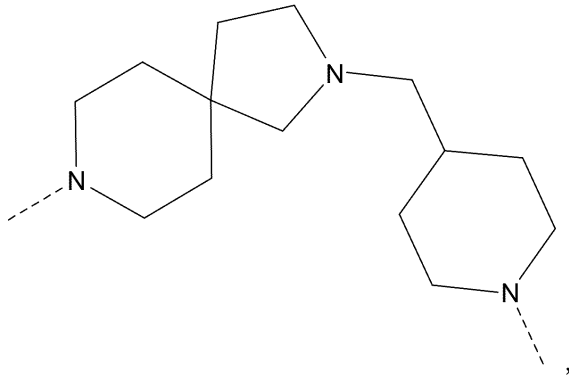


40

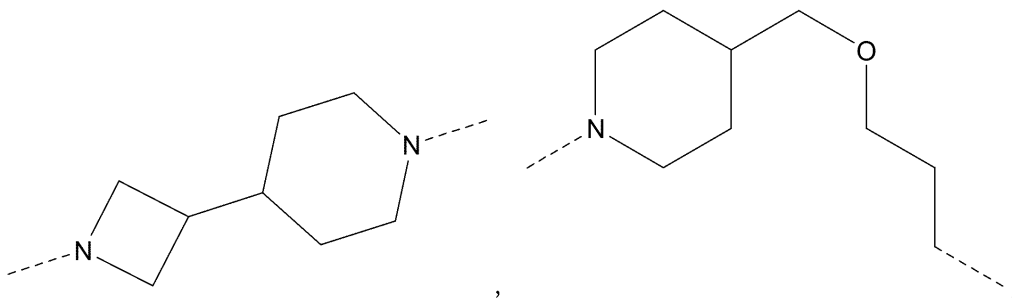
50



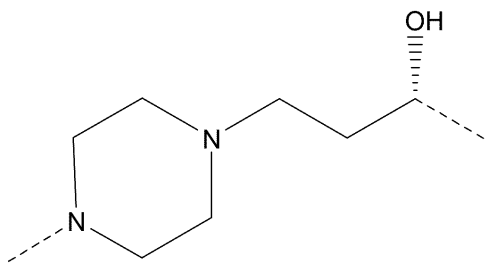
,



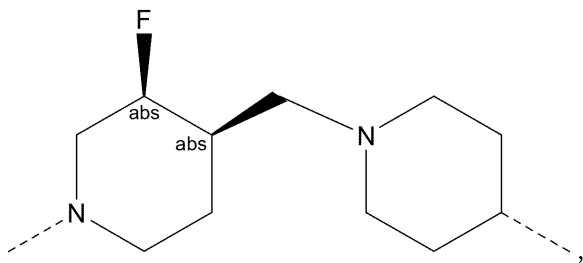
10



20

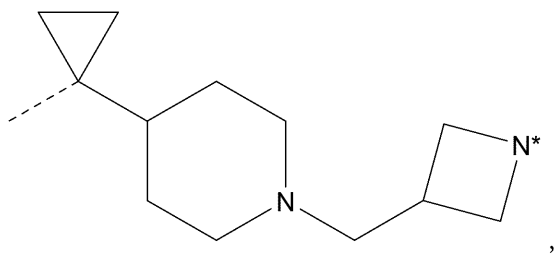
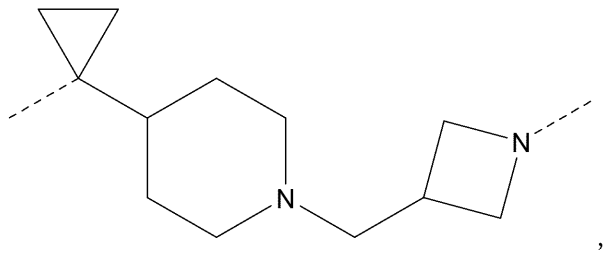
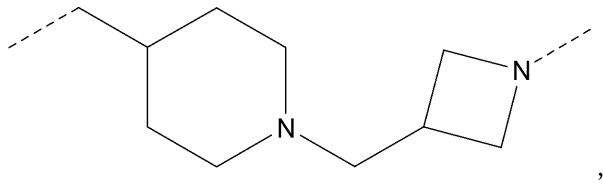
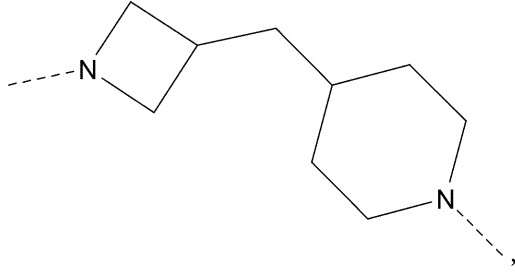
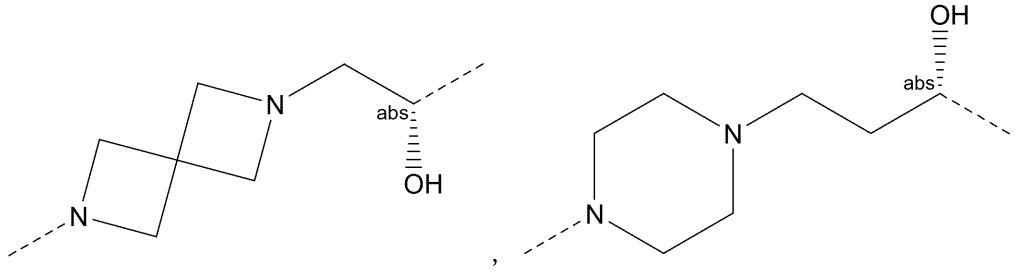


30



40

50



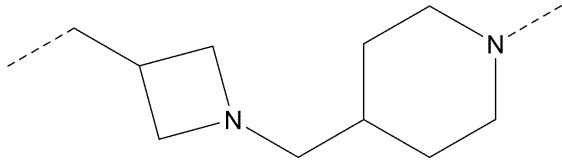
10

20

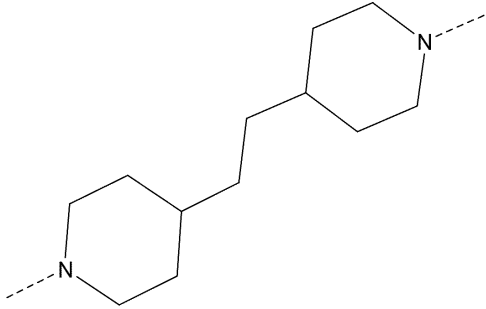
30

40

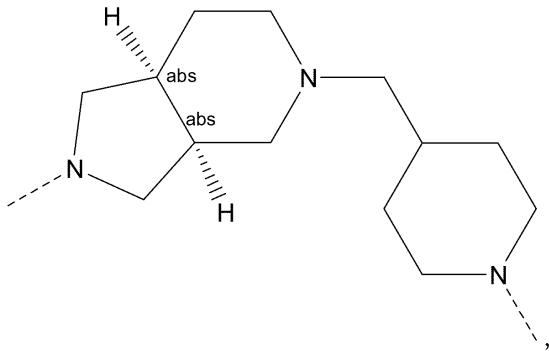
50



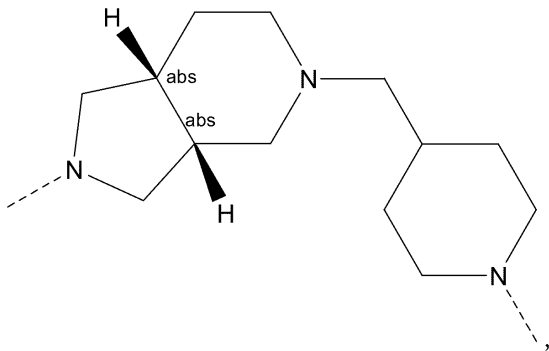
,



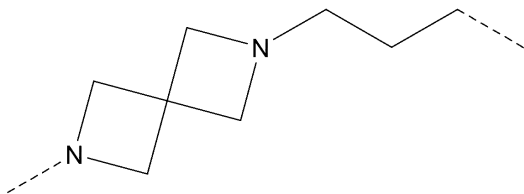
,



,



,



,

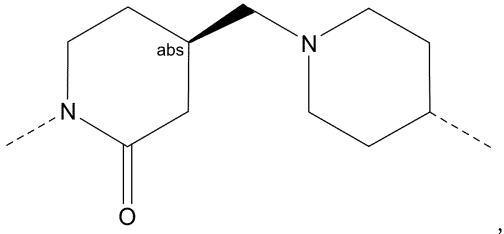
10

20

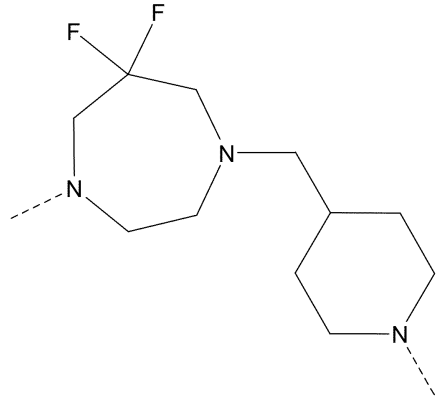
30

40

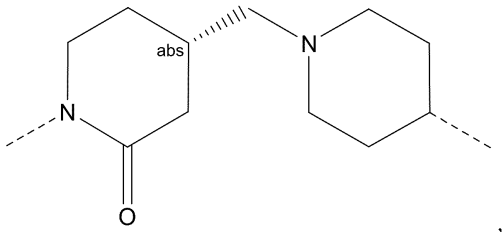
50



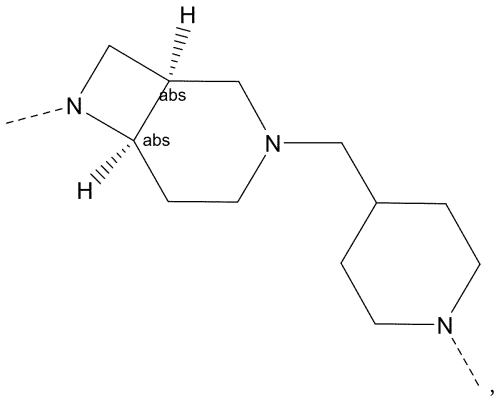
,



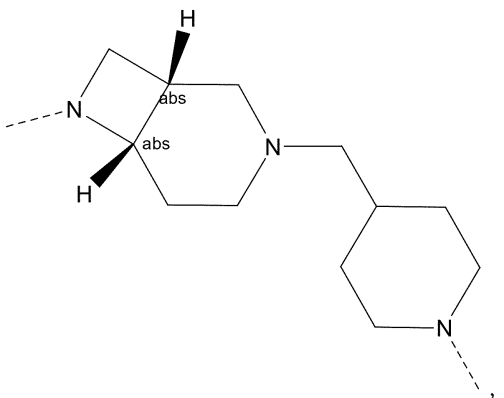
10



,



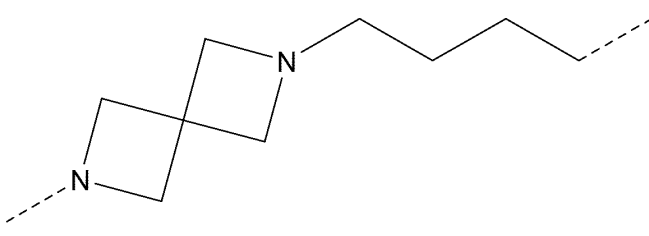
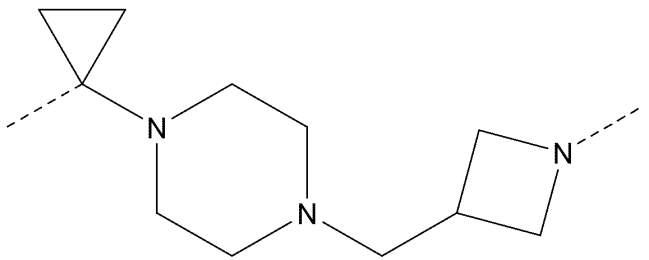
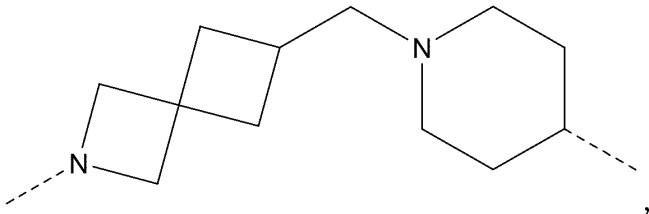
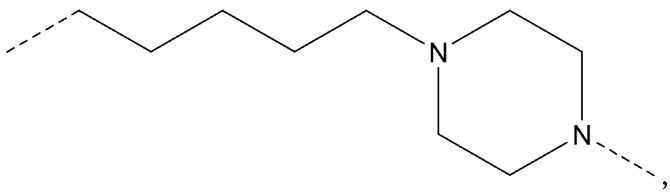
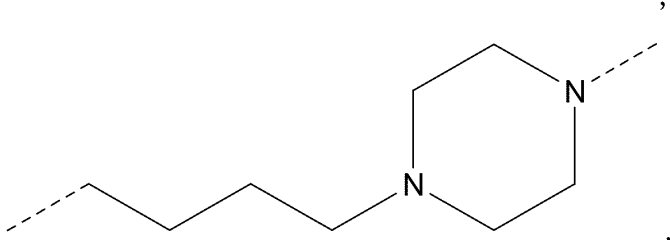
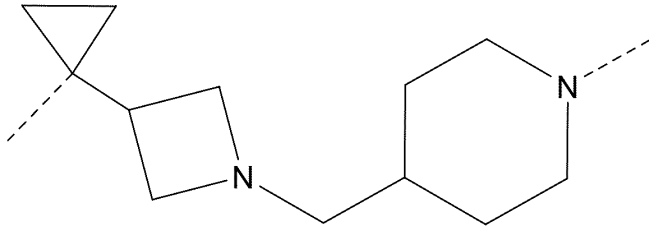
20



30

40

50



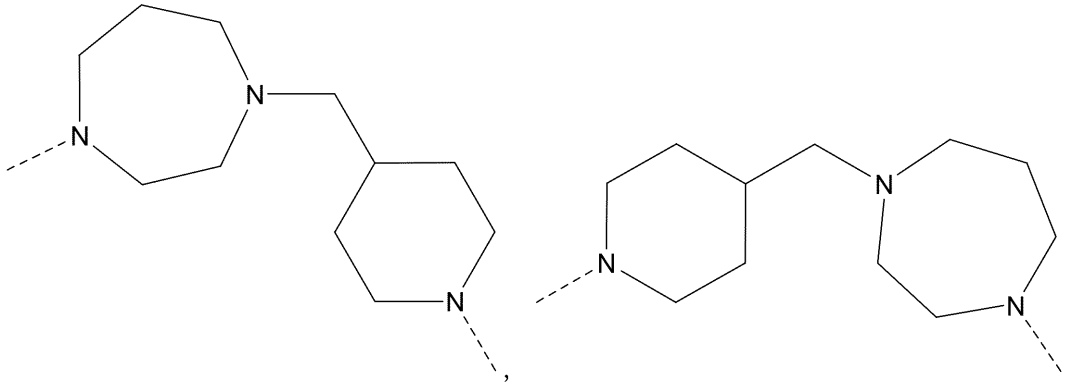
10

20

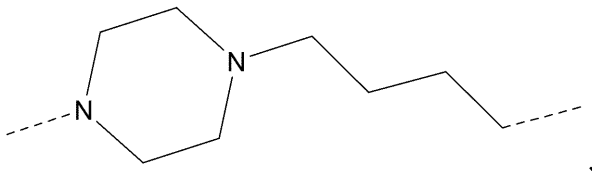
30

40

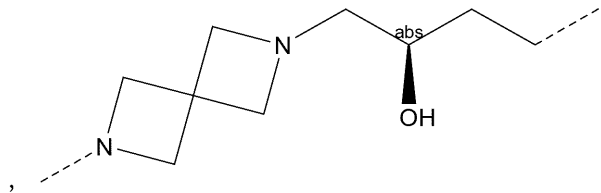
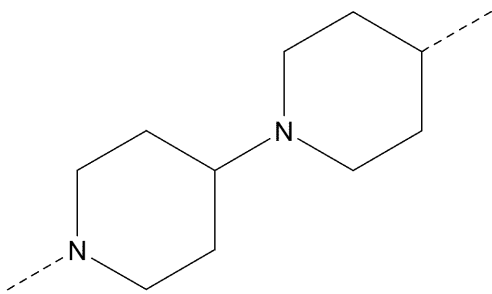
50



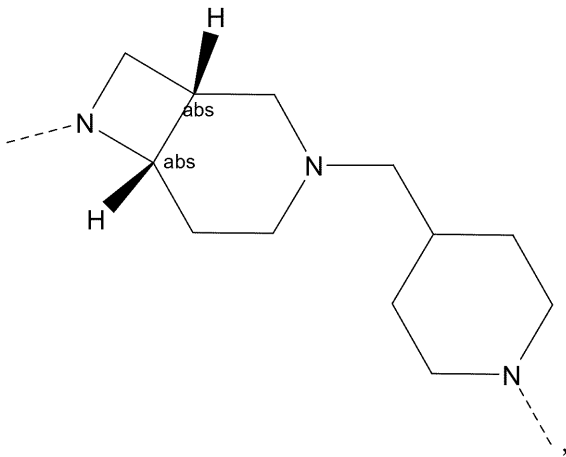
10



20

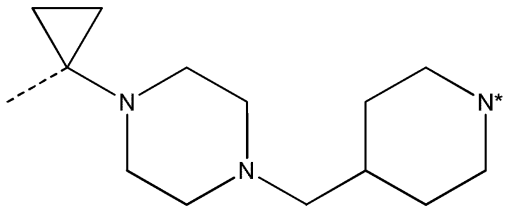
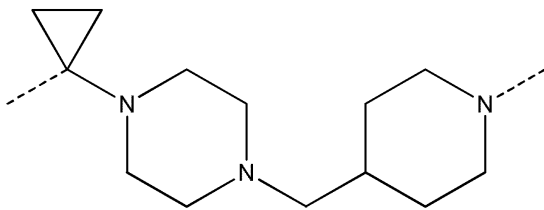
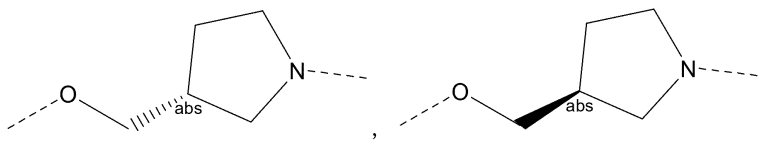
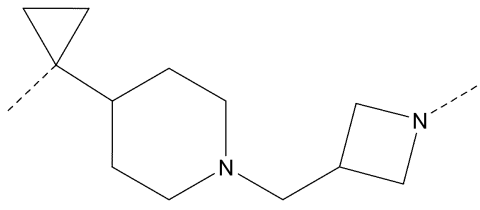
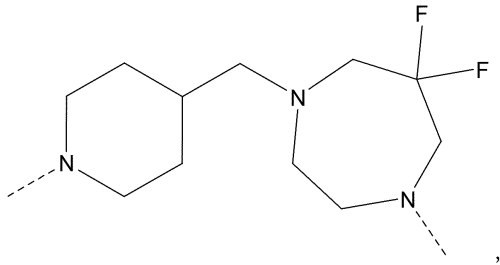
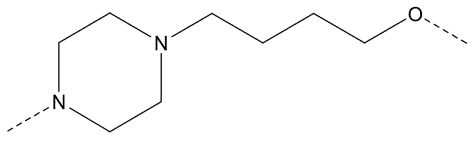
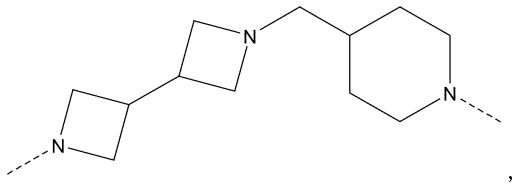


30



40

50



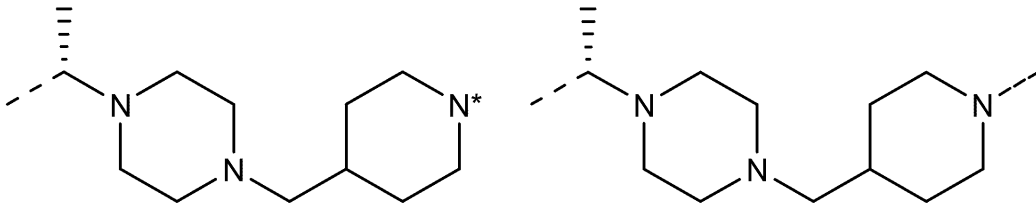
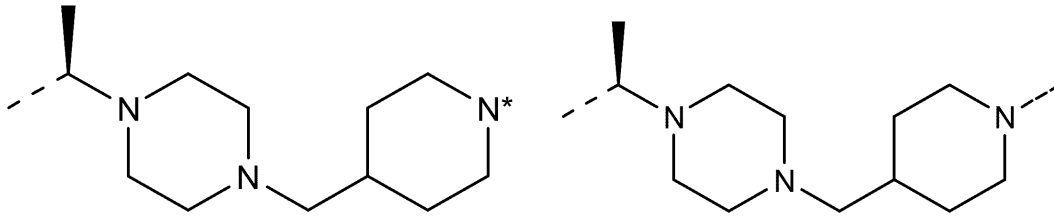
10

20

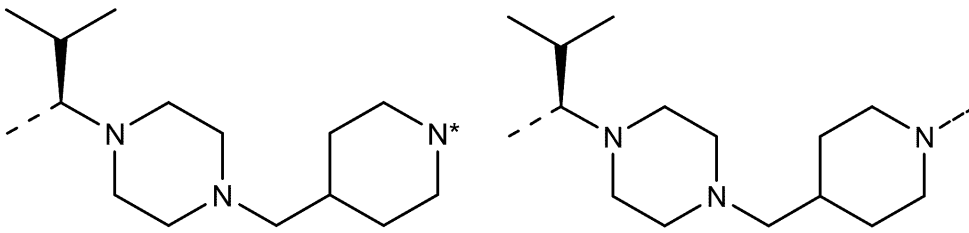
30

40

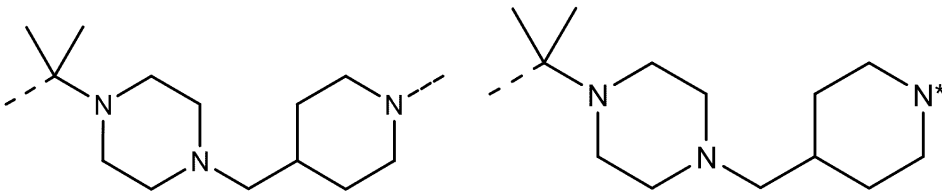
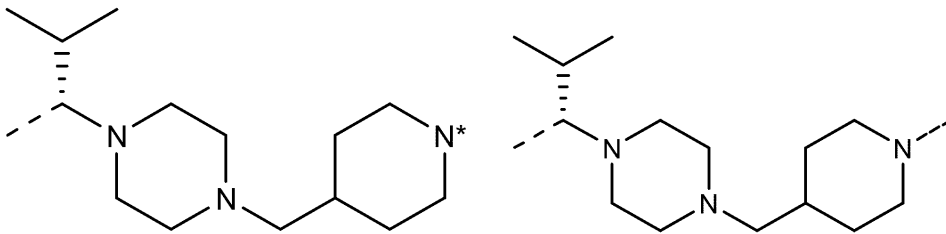
50



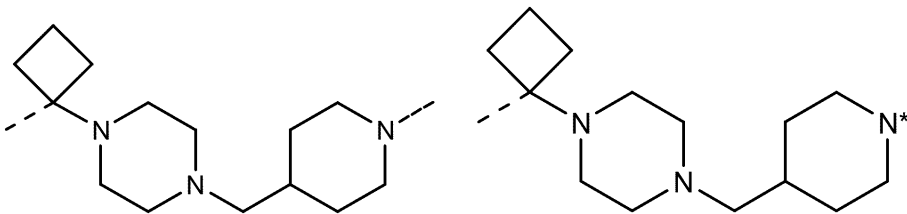
10



20

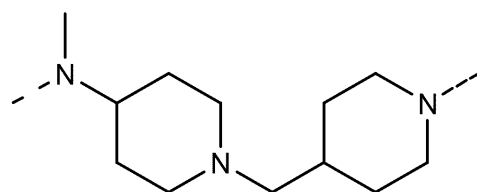
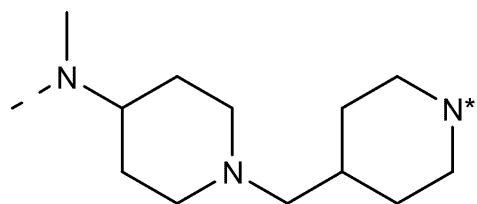
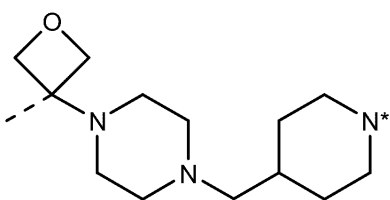
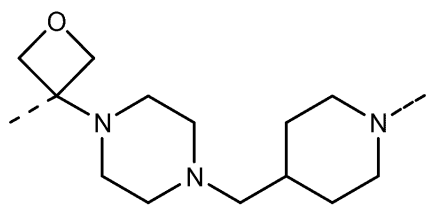


30

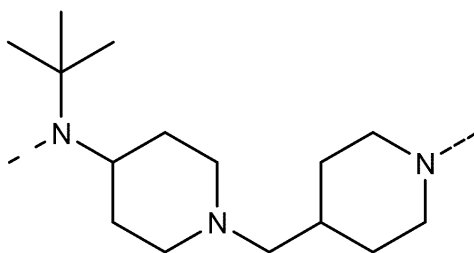
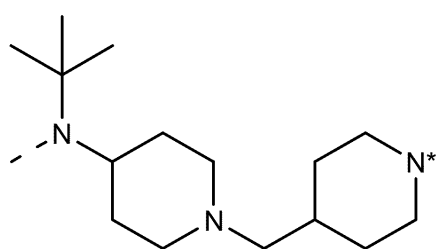


40

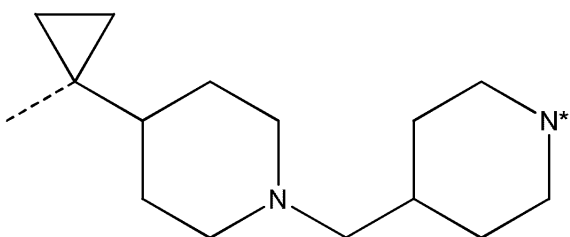
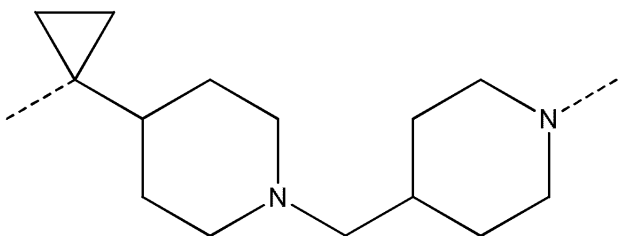
50



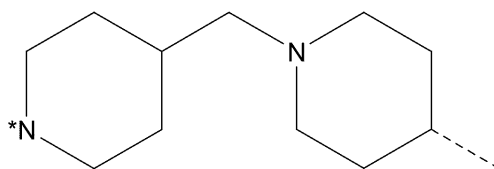
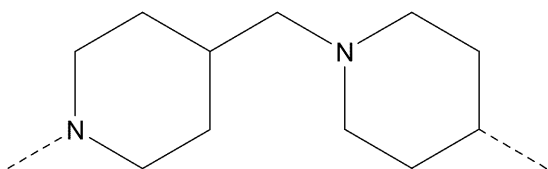
10



20

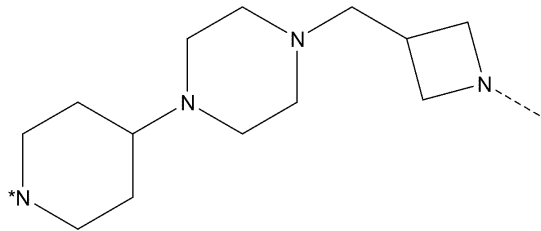
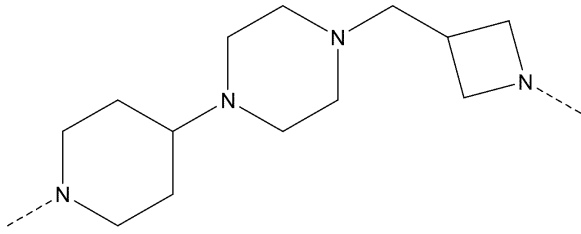


30

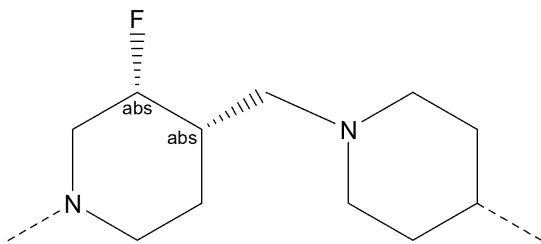


40

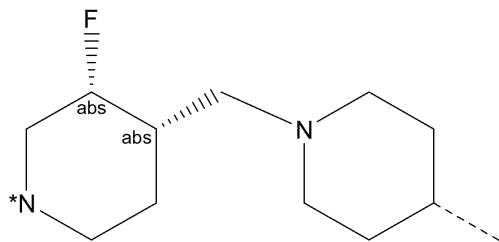
50



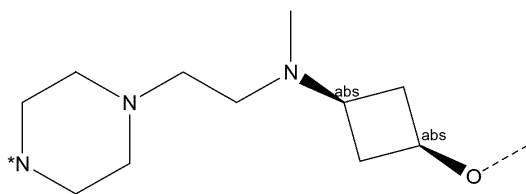
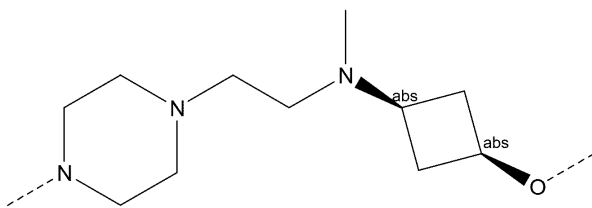
10



20

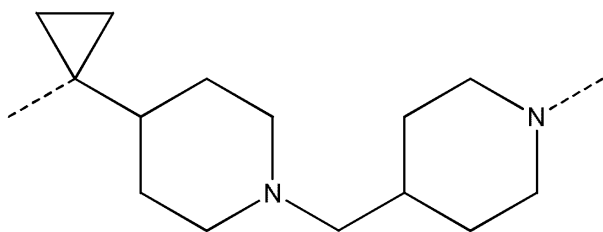
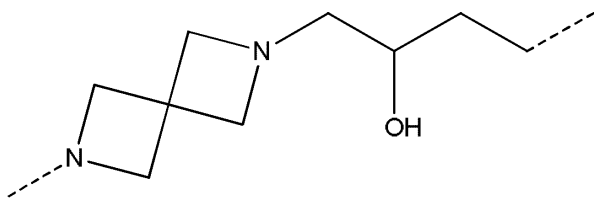
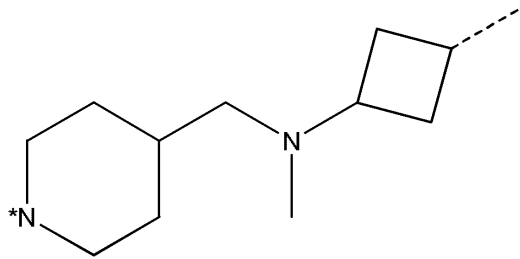
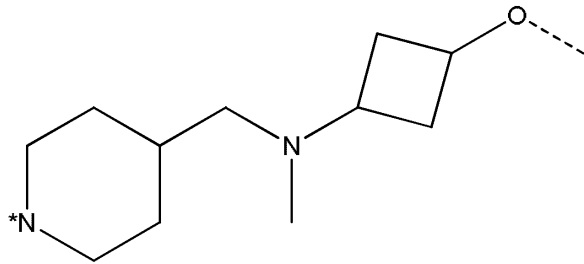
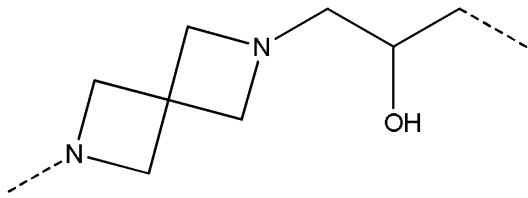
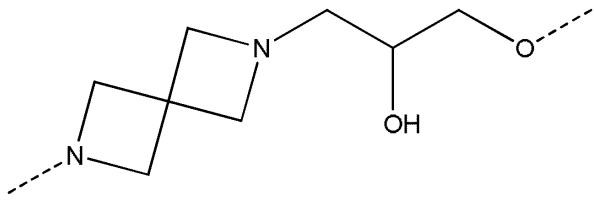


30



40

50



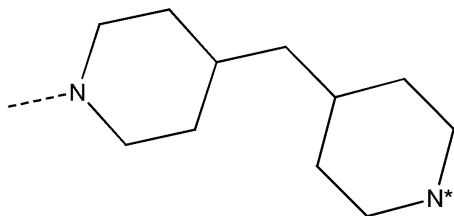
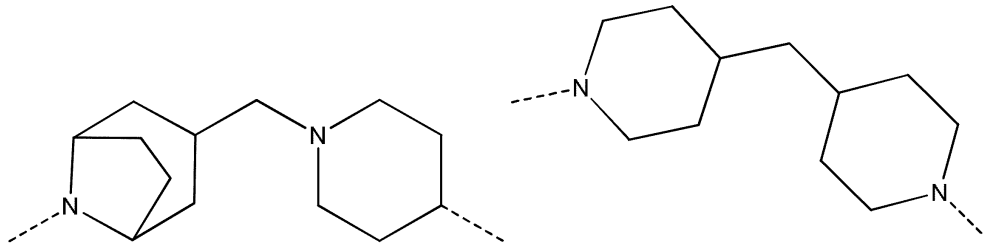
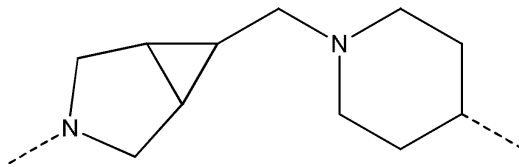
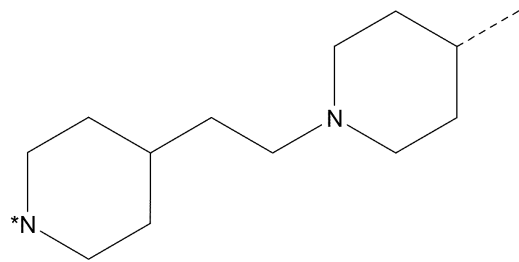
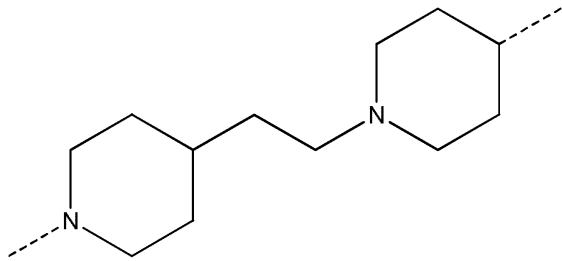
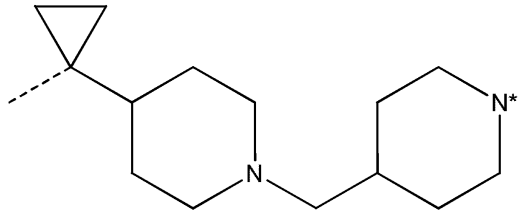
10

20

30

40

50



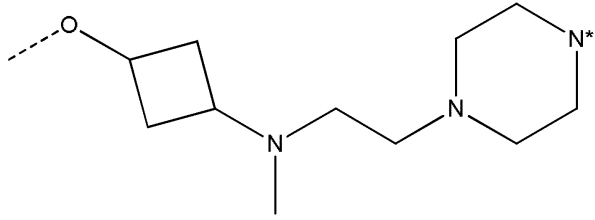
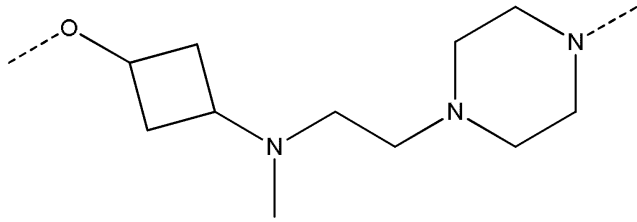
10

20

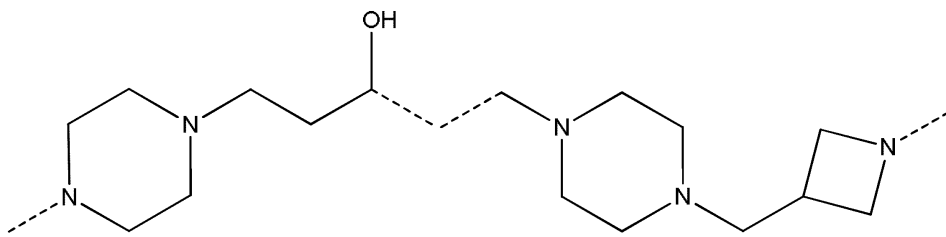
30

40

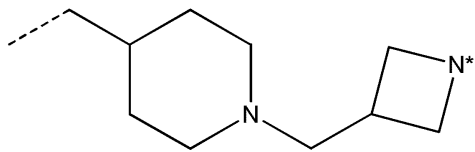
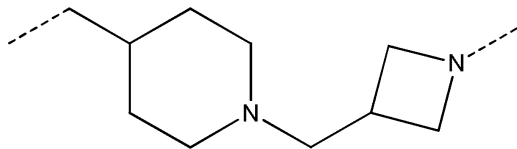
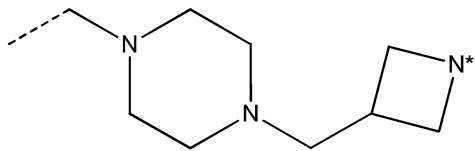
50



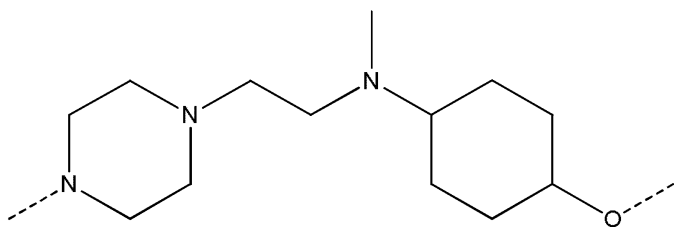
10



20

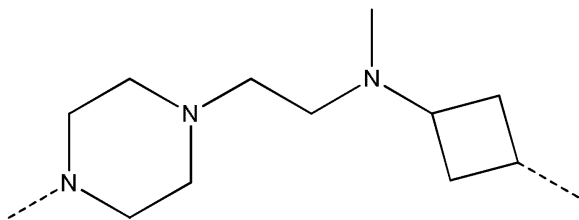
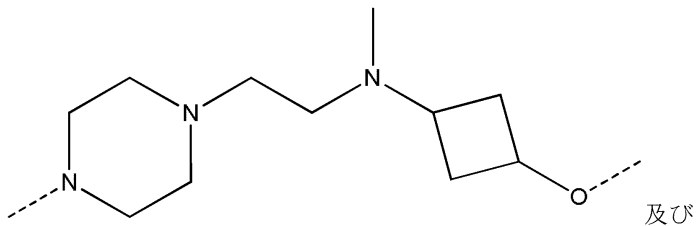
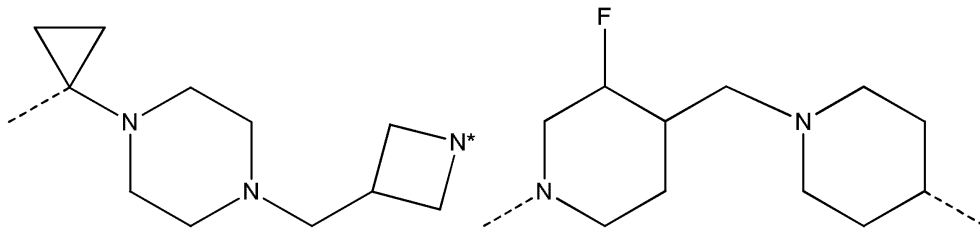
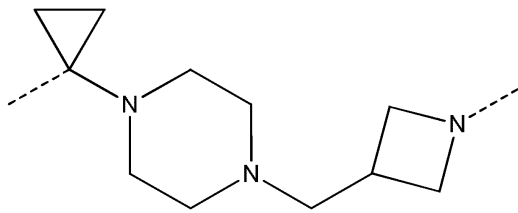
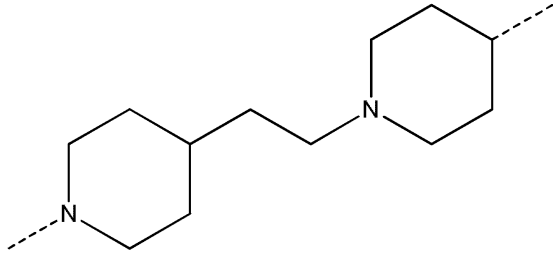
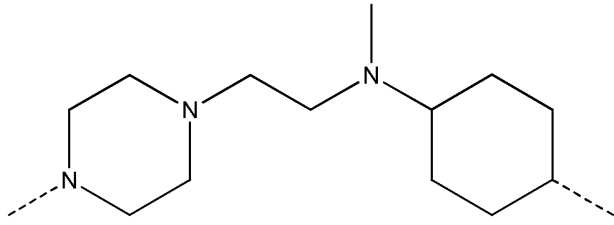


30



40

50



からなる群から選択される構造を含み、式中、
【化52】

は、CLM又はPTMに共有結合されている部位を示し、

*は、CLM若しくはPTMに共有結合されているか、又はCLM若しくはPTMと共有されている原子である部位を示す。

【0119】

10

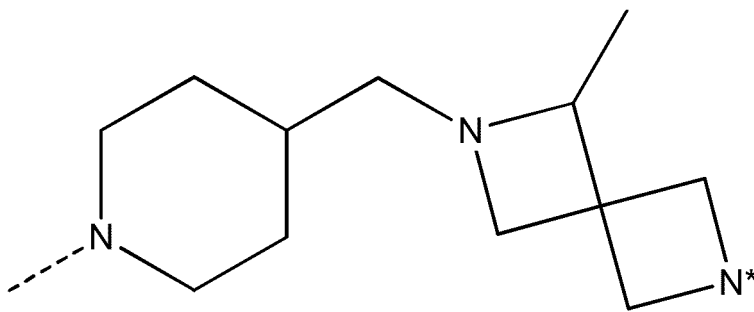
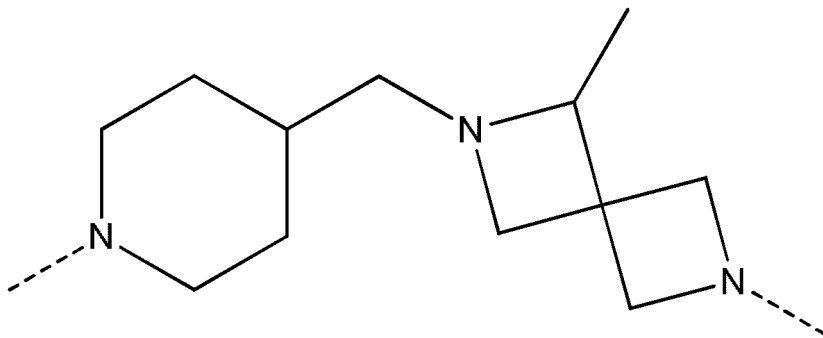
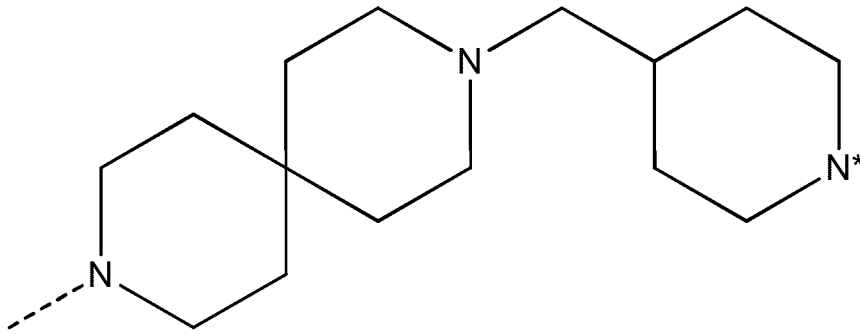
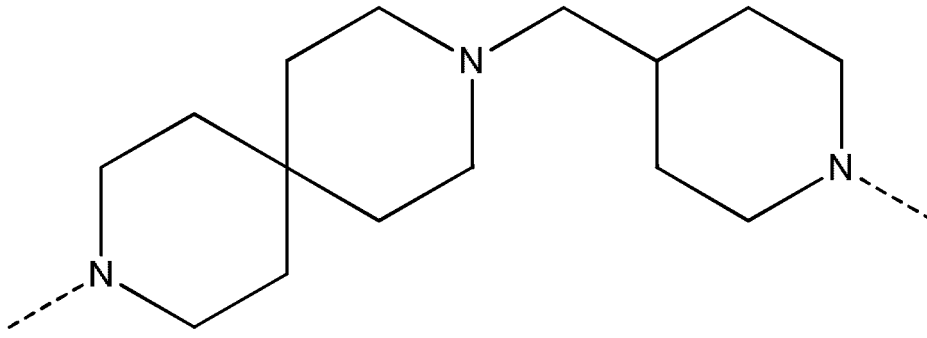
20

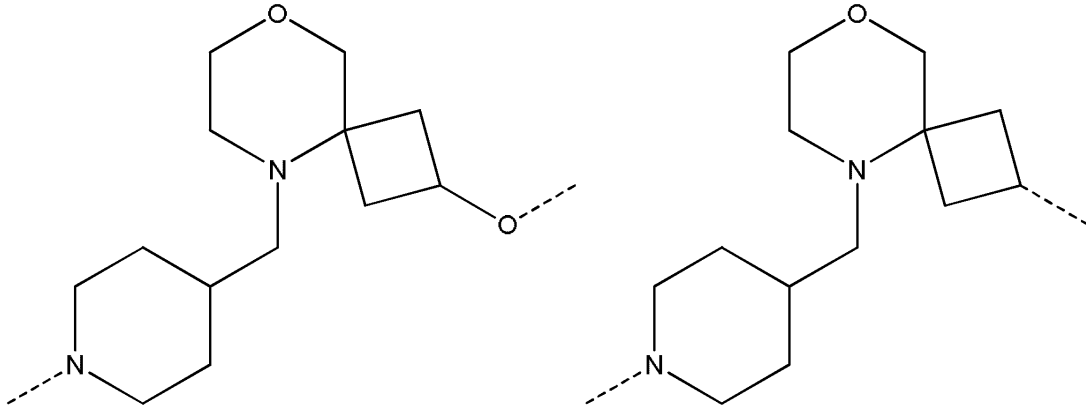
30

40

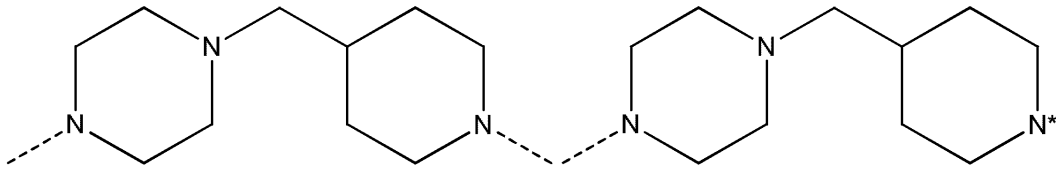
50

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、リンカー（L）の単位 A^L は、
【化 5 3】

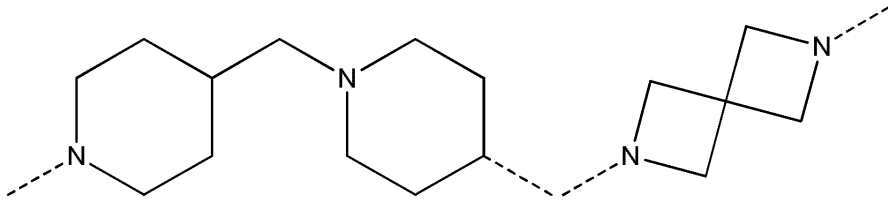




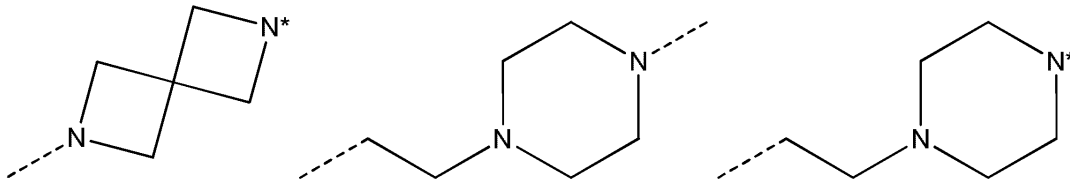
10



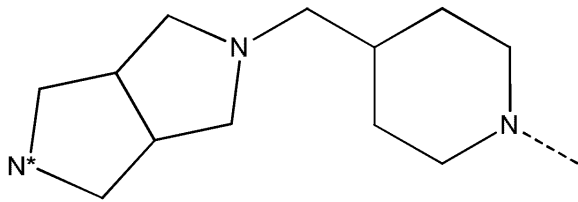
20



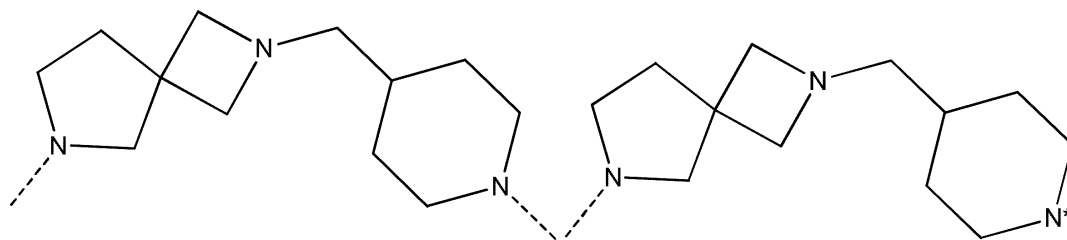
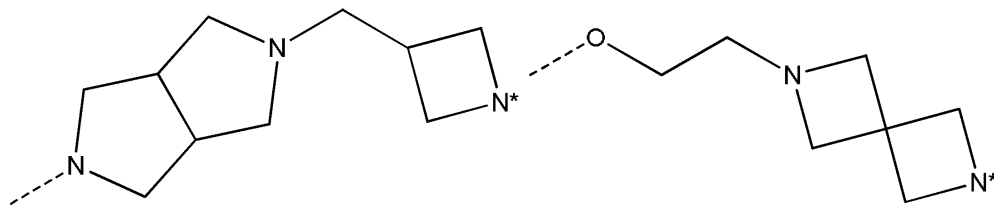
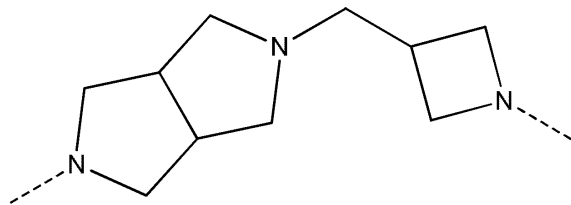
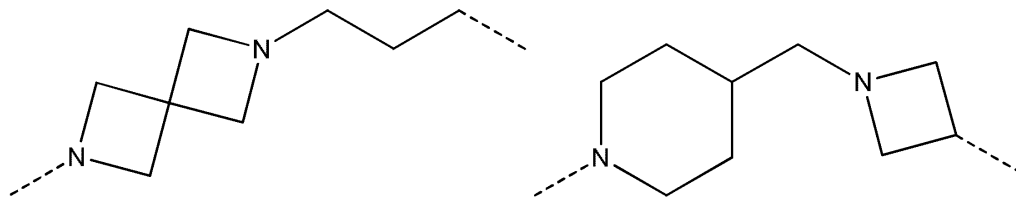
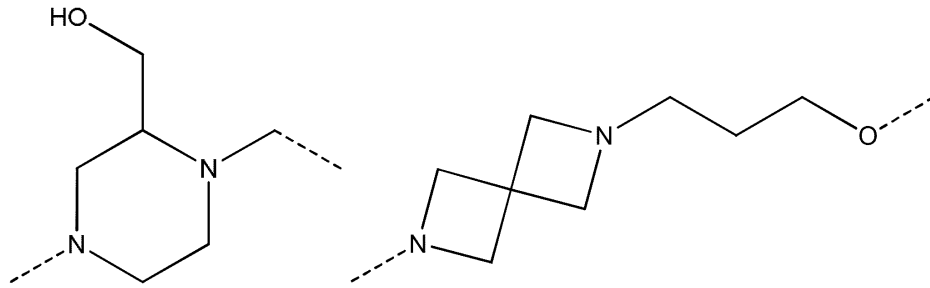
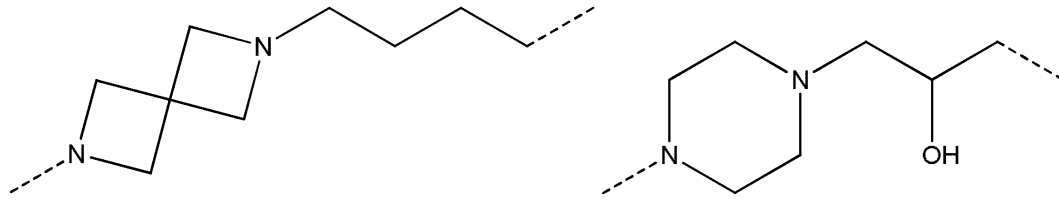
30



40



50



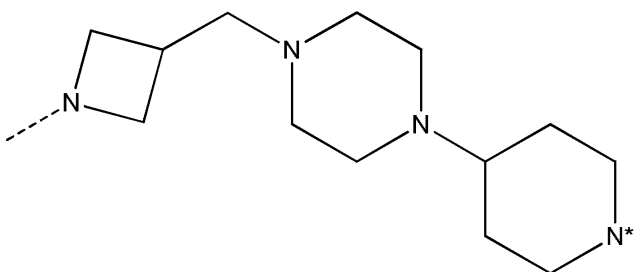
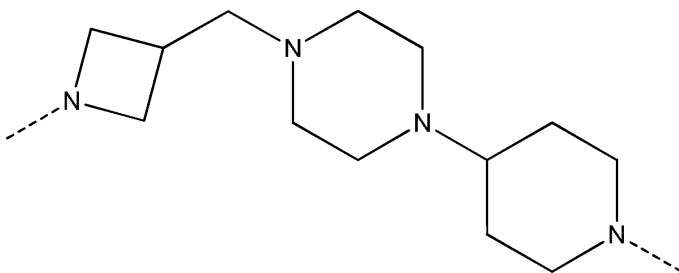
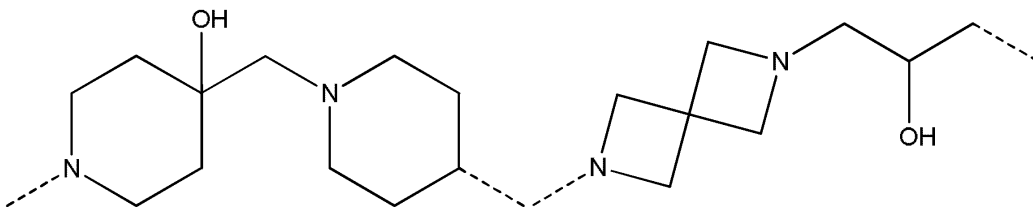
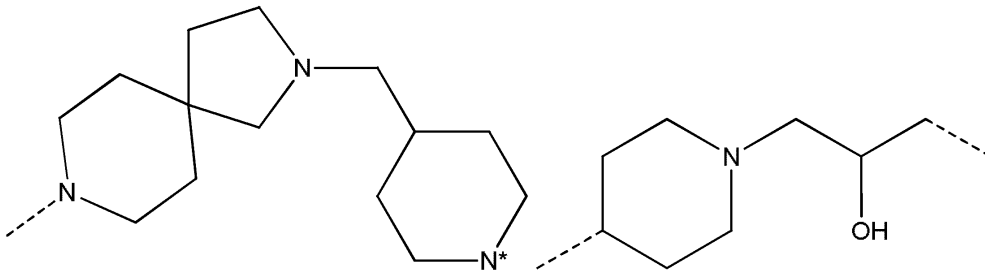
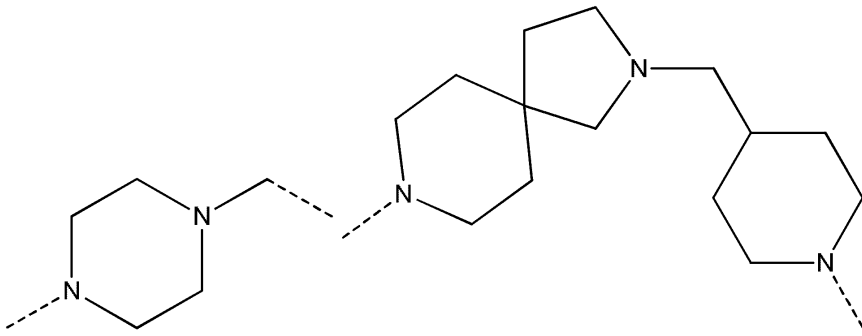
10

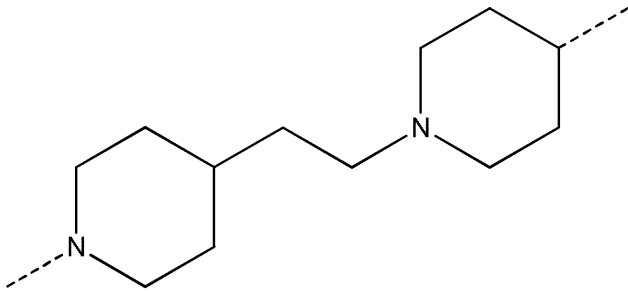
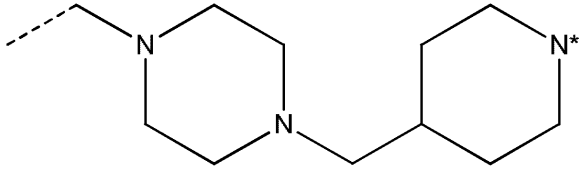
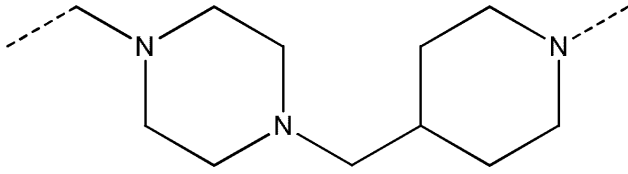
20

30

40

50





10

20

からなる群から選択される構造を含み、式中、

【化54】



が、前記CLM又はPTMに共有結合されている部位を示し、

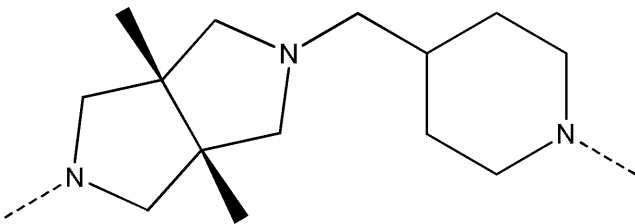
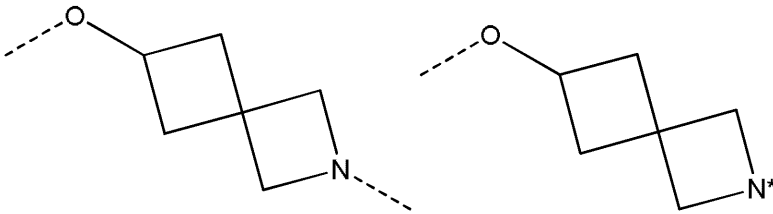
*が、前記CLM若しくはPTMに共有結合されているか、又は前記CLM若しくはPTMと共有されている原子である部位を示す、請求項1～18のいずれか一項に記載の化合物。

30

【0120】

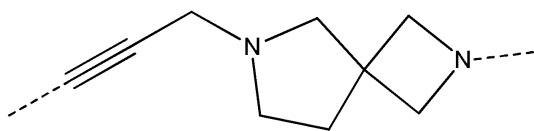
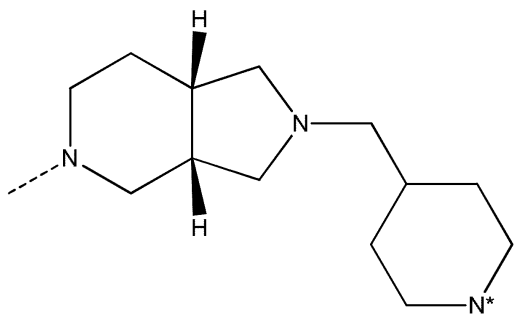
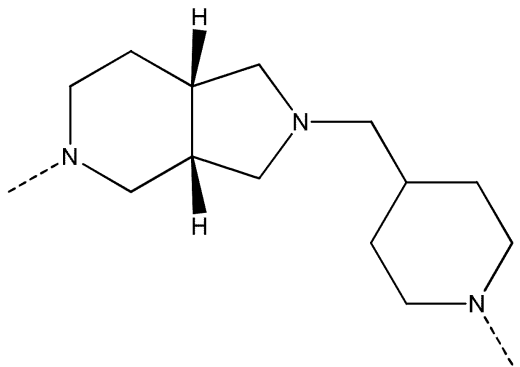
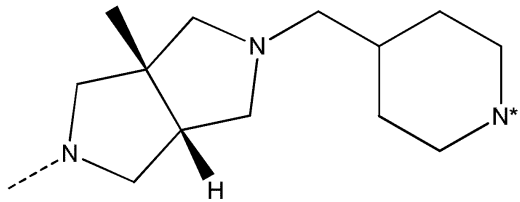
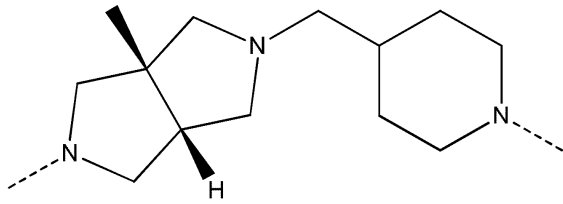
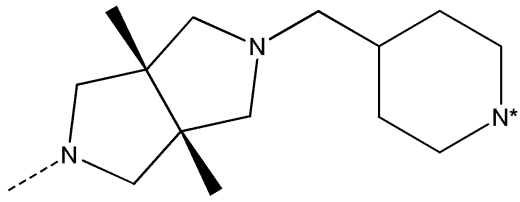
本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、リンカー(L)の単位A^Lは、

【化55】



40

50



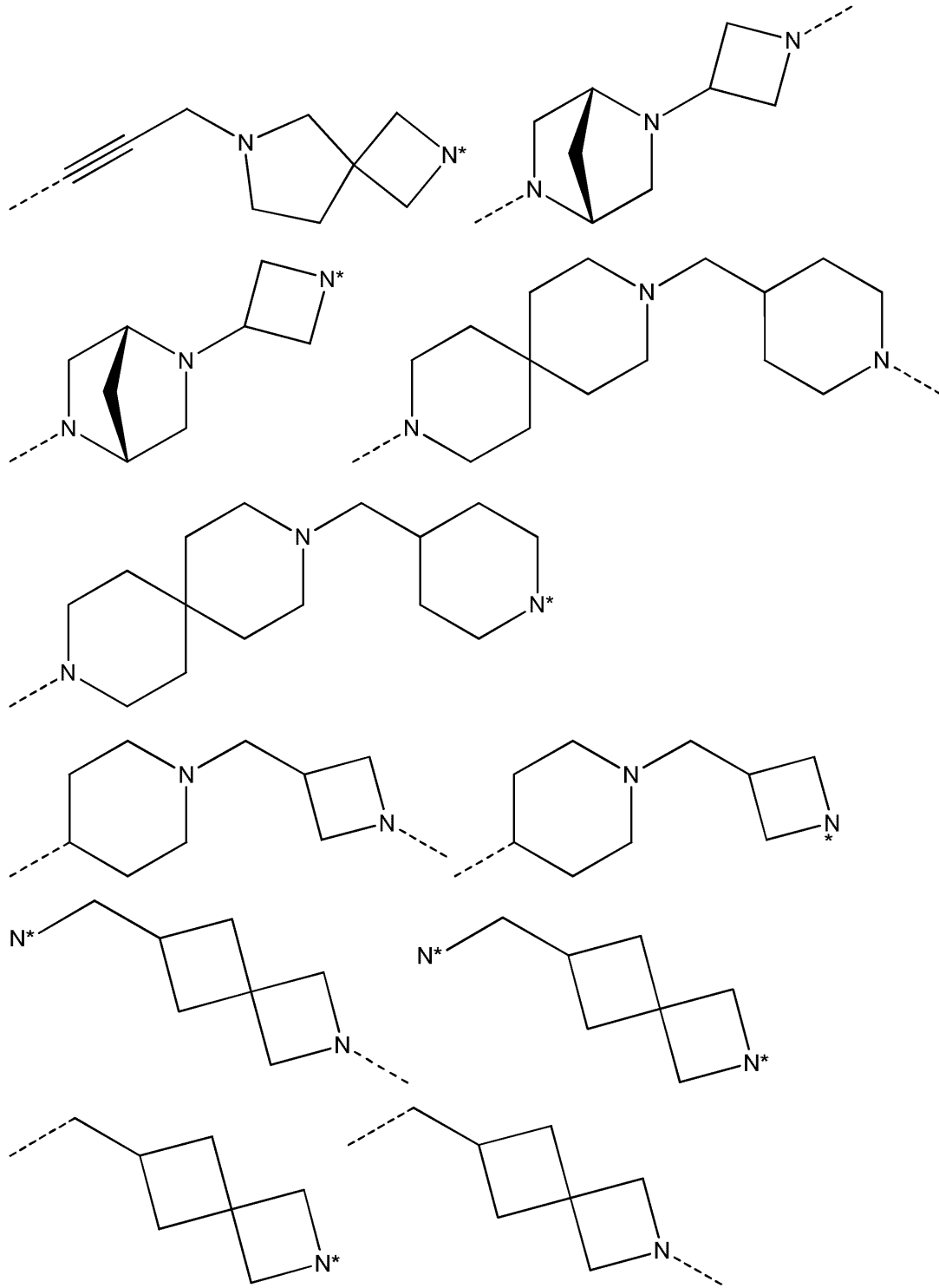
10

20

30

40

50



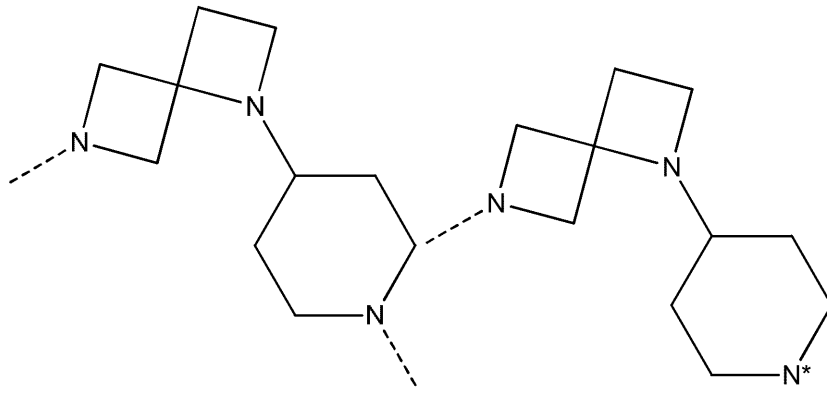
10

20

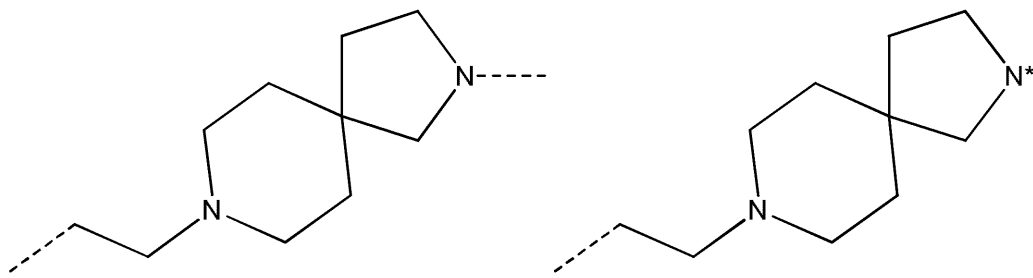
30

40

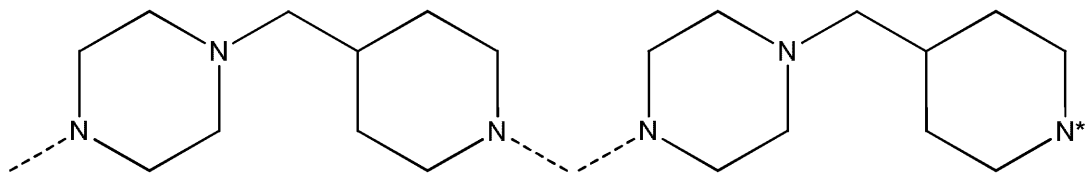
50



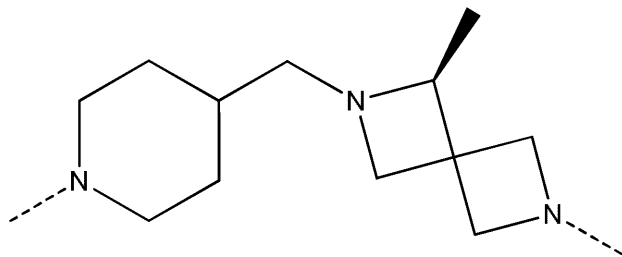
10



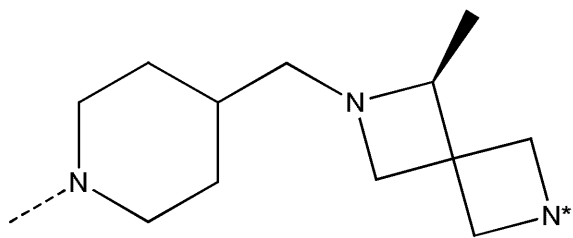
20



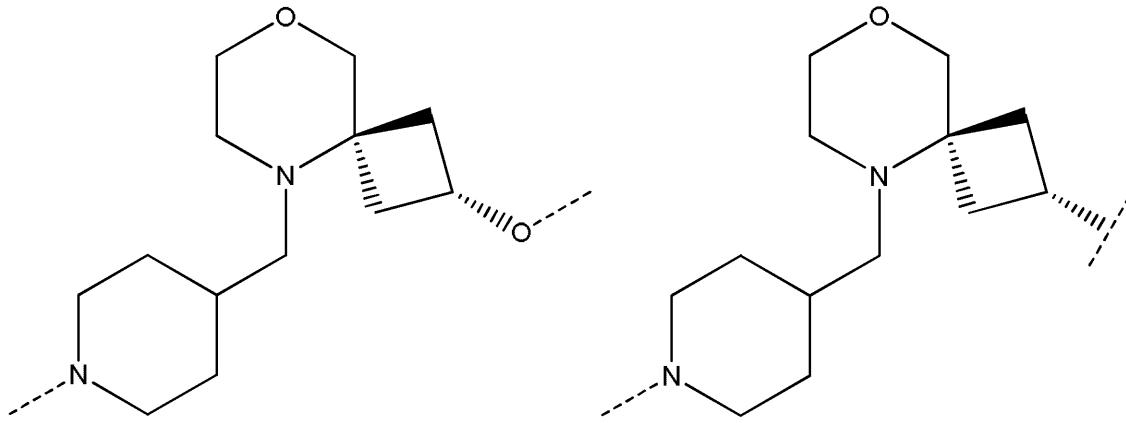
30



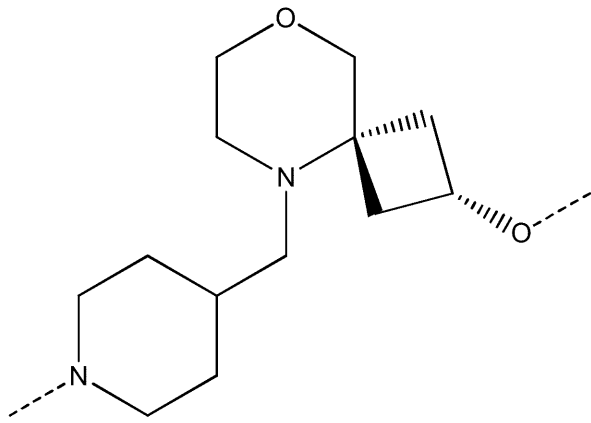
40



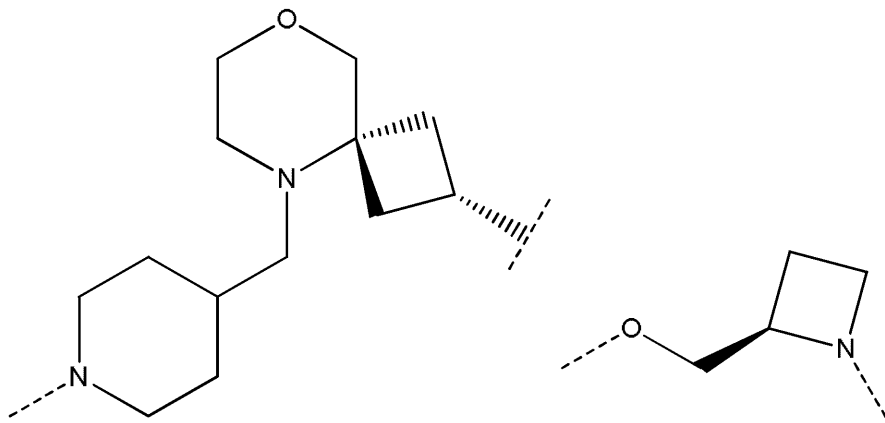
50



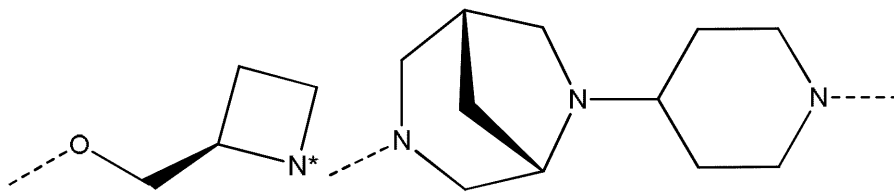
10



20

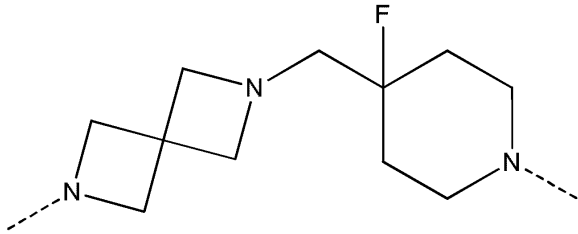
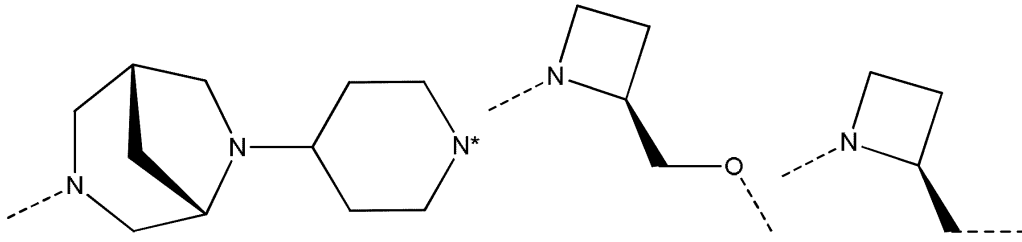


30

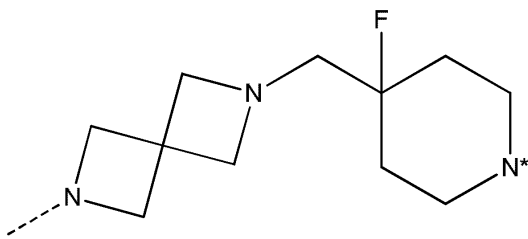


40

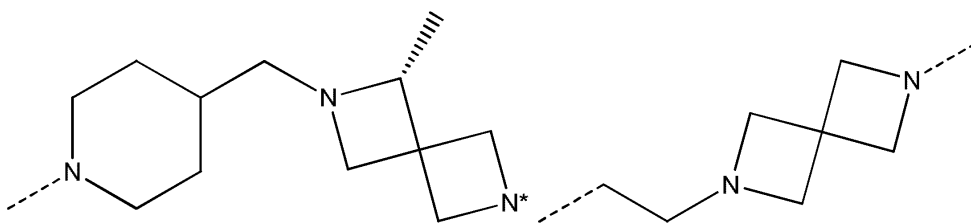
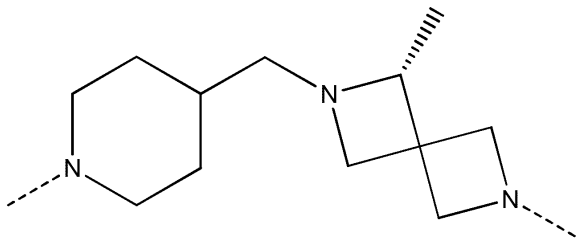
50



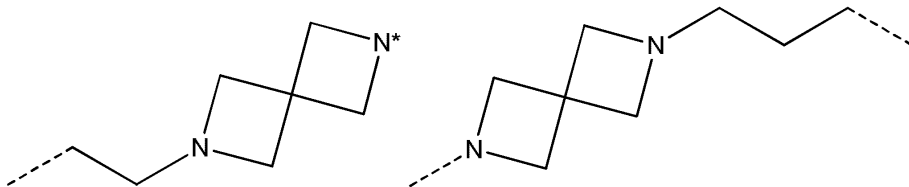
10



20

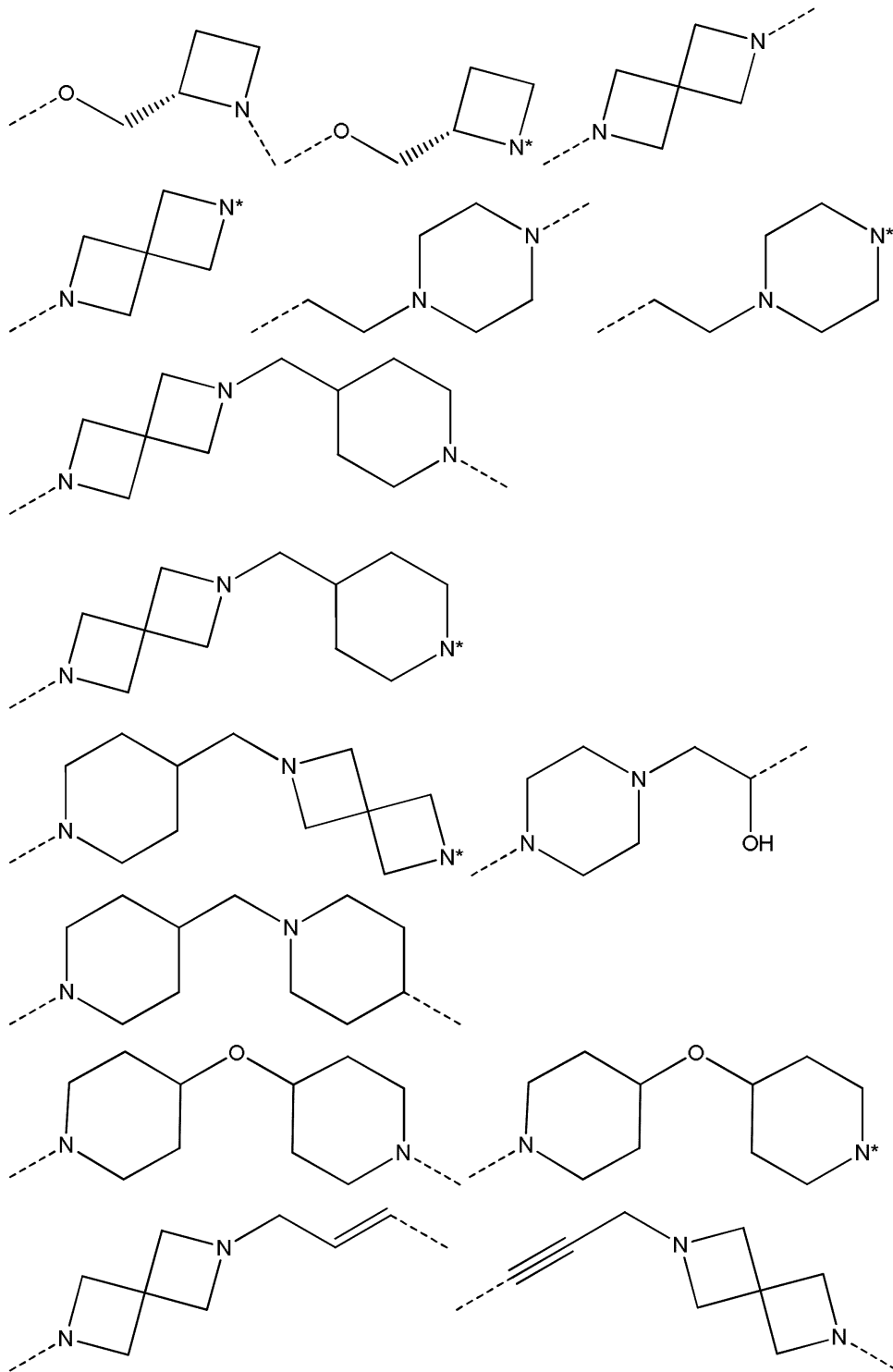


30



40

50



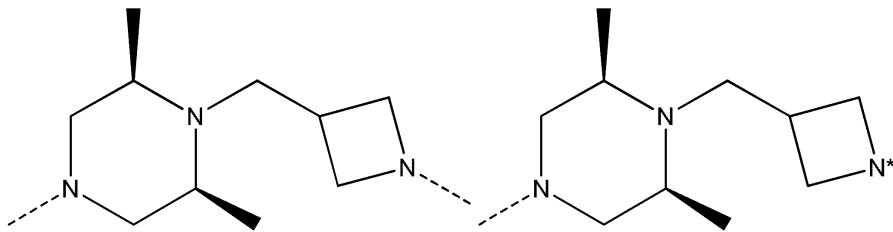
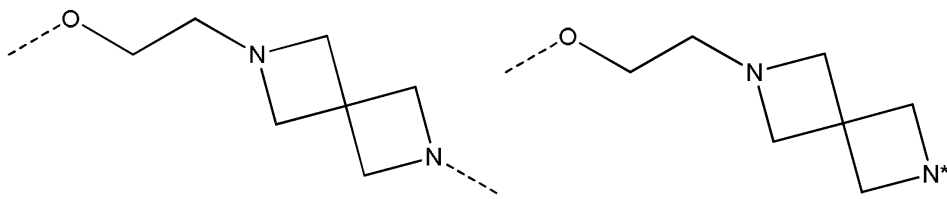
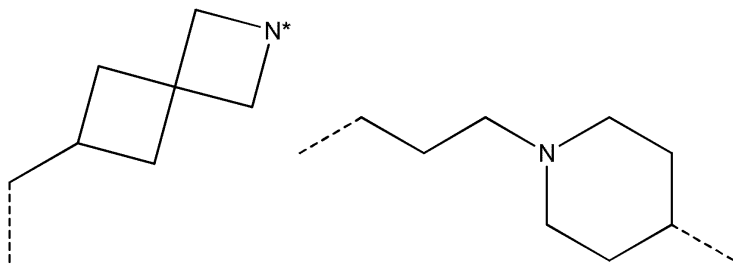
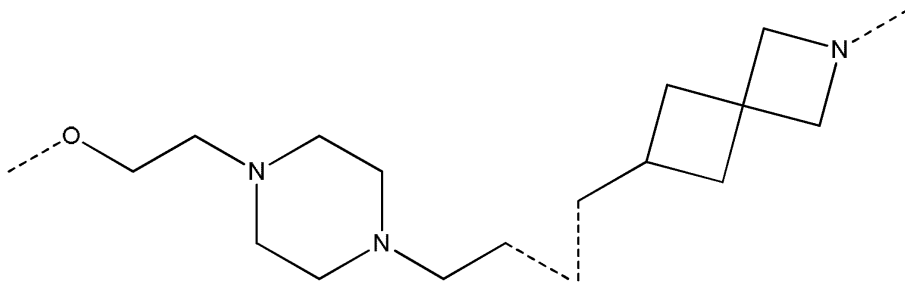
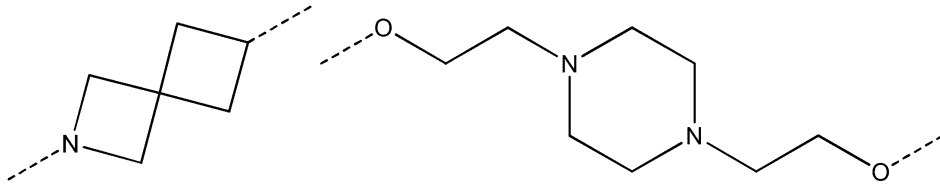
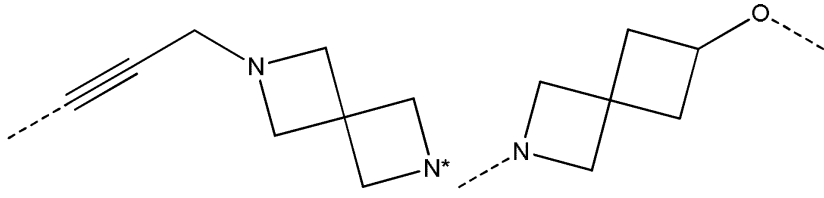
10

20

30

40

50



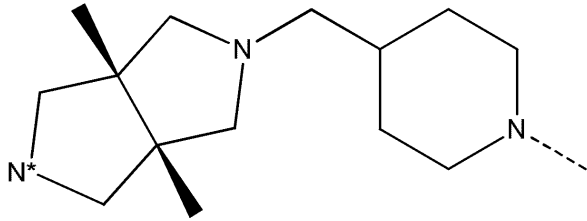
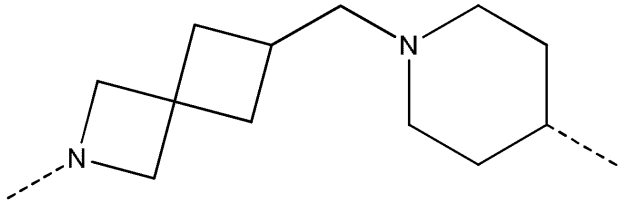
10

20

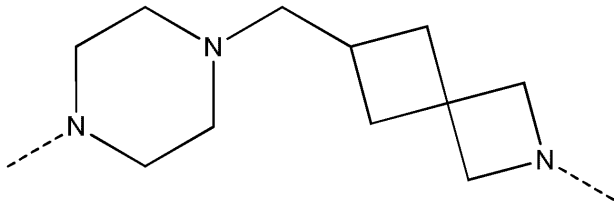
30

40

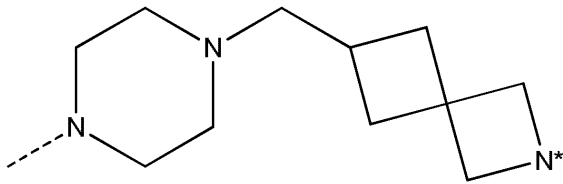
50



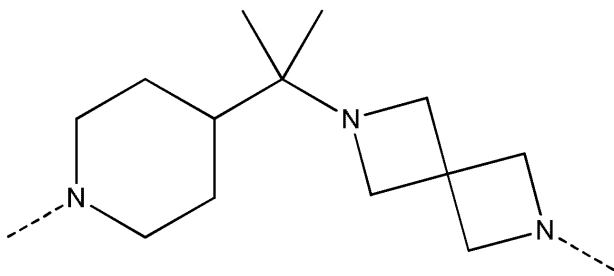
10



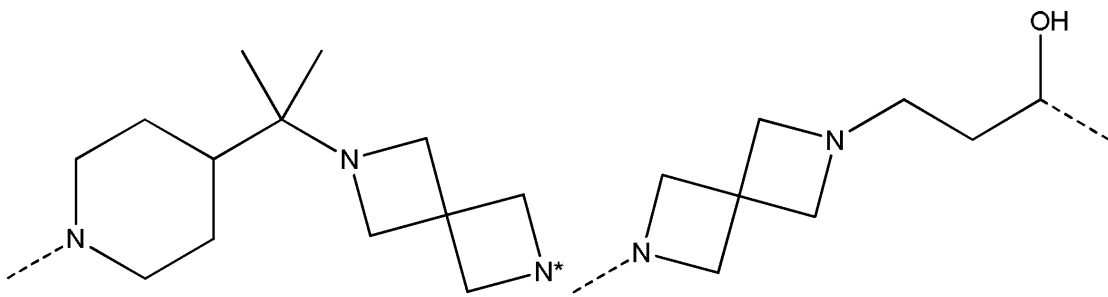
20



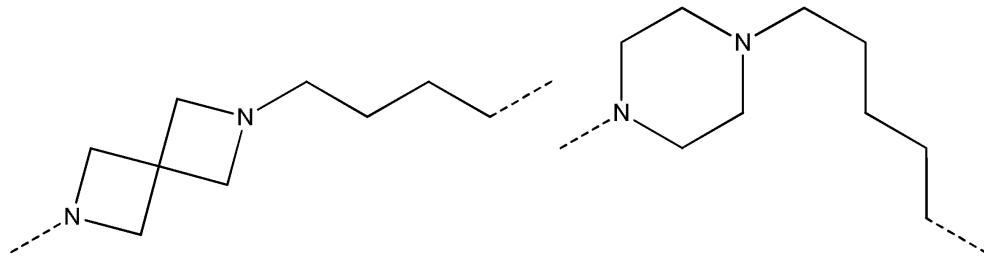
30



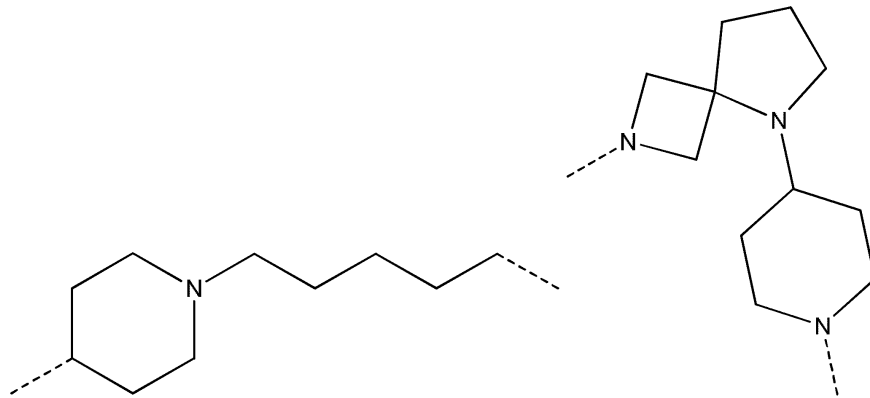
40



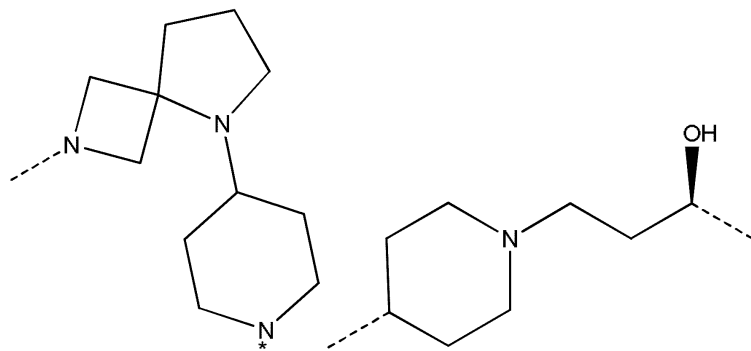
50



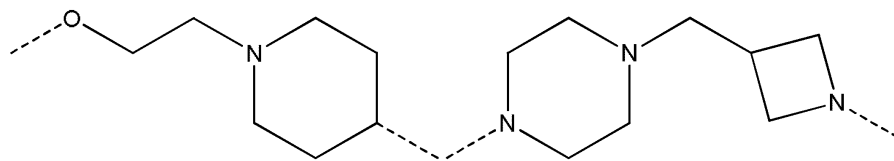
10



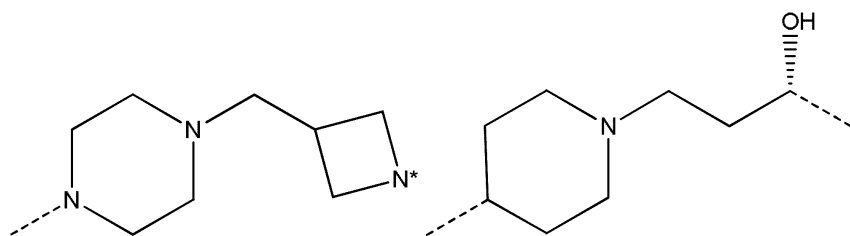
20



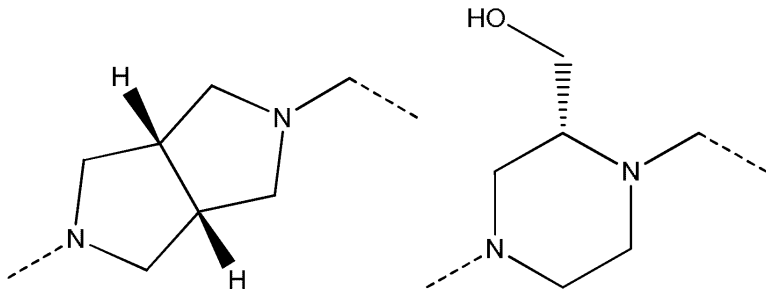
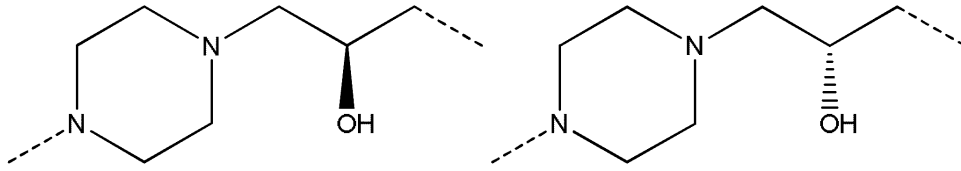
30



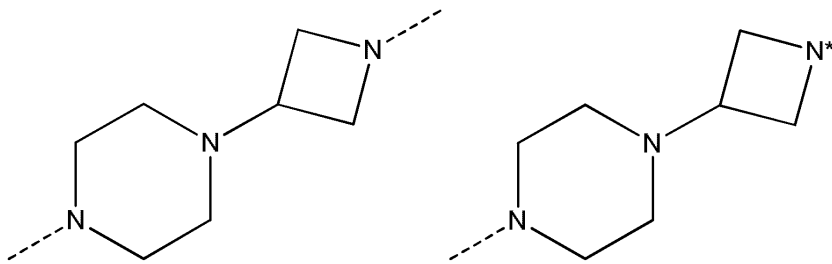
40



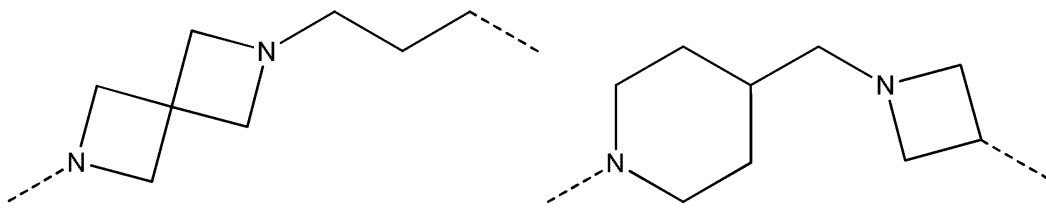
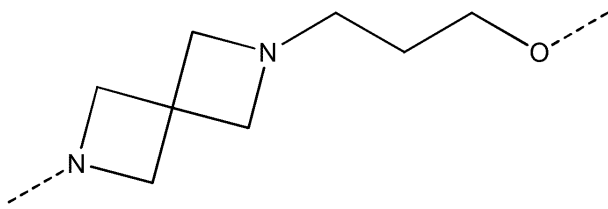
50



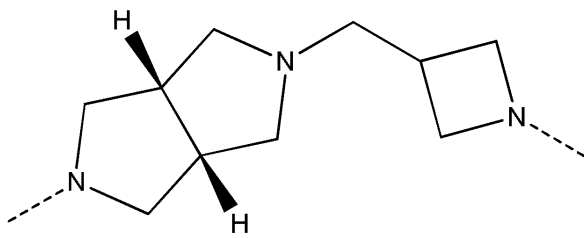
10



20

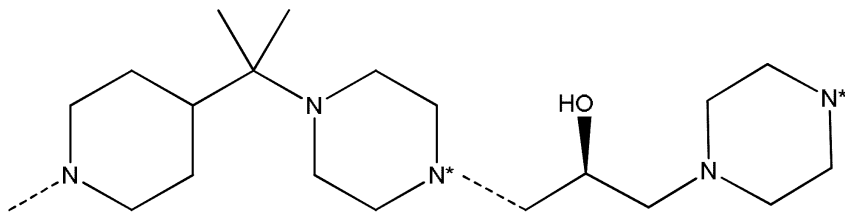
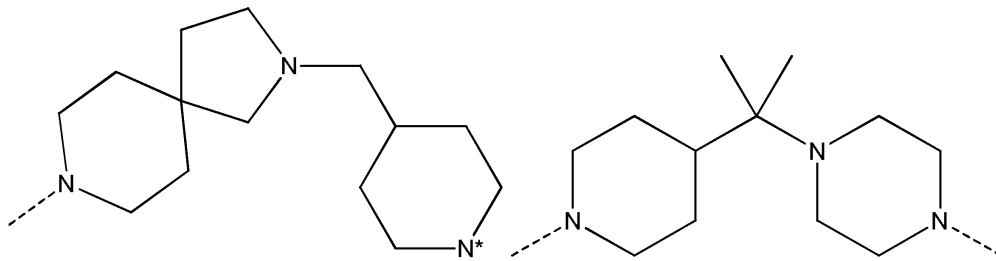
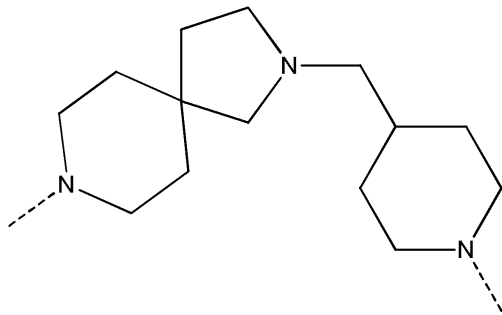
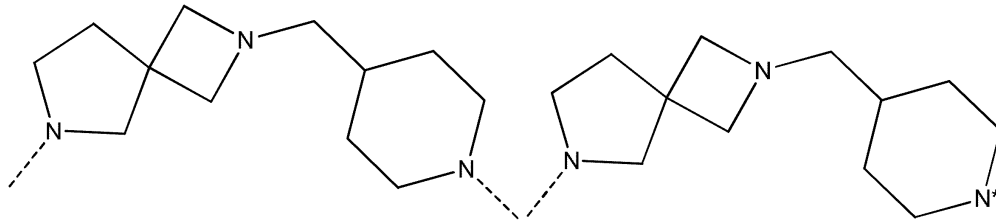
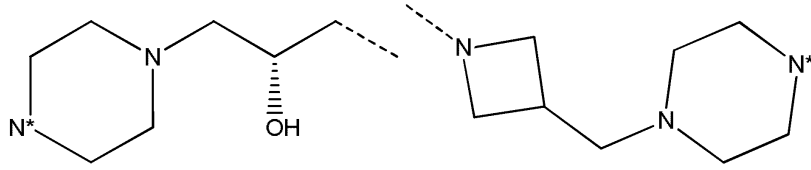
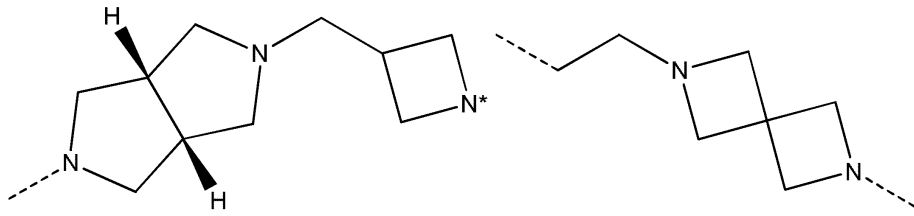


30



40

50



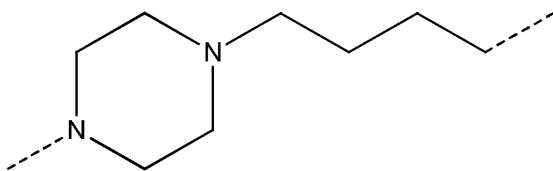
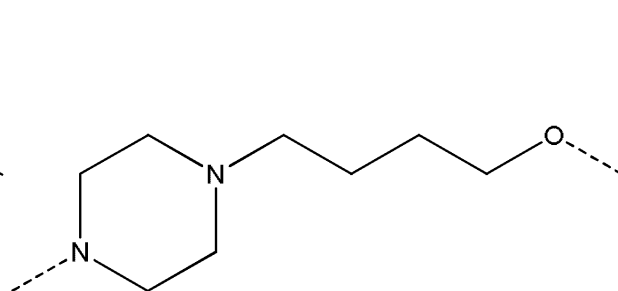
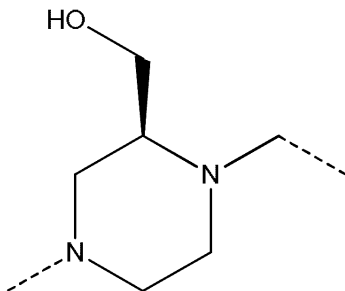
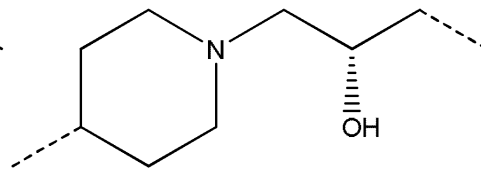
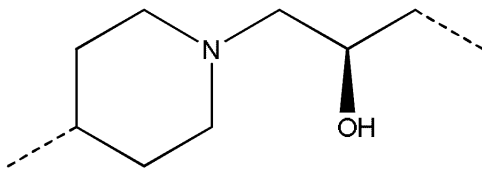
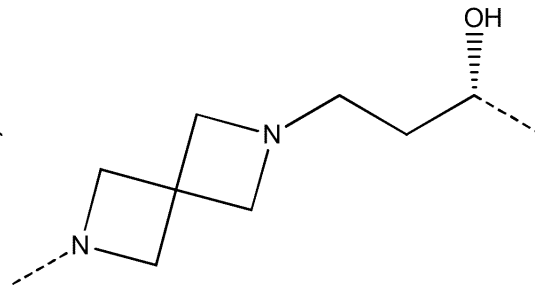
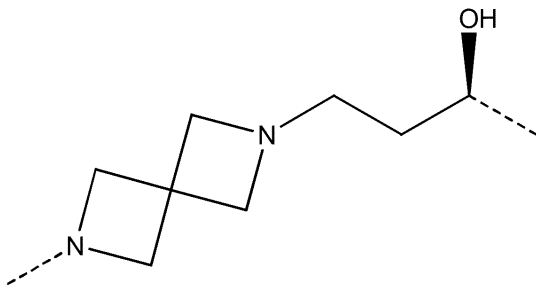
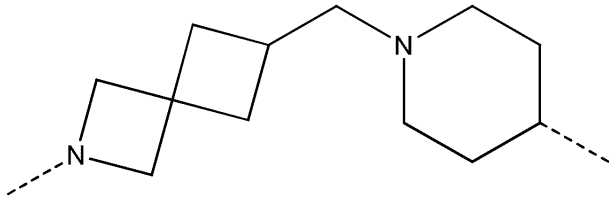
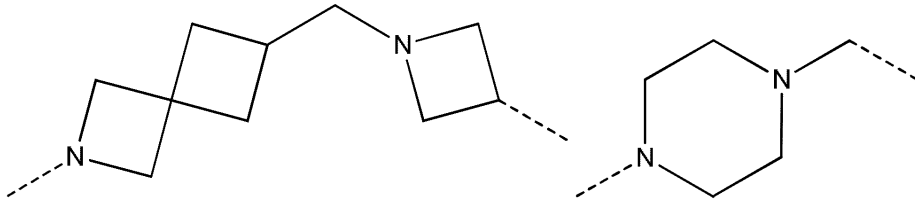
10

20

30

40

50



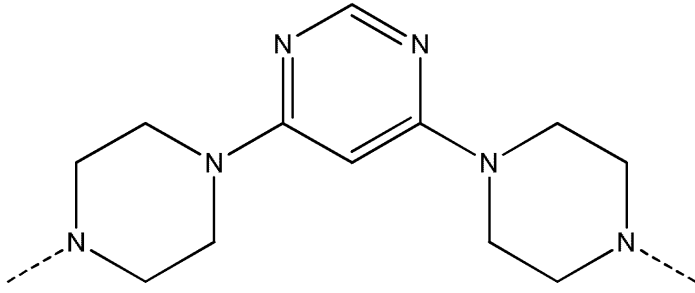
10

20

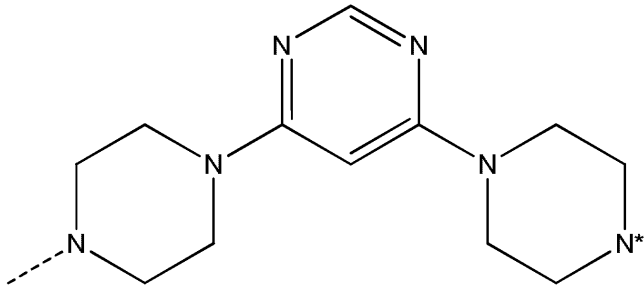
30

40

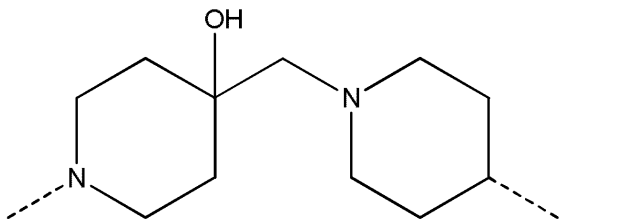
50



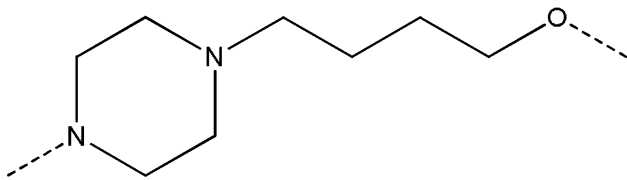
10



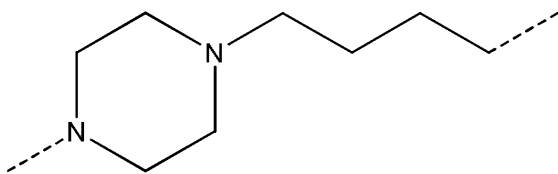
20



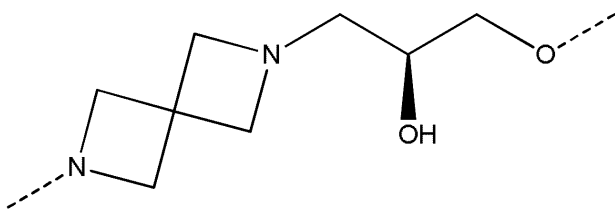
30

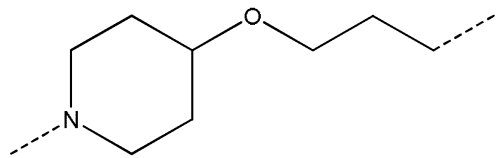
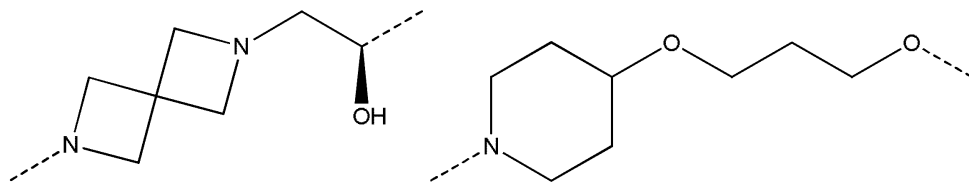
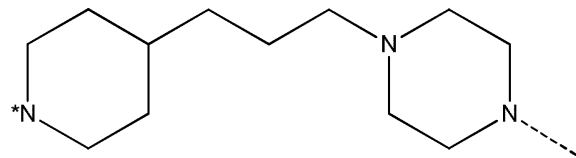
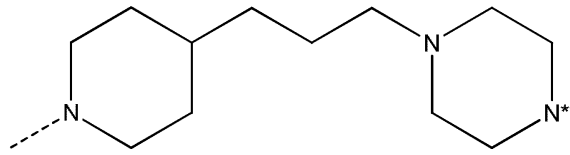
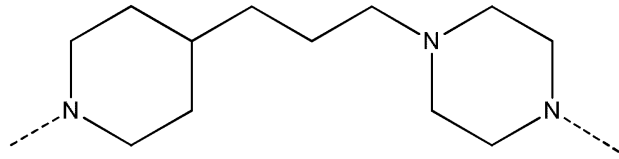
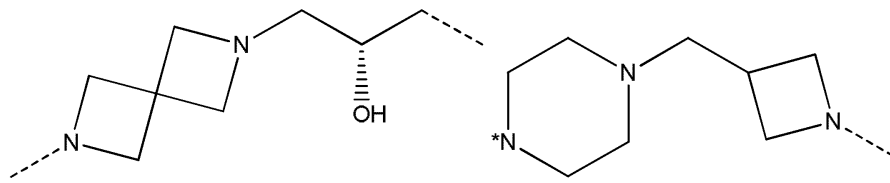
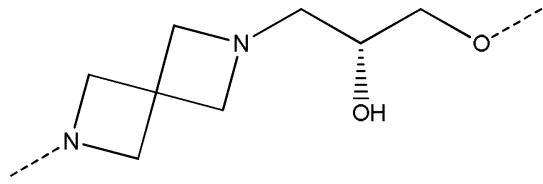
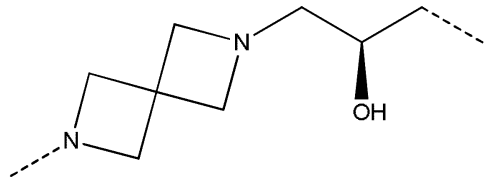


40



50





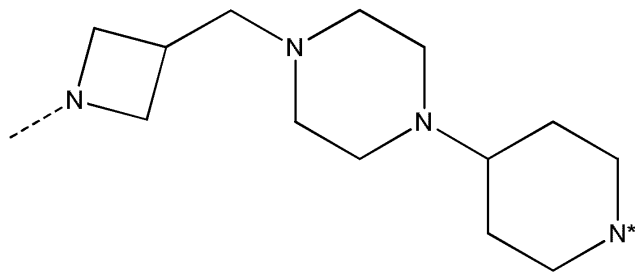
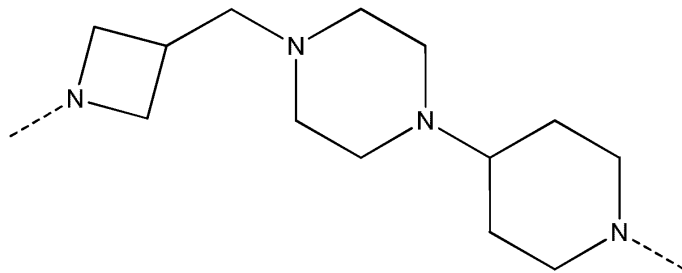
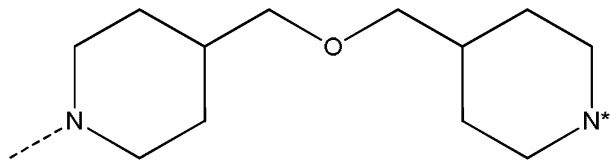
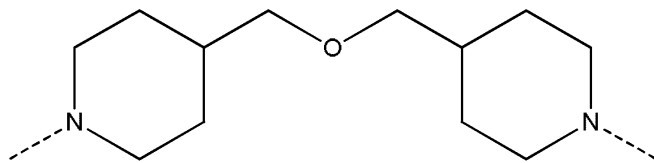
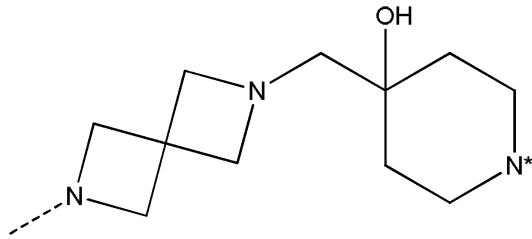
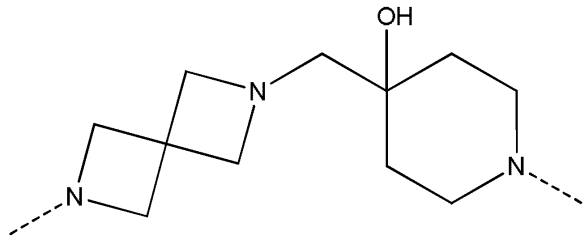
10

20

30

40

50



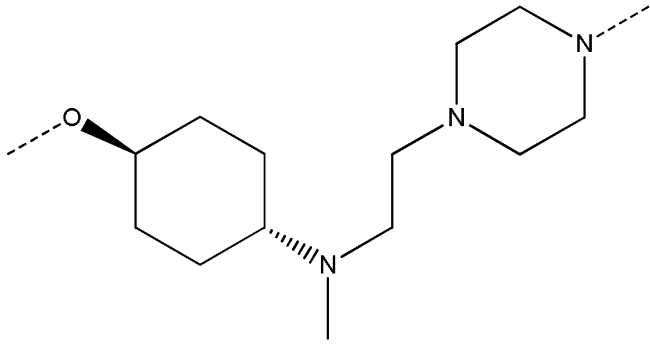
10

20

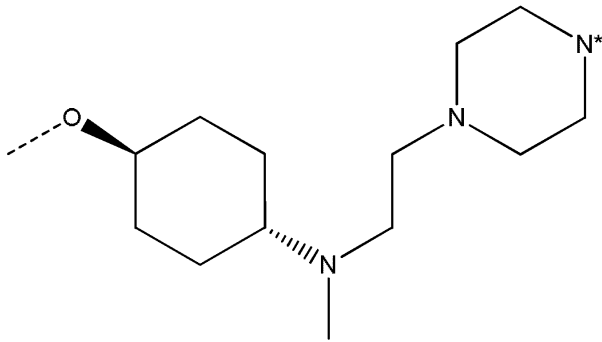
30

40

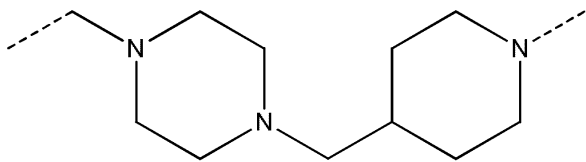
50



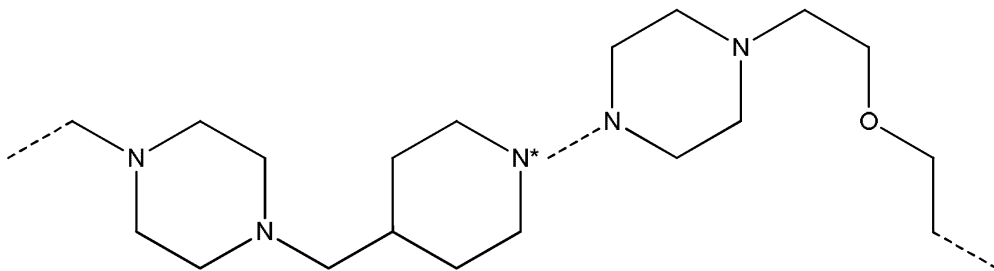
10



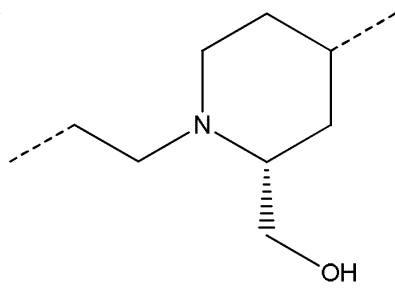
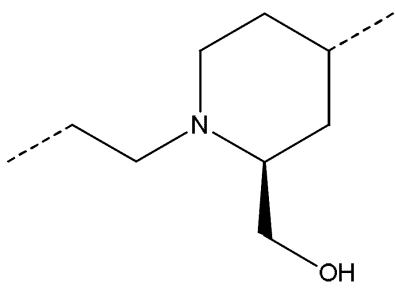
20



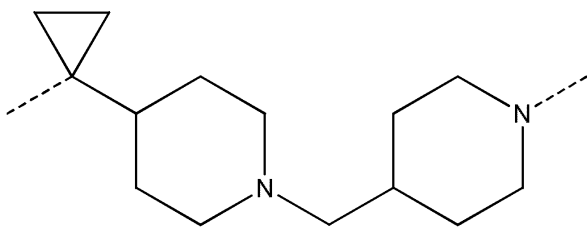
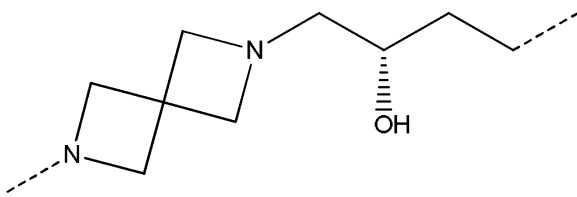
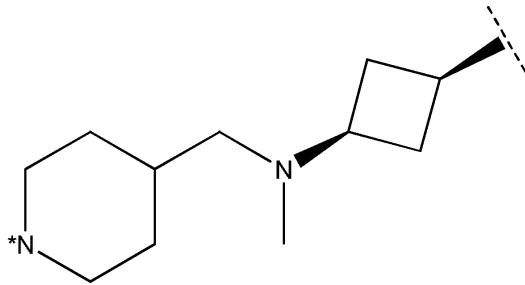
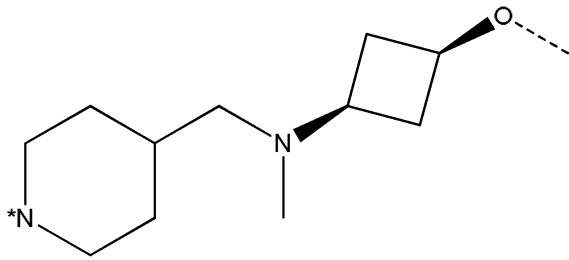
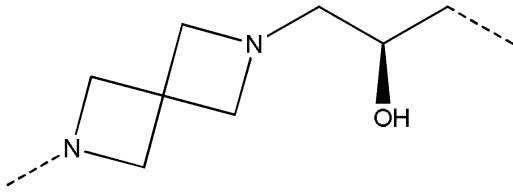
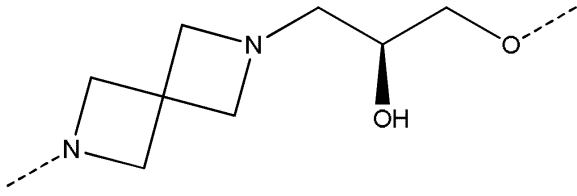
30



40



50



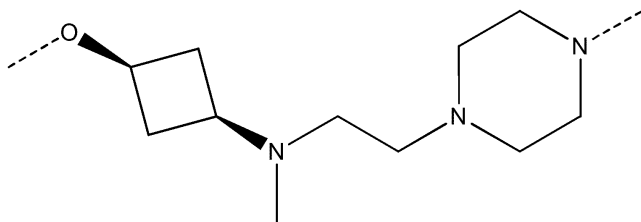
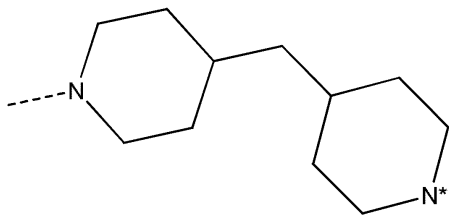
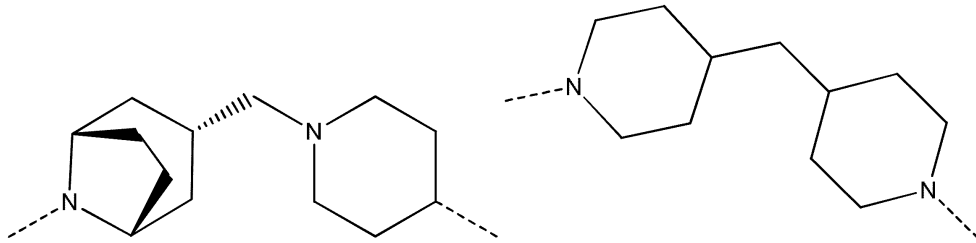
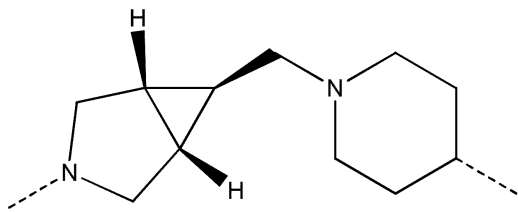
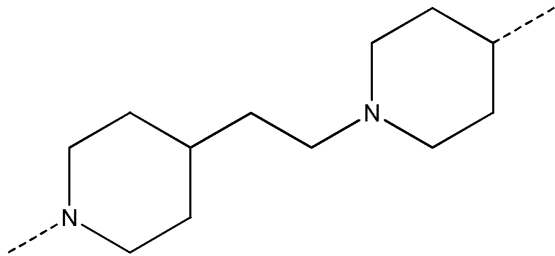
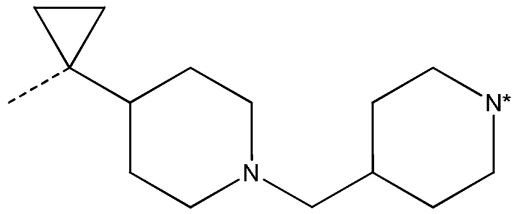
10

20

30

40

50



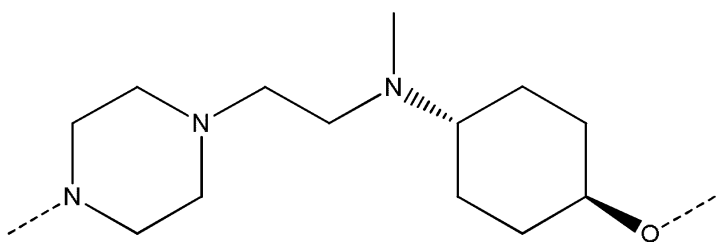
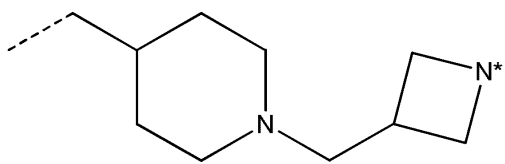
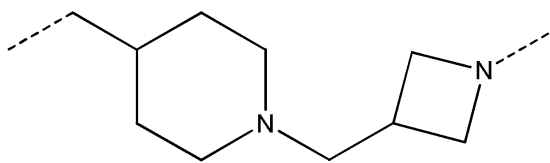
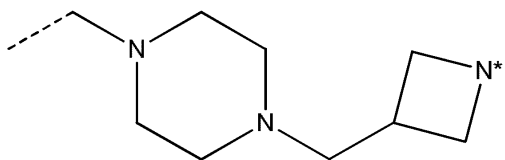
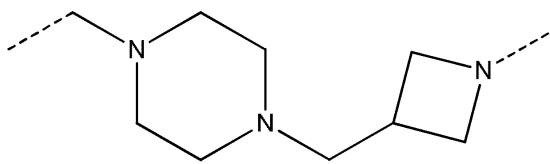
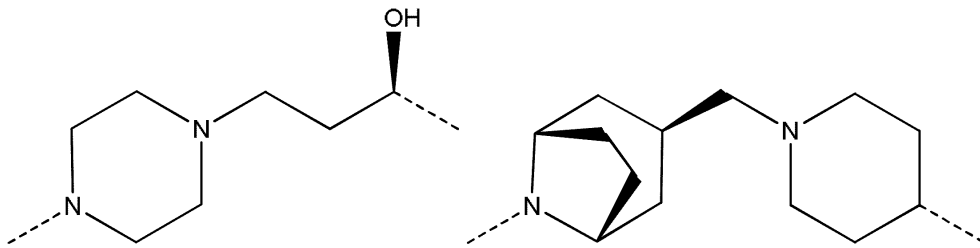
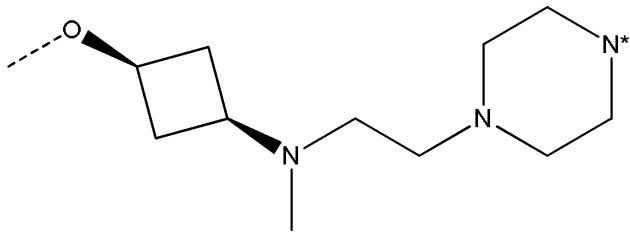
10

20

30

40

50



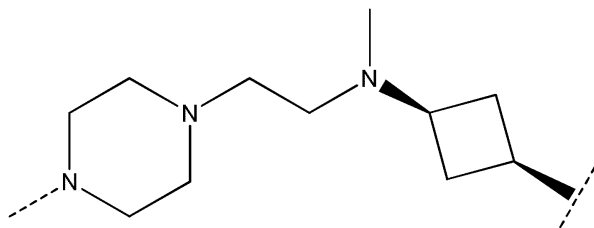
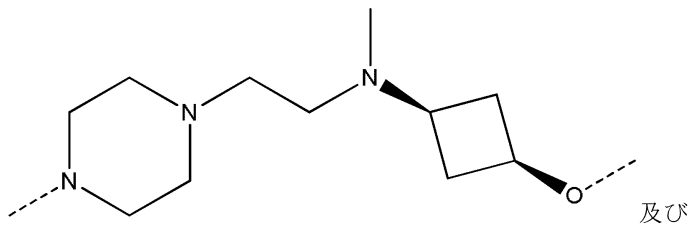
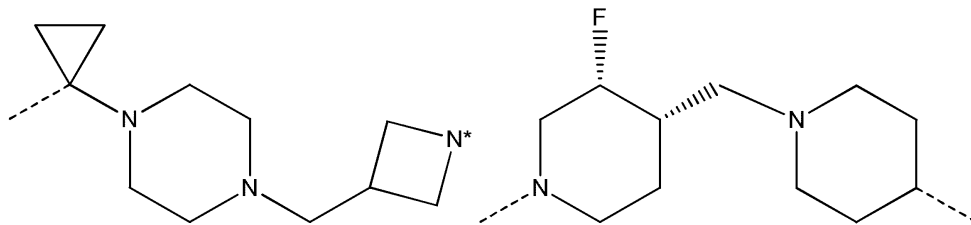
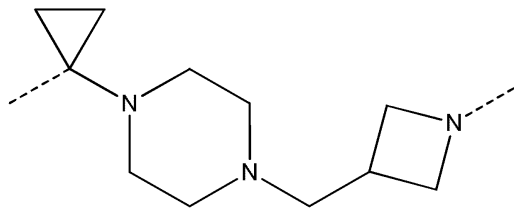
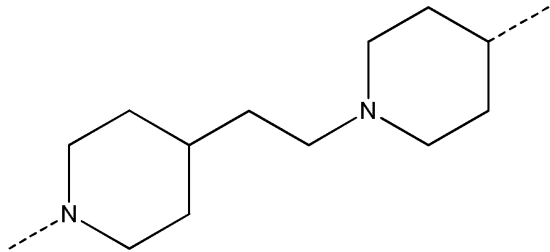
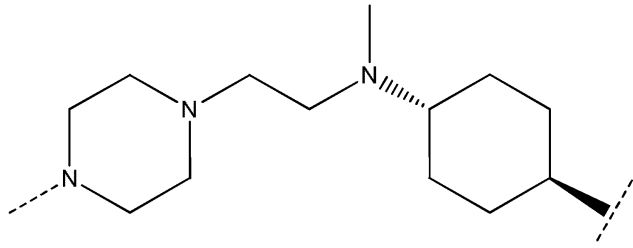
10

20

30

40

50



からなる群から選択される構造を含み、式中、
【化56】



が、前記CLM又はPTMに共有結合されている部位を示し、

* が、前記CLM若しくはPTMに共有結合されているか、又は前記CLM若しくはPTMと共有されている原子である部位を示す、請求項1～18のいずれか一項に記載の化合物。

10

20

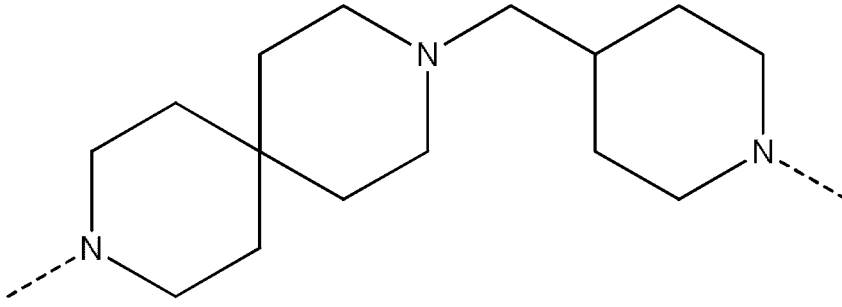
30

40

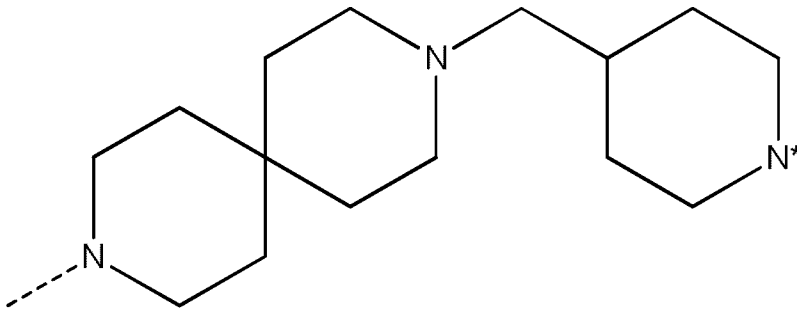
50

【 0 1 2 1 】

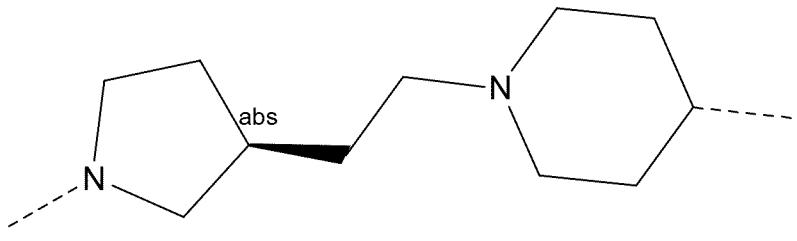
本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、リンカー（L）の単位 A^L は、
【 化 5 7 】



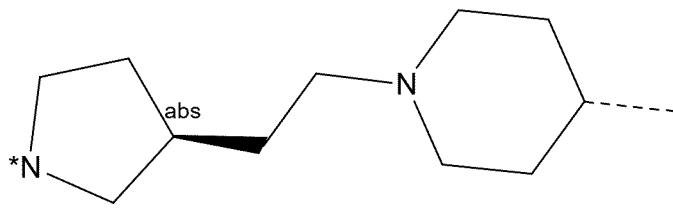
10



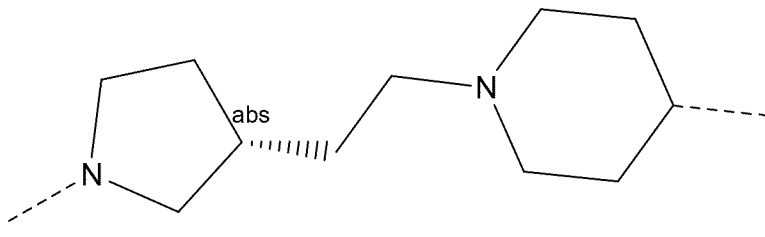
20



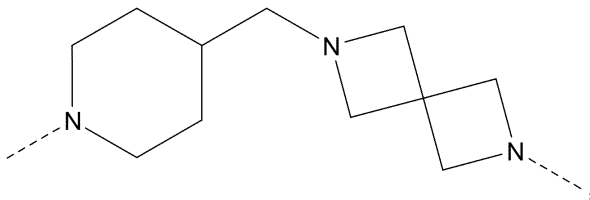
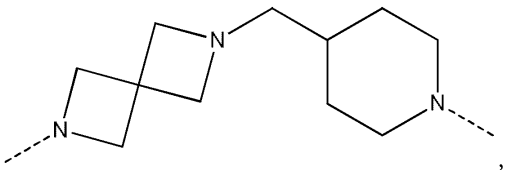
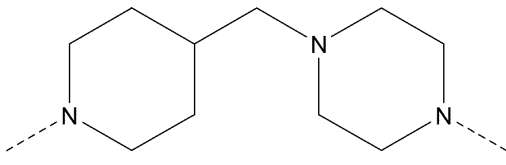
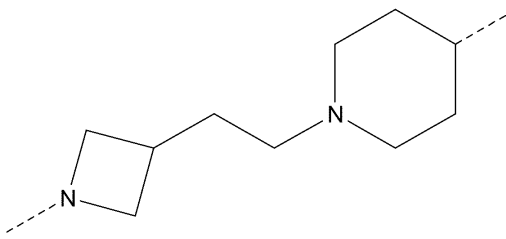
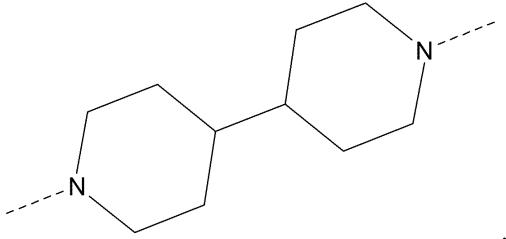
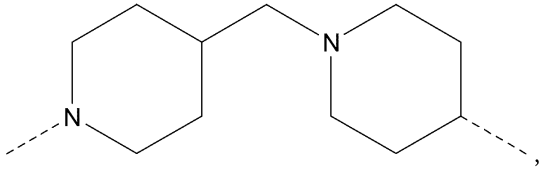
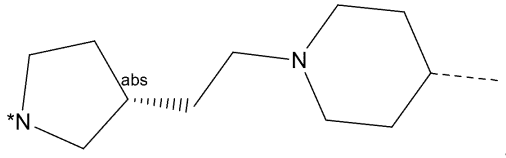
30



40



50



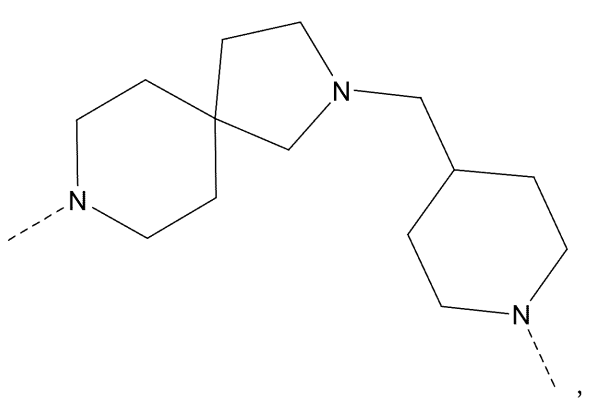
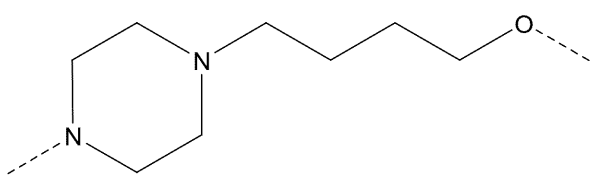
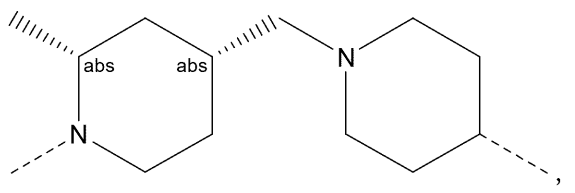
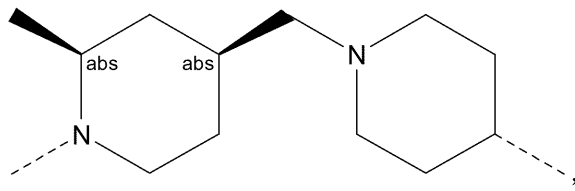
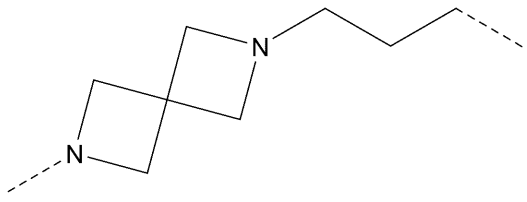
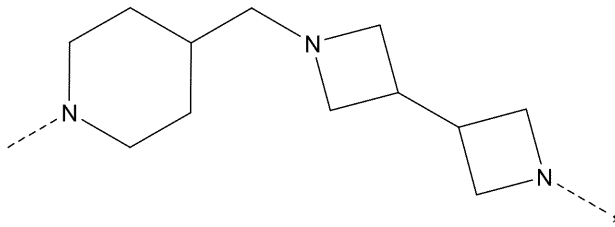
10

20

30

40

50



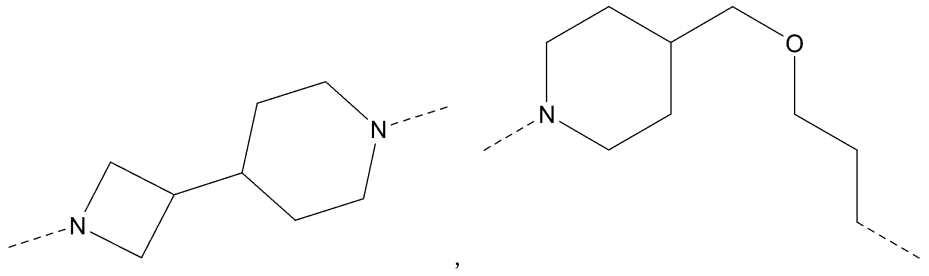
10

20

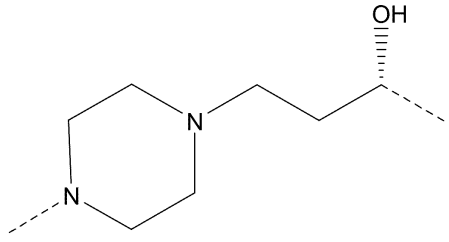
30

40

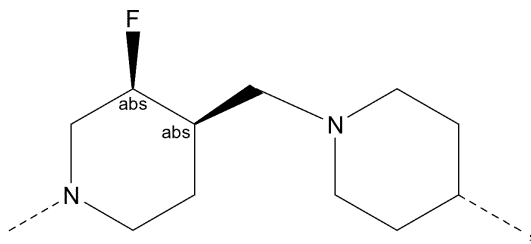
50



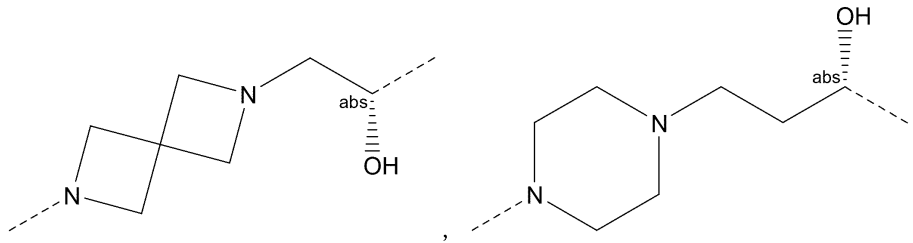
10



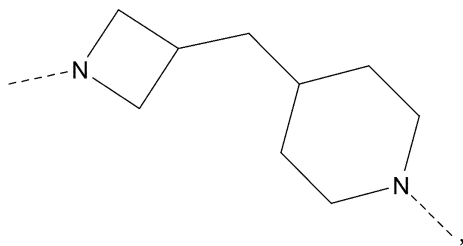
20



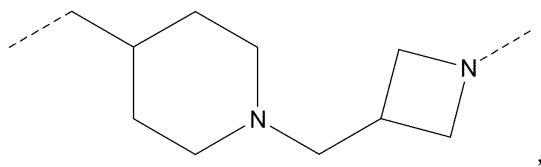
30

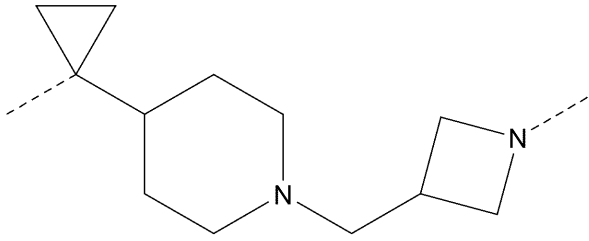


40

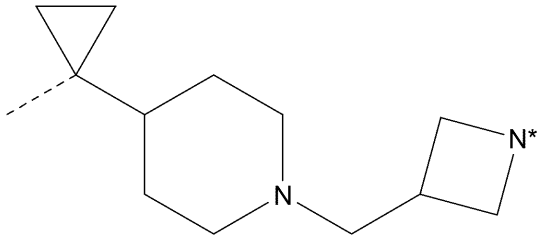


50

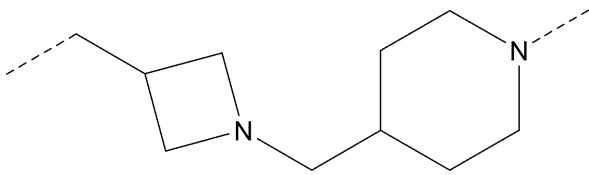




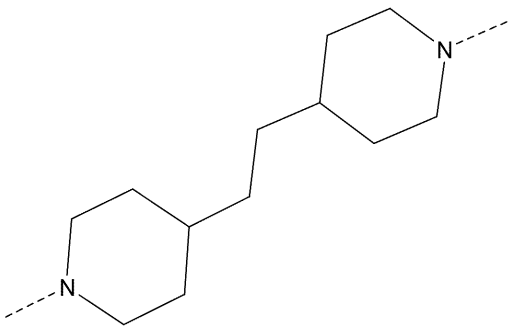
,



,



,



,

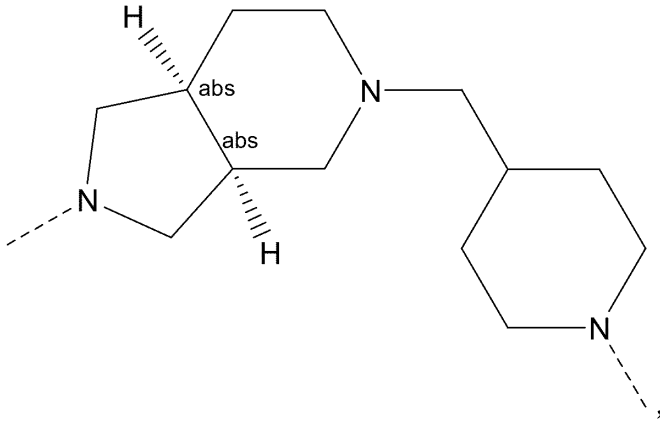
10

20

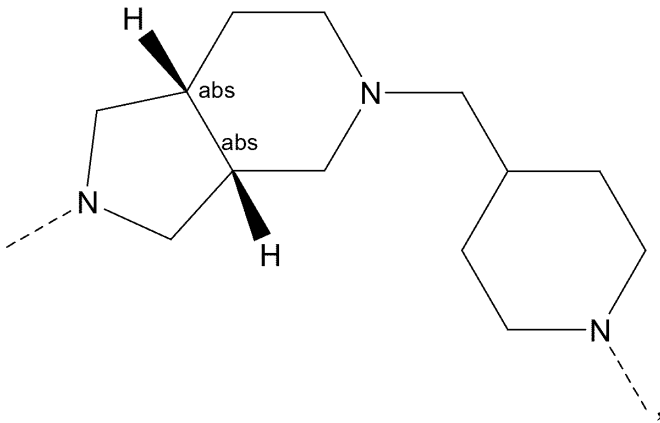
30

40

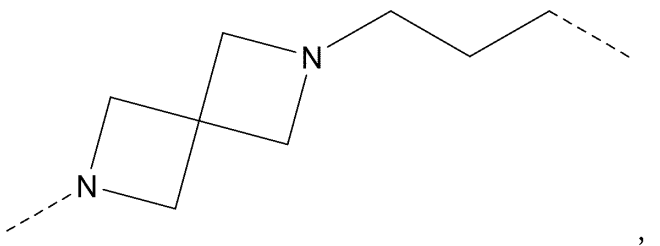
50



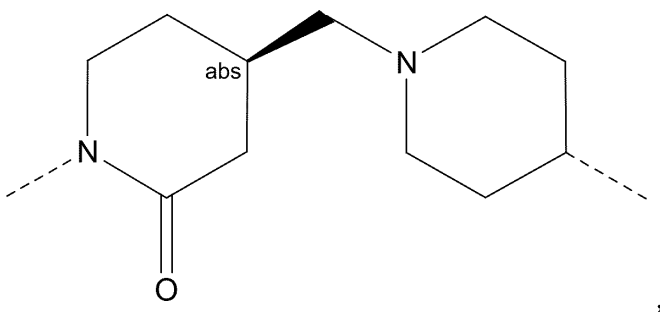
10



20

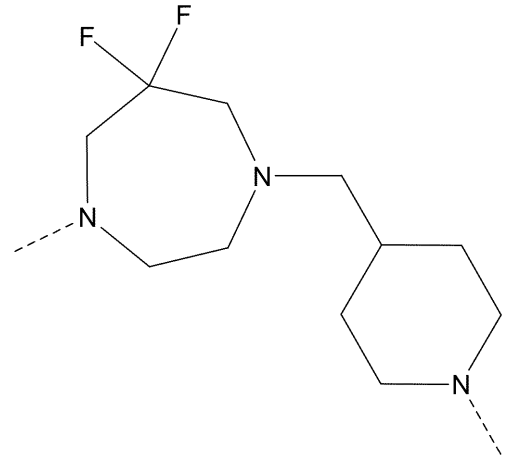
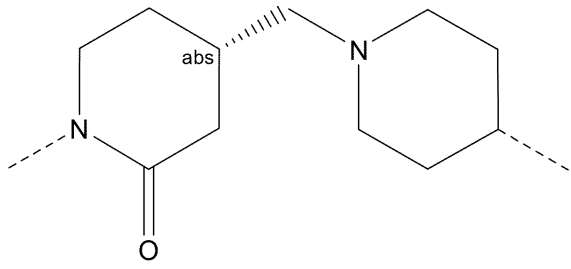


30

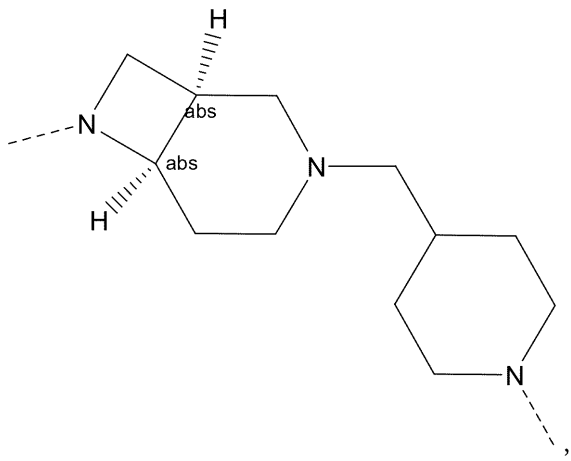


40

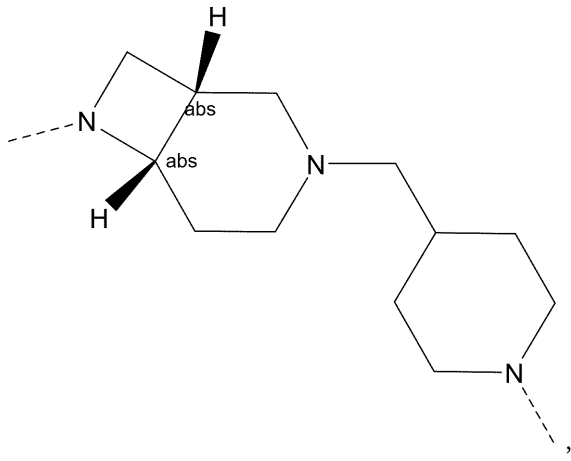
50



10



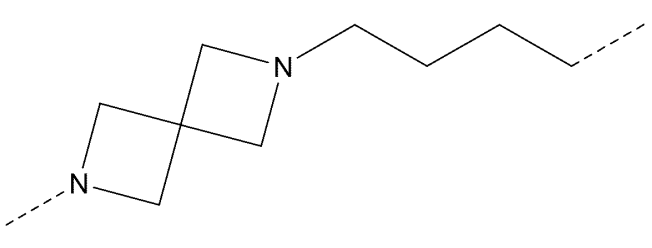
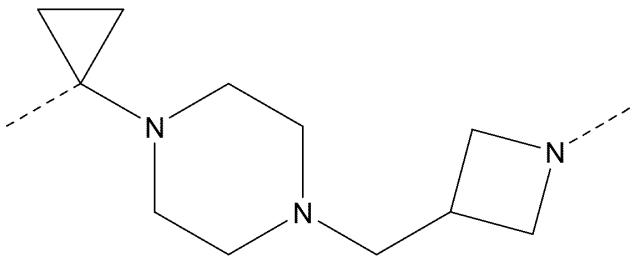
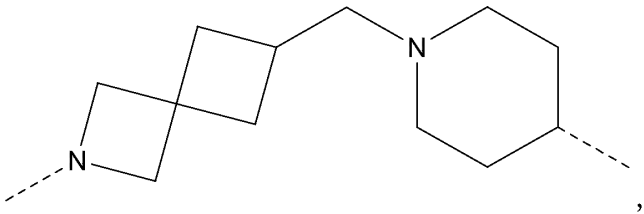
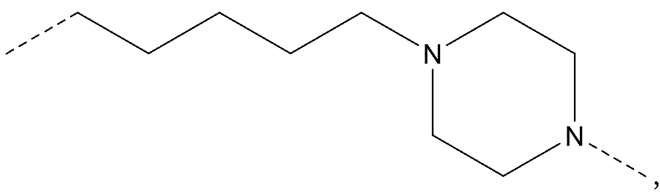
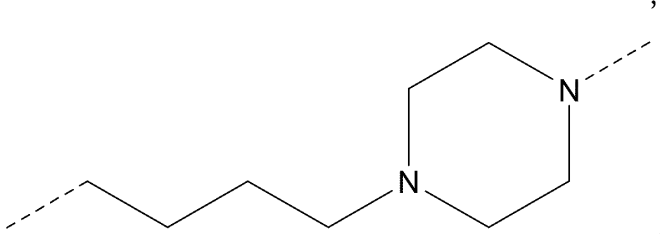
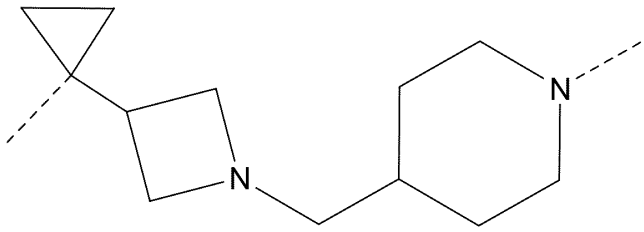
20



30

40

50



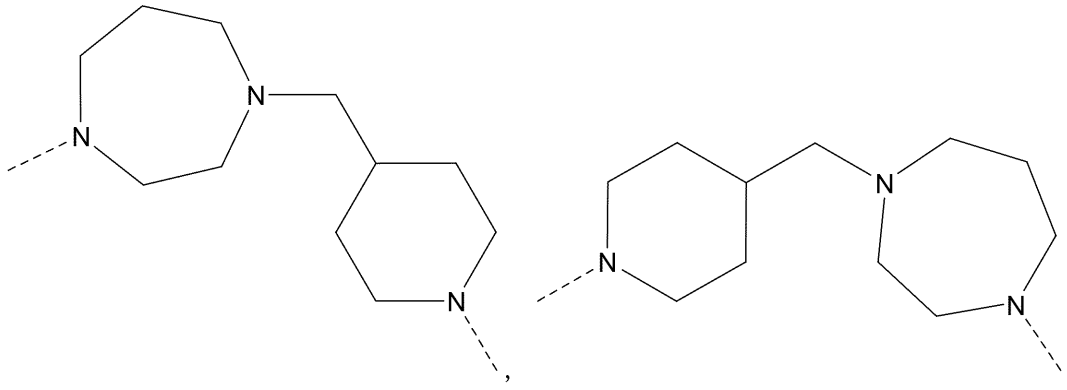
10

20

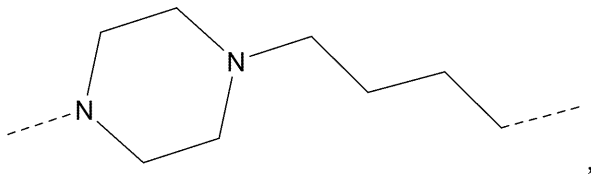
30

40

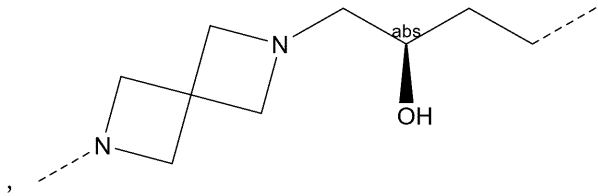
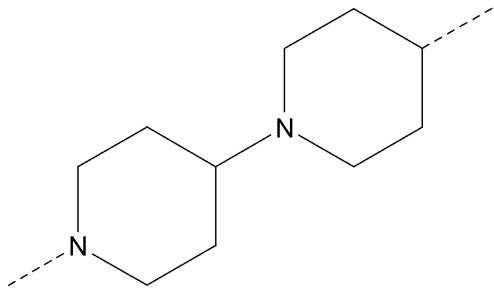
50



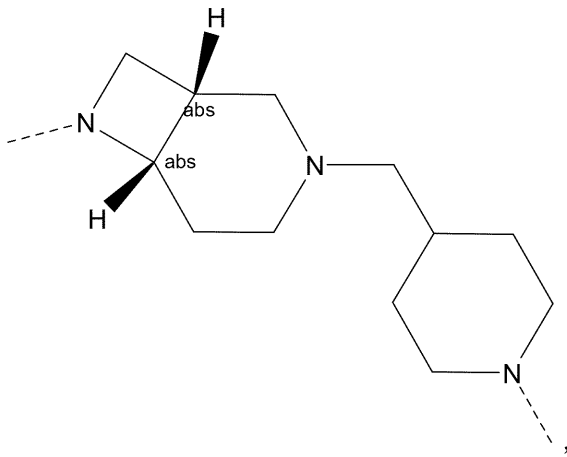
10



20

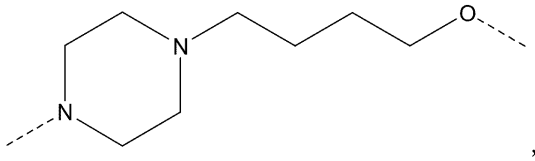
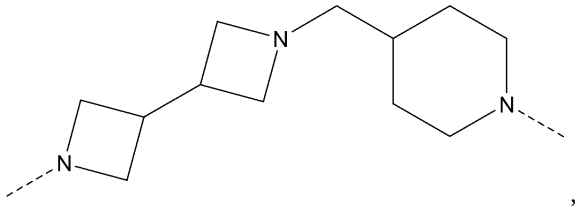


30

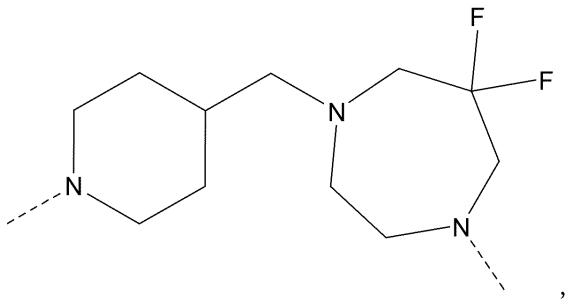


40

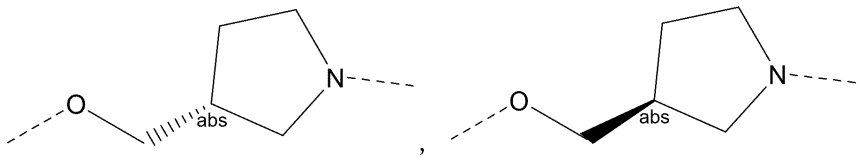
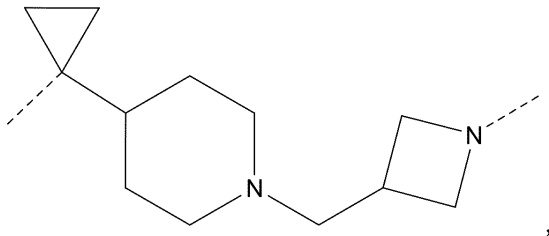
50



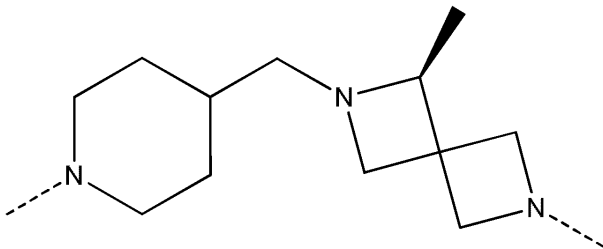
10



20

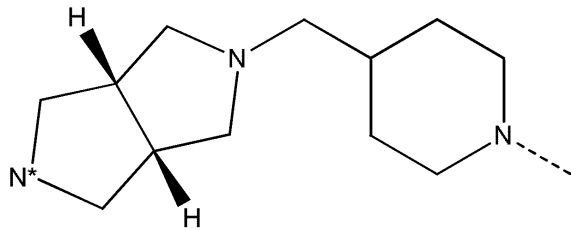
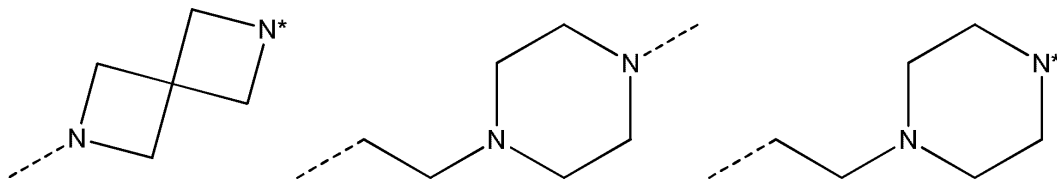
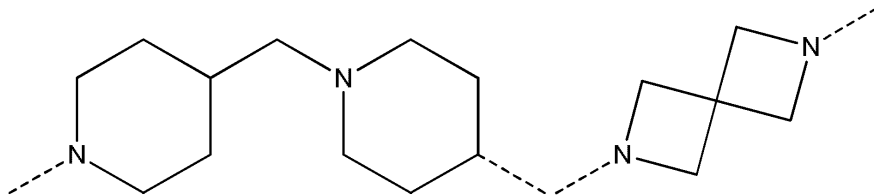
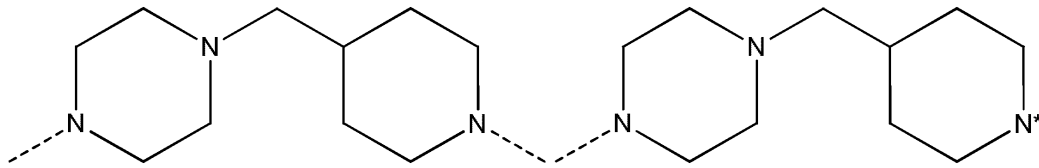
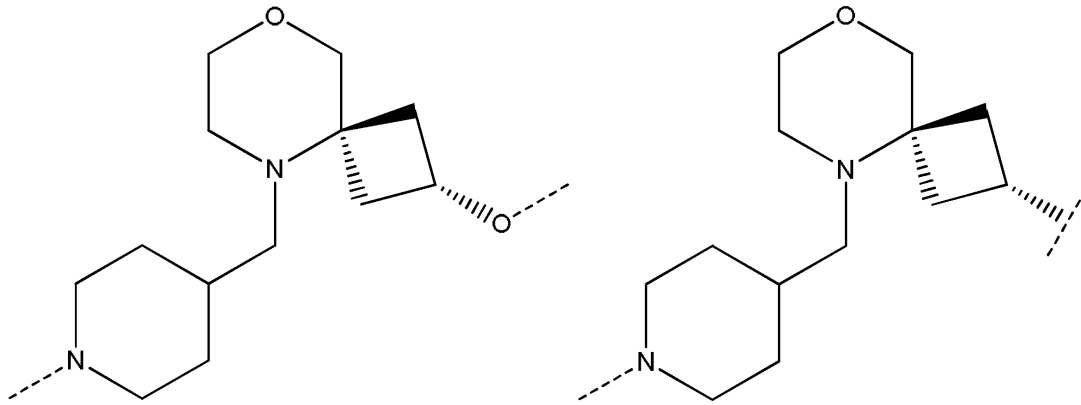
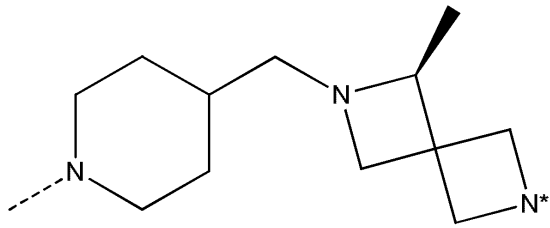


30



40

50



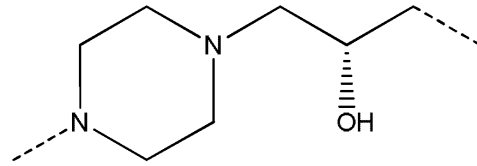
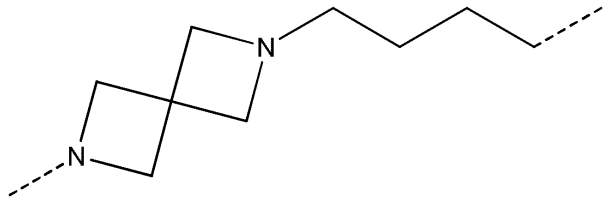
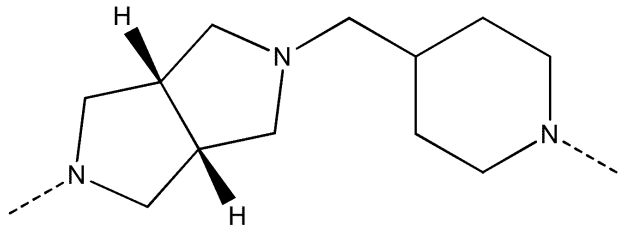
10

20

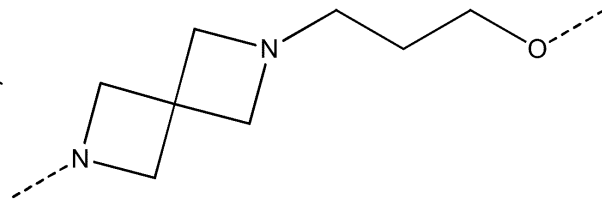
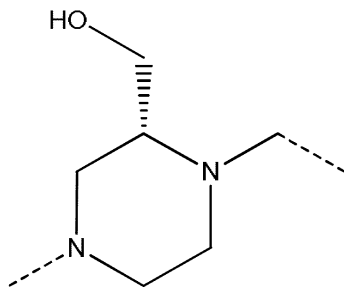
30

40

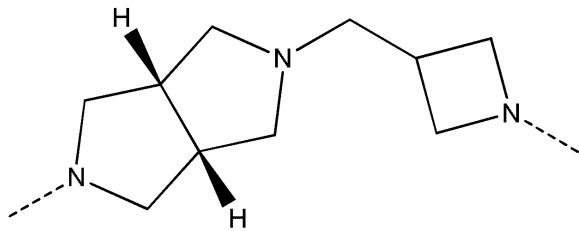
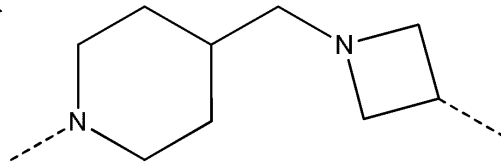
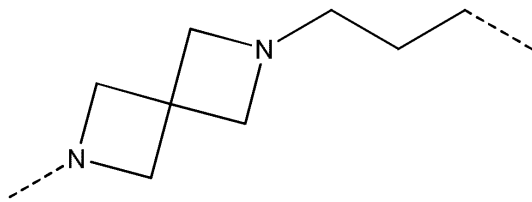
50



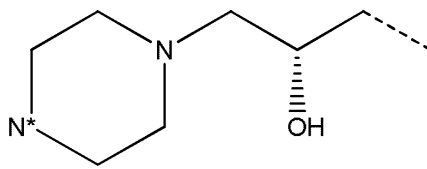
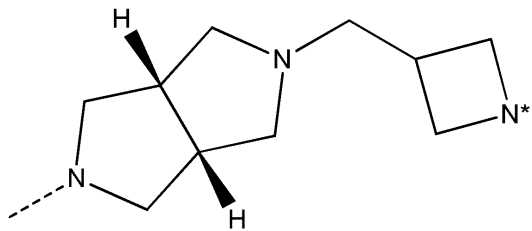
10



20

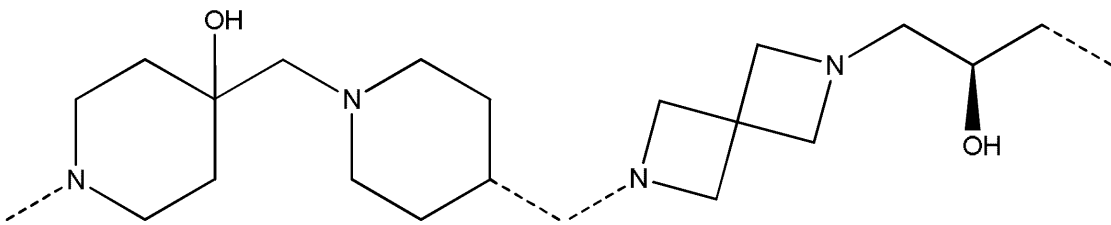
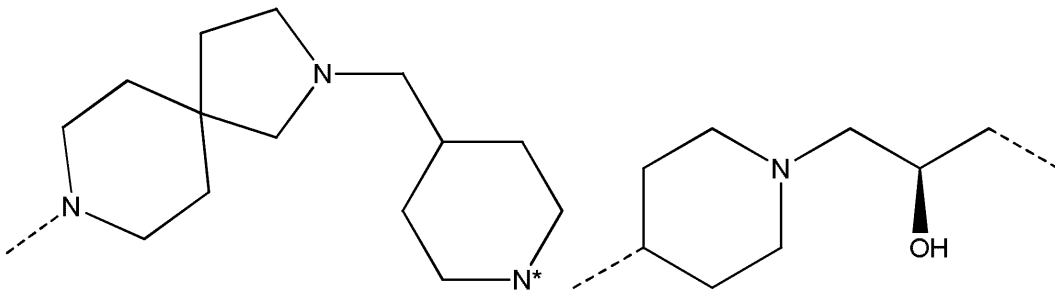
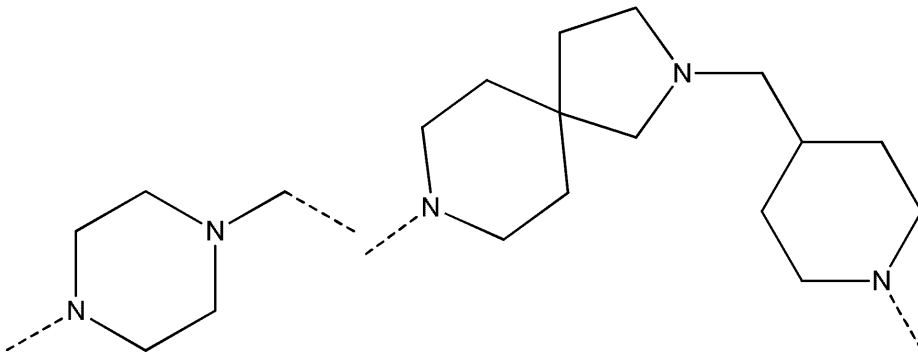
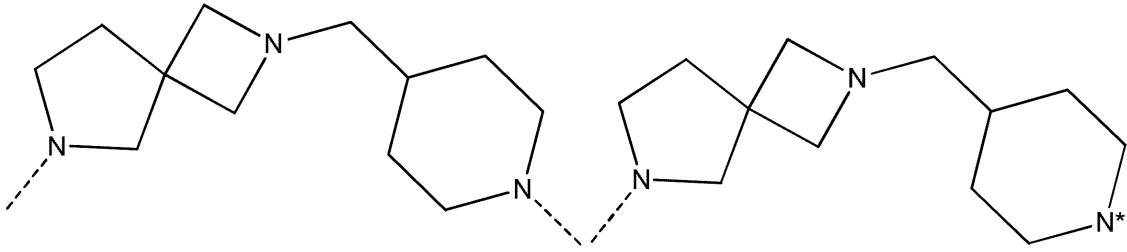
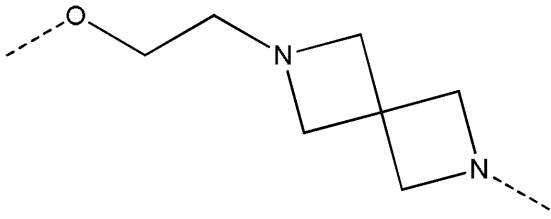


30



40

50



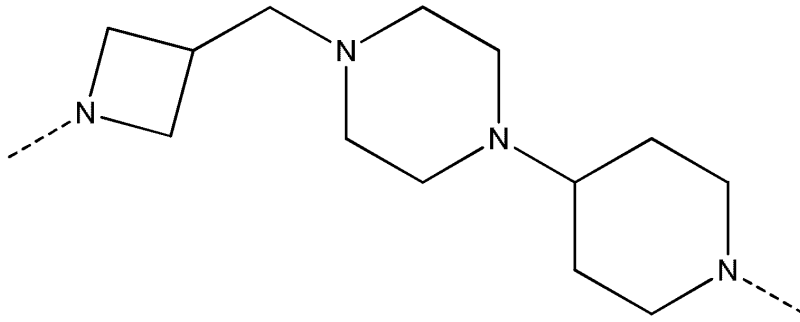
10

20

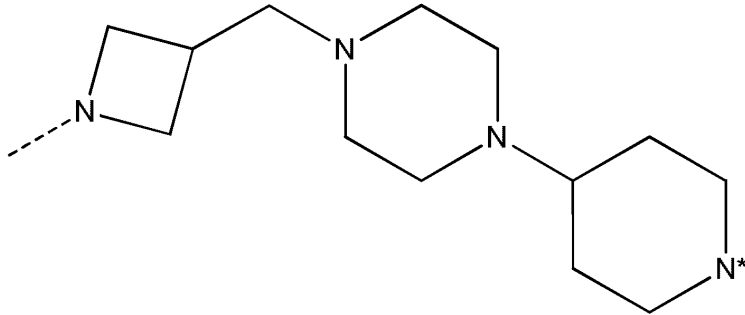
30

40

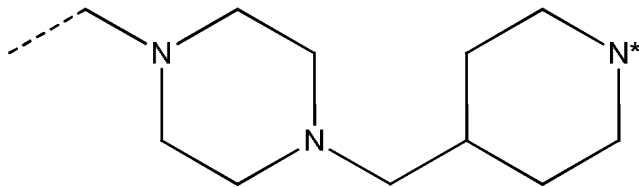
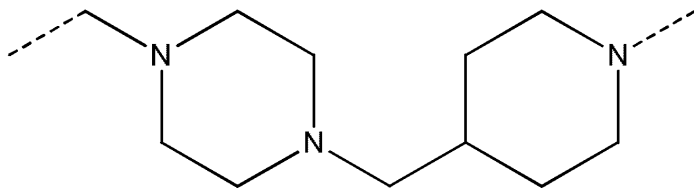
50



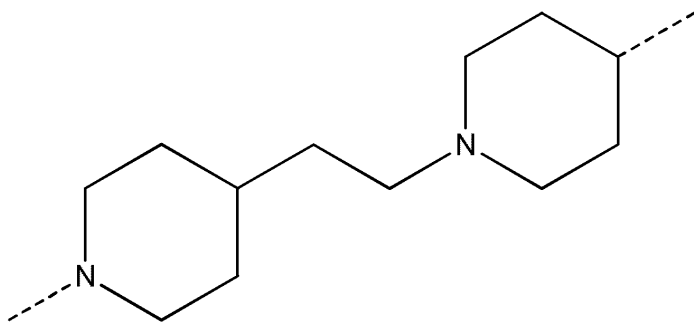
10



20



30



40

からなる群から選択される構造を含み、式中、
【化58】



が、前記CLM又はPTMに共有結合されている部位を示し、

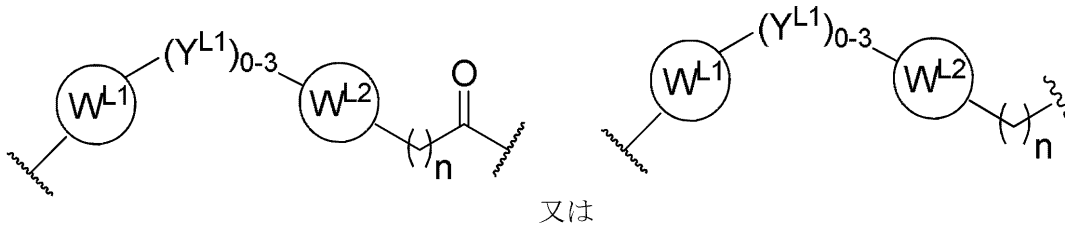
*は、CLM若しくはPTMに共有結合されているか、又はCLM若しくはPTMと共有されている原子である部位を示す。ある特定の実施形態では、リンカー(L)は、上記に列挙される構造の任意のサブセットを含む。

50

【 0 1 2 2 】

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、リンカー（L）は、以下に示される構造である。

【化 5 9】



10

から選択される構造を含み、式中、

W^{L1} 及び W^{L2} は各々、独立して、非存在、 R^Q で任意に置換された 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 8 員環であり、各 R^Q は、独立して、H、ハロ、OH、CN、 CF_3 、任意に置換された直鎖若しくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意に置換された直鎖若しくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルコキシであるか、又は 2 つの R^Q 基は、それらが付着している原子と一緒にされて、0 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 8 員環系を形成し、

Y^{L1} は各々、独立して、結合、任意に置換された直鎖若しくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、かつ任意に 1 つ以上の C 原子が O 又は $NR^{Y^{L1}}$ で置き換えられているもの、任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルケン、かつ任意に 1 つ以上の C 原子が O で置き換えられているもの、任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキン、かつ任意に 1 つ以上の C 原子が O で置き換えられているもの、又は任意に置換された直鎖若しくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルコキシであり、

20

$R^{Y^{L1}}$ は、H、又は任意に置換された直鎖若しくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

n は、0 ~ 10 であり、

【化 6 0】



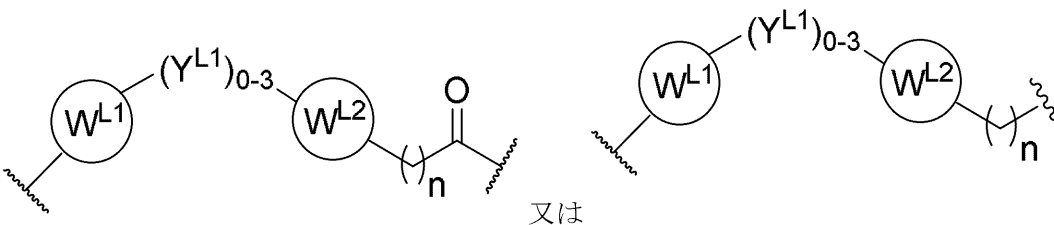
は、PTM 又は ULM 部分への付着点を示す。

30

【 0 1 2 3 】

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、リンカー（L）は、以下に示される構造である。

【化 6 1】



40

から選択される構造を含み、式中、

W^{L1} 及び W^{L2} は各々、独立して、非存在、任意に R^Q で置換されたピペラジン、ピペリジン、モルホリンであり、各 R^Q は、独立して、H、-Cl、-F、OH、CN、 CF_3 、任意に置換された直鎖若しくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えば、メチル、エチル）、任意に置換された直鎖若しくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ）であり、

Y^{L1} は各々、独立して、結合、任意に置換された直鎖若しくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、かつ任意に 1 つ以上の C 原子が O 又は $NR^{Y^{L1}}$ で置き換えられているもの、任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルケン、かつ任意に 1 つ以上の C 原子が O で置き換えられている

50

もの、任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキン、かつ任意に1つ以上のC原子がOで置き換えられているもの、又は任意に置換された直鎖若しくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルコキシであり、

$R^{Y L 1}$ は、H、又は任意に置換された直鎖若しくは分岐 $C_1 \sim 6$ アルキル（例えば、メチル、エチル）であり、

n は、0 ~ 10 であり、

【化62】

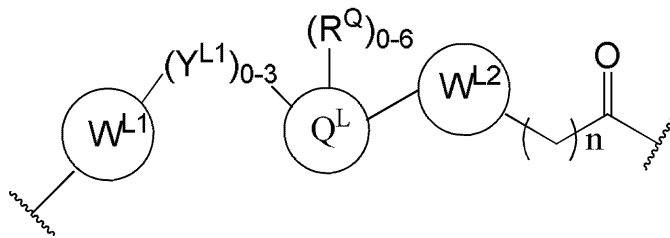


は、PTM又はULM部分への付着点を示す。

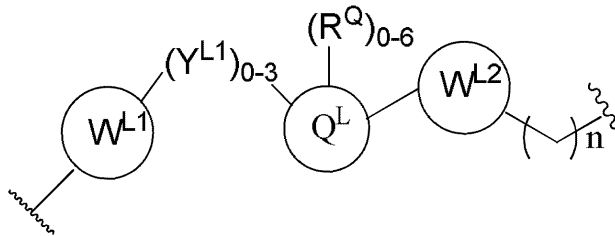
【0124】

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、リンカー(L)は、以下に示される構造である。

【化63】



又は



から選択される構造を含み、式中、

$W^{L 1}$ 及び $W^{L 2}$ は各々、独立して、非存在、アリール、ヘテロアリール、環状、複素環式、1つ以上のC原子がO若しくは $NR^{Y L 1}$ で置き換えられる $C_1 \sim 6$ アルキル、任意に1つ以上のC原子がOで置き換えられる $C_1 \sim 6$ アルケン、任意に1つ以上のC原子がOで置き換えられる $C_1 \sim 6$ アルキン、二環式、ニアリール、二ヘテロアリール、又は二複素環式であり、各々、 R^Q で任意に置換され、各 R^Q は、独立して、H、ハロ、OH、CN、 CF_3 、ヒドロキシル、ニトロ、 $C-CH$ 、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、任意に置換された直鎖若しくは分岐 $C_1 \sim 6$ アルキル、任意に置換された直鎖若しくは分岐 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、任意に置換された $OC_1 \sim 3$ アルキル（例えば、1つ以上の-Fによって任意に置換された）、OH、 NH_2 、 $NR^{Y 1} R^{Y 2}$ 、CNであるか、又は2つの R^Q 基が、それらが付着している原子と一緒にされて、0 ~ 4 個のヘテロ原子を含む4 ~ 8 員環系を形成し、

$Y^{L 1}$ は各々、独立して、結合、 $NR^{Y L 1}$ 、O、S、 $NR^{Y L 2}$ 、 $CR^{Y L 1} R^{Y L 2}$ 、 $C=O$ 、 $C=S$ 、SO、 SO_2 、任意に置換された直鎖若しくは分岐 $C_1 \sim 6$ アルキル、かつ任意に1以上のC原子がOと置き換えられるもの、任意に置換された直鎖若しくは分岐 $C_1 \sim 6$ アルコキシであり、

Q^L は、任意に架橋され、任意に0 ~ 6 個の R^Q で置換された、0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する3 ~ 6 員脂環式環、二環式環又は芳香環であり、各 R^Q は、独立して、H、任意に置換された直鎖若しくは分岐 $C_1 \sim 6$ アルキル（例えば、1つ以上のハロによって任意

10

20

30

40

50

に置換された、 $C_1 \sim 6$ アルコキシル)であるか、又は2つの R^Q 基は、それらが付着している原子と一緒にされて、0~2個のヘテロ原子を含む3~8員環系を形成し、

R^{Y^L1} 、 R^{Y^L2} は各々、独立して、H、OH、任意に置換された直鎖若しくは分岐 $C_1 \sim 6$ アルキル(例えば、1つ以上のハロによって任意に置換された、 $C_1 \sim 6$ アルコキシル)であるか、又は R^1 、 R^2 は、それらが付着している原子と一緒にされて、0~2個のヘテロ原子を含む3~8員環系を形成し、

n は、0~10であり、

【化64】



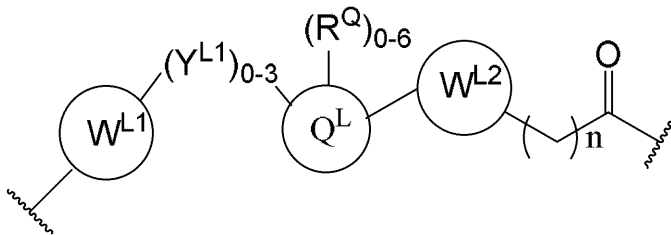
10

は、PTM又はULM部分への付着点を示す。

【0125】

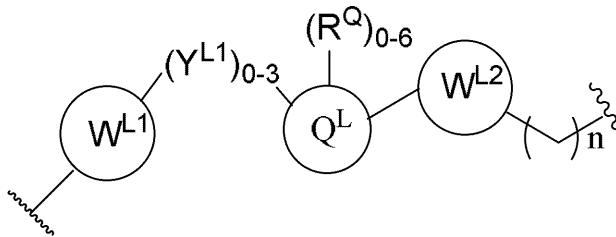
本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、リンカー(L)は、以下に示される構造である。

【化65】



20

又は



30

から選択される構造を含み、式中、

W^{L1} 及び W^{L2} は各々、独立して、非存在、シクロヘキサン、シクロペンタン、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、かつ任意に1つ以上のC原子がO又は NR^{Y^L1} と置き換えられるもの、 $C_1 \sim 6$ アルケンであり、かつ任意に1つ以上のC原子がOと置き換えられるもの、 $C_1 \sim 6$ アルケンであり、かつ任意に1つ以上のC原子がOと置き換えられるもの、又は $C_1 \sim 6$ アルキンであり、かつ1つ以上のC原子がOと置き換えられるものであり、各々が R^Q で任意に置換され、各 R^Q は、H、-Cl、-F、OH、CN、 CF_3 、ヒドロキシル、任意に置換された直鎖若しくは分岐 $C_1 \sim 6$ アルキル(例えば、メチル、エチル)、又は任意に置換された直鎖若しくは分岐 $C_1 \sim 6$ アルコキシであり、

40

Y^{L1} は各々、独立して、結合、 NR^{Y^L1} 、O、 $CR^{Y^L1}R^{Y^L2}$ 、 $C=O$ 、任意に置換された直鎖若しくは分岐 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、かつ任意に1つ以上のC原子がO又は NR^{Y^L1} と置き換えられるもの、任意に置換された $C_1 \sim 6$ アルケンであり、かつ任意に1つ以上のC原子がOと置き換えられるもの、任意に置換された $C_1 \sim 6$ アルキン、かつ任意に1つ以上のC原子がOと置き換えられるもの、又は任意に置換された直鎖若しくは分岐 $C_1 \sim 6$ アルコキシであり、

Q^L は、任意に0~6個の R^Q で置換された3~6員複素環式、複素二環式、又はヘテロアリーール環であり、各 R^Q は、独立して、H、又は任意に置換された直鎖若しくは分岐

50

C₁ ~ C₆アルキル（例えば、1つ以上の八口によって任意に置換された、C₁ ~ C₆アルコキシル）であり、

R^{YL1}、R^{YL2}は各々、独立して、H、任意に置換された直鎖若しくは分岐C₁ ~ C₆アルキル（例えば、メチル、エチル、1つ以上の八口によって任意に置換された、C₁ ~ C₆アルコキシル）であり、

nは、0 ~ 10であり、

【化66】



は、PTM又はULM部分への付着点を示す。

【0126】

例示的なPTM

本開示の一態様では、PTM基（RTM基とも称される）は、標的タンパク質、RAF、又はV600E及び/若しくはG466Vを有するB-Raf変異体などのその変異型に結合する。

【0127】

以下に記載される組成物は、本発明に従って使用され得るRAF結合部分（例えば、V600変異B-Raf結合部分又はB-Raf G466V結合部分）のメンバーを例示する。これらの結合部分は、野生型B-Rafタンパク質、又はV600変異及び/若しくはG466V変異を有する変異型B-RafなどのRAFタンパク質を動員するために、好ましくは、化学連結基を通してユビキチンリガーゼ結合部分（例えば、CLM）に連結され、ユビキチン化及び後続の分解のためにユビキチンリガーゼに近接して存在する。

【0128】

ある特定の文脈では、「標的タンパク質」という用語は、レトロウイルスがん遺伝子に関連するセリン/トレオニン特異的タンパク質キナーゼであり、ユビキチン化及び分解される標的タンパク質である、RAFタンパク質又はキナーゼ（A-Raf、B-Raf、又はC-Rafなど）を指すために使用される。いくつかの文脈では、「標的タンパク質」という用語は、野生型RAF（例えば、B-RAF）タンパク質を指すために使用される。他の文脈では、「標的タンパク質」という用語は、野生型RAFと比較して増加したキナーゼ活性を有するRAF変異タンパク質、又は野生型B-Rafタンパク質と比較して増加したキナーゼ活性を有するB-Raf変異タンパク質、若しくはV600E、V600K、V600D、R461I、I462S、G463E、G463V、G465A、G465E、G465V、G466V、G468A、G468E、N580S、E585K、D593V、F594L、G595R、L596V、T598I、V599D、V599E、V599K、V599R、A727V、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される1つ以上の変異を有するB-Rafタンパク質などのRAFタンパク質の変異型を指すために使用される。

【0129】

本明細書に記載される態様又は実施形態のうちのいずれかでは、PTMは、野生型B-RafへのPTM結合と比較して、V600変異（例えば、V600E、V600K、若しくはV600D）及び/又はG466V変異である少なくとも1つの変異を有する、B-Rafタンパク質に選択的又は優先的に結合する小分子である。本明細書に記載される態様又は実施形態のうちのいずれかでは、PTMは、V600変異（例えば、V600E、V600K、若しくはV600D）及び/又はG466Vである少なくとも1つの変異を有するB-Rafタンパク質に選択的に結合することが可能な小分子であり、V600変異及び/又はG466V変異である少なくとも1つの変異を有するB-Rafタンパク質に向けた選択性は、野生型B-Rafと比較して少なくとも1 ~ 60倍（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、

10

20

30

40

50

31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50倍)である。本明細書に記載される態様又は実施形態のうちのいずれかでは、PTMは、V600変異(例えば、V600E、V600K、若しくはV600D)、及び/又はG466V変異である少なくとも1つの変異を有するB-Rafタンパク質に結合する小分子であり、V600変異及び/又はG466V変異である少なくとも1つの変異を有するB-Rafタンパク質に向けた選択性は、野生型B-Rafと比較して少なくとも1~1000倍(例えば、1、5、10、20、50、100、200、300、400、500、600、700、800、900倍)である。

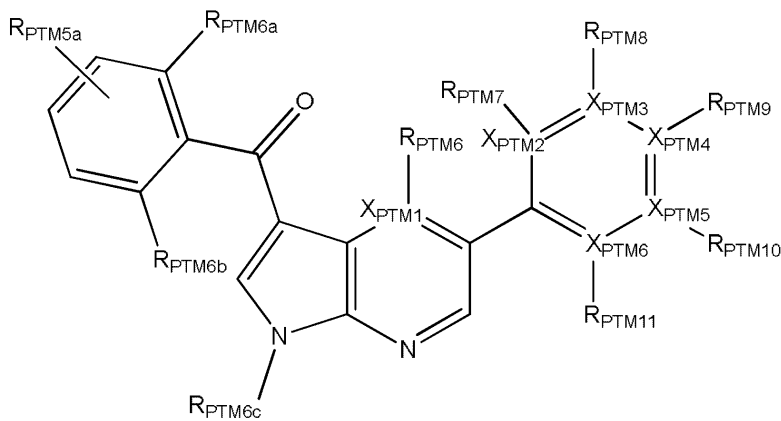
【0130】

本明細書に記載される組成物は、これらのPTMの使用を例示する。

【0131】

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、PTMは、化学構造である。

【化67】

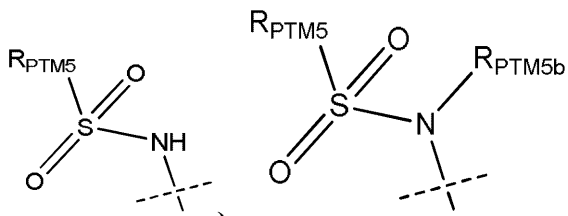


によって表され、式中、

XPTM1、XPTM2、XPTM3、XPTM4、XPTM5及びXPTM6は各々、独立して、CH又はNから選択され、

RPTM5aは、結合、任意に置換されたアミン、任意に置換されたアミド(例えば、アルキル基、メチル基、エチル基、プロピル基、又はブチル基で任意に置換される)、H

【化68】



-NHCO)RPTM5からなる群から選択され、

RPTM5は、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、-NRPTM5cRPTM5d、

10

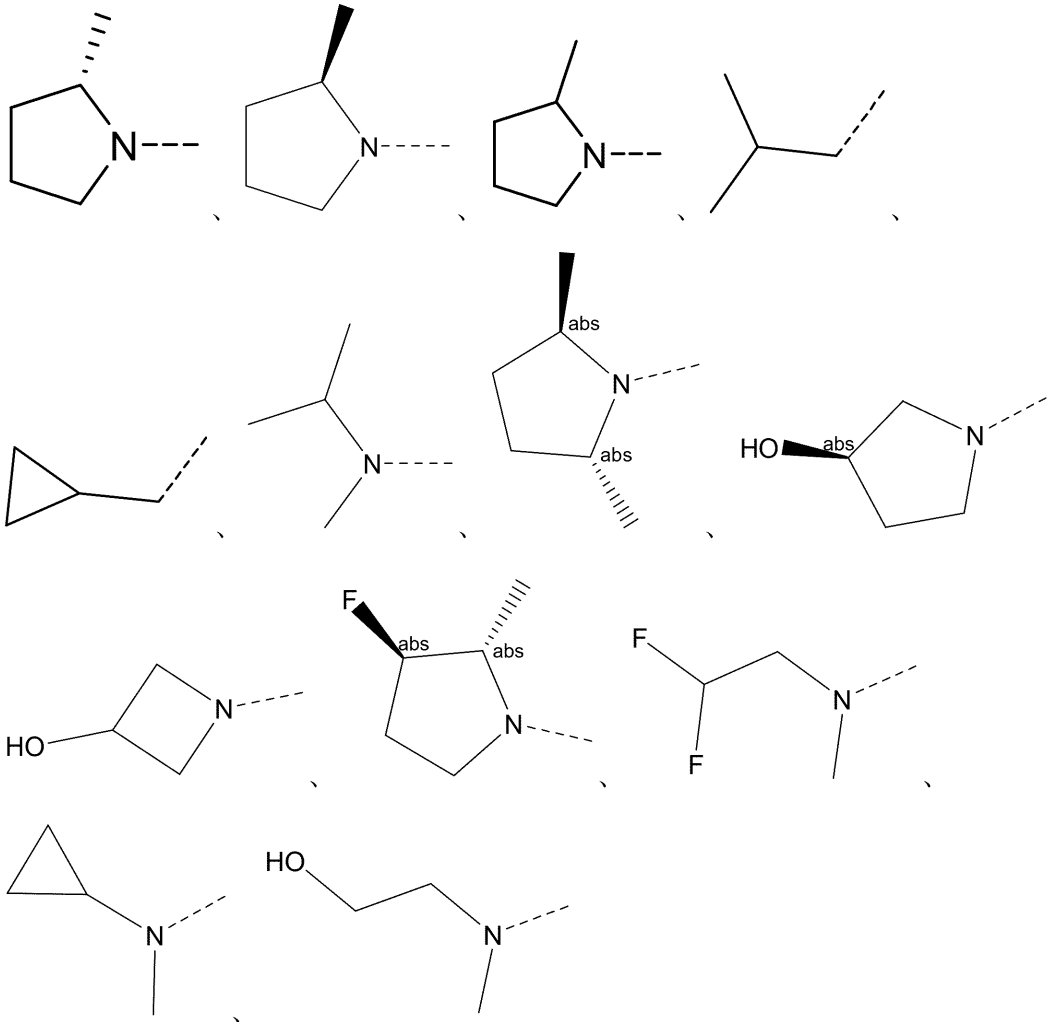
20

30

40

50

【化 6 9】



10

20

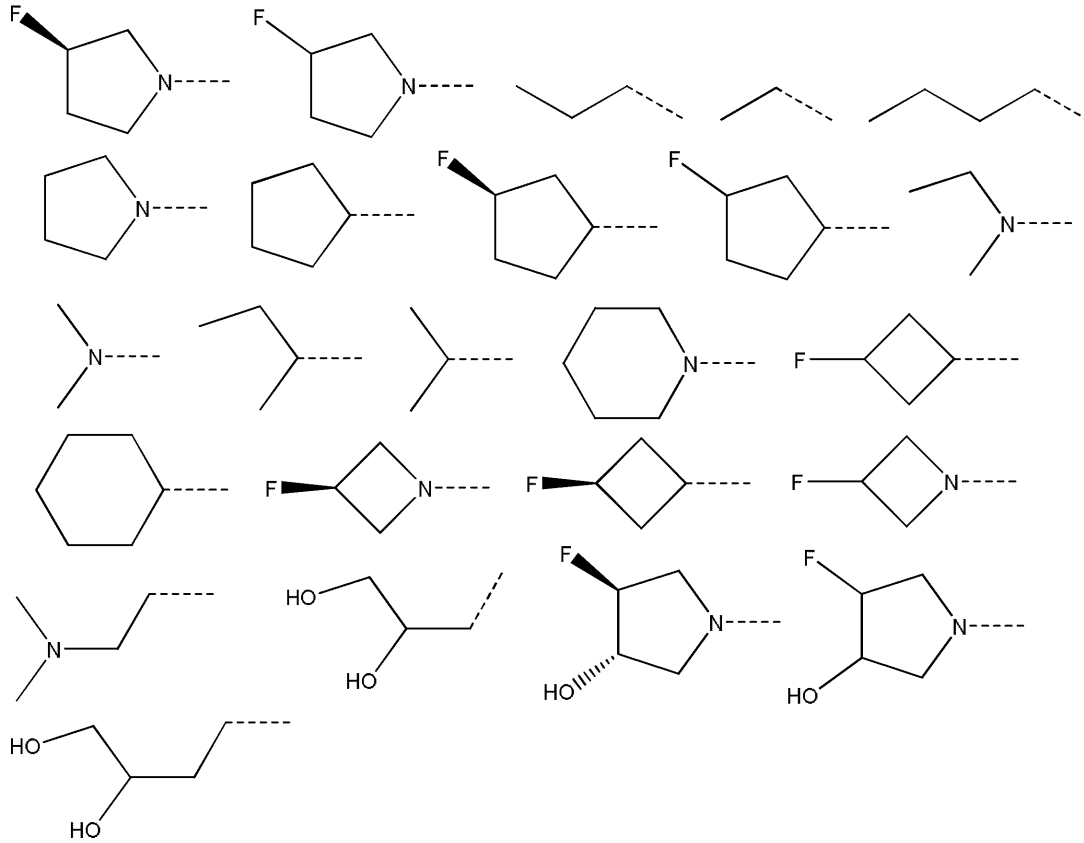
30

からなる群から選択され、

40

50

【化70】



10

20

R_{PTM5b} は、水素、又は直鎖若しくは分岐C1～C4アルキル（例えば、メチル若しくはエチル）であり、

R_{PTM6a} 及び R_{PTM6b} は各々、独立して、水素、ハロゲン、又は任意に置換された直鎖若しくは分岐C1～C6アルキルから選択され、

R_{PTM6} は、非存在、水素、ハロゲン、アリール、メチル、エチル、 OCH_3 、 $NHCH_3$ 、又は $M1-CH_2-CH_2-M2$ であり、 $M1$ は、 CH_2 、 O 及び NH であり、 $M2$ は、水素、アルキル、環状アルキル、アリール又は複素環であり、

30

R_{PTM6c} は、水素、又は直鎖若しくは分岐C1～C4アルキル（例えば、メチル若しくはエチル）であり、

R_{PTM7} は、非存在、水素、ハロゲン、アリール、メチル、エチル、 OCH_3 、 $NHCH_3$ 、又は $M1-CH_2-CH_2-M2$ であり、 $M1$ は、 CH_2 、 O 又は NH であり、 $M2$ は、水素、アルキル、環状アルキル、アリール又は複素環であり、

R_{PTM8} 、 R_{PTM9} 又は R_{PTM10} は、独立して、非存在、水素、ハロゲン、アリール、ヘテロアリール、アルキル、シクロアルキル、複素環、メチル、エチル、 OCH_3 、 $NHCH_3$ 又は $M1-CH_2-CH_2-M2$ からなる群から選択され、 $M1$ は、 CH_2 、 O 及び NH であり、 $M2$ は、水素、アルキル、環状アルキル、アリール又は複素環であり、

40

R_{PTM11} は、非存在、水素、ハロゲン、メチル、エチル、 OCH_3 、 $NHCH_3$ 、又は $M1-CH_2-CH_2-M2$ であり、 $M1$ は、 CH_2 、 O 又は NH であり、 $M2$ は、水素、アルキル、環状アルキル、アリール又は複素環であり、

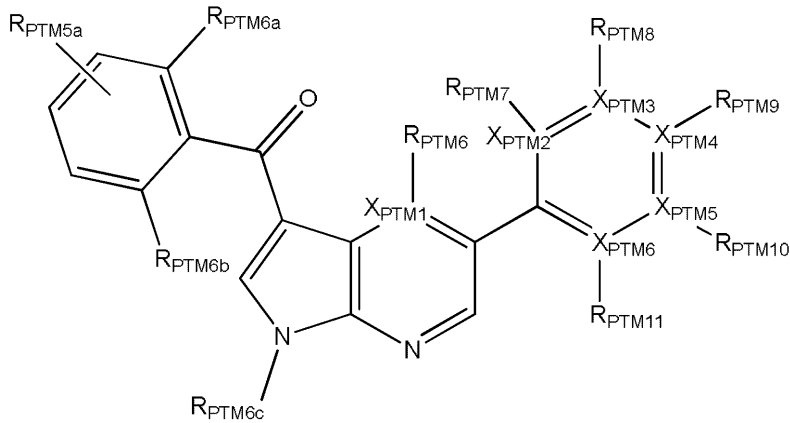
R_{PTM8} 、 R_{PTM9} 、又は R_{PTM10} のうちの少なくとも1つは、化学リンカー基（L）若しくはCLMに共有結合されるように修飾されるか、又は R_{PTM8} 、 R_{PTM9} 、及び R_{PTM10} のうちの2つは、化学リンカー基（L）若しくはCLMに共有結合されている多環式（例えば、二環式）融合環を形成するように修飾される。

【0132】

50

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、P T Mは、化学構造である。

【化 7 1】



10

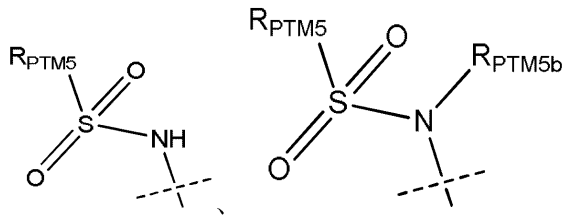
によって表され、式中、

X P T M 1、X P T M 2、X P T M 3、X P T M 4、X P T M 5 及び X P T M 6 は各々、独立して、C H 又は N から選択され、

R P T M 5 a は、結合、任意に置換されたアミン、任意に置換されたアミド（例えば、アルキル基、メチル基、エチル基、プロピル基、又はブチル基で任意に置換される）、H

20

【化 7 2】



- N H C (O) R P T M 5 からなる群から選択され、

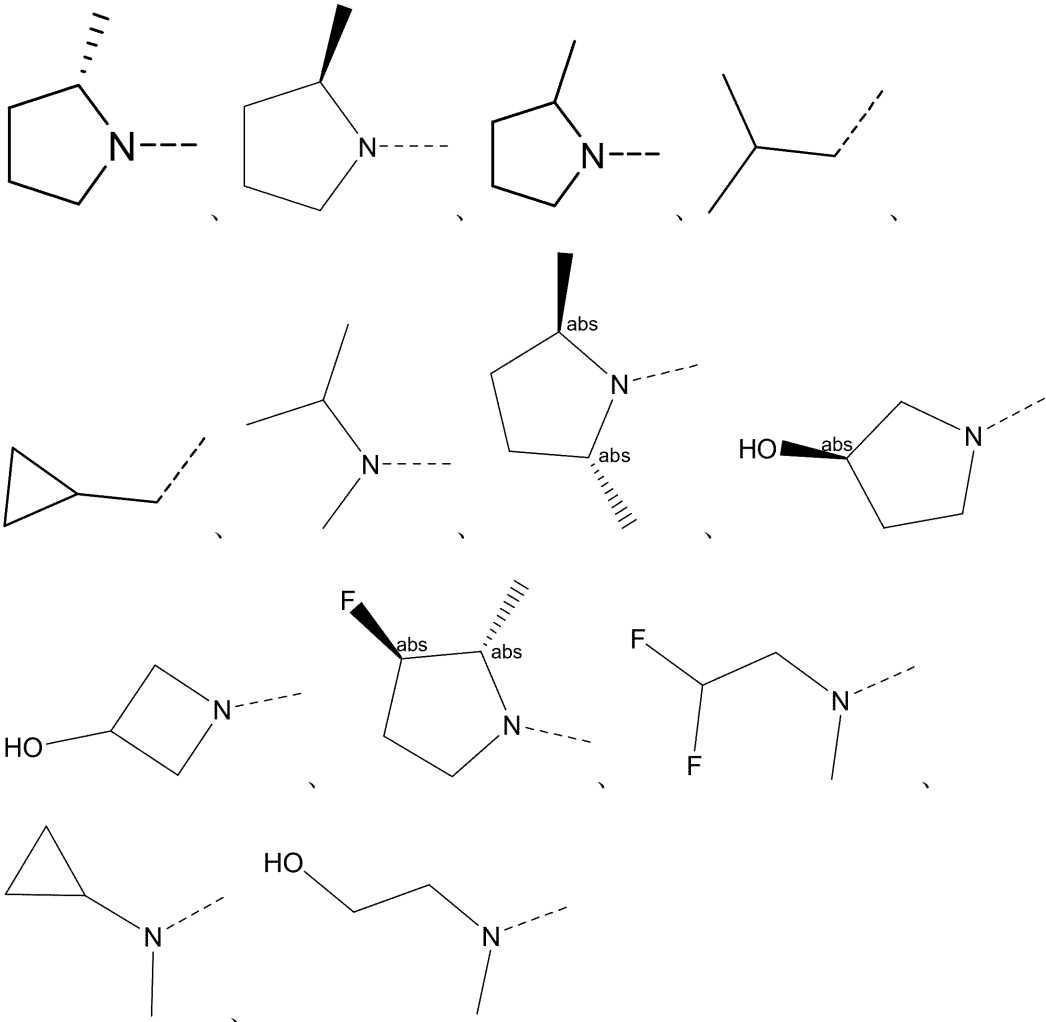
30

R P T M 5 は、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、- N R P T M 5 c R P M T 5 d、

40

50

【化 7 3】



10

20

30

からなる群から選択され、

40

50

水素、アルキル、環状アルキル、アリール又は複素環であり、

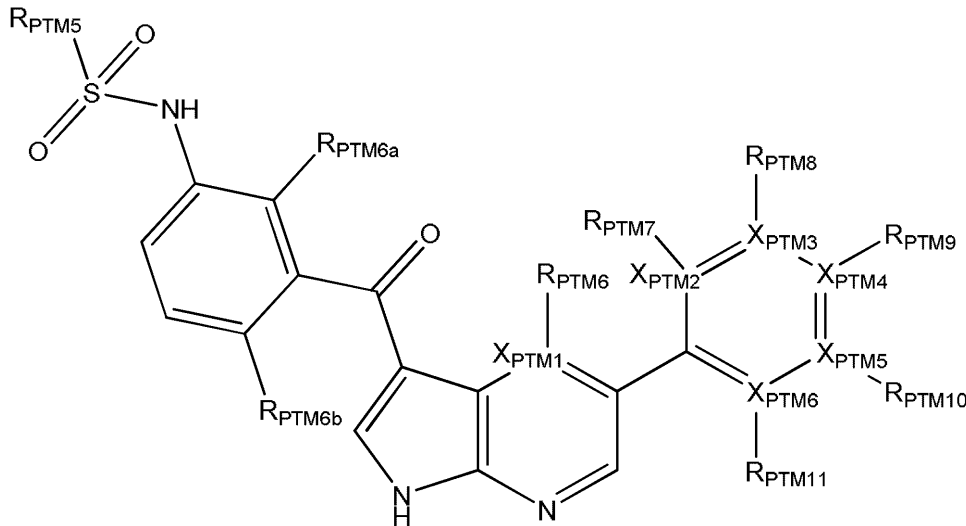
R_{PTM12} 及び R_{PTM13} は各々、独立して、非存在（結合）、水素、若しくは $C1 \sim C3$ アルキル（例えば、メチル若しくはエチル）であるか、又は R_{PTM12} 、 R_{PTM13} 、及びそれらが付着している窒素は、ハロゲン（例えば、 F 、 Cl 、若しくは Br ）及び $C1 \sim C3$ アルキル（例えば、メチル若しくはエチル）から選択される 1 つ若しくは 2 つの基で任意に置換された 5 ~ 7 員（例えば、6 員）ヘテロシクロアルキルを形成し、
 R_{PTM8} 、 R_{PTM9} 、又は R_{PTM10} のうちの少なくとも 1 つは、化学リンカー基（ L ）若しくは CLM に共有結合されるように修飾されるか、又は R_{PTM8} 、 R_{PTM9} 、及び R_{PTM10} のうちの 2 つは、化学リンカー基（ L ）若しくは CLM に共有結合されている多環式（例えば、二環式）融合環を形成するように修飾される。

10

【0133】

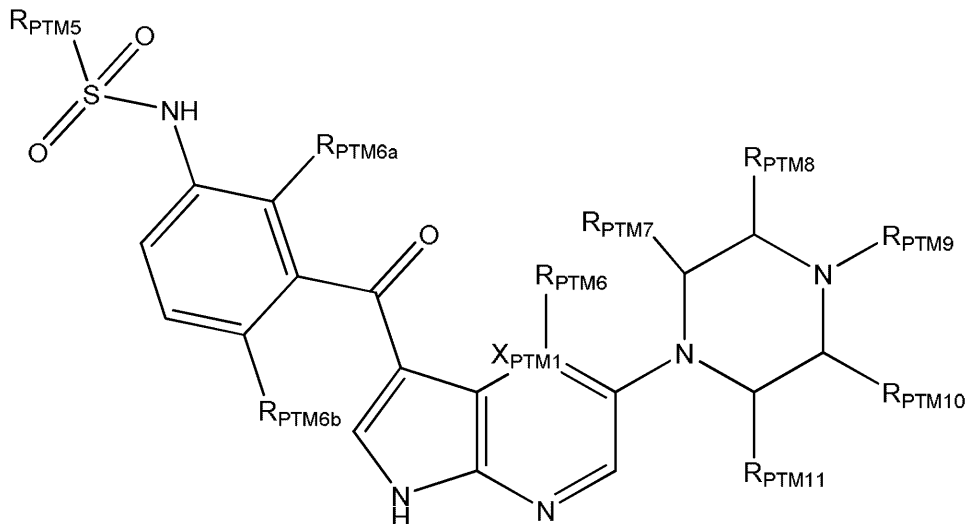
本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、 PTM は、化学構造である。

【化75】



20

又は



30

40

によって表され、式中、 R_{PTM5} 、 R_{PTM6a} 、 R_{PTM6b} 、 R_{PTM6} 、 R_{PTM7} 、 R_{PTM8} 、 R_{PTM9} 、 R_{PTM10} 、 R_{PTM11} は、本明細書に記載されるとおりである。

【0134】

いくつかの実施形態では、 R_{PTM9} が共有結合位置であるとき、 R_{PTM7} 及び R_{PTM

50

M₈は、R_{P_TM₇}及びR_{P_TM₈}が付着している環と二環式基を形成する方法で、共有結合を介してともに接続され得る。

【0135】

他の実施形態では、R_{P_TM₈}が共有結合位置であるとき、R_{P_TM₉}及びR_{P_TM₁₀}は、R_{P_TM₉}及びR_{P_TM₁₀}が付着している環と二環式基を形成する方法で、共有結合を介してともに接続され得る。

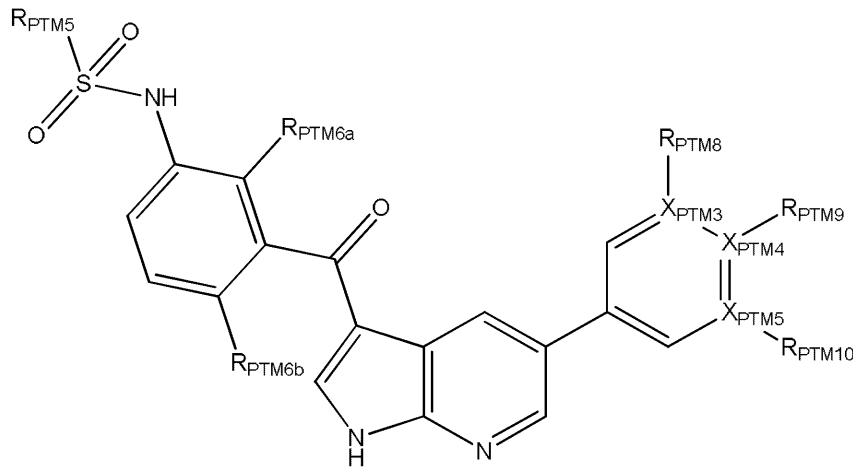
【0136】

更なる実施形態では、R_{P_TM₁₀}が共有結合位置であるとき、R_{P_TM₈}及びR_{P_TM₉}は、R_{P_TM₈}及びR_{P_TM₉}が付着している環と二環式基を形成する方法で、共有結合を介して互いに接続され得る。

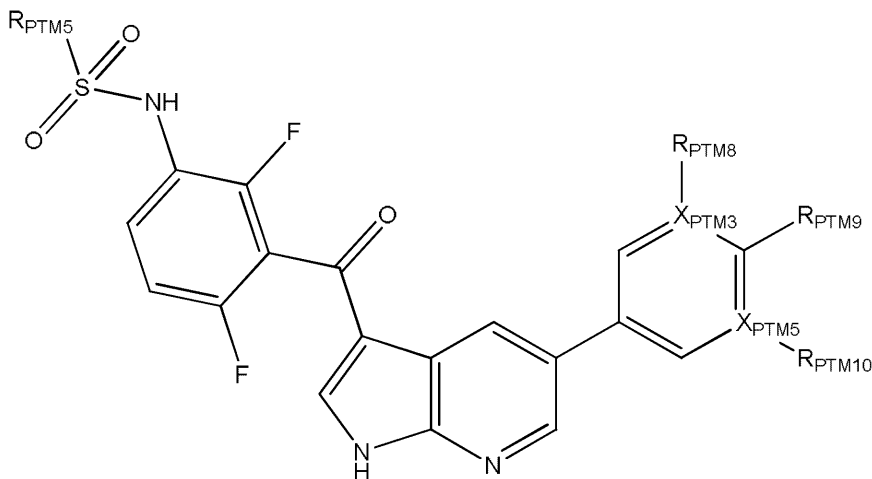
【0137】

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、P_TMは、化学構造である。

【化76】



、又は



によって表され、式中、

X_{P_TM₃}、X_{P_TM₄}、X_{P_TM₅}は、独立して、C_H又はNから選択され、
R_{P_TM₅}は、
任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、

10

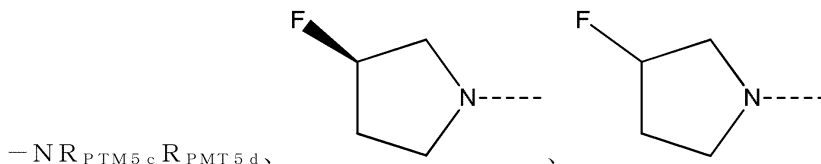
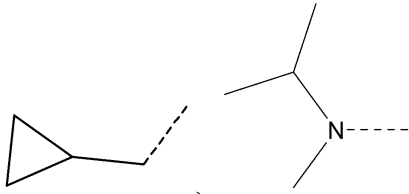
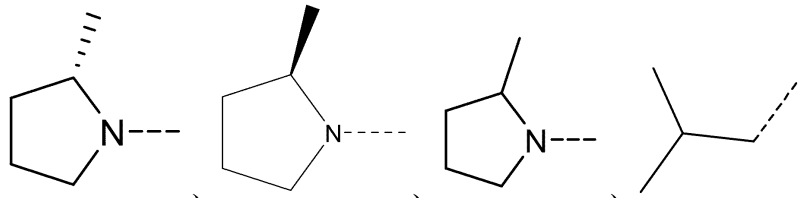
20

30

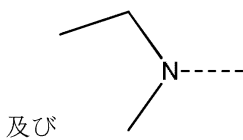
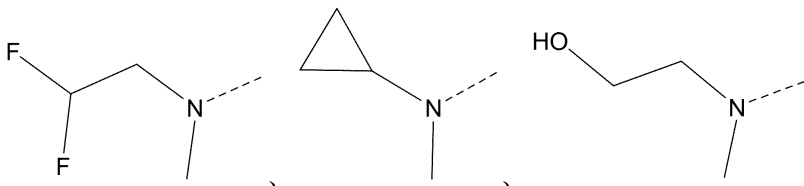
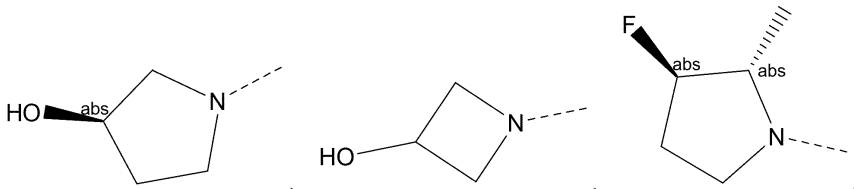
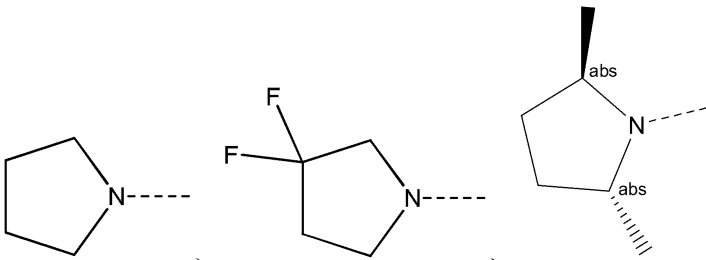
40

50

【化 7 7】



—NR_{P_{TM5c}}R_{P_{TM5d}}、



及び

からなる群から選択され、R_{P_{TM5c}}及びR_{P_{TM5d}}は各々、独立して、任意に置換されたアルキル（例えば、1つ、2つ、若しくは3つのハロゲン又はヒドロキシルで任意に置換された）から選択され、又はR_{P_{TM5c}}、R_{P_{TM5d}}、及びそれらが付着している窒素は、任意に置換された4～6員ヘテロシクロアルキル（例えば、1つ、2つ、若しくは3つのハロゲンで任意に置換された、任意に置換された5員ヘテロシクロアルキル、又はそれらの組み合わせ）を形成し、

R_{P_{TM6a}}及びR_{P_{TM6b}}は各々、独立して、ハロゲン、C₁～C₃アルコキシ、又はC₁～C₃アルキル（例えば、メチル若しくはエチル）であり、

R_{P_{TM8}}は、非存在（結合）、水素、ハロゲン（例えば、F、Cl、若しくはBr）

10

20

30

40

50

、又はC 1 ~ C 3アルキル（例えば、メチル若しくはエチル）であり、

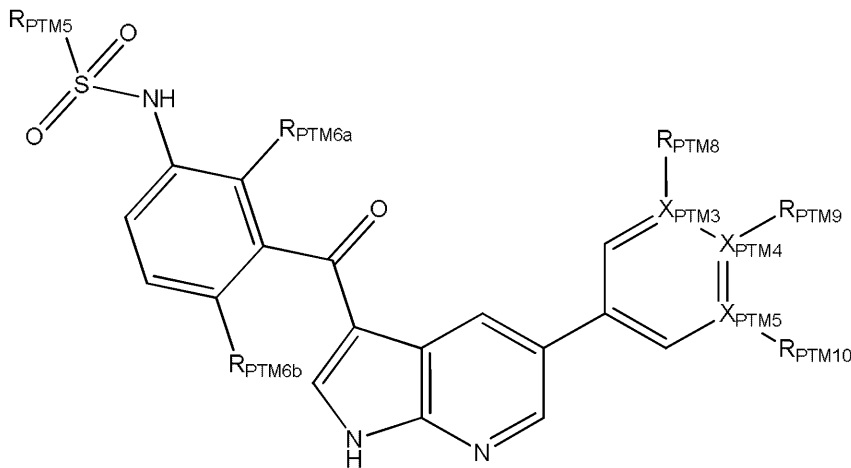
R_{P T M 9}及びR_{P T M 10}は各々、独立して、非存在（結合）、水素、ハロゲン（例えば、F、Cl、若しくはBr）、CN、NHCH₃、又はC 1 ~ C 3アルキル（例えば、メチル若しくはエチル）であるか、又は）、又はR_{P T M 9}、R_{P T M 10}、及びそれらが付着している環は、ハロゲン（例えば、F、Cl、若しくはBr）及びC 1 ~ C 3アルキル（例えば、メチル若しくはエチル）から選択される1つ若しくは2つの基で任意に置換された5 ~ 7員（例えば、6員）シクロアルキル若しくはヘテロシクロアルキルを形成し

R_{P T M 8}、R_{P T M 9}、R_{P T M 10}、又はR_{P T M 9}及びR_{P T M 10}から形成されたシクロアルキル若しくはヘテロシクロアルキルのうちの1つは、化学リンカー基（L）又はC L Mに共有結合されるように修飾される。

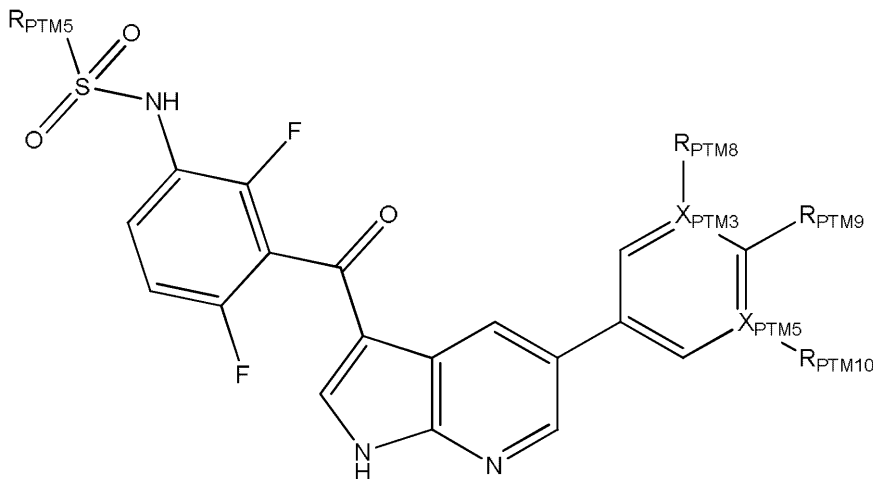
【 0 1 3 8 】

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、P T Mは、化学構造である。

【 化 7 8 】



、又は



によって表され、式中、

X_{P T M 3}、X_{P T M 4}、X_{P T M 5}は、独立して、C H又はNから選択され、

R_{P T M 5}は、

任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、

10

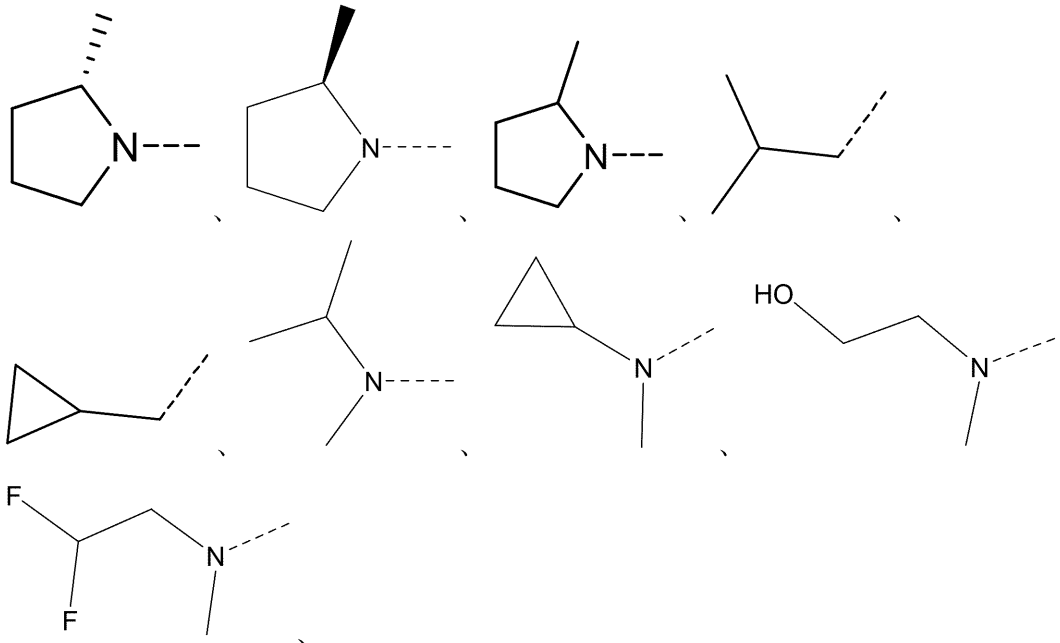
20

30

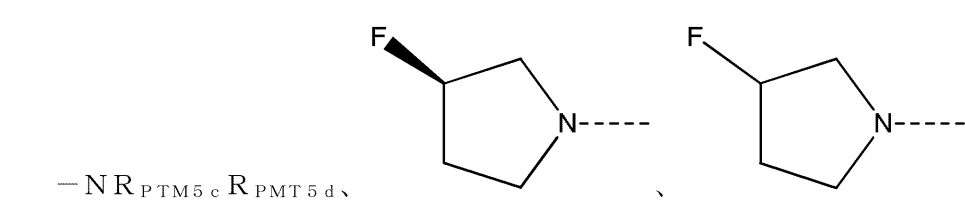
40

50

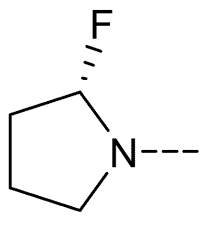
【化 7 9】



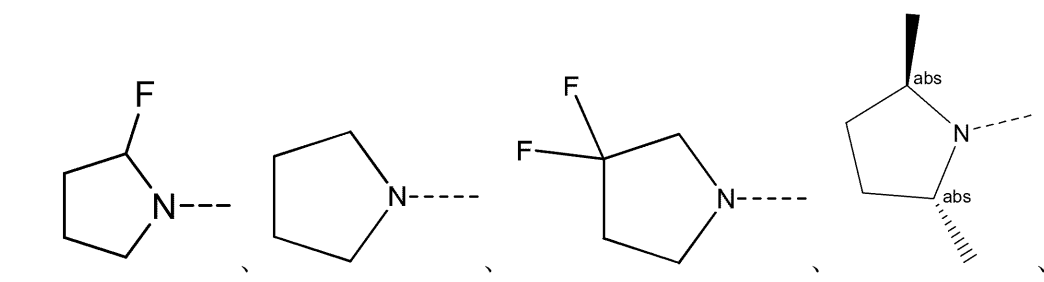
10



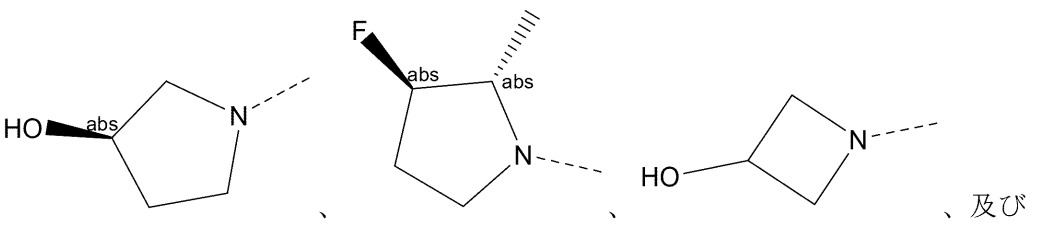
20



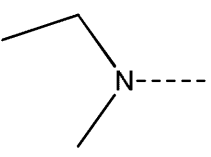
30



40



及び



50

からなる群から選択され、

R_{PTM5c}及びR_{PTM5d}は各々、独立して、任意に置換されたアルキル（例えば、1つ、2つ、若しくは3つのハロゲン又はヒドロキシルで任意に置換された）から選択され、又はR_{PTM5c}、R_{PTM5d}、及びそれらが付着している窒素は、任意に置換された4～6員ヘテロシクロアルキル（例えば、1つ、2つ、若しくは3つのハロゲンで任意に置換された、任意に置換された5員ヘテロシクロアルキル、又はそれらの組み合わせ）を形成し、

R_{PTM6a}及びR_{PTM6b}は各々、独立して、ハロゲン、C₁～C₃アルコキシ、又はC₁～C₃アルキル（例えば、メチル若しくはエチル）であり、

R_{PTM8}は、非存在（結合）、水素、ハロゲン（例えば、F、Cl、若しくはBr）

10

、又はC₁～C₃アルキル（例えば、メチル若しくはエチル）であり、
R_{PTM9}及びR_{PTM10}は各々、独立して、非存在（結合）、水素、ハロゲン（例えば、F、Cl、若しくはBr）、CN、NHCH₃、又はC₁～C₃アルキル（例えば、メチル若しくはエチル）であるか、又は）、又はR_{PTM9}、R_{PTM10}、及びそれらが付着している環は、ハロゲン（例えば、F、Cl、若しくはBr）及びC₁～C₃アルキル（例えば、メチル若しくはエチル）から選択される1つ若しくは2つの基で任意に置換された5～7員（例えば、6員）シクロアルキル若しくはヘテロシクロアルキルを形成し

、
R_{PTM8}、R_{PTM9}、R_{PTM10}、又はR_{PTM9}及びR_{PTM10}から形成されたシクロアルキル若しくはヘテロシクロアルキルのうちの1つは、化学リンカー基（L）又はCLMに共有結合されるように修飾される。

20

【0139】

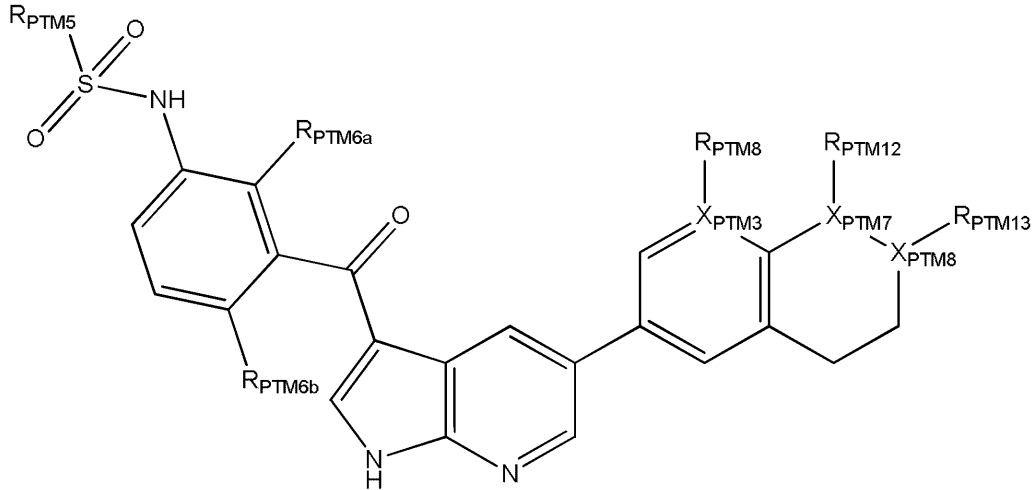
本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、PTMは、化学構造である。

30

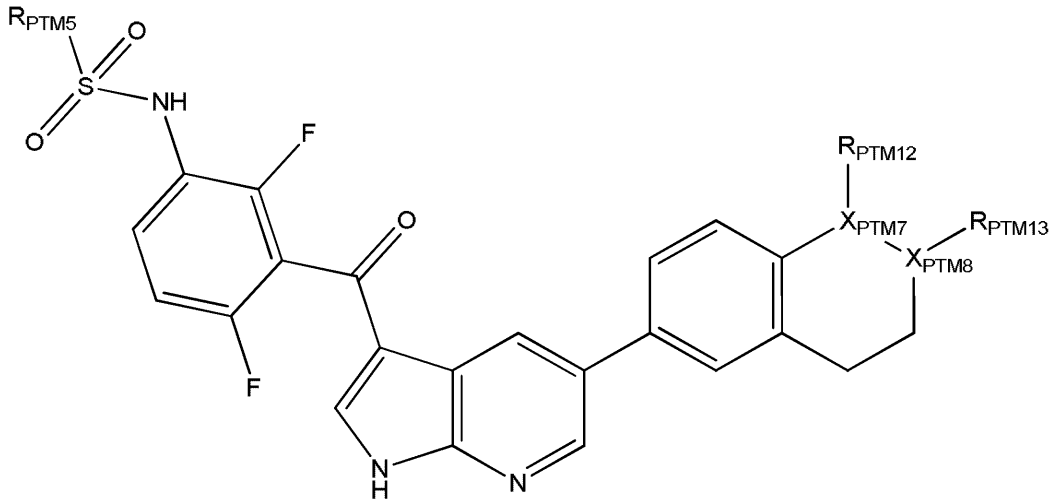
40

50

【化 8 0】



10



20

30

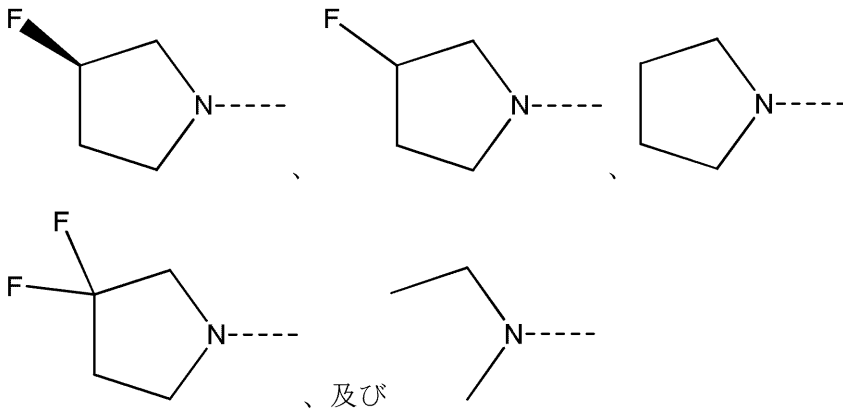
によって表され、式中、

X_{PTM3} 、 X_{PTM7} 、及び X_{PTM8} は、独立して、 CH 及び N から選択され、

R_{PTM5} は、

- $NR_{PTM5c}R_{PMT5d}$ 、

【化 8 1】



40

からなる群から選択され、

R_{PTM5c} 及び R_{PMT5d} は各々、独立して、任意に置換されたアルキル（例えば、1つ、2つ、若しくは3つのハロゲン又はヒドロキシルで任意に置換された）から選択さ

50

れ、又は R_{PTM5c} 、 R_{PTM5d} 、及びそれらが付着している窒素は、任意に置換された 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル（例えば、1つ、2つ、若しくは3つのハロゲンで任意に置換された、任意に置換された 5 員ヘテロシクロアルキル、又はそれらの組み合わせ）を形成し、

R_{PTM6a} 及び R_{PTM6b} は各々、独立して、ハロゲン又は C 1 ~ C 3 アルキル（例えば、メチル若しくはエチル）であり、

R_{PTM8} は、非存在（結合）、水素、ハロゲン（例えば、F、Cl、若しくは Br）、又は C 1 ~ C 3 アルキル（例えば、メチル若しくはエチル）であり、

R_{PTM12} は、非存在（結合）、水素、ハロゲン（例えば、F、Cl、若しくは Br）、又は C 1 ~ C 3 アルキル（例えば、メチル若しくはエチル）であり、

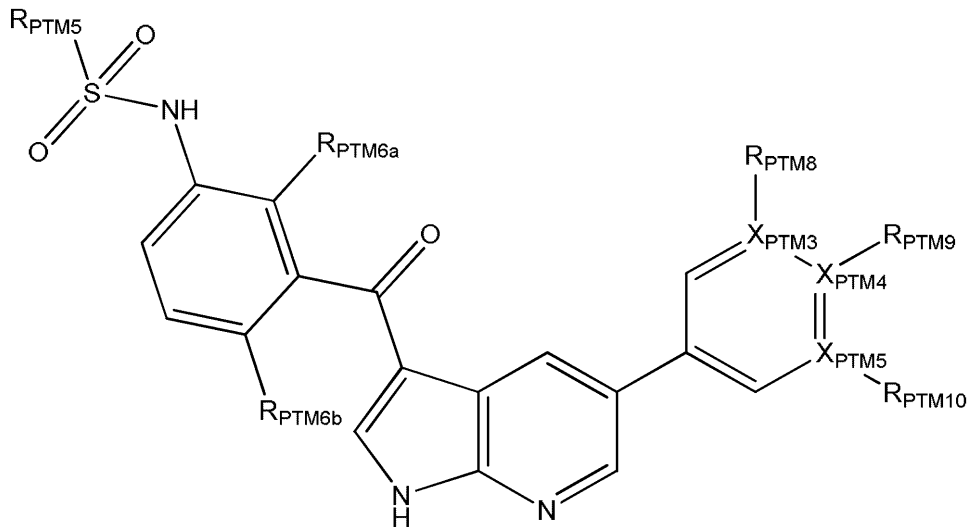
R_{PTM13} は、非存在（結合）、水素、ハロゲン（例えば、F、Cl、若しくは Br）、又は C 1 ~ C 3 アルキル（例えば、メチル若しくはエチル）であり、

R_{PTM8} 、 R_{PTM12} 、又は R_{PTM13} のうちの 1 つは、化学リンカー基（L）又は CLM に共有結合されるように修飾される。

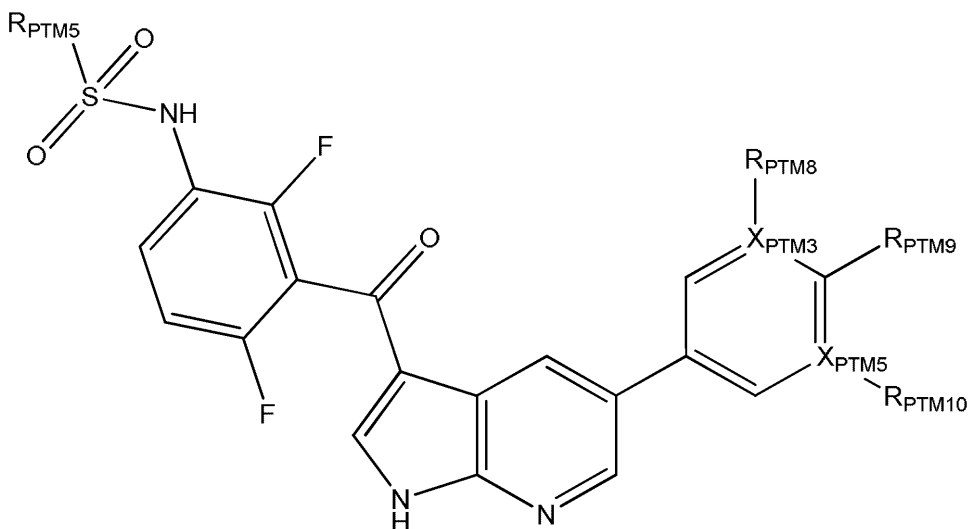
【0140】

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、PTMは、化学構造である。

【化82】



又は



によって表され、式中、 R_{PTM5} 、 R_{PTM6a} 、 R_{PTM6b} 、 R_{PTM8} 、 R_{PTM8}

10

20

30

40

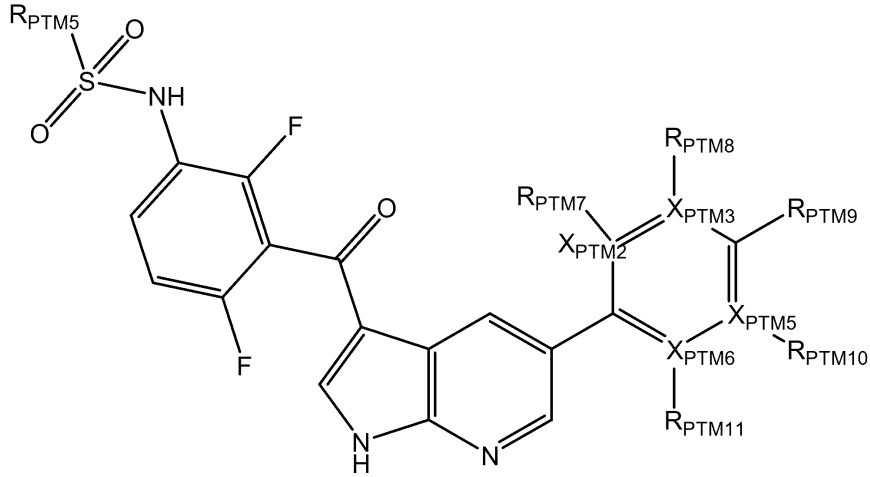
50

、 R_{PTM9} 、 R_{PTM10} 、 X_{PTM3} 、 X_{PTM4} 、及び X_{PTM5} は各々、本明細書に記載される任意の態様若しくは実施形態のとおり個々に定義されるか、又は化学リンカー基(L)若しくはCLMに共有結合されるように修飾される。

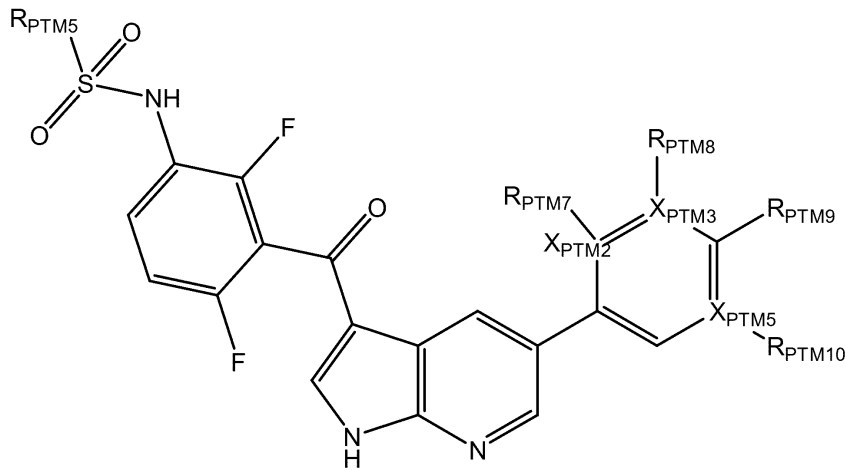
【0141】

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、PTMは、化学構造である。

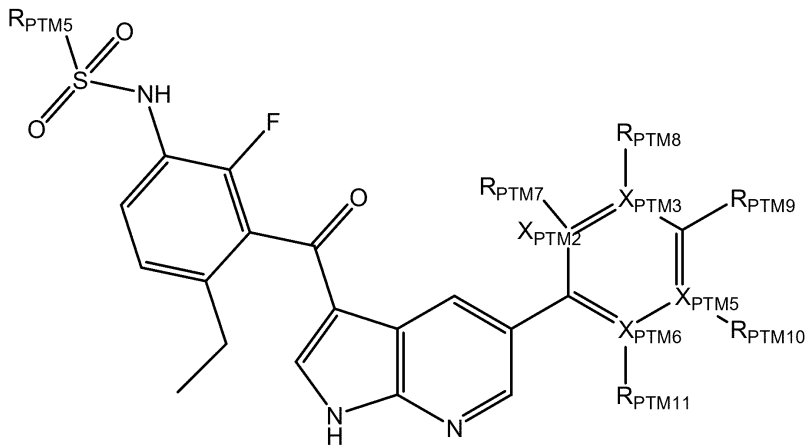
【化83】



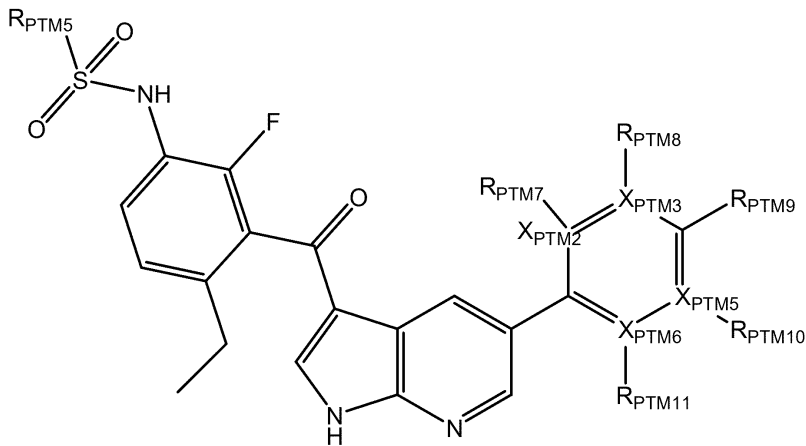
10



20

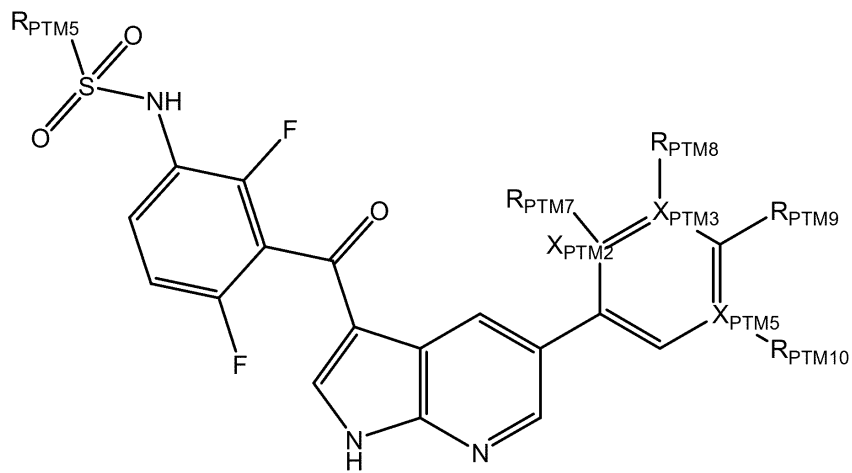
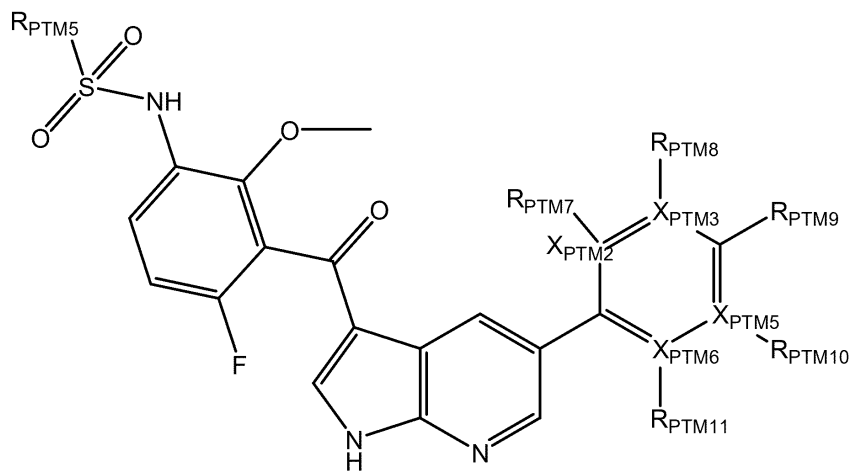
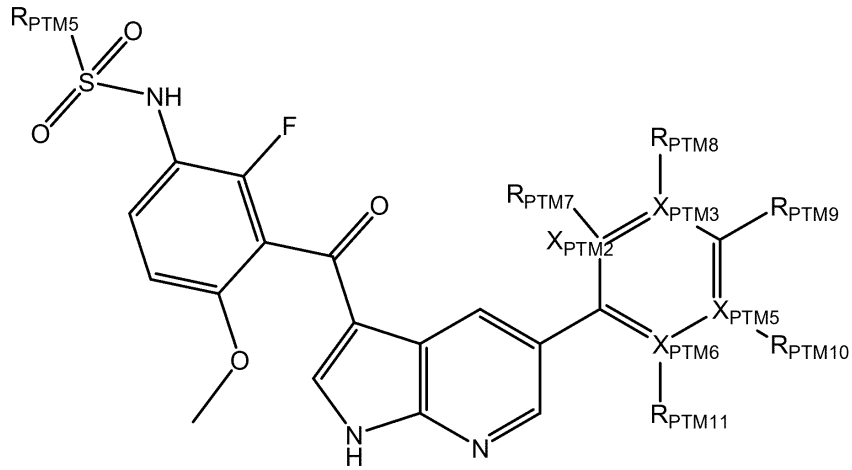


30



40

50



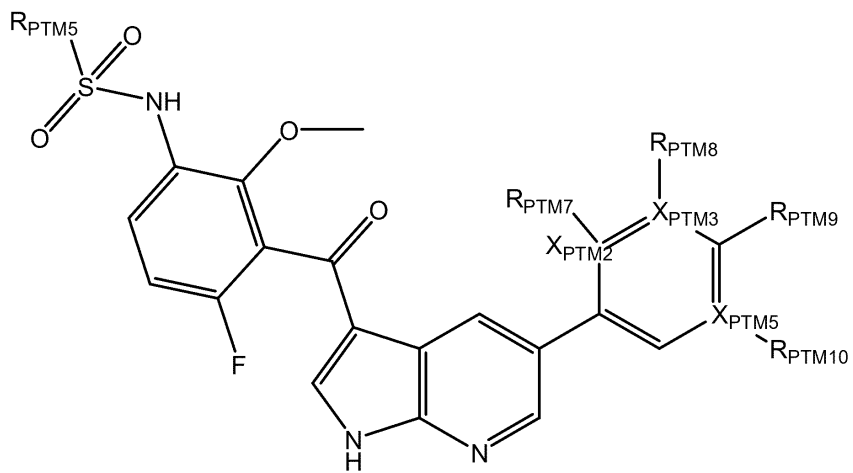
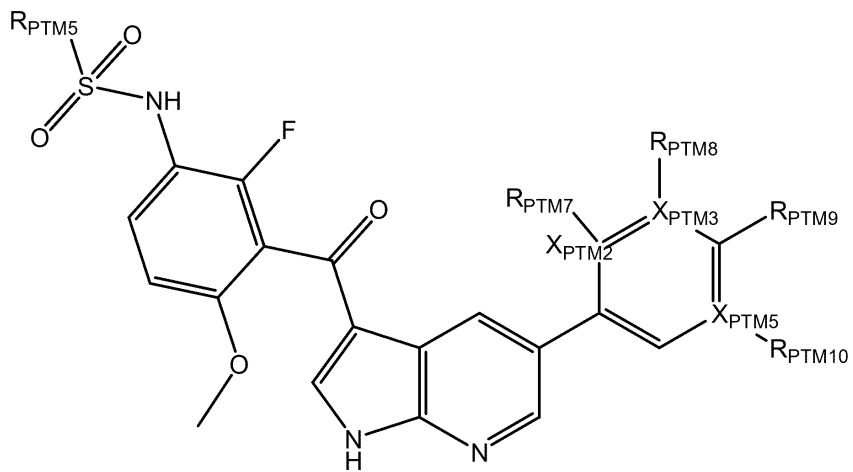
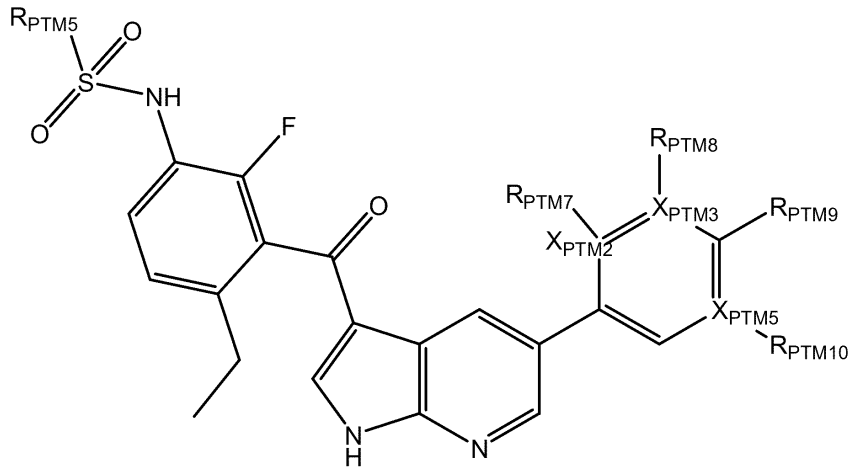
10

20

30

40

50



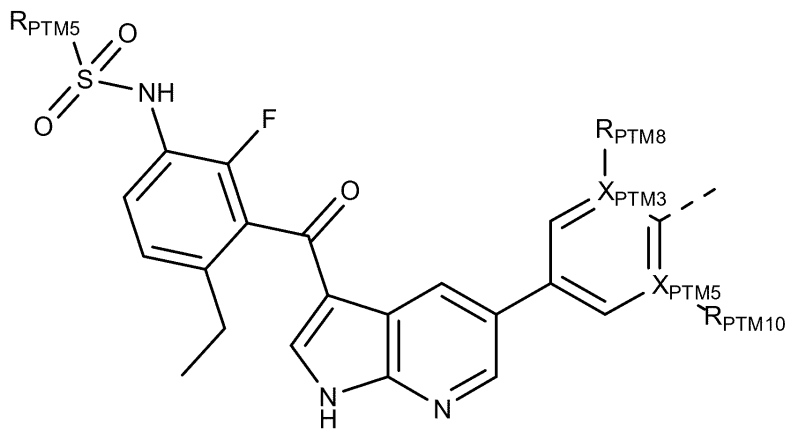
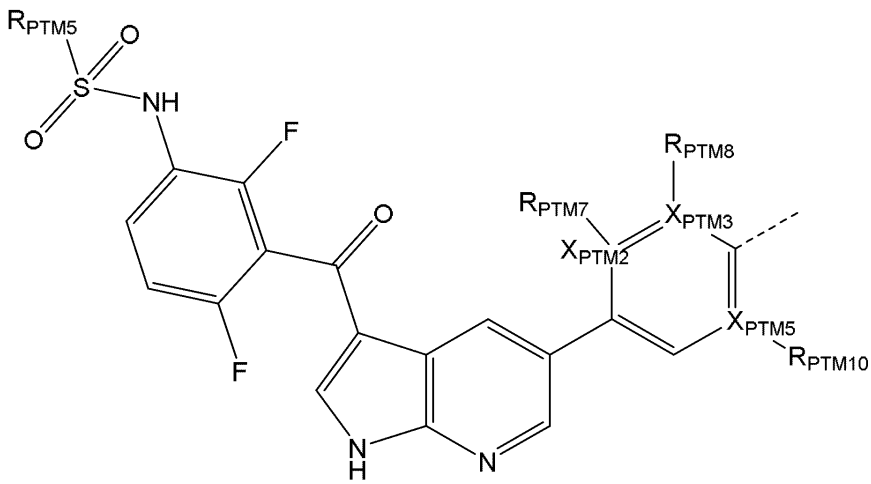
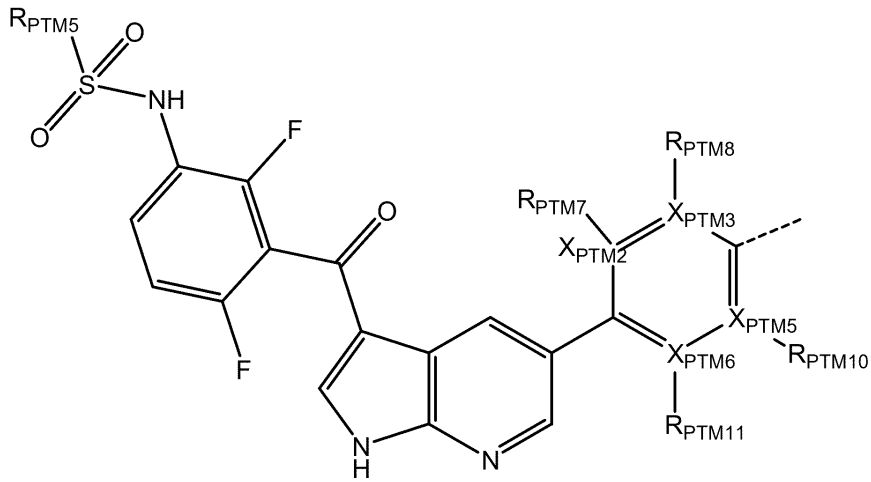
10

20

30

40

50



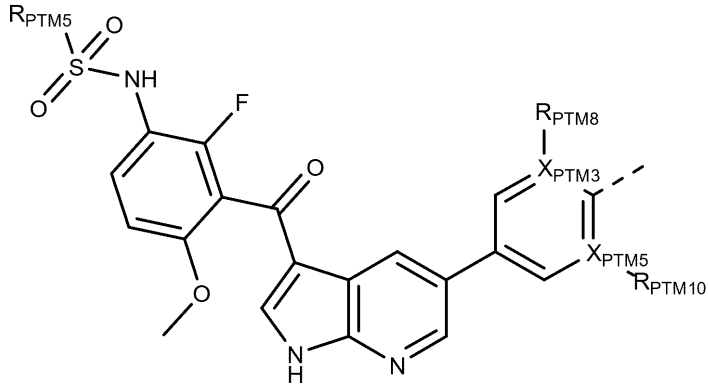
10

20

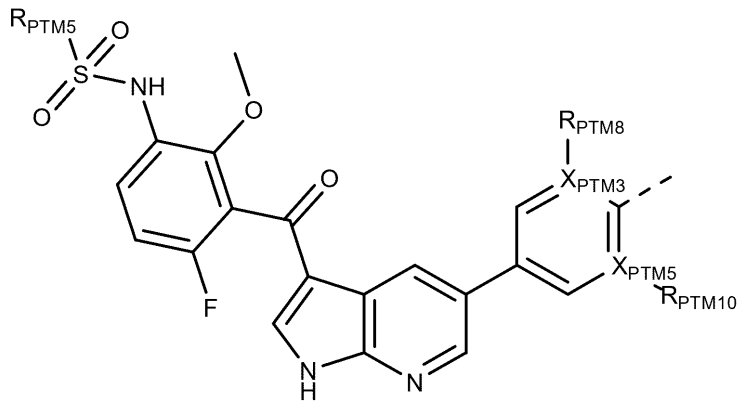
30

40

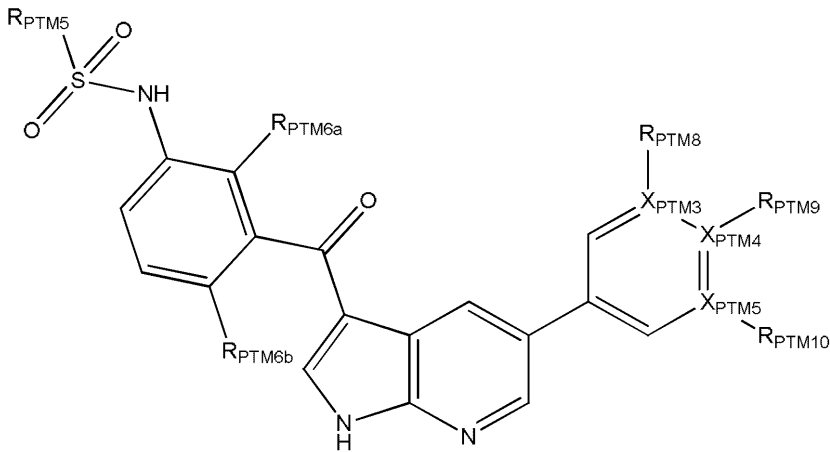
50



10

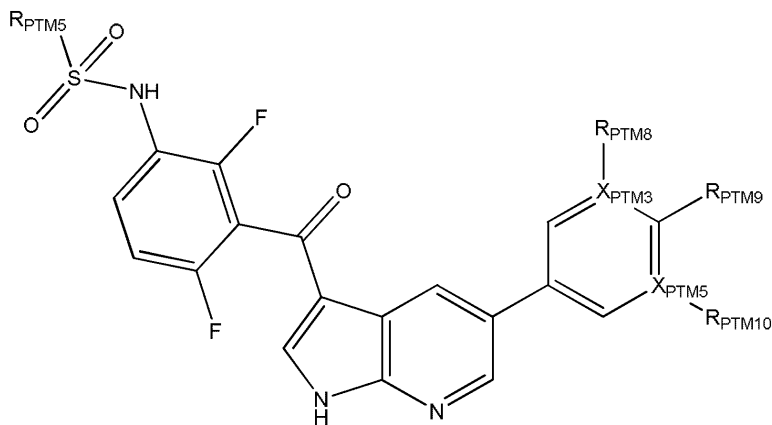


20



30

、又は



40

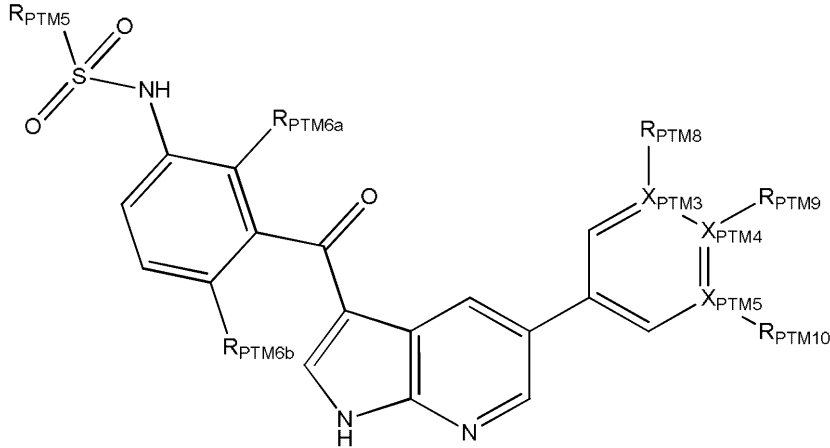
50

によって表され、式中、 R_{PTM5} 、 R_{PTM6a} 、 R_{PTM6b} 、 R_{PTM7} 、 R_{PTM8} 、 R_{PTM9} 、 R_{PTM10} 、 X_{PTM2} 、 X_{PTM3} 、 X_{PTM4} 、 X_{PTM5} 、及び X_{PTM6} は各々、本明細書に記載される任意の態様若しくは実施形態のとおり個々に定義されるか、又は化学リンカー基(L)若しくはCLMに共有結合されるように修飾される。

【0142】

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、PTMは、化学構造である。

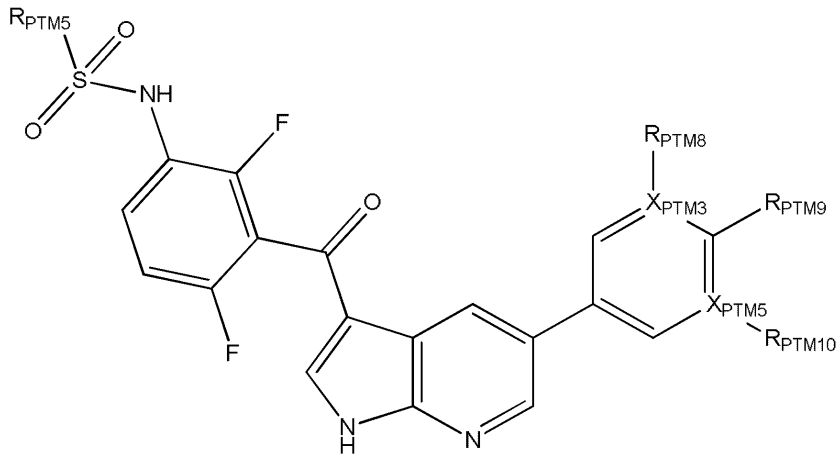
【化84】



10

20

又は



30

によって表され、式中、

X_{PTM3} 及び X_{PTM5} は、独立して、C又はNから選択され、

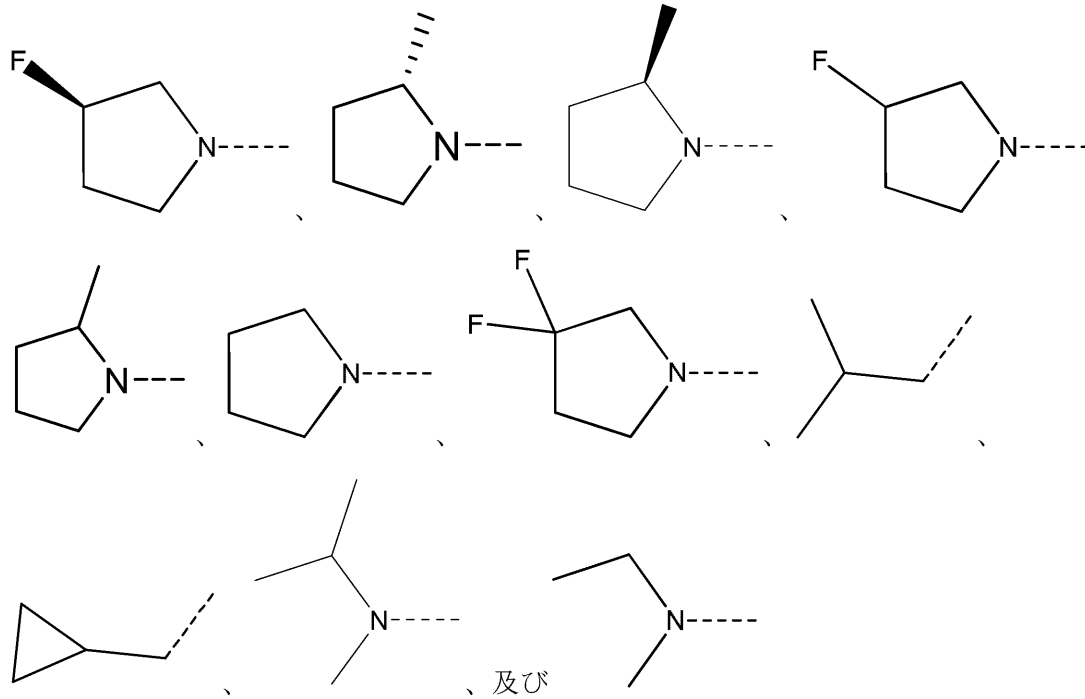
R_{PTM5} は、

任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、 $-NR_{PTM5c}R_{PTM5d}$ 、

40

50

【化 8 5】



10

20

からなる群から選択され、

R_{PTM6a} 及び R_{PTM6b} は各々、独立して、ハロゲン（例えば、F、Cl、又は Br）であり、

R_{PTM8} 、 R_{PTM9} 、又は R_{PTM10} は各々、独立して、非存在（結合）、水素、又はハロゲン（例えば、F、Cl、若しくは Br）からなる群から選択され、

R_{PTM8} 、 R_{PTM9} 、又は R_{PTM10} のうちの 1 つは、化学リンカー基（L）又は CLM に共有結合されるように修飾される。

【0143】

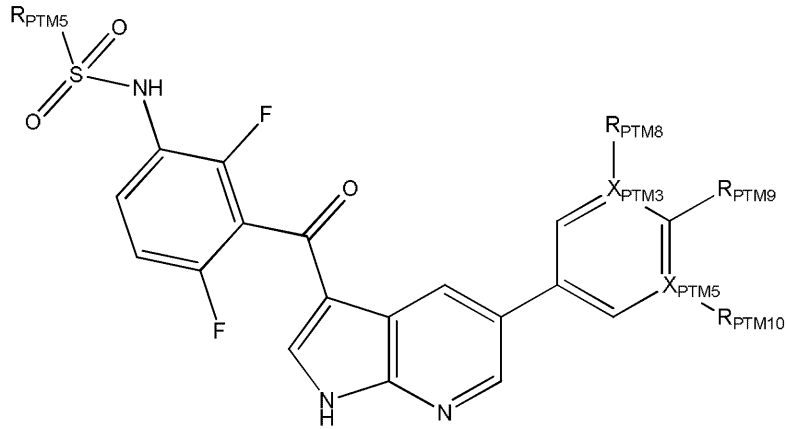
本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、PTMは、化学構造である。

30

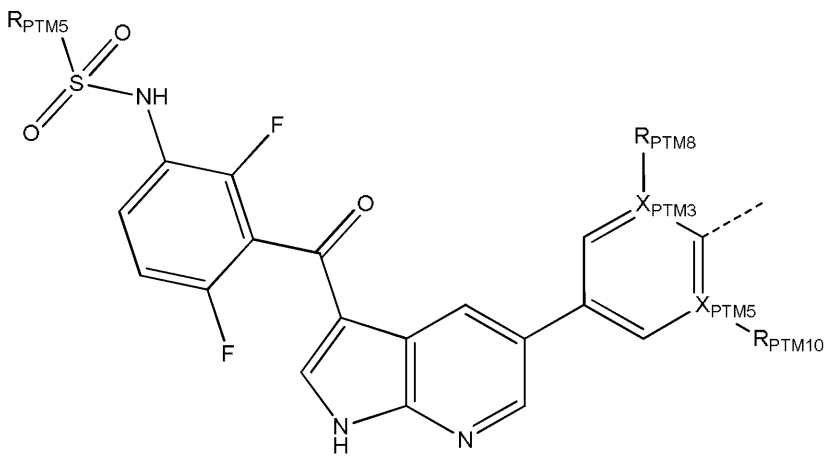
40

50

【化 8 6】



10

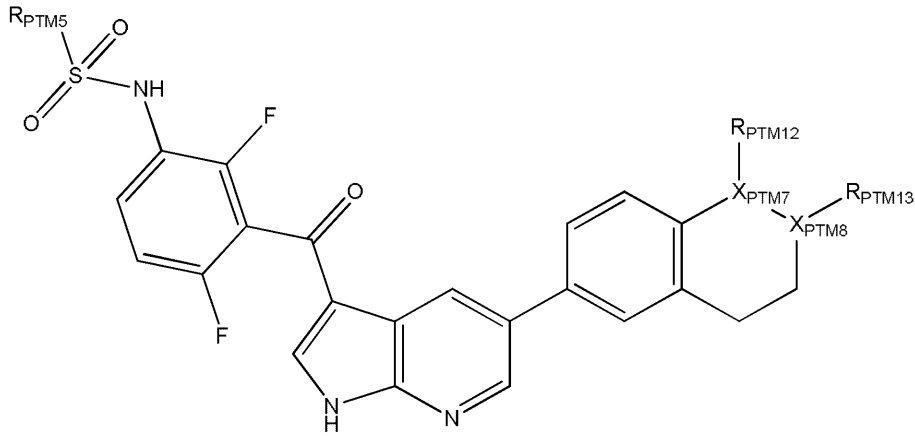


20

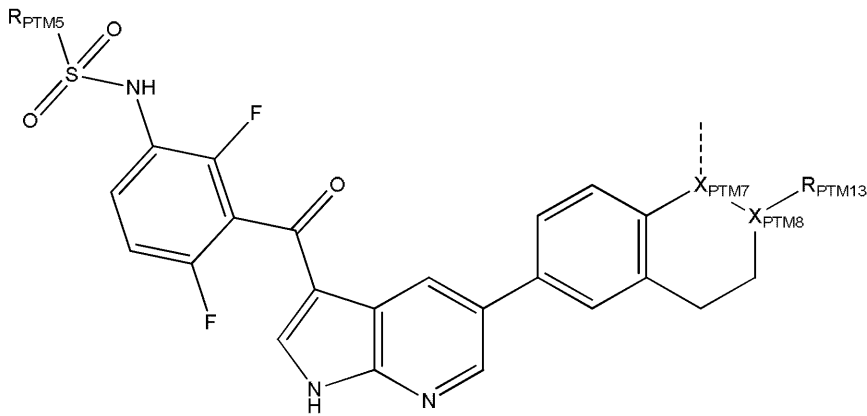
30

40

50

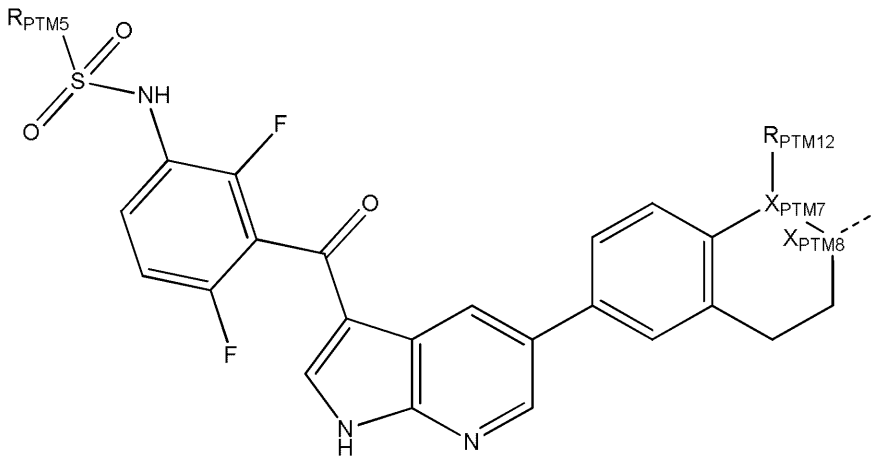


10



20

、又は



30

40

によって表され、式中、 R_{PTM5} 、 R_{PTM6a} 、 R_{PTM6b} 、 R_{PTM8} 、 R_{PTM8} 、 R_{PTM9} 、 R_{PTM12} 、 R_{PTM13} 、 R_{PTM10} 、 X_{PTM3} 、 X_{PTM4} 、 X_{PTM5} 、 X_{PTM7} 、及び X_{PTM8} は各々、本明細書に記載される任意の態様又は実施形態のとおり個々に定義され、

【化87】

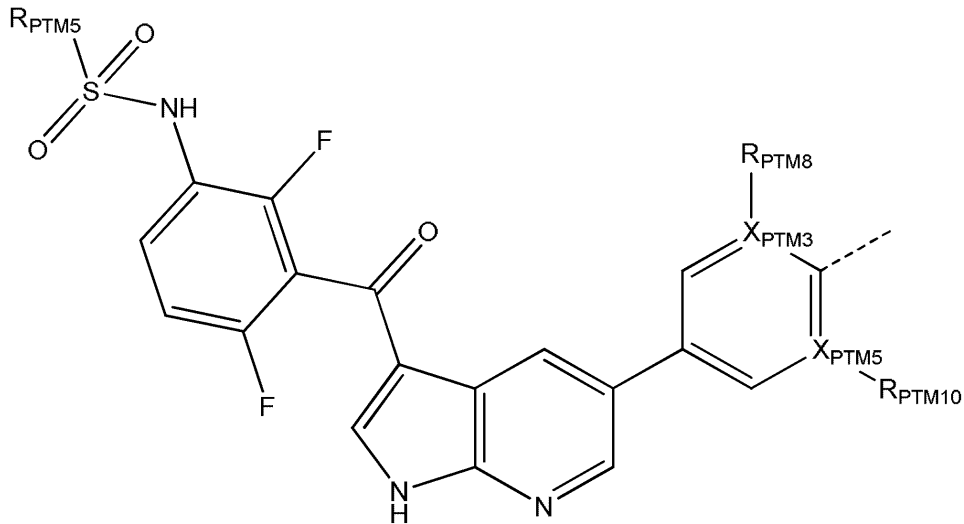
は、化学リンカー基(L)又は直接的にCLMへのPTMの付着点である。

50

【0144】

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、PTMは、化学構造である。

【化88】



10

によって表され、式中、

X_{PTM3} 及び X_{PTM5} は、独立して、C又はNから選択され、

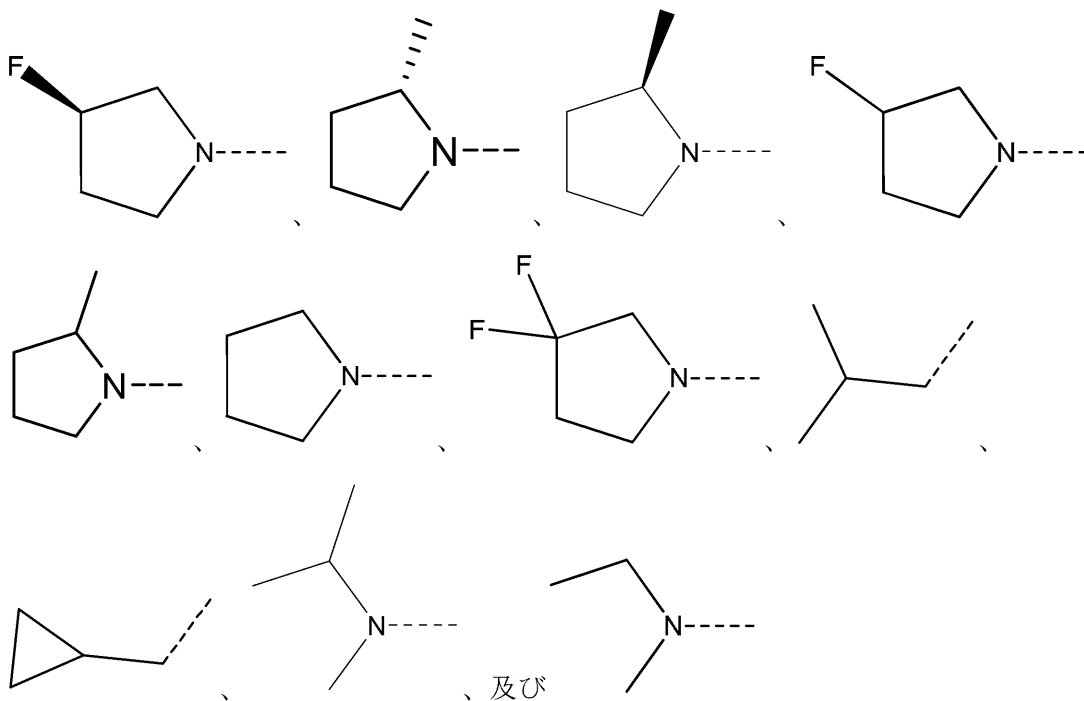
20

R_{PTM5} は、

任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、 $-NR_{PTM5}cR_{P$

$MT5d$ 、

【化89】



30

40

からなる群から選択され、

R_{PTM8} 又は R_{PTM10} は各々、独立して、非存在（結合）、水素、又はハロゲン（例えば、F、Cl、若しくはBr）からなる群から選択され、

【化90】



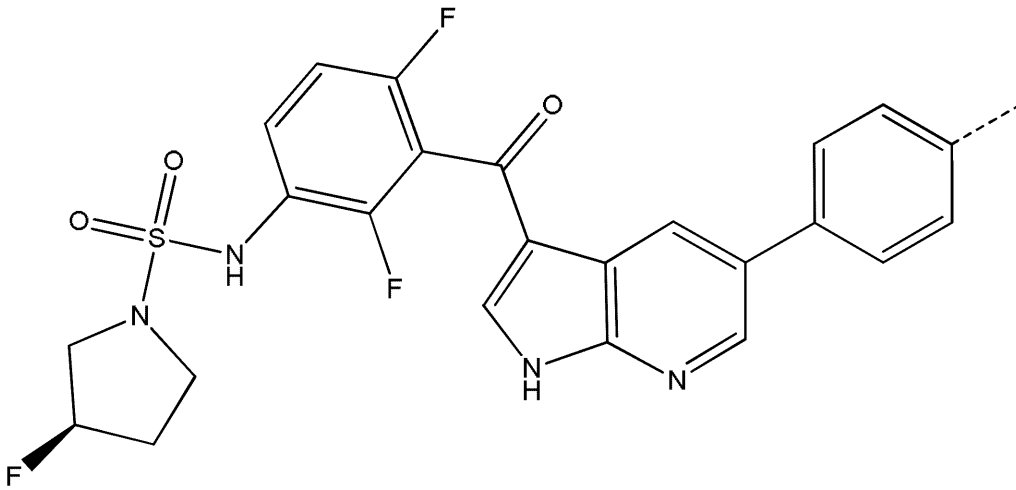
50

は、化学リンカー基 (L) 又は直接的に C L M への P T M の付着点である。

【 0 1 4 5 】

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、 P T M は、化学構造：

【 化 9 1 】



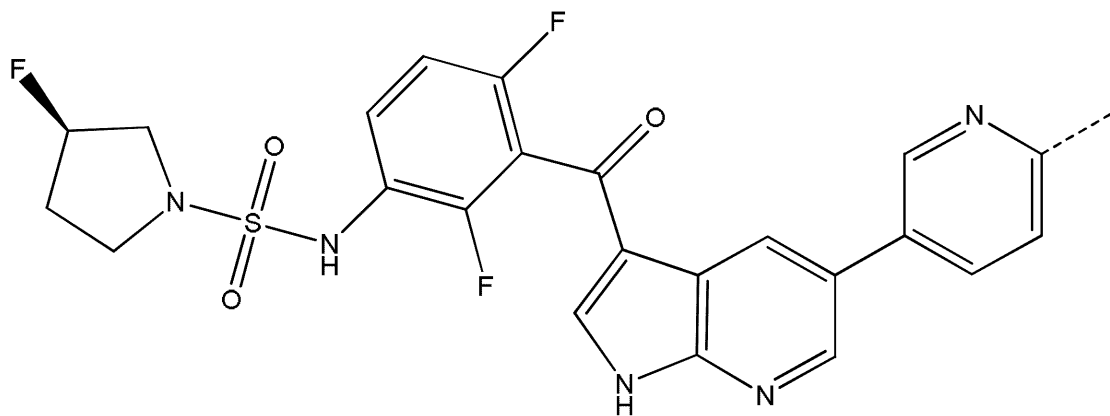
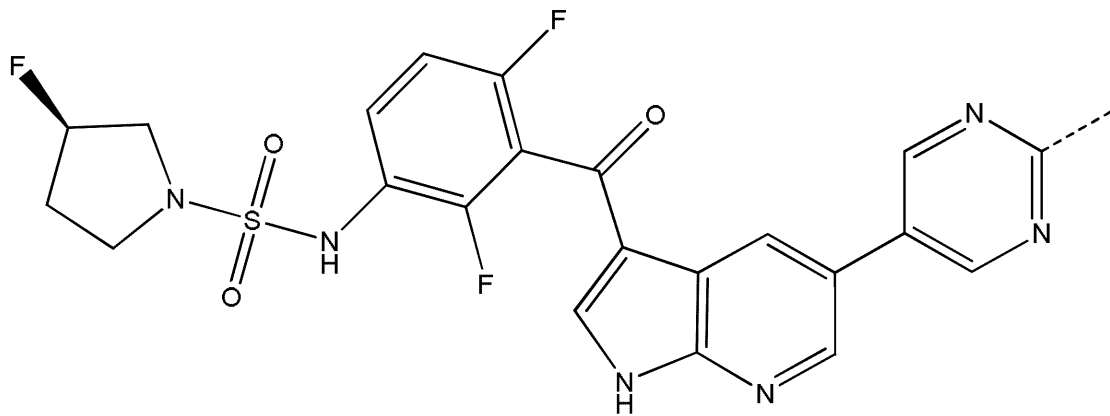
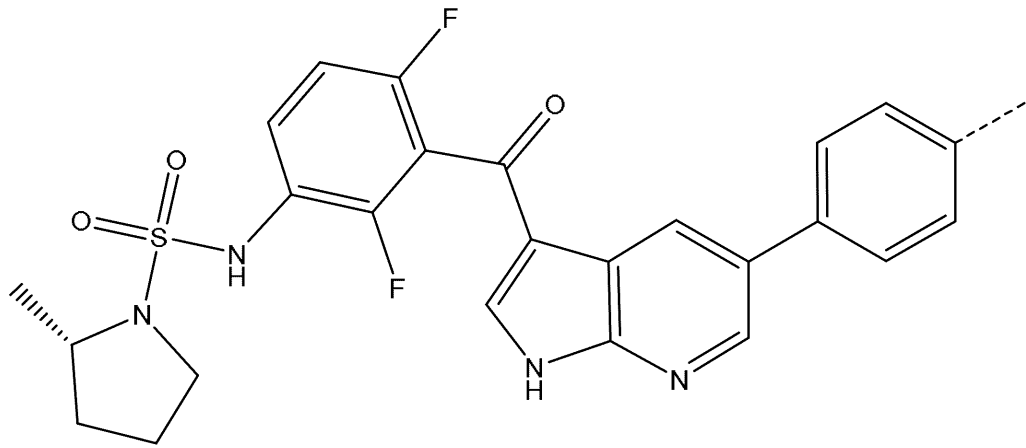
10

20

30

40

50



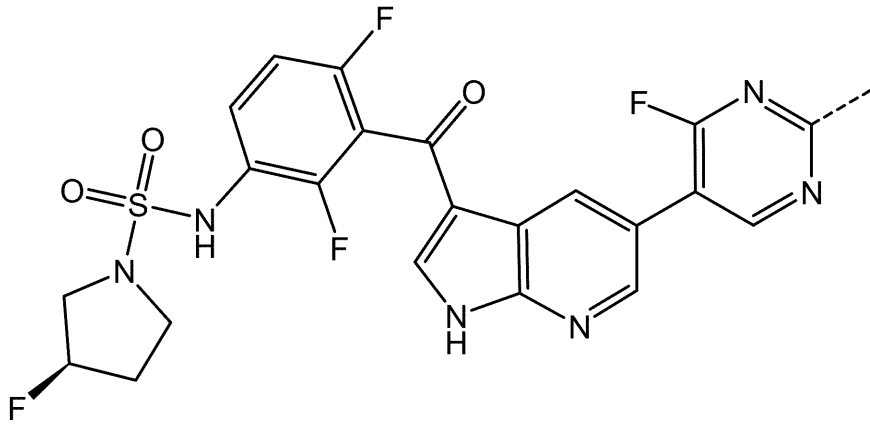
10

20

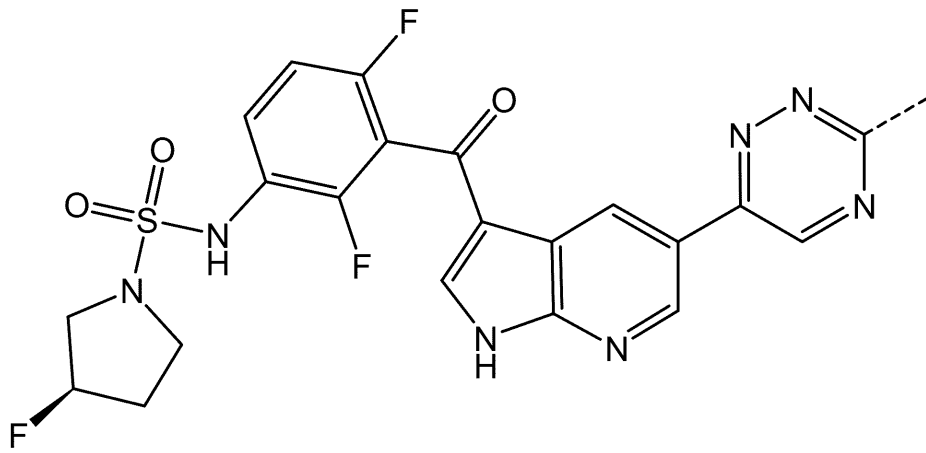
30

40

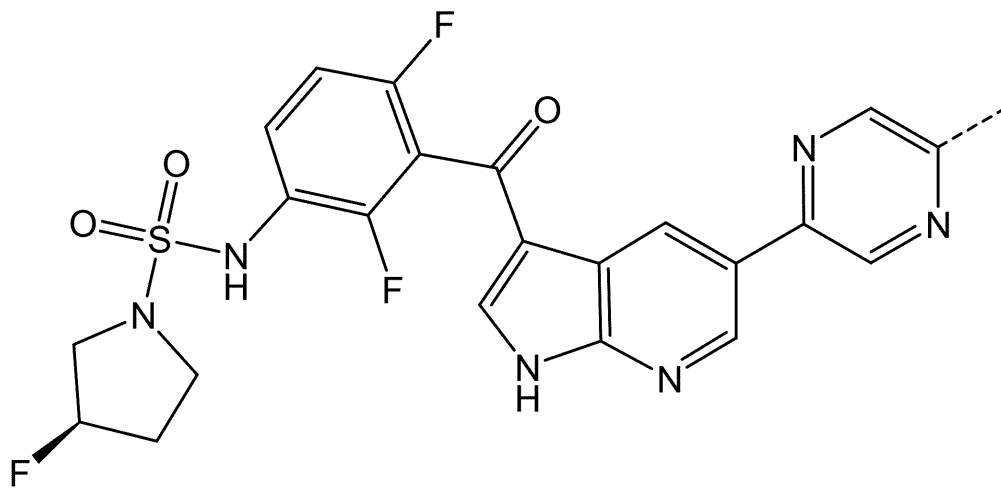
50



10



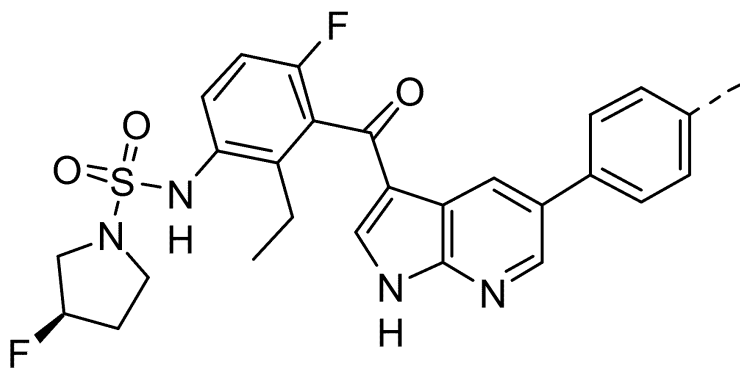
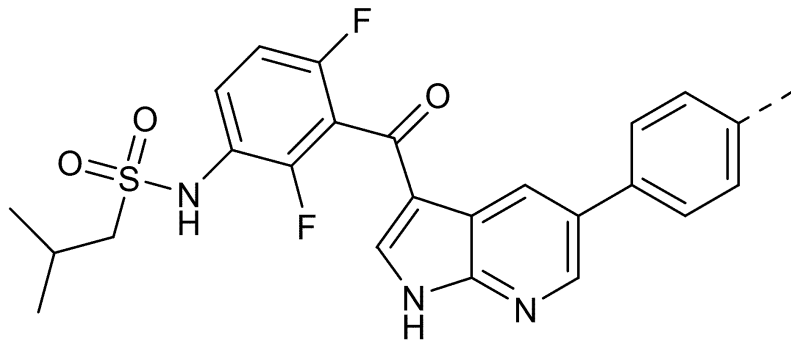
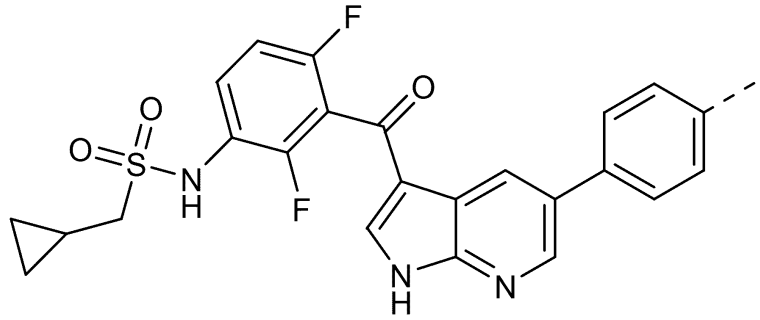
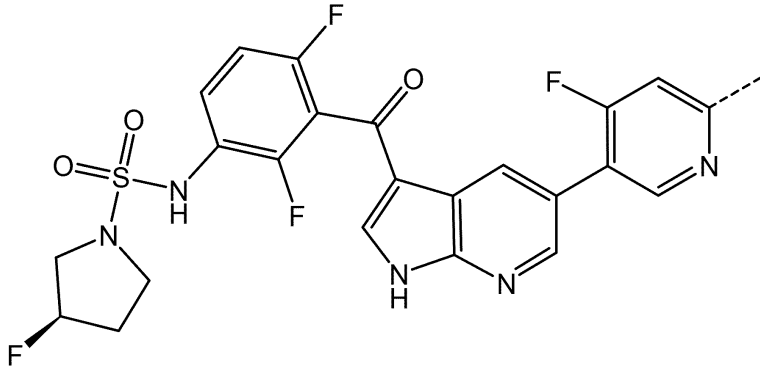
20



30

40

50



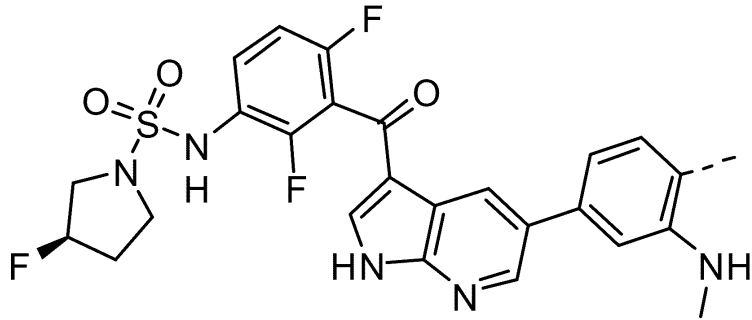
10

20

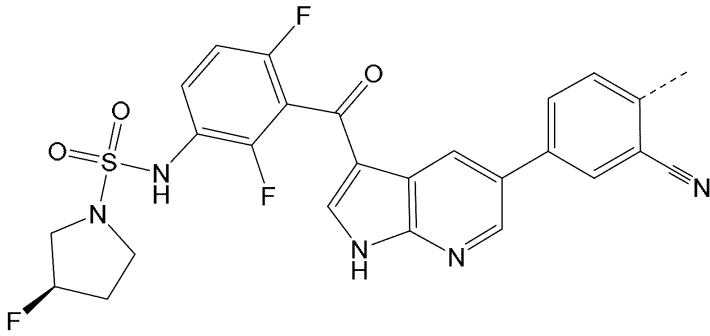
30

40

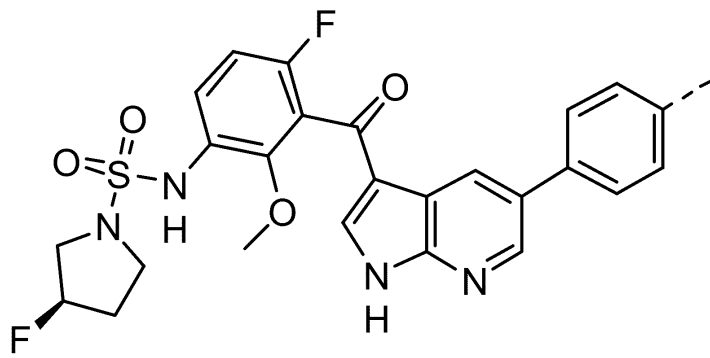
50



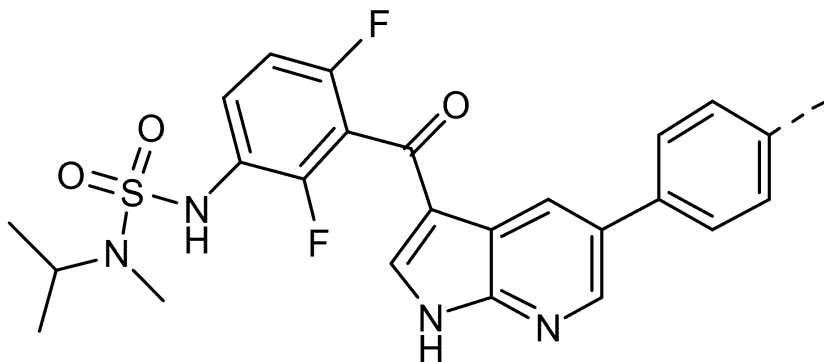
10



20

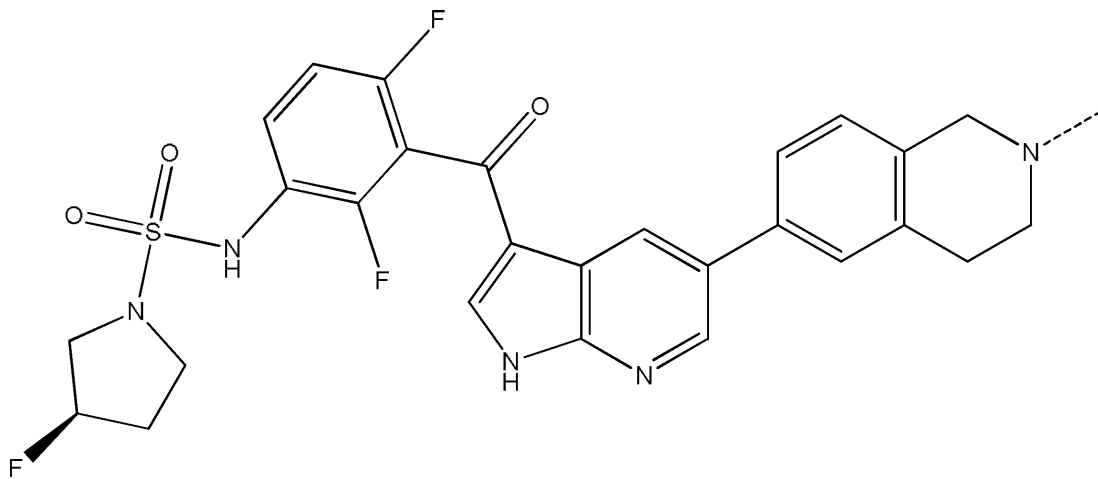
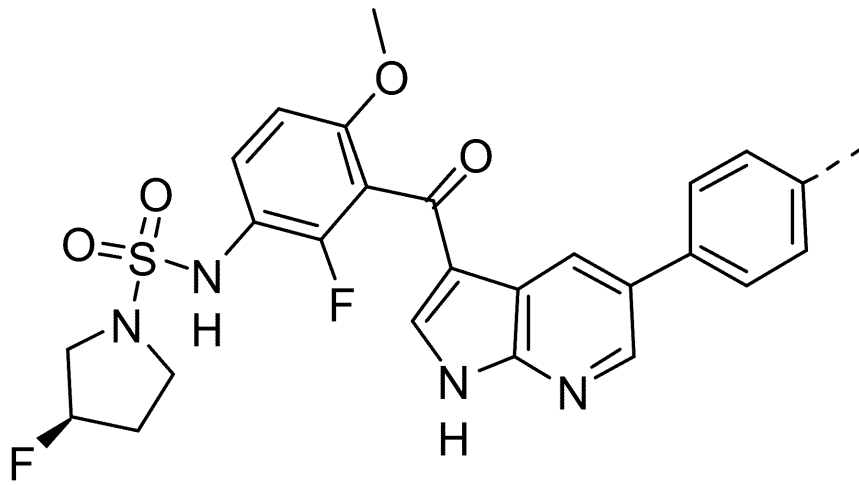
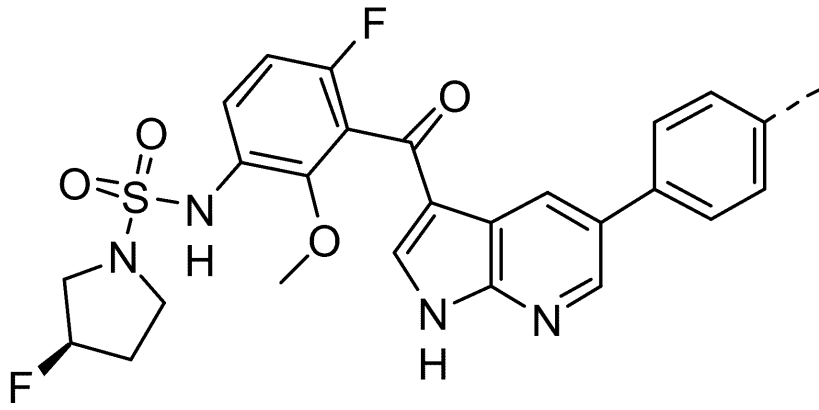


30



40

50



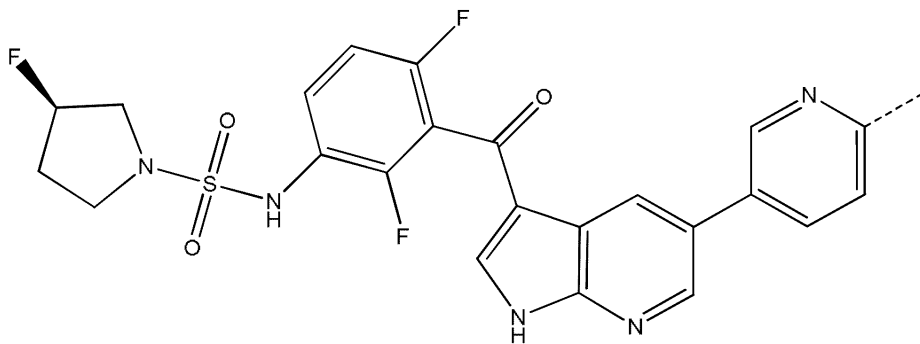
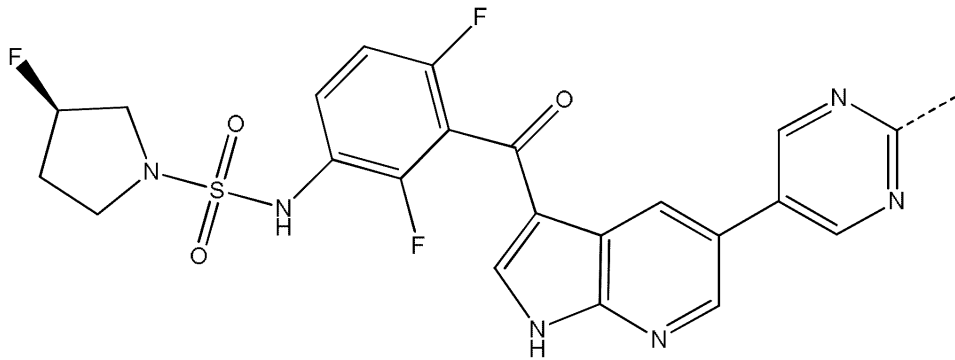
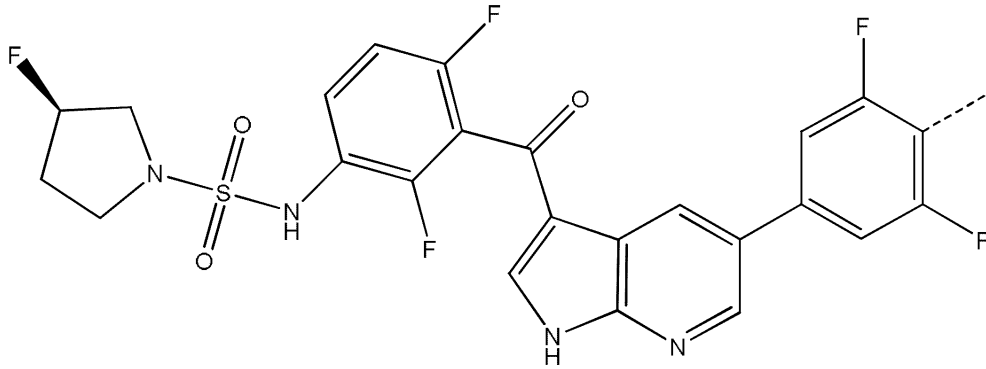
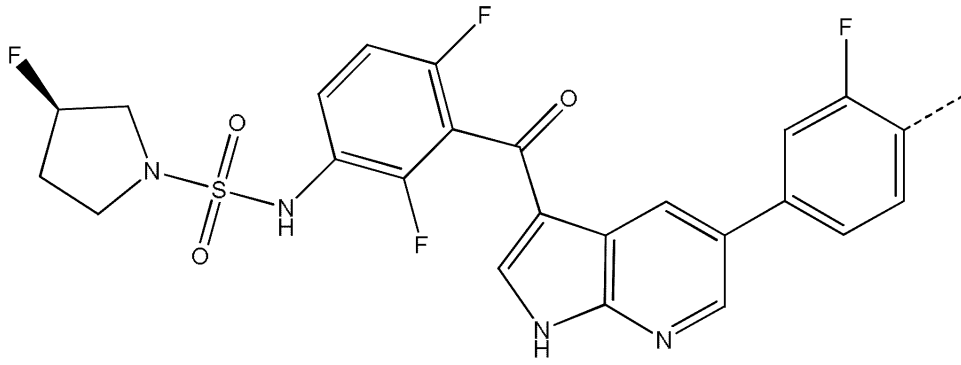
10

20

30

40

50



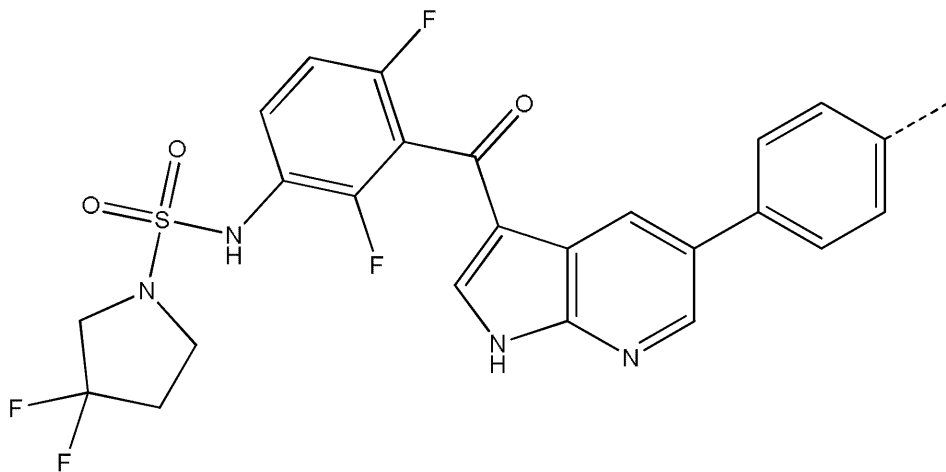
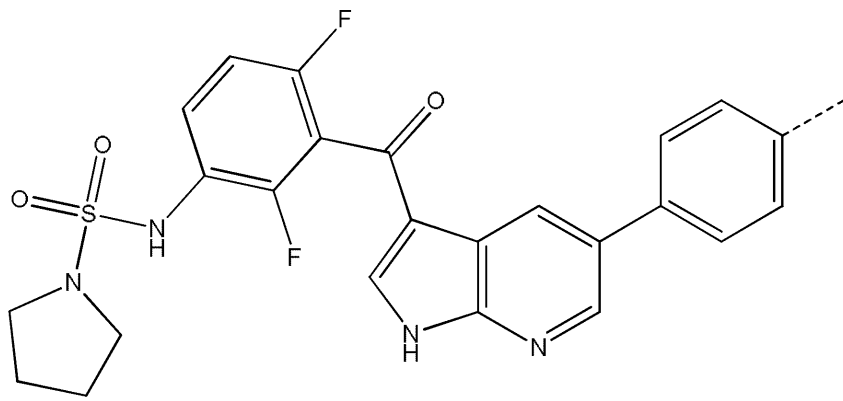
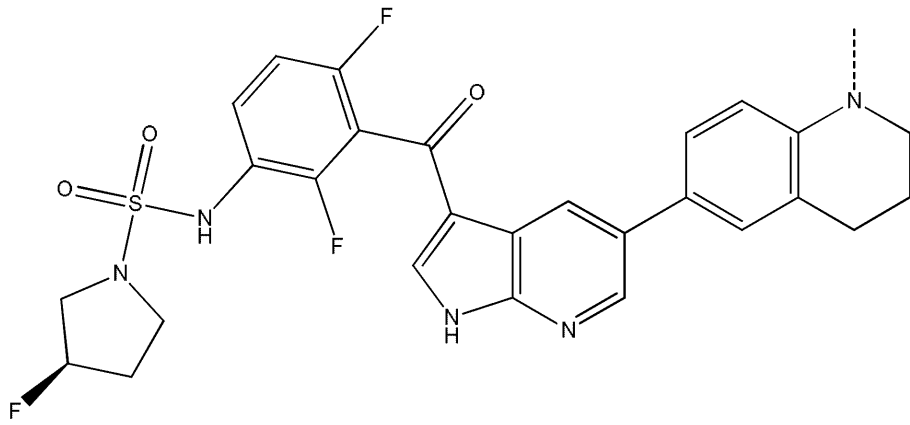
10

20

30

40

50



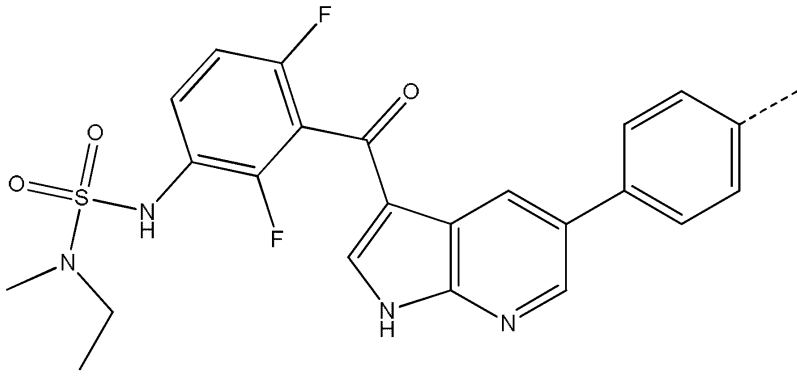
10

20

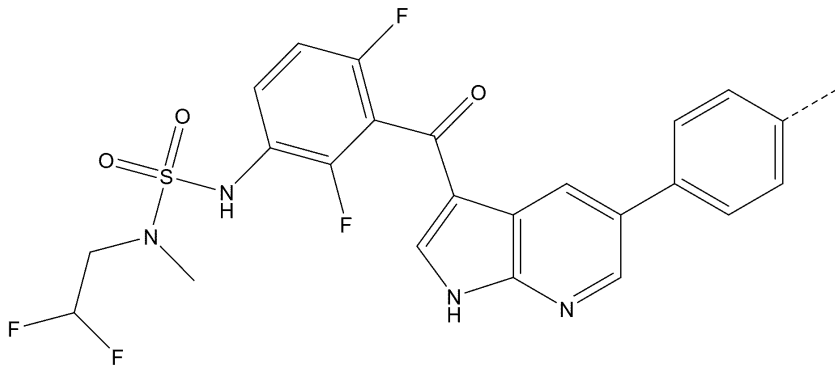
30

40

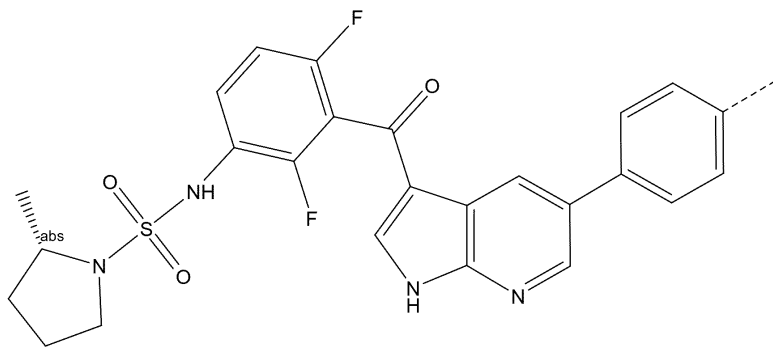
50



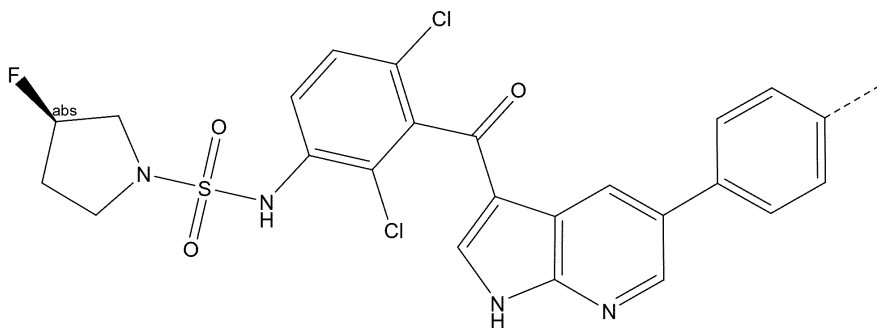
10



20

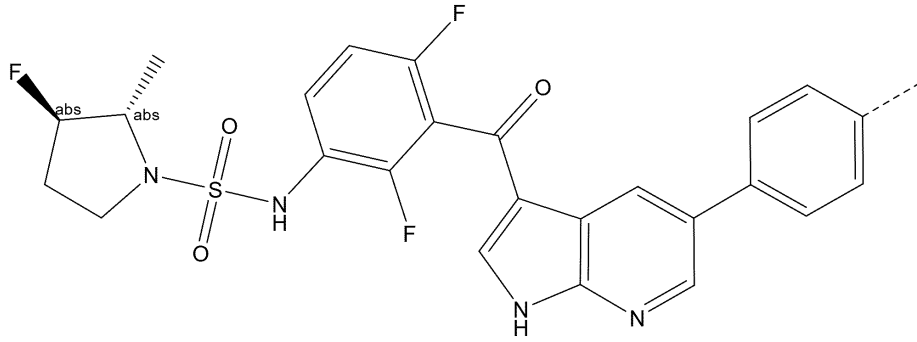


30

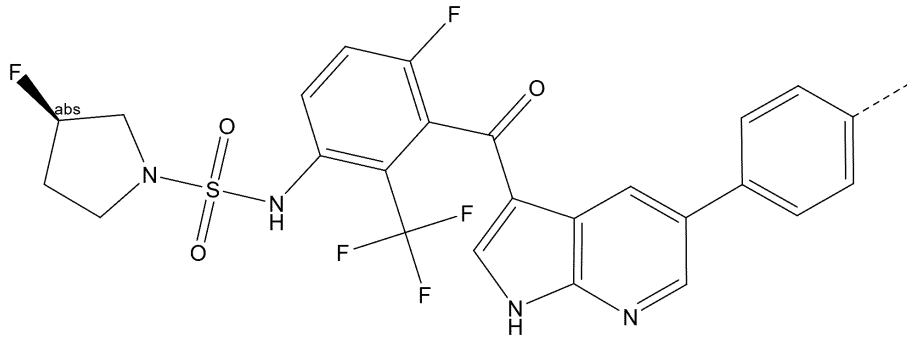


40

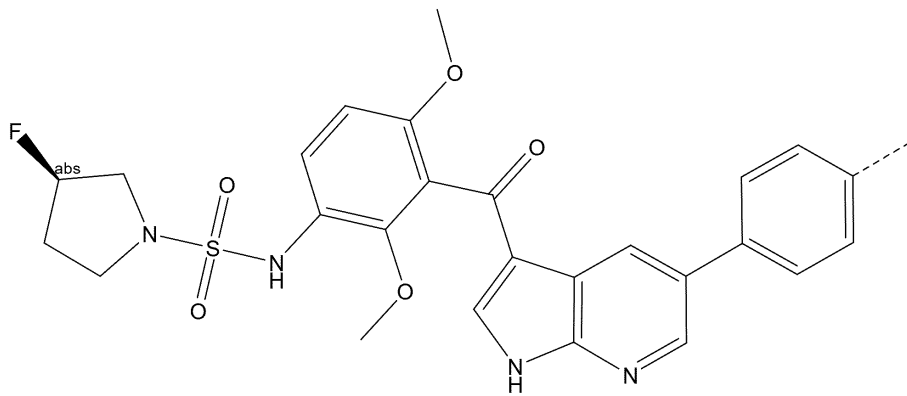
50



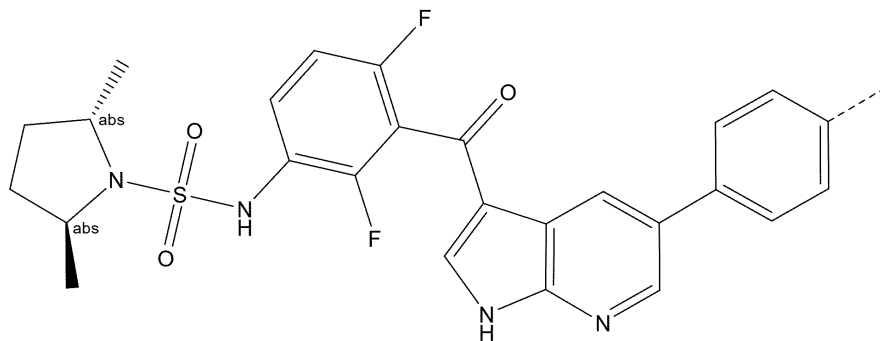
10



20

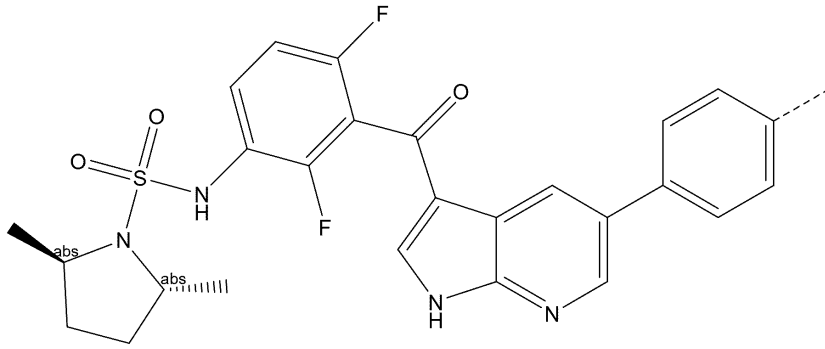


30

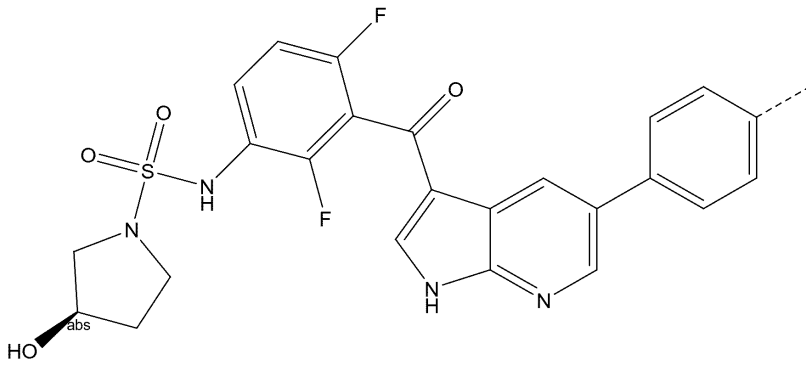


40

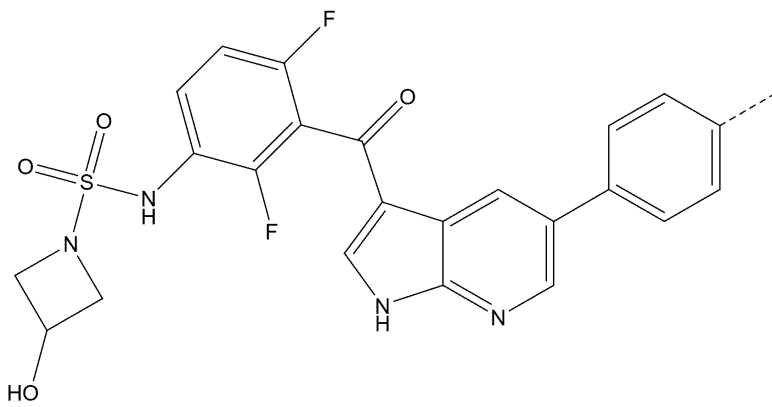
50



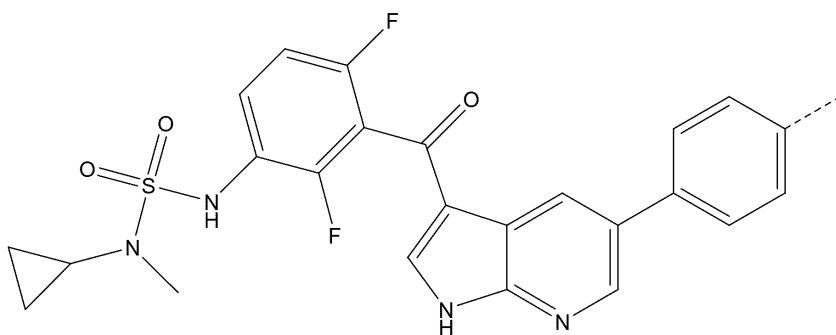
10



20

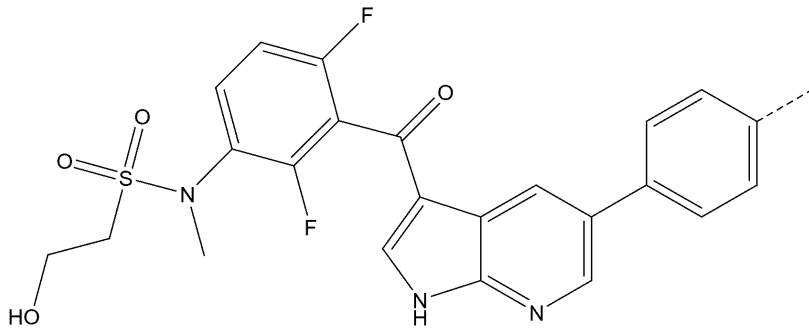


30

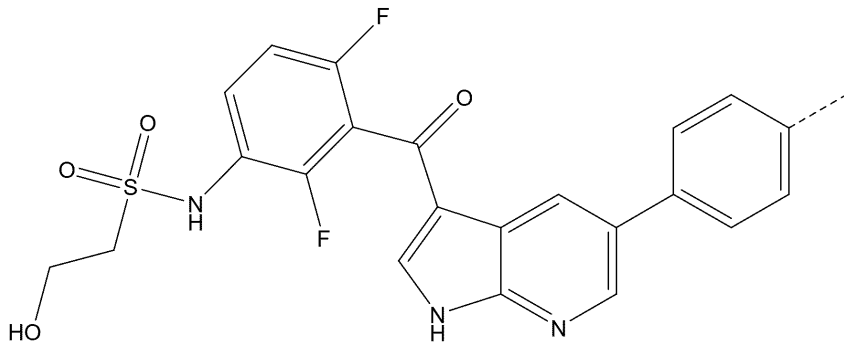


40

50



10



20

によって表され、

【化92】

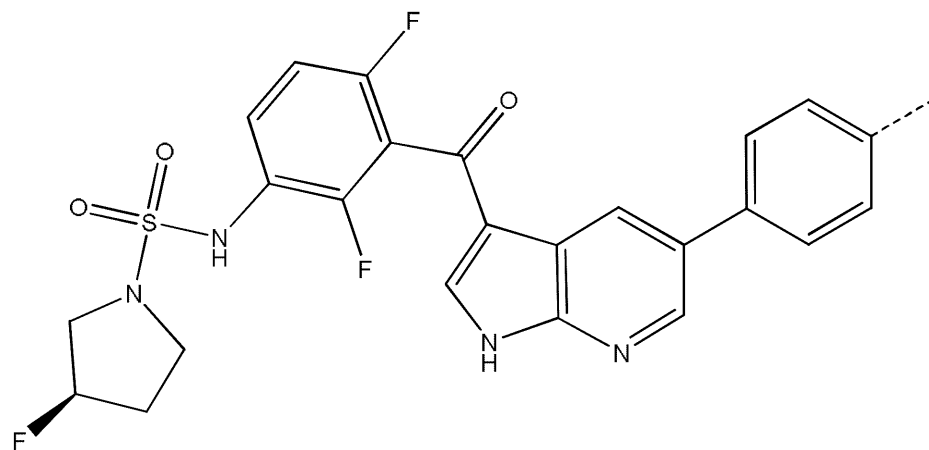


は、化学リンカー基 (L) 又は直接的に C L M への P T M の付着点である。

【0146】

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、P T M は、化学構造：

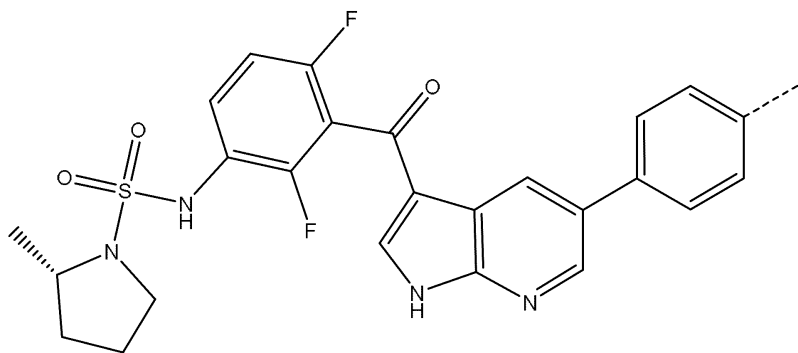
【化93】



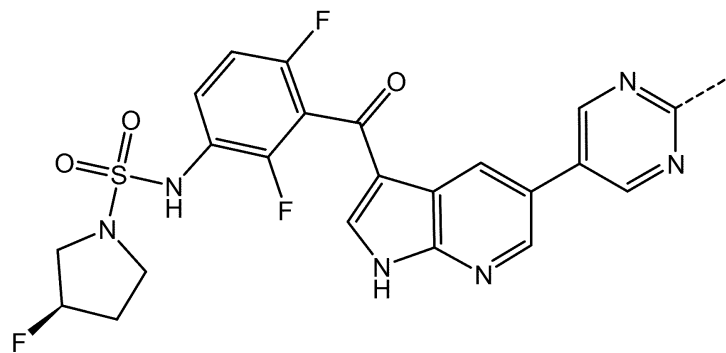
30

40

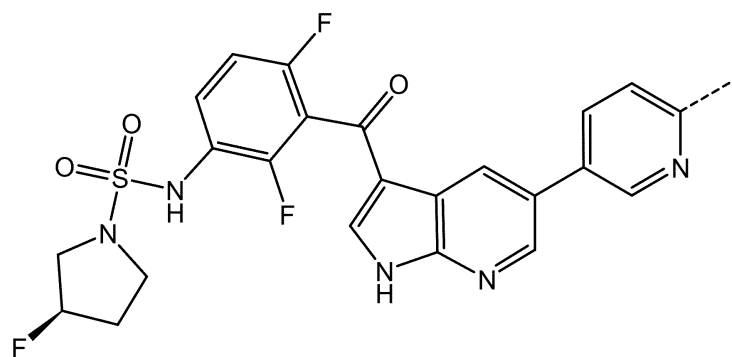
50



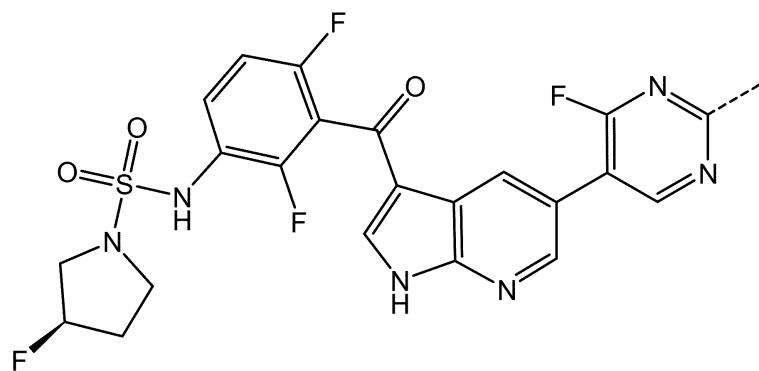
10



20

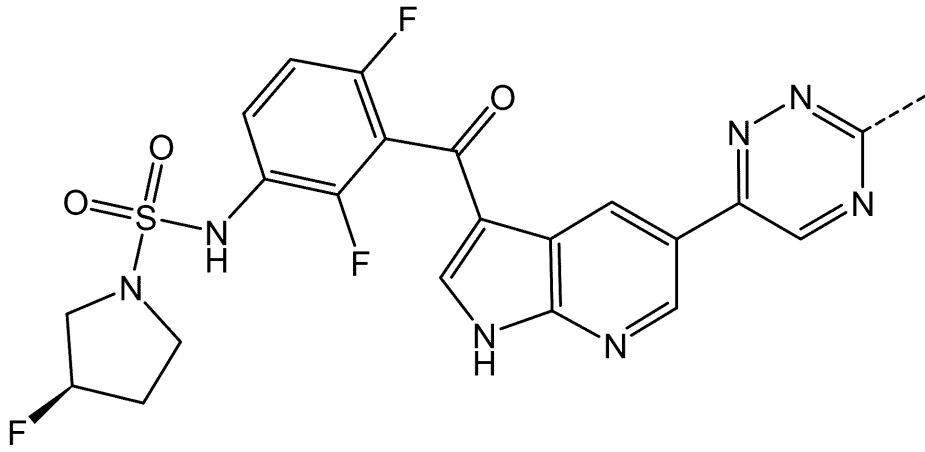


30

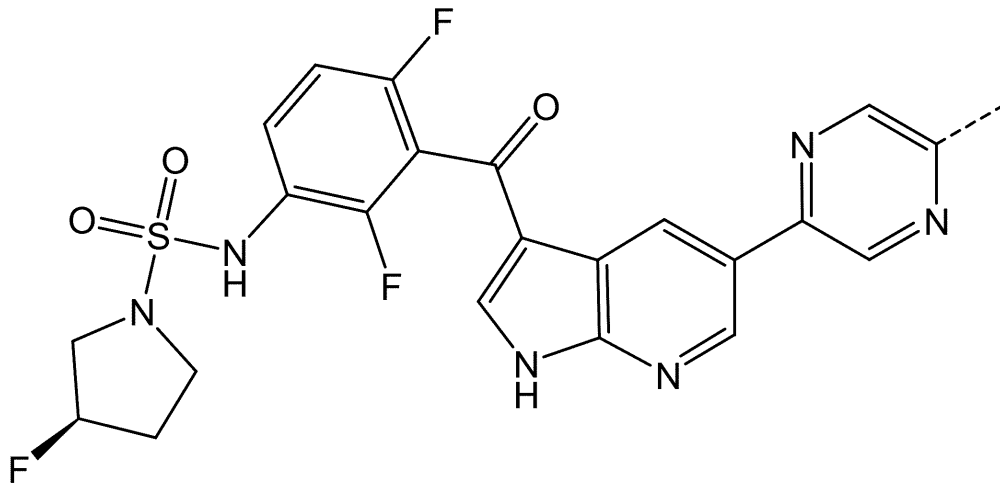


40

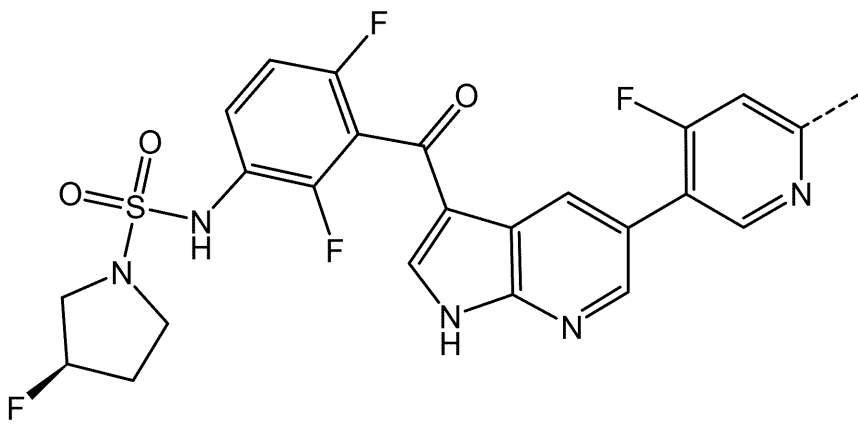
50



10



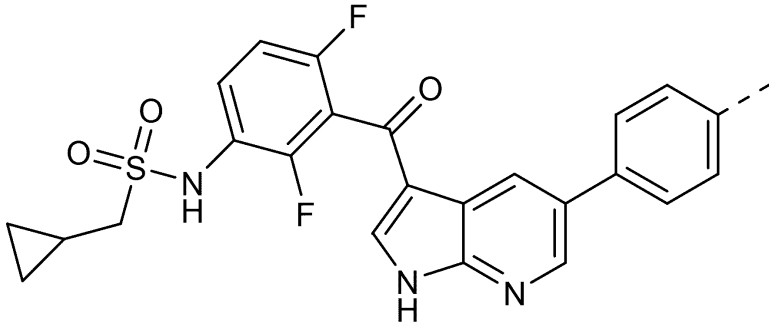
20



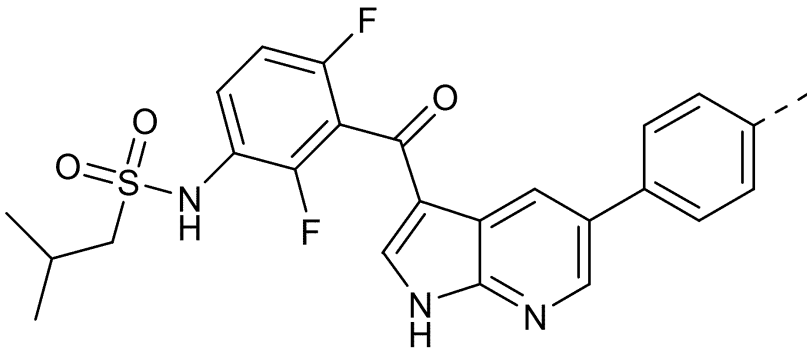
30

40

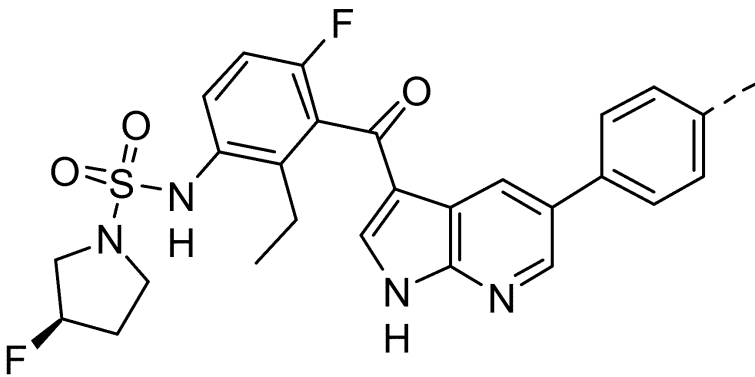
50



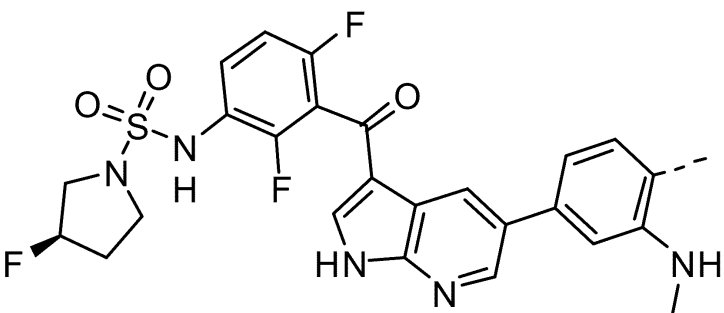
10



20

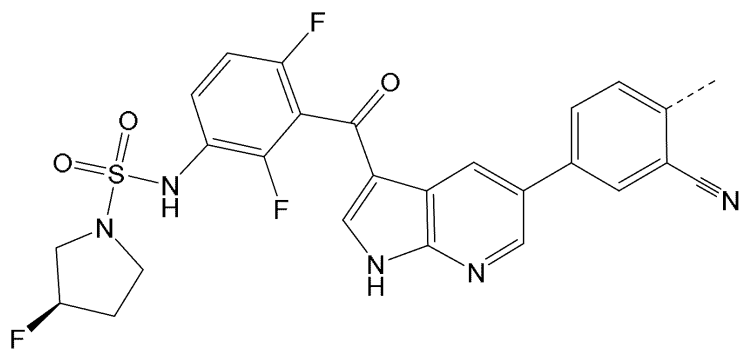


30

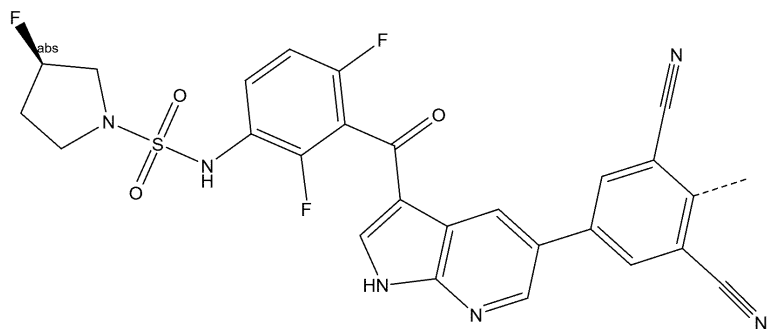


40

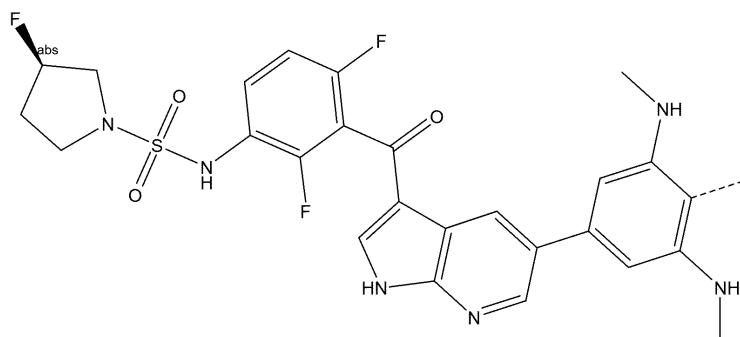
50



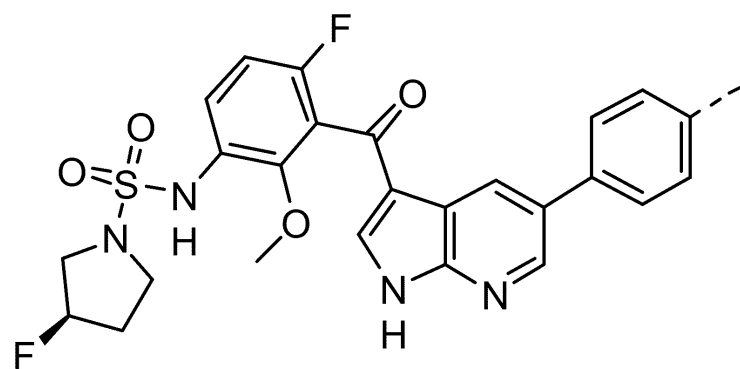
10



20

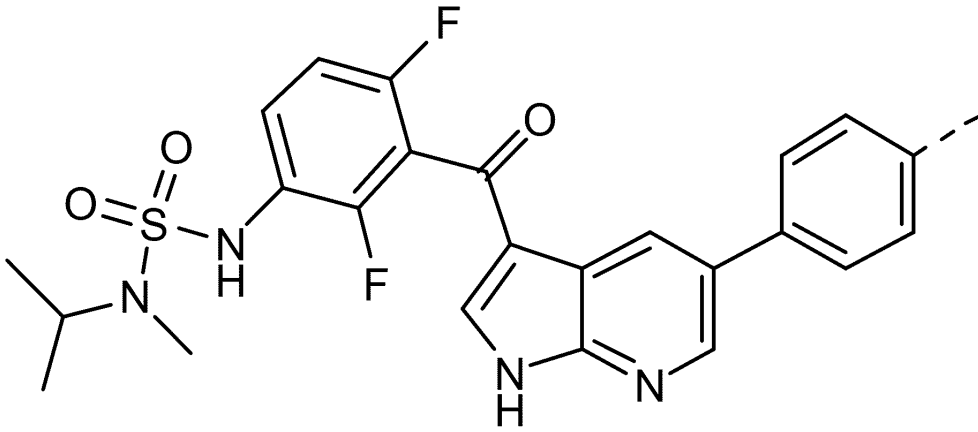


30

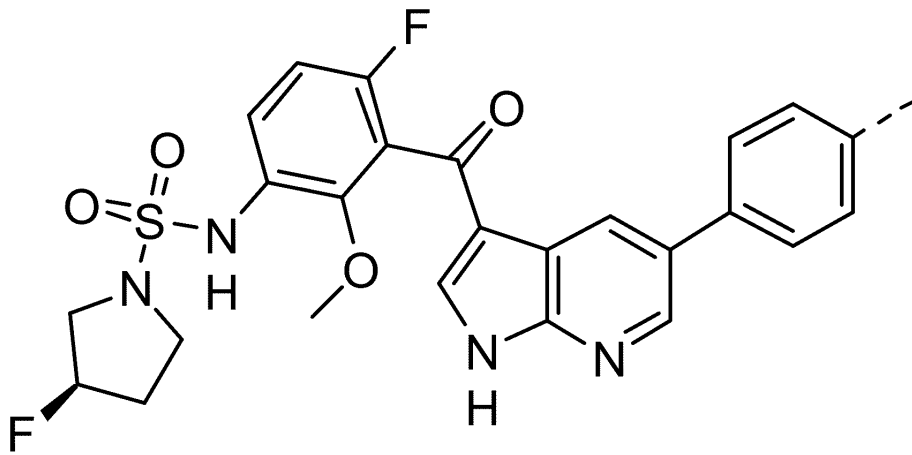


40

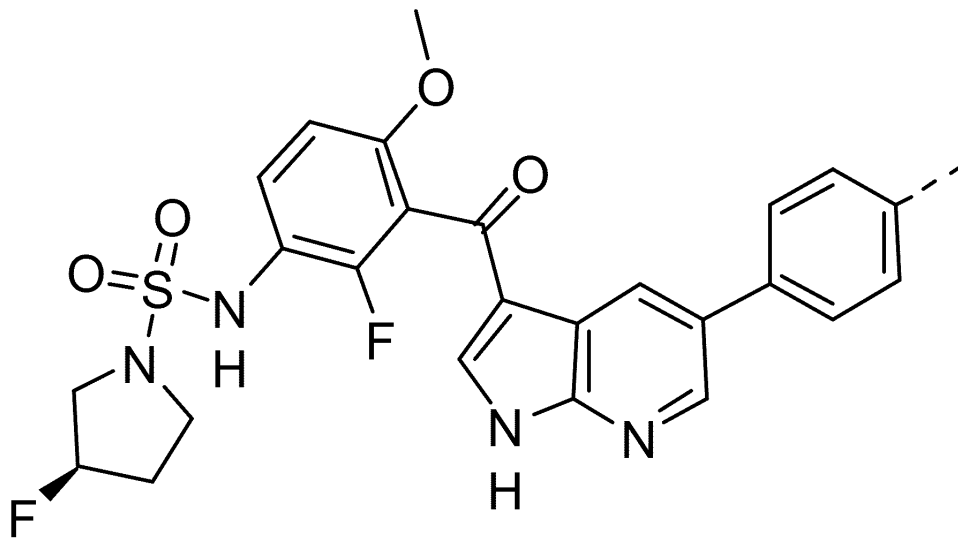
50



10



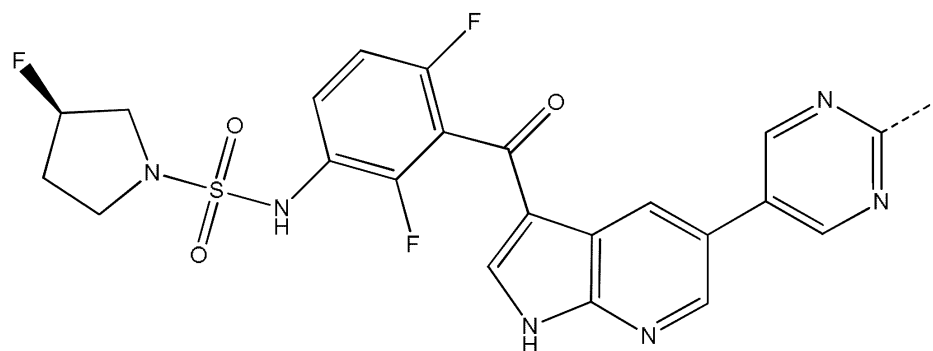
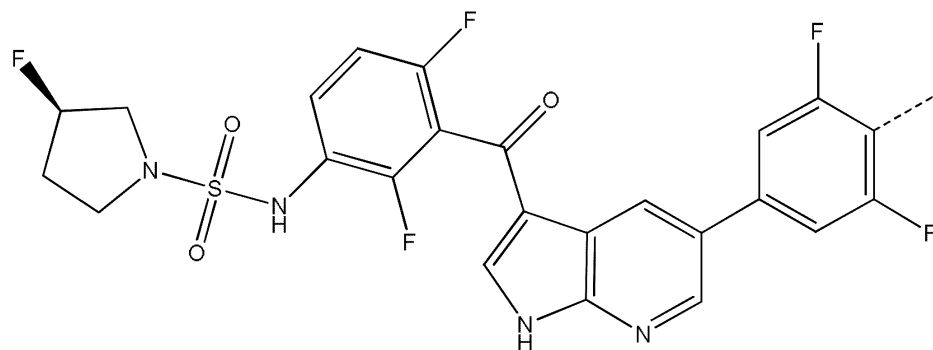
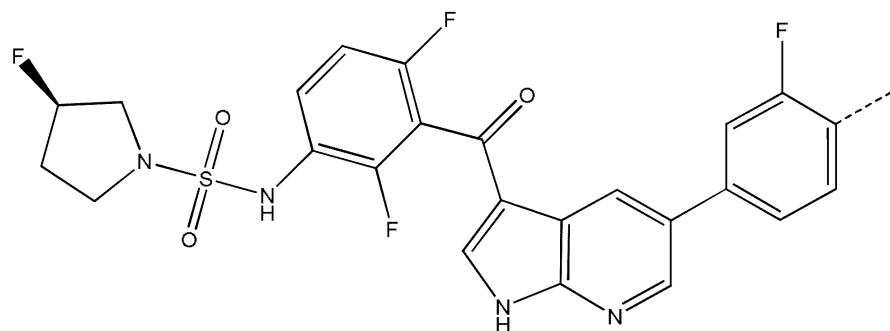
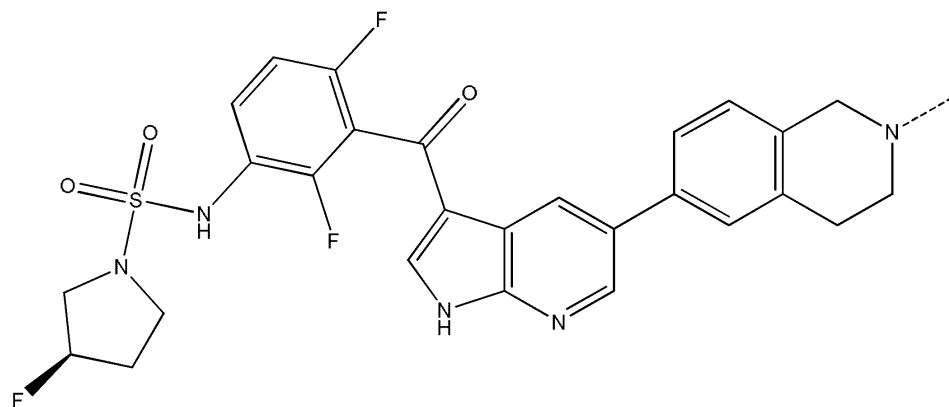
20



30

40

50



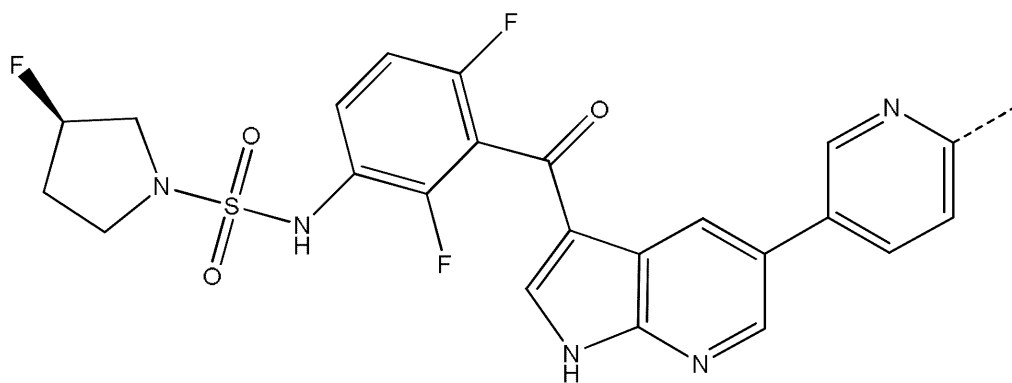
10

20

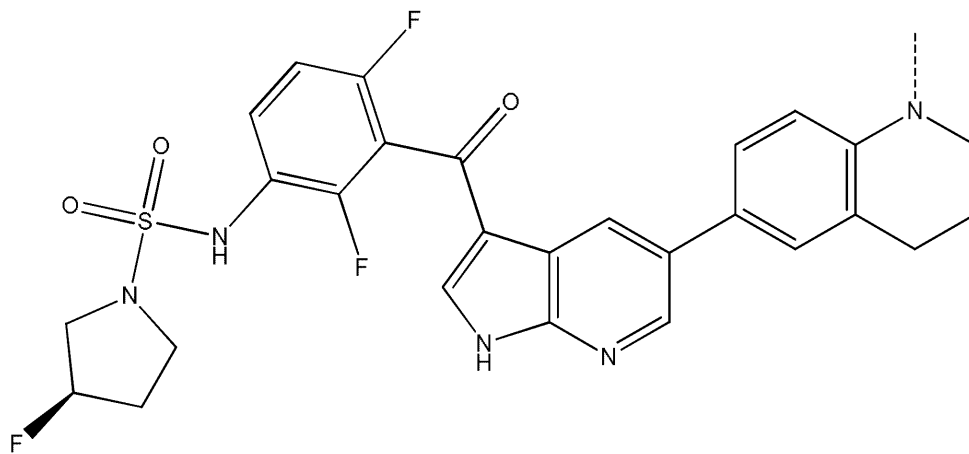
30

40

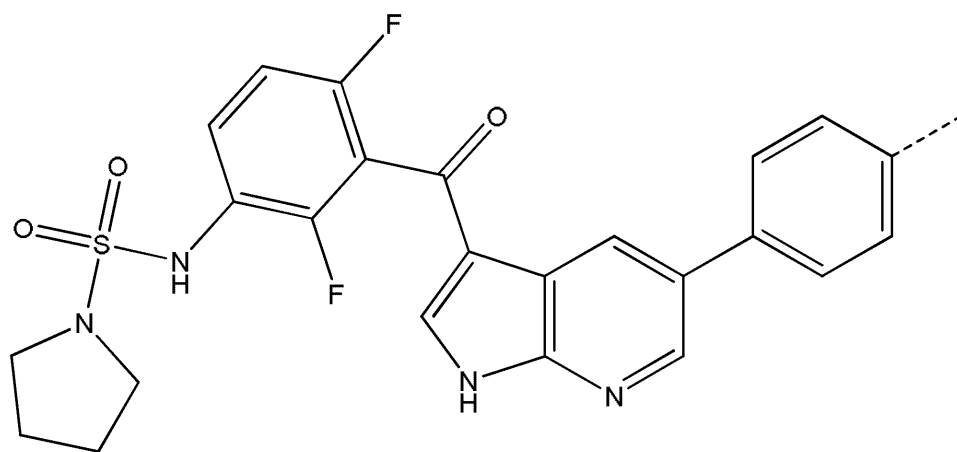
50



10



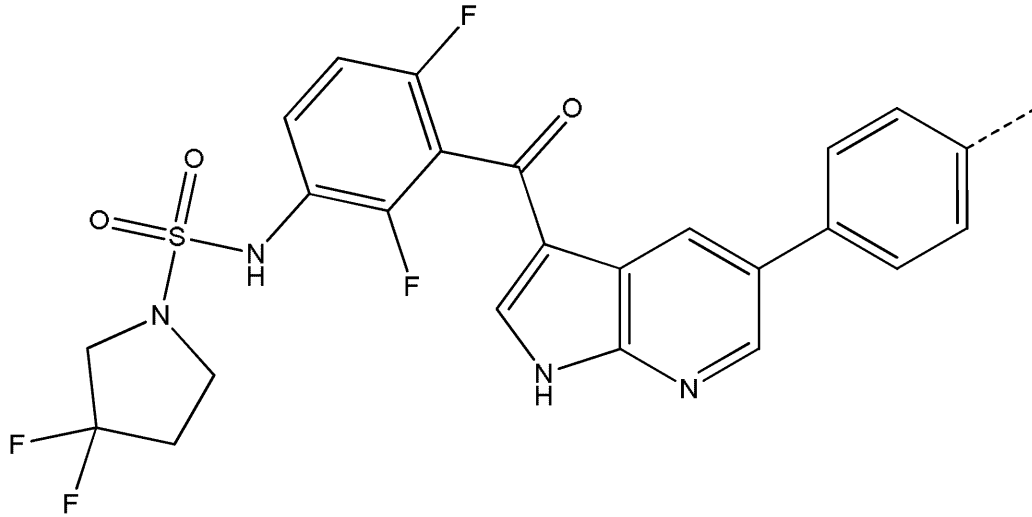
20



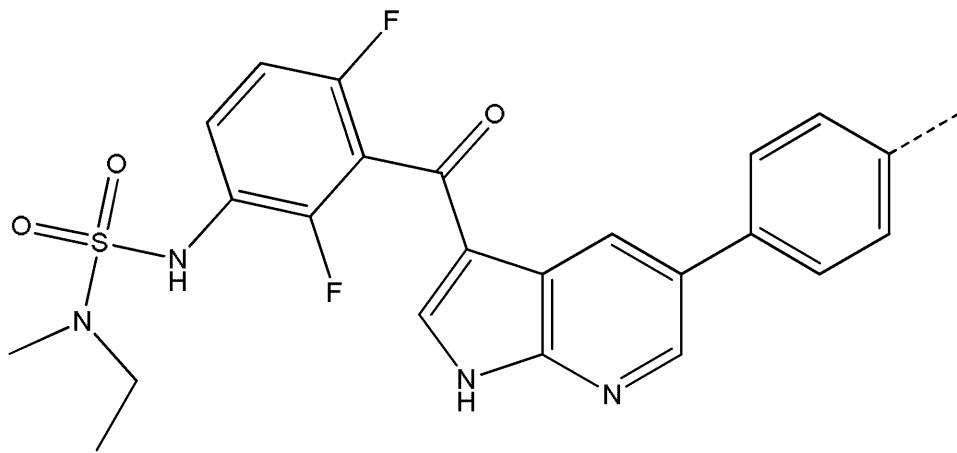
30

40

50



10



20

によって表され、

【化94】

30



は、化学リンカー基 (L) 又は直接的に C L M への P T M の付着点である。

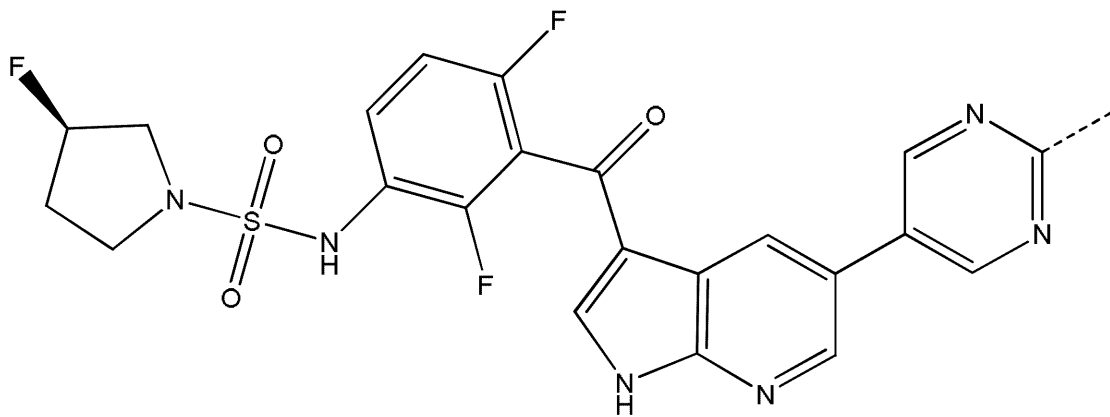
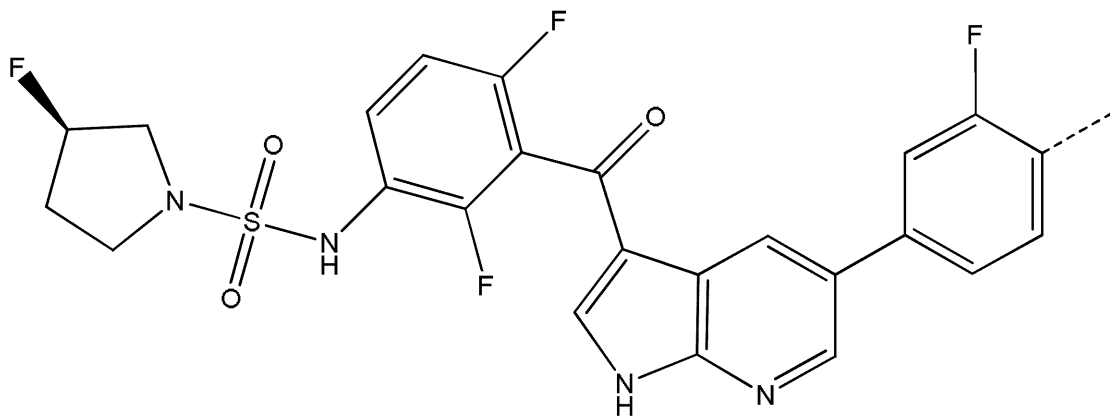
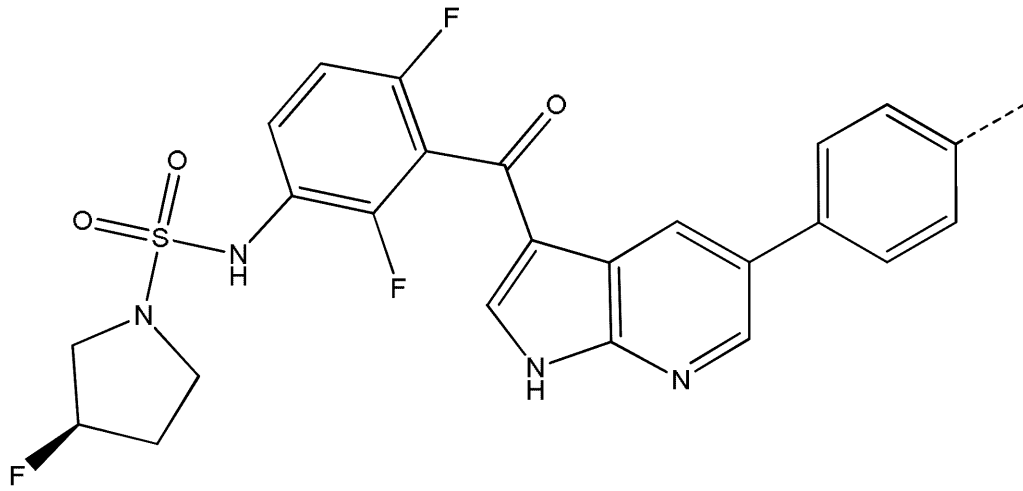
【0147】

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、P T Mは、化学構造：

40

50

【化 9 5】



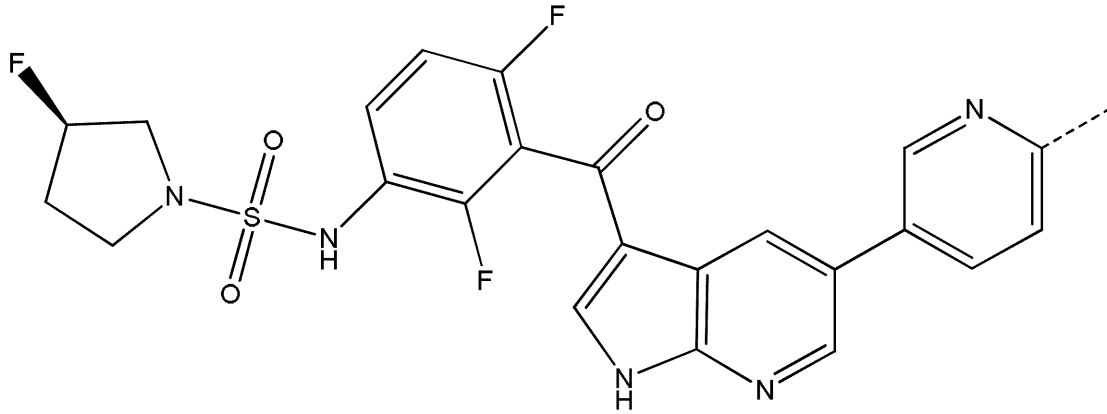
10

20

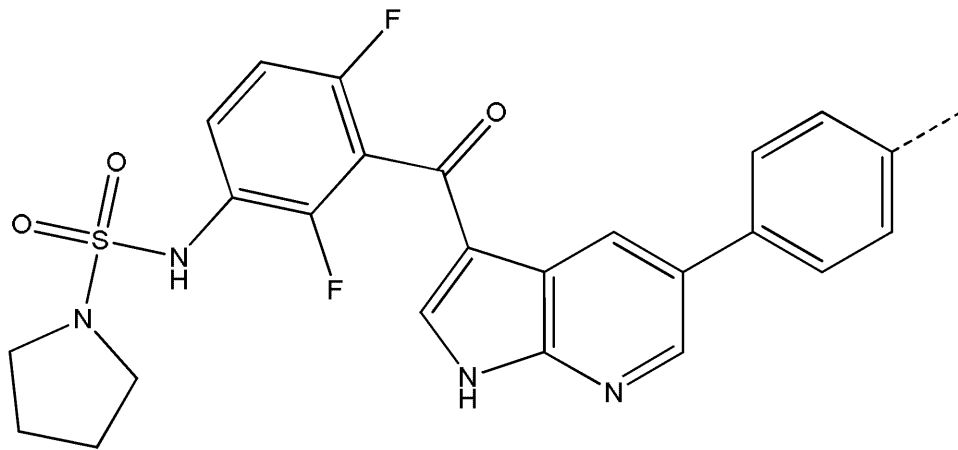
30

40

50

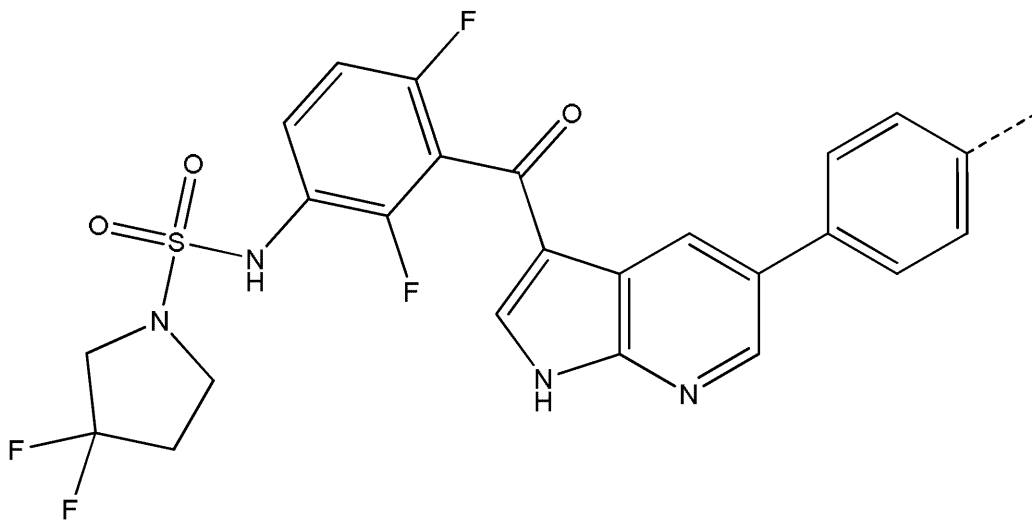


10



20

又は



30

40

によって表され、

【化96】



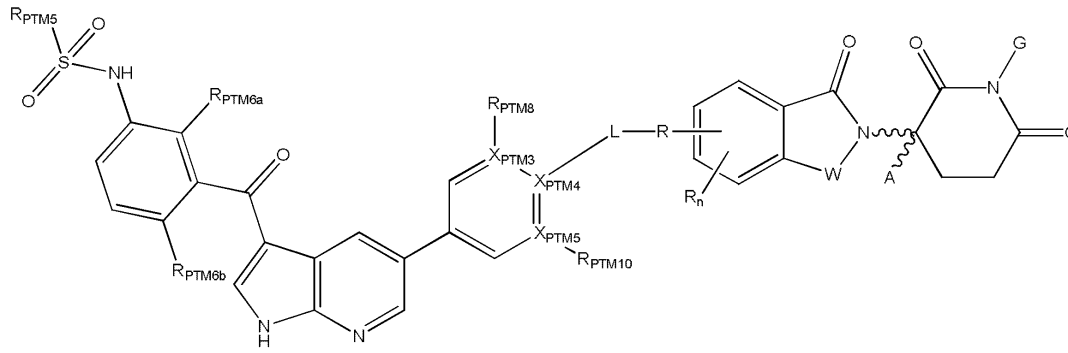
は、化学リンカー基 (L) 又は直接的に C L M への P T M の付着点である。

【0148】

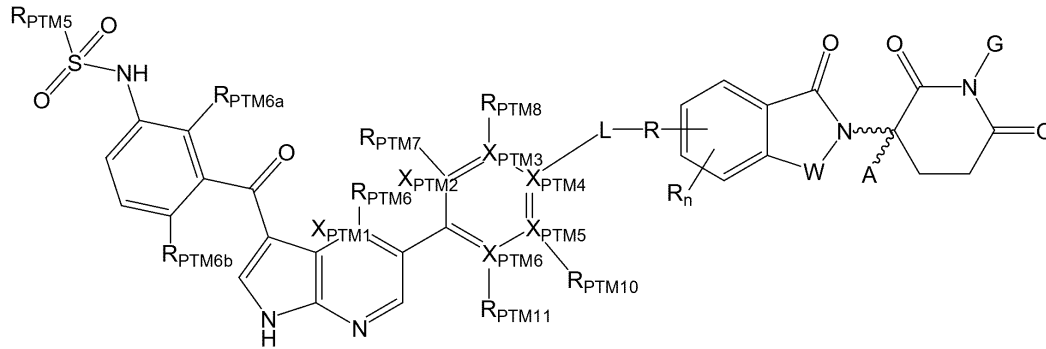
本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、本開示のヘテロ二官能性化合物

50

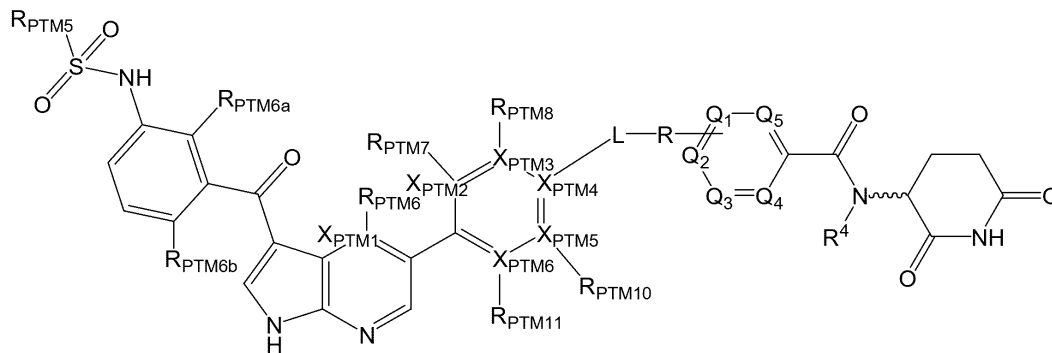
【化 9 7】



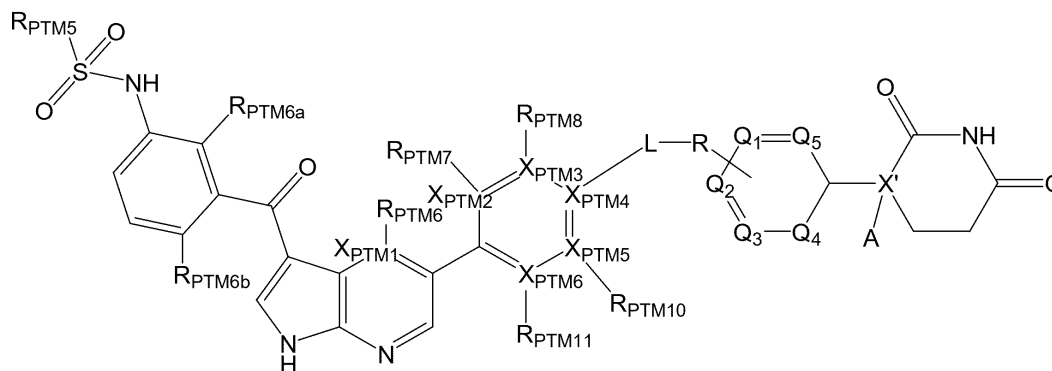
10



20

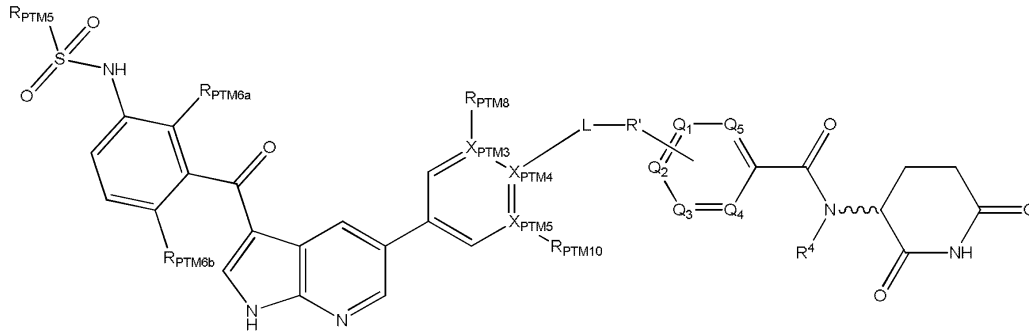


30

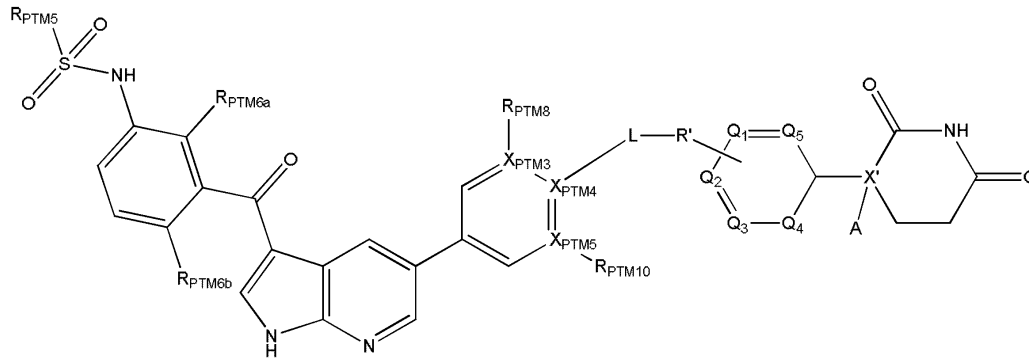


40

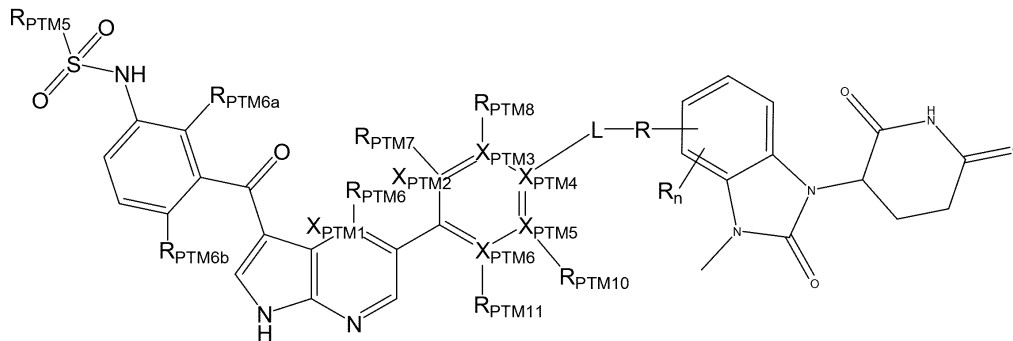
50



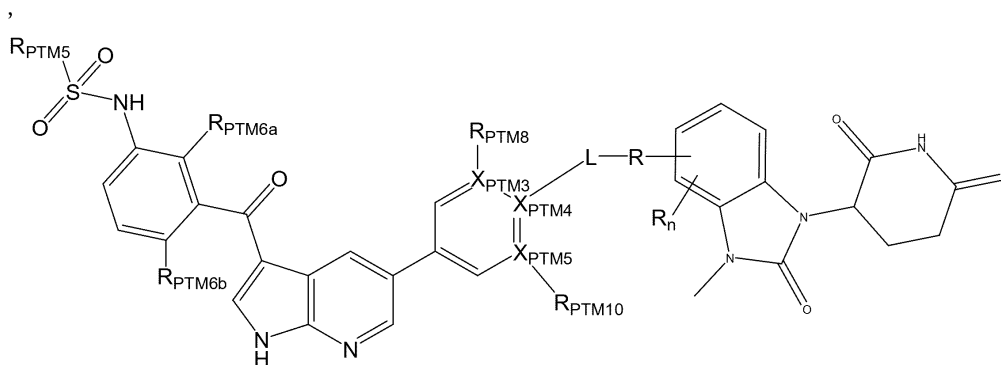
10



20

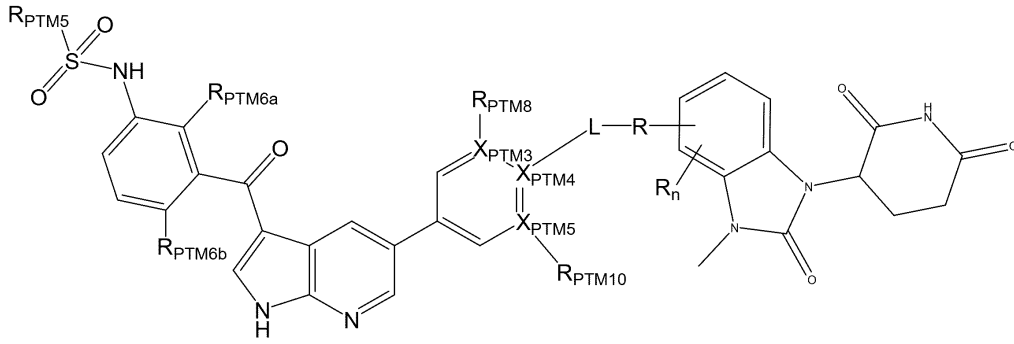


30

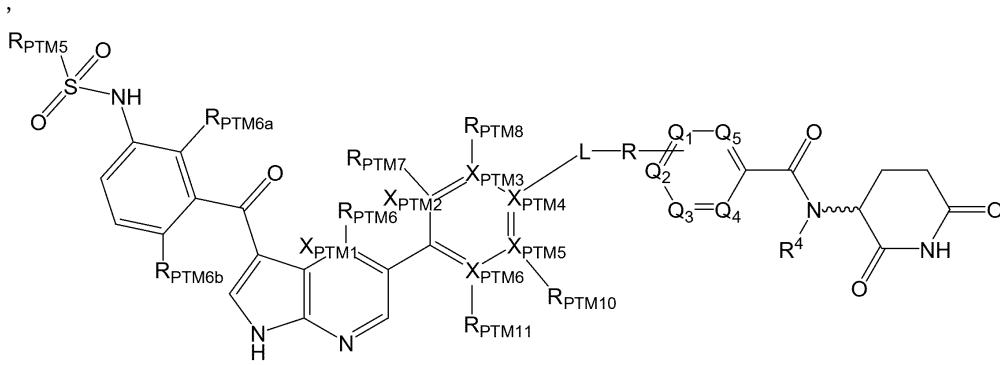


40

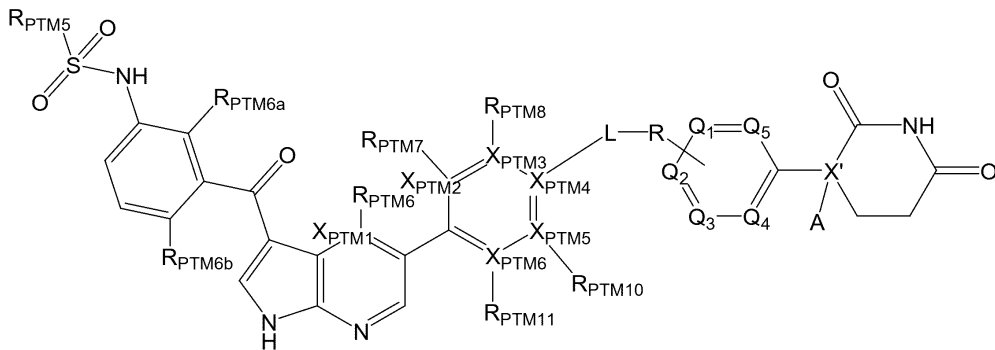
50



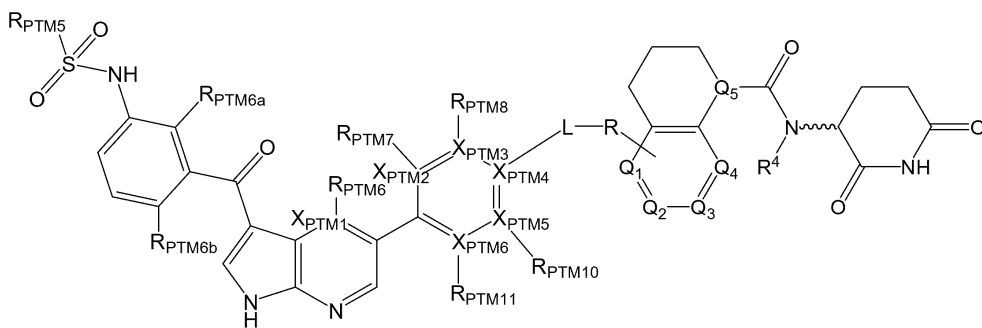
10



20

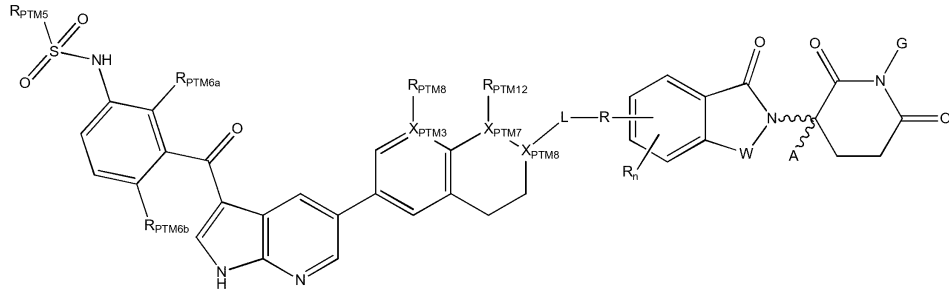


30

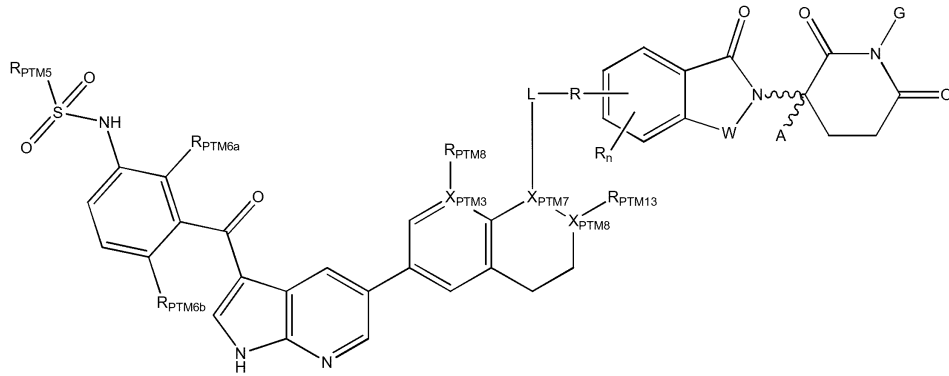


40

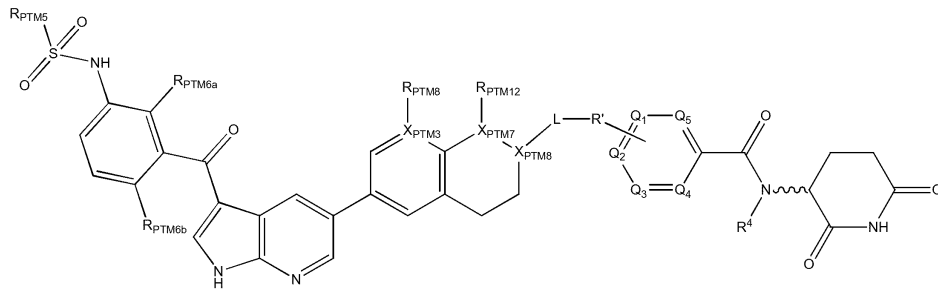
50



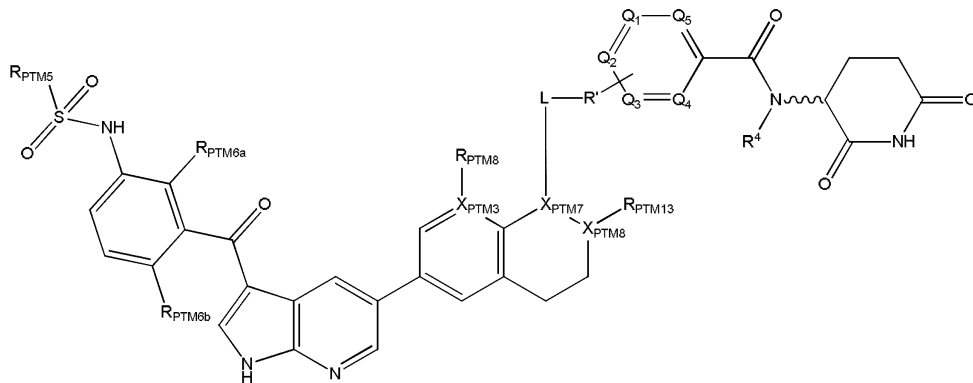
10



20

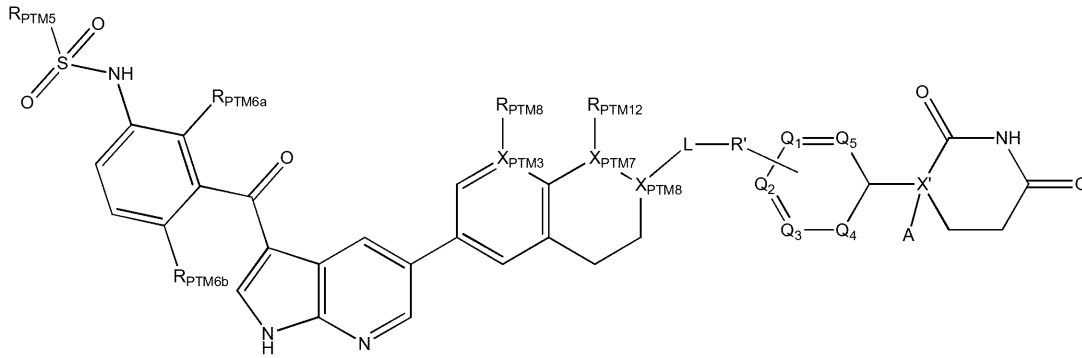


30

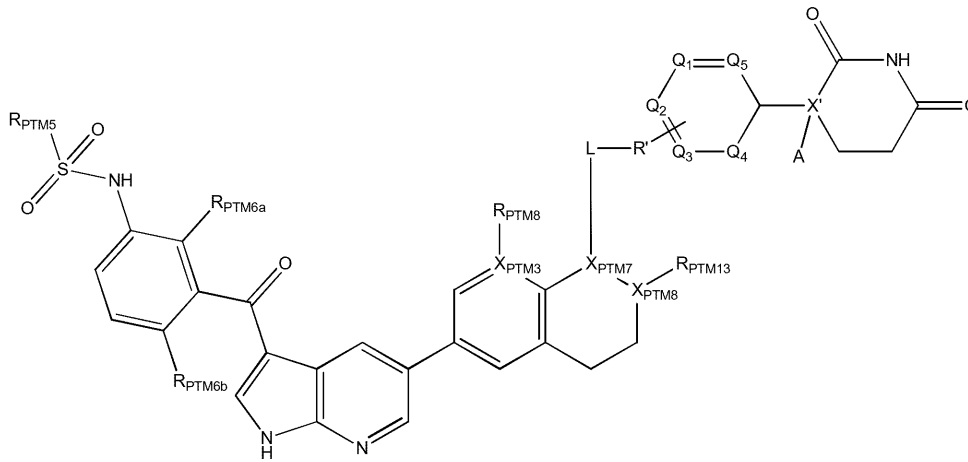


40

50



10



20

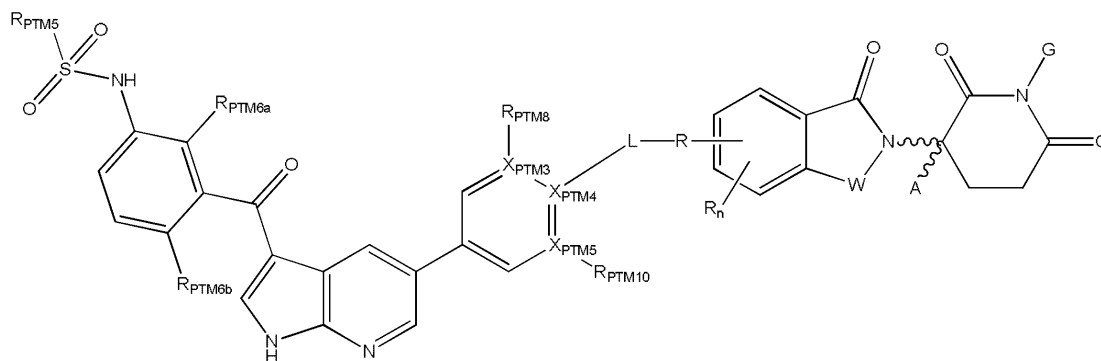
又は

であり、各変数（例えば、 R_{PTM5} 、 R_{PTM6a} 、 R_{PTM6b} 、 R_{PTM8} 、 R_{PTM9} 、 R_{PTM12} 、 R_{PTM13} 、 R_{PTM10} 、 X_{PTM3} 、 X_{PTM4} 、 X_{PTM5} 、 X_{PTM7} 、 X_{PTM8} 、 L 、 R' 、 R 、 n 、 Q_1 、 Q_2 、 Q_3 、 Q_4 、 Q_5 、 W 、 A 、 G 、 X' 、 R^4 ）は、本明細書に記載される任意の態様又は実施形態のとおり個々に定義される。

30

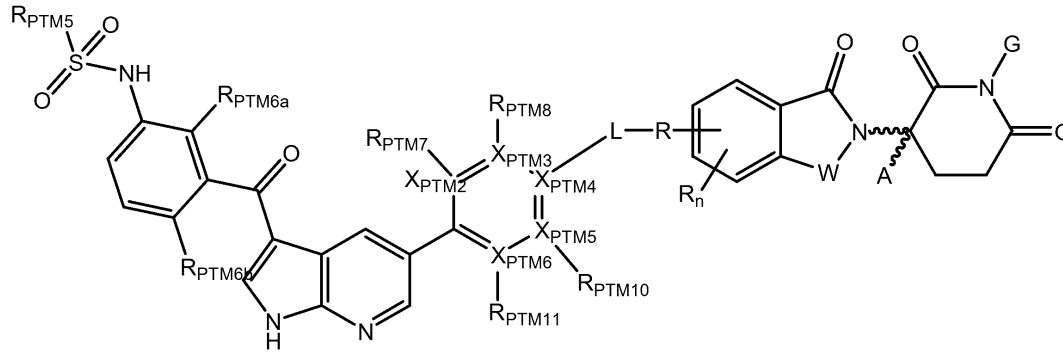
【0149】

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、本開示のヘテロ二官能性化合物【化98】

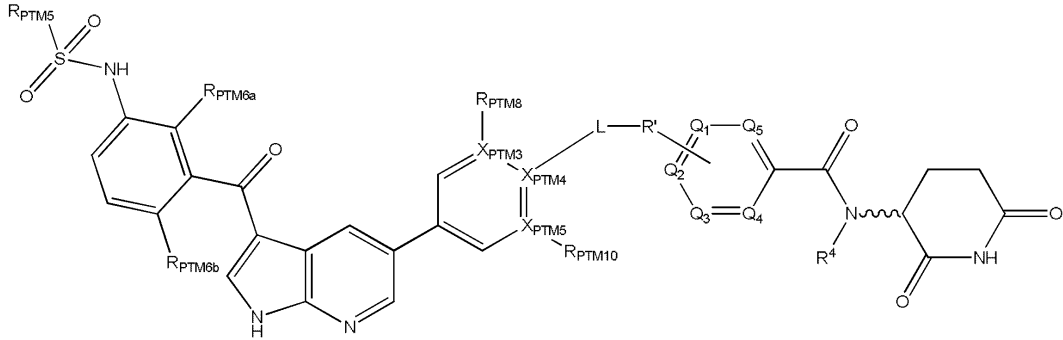


40

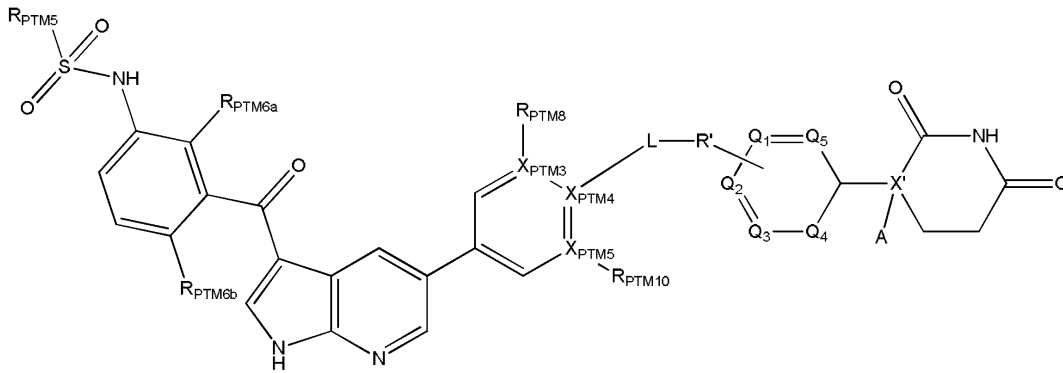
50



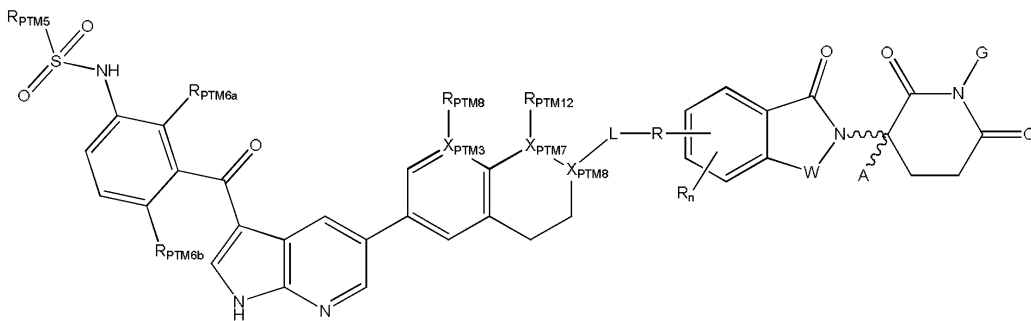
10



20

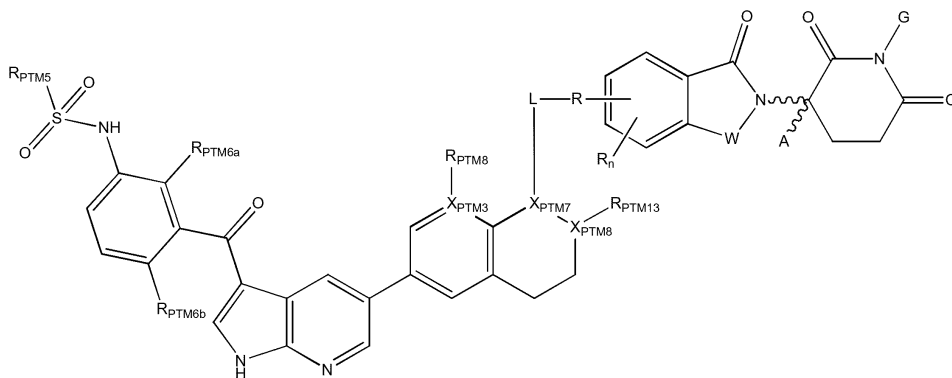


30

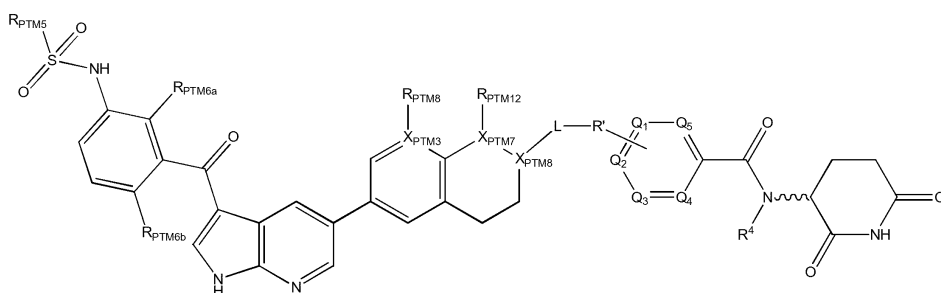


40

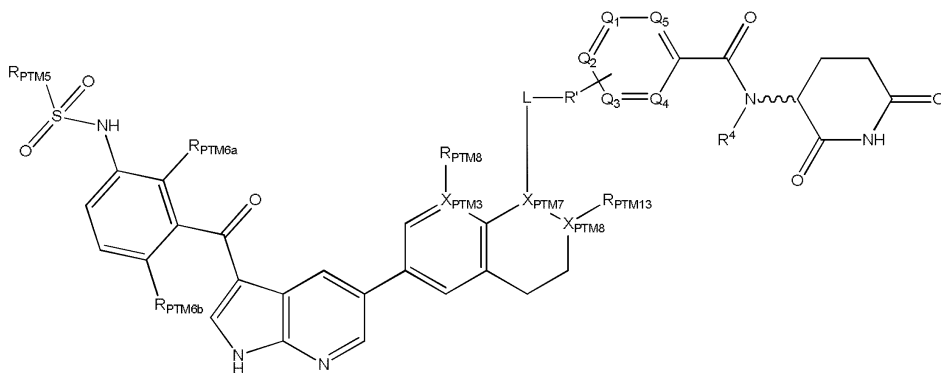
50



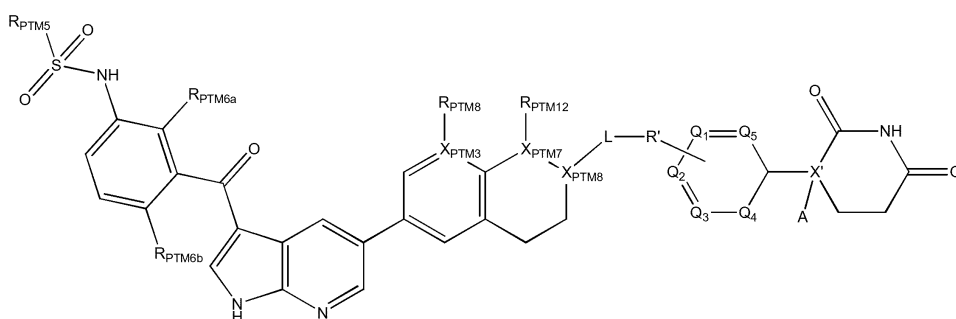
10



20

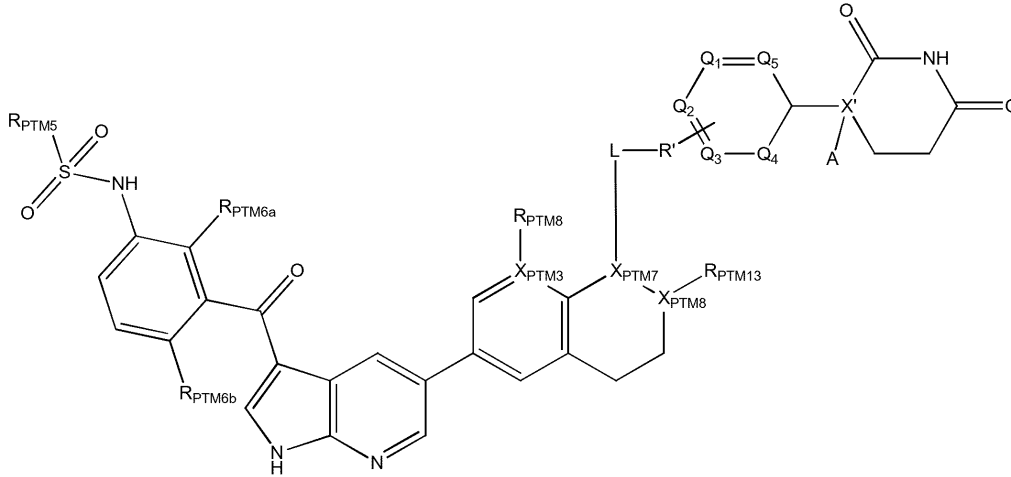


30



40

50



又は

であり、各変数（例えば、 R_{PTM5} 、 R_{PTM6a} 、 R_{PTM6b} 、 R_{PTM8} 、 R_{PTM8} 、 R_{PTM9} 、 R_{PTM12} 、 R_{PTM13} 、 R_{PTM10} 、 X_{PTM3} 、 X_{PTM4} 、 X_{PTM5} 、 X_{PTM7} 、 X_{PTM8} 、 L 、 R' 、 R 、 n 、 Q_1 、 Q_2 、 Q_3 、 Q_4 、 Q_5 、 W 、 A 、 G 、 X' 、 R^4 ）は、本明細書に記載される任意の態様又は実施形態のとおり個々に定義される。

【0150】

治療用組成物

本発明は、薬学的に許容される担体、添加剤、又は賦形剤と組み合わせて、治療的有効量の明細書に記載される少なくとも1つの二官能性化合物を含む、医薬組成物を更に提供する。

【0151】

付加的態様では、本説明は、有効量の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形態と、薬学的に許容される担体、添加剤、又は賦形剤と、任意に、付加的生物活性剤とを含む、治療用組成物を提供する。治療用組成物は、患者又は対象、例えば、ヒトなどの動物における標的化されたタンパク質分解をもたらす、標的タンパク質を分解することによって調節される病状又は状態を治療又は改善するために使用することができる。ある特定の実施形態では、明細書に記載される治療用組成物は、例えば、RAF関連疾患又は障害、例えば、RAFタンパク質若しくは変異RAFの蓄積若しくは過活性、又は野生型RAFに対して増加したキナーゼ活性を有する変異RAFタンパク質、又は野生型B-Rafに対して増加したキナーゼ活性を有する変異B-Rafタンパク質、又は誤って折り畳まれたB-Rafタンパク質、又はがん、腎細胞がん、膵臓がん、結腸直腸がん、肺がん、卵巣がん、乳がん、甲状腺がん、毛様体星細胞腫、前立腺がん、胃がん、肝細胞がん、黒色腫、心臓・顔・皮膚症候群、神経線維腫症1型、コストロ症候群、ヌーナン症候群、LEOPARD（ほくろ、心電図異常、両眼隔離、肺動脈弁狭窄、性器異常、発育遅滞、難聴）症候群から選択される疾患若しくは障害の治療又は改善のために、タンパク質の分解を生じさせるために使用され得る。

【0152】

代替的な態様では、本開示は、RAFタンパク質（例えば、野生型RAFタンパク質又はRAF変異タンパク質（例えば、野生型RAFタンパク質に対して増加したキナーゼ活性を有するRAF変異タンパク質、又はV600E、V600K、V600D、R461I、I462S、G463E、G463V、G465A、G465E、G465V、G466V、G468A、G468E、N580S、E585K、D593V、F594L、G595R、L596V、T598I、V599D、V599E、V599K、V599R、A727V、若しくはそれらの組み合わせから選択される1つ以上の変異を有するRAFタンパク質）を分解することによって、治療又は改善を必要とする対象において、病

10

20

30

40

50

状を治療するか、又は疾患若しくは障害の1つ以上の症状を改善するための方法であって、当該患者又は対象に、任意に、薬学的に許容される担体、添加剤、又は賦形剤と組み合わせて、例えば、治療的有効量の本明細書に記載される少なくとも1つの化合物を投与することを含む、方法に関し、組成物は、対象において疾患又は障害若しくはその1つ以上の症状を治療又は改善するために有効である。本開示による方法は、有効量の本明細書に記載される少なくとも1つの治療的に有効な化合物の投与により、炎症性疾患、自己免疫疾患、又はがんを含む、ある特定の病状、状態、又は症状を治療するために使用され得る。例えば、本開示による方法は、RAFタンパク質の蓄積又は過活性、野生型RAFタンパク質に対して増加したキナーゼ活性を有する変異RAFタンパク質、誤って折り畳まれたRAFタンパク質に因果関係がある状態、例えば、がん、腎細胞がん、膵臓がん、結腸直腸がん、肺がん、卵巣がん、乳がん、甲状腺がん、毛様体星細胞腫、前立腺がん、胃がん、肝細胞がん、黒色腫)、心臓・顔・皮膚症候群、神経線維腫症1型、コストロ症候群、ヌーナン症候群、又はRAF過活性、蓄積、若しくは凝集に関連するLEOPARD症候群を治療するために使用され得る。本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、本方法は、本開示の組成物又は化合物を対象に投与する前に、変異RAFタンパク質(例えば、V600E及び/又はG466Vを有するB-Raf)を有するものとして対象を識別することを更に含む。

10

【0153】

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

20

【0154】

薬学的に許容される塩基付加塩はまた、本開示による化合物の薬学的に許容される塩形態を生成するためにも使用され得る。本化合物の薬学的に許容される塩基塩を調製するための試薬として使用され得る化学塩基は、そのような化合物と非毒性の塩基塩を形成するものである。そのような非毒性の塩基塩としては、とりわけ、アルカリ金属カチオン(例えば、カリウム及びナトリウム)、及びアルカリ土類金属カチオン(例えば、カルシウム、亜鉛、及びマグネシウム)、アンモニウム、又はN-メチルグルカミン-(メグルミン)などの水溶性アミン付加塩、並びに薬学的に許容される有機アミンの低級アルカノールアンモニウム及び他の塩基塩が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0155】

本明細書に記載される治療的に有効な化合物は、本開示によれば、経口、非経口、又は局所経路によって単回又は分割用量で投与され得る。活性化合物の投与は、連続投与(静脈内点滴)から1日当たり数回の投与(例えば、Q.I.D.)に及び得、投与経路の中でもとりわけ、経口、局所、非経口、筋肉内、静脈内、皮下、経皮(貫通増強剤を含み得る)、口腔、舌下、鼻内、眼内、くも膜下腔内、腔内、及び座薬投与などの投与経路が挙げられ得る。本明細書で使用される場合の「非経口」という用語は、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑膜内、胸骨内、くも膜下腔内、肝臓内、病変内、及び頭蓋内注射又は点滴技法を含む。腸溶性経口錠剤は、経口投与経路から化合物のバイオアベイラビリティを増強するために使用され得る。最も有効な剤形は、選択される特定の薬剤の薬物動態、並びに疾患、状態、又は症状の種類、位置若しくは重症度、及び患者の健康状態に依存するであろう。鼻内、気管内、又は肺投与用のスプレー、ミスト、又はエアロゾルとしての本開示による化合物の投与もまた、使用され得る。したがって、本開示はまた、任意に、薬学的に許容される担体、添加剤、又は賦形剤と組み合わせて、有効量の本明細書に記載され

40

50

る化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、医薬組成物も対象とする。本開示による化合物は、即時放出型、又は持続若しくは制御放出型で投与され得る。持続又は制御放出型は、好ましくは、経口投与され得るが、座薬及び経皮又は他の局所形態でも投与され得る。リポソーム形態又はデポー製剤での筋肉内注射もまた、注射部位における化合物の放出を制御するか、又は持続させるために使用され得る。

【0156】

本明細書に記載される組成物は、1つ以上の薬学的に許容される担体を使用して従来の様式で製剤化され得、また、制御放出製剤で投与され得る。これらの医薬組成物で使用され得る薬学的に許容される担体としては、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質、例えばヒト血清アルブミン、緩衝物質、例えばホスフェート、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分的グリセリド混合物、水、塩、又は電解質、例えば、プロラミン硫酸塩、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイドシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレンポリオキシプロピレンブロックポリマー、ポリエチレングリコール、並びに羊毛脂、及びそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0157】

本明細書に記載される組成物の滅菌注射用形態は、水性又は油性懸濁液であり得る。これらの懸濁液は、好適な分散剤又は湿潤剤及び懸濁化剤を使用して、当分野で公知の技法に従って製剤化され得る。滅菌注射用調製物は、例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液として、非毒性の非経口的に許容される希釈剤又は溶媒中の滅菌注射用溶液又は懸濁液であり得る。採用され得る許容されるビヒクル及び溶媒の中には、水、リンゲル溶液、及び等張塩化ナトリウム溶液がある。加えて、滅菌された固定油が、溶媒又は懸濁媒体として慣例的に採用される。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無菌性の固定油が採用され得る。オリーブオイル又はヒマシ油などの天然の薬学的に許容される油が、特にそれらのポリオキシエチル化型において有用であるように、オレイン酸及びそのグリセリド誘導体などの脂肪酸が、注射剤の調製において有用である。これらの油性溶液又は懸濁液は、Ph. Helv又は類似アルコールなどの長鎖アルコール希釈剤又は分散剤を含有し得る。

20

30

【0158】

本明細書に記載の医薬組成物は、限定されないが、カプセル、錠剤、水性懸濁液又は溶液を含む、任意の経口的に許容される剤形で経口投与され得る。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、とりわけ、当該技術分野で既知のラクトース及びトウモロコシデンプンが挙げられる。カプセル形態での経口投与については、有用な希釈剤としては、ラクトース及びトウモロコシデンプンが挙げられる。水性懸濁液が経口使用に必要とされるとき、活性成分は、乳化剤及び懸濁化剤と組み合わせられ得る。所望される場合、特定の甘味剤、香味剤、又は着色剤も添加され得る。ステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤もまた、典型的に添加される。

【0159】

代替的に、本明細書に記載される医薬組成物は、直腸投与用の座薬の形態で投与され得る。これらは、室温で固体であるが直腸温度で液体であり、したがって、直腸内で溶解して薬物を放出するであろう、好適な非刺激性の賦形剤と混合することによって調製することができる。そのような物質としては、ココアバター、蜜ろう及びポリエチレングリコールが挙げられる。

40

【0160】

本明細書に記載される医薬組成物はまた、局所的に投与され得る。局所適用については、医薬組成物は、1つ以上の担体、緩衝剤、吸収促進剤と組み合わせた活性化合物を含み、1日～2週間の連続投与を提供する、リザーバパッチ又はマトリックスパッチのいずれかであり得る、経皮パッチに製剤化することができる。

50

【0161】

代替的に、本開示の医薬組成物は、1つ以上の担体中に懸濁又は溶解された活性成分を含有する好適な軟膏に製剤化され得る。本開示の化合物の局所投与用の担体としては、限定されないが、鉱油、流動ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化剤、及び水が挙げられる。

【0162】

代替的に、本開示の医薬組成物は、1つ以上の薬学的に許容される担体中に懸濁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に製剤化することができる。好適な担体としては、限定されないが、鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、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。

10

【0163】

代替的に、本開示の医薬組成物は、眼科的使用のために製剤化することができる。例えば、医薬組成物は、等張性のpH調整滅菌生理食塩水中の微粒子化懸濁液として、又は好ましくは、等張性のpH調整滅菌生理食塩水中の溶液として、塩化ベンジルアルコニウムなどの防腐剤の有無別に製剤化され得る。代替的に、眼科的使用について、薬組成物は、ワセリンなどの軟膏に製剤化され得る。

【0164】

本明細書に記載される医薬組成物はまた、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、医薬製剤分野で周知である技法に従って調製され、ベンジルアルコール若しくは他の好適な防腐剤、バイオアベイラビリティを向上させるための吸収促進剤、フルオロカーボン、及び/又は他の従来の可溶化剤若しくは分散剤を採用して、生理食塩水中の溶液として調製され得る。

20

【0165】

単一の剤形を生産するために担体材料と組み合わせられ得る本明細書に記載される医薬組成物中の活性医薬成分の量は、治療される対象及び疾患、状態、又は症状の状態、特定の投与様式、並びに対象の状態に応じて変化するであろう。好ましくは、組成物は、約0.05ミリグラム～約750ミリグラム以上、より好ましくは、約1ミリグラム～約600ミリグラム、更により好ましくは、約10ミリグラム～約500ミリグラムの活性成分を、単独で、又は本開示による別の化合物と組み合わせるよう製剤化されるべきである。

30

【0166】

また、任意の特定の患者のための具体的な投薬及び治療レジメンは、採用される具体的な化合物の活性並びにバイオアベイラビリティ、年齢、体重、全般的健康、性別、食事、投与時間、排出速度、薬物の組み合わせ、及び治療されている特定の疾患又は状態の重症度を含む、様々な要因に基づいて、治療する医師の判断に依存するであろうことも理解されたい。

【0167】

本明細書に記載される方法による化合物を使用する療法を必要とする患者又は対象は、有効量の本開示による化合物を、単独で、又は別の既知の治療剤と組み合わせ、患者(対象)に投与することによって治療することができる。本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、本方法は、本開示の組成物又は化合物を患者に投与する前に、変異RAFタンパク質(例えば、V600変異及び/又はG466V変異を有するB-Raf)を有するものとして患者を識別することを更に含み得る。

40

【0168】

ある特定の態様では、活性化合物は、治療される患者において重篤な毒性作用を引き起こすことなく、所望の適応症のための治療的有效量を患者に送達するために十分な量で、薬学的に許容される担体又は希釈剤と組み合わせられる。本明細書に言及される条件の全てのための活性化合物の好ましい用量は、1キログラム当たり約10ナノグラム(ng/kg)～1キログラム当たり300ミリグラム(mg/kg)、好ましくは、1日当たり

50

0.1 ~ 100 mg / kg、例えば、1日当たりレシピエント / 患者の体重1キログラム当たり0.5 ~ 約25 mgの範囲内である。

【0169】

ある特定の態様では、化合物は、単位剤形当たり1ミリグラム (mg) 未満、1 mg ~ 3000 mg、又は5 mg ~ 500 mgの活性成分を含有する剤形を含むが、これらに限定されない、任意の好適な単位剤形で便宜的に投与される。約25 mg ~ 250 mgの経口投与量が、多くの場合、便宜的である。

【0170】

ある特定の態様では、活性成分は、好ましくは、約0.00001 ~ 30ミリモル (mM)、好ましくは、約0.1 ~ 30マイクロモル (μ M)の活性化合物のピーク血漿濃度を達成するために投与される。これは、例えば、任意に、生理食塩水若しくは水性媒体中で、又は活性成分のボラスとして投与される、活性成分の溶液又は製剤の静脈内注射によって達成され得る。経口投与はまた、活性剤の有効血漿濃度を生成するために適切であり得る。

10

【0171】

薬剤組成物中の活性化合物の濃度は、薬剤の吸収、分布、代謝、及び排出速度、並びに当業者に既知である他の要因に依存するであろう。投与量の値はまた、軽減される状態の重症度とともに変化するであろうことに留意されたい。任意の特定の対象について、具体的な投薬レジメンは、個々のニーズ、及び組成物を投与するか、又は組成物の投与を監督する医師の専門的判断に従って経時的に調整されるべきであり、本明細書に記載される濃度範囲は、例示的に過ぎず、請求される組成物の範囲又は実践を限定することを意図していないことを更に理解されたい。活性成分は、一度に投与され得るか、又は様々な時間間隔で投与されるようにいくつかのより少ない用量に分割され得る。

20

【0172】

経口組成物は、一般的に、不活性希釈剤又は食用担体を含むであろう。それらは、ゼラチンカプセルに封入されるか、又は錠剤に圧縮され得る。経口治療投与の目的のために、活性化合物又はそのプロドラッグ誘導体を、賦形剤とともに組み込み、錠剤、トローチ、又はカプセルの形態で使用することができる。薬学的に適合性のある結合剤及び / 又はアジュバント物質を、組成物の一部として含むことができる。

【0173】

錠剤、丸剤、カプセル、トローチ、及び同等物は、以下の成分又は類似性質の化合物：微結晶性セルロース、トラガカントガム、若しくはゼラチンなどの結合剤、デンプン若しくはラクトースなどの賦形剤、アルギン酸、プリモゲル、若しくはトウモロコシデンプンなどの分散剤、ステアリン酸マグネシウム若しくはステロテスなどの潤滑剤、コロイド状二酸化ケイ素などの流動剤、スクロース若しくはサッカリンなどの甘味剤、又はペパーミント、サリチル酸メチル、若しくはオレンジ香味料などの香味剤うちのいずれかを含有することができる。単位剤形がカプセルであるとき、これは、上記の種類物質に加えて、脂肪油などの液体担体を含有することができる。加えて、単位剤形は、例えば、糖のコティング、セラック、又は腸溶剤などの投薬単位の物理的形態を改質する様々な他の物質を含有することができる。

30

40

【0174】

活性化合物又はその薬学的に許容される塩は、エリキシル、懸濁液、シロップ、ウエハース、チューインガム、又は同等物の構成要素として投与することができる。シロップは、活性化合物に加えて、甘味剤としてのスクロース、並びにある特定の防腐剤、染料及び着色剤、並びに香味料を含有し得る。

【0175】

活性化合物又はその薬学的に許容される塩はまた、所望の作用を損なわない他の活性物質と、又はとりわけ本明細書に記載されるように、抗がん剤などの所望の作用を補完する物質と混合することもできる。本開示のある特定の好ましい態様では、本開示による1つ以上の化合物は、本明細書に別段記載されるように、抗がん剤、又は抗生物質を含む創傷

50

治癒剤などの別の生物活性剤とともに同時投与される。

【0176】

非経口、皮内、皮下、又は局所適用に使用される溶液又は懸濁液は、以下の構成要素：注射用の水、生理食塩水、固定油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、又はその他の合成溶媒などの滅菌希釈剤、ベンジルアルコール又はメチルパラベンなどの抗菌剤、アスコルビン酸又は重亜硫酸ナトリウムなどの抗酸化剤、エチレンジアミン四酢酸などのキレート剤、酢酸塩、クエン酸塩、又はリン酸塩などの緩衝剤、及び塩化ナトリウム又はデキストロースなどの張力の調整のための薬剤を含むことができる。非経口調製物は、ガラス又はプラスチックで作製されたアンプル、使い捨てシリンジ、又は複数回投与用バイアルに封入することができる。

10

【0177】

静脈内投与された場合、好ましい担体は、生理食塩水又はリン酸緩衝生理食塩水（PBS）である。

【0178】

任意の態様又は実施形態では、活性化合物は、インプラント及びマイクロカプセル化送達系を含む、制御放出製剤などの化合物を身体からの迅速な排出から保護する担体を用いて調製される。エチレンビニル酢酸塩、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、及びポリ乳酸などの生分解性で生体適合性のポリマーを使用することができる。そのような製剤の調製のための方法が、当業者には明らかであろう。

【0179】

リポソーム懸濁液もまた、薬学的に許容される担体であり得る。これらは、例えば、米国特許第4,522,811号（参照によりその全体で本明細書に組み込まれる）に記載される、当業者に既知である方法に従って調製され得る。例えば、リポソーム製剤は、適切な脂質（ステアロイルホスファチジルエタノールアミン、ステアロイルホスファチジルコリン、アラカドイル（arachadoyl）ホスファチジルコリン、及びコレステロールなど）を無機溶媒中で溶解させ、次いで、蒸発させて、容器の表面上に乾燥した脂質の薄膜を残すことによって、調製され得る。次いで、活性化合物の水溶液が、容器に導入される。次いで、容器は、手で旋回され、容器の側面から脂質材料を遊離させ、脂質凝集体を分散させ、それによって、リポソーム懸濁液を形成する。

20

【0180】

治療方法

付加的態様では、本説明は、有効量の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形態、及び薬学的に許容される担体の投与を含む、治療方法を提供する。治療方法は、標的化されたタンパク質分解を通して治療され得る病状、状態、若しくは関連する症状を治療又は改善するために、治療又は改善を必要とする患者又は対象、例えば、ヒトなどの動物においてタンパク質分解をもたらすのために有用である。

30

【0181】

本明細書で使用される場合の「治療する」、「治療すること」、及び「治療」などの用語は、本化合物が結合するタンパク質に関連する任意の病状、状態、又は症状の治療を含む、本化合物が投与され得る患者に利益を提供する任意の作用を指す。本開示による化合物を使用して治療され得る、がんを含む病状又は状態は、本明細書の上記に記載されている。

40

【0182】

本説明は、疾患、例えば、膵臓がん、結腸がん、結腸直腸がん、肺がん、非小細胞肺癌、胆道悪性腫瘍、子宮内膜がん、子宮頸がん、膀胱がん、肝臓がん、骨髄性白血病、又は乳がんの治療又は改善のために、目的のタンパク質の分解を生じさせるための治療方法を提供する。したがって、別の態様では、本説明は、細胞内の標的タンパク質をユビキチン化/分解する方法を提供する。ある特定の実施形態では、本方法は、本発明の二官能性化合物を投与することを含む。本開示によって提供される、対象の細胞内の具体的なタンパク質レベルの制御又は低減は、病状、状態、又は症状の治療を提供する。任意の態様又

50

は実施形態では、本方法は、任意に、薬学に許容される賦形剤、担体、アジュバント、別の生物活性剤、又はそれらの組み合わせを含む、有効量の本明細書に記載される化合物を投与することを含む。

【0183】

追加的实施態様では、本説明は、対象又は患者、例えば、ヒトなどの動物において、疾患、障害、又はその症状を治療又は改善する方法であって、有効量、例えば、治療的有效量の明細書に記載される化合物又はその塩形態と、薬学的に許容される賦形剤、担体、アジュバント、別の生物活性剤、又はそれらの組み合わせとを含む、組成物を、治療又は改善を必要とする対象に投与することを含む、方法を提供とし、本組成物は、対象において疾患又は障害若しくはその症状を治療又は改善するために有効である。

10

【0184】

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、本方法は、本開示の組成物又は化合物を対象に投与する前に、変異RAFタンパク質（例えば、V600変異B-Raf若しくはB-Raf V600E、又はV600変異及び/若しくはG466V変異を有する変異B-Raf）を有するものとして患者を識別することを更に含む。

【0185】

別の態様では、本説明は、本開示による化合物を使用して、生体系において目的のタンパク質の分解の効果を識別する方法を提供する。

【0186】

別の態様では、本説明は、細胞内で（例えば、インビボ又はインビトロで）、RAF（B-Raf又はその変異バージョン）の分解を引き起こし得る分子を作製するためのプロセスであって、(i) RAFタンパク質又はその変異型に結合する小分子を提供するステップと、(ii) E3ユビキチンリガーゼ結合部分(ULM)、好ましくは、本明細書に記載されるCLMを提供するステップと、(iii) 化学連結基(L)を介してステップ(i)の小分子をステップ(ii)のULMに共有結合して、細胞内のセレブロンE3ユビキチンリガーゼ並びにRAFタンパク質及び/又はRAFタンパク質の変異型の両方に結合し、したがって、セレブロンE3ユビキチンリガーゼが、それに結合されたRAFタンパク質に近接させられ、RAFタンパク質をユビキチン化する、化合物を形成し、次いで、ユビキチン化されたRAFが分解されるステップとを含む、プロセスを提供する。

20

【0187】

別の態様では、本説明は、分子が細胞内で（例えば、インビボ又はインビトロで）RAFタンパク質の分解を誘起することができるかどうかを検出するための方法であって、(i) 細胞内のRAFタンパク質の分解を誘起する能力が検出される分子を提供するステップであって、当該分子が、構造：ULM-L-PTMを含み、ULMが、細胞内のE3ユビキチンリガーゼに結合することが可能なE3ユビキチンリガーゼ結合部分であり、そのCLMが、本明細書に記載されるとおりであり、好ましくは、サリドマイド、ポマリドミド、レナリドミド、又はその類似体などのCLMであり、PTMが、RAF及び/又はその変異RAF形態に結合する小分子であるタンパク質標的化部分であり、当該RAFが、分子のCLMに結合されたセレブロンE3ユビキチンリガーゼによってユビキチン化されるために利用可能な少なくとも1つのリジン残基を有し、Lが、CLMをPTMに共有結合して分子を形成する化学連結基である、ステップと、(ii) ステップ(i)の分子の存在下でRAFタンパク質発現細胞をインキュベートするステップと、(iii) 細胞内のRAFタンパク質が分解されているかどうかを検出するステップとを含む、方法を提供する。

30

40

【0188】

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、RAFタンパク質に結合する小分子は、本明細書に記載されるとおりである。

【0189】

当該治療の別の態様では、本開示は、RAFタンパク質又は変異型の分解が、患者において治療効果を生じるであろう、RAF及び/又はRAF変異型に因果関係がある病状、

50

状態、又は症状（例えば、発現、過剰発現、変異、凝集、蓄積、誤った折り畳み、又は調節異常）の該治療を必要とするヒト患者を治療する方法であって、任意に、別の生物活性剤と組み合わせて、有効量の本開示による化合物を患者に投与することを含む、方法を提供する。

【0190】

病状、状態、又は症状は、微生物因子、又はウイルス、細菌、真菌、原虫、若しくは他の微生物などの他の外因性因子によって引き起こされ得るか、又は病状、状態、若しくは症状につながる、RAFタンパク質の発現、過剰発現、変異、誤った折り畳み、若しくは調節異常によって引き起こされる病状であり得る。

【0191】

別の態様では、本開示は、対象における疾患又は障害の少なくとも1つの症状を治療又は改善する方法であって、

対象におけるRAFタンパク質及び/又はその変異型の発現、過剰発現、変異、誤った折り畳み、又は調節異常に因果関係がある疾患又は状態の症状を有するものとして識別された対象を提供するステップであって、疾患又は病態の症状が、対象の細胞内でRAFタンパク質及び/又はその変異型を分解することによって治療又は改善される、ステップと、RAFタンパク質及び/又はその変異型が分解されるように、治療的有効量の本発明の小分子を含む化合物を対象に投与し、それによって、対象における疾患又は病態の少なくとも1つの症状を治療又は改善するステップとを含む、方法を提供する。

【0192】

「病状」又は「状態」という用語は、タンパク質発現、過剰発現、変異、誤った折り畳み、又は調節異常（例えば、患者において発現されるタンパク質の量が上昇される）が生じ、患者におけるRAFタンパク質（変異が否かにかかわらず）のレベルを低減又は安定化するためのRAFタンパク質及び/又はその変異型の分解が、有益な療法又は症状の緩和を必要とする患者にそれを提供する、任意の病状又は状態を説明するために使用される。ある特定の事例では、病状、状態、又は症状は、治癒され得る。

【0193】

本開示による化合物を使用して治療され得る病状、状態、又は症状には、例えば、がん、腎細胞がん、膵臓がん、結腸直腸がん、肺がん、非小細胞肺がん、卵巣がん、甲状腺がん、毛様体星細胞腫、前立腺がん、胃がん、肝細胞がん、黒色腫、心臓・顔・皮膚症候群、神経線維腫症1型、コストロ症候群、ヌーナン症候群、又はRAF過蓄積及び凝集に関連するLEOPARD症候群が含まれる。

【0194】

「生物活性剤」という用語は、本化合物が使用される意図された療法、阻害、及び/又は防止/予防をもたらすことを支援するために、生物活性を有する薬剤として本化合物と組み合わせて使用される、本開示による化合物以外の薬剤を説明するために使用される。本明細書で使用するための好ましい生物活性剤としては、本化合物が使用又は投与されるものと類似する薬理活性を有する剤が挙げられ、例えば、抗がん剤、抗ウイルス剤が挙げられ、特に、抗HIV剤及び抗HCV剤、抗微生物剤、抗真菌剤などが挙げられる。

【0195】

「追加的抗がん剤」という用語は、がんを治療するために本開示による化合物と組み合わせられ得る、抗がん剤を説明するために使用される。これらの薬剤としては、例えば、エペロリムス、トラベクテジン、アブラキサン、TLK 286、AV-299、DN-101、バゾパニブ、GSK690693、RTA 744、ON 0910.Na、AZD 6244 (ARRY-142886)、AMN-107、TKI-258、GSK461364、AZD 1152、エンザスタウリン、バンデタニブ、ARQ-197、MK-0457、MLN8054、PHA-739358、R-763、AT-9263、FLT-3阻害剤、VEGFR阻害剤、EGFR TK阻害剤、オーロラキナーゼ阻害剤、PIK-1調節剤、Bcl-2阻害剤、HDAC阻害剤、c-MET阻害剤、PARP阻害剤、Cdk阻害剤、EGFR TK阻害剤、IGFR-TK阻害剤、抗HGF抗体

10

20

30

40

50

、 P I 3 キナーゼ阻害剤、 A K T 阻害剤、 m T O R C 1 / 2 阻害剤、 J A K / S T A T 阻害剤、 チェックポイント - 1 又は 2 阻害剤、 焦点接着キナーゼ阻害剤、 M a p キナーゼキナーゼ (m e k) 阻害剤、 V E G F トラップ抗体、 ベメトレキセド、 エルロチニブ、 ダサチニブ、 ニロチニブ、 デカタニブ、 パニツムマブ、 アムルピシン、 オレゴボマブ、 L e p - e t u 、 ノラトレキシド、 a z d 2 1 7 1 、 バタブリン、 オファツムマブ、 ザノリムマブ、 エドテカリン、 テトランドリン、 ルビテカン、 テスミリフェン、 オブリメルセン、 チシリムマブ、 イピリムマブ、 ゴシポール、 B i o 1 1 1 、 1 3 1 - I - T M - 6 0 1 、 A L T - 1 1 0 、 B I O 1 4 0 、 C C 8 4 9 0 、 シレンジタイド、 ジャイマテカン、 I L 1 3 - P E 3 8 Q Q R 、 I N O 1 0 0 1 、 I P d R 1 K R X - 0 4 0 2 、 ルカントン、 L Y 3 1 7 6 1 5 、 ノイラジアブ、 ビテスパン、 R t a 7 4 4 、 S d x 1 0 2 10

、 タランパネル、 アトラセンタン、 X r 3 1 1 、 ロミデプシン、 A D S - 1 0 0 3 8 0 、 スニチニブ、 5 - フルオロウラシル、 ポリノスタット、 エトボシド、 ゲムシタピン、 ドキソルピシン、 リボソーマルドキソルピシン、 5 ' - デオキシ - 5 - フルオロウリジン、 ピンクリンスチン、 テモゾロミド、 Z K - 3 0 4 7 0 9 、 セリシクリブ、 P D 0 3 2 5 9 0 1 、 A Z D - 6 2 4 4 、 カベシタピン、 L - グルタミン酸、 N - [4 - [2 - (2 - アミノ - 4 , 7 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) エチル] ベンゾイル] - 、 ジナトリウム塩、 七水和物、 カンプトテシン、 P E G 標識化イリノテカン、 タモキシフェン、 トレミフェンクエン酸塩、 アナストロゾール、 エキセメスタン、 レトロゾール、 D E S (ジエチルスチルベストロール) 、 エストラジオール、 エストロゲン、 抱合型エストロゲン、 ベバシズマブ、 I M C - 1 C 1 1 、 C H I R - 2 5 20

8) 、 3 - [5 - (メチルスルホニルピペラジンメチル) - インドイル - キノロン、 バタラニブ、 A G - 0 1 3 7 3 6 、 A V E - 0 0 0 5 、 酢酸ゴセレリン、 酢酸ロイプロリド、 トリプトレリンパモ酸塩、 酢酸メドロキシプロゲステロン、 カブロン酸ヒドロキシプロゲステロン、 酢酸メゲストロール、 ラロキシフェン、 ビカルタミド、 フルタミド、 ニルタミド、 酢酸メゲストロール、 C P - 7 2 4 7 1 4 、 T A K - 1 6 5 、 H K I - 2 7 2 、 エルロチニブ、 ラパタニブ、 カネルチニブ、 A B X - E G F 抗体、 アービタックス、 E K B - 5 6 9 、 P K I - 1 6 6 、 G W - 5 7 2 0 1 6 、 ロナファルニブ、 B M S - 2 1 4 6 6 2

、 チピファルニブ、 アミフォスチン、 N V P - L A Q 8 2 4 、 スペロイルアナリドヒドロキサム酸、 バルプロ酸、 トリコスタチン A 、 F K - 2 2 8 、 S U 1 1 2 4 8 、 ソラフェニブ、 K R N 9 5 1 、 アミノグルテチミド、 アムサクリン、 アナグレリド、 L - アスパラギン酸、 カルメット - ゲラン桿菌 (B C G) ワクチン、 アドリアマイシン、 プレオマイシン、 プセレリン、 プスルファン、 カルボプラチン、 カルムスチン、 クロラムブシル、 シスプラチン、 クラドリピン、 クロドロネート、 シプロテロン、 シタラピン、 ダカルバジン、 ダクチノマイシン、 ダウノルピシン、 ジエチルスチルベストロール、 エピルピシン、 フルダラピン、 フルドロコルチゾン、 フルオキシメステロン、 フルタミド、 グリベック、 ゲムシタピン、 ヒドロキシ尿素、 イダルピシン、 イホスファミド、 イマチニブ、 ロイプロリド、 レバミゾール、 ロムスチン、 メクロレタミン、 メルファラン、 6 - メルカプトプリン、 メスナ、 メトトレキサート、 ミトマイシン、 ミトタン、 ミトキサントロン、 ニルタミド、 オクトレオチド、 オキサリプラチン、 パミドロネート、 ベントスタチン、 プリカマイシン、 ポルフィマー、 プロカルバジン、 ラルチトレキセド、 リツキシマブ、 ストレプトゾシン、 テニボシド、 テストステロン、 サリドマイド、 チオグアニン、 チオテパ、 トレチノイン、 ピンデシン、 1 3 - シスレチノイン酸、 フェニルアラニンマスタード、 ウラシルマスタード、 エストラムスチン、 アルトレタミン、 フロクスウリジン、 5 - デオオキシウリジン、 シトシンアラビノシド、 6 - メルカプトプリン、 デオキシコホルマイシン、 カルシトリオール、 バルルピシン、 ミトラマイシン、 ピンブラスチン、 ビノレルピン、 トポテカン、 ラゾキシシン、 マリマスタット、 C O L - 3 、 ネオバスタット、 B M S - 2 7 5 2 9 1 、 スクアラミン、 エンドスタチン、 S U 5 4 1 6 、 S U 6 6 6 8 、 E M D 1 2 1 9 7 4 、 インターロイキン - 1 2 、 I M 8 6 2 、 アンギオスタチン、 ビタキシシン、 ドロロキシフェン、 イドキシフェン、 スピロノラクトン、 フィナステリド、 シミチジン、 トラスツズマブ、 デニロイキンジフチトクス、 ゲフィチニブ、 ボルテゾミブ、 パクリタキセル、 クレモフォア 40

50

フリーバクリタキセル、ドセタキセル、エピチロンB、BMS - 247550、BMS - 310705、ドロキシフェン、4 - ヒドロキシタモキシフェン、ピペンドキシフェン、ERA - 923、アルゾキシフェン、フルベストラント、アコルピフェン、ラソフォキシフェン、イドキシフェン、TSE - 424、HMR - 3339、ZK186619、トポテカン、PTK787 / ZK 222584、VX - 745、PD 184352、ラパマイシン、40 - O - (2 - ヒドロキシエチル) - ラパマイシン、テムシロリムス、AP - 23573、RAD001、ABT - 578、BC - 210、LY294002、LY292223、LY292696、LY293684、LY293646、ウォルトマンニン、ZM336372、L - 779、450、PEG - フィルグラスチム、ダルベポエチン、エリスロポエチン、顆粒球コロニー刺激因子、ゾレンドロネート、プレドニゾロン、セツキシマブ、顆粒球単球コロニー刺激因子、ヒストレリン、ペグ化インターフェロンアルファ - 2a、インターフェロンアルファ - 2a、ペグ化インターフェロンアルファ - 2b、インターフェロンアルファ - 2b、アザシチジン、PEG - L - アスパラギナーゼ、レナリドミド、ゲムツズマブ、ヒドロコルチゾン、インターロイキン - 11、デクスラゾキサソ、アレムツズマブ、全トランス型レチノイン酸、ケトコナゾール、インターロイキン - 2、メゲストロール、免疫グロブリン、窒素マスタード、メチルプレドニゾロン、イブリツモマブチウキセタン、アンドロゲン、デシタピン、ヘキサメチルメラミン、ベキサロテン、トシツモマブ、三酸化ヒ素、コルチゾン、エチドロネート、ミトタン、シクロスポリン、リポソームダウノルピシン、エドウィナ - アスパラギナーゼ、ストロンチウム89、カソピタント、ネツピタント、NK - 1受容体アンタゴニスト、パロノセトロン、アプレピタント、ジフェンヒドラミン、ヒドロキシジン、メトクロプラミド、ロラゼパム、アルブラゾラム、ハロペリドール、ドロペリドール、ドロナビノール、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、プロクロルペラジン、グラニセトロン、オンダンセトロン、ドラセトロン、トロピセトロン、ペグフィルグラスチム、エリスロポエチン、エポエチンアルファ、ダルベポエチンアルファ、及びそれらの混合物が挙げられる。

10

20

【0196】

「薬学的に許容される誘導体」という用語は、患者への投与時に、本化合物又は本化合物の活性代謝物直接又は間接的に提供する、任意の薬学的に許容されるプロドラッグ形態（エステル、アミド、他のプロドラッグ群など）を説明するために本説明の全体を通して使用される。

30

【実施例】

【0197】

略語

40

50

【表 1】

ACN	アセトニトリル	
AcOH	酢酸	
Boc	tert-ブトキシカルボニル	
dba	ジベンジルイデンアセトン	
DBU	1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデス-7-エン	10
DCM	ジクロロメタン	
DMA	ジメチルアセトアミド	
DME	ジメトキシエタン	
DMF	ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
DMAC/DMA	ジメチルアセトアミド	20
DIEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン	
EDTA	エチレンジアミン四酢酸	
EtOAc/EA	酢酸エチル	
EtOH	エタノール	
FA	ギ酸	
HPLC	高圧液体クロマトグラフィー	30
Hz	ヘルツ	
IBX	2-ヨードキシ安息香酸	
LAH	水素化アルミニウムリチウム	
LCMS	液体クロマトグラフィー/質量分析	40

LiHMDS	リチウムビス(トリメチルシリル)アミド	
MHz	メガヘルツ	
NBS	N-ブロモスクシンイミド	
NCS	N-クロロスクシンイミド	
NMR	核磁気共鳴	
NMP	N-メチル-2-ピロリドン	
MeOH	メタノール	10
MPLC	中圧液体クロマトグラフィー	
MTBE	メチル tert-ブチルエーテル	
PE	石油エーテル	
Psi	1 平方インチ当たりの重量ポンド	
RT 又は r.t.	室温	
SFC	超臨界流体クロマトグラフィー	
TEA	トリエチルアミン	
THF	テトラヒドロフラン	20
TFA	トリフルオロ酢酸	
TLC	薄層クロマトグラフィー	
TMS	トリメチルシリル	

【 0 1 9 8 】

一般的な合成アプローチ

本明細書に記載される二官能性分子の合成の実現及び最適化は、段階的又はモジュール様式で取り組まれ得る。例えば、標的分子、すなわち、R A F に結合する化合物の識別は、好適なリガンドが即時に利用可能ではない場合、高い又は中程度のスループットのスクリーニングキャンペーンを伴うことができる。好適なインビトロ及び薬理アッセイ並びに / 又は A D M E T アッセイからのデータによって識別される次善の態様を改善するために、初期リガンドが反復設計及び最適化サイクルを必要とすることは珍しいことではない。最適化 / S A R キャンペーンの一部は、置換に忍容性があり、本明細書で以前に参照された化学連結基に付着する好適な位置であり得るリガンドの位置をプローブすることであろう。結晶学的又は N M R 構造データが利用可能である場合、これらを使用して、そのような合成努力に焦点を当てることができる。

【 0 1 9 9 】

非常に類似した方法で、E 3 リガーゼのリガンドを識別及び最適化することができる。

【 0 2 0 0 】

P T M 及び U L M (例えば、C L M) が手元にあると、当業者は、化学連結基の有無別に、それらの組み合わせのための既知の合成方法を使用することができる。P T M 基及び U L M 基がリンカーの遠位端に連続して付着され得るように、化学連結基を、ある範囲の組成、長さ、及び柔軟性で合成し、官能基化することができる。したがって、二官能性分子のライブラリを、インビトロ及びインビボの薬理的並びに A D M E T / P K 試験において実現し、プロファイリングすることができる。P T M 基及び U L M 基と同様に、最終的な二官能性分子は、所望の特性を有する分子を識別するために、反復設計及び最適化サイクルを受けることができる。

【 0 2 0 1 】

いくつかの事例では、保護基方略及び / 又は官能基相互変換 (F G I) が、所望の材料

の調製を促進するために必要とされ得る。そのような化学的プロセスは、合成有機化学者に周知されており、これらの化学的プロセスの多くは、“Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis” Peter G. M. Wuts and Theodora W. Greene (Wiley)、及び“Organic Synthesis: The Disconnection Approach” Stuart Warren and Paul Wyatt (Wiley)などの書籍に見出され得る。

【0202】

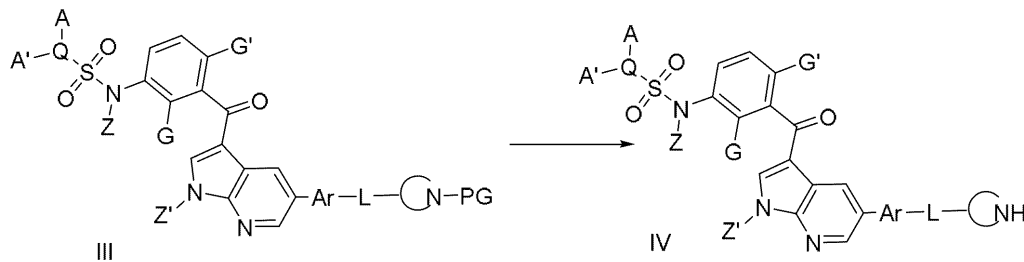
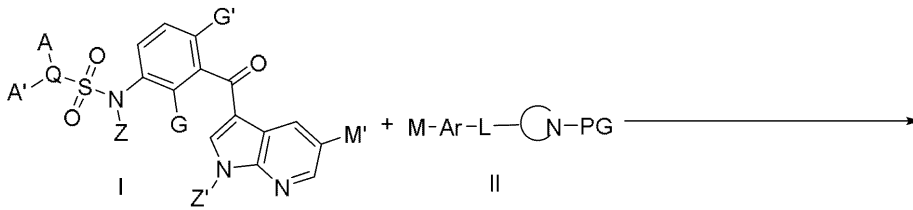
合成手順

一般的な合成スキーム

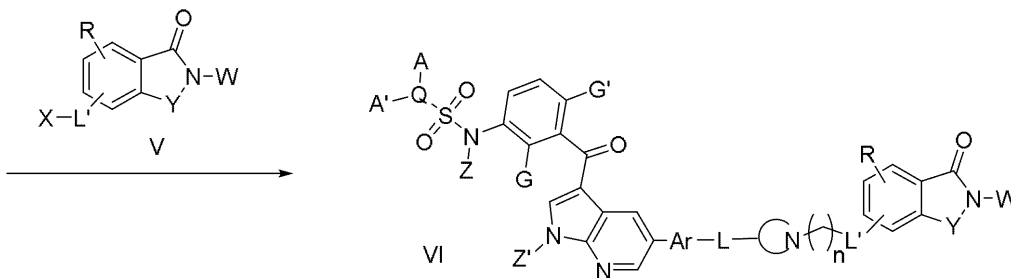
スキーム1

10

【化99】



20



30

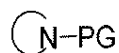
【0203】

式Iの化合物は、パラジウム触媒架橋条件下で、例えば、ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II)などの好適なパラジウム触媒、フッ化セシウムなどの好適な塩基、1,4-ジオキサン及び水の混合物などの好適な溶媒を用いて、100などの好適な温度において、マイクロ波照射の有無別に、試薬II(市販されているか、又は当業者に公知の標準的反応技法を使用して容易に調製される)と反応させられて、式IIIの化合物を生成し得る。M又はM'のうちの一方は、パラジウム触媒金属交換反応を受けることが可能な官能基、例えば、ボロン酸、ボロン酸エステル、又はトリアルキルスタナンを表し、M又はM'のうちの他方は、パラジウム触媒酸化的添加を受けることが可能な官能基、例えば、ヨウ化物、臭化物、塩化物、又はトリフルオロメタンスルホン酸塩を表し、Z及びZ'は各々、独立して、H又はt-ブトキシカルボニルなどの好適な保護基であり、Arは、1つ以上の任意選択的な置換基を有する芳香族環系又は芳香族複素環系を表し、Lは、任意選択的なリンカー又はリンカーの一部を表し、

40

50

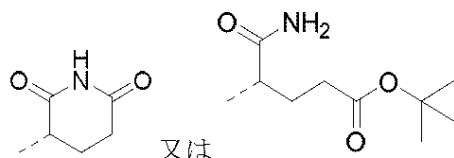
【化 1 0 0】



は、任意に 4 ~ 8 員複素環に環化され、及び / 又は Ar に融合された一級又は二級アミンを表し、式中、PG は、限定されないが t - ブトキシカルボニル又はベンジルを含む、好適な保護基を表し、Q は、N 又は CH であり、A' は各々、独立して、H、置換アルキルであるか、又は更なる任意選択的な置換を有し得る環に任意に融合され、G 及び G' は各々、独立して、H、ハロゲン、置換アルキル、又は置換アルコキシである。式 III の化合物は、PG の除去に好適な試薬、例えば、PG が t - ブトキシカルボニルであるときは 1, 4 - ジオキサン中の塩化水素を用いた処理によって、式 IV の化合物に変換され得る。次いで、化合物 IV は、化合物 V と反応させられて、化合物 VI を生成し得、L' は、任意選択的なリンカー又はリンカーの一部を表し、Y は、CH₂ 又は C = O であり、X は、好適な脱離基（例えば、OMs、OTs、Cl など）又はアルデヒド（CHO）のいずれかであり、R は、任意選択的な置換基（例えば、F 又は OCH₃）であり、W は、

10

【化 1 0 1】



20

である。

【0 2 0 4】

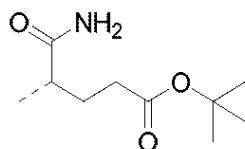
X が脱離基であるとき、n は、0 であり、好適な反応条件は、アルキル化反応のためのもの、例えば、ジイソプロピルエチルアミン、ヨウ化カリウム、DMSO 又はアセトニトリル、80 である。X がアルデヒドであるとき、n は、1 であり、好適な反応条件は、還元的アミノ化反応のためのもの、例えば、シアノホウ水素化ナトリウム、メタノール、ジクロロメタン、酢酸、室温である。必要に応じて、任意の化合物 IV、V、又は VI のエナンチオマー又はジアステレオマーの混合物は、限定されないが、分取高速液体クロマトグラフィー又は分取超臨界流体クロマトグラフィーを含む、当業者に公知の技法を使用して、それらの構成エナンチオマー又は構成ジアステレオマーに分解され得る。

30

【0 2 0 5】

W が

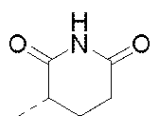
【化 1 0 2】



40

である場合、化合物 VI は、イミド環化に好適な条件、例えば、100 におけるアセトニトリル溶液又は N - メチルピロリドン中のベンゼンスルホン酸で処理され、式 VI の異なる化合物をもたらし得、W は、

【化 1 0 3】



である。

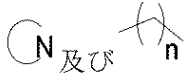
50

【0206】

Z又はZ'の一方又は両方が保護基である場合、そのような保護基は、例えば、Z及び/又はZ'がt-ブトキシカルボニルであるときにはトリフルオロ酢酸を用いた処理によって、化合物VIから除去されて、Z及びZ'がHである、式VIの異なる化合物をもたらし得る。

【0207】

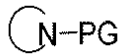
【化104】



10

の位置が化合物VI内で逆転されるように、IIにおける

【化105】



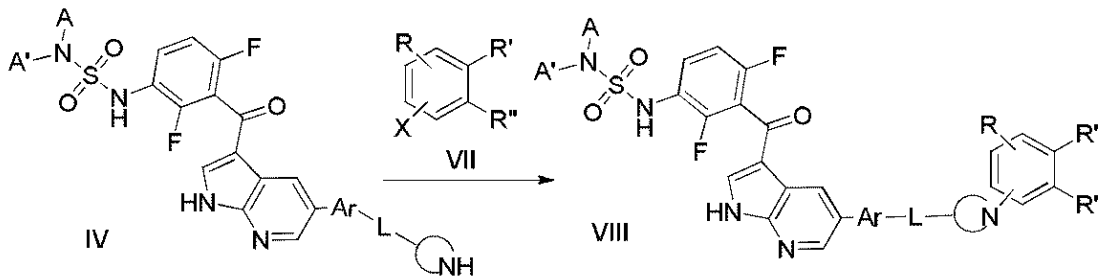
及びVにおけるXの位置が合成シーケンスの全体を通して逆転され得ることが、当業者には明白であろう。そのような場合、Xはまた、CH₂OH、又は例えば、そのアセタールとして保護されたアルデヒドであり得、Vとの反応の前に、例えば、デス-マーチンペルヨージナンを用いたアルコールの酸化、又は例えば、還流におけるアセトン及び水中の Amberlyst 15を用いたアセタールの脱保護によって、XがCHOである化合物に変換され得る。

20

【0208】

スキーム2 .

【化106】



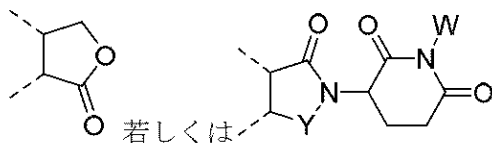
30

【0209】

スキーム1に定義される式IVの化合物はまた、式VIIの化合物と反応させられて、式VIIIの化合物を提供し得、式中、Xは、フッ素又は塩素などの好適な脱離基であり、Rは、1つ以上の任意選択的な置換基であり、R'及びR''は、両方ともカルボン酸エステル、例えば、CO₂CH₂CH₃であるか、Rは、カルボン酸エステル、例えば、CO₂CH₃であり、R'は、CNであるか、又はR及びR'がともに、

40

【化107】



のいずれかを形成し、

式中、Yは、CH₂又はC=Oのいずれかであり、Wは、H又はCH₃であり、反応条件は、求核芳香族置換のためのもの、例えば、トリエチルアミン、DMSO、70 °Cである

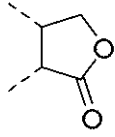
50

。

【0210】

式XXXVIの化合物は、式XXXVIIの異なる化合物に更に転換され得る。R'がカルボン酸エステルであり、R"がCNであるとき、CHOへのR"の還元は、例えば、ピリジン、酢酸、及び水の混合物中の次亜リン酸塩ナトリウム及びラネーニッケルを用いた処理によって、達成され得る。R'及びR"がともに

【化108】

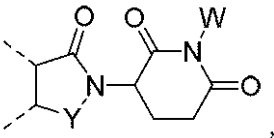


10

を形成するとき、例えば、アルコール性溶媒及びテトラヒドロフラン中の水酸化ナトリウムを用いた加溶媒分解は、R'がカルボン酸エステルであり、R"がCHOHである化合物をもたらし得る。この化合物は、例えば、二酸化マンガンを更に酸化され、R'がカルボン酸エステルであり、R"がCHOである同等化合物XXXVIIをもたらし得る。次いで、R'がカルボン酸エステルであり、R"がCHOであるそのような化合物は、例えば、メタノール及びジクロロメタン中のトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、ジイソプロピルエチルアミン、及び酢酸の存在下で、3-アミノグルタリミドと反応させられて、式XXXVIIの新規の化合物をもたらし得、R'及びR"はともに、

20

【化109】



であり、式中、Yは、CH₂であり、Wは、H又はCH₃である。

【0211】

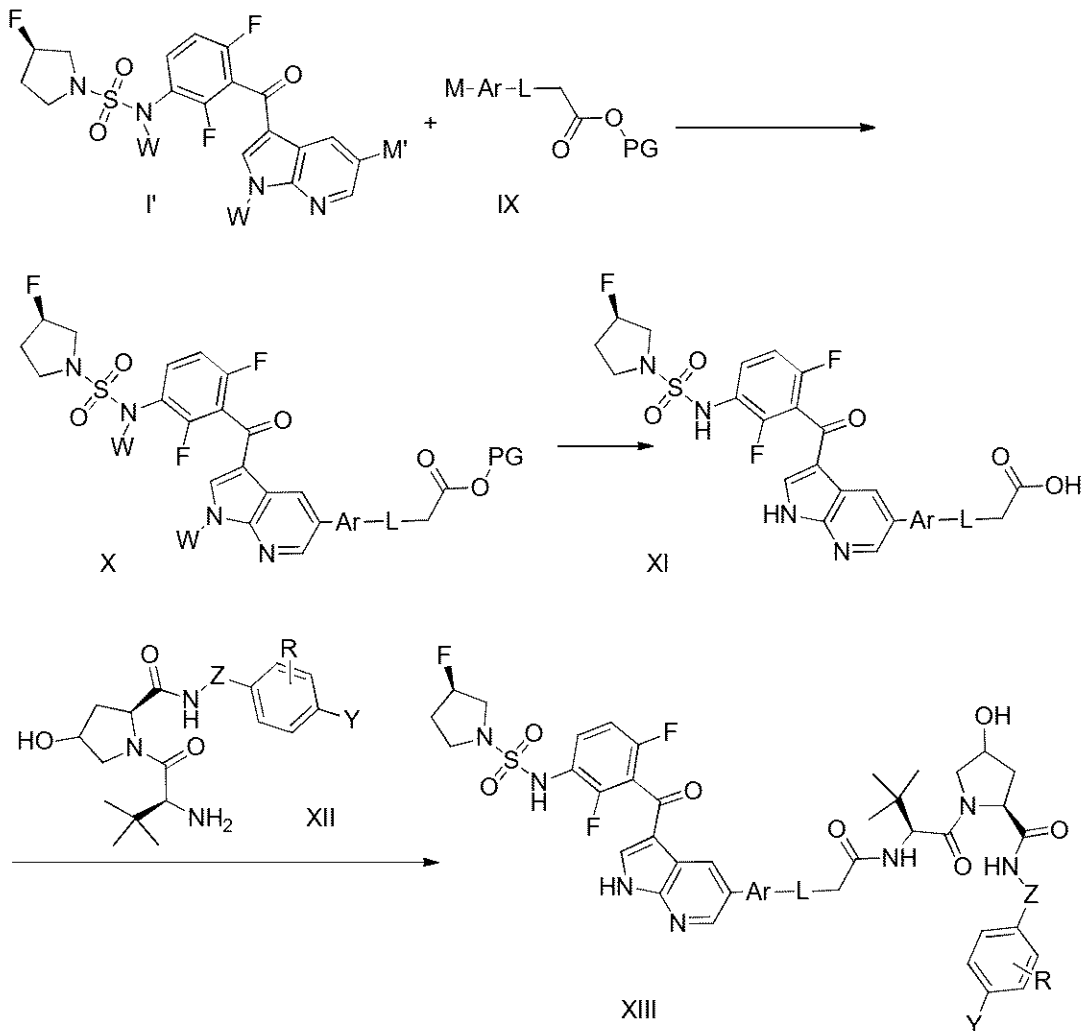
30

40

50

【化 1 1 0】

スキーム 3.



10

20

30

【0 2 1 2】

式 I' の化合物は、例えば、スキーム 1 に示されるように、パラジウム触媒クロスカップリング条件下で、試薬 IX (市販されているか、又は当業者に公知の標準的反応技法を使用して容易に調製される) と反応させられて、式 X の化合物を生成し得る。M 又は M' のうちの一方は、パラジウム触媒金属交換反応を受けることが可能な官能基、例えば、ボロン酸、ボロン酸エステル、又はトリアルキルスタナンを表し、M 又は M' のうちの他方は、パラジウム触媒酸化的添加を受けることが可能な官能基、例えば、ヨウ化物、臭化物、塩化物、又はトリフルオロメタンスルホン酸塩を表し、Ar は、芳香族環系又は芳香族複素環系を表し、L は、任意選択的なリンカー又はリンカーの一部を表し、PG は、好適なエステル保護基、例えば、メチル、エチル、又は t-ブチルを表し、W は、任意選択的な保護基、例えば、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルを表す。必要な場合、例えば、L が一級若しくは二級アミン又はアルコールを含有するとき、そのような官能基は、好適な保護基、例えば、官能基がアミンであるときには t-ブトキシカルボニル又は官能基がアルコールであるときには t-ブチルジメチルシリルで任意に保護され得る。式 X の化合物は、任意選択的な W の除去に好適な試薬、例えば、W が 2-(トリメチルシリル)エトキシメチルであるときには 1, 4-ジオキサン及びメタノール又はエチレンジアミン及びテトラ-n-フッ化ブチルアンモニウム中の塩化水素を用いた処理、続いて、PG の除去に好適な試薬、例えば、PG が t-ブチルであるときには 1, 4-ジオキサン中の塩化水素を用いた処理によって、式 XI の化合物に変換され得る。次いで、化合物 XI は、Z が、任意に置換された炭素、例えば、CH₂、CD₂、CH(Me)、CH(CH₂

40

50

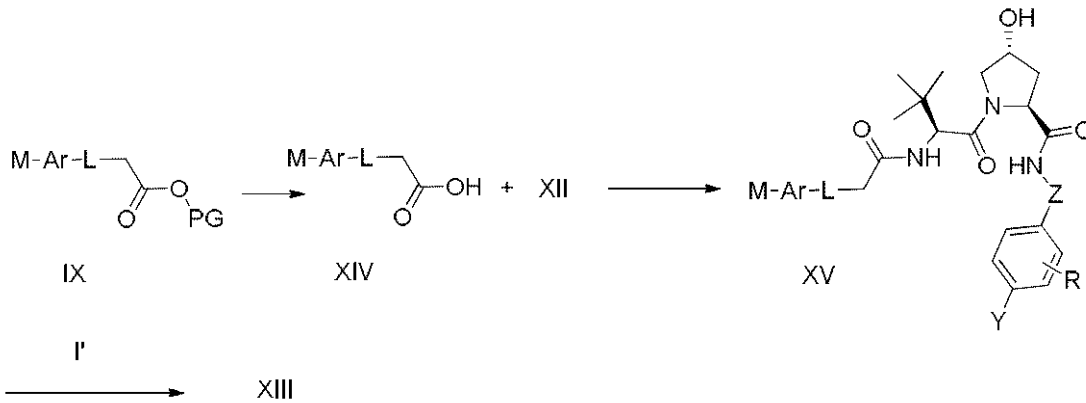
OH)、 $C(CH_3)_2$ であり、Rが、任意選択的な置換基、例えば、F又は CH_2OH であり、Yが、任意選択的な置換基、例えば、ハロゲン、CN、又は任意に置換されたアリール若しくはヘテロシクリルである、化合物XIIと反応させられて、アミド形成条件下で、例えば、(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロフォスファート、ジイソプロピルエチルアミン、DMF、室温で、式XIIIの化合物を生成し得る。Lが保護されたアミン又はアルコールを含有するとき、そのような保護基は、化合物X、XI、又はXIIIの段階で必要に応じて、例えば、当該保護基がt-ブトキシカルボニルであるときにはトリフルオロ酢酸、又は当該保護基がt-ブチルジメチルシリルであるときにはメタノール中の塩酸を用いた処理によって、除去されることが当業者には明白であろう。

10

【0213】

【化111】

スキーム4.



20

【0214】

代替的に、式IXの化合物が、スキーム3におけるXIへのXの変換のための条件に類似した条件を使用して、式XIVの化合物に変換され得る。式XIVの化合物が、スキーム3におけるXIIIへのXIの変換のための条件に類似した条件を使用して、式XVの化合物に変換され得る。次いで、式XVの化合物が、スキーム3におけるXへのI'及びIXの変換のための条件と類似した条件を使用した式Iの化合物との反応、続いて、Wの任意選択的な脱保護によって、式XIIIの化合物に変換され得る。

30

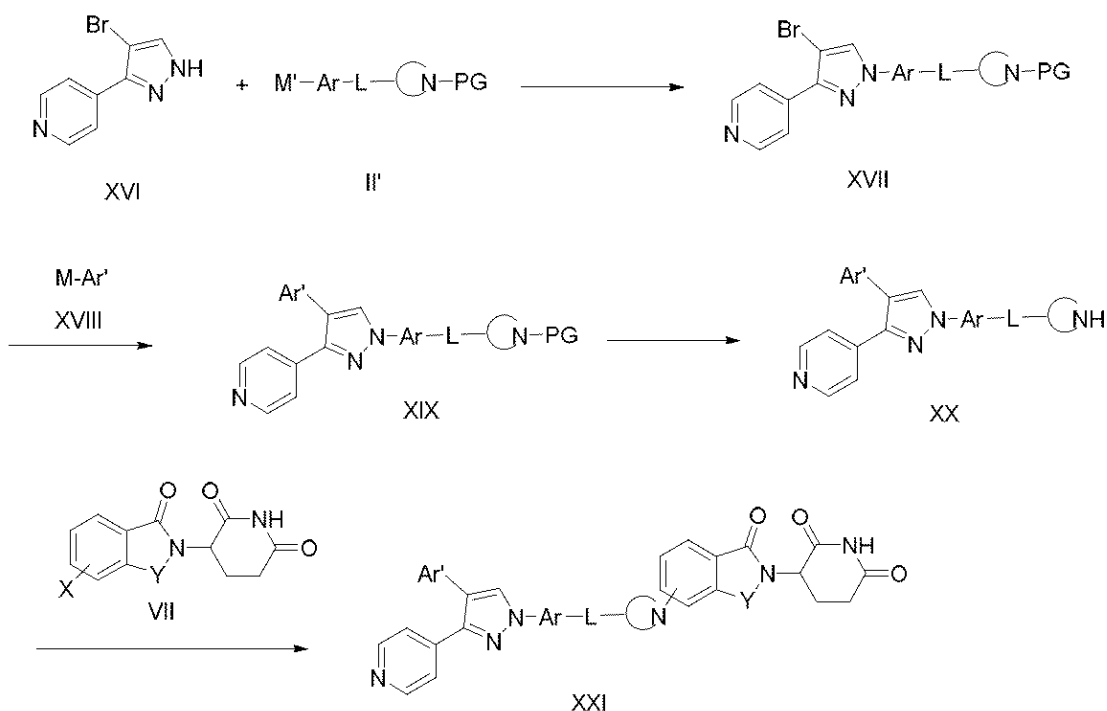
【0215】

40

50

【化 1 1 2】

スキーム 5.



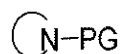
10

20

【0 2 1 6】

式 X V I の化合物が、チャン・ラムクロスカップリング条件下で、例えば、酢酸銅 (I I)、ピリジン又はジエチルアミン若しくはトリエチルアミン、1 0 0 で、試薬 I I ' (市販されているか、又は当業者に公知の標準的反応技法を使用して容易に調製される) と反応させられて、式 X V I I の化合物を生成し得る。M ' は、ボロン酸又はボロン酸エステルを表し、A r は、芳香族環系又は芳香族複素環系を表し、L は、任意選択的なリンカーを表し、

【化 1 1 3】



30

は、任意に 4 ~ 8 員複素環に環化された一級又は二級アミンを表し、式中、P G は、限定されないが t - ブトキシカルボニル又はベンジルを含む、好適な保護基を表す。式 X V I I の化合物が、パラジウム触媒クロスカップリング条件下で、例えば、[1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム、テトラフルオロホウ酸トリ - t e r t - ブチルホスフィン、フッ化セシウム、1 , 4 - ジオキサン、9 0 で、試薬 X V I I I と反応させられて、式 X I X の化合物を生成し得る。M は、パラジウム触媒金属交換反応を受けることが可能な官能基、例えば、ボロン酸、ボロン酸エステル、又はトリアルキルスタナンを表し、A r ' は、任意選択的な置換基を有する芳香族環系又は芳香族複素環系を表す。次いで、式 X I X の化合物が、P G の除去に好適な試薬、例えば、P G が t - ブチルであるときには 1 , 4 - ジオキサン又はメタノール中の塩化水素を用いた処理によって、式 X X の化合物に変換され得る。式 X X の化合物もまた、式 V I I の化合物と反応させられて、式 X X I の化合物を提供し得、X は、フッ素又は塩素などの好適な脱離基であり、Y は、C = O であり、V I I の芳香族環は、更なる任意選択的な置換基を有し得、反応条件は、求核性芳香族置換のためのもの、例えば、トリエチルアミン、D M S O、8 0 である。基 A r ' が、任意選択的な置換基、例えば、ケトン含有する場合において、これらは、例えば、室温における塩酸ヒドロキシルアミン及びピリジンを用いた処理によって、更なる官能基化を受けて、式 X X I の更なる化合物を提供し得る。

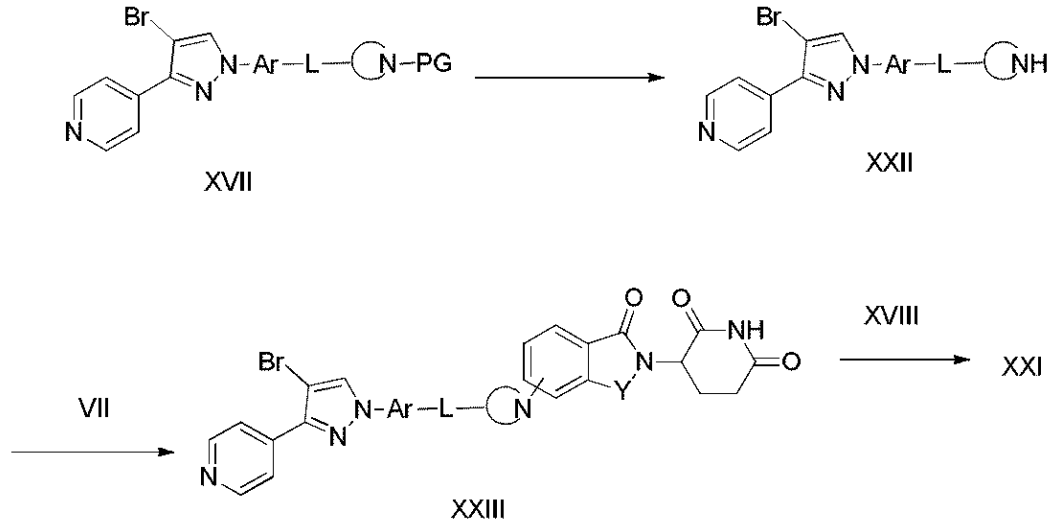
40

50

【 0 2 1 7 】

【 化 1 1 4 】

スキーム6.



10

【 0 2 1 8 】

20

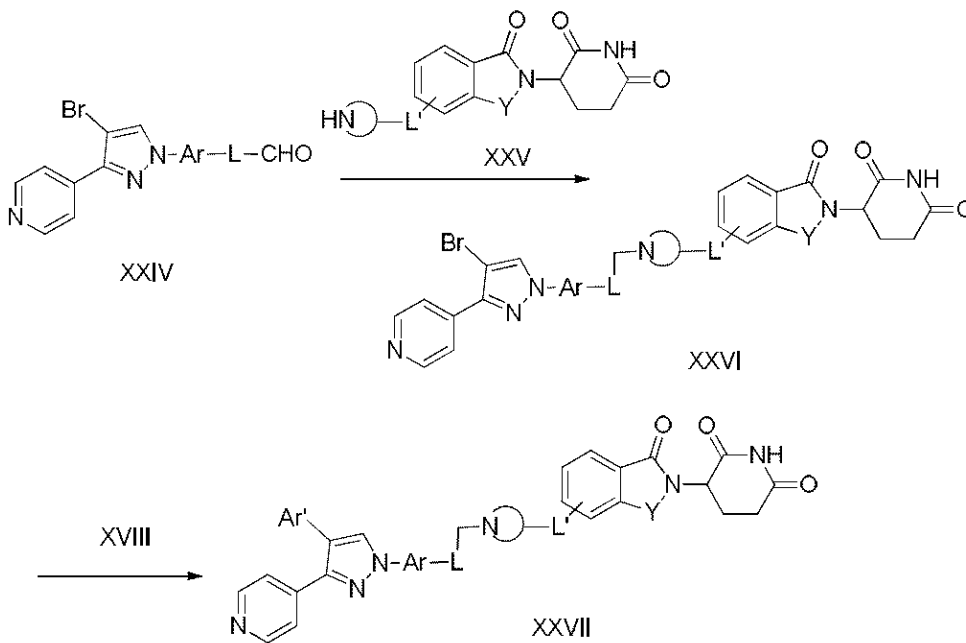
代替的に、式XVIIの化合物が、スキーム5におけるXXへのXIXの変換のための条件に類似した条件を使用して、式XXIIの化合物に変換され得る。次いで、式XXIIの化合物が、スキーム5で定義される式VIIの化合物で処理されて、式XXIIIの化合物を生成し得る。次いで、式XXIIIの化合物が、スキーム5で定義される試薬XVIIIで処理されて、式XXIの化合物を生成し得る。基Ar'が、任意選択的な置換基、例えば、ケトンを含む場合において、これらは、例えば、室温における塩酸ヒドロキシルアミン及びピリジンを用いた処理によって、更なる官能基化を受けて、式XXIの更なる化合物を提供し得る。

【 0 2 1 9 】

【 化 1 1 5 】

30

スキーム7.



40

【 0 2 2 0 】

50

式 XXIV の化合物（必要に応じて当業者に周知されている付加的官能基転換を用いて、スキーム 5 における XVI 及び I I' からの XVII の調製に類似した様式で調製される）が、式 XXV の化合物と反応させられて、還元的アミノ化条件下で、例えば、シアノホウ水素化ナトリウム、酢酸、メタノール、室温で、式 XXVI の化合物を調製し得る。本明細書では、Ar は、芳香族環系又は芳香族複素環系を表し、L 及び L' は、任意選択的なリンカー又はリンカーの一部を表し、

【化 116】

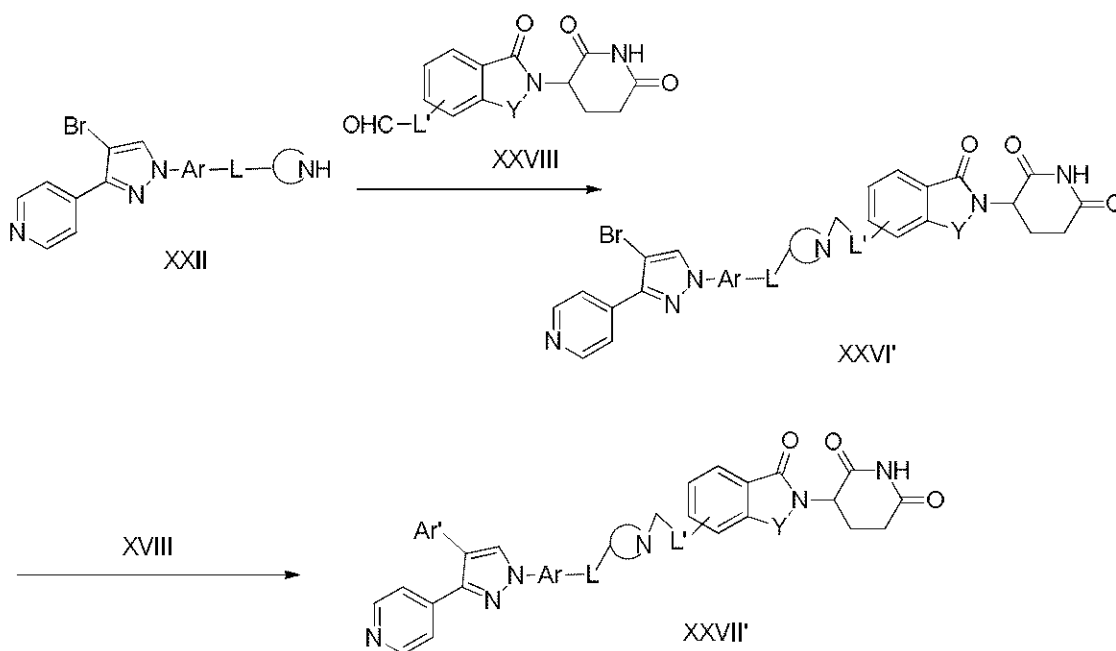


は、任意に 4 又は 8 員複素環に環化された一級又は二級アミンを表し、Y は、CH₂ 又は C=O である。次いで、式 XXVI の化合物が、スキーム 5 に定義される試薬 XXVII で処理されて、式 XXVII の化合物を生成し得る。基 Ar' が、任意選択的な置換基、例えば、ケトンを含む場合において、これらは、例えば、室温における塩酸ヒドロキシルアミン及びピリジンを用いた処理によって、更なる官能基化を受けて、式 XVII の更なる化合物を提供し得る。

【0221】

【化 117】

スキーム 8.



【0222】

代替的に、式 XXII の化合物が、例えば、スキーム 7 のとおりの還元的アミノ化条件下で、式 XXVII の化合物で処理されて、式 XXVII' の化合物を提供し得る。本明細書では、Ar、L、L'、

【化 118】



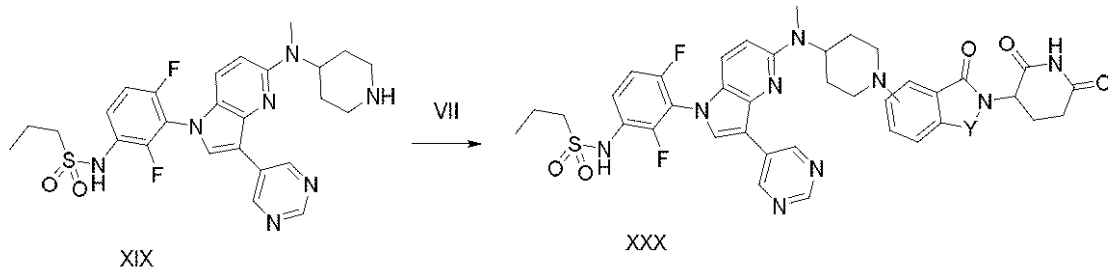
及び Y は、スキーム 7 のとおりに定義される。次いで、式 XXVII' の化合物が、スキーム 5 で定義される試薬 XXVII で処理されて、式 XXVII' の化合物を生成し得る。基 Ar' が、任意選択的な置換基、例えば、ケトンを含む場合において、これらは、

例えば、室温における塩酸ヒドロキシルアミン及びピリジンを用いた処理によって、更なる官能基化を受けて、式XVII'の更なる化合物を提供し得る。

【0223】

【化119】

スキーム9.



10

【0224】

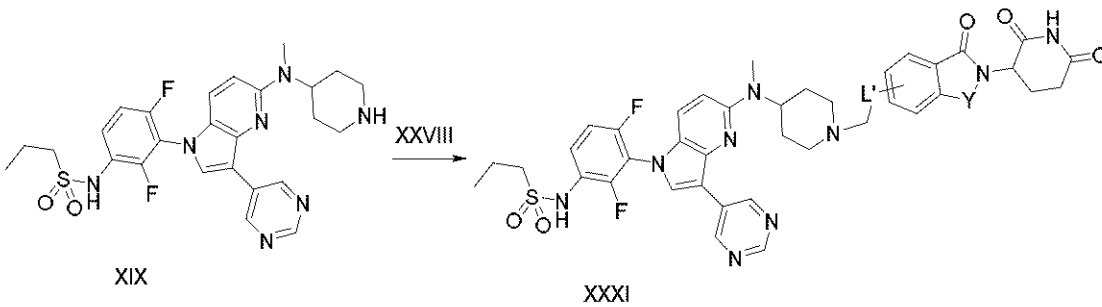
式XIXの化合物が、式VIIの化合物と反応させられて、式XXXの化合物を提供し得、Xは、フッ素又は塩素などの好適な脱離基であり、Yは、C=Oであり、VIIの芳香族環は、更なる任意選択的な置換基を有し得、反応条件は、求核性の芳香族置換のためのもの、例えば、ジイソプロピルエチルアミン、NMP、130、マイクロ波照射の有無である。

20

【0225】

【化120】

スキーム10.



30

【0226】

代替的に、式XIXの化合物が、式XXVIIの化合物で処理されて、還元的アミノ化条件下で、例えば、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム、エタノール、ジクロロメタン、室温で、式XXXIの化合物を提供し得る。

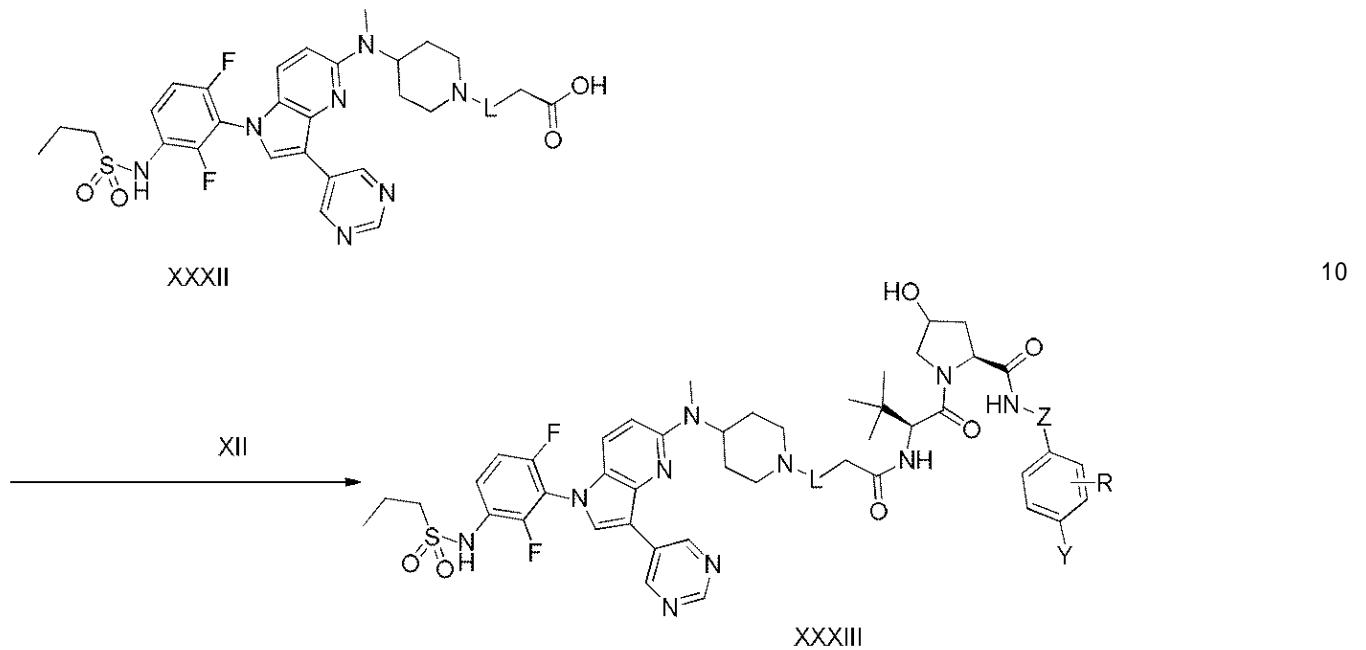
【0227】

40

50

【化 1 2 1】

スキーム 1 1.



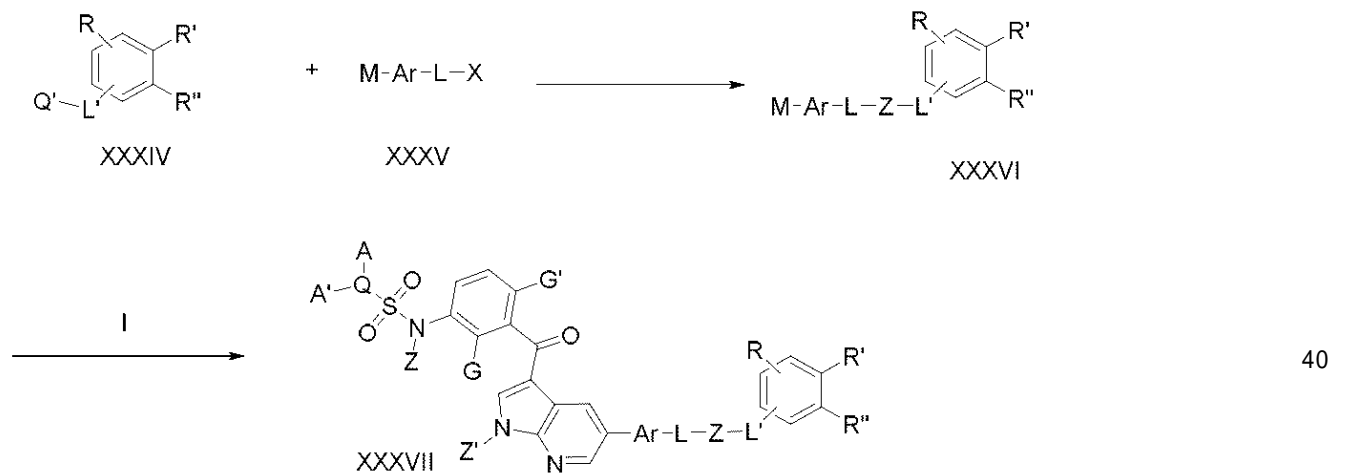
【 0 2 2 8】

代替的に、当業者によって周知である単純な転換、例えば、アルキル化又は還元的アミノ化を通して、式 X I X の化合物から調製された式 X X X I I の化合物が、式 X I I の化合物と反応させられて、アミド形成条件下、例えば、(ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ)トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファート、ジイソプロピルエチルアミン、DMF、室温で、式 X X X I I I の化合物を提供し得る。

【 0 2 2 9】

【化 1 2 2】

スキーム 1 2.

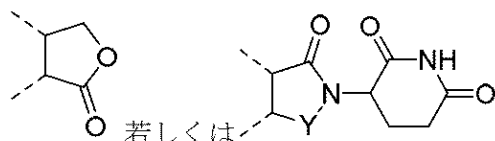


【 0 2 3 0】

式 X X X I V の化合物が、試薬 X X X V (市販されているか、又は当業者に公知の標準的反応技法を使用して容易に調製される) と反応させられて、式 X X X V I の化合物を調製し得る。全ての場合において、M は、パラジウム触媒金属交換反応を受けることが可能な官能基、例えば、ボロン酸、ボロン酸エステル、若しくはトリアルキルスタナンを表すか、又は代替的に、M は、パラジウム触媒酸化的付加を受けることが可能な官能基、例

例えば、ヨウ化物、臭化物、塩化物、又はトリフルオロメタンスルホン酸塩を表し、Arは、1つ以上の任意選択的な置換基を有する芳香族環系又は芳香族複素環系を表し、Lは、リンカーを表し、Rは、1つ以上の任意選択的な置換基を表し、R'及びR''は、両方ともカルボン酸エステル、例えば、 $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ であるか、Rは、カルボン酸エステル、例えば、 CO_2CH_3 であるか、R'は、CN若しくは $\text{C}(\text{O})\text{H}$ であるか、又はR及びR'はともに、

【化123】



10

のいずれかを形成し、

式中、Yは、 CH_2 又は $\text{C}=\text{O}$ のいずれかである。

【0231】

場合によっては、Xは、任意に4～8員複素環に環化された一級又は二級アミンであり、Q'は、フッ素又は塩素などの好適な脱離基であり、L'は、ヌルであり、反応条件は、求核性芳香族置換のためのもの、例えば、トリエチルアミン、DMSO、70である。これらの場合において、Zは、Xに由来する対応する二級アミン又は三級アミンになる。

【0232】

20

他の場合において、Xは、好適な脱離基、例えば、p-トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、ヨウ化物、臭化物、又は塩化物であり、Qは、OHであり、L'は、ヌルであり、反応条件は、求核性置換のためのもの、例えば、炭酸カリウム、ヨウ化カリウム、DMSO、60である。これらの場合において、Zは、Oである。

【0233】

他の場合において、Xは、OHであり、Qは、OHであり、L'は、ヌルであり、反応条件は、光延反応のためのもの、例えば、トリフェニルホスフィン、アゾジカルボン酸ジエチル、THFであり得る。これらの場合において、Zは、Oである。

【0234】

他の場合において、Xは、任意に4～8員複素環に環化された一級又は二級アミンであり、Qは、 $\text{C}(\text{O})\text{R}''''$ であり、式中、R''''は、任意にL'に戻って結び付けられて環を形成し得る、H又はアルキルであり、L'は、ヌル又は任意選択的なリンカーであり、反応条件は、還元的アミノ化反応のためのもの、例えば、40におけるジクロロエタン中のボラン-ピコリン、又は35におけるジクロロメタン中のトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、ジイソプロピルエチルアミン、及び酢酸である。これらの場合において、Zは、 CR'''' 単位を加えた一級又は二級アミンである。Xにおける一級又は二級アミン及びQにおける CR'''' の位置が必要に応じて逆転され得ることが当業者には明白であろう。

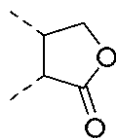
30

【0235】

式XXXVIの化合物が、式XXXVIの異なる化合物に更に転換され得る。R'がカルボン酸エステルであり、R''がCNであるとき、CHOへのR''の還元が、例えば、ピリジン、酢酸、及び水の混合物中の次亜リン酸塩ナトリウム及びラネーニッケルを用いた処理によって、達成され得る。R'及びR''がともに

40

【化124】

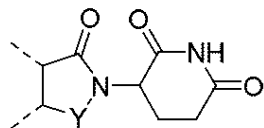


を形成するとき、例えば、アルコール性溶媒及びテトラヒドロフラン中の水酸化ナトリウ

50

ムを用いた加溶媒分解は、R' がカルボン酸エステルであり、R'' がCHOHである化合物をもたらし得る。この化合物は、例えば、二酸化マンガンを更に酸化されて、R' がカルボン酸エステルであり、R'' がCHOである同等化合物XXXVIをもたらし得る。次いで、R' がカルボン酸エステルであり、R'' がCHOである、そのような化合物は、例えば、メタノール及びジクロロメタン中のトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、ジイソプロピルエチルアミン、及び酢酸の存在下で、3-アミノグルタリミドと反応させられて、R' 及びR'' がともに

【化125】



10

であり、YがCH₂である、式XXXVIの新規の化合物をもたらし得る。必要に応じて、XXXVIにおけるL又はL'の組成は、例えば、限定されるものではないが、40におけるジクロロメタン中のクロロ{[(1R, 2R) - (-) - 2-アミノ-1, 2-ジフェニルエチル] (4-トルエンスルホニル)アミド} (メシチレン)ルテニウム(II)、ギ酸、及びトリエチルアミン、又は50における(-) - B - ジイソピノカンフェイルボランを含む、試薬を用いた処理によって、酸化状態で調整され得る。

【0236】

20

次いで、式XXXVIの化合物が、パラジウム触媒クロスカップリング条件下で、例えば、ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II)などの好適なパラジウム触媒、フッ化セシウムなどの好適な塩基、1, 4-ジオキサン及び水の混合物などの好適な溶媒を用いて、100などの好適な温度において、マイクロ波照射の有無別に、化合物Iとの反応によって更に転換されて、式XXXVIIの化合物を生成し得る。本明細書では、Q、A、A'、G、G'、M'、Z、及びZ'は、スキーム1に定義されるとおりである。

【0237】

Z又はZ'の一方又は両方が保護基である場合において、そのような保護基は、例えば、Z及び/又はZ'がt-ブトキシカルボニルであるときにはトリフルオロ酢酸を用いた処理によって、化合物XXXVIIから除去されて、Z及びZ'がHである、式XXXVIIの異なる化合物をもたらし得る。

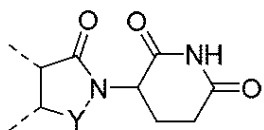
30

【0238】

R' 及びR'' が両方とも化合物XXXVII中のカルボン酸エステルである場合において、例えば、メタノール及び水中の水酸化ナトリウムを用いた加水分解が、R' 及びR'' がCO₂Hである、異なる化合物XXXVIIをもたらし得る。そのような化合物は、その後、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド中の3-アミノグルタリミド、(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスファート、及びジイソプロピルアミンと反応させられて、R' 及びR'' がともに

【化126】

40



であり、YがC=Oである、式XXXVIIの新規の化合物をもたらし得る。

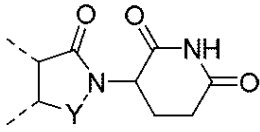
【0239】

式XXXVIIの化合物が、式XXXVIIの異なる化合物に更に転換され得る。R' がカルボン酸エステルであり、R'' がCNであるとき、CHOへのR''の還元が、例えば、ピリジン、酢酸、及び水の混合物中の次亜リン酸塩ナトリウム及びラネーニッケルを用い

50

た処理によって、達成され得る。次いで、R' がカルボン酸エステルであり、R'' がCHOである、そのような化合物は、例えば、メタノール及びジクロロメタン中でのトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、ジイソプロピルエチルアミン、及び酢酸の存在下で、3-アミノグルタリミドと反応させられて、R' 及びR'' がともに

【化127】



10

であり、YがCH₂である、式XXXVIIの新規の化合物をもたらし得る。

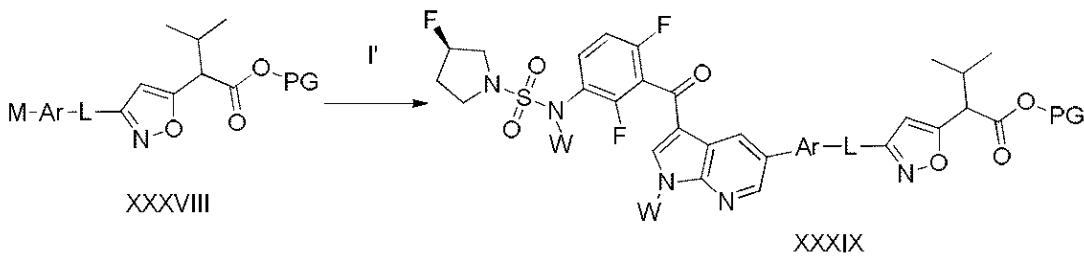
【0240】

必要に応じて、任意の化合物XXXVI又はXXXVIIのエナンチオマー又はジアステレオマーの混合物は、限定されないが、分取高速液体クロマトグラフィー又は分取超臨界流体クロマトグラフィーを含む、当業者に公知の技法を使用して、それらの構成エナンチオマー又は構成ジアステレオマーに分解され得る。

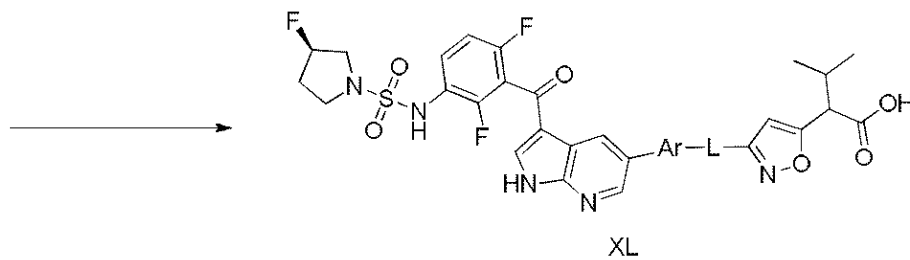
【0241】

スキーム13.

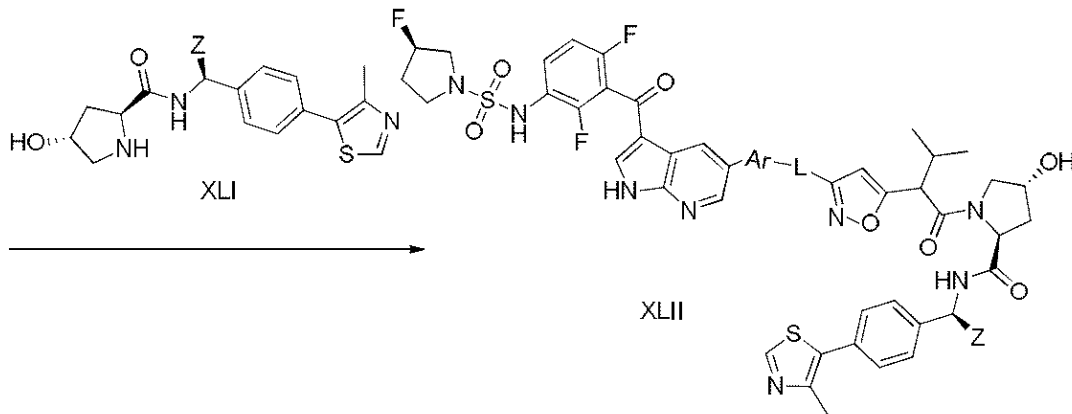
【化128】



20



30



40

【0242】

式I'の化合物が、パラジウム触媒クロスカップリング条件下で、例えば、1,4-ジオキサン/水混合物などの好適な溶媒中の[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)、炭酸ナトリウム、100などの好適な温度に

50

において、マイクロ波加熱の有無別に、試薬 $X X X V I I I$ (当業者に公知の標準的反応技法を使用して容易に調製される) と反応させられて、式 $X X X I X$ の化合物を生成し得る。M 又は M' のうちの一方は、パラジウム触媒金属交換反応を受けることが可能な官能基、例えば、ボロン酸、ボロン酸エステル、又はトリアルキルスタナンを表し、M 又は M' のうちの他方は、パラジウム触媒酸化付加を受けることが可能な官能基、例えば、ヨウ化物、臭化物、塩化物、又はトリフルオロメタンスルホン酸塩を表し、Ar は、芳香族環系又は芳香族複素環系を表し、L は、任意選択的なリンカー又はリンカーの一部を表し、PG は、好適なエステル保護基、例えば、メチル、エチル、又は t-ブチルを表し、W は、任意選択的な保護基、例えば、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルを表し、化合物 $X X X V I I I$ のイソキサゾール及び以下の構造は、任意選択的な置換基を有し得る。式 $X X X I X$ の化合物は、任意選択的な W の除去に好適な試薬、例えば、W が 2-(トリメチルシリル)エトキシメチルであるときには 1, 4-ジオキサン及びメタノール又はエチレンジアミン及びテトラ-n-フッ化ブチルアンモニウム中の塩化水素を用いた処理、続いて、PG の除去に好適な試薬、例えば、PG がメチル又はエチルであるときには 40 におけるメタノール及び水中の水酸化ナトリウムを用いた処理によって、式 $X L$ の化合物に変換され得る。次いで、化合物 $X L$ は、Z が任意選択的な置換基、例えば、H、メチル、又はヒドロキシメチルである、化合物 $X L I$ と反応させられて、アミド形成条件下で、例えば、N-[(ジメチルアミノ)-1H-1, 2, 3-トリアゾロ-[4, 5-b]ピリジン-1-イルメチレン]-N-ヘキサフルオロリン酸メチルメタンアミニウム N-酸化物、ジイソプロピルエチルアミン、DMF、室温で、式 $X L I I$ の化合物を生成し得る。任意に、当業者には明白であるように、アミドカップリング及びパラジウム-触媒クロスカップリングステップの順序は、M、M' 及び PG の好適な操作を介して、反応順序を逆転され得る。

10

20

30

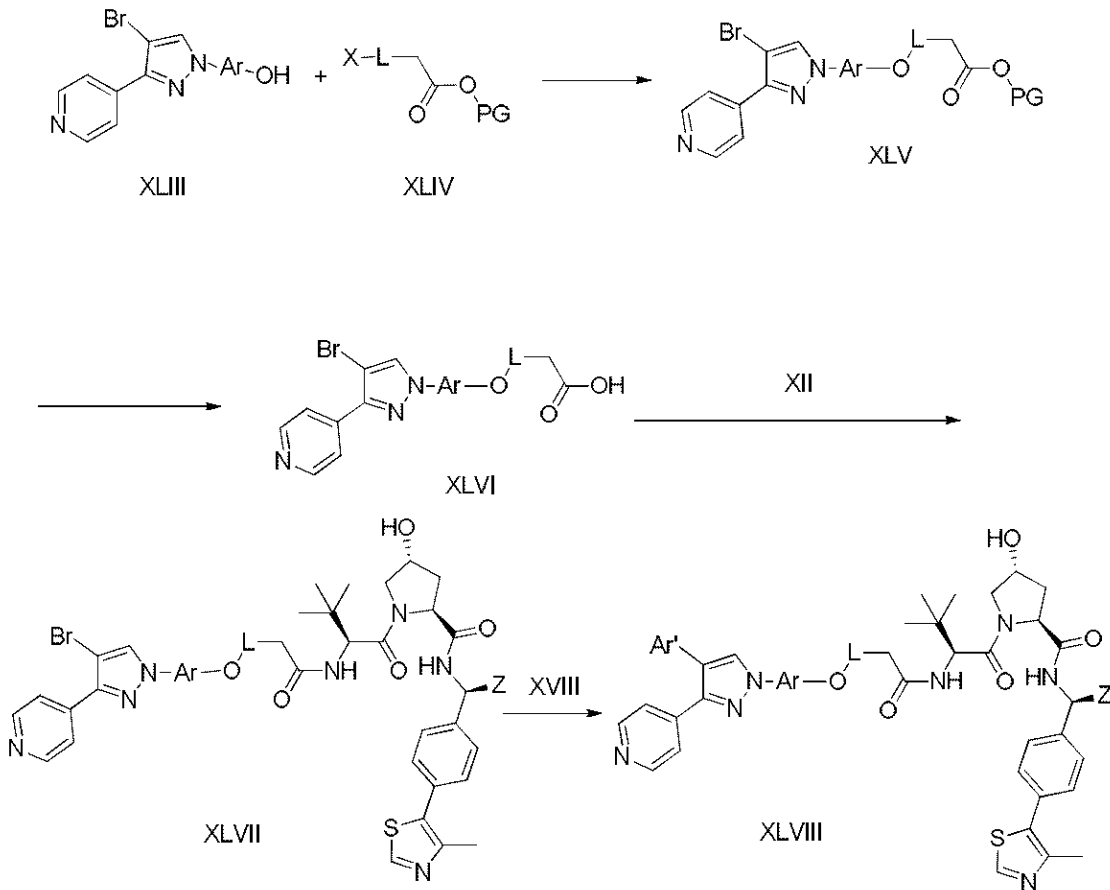
40

50

【0243】

【化 1 2 9】

スキーム 1 4.



10

20

40

【0 2 4 4】

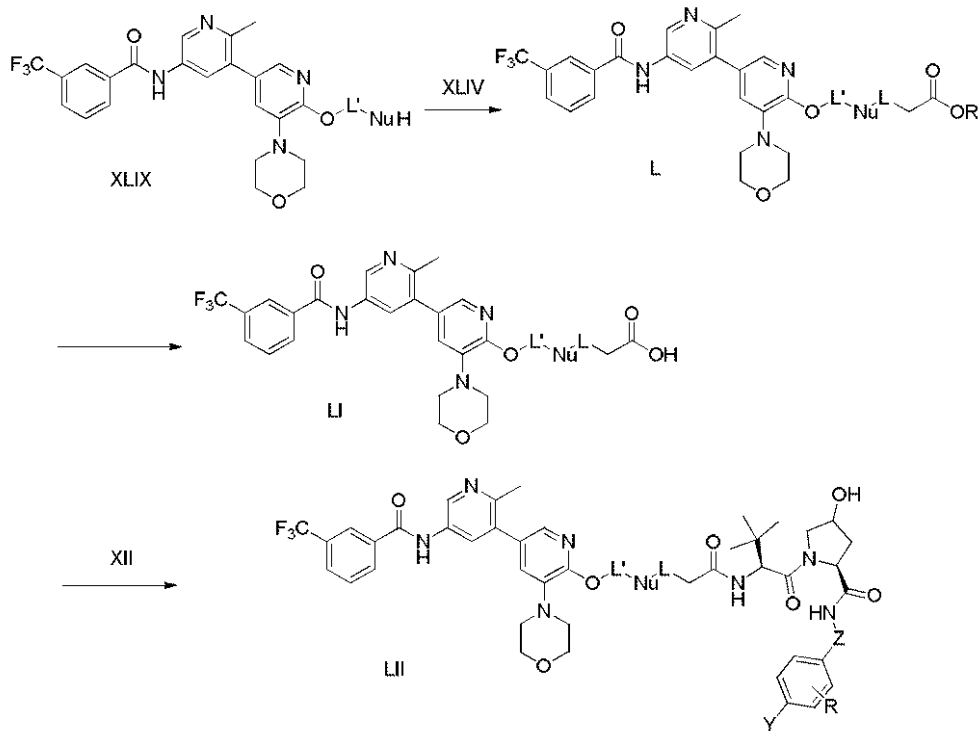
式 X L I I I の化合物が、求核性置換条件下で、例えば、炭酸セシウム、DMF、75
 で、試薬 X L I V (市販されているか、又は当業者に公知の標準的反応技法を使用して
 容易に調製される) と反応させられて、式 X L V の化合物を生成し得る。Ar は、芳香族
 環系又は芳香族複素環系を表し、X は、好適な脱離基、例えば、p - トルエン sulfonate
 塩、メタンスルホン酸塩、ヨウ化物、臭化物、又は塩化物を表し、L は、任意選択的なリン
 カーを表し、PG は、好適なエステル保護基、例えば、メチル、エチル、又は t - ブチル
 を表す。式 X L V の化合物は、PG の除去に好適な試薬、例えば、PG が t - ブチルで
 あるときには室温における 1, 4 - ジオキサン中の 3 N 塩酸を用いた処理によって、式 X
 L V I の化合物に変換され得る。次いで、化合物 X L V I が、スキーム 3 で定義される化
 合物 X I I と反応させられて、アミド形成条件下で、例えば、(ベンゾトリアゾール - 1
 - イルオキシ) トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファート、ジイソプロピ
 ルエチルアミン、DMF、室温で、式 X L V I I の化合物を生成し得る。次いで、式 X L
 V I I の化合物は、スキーム 5 で定義される試薬 X V I I I の化合物で処理されて、式 X
 L V I I I の化合物を生成し得る。基 Ar ' が任意選択的な置換基、例えば、ケトンを含
 有する場合において、これらは、例えば、室温における塩酸ヒドロキシルアミン及びピリ
 ジンを用いた処理によって、更なる官能基化を受けて、式 X L V I I I の更なる化合物を
 提供し得る。

【0 2 4 5】

50

【化 1 3 0】

スキーム 15.



10

20

【 0 2 4 6】

式 XLIX の化合物（当業者に公知の標準的反応技法を使用して容易に調製される）が、式の化合物と反応させられ得る。

【 0 2 4 7】

式 XLIX の化合物が、求核置換条件下で、例えば、ジイソプロピルエチルアミン、ヨウ化カリウム、アセトニトリル、100 で、試薬 XLIV と反応させられて、式 L の化合物を生成し得る。L' は、任意選択的なリンカー又はリンカーの一部を表し、Nu-H は、アルコール又は二級アミンなどの好適な求核試薬を表し、X は、好適な脱離基を、例えば、p-トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、ヨウ化物、臭化物、又は塩化物を表し、L は、任意選択的なリンカーを表し、PG は、好適なエステル保護基、例えば、メチル、エチル、又は t-ブチルを表す。式 L の化合物が、PG の除去に好適な試薬、例えば、PG が t-ブチルであるときには 30 のトリフルオロ酢酸を用いた処理によって、式 LI の化合物に変換され得る。次いで、化合物 LI が、スキーム 3 で定義される化合物 XII と反応させられて、アミド形成条件下で、例えば、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、トリエチルアミン、DMF、30 で、式 LII の化合物を生成し得る。

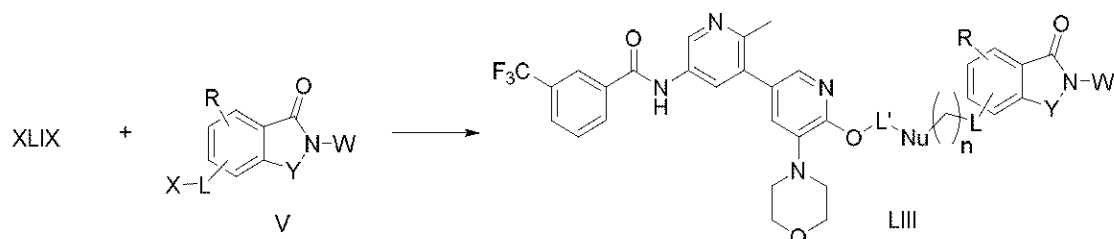
30

【 0 2 4 8】

40

【化 1 3 1】

スキーム 16.

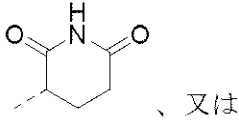


50

【 0 2 4 9 】

スキーム 15 で定義される式 X L I X の化合物が、化合物 V と反応させられて、化合物 L I I I を生成し得、L は、任意選択的なリンカー又はリンカーの一部を表し、Y は、C H₂ 又は C = O であり、X は、好適な脱離基（例えば O M s、O T s、C l、など）又はアルデヒド（C H O）のいずれかであり、R は、任意選択的な置換基（例えば、F 又は O C H₃）であり、W は、

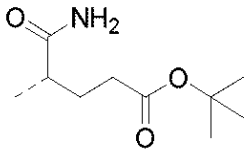
【 化 1 3 2 】



10

Y が C H₂ であるときに

【 化 1 3 3 】



20

である。

【 0 2 5 0 】

X が脱離基であるとき、n は、0 であり、N u - H は、一級若しくは二級アミン又はアルコールであり、好適な反応条件は、アルキル化反応のためのもの、例えば、炭酸カリウム、DMF、70 である。X がアルデヒドであるとき、n は、1 であり、N u - H は、一級又は二級アミンであり、好適な反応条件は、還元的アミノ化反応のためのもの、例えば、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、メタノール、ジクロロメタン、酢酸、室温である。N u 及び (C H₂)_n の位置が化合物 L I I I 中で逆転されるように、X L I X における N u - H 及び V ' における X の位置も逆転され得ることが、当業者には明白であろう。W が開鎖形態である、式 L I I I の化合物は、適切な条件下で、例えば、ベンゼンスルホン酸、アセトニトリル、100 での環化により、W がグルタリイミドである、式 L I I I の別の化合物に更に転換され得る。

30

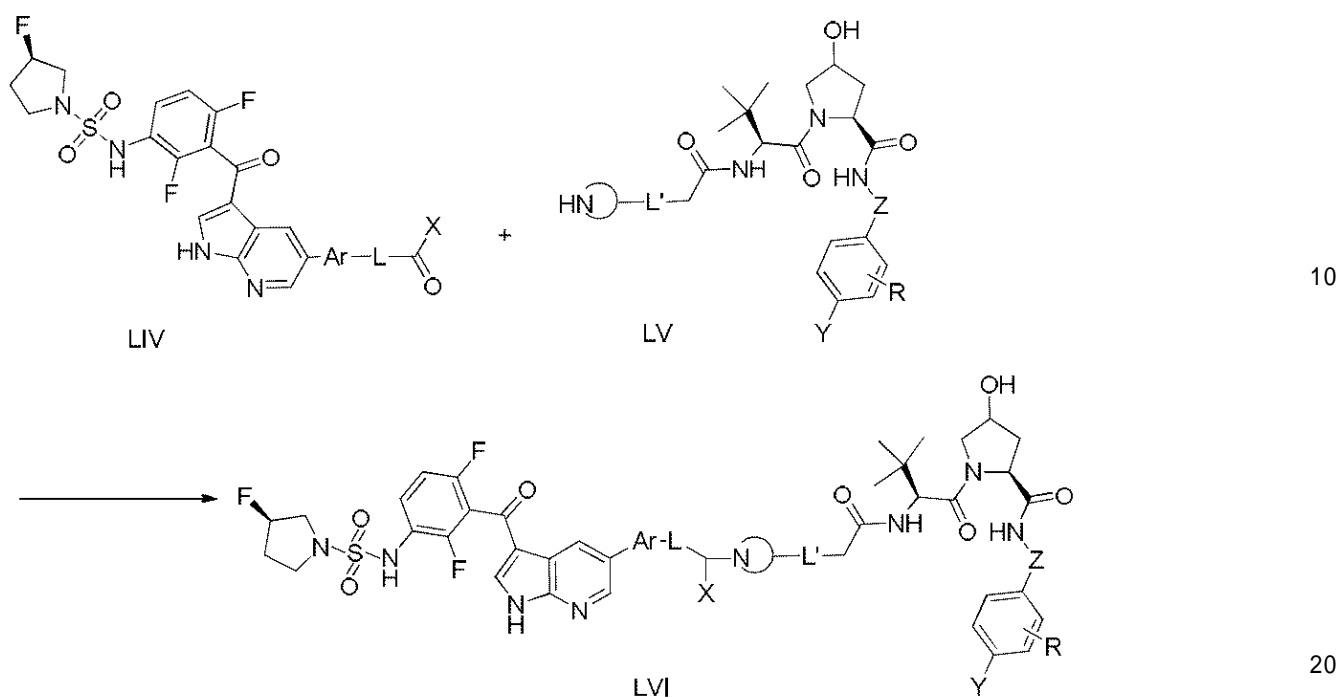
【 0 2 5 1 】

40

50

【化 1 3 4】

スキーム 17.

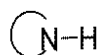


【0 2 5 2】

式 L I V の化合物（スキーム 1 における化合物 I I I の合成に類似する当業者に公知の標準的条件を使用して調製される）が、還元的アミノ化条件下で、例えば、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、トリエチルアミン、ジクロロエタン、30 で、式 L V の化合物（スキーム 2 における化合物 X V の合成に類似する当業者に公知の標準的条件を使用して調製される）と反応させられて、式 L V I の化合物を生成し得る。本明細書では、A r は、芳香族環系又は芳香族複素環系であり、L 及び L ' は、任意選択的なリンカー又はリンカーの一部であり、X は、任意に L に環化されて環を形成し得る、H 又は任意選択的な置換基であり、

30

【化 1 3 5】



は、任意に 4 ~ 8 員複素環に環化された一級又は二級アミンを表し、R、Z、及び Y は、スキーム 3 において化合物 X I I について定義されるとおりである。C H X 及び

【化 1 3 6】



40

の位置が化合物 L V I 中で逆転されるように、L I V における C (O) X 及び L V における

【化 1 3 7】



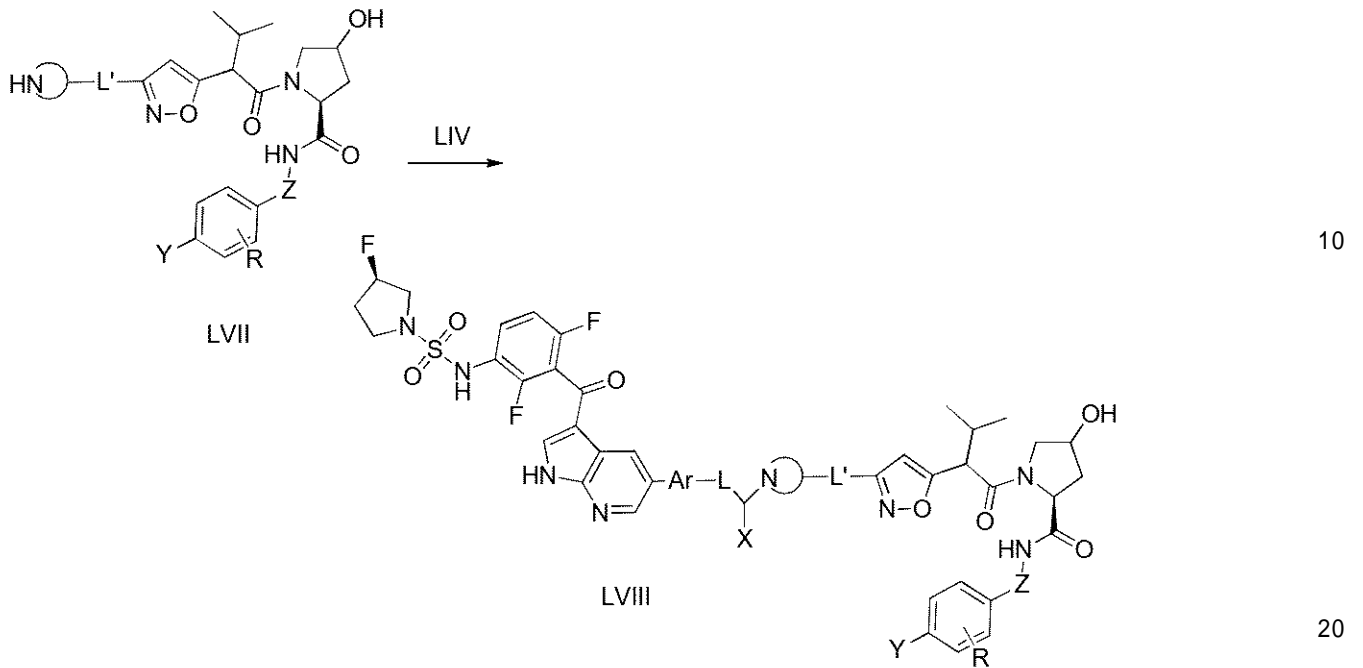
の位置が逆転され得、X が任意に L ' に環化されて環を形成することが、当業者には明白であろう。

【0 2 5 3】

50

【化 1 3 8】

スキーム 18.



【0 2 5 4】

式 L I V の化合物（スキーム 1 における化合物 I I I の合成に類似する当業者に公知の標準的条件を使用して調製される）が、還元的アミノ化条件下で、例えば、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、酢酸、ジクロロメタン、メタノール、30 で、式 L V I I の化合物（当業者に公知の標準的条件を使用して調製される）と反応させられて、式 L V I I I の化合物を生成し得る。本明細書では、A r は、芳香族環系又は芳香族複素環系であり、L 及び L ' は、任意選択的なリンカー又はリンカーの一部であり、X は、任意に L に環化されて環を形成し得る、H 又は任意選択的な置換基であり、

30

【化 1 3 9】



は、任意に 4 ~ 8 員複素環に環化された一級又は二級アミンを表し、R、Z、及び Y は、スキーム 3 において化合物 X I I について定義されるとおりであり、化合物 L V I I のイソキサゾール及び以下の構造は、任意選択的な置換基を有し得る。

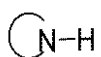
40

【化 1 4 0】



の位置が化合物 L V I I I 中で逆転されるように、L I V における C (O) X 及び L V I I における

【化 1 4 1】



の位置が逆転され得、X が任意に L ' に環化されて環を形成することが、当業者には明白

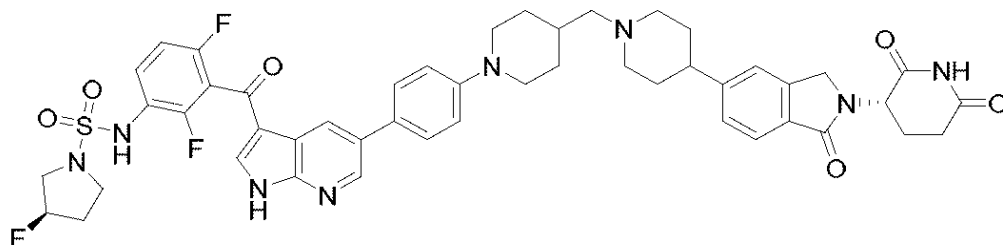
50

であろう。

【0255】

例示的な化合物160の例示的な合成：(3R)-N-[3-[5-[4-[4-[4-[4-[2-[(3S)-2,6-ジオキソ-3-ピペリジル]-1-オキソ-イソインドリン-5-イル]-1-ピペリジル]メチル]-1-ピペリジル]フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロ-フェニル]-3-フルオロ-ピロリジン-1-スルホンアミド

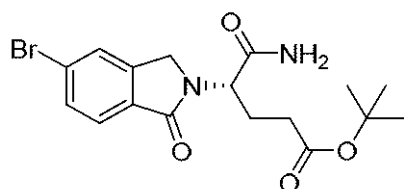
【化142】



10

ステップA：(4S)-5-アミノ-4-(5-ブロモ-1-オキソ-イソインドリン-2-イル)-5-オキソ-ペンタン酸tert-ブチル

【化143】



20

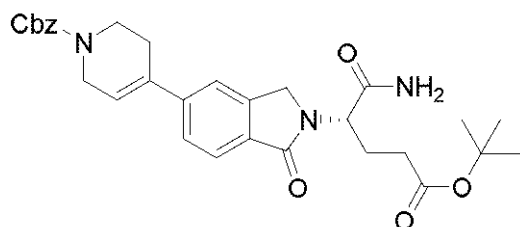
N,N-ジメチルホルムアミド(300mL)中の4-ブロモ-2-(プロモメチル)安息香酸メチル(25.0g、81.1mmol)の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(52.46g、405.8mmol、70.70mL)及び(4S)-4,5-ジアミノ-5-オキソ-ペンタン酸tert-ブチル(18.06g、89.30mmol)を添加した。混合物を50で2時間攪拌した。次いで、混合物を100で12時間攪拌した。反応混合物を水(400mL)で希釈し、酢酸エチル(4×150mL)で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン(3×200mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を生じた。残留物を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(0~50%酢酸エチル：石油エーテル)によって精製した。次いで、生成物を、25で20分間、1:1の石油エーテル：酢酸エチルで粉碎して、(4S)-5-アミノ-4-(5-ブロモ-1-オキソ-イソインドリン-2-イル)-5-オキソ-ペンタン酸tert-ブチル(16g、49%)を白色の固体として生じた。MS(ESI):m/z 341.2[M-57+H]⁺。

30

ステップB：4-[2-[(1S)-4-tert-ブトキシ-1-カルバモイル-4-オキソ-ブチル]-1-オキソ-イソインドリン-5-イル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸ベンジル

40

【化144】

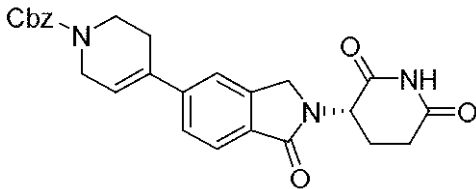


50

水 (4 mL) 及び 1, 4 - ジオキサソ (20 mL) 中の (4S) - 5 - アミノ - 4 - (5 - ブロモ - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル) - 5 - オキソ - ペンタン酸 tert - ブチル (2.0 g, 5.0 mmol) 及び 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2H - ピリジン - 1 - カルボン酸ベンジル (1.90 g, 5.54 mmol) の溶液に、フッ化セシウム (2.29 g, 15.10 mmol) 及びジクロロ [1, 1' - ビス (ジ - t - ブチルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) (328 mg, 0.50 mmol) を添加した。混合物を 90 で 12 時間攪拌した。混合物を水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 35 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (2 × 80 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (0 ~ 1% メタノール : ジクロロメタン) によって精製して、4 - [2 - [(1S) - 4 - tert - ブトキシ - 1 - カルバモイル - 4 - オキソ - ブチル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] - 3, 6 - ジヒドロ - 2H - ピリジン - 1 - カルボン酸ベンジル (2.4 g, 84%) を褐色の固体として生じた。MS (ESI) : m/z 534.3 [M + H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、7.48 ~ 7.41 (m, 2H)、7.40 ~ 7.31 (m, 5H)、6.60 (s, 1H)、6.21 ~ 6.03 (m, 1H)、5.71 (s, 1H)、5.18 (s, 2H)、4.92 (dd, J = 6.4, 8.8 Hz, 1H)、4.59 ~ 4.38 (m, 2H)、4.23 ~ 4.15 (m, 2H)、3.74 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、2.56 (s, 2H)、2.42 ~ 2.31 (m, 2H)、2.30 ~ 2.21 (m, 1H)、2.20 ~ 2.11 (m, 1H)、1.40 (s, 9H)。

ステップ C : 4 - [2 - [(3S) - 2, 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] - 3, 6 - ジヒドロ - 2H - ピリジン - 1 - カルボン酸ベンジル

【化 145】



アセトニトリル (20 mL) 中の 4 - [2 - [(1S) - 4 - tert - ブトキシ - 1 - カルバモイル - 4 - オキソ - ブチル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] - 3, 6 - ジヒドロ - 2H - ピリジン - 1 - カルボン酸ベンジル (2.40 g, 4.50 mmol) の溶液に、ベンゼンスルホン酸 (2.13 g, 13.4 mmol) を添加した。混合物を 80 で 12 時間攪拌した。混合物を濃縮した。粗生成物を、分取 HPLC (Phenomenex Luna C18, 30 ~ 60% アセトニトリル : (水中の 0.225% ギ酸)) によって精製して、4 - [2 - [(3S) - 2, 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] - 3, 6 - ジヒドロ - 2H - ピリジン - 1 - カルボン酸ベンジル (1.1 g, 53%) を褐色の固体として生じた。

MS (ESI) : m/z 460.2 [M + H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.98 (s, 1H)、7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、7.65 (s, 1H)、7.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、7.43 ~ 7.30 (m, 5H)、6.38 ~ 6.25 (m, 1H)、5.17 ~ 5.07 (m, 3H)、4.50 ~ 4.40 (m, 1H)、4.36 ~ 4.28 (m, 1H)、4.20 ~ 4.06 (m, 2H)、3.65 (s, 2H)、2.97 ~ 2.84 (m, 1H)、2.65 ~ 2.53 (m, 3H)、2.45 ~ 2.34 (m, 1H)、2.05 ~ 1.95 (m, 1H)。

ステップ D : 4 - [2 - [(3S) - 2, 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] - 3, 6 - ジヒドロ - 2H - ピリジン - 1 - カルボン酸ベンジル

10

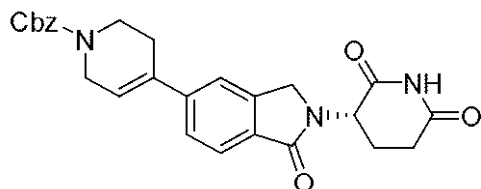
20

30

40

50

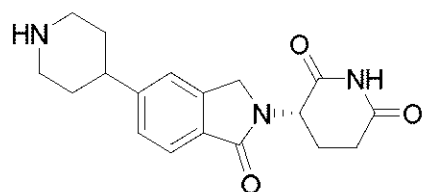
【化146】



4-[2-[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidyl]-1-oxoisoindolin-5-yl]-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carboxylic benzyl (1 g、2.18 mmol)を、SFC (REGIS (R,R) WHEELK-O1、70% IPA : (水中の0.1%アンモニア)によって分離して4-[2-[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidyl]-1-oxoisoindolin-5-yl]-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carboxylic benzyl (900 mg、90%)を褐色の固体として生じた。

ステップE : (3S)-3-[1-oxo-5-(4-piperidyl)isoindolin-2-yl]piperidin-2,6-dione

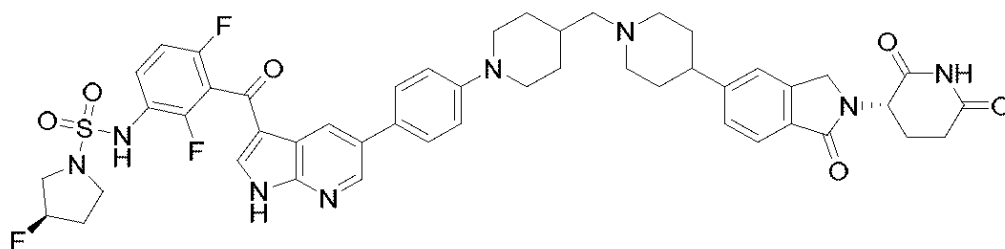
【化147】



テトラヒドロフラン (16 mL) 中の 4-[2-[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidyl]-1-oxoisoindolin-5-yl]-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carboxylic benzyl (800 mg、1.74 mmol) の溶液に、窒素下で 10% パラジウム活性炭素 (100 mg) 及び含水 1 M 塩酸 (3.48 mL) を添加した。懸濁液を真空下で脱気し、水素で数回パージした。混合物を 20 で 12 時間、水素 (15 psi) 下で撹拌した。混合物を濾過し、濃縮して、(3S)-3-[1-oxo-5-(4-piperidyl)isoindolin-2-yl]piperidin-2,6-dione 塩酸塩 (570 mg、89%) を桃色の油として得た。

ステップF : (3R)-N-[3-[5-[4-[4-[4-[2-[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidyl]-1-oxoisoindolin-5-yl]-1-piperidyl]methyl]-1-piperidyl]phenyl]-1H-pyridin-3-carbonyl]-2,4-difluorophenyl]-3-fluoropyrrolidin-1-sulfonamide

【化148】



メタノール (5 mL) 及びジクロロメタン (5 mL) 中の (3S)-3-[1-oxo-5-(4-piperidyl)isoindolin-2-yl]piperidin-2,6-dione 塩酸塩 (570 mg、1.57 mmol) の溶液に、酢酸ナトリウム (128 mg、1.57 mmol) を添加した。混合物を 20 で 30 分間撹拌した。次いで、(3R)-N-[2

、4-ジフルオロ-3-[5-[4-(4-ホルミル-1-ピペリジル)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]-3-フルオロ-ピロリジン-1-スルホンアミド(862 mg、1.41 mmol)を混合物に添加した。混合物を20 で30分間攪拌した。次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(147 mg、2.35 mmol)を混合物に添加した。混合物を20 で1時間攪拌した。混合物をブライン(30 mL)で希釈し、テトラヒドロフラン(3×30 mL)で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン(50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を、シリカカラムクロマトグラフィー(0~6.7%メタノール:ジクロロメタン)によって精製した。次いで、生成物をテトラヒドロフラン(50 mL)で希釈し、重炭酸ナトリウム(3×30 mL)、ブライン(2×30 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、濃縮した。生成物を、カラムクロマトグラフィー(0~6.7%メタノール:ジクロロメタン)によって精製して、(3R)-N-[3-[5-[4-[4-[4-[2-[(3S)-2,6-ジオキソ-3-ピペリジル]-1-オキソ-イソインドリン-5-イル]-1-ピペリジル]メチル]-1-ピペリジル]フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロ-フェニル]-3-フルオロ-ピロリジン-1-スルホンアミド(552 mg、36%)を黄色の固体として得た。MS(ESI): m/z 923.2 [M]⁺; ¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) 13.01~12.80(m、1H)、10.98(s、1H)、9.98~9.66(m、1H)、8.65(d、J=2.0 Hz、1H)、8.53(s、1H)、8.07(s、1H)、7.69~7.55(m、4H)、7.51(s、1H)、7.41(d、J=7.6 Hz、1H)、7.27(t、J=8.8 Hz、1H)、7.07(d、J=8.8 Hz、2H)、5.39~5.19(m、1H)、5.11(dd、J=5.2、13.2 Hz、1H)、4.47~4.38(m、1H)、4.35~4.26(m、1H)、3.80(d、J=12.0 Hz、2H)、3.48(s、1H)、3.43~3.36(m、2H)、3.30(s、2H)、3.03(d、J=10.0 Hz、2H)、2.97~2.85(m、1H)、2.74(t、J=11.6 Hz、2H)、2.60(d、J=17.2 Hz、1H)、2.46~2.37(m、1H)、2.32~2.21(m、2H)、2.18~2.08(m、3H)、2.06~1.94(m、2H)、1.89~1.69(m、7H)、1.25(q、J=10.8 Hz、2H)。

10

20

30

40

50

【0256】

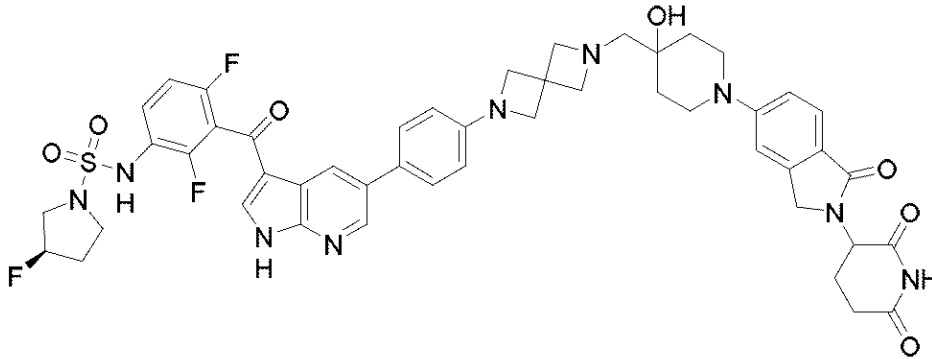
以下の例示的な化合物は、例示的な化合物160について記載されるものと類似する手順によって調製され得る：161、2、3、6、8、11、12、13、14、18、20、21、22、24、25、38、39、40、41、44、45、46、47、49、51、52、54、55、56、59、62、63、64、65、70、80、81、83、84、89、92、93、99、100、102、110、111、118、131、132、133、134、137、144、148、149、150、151、155、167、169、175、177、181、183、185、190、191、195、198、126、127、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、及び292。

【0257】

例示的な化合物142の例示的な合成：(3R)-N-[3-[5-[4-[6-[1-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1-オキソ-イソインドリン-5-

イル] - 4 - ヒドロキシ - 4 - ピペリジル]メチル] - 2, 6 - ジアザスピロ[3.3]ヘプタン - 2 - イル]フェニル] - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - カルボニル] - 2, 4 - ジフルオロ - フェニル] - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - スルホンアミド

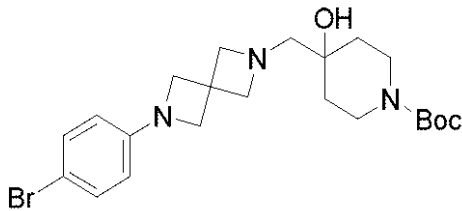
【化149】



10

ステップA: 4 - [[2 - (4 - ブロモフェニル) - 2, 6 - ジアザスピロ[3.3]ヘプタン - 6 - イル]メチル] - 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - プチル

【化150】



20

イソプロパノール (30 mL) 中の 2 - (4 - ブロモフェニル) - 2, 6 - ジアザスピロ[3.3]ヘプタン (1.2 g, 4.7 mmol) 及び 1 - オキサ - 6 - アザスピロ[2.5]オクタン - 6 - カルボン酸tert - プチル (1.21 g, 5.69 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (1.44 g, 14.2 mmol, 1.98 mL) を添加した。混合物を 80 で 12 時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (1:200 ~ 1:25 のメタノール:ジクロロメタン) によって精製し、4 - [[2 - (4 - ブロモフェニル) - 2, 6 - ジアザスピロ[3.3]ヘプタン - 6 - イル]メチル] - 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - プチル (1.7 g, 76%) を黄色の固体として得た。MS (ESI): m/z 466.2 [M+H]⁺。

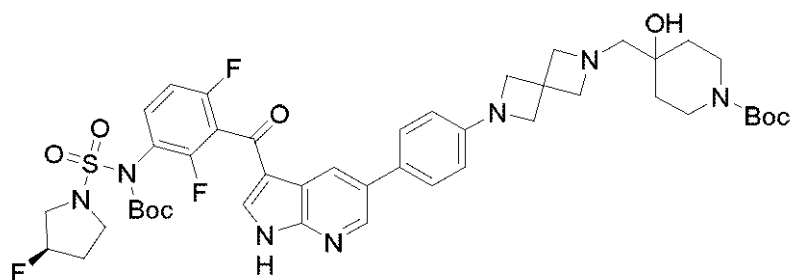
30

ステップB: 4 - [2 - [4 - [3 - [3 - [tert - ブトキシカルボニル - [(3R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル]スルホニル - アミノ] - 2, 6 - ジフルオロ - ベンゾイル] - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 5 - イル]フェニル] - 2, 6 - ジアザスピロ[3.3]ヘプタン - 6 - イル]メチル] - 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - プチル

40

50

【化151】



10

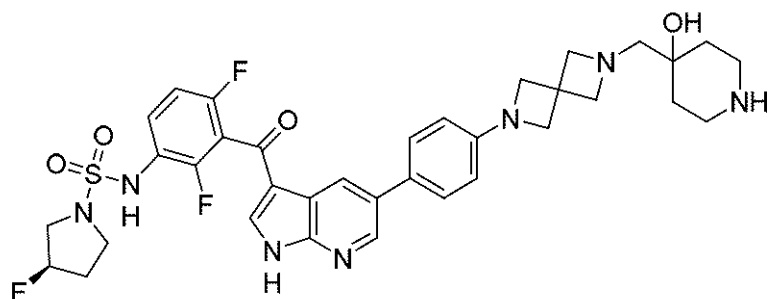
N, N - ジメチルホルムアミド (20 mL) 及び水 (2 mL) 中の 3 - [3 - [tert - ブトキシカルボニル - [(3 R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル] スルホニル - アミノ] - 2 , 6 - ジフルオロ - ベンゾイル] - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (1.13 g、1.50 mmol) 及び 4 - [[2 - (4 - プロモフェニル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [3.3] ヘプタン - 6 - イル] メチル] - 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (700 mg、1.50 mmol) の溶液に、ジクロロ [1 , 1' - ビス (ジ - t - ブチルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) (97 mg、0.15 mmol) 及び炭酸ナトリウム (238 mg、2.25 mmol) を添加した。混合物を 90 で 12 時間攪拌した。水 (100 mL) を混合物に注ぎ、1 分間攪拌した。水相を酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。組み合わせた有機相を、ブライン (2 × 50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (1 : 100 ~ 1 : 10 のメタノール : ジクロロメタン) によって精製し、4 - [2 - [4 - [3 - [3 - [tert - ブトキシカルボニル - [(3 R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル] スルホニル - アミノ] - 2 , 6 - ジフルオロ - ベンゾイル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル] フェニル] - 2 , 6 - ジアザスピロ [3.3] ヘプタン - 6 - イル] メチル] - 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (1 g、73%) を褐色の油として得た。MS (ESI) : m/z 810.4 [M - 100 + 1]⁺。

20

ステップ C : (3 R) - N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [5 - [4 - [6 - [(4 - ヒドロキシ - 4 - ピペリジル) メチル] - 2 , 6 - ジアザスピロ [3.3] ヘプタン - 2 - イル] フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] フェニル] - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - スルホンアミド

30

【化152】



40

ジクロロメタン (15 mL) 中の 4 - [[2 - [4 - [3 - [3 - [tert - ブトキシカルボニル - [(3 R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル] スルホニル - アミノ] - 2 , 6 - ジフルオロ - ベンゾイル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル] フェニル] - 2 , 6 - ジアザスピロ [3.3] ヘプタン - 6 - イル] メチル] - 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (1.0 g、1.1 mmol) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (4.62 g、40.5 mmol、3 mL) を添加した。混合物を 20 で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残留物を、分取 HPLC (Phe

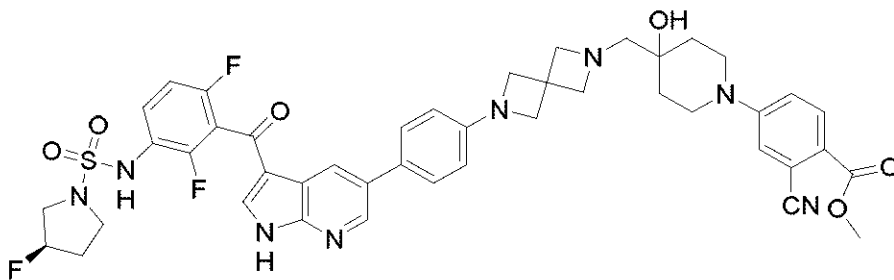
50

phenomenex Luna C18、5～35%アセトニトリル：（水中の0.225%ギ酸））によって精製し、（3R）-N-[2,4-ジフルオロ-3-[5-[（4-ヒドロキシ-4-ピペリジル）メチル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル]フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]-3-フルオロ-ピロリジン-1-スルホンアミドギ酸塩（500mg、60%）を黄色の固体として得た。MS（ESI）：m/z 710.5 [M+H]⁺。

ステップD：2-シアノ-4-[4-[[2-[4-[3-[2,6-ジフルオロ-3-[[（3R）-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]フェニル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]メチル]-4-ヒドロキシ-1-ピペリジル]安息香酸メチル

10

【化153】



20

ジメチルスルホキシド（10mL）中の（3R）-N-[2,4-ジフルオロ-3-[5-[4-[6-[（4-ヒドロキシ-4-ピペリジル）メチル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル]フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]-3-フルオロ-ピロリジン-1-スルホンアミドギ酸塩（450mg、0.59mmol）及び2-シアノ-4-フルオロ-安息香酸メチル（159mg、0.89mmol）の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン（230mg、1.79mmol、0.311uL）を添加した。混合物を90℃で2時間攪拌した。水（50mL）を混合物に注ぎ、1分間攪拌した。水相を酢酸エチル（3×20mL）で抽出した。組み合わせた有機相を、ブライン（2×20mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、分取HPLC（phenomenex Luna C18、24～44%アセトニトリル：（水中の0.225%ギ酸））によって精製した。混合物を、飽和含水重炭酸ナトリウムでpHを7に調整し、次いで、水（50mL）を混合物に注いで、1分間攪拌した。水相を酢酸エチル（3×20mL）で抽出した。組み合わせた有機相を、ブライン（2×20mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、2-シアノ-4-[4-[[2-[4-[3-[2,6-ジフルオロ-3-[[（3R）-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]フェニル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]メチル]-4-ヒドロキシ-1-ピペリジル]安息香酸メチル（160mg、30%）を黄色の固体として得た。MS（ESI）：m/z 869.1 [M+H]⁺。

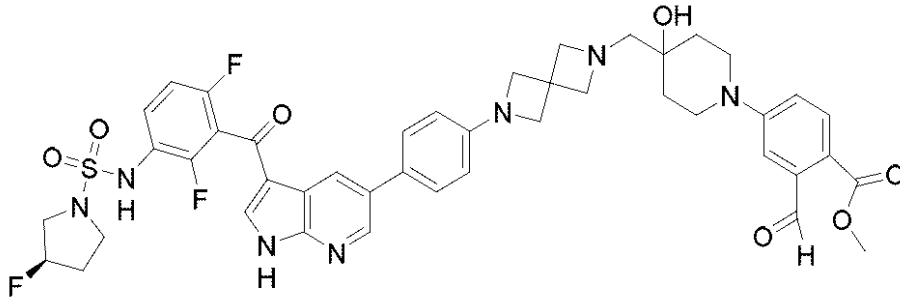
30

40

ステップE：4-[4-[[2-[4-[3-[2,6-ジフルオロ-3-[[（3R）-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]フェニル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]メチル]-4-ヒドロキシ-1-ピペリジル]-2-ホルミル-安息香酸メチル

50

【化154】



10

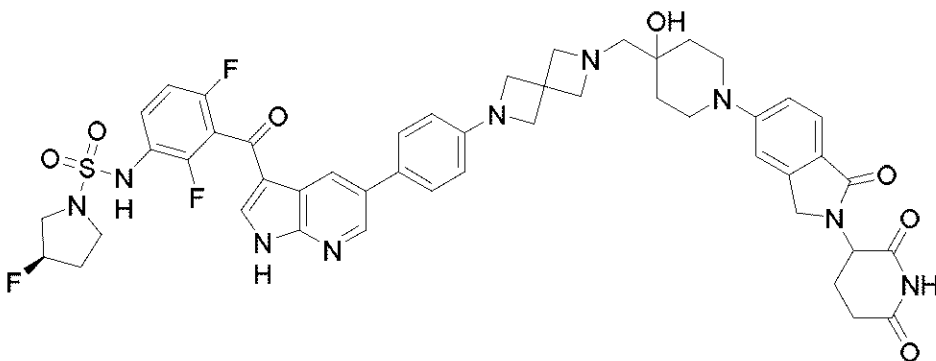
ピリジン (2 mL) 中の 2 - シアノ - 4 - [4 - [[2 - [4 - [3 - [2 , 6 - ジフルオロ - 3 - [[(3 R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル] スルホニルアミノ] ベンゾイル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル] フェニル] - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル] メチル] - 4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジル] 安息香酸メチル (110 mg 、 0 . 12 mmol) の溶液に、ラネーニッケル (44 mg 、 0 . 51 mmol) を添加した。次いで、水 (1 mL) 及び酢酸 (1 mL) 中のリン酸二水素ナトリウム水和物 (87 mg 、 0 . 63 mmol) を混合物に添加した。混合物を 50 で 2 時間攪拌した。混合物を水 (50 mL) に注いだ。水相をジクロロメタン (3 × 20 mL) で抽出した。組み合わせた有機相を、含水 2M 硫酸 (2 × 20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、4 - [4 - [[2 - [4 - [3 - [2 , 6 - ジフルオロ - 3 - [[(3 R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル] スルホニルアミノ] ベンゾイル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル] フェニル] - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル] メチル] - 4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジル] - 2 - ホルミル - 安息香酸メチル (100 mg) を黄色の油として得た。MS (ESI) : m / z 872 . 3 [M + H] ⁺。

20

ステップ F : (3 R) - N - [3 - [5 - [4 - [6 - [[1 - [2 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] - 4 - ヒドロキシ - 4 - ピペリジル] メチル] - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル] フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - スルホンアミド

30

【化155】



40

メタノール (2 mL) 中の 3 - アミノピペリジン - 2 , 6 - ジオン (22 mg 、 0 . 13 mmol) の溶液に、酢酸ナトリウム (18 mg 、 0 . 22 mmol) を添加し、混合物を 35 で 30 分間攪拌した。ジクロロメタン (1 mL) 及び酢酸 (20 mg 、 0 . 34 mmol 、 19 . 6 μL) 中の 4 - [4 - [2 - [4 - [3 - [2 , 6 - ジフルオロ - 3 - [[(3 R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル] スルホニルアミノ] ベンゾイル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル] フェニル] - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル] メチル] - 4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジル] - 2 - ホ

50

ルミル - 安息香酸塩メチル (100 mg、0.11 mmol) を混合物に添加し、混合物を 35 で 30 分間攪拌した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム (14 mg、0.22 mmol) を混合物に添加し、混合物を 35 で 11 時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残留物を、分取 HPLC (Unisil 3-100 C18 Ultra、20~40% アセトニトリル：(水中の 0.225% ギ酸)) によって精製して、(3R) - N - [3 - [5 - [4 - [6 - [[1 - [2 - (2, 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] - 4 - ヒドロキシ - 4 - ピペリジル]メチル] - 2, 6 - ジアザスピロ [3.3]ヘプタン - 2 - イル]フェニル] - 1H - ピロロ [2, 3 - b]ピリジン - 3 - カルボニル] - 2, 4 - ジフルオロ - フェニル] - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - スルホンアミドギ酸塩 (21.8 mg、18%) を黄色の固体として得た。MS (ESI) : m/z 952.5 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 11.16 ~ 10.79 (m、1H)、8.66 ~ 8.55 (m、1H)、8.53 ~ 8.41 (m、1H)、8.36 ~ 8.21 (m、2H)、8.09 ~ 7.96 (m、1H)、7.67 ~ 7.42 (m、4H)、7.38 ~ 7.10 (m、2H)、7.10 ~ 6.96 (m、2H)、6.61 ~ 6.49 (m、2H)、5.39 ~ 5.16 (m、2H)、5.09 ~ 5.00 (m、1H)、4.37 ~ 4.26 (m、2H)、4.25 ~ 4.16 (m、2H)、3.92 (s、6H)、3.28 ~ 3.23 (m、4H)、3.02 ~ 2.83 (m、3H)、2.67 (s、4H)、2.43 ~ 2.29 (m、3H)、2.11 ~ 1.94 (m、2H)、1.60 ~ 1.48 (m、3H)。

10

20

【0258】

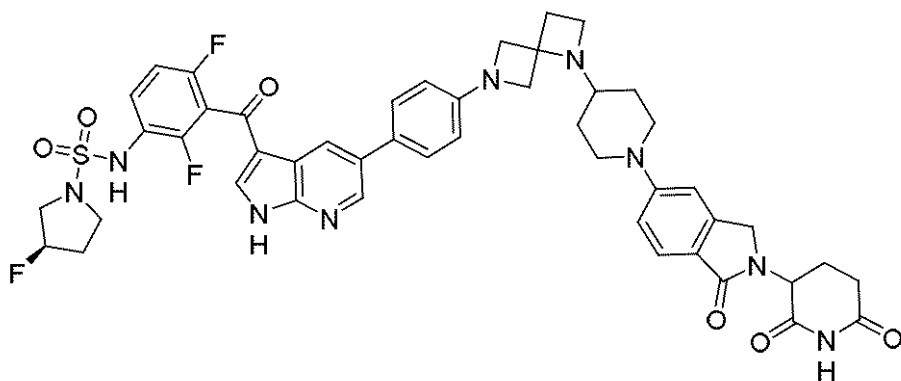
以下の例示的な化合物は、例示的な化合物 142 について記載されるものと類似する手順によって調製され得る：26、60、97、145、159、182、及び 293。

【0259】

例示的な化合物 9 の例示的な合成：(3R) - N - (3 - [5 - [4 - (1 - [1 - [2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソ - 3H - イソインドール - 5 - イル]ピペリジン - 4 - イル] - 1, 6 - ジアザスピロ [3.3]ヘプタン - 6 - イル]フェニル] - 1H - ピロロ [2, 3 - b]ピリジン - 3 - カルボニル] - 2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド

30

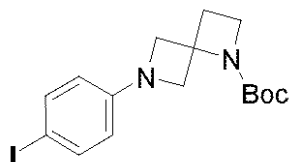
【化156】



40

ステップ A : 6 - (4 - ヨードフェニル) - 1, 6 - ジアザスピロ [3.3]ヘプタン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

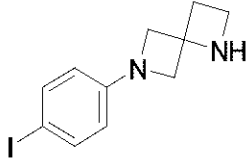
【化157】



50

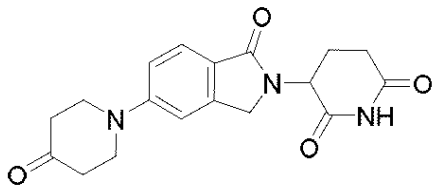
4 - ヨードフェニルボロン酸 (4 . 4 0 g 、 1 7 . 7 m m o l) 、 ジクロロメタン (1 2 0 m L) 、 *tert* - ブチル 1 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 1 - カルボン酸 シュウ酸塩 (3 . 5 0 g 、 1 2 . 1 m m o l) 、 酢酸銅 (I I) (3 . 5 0 g 、 1 9 . 2 m m o l) 、 及びトリエチルアミン (3 . 0 0 m L 、 2 1 . 5 m m o l) の混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。固体を濾別した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 : 2 0 の酢酸エチル : 石油エーテル) によって精製して、 3 . 2 3 g (4 5 %) の 6 - (4 - ヨードフェニル) - 1 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルを白色の固体として得た。MS (ESI) : m/z 401.05 [M + H]⁺。

ステップ B : 6 - (4 - ヨードフェニル) - 1 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン
【化 1 5 8】



6 - (4 - ヨードフェニル) - 1 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (3 . 2 3 g 、 8 . 0 7 m m o l) 、 ジクロロメタン (2 5 m L) 、 及びトリフルオロ酢酸 (5 m L) の混合物を、室温で 1 時間攪拌した。結果として生じる混合物を濃縮した。粗生成物を、フラッシュ逆相クロマトグラフィー (C 1 8 、 6 9 ~ 7 0 % アセトニトリル : (水中の 0 . 0 5 % 重炭酸アンモニウム)) によって精製して、 1 . 3 3 g (4 1 %) の (6 - (4 - ヨードフェニル) - 1 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタントリフルオロ酢酸塩を白色の固体として得た。MS (ESI) : m/z 300.95 [M + H]⁺。

ステップ C : 3 - [1 - オキソ - 5 - (4 - オキソピペリジン - 1 - イル) - 3 H - イソインドール - 2 - イル] ピペリジン - 2 , 6 - ジオン
【化 1 5 9】



3 - [5 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソ - 3 H - イソインドール - 2 - イル] ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (2 . 2 0 g 、 6 . 4 0 m m o l) 、 ジメチルスルホキシド (3 0 m L) 、 及び I B X (5 . 0 0 g 、 1 7 . 8 m m o l) の混合物を、 3 0 で 4 時間攪拌した。結果として生じる溶液をジクロロメタン (2 x 1 0 0 m L) で抽出した。結果として生じる混合物をブライン (2 x 1 0 0 m L) で洗浄した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 : 2 0 のメタノール : ジクロロメタン) による精製が、淡黄色の固体として 1 . 4 4 g (6 6 %) の 3 - [1 - オキソ - 5 - (4 - オキソピペリジン - 1 - イル) - 3 H - イソインドール - 2 - イル] ピペリジン - 2 , 6 - ジオンをもたらした。MS (ESI) : m/z 342.10 [M + H]⁺。

ステップ D : 3 - (5 - [4 - [6 - (4 - ヨードフェニル) - 1 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 1 - イル] ピペリジン - 1 - イル] - 1 - オキソ - 3 H - イソインドール - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン

10

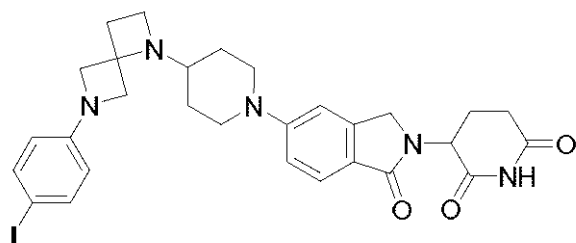
20

30

40

50

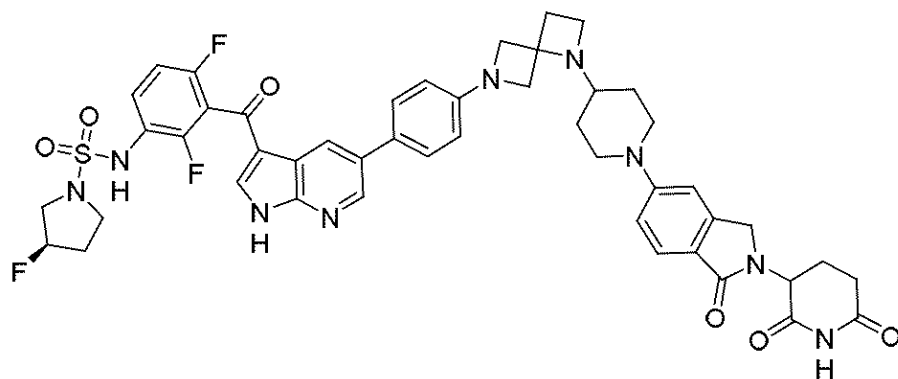
【化160】



6 - (4 - ヨードフェニル) - 1 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタントリフルオロ酢酸塩 (230 mg、0.578 mmol)、1,2 - ジクロロエタン (150 mL)、及び 3 - [1 - オキソ - 5 - (4 - オキソピペリジン - 1 - イル) - 3 H - イソインドール - 2 - イル] ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (210 mg、0.615 mmol) の混合物に、酢酸 (0.10 mL) を添加した。結果として生じる溶液を 60 で 16 時間攪拌した。この混合物に、ボラン - ピリジン複合体 (361 mg、3.37 mmol) を添加した。結果として生じる溶液を 60 で 5 時間攪拌した。結果として生じる溶液を酢酸エチル (2 × 50 mL) で抽出した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 : 20 のメタノール : ジクロロメタン) による精製が、白色の固体として 297 mg (82%) の 3 - (5 - [4 - [6 - (4 - ヨードフェニル) - 1 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 1 - イル] ピペリジン - 1 - イル] - 1 - オキソ - 3 H - イソインドール - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオンをもたらした。MS (ESI) : m / z 626.15 [M + H]⁺。

ステップ E : (3R) - N - (3 - [5 - [4 - (1 - [1 - [2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソ - 3 H - イソインドール - 5 - イル] ピペリジン - 4 - イル] - 1 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル) フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド

【化161】



3 - (5 - [4 - [6 - (4 - ヨードフェニル) - 1 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 1 - イル] ピペリジン - 1 - イル] - 1 - オキソ - 3 H - イソインドール - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (250 mg、0.400 mmol)、3 - (2 , 6 - ジフルオロ - 3 - [[(3R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イルスルホニル] アミノ] ベンゾイル) - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (390 mg、0.600 mmol)、ジクロロ [1 , 1' - ビス (ジ - t - ブチルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) (32 mg、0.049 mmol)、フッ化セシウム (304 mg、2.00 mmol)、1,4 - ジオキサン (10 mL)、水 (1.4 mL) の混合物を、95 で 2 時間攪拌した。結果として生じる溶液をジクロロメタン (2 × 50 mL) で抽出した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 : 20 のメタノール : ジ

クロロメタン)、続いて、フラッシュ逆相クロマトグラフィー(C18、66.5%~68.3%アセトニトリル:(水中の0.05%重炭酸アンモニウム))による精製が、淡黄色の固体として62.8mg(17%)の(3R)-N-(3-[5-[4-(1-[1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-3H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-4-イル]-1,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミドをもたらした。MS(ESI):m/z 922.35[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 12.90(s, 1H)、10.94(s, 1H)、9.86(s, 1H)、8.64(m, 1H)、8.51(s, 1H)、8.07(s, 1H)、7.63~7.58(m, 3H)、7.49(m, 1H)、7.28(m, 1H)、7.05~7.03(m, 2H)、6.59(m, 2H)、5.37~5.23(s, 1H)、5.04(m, 1H)、4.31(m, 1H)、4.23~4.14(m, 3H)、3.92(m, 2H)、3.75(m, 2H)、3.49(m, 1H)、3.40(s, 3H)、3.29(s, 1H)、3.09(s, 2H)、3.05~2.98(m, 3H)、2.95~2.83(m, 1H)、2.78(s, 1H)、2.58(m, 1H)、2.39(m, 1H)、2.37~2.30(m, 1H)、2.26~2.11(s, 2H)、2.06~1.96(m, 2H)、1.82(m, 2H)、1.40(m, 2H)。

10

以下の例示的な化合物は、例示的な化合物9について記載されるものと類似する手順によって調製され得る: 294、295、296、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、314、315、316、317、318、319、320、321、322、323、324、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、及び336。

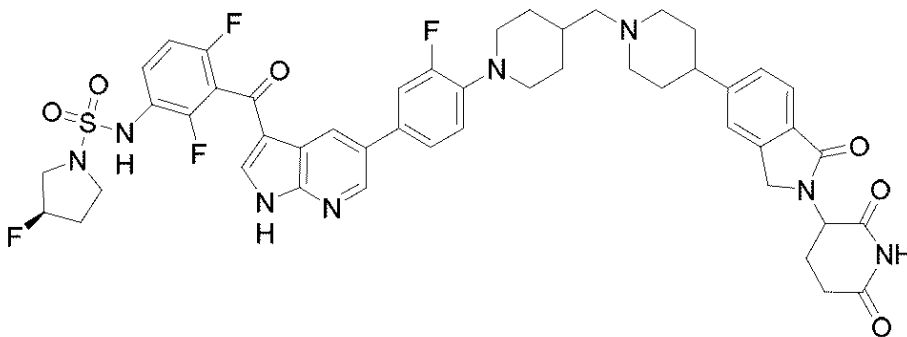
20

【0260】

例示的な化合物36の例示的な合成:(3R)-N-[3-(5-[4-[4-(4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-3H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-1-イル]メチル)ピペリジン-1-イル]-3-フルオロフェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

30

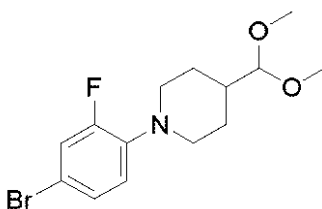
【化162】



40

ステップA: 1-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-4-(ジメトキシメチル)ピペリジン

【化163】



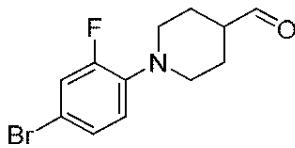
50

窒素の雰囲気下に、4 - ブロモ - 2 - フルオロ - 1 - ヨードベンゼン (11 . 00 g、36 . 79 mmol)、DMSO (150 mL)、4 - (ジメトキシメチル) ピペリジン (5 . 85 g、36 . 7 mmol)、 K_2CO_3 (10 . 12 g、73 . 33 mmol)、L - プロリン (421 mg、3 . 66 mmol)、ヨウ化銅 (I) (700 mg、3 . 66 mmol) を置いた。結果として生じる溶液を 90 で 3 時間攪拌した。反応混合物を冷却した。結果として生じる溶液を水 (300 mL) で希釈した。結果として生じる溶液を酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。結果として生じる混合物をブライン (2 × 50 mL) で洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 : 5 の酢酸エチル : 石油エーテル) による精製が、淡黄色の固体として 1 . 03 g (9%) の 1 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (ジメトキシメチル) ピペリジンをもたらした。MS (ESI) : m/z 286 . 10 [M + H]⁺。

10

ステップ B : 1 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) ピペリジン - 4 - カルバルデヒド

【化 164】



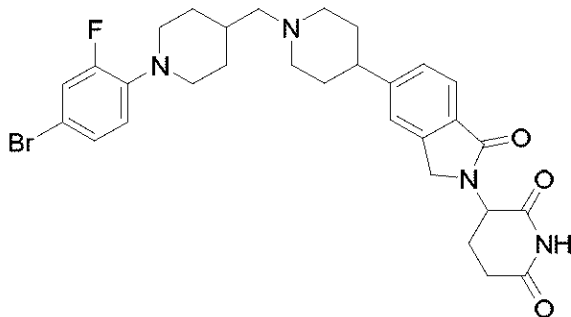
20

1 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (ジメトキシメチル) ピペリジン (490 . 0 mg、1 . 475 mmol)、ジクロロメタン (12 mL)、トリフルオロ酢酸 (6 . 00 mL)、及び水 (3 mL) の混合物を、40 で 2 時間攪拌した。結果として生じる混合物を濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 : 20 のメタノール : ジクロロメタン) による精製が、白色の固体として 449 mg の 1 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) ピペリジン - 4 - カルバルデヒドをもたらした。MS (ESI) : m/z 286 . 10 [M + H]⁺。

ステップ C : 3 - [5 - (1 - [[1 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) ピペリジン - 4 - イル] メチル] ピペリジン - 4 - イル) - 1 - オキソ - 3 H - イソインドール - 2 - イル] ピペリジン - 2 , 6 - ジオン

30

【化 165】



40

3 - [1 - オキソ - 5 - (ピペリジン - 4 - イル) - 3 H - イソインドール - 2 - イル] ピペリジン - 2 , 6 - ジオン塩酸塩 (570 mg、1 . 56 mmol)、ジクロロメタン (150 mL)、ジイソプロピルエチルアミン (1 . 00 mL、5 . 74 mmol)、及び 1 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) ピペリジン - 4 - カルバルデヒド (449 mg、1 . 56 mmol) の混合物に、酢酸 (0 . 50 mL、8 . 7 mmol) を添加した。結果として生じる溶液を 35 で 4 時間攪拌した。これに、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (300 mg、4 . 77 mmol) を添加した。結果として生じる溶液を 35 で 16 時間攪拌した。結果として生じる溶液をジクロロメタン (2 × 50 mL) で抽出した

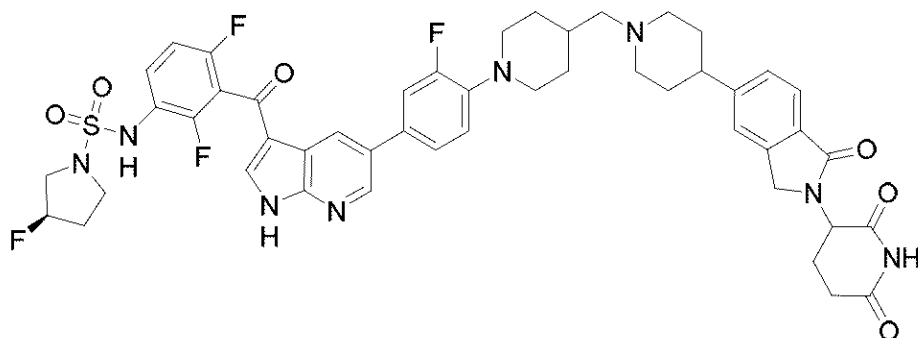
50

。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（１：１０のメタノール：ジクロロメタン）による精製が、淡褐色の固体として 655 mg（70%）の 3 - [5 - [1 - [[1 - （ 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ） ピペリジン - 4 - イル] メチル] ピペリジン - 4 - イル] - 1 - オキソ - 3 H - イソインドール - 2 - イル] ピペリジン - 2 , 6 - ジオンをもたらした。MS（ESI）：m/z 599.25 [M+H]⁺。

ステップ D：（3R）- N - [3 - （ 5 - [4 - [4 - （ [4 - [2 - （ 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ） - 1 - オキソ - 3 H - イソインドール - 5 - イル] ピペリジン - 1 - イル] メチル ） ピペリジン - 1 - イル] - 3 - フルオロフェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル ） - 2 , 4 - ジフルオロフェニル] - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド

10

【化 166】



20

3 - [5 - （ 1 - [[1 - （ 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ） ピペリジン - 4 - イル] メチル] ピペリジン - 4 - イル ） - 1 - オキソ - 3 H - イソインドール - 2 - イル] ピペリジン - 2 , 6 - ジオン（ 290 mg、0.485 mmol ）、（ 3R ） - N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [5 - （ 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ） - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] フェニル] - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド（ 300 mg、0.545 mmol ）、ジクロロ [1 , 1 ' - ビス（ジ - t - ブチルホスフィノ）フェロセン] パラジウム（ I I ）（ 65 mg、0.10 mmol ）、フッ化セシウム（ 370.0 mg、2.436 mmol ）、1,4 - ジオキサソ（ 14 mL ）、及び水（ 2 mL ）の混合物を、100 で 1.5 時間攪拌し、次いで、冷却し、ジクロロメタン（ 50 mL ）で抽出した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ 1 : 10 のメタノール : ジクロロメタン ）、次いで、フラッシュ逆相クロマトグラフィー（ C18、53.4% アセトニトリル : （水中の 0.05% 重炭酸アンモニウム））による精製が、白色の固体として 97.7 mg（21%）の（ 3R ） - N - [3 - （ 5 - [4 - [4 - （ [4 - [2 - （ 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ） - 1 - オキソ - 3 H - イソインドール - 5 - イル] ピペリジン - 1 - イル] メチル ） ピペリジン - 1 - イル] - 3 - フルオロフェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル ） - 2 , 4 - ジフルオロフェニル] - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミドをもたらした。MS（ESI）：m/z 964.35 [M+H]⁺；¹H NMR（400 MHz、DMSO - d₆） 12.97（s、1H）、10.99（s、1H）、9.82（s、1H）、8.70（s、1H）、8.59（s、1H）、8.11（s、1H）、7.69 ~ 7.46（m、5H）、7.42 ~ 7.40（m、1H）、7.32 ~ 7.23（m、1H）、7.17 ~ 7.14（m、1H）、5.24（d、J = 32.0 Hz、1H）、5.12 ~ 5.09（m、1H）、4.43 ~ 4.30（m、2H）、3.54 ~ 3.35（m、5H）、3.34 ~ 3.24（m、1H）、3.03 ~ 3.00（m、2H）、2.99 ~ 2.85（m、1H）、2.79 ~ 2.69（m、4H）、2.69 ~ 2.56（m、3H）、2.18 ~ 1.98（m、5H）、1.82 ~ 1.71（m、7H）、1.33 ~ 1.31（m、2H）。

30

40

以下の例示的な化合物は、例示的な化合物 9 及び 142 について記載されるものと類似する手順によって調製され得る： 1、4、5、7、10、15、16、17、19、23、

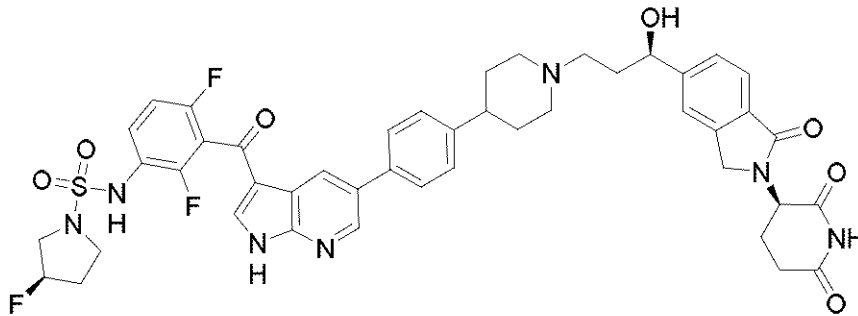
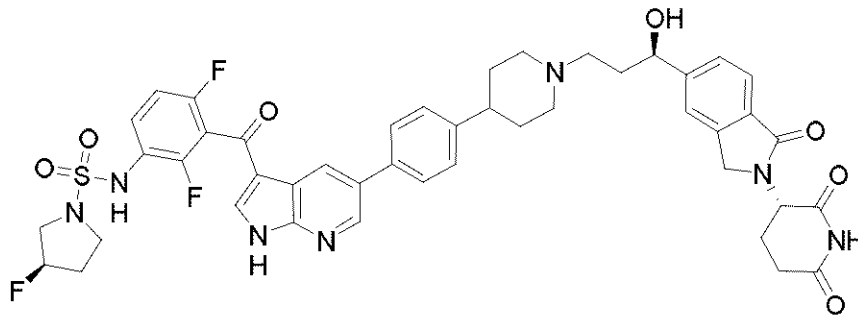
50

34、35、42、43、50、53、57、58、66、69、76、77、78、85、86、87、88、91、94、95、96、101、103、104、112、113、114、117、120、121、135、139、141、146、147、152、153、154、157、158、162、163、164、174、179、180、188、192、193、194、200、及び125。

【0261】

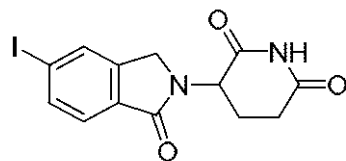
例示的な化合物67及び68の例示的な合成：(3R)-N-[3-[5-(4-[1-[(3R)-3-[2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-3H-イソインドール-5-イル]-3-ヒドロキシプロピル]ピペリジン-4-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド及び(3R)-N-[3-[5-(4-[1-[(3R)-3-[2-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-3H-イソインドール-5-イル]-3-ヒドロキシプロピル]ピペリジン-4-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

【化167】



ステップA：3-(5-ヨード-1-オキソ-3H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

【化168】

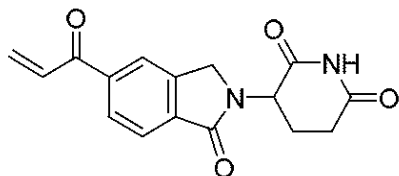


3-(5-プロモ-1-オキソ-3H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(500mg、1.54mmol)、ヨウ化ナトリウム(465mg、3.10mmol)、ヨウ化銅(I)(58.9mg、0.309mmol)、1,4-ジオキサン(15mL)、及び(1R,2R)-N1,N2-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(88.2mg、0.620mmol)の混合物を、125で2.5時間撹拌

した。反応混合物を35℃まで冷却した。結果として生じる混合物を濃縮した。結果として生じる溶液を水(100 mL)で希釈した。固体を濾過によって収集した。結果として生じる混合物を、10:1の石油エーテル:酢酸エチル(2×100 mL)で洗浄した。固体を濾過によって収集して、灰白色の固体として425.3 mg(74%)の3-(5-ヨード-1-オキソ-3H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンを得た。MS(ESI): m/z 370.95 [M+H]⁺。

ステップB: 3-[1-オキソ-5-(プロブ-2-エノイル)-3H-イソインドール-2-イル]ピペリジン-2,6-ジオン

【化169】



10

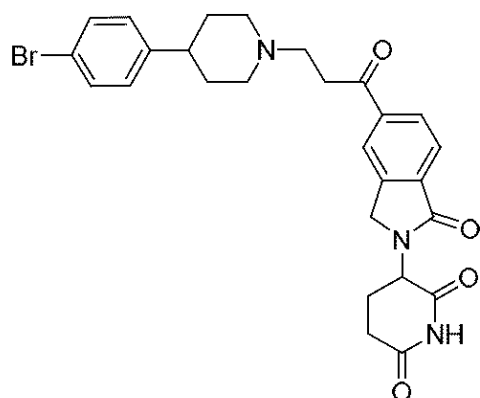
3-(5-ヨード-1-オキソ-3H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(2.00 g、5.403 mmol)、エテニルトリフルオロ-4-ボランカリウム(942 mg、7.03 mmol)、炭酸ナトリウム(744 mg、6.95 mmol)、酢酸パラジウム(II)(121 mg、0.539 mmol)、トリフェニルホスフィン(424.00 mg、1.617 mmol)、及びTHF(180 mL)の混合物を、一酸化炭素で3回洗い流した。一酸化炭素を5気圧未満で保って、結果として生じる溶液を80℃で一晩激しく撹拌した。次いで、反応物を冷却し、水(200 mL)の添加によってクエンチした。結果として生じる混合物を酢酸エチル(3×100 mL)で抽出した。結果として生じる混合物をブライン(100 mL)で洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(10~70%酢酸エチル:石油エーテル)による精製が、黄褐色の固体として1.04 g(80%純粋)(52%)の3-[1-オキソ-5-(プロブ-2-エノイル)-3H-イソインドール-2-イル]ピペリジン-2,6-ジオンをもたらした。MS(ESI): m/z 298.95 [M+H]⁺。

20

ステップC: 3-(5-[3-[4-(4-ブロモフェニル)ピペリジン-1-イル]プロパノイル]-1-オキソ-3H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

30

【化170】



40

4-(4-ブロモフェニル)ピペリジン(513 mg、2.13 mmol)、ジクロロメタン(30 mL)、3-[1-オキソ-5-(プロブ-2-エノイル)-3H-イソインドール-2-イル]ピペリジン-2,6-ジオン(649 mg、2.17 mmol)の混合物に、トリエチルアミン(652 mg、6.45 mmol)を0℃で撹拌しながら滴加した。N,N-ジメチルアミノピリジン(52.2 mg、0.427 mmol)を0℃で

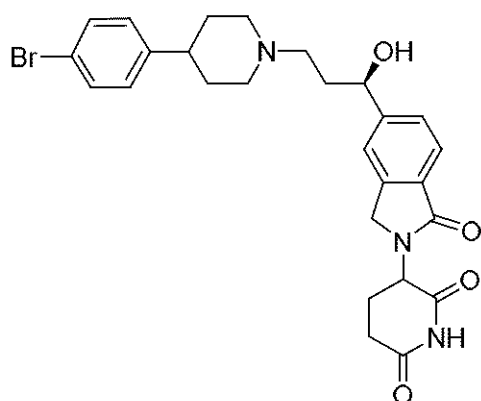
50

添加した。結果として生じる溶液を、室温で3時間攪拌した。次いで、反応物を水(30 mL)の添加によってクエンチした。結果として生じる溶液をジクロロメタン(3×40 mL)で抽出した。結果として生じる混合物をブライン(30 mL)で洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(1:10のメタノール:5%トリエチルアミンを含むジクロロメタン)による精製が、黄色の固体として810 mg(70%)の3-(5-[3-[4-(4-プロモフェニル)ピペリジン-1-イル]プロパノイル]-1-オキソ-3H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンをもたらした。MS(ESI): m/z 538.05、540.05 [M+H]⁺。

ステップD: 3-[5-[(1R)-3-[4-(4-プロモフェニル)ピペリジン-1-イル]-1-ヒドロキシプロピル]-1-オキソ-3H-イソインドール-2-イル]ピペリジン-2,6-ジオン

10

【化171】



20

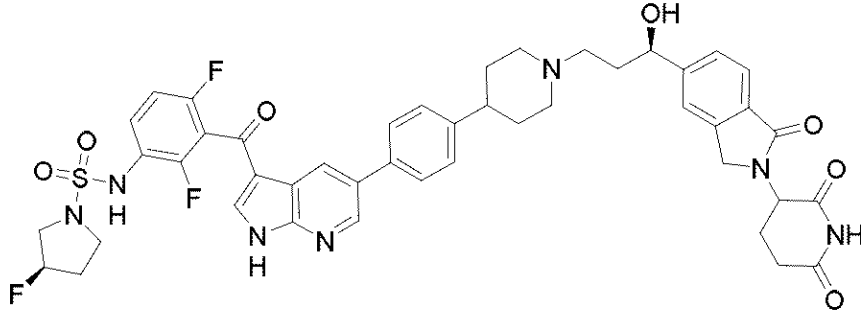
3-(5-[3-[4-(4-プロモフェニル)ピペリジン-1-イル]プロパノイル]-1-オキソ-3H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(810 mg、1.50 mmol)及びTHF(10 mL)の混合物に、(+)-DIP-Cl(ヘプタン中1.7 M、8.80 mL、14.9 mmol)を、5分間にわたって-60で攪拌しながら滴加した。結果として生じる溶液を、50で16時間攪拌し、次いで、メタノール(10 mL)でクエンチし、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1:10のメタノール:ジクロロメタン)による精製が、白色の固体として530 mg(65%)の3-[5-[(1R)-3-[4-(4-プロモフェニル)ピペリジン-1-イル]-1-ヒドロキシプロピル]-1-オキソ-3H-イソインドール-2-イル]ピペリジン-2,6-ジオンをもたらした。MS(ESI): m/z 540.05 / 542.05 [M+H]⁺。

30

ステップE: (3R)-N-[3-[5-(4-[1-[(3R)-3-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-3H-イソインドール-5-イル]-3-ヒドロキシプロピル]ピペリジン-4-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

40

【化 1 7 2】



10

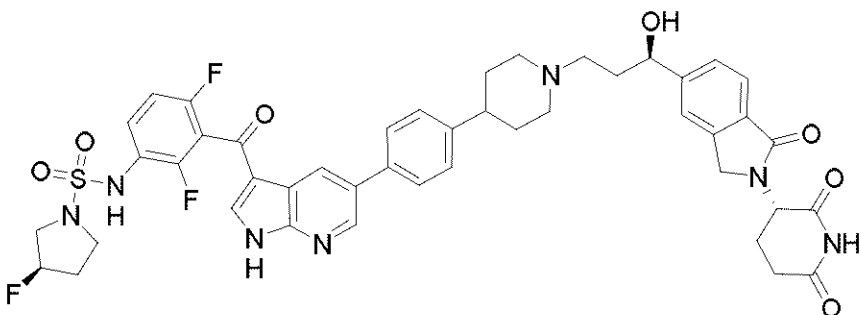
3 - [5 - [(1 R) - 3 - [4 - (4 - プロモフェニル) ピペリジン - 1 - イル] - 1 - ヒドロキシプロピル] - 1 - オキソ - 3 H - イソインドール - 2 - イル] ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (5 3 0 m g) 、 (3 R) - N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] フェニル] - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド (1 . 0 8 g) 、 フッ化セシウム (7 4 6 m g) 、 ジクロロ [1 , 1 ' - ビス (ジ - t - プチルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (I I) (9 6 m g) 、 1 , 4 - ジオキサン (1 4 m L) 、 及び水 (2 m L) の混合物を、 1 0 0 で 2 時間攪拌した。反応混合物を冷却し、濃縮した。逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー (C 1 8 、 1 0 ~ 8 5 % アセトニトリル : 水) による精製が、白色の固体として 2 8 0 m g (3 2 %) の (3 R) - N - [3 - [5 - (4 - [1 - [(3 R) - 3 - [2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソ - 3 H - イソインドール - 5 - イル] - 3 - ヒドロキシプロピル] ピペリジン - 4 - イル] フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロフェニル] - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミドをもたらした。MS (E S I) : m / z 8 8 4 . 2 0 [M + H] + 。

ステップ F : (3 R) - N - [3 - [5 - (4 - [1 - [(3 R) - 3 - [2 - [(3 S) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル] - 1 - オキソ - 3 H - イソインドール - 5 - イル] - 3 - ヒドロキシプロピル] ピペリジン - 4 - イル] フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロフェニル] - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド及び (3 R) - N - [3 - [5 - (4 - [1 - [(3 R) - 3 - [2 - [(3 R) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル] - 1 - オキソ - 3 H - イソインドール - 5 - イル] - 3 - ヒドロキシプロピル] ピペリジン - 4 - イル] フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロフェニル] - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド

20

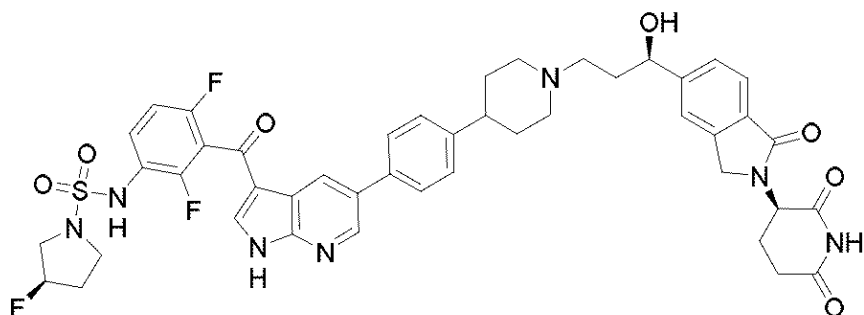
30

【化 1 7 3】



40

50



10

(3R) - N - [3 - [5 - (4 - [1 - [(3R) - 3 - [2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソ - 3 H - イソインドール - 5 - イル] - 3 - ヒドロキシプロピル] ピペリジン - 4 - イル] フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロフェニル] - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド (280.00 mg、0.317 mmol) を、分取 HPLC (CHIRALPAK IC - 3、1 : 1 のジクロロメタン : エタノール) によって精製して、54.2 mg (19%) の (3R) - N - [3 - [5 - (4 - [1 - [(3R) - 3 - [2 - [(3S) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル] - 1 - オキソ - 3 H - イソインドール - 5 - イル] - 3 - ヒドロキシプロピル] ピペリジン - 4 - イル] フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロフェニル] - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド (暫定的に割り当てられた絶対立体化学) を白色の固体として得た。MS (ESI) : m / z 884.30 [M + H] + ; ¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 12.91 (s、1 H)、11.00 (s、1 H)、8.70 (s、1 H)、8.67 (s、1 H)、8.12 (s、1 H)、7.71 ~ 7.64 (m、5 H)、7.60 (d、J = 6.0 Hz、1 H)、7.40 (d、J = 8.4 Hz、2 H)、7.29 ~ 7.27 (m、1 H)、5.32 (d、J = 5.6 Hz、1 H)、5.05 ~ 5.03 (m、1 H)、4.81 (s、1 H)、4.44 ~ 4.31 (m、2 H)、3.51 ~ 3.31 (m、6 H)、3.16 ~ 3.10 (m、2 H)、2.99 ~ 2.96 (m、1 H)、2.51 ~ 2.40 (m、3 H)、2.37 ~ 2.35 (m、1 H)、2.20 ~ 2.01 (m、5 H)、1.87 ~ 1.84 (m、4 H)、1.74 ~ 1.71 (m、2 H)。

20

30

また、70.6 mg (25%) の (3R) - N - [3 - [5 - (4 - [1 - [(3R) - 3 - [2 - [(3R) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル] - 1 - オキソ - 3 H - イソインドール - 5 - イル] - 3 - ヒドロキシプロピル] ピペリジン - 4 - イル] フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロフェニル] - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド (暫定的に割り当てられた絶対立体化学) も白色の固体として得られた。MS (ESI) : m / z 884.15 [M + H] + ; ¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 12.91 (s、1 H)、11.00 (s、1 H)、8.70 (s、1 H)、8.67 (s、1 H)、8.12 (s、1 H)、7.71 ~ 7.64 (m、5 H)、7.60 (d、J = 6.0 Hz、1 H)、7.40 (d、J = 8.4 Hz、2 H)、7.29 ~ 7.27 (m、1 H)、5.32 (d、J = 5.6 Hz、1 H)、5.05 ~ 5.03 (m、1 H)、4.81 (s、1 H)、4.44 ~ 4.31 (m、2 H)、3.53 ~ 3.32 (m、6 H)、3.10 ~ 3.01 (m、1 H)、2.96 ~ 2.94 (m、2 H)、2.51 ~ 2.40 (m、1 H)、2.20 ~ 1.96 (m、5 H)、1.86 ~ 1.83 (m、4 H)、1.72 ~ 1.70 (m、2 H)。

40

【 0 2 6 2 】

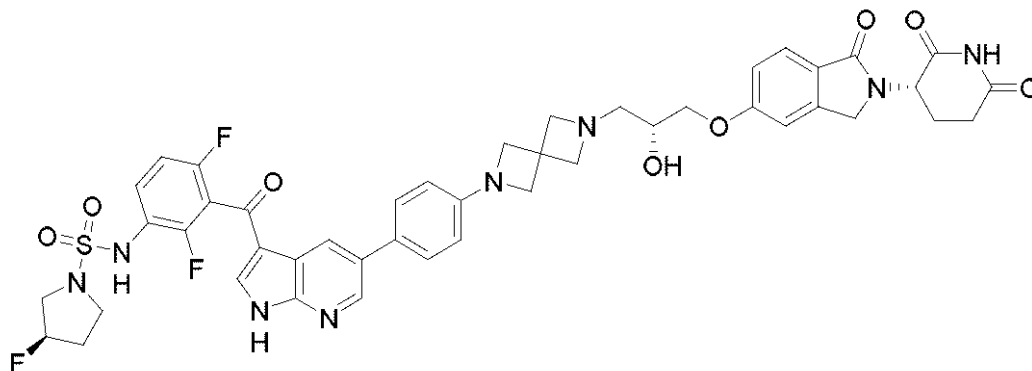
以下の例示的な化合物は、例示的な化合物 67 及び 68 について記載されるものと類似する手順によって調製され得る：77 及び 72。

【 0 2 6 3 】

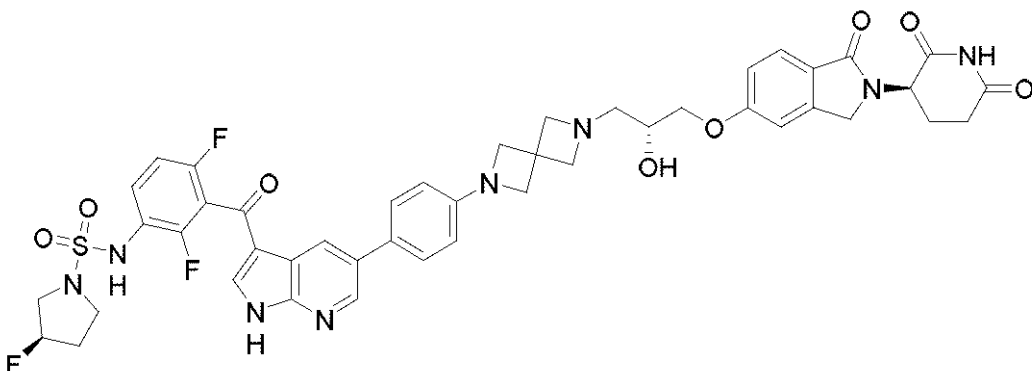
50

例示的な化合物 1 2 3 及び 1 2 4 の例示的な合成：(3R) - N - [3 - [5 - [4 - [6 - [(2 R) - 3 - [2 - [(3 S) - 2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] オキシ - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル] フェニル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - スルホンアミド及び (3 R) - N - [3 - [5 - [4 - [6 - [(2 R) - 3 - [2 - [(3 R) - 2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] オキシ - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル] フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - スルホンアミド
【化 1 7 4】

10



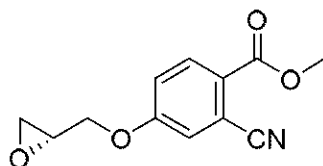
20



30

ステップ A : 2 - シアノ - 4 - [[(2 R) - オキシラン - 2 - イル] メトキシ] 安息香酸メチル

【化 1 7 5】



40

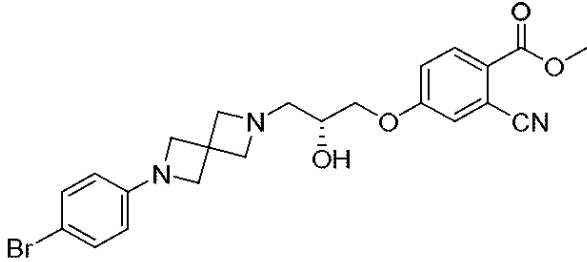
テトラヒドロフラン (2 5 m L) 中の 2 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 安息香酸メチル (1 . 5 g , 8 . 4 m m o l) の溶液に、[(2 S) - オキシラン - 2 - イル] メタノール (8 1 5 m g , 1 1 . 0 m m o l) 、トリフェニルホスフィン (2 . 8 9 g , 1 1 . 0 m m o l) 、及びジイソプロピルアゾジホルメート (2 . 2 3 g , 1 1 . 0 m m o l) を 0 で添加した。混合物を 2 5 で 1 2 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 2 5 % 酢酸エチル : 石油エーテル) によって精製して、2 - シアノ - 4 - [[(2 R) - オキシラン - 2 - イル] メトキシ] 安息香酸メチル

50

(1.9 g、92%)を白色の固体として得た。MS (ESI) : m/z 234.2 [M + H]⁺。

ステップB : 4 - [(2R) - 3 - [2 - (4 - ブロモフェニル) - 2, 6 - ジアザスピロ[3.3]ヘプタン - 6 - イル] - 2 - ヒドロキシ - プロポキシ] - 2 - シアノ - 安息香酸メチル

【化176】



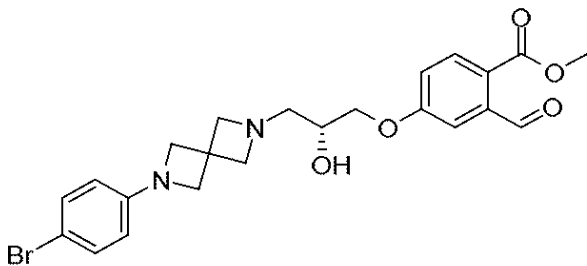
10

イソプロパノール (30 mL) 中の 2 - シアノ - 4 - [[(2R) - オキシラン - 2 - イル] メトキシ] 安息香酸メチル (1.9 g、7.8 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (3.40 mL、24.4 mmol) 及び 2 - (4 - ブロモフェニル) - 2, 6 - ジアザスピロ[3.3]ヘプタン (2.06 g、8.15 mmol) を添加した。混合物を 80 で 12 時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残留物を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 5% メタノール : ジクロロメタン) によって、次いで、分取 HPLC (Phenomenex Luna C18、25 ~ 50% アセトニトリル : (水中の 0.225% ギ酸)) によって精製して、4 - [(2R) - 3 - [2 - (4 - ブロモフェニル) - 2, 6 - ジアザスピロ[3.3]ヘプタン - 6 - イル] - 2 - ヒドロキシ - プロポキシ] - 2 - シアノ - 安息香酸メチル (1.6 g、39%) を白色の固体として得た。MS (ESI) : m/z 486.2 [M + H]⁺。

20

ステップC : 4 - [(2R) - 3 - [2 - (4 - ブロモフェニル) - 2, 6 - ジアザスピロ[3.3]ヘプタン - 6 - イル] - 2 - ヒドロキシ - プロポキシ] - 2 - ホルミル - 安息香酸メチル

【化177】



30

ピリジン (8 mL)、酢酸 (4 mL)、及び水 (3 mL) 中の 4 - [(2R) - 3 - [2 - (4 - ブロモフェニル) - 2, 6 - ジアザスピロ[3.3]ヘプタン - 6 - イル] - 2 - ヒドロキシ - プロポキシ] - 2 - シアノ - 安息香酸メチル (1.6 g、3.2 mmol) の溶液に、ラネーニッケル (1.0 g、11 mmol) 及び次亜リン酸ナトリウム一水和物 (1.71 g、16.4 mmol) を添加した。混合物を 50 で 2 時間攪拌した。反応混合物を水 (30 mL) で希釈し、酢酸エチル : テトラヒドロフラン (3 x 50 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (3 x 50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 10% メタノール : ジクロロメタン) によって精製して、4 - [(2R) - 3 - [2 - (4 - ブロモフェニル) - 2, 6 - ジアザスピロ[3.3]ヘプタン - 6 - イル] - 2 - ヒドロキシ - プロポキシ] - 2 - ホルミル - 安息香酸メチル (800 mg、

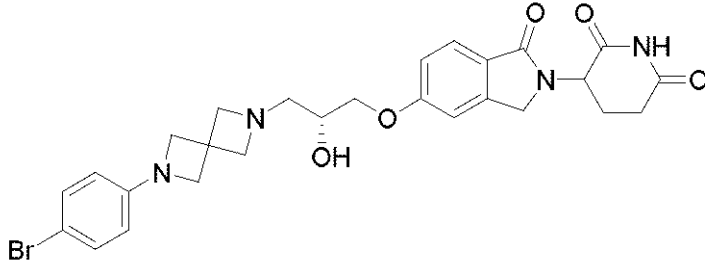
40

50

49%)を淡黄色の粘性物質として得た。MS (ESI) : m/z 491.3 [M+H]⁺。

ステップD : 3 - [5 - [(2 R) - 3 - [2 - (4 - プロモフェニル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル] - 2 - ヒドロキシ - プロポキシ] - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル] ピペリジン - 2 , 6 - ジオン

【化178】



10

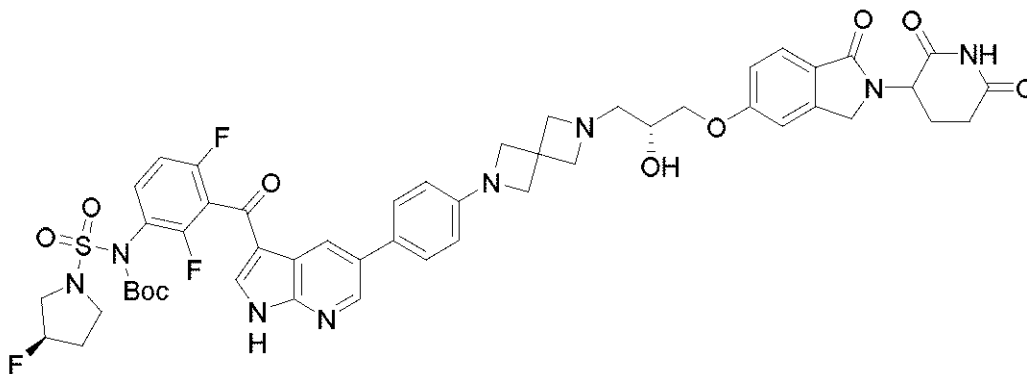
メタノール (5 mL) 及び 1 , 2 - ジクロロエタン (5 mL) 中の 3 - アミノピペリジン - 2 , 6 - ジオン塩酸塩 (251 mg 、 1.96 mmol) の混合物に、酢酸ナトリウム (268 mg 、 3.27 mmol) 及び 4 - [(2 R) - 3 - [2 - (4 - プロモフェニル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル] - 2 - ヒドロキシ - プロポキシ] - 2 - ホルミル - 安息香酸メチル (800 mg 、 1.63 mmol) を一度に添加した。混合物を 30 で 1 時間攪拌し、次いで、酢酸 (1.0 mL 、 17 mmol) 及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム (205 mg 、 3.27 mmol) を添加し、30 で 1 時間攪拌した。水 (10 mL) を混合物に添加し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液を添加して、pH を約 8 に調整した。次いで、混合物をメタノール : ジクロロメタン (2 x 20 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、分取 HPLC (Phenomenex Luna C18 、 8 ~ 43 % アセトニトリル : (水中の 0.225 % ギ酸)) によって精製し、3 - [5 - [(2 R) - 3 - [2 - (4 - プロモフェニル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル] - 2 - ヒドロキシ - プロポキシ] - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル] ピペリジン - 2 , 6 - ジオンギ酸塩 (400 mg 、 38%) を白色の固体として得た。MS (ESI) : m/z 571.1 [M+H]⁺。

20

30

ステップE : N - [3 - [5 - [4 - [6 - [(2 R) - 3 - [2 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] オキシ - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル] フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - N - [(3 R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル] スルホニル - カルバミン酸 tert - ブチル

【化179】

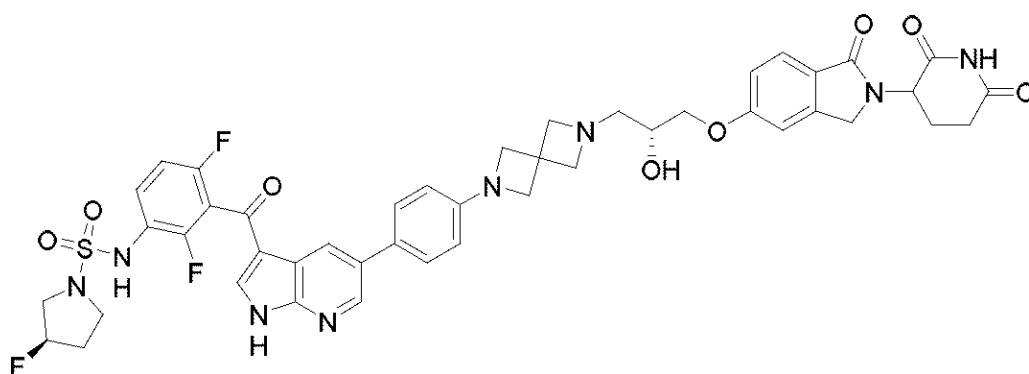


40

N , N - ジメチルホルムアミド (20 mL) 及び水 (2 mL) 中の 3 - [5 - [(2 R)

50

- 3 - [2 - (4 - ブロモフェニル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル] - 2 - ヒドロキシ - プロポキシ] - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル] ピペリジン - 2 , 6 - ジオング酸塩 (350 mg、0.56 mmol)、3 - [3 - [tert - プロキシカルボニル - [(3 R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル] スルホニル - アミノ] - 2 , 6 - ジフルオロ - ベンゾイル] - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (512 mg、0.68 mmol)、炭酸ナトリウム (151 mg、1.42 mmol)、及びジクロロ [1 , 1' - ビス (ジ - t - ブチルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) (38 mg、0.056 mmol) の混合物を、脱気し、窒素で3回バージし、次いで、混合物を90 で3時間攪拌した。反応混合物を水 (1000 mL) で希釈し、酢酸エチル : テトラヒドロフラン (3 × 50 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (3 × 100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 10 % メタノール : ジクロロメタン) によって精製して、N - [3 - [5 - [4 - [6 - [(2 R) - 3 - [2 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] オキシ - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル] フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - N - [(3 R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル] スルホニル - カルバミン酸 tert - ブチル (340 mg、50 %) を黄色の固体として得た。MS (ESI) : m/z 913.3 [M - 100 + H]⁺。
ステップF : (3 R) - N - [3 - [5 - [4 - [6 - [(2 R) - 3 - [2 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] オキシ - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル] フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - スルホンアミド
【化180】

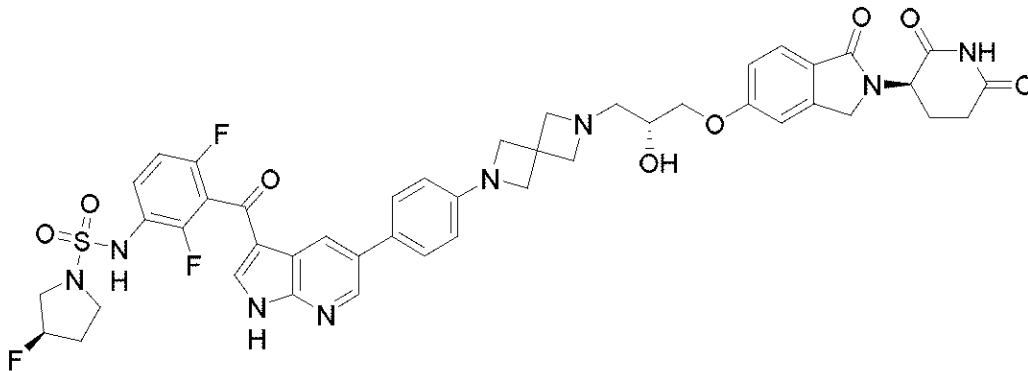
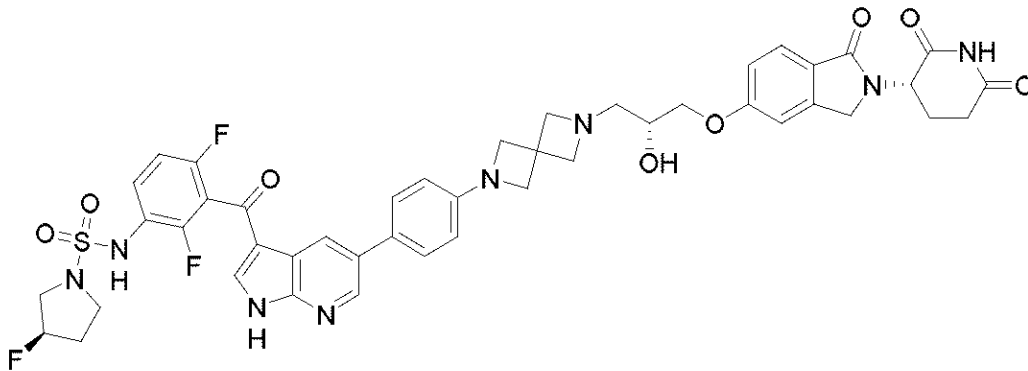


ジクロロメタン (5 mL) 中の N - [3 - [5 - [4 - [6 - [(2 R) - 3 - [2 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] オキシ - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル] フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - N - [(3 R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル] スルホニル - カルバミン酸 tert - ブチル (340 mg、0.28 mmol) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (2.0 mL、27 mmol) を添加した。混合物を20 で2時間攪拌した。水 (10 mL) を混合物に添加し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液を添加して、pHを約8に調整した。次いで、混合物を酢酸エチル : テトラヒドロフラン (2 × 20 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 8 % メタノール : ジクロロメタン) によって精製して、(3 R) - N - [3 - [5 - [4 - [6 - [(2 R) - 3 - [2 - (2

, 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] オキシ - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - 2, 6 - ジアザスピロ[3.3]ヘプタン - 2 - イル] フェニル] - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - カルボニル] - 2, 4 - ジフルオロ - ピロリジン - フェニル] - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - スルホンアミド (250 mg、94%) を黄色の固体として得た。MS (ESI) : m/z 913.6 [M+H]⁺。

ステップ G : (3R) - N - [3 - [5 - [4 - [6 - [(2R) - 3 - [2 - [(3S) - 2, 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] オキシ - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - 2, 6 - ジアザスピロ[3.3]ヘプタン - 2 - イル] フェニル] - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - カルボニル] - 2, 4 - ジフルオロ - フェニル] - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - スルホンアミド及び (3R) - N - [3 - [5 - [4 - [6 - [(2R) - 3 - [2 - [(3R) - 2, 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] オキシ - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - 2, 6 - ジアザスピロ[3.3]ヘプタン - 2 - イル] フェニル] - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - カルボニル] - 2, 4 - ジフルオロ - フェニル] - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - スルホンアミド

【化181】



(3R) - N - [3 - [5 - [4 - [6 - [(2R) - 3 - [2 - (2, 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] オキシ - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - 2, 6 - ジアザスピロ[3.3]ヘプタン - 2 - イル] フェニル] - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - カルボニル] - 2, 4 - ジフルオロ - フェニル] - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - スルホンアミド (250 mg、0.26 mmol) を、SFC (REGIS (S, S) WHEELK-O1、70% イソプロパノール : (水中の0.1% アンモニア)) によって分離した。残留物を、飽和含水重炭酸ナトリウムで pH = 8 まで塩基性化した。次いで、混合物を水 (20 mL) で希釈し、テトラヒドロフラン / 酢酸エチル (2 x 30 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (2 x 35 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、分取 HPLC (Shim-pack C18、18 ~ 42% アセトニトリル : (水中の0.225% ギ酸))、次いで、SFC (REGIS (S, S) WHEELK-O1、70% イ

ソプロパノール：（水中の 0.1% アンモニア））によって更に精製した。残留物を、飽和含水重炭酸ナトリウムで pH = 8 まで塩基性化した。次いで、混合物を水（20 mL）で希釈し、テトラヒドロフラン/酢酸エチル（2 × 30 mL）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（2 × 35 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、分取 HPLC（Phenomenex Synergi C18、15 ~ 45% アセトニトリル：（水中の 0.225% ギ酸））によって更に精製し、（3R）-N-[3-[5-[4-[6-[(2R)-3-[2-[(3S)-2,6-ジオキソ-3-ピペリジル]-1-オキソ-イソインドリン-5-イル]オキシ-2-ヒドロキシ-プロピル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル]フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロ-フェニル]-3-フルオロ-ピロリジン-1-スルホンアミドギ酸塩（43.6 mg、31%）を黄色の固体として得た。MS（ESI）：m/z 457.1 [M/2 + H]⁺；¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆） 13.06 ~ 12.69（m、1H）、10.97（s、1H）、8.61（d、J = 2.0 Hz、1H）、8.49（dd、J = 2.8、6.8 Hz、1H）、8.19（s、1H）、8.04（s、1H）、7.66 ~ 7.51（m、4H）、7.27 ~ 7.15（m、2H）、7.09 ~ 7.03（m、1H）、6.56（d、J = 8.4 Hz、2H）、5.42 ~ 5.18（m、1H）、5.07（dd、J = 5.2、13.2 Hz、1H）、4.45 ~ 4.35（m、1H）、4.33 ~ 4.23（m、1H）、4.04（dd、J = 4.4、10.0 Hz、1H）、3.97 ~ 3.90（m、5H）、3.82 ~ 3.77（m、1H）、3.46（s、2H）、3.42（s、5H）、2.98 ~ 2.84（m、2H）、2.65 ~ 2.56（m、2H）、2.42 ~ 2.35（m、2H）、2.13 ~ 2.03（m、2H）、2.03 ~ 1.94（m、2H）。

また、（3R）-N-[3-[5-[4-[6-[(2R)-3-[2-[(3R)-2,6-ジオキソ-3-ピペリジル]-1-オキソ-イソインドリン-5-イル]オキシ-2-ヒドロキシ-プロピル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル]フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロ-フェニル]-3-フルオロ-ピロリジン-1-スルホンアミドギ酸塩（38.0 mg、27%）も黄色の固体として得られた。MS（ESI）：m/z 913.3 [M + H]⁺；¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆） 12.90（s、1H）、10.97（s、1H）、8.61（d、J = 2.0 Hz、1H）、8.56 ~ 8.41（m、1H）、8.20（s、1H）、8.04（s、1H）、7.65 ~ 7.51（m、4H）、7.26 ~ 7.15（m、2H）、7.06（dd、J = 2.0、8.4 Hz、1H）、6.56（d、J = 8.8 Hz、2H）、5.42 ~ 5.18（m、1H）、5.07（dd、J = 5.2、13.2 Hz、1H）、4.44 ~ 4.35（m、1H）、4.32 ~ 4.24（m、1H）、4.06 ~ 4.01（m、1H）、3.96 ~ 3.91（m、5H）、3.83 ~ 3.78（m、1H）、3.45（s、2H）、3.42（s、5H）、2.98 ~ 2.85（m、2H）、2.66 ~ 2.55（m、2H）、2.40（d、J = 3.6 Hz、1H）、2.37（d、J = 4.4 Hz、1H）、2.13 ~ 2.03（m、2H）、2.03 ~ 1.93（m、2H）。

以下の例示的な化合物は、例示的な化合物 123 及び 124 について記載されるものと類似する手順によって調製され得る：165 及び 166。

【0264】

例示的な化合物 27 の例示的な合成：4-[4-[2-[4-[3-[2,6-ジフルオロ-3-[[（3R）-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]フェニル]エチル]ピペラジン-1-イル]-N-[(3S)-2,6-ジオキソ-3-ピペリジル]-2-フルオロ-ベンズアミド

10

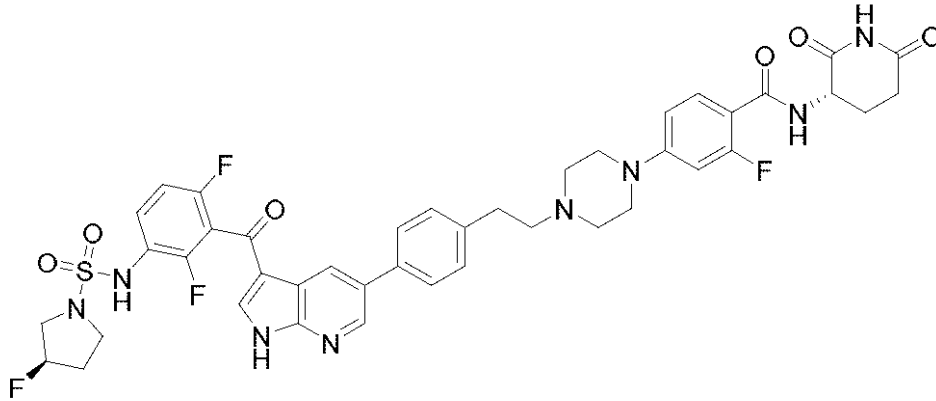
20

30

40

50

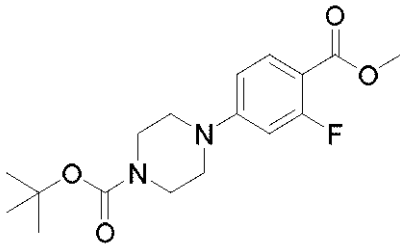
【化 1 8 2】



10

ステップA：4 - [4 - (ジメトキシメチル) - 1 - ピペリジル] - 2 - フルオロ - 安息香酸メチル

【化 1 8 3】



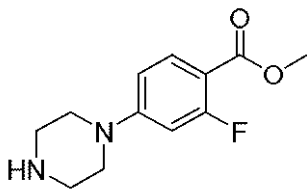
20

N - メチルピロリジノン (2 5 m L) 中の 2 , 4 - ジフルオロ安息香酸メチル (1 . 7 0 g 、 9 . 8 8 m m o l) の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (3 . 4 8 g 、 2 6 . 9 m m o l 、 4 . 6 9 m L) 及びピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (2 . 0 g 、 8 . 9 m m o l) を添加した。混合物を 1 0 0 で 5 時間攪拌した。反応混合物を水 (5 0 m L) で希釈し、酢酸エチル (2 x 5 0 m L) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (2 x 5 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (石油エーテル : 酢酸エチル 3 0 : 1 ~ 5 : 1) によって精製して、4 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシカルボニル - フェニル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (0 . 8 4 g 、 2 7 %) を白色の固体として得た。MS (E S I) : m / z 3 1 2 . 2 [M + H] ⁺。

30

ステップB：2 - フルオロ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - 安息香酸メチル

【化 1 8 4】



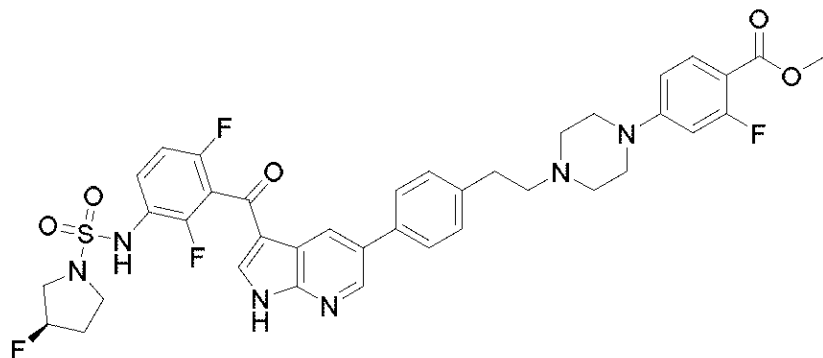
40

ジクロロメタン (1 0 m L) 中の 4 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシカルボニル - フェニル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (0 . 8 4 g 、 2 . 4 m m o l) の溶液に、1 , 4 - ジオキサソ (2 0 m L) 中の 4 M 塩酸を添加した。混合物を 3 0 で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を酢酸エチル (2 0 m L) を用いた粉碎によって精製して、2 - フルオロ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - 安息香酸メチル塩酸塩 (6 3 0 m g) を白色の固体として得た。

ステップC：4 - [4 - [2 - [4 - [3 - [2 , 6 - ジフルオロ - 3 - [[(3 R) -

50

3 - フルオロピロリジン - 1 - イル] スルホニルアミノ] ベンゾイル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル] フェニル] エチル] ピペラジン - 1 - イル] - 2 - フルオロ - 安息香酸メチル
 【化 1 8 5】



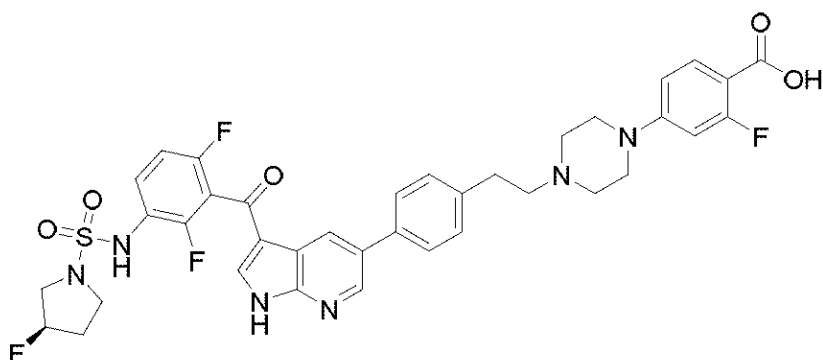
10

メタノール (5 mL) 中の 2 - フルオロ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - 安息香酸メチル塩酸塩 (146 mg、0.53 mmol) の溶液に、酢酸ナトリウム (87 mg、1.06 mmol) を添加し、pH を約 8 に調整した。混合物を 25 で 10 分間攪拌し、次いで、ジクロロメタン (3 mL) 中の (3 R) - N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [5 - [4 - (2 - オキソエチル) フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] フェニル] - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - スルホンアミド (260 mg、0.48 mmol) を添加し、混合物を 25 で 5 分間攪拌した。酢酸 (64 mg、1.0 mmol) を添加して、pH を約 5.0 に調整した。混合物を 25 で 15 分間攪拌した。次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (67 mg、1.06 mmol) を分割して添加した。反応混合物を 25 で 30 分間攪拌した。反応混合物を水 (40 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 x 25 mL) 及びテトラヒドロフラン (2 x 30 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (2 x 40 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、分取 HPLC (Phenomenex Luna C 18、27% ~ 47% アセトニトリル : (水中の 0.1% トリフルオロ酢酸)) によって精製し、4 - [4 - [2 - [4 - [3 - [2 , 6 - ジフルオロ - 3 - [[(3 R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル] スルホニルアミノ] ベンゾイル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル] フェニル] エチル] ピペラジン - 1 - イル] - 2 - フルオロ - 安息香酸メチルトリフルオロ酢酸塩 (260 mg、55%) を白色の固体として得た。

20

30

ステップ D : 4 , 4 - [4 - [2 - [4 - [3 - [2 , 6 - ジフルオロ - 3 - [[(3 R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル] スルホニルアミノ] ベンゾイル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル] フェニル] エチル] ピペラジン - 1 - イル] - 2 - フルオロ - 安息香酸
 【化 1 8 6】

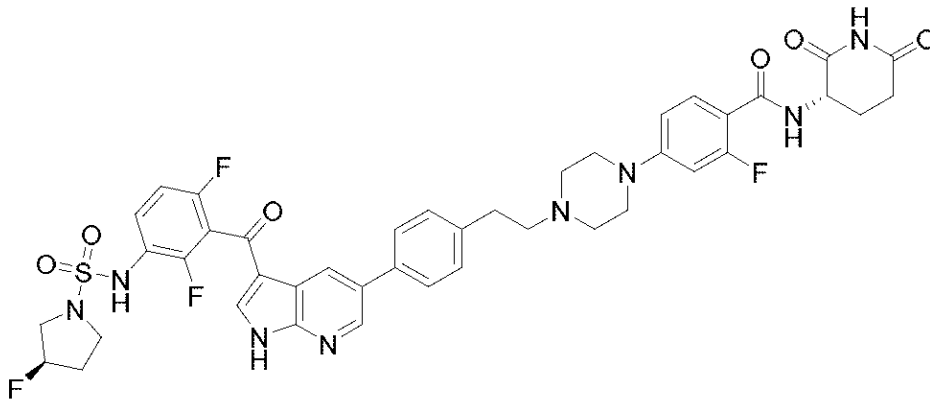


40

50

テトラヒドロフラン (4 mL) 及び水 (2 mL) 中の 4 - [4 - [2 - [4 - [3 - [2 , 6 - ジフルオロ - 3 - [[(3 R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル] スルホニルアミノ] ベンゾイル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル] フェニル] エチル] ピペラジン - 1 - イル] - 2 - フルオロ - 安息香酸メチルトリフルオロ酢酸塩 (260 mg、0.29 mmol) の溶液に、水酸化ナトリウム (47 mg、1.1 mmol) 及びメタノール (3 mL) を添加した。混合物を 45 °C で 12 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を水 (10 mL) で希釈し、次いで、含水塩酸 (2 M) で pH 5 ~ 6 まで酸性化した。次いで、混合物を酢酸エチル (2 x 25 mL) 及びテトラヒドロフラン (30 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (2 x 25 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、4 - [4 - [2 - [4 - [3 - [2 , 6 - ジフルオロ - 3 - [[(3 R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル] スルホニルアミノ] ベンゾイル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル] フェニル] エチル] ピペラジン - 1 - イル] - 2 - フルオロ - 安息香酸 (260 mg) を淡赤色の固体として得た。MS (ESI) : m/z 750.8 [M+H]⁺。

ステップ E : 4 - [4 - [2 - [4 - [3 - [2 , 6 - ジフルオロ - 3 - [[(3 R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル] スルホニルアミノ] ベンゾイル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル] フェニル] エチル] ピペラジン - 1 - イル] - N - [(3 S) - 2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル] - 2 - フルオロ - ベンズアミド
【化 187】



N, N - ジメチルホルムアミド (2 mL) 中の 4 - [4 - [2 - [4 - [3 - [2 , 6 - ジフルオロ - 3 - [[(3 R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル] スルホニルアミノ] ベンゾイル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル] フェニル] エチル] ピペラジン - 1 - イル] - 2 - フルオロ - 安息香酸 (130 mg、0.17 mmol) の溶液に、ヒドロキシベンゾトリアゾール (35 mg、0.26 mmol) 及び 4 - メチルモルホリン (53 mg、0.52 mmol) を pH 約 8 まで添加し、次いで、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (50 mg、0.26 mmol) 及び (3 S) - 3 - アミノピペリジン - 2 , 6 - ジオン塩酸塩 (42 mg、0.26 mmol) を添加した。混合物を 25 °C で 12 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濃縮した。残留物を、分取 HPLC (Phenomenex Luna C18、18% ~ 48% アセトニトリル : (水中の 0.1% トリフルオロ酢酸)) によって精製し、4 - [4 - [2 - [4 - [3 - [2 , 6 - ジフルオロ - 3 - [[(3 R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル] スルホニルアミノ] ベンゾイル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル] フェニル] エチル] ピペラジン - 1 - イル] - N - [(3 S) - 2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル] - 2 - フルオロ - ベンズアミドトリフルオロ酢酸塩 (82.5 mg、47%) を灰白色の固体として得た。MS (ESI) : m/z 862.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 13.00 (d、J = 2.8 Hz、1 H)、10.85 (s、1 H)、9.85 (s、2 H)、8.79 ~ 8.54 (m、2 H)、8.13 (d、J = 4.0 Hz、2 H)、7.77 (d、J = 8.0 Hz、

2 H)、7.73~7.68 (m、1 H)、7.67~7.59 (m、1 H)、7.46 (d、J = 8.4 Hz、2 H)、7.28 (t、J = 8.8 Hz、1 H)、7.00~6.91 (m、2 H)、5.39~5.22 (m、1 H)、4.78~4.69 (m、1 H)、4.14~4.07 (m、2 H)、3.54~3.45 (m、4 H)、3.44~3.34 (m、3 H)、3.34~3.24 (m、2 H)、3.23~3.16 (m、3 H)、3.14~3.09 (m、2 H)、2.84~2.72 (m、1 H)、2.15~1.98 (m、4 H)。

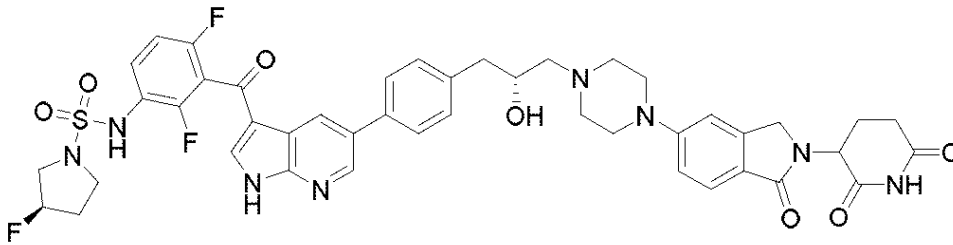
以下の例示的な化合物は、例示的な化合物 27 について記載されるものと類似する手順によって調製され得る：28、29、30、31、33、37、48、194、196、197、339、340、341、342、343、344、345、346、347、348、349、350、351、352、353、354、355、356、357、358、359、360、361、362、及び 363。

10

【0265】

例示的な化合物 90 の例示的な合成：(3R) - N - [3 - [5 - [4 - [(2R) - 3 - [4 - [2 - (2, 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] ピペラジン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシ - プロピル] フェニル] - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - カルボニル] - 2, 4 - ジフルオロ - フェニル] - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - スルホンアミド

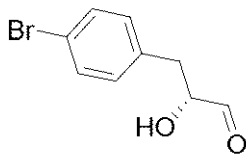
【化188】



20

ステップ A：(2R) - 3 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - ヒドロキシ - プロパナール

【化189】



30

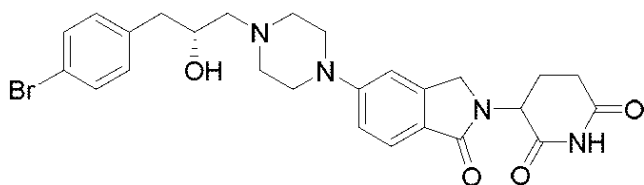
ジクロロメタン (20 mL) 及び飽和含水重炭酸ナトリウム (10 mL) 中の (2R) - 3 - (4 - ブロモフェニル) プロパン - 1, 2 - ジオール (500 mg、2.16 mmol) の溶液に、臭化カリウム (257 mg、2.16 mmol)、2, 2, 6, 6 - テトラメチル - 1 - ピペリジンイルオキシル (17 mg、0.10 mmol)、及び次亜塩素酸ナトリウム (161 mg、2.16 mmol) を 0 で添加した。混合物を 0 で 30 分間攪拌した。反応混合物を、0 における飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 5 mL の添加によってクエンチし、次いで、水 (50 mL) で希釈し、テトラヒドロフラン (2 x 30 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (2 x 50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、(2R) - 3 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - ヒドロキシ - プロパノール (420 mg) を黄色の固体として生じた。

40

ステップ B：3 - [5 - [4 - [(2R) - 3 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] ピペラジン - 1 - イル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル] ピペリジン - 2, 6 - ジオン

50

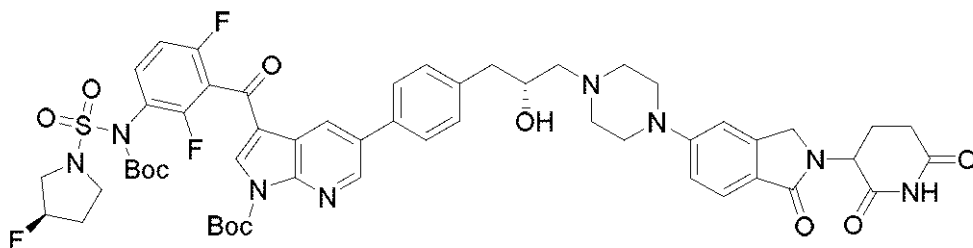
【化190】



メタノール (5 mL) 及びジクロロメタン (5 mL) 中の 3-(1-オキソ-5-ピペラジン-1-イル-イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩 (668 mg、1.83 mmol) の溶液に、酢酸ナトリウム (300 mg、3.67 mmol) を添加し、混合物を 30 で 15 分間攪拌して、次いで、(2R)-3-(4-プロモフェニル)-2-ヒドロキシ-プロパノール (420 mg、1.83 mmol) を添加し、30 で更に 15 分間攪拌し、次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (230 mg、3.67 mmol) を添加した。混合物を 30 で 30 分間攪拌した。反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、テトラヒドロフラン (3 x 20 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (2 x 30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (0~5% 酢酸エチル:石油エーテル) によって精製し、3-[5-[4-[(2R)-3-(4-プロモフェニル)-2-ヒドロキシ-プロピル]ピペラジン-1-イル]-1-オキソ-イソインドリン-2-イル]ピペリジン-2,6-ジオン (589 mg、56%) を白色の固体として生じた。MS (ESI): m/z 541.1 [M+H]⁺。

ステップ C: 3-[3-[tert-ブトキシカルボニル-[(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル-アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-5-[4-[(2R)-3-[4-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1-オキソ-イソインドリン-5-イル]ピペラジン-1-イル]-2-ヒドロキシ-プロピル]フェニル]ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

【化191】

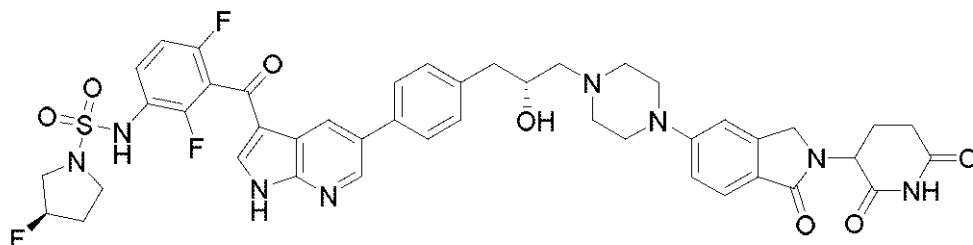


水 (0.5 mL) 及び 1,4-ジオキササン (5 mL) 中の 3-[5-[4-[(2R)-3-(4-プロモフェニル)-2-ヒドロキシ-プロピル]ピペラジン-1-イル]-1-オキソ-イソインドリン-2-イル]ピペリジン-2,6-ジオン (200 mg、0.36 mmol) 及び 3-[3-[tert-ブトキシカルボニル-[(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル-アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (277 mg、0.36 mmol) の溶液に、ジクロロ[1,1'-ビス(ジ-t-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム (II) (24 mg、0.03 mmol) 及び炭酸カリウム (102 mg、0.73 mmol) が添加された。混合物を 100 で 1 時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、テトラヒドロフラン (3 x 20 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (2 x 50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、3-[3-[tert-ブトキシカルボニル-[(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル-アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-

5 - [4 - [(2 R) - 3 - [4 - [2 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] ピペラジン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシ - プロピル] フェニル] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (4 9 0 m g) を黄色の固体として生じた。MS (ESI) : m / z 9 8 4 . 9 [M - 1 0 0 + H] ⁺。

ステップD : (3 R) - N - [3 - [5 - [4 - [(2 R) - 3 - [4 - [2 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] ピペラジン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシ - プロピル] フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - スルホンアミド

【化 1 9 2】



10

ジクロロメタン (8 m L) 中の 3 - [3 - [tert - ブトキシカルボニル - [(3 R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル] スルホニル - アミノ] - 2 , 6 - ジフルオロ - ベンゾイル] - 5 - [4 - [(2 R) - 3 - [4 - [2 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] ピペラジン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシ - プロピル] フェニル] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (4 9 0 m g 、 0 . 4 5 m m o l) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (2 . 3 1 g 、 2 0 . 2 6 m m o l 、 1 . 5 m L) を添加した。混合物を 2 5 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を水 (5 0 m L) で希釈し、酢酸エチル (3 × 2 0 m L) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (2 × 5 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、分取 HPLC (Phenomenex Synergi C18、16 ~ 46 % アセトニトリル : (水中の 0 . 2 2 5 % ギ酸)) によって精製して、

20

(3 R) - N - [3 - [5 - [4 - [(2 R) - 3 - [4 - [2 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] ピペラジン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシ - プロピル] フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - スルホンアミドギ酸塩 (8 1 . 3 m g 、 1 8 %) を白色の固体として生じた。MS (ESI) : m / z 4 4 3 . 1 [M / 2 + H] ⁺ ; ¹H NMR (4 0 0 M H z 、 DMSO - d ₆) 1 3 . 0 1 ~ 1 2 . 9 1 (m 、 1 H) 、 1 0 . 9 4 (s 、 1 H) 、 8 . 6 9 (d 、 J = 2 . 0 H z 、 1 H) 、 8 . 6 2 ~ 8 . 5 6 (m 、 1 H) 、 8 . 1 3 (d 、 J = 1 2 . 8 H z 、 1 H) 、 7 . 6 8 ~ 7 . 5 8 (m 、 3 H) 、 7 . 5 2 (d 、 J = 8 . 8 H z 、 1 H) 、 7 . 4 0 (d 、 J = 8 . 4 H z 、 2 H) 、 7 . 2 7 (t 、 J = 8 . 0 H z 、 1 H) 、 7 . 0 9 ~ 7 . 0 4 (m 、 2 H) 、 5 . 3 8 ~ 5 . 2 1 (m 、 1 H) 、 5 . 0 4 (d d 、 J = 5 . 2 、 1 3 . 6 H z 、 1 H) 、 4 . 6 3 ~ 4 . 5 2 (m 、 1 H) 、 4 . 3 6 ~ 4 . 2 8 (m 、 1 H) 、 4 . 2 4 ~ 4 . 1 6 (m 、 1 H) 、 3 . 9 5 (t d 、 J = 4 . 8 、 5 . 6 H z 、 1 H) 、 3 . 4 8 (s 、 1 H) 、 3 . 4 0 (d 、 J = 2 . 4 H z 、 2 H) 、 3 . 2 6 (s 、 5 H) 、 2 . 9 5 ~ 2 . 8 3 (m 、 2 H) 、 2 . 6 3 ~ 2 . 5 6 (m 、 5 H) 、 2 . 3 7 (d 、 J = 6 . 0 H z 、 2 H) 、 2 . 1 5 ~ 2 . 0 4 (m 、 2 H) 、 2 . 0 2 ~ 1 . 9 0 (m 、 2 H) 。

30

40

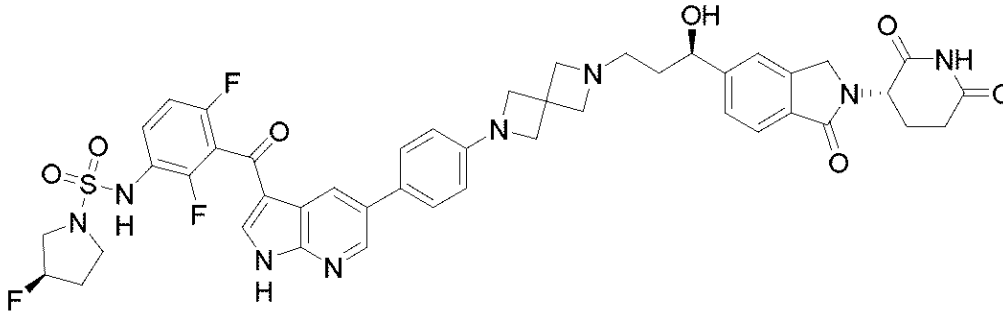
以下の例示的な化合物は、例示的な化合物 9 0 について記載されるものと類似する手順によって調製され得る : 9 8 。

【 0 2 6 6 】

50

例示的な化合物 105 の例示的な合成：(3R) - N - [3 - [5 - [4 - [6 - [(3R) - 3 - [2 - [(3S) - 2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] - 3 - ヒドロキシ - プロピル] - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル] フェニル] - 1H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - スルホンアミド

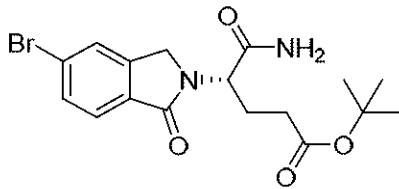
【化 193】



10

ステップ A : (4S) - 5 - アミノ - 4 - (5 - ブロモ - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル) - 5 - オキソ - ペンタン酸 tert - ブチル

【化 194】



20

ジメチルホルムアミド (200 mL) 中の 4 - ブロモ - 2 - (プロモメチル) 安息香酸メチル (12.79 g、41.53 mmol) の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (26.84 g、207.65 mmol、36.17 mL) 及び (4S) - 4 , 5 - ジアミノ - 5 - オキソ - ペンタン酸 tert - ブチル (9.24 g、45.68 mmol) を添加した。混合物を 50 で 2 時間攪拌した。次いで、混合物を 100 で 12 時間攪拌した。反応混合物を水 (400 mL) で希釈し、酢酸エチル (150 mL x 4) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (3 x 200 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 50 % 酢酸エチル : 石油エーテル) によって精製し、生成物を、1 : 1 の石油エーテル : 酢酸エチルを用いて 25 で 20 分間粉砕して、(4S) - 5 - アミノ - 4 - (5 - ブロモ - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル) - 5 - オキソ - ペンタン酸 tert - ブチル (12.47 g、75%) を白色の固体として生じた。MS (ESI) : m/z 343.2 [M - 57 + H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 7.88 (d, J = 0.8 Hz, 1H)、7.70 ~ 7.66 (m, 1H)、7.65 ~ 7.61 (m, 1H)、7.59 (s, 1H)、7.21 (s, 1H)、4.76 ~ 4.68 (m, 1H)、4.65 ~ 4.55 (m, 1H)、4.51 ~ 4.42 (m, 1H)、2.20 ~ 2.08 (m, 3H)、2.03 ~ 1.91 (m, 1H)、1.32 (s, 9H)。

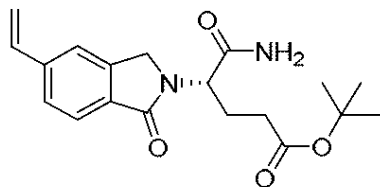
30

40

ステップ B : (4S) - 5 - アミノ - 5 - オキソ - 4 - (1 - オキソ - 5 - ビニル - イソインドリン - 2 - イル) ペンタン酸 tert - ブチル

50

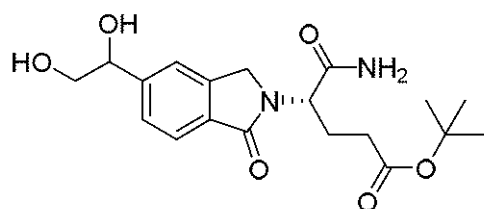
【化195】



1, 4 - ジオキサソ (120 mL) 及び水 (15 mL) 中の (4S) - 5 - アミノ - 4 - (5 - プロモ - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル) - 5 - オキソ - ペンタン酸 tert - ブチル (8 g、20.14 mmol) の溶液に、[1, 1' - ビス(ニフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) (1.47 g、2.01 mmol)、カルボン酸カリウム (8.35 g、60.41 mmol)、及びビニルトリフルオロホウ酸カリウム (5.39 g、40.2 mmol) を添加した。混合物を 70 °C で 12 時間攪拌した。反応混合物を水 (300 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (2 × 100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (10 : 1 ~ 3 : 1 の石油エーテル : 酢酸エチル) によって精製して、(4S) - 5 - アミノ - 5 - オキソ - 4 - (1 - オキソ - 5 - ビニル - イソインドリン - 2 - イル) ペンタン酸 tert - ブチル (5.5 g、79%) を黄色の固体として生じた。MS (ESI) : m/z 289.1 [M + - 57 + H]⁺。

ステップ C : (4S) - 5 - アミノ - 4 - [5 - (1, 2 - ジヒドロキシエチル) - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル] - 5 - オキソ - ペンタン酸 tert - ブチル

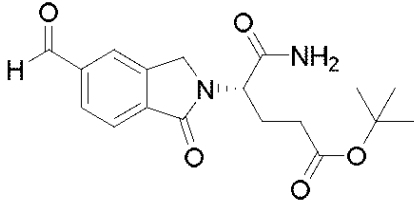
【化196】



水 (30 mL)、アセトン (12 mL)、及び t - ブタノール (6 mL) 中の 4 - メチル - 4 - オキシド - モルホリン - 4 - イウム (5.10 g、43.5 mmol、4.60 mL) 及び四酸化オスミウム (184 mg、0.72 mmol) の溶液に、アセトン (30 mL) 及びジクロロメタン (100 mL) 中の (4S) - 5 - アミノ - 5 - オキソ - 4 - (1 - オキソ - 5 - ビニル - 2 - イソインドリン - 2 - イル) ペンタン酸 tert - ブチル (5.0 g、14 mmol) を 0 °C で添加した。混合物を 0 °C で 2 時間攪拌した。反応物を、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 (100 mL) の添加によってクエンチし、ジクロロメタン (3 × 150 mL) で抽出し、有機相を組み合わせ、水 (3 × 200 mL)、飽和塩化ナトリウム水溶液 (3 × 100 mL) で連続的に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮した。残留物を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 5% メタノール : ジクロロメタン) によって精製し、(4S) - 5 - アミノ - 4 - [5 - (1, 2 - ジヒドロキシエチル) - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル] - 5 - オキソ - ペンタン酸 tert - ブチル (4.6 g、83%) を白色の固体として生じた。

ステップ D : (4S) - 5 - アミノ - 4 - (5 - ホルミル - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル) - 5 - オキソ - ペンタン酸 tert - ブチル

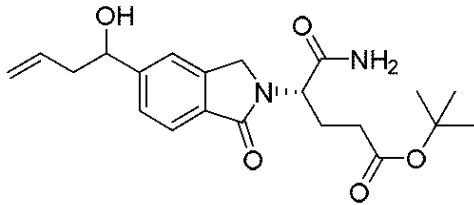
【化 1 9 7】



テトラヒドロフラン (100 mL) 中の (4S)-5-アミノ-4-[5-(1,2-ジ
 ヒドロキシエチル)-1-オキソ-イソインドリン-2-イル]-5-オキソ-ペンタン
 酸 tert-ブチル (4.6 g、12.16 mmol) の溶液に、水 (50 mL) 中の過
 ヨウ素酸ナトリウム (3.90 g、18.2 mmol) を滴加した。混合物を 25 で 5
 分間攪拌した。反応混合物を水 (150 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 100 mL)
 で抽出した。組み合わせた有機相を、飽和含水チオ硫酸ナトリウム (80 mL) 及びブラ
 イン (12 × 50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。
 残留物を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 3% メタノール : ジクロロメ
 タン) によって精製して、(4S)-5-アミノ-4-(5-ホルミル-1-オキソ-イ
 ソインドリン-2-イル)-5-オキソ-ペンタン酸 tert-ブチル (4.1 g、97
 %) を白色の固体として生じた。

ステップ E : (4S)-5-アミノ-4-[5-(1-ヒドロキシプト-3-エニル)-
 1-オキソ-イソインドリン-2-イル]-5-オキソ-ペンタン酸 tert-ブチル

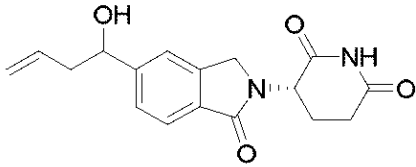
【化 1 9 8】



ジクロロメタン (200 mL) 中の (4S)-5-アミノ-4-(5-ホルミル-1-オ
 キソ-イソインドリン-2-イル)-5-オキソ-ペンタン酸 tert-ブチル (4.1
 g、11.84 mmol) 及びアリルトリフルオロホウ酸カリウム (5.25 g、35.
 5 mmol) の溶液に、三フッ化ホウ素エーテル溶液 (5.04 g、35.5 mmol、
 4.38 mL) を -70 で滴加した。混合物を、-70 で 45 分間攪拌した。混合物
 を、-70 における飽和含水重炭酸ナトリウム (100 mL) の添加によってクエンチ
 した。反応混合物を、水 (300 mL) で希釈し、ジクロロメタン (3 × 150 mL) で
 抽出した。組み合わせた有機相をブライン (2 × 100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリ
 ウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー
 (0 ~ 5% メタノール : ジクロロメタン) によって精製して、(4S)-5-アミノ-
 4-[5-(1-ヒドロキシプト-3-エニル)-1-オキソ-イソインドリン-2-イル]
 -5-オキソ-ペンタン酸 tert-ブチル (4.1 g、85%) を白色の固体として
 生じた。MS (ESI) : m/z 333.1 [M - 57 + H]⁺。

ステップ F : (3S)-3-[5-(1-ヒドロキシプト-3-エニル)-1-オキソ-
 イソインドリン-2-イル]ピペリジン-2,6-ジオン

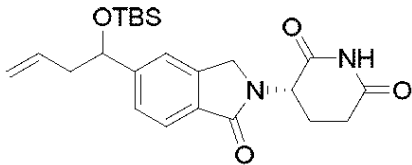
【化199】



アセトニトリル (80 mL) 中の (4S)-5-アミノ-4-[5-(1-ヒドロキシブト-3-エニル)-1-オキソ-イソインドリン-2-イル]-5-オキソ-ペンタン酸 tert-ブチル (4.1 g、10.55 mmol) の溶液に、ベンゼンスルホン酸 (3.34 g、21.1 mmol) を添加した。混合物を 80 で 12 時間攪拌した。混合物を、20 における飽和含水重炭酸ナトリウム (50 mL) の添加によってクエンチした。反応混合物を、水 (150 mL) で希釈し、3:1 の酢酸エチル:テトラヒドロフラン (3 x 80 mL) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (2 x 210 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (0~5%メタノール:ジクロロメタン) によって精製して、(3S)-3-[5-(1-ヒドロキシブト-3-エニル)-1-オキソ-イソインドリン-2-イル]ピペリジン-2,6-ジオン (2.6 g、78%) を白色の固体として生じた。MS (ESI): m/z 315.2 [M+H]⁺。

ステップG: (3S)-3-[5-[1-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシブト-3-エニル]-1-オキソ-イソインドリン-2-イル]ピペリジン-2,6-ジオン

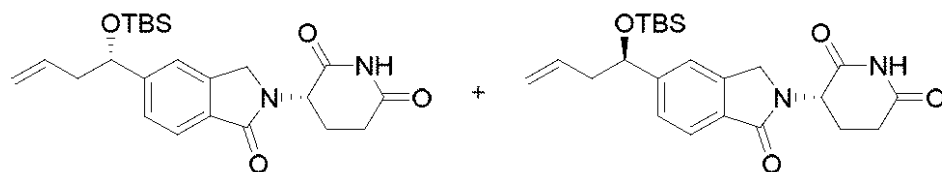
【化200】



ジクロロメタン (80 mL) 中の (3S)-3-[5-(1-ヒドロキシブト-3-エニル)-1-オキソ-イソインドリン-2-イル]ピペリジン-2,6-ジオン (1.6 g、5.0 mmol) の溶液に、イミダゾール (1.73 g、25.4 mmol) 及び tert-ブチルジメチルシリルクロリド (3.45 g、22.9 mmol) を添加した。混合物を 30 で 4 時間攪拌した。反応混合物を水 (120 mL) で希釈し、ジクロロメタン (2 x 80 mL) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (2 x 100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (0~3%メタノール:ジクロロメタン) によって精製して、(3S)-3-[5-[1-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシブト-3-エニル]-1-オキソ-イソインドリン-2-イル]ピペリジン-2,6-ジオン (1.8 g、4.12 mmol、80%、98%純度) を白色の固体として生じた。MS (ESI): m/z 429.4 [M+H]⁺。

ステップH: (3S)-3-[5-[(1S)-1-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシブト-3-エニル]-1-オキソ-イソインドリン-2-イル]ピペリジン-2,6-ジオン及び (3S)-3-[5-[(1R)-1-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシブト-3-エニル]-1-オキソ-イソインドリン-2-イル]ピペリジン-2,6-ジオン

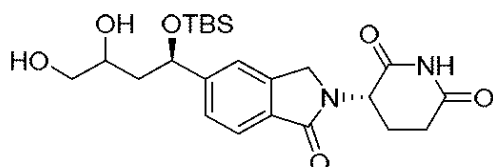
【化201】



(3S)-3-[5-[1-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシプロ-3-エニル]-1-オキソ-イソインドリン-2-イル]ピペリジン-2,6-ジオン(1g、2.33mmol)を、SFC(DAICEL CHIRALPAK AS-H、25% (水中の0.1%アンモニア:メタノール))によって分離し、SFC(DAICEL CHIRALPAK AD-H、20% (水中の0.1%アンモニア:イソプロパノール))によって更に分離し、白色の固体として(3S)-3-[5-[(1S)-1-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシプロ-3-エニル]-1-オキソ-イソインドリン-2-イル]ピペリジン-2,6-ジオン(500mg、97%)及び白色の固体として(3S)-3-[5-[(1R)-1-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシプロ-3-エニル]-1-オキソ-イソインドリン-2-イル]ピペリジン-2,6-ジオン(500mg、97%)を生じた。

ステップI:(3S)-3-[5-[(1R)-1-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-3,4-ジヒドロキシ-ブチル]-1-オキソ-イソインドリン-2-イル]ピペリジン-2,6-ジオン

【化202】

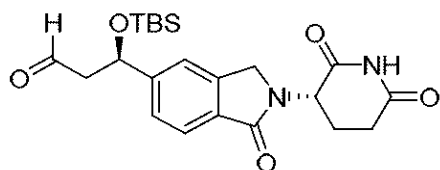


水(10mL)、アセトン(8mL)、及びt-ブタノール(4mL)中の4-メチル-4-オキシド-モルホリン-4-イウム(410mg、3.50mmol)及び四酸化オスミウム(15mg、0.05mmol)の溶液に、ジクロロメタン(30mL)及びアセトン(9mL)中の(3S)-3-[5-[(1R)-1-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシプロ-3-エニル]-1-オキソ-イソインドリン-2-イル]ピペリジン-2,6-ジオン(500mg、1.17mmol)を添加した。混合物を25℃で2時間攪拌した。反応物を、(50mL)の飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液の添加によってクエンチし、ジクロロメタン(3×30mL)で抽出し、有機相を組み合わせ、水(3×30mL)、飽和ナトリウム塩化水溶液(3×30mL)で連続的に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮した。残留物を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(0~5%メタノール:ジクロロメタン)によって精製して、(3S)-3-[5-[(1R)-1-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-3,4-ジヒドロキシ-ブチル]-1-オキソ-イソインドリン-2-イル]ピペリジン-2,6-ジオン(450mg、83%)を白色の固体として生じた。MS(ESI):m/z 463.1[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 8.27(s, 1H)、7.85(d, J=8.0Hz, 1H)、7.52~7.41(m, 2H)、5.26(t, J=4.4Hz, 1H)、5.24~5.19(m, 1H)、5.04(dd, J=5.2, 8.4Hz, 1H)、4.54~4.46(m, 1H)、4.40~4.32(m, 1H)、3.88~3.78(m, 1H)、3.76~3.70(m, 2H)、3.64~3.54(m, 1H)、3.51~3.38(m, 1H)、2.98~2.79(m, 2H)、2.47~2.31(m, 3H)、2.30(s, 1H)、2.26~2.18(m, 1H)、2.02~1.89(m, 1H)、1.77~1.69

(m、1 H)、0.10 (d、J = 10.4 Hz、3 H)、-0.06 ~ -0.18 (m、3 H)。

ステップJ: (3R)-3-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-3-[2-[(3S)-2,6-ジオキソ-3-ピペリジル]-1-オキソ-イソインドリン-5-イル]プロパナール

【化203】



10

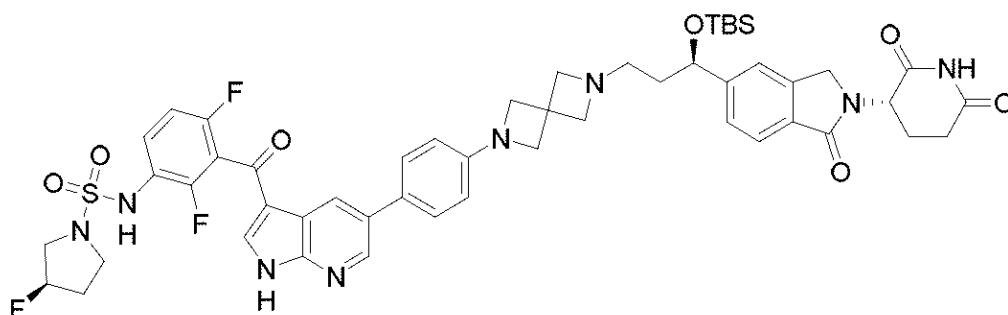
テトラヒドロフラン(5 mL)中の(3S)-3-[5-[(1R)-1-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-3,4-ジヒドロキシ-ブチル]-1-オキソ-イソインドリン-2-イル]ピペリジン-2,6-ジオン(450 mg、0.97 mmol)の溶液に、水(2.5 mL)中の過ヨウ素酸ナトリウム(312 mg、1.46 mmol)を滴加した。混合物を25 °Cで10分間攪拌した。反応混合物を、水(30 mL)で希釈し、酢酸エチル(2 x 15 mL)で抽出した。組み合わせた有機相を、飽和含水チオ硫酸ナトリウム(10 mL)及びブライン(2 x 10 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(0~3%メタノール:ジクロロメタン)によって精製して、(3R)-3-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-3-[2-[(3S)-2,6-ジオキソ-3-ピペリジル]-1-オキソ-イソインドリン-5-イル]プロパナール(390 mg、89%)を白色の固体として生じた。MS(ESI): m/z 431.1 [M+H]⁺。

20

ステップK: (3R)-N-[3-[5-[4-[6-[(3R)-3-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-3-[2-[(3S)-2,6-ジオキソ-3-ピペリジル]-1-オキソ-イソインドリン-5-イル]プロピル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル]フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロ-フェニル]-3-フルオロ-ピロリジン-1-スルホンアミド

30

【化204】



40

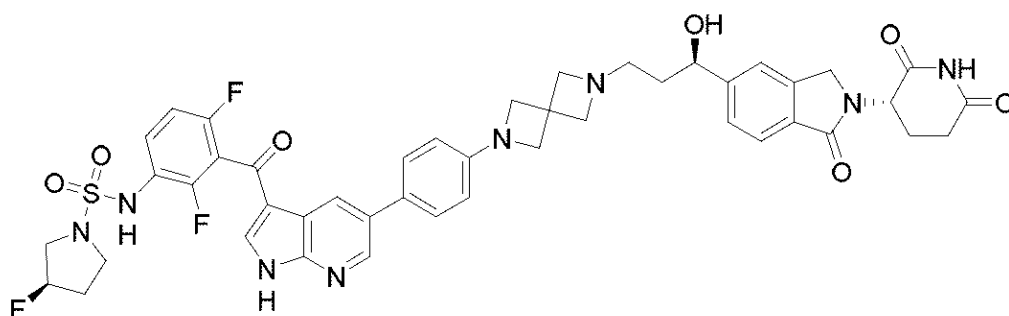
メタノール(6 mL)及びジクロロメタン(2 mL)中の(3R)-N-[3-[5-[4-(2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロ-フェニル]-3-フルオロ-ピロリジン-1-スルホンアミドギ酸塩(300 mg、0.46 mmol)の溶液に、酢酸ナトリウム(76 mg、0.94 mmol)を添加した。混合物を30 °Cで10分間攪拌した。(3R)-3-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-3-[2-[(3S)-2,6-ジオキソ-3-ピペリジル]-1-オキソ-イソインドリン-5-イル]プロパナール(201 mg、0.46 mmol)及び酢酸(56 mg、0.93 mmol)を添加し、混合物を30 °Cで20分間攪拌した。シアノ水素化ホウ素ナト

50

リウム (58 mg、0.93 mmol) を混合物に添加し、30 で1時間攪拌した。反応物を水 (15 mL) で希釈し、3 : 1の酢酸エチル : テトラヒドロフラン (3 × 15 mL) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (2 × 15 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィ (0 ~ 10% メタノール : ジクロロメタン) によって精製して、(3R) - N - [3 - [5 - [4 - [6 - [(3R) - 3 - [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ - 3 - [2 - [(3S) - 2, 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] プロピル] - 2, 6 - ジアザスピロ [3.3] ヘプタン - 2 - イル] フェニル] - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2, 4 - ジフルオロ - フェニル] - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - スルホンアミド (300 mg、63%) を黄色の固体として生じた。MS (ESI) : m/z 1011.1 [M + H]⁺。ステップ L : (3R) - N - [3 - [5 - [4 - [6 - [(3R) - 3 - [2 - [(3S) - 2, 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] - 3 - ヒドロキシ - プロピル] - 2, 6 - ジアザスピロ [3.3] ヘプタン - 2 - イル] フェニル] - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2, 4 - ジフルオロ - フェニル] - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - スルホンアミド

10

【化205】



20

ジクロロメタン (3 mL) 中の (3R) - N - [3 - [5 - [4 - [6 - [(3R) - 3 - [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ - 3 - [2 - [(3S) - 2, 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] プロピル] - 2, 6 - ジアザスピロ [3.3] ヘプタン - 2 - イル] フェニル] - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2, 4 - ジフルオロ - フェニル] - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - スルホンアミド (300 mg、0.29 mmol) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (4 mL) を添加した。混合物を30 で20時間攪拌した。混合物を乾燥させ、残留物を水 (5 mL) で希釈し、飽和含水重炭酸ナトリウムでpH 7 ~ 8に調整した。混合物をジクロロメタン (2 × 5 mL) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (2 × 5 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、分取HPLC (Unisil 3 - 100 C18 Ultra、15 ~ 45% アセトニトリル : (水中の0.225% ギ酸)) によって精製して、(3R) - N - [3 - [5 - [4 - [6 - [(3R) - 3 - [2 - [(3S) - 2, 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] - 3 - ヒドロキシ - プロピル] - 2, 6 - ジアザスピロ [3.3] ヘプタン - 2 - イル] フェニル] - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2, 4 - ジフルオロ - フェニル] - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - スルホンアミドギ酸塩 (111.8 mg、38%) を黄色の固体として生じた。MS (ESI) : m/z 897.3 [M + H]⁺; ¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 12.91 (s、1H)、11.01 (s、1H)、8.62 (d、J = 2.0 Hz、1H)、8.50 (s、1H)、8.15 (s、1H)、8.07 (s、1H)、7.69 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.66 ~ 7.53 (m、4H)、7.48 (d、J = 8.4 Hz、1H)、7.27 (t、J = 8.8 Hz、1H)、6.57 (d、J = 8.8 Hz、2H)、5.39 ~ 5.21 (m、1H)、5.12 (dd、J = 5

30

40

50

. 2、13.2 Hz、1 H)、4.76 (t、J = 6.0 Hz、1 H)、4.49 ~ 4.42 (m、1 H)、4.35 ~ 4.28 (m、1 H)、3.96 (s、4 H)、3.66 (s、3 H)、3.50 ~ 3.45 (m、2 H)、3.41 ~ 3.38 (m、4 H)、2.99 ~ 2.85 (m、1 H)、2.79 ~ 2.69 (m、2 H)、2.64 ~ 2.57 (m、1 H)、2.45 ~ 2.37 (m、1 H)、2.18 ~ 1.91 (m、3 H)、1.76 ~ 1.61 (m、2 H)。

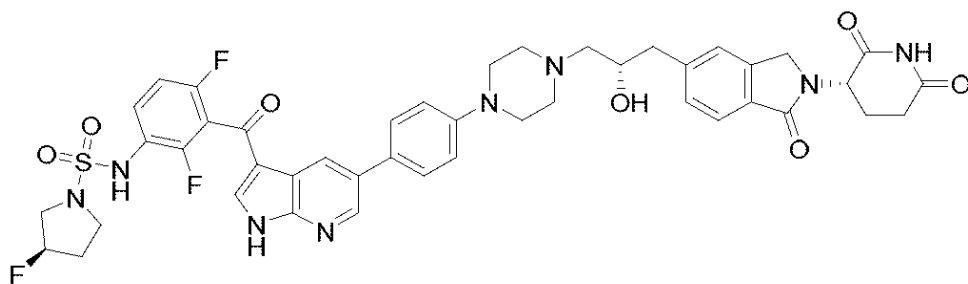
【0267】

以下の例示的な化合物は、例示的な化合物105について記載されるものと類似する手順によって調製され得る：61及び106。

【0268】

例示的な化合物74の例示的な合成：(3R)-N-[3-[5-[4-[4-[(2S)-3-[2-[(3S)-2,6-ジオキソ-3-ピペリジル]-1-オキソ-イソインドリン-5-イル]-2-ヒドロキシ-プロピル]ピペラジン-1-イル]フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロ-フェニル]-3-フルオロ-ピロリジン-1-スルホンアミド

【化206】

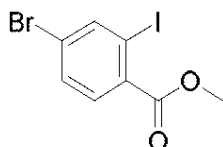


10

20

ステップA：4-ブロモ-2-ヨード-安息香酸メチル

【化207】



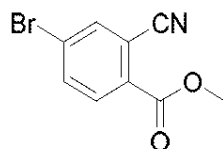
30

メタノール(151 mL)中の4-ブロモ-2-ヨード-安息香酸(24.55 g、75.10 mmol)に、濃縮硫酸(44.19 g、450.58 mmol、24 mL)を添加し、反応混合物を80 で90分間攪拌した。反応混合物を氷水(200 mL)に注ぎ、8のpH値に達するまで炭酸水素ナトリウムを添加し、反応混合物を酢酸エチル(2 x 200 mL)で抽出した。有機層を、ブライン(2 x 200 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、4-ブロモ-2-ヨード-安息香酸メチル(25 g、97%)を黒褐色の油として得た。

40

ステップB：4-ブロモ-2-シアノ-安息香酸メチル

【化208】



4-ブロモ-2-ヨード-安息香酸メチル(25 g、73 mmol)及びシアン化銅(I)(6.57 g、73.3 mmol)の混合物に、1-メチル-2-ピロリジノン(25

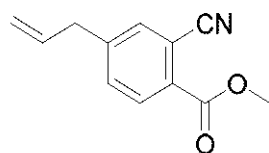
50

0 mL) を添加し、混合物を 60 で 1 時間攪拌した。反応混合物を冷却し、飽和含水塩化アンモニウム及び含水アンモニアの溶液 (1 : 1、400 mL) を添加し、混合物を酢酸エチル (3 × 200 mL) で抽出した。有機層を、飽和含水塩化アンモニウム及び含水アンモニアの溶液 (v : v = 1 : 1、200 mL)、飽和塩化アンモニウム水溶液 (2 × 100 mL)、及びブライン (2 × 200 mL) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を蒸発させた。固体を 50 : 1 の石油エーテル : 酢酸エチルで粉碎し、固体を濾過して、4 - プロモ - 2 - シアノ - 安息香酸メチル (12.9 g、73%) を褐色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 8.02 (d、J = 8.4 Hz、1H)、7.95 (d、J = 2.0 Hz、1H)、7.83 (dd、J = 2.0、8.4 Hz、1H)、4.01 (s、3H)。

10

ステップ C : 4 - アリル - 2 - シアノ - 安息香酸メチル

【化 209】

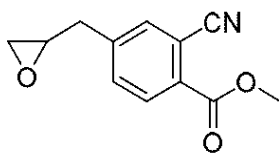


1,2 - ジメトキシエタン (36 mL) 中のアリル (トリブチル) スタンナン (13.05 g、39.41 mmol、12 mL)、4 - プロモ - 2 - シアノ - 安息香酸メチル (8.6 g、35 mmol)、フッ化セシウム (11.97 g、78.82 mmol)、2 - (ジシクロヘキシルホスフィノ) - 2',4',6' - トリ - i - プロピル - 1,1' - ビフェニル (1.88 g、3.94 mmol)、及び事前に粉碎された酢酸パラジウム (804 mg、3.58 mmol) を脱気し、次いで、80 まで 4 時間加熱した。反応混合物を、室温まで冷却し、酢酸エチル (100 mL) で希釈し、酢酸エチル (200 mL) で溶出するシリカゲルのパッドを通して濾過し、濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (0 ~ 6% 酢酸エチル : 石油エーテル) によって精製して、4 - アリル - 2 - シアノ - 安息香酸メチル (6.2 g、86%) を赤色の油として得た。MS (ESI) : m/z 202.5 [M + H]⁺。

30

ステップ D : 2 - シアノ - 4 - (オキシラン - 2 - イルメチル) 安息香酸メチル

【化 210】

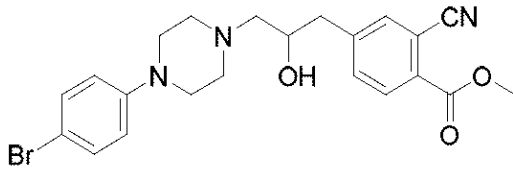


ジクロロメタン (150 mL) 中の 4 - アリル - 2 - シアノ - 安息香酸メチル (6.2 g、30 mmol) の混合物に、3 - クロロ過安息香酸 (7.51 g、36.9 mmol) を 0 で一度に添加した。混合物を 25 で 12 時間攪拌した。飽和含水硫酸ナトリウム (100 mL) を混合物に注ぎ、1 分間攪拌した。水相をジクロロメタン (3 × 70 mL) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (2 × 70 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。残留物を、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (15 ~ 30% 酢酸エチル : 石油エーテル) によって精製して、2 - シアノ - 4 - (オキシラン - 2 - イルメチル) 安息香酸メチル (3.2 g、47%) を無色の油として得た。MS (ESI) : m/z 218.6 [M + H]⁺; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 8.10 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.71 (d、J = 1.6 Hz、1H)、7.59 (dd、J = 1.6、8.0 Hz、1H)、4.00 (s、3H)、3.18 (dt d、J = 2.4、4.0、6.4 Hz、1H)、3.11 ~ 3.03 (m、1H)、2.92 ~ 2.81 (m、2H)、2.57 ~ 2.49 (m、1H)。

50

ステップE：4-[3-[4-(4-プロモフェニル)ピペラジン-1-イル]-2-ヒドロキシ-プロピル]-2-シアノ-安息香酸メチル

【化211】



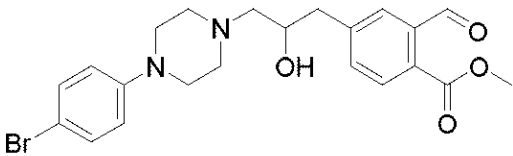
ジメチルアセトアミド(14 mL)中の2-シアノ-4-(オキシラン-2-イルメチル)安息香酸メチル(3.0 g、13 mmol)、1-(4-プロモフェニル)ピペラジン(3.33 g、13.8 mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(3.93 g、30.3 mmol、5.3 mL)を、130においてマイクロ波下で1時間加熱した。水(100 mL)を混合物に注ぎ、1分間撹拌した。水相を酢酸エチル(3×50 mL)で抽出した。組み合わせた有機相をブライン(3×50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。油を、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10~70%酢酸エチル：石油エーテル)によって精製して、4-[3-[4-(4-プロモフェニル)ピペラジン-1-イル]-2-ヒドロキシ-プロピル]-2-シアノ-安息香酸メチル(3.5 g、47%)を淡黄色の固体として得た。MS(ESI): m/z 458.3 [M+H]⁺。

10

20

ステップF：4-[3-[4-(4-プロモフェニル)ピペラジン-1-イル]-2-ヒドロキシ-プロピル]-2-ホルミル-安息香酸メチル

【化212】



ピリジン(20 mL)中の4-[3-[4-(4-プロモフェニル)ピペラジン-1-イル]-2-ヒドロキシ-プロピル]-2-シアノ-安息香酸メチル(3.5 g、6.5 mmol)の混合物に、ラネーニッケル(558 mg、6.52 mmol)を25で一度に添加した。次いで、水(5 mL)及び酢酸(10 mL)中のリン酸二水素ナトリウム水和物(3.60 g、26.0 mmol)を添加した。混合物を50で1時間撹拌した。ジクロロメタン(50 mL)を溶液中に添加した。組み合わせた有機相を、飽和含水重碳酸ナトリウム(2×100 mL)、ブライン(2×100 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10~60%酢酸エチル：石油エーテル)、次いで、分取薄層クロマトグラフィー(1:20メタノール：ジクロロメタン)によって精製して、4-[3-[4-(4-プロモフェニル)ピペラジン-1-イル]-2-ヒドロキシ-プロピル]-2-ホルミル-安息香酸メチル(1.6 g、51%)を淡黄色の油として得た。MS(ESI): m/z 463.3 [M+H]⁺。

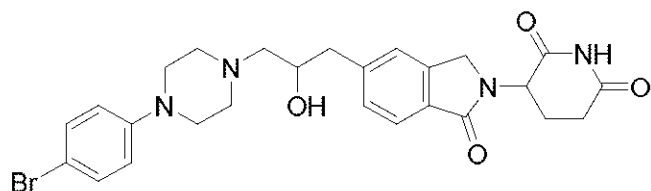
30

40

ステップG：3-[5-[3-[4-(4-プロモフェニル)ピペラジン-1-イル]-2-ヒドロキシ-プロピル]-1-オキソ-イソインドリン-2-イル]ピペリジン-2,6-ジオン

50

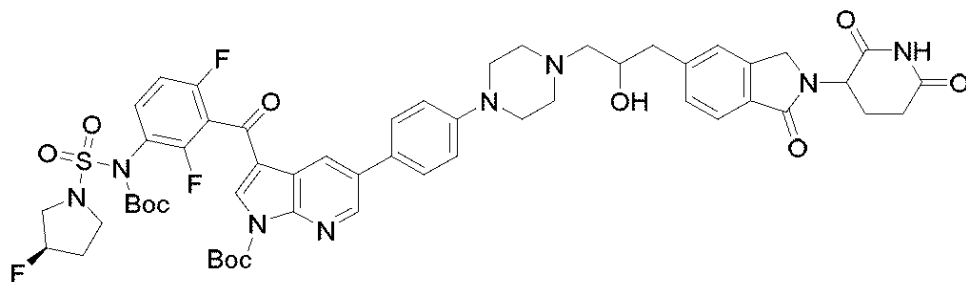
【化 2 1 3】



メタノール (10 mL) 中の 3 - アミノピペリジン - 2 , 6 - ジオン塩酸塩 (571 mg、3.47 mmol) の懸濁液に、酢酸ナトリウム (569 mg、6.94 mmol) を添加し、混合物を 25 で 10 分間攪拌し、次いで、ジクロロエタン (10 mL) 中の 4 - [3 - [4 - (4 - プロモフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - 2 - ホルミル - 安息香酸メチル (1.6 g、3.47 mmol) の溶液を添加し、続いて、酢酸 (416 mg、6.94 mmol) を添加した。混合物を 25 で更に 20 分間攪拌し、次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (654 mg、10.4 mmol) を添加した。結果として生じる混合物を 35 で 14.5 時間攪拌した。飽和含水重炭酸ナトリウム (50 mL) を混合物中に添加した。水相及び固体をジクロロメタン (2 × 100 mL) で抽出した。組み合わせた有機相及び白色の固体を濃縮した。残留物を酢酸エチル (30 mL) で粉碎した。固体を濾過によって収集し、濃縮して、3 - [5 - [3 - [4 - (4 - プロモフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル] ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (1.4 g、74%) を白色の固体として得た。MS (ESI) : m/z 543.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 10.98 (s、1H)、7.63 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.46 (s、1H)、7.38 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.33 (d、J = 9.2 Hz、2H)、6.88 (d、J = 9.2 Hz、2H)、5.10 (dd、J = 5.2、13.2 Hz、1H)、4.58 (s、1H)、4.48 ~ 4.20 (m、2H)、3.91 (d、J = 8.4 Hz、1H)、3.20 ~ 3.03 (m、4H)、3.01 ~ 2.83 (m、2H)、2.77 ~ 2.67 (m、1H)、2.60 ~ 2.52 (m、5H)、2.39 (dd、J = 4.4、13.2 Hz、1H)、2.32 (d、J = 6.4 Hz、2H)、1.99 (dd、J = 5.2、7.2 Hz、1H)。

ステップ H : 3 - [3 - [tert - ブトキシカルボニル - [(3 R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル] スルホニル - アミノ] - 2 , 6 - ジフルオロ - ベンゾイル] - 5 - [4 - [4 - [3 - [2 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] - 2 - ヒドロキシ - プロピル] ピペラジン - 1 - イル] フェニル] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

【化 2 1 4】



N , N - ジメチルホルムアミド (15 mL) 及び水 (2 mL) 中の 3 - [5 - [3 - [4 - (4 - プロモフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル] ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (680 mg、1.26 mmol)、3 - [3 - [tert - ブトキシカルボニル - [(3 R) - 3 - フルオロ

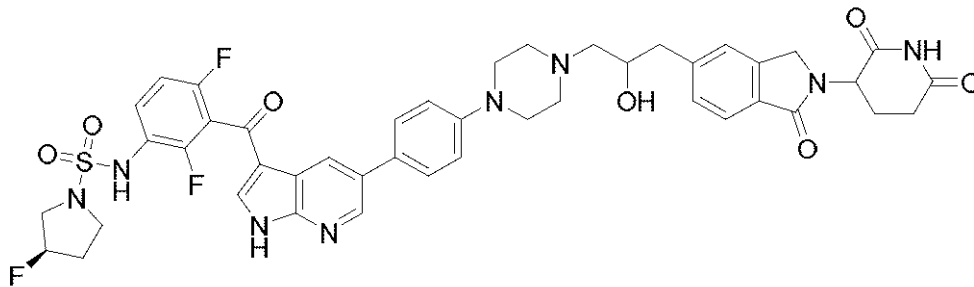
ピロリジン - 1 - イル] スルホニル - アミノ] - 2 , 6 - ジフルオロ - ベンゾイル] - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (1 . 0 4 g 、 1 . 3 8 m m o l) 、 炭酸ナトリウム (2 0 0 m g 、 1 . 8 8 m m o l) 、 ジクロロ [1 , 1 ' - ビス (ジ - t - ブチルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (I I) (8 2 m g 、 0 . 1 2 m m o l) の混合物を、脱気し、窒素で3回パーズし、次いで、混合物を 9 0 で3時間攪拌した。水 (5 0 m L) を混合物に注ぎ、1分間攪拌した。水相を酢酸エチル (3 × 3 0 m L) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (3 × 3 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、3 - [3 - [tert - ブトキシカルボニル - [(3 R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル] スルホニル - アミノ] - 2 , 6 - ジフルオロ - ベンゾイル] - 5 - [4 - [4 - [3 - [2 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] - 2 - ヒドロキシ - プロピル] ピペラジン - 1 - イル] フェニル] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (1 . 3 g) を褐色の固体として得た。MS (E S I) : m / z 9 8 4 . 8 [M - 1 0 0 + H] ⁺。

10

ステップI : (3 R) - N - [3 - [5 - [4 - [4 - [3 - [2 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] - 2 - ヒドロキシ - プロピル] ピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - スルホンアミド

20

【化 2 1 5】



30

ジクロロメタン (2 5 m L) 中の 3 - [3 - [tert - ブトキシカルボニル - [(3 R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル] スルホニル - アミノ] - 2 , 6 - ジフルオロ - ベンゾイル] - 5 - [4 - [4 - [3 - [2 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] - 2 - ヒドロキシ - プロピル] ピペラジン - 1 - イル] フェニル] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (1 . 3 g 、 1 . 2 m m o l) の溶液に、トリフルオロエタン酸 (5 . 4 6 g 、 4 7 . 9 m m o l) を窒素雰囲気下で 2 5 において一度に添加した。混合物を 2 5 で2時間攪拌した。飽和含水重炭酸ナトリウムを添加して、pHを8~9に調整した。水 (5 0 m L) を混合物に注ぎ、1分間攪拌した。水相を、1 : 1 のテトラヒドロフラン : 酢酸エチル (2 × 3 0 m L) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (2 × 3 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 1 3 % メタノール : ジクロロメタン) によって精製して、(3 R) - N - [3 - [5 - [4 - [4 - [3 - [2 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] - 2 - ヒドロキシ - プロピル] ピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - スルホンアミド (5 0 0 m g 、 4 6 %) を褐色の固体として得た。MS (E S I) : m / z 8 8 4 . 9 [M + H] ⁺。

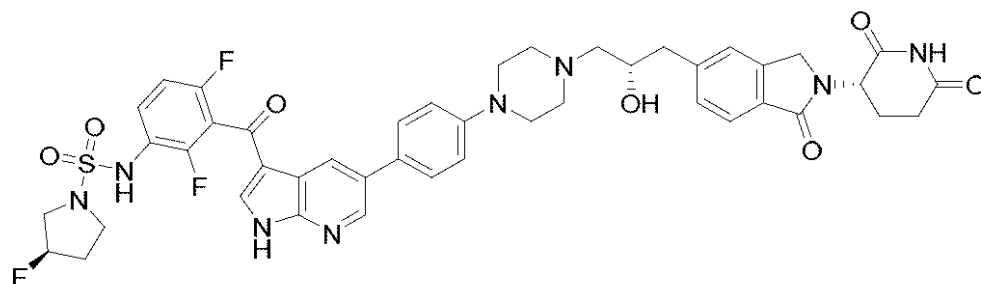
40

ステップJ (3 R) - N - [3 - [5 - [4 - [4 - [(2 S) - 3 - [2 - [(3 S) - 2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] - 2

50

- ヒドロキシ - プロピル] ピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - スルホンアミド

【化 2 1 6】



10

(3 R) - N - [3 - [5 - [4 - [4 - [3 - [2 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] - 2 - ヒドロキシ - プロピル] ピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - スルホンアミド (7 0 0 m g 、 0 . 7 9 m m o l) を、キラル S F C (R E G I S (R , R) W H E L K - O 1 、水中の 6 0 ~ 7 0 % の 0 . 1 % アンモニア : イソプロパノール) によって精製した。溶液をギ酸で酸性化し、濃縮した。飽和含水重炭酸ナトリウムを添加し、pH を 9 に調整した。水相を、1 : 1 の酢酸エチル : テトラヒドロフラン (2 x 4 0 m L) で抽出した。組み合わせた有機相を、ブライン (2 x 4 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、連続分取 H P L C (U n i s i l 3 - 1 0 0 C 1 8 U I t r a 、 1 5 ~ 4 5 % アセトニトリル : (水中の 0 . 2 2 5 % ギ酸)) 及びキラル S F C (R E G I S (S , S) W H E L K - O 1 、水中の 6 0 % の 0 . 1 % アンモニア : イソプロパノール) によって更に精製した。結果として生じた溶液をギ酸で酸性化し、濃縮した。飽和含水重炭酸ナトリウムを添加し、pH を 9 に調整した。水相を、1 : 1 の酢酸エチル : テトラヒドロフラン (2 x 4 0 m L) で抽出した。組み合わせた有機相を、ブライン (2 x 4 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、分取 H P L C (S h i m - p a c k C 1 8 、 1 5 ~ 4 5 % アセトニトリル : (水中の 0 . 2 2 5 % ギ酸)) によって更に精製して、(3 R) - N - [3 - [5 - [4 - [4 - [(2 S) - 3 - [2 - [(3 S) - 2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] - 2 - ヒドロキシ - プロピル] ピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - スルホンアミド (3 6 . 2 m g 、 2 0 %) を得た。MS (E S I) : m / z 8 8 5 . 2 [M + H] + ; ¹H NMR (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 1 2 . 9 1 (s 、 1 H) 、 1 0 . 9 9 (s 、 1 H) 、 1 0 . 3 2 ~ 9 . 4 4 (m 、 1 H) 、 8 . 6 6 (d 、 J = 2 . 4 H z 、 1 H) 、 8 . 5 5 (d 、 J = 1 . 2 H z 、 1 H) 、 8 . 1 4 (s 、 1 H) 、 8 . 0 8 (s 、 1 H) 、 7 . 6 3 (d d 、 J = 8 . 4 、 1 6 . 4 H z 、 4 H) 、 7 . 4 9 (s 、 1 H) 、 7 . 4 1 (d 、 J = 7 . 5 H z 、 1 H) 、 7 . 3 3 ~ 7 . 2 4 (m 、 1 H) 、 7 . 0 8 (d 、 J = 8 . 8 H z 、 2 H) 、 5 . 3 9 ~ 5 . 1 9 (m 、 1 H) 、 5 . 1 1 (d d 、 J = 5 . 2 、 1 3 . 2 H z 、 1 H) 、 4 . 7 8 ~ 4 . 5 8 (m 、 1 H) 、 4 . 5 0 ~ 4 . 2 6 (m 、 2 H) 、 3 . 9 9 (d 、 J = 5 . 6 H z 、 1 H) 、 3 . 2 6 (d 、 J = 4 . 8 H z 、 5 H) 、 3 . 0 8 ~ 2 . 8 2 (m 、 3 H) 、 2 . 7 5 (d d 、 J = 7 . 6 、 1 3 . 6 H z 、 1 H) 、 2 . 7 0 ~ 2 . 6 1 (m 、 5 H) 、 2 . 5 5 (s 、 2 H) 、 2 . 4 3 (s 、 1 H) 、 2 . 4 2 ~ 2 . 3 5 (m 、 2 H) 、 2 . 1 2 (d 、 J = 1 . 6 H z 、 1 H) 、 2 . 0 8 ~ 1 . 9 5 (m 、 2 H) 。

20

30

40

【 0 2 6 9 】

以下の例示的な化合物は、例示的な化合物 7 4 について記載されるものと類似する手順

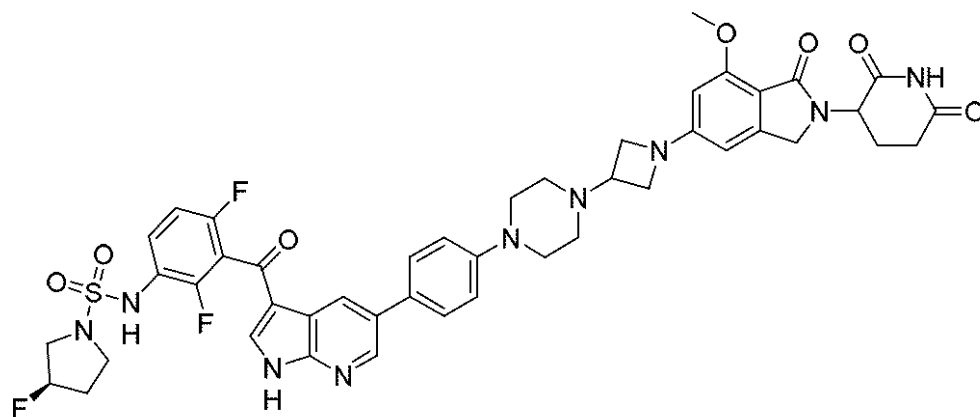
50

によって調製され得る：73、75、82、107、108、109、116、128、129、130、170、171、及び32。

【0270】

例示的な化合物79の例示的な合成：(3R)-N-[3-[5-[4-[4-[1-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-7-メトキシ-1-オキソ-イソインドリン-5-イル]アゼチジン-3-イル]ピペラジン-1-イル]フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロ-フェニル]-3-フルオロ-ピロリジン-1-スルホンアミド

【化217】

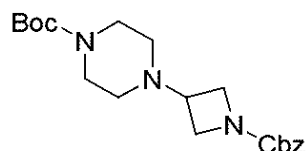


10

20

ステップA：4-(1-ベンジルオキシカルボニルアゼチジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【化218】



30

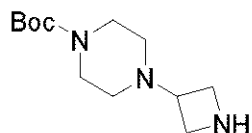
ジクロロメタン(40 mL)中のピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(2.0 g、10 mmol)及び3-オキソアゼチジン-1-カルボン酸ベンジル(2.20 g、10.7 mmol)の溶液に、トリエチルアミン(2.17 g、21.4 mmol)を添加した。混合物を20℃で30分間攪拌した。次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(4.55 g、21.4 mmol)を混合物に添加した。混合物を20℃で2時間攪拌した。混合物を水(50 mL)で希釈し、ジクロロメタン(3×50 mL)で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン(2×100 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を、分取HPLC(Phenomenex Synergi Max-RP、20~50%アセトニトリル：(水中の0.225%ギ酸))によって精製して、4-(1-ベンジルオキシカルボニルアゼチジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(2.7 g、66%)を白色の固体として得た。MS(ESI)：m/z 376.2 [M+H]⁺；¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) 7.41~7.30(m、5H)、5.09(s、2H)、4.05~3.98(m、2H)、3.94~3.86(m、2H)、3.45(t、J=4.8 Hz、4H)、3.16~3.06(m、1H)、2.29(t、J=4.8 Hz、4H)、1.46(s、9H)。

40

ステップB：4-(アゼチジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

50

【化 2 1 9】

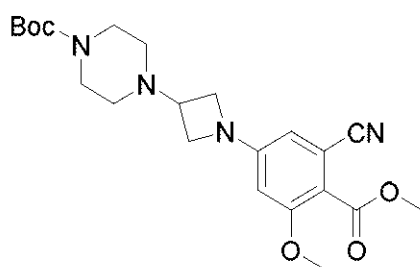


メタノール (30 mL) 及びテトラヒドロフラン (10 mL) 中の 4 - (1 - ベンジルオキシカルボニルアゼチジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (2.7 g、7.1 mmol) の溶液に、10% パラジウム活性炭素 (270 mg、7.19 mmol) を窒素下で添加した。懸濁液を真空下で脱気し、水素で数回パーズした。混合物を、水素 (50 psi) 下で 30 において 12 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、4 - (アゼチジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (1.6 g、92%) を褐色の油として得た。

10

ステップ C : 4 - [1 - (3 - シアノ - 5 - メトキシ - 4 - メトキシカルボニル - フェニル) アゼチジン - 3 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

【化 2 2 0】



20

1, 4 - ジオキサン (20 mL) 中の 2 - シアノ - 6 - メトキシ - 4 - (1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4, 4 - ノナフルオロブチルスルホニルオキシ) 安息香酸メチル (3.24 g、6.63 mmol) 及び 4 - (アゼチジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (1.6 g、6.6 mmol) の溶液に、メタンスルホナト (2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2, 4, 6 - トリ - i - プロピル - 1, 1 - ビフェニル) (2 - アミノ - 1, 1 - ビフェニル - 2 - イル) パラジウム (II) (561 mg、0.66 mmol) 及び炭酸セシウム (4.32 g、13.2 mmol) を窒素雰囲気下で添加した。混合物を 90 で 12 時間攪拌した。混合物を水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 x 30 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (3 x 50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (1 : 0 ~ 5 : 1 の石油エーテル : 酢酸エチル) によって精製して、4 - [1 - (3 - シアノ - 5 - メトキシ - 4 - メトキシカルボニル - フェニル) アゼチジン - 3 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (2.2 g、72%) を黄色の固体として得た。MS (ESI) : m/z 375.1 [M - 56 + 1]⁺; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 6.29 (s、1H)、6.01 (s、1H)、4.05 (t、J = 7.2 Hz、2H)、3.92 (s、3H)、3.86 (s、3H)、3.84 ~ 3.79 (m、2H)、3.48 (t、J = 4.4 Hz、4H)、3.40 ~ 3.31 (m、1H)、2.37 (t、J = 4.0 Hz、4H)、1.47 (s、9H)。

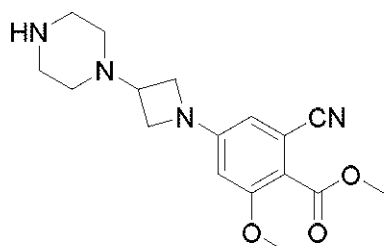
30

40

ステップ D : 4 - [4 - (ジメトキシメチル) - 1 - ピペリジル] - 2 - ホルミル - 6 - メトキシ - 安息香酸メチル

50

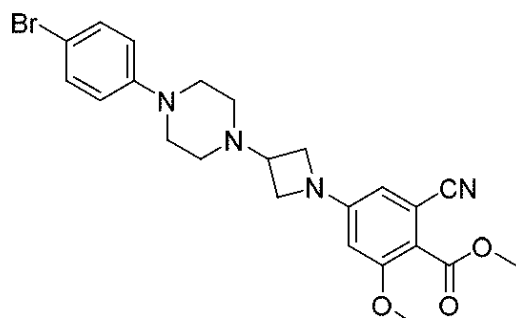
【化 2 2 1】



ジクロロメタン (20 mL) 中の 4 - [1 - (3 - シアノ - 5 - メトキシ - 4 - メトキシカルボニル - フェニル) アゼチジン - 3 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (2 . 2 g、5 . 11 mmol) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (15 . 40 g、135 . 0 mmol) を添加した。混合物を 25 で 1 時間攪拌した。混合物を濃縮した。粗生成物を、分取 HPLC (Phenomenex Synergi Max - RP、10 ~ 40 % アセトニトリル : (水中の 0 . 225 % ギ酸)) によって精製し、2 - シアノ - 6 - メトキシ - 4 - (3 - ピペラジン - 1 - イルアゼチジン - 1 - イル) 安息香酸メチルギ酸塩 (1 . 5 g、77 %) を白色の固体として得た。MS (ESI) : m / z 331 . 2 [M + H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 8 . 59 ~ 8 . 43 (m、2 H)、6 . 48 (d、J = 2 . 0 Hz、1 H)、6 . 29 (d、J = 2 . 0 Hz、1 H)、4 . 12 ~ 4 . 05 (m、2 H)、3 . 84 ~ 3 . 79 (m、5 H)、3 . 78 (s、3 H)、3 . 59 (s、2 H)、3 . 15 (s、4 H)、2 . 69 ~ 2 . 59 (m、4 H)。

ステップ E : 4 - [3 - [4 - (4 - ブロモフェニル) ピペラジン - 1 - イル] アゼチジン - 1 - イル] - 2 - シアノ - 6 - メトキシ - 安息香酸メチル

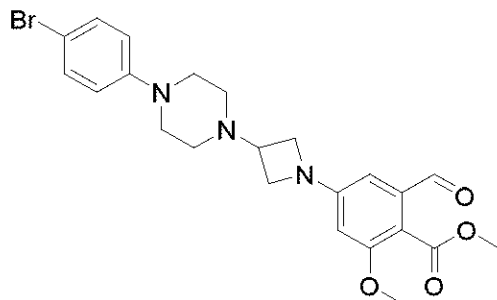
【化 2 2 2】



ジメチルスルホキシド (20 mL) 中の 2 - シアノ - 6 - メトキシ - 4 - (3 - ピペラジン - 1 - イルアゼチジン - 1 - イル) 安息香酸メチルギ酸塩 (600 mg、1 . 59 mmol) の溶液に、炭酸カリウム (881 mg、6 . 38 mmol) を添加した。混合物を 30 で 30 分間攪拌した。次いで、1,4 - ジブロモベンゼン (1 . 13 g、4 . 78 mmol)、ヨウ化第 1 銅 (60 mg、0 . 32 mmol) 及び 2 - (2,6 - ジメチルアニリノ) - 2 - オキソ - 酢酸 (123 mg、0 . 64 mmol) を混合物に添加した。混合物を 90 で 12 時間攪拌した。混合物を水 (60 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 x 50 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (3 x 150 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィ (1 : 0 ~ 1 : 1 の石油エーテル : 酢酸エチル) によって精製して、4 - [3 - [4 - (4 - ブロモフェニル) ピペラジン - 1 - イル] アゼチジン - 1 - イル] - 2 - シアノ - 6 - メトキシ - 安息香酸メチル (550 mg、71 %) を白色の固体として得た。MS (ESI) : m / z 487 . 1 [M + H] ⁺。

ステップ F : 4 - [3 - [4 - (4 - ブロモフェニル) ピペラジン - 1 - イル] アゼチジン - 1 - イル] - 2 - ホルミル - 6 - メトキシ - 安息香酸メチル

【化 2 2 3】



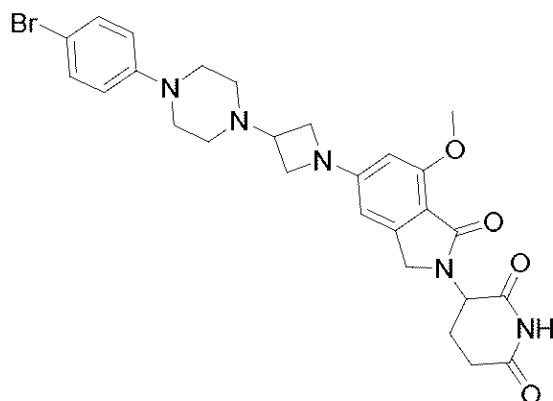
10

ピリジン中の 4 - [3 - [4 - (4 - プロモフェニル) ピペラジン - 1 - イル] アゼチジン - 1 - イル] - 2 - シアノ - 6 - メトキシ - 安息香酸メチル (5 0 0 m g 、 1 . 0 3 m m o l) の溶液に、ラネーニッケル (4 4 m g 、 0 . 5 1 m m o l) を添加した。次いで、水 (5 m L) 中の酢酸 (1 0 m L) 及びリン酸二水素ナトリウム水和物 (7 1 0 m g 、 5 . 1 5 m m o l) を混合物に添加した。混合物を 5 0 で 2 時間攪拌した。混合物を酢酸エチル (3 × 3 0 m L) で洗浄した。組み合わせた有機層を、ブライン (2 × 5 0 m L) 、 0 . 5 M 含水硫酸 (5 0 m L) 、ブライン (5 0 m L) 、飽和含水重炭酸ナトリウム (5 0 m L) 、及びブライン (5 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (1 0 : 1 ~ 2 : 1 の石油エーテル : 酢酸エチル) による残留物の精製が、黄色の油として 4 - [3 - [4 - (4 - プロモフェニル) ピペラジン - 1 - イル] アゼチジン - 1 - イル] - 2 - ホルミル - 6 - メトキシ - 安息香酸メチル (2 7 0 m g 、 5 3 %) をもたらした。MS (E S I) : m / z 4 8 8 . 1 [M + H] ⁺。

20

ステップ G : 3 - [5 - [3 - [4 - (4 - プロモフェニル) ピペラジン - 1 - イル] アゼチジン - 1 - イル] - 7 - メトキシ - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル] ピペリジン - 2 , 6 - ジオン

【化 2 2 4】



30

ジクロロメタン (3 m L) 及びメタノール (1 m L) 中の 3 - アミノピペリジン - 2 , 6 - ジオン塩酸塩 (1 0 9 m g 、 0 . 6 6 m m o l) の溶液に、酢酸ナトリウム (9 0 m g 、 1 . 1 m m o l) を添加した。混合物を 2 5 で 0 . 5 時間攪拌した。次いで、4 - [3 - [4 - (4 - プロモフェニル) ピペラジン - 1 - イル] アゼチジン - 1 - イル] - 2 - ホルミル - 6 - メトキシ - 安息香酸メチル (2 7 0 m g 、 0 . 5 5 m m o l) 及び酢酸 (6 6 m g 、 1 . 1 1 m m o l) を混合物に添加した。混合物を 2 5 で 3 0 分間攪拌した。次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (6 9 m g 、 1 . 1 1 m m o l) を混合物に添加した。混合物を 3 5 で 1 時間攪拌した。混合物を水 (2 0 m L) で希釈し、ジクロロメタン (3 × 1 5 m L) で抽出した。組み合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (1 : 0 ~ 3 0 : 1 の

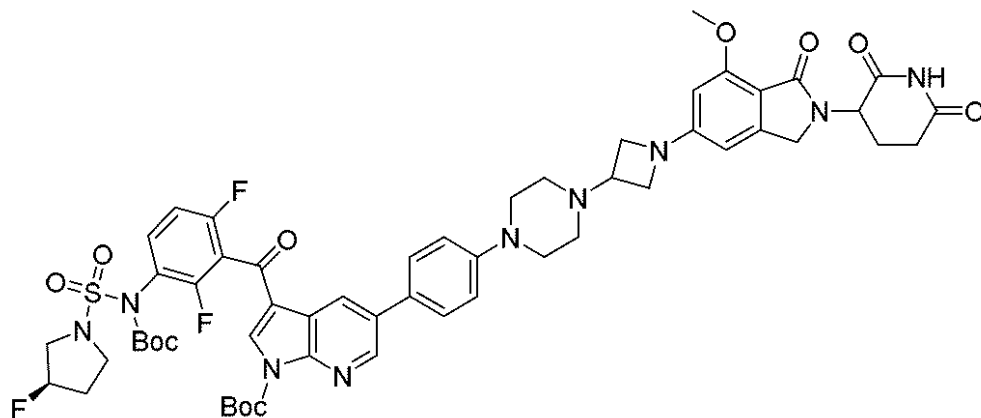
40

50

メタノール：ジクロロメタン）によって精製し、3 - [5 - [3 - [4 - (4 - プロモフェニル) ピペラジン - 1 - イル] アゼチジン - 1 - イル] - 7 - メトキシ - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル] ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (130 mg、41%) を白色の固体として得た。MS (ESI) : m / z 568 . 4 [M + H] ⁺。

ステップH : 3 - [3 - [tert - ブトキシカルボニル - [(3R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル] スルホニル - アミノ] - 2 , 6 - ジフルオロ - ベンゾイル] - 5 - [4 - [4 - [1 - [2 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 7 - メトキシ - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] アゼチジン - 3 - イル] ピペラジン - 1 - イル] フェニル] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル
【化225】

10



20

N , N - ジメチルホルムアミド (6 mL) 及び水 (1 . 5 mL) 中の 3 - [5 - [3 - [4 - (4 - プロモフェニル) ピペラジン - 1 - イル] アゼチジン - 1 - イル] - 7 - メトキシ - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル] ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (100 mg、0 . 17 mmol) 及び 3 - [3 - [tert - ブトキシカルボニル - [(3R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル] スルホニル - アミノ] - 2 , 6 - ジフルオロ - ベンゾイル] - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (138 mg、0 . 18 mmol) の溶液に、炭酸ナトリウム (37 mg、0 . 35 mmol) 及びジクロロ [1 , 1' - ビス (ジ - t - ブチルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) (11 mg、0 . 02 mmol) を添加した。混合物を 90 °C で 3 時間攪拌した。混合物を水 (20 mL) で希釈し、テトラヒドロフラン (4 x 20 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (0 : 1 ~ 1 : 20 のメタノール：ジクロロメタン) によって精製して、3 - [3 - [tert - ブトキシカルボニル - [(3R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル] スルホニル - アミノ] - 2 , 6 - ジフルオロ - ベンゾイル] - 5 - [4 - [4 - [1 - [2 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 7 - メトキシ - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] アゼチジン - 3 - イル] ピペラジン - 1 - イル] フェニル] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (75 mg、38%) を褐色の固体として得た。MS (ESI) : m / z 506 . 9 [(M - 100) / 2 + H] ⁺。

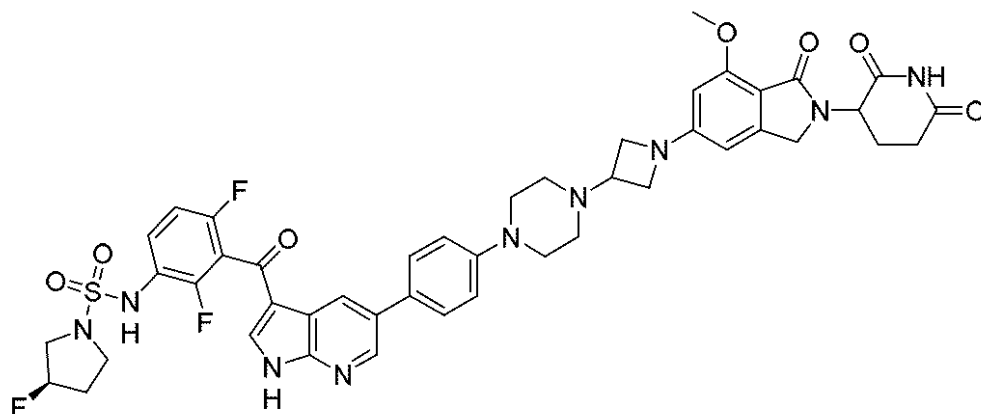
30

40

ステップI : (3R) - N - [3 - [5 - [4 - [4 - [1 - [2 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 7 - メトキシ - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] アゼチジン - 3 - イル] ピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - スルホンアミド

50

【化 2 2 6】



10

ジクロロメタン (2 mL) の中の 3 - [3 - [tert - ブトキシカルボニル - [(3 R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル] スルホニル - アミノ] - 2 , 6 - ジフルオロ - ベンゾイル] - 5 - [4 - [4 - [1 - [2 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 7 - メトキシ - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] アゼチジン - 3 - イル] ピペラジン - 1 - イル] フェニル] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (100 mg , 0 . 09 mmol) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (770 mg , 6 . 75 mmol) を添加した。混合物を 25 で 30 分間攪拌した。混合物を濃縮した。分取 HPLC (Phenomenex Synergi C18 , 15 ~ 45 % アセトニトリル : (水中の 0 . 225 % ギ酸)) による残留物の精製が、灰白色の固体として (3 R) - N - [3 - [5 - [4 - [4 - [1 - [2 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 7 - メトキシ - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] アゼチジン - 3 - イル] ピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - スルホンアミドギ酸塩 (21 . 9 mg , 23 %) をもたらした。MS (ESI) : m / z 912 . 3 [M + H] ⁺ ; ¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) 13 . 19 ~ 12 . 63 (m , 1 H) , 10 . 91 (s , 1 H) , 8 . 70 ~ 8 . 62 (m , 1 H) , 8 . 60 ~ 8 . 46 (m , 1 H) , 8 . 27 ~ 8 . 19 (m , 1 H) , 8 . 06 (s , 1 H) , 7 . 68 ~ 7 . 52 (m , 3 H) , 7 . 25 ~ 7 . 16 (m , 1 H) , 7 . 09 (d , J = 9 . 2 Hz , 2 H) , 6 . 14 ~ 6 . 08 (m , 1 H) , 6 . 02 ~ 5 . 92 (m , 1 H) , 5 . 40 ~ 5 . 18 (m , 1 H) , 5 . 02 ~ 4 . 88 (m , 1 H) , 4 . 26 ~ 4 . 17 (m , 1 H) , 4 . 09 (d , J = 12 . 8 Hz , 1 H) , 4 . 07 ~ 4 . 02 (m , 2 H) , 3 . 82 (s , 3 H) , 3 . 81 ~ 3 . 76 (m , 2 H) , 3 . 44 (s , 2 H) , 3 . 38 ~ 3 . 37 (m , 2 H) , 3 . 27 (s , 4 H) , 2 . 96 ~ 2 . 83 (m , 1 H) , 2 . 59 ~ 2 . 55 (m , 2 H) , 2 . 54 (d , J = 2 . 0 Hz , 4 H) , 2 . 30 ~ 2 . 24 (m , 1 H) , 2 . 15 ~ 2 . 02 (m , 2 H) , 2 . 01 ~ 1 . 86 (m , 2 H) 。

20

30

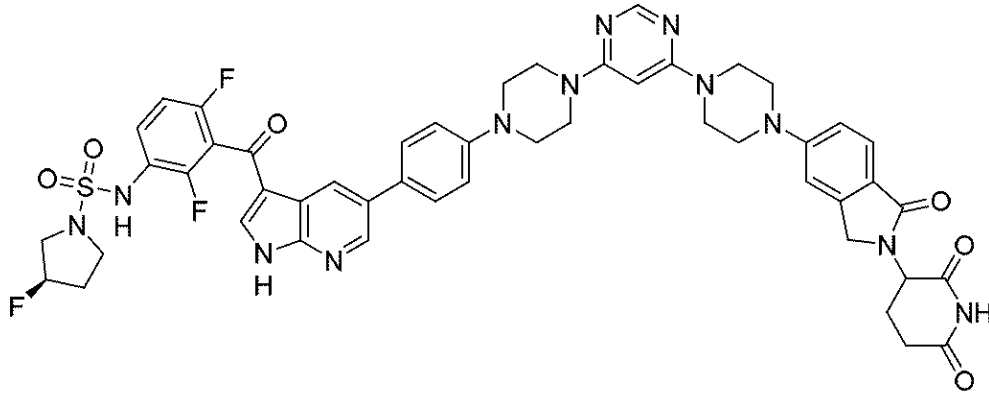
【 0 2 7 1 】

例示的な化合物 115 の例示的な合成 : (3 R) - N - [3 - [5 - [4 - [4 - [6 - [4 - [2 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] ピペラジン - 1 - イル] ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - スルホンアミド

40

50

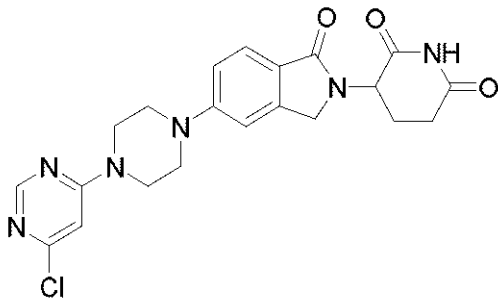
【化 2 2 7】



10

ステップ A : 3 - [5 - [4 - (6 - クロロピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル] ピペリジン - 2 , 6 - ジオン

【化 2 2 8】



20

ジメチルスルホキシド (4 mL) 中の 3 - (1 - オキソ - 5 - ピペラジン - 1 - イル - イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン塩酸塩 (0 . 20 g 、 0 . 55 mmol) の溶液に、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (212 mg 、 1 . 64 mmol 、 0 . 3 mL) 及び 4 , 6 - ジクロロピリミジン (90 mg 、 0 . 60 mmol) を添加した。混合物を 110 で 3 時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 × 30 mL) 及びテトラヒドロフラン (30 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (2 × 35 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 8 % メタノール : ジクロロメタン) によって精製して、3 - [5 - [4 - (6 - クロロピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル] ピペリジン - 2 - 6 - ジオン (226 mg 、 92 %) を白色の固体として得た。MS (ESI) : m / z 441 . 2 [M + H] ⁺。

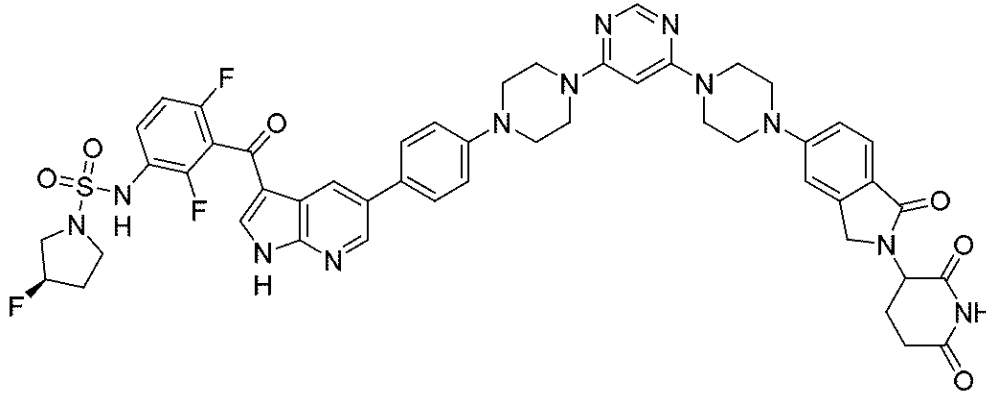
30

ステップ B : (3R) - N - [3 - [5 - [4 - [4 - [6 - [4 - [2 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] ピペラジン - 1 - イル] ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - スルホンアミド

40

50

【化 2 2 9】



10

ジメチルスルホキシド (4 mL) 中の 3 - [5 - [4 - (6 - クロロピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル] ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (0 . 15 g , 0 . 34 mmol) の溶液に、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (132 mg , 1 . 02 mmol , 0 . 2 mL) 及び (3R) - N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [5 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニル) - 1H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] フェニル] - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - スルホンアミド (199 mg , 0 . 34 mmol) を添加した。混合物を 90 で 16 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した。テトラヒドロフラン (30 mL) 及び水を添加した。水相を、酢酸エチル (25 mL) 及びテトラヒドロフラン (25 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (2 x 30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、分取 HPLC (Phenomenex Luna C18 , 17 ~ 47 % アセトニトリル : (水中の 0 . 225 % ギ酸)) によって精製した。混合物を、飽和含水重炭酸ナトリウムで pH 8 まで塩基性化し、ジクロロメタン (2 x 40 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (2 x 30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、分取 TLC (10 : 1 のジクロロメタン : メタノール) によって精製して、(3R) - N - [3 - [5 - [4 - [4 - [6 - [4 - [2 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] - 1 - ピペリジン] メチル] - 4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジル] フェニル] - 1H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - スルホンアミド (60 . 1 mg , 17 %) を黄色の固体として得た。MS (ESI) : m / z 989 . 3 [M + H] ⁺ ; ¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) 13 . 23 ~ 12 . 45 (m , 1 H) , 10 . 95 (s , 1 H) , 8 . 66 (d , J = 2 . 0 Hz , 1 H) , 8 . 55 (s , 1 H) , 8 . 15 (s , 1 H) , 8 . 06 (s , 1 H) , 7 . 67 ~ 7 . 52 (m , 4 H) , 7 . 25 (t , J = 8 . 8 Hz , 1 H) , 7 . 18 ~ 7 . 08 (m , 4 H) , 6 . 07 (s , 1 H) , 5 . 38 ~ 5 . 20 (m , 1 H) , 5 . 05 (dd , J = 5 . 2 , 13 . 2 Hz , 1 H) , 4 . 39 ~ 4 . 31 (m , 1 H) , 4 . 27 ~ 4 . 19 (m , 1 H) , 3 . 76 (s , 8 H) , 3 . 47 (s , 2 H) , 3 . 30 (d , J = 5 . 2 Hz , 8 H) , 2 . 96 ~ 2 . 84 (m , 1 H) , 2 . 61 (s , 1 H) , 2 . 57 (s , 1 H) , 2 . 47 ~ 2 . 41 (m , 1 H) , 2 . 37 (dd , J = 4 . 4 , 13 . 2 Hz , 1 H) , 2 . 11 (s , 1 H) , 2 . 05 ~ 1 . 89 (m , 2 H) 。

20

30

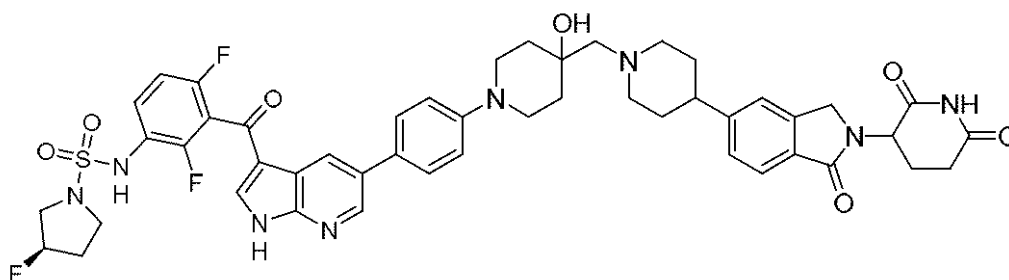
40

【0272】

例示的な化合物 119 の例示的な合成 : 144S (3R) - N - [3 - [5 - [4 - [4 - [[4 - [2 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] - 1 - ピペリジン] メチル] - 4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジル] フェニル] - 1H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - スルホンアミド

50

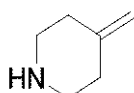
【化230】



10

ステップA：4-メチレンピペリジン

【化231】

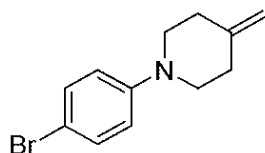


ジクロロメタン (50 mL) 中の 4-メチレンピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (5 g、25.35 mmol) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (15.40 g、135.0 mmol、10 mL) を添加した。混合物を 25 で 12 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濃縮して、4-メチレンジピペリジントリフルオロ酢酸塩 (5.35 g、100%) を無色の油として得た。

20

ステップB：1-(4-ブロモフェニル)-4-メチレン-ピペリジン

【化232】



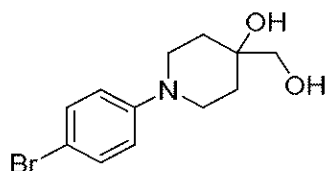
ジメチルスルホキシド (100 mL) 中の 1,4-ジブロモベンゼン (5.98 g、25.3 mmol、3.25 mL)、4-メチレンジピペリジントリフルオロ酢酸塩 (5.35 g、25.3 mmol)、炭酸カリウム (10.50 g、75.99 mmol)、L-プロリン (1.17 g、10.1 mmol)、及びヨウ化第1銅 (964 mg、5.07 mmol) の混合物を、脱気し、次いで、窒素で3回パーズし、次いで、混合物を窒素雰囲気下で 90 において 12 時間攪拌した。MSは、所望の質量が検出されたことを示した。反応混合物を、25 における塩化アンモニウム 100 mL によってクエンチし、酢酸エチル (3 x 30 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (3 x 30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (石油エーテル) によって精製して、1-(4-ブロモフェニル)-4-メチレン-ピペリジン (2.8 g、43%) を黄色の固体として得た。MS (ESI) : m/z 252.1 [M+H]⁺。

30

40

ステップC：1-(4-ブロモフェニル)-4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-4-オール

【化233】



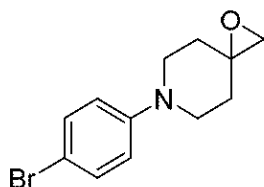
50

水 (5 4 m L)、アセトン (2 7 m L)、及び t - ブタノール (1 0 . 8 m L) 中の四酸化オスミウム (1 4 1 m g、0 . 5 5 m m o l) 及び 4 - メチル - 4 - オキシド - モルホリノ - 4 - イウム (3 . 9 0 g、3 3 m m o l) の溶液に、アセトン (5 4 m L) 及びジクロロメタン (1 6 2 m L) 中の 1 - (4 - プロモフェニル) - 4 - メチレン - ピペリジン (2 . 8 g、1 1 m m o l) を添加した。混合物を 0 で 1 時間攪拌した。反応混合物を、2 5 におけるチオ硫酸ナトリウム (2 0 0 m L) の添加によってクエンチし、次いで、ジクロロメタン (3 × 8 0 m L) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (3 × 3 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、1 - (4 - プロモフェニル) - 4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 4 - オール (2 g、6 . 9 9 m m o l、6 2 %) を灰白色の固体として得た。

10

ステップ D : 6 - (4 - プロモフェニル) - 1 - オキサ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン

【化 2 3 4】



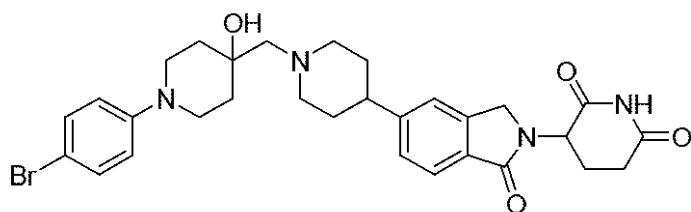
テトラヒドロフラン (1 0 m L) 中の 1 - (4 - プロモフェニル) - 4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 4 - オール (1 . 2 g、4 . 1 9 m m o l) の溶液に、水酸化カリウム (7 0 5 m g、1 2 . 5 8 m m o l) 及び塩化パラトルエンスルホン (3 . 2 0 g、1 6 . 7 7 m m o l) を添加した。混合物を 2 5 で 1 時間攪拌した。反応混合物を、水 8 0 m L によってクエンチし、酢酸エチル (3 × 3 0 m L) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (3 × 3 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (3 0 0 : 1 ~ 1 0 0 : 1 の石油エーテル : 酢酸エチル) によって精製して、6 - (4 - プロモフェニル) - 1 - オキサ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン (1 g、3 . 7 3 m m o l、8 9 %) を白色の固体として得た。MS (E S I) : m / z 2 6 8 . 1 [M + H] ⁺。

20

ステップ E : 3 - [5 - [1 - [[1 - (4 - プロモフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - ピペリジル] メチル] - 4 - ピペリジル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル] ピペリジン - 2 , 6 - ジオン

30

【化 2 3 5】



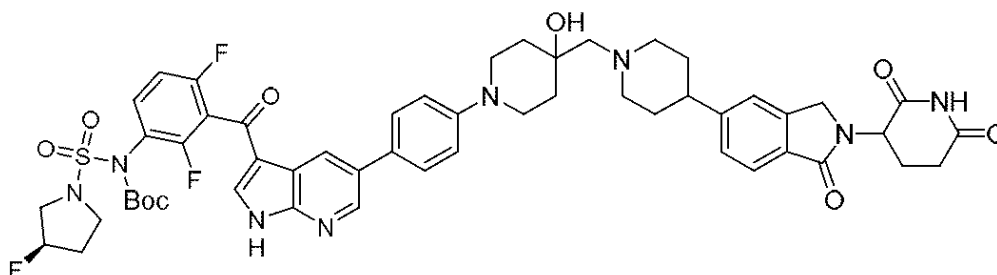
40

N , N - ジメチルホルムアミド (1 0 m L) 中の 6 - (4 - プロモフェニル) - 1 - オキサ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン (6 7 0 m g、2 . 5 0 m m o l) 及び 3 - [1 - オキソ - 5 - (4 - ピペリジル) イソインドリン - 2 - イル] ピペリジン - 2 , 6 - ジオン塩酸塩 (1 . 0 g、2 . 7 m m o l) の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (9 6 8 m g、7 . 5 0 m m o l) 及びヨウ化カリウム (4 1 m g、2 . 5 0 m m o l) を添加した。混合物を 1 2 0 で 1 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濃縮した。残留物を、分取 H P L C (P h e n o m e n e x L u n a C 1 8、1 5 ~ 4 5 % アセトニトリル : (水中の 0 . 2 2 5 % ギ酸)) によって精製して、3 - [5 - [1 - [[[1 - (4 - プロモフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - ピペリジル] メチル] - 4 - ピペリジル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル] ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (2 0 0 m g、1 3

50

%)を黄色の固体として得た。MS (ESI) : m/z 596.1 [M+H]⁺。

ステップF : 3 - [3 - [tert - ブトキシカルボニル - [(3 R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル] スルホニル - アミノ] - 2 , 6 - ジフルオロ - ベンゾイル] - 5 - [4 - [4 - [[4 - [2 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] - 1 - ピペリジル] メチル] - 4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジル] フェニル] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル
【化 2 3 6】



10

ジメチルホルムアミド (3 mL) 中の 3 - [5 - [1 - [[1 - (4 - ブロモフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - ピペリジル] メチル] - 4 - ピペリジル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル] ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (200 mg 、 0.33 mmol) 、 3 - [3 - [tert - ブトキシカルボニル - [(3 R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル] スルホニル - アミノ] - 2 , 6 - ジフルオロ - ベンゾイル] - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (277 mg 、 0.36 mmol) 、 ジクロロ [1 , 1' - ビス (ジ - t - ブチルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) (11 mg 、 0.02 mmol) 、 炭酸ナトリウム (71 mg 、 0.67 mmol) 、 及び水 (0.3 mL) の混合物を、脱気し、窒素で3回パーズし、次いで、混合物を90 で3時間攪拌した。反応混合物を、25 における水 (50 mL) によってクエンチし、次いで、1 : 1の酢酸エチル : テトラヒドロフラン (3 x 30 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (100 : 1 ~ 30 : 1のジクロロメタン : メタノール) によって精製して、3 - [3 - [tert - ブトキシカルボニル - [(3 R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル] スルホニル - アミノ] - 2 , 6 - ジフルオロ - ベンゾイル] - 5 - [4 - [4 - [[4 - [2 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] - 1 - ピペリジル] メチル] - 4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジル] フェニル] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (200 mg 、 0.17 mmol 、 52%) を黄色の固体として得た。MS (ESI) : m/z 1039.1 [M+H]⁺。

20

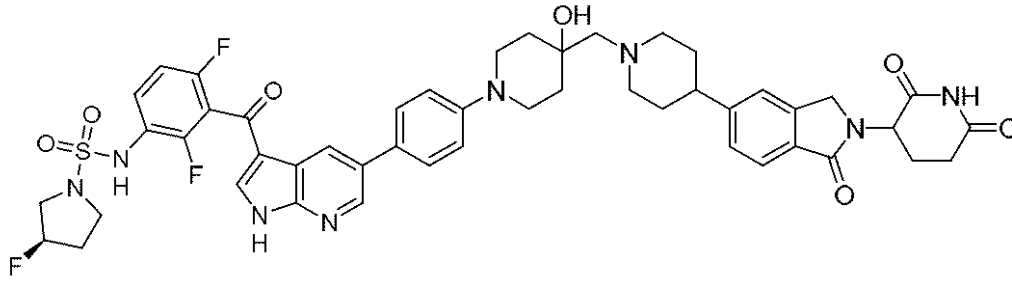
30

ステップG : (3 R) - N - [3 - [5 - [4 - [4 - [[4 - [2 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] - 1 - ピペリジル] メチル] - 4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジル] フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - スルホンアミド

40

50

【化 2 3 7】



10

ジクロロメタン (5 mL) 中の N - [3 - [5 - [4 - [4 - [[4 - [2 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] - 1 - ピペリジル] メチル] - 4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジル] フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - N - [(3 R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - yl] スルホニル - カルバミン酸 tert - ブチル (2 0 0 mg 、 0 . 1 9 mmol) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (1 . 5 4 g 、 1 3 . 5 mmol) を添加した。混合物を 2 5 °C で 0 . 5 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濃縮した。残留物を、分取 HPLC (Unisil 3 - 1 0 0 C 1 8 Ultra 、 1 2 ~ 4 2 % アセトニトリル : (水中の 0 . 2 2 5 % ギ酸)) によって精製して、(3 R) - N - [3 - [5 - [4 - [4 - [[4 - [2 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] - 1 - ピペリジル] メチル] - 4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジル] フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - スルホンアミドギ酸塩 (2 7 . 5 mg 、 1 4 %) を黄色の固体として得た。MS (ESI) : m / z 9 3 9 . 3 [M + H] ⁺ ; ¹H NMR (4 0 0 MHz 、 DMSO - d₆) 1 2 . 9 0 (s 、 1 H) 、 1 0 . 9 8 (s 、 1 H) 、 8 . 6 6 (d 、 J = 2 . 4 Hz 、 1 H) 、 8 . 5 3 (s 、 1 H) 、 8 . 1 7 (s 、 1 H) 、 8 . 0 7 (s 、 1 H) 、 7 . 6 8 ~ 7 . 5 7 (m 、 4 H) 、 7 . 5 1 (s 、 1 H) 、 7 . 4 1 (d 、 J = 7 . 2 Hz 、 1 H) 、 7 . 2 6 (t 、 J = 9 . 2 Hz 、 1 H) 、 7 . 0 9 (d 、 J = 8 . 8 Hz 、 2 H) 、 5 . 3 9 ~ 5 . 2 0 (m 、 1 H) 、 5 . 1 0 (dd 、 J = 5 . 2 、 1 3 . 2 Hz 、 1 H) 、 4 . 4 5 ~ 4 . 3 9 (m 、 1 H) 、 4 . 3 2 ~ 4 . 2 6 (m 、 1 H) 、 3 . 5 1 ~ 3 . 4 2 (m 、 2 H) 、 3 . 2 1 ~ 3 . 0 8 (m 、 3 H) 、 2 . 9 6 ~ 2 . 8 5 (m 、 2 H) 、 2 . 6 2 (s 、 3 H) 、 2 . 6 0 ~ 2 . 5 6 (m 、 3 H) 、 2 . 3 8 (s 、 2 H) 、 2 . 3 1 (s 、 2 H) 、 2 . 1 0 (d 、 J = 1 3 . 6 Hz 、 2 H) 、 1 . 9 9 (d 、 J = 5 . 4 Hz 、 2 H) 、 1 . 8 3 ~ 1 . 6 8 (m 、 7 H) 、 1 . 6 4 ~ 1 . 5 4 (m 、 2 H) 。

20

30

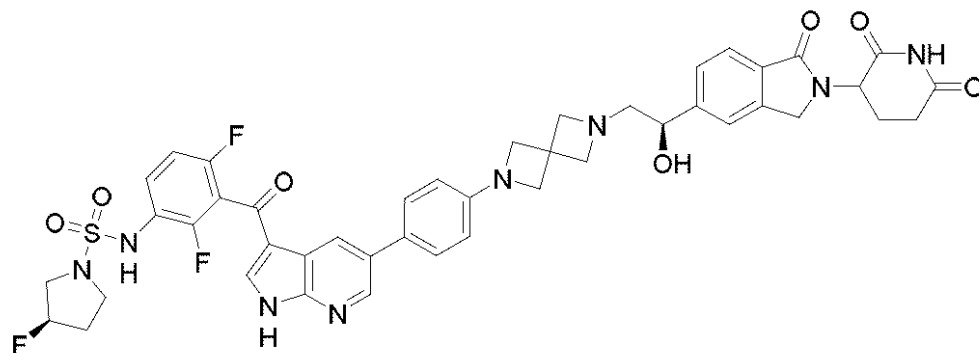
【 0 2 7 3 】

例示的な化合物 1 3 8 の例示的な合成 : (3 R) - N - [3 - [5 - (4 - [6 - [(2 R) - 2 - [2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソ - 3 H - イソインドール - 5 - イル] - 2 - ヒドロキシエチル] - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル] フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロフェニル] - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド

40

50

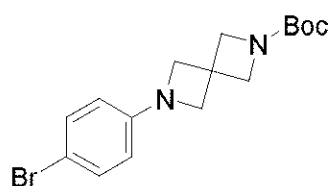
【化 2 3 8】



10

ステップ A : 6 - (4 - プロモフェニル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル

【化 2 3 9】



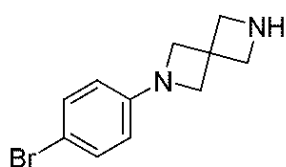
20

2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルシュウ酸塩 (3 . 8 0 g 、 1 3 . 1 m m o l) 、 4 - プロモフェニルホウ酸 (5 . 3 0 g 、 2 6 . 3 m m o l) 、 酢酸銅 (I I) (4 . 8 0 g 、 2 6 . 4 m m o l) 、 ジクロロメタン (1 5 0 m L) 、 及びトリエチルアミン (8 . 0 m L 、 5 7 m m o l) の混合物を、室温で 1 6 時間攪拌した。固体を濾別した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 : 1 0 の酢酸エチル : 石油エーテル) による精製が、白色の固体として 5 . 0 2 g (9 7 %) の 6 - (4 - プロモフェニル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルをもたらした。MS (E S I) : m / z 3 5 4 . 9 5 [M + H] ⁺。

ステップ B : 2 - (4 - プロモフェニル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン

30

【化 2 4 0】



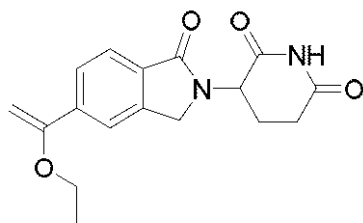
6 - (4 - プロモフェニル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (4 . 2 0 g 、 1 1 . 8 m m o l) 、 ジクロロメタン (2 0 m L) 、 及びトリフルオロ酢酸 (6 m L) の溶液を、室温で 2 時間攪拌した。結果として生じる混合物を濃縮した。粗生成物を、フラッシュ逆相クロマトグラフィー (C 1 8 、 1 0 % アセトニトリル : (水中の 0 . 0 5 % トリフルオロ酢酸)) によって精製して、3 . 8 2 g (9 1 %) の 2 - (4 - プロモフェニル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタンを白色の固体として得た。MS (E S I) : m / z 2 5 4 . 8 5 [M + H] ⁺。

40

ステップ C : 3 - [5 - (1 - エトキシエチル) - 1 - オキソ - 3 H - イソインドール - 2 - イル] ピペリジン - 2 , 6 - ジオン

50

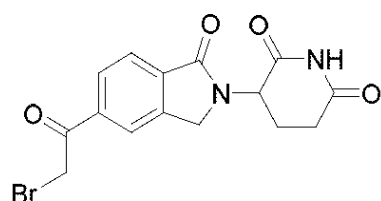
【化 2 4 1】



トルエン (150 mL) 中の 3 - (5 - ブロモ - 1 - オキソ - 3 H - イソインドール - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (3 . 50 g、10 . 831 mmol)、トリブチル (1 - エトキシエテニル) スタンナン (8 . 00 g、22 . 1 mmol)、及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (2 . 50 g、2 . 16 mmol) の溶液を、100 で 16 時間攪拌した。結果として生じる混合物を濃縮した。フラッシュ逆相クロマトグラフィー (C18、15 ~ 45 % アセトニトリル : 水) による精製が、白色の固体として 1 . 52 g (45 %) の 3 - [5 - (1 - エトキシエテニル) - 1 - オキソ - 3 H - イソインドール - 2 - イル] ピペリジン - 2 , 6 - ジオンをもたらした。MS (ESI) : m/z 314 . 95 [M + H]⁺。

ステップ D : 3 - [5 - (2 - プロモアセチル) - 1 - オキソ - 3 H - イソインドール - 2 - イル] ピペリジン - 2 , 6 - ジオン

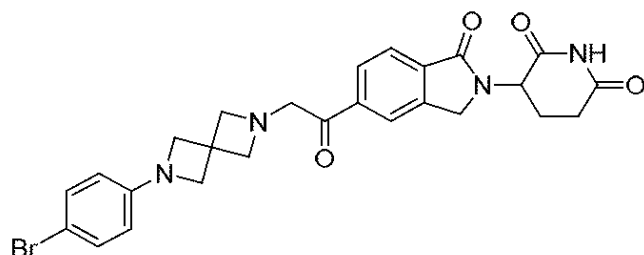
【化 2 4 2】



3 - [5 - (1 - エトキシエテニル) - 1 - オキソ - 3 H - イソインドール - 2 - イル] ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (5 . 50 g、17 . 4 mmol)、THF (100 mL)、水 (20 mL)、N - プロモスクシンイミド (3 . 70 g、20 . 7 mmol) の混合物を、0 で 1 時間攪拌した。固体を濾過によって収集した。粗生成物を、フラッシュ逆相クロマトグラフィー (C18、10 % アセトニトリル : 水) によって精製して、2 . 89 g (45 %) の 3 - [5 - (2 - プロモアセチル) - 1 - オキソ - 3 H - イソインドール - 2 - イル] ピペリジン - 2 , 6 - ジオンを白色の固体として得た。MS (ESI) : m/z 367 . 10 [M + H]⁺。

ステップ E : 3 - (5 - [2 - [6 - (4 - ブロモフェニル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル] アセチル] - 1 - オキソ - 3 H - イソインドール - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン

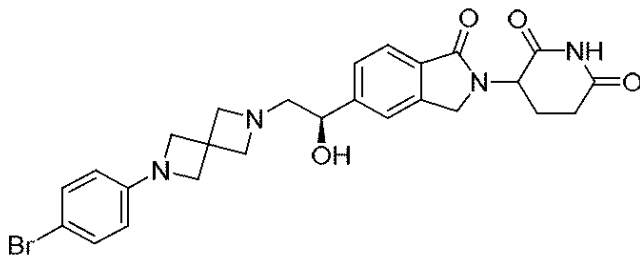
【化 2 4 3】



3 - [5 - (2 - プロモアセチル) - 1 - オキソ - 3 H - イソインドール - 2 - イル] ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (1 . 35 g、3 . 697 mmol)、ジクロロメタン (15

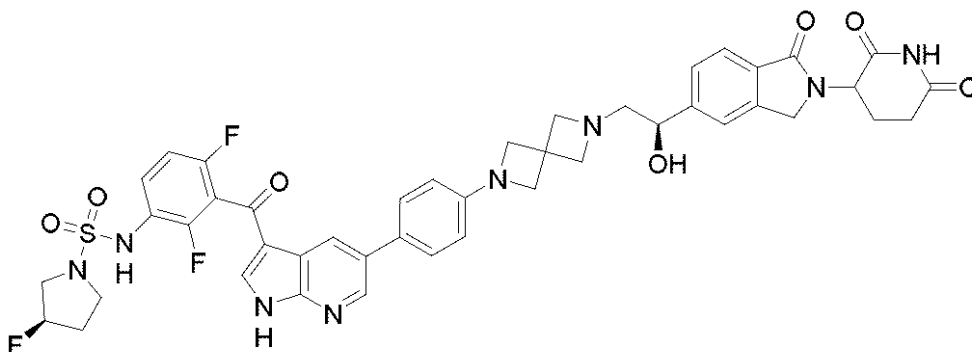
0 mL)、2-(4-ブロモフェニル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタントリフルオロ酢酸塩(930.0 mg、2.648 mmol)、及びジイソプロピルエチルアミン(0.25 mL、1.4 mmol)の混合物を、40 で2時間攪拌した。フラッシュ逆相クロマトグラフィー(C18、55%アセトニトリル:水)による精製が、黄色の固体として515 mg(26%)の3-(5-[2-[6-(4-ブロモフェニル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル]アセチル]-1-オキソ-3H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンをもたらした。MS(ESI): m/z 538.90 [M+H]⁺。

ステップF: 3-[5-[(1R)-2-[6-(4-ブロモフェニル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル]-1-ヒドロキシエチル]-1-オキソ-3H-イソインドール-2-イル]ピペリジン-2,6-ジオン
【化244】



3-(5-[2-[6-(4-ブロモフェニル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル]アセチル]-1-オキソ-3H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(760.0 mg、1.414 mmol)、ジクロロメタン(70 mL)、[N-[(1R,2R)-2-(アミノ-N)-1,2-ジフェニルエチル]-4-メチルベンゼンスルホンアミダート-N]クロロ[(1,2,3,4,5,6)-1,3,5-トリメチルベンゼン]-ルテニウム(350 mg、0.563 mmol)、ギ酸(10 mL)、及びトリエチルアミン(4.00 mL、28.7 mmol)の混合物。結果として生じる溶液を40 で16時間攪拌した。結果として生じる溶液をジクロロメタン(2×50 mL)で抽出した。フラッシュ逆相クロマトグラフィー(C18、44~54%アセトニトリル:水)による精製が、白色の固体として420 mg(55%)の3-[5-[(1R)-2-[6-(4-ブロモフェニル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル]-1-ヒドロキシエチル]-1-オキソ-3H-イソインドール-2-イル]ピペリジン-2,6-ジオンをもたらした。MS(ESI): m/z 539.15 [M+H]⁺。

ステップG: (3R)-N-[3-[5-(4-[6-[(2R)-2-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-3H-イソインドール-5-イル]-2-ヒドロキシエチル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
【化245】



10

20

30

40

50

3 - [5 - [(1 R) - 2 - [6 - (4 - プロモフェニル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル] - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - オキソ - 3 H - イソインドール - 2 - イル] ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (2 5 6 m g 、 0 . 4 7 5 m m o l) 、 (3 R) - N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] フェニル] - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド (4 0 0 m g 、 0 . 7 2 7 m m o l) 、 ジクロロ [1 , 1 ' - ビス (ジ - t - ブチルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (I I) (1 2 4 m g 、 0 . 1 9 0 m m o l) 、 フッ化セシウム (3 7 0 m g 、 2 . 4 3 m m o l) 、 1 , 4 - ジオキサン (7 m L) 、 及び水 (1 m L) の混合物を、 1 0 0 で 2 時間 攪拌 した。結果として生じる溶液をジクロロメタン (2 x 5 0 m L) で抽出した。フラッシュ逆相クロマトグラフィー (C 1 8 、 4 0 % アセトニトリル : (水中の 0 . 0 5 重炭酸アンモニウム)) による精製が、黄色の固体として 5 0 . 8 m g (1 2 %) の (3 R) - N - [3 - [5 - (4 - [6 - [(2 R) - 2 - [2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソ - 3 H - イソインドール - 5 - イル] - 2 - ヒドロキシエチル] - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル] フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロフェニル] - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミドをもたらした。MS (E S I) : m / z 8 8 3 . 4 0 [M + H] + ; ¹H NMR (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 1 2 . 8 9 (s 、 1 H) 、 1 0 . 9 9 (s 、 1 H) 、 9 . 9 0 (s 、 1 H) 、 8 . 6 2 (m 、 1 H) 、 8 . 5 0 (s 、 1 H) 、 8 . 0 6 (s 、 1 H) 、 7 . 6 9 ~ 7 . 5 0 (m 、 6 H) 、 7 . 2 6 (m 、 1 H) 、 6 . 5 6 (m 、 2 H) 、 5 . 5 1 (s 、 1 H) 、 5 . 3 7 ~ 5 . 1 2 (m 、 2 H) 、 4 . 6 9 (s 、 1 H) 、 4 . 4 6 (m 、 1 H) 、 4 . 3 3 (m 、 1 H) 、 3 . 9 4 (s 、 4 H) 、 3 . 5 2 (s 、 5 H) 、 3 . 4 9 ~ 3 . 3 9 (m 、 3 H) 、 2 . 9 9 ~ 2 . 8 6 (m 、 1 H) 、 2 . 7 4 ~ 2 . 5 7 (m 、 3 H) 、 2 . 3 9 (m 、 4 . 6 H z 、 1 H) 、 2 . 1 0 ~ 1 . 9 3 (m 、 3 H) 。

10

20

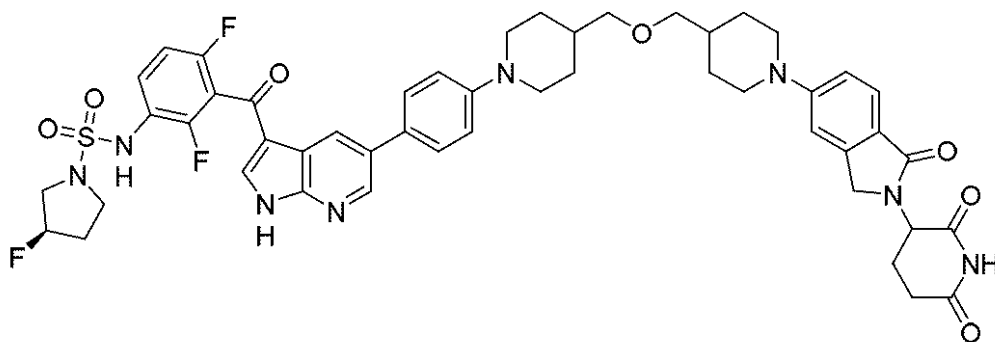
30

40

【 0 2 7 4 】

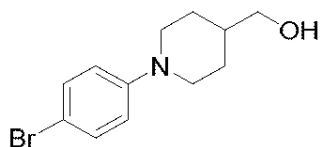
例示的な化合物 1 4 3 の例示的な合成 : (3 R) - N - [3 - [5 - [4 - [4 - [[1 - [2 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] - 4 - ピペリジル] メトキシメチル] - 1 - ピペリジル] フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - スルホンアミド

【 化 2 4 6 】



ステップ A : [1 - (4 - プロモフェニル) - 4 - ピペリジル] メタノール

【 化 2 4 7 】

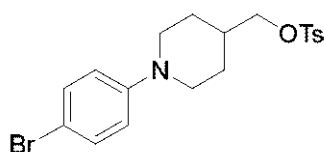


50

ジメチルスルホキシド (150 mL) 中の 1,4-ジブロモベンゼン (10.0 g、42.3 mmol) 及び 4-ピペリジルメタノール (5.13 g、44.5 mmol) の溶液に、炭酸カリウム (17.58 g、127.1 mmol)、ヨウ化第1銅 (1.61 g、8.48 mmol) 及び L-プロリン (1.95 g、16.9 mmol) を添加した。混合物を 90 で 12 時間攪拌した。混合物を水 (450 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 300 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (3 × 1000 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (1:0~4:1の石油エーテル:酢酸エチル) による残留物の精製が、白色固体として [1-(4-ブロモフェニル)-4-ピペリジル]メタノール (4.6 g、40%) をもたらした。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.33~7.27 (m, 2 H)、6.90~6.84 (m, 2 H)、4.46 (t, J = 5.2 Hz, 1 H)、3.68 (d, J = 12.4 Hz, 2 H)、3.27 (t, J = 5.6 Hz, 2 H)、2.69~2.58 (m, 2 H)、1.75~1.67 (m, 2 H)、1.57~1.45 (m, 1 H)、1.19 (dq, J = 4.0, 12.4 Hz, 2 H)。

ステップ B: [1-(4-ブロモフェニル)-4-ピペリジル]メチル 4-メチルベンゼンスルホネート

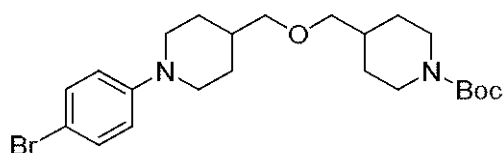
【化 2 4 8】



ジクロロメタン (30 mL) 中の [1-(4-ブロモフェニル)-4-ピペリジル]メタノール (1.35 g、5.00 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (61 mg、0.50 mmol) 及び トリエチルアミン (1.52 g、14.9 mmol) の溶液に、4-メチルベンゼンスルホニルクロリド (1.43 g、7.50 mmol) を分割して添加した。混合物を 25 で 15 時間攪拌した。混合物をブライン (100 mL) に注ぎ、ジクロロメタン (2 × 50 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (10:1~3:1の石油エーテル:酢酸エチル) によって精製して、[1-(4-ブロモフェニル)-4-ピペリジル]メチル 4-メチルベンゼンスルホネート (1.5 g、65%) を灰白色の固体として得た。MS (ESI): m/z 426.2 [M+H]⁺。

ステップ C: 4-[[1-(4-ブロモフェニル)-4-ピペリジル]メトキシメチル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

【化 2 4 9】

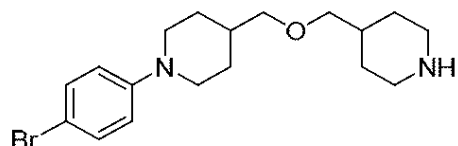


N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の 4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (913 mg、4.24 mmol) の溶液に、60%水素化ナトリウム (226 mg、5.66 mmol) を添加した。混合物を 25 で 30 分間攪拌し、次いで、[1-(4-ブロモフェニル)-4-ピペリジル]メチル 4-メチルベンゼンスルホネート (1.2 g、2.8 mmol) を添加した。結果として生じる混合物を 80 まで 1 時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、次いで、ブライン (50 mL) に注ぎ、酢酸エチル (2 × 50 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン

(3 × 100 mL) で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 : 1 ~ 5 : 1 の石油エーテル / 酢酸エチル) によって精製して、4 - [[1 - (4 - ブロモフェニル) - 4 - ピペリジル]メトキシメチル]ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (890 mg、45%) を無色の油として生じた。MS (ESI) : m/z 467.2 [M + H]⁺。

ステップ D : 1 - (4 - ブロモフェニル) - 4 - (4 - ピペリジルメトキシメチル) ピペリジン

【化 250】



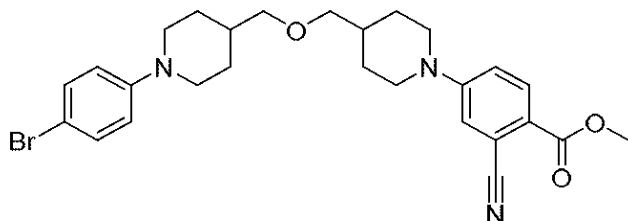
10

ジクロロメタン (10 mL) 中の 4 - [[1 - (4 - ブロモフェニル) - 4 - ピペリジル]メトキシメチル]ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (1 g、2.14 mmol) の溶液に、1,4 - ジオキサン (5.0 mL) 中の 4 N 塩酸を添加した。混合物を 20 で 30 分間攪拌した。混合物を濃縮して、1 - (4 - ブロモフェニル) - 4 - (4 - ピペリジルメトキシメチル) ピペリジン塩酸塩 (830 mg、96%) を白色の固体として得た。

20

ステップ E : 4 - [4 - [[1 - (4 - ブロモフェニル) - 4 - ピペリジル]メトキシメチル] - 1 - ピペリジル] - 2 - シアノ - 安息香酸メチル

【化 251】



30

ジメチルスルホキシド (10 mL) 中の 1 - (4 - ブロモフェニル) - 4 - (4 - ピペリジルメトキシメチル) ピペリジン塩酸塩 (830 mg、2.06 mmol) 及び 2 - シアノ - 4 - フルオロ - 安息香酸メチル (368 mg、2.06 mmol) の溶液に、N,N - ジイソプロピルエチルアミン (797 mg、6.17 mmol) を添加した。混合物を 120 で 2 時間攪拌した。混合物を水 (30 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 20 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (3 × 50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、分取 HPLC (Phenomenex Luna C18、70 ~ 100% アセトニトリル : (水中の 0.225% ギ酸)) によって精製した。次いで、混合物を飽和含水重炭酸ナトリウムで pH 8 に調整し、酢酸エチル (2 × 20 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (2 × 30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、4 - [4 - [[1 - (4 - ブロモフェニル) - 4 - ピペリジル]メトキシメチル] - 1 - ピペリジル] - 2 - シアノ - 安息香酸メチル (400 mg、36%) を褐色の油として得た。MS (ESI) :

40

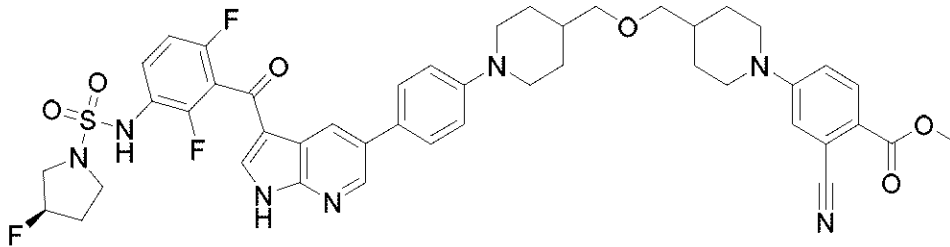
m/z 526.2 [M + H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.97 (d, J = 9.0 Hz, 1H)、7.35 ~ 7.30 (m, 2H)、7.16 (d, J = 2.7 Hz, 1H)、7.00 (dd, J = 2.8, 9.2 Hz, 1H)、6.83 ~ 6.78 (m, 2H)、3.94 (s, 3H)、3.89 (d, J = 12.8 Hz, 2H)、3.65 (d, J = 12.4 Hz, 2H)、3.31 (d, J = 6.2 Hz, 4H)、2.94 (dt, J = 2.0, 12.8 Hz, 2H)、2.70 (dt, J = 2.4,

50

12.4 Hz、2 H)、1.91~1.80 (m、5 H)、1.79~1.70 (m、1 H)、1.45~1.31 (m、4 H)。

ステップ F: 2-シアノ-4-[4-[1-[4-[3-[2,6-ジフルオロ-3-[[(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]フェニル]-4-ピペリジル]メトキシメチル]-1-ピペリジル]安息香酸メチル

【化252】



10

N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 及び水 (1 mL) 中の 4-[4-[1-(4-プロモフェニル)-4-ピペリジル]メトキシメチル]-1-ピペリジル]-2-シアノ-安息香酸メチル (350 mg、0.66 mmol) 及び 3-[3-[tert-ブトキシカルボニル-[(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル-アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (499 mg、0.66 mmol) の溶液に、炭酸ナトリウム (140 mg、1.33 mmol) 及びジクロロ[1,1'-ビス(ジ-t-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム (II) (43 mg、0.07 mmol) を添加した。混合物を 100 で 12 時間攪拌した。混合物を水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 x 15 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (3 x 30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を、分取 HPLC (Phenomenex Luna C18、50~80% アセトニトリル: (水中の 0.225% ギ酸)) によって精製した。次いで、混合物を飽和含水重炭酸ナトリウムで pH 7 に調整し、濃縮した。次いで、混合物を酢酸エチル (2 x 30 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、2-シアノ-4-[4-[1-[4-[3-[2,6-ジフルオロ-3-[[(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]フェニル]-4-ピペリジル]-1-ピペリジル]安息香酸メチル (140 mg、0.16 mmol、24.21%) を褐色の油として得た。MS (ESI): m/z 870.5 [M+H]⁺。

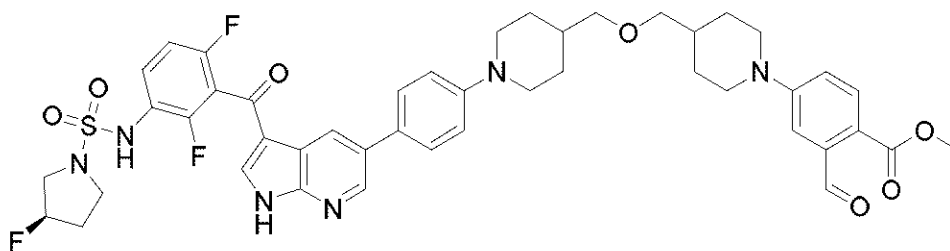
20

30

ステップ G: 4-[4-[1-[4-[3-[2,6-ジフルオロ-3-[[(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]フェニル]-4-ピペリジル]メトキシメチル]-1-ピペリジル]-2-ホルミル-安息香酸メチル

40

【化253】



ピリジン (4 mL) 中の 2-シアノ-4-[4-[1-[4-[3-[2,6-ジフル

50

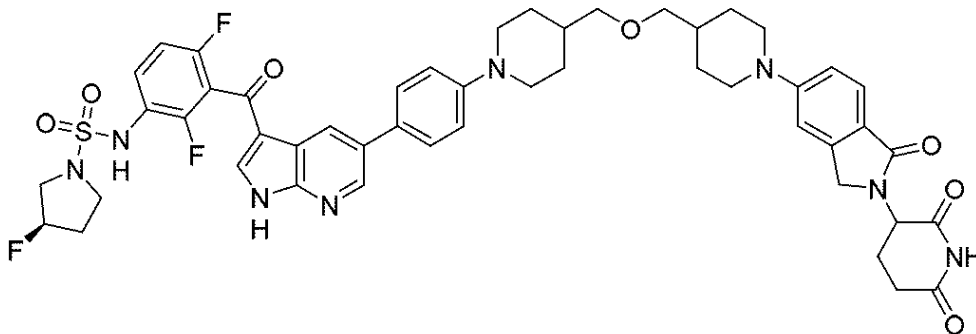
オロ - 3 - [[(3 R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル] スルホニルアミノ] ベン
 ゴイル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル] フェニル] - 4 - ピペリジ
 ル] - 1 - ピペリジル] 安息香酸メチル (1 4 0 m g , 0 . 1 6 m m o l) の溶液に、ラ
 ネーニッケル (6 m g , 0 . 0 8 m m o l) を添加した。次いで、酢酸 (2 m L) を混合
 物に添加した。次いで、水 (1 m L) 中のリン酸二水素ナトリウム水和物 (1 1 1 m g 、
 0 . 8 0 m m o l) を混合物に添加した。混合物を 5 0 で 1 2 時間攪拌した。混合物を
 酢酸エチル (3 × 2 0 m L) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (5 0 m L)
 、含水 1 M 塩酸 (3 0 m L) 、ブライン (5 0 m L) 、飽和含水重炭酸ナトリウム (3 0
 m L) 、及びブライン (5 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、
 濃縮して、4 - [4 - [[1 - [4 - [3 - [2 , 6 - ジフルオロ - 3 - [[(3 R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル] スルホニルアミノ] ベン
 ゴイル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル] フェニル] - 4 - ピペリジル] メトキシメチル] - 1
 - ピペリジル] - 2 - ホルミル - 安息香酸メチル (5 5 m g , 3 9 %) を褐色の油として
 得た。MS (ESI) : m / z 8 7 3 . 4 [M + H] ⁺。

10

ステップ H : (3 R) - N - [3 - [5 - [4 - [4 - [[1 - [2 - (2 , 6 - ジオキ
 ソ - 3 - ピペリジル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] - 4 - ピペリジル] メ
 トキシメチル] - 1 - ピペリジル] フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン -
 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 -
 スルホンアミド

20

【化 2 5 4】



30

メタノール (1 m L) 及びジクロロメタン (0 . 5 m L) 中の 3 - アミノピペリジン - 2
 , 6 - ジオン塩酸塩 (1 2 m g , 0 . 0 7 m m o l) の溶液に、酢酸ナトリウム (1 0 m
 g , 0 . 1 2 m m o l) を添加した。混合物を 2 0 で 1 0 分間攪拌した。次いで、4 -
 [4 - [[1 - [4 - [3 - [2 , 6 - ジフルオロ - 3 - [[(3 R) - 3 - フルオロピ
 ロリジン - 1 - イル] スルホニルアミノ] ベン
 ゴイル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピ
 リジン - 5 - イル] フェニル] - 4 - ピペリジル] メトキシメチル] - 1 - ピペリジル]
 - 2 - ホルミル - 安息香酸メチル (5 5 m g , 0 . 0 6 m m o l) 及び酢酸 (6 m g , 0
 . 0 9 m m o l) を混合物に添加した。混合物を 2 0 で 2 0 分間攪拌した。次いで、シ
 アノ水素化ホウ素ナトリウム (6 m g , 0 . 0 9 m m o l) を混合物に添加した。混合物
 を 3 0 で 1 時間攪拌した。混合物を水 (1 0 m L) で希釈し、2 : 1 のテトラヒドロフ
 ラン : 酢酸エチル (3 × 1 0 m L) で抽出した。組み合わせた有機層を無水硫酸ナトリウ
 ムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を、分取 HPLC (Unisil 3 - 1 0
 0 C 1 8 Ultra , 4 0 ~ 6 0 % アセトニトリル : (水中の 0 . 2 2 5 % ギ酸))
 によって精製して、(3 R) - N - [3 - [5 - [4 - [4 - [[1 - [2 - (2 , 6 -
 ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] - 4 - ピペリジ
 ル] メトキシメチル] - 1 - ピペリジル] フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリ
 ジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 3 - フルオロ - ピロリジン
 - 1 - スルホンアミドギ酸塩 (1 9 . 3 m g , 2 8 %) を黄色の固体として得た。MS (ESI) : m / z 9 5 3 . 3 [M + H] ⁺ ; ¹H NMR (4 0 0 M H z , DMSO -
 d ₆) 1 3 . 2 6 ~ 1 2 . 5 2 (m , 1 H) , 1 1 . 0 6 ~ 1 0 . 8 4 (m , 1 H) ,

40

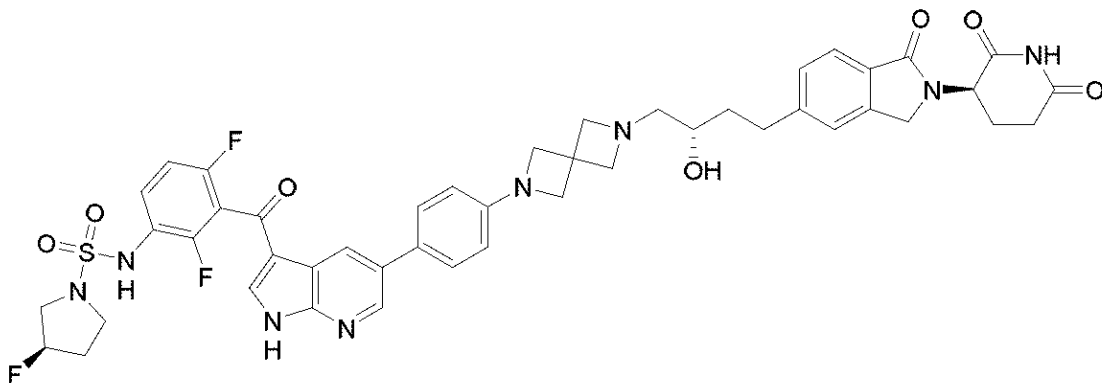
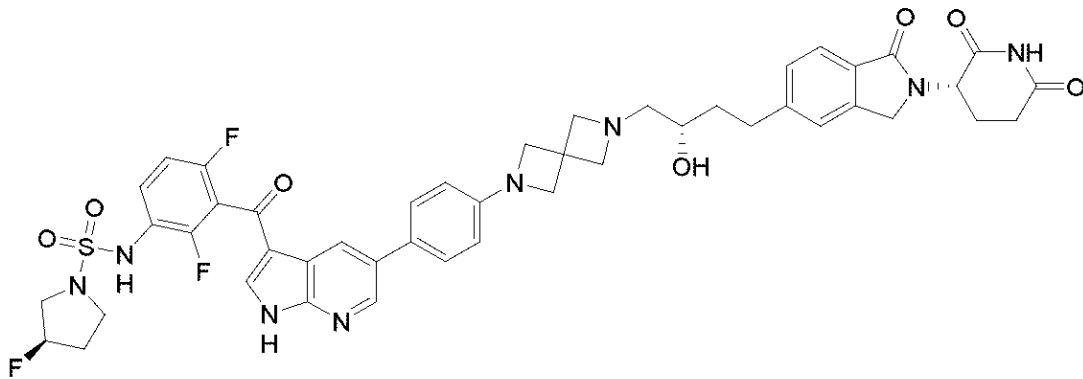
50

8.64 (s, 1H)、8.51 (s, 1H)、8.26 (s, 1H)、8.03 (s, 1H)、7.63~7.53 (m, 3H)、7.52~7.45 (m, 1H)、7.21~7.12 (m, 1H)、7.10~7.00 (m, 4H)、5.38~5.17 (m, 1H)、5.10~4.98 (m, 1H)、4.38~4.27 (m, 1H)、4.23~4.13 (m, 1H)、3.93~3.86 (m, 2H)、3.83~3.76 (m, 2H)、3.29~3.28 (m, 2H)、3.27~3.26 (m, 3H)、2.91~2.78 (m, 4H)、2.77~2.64 (m, 4H)、2.42~2.35 (m, 2H)、2.13~2.04 (m, 2H)、2.01~1.91 (m, 2H)、1.81~1.76 (m, 3H)、1.76~1.70 (m, 3H)、1.37~1.29 (m, 2H)、1.28~1.19 (m, 2H)。

【0275】

例示的な化合物172又は173の例示的な合成：(3R)-N-[3-[5-[4-[6-[(2S)-4-[2-[(3S)-2,6-ジオキソ-3-ピペリジル]-1-オキソ-イソインドリン-5-イル]-2-ヒドロキシ-ブチル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル]フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロ-フェニル]-3-フルオロ-ピロリジン-1-スルホンアミド及び(3R)-N-[3-[5-[4-[6-[(2S)-4-[2-[(3R)-2,6-ジオキソ-3-ピペリジル]-1-オキソ-イソインドリン-5-イル]-2-ヒドロキシ-ブチル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル]フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロ-フェニル]-3-フルオロ-ピロリジン-1-スルホンアミド

【化255】



ステップA：(4S)-4-エチニル-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン

10

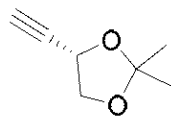
20

30

40

50

【化 2 5 6】

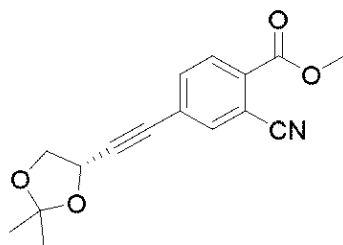


メタノール (600 mL) 中の (4R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-カルバルデヒド (15 g、115.26 mmol) 及び 1-ジアゾ-1-ジメトキシホスホリル-プロパン-2-オン (22.14 g、115.26 mmol) の混合物に、炭酸カリウム (31.86 g、230.52 mmol) を 5 でバッチ式で添加した。混合物を 25 で 12 時間攪拌した。水 (500 mL) を混合物に注ぎ、1 分間攪拌した。水相をジクロロメタン (2 × 400 mL) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (2 × 500 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。油を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 : 0 ~ 0 : 1 のペンタン : ジクロロメタン) によって精製して、(4S)-4-エチニル-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン (14 g、96%) を無色の油として得た。

10

ステップ B : 2-シアノ-4-[2-[(4S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル]エチニル]安息香酸メチル

【化 2 5 7】



20

テトラヒドロフラン (30 mL) 中の 4-ブromo-2-シアノ-安息香酸メチル (1.90 g、7.93 mmol)、(4S)-4-エチニル-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン (3 g、23.78 mmol)、ヨウ化第 1 銅 (151 mg、0.79 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (10.24 g、79.27 mmol、13.81 mL)、及びビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (556 mg、0.79 mmol) の混合物を、脱気し、窒素で 3 回パージし、次いで、混合物を窒素雰囲気下で 60 において 12 時間攪拌した。酢酸エチル (50 mL) 及び水 (40 mL) を添加し、層を分離した。水相をテトラヒドロフラン (2 × 40 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を (2 × 50 mL) で洗浄し、濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (20 : 1 ~ 5 : 1 の石油エーテル : 酢酸エチル) によって精製した。6 : 1 の石油エーテル : 酢酸エチルを用いた残留物の粉碎が、黄色の固体として 2-シアノ-4-[2-[(4S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル]エチニル]安息香酸メチル (1.76 g、77%) をもたらした。MS (ESI) : m/z 308.4 [M+23]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.10 (d、J = 8.4 Hz、1H)、7.84 (s、1H)、7.70 (d、J = 8.4 Hz、1H)、4.96 (t、J = 6.0 Hz、1H)、4.26 (t、J = 7.2 Hz、1H)、4.05 (t、J = 7.2 Hz、1H)、4.01 (s、3H)、1.57 ~ 1.40 (m、6H)。

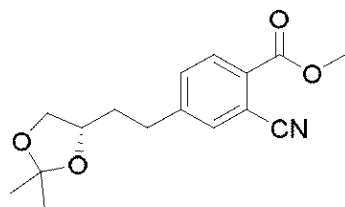
30

40

ステップ C : 2-シアノ-4-[2-[(4S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル]エチル]安息香酸塩

50

【化 2 5 8】

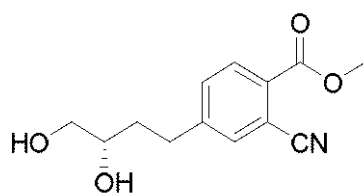


テトラヒドロフラン (1 2 m L) 及びメタノール (1 2 m L) 中の 2 - シアノ - 4 - [2 - [(4 S) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル] エチニル] 安息香酸メチル (1 . 7 6 g 、 6 . 1 7 m m o l) の溶液に、 1 0 % パラジウム活性炭素 (0 . 3 g) を添加した。懸濁液を真空下で脱気し、水素で数回パージした。混合物を水素 (1 5 p s i) 下で 4 0 °C において 1 2 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濃縮して、2 - シアノ - 4 - [2 - [(4 S) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル] エチル] 安息香酸メチル (1 . 7 8 g) を無色の油として得た。

10

ステップ D : 2 - シアノ - 4 - [(3 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシブチル] 安息香酸メチル

【化 2 5 9】



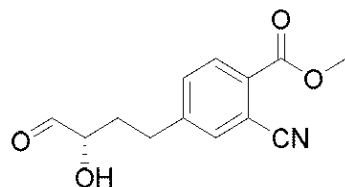
20

アセトニトリル (1 5 m L) 及び水 (3 m L) 中の 2 - シアノ - 4 - [2 - [(4 S) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル] エチル] 安息香酸メチル (1 . 7 8 g 、 6 . 1 5 m m o l) の溶液に、 p - トルエンスルホン酸 (1 . 1 7 g 、 6 . 7 7 m m o l) を添加した。混合物を 3 0 °C で 2 0 時間攪拌した。反応混合物を飽和含水重炭酸ナトリウム (8 m L) に注いで、pH を約 7 にした。混合物を、分取 H P L C (P h e n o m e n e x Luna C 1 8 、 1 0 ~ 3 0 % アセトニトリル : (水中の 0 . 2 2 5 % ギ酸)) によって精製して、2 - シアノ - 4 - [(3 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシブチル] 安息香酸メチル (1 . 3 5 g 、 8 8 %) を白色の固体として得た。MS (E S I) : m / z 2 5 0 . 1 [M + H] ⁺。

30

ステップ E : 2 - シアノ - 4 - [(3 S) - 3 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - ブチル] 安息香酸メチル

【化 2 6 0】



40

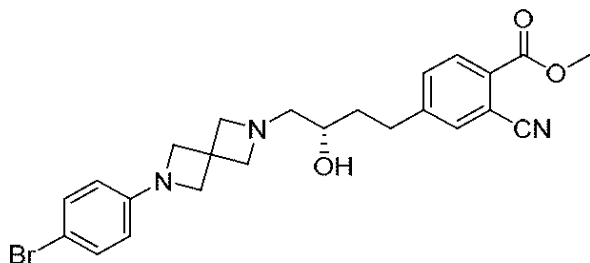
ジクロロメタン (4 6 m L) 及び含水重炭酸ナトリウム (2 3 m L) 中の 2 - シアノ - 4 - [(3 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシブチル] 安息香酸メチル (1 . 1 g 、 4 . 4 m m o l) の溶液に、臭化カリウム (5 2 5 m g 、 4 . 4 1 m m o l) 及び (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 1 - イル) オキシル (6 9 m g 、 0 . 4 4 m m o l) を 0 °C で添加し、続いて、 5 % 含水次亜塩素酸ナトリウム (6 . 5 7 g 、 4 . 4 1 m m o l 、 5 . 4 m L) を滴加した。結果として生じる混合物を - 2 0 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を、飽和含水チオ硫酸ナトリウム (3 0 m L) の添加によってクエンチし、次いで、水 (6

50

0 mL)で希釈し、ジクロロメタン(2 × 50 mL)で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン(2 × 40 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、2 - シアノ - 4 - [(3S) - 3 - ヒドロキシ - 4 - オキシ - ブチル]安息香酸メチル(1.09 g)を黄色の油として得た。

ステップF: 4 - [(3S) - 4 - [2 - (4 - ブロモフェニル) - 2, 6 - ジアザスピロ[3.3]ヘプタン - 6 - イル] - 3 - ヒドロキシ - ブチル] - 2 - シアノ - 安息香酸メチル

【化261】



10

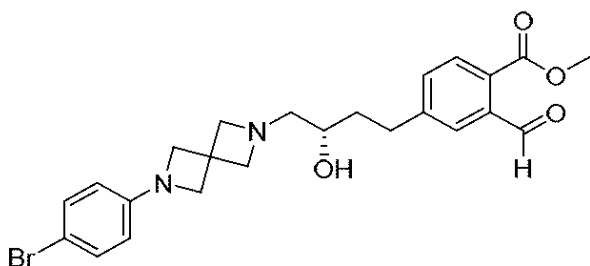
ジクロロメタン(20 mL)中の2 - (4 - ブロモフェニル) - 2, 6 - ジアザスピロ[3.3]ヘプタン(781 mg、3.09 mmol)の溶液に、トリエチルアミン(1.78 g、17.6 mmol、2.5 mL)を添加し、次いで、2 - シアノ - 4 - [(3S) - 3 - ヒドロキシ - 4 - オキシ - ブチル]安息香酸メチル(1.09 g、4.41 mmol)を25 で添加した。20分後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(1.87 g、8.82 mmol)を添加した。混合物を25 で40分間攪拌した。ジクロロメタン(30 mL)及び水(50 mL)を添加し、層を分離した。水相をジクロロメタン(40 mL)で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン(40 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー(50 : 1 ~ 20 : 1のジクロロメタン : メタノール)、次いで、分取HPLC(Welch Ultimate XB - NH₂、20 ~ 60% (エタノール中の0.1%水酸化アンモニウム) : ヘプタン)によって精製して、4 - [(3S) - 4 - [2 - (4 - ブロモフェニル) - 2, 6 - ジアザスピロ[3.3]ヘプタン - 6 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 2 - シアノ - 安息香酸メチル(825 mg、38%)を黄色の固体として得た。MS(ESI) : m/z 484.4 [M + H]⁺。

20

30

ステップG: 4 - [(3S) - 4 - [2 - (4 - ブロモフェニル) - 2, 6 - ジアザスピロ[3.3]ヘプタン - 6 - イル] - 3 - ヒドロキシ - ブチル] - 2 - ホルミル - 安息香酸メチル

【化262】



40

ピリジン(12 mL)中の4 - [(3S) - 4 - [2 - (4 - ブロモフェニル) - 2, 6 - ジアザスピロ[3.3]ヘプタン - 6 - イル] - 3 - ヒドロキシ - ブチル] - 2 - シアノ - 安息香酸メチル(810 mg、1.67 mmol)の溶液に、ラネーニッケル(286 mg、3.34 mmol)及び酢酸(4 mL)を添加した。次いで、水(4 mL)中のリン酸二水素ナトリウム水和物(1.15 g、8.36 mmol)を30 で添加した。

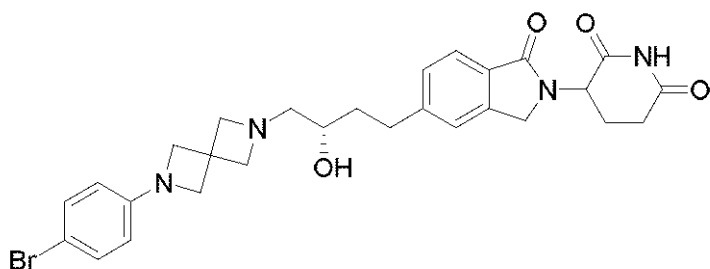
50

混合物を 30 で 2 時間攪拌した。反応混合物を飽和含水重炭酸ナトリウム (30 mL) に注いだ。酢酸エチル (40 mL) 及び水 (40 mL) を添加し、層を分離した。水相を酢酸エチル (30 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (2 x 40 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 7 % メタノール : ジクロロメタン) によって精製して、4 - [(3S) - 4 - [2 - (4 - プロモフェニル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3.3] ヘプタン - 6 - イル] - 3 - ヒドロキシ - ブチル] - 2 - ホルミル - 安息香酸メチル (545 mg, 66 %) を黄色の固体として得た。MS (ESI) : m/z 489.2 [M + 2H]⁺。

ステップ H : 3 - [5 - [(3S) - 4 - [2 - (4 - プロモフェニル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3.3] ヘプタン - 6 - イル] - 3 - ヒドロキシ - ブチル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル] ピペリジン - 2, 6 - ジオン

10

【化 263】



20

メタノール (5 mL) 中の 3 - アミノピペリジン - 2, 6 - ジオン塩酸塩 (202 mg, 1.23 mmol) の懸濁液に、酢酸ナトリウム (183 mg, 2.24 mmol) を添加した。混合物を 35 で 10 分間攪拌し、次いで、ジクロロメタン (5 mL) 中の 4 - [(3S) - 4 - [2 - (4 - プロモフェニル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3.3] ヘプタン - 6 - イル] - 3 - ヒドロキシ - ブチル] - 2 - ホルミル - 安息香酸メチル (545 mg, 1.12 mmol) の溶液を添加し、続いて、酢酸 (335 mg, 5.59 mmol) を添加した。混合物を 35 で更に 50 分間攪拌した。次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (210 mg, 3.35 mmol) を添加した。結果として生じる混合物を 35 で更に 17 時間攪拌した。反応混合物を水 (60 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 x 40 mL) 及びテトラヒドロフラン (40 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (2 x 50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、1 : 1 の石油エーテル : 酢酸エチルで粉碎し、次いで、分取 HPLC (Phenomenex Luna C18, 13 ~ 43 % アセトニトリル : (水中の 0.225 % ギ酸)) によって更に精製して、3 - [5 - [(3S) - 4 - [2 - (4 - プロモフェニル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3.3] ヘプタン - 6 - イル] - 3 - ヒドロキシ - ブチル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル] ピペリジン - 2, 6 - ジオンギ酸塩 (350 mg, 50 %) を白色の固体として得た。MS (ESI) : m/z 567.2 [M + H]⁺。

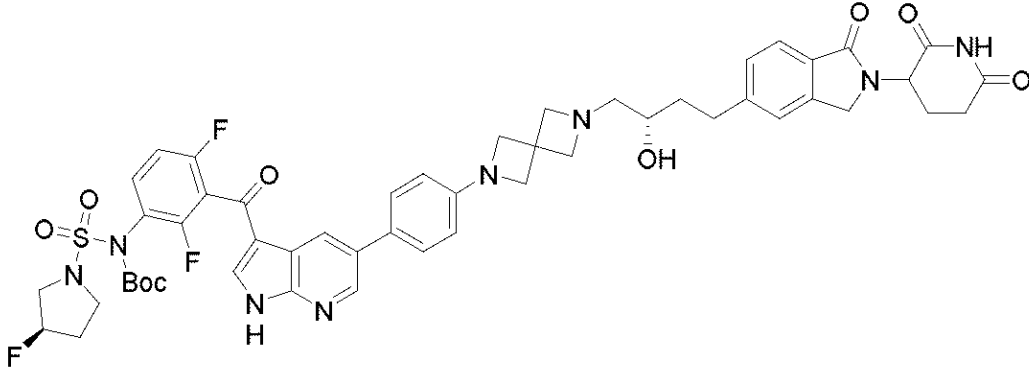
30

40

ステップ I : N - [3 - [5 - [4 - [6 - [(2S) - 4 - [2 - (2, 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] - 2 - ヒドロキシ - ブチル] - 2, 6 - ジアザスピロ [3.3] ヘプタン - 2 - イル] フェニル] - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2, 4 - ジフルオロ - フェニル] - N - [(3R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル] スルホニル - カルバミン酸 tert - ブチル

50

【化 2 6 4】



10

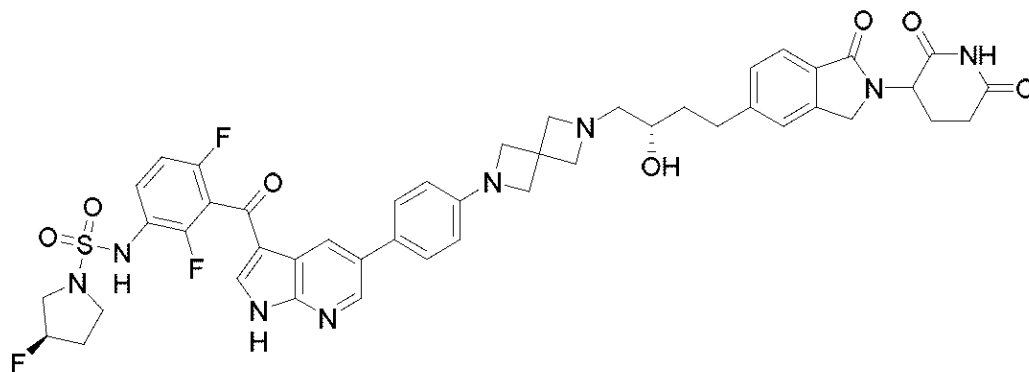
N, N - ジメチルホルムアミド (5 m L) 及び水 (1 m L) 中の 3 - [5 - [(3 S) - 4 - [2 - (4 - プロモフェニル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル] - 3 - ヒドロキシ - ブチル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル] ピペリジン - 2 , 6 - ジオキソ酸塩 (230 mg、0.37 mmol)、3 - [3 - [tert - ブトキシカルボニル - [(3 R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル] スルホニル - アミノ] - 2 , 6 - ジフルオロ - ベンゾイル] - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (295 mg、0.39 mmol)、ジクロロ [1 , 1' - ビス (ジ - tert - ブチルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) (36 mg、0.056 mmol)、及びフッ化セシウム (227 mg、1.50 mmol) の混合物を、脱気し、窒素で 3 回パージし、次いで、混合物を 80 で 2 時間攪拌した。酢酸エチル (20 mL)、テトラヒドロフラン (30 mL)、及び水 (40 mL) を添加し、層を分離した。水相をテトラヒドロフラン (30 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (2 x 30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、N - [3 - [5 - [4 - [6 - [(2 S) - 4 - [2 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] - 2 - ヒドロキシ - ブチル] - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル] フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - N - [(3 R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル] スルホニル - カルバミン酸 tert - ブチル (250 mg) を黄色の固体として得た。MS (ESI) : m / z 1011.9 [M + H]⁺。

20

30

ステップ J : (3 R) - N - [3 - [5 - [4 - [6 - [(2 S) - 4 - [2 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] - 2 - ヒドロキシ - ブチル] - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル] フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - スルホンアミド

【化 2 6 5】



40

ジクロロメタン (10 mL) 中の N - [3 - [5 - [4 - [6 - [(2 S) - 4 - [2 -

50

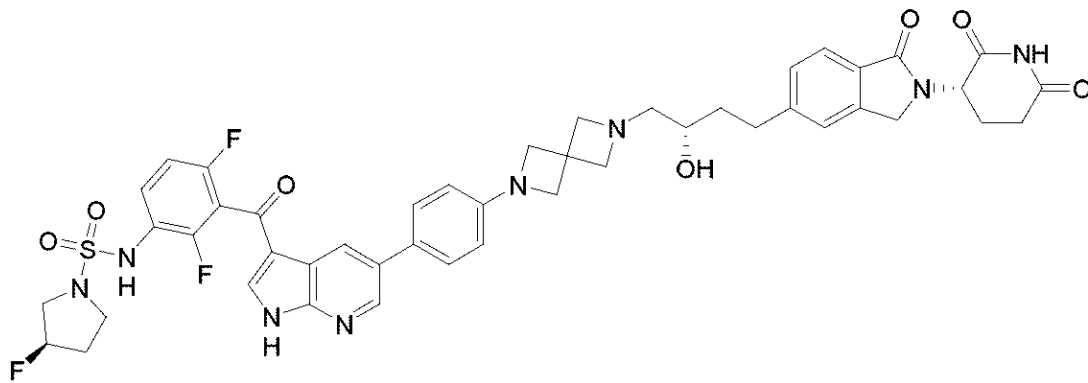
(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1-オキソ-イソインドリン-5-イル]-2-ヒドロキシ-ブチル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル]フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロ-フェニル]-N-[(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル-カルバミン酸 tert-ブチル(250 mg、0.25 mmol)の溶液に、トリフルオロ酢酸(2.00 mL)を添加した。混合物を25℃で1.5時間攪拌した。反応混合物を、飽和含水重炭酸ナトリウムでpH 8まで塩基性化した。次いで、反応混合物を水(30 mL)で希釈し、テトラヒドロフラン(2×40 mL)で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン(2×30 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(0~10%メタノール:(3R)-N-[3-[5-[4-[6-[(2S)-4-[2-[(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1-オキソ-イソインドリン-5-イル]-2-ヒドロキシ-ブチル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル]フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロ-フェニル]-3-フルオロ-ピロリジン-1-スルホンアミド(0.12 g、53%)を黄色の固体として得た。MS(ESI): m/z 911.4 [M+H]⁺。

10

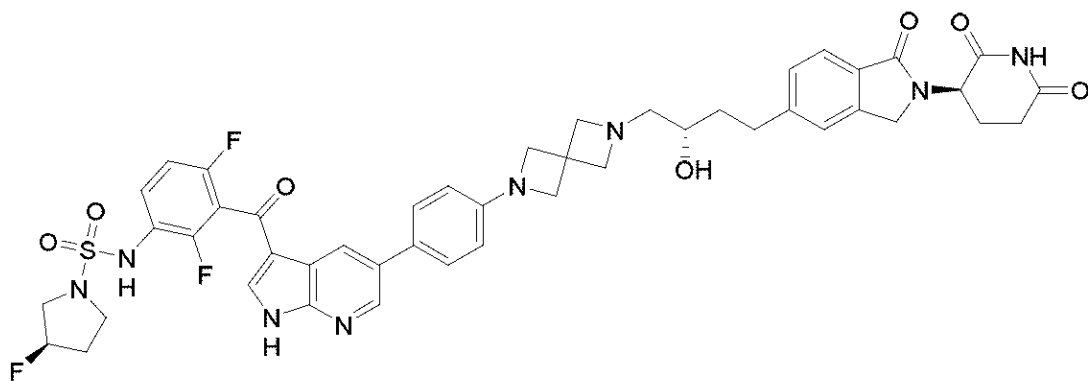
ステップK: (3R)-N-[3-[5-[4-[6-[(2S)-4-[2-[(3S)-2,6-ジオキソ-3-ピペリジル]-1-オキソ-イソインドリン-5-イル]-2-ヒドロキシ-ブチル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル]フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロ-フェニル]-3-フルオロ-ピロリジン-1-スルホンアミド及び(3R)-N-[3-[5-[4-[6-[(2S)-4-[2-[(3R)-2,6-ジオキソ-3-ピペリジル]-1-オキソ-イソインドリン-5-イル]-2-ヒドロキシ-ブチル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル]フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロ-フェニル]-3-フルオロ-ピロリジン-1-スルホンアミド

20

【化266】



30



40

50

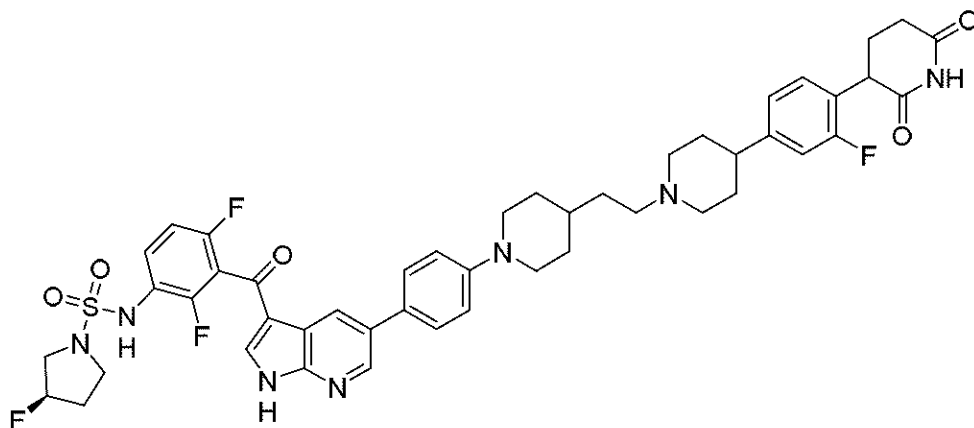
(3R) - N - [3 - [5 - [4 - [6 - [(2 S) - 4 - [2 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] - 2 - ヒドロキシ - ブチル] - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル] フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - スルホンアミド (1 2 0 m g , 0 . 1 3 m m o l) を、S F C (R E G I S (R , R) W H E L K - O 1 , 6 0 % (水中の 0 . 1 % アンモニア : イソプロパノール))、次いで、連続分取 H P L C (U n i s i l 3 - 1 0 0 C 1 8 U l t r a , 2 5 ~ 5 5 % アセトニトリル : (水中の 0 . 2 2 5 % ギ酸))、次いで、S F C (R E G I S (R , R) W H E L K - O 1 , 6 0 % (水中の 0 . 1 % アンモニア : イソプロパノール))、次いで、分取 H P L C (U n i s i l 3 - 1 0 0 C 1 8 U l t r a , 2 0 ~ 4 0 % アセトニトリル : (水中の 0 . 2 2 5 % ギ酸)) によって分離して、(3 R) - N - [3 - [5 - [4 - [6 - [(2 S) - 4 - [2 - [(3 S) - 2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] - 2 - ヒドロキシ - ブチル] - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル] フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - スルホンアミドギ酸塩 (1 5 . 4 m g , 2 3 %) を黄色固体として得た。MS (E S I) : m / z 9 1 1 . 3 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 0 . 9 8 (s , 1 H) , 8 . 6 0 (d , J = 1 . 6 H z , 1 H) , 8 . 4 8 (s , 1 H) , 8 . 2 6 (s , 1 H) , 8 . 0 3 (s , 1 H) , 7 . 6 7 ~ 7 . 5 1 (m , 4 H) , 7 . 4 4 (s , 1 H) , 7 . 3 5 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 7 . 1 8 (t , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 6 . 5 5 (d , J = 8 . 4 H z , 2 H) , 5 . 3 8 ~ 5 . 1 8 (m , 1 H) , 5 . 1 0 (d d , J = 4 . 8 , 1 3 . 2 H z , 1 H) , 4 . 4 5 (s , 1 H) , 4 . 3 2 ~ 4 . 2 6 (m , 1 H) , 3 . 9 2 (s , 4 H) , 3 . 3 6 (s , 6 H) , 3 . 2 9 ~ 3 . 2 2 (m , 4 H) , 2 . 9 7 ~ 2 . 8 0 (m , 3 H) , 2 . 7 1 (d , J = 6 . 8 H z , 1 H) , 2 . 6 2 (s , 1 H) , 2 . 5 7 (s , 1 H) , 2 . 3 9 (d d , J = 4 . 4 , 1 3 . 2 H z , 2 H) , 2 . 1 0 (s , 1 H) , 2 . 0 0 (d , J = 1 0 . 8 H z , 2 H) , 1 . 7 3 (d d , J = 2 . 4 , 6 . 4 H z , 1 H) , 1 . 6 3 ~ 1 . 5 2 (m , 1 H) 。

また、(3 R) - N - [3 - [5 - [4 - [6 - [(2 S) - 4 - [2 - [(3 R) - 2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] - 2 - ヒドロキシ - ブチル] - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル] フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - スルホンアミドギ酸塩 (1 6 . 8 m g , 2 5 %) も黄色の固体として得られた。MS (E S I) : m / z 9 1 1 . 3 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 3 . 3 1 ~ 1 2 . 4 3 (m , 1 H) , 1 0 . 9 8 (s , 1 H) , 8 . 6 1 (s , 1 H) , 8 . 4 9 (s , 1 H) , 8 . 2 0 (s , 1 H) , 8 . 0 4 (s , 1 H) , 7 . 6 4 (d , J = 7 . 6 H z , 2 H) , 7 . 5 5 (d , J = 8 . 0 H z , 2 H) , 7 . 4 4 (s , 1 H) , 7 . 3 5 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 7 . 2 3 (t , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 6 . 5 6 (d , J = 8 . 4 H z , 2 H) , 5 . 3 7 ~ 5 . 2 0 (m , 1 H) , 5 . 1 0 (d d , J = 4 . 8 , 1 3 . 2 H z , 1 H) , 4 . 4 7 ~ 4 . 3 8 (m , 1 H) , 4 . 3 5 ~ 4 . 2 4 (m , 1 H) , 3 . 9 3 (s , 4 H) , 3 . 3 5 (s , 6 H) , 3 . 2 9 ~ 3 . 2 3 (m , 4 H) , 2 . 9 7 ~ 2 . 7 9 (m , 3 H) , 2 . 7 5 ~ 2 . 6 9 (m , 1 H) , 2 . 6 2 (s , 1 H) , 2 . 5 7 (d , J = 1 . 2 H z , 1 H) , 2 . 4 5 (s , 1 H) , 2 . 3 9 (d d , J = 4 . 4 , 1 3 . 0 H z , 1 H) , 2 . 1 3 ~ 1 . 9 7 (m , 3 H) , 1 . 7 8 ~ 1 . 6 6 (m , 1 H) , 1 . 5 9 (d d , J = 4 . 4 , 8 . 8 H z , 1 H) 。

【 0 2 7 6 】

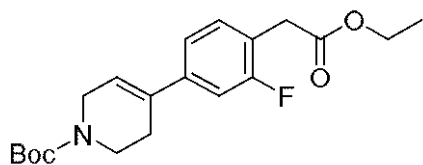
例示的な化合物 1 7 8 の例示的な合成 : (3 R) - N - [3 - (5 - [4 - [4 - (2 - [4 - [4 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 3 - フルオロフェニル] ピペリジン - 1 - イル] エチル) ピペリジン - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ピロロ [2 ,

3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル] - 3 - フルオロピ
ロリジン - 1 - スルホンアミド
【化 2 6 7】



10

ステップ A : 4 - [4 - (2 - エトキシ - 2 - オキシエチル) - 3 - フルオロフェニル]
- 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル
【化 2 6 8】



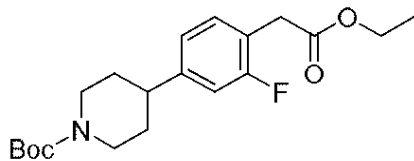
20

2 - (4 - プロモ - 2 - フルオロフェニル) 酢酸エチル (4 . 0 0 g 、 1 5 . 3 m m o l)
)、4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)
- 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (5 . 2 1 g 、
1 6 . 8 m m o l)、フッ化セシウム (9 . 3 1 g 、 6 1 . 2 m m o l)、ジクロロ [1
, 1 ' - ビス (ジ - t - ブチルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (I I) (2 . 0 0
g 、 3 . 0 6 m m o l)、1 , 4 - ジオキサン (5 0 m L)、及び水 (8 m L) の混合物
を 1 0 0 で 2 時間 攪拌 した。室温 まで 冷却 した 後、結果 として 生じる 溶液 をジクロロメ
タン (3 x 2 0 0 m L) で抽出 し、有機層 を濃縮 した。残留物 を、1 0 % 酢酸エチル : 石
油エーテル で粉砕 して、5 . 3 3 g (9 6 %) の 4 - [4 - (2 - エトキシ - 2 - オキシ
エチル) - 3 - フルオロフェニル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン
酸 tert - ブチル を褐色 の油 として 得た。MS (E S I) : m / z 3 6 3 . 1 8 [M
+ H] +。

30

ステップ B : 4 - [4 - (2 - エトキシ - 2 - オキシエチル) - 3 - フルオロフェニル]
ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル
【化 2 6 9】

40



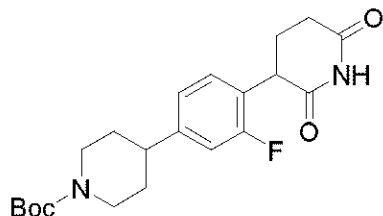
4 - [4 - (2 - エトキシ - 2 - オキシエチル) - 3 - フルオロフェニル] - 3 , 6 - ジ
ヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (5 . 3 3 g 、 1 4 . 6 m m o l)、エタノール (1 5 0 m L)、パラジウム炭素 (4 . 5 0 g 、 4 2 . 2 m m o l)
の混合物 を排出 し、水素 で洗い流 した。反応 混合物 を、水素 のバルーン 下で室温 で 6 時間

50

室温で水素化し、次いで、セライトパッドを通して濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（11.7%酢酸エチル：石油エーテル）による精製が、白色の油として3.69g（69%）の4-[4-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-3-フルオロフェニル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルをもたらした。MS（ESI）： m/z 365.2 [M+H]⁺。

ステップC：4-[4-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-フルオロフェニル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【化270】



10

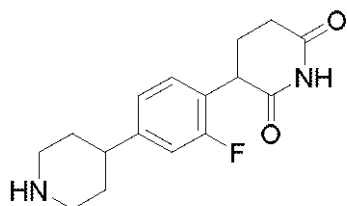
4-[4-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-3-フルオロフェニル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（3.45g）、ポリアクリルアミド（570mg）、THF（120mL）の混合物に、THF（16mL）中の1M t-BuOKを0で滴加した。結果として生じる混合物を、0で2時間、次いで、室温で2時間撹拌した。

次いで、反応物を、氷水（200mL）の添加によってクエンチし、酢酸エチル（3×200mL）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（500mL）で洗浄し、濃縮した。残留物を、酢酸エチル：石油で粉砕して、1.37g（44%）の4-[4-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-フルオロフェニル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを白色の固体として得た。MS（ESI）： m/z 390.2 [M+H]⁺。

20

ステップD：3-[2-フルオロ-4-(ピペリジン-4-イル)フェニル]ピペリジン-2,6-ジオン

【化271】



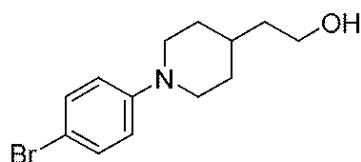
30

4-[4-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-フルオロフェニル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（700mg、1.79mmol）、ジクロロメタン（20mL）、及びトリフルオロ酢酸（4mL）の混合物を、室温で1時間撹拌した。結果として生じる混合物を濃縮して、820mgの3-[2-フルオロ-4-(ピペリジン-4-イル)フェニル]ピペリジン-2,6-ジオントリフルオロ酢酸塩を黄色の固体として得た。MS（ESI）： m/z 388.14 [M+H]⁺。

40

ステップE：2-[1-(4-プロモフェニル)ピペリジン-4-イル]エタノール

【化272】

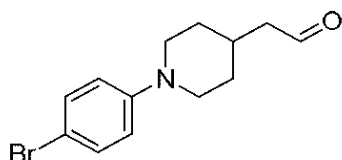


ジクロロメタン（300mL）及びトリエチルアミン（30mL）中の4-ピペリジンエ

50

タノール (5 . 0 0 g 、 3 8 . 6 m m o l) 、 4 - ブロモフェニルホウ酸 (9 . 3 3 g 、 4 6 . 4 m m o l) 、 及び酢酸銅 (I I) (9 . 1 4 g 、 5 0 . 3 m m o l) の溶液を、室温で16時間攪拌した。残留物を、37.3%酢酸エチル：石油エーテル)で粉碎して、3.8g(35%)の2-[1-(4-ブロモフェニル)ピペリジン-4-イル]エタノールを淡黄色の固体として得た。MS(ESI): m/z 283.06 [M+H]⁺。

【化273】



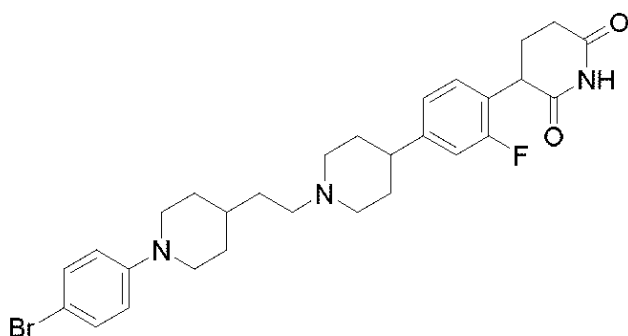
10

2-[1-(4-ブロモフェニル)ピペリジン-4-イル]エタノール (4 5 0 m g 、 1 . 5 8 m m o l) 、 アセトニトリル (4 0 m L) 、 及びIBX (6 7 0 m g 、 2 . 3 9 m m o l) の混合物を、80℃で2時間攪拌した。室温まで冷却した後、固体を濾別した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2:1の酢酸エチル：石油エーテル)による精製が、黄色の固体として320mg(72%)の2-[1-(4-ブロモフェニル)ピペリジン-4-イル]アセトアルデヒドをもたらした。MS(ESI): m/z 281.04 [M+H]⁺。

20

ステップG: 3-[4-(1-[2-[1-(4-ブロモフェニル)ピペリジン-4-イル]エチル]ピペリジン-4-イル)-2-フルオロフェニル]ピペリジン-2,6-ジオン

【化274】



30

3-[2-フルオロ-4-(ピペリジン-4-イル)シクロヘキシル]ピペリジン-2,6-ジオールトリフルオロ酢酸塩 (8 2 0 m g) 、 ジクロロメタン (5 0 m L) 、 メタノール (4 m L) 、 及びジイソプロピルエチルアミン (0 . 4 m L) の混合物を、1時間攪拌し、次いで、2-[1-(4-ブロモフェニル)ピペリジン-4-イル]アセトアルデヒド (3 2 0 m g) を添加した。酢酸 (0 . 1 m L) を、更に30分後に添加した。結果として生じる混合物を、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (2 1 0 m g) を添加の前に油浴中で30℃で4時間攪拌し、結果として生じる溶液を、30℃で更に14時間攪拌した。結果として生じる溶液をジクロロメタン (3 x 2 0 0 m L) で抽出し、有機層を組み合わせた。粗生成物を、フラッシュ逆相クロマトグラフィー (C 1 8 、 0 ~ 1 0 0 % アセトニトリル：(水中の0.05%重炭酸アンモニウム)) によって精製して、450mg(71%)の3-[4-(1-[2-[1-(4-ブロモフェニル)ピペリジン-4-イル]エチル]ピペリジン-4-イル)-2-フルオロフェニル]ピペリジン-2,6-ジオンを黄色の固体として得た。MS(ESI): m/z 555.19 [M+H]⁺。

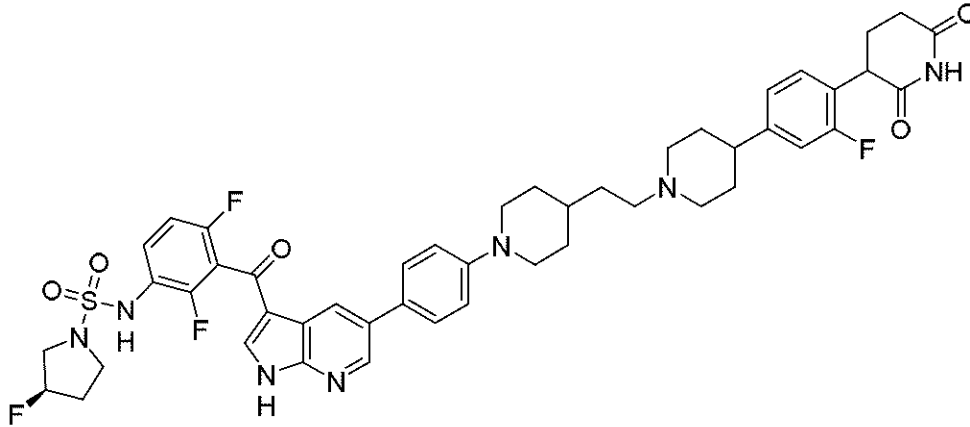
40

ステップH: (3R)-N-[3-(5-[4-[4-(2-[4-[4-(2,6-ジ

50

オキソピペリジン - 3 - イル) - 3 - フルオロフェニル] ピペリジン - 1 - イル] エチル) ピペリジン - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ピロロ[2, 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2, 4 - ジフルオロフェニル] - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド

【化 2 7 5】



10

3 - [4 - (1 - [2 - [1 - (4 - ブロモフェニル) ピペリジン - 4 - イル] エチル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - フルオロフェニル] ピペリジン - 2, 6 - ジオン (3 0 0 mg、0 . 5 3 9 mmol)、(3 R) - N - [2, 4 - ジフルオロ - 3 - [5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピロロ[2, 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] フェニル] - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド (4 4 5 mg、0 . 8 0 9 mmol)、ジクロロ[1, 1' - ビス(ジ - t - プチルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (I I) (7 0 mg、0 . 1 0 7 mmol)、フッ化セシウム (4 1 0 mg、2 . 6 9 mmol)、1, 4 - ジオキサン (1 0 mL)、及び水 (1 . 4 mL) の混合物を、1 0 0 で 2 時間 攪拌した。室温まで冷却した後、結果として生じる溶液をジクロロメタン (3 x 1 0 0 mL) で抽出し、有機層を組み合わせた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 : 1 7 のメタノール : ジクロロメタン)、次いで、フラッシュ逆相クロマトグラフィー (C 1 8、0 ~ 1 0 0 % アセトニトリル : (水中の 0 . 0 5 % 重炭酸アンモニウム)) による精製が、黄色の固体として 5 4 . 5 mg (1 1 %) の (3 R) - N - [3 - (5 - [4 - [4 - (2 - [4 - [4 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 3 - フルオロフェニル] ピペリジン - 1 - イル] エチル) ピペリジン - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ピロロ[2, 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2, 4 - ジフルオロフェニル] - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミドをもたらした。MS (ESI) : m / z 8 9 9 . 3 5 [M + H] + ; ¹H NMR (4 0 0 MHz、DMSO - d₆) 1 2 . 8 7 (b、1 H)、1 0 . 8 5 (s、1 H)、8 . 6 5 (s、1 H)、8 . 5 3 (s、1 H)、8 . 0 6 (s、1 H)、7 . 6 7 ~ 7 . 5 7 (m、3 H)、7 . 2 5 ~ 7 . 2 0 (m、2 H)、7 . 1 1 ~ 7 . 0 4 (m、4 H)、5 . 3 0 (d、J = 1 3 . 1 Hz、1 H)、4 . 0 2 ~ 3 . 9 9 (m、1 H)、3 . 8 0 ~ 3 . 7 6 (m、2 H)、3 . 4 2 ~ 3 . 3 7 (m、2 H)、3 . 0 6 ~ 3 . 0 4 (m、2 H)、2 . 7 5 ~ 2 . 7 0 (m、3 H)、2 . 4 5 (s、1 H)、2 . 2 2 ~ 2 . 1 4 (m、3 H)、2 . 1 4 ~ 1 . 9 4 (m、2 H)、1 . 8 2 ~ 1 . 7 9 (m、4 H)、1 . 7 3 ~ 1 . 5 9 (m、2 H)、1 . 5 1 ~ 1 . 4 1 (m、3 H)、1 . 3 9 ~ 1 . 2 1 (m、6 H)、1 . 1 6 ~ 1 . 1 1 (m、1 H)、0 . 8 4 ~ 0 . 8 2 (m、1 H)。

20

30

40

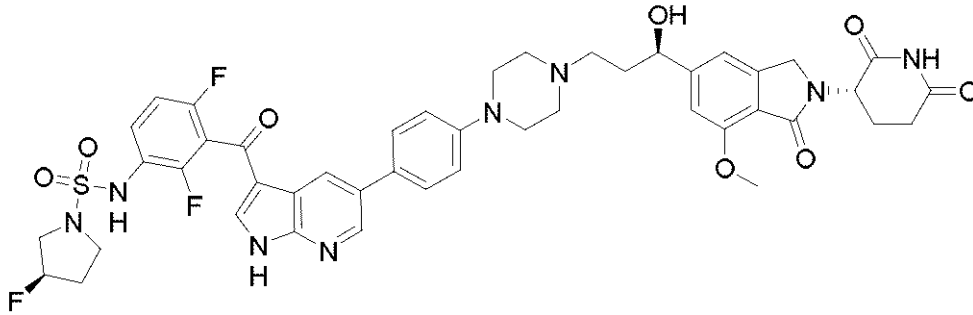
【0 2 7 7】

例示的な化合物 1 8 6 及び 1 8 7 の例示的な合成 : (3 R) - N - [3 - [5 - (4 - [4 - [(3 R) - 3 - [2 - [(3 S) - 2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル] - 7 - メトキシ - 1 - オキソ - 3 H - イソインドール - 5 - イル] - 3 - ヒドロキシプロピ

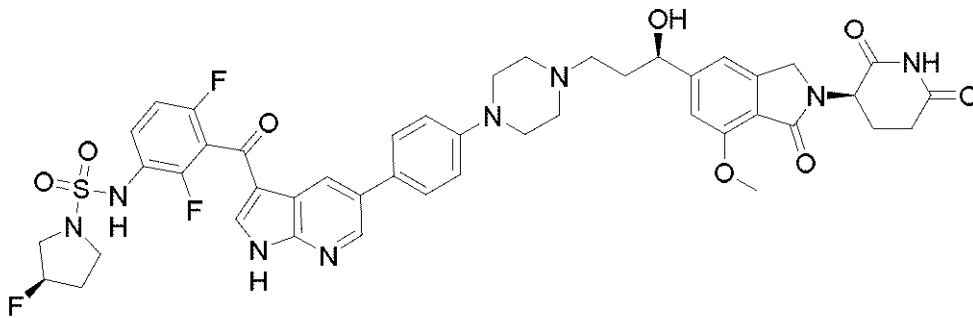
50

ル]ピペラジン-1-イル]フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド及び(3R)-N-[3-[5-(4-[4-[(3R)-3-[2-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-7-メトキシ-1-オキソ-3H-イソインドール-5-イル]-3-ヒドロキシプロピル]ピペラジン-1-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

【化276】



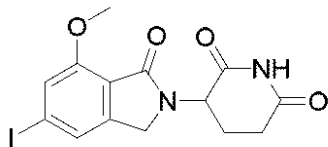
10



20

ステップA：3-(5-ヨード-1-オキソ-3H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

【化277】



30

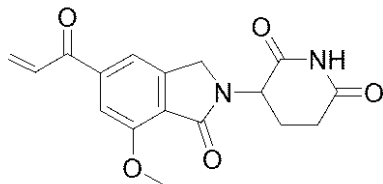
1,4-ジオキサン(15mL)中の3-(5-ブromo-1-オキソ-3H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(500mg、1.42mmol)、ヨウ化ナトリウム(466mg、3.1mmol)、ヨウ化銅(I)(58.9mg、0.31mmol)、及び(1R,2R)-N1,N2-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(88mg、0.62mmol)の溶液を、125で2.5時間撹拌した。反応混合物を、25まで冷却し、次いで、濃縮した。結果として生じる混合物を水(100mL)で希釈した。固体を濾過によって収集し、1:1の石油エーテル:酢酸エチル(2x30mL)で洗浄して、421.6mg(62%)の3-(5-ヨード-1-オキソ-3H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンを灰白色の固体として得た。MS(ESI):m/z 401.00[M+H]⁺。

40

ステップB：3-[7-メトキシ-1-オキソ-5-(プロブ-2-エノイル)-3H-イソインドール-2-イル]ピペリジン-2,6-ジオン

50

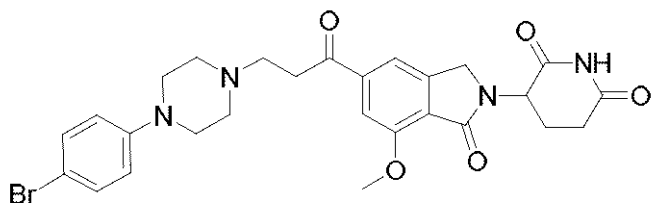
【化 2 7 8】



3 - (5 - ヨード - 7 - メトキシ - 1 - オキソ - 3 H - イソインドール - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (2 . 2 0 g 、 5 . 4 9 m m o l) 、 エテニルトリフルオ - 4 - ボランカリウム (9 6 0 m g 、 7 . 1 6 m m o l) 、 炭酸ナトリウム (7 5 9 m g 、 7 . 0 9 m m o l) 、 酢酸パラジウム (I I) (1 2 3 m g 、 0 . 5 4 8 m m o l) 、 トリフェニルホスフィン (4 3 2 m g 、 1 . 6 4 m m o l) 、 及び T H F (1 2 0 m L) の混合物を、一酸化炭素雰囲気 (5 気圧) 下で 8 0 で一晩攪拌した。固体を濾別し、結果として生じる混合物を濃縮して、2 . 7 g (4 1 %) の 3 - [7 - メトキシ - 1 - オキソ - 5 - (プロブ - 2 - エノイル) - 3 H - イソインドール - 2 - イル] ピペリジン - 2 , 6 - ジオンを褐色の固体として得た。MS (E S I) : m / z 3 2 8 . 9 5 [M + H] ⁺。
ステップ C : 3 - (5 - [3 - [4 - (4 - プロモフェニル) ピペラジン - 1 - イル] プロパノイル] - 7 - メトキシ - 1 - オキソ - 3 H - イソインドール - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン

10

【化 2 7 9】



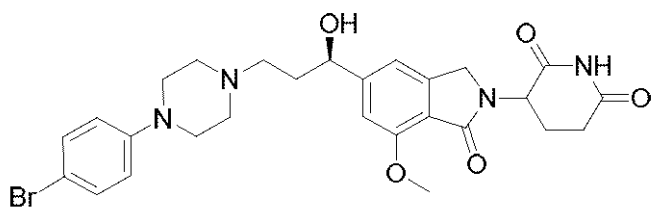
3 - [7 - メトキシ - 1 - オキソ - 5 - (プロブ - 2 - エノイル) - 3 H - イソインドール - 2 - イル] ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (1 . 2 2 g 、 2 . 6 0 m m o l) 、 ジクロロメタン (8 0 m L) 、 1 - (4 - プロモフェニル) ピペラジン (6 2 7 m g 、 2 . 6 0 m m o l) 、 トリエチルアミン (7 8 9 m g 、 7 . 8 0 m m o l) 、 N , N - ジメチルアミノピリジン (6 4 m g 、 0 . 5 2 m m o l) の混合物を、室温で 3 時間攪拌し、次いで、結果として生じる混合物を濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 : 1 0 のメタノール : ジクロロメタン) による精製が、褐色の固体として 5 8 6 m g (4 0 %) の 3 - (5 - [3 - [4 - (4 - プロモフェニル) ピペラジン - 1 - イル] プロパノイル] - 7 - メトキシ - 1 - オキソ - 3 H - イソインドール - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオンをもたらした。MS (E S I) : m / z 5 6 9 . 1 5 / 5 7 1 . 1 5 [M + H] ⁺。

30

ステップ D : 3 - [5 - [(1 R) - 3 - [4 - (4 - プロモフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 1 - ヒドロキシプロピル] - 7 - メトキシ - 1 - オキソ - 3 H - イソインドール - 2 - イル] ピペリジン - 2 , 6 - ジオン

40

【化 2 8 0】



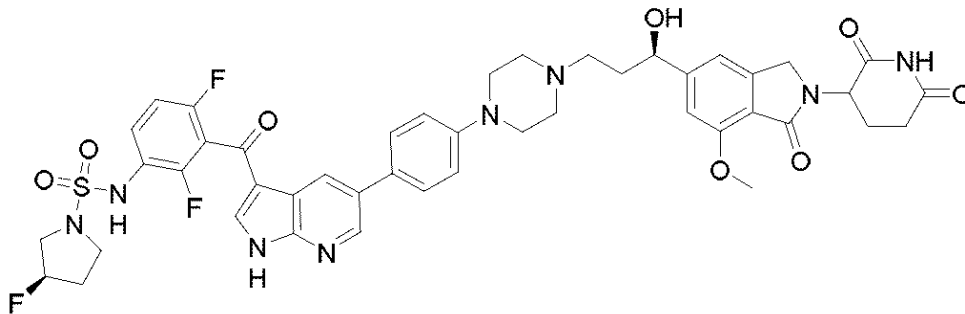
3 - (5 - [3 - [4 - (4 - プロモフェニル) ピペラジン - 1 - イル] プロパノイル]

50

- 7 - メトキシ - 1 - オキソ - 3 H - イソインドール - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (3 3 0 m g 、 0 . 5 7 9 m m o l) 、 及び T H F (1 0 m L) の混合物に、 (+) - D I P - C l (3 . 4 m L 、 T H F 中 の 1 . 7 M 、 5 . 7 9 m m o l) を - 6 0 で添加した。反応混合物を、 - 6 0 で 3 0 分間攪拌し、 2 0 まで加温させ、次いで、 5 0 で一晩攪拌した。次いで、反応物を、添加メタノール (1 0 m L) によってクエンチし、結果として生じる混合物を濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 : 1 0 のメタノール : ジクロロメタン) 、続いて、フラッシュ逆相カラムクロマトグラフィー (C 1 8 、 1 0 ~ 7 0 % アセトニトリル : 水) による精製が、白色の固体として 1 3 1 m g (4 0 %) の 3 - [5 - [(1 R) - 3 - [4 - (4 - プロモフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 1 - ヒドロキシプロピル] - 7 - メトキシ - 1 - オキソ - 3 H - イソインドール - 2 - イル] ピペリジン - 2 , 6 - ジオンをもたらした。MS (E S I) : m / z 5 7 1 . 2 0 、 5 7 3 . 2 0 [M + H] ⁺。

ステップ E : (3 R) - N - [3 - [5 - (4 - [4 - [(3 R) - 3 - [2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 7 - メトキシ - 1 - オキソ - 3 H - イソインドール - 5 - イル] - 3 - ヒドロキシプロピル] ピペラジン - 1 - イル] フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロフェニル] - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド

【化 2 8 1】

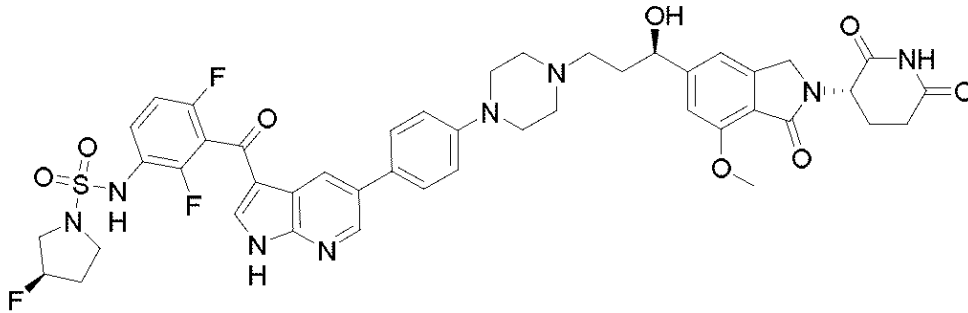


3 - [5 - [(1 R) - 3 - [4 - (4 - プロモフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 1 - ヒドロキシプロピル] - 7 - メトキシ - 1 - オキソ - 3 H - イソインドール - 2 - イル] ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (1 7 0 m g 、 0 . 2 9 7 m m o l) 、 (3 R) - N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] フェニル] - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド (2 4 5 . 5 m g 、 0 . 4 4 6 m m o l) 、 フッ化セシウム (2 2 6 m g 、 1 . 4 8 m m o l) 、 ジクロロ [1 , 1 ' - ビス (ジ - t - ブチルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (I I) (3 8 . 7 m g 、 0 . 0 6 0 m m o l) 、 1 , 4 - ジオキサン (1 4 m L) 、 及び水 (2 m L) の混合物を、 1 0 0 で 2 時間攪拌した。反応混合物を冷却し、次いで、水 (1 0 0 m L) の添加によってクエンチした。結果として生じる溶液をジクロロメタン (3 x 1 0 0 m L) で抽出し、ブライン (2 0 m L) で洗浄し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 : 1 0 のメタノール : ジクロロメタン) による精製が、固体として 7 1 m g (2 6 %) の (3 R) - N - [3 - [5 - (4 - (4 - [(3 R) - 3 - [2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 7 - メトキシ - 1 - オキソ - 3 H - イソインドール - 5 - イル] - 3 - ヒドロキシプロピル] ピペラジン - 1 - イル] フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロフェニル] - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミドをもたらした。MS (E S I) : m / z 9 1 5 . 3 5 [M + H] ⁺。

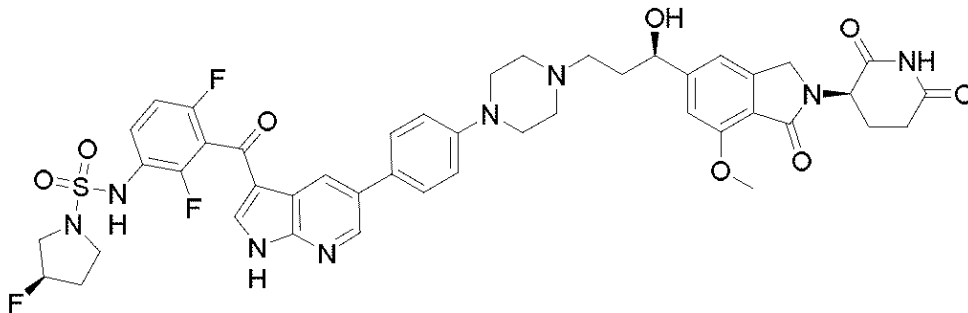
ステップ F : (3 R) - N - [3 - [5 - (4 - [4 - [(3 R) - 3 - [2 - [(3 S) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル] - 7 - メトキシ - 1 - オキソ - 3 H - イソインドール - 5 - イル] - 3 - ヒドロキシプロピル] ピペラジン - 1 - イル] フェニル)

- 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロフェニル] - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド (3 R) - N - [3 - [5 - (4 - [4 - [(3 R) - 3 - [2 - [(3 R) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル] - 7 - メトキシ - 1 - オキソ - 3 H - イソインドール - 5 - イル] - 3 - ヒドロキシプロピル] ピペラジン - 1 - イル] フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロフェニル] - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド

【化 2 8 2】



10



20

(3 R) - N - [3 - [5 - (4 - [4 - [(3 R) - 3 - [2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 7 - メトキシ - 1 - オキソ - 3 H - イソインドール - 5 - イル] - 3 - ヒドロキシプロピル] ピペラジン - 1 - イル] フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロフェニル] - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド (71 mg) を、キラル分取 HPLC (CHIRALPAK IA、70%ジクロロメタン) によって分離し、17.9 mg (25%) の (3 R) - N - [3 - [5 - (4 - [4 - [(3 R) - 3 - [2 - [(3 S) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル] - 7 - メトキシ - 1 - オキソ - 3 H - イソインドール - 5 - イル] - 3 - ヒドロキシプロピル] ピペラジン - 1 - イル] フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロフェニル] - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド (暫定的に割り当てられた絶対立体化学) を淡黄色の固体として得た。MS (ESI) : m / z 915.30 [M + H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz、DMSO - d₆ + CDCl₃) 12.54 (s、1 H)、10.86 (s、1 H)、9.61 (s、1 H)、8.59 (s、1 H)、8.53 (s、1 H)、7.66 (s、1 H)、7.59 ~ 7.53 (m、3 H)、7.03 ~ 6.96 (m、5 H)、5.20 (d、J = 13.2 Hz、1 H)、5.12 ~ 5.01 (m、1 H)、4.28 (s、2 H)、3.90 (s、3 H)、3.51 ~ 3.45 (m、4 H)、3.67 ~ 3.33 (m、2 H)、2.79 ~ 2.67 (m、4 H)、2.30 ~ 2.19 (m、1 H)、2.17 ~ 2.03 (m、3 H)、2.02 ~ 1.95 (m、2 H)、1.35 ~ 1.34 (m、1 H)、1.33 ~ 1.31 (m、3 H)、1.01 ~ 0.99 (m、1 H)、0.81 ~ 0.79 (m、3 H)。

30

40

また、15.6 mg (22%) の (3 R) - N - [3 - [5 - (4 - [4 - [(3 R) - 3 - [2 - [(3 R) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル] - 7 - メトキシ - 1 -

50

オキソ - 3 H - イソインドール - 5 - イル] - 3 - ヒドロキシプロピル] ピペラジン - 1 - イル] フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロフェニル] - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド (暫定的に割り当てられた絶対立体化学) も淡黄色の固体として得られた。MS (ESI) : m / z 915 . 30 [M + H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz , DMSO - d₆ + CDCl₃ , ppm) 12 . 54 (s , 1 H) , 10 . 90 (s , 1 H) , 9 . 61 (s , 1 H) , 8 . 57 ~ 8 . 534 (m , 2 H) , 7 . 66 (s , 1 H) , 7 . 59 ~ 7 . 53 (m , 3 H) , 7 . 03 ~ 6 . 96 (m , 5 H) , 5 . 20 (d , J = 13 . 2 Hz , 1 H) , 5 . 12 ~ 5 . 01 (m , 1 H) , 4 . 28 (s , 2 H) , 3 . 90 (s , 3 H) , 3 . 51 ~ 3 . 45 (m , 4 H) , 3 . 67 ~ 3 . 33 (m , 2 H) , 2 . 81 ~ 2 . 67 (m , 6 H) , 2 . 30 ~ 1 . 95 (m , 6 H) , 1 . 35 ~ 1 . 34 (m , 1 H) , 1 . 53 ~ 1 . 41 (m , 1 H) , 1 . 33 ~ 1 . 31 (m , 1 H) , 1 . 01 ~ 0 . 99 (m , 1 H) , 0 . 81 ~ 0 . 79 (m , 2 H) 。

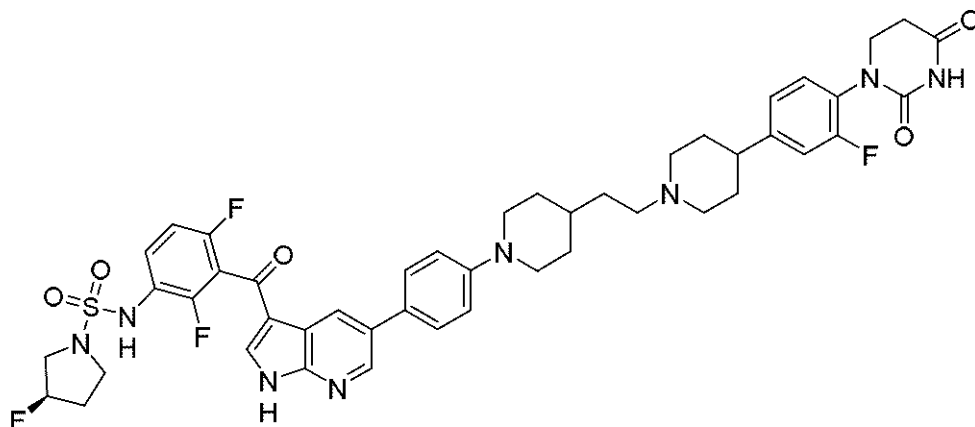
10

【 0 2 7 8 】

例示的な化合物 199 の例示的な合成 : (3 R) - N - [3 - (5 - [4 - [4 - (2 - [4 - [4 - (2 , 4 - ジオキソ - 1 , 3 - ジアジナン - 1 - イル) - 3 - フルオロフェニル] ピペリジン - 1 - イル] エチル) ピペリジン - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル] - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド

【 化 2 8 3 】

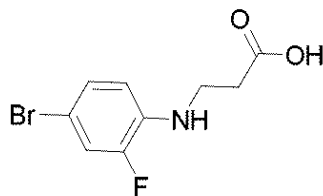
20



30

ステップ A : 3 - [(4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) アミノ] プロパン酸

【 化 2 8 4 】



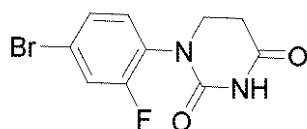
40

4 - ブロモ - 2 - フルオロアニリン (1 g , 5 . 263 mmol) , アクリル酸 (0 . 4 mL) , 酢酸 (2 mL) , 及び水 (8 mL) の混合物を、100 で6時間攪拌した。結果として生じる混合物を濃縮した。次いで、反応物を水 (100 mL) の添加によってクエンチした。混合物をジクロロメタン (3 x 50 mL) で抽出し、水層を組み合わせた。溶液の pH を 1.2 M 含水塩酸で 1 に調整した。結果として生じる溶液をジクロロメタン (3 x 50 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、濃縮して、0.536 g (39%) の 3 - [(4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) アミノ] プロパン酸を固体として得た。MS (ESI) : m / z 262 . 05 [M + H] ⁺ 。

50

ステップ B : 1 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - ジアジナン - 2 , 4 - ジオン

【化 2 8 5】

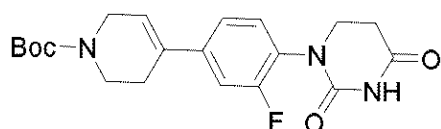


【 0 2 7 9】

3 - [(4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) アミノ] プロパン酸 (3 . 6 0 g 、 1 3 . 7 m m o l) 、 尿 素 (2 . 0 7 g 、 3 4 . 4 m m o l) 、 及 び 酢 酸 (3 6 m L) の 混 合 物 を 、 1 0 0 で 一 晩 攪 拌 し た 。 結 果 と し て 生 じ る 溶 液 を 酢 酸 エ チ ル (3 × 5 0 m L) で 抽 出 し 、 有 機 層 を 組 み 合 わ せ た 。 シ リ カ ゲ ル カ ラ ム ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー (1 0 0 % 酢 酸 エ チ ル) に よ る 精 製 が 、 白 色 の 固 体 と し て 1 . 7 4 g (4 4 %) の 1 - (4 - ブ ロ モ - 2 - フ ル オ ロ フェ ニ ル) - 1 , 3 - ジ ア ジ ナ ン - 2 , 4 - ジ オ ン を も た ら し た 。 M S (E S I) : m / z 2 8 6 . 9 5 [M + H] ⁺。

ステップ C : 4 - [4 - (2 , 4 - ジ オ キ ソ - 1 , 3 - ジ ア ジ ナ ン - 1 - イ ル) - 3 - フ ル オ ロ フェ ニ ル] - 3 , 6 - ジ ヒ ド ロ - 2 H - ピ リ ジ ン - 1 - カ ル ボ ン 酸 t e r t - ブ チ ル

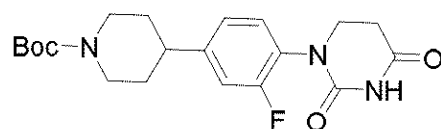
【化 2 8 6】



1 - (4 - ブ ロ モ - 2 - フ ル オ ロ フェ ニ ル) - 1 , 3 - ジ ア ジ ナ ン - 2 , 4 - ジ オ ン (5 1 4 m g 、 1 . 7 9 m m o l) 、 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テ ト ラ メ チ ル - 1 , 3 , 2 - ジ オ キ サ ボ ロ ラ ン - 2 - イ ル) - 3 , 6 - ジ ヒ ド ロ - 2 H - ピ リ ジ ン - 1 - カ ル ボ ン 酸 t e r t - ブ チ ル (8 3 0 m g 、 2 . 6 8 m m o l) 、 ジ ク ロ ロ [1 , 1 ' - ビ ス (ジ - t - ブ チ ル ホ ス フ ィ ノ) フェ ロ セ ン] パ ラ ジ ウ ム (I I) (2 3 3 m g 、 0 . 3 5 8 m m o l) 、 フ ッ 化 セ シ ウ ム (8 1 6 m g 、 5 . 3 7 m m o l) 、 1 , 4 - ジ オ キ サ ン (9 m L) 、 及 び 水 (1 m L) の 混 合 物 を 、 9 5 で 1 . 5 時 間 攪 拌 し た 。 混 合 物 を 濃 縮 し た 。 シ リ カ ゲ ル カ ラ ム ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー (5 : 9 5 の メ タ ノ ール : ジ ク ロ ロ メ タ ン) に よ る 精 製 が 、 黄 色 の 固 体 と し て 5 5 0 m g (7 9 %) の 4 - [4 - (2 , 4 - ジ オ キ ソ - 1 , 3 - ジ ア ジ ナ ン - 1 - イ ル) - 3 - フ ル オ ロ フェ ニ ル] - 3 , 6 - ジ ヒ ド ロ - 2 H - ピ リ ジ ン - 1 - カ ル ボ ン 酸 t e r t - ブ チ ル を も た ら し た 。 M S (E S I) : m / z 3 3 4 . 0 5 [M + H] ⁺。

ステップ D : 4 - [4 - (2 , 4 - ジ オ キ ソ - 1 , 3 - ジ ア ジ ナ ン - 1 - イ ル) - 3 - フ ル オ ロ フェ ニ ル] ピ ペ リ ジ ン - 1 - カ ル ボ ン 酸 t e r t - ブ チ ル

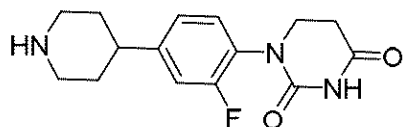
【化 2 8 7】



4 - [4 - (2 , 4 - ジ オ キ ソ - 1 , 3 - ジ ア ジ ナ ン - 1 - イ ル) - 3 - フ ル オ ロ フェ ニ ル] - 3 , 6 - ジ ヒ ド ロ - 2 H - ピ リ ジ ン - 1 - カ ル ボ ン 酸 t e r t - ブ チ ル (1 . 0 8 g 、 2 . 7 7 m m o l) 、 酢 酸 エ チ ル (1 5 0 m L) 、 メ タ ノ ール (3 0 m L) 、 パ ラ ジ ウ ム 炭 素 (0 . 3 0 g 、 2 . 8 m m o l) の 混 合 物 を 排 出 し 、 水 素 で 洗 い 流 し 、 次 い で 、

水素のバルーン下で室温で16時間水素化した。次いで、混合物を、セライトパッドを通して濾過し、濃縮して、1g(92%)の4-[4-(2,4-ジオキソ-1,3-ジアジナン-1-イル)-3-フルオロフェニル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを黄色の固体として得た。MS(ESI):m/z 336.20[M+H]⁺。
ステップE:1-[2-フルオロ-4-(ピペリジン-4-イル)フェニル]-1,3-ジアジナン-2,4-ジオン塩酸塩

【化288】



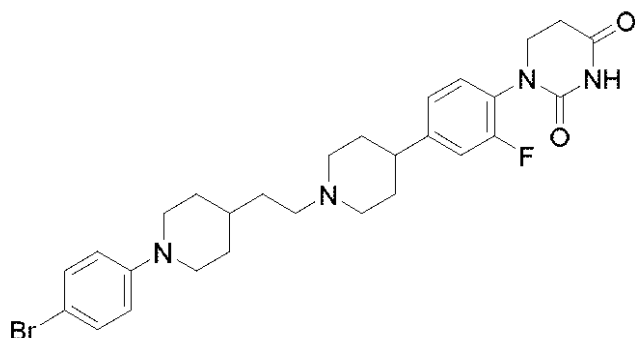
10

ジクロロメタン(15mL)中の4-[4-(2,4-ジオキソ-1,3-ジアジナン-1-イル)-3-フルオロフェニル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.00g、2.555mmol)及びトリフルオロ酢酸(5mL)の溶液を、室温で2時間攪拌した。結果として生じる混合物を濃縮して、0.836g(99%)の1-[2-フルオロ-4-(ピペリジン-4-イル)フェニル]-1,3-ジアジナン-2,4-ジオン塩酸塩を黄色の油として得た。

ステップF:1-[4-(1-[2-[1-(4-プロモフェニル)ピペリジン-4-イル]エチル]ピペリジン-4-イル)-2-フルオロフェニル]-1,3-ジアジナン-2,4-ジオン

20

【化289】



30

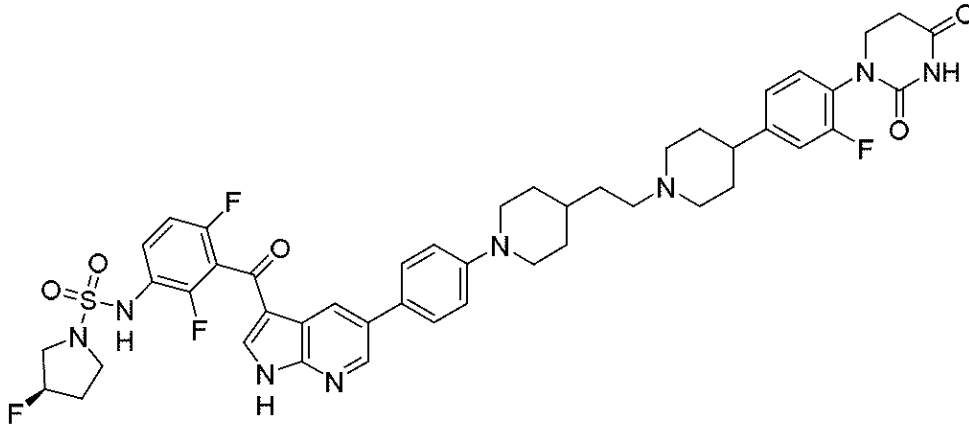
ジクロロメタン(200mL)中の1-[2-フルオロ-4-(ピペリジン-4-イル)フェニル]-1,3-ジアジナン-2,4-ジオン塩酸塩(609mg、0.128mmol)、2-[1-(4-プロモフェニル)ピペリジン-4-イル]アセトアルデヒド(552mg、0.106mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(4mL)、及びメタノール(6mL)の溶液に、酢酸(3mL)を添加し、pHを6にした。次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(271mg)をバッチで添加した。結果として生じる溶液を35で一晩攪拌した。混合物を水(3x50mL)で洗浄し、次いで、濃縮した。フラッシュ逆相クロマトグラフィー(0~30%アセトニトリル:(水中の重炭酸アンモニウム))による精製が、黄色の固体として300mg(27%)の1-[4-(1-[2-[1-(4-プロモフェニル)ピペリジン-4-イル]エチル]ピペリジン-4-イル)-2-フルオロフェニル]-1,3-ジアジナン-2,4-ジオンをもたらした。MS(ESI):m/z 557.15、559.15[M+H]⁺。

40

ステップG:(3R)-N-[3-(5-[4-[4-(2-[4-[4-(2,4-ジオキソ-1,3-ジアジナン-1-イル)-3-フルオロフェニル]ピペリジン-1-イル]エチル)ピペリジン-1-イル]フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

50

【化 2 9 0】



10

1 - [4 - (1 - [2 - [1 - (4 - ブロモフェニル) ピペリジン - 4 - イル] エチル]
 ピペリジン - 4 - イル) - 2 - フルオロフェニル] - 1 , 3 - ジアジナン - 2 , 4 - ジオ
 オン (2 0 0 m g 、 0 . 3 5 9 m m o l) 、 (3 R) - N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [
 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1
 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] フェニル] - 3 - フルオロピロリ
 ジン - 1 - スルホンアミド (2 9 6 m g 、 0 . 5 3 8 m m o l) 、 ジクロロ [1 , 1 ' -
 ビス (ジ - t - プチルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (I I) (4 6 . 7 m g 、 0
 . 0 7 2 m m o l) 、 フッ化セシウム (1 6 3 m g 、 1 . 0 7 m m o l) 、 1 , 4 - ジオ
 キサン (1 5 m L) 、 及び水 (2 m L) の混合物を、95 で1.5時間攪拌した。結果
 として生じる混合物を濃縮した。フラッシュ逆相クロマトグラフィー (C 1 8 、 0 ~ 4 0
 % アセトニトリル : (水中の 1 0 m M 炭酸アンモニウム)) による精製が、黄色の固体と
 して 6 2 . 6 m g (1 9 %) の (3 R) - N - [3 - (5 - [4 - [4 - (2 - [4 - [
 4 - (2 , 4 - ジオキソ - 1 , 3 - ジアジナン - 1 - イル) - 3 - フルオロフェニル] ピ
 ペリジン - 1 - イル] エチル) ピペリジン - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ピロロ [2 ,
 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル] - 3 - フルオロピ
 ロリジン - 1 - スルホンアミドをもたらした。MS (ESI) : m / z 9 0 1 . 5 5 [3 0
 M + H] ⁺ ; ¹H NMR (4 0 0 M H z 、 DMSO - d ₆) : 1 2 . 9 1 (b 、 1 H)
) 、 1 0 . 4 7 (s 、 1 H) 、 8 . 6 6 (d 、 J = 2 . 2 H z 、 1 H) 、 8 . 5 4 (s 、
 1 H) 、 8 . 0 8 (s 、 1 H) 、 7 . 7 2 ~ 7 . 5 3 (m 、 3 H) 、 7 . 4 2 ~ 7 . 0 0
 (m 、 7 H) 、 5 . 3 1 (d 、 J = 1 3 . 2 H z 、 1 H) 、 3 . 8 0 ~ 3 . 7 7 (m 、 2
 H) 、 3 . 7 1 ~ 3 . 7 0 (m 、 2 H) 、 3 . 4 9 ~ 3 . 7 8 (m 、 1 H) 、 3 . 2 9 ~
 3 . 2 6 (m 、 1 H) 、 3 . 1 1 (d 、 J = 1 1 . 0 H z 、 2 H) 、 2 . 7 9 ~ 2 . 6 5
 (m 、 4 H) 、 2 . 5 8 ~ 2 . 5 5 (m 、 1 H) 、 2 . 2 8 ~ 2 . 0 5 (m 、 4 H) 、 1
 . 9 9 ~ 1 . 9 8 (m 、 1 H) 、 1 . 8 8 ~ 1 . 7 6 (m 、 4 H) 、 1 . 7 6 ~ 1 . 6 2
 (m 、 3 H) 、 1 . 5 0 ~ 1 . 4 9 (m 、 3 H) 、 1 . 3 8 ~ 1 . 1 0 (m 、 4 H) 。

20

30

40

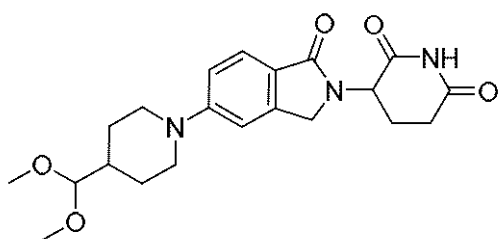
【 0 2 8 0】

例示的な化合物 2 0 1 の例示的な合成 : (3 R) - N - (3 - { 5 - [2 - (1 - { 4
 - [(1 - { 2 - [(3 S) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル] - 1 - オキソ -
 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 5 - イル } ピペリジン - 4 - イル) メチル]
 ピペラジン - 1 - イル } シクロプロピル) ピリミジン - 5 - イル] - 1 H - ピロロ [2 ,
 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル } - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - フルオロピ
 ロリジン - 1 - スルホンアミド (化合物 2 0 1)

50

ー (0% ~ 15% 酢酸エチル : 石油エーテル) による残留物の精製、次いで、1 : 10 の酢酸エチル : 石油エーテル (300 mL) を用いた粉碎が、淡黄色の固体として 4 - [4 - (ジメトキシメチル) - 1 - ピペリジル] - 2 - ホルミル - 安息香酸メチル (22 g、49%) をもたらした。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 10.74 (s、1H)、7.90 (d、J = 8.8 Hz、1H)、7.33 (d、J = 2.8 Hz、1H)、7.00 (dd、J = 2.8、8.8 Hz、1H)、4.06 (d、J = 6.4 Hz、1H)、3.96 (d、J = 12.8 Hz、2H)、3.91 (s、3H)、3.38 (s、6H)、2.93 ~ 2.82 (m、2H)、1.86 (d、J = 10.0 Hz、3H)、1.46 ~ 1.35 (m、2H)。

ステップC : 3 - [5 - [4 - (ジメトキシメチル) - 1 - ピペリジル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル] ピペリジン - 2 , 6 - ジオン
【化294】



メタノール (400 mL) 中の 3 - アミノピペリジン - 2 , 6 - ジオン塩酸塩 (12.11 g、73.59 mmol) の溶液に、酢酸ナトリウム (10.98 g、133.8 mmol) を添加した。混合物を 15 で 10 分間攪拌した。次いで、酢酸 (40.18 g、669.0 mmol) 及び 4 - [4 - (ジメトキシメチル) - 1 - ピペリジル] - 2 - ホルミル - 安息香酸メチル (21.5 g、66.9 mmol) を添加した。混合物を 15 で 20 分間攪拌した。次いで、混合物に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (8.41 g、134 mmol) を混合物に添加した。反応物を 35 で 11.5 時間攪拌した。混合物を、氷水 (1000 mL) に注いで、飽和含水重炭酸ナトリウムの添加によって pH 8 に調整した。混合物を 15 で 10 分間攪拌した。混合物を濾過し、濾過ケーキを水 (200 mL) 及びアセトニトリル (2 x 200 mL) で洗浄した。濾過ケーキを酢酸エチル (100 mL) で粉碎して、3 - [5 - [4 - (ジメトキシメチル) - 1 - ピペリジル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル] ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (20 g、73%) を淡黄色の固体として得た。MS (ESI) : m/z 402.2 [M + H]⁺; ¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 10.93 (s、1H)、7.49 (d、J = 8.4 Hz、1H)、7.07 ~ 7.00 (m、2H)、5.04 (dd、J = 5.2、13.2 Hz、1H)、4.35 ~ 4.25 (m、1H)、4.24 ~ 4.14 (m、1H)、4.07 (d、J = 6.8 Hz、1H)、3.89 (d、J = 12.8 Hz、2H)、3.27 (s、6H)、2.94 ~ 2.85 (m、1H)、2.83 ~ 2.72 (m、2H)、2.63 ~ 2.54 (m、1H)、2.36 (dq、J = 4.4、13.2 Hz、1H)、2.00 ~ 1.91 (m、1H)、1.80 (dtd、J = 3.6、7.6、15.2 Hz、1H)、1.70 (d、J = 12.8 Hz、2H)、1.30 (dq、J = 3.6、12.4 Hz、2H)。

ステップD : (3R) - 3 - [5 - [4 - (ジメトキシメチル) - 1 - ピペリジル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル] ピペリジン - 2 , 6 - ジオン及び (3S) - 3 - [5 - [4 - (ジメトキシメチル) - 1 - ピペリジル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル] ピペリジン - 2 , 6 - ジオン

10

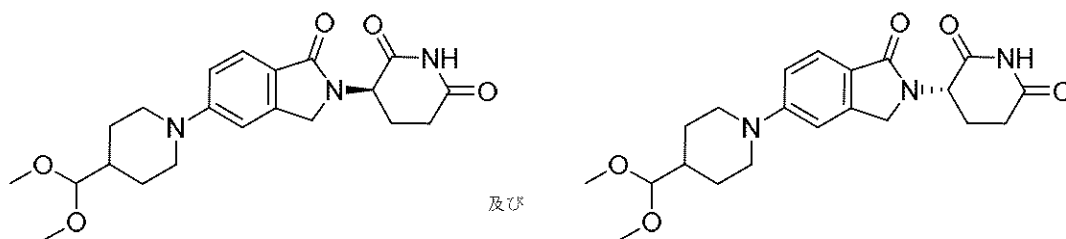
20

30

40

50

【化 2 9 5】

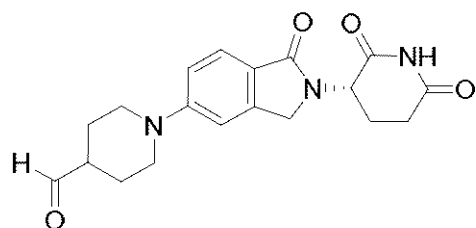


3 - [5 - [4 - (ジメトキシメチル) - 1 - ピペリジル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル] ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (13 g、32.38 mmol) を、分取超臨界流体クロマトグラフィー (REGIS (s , s) WHELK - O 1、55% イソプロパノール : CO₂) によって分離して、淡黄色の固体として (3 R) - 3 - [5 - [4 - (ジメトキシメチル) - 1 - ピペリジル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル] ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (6 g、92%) 及び淡黄色の固体として (3 S) - 3 - [5 - [4 - (ジメトキシメチル) - 1 - ピペリジル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル] ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (6.2 g、94%) を得た。

ステップ E : 3 - [5 - [4 - (ジメトキシメチル) - 1 - ピペリジル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン

10

【化 2 9 6】



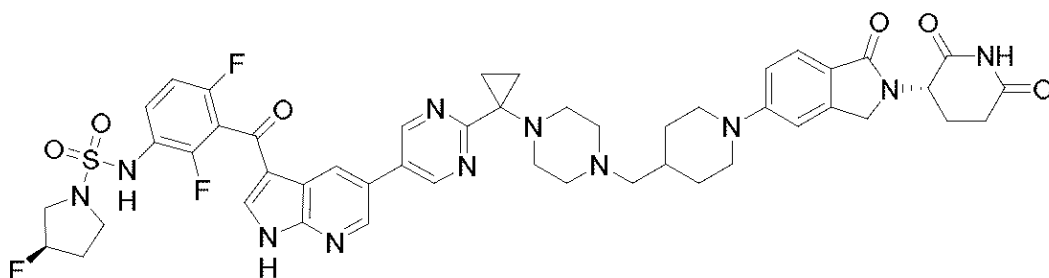
ジクロロメタン (60 mL) 中の (3 S) - 3 - [5 - [4 - (ジメトキシメチル) - 1 - ピペリジル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル] ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (6.1 g、15.2 mmol) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (27.72 g、243.1 mmol) を添加した。反応物を、30 で 1 時間攪拌し、濃縮し、1 - [2 - [(3 S) - 2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] ピペリジン - 4 - カルバルデヒド (5.3 g、98%) を得て、これを更に精製することなく次のステップで使用した。

30

ステップ F : (3 R) - N - [3 - [5 - [2 - [1 - [4 - [[1 - [2 - [(3 S) - 2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] - 4 - ピペリジル] メチル] ピペラジン - 1 - イル] シクロプロピル] ピリミジン - 5 - イル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - スルホンアミド

40

【化 2 9 7】



50

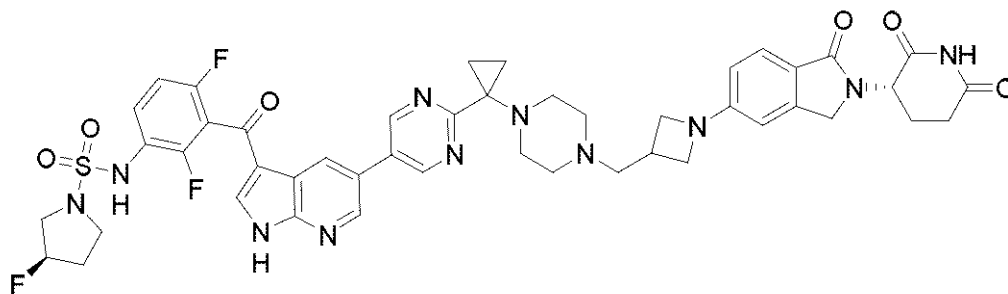
ジクロロメタン (50 mL) 及びイソプロパノール (50 mL) 中の (3R) - N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [5 - [2 - (1 - ピペラジン - 1 - イルシクロプロピル) ピリミジン - 5 - イル] - 1H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] フェニル] - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - スルホンアミド塩酸塩 (7 . 9 1 g 、 1 1 . 9 mmol) の溶液に、4 - メチルモルホリン (4 5 . 2 5 g 、 4 4 7 . 4 mmol) を添加した。混合物を、15 で10分間攪拌した。次いで、1 - [2 - [(3S) - 2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] ピペリジン - 4 - カルバルデヒド (5 . 3 g 、 1 4 . 9 mmol) を混合物に添加した。混合物を15 で20分間攪拌した。次いで、混合物に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (1 . 8 7 g 、 2 9 . 8 mmol) を混合物に添加した。反応物を15 で0.5時間攪拌した。混合物を、飽和含水塩化ナトリウム (3 0 0 mL) で希釈し、飽和含水重炭酸ナトリウムの添加によってpH 8に調整した。混合物をテトラヒドロフラン (4 x 1 0 0 mL) で抽出した。組み合わせた有機画分を、飽和含水塩化ナトリウム (3 x 2 0 0 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。分取HPLC (Phenomenex Luna C18、25% ~ 50%のアセトニトリル : (水中の0.225%ギ酸))、次いで、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (0% ~ 8%メタノール : ジクロロメタン) による残留物の精製が、淡黄色の固体として (3R) - N - [3 - [5 - [2 - [1 - [4 - [[1 - [2 - [(3S) - 2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] - 4 - ピペリジル] メチル] ピペラジン - 1 - イル] シクロプロピル] ピリミジン - 5 - イル] - 1H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - スルホンアミド (4 . 5 g 、 3 0 %) をもたらした。

分取超臨界流体クロマトグラフィー (REGIS (S , S) WHEELK - O 1、60% (イソプロパノール中の0.1% NH₄OH) : CO₂) による更なる精製が、灰白色の固体として (3R) - N - [3 - [5 - [2 - [1 - [4 - [[1 - [2 - [(3S) - 2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] - 4 - ピペリジル] メチル] ピペラジン - 1 - イル] シクロプロピル] ピリミジン - 5 - イル] - 1H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - スルホンアミド (3 . 9 g 、 8 5 %) をもたらした。MS (ESI) : m / z 966 . 3 [M] ⁺ ; ¹H NMR (4 0 0 MHz、DM SO - d₆) 13 . 0 8 (s、1H)、10 . 9 3 (s、1H)、9 . 8 1 (s、1H)、9 . 0 9 (s、2H)、8 . 7 6 (d、J = 2 . 2 Hz、1H)、8 . 6 9 (s、1H)、8 . 1 7 (s、1H)、7 . 6 3 (dt、J = 6 . 0、9 . 2 Hz、1H)、7 . 5 0 (d、J = 9 . 2 Hz、1H)、7 . 3 3 ~ 7 . 2 3 (m、1H)、7 . 0 9 ~ 6 . 9 9 (m、2H)、5 . 4 0 ~ 5 . 2 1 (m、1H)、5 . 0 4 (dd、J = 5 . 2、1 3 . 2 Hz、1H)、4 . 3 6 ~ 4 . 2 8 (m、1H)、4 . 2 3 ~ 4 . 1 5 (m、1H)、3 . 8 8 (d、J = 1 2 . 8 Hz、2H)、3 . 5 1 ~ 3 . 4 7 (m、1H)、3 . 4 4 ~ 3 . 3 6 (m、2H)、3 . 3 1 ~ 3 . 2 6 (m、2H)、3 . 2 5 ~ 3 . 1 4 (m、3H)、2 . 9 7 ~ 2 . 8 6 (m、1H)、2 . 8 6 ~ 2 . 7 8 (m、2H)、2 . 6 3 ~ 2 . 5 1 (m、2H)、2 . 4 3 ~ 2 . 2 9 (m、4H)、2 . 2 4 ~ 2 . 0 9 (m、3H)、2 . 0 6 ~ 1 . 9 1 (m、2H)、1 . 8 6 ~ 1 . 7 2 (m、3H)、1 . 4 4 ~ 1 . 3 4 (m、2H)、1 . 2 7 ~ 1 . 1 4 (m、2H)、1 . 1 4 ~ 1 . 0 6 (m、2H)。

【 0 2 8 1 】

例示的な化合物 2 0 2 の例示的な合成 : (3R) - N - (3 - { 5 - [2 - (1 - { 4 - [(1 - { 2 - [(3S) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル] - 1 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 5 - イル } アゼチジン - 3 - イル) メチル] ピペラジン - 1 - イル } シクロプロピル) ピリミジン - 5 - イル] - 1H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル } - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド (化合物 2 0 2)

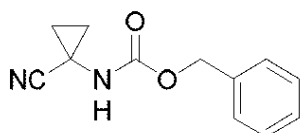
【化 2 9 8】



10

ステップ A : N - (1 - シアノシクロプロピル) カルバミン酸ベンジル

【化 2 9 9】



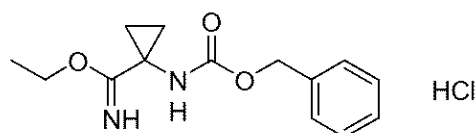
テトラヒドロフラン (1 . 5 L) 及び水 (1 L) 中の 1 - アミノシクロプロパンカルボニトリル塩酸塩 (2 0 5 g 、 1 . 7 3 m o l) 及び重炭酸ナトリウム (2 9 0 g 、 3 . 4 6 m o l) の溶液に、クロロギ酸ベンジル (3 3 4 g 、 1 . 9 0 m o l) を添加した。反応物を 2 5 で 1 2 時間攪拌した。混合物を水 (1 . 5 L) で希釈し、酢酸エチル (3 × 1 L) で抽出した。組み合わせた有機画分を、飽和含水塩化ナトリウム (3 × 1 L) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。1 : 5 の酢酸エチル : 石油エーテルを用いた残留物の粉碎が、白色の固体として N - (1 - シアノシクロプロピル) カルバミン酸ベンジル (3 6 0 g 、 9 6 %) をもたらした。¹H NMR (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 8 . 5 0 ~ 8 . 2 7 (m 、 1 H) 、 7 . 5 4 ~ 7 . 1 5 (m 、 5 H) 、 5 . 2 6 ~ 4 . 8 9 (m 、 2 H) 、 1 . 5 1 ~ 1 . 4 2 (m 、 2 H) 、 1 . 2 2 ~ 1 . 1 2 (m 、 2 H) 。

20

ステップ B : メチル 1 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) シクロプロパンカルボキシイミデート

30

【化 3 0 0】



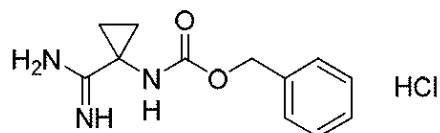
メタノール (5 0 m L) 中の 4 M 塩酸中の N - (1 - シアノシクロプロピル) カルバミン酸ベンジル (5 . 0 g 、 2 3 . 1 m m o l) の溶液を、2 5 で 1 2 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、白色の固体としてメチル 1 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) シクロプロパンカルボキシイミデート塩酸塩 (6 . 4 g 、 9 7 %) を得て、これを更に精製することなく次のステップで使用した。¹H NMR (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 1 1 . 8 3 ~ 1 0 . 8 5 (m 、 2 H) 、 8 . 3 6 (s 、 1 H) 、 7 . 4 1 ~ 7 . 3 4 (m 、 5 H) 、 5 . 1 3 ~ 5 . 0 1 (m 、 2 H) 、 4 . 1 9 ~ 3 . 9 6 (m 、 3 H) 、 1 . 7 4 ~ 1 . 6 4 (m 、 2 H) 、 1 . 4 5 ~ 1 . 3 6 (m 、 2 H) 。

40

ステップ C : N - (1 - カルバムイミドイルシクロプロピル) カルバミン酸ベンジル

50

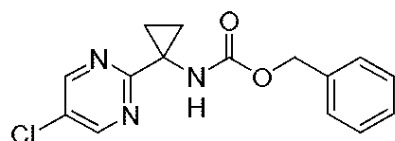
【化 3 0 1】



アンモニアガス (3.43 g、201 mmol) を、エチルアルコール (50 mL) 中のメチル 1 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) シクロプロパンカルボキシイミデート (5.0 g、20.1 mmol) の溶液内に -70 で 30 分間泡立てた。反応物を 25 で 12 時間攪拌し、次いで、濃縮して、白色の固体として N - (1 - カルバムイミドイルシクロプロピル) カルバミン酸ベンジル (4.8 g、88%) を得て、これを更に精製することなく次のステップで使用した。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) : 9.21 ~ 8.90 (m、1H)、8.79 ~ 8.44 (m、2H)、8.23 ~ 8.12 (m、1H)、7.41 ~ 7.35 (m、5H)、5.07 ~ 5.02 (m、2H)、1.70 ~ 1.57 (m、2H)、1.37 ~ 1.30 (m、2H)。

ステップ D : N - [1 - (5 - クロロピリミジン - 2 - イル) シクロプロピル] カルバミン酸ベンジル

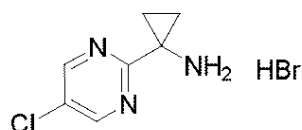
【化 3 0 2】



N, N - ジメチルアセトアミド (5 mL) 中の N - (1 - カルバムイミドイルシクロプロピル) カルバミン酸ベンジル (1.0 g、3.71 mmol) 及び N - メチルモルホリン (1.02 mL、9.27 mmol) の溶液に、[(E) - 2 - クロロ - 3 - (ジメチルアミノ) プロプ - 2 - エニリデン] ジメチルアンモニウムヘキサフルオロリン酸塩 (1.36 g、4.45 mmol) を添加した。反応物を 75 で 3 時間攪拌した。混合物を水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 x 50 mL) で抽出した。組み合わせた有機画分を、飽和含水塩化ナトリウム (3 x 100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 : 100 ~ 1 : 3 の酢酸エチル : 石油エーテル) による残留物の精製が、黄色の油として N - [1 - (5 - クロロピリミジン - 2 - イル) シクロプロピル] カルバミン酸ベンジル (710 mg、63%) をもたらした。MS (ESI) : m/z 304.3 [M + H]⁺。

ステップ E : 1 - (5 - クロロピリミジン - 2 - イル) シクロプロパンアミン

【化 3 0 3】

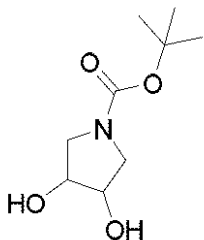


酢酸 (10 mL) 中の N - [1 - (5 - クロロピリミジン - 2 - イル) シクロプロピル] カルバミン酸ベンジル (2.0 g、6.58 mmol) の溶液に、33% 臭化水素 (1.08 mL、6.58 mmol) を添加した。反応物を 25 で 2 時間攪拌し、次いで、濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン (50 mL) で粉碎して、1 - (5 - クロロピリミジン - 2 - イル) シクロプロパンアミン臭化水素酸塩 (1.45 g、87%) を黄色の固体として得た。MS (ESI) : m/z 260.4 [M + H]⁺; ¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 10.12 ~ 9.58 (m、1H)、9.04 (s、1H)、8.99 (s、1H)、7.63 ~ 7.53 (m、1H)、7.49 ~ 7.38 (m、1H)、4.38 (s、1H)、1.84 ~ 1.76 (m、1H)、1.57 (d、J

= 2.4 Hz、2 H)、1.55 ~ 1.52 (m、1 H)。

ステップF：N-[1-(5-クロロピリミジン-2-イル)シクロプロピル]カルバミン酸ベンジル

【化304】



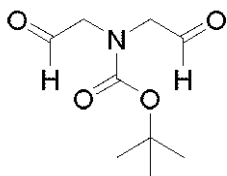
10

tert-ブタノール(900 mL)及び水(750 mL)中の2,5-ジヒドロピロール-1-カルボン酸tert-ブチル(75.0 g、443 mmol)、炭酸カリウム(153 g、1.11 mol)、メタンスルホンアミド(42 g、443.21 mmol)、及び四酸化オスmium二水和物(16.0 g、44.3 mmol)の溶液に、ヘキサシアノ鉄酸カリウム(364 g、1.11 mol)を添加した。反応物を25 で12時間攪拌した。混合物を水(1.5 L)で希釈し、酢酸エチル(3 x 1 L)で抽出した。組み合わせた有機画分を、飽和含水塩化ナトリウム(3 x 1 L)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1:100~1:10のメタノール:ジクロロメタン)による残留物の精製が、白色の固体として3,4-ジヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(65 g、72%)をもたらした。

20

ステップG：N,N-ビス(2-オキソエチル)カルバミン酸tert-ブチル

【化305】



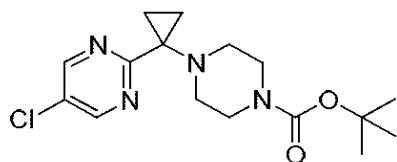
30

テトラヒドロフラン(400 mL)及び水(80 mL)中の3,4-ジヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(45.0 g、221 mmol)の溶液に、過ヨウ素酸ナトリウム(71.04 g、332.1 mmol)を添加した。反応物を25 で12時間攪拌した。反応混合物を、20 における飽和含水亜硫酸ナトリウム(1000 mL)の添加によってクエンチし、酢酸エチル(3 x 1000 mL)で抽出した。組み合わせた有機画分を、飽和含水塩化ナトリウム(3 x 1000 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、無色の油としてN,N-ビス(2-オキソエチル)カルバミン酸tert-ブチル(32 g、71%)を得て、これを更に精製することなく次のステップで使用した。

40

ステップH：4-[1-(5-クロロピリミジン-2-イル)シクロプロピル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【化306】



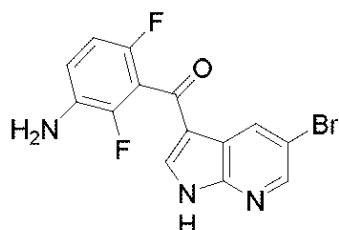
メタノール(300 mL)中の1-(5-クロロピリミジン-2-イル)シクロプロパン

50

アミン臭化水素酸塩 (32.0 g、127 mmol)、酢酸ナトリウム (31.44 g、383.2 mmol) 及び N, N - ビス (2 - オキソエチル) カルバミン酸 tert - ブチル (28.27 g、140.5 mmol) の溶液に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (16.05 g、255.5 mmol) を添加した。反応物を 25 で 2 時間攪拌した。反応混合物を水 (1 L) で希釈し、酢酸エチル (3 × 500 mL) で抽出した。組み合わせた有機画分を、飽和含水塩化ナトリウム (3 × 800 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 : 100 ~ 1 : 2 の酢酸エチル : 石油エーテル) による残留物の精製が、白色の固体として 4 - [1 - (5 - クロロピリミジン - 2 - イル) シクロプロピル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (25 g、57%) をもたらした。MS (ESI) : m/z 339.3 [M + H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 8.79 (s, 2H)、3.24 (s, 4H)、3.03 (s, 4H)、1.40 (s, 9H)、1.34 ~ 1.30 (m, 2H)、1.16 ~ 1.12 (m, 2H)。

10

ステップ I : (3 - アミノ - 2, 6 - ジフルオロフェニル) (5 - ブロモ - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) メタノン
【化 307】

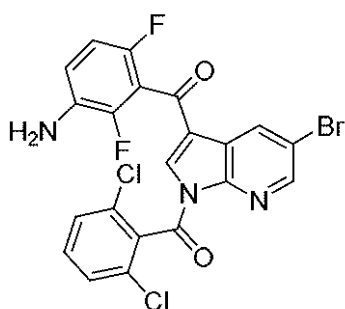


20

エタノール (1 L) 及びテトラヒドロフラン (1 L) 中の (5 - ブロモ - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - (2, 6 - ジフルオロ - 3 - ニトロ - フェニル) メタノン (37 g、96.83 mmol)、12 M 含水塩酸 (8.07 mL)、及び塩化アンモニウム (15.54 g、290.5 mmol) の溶液に、鉄粉末 (27.04 g、484.2 mmol) を添加した。反応物を 40 で 12 時間攪拌した。反応混合物を、濃縮し、飽和含水重炭酸ナトリウム (500 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 500 mL) で抽出した。組み合わせた有機画分を、飽和含水塩化ナトリウム (3 × 800 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、黄色の固体として (3 - アミノ - 2, 6 - ジフルオロ - フェニル) - (5 - ブロモ - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) メタノン (28 g、82%) を得て、これを更に精製することなく次のステップで使用した。MS (ESI) : m/z 382.1 [M + H]⁺。

30

ステップ J : (3 - アミノ - 2, 6 - ジフルオロフェニル) - [5 - ブロモ - 1 - (2, 6 - ジクロロベンゾイル) ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル] メタノン
【化 308】



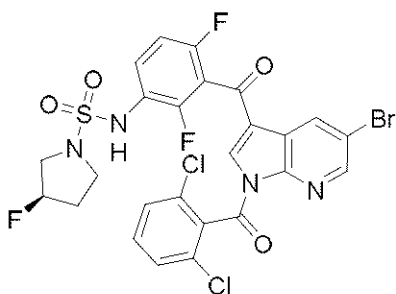
40

テトラヒドロフラン (500 mL) 中の (3 - アミノ - 2, 6 - ジフルオロ - フェニル) - (5 - ブロモ - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) メタノン (26.0

50

g、73.8 mmol)、ジメチルアミノピリジン(9.0 g、73.8 mmol)、及びトリエチルアミン(30.83 mL、221.5 mmol)の冷却した(0 の)溶液に、2,6-ジクロロベンゾイルクロリド(10.6 mL、73.8 mmol)を添加した。反応物を25 で1時間撹拌した。反応混合物を水(500 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×500 mL)で抽出した。組み合わせた有機画分を、飽和含水塩化ナトリウム(3×800 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1:100~1:1の酢酸エチル:石油エーテル)による残留物の精製が、黄色の固体として(3-アミノ-2,6-ジフルオロ-フェニル)-[5-プロモ-1-(2,6-ジクロロベンゾイル)ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]メタノン(30 g、77%)をもたらした。MS(ESI): m/z 525.8 [M+H]⁺。 10

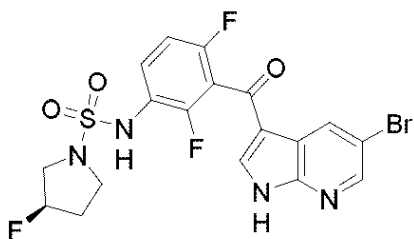
ステップK: (3R)-N-[3-[5-プロモ-1-(2,6-ジクロロベンゾイル)ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロ-フェニル]-3-フルオロ-ピロリジン-1-スルホンアミド
【化309】



20

ジクロロメタン(10 mL)中の(3-アミノ-2,6-ジフルオロ-フェニル)-[5-プロモ-1-(2,6-ジクロロベンゾイル)ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]メタノン(10.0 g、19.0 mmol)及びトリエチルアミン(15.90 mL、114.3 mmol)の冷却した(-50 の)溶液に、塩化スルフィル(4.57 mL、45.7 mmol)を添加し、反応物を0.5時間撹拌した。(3R)-3-フルオロピロリジン塩酸塩(4.78 g、38.1 mmol)及びトリエチルアミン(26.5 1 mL、190.4 mmol)を-50 で添加し、反応物を0.5時間撹拌した。反応混合物を水(100 mL)で希釈し、ジクロロメタン(3×100 mL)で抽出した。組み合わせた有機画分を、飽和含水塩化ナトリウム(3×100 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1:100~1:0の酢酸エチル:石油エーテル)による残留物の精製が、黄色の固体として(3R)-N-[3-(5-プロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロ-フェニル]-3-フルオロ-ピロリジン-1-スルホンアミド(10 g、77%)をもたらした: MS(ESI): m/z 677.0 [M+H]⁺。 30

ステップL: (3R)-N-[3-(5-プロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロ-フェニル]-3-フルオロ-ピロリジン-1-スルホンアミド
【化310】

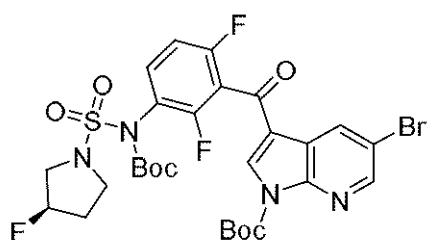


50

メタノール (250 mL) 中の (3R) - N - [3 - [5 - ブロモ - 1 - (2, 6 - ジクロロベンゾイル)ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - カルボニル] - 2, 4 - ジフルオロ - フェニル] - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド (80.0 g、118 mmol) の溶液に、25% 含水水酸化アンモニウム (250 mL、1.62 mol) を添加した。反応物を 25 で 1 時間攪拌した。pH を 1 M 塩酸で 7 に調整し、混合物を酢酸エチル (3 × 1500 mL) で抽出した。組み合わせた有機画分を、飽和含水塩化ナトリウム (3 × 1500 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、酢酸エチル (50 mL) で粉砕して、(3R) - N - [3 - (5 - ブロモ - 1 H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - カルボニル) - 2, 4 - ジフルオロ - フェニル] - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - スルホンアミド (48 g、80%) を黄色の固体として得た。MS (ESI) : m/z 505.1 [M + H]⁺。

10

ステップ M : 5 - ブロモ - 3 - [3 - [tert - ブトキシカルボニル - [(3R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル]スルホニル - アミノ] - 2, 6 - ジフルオロ - ベンゾイル]ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル
【化 3 1 1】



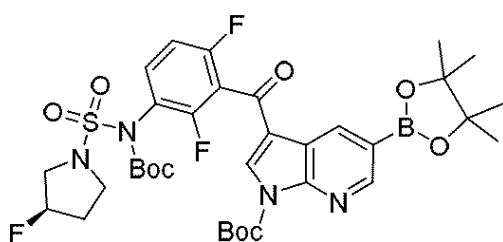
20

テトラヒドロフラン (500 mL) 中の (3R) - N - [3 - (5 - ブロモ - 1 H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - カルボニル) - 2, 4 - ジフルオロ - フェニル] - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - スルホンアミド (38.0 g、75.5 mmol) の溶液に、4 - ジメチルアミノピリジン (1.84 g、15.1 mmol)、トリエチルアミン (63.05 mL、453.0 mmol)、及び二炭酸ジ - tert - ブチル (65.91 g、302.0 mmol) を添加した。反応物を 40 で 12 時間攪拌した。反応混合物を水 (1 L) で希釈し、酢酸エチル (3 × 1 L) で抽出した。組み合わせた有機画分を、飽和含水塩化ナトリウム (3 × 2 L) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を、石油エーテル (500 mL) で粉砕して、5 - ブロモ - 3 - [3 - [tert - ブトキシカルボニル - [(3R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル]スルホニル - アミノ] - 2, 6 - ジフルオロ - ベンゾイル]ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (43 g、80%) を黄色の固体として得た。MS (ESI) : m/z 705.1 [M + H]⁺。

30

ステップ N : 3 - [3 - [tert - ブトキシカルボニル - [(3R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル]スルホニル - アミノ] - 2, 6 - ジフルオロ - ベンゾイル] - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル
【化 3 1 2】

40



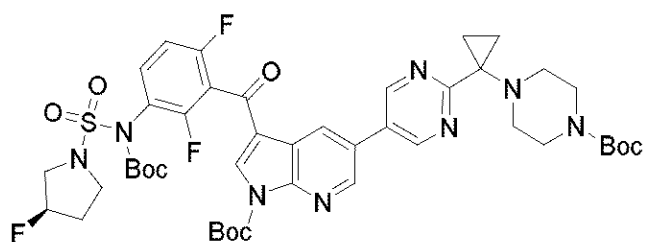
1, 4 - ジオキサン (150 mL) 中の 5 - ブロモ - 3 - [3 - [tert - ブトキシカ

50

ルボニル - [(3 R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル] スルホニル - アミノ] - 2 , 6 - ジフルオロ - ベンゾイル] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (10 . 0 g 、 14 . 2 mmol) 、 ビス (ピナコラート) ジボロン (3 . 79 g 、 14 . 9 mmol) 、 酢酸カリウム (2 . 79 g 、 28 . 4 mmol) 、 及び [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (1 . 04 g 、 1 . 42 mmol) を、脱気し、次いで、85 °C まで2時間加熱した。反応混合物を濾過し、濃縮して、褐色の油として3 - [3 - [tert - ブトキシカルボニル - [(3 R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル] スルホニル - アミノ] - 2 , 6 - ジフルオロ - ベンゾイル] - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (10 g 、 93 %) を得て、これを更に精製することなく次のステップで使用した。MS (ESI) : m / z 751 . 1 [M + H] ⁺。

ステップO : 3 - [3 - [tert - ブトキシカルボニル - [(3 R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル] スルホニル - アミノ] - 2 , 6 - ジフルオロ - ベンゾイル] - 5 - [2 - [1 - (4 - tert - ブトキシカルボニルピペラジン - 1 - イル) シクロプロピル] ピリミジン - 5 - イル] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

【化313】



1 , 4 - ジオキサソラン (30 mL) 及び水 (3 mL) 中の 3 - [3 - [tert - ブトキシカルボニル - [(3 R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル] スルホニル - アミノ] - 2 , 6 - ジフルオロ - ベンゾイル] - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (10 g 、 13 . 32 mmol) 、 4 - [1 - (5 - クロロピリミジン - 2 - イル) シクロプロピル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (4 . 51 g 、 13 . 32 mmol) 、 及び炭酸ナトリウム (2 . 82 g 、 26 . 65 mmol) の溶液に、[1 , 1 ' - ビス (ジ - tert - ブチルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (868 mg 、 1 . 33 mmol) を添加した。反応物を90 °C で12時間攪拌し、次いで、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (1 : 100 ~ 1 : 1 の酢酸エチル : 石油エーテル) による残留物の精製が、黄色の固体として3 - [3 - [tert - ブトキシカルボニル - [(3 R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル] スルホニル - アミノ] - 2 , 6 - ジフルオロ - ベンゾイル] - 5 - [2 - [1 - (4 - tert - ブトキシカルボニルピペラジン - 1 - イル) シクロプロピル] ピリミジン - 5 - イル] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (7 . 0 g 、 56 %) をもたらした。MS (ESI) : m / z 827 . 1 [M - 100] ⁺。

ステップP : (3 R) - N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [5 - [2 - (1 - ピペラジン - 1 - イルシクロプロピル) ピリミジン - 5 - イル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] フェニル] - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - スルホンアミド

10

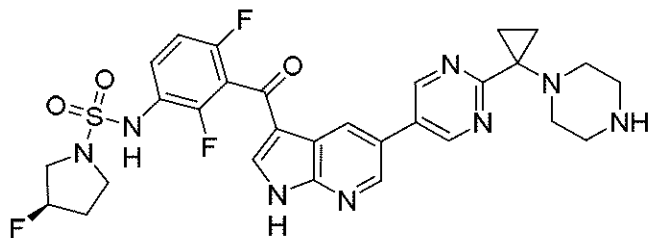
20

30

40

50

【化 3 1 4】



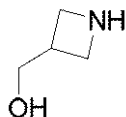
ジクロロメタン (100 mL) 中の 3 - [3 - [tert - ブトキシカルボニル - [(3 R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル] スルホニル - アミノ] - 2 , 6 - ジフルオロ - ベンゾイル] - 5 - [2 - [1 - (4 - tert - ブトキシカルボニルピペラジン - 1 - イル) シクロプロピル] ピリミジン - 5 - イル] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (15 g、16.18 mmol) の溶液に、1,4 - ジオキササン (150 mL) 中の 4.0 M 塩酸を添加した。反応物を 25 で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、黄色の固体として (3 R) - N - [2,4 - ジフルオロ - 3 - [5 - [2 - (1 - ピペラジン - 1 - イルシクロプロピル) ピリミジン - 5 - イル] - 1 H - ピロロ [2,3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] フェニル] - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - スルホンアミド塩酸塩 (10 g、93%) を得て、これを更に精製することなく次のステップで使用した。MS (ESI) : m/z 627.2 [M+H]⁺。

10

20

ステップ Q : アゼチジン - 3 - イルメタノール

【化 3 1 5】

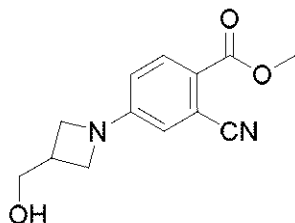


ジクロロメタン (300 mL) 中の 3 - (ヒドロキシメチル) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (28.0 g、149.5 mmol) の溶液に、1,4 - ジオキササン (250 mL) 中の 4 M 塩酸を添加した。反応物を 15 で 1 時間攪拌した。混合物を濃縮して、白色の油としてアゼチジン - 3 - イルメタノール塩酸塩 (54 g、97%) を得て、これを更に精製することなく次のステップで使用した。

30

ステップ R : 2 - シアノ - 4 - [3 - (ヒドロキシメチル) アゼチジン - 1 - イル] 安息香酸メチル

【化 3 1 6】



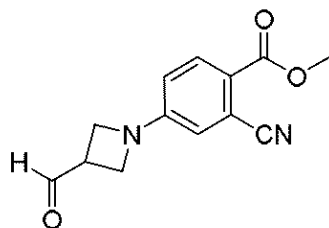
40

ジメチルスルホキシド (300 mL) 中のアゼチジン - 3 - イルメタノール塩酸塩 (18.0 g、145.7 mmol) の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (126.85 mL、728.27 mmol) を添加した。混合物を 15 で 0.5 時間攪拌した。次いで、2 - シアノ - 4 - フルオロ - 安息香酸メチル (20.87 g、116.5 mmol) を添加し、反応物を 120 で 11.5 時間攪拌した。混合物を水 (2000 mL) で希釈し、酢酸エチル (5 x 1000 mL) で抽出した。組み合わせた有機画分を、飽和含水塩化ナトリウム (3 x 2000 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、1 : 2 の酢酸エチル : 石油エーテル (300 mL) で粉碎して、2 - シ

50

アノ - 4 - [3 - (ヒドロキシメチル) アゼチジン - 1 - イル] 安息香酸メチル (60 g、55%) を淡黄色の固体として得た。MS (ESI) : m / z 247.2 [M + H]⁺。

ステップ S : 2 - シアノ - 4 - (3 - ホルミルアゼチジン - 1 - イル) 安息香酸メチル
【化 3 1 7】



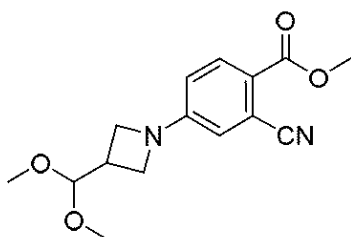
10

ジクロロメタン (400 mL) 中の塩化オキサリル (53.32 mL、609.1 mmol) の溶液に、ジクロロメタン (100 mL) 中のジメチルスルホキシド (63.46 mL、812.2 mmol) を -70 で滴加した。混合物を -70 で1時間攪拌した。次いで、ジクロロメタン (500 mL) 中の 2 - シアノ - 4 - [3 - (ヒドロキシメチル) アゼチジン - 1 - イル] 安息香酸メチル (50.0 g、203.0 mmol) を滴加した。反応物を -70 で2時間攪拌した。次いで、トリエチルアミン (226 mL、1.62 mol) を滴加した。混合物を 20 まで加温し、1時間攪拌した。混合物を水 (1500 mL) で希釈し、ジクロロメタン (2 x 500 mL) で抽出した。組み合わせた有機画分を、飽和含水塩化ナトリウム (3 x 1000 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、黄色の油として 2 - シアノ - 4 - (3 - ホルミルアゼチジン - 1 - イル) 安息香酸メチル (45 g、91%) を得て、これを更に精製することなく次のステップで使用した。MS (ESI) : m / z 245.5 [M + H]⁺。

20

ステップ T : 2 - シアノ - 4 - [3 - (ジメトキシメチル) アゼチジン - 1 - イル] 安息香酸メチル

【化 3 1 8】



30

メタノール (200 mL) 中の 2 - シアノ - 4 - (3 - ホルミルアゼチジン - 1 - イル) 安息香酸メチル (45.0 g、184 mmol) の溶液に、p - トルエンスルホン酸 (3.17 g、18.4 mmol) 及びトリメトキシメタン (101 mL、921 mmol) を添加した。反応液を 15 で12時間攪拌した。混合物を水 (500 mL) で希釈し、酢酸エチル (4 x 300 mL) で抽出した。組み合わせた有機画分を、飽和含水塩化ナトリウム (2 x 1000 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、1 : 5 の酢酸エチル : 石油エーテル (200 mL) で粉碎し、次いで、分取 HPLC (Phenomenex Luna C18、30% ~ 60% アセトニトリル : (水中の 0.225% ギ酸)) によって精製して、2 - シアノ - 4 - [3 - (ジメトキシメチル) アゼチジン - 1 - イル] 安息香酸メチル (40 g、74%) を淡黄色の固体として得た。MS (ESI) : m / z 291.2 [M + H]⁺; ¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 7.87 (d、J = 8.8 Hz、1 H)、6.86 (d、J = 2.4 Hz、1 H)、6.65 (dd、J = 2.4、8.8 Hz、1 H)、4.64 ~ 4.60 (m、1 H)、4.04 ~ 3.98 (m、2 H)、3.82 ~ 3.77 (m、5 H)

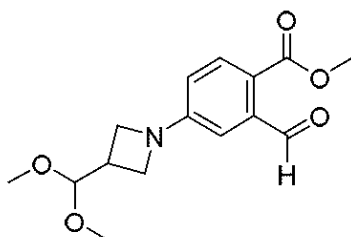
40

50

、 3 . 3 0 (s 、 6 H) 、 3 . 0 8 ~ 2 . 9 8 (m 、 1 H) 。

ステップU：4 - [3 - (ジメトキシメチル)アゼチジン - 1 - イル] - 2 - ホルミル - 安息香酸メチル

【化319】



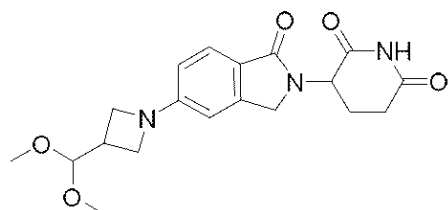
10

ピリジン (6 0 m L) 中の 2 - シアノ - 4 - [3 - (ジメトキシメチル)アゼチジン - 1 - イル] 安息香酸メチル (3 . 0 g 、 1 0 . 3 m m o l) の溶液に、水 (1 5 m L) 中のラネーニッケル (2 . 0 g 、 2 3 . 3 m m o l) 、酢酸 (3 0 m L) 、及びリン酸二水素ナトリウム水和物 (1 4 . 2 6 g 、 1 0 3 . 3 m m o l) を添加した。反応物を 5 0 で 2 時間攪拌した。混合物を酢酸エチル (2 × 1 0 0 m L) で洗浄した。混合物を水 (2 0 0 m L) で希釈し、酢酸エチル (2 × 1 0 0 m L) で抽出した。組み合わせた有機画分を、飽和含水塩化ナトリウム (2 × 1 0 0 m L) 、 2 M 含水硫酸 (2 × 1 0 0 m L) 、 飽和含水塩化ナトリウム (1 0 0 m L) 、 飽和重炭酸ナトリウム (1 0 0 m L) 、 及び飽和含水塩化ナトリウム (1 0 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (0 % ~ 1 0 % 酢酸エチル : 石油エーテル) による残留物の精製が、黄色の油として 4 - [3 - (ジメトキシメチル)アゼチジン - 1 - イル] - 2 - ホルミル - 安息香酸メチル (5 . 2 g 、 5 7 %) をもたらした。MS (E S I) : m / z 2 9 4 . 2 [M + H] ⁺ 。

20

ステップV：3 - [5 - [3 - (ジメトキシメチル)アゼチジン - 1 - イル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル] ピペリジン - 2 , 6 - ジオン

【化320】



30

メタノール (1 0 0 m L) 中の 3 - アミノピペリジン - 2 , 6 - ジオン塩酸塩 (3 . 2 1 g 、 1 9 . 5 m m o l) の溶液に、酢酸ナトリウム (2 . 9 1 g 、 3 5 . 5 m m o l) を添加した。混合物を 1 5 で 1 0 分間攪拌した。次いで、酢酸 (1 0 . 1 4 m L 、 1 7 7 . 3 m m o l) 及び 4 - [3 - (ジメトキシメチル)アゼチジン - 1 - イル] - 2 - ホルミル - 安息香酸メチル (5 . 2 g 、 1 7 . 7 m m o l) を混合物に添加した。混合物を 1 5 で 2 0 分間攪拌した。次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (2 . 2 3 g 、 3 5 . 5 m m o l) を添加し、反応物を 3 5 で 1 1 時間攪拌した。混合物を氷水 (1 0 0 m L) に注ぎ、飽和含水重炭酸ナトリウムの添加によって pH 8 に調整した。混合物を 1 5 で 1 0 分間攪拌した。混合物を濾過し、濾過ケーキを水 (2 0 m L) 及びアセトニトリル (2 × 2 0 m L) で洗浄した。酢酸エチル (2 0 m L) を用いた濾過ケーキの粉碎が、白色の固体として 3 - [5 - [3 - (ジメトキシメチル)アゼチジン - 1 - イル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル] ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (5 . 4 g 、 7 9 %) をもたらした。MS (E S I) : m / z 3 7 4 . 1 [M + H] ⁺ ; ¹ H NMR (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 1 0 . 9 3 (s 、 1 H) 、 7 . 4 8 (d 、 J = 8 . 4 H z 、

40

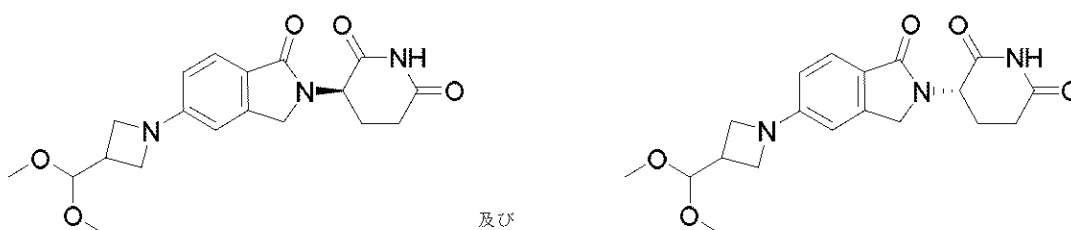
50

1 H)、6.51 (s、1 H)、6.47 (dd、J = 1.6、8.4 Hz、1 H)、5.02 (dd、J = 5.2、13.2 Hz、1 H)、4.61 (d、J = 6.8 Hz、1 H)、4.34 ~ 4.26 (m、1 H)、4.21 ~ 4.13 (m、1 H)、3.98 ~ 3.90 (m、2 H)、3.75 ~ 3.66 (m、2 H)、3.29 (s、6 H)、3.07 ~ 2.98 (m、1 H)、2.95 ~ 2.83 (m、1 H)、2.61 ~ 2.55 (m、1 H)、2.35 (dq、J = 4.4、13.2 Hz、1 H)、2.02 ~ 1.89 (m、1 H)。

ステップW: 1 - [2 - [(3S) - 2, 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル]アゼチジン - 3 - カルボアルデヒド及び1 - [2 - [(3R) - 2, 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル]アゼチジン - 3 - カルバルデヒド

10

【化321】



及び

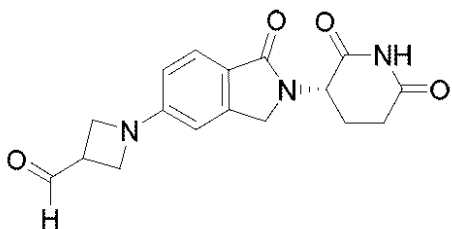
20

3 - [5 - [3 - (ジメトキシメチル)アゼチジン - 1 - イル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル]ピペリジン - 2, 6 - ジオン (5.6 g、15.00 mmol) を、超臨界流体クロマトグラフィー (Chiralcel OJ - 3、5 ~ 40% (イソプロパノール中、0.05% ジエチルアミン) : CO₂、100バール) によって分離して、白色の固体として (3R) - 3 - [5 - [3 - (ジメトキシメチル)アゼチジン - 1 - イル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル]ピペリジン - 2, 6 - ジオン (2.3 g、82%) 及び白色の固体として (3S) - 3 - [5 - [3 - (ジメトキシメチル)アゼチジン - 1 - イル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル]ピペリジン - 2, 6 - ジオン (2.2 g、78%) を得た。

ステップX: 1 - [2 - [(3R) - 2, 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル]アゼチジン - 3 - カルバルデヒド

30

【化322】



40

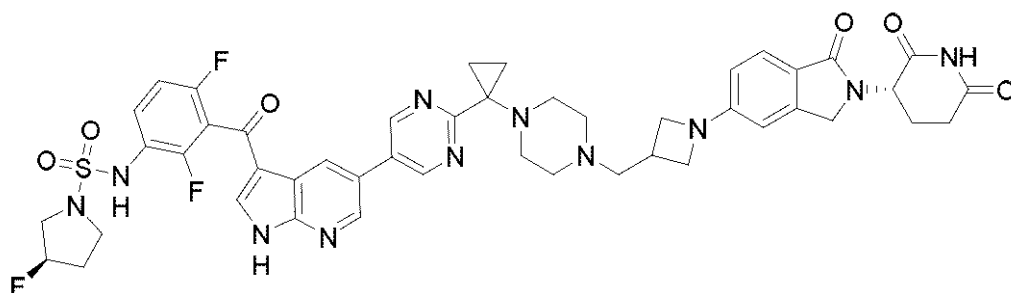
ジクロロメタン (40 mL) 中の (3S) - 3 - [5 - [3 - (ジメトキシメチル)アゼチジン - 1 - イル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル]ピペリジン - 2, 6 - ジオン (2.70 g、7.23 mmol) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (20.00 mL、270.1 mmol) を添加した。反応物を40 で2時間攪拌した。pHをN - メチルモルホリンで7に調整した。1 - [2 - [(3R) - 2, 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル]アゼチジン - 3 - カルバルデヒド (2.3 g、97%) を黄色の油として得て、これを更に精製することなく次のステップで使用した。

ステップY: (3R) - N - (3 - {5 - [2 - (1 - {4 - [(1 - {2 - [(3S) - 2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル] - 1 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H -

50

イソインドール - 5 - イル } アゼチジン - 3 - イル) メチル] ピペラジン - 1 - イル } シクロプロピル) ピリミジン - 5 - イル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル } - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド

【化 3 2 3】



10

ジクロロメタン (40 mL) 中の (3 R) - N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [5 - [2 - (1 - ピペラジン - 1 - イルシクロプロピル) ピリミジン - 5 - イル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] フェニル] - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - スルホンアミド塩酸塩 (3 . 96 g、5 . 97 mmol) 及び N - メチルモルホリン (710 mg、7 . 03 mmol) の溶液に、1 - [2 - [(3 R) - 2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] アゼチジン - 3 - カルバルデヒド (2 . 30 g、7 . 03 mmol) を添加した。反応液を 25 で 0 . 5 時間撹拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (2 . 98 g、14 . 1 mmol) を添加した。反応物を 25 で 12 時間撹拌した。反応混合物を水 (200 mL) で希釈し、酢酸エチル (100 mL) 及びテトラヒドロフラン (3 x 100 mL) で抽出した。組み合わせた有機画分を、飽和含水塩化ナトリウム (1 x 200 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。分取 HPLC (Phenomenex Luna C18、10% ~ 40% のアセトニトリル : (水中の 0 . 225% ギ酸)) による残留物を精製が、灰白色の固体として (3 R) - N - [3 - [5 - [2 - [1 - [4 - [[1 - [2 - [(3 S) - 2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] アゼチジン - 3 - メチル] ピペラジン - 1 - イル] シクロプロピル] ピリミジン - 5 - イル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - スルホンアミド (2 . 56 g、38%) をもたらした。MS (ESI) : m/z 937 . 9 [M + H]⁺; ¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 13 . 42 ~ 12 . 72 (m、1 H)、10 . 93 (s、1 H)、10 . 21 ~ 9 . 51 (m、1 H)、9 . 08 (s、2 H)、8 . 76 (d、J = 1 . 6 Hz、1 H)、8 . 69 (s、1 H)、8 . 17 (s、1 H)、7 . 69 ~ 7 . 57 (m、1 H)、7 . 48 (d、J = 8 . 4 Hz、1 H)、7 . 27 (t、J = 8 . 8 Hz、1 H)、6 . 51 (s、1 H)、6 . 47 (d、J = 8 . 4 Hz、1 H)、5 . 43 ~ 5 . 19 (m、1 H)、5 . 11 ~ 4 . 92 (m、1 H)、4 . 38 ~ 4 . 10 (m、2 H)、4 . 03 (t、J = 7 . 6 Hz、2 H)、3 . 57 (s、2 H)、3 . 49 (s、1 H)、3 . 43 ~ 3 . 37 (m、2 H)、3 . 29 (s、2 H)、3 . 27 ~ 3 . 09 (m、4 H)、3 . 01 ~ 2 . 94 (m、1 H)、2 . 92 ~ 2 . 82 (m、1 H)、2 . 64 ~ 2 . 53 (m、3 H)、2 . 47 ~ 2 . 27 (m、5 H)、2 . 18 ~ 2 . 10 (m、1 H)、2 . 16 ~ 2 . 04 (m、1 H)、1 . 98 ~ 1 . 92 (m、1 H)、1 . 38 (s、2 H)、1 . 10 (s、2 H)。

20

30

40

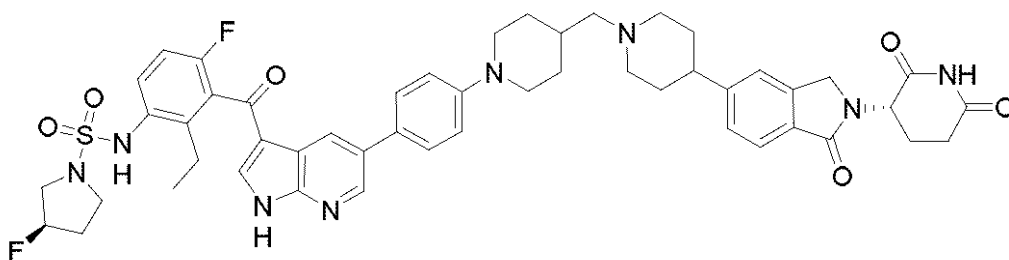
【 0 2 8 2 】

例示的な化合物 203 の例示的な合成 : (3 R) - N - { 3 - [5 - (4 - { 4 - [(4 - { 2 - [(3 S) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル] - 1 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 5 - イル } ピペリジン - 1 - イル) メチル] ピペリ

50

ジン - 1 - イル } フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル]
 - 2 - エチル - 4 - フルオロフェニル } - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド
 (化合物 2 0 3)

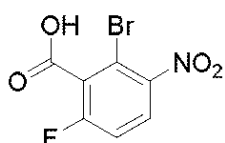
【化 3 2 4】



10

ステップ A : 2 - ブロモ - 6 - フルオロ - 3 - ニトロ安息香酸

【化 3 2 5】

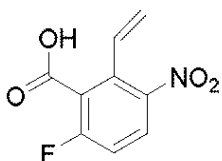


20

硫酸 (2 0 m L) 中の 2 - ブロモ - 6 - フルオロ安息香酸 (1 0 g 、 4 5 . 7 m m o l)
 の混合物に、70%硝酸 (3 . 4 5 g 、 5 4 . 8 m m o l) を 0 で滴加した。結果として
 生じる混合物を、0 で3時間攪拌し、次いで、水 (2 0 0 m L) で希釈し、酢酸エチル
 (3 x 1 0 0 m L) で抽出した。組み合わせた有機画分を、飽和含水塩化ナトリウム (1 0 0 m L)
 で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、2 - ブロモ -
 6 - フルオロ - 3 - ニトロ安息香酸 (9 . 8 g 、 8 1 %) を黄色の油として得た。MS (E S I) : m / z 2 6 1 . 9 8 [M - H] ^ - 。

ステップ B : 2 - エテニル - 6 - フルオロ - 3 - ニトロ安息香酸

【化 3 2 6】



30

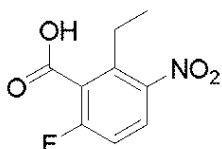
1 , 4 - ジオキサソ (3 0 m L) 及び水 (5 m L) 中の 2 - ブロモ - 6 - フルオロ - 3 -
 ニトロ安息香酸 (9 . 7 g 、 3 6 . 7 m m o l) 及びビニルトリフルオロホウ酸カリウム
 (6 . 7 4 g 、 4 4 . 1 m m o l) の溶液に、炭酸カリウム (1 0 . 1 6 g 、 7 3 . 4 8
 m m o l) 及び [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジ
 ウム (I I) (2 . 6 9 g 、 3 . 6 7 m m o l) を添加した。窒素雰囲気下で80 で2
 時間攪拌した後、結果として生じる混合物を濃縮した。分取 TLC (5 0 % 酢酸エチル :
 石油エーテル) による精製が、黄色の固体として2 - エテニル - 6 - フルオロ - 3 - ニ
 トロ安息香酸 (5 . 8 g 、 7 5 %) をもたらした。MS (E S I) : m / z 2 1 0 . 0 1
 [M - H] ^ - 。

40

ステップ C : 2 - エチル - 6 - フルオロ - 3 - ニトロ安息香酸

50

【化327】

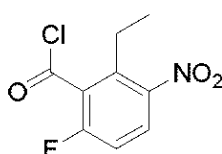


テトラヒドロフラン (50 mL) 及び t-ブタノール (50 mL) 中の 2-エチル-6-フルオロ-3-ニトロ安息香酸 (5.7 g、27.0 mmol) 及びトリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)クロリド (0.95 g) の混合物を、水素雰囲気下で 50 で攪拌した。結果として生じる混合物を濾過し、濾過ケーキをテトラヒドロフラン (2 x 10 mL) で洗浄した。濾液を濃縮して、2-エチル-6-フルオロ-3-ニトロ安息香酸 (4.7 g、82%) を黄色の固体として得た。MS (ESI): m/z 212.01 [M-H]⁻。

10

ステップD: 2-エチル-6-フルオロ-3-ニトロベンゾイルクロリド

【化328】

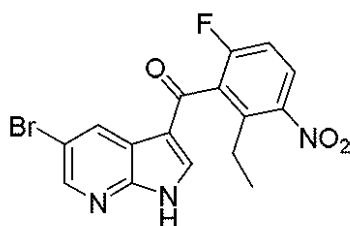


トルエン (160 mL) 中の 2-エチル-6-フルオロ-3-ニトロ安息香酸 (4.7 g、22.07 mmol) の混合物に、塩化チオニル (160 mL) 及び N,N-ジメチルホルムアミド (0.3 mL) を滴加した。反応物を 80 で一晩攪拌した。混合物を室温まで冷却し、濃縮して、2-エチル-6-フルオロ-3-ニトロベンゾイルクロリド (4.38 g、86%) を淡黄色の油として得た。

20

ステップD: (5-ブromo-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)(2-エチル-6-フルオロ-3-ニトロフェニル)メタノン

【化329】



30

1,2-ジクロロエタン (500 mL) 中の 2-エチル-6-フルオロ-3-ニトロベンゾイルクロリド (3.9 g、16.9 mmol) の混合物を、窒素雰囲気下で塩化アルミニウム (8.1 g、211.240 mmol) で処理し、続いて、0 で 6-エチル-2-フルオロ-3-ニトロベンゾイルクロリド (6.2 g、84.5 mmol) を滴加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下で 50 で一晩攪拌した。混合物を室温まで冷却し、水 (200 mL) で希釈した。沈殿した固体を、濾過によって収集し、水 (2 x 500 mL) で洗浄した。結果として生じる混合物を濃縮して、(5-ブromo-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)(2-エチル-6-フルオロ-3-ニトロフェニル)メタノン (8.6 g、93%) を淡黄色の固体として得た。MS (ESI): m/z 391.75、393.75 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) 12.99 (s、1H)、8.48~8.54 (m、1H)、8.40 (d、J = 2.3 Hz、1H)、8.02~8.14 (m、2H)、7.39 (dd、J = 9.1、8.1 Hz、1H)、2.55 (s、3H)、0.98 (t、J = 7.4、7.4 Hz

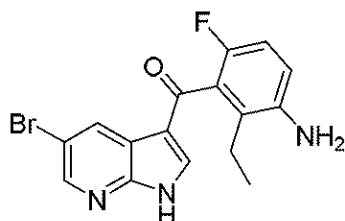
40

50

z、3 H)。

ステップ E : (3 - アミノ - 2 - エチル - 6 - フルオロフェニル) (5 - ブロモ - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) メタノン

【化 3 3 0】



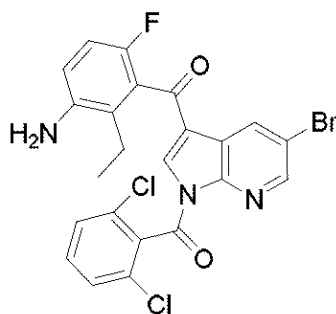
10

エタノール (150 mL)、テトラヒドロフラン (150 mL)、及び含水 12 M 塩酸 (40 mL) 中の (5 - ブロモ - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) (2 - エチル - 6 - フルオロ - 3 - ニトロフェニル) メタノン (8.6 g、48.2 mmol) の溶液に、鉄粉末 (11.2 g、465.574 mmol) を添加した。結果として生じる混合物を、50 で 2 時間攪拌し、次いで、室温まで冷却し、濃縮し、続いて、氷水 (1 L) を残留物に添加した。沈殿した固体を、濾過によって収集し、水 (2 × 500 mL) で洗浄し、次いで、減圧下でオープン乾燥させて、(3 - アミノ - 2 - エチル - 6 - フルオロフェニル) (5 - ブロモ - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) メタノン (9.1 g、91%) を淡黄色の固体として得た。MS (ESI) : m/z 362.10、364.10 [M + H]⁺。

20

ステップ F : (3 - (3 - アミノ - 2 - エチル - 6 - フルオロベンゾイル) - 5 - ブロモ - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 1 - イル) (2, 6 - ジクロロフェニル) メタノン

【化 3 3 1】



30

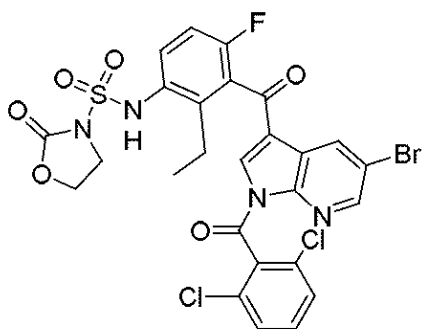
テトラヒドロフラン (100 mL) 中の (3 - アミノ - 2 - エチル - 6 - フルオロフェニル) (5 - ブロモ - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) メタノン (3.83 g、10.5 mmol) の冷却した (10 の) 溶液に、トリエチルアミン (1.30 g、12.9 mmol)、2, 6 - ジクロロベンゾイルクロリド (2.10 g、10.1 mmol)、及び 4 - ジメチルアミノピリジン (121.5 mg、1.00 mmol) を添加した。結果として生じる混合物を 25 で 1 時間攪拌し、次いで、水 (100 mL) を添加した。水層を酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。結果として生じる混合物を、飽和含水塩化ナトリウム (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。1 : 10 の石油エーテル : 酢酸エチル (30 mL) を用いた粉碎による残留物の精製が、淡黄色の固体として (3 - (3 - アミノ - 2 - エチル - 6 - フルオロベンゾイル) - 5 - ブロモ - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 1 - イル) (2, 6 - ジクロロフェニル) メタノン (4.24 g、76%) をもたらした。MS (ESI) : m/z 534.05、536.05 [M + H]⁺。

40

ステップ G : N - (3 - (5 - ブロモ - 1 - (2, 6 - ジクロロベンゾイル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 - エチル - 4 - フルオロフェニル)

50

- 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - スルホンアミド
【化 3 3 2】



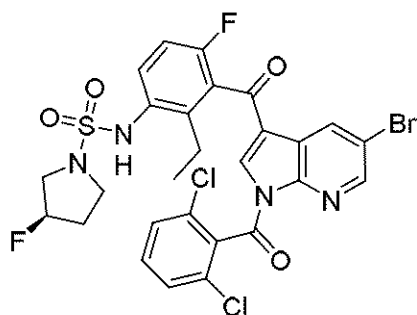
10

ジクロロメタン (30 mL) 中のイソシアン酸クロロスルホニル (690 mg、4.88 mmol) の冷却した (0 °C) の溶液に、2-プロモエタノール (598 mg、4.79 mmol) を添加した。結果として生じる混合物を 10 °C で 1 時間攪拌し、次いで、ジクロロメタン (100 mL) 中の (3-(3-アミノ-2-エチル-6-フルオロベンゾイル)-5-プロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル) (2,6-ジクロロフェニル) メタノン (3.0 g、5.38 mmol) 及びトリエチルアミン (3.00 mL、21.6 mmol) を 0 °C で添加した。混合物を、35 °C で一晩攪拌し、次いで、濃縮した。残留物シリカゲルカラムクロマトグラフィー (25% 酢酸エチル：石油エーテル、続いて 5% メタノール：ジクロロメタン) の精製が、淡黄色の固体として N-(3-(5-プロモ-1-(2,6-ジクロロベンゾイル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2-エチル-4-フルオロフェニル)-2-オキソオキサゾリジン-3-スルホンアミド (3.34 g、88%) をもたらした。MS (ESI) : m/z 682.85、684.85 [M+H]⁺。

20

ステップ H : (R)-N-(3-(5-プロモ-1-(2,6-ジクロロベンゾイル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2-エチル-4-フルオロフェニル)-2-オキソオキサゾリジン-3-スルホンアミド

【化 3 3 3】



30

N,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) 中の (3R)-3-フルオロピロリジン塩酸塩 (4.34 g、34.6 mmol) の混合物に、ジイソプロピルエチルアミン (3.0 mL、17.2 mmol) を室温で分割して添加した。結果として生じる混合物を室温で 1 時間攪拌した。N-(3-(5-プロモ-1-(2,6-ジクロロベンゾイル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2-エチル-4-フルオロフェニル)-2-オキソオキサゾリジン-3-スルホンアミド (3.34 g、4.723 mmol) を添加し、混合物を密封管内で 80 °C で一晩攪拌した。混合物を室温まで冷却し、水で希釈し、酢酸エチル (3 x 100 mL) で抽出し、濃縮した。分取 HPLC (C18 カラム、35 分にわたる 35~65% テトラヒドロフラン：水) による精製が、淡黄色の固体として (R)-N-(3-(5-プロモ-1-(2,6-ジクロロベンゾイル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2-エチル-4-フルオロフェニ

40

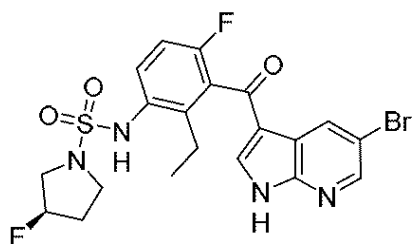
50

ル) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド (660 mg、26%) をもたらした。MS (ESI) : m/z 685.05、687.05 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 8.88 (d、J = 2.3 Hz、1H)、8.28 (s、1H)、8.19 (s、1H)、7.69 (dd、J = 9.0、5.1 Hz、1H)、7.38 ~ 7.49 (m、3H)、7.11 (t、J = 8.6、8.6 Hz、1H)、6.24 (s、1H)、5.37 ~ 5.24 (m、1H)、4.14 (q、J = 7.2、7.2、7.2 Hz、1H)、3.76 ~ 3.61 (m、4H)、2.67 (q、J = 7.6、7.6、7.6 Hz、2H)、2.28 ~ 2.41 (m、1H)、2.06 ~ 2.07 (s、2H)、1.20 (t、J = 7.6、7.6 Hz、5H)。

ステップI : (R) - N - (3 - (5 - ブロモ - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド

10

【化334】



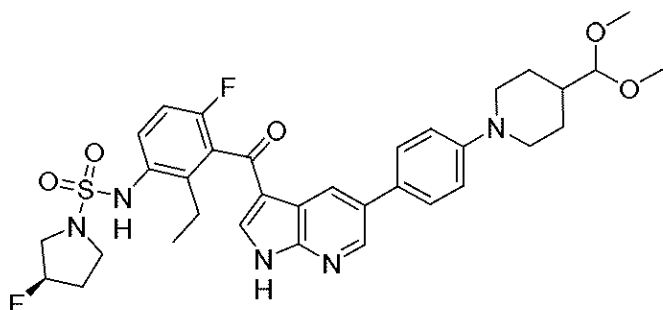
20

メタノール (5 mL) 中の (3R) - N - {3 - [5 - ブロモ - 1 - (2, 6 - ジクロロベンゾイル) ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 - エチル - 4 - フルオロフェニル} - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド (600 mg、0.874 mmol) の混合物に、ヒドロキシルアミン水和物 (5 mL) を室温で添加した。結果として生じる混合物を、30 で2時間攪拌し、次いで、濃縮して、(R) - N - (3 - (5 - ブロモ - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 - エチル - 4 - フルオロフェニル) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド (386 mg、86%) を白色の固体として得た。MS (ESI) : m/z 513.15、515.15 [M+H]⁺。

30

ステップJ : (R) - N - (3 - (5 - (4 - (4 - (ジメトキシメチル) ピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 - エチル - 4 - フルオロフェニル) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド

【化335】



40

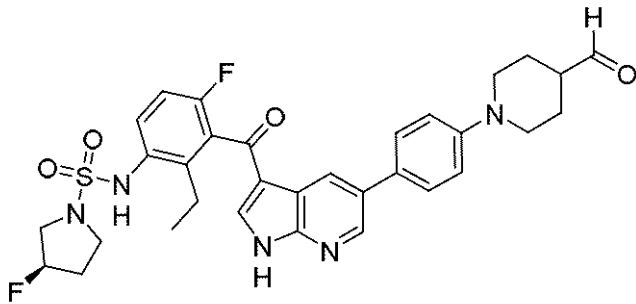
1, 4 - ジオキサン (18 mL) 及び水 (3 mL) 中の (R) - N - (3 - (5 - ブロモ - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 - エチル - 4 - フルオロフェニル) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド (360 mg、0.70 mmol) 及び 4 - (ジメトキシメチル) - 1 - [4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] ピペリジン (303 mg、0.84 mmol) の溶液に、フッ化セシウム (319 mg、2.10 mmol) 及び [1, 1

50

-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(45.6 mg、0.07 mmol)を室温で分割して添加した。混合物を100 で2時間攪拌した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1:12のメタノール:ジクロロメタン)による残留物の精製が、黄色の固体として(R)-N-(3-(5-(4-(4-(ジメトキシメチル)ピペリジン-1-イル)フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2-エチル-4-フルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド(315 mg、67%)をもたらした。MS(ESI): m/z 668.35 [M+H]⁺。

ステップK: (R)-N-(2-エチル-4-フルオロ-3-(5-(4-(4-ホルミルピペリジン-1-イル)フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)フェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

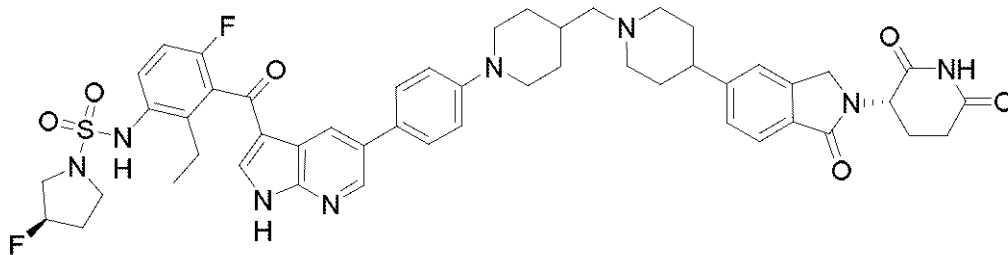
【化336】



テトラヒドロフラン(20 mL)中の(R)-N-(3-(5-(4-(4-(ジメトキシメチル)ピペリジン-1-イル)フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2-エチル-4-フルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド(200 mg、0.299 mmol)の混合物に、2 M含水硫酸(10 mL)を分割して添加した。結果として生じる混合物を、70 で1時間攪拌した。混合物を、飽和含水重炭酸ナトリウムでpH 8に塩基性化した。結果として生じる混合物を酢酸エチル(3 x 100 mL)で抽出した。組み合わせた有機画分を、飽和含水塩化ナトリウム(2 x 50 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、(R)-N-(2-エチル-4-フルオロ-3-(5-(4-(4-ホルミルピペリジン-1-イル)フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)フェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド(183 mg、97%)を黄色の油として得た。MS(ESI): m/z 622.30 [M+H]⁺。

ステップL: (3R)-N-{3-[5-(4-{4-[(4-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]ピペリジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2-エチル-4-フルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

【化337】



ジクロロメタン(10 mL)及びイソプロパノール(10 mL)中の3-[1-オキソ-

10

20

30

40

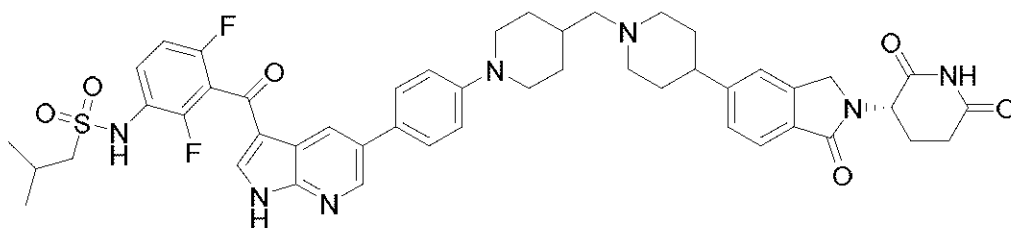
50

5 - (ピペリジン - 4 - イル) - 3 H - イソインドール - 2 - イル]ピペリジン - 2 , 6 - ジオン ; [(1 R) - 7 , 7 - ジメチル - 2 - オキソピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 1 - イル]メタンスルホン酸 (1 5 0 m g , 0 . 2 6 8 m m o l) 及び酢酸ナトリウム (1 6 . 5 m g , 0 . 2 0 1 m m o l) の混合物を、室温で10分間攪拌した。(3 R) - N - (2 - エチル - 4 - フルオロ - 3 - { 5 - [4 - (4 - ホルミルピペリジン - 1 - イル)フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル}フェニル) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド (1 8 3 m g , 0 . 2 9 5 m m o l) を添加し、混合物を室温で更に1時間攪拌した。次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1 1 4 m g , 0 . 5 3 6 m m o l) を添加し、混合物を室温で更に2時間攪拌した。混合物を、飽和含水重炭酸ナトリウムでpH 8まで塩基性化し、テトラヒドロフラン (3 x 3 0 m L) で抽出した。組み合わせた有機画分を、飽和含水塩化ナトリウム (5 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。分取薄層クロマトグラフィー (1 : 8 のメタノール : ジクロロメタン) による残留物の精製が、黄色の固体として (3 R) - N - { 3 - [5 - (4 - { 4 - [(4 - { 2 - [(3 S) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル] - 1 - オキソ - 3 H - イソインドール - 5 - イル}ピペリジン - 1 - イル)メチル]ピペリジン - 1 - イル}フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 - エチル - 4 - フルオロフェニル} - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド (1 4 3 . 3 m g , 5 6 %) をもたらした。LC - MS (ES +) : m / z 9 3 3 . 4 5 [M + H] + ; ¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 2 . 9 0 (s , 1 H) , 1 0 . 9 8 (s , 1 H) , 9 . 5 8 (s , 1 H) , 8 . 6 5 (d , J = 2 . 3 H z , 1 H) , 8 . 5 2 (s , 1 H) , 7 . 9 1 (s , 1 H) , 7 . 6 6 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 7 . 5 9 (d d , J = 8 . 8 , 6 . 2 H z , 3 H) , 7 . 5 1 (s , 1 H) , 7 . 4 1 (d , J = 7 . 9 H z , 1 H) , 7 . 3 2 ~ 7 . 2 3 (m , 1 H) , 7 . 0 7 (d , J = 8 . 6 H z , 1 H) , 5 . 1 1 (d d , J = 1 3 . 3 , 5 . 1 H z , 1 H) , 4 . 4 3 (d , J = 1 7 . 2 H z , 1 H) , 4 . 3 0 (d , J = 1 7 . 2 H z , 1 H) , 3 . 9 0 ~ 3 . 7 7 (m , 3 H) , 3 . 6 4 ~ 3 . 5 6 (m , 2 H) , 3 . 0 0 (s , 1 H) , 2 . 9 1 (d d d , J = 1 7 . 8 , 1 3 . 6 , 5 . 4 H z , 1 H) , 2 . 7 5 (t , J = 1 2 . 0 H z , 2 H) , 2 . 6 0 (d , J = 1 7 . 1 H z , 1 H) , 2 . 4 0 (d d , J = 1 2 . 9 , 4 . 5 H z , 1 H) , 2 . 1 0 ~ 1 . 9 7 (m , 4 H) , 1 . 8 8 ~ 1 . 7 0 (m , 7 H) , 1 . 2 5 (d , J = 1 0 . 7 H z , 3 H) , 1 . 0 1 (t , J = 7 . 4 H z , 3 H) .

【 0 2 8 3 】

例示的な化合物 2 0 4 の例示的な合成 : N - { 3 - [5 - (4 - { 4 - [(4 - { 2 - [(3 S) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル] - 1 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 5 - イル}ピペリジン - 1 - イル)メチル]ピペリジン - 1 - イル}フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロフェニル} - 2 - メチルプロパン - 1 - スルホンアミド (化合物 2 0 4)

【 化 3 3 8 】



ステップ A : N - (3 - [5 - ブロモ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - メチルプロパン - 1 - スルホンアミド

10

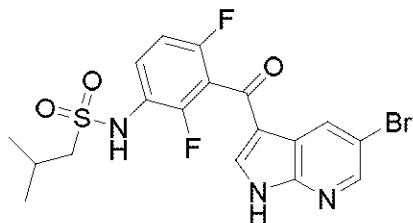
20

30

40

50

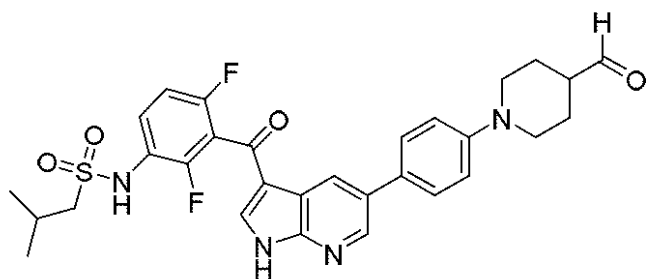
【化 3 3 9】



ピリジン (5 mL) 中の (3 - アミノ - 2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - [5 - ブロモ
 - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) メタノン 塩酸塩 (5 0 0 m g 、 1 .
 2 9 m m o l) の溶液に、2 - メチルプロパン - 1 - スルホニルクロリド (4 0 3 m g 、
 2 . 5 7 m m o l) 及びジメチルアミノピリジン (3 1 m g 、 0 . 2 5 m m o l) を 2 5
 で添加した。混合物を 5 0 で 1 2 時間攪拌した。反応混合物を水 (5 0 m L) で希釈
 し、酢酸エチル (3 × 5 0 m L) で抽出した。組み合わせた有機画分を、飽和含水塩化ナ
 トリウム (3 × 5 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。
 分取 H P L C (P h e n o m e n e x L u n a C 1 8 、 4 0 ~ 7 0 % アセトニトリル
 : (水中の 0 . 2 2 5 % ギ酸)) による残留物の精製が、白色の固体として N - [3 - (5 -
 ブロモ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフル
 オロ - フェニル] - 2 - メチル - プロパン - 1 - スルホンアミド (3 1 0 m g 、 0 . 6 5
 m m o l 、 5 1 %) をもたらした。MS (E S I) : m / z 4 1 5 . 1 [M + H] ⁺ ;
¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 1 3 . 5 3 ~ 1 2 . 4 0 (m 、 1 H)
 、 1 0 . 5 5 ~ 9 . 1 6 (m 、 1 H) 、 8 . 5 9 (s 、 1 H) 、 8 . 5 1 (d 、 J = 2 .
 3 H z 、 1 H) 、 8 . 2 9 (s 、 1 H) 、 7 . 5 9 (d t 、 J = 6 . 0 、 8 . 8 H z 、 1
 H) 、 7 . 2 8 (t 、 J = 8 . 8 H z 、 1 H) 、 3 . 0 5 (d 、 J = 6 . 4 H z 、 2 H)
 、 2 . 1 7 (q u i n d 、 J = 6 . 4 、 1 3 . 2 H z 、 1 H) 、 1 . 0 2 (d 、 J = 6 .
 8 H z 、 6 H) 。

ステップ B : N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (5 - (4 - (4 - ホルミルピペリジン -
 1 - イル) フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) フェニル)
 - 2 - メチルプロパン - 1 - スルホンアミド

【化 3 4 0】



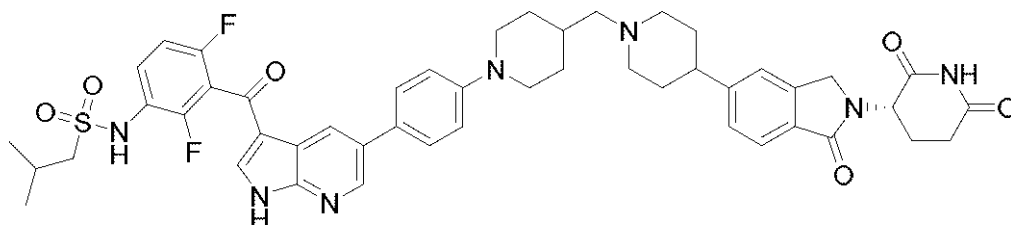
1 , 4 - ジオキサソ (5 m L) 及び水 (1 m L) 中の N - [3 - (5 - ブロモ - 1 H - ピ
 ロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2
 - メチル - プロパン - 1 - スルホンアミド (3 0 0 m g 、 0 . 6 3 m m o l) 、 4 - (ジ
 メトキシメチル) - 1 - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサ
 ボロラン - 2 - イル) フェニル] ピペリジン (2 7 5 m g 、 0 . 7 6 m m o l) 、 ピス (
 ジ - t e r t - ブチル (4 - ジメチルアミノフェニル) ホスフィン) ジクロロパラジウム
 (I I) (6 7 m g 、 0 . 0 9 5 m m o l) 、 及びフッ化セシウム (3 8 5 m g 、 2 . 5
 4 m m o l) の混合物を、脱気し、窒素で 3 回パージし、次いで、混合物を 9 5
 で 1 2 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (1 : 5
 0 ~ 1 : 2 0 のメタノール : ジクロロメタン) による残留物の精製が、黄色の固体として

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [5 - [4 - (4 - ホルミル - 1 - ピペリジル) フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] フェニル] - 2 - メチル - プロパン - 1 - スルホンアミド (200 mg、54%) をもたらした。MS (ESI) : m / z 599 . 3 [M + H₂O]⁺。

ステップ C : N - { 3 - [5 - (4 - { 4 - [(4 - { 2 - [(3 S) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル] - 1 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 5 - イル } ピペリジン - 1 - イル) メチル] ピペリジン - 1 - イル } フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロフェニル } - 2 - メチルプロパン - 1 - スルホンアミド

【化 3 4 1】

10



ジクロロメタン (2 mL) 及びイソプロパノール (2 mL) 中の (3 S) - 3 - [1 - オキソ - 5 - (4 - ピペリジル) イソインドリン - 2 - イル] ピペリジン - 2 , 6 - ジオン塩酸塩 (93 mg、0 . 25 mmol) の溶液に、酢酸ナトリウム (19 mg、0 . 23 mmol) を添加した。混合物を 25 で 10 分間攪拌し、次いで、N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [5 - [4 - (4 - ホルミル - 1 - ピペリジル) フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] フェニル] - 2 - メチル - プロパン - 1 - スルホンアミド (150 mg、0 . 25 mmol) を添加した。混合液を 25 で 20 分間攪拌し、次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (109 mg、0 . 51 mmol) を添加した。混合物を 25 で 60 分間攪拌した。反応混合物を濃縮した。分取 HPLC (Phenomenex Luna C18、18 ~ 48% アセトニトリル : (水中の 0 . 225% ギ酸)) による残留物の精製が、黄色の固体として N - [3 - [5 - [4 - [4 - [[4 - [2 - [(3 S) - 2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] - 1 - ピペリジル] メチル] - 1 - ピペリジル] フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 - メチル - プロパン - 1 - スルホンアミドギ酸塩 (71 . 9 mg、29%) をもたらした。MS (ESI) : m / z 892 . 3 [M + H]⁺; ¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 13 . 61 ~ 12 . 13 (m、1 H)、10 . 99 (s、1 H)、8 . 65 (d、J = 2 . 4 Hz、1 H)、8 . 60 ~ 8 . 44 (m、1 H)、8 . 19 (d、J = 9 . 6 Hz、2 H)、7 . 65 (d、J = 7 . 6 Hz、1 H)、7 . 61 ~ 7 . 53 (m、3 H)、7 . 51 (s、1 H)、7 . 41 (d、J = 7 . 6 Hz、1 H)、7 . 26 (t、J = 8 . 8 Hz、1 H)、7 . 07 (d、J = 8 . 8 Hz、2 H)、5 . 10 (dd、J = 5 . 2、13 . 2 Hz、1 H)、4 . 47 ~ 4 . 24 (m、2 H)、3 . 83 ~ 3 . 76 (m、2 H)、3 . 02 (d、J = 6 . 4 Hz、3 H)、2 . 98 (s、1 H)、2 . 95 ~ 2 . 86 (m、1 H)、2 . 79 ~ 2 . 69 (m、2 H)、2 . 65 ~ 2 . 52 (m、2 H)、2 . 44 ~ 2 . 35 (m、2 H)、2 . 24 ~ 2 . 19 (m、2 H)、2 . 19 ~ 2 . 12 (m、1 H)、2 . 05 ~ 1 . 97 (m、3 H)、1 . 86 ~ 1 . 81 (m、2 H)、1 . 78 ~ 1 . 69 (m、4 H)、1 . 29 ~ 1 . 19 (m、2 H)、1 . 01 (d、J = 6 . 7 Hz、6 H)。

20

30

40

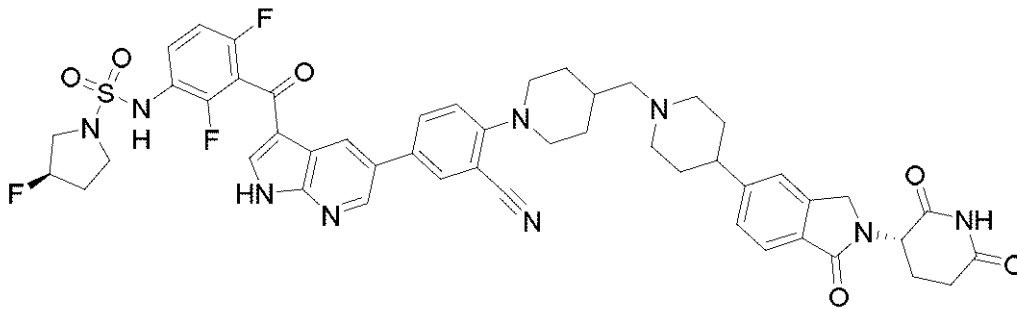
【0284】

例示的な化合物 205 の例示的な合成 : (3 R) - N - { 3 - [5 - (3 - シアノ - 4 - { 4 - [(4 - { 2 - [(3 S) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル] - 1 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 5 - イル } ピペリジン - 1 - イル) メ

50

チル}ピペリジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド(化合物205)

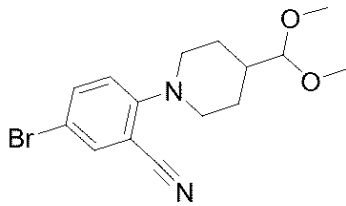
【化342】



10

ステップA: 5-ブロモ-2-[4-(ジメトキシメチル)ピペリジン-1-イル]ベンゾニトリル

【化343】



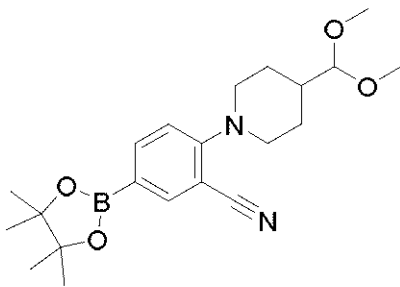
20

5-ブロモ-2-フルオロベンゾニトリル(3.00g、15.0mmol)、ジメチルスルホキシド(60mL)、ジイソプロピルエチルアミン(3.88g、30.0mmol)、及び4-(ジメトキシメチル)ピペリジン(2.50g、15.7mmol)の溶液を、110で4時間撹拌した。反応混合物を冷却し、水(300mL)を添加した。結果として生じる混合物を3×100mLの酢酸エチル(3×100mL)で抽出した。組み合わせた有機画分を、水(100mL)及び飽和含水塩化ナトリウム(100mL)で洗浄し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1:1の酢酸エチル:石油エーテル)による残留物の精製が、黄色の固体として5-ブロモ-2-[4-(ジメトキシメチル)ピペリジン-1-イル]ベンゾニトリル(4.7g、92%)をもたらした。MS(ESI): m/z 339.15 [M+H]⁺。

30

ステップB: 2-[4-(ジメトキシメチル)ピペリジン-1-イル]-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾニトリル

【化344】



40

1,4-ジオキサン中(100mL)の5-ブロモ-2-[4-(ジメトキシメチル)ピペリジン-1-イル]ベンゾニトリル(4.7g、13.9mmol)、ビス(ピナコレート)ジボロン(5.28g、20.8mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(1.01g、1.38mmol)、

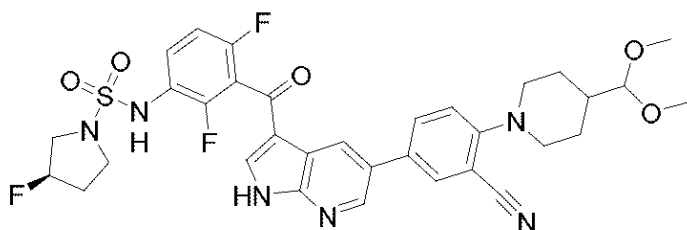
50

及び酢酸カリウム (2.72 g、27.7 mmol) の混合物を、90 で5時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1:3の酢酸エチル:石油エーテル) による精製が、淡黄色の固体として2-[4-(ジメトキシメチル)ピペリジン-1-イル]-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾニトリル (4.8 g、89%) をもたらした。MS (ESI) : m/z 387.35 [M+H]⁺。

ステップC: (3R)-N-[3-(5-[3-シアノ-4-[4-(ジメトキシメチル)ピペリジン-1-イル]フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

10

【化345】



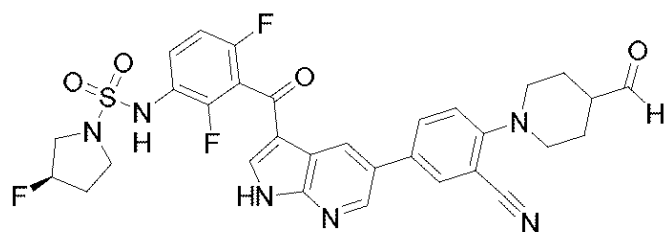
1,4-ジオキサソ (15 mL) 及び水 (2 mL) 中の2-[4-(ジメトキシメチル)ピペリジン-1-イル]-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾニトリル (1 g)、(3R)-N-(3-[5-ブromo-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド (923 mg)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) (163 mg) 及び炭酸カリウム (825 mg) の溶液を、密封管内で95 で一晩加熱した。結果として生じる混合物を濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1:1のテトラヒドロフラン:石油エーテル) による残留物の精製が、黄色の固体として(3R)-N-[3-(5-[3-シアノ-4-[4-(ジメトキシメチル)ピペリジン-1-イル]フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド (869 mg、69%) をもたらした。MS (ESI) : m/z 683.20 [M+H]⁺。

20

30

ステップD: (3R)-N-[3-(5-[3-シアノ-4-[4-(ホルミルピペリジン-1-イル)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

【化346】



40

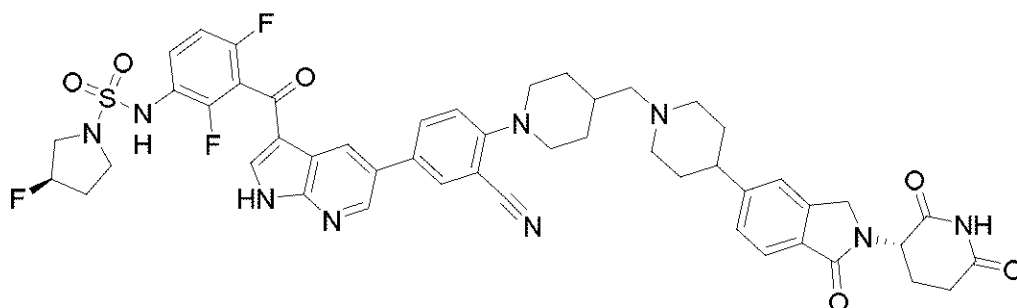
(3R)-N-[3-(5-[3-シアノ-4-[4-(ホルミルピペリジン-1-イル)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド (564 mg、0.146 mmol)、ジクロロメタン (6 mL)、トリフルオロ酢酸 (6 mL)、及び水 (1.50 mL) の溶液を、40 で2時間撹拌した。結果として生じる混合物を濃縮して、(3R)-N-(3-[5-[3-シアノ-4-(4-(ホルミルピペリジン-

50

1 - イル) フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド (4 2 1 m g , 8 0 . 4 %) を黄色の油として得た。MS (E S I) : m / z 6 3 7 . 1 5 [M + H] ⁺。

ステップ E : (3 R) - N - { 3 - [5 - (3 - シアノ - 4 - { 4 - [(4 - { 2 - [(3 S) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル] - 1 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 5 - イル } ピペリジン - 1 - イル) メチル] ピペリジン - 1 - イル } フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロフェニル } - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド

【化 3 4 7】



10

(3 R) - N - (3 - [5 - [3 - シアノ - 4 - (4 - ホルミルピペリジン - 1 - イル) フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド (4 4 5 m g , 0 . 6 9 9 m m o l) 、 3 - [1 - オキソ - 5 - (ピペリジン - 4 - イル) - 3 H - イソインドール - 2 - イル] ピペリジン - 2 , 6 - ジオン塩酸塩 (2 5 4 m g , 0 . 6 9 9 m m o l) 、 ジクロロメタン (3 m L) 、 メタノール (2 0 0 m g) 、 及びジイソプロピルエチルアミン (2 m L) の溶液に、pH が約 6 になるまで酢酸を添加し、続いて、バッチでシアノ水素化ホウ素ナトリウム (8 4 m g , 1 . 3 3 7 m m o l) を添加した。結果として生じる溶液を、35 で一晩、次いで、室温で 3 時間攪拌した。水 (1 0 0 m L) を添加し、混合物をジクロロメタン (3 x 1 0 0 m L) で抽出した。有機画分を組み合わせて、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 : 1 0 のメタノール : ジクロロメタン) 、次いで、分取 H P L C (C 1 8 、 0 ~ 6 5 % アセトニトリル : 重炭酸アンモニウムによる残留物の精製が、白色の固体として (3 R) - N - [3 - [5 - (3 - シアノ - 4 - [4 - [(4 - [2 - [(3 S) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル] - 1 - オキソ - 3 H - イソインドール - 5 - イル] ピペリジン - 1 - イル) メチル] ピペリジン - 1 - イル] フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロフェニル] - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド (6 9 . 8 m g , 1 1 %) をもたらした。¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 1 2 . 9 8 (s , 1 H) 、 1 0 . 9 9 (s , 1 H) 、 9 . 8 1 (s , 1 H) 、 8 . 8 0 ~ 8 . 5 9 (m , 2 H) 、 8 . 1 2 (d , J = 2 . 0 H z , 2 H) 、 7 . 9 7 (d d , J = 8 . 6 , 2 . 4 H z , 1 H) 、 7 . 7 4 ~ 7 . 3 4 (m , 4 H) 、 7 . 2 7 (t d , J = 8 . 9 , 1 . 9 H z , 2 H) 、 5 . 3 1 (d t , J = 5 3 . 0 , 3 . 1 H z , 1 H) 、 5 . 1 1 (d d , J = 1 3 . 3 , 5 . 1 H z , 1 H) 、 4 . 4 4 (d , J = 1 7 . 2 H z , 1 H) 、 4 . 3 0 (d , J = 1 7 . 2 H z , 1 H) 、 3 . 6 2 (d , J = 1 1 . 3 H z , 2 H) 、 3 . 4 9 (d , J = 2 . 5 H z , 1 H) 、 3 . 4 6 ~ 3 . 3 7 (m , 2 H) 、 3 . 0 4 (d , J = 1 0 . 8 H z , 2 H) 、 2 . 9 9 ~ 2 . 7 9 (m , 3 H) 、 2 . 7 3 ~ 2 . 5 4 (m , 2 H) 、 2 . 4 2 (t d , J = 1 3 . 2 , 4 . 5 H z , 1 H) 、 2 . 3 1 (d , J = 7 . 0 H z , 2 H) 、 2 . 2 0 ~ 2 . 0 5 (m , 4 H) 、 2 . 0 0 (t t , J = 7 . 6 , 3 . 0 H z , 2 H) 、 1 . 9 6 ~ 1 . 8 6 (m , 2 H) 、 1 . 8 6 ~ 1 . 6 6 (m , 5 H) 、 1 . 4 4 ~ 1 . 2 0 (m , 2 H) ; MS (E S I) : m / z 9 4 8 . 3 0 [M + H]

20

30

40

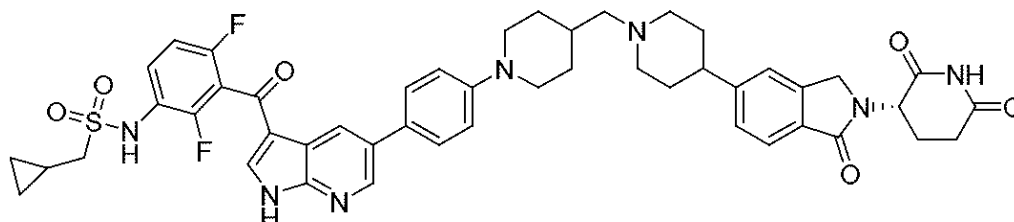
50

+

【0285】

例示的な化合物206の例示的な合成：1-シクロプロピル-N- { 3 - [5 - (4 - { 4 - [(4 - { 2 - [(3 S) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル] - 1 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 5 - イル } ピペリジン - 1 - イル) メチル] ピペリジン - 1 - イル } フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロフェニル } メタンスルホンアミド (化合物 2 0 6)

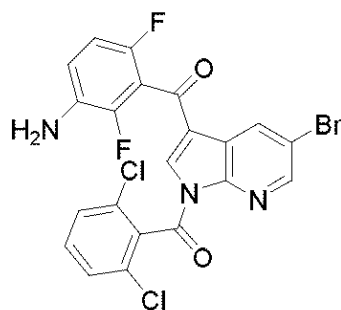
【化348】



10

ステップA：(3-アミノ-2,6-ジフルオロ-フェニル)-[5-ブromo-1-(2,6-ジクロロベンゾイル)ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]メタノン

【化349】



20

テトラヒドロフラン (5 0 m L) 中の (3 - アミノ - 2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - (5 - ブromo - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) メタノン (5 . 0 g 、 1 4 . 2 m m o l) 、 4 - ジメチルアミノピリジン (1 . 7 3 g 、 1 4 . 2 m m o l) 、 及びトリエチルアミン (5 . 9 3 m L 、 4 2 . 6 m m o l) の溶液に、2,6-ジクロロベンゾイルクロリド (2 . 0 4 m L 、 1 4 . 2 m m o l) を 0 で添加した。反応物を 2 5 で 1 2 時間攪拌した。反応混合物を水 (1 0 0 m L) で希釈し、酢酸エチル (3 × 1 0 0 m L) で抽出した。組み合わせた有機画分を、飽和含水塩化ナトリウム (3 × 1 0 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 : 1 0 0 ~ 1 : 3 の酢酸エチル : 石油エーテル) による残留物の精製が、黄色の固体として (3 - アミノ - 2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - [5 - ブromo - 1 - (2 , 6 - ジクロロベンゾイル) ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル] メタノン (5 . 2 g 、 6 9 %) をもたらした。

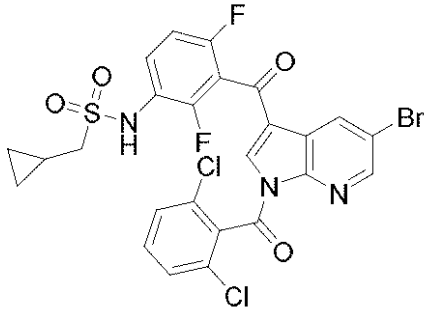
30

40

ステップB：N-[3-[5-ブromo-1-(2,6-ジクロロベンゾイル)ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロ-フェニル]-1-シクロプロピル-メタンスルホンアミド

50

【化 3 5 0】



10

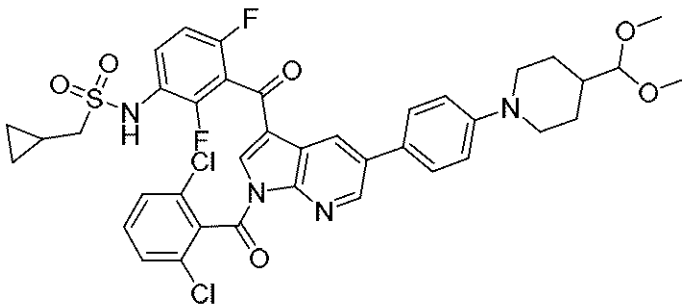
一般手順：

ピリジン (2 mL) 中の (3 - アミノ - 2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - [5 - ブロモ - 1 - (2 , 6 - ジクロロベンゾイル) ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル] メタノン (400 mg、0.76 mmol) の溶液に、4 - ジメチルアミノピリジン (9.0 mg、0.076 mmol) 及び塩化シクロプロピルメタンスルホニル (235 mg、1.52 mmol) を添加した。混合物を 50 で 12 時間攪拌した。水 (80 mL) を混合物に注ぎ、1 分間攪拌した。含水画分を酢酸エチル (3 × 30 mL) で抽出した。組み合わせた有機画分を、飽和含水塩化ナトリウム (2 × 30 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (1 : 50 ~ 1 : 3 の酢酸エチル : 石油エーテル) による残留物の精製が、黄色の固体として N - [3 - [5 - ブロモ - 1 - (2 , 6 - ジクロロベンゾイル) ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 1 - シクロプロピル - メタンスルホンアミド (300 mg、61%) をもたらした。MS (ESI) : m / z 644.1 [M + H]⁺。

20

ステップ C : 1 - シクロプロピル - N - [3 - [1 - (2 , 6 - ジクロロベンゾイル) - 5 - [4 - [4 - (ジメトキシメチル) - 1 - ピペリジル] フェニル] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] メタンスルホンアミド

【化 3 5 1】



30

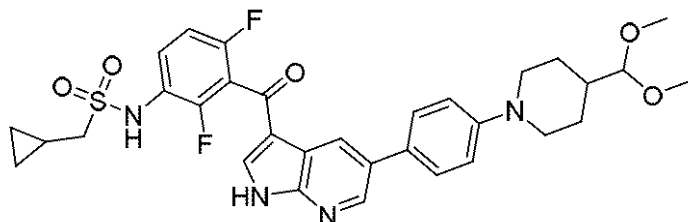
1 , 4 - ジオキサソラン (8 mL) 及び水 (0.8 mL) 中の N - [3 - [5 - ブロモ - 1 - (2 , 6 - ジクロロベンゾイル) ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 1 - シクロプロピル - メタンスルホンアミド (250 mg、0.38 mmol) 及び 4 - (ジメトキシメチル) - 1 - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] ピペリジン (140 mg、0.38 mmol) の溶液に、フッ化セシウム (236 mg、1.55 mmol) 及びビス (ジ - tert - ブチル (4 - ジメチルアミノフェニル) ホスフィン) ジクロロパラジウム (II) (27 mg、0.38 mmol) を添加した。混合物を 90 で 12 時間攪拌した。水 (80 mL) を混合物に注ぎ、1 分間攪拌した。含水画分を酢酸エチル (3 × 20 mL) で抽出した。組み合わせた有機画分を、飽和含水塩化ナトリウム (2

40

50

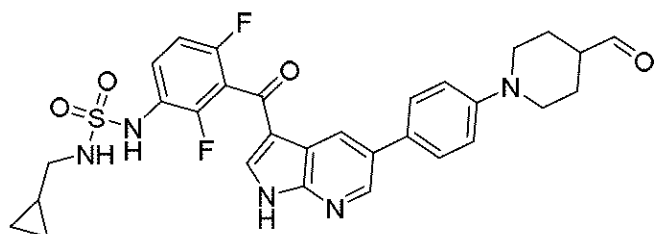
× 20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (1 : 0 ~ 1 : 30 のメタノール : ジクロロメタン) による残留物の精製が、黄色の固体として 1 - シクロプロピル - N - [3 - [1 - (2 , 6 - ジクロロベンゾイル) - 5 - [4 - [4 - (ジメトキシメチル) - 1 - ピペリジル] フェニル] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] メタンスルホンアミド (250 mg、80%) をもたらした。MS (ESI) : m / z 797 . 2 [M + H] ⁺。

ステップ D : 1 - シクロプロピル - N - [3 - [5 - [4 - [4 - (ジメトキシメチル) - 1 - ピペリジル] フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] メタンスルホンアミド
【化 3 5 2】



メタノール (5 mL) 中の 1 - シクロプロピル - N - [3 - [1 - (2 , 6 - ジクロロベンゾイル) - 5 - [4 - [4 - (ジメトキシメチル) - 1 - ピペリジル] フェニル] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] メタンスルホンアミド (250 mg、0 . 31 mmol) の溶液に、25% 含水水酸化アンモニウム (5 . 0 mL、32 . 5 mmol) を添加した。混合物を 20 で 11 時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (0 : 1 ~ 1 : 20 のメタノール : ジクロロメタン) による残留物の精製が、黄色の固体として 1 - シクロプロピル - N - [3 - [5 - [4 - [4 - (ジメトキシメチル) - 1 - ピペリジル] フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] メタンスルホンアミド (180 mg、91%) をもたらした。MS (ESI) : m / z 625 . 3 [M + H] ⁺。

ステップ E : 3 - [2 , 6 - ジフルオロ - 3 - [[シクロプロピル (メチル) スルファモイル] アミノ] ベンゾイル] - 5 - [4 - (4 - ホルミル - 1 - ピペリジル) フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン
【化 3 5 3】



テトラヒドロフラン (5 mL) 中の 1 - シクロプロピル - N - [3 - [5 - [4 - [4 - (ジメトキシメチル) - 1 - ピペリジル] フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] メタンスルホンアミド (180 mg、0 . 28 mmol) の溶液に、含水 2 M 硫酸 (5 mL) を添加した。混合物を 70 で 0 . 5 時間攪拌した。反応 pH を、飽和含水重炭酸ナトリウムで 8 に調整した。含水画分をテトラヒドロフラン (3 × 20 mL) で抽出した。組み合わせた有機画分を、飽和含水塩化ナトリウム (1 × 20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗 1 - シクロプロピル - N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [5 - [4 - (4 - ホルミル - 1 - ピペリジル) フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 -

10

20

30

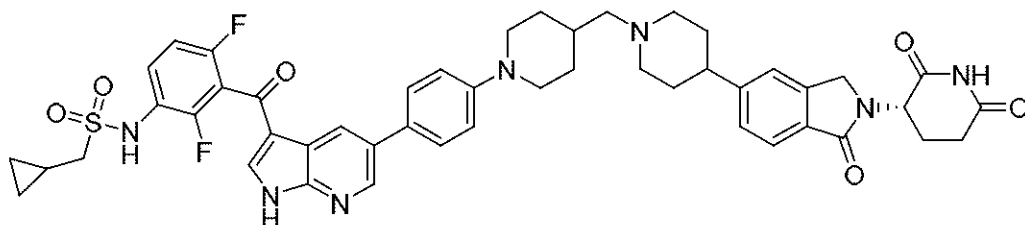
40

50

カルボニル]フェニル]メタンスルホンアミド(160mg)を黄色の固体として得た。
MS(ESI): m/z 597.3 [M+H₂O]⁺。

ステップF: 1-シクロプロピル-N-{3-[5-(4-{4-[(4-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]ピペリジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}メタンスルホンアミド

【化354】



10

ジクロロメタン(2mL)及びイソプロパノール(2mL)中の(3S)-3-[1-オキソ-5-(4-ピペリジル)イソインドリン-2-イル]ピペリジン-2,6-ジオン[(1R,4S)-7,7-ジメチル-2-オキソ-ノルボルナン-1-イル]メタンスルホン酸塩(80mg、0.14mmol)の溶液に、酢酸ナトリウム(8mg、0.10mmol)を添加し、混合物を30℃で15分間攪拌した。1-シクロプロピル-N-[2,4-ジフルオロ-3-[5-[4-(4-ホルミル-1-ピペリジル)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]メタンスルホンアミド(82mg、0.14mmol)を混合物に添加し、30℃で15分間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(90mg、0.42mmol)を混合物に添加し、混合物を30℃で0.5時間攪拌し、次いで、濃縮した。分取HPLC(Phenomenex Synergi C18、16~36%アセトニトリル:(水中の0.225%のギ酸))による残留物の精製が、黄色の固体として1-シクロプロピル-N-[3-[5-[4-[4-[4-[2-[(3S)-2,6-ジオキソ-3-ピペリジン]-1-オキソ-イソインドリン-5-イル]-1-ピペリジン]メチル]-1-ピペリジン]フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル]メタンスルホンアミドギ酸塩(55.3mg、41%)をもたらした。MS(ESI): m/z 890.3 [M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 12.98~12.84(m、1H)、10.97(s、1H)、8.65(s、1H)、8.60~8.50(m、1H)、8.16(s、1H)、8.14(s、1H)、7.68~7.55(m、4H)、7.51(s、1H)、7.41(d、J=7.6Hz、1H)、7.26(t、J=8.8Hz、1H)、7.07(d、J=8.8Hz、2H)、5.10(dd、J=5.2、13.2Hz、1H)、4.48~4.38(m、1H)、4.36~4.26(m、1H)、3.80(d、J=12.4Hz、2H)、3.13(d、J=7.2Hz、2H)、3.05(d、J=9.6Hz、2H)、2.97~2.70(m、4H)、2.68~2.57(m、2H)、2.39(dd、J=4.8、13.2Hz、1H)、2.31(d、J=6.0Hz、2H)、2.19~2.08(m、2H)、2.04~1.95(m、1H)、1.88~1.73(m、7H)、1.30~1.22(m、2H)、1.08~1.03(m、1H)、0.61~0.51(m、2H)、0.39~0.29(m、2H)。

20

30

40

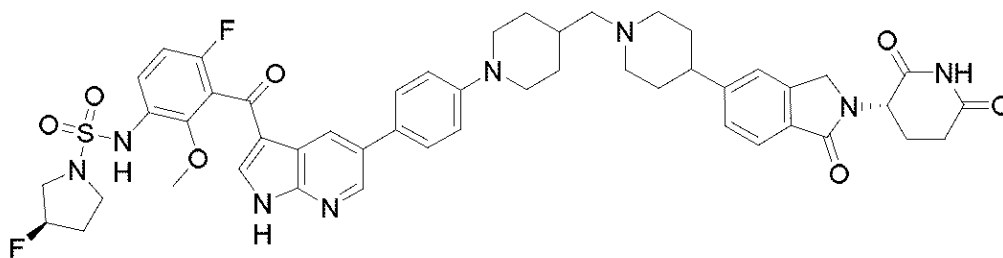
【0286】

例示的な化合物207の例示的な合成:(3R)-N-{3-[5-(4-{4-[(4-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]ピペリジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-4-フルオロ-2-メトキシフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミ

50

ド (化合物 207)

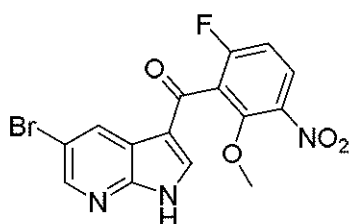
【化 355】



10

ステップ A : 5 - ブロモ - 3 - (6 - フルオロ - 2 - メトキシ - 3 - ニトロベンゾイル)
- 1H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン

【化 356】



20

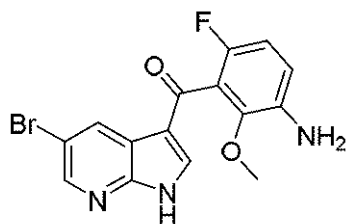
メタノール (100 mL) 中の 5 - ブロモ - 3 - (2 , 6 - ジフルオロ - 3 - ニトロベン
ゾイル) - 1H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (10 g 、 26.2 mmol) の混合物
に、ナトリウムメトキシド (8.48 g 、 157 mmol) を 0 で分割して添加した。
結果として生じる混合物を 30 で一晩攪拌した。混合物を、濃縮塩酸で pH 8 に酸性化
し、次いで、テトラヒドロフラン (3 × 100 mL) で抽出した。組み合わせた有機画分
を、飽和含水塩化ナトリウム (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾
過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (3 : 7 の酢酸エチル : 石油エ
テル) による残留物の精製が、黄色の固体として 5 - ブロモ - 3 - (6 - フルオロ - 2 -
メトキシ - 3 - ニトロベンゾイル) - 1H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (1.95 g

30

、 19%) をもたらした。MS (ESI) : m/z 393.90、395.90 [M -
H]⁻; ¹H NMR (300 MHz、DMSO - d₆) 13.11 (s、1H)、8
.64 (d、J = 2.3 Hz、1H)、8.51 (d、J = 2.3 Hz、1H)、8.3
3 (s、1H)、8.23 (dd、J = 9.2、6.0 Hz、1H)、7.39 (dd、
J = 9.2、8.1 Hz、1H)、3.76 (s、3H)。

ステップ B : (3 - アミノ - 6 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) (5 - ブロモ - 1H
- ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) メタノン

【化 357】



40

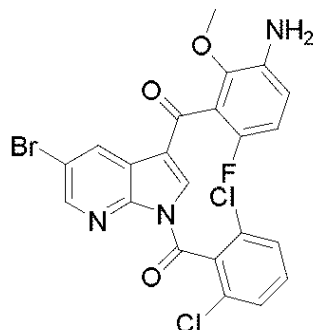
エタノール (20 mL) 、テトラヒドロフラン (20 mL) 、及び 12 M 含水塩酸 (1 m
L) 中の 5 - ブロモ - 3 - (6 - フルオロ - 2 - メトキシ - 3 - ニトロベンゾイル) - 1
H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (1.95 g 、 4.95 mmol) の溶液に、鉄粉末
(1.66 g 、 29.7 mmol) を添加した。結果として生じる混合物を、50 で 2
時間攪拌し、室温まで冷却し、次いで、濃縮した。氷水 (200 mL) を残留物に添加し

50

た。沈殿した固体を、濾過によって収集し、水 (2 × 100 mL) で洗浄し、真空オーブン内で乾燥させて、(3 - アミノ - 6 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) (5 - プロモ - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) メタノン (1.55 g, 86%) を淡黄色の固体として得た。MS (ESI) : m/z 364.05、366.05 [M + H]⁺。

ステップ C : 3 - [5 - プロモ - 1 - (2, 6 - ジクロロベンゾイル) ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 4 - フルオロ - 2 - メトキシアニリン

【化 3 5 8】



10

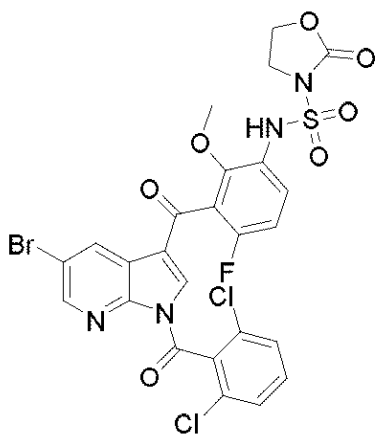
テトラヒドロフラン (50 mL) 中の 3 - {5 - プロモ - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル} - 4 - フルオロ - 2 - メトキシアニリン (1.5 g, 4.12 mmol) 及び 2, 6 - ジクロロベンゾイルクロリド (0.86 g, 4.12 mmol) の混合物に、4 - ジメチルアミノピリジン (0.050 g, 0.41 mmol) 及びトリエチルアミン (0.83 g, 8.2 mmol) を 0 で添加した。結果として生じる混合物を、室温で 0.5 時間撹拌した。混合物を酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。組み合わせた有機画分を、飽和含水塩化ナトリウム (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 : 4 のテトラヒドロフラン : 石油エーテル) による残留物の精製が、灰白色の固体として 3 - [5 - プロモ - 1 - (2, 6 - ジクロロベンゾイル) ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 4 - フルオロ - 2 - メトキシアニリン (1.2 g, 54%) をもたらした。MS (ESI) : m/z 536.05、538.05 [M + H]⁺。

20

30

ステップ D : N - {3 - [5 - プロモ - 1 - (2, 6 - ジクロロベンゾイル) ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル} - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - スルホンアミド

【化 3 5 9】



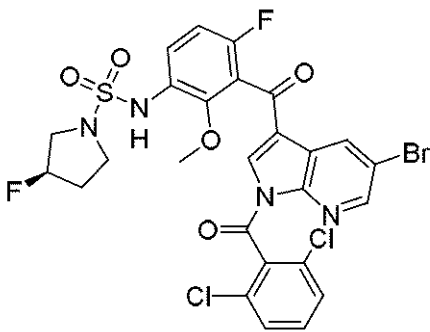
40

ジクロロメタン (100 mL) 中の 2 - プロモエタノール (0.33 g, 2.68 mmol) の混合物に、イソシアン酸クロロスルホニル (0.38 g, 2.68 mmol) を 0 で滴加した。結果として生じる混合物を 0 で 30 分間撹拌した。次いで、3 - [5 -

50

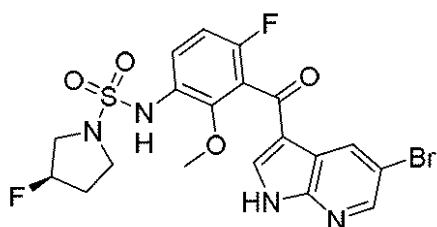
ブromo - 1 - (2 , 6 - ジクロロベンゾイル) ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 4 - フルオロ - 2 - メトキシアニリン (1 . 2 g 、 2 . 2 3 4 m m o l) 及びトリエチルアミン (0 . 6 8 g 、 6 . 7 0 2 m m o l) を、 0 で 1 5 分 に わ た っ て 滴 加 した。結果として生じた混合物を、 3 5 で一晩攪拌し、次いで、ジクロロメタン (3 × 1 0 0 m L) で抽出した。組み合わせた有機画分を、飽和含水塩化ナトリウム (1 0 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (2 : 1 の酢酸エチル : 石油エーテル) による残留物の精製が、白色の固体として N - { 3 - [5 - ブromo - 1 - (2 , 6 - ジクロロベンゾイル) ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル } - 2 - オキソ - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - スルホンアミド (6 7 5 m g 、 4 4 %) を も た ら した。MS (E S I) : m / z 6 8 5 . 0 0 、 6 8 7 . 0 0 [M + H] ⁺。

ステップ E : (R) - N - (3 - (5 - ブromo - 1 - (2 , 6 - ジクロロベンゾイル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド
【化 3 6 0】



1 , 4 - ジオキサン (3 0 m L) 中の (3 R) - 3 - フルオロピロリジン塩酸塩 (3 5 6 m g 、 2 . 8 3 m m o l) の混合物に、ジイソプロピルエチルアミン (6 0 6 m g 、 4 . 7 0 m m o l) を添加した。結果として生じる混合物を室温で 1 時間攪拌した。次いで、N - { 3 - [5 - ブromo - 1 - (2 , 6 - ジクロロベンゾイル) ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル } - 2 - オキソ - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - スルホンアミド (6 5 0 m g 、 0 . 9 4 m m o l) を添加した。結果として生じる混合物を、密封管内で 8 5 で 2 時間攪拌した。次いで、混合物を室温まで冷却し、水で希釈し、酢酸エチル (3 × 1 0 0 m L) で抽出した。組み合わせた有機画分を濃縮した。分取 H P L C (C 1 8 カラム、3 5 ~ 6 5 % テトラヒドロフラン : 水) による残留物の精製が、淡黄色の固体として (R) - N - (3 - (5 - ブromo - 1 - (2 , 6 - ジクロロベンゾイル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド (5 4 3 m g 、 8 3 %) を も た ら した。MS (E S I) : m / z 6 8 7 . 0 5 、 6 8 9 . 0 5 [M + H] ⁺。

ステップ F : (R) - N - (3 - (5 - ブromo - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド
【化 3 6 1】

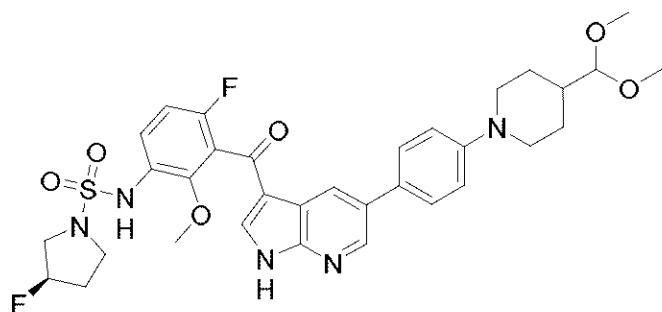


メタノール (5 mL) 中の (R) - N - (3 - (5 - ブロモ - 1 - (2, 6 - ジクロロベンゾイル) - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド (540 mg、0.785 mmol) の混合物に、水酸化アンモニウム (5 mL) を添加した。結果として生じる混合物を、30 で2時間攪拌し、次いで、濃縮して、(R) - N - (3 - (5 - ブロモ - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド (359 mg、89%) を白色の固体として得た。MS (ESI) : m/z 515.05、517.05 [M + H]⁺; ¹H NMR (300 MHz、DMSO - d₆) 13.02 (s、1H)、9.38 (s、1H)、8.27 ~ 8.46 (m、2H)、8.1 ~ 8.0 (m、2H)、7.80 (s、1H)、7.59 ~ 7.34 (m、3H)、7.12 (t、J = 8.8 Hz、1H)、5.41 ~ 5.23 (m、1H)、4.03 (q、J = 7.1 Hz、1H)、3.66 (s、3H)、3.53 (d、J = 2.2 Hz、1H)、3.46 ~ 3.31 (m、2H)、2.19 ~ 2.03 (m、2H)、1.17 (t、J = 7.1 Hz、1H)。

10

ステップ G : (R) - N - (3 - (5 - (4 - (4 - (ジメトキシメチル) ピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド
【化362】

20



1, 4 - ジオキサソ (6 mL) 及び水 (1 mL) 中の (R) - N - (3 - (5 - ブロモ - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド (280 mg、0.54 mmol) 及び 4 - (ジメトキシメチル) - 1 - [4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] ピペリジン (236 mg、0.65 mmol) の溶液に、フッ化物 (246 mg、1.6 mmol) 及び [1, 1 - ビス(ジ - tert - ブチルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (33 mg、0.05 mmol) を室温で分割して添加した。結果として生じる混合物を100 で2時間攪拌した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 : 12のメタノール : ジクロロメタン) による残留物の精製が、黄色の固体として (R) - N - (3 - (5 - (4 - (4 - (ジメトキシメチル) ピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド (212 mg、67%) をもたらした。MS (ESI) : m/z 670.03 [M + H]⁺。

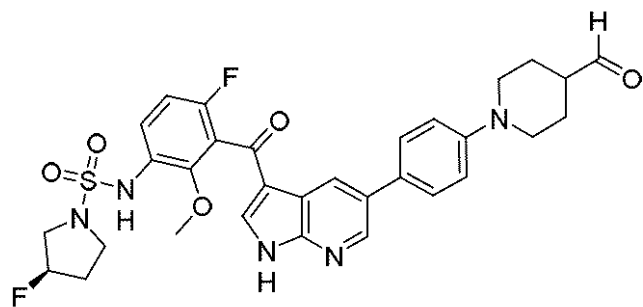
30

40

ステップ H : (R) - 3 - フルオロ - N - (4 - フルオロ - 3 - (5 - (4 - (4 - ホルミルピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 - メトキシフェニル) ピロリジン - 1 - スルホンアミド

50

【化 3 6 3】



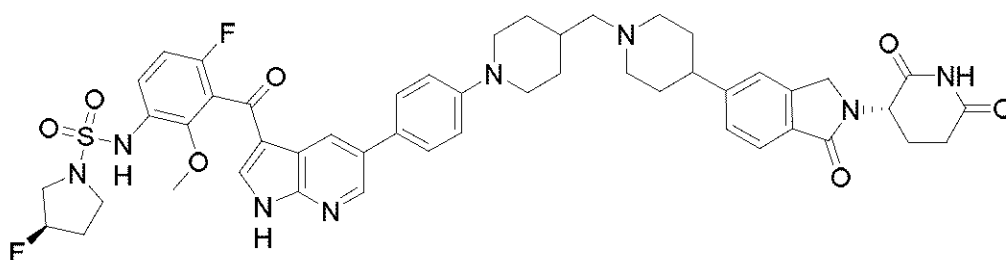
10

テトラヒドロフラン (10 mL) 中の (R) - N - (3 - (5 - (4 - (4 - (ジメチルシメチル) ピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド (212 mg、0.32 mmol) の混合物に、2 M 含水硫酸 (5 mL) を分割して添加した。反応物を 70 で 1 時間攪拌した。混合物を、含水重炭酸ナトリウムで pH 8 まで塩基性化し、酢酸エチル (3 x 100 mL) で抽出した。組み合わせた有機画分を、飽和含水塩化ナトリウム (2 x 50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、(R) - 3 - フルオロ - N - (4 - フルオロ - 3 - (5 - (4 - (4 - ホルミルピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] 20
ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 - メトキシフェニル) ピロリジン - 1 - スルホンアミド (183 mg、93%) を黄色の油として得た。MS (ESI) : m/z 624.25 [M + H]⁺。

ステップ I : (3R) - N - {3 - [5 - (4 - {4 - [(4 - {2 - [(3S) - 2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル] - 1 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 5 - イル} ピペリジン - 1 - イル) メチル] ピペリジン - 1 - イル} フェニル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル} - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド

【化 3 6 4】

30



イソプロパノール (10 mL) 及びジクロロメタン (10 mL) 中の (3S) - 3 - [1 - オキソ - 5 - (ピペリジン - 4 - イル) - 3 H - イソインドール - 2 - イル] ピペリジン - 2, 6 - ジオン [(1R) - 7, 7 - ジメチル - 2 - オキソビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 1 - イル] メタンスルホン酸塩 (100 mg、0.179 mmol) の混合物に、酢酸ナトリウム (11.0 mg、0.134 mmol) を添加した。混合物を室温で 30 分間攪拌した。次いで、(3R) - 3 - フルオロ - N - (4 - フルオロ - 3 - {5 - [4 - (4 - ホルミルピペリジン - 1 - イル) フェニル] - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] 40
ピリジン - 3 - カルボニル} - 2 - メトキシフェニル) ピロリジン - 1 - スルホンアミド (133.72 mg、0.215 mmol) を添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (75.7 mg、0.358 mmol) を添加し、反応物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を、飽和含水重炭酸ナトリウムで pH 8 まで酸性化し、テトラヒドロフラン (3 x 100 mL) で抽出した。組み合わせた有機 50

画分を、飽和含水塩化ナトリウム (2 × 100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。分取 TLC (1 : 8 のメタノール : ジクロロメタン) による残留物の精製が、黄色の固体として (3R) - N - { 3 - [5 - (4 - { 4 - [(4 - { 2 - [(3S) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル] - 1 - オキソ - 3H - イソインドール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル] ピペリジン - 1 - イル } フェニル) - 1H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル } - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド (50.1 mg, 30%) をもたらした。MS (ESI) : m/z 935.10 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.81 (s, 1H)、10.98 (s, 1H)、9.32 (s, 1H)、8.65 (d, J = 2.3 Hz, 1H)、8.52 (s, 1H)、7.91 (s, 1H)、7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、7.59 (dd, J = 8.8, 6.2 Hz, 4H)、7.51 (s, 1H)、7.41 (d, J = 7.9 Hz, 1H)、7.18 ~ 7.01 (m, 3H)、5.39 ~ 5.24 (m, 1H)、5.11 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H)、4.43 (d, J = 17.2 Hz, 1H)、4.30 (d, J = 17.2 Hz, 1H)、3.90 ~ 3.77 (m, 2H)、3.64 ~ 3.56 (m, 3H)、3.00 (s, 1H)、2.91 ~ 2.75 (m, 3H)、2.60 (d, J = 17.1 Hz, 2H)、2.40 (dd, J = 12.9, 4.5 Hz, 1H)、2.10 ~ 1.97 (m, 7H)、1.21 ~ 0.89 (m, 5H)。

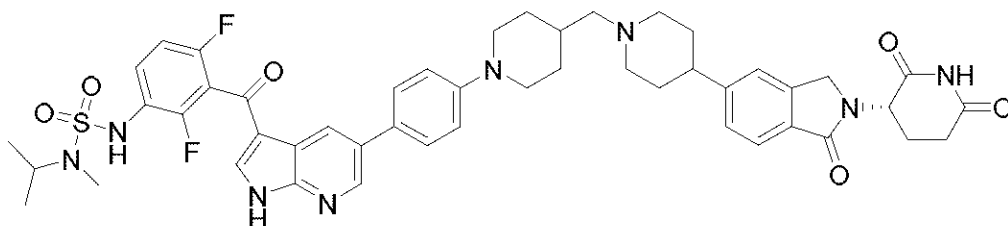
10

【0287】

例示的な化合物 208 の例示的な合成 : (3S) - 3 - (5 - { 1 - [(1 - { 4 - [3 - (2 , 6 - ジフルオロ - 3 - { [メチル (プロパン - 2 - イル) スルファモイル] アミノ) - 1H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル] フェニル] ピペリジン - 4 - イル) メチル] ピペリジン - 4 - イル } - 1 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (化合物 208)

20

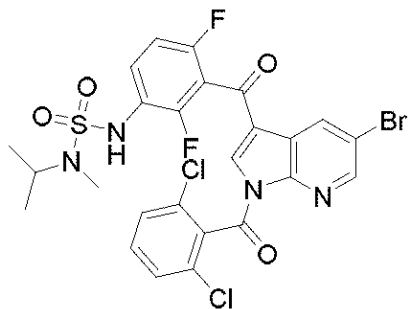
【化365】



30

ステップ A : 5 - プロモ - 1 - (2 , 6 - ジクロロベンゾイル) - 3 - [2 , 6 - ジフルオロ - 3 - [[イソプロピル (メチル) スルファモイル] アミノ] ベンゾイル] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン

【化366】



40

ジクロロメタン (15 mL) 中の (3 - アミノ - 2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - [5 - プロモ - 1 - (2 , 6 - ジクロロベンゾイル) ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル] メタノン (500 mg, 0.95 mmol) 及びトリエチルアミン (1.19 mL、

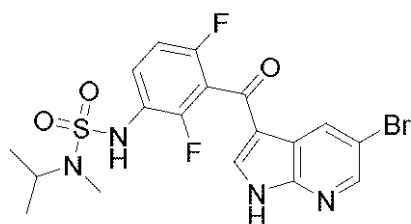
50

8.52 mmol) の冷却した (-50 °C) の溶液に、塩化スルフリル (308 mg、2.29 mmol) を添加し、反応物を -50 °C で 0.5 時間攪拌した。次いで、ジクロロメタン (3 mL) 中のトリエチルアミン (1.33 mL、9.52 mmol) 及び N-メチルプロパン-2-アミド (208 mg、2.86 mmol) を添加し、反応物を -50 °C で更に 0.5 時間攪拌した。水 (80 mL) を添加し、混合物を 1 分間攪拌した。含水画分をジクロロメタン (3 × 30 mL) で抽出した。組み合わせた有機画分を、飽和含水塩化ナトリウム (2 × 30 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗 5-ブromo-1-(2,6-ジクロロベンゾイル)-3-[2,6-ジフルオロ-3-[[イソプロピル(メチル)スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]ピロロ[2,3-b]ピリジン (500 mg) を黄色の固体として得た。MS (ESI): m/z 660.9 [M]⁺。

10

ステップ B: 5-ブromo-3-[2,6-ジフルオロ-3-[[イソプロピル(メチル)スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン

【化 367】



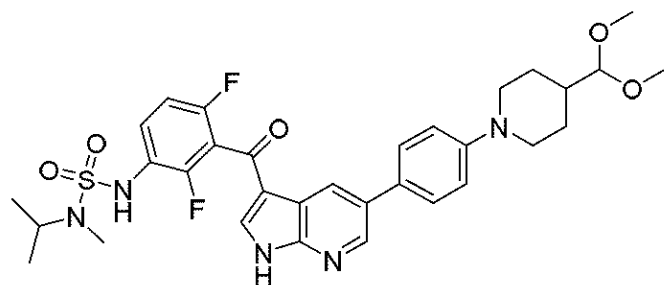
20

メタノール (15 mL) 中の 5-ブromo-1-(2,6-ジクロロベンゾイル)-3-[2,6-ジフルオロ-3-[[イソプロピル(メチル)スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]ピロロ[2,3-b]ピリジン (500 mg、0.75 mmol) の溶液に、25% 含水水酸化アンモニウム (14.68 mL、95.30 mmol) を添加した。混合物を 15 °C で 2 時間攪拌し、次いで、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1:50 ~ 1:1 の石油エーテル:酢酸エチル) による残留物の精製が、黄色の固体として 5-ブromo-3-[2,6-ジフルオロ-3-[[イソプロピル(メチル)スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (350 mg、94%) をもたらした。MS (ESI): m/z 487.1 [M]⁺。

30

ステップ C: 3-[2,6-ジフルオロ-3-[[イソプロピル(メチル)スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-5-[4-[4-(ジメトキシメチル)-1-ピペリジル]フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン

【化 368】



40

1,4-ジオキサン (10 mL) 及び水 (1 mL) 中の 5-ブromo-3-[2,6-ジフルオロ-3-[[イソプロピル(メチル)スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (250 mg、0.51 mmol) 及び 4-(ジメトキシメチル)-1-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]ピペリジン (185 mg、0.51 mmol) の溶液に、フッ化セシウム (311 mg、2.05 mmol、75.66 µL) 及びビス(ジ-tert

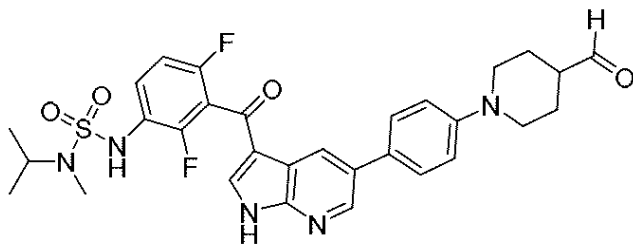
50

- ブチル (4 - ジメチルアミノフェニル) ホスフィン) ジクロロパラジウム (II) (36 mg、0.051 mmol) を添加した。混合物を 90 で 12 時間攪拌した。水 (50 mL) を混合物に注ぎ、1 分間攪拌した。含水画分を酢酸エチル (3 × 10 mL) で抽出した。組み合わせた有機画分を、飽和含水塩化ナトリウム (2 × 10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (0 : 1 ~ 1 : 30 のメタノール : ジクロロメタン) による残留物の精製が、黄色の固体として 3 - [2, 6 - ジフルオロ - 3 - [[イソプロピル (メチル) スルファモイル] アミノ] ベンゾイル] - 5 - [4 - [4 - (ジメトキシメチル) - 1 - ピペリジル] フェニル] - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン (170 mg、51%) をもたらした。MS (ESI) : m/z 642.2 [M + H]⁺。

10

ステップ D : 3 - [2, 6 - ジフルオロ - 3 - [[イソプロピル (メチル) スルファモイル] アミノ] ベンゾイル] - 5 - [4 - (4 - ホルミル - 1 - ピペリジル) フェニル] - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン

【化 369】



20

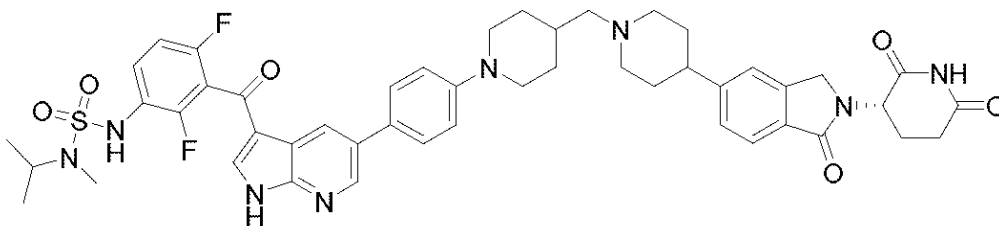
テトラヒドロフラン (5 mL) 中の 3 - [2, 6 - ジフルオロ - 3 - [[イソプロピル (メチル) スルファモイル] アミノ] ベンゾイル] - 5 - [4 - [4 - (ジメトキシメチル) - 1 - ピペリジル] フェニル] - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン (170 mg、0.26 mmol) の溶液に、含水 2 M 硫酸 (5 mL) を添加した。混合物を 70 で 0.5 時間攪拌した。反応混合物を、飽和含水重炭酸ナトリウムで pH を 9 に調整した。水 (80 mL) を混合物に注ぎ、1 分間攪拌した。含水画分を硫酸 (3 × 20 mL) で抽出した。組み合わせた有機画分を、飽和含水塩化ナトリウム (2 × 20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (0 : 1 ~ 1 : 20 のメタノール : ジクロロメタン) による残留物の精製が、黄色の固体として 3 - [2, 6 - ジフルオロ - 3 - [[イソプロピル (メチル) スルファモイル] アミノ] ベンゾイル] - 5 - [4 - (4 - ホルミル - 1 - ピペリジル) フェニル] - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン (100 mg、63%) をもたらした。MS (ESI) : m/z 596.3 [M + H]⁺。

30

ステップ E : (3S) - 3 - (5 - {1 - [(1 - {4 - [3 - (2, 6 - ジフルオロ - 3 - { [メチル (プロパン - 2 - イル) スルファモイル] アミノ } ベンゾイル) - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - イル] フェニル } ピペリジン - 4 - イル) メチル] ピペリジン - 4 - イル} - 1 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン

40

【化 370】



ジクロロメタン (2 mL) 及びイソプロパノール (2 mL) 中の (3S) - 3 - [1 - オ

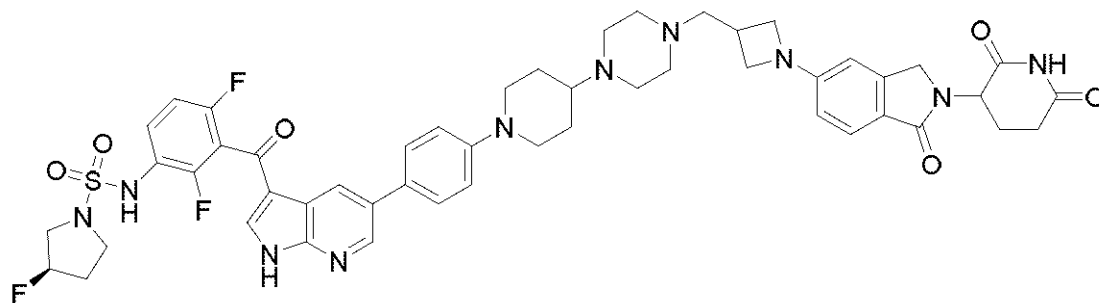
50

キソ - 5 - (4 - ピペリジル) イソインドリン - 2 - イル] ピペリジン - 2 , 6 - ジオン [(1 R , 4 S) - 7 , 7 - ジメチル - 2 - オキソ - ノルボルナン - 1 - イル] メタンスルホン酸塩 (6 0 m g , 0 . 1 0 m m o l) の溶液に、酢酸ナトリウム (6 . 0 m g , 0 . 0 7 5 m m o l) を添加した。混合物を 3 0 で 1 5 分間攪拌した。3 - [2 , 6 - ジフルオロ - 3 - [[イソプロピル (メチル) スルファモイル] アミノ] ベンゾイル] - 5 - [4 - (4 - ホルミル - 1 - ピペリジル) フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (6 3 m g , 0 . 1 0 m m o l) を添加し、混合物を 3 0 で 1 5 分間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (6 8 m g , 0 . 3 2 m m o l) を添加し、混合物を 3 0 で 0 . 5 時間攪拌し、次いで、濃縮した。分取 H P L C (P h e n o m e n e x S y n e r g i C 1 8 , 1 4 % ~ 4 3 % アセトニトリル : (水中の 0 . 2 2 5 % ギ酸)) による残留物の精製が、黄色の固体として 3 - [2 , 6 - ジフルオロ - 3 - [[イソプロピル (メチル) スルファモイル] アミノ] ベンゾイル] - 5 - [4 - [4 - [[4 - [2 - [(3 S) - 2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] - 1 - ピペリジル] メチル] - 1 - ピペリジル] フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン] ギ酸塩 (8 3 . 7 m g , 7 9 %) をもたらした。MS (E S I) : m / z 9 0 7 . 2 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 3 . 0 6 ~ 1 2 . 8 4 (m , 1 H) , 1 1 . 0 0 (s , 1 H) , 8 . 6 5 (d , J = 2 . 0 H z , 1 H) , 8 . 5 8 ~ 8 . 4 9 (m , 1 H) , 8 . 1 5 (s , 1 H) , 8 . 0 7 (s , 1 H) , 7 . 6 5 (d , J = 7 . 6 H z , 1 H) , 7 . 6 2 ~ 7 . 4 9 (m , 4 H) , 7 . 4 1 (d , J = 7 . 6 H z , 1 H) , 7 . 2 7 (t , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 7 . 0 7 (d , J = 8 . 8 H z , 2 H) , 5 . 1 1 (d d , J = 5 . 2 , 1 3 . 2 H z , 1 H) , 4 . 4 6 ~ 4 . 3 9 (m , 1 H) , 4 . 3 4 ~ 4 . 2 4 (m , 1 H) , 3 . 9 5 (t d , J = 6 . 8 , 1 3 . 2 H z , 1 H) , 3 . 8 0 (d , J = 1 2 . 0 H z , 2 H) , 3 . 0 2 (d , J = 1 1 . 2 H z , 3 H) , 2 . 9 3 ~ 2 . 8 5 (m , 1 H) , 2 . 7 4 (t , J = 1 1 . 6 H z , 2 H) , 2 . 6 8 ~ 2 . 6 4 (m , 1 H) , 2 . 5 7 (s , 2 H) , 2 . 5 5 ~ 2 . 5 2 (m , 1 H) , 2 . 4 7 ~ 2 . 3 9 (m , 1 H) , 2 . 3 9 ~ 2 . 3 1 (m , 1 H) , 2 . 2 6 (d , J = 7 . 2 H z , 2 H) , 2 . 1 1 ~ 1 . 9 5 (m , 3 H) , 1 . 8 7 ~ 1 . 7 1 (m , 7 H) , 1 . 3 1 ~ 1 . 1 9 (m , 2 H) , 1 . 0 1 (d , J = 6 . 8 H , 6 H) 。

【 0 2 8 8 】

例示的な化合物 2 0 9 の例示的な合成 : (3 R) - N - { 3 - [5 - (4 - { 4 - [4 - ({ 1 - [2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 5 - イル] アゼチジン - 3 - イル } メチル) ピペラジン - 1 - イル] ピペリジン - 1 - イル } フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロフェニル } - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド (化合物 2 0 9)

【 化 3 7 1 】



ステップ A : アゼチジン - 3 - イルメタノール

10

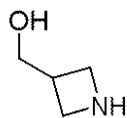
20

30

40

50

【化 3 7 2】

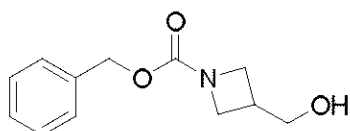


ジクロロメタン (7 5 m L) 中の 3 - (ヒドロキシメチル) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (4 . 7 g 、 2 5 . 1 m m o l) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (1 4 m L) を添加した。反応物を、1 5 で 1 2 時間攪拌し、次いで、濃縮して、粗アゼチジン - 3 - イルメタノールトリフルオロ酢酸塩 (1 0 . 1 g) を無色の油として得た。

10

ステップ B : 3 - (ヒドロキシメチル) アゼチジン - 1 - カルボン酸ベンジル

【化 3 7 3】

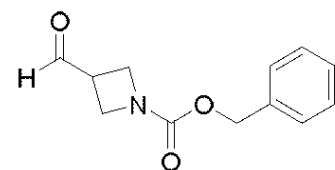


N , N - ジメチルホルムアミド (1 2 0 m L) 及び水 (3 0 m L) 中のアゼチジン - 3 - イルメタノールトリフルオロ酢酸塩 (1 0 . 1 g 、 5 0 . 2) の溶液に、炭酸ナトリウム (1 5 . 9 7 g 、 1 5 0 . 6 m m o l) を 0 で添加した。次いで、クロロギ酸ベンジル (2 1 . 4 1 g 、 1 2 5 . 5 m m o l) を 0 で混合物に添加した。混合物を 1 5 で 1 2 時間攪拌した。酢酸エチル (2 0 0 m L) 及び水 (3 0 0 m L) を添加し、層を分離した。含水画分を酢酸エチル (2 0 0 m L) で抽出した。組み合わせた有機画分を、飽和含水塩化ナトリウム (2 x 2 0 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 0 % ~ 1 0 0 % の酢酸エチル : 石油エーテル) による残留物の精製が、黄色の油として 3 - (ヒドロキシメチル) アゼチジン - 1 - カルボン酸ベンジル (7 . 0 g 、 5 8 %) をもたらした。MS (E S I) : m / z 3 0 8 . 4 [M + N a] + 。

20

ステップ C : 3 - ホルミルアゼチジン - 1 - カルボン酸ベンジル

【化 3 7 4】



ジクロロメタン (1 6 0 m L) 中の塩化オキサリル (2 4 . 3 m L 、 2 7 8 m m o l) の冷却した (- 7 0 の) 溶液に、ジクロロメタン (1 0 0 m L) 中のジメトキシスルホキシド (2 1 . 7 m L 、 2 7 8 m m o l) の溶液を添加した。混合物を、 - 7 0 で 3 0 分間攪拌し、次いで、ジクロロメタン (8 0 m L) 中の 3 - (ヒドロキシメチル) アゼチジン - 1 - カルボン酸ベンジル (1 5 . 4 g 、 6 9 . 6 m m o l) を添加した。混合物を - 7 0 で 6 0 分間攪拌し、次いで、トリエチルアミン (7 7 . 5 m L 、 5 5 7) を添加した。反応物を 1 5 で 3 0 分間攪拌した。ジクロロメタン (8 0 m L) 及び水 (3 0 0 m L) を添加し、層を分離した。含水画分をジクロロメタン (1 5 0 m L) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、飽和含水塩化ナトリウム (2 x 1 5 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 : 1 0 ~ 1 : 0 の酢酸エチル : 石油エーテル) による残留物の精製が、黄色の油として 3 - ホルミルアゼチジン - 1 - カルボン酸ベンジル (1 1 . 5 1 g 、 7 5 %) をもたらした。¹H NMR (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 9 . 7 4 (s 、 1 H) 、 7 . 4 5 ~ 7 . 2 4 (m 、 5 H) 、 5 . 0 9 ~ 4 . 9 6 (m 、 2 H) 、 4 . 1 1 ~ 3 . 9 7 (m 、 2 H

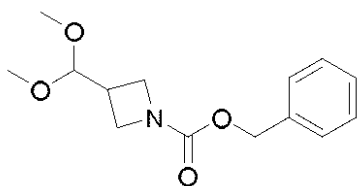
40

50

)、3.96 ~ 3.68 (m、2H)、3.56 ~ 3.46 (m、1H)。

ステップD：3-(ジメトキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸ベンジル

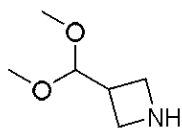
【化375】



メタノール(180 mL)中のトリメトキシメタン(32.50 mL、296.5 mmol)及び3-ホルミルアゼチジン-1-カルボン酸ベンジル(13 g、59.3 mmol)の混合物に、p-トルエンスルホン酸一水和物(564 mg、2.96 mmol)を窒素下で15℃で一度に添加した。混合物を15℃で16時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、次いで、飽和含水重炭酸ナトリウムを添加して、pHを8~9に調整した。混合物を水(200 mL)に注ぎ、1分間撹拌した。含水量分を酢酸エチル(2×200 mL)で抽出した。組み合わせた有機画分を、飽和含水塩化ナトリウム(2×200 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー(1:10~1:1の酢酸エチル:石油エーテル)による残留物の精製が、無色の油として3-(ジメトキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸ベンジル(7.8 g、49%)をもたらした。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) 7.47~7.28 (m、5H)、5.10 (s、2H)、4.53 (d、J=6.8 Hz、1H)、4.09~4.01 (m、2H)、3.87 (dd、J=5.6、8.8 Hz、2H)、3.36 (s、6H)、2.85 (dt、J=5.6、6.8、8.4 Hz、1H)

ステップE：3-(ジメトキシメチル)アゼチジン

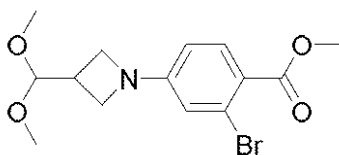
【化376】



2,2,2-トリフルオロエタノール(100 mL)中の3-(ジメトキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸ベンジル(7.7 g、29.0 mmol)の溶液に、10%パラジウム炭素(1.0 g、3.5 mmol)を添加した。懸濁液を真空下で脱気し、水素(15 psi)で数回バージした。混合物を、水素(15 psi)下で45℃で20時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濃縮して、粗3-(ジメトキシメチル)アゼチジン(4.96 g)を無色の油として得た。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) 4.59 (d、J=6.8 Hz、1H)、3.93~3.87 (m、1H)、3.70~3.63 (m、2H)、3.61~3.54 (m、2H)、3.34 (s、6H)、3.09~2.95 (m、1H)。

ステップF：2-ブロモ-4-[3-(ジメトキシメチル)アゼチジン-1-イル]安息香酸メチル

【化377】



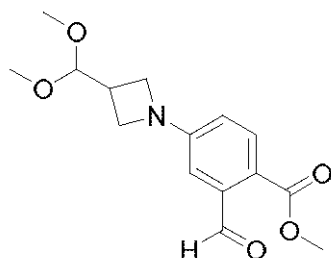
ジメチルスルホキシド(12 mL)中の3-(ジメトキシメチル)アゼチジン(0.50 g、3.8 mmol)の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.33 mL、

7.62 mmol) 及び 2-ブロモ-4-フルオロ-安息香酸メチル (844 mg、3.62 mmol) を添加した。混合物を 110 で 3 時間攪拌した。酢酸エチル (40 mL) 及び水 (40 mL) を添加し、層を分離した。含水画分を酢酸エチル (40 mL) で抽出した。組み合わせた有機画分を、飽和含水塩化ナトリウム (2 × 40 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (3 ~ 15% 酢酸エチル : 石油エーテル) による残留物の精製が、黄色の油として 2-ブロモ-4-[3-(ジメトキシメチル)アゼチジン-1-イル]安息香酸メチル (668 mg、46%) をもたらした。MS (ESI) : m/z 344.2 [M+H]⁺。

ステップ G : 4-[3-(ジメトキシメチル)アゼチジン-1-イル]-2-ホルミル-安息香酸メチル

10

【化 378】



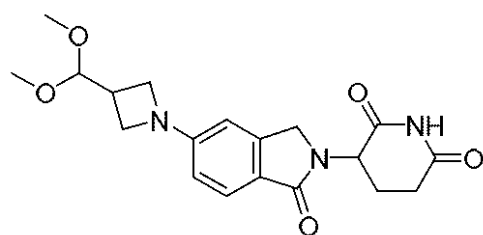
N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の 2-ブロモ-4-[3-(ジメトキシメチル)アゼチジン-1-イル]安息香酸メチル (500 mg、1.45 mmol) の溶液に、tert-ブチルイソシアニド (241 mg、2.91 mmol)、酢酸パラジウム (16 mg、0.07 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (20 mg、0.07 mmol)、炭酸ナトリウム (154 mg、1.45 mmol)、及びトリエチルシラン (507 mg、4.36 mmol) を添加した。混合物を、テフロン容器内で 65 で 18 時間攪拌した。酢酸エチル (40 mL) 及び水 (40 mL) を添加し、層を分離した。含水画分を酢酸エチル (40 mL) で抽出した。組み合わせた有機画分を、飽和含水塩化ナトリウム (2 × 30 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 : 15 ~ 1 : 2 の酢酸エチル : 石油エーテル) による残留物の精製が、黄色の油として 4-[3-(ジメトキシメチル)アゼチジン-1-イル]-2-ホルミル-安息香酸メチル (340 mg、79%) をもたらした。MS (ESI) : m/z 294.1 [M+2H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)、10.48 (s, 1H)、7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、6.66 ~ 6.59 (m, 2H)、4.62 (d, J = 6.8 Hz, 1H)、4.04 ~ 3.99 (m, 2H)、3.82 (s, 3H)、3.77 (dd, J = 5.6, 8.0 Hz, 2H)、3.29 (s, 6H)、3.08 ~ 2.98 (m, 1H)。

20

30

ステップ H : 3-[5-[3-(ジメトキシメチル)アゼチジン-1-イル]-1-オキソ-イソインドリン-2-イル]ピペリジン-2,6-ジオン

【化 379】



40

メタノール (7 mL) 中の 3-アミノピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩 (432 mg、2.63 mmol) の懸濁液に、酢酸ナトリウム (391 mg、4.77 mmol) を添加した。混合物を 35 で 10 分間攪拌し、次いで、ジクロロメタン (7 mL) 中の 4-

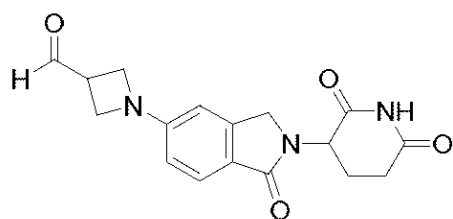
50

[3 - (ジメトキシメチル)アゼチジン - 1 - イル] - 2 - ホルミル - 安息香酸メチル (0 . 7 0 g 、 2 . 3 9 m m o l) の溶液を添加し、続いて、酢酸 (0 . 6 8 m L 、 1 1 . 9 m m o l) を添加した。混合物を 3 5 で 2 0 分間攪拌し、次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (4 5 0 m g 、 7 . 1 6 m m o l) を添加した。結果として生じる混合物を 3 5 で 1 7 . 5 時間攪拌した。反応混合物を水 (4 0 m L) で希釈し、酢酸エチル (2 × 3 0 m L) 及びテトラヒドロフラン (4 0 m L) で抽出した。組み合わせた有機画分を、飽和含水塩化ナトリウム (2 × 4 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。1 : 1 の石油エーテル : 酢酸エチル (1 6 m L) を用いた粉碎による残留物の精製が、紫色の固体として 3 - [5 - [3 - (ジメトキシメチル)アゼチジン - 1 - イル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル] ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (0 . 6 4 g 、 7 1 %) をもたらした。MS (E S I) : m / z 3 7 4 . 3 [M] ⁺。

10

ステップ I : 1 - [2 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] アゼチジン - 3 - カルバルデヒド

【化 3 8 0】



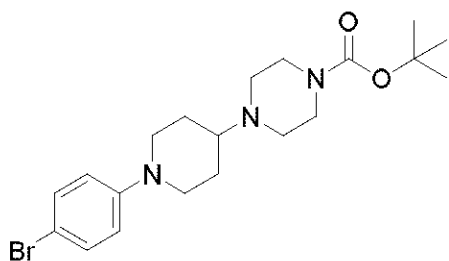
20

ジクロロメタン (4 m L) 中の 3 - [5 - [3 - (ジメトキシメチル)アゼチジン - 1 - イル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル] ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (0 . 1 0 g 、 0 . 2 7 m m o l) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (0 . 8 0 m L 、 1 0 . 8 m m o l) を添加した。混合物を 3 0 で 6 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、粗 1 - [2 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] アゼチジン - 3 - カルバルデヒド (8 7 m g) を黄色の液体として得た。MS (E S I) : m / z 3 2 8 . 2 [M + H] ⁺。

ステップ J : 4 - ((1 - (4 - プロモフェニル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

30

【化 3 8 1】



ジメチルスルホキシド (9 0 m L) 中の 4 - (4 - ピペリジル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (6 . 0 g 、 2 2 . 3 m m o l) 、 1 , 4 - ジプロモベンゼン (6 . 3 0 g 、 2 6 . 7 m m o l) 、 ヨウ化銅 (I) (8 4 8 m g 、 4 . 4 5 m m o l) 、 L - プロリン (1 . 0 3 g 、 8 . 9 1 m m o l) 、 及び炭酸カリウム (6 . 1 6 g 、 4 4 . 5 4 m m o l) の混合物を、脱気し、窒素で 3 回パージし、次いで、混合物を 9 5 で 1 2 時間攪拌した。酢酸エチル (1 5 0 m L) 、 水 (2 0 0 m L) 、 及び飽和塩化アンモニウム (5 0 m L) を添加し、層を分離した。含水画分を酢酸エチル (1 5 0 m L) で抽出した。有機抽出物を、飽和含水塩化ナトリウム (2 × 2 0 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 : 1 0 ~ 1 : 1 の酢酸エチル : 石油エーテル) 、 次いで、分取 H P L C (W e l c h U l t i m a t e X B - N H 2 、 1 0 % ~ 5 0 % ヘプタン : (エタノール中の 0 . 1 % アンモニ

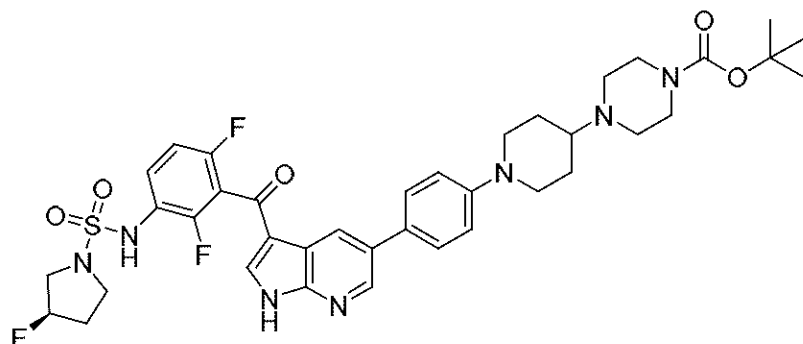
40

50

ア))による残留物の精製が、桃色の固体として4 - [1 - (4 - ブロモフェニル) - 4 - ピペリジル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (1 . 3 7 g 、 1 4 %) をもたらした。MS (ESI) : m / z 4 2 6 . 2 [M + 2 H] ⁺。

ステップK : 4 - [1 - [4 - [3 - [2 , 6 - ジフルオロ - 3 - [[(3 R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル] スルホニルアミノ] ベンゾイル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル] フェニル] - 4 - ピペリジル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

【化382】



10

水 (0 . 8 m L) 及び 1 , 4 - ジオキサソ (7 m L) 中の 4 - [1 - (4 - ブロモフェニル) - 4 - ピペリジル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (0 . 2 0 g 、 0 . 4 7 m m o l) 、 (3 R) - N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - yl) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] フェニル] - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - スルホンアミド (2 8 5 m g 、 0 . 5 1 m m o l) 、 フッ化セシウム (2 8 6 m g 、 1 . 8 9 m m o l 、 4 当量) 、 及びビス (ジ - tert - ブチル (4 - ジメチルアミノフェニル) ホスフィン) ジクロロパラジウム (II) (6 6 m g 、 0 . 0 9 m m o l) の混合物を、脱気し、窒素で3回パージし、次いで、混合物を90 で5時間攪拌した。テトラヒドロフラン (2 0 m L) 、 酢酸エチル (2 0 m L) 、 及び水 (4 0 m L) を添加し、層を分離した。含水画分を酢酸エチル (3 0 m L) で抽出した。組み合わせた有機画分を、飽和含水塩化ナトリウム (2 x 4 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 % ~ 7 % メタノール : ジクロロメタン) 、 次いで、分取 HPLC (Phenomenex Luna C18 、 2 1 % ~ 5 1 % アセトニトリル : 水中の 0 . 2 2 5 % ギ酸) による残留物の精製が、黄色の固体として 4 - [1 - [4 - [3 - [2 , 6 - ジフルオロ - 3 - [[(3 R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル] スルホニルアミノ] ベンゾイル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル] フェニル] - 4 - ピペリジル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (2 5 0 m g 、 6 9 %) をもたらした。MS (ESI) : m / z 7 6 8 . 4 [M + H] ⁺。

ステップL : (3 R) - N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [5 - [4 - (4 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - ピペリジル) フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] フェニル] - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - スルホンアミド

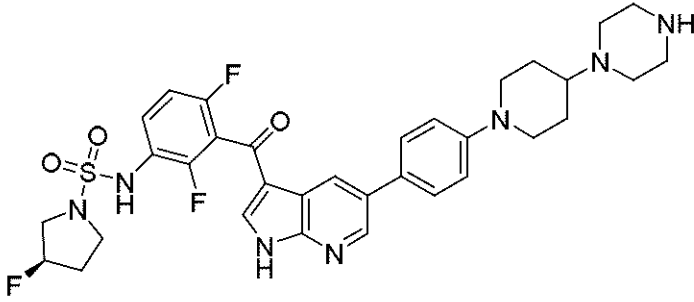
20

30

40

50

【化 3 8 3】



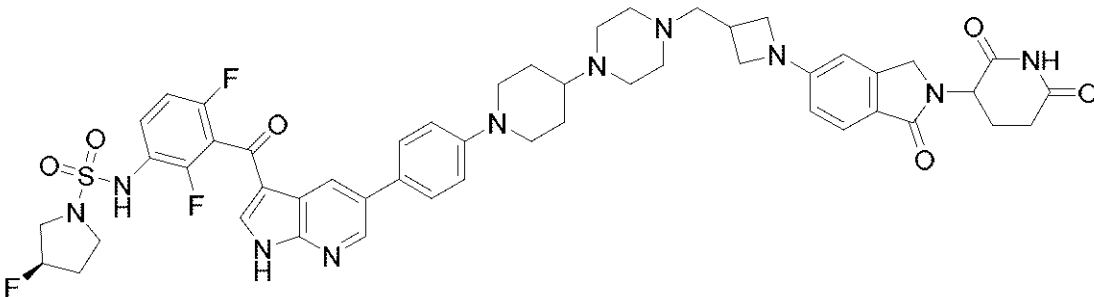
10

ジクロロメタン (5 mL) 中の 4 - [1 - [4 - [3 - [2 , 6 - ジフルオロ - 3 - [[(3 R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル] スルホニルアミノ] ベンゾイル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル] フェニル] - 4 - ピペリジル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (140 mg、0.18 mmol) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (1.56 mL、21.0 mmol) を添加した。混合物を 30 で 0.5 時間攪拌し、次いで、濃縮して、粗 (3 R) - N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [5 - [4 - (4 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - ピペリジル) フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] フェニル] - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - スルホンアミドトリフルオロ酢酸塩 (142 mg) を黄色の液体として得た。

20

ステップ M : (3 R) - N - { 3 - [5 - (4 - { 4 - [4 - ({ 1 - [2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 5 - イル] アゼチジン - 3 - イル } メチル) ピペラジン - 1 - イル] ピペリジン - 1 - イル } フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロフェニル } - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド

【化 3 8 4】



30

ジクロロメタン (8 mL) 中の (3 R) - N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [5 - [4 - (4 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - ピペリジル) フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] フェニル] - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - スルホンアミドトリフルオロ酢酸塩 (142 mg、0.18 mmol) 及び 1 - [2 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] アゼチジン - 3 - カルバルデヒド (65 mg、0.20 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (4.2 mL) を添加した。混合物を 30 で 5 分間攪拌し、次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (77 mg、0.36 mmol) を添加した。混合物を 30 で 10 分間攪拌した。テトラヒドロフラン (30 mL)、酢酸エチル (20 mL)、及び水 (40 mL) を添加し、層を分離した。含水画分をテトラヒドロフラン (30 mL) で抽出した。組み合わせた有機画分を、飽和含水塩化ナトリウム (40 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。分取 HPLC (Shim-pack C18、21% ~ 41% アセトニトリル : 水中の 0.225% ギ酸) による残留物の精製が、黄色の固体として (3 R) - N - [3 - [5 - [4 - [4 - [4 - [[1 - [2 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] アゼチジン - 3 - イル]

40

50

メチル]ピペラジン-1-イル]-1-ピペリジル]フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロ-フェニル]-3-フルオロ-ピロリジン-1-スルホンアミドギ酸塩(134 mg、71%)をもたらした。MS(E SI): m/z 980.3 [M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) 12.99~12.81(m、1H)、10.93(s、1H)、8.65(d、J=2.0 Hz、1H)、8.58~8.49(m、1H)、8.15(s、1H)、8.07(s、1H)、7.67~7.55(m、3H)、7.48(d、J=8.4 Hz、1H)、7.27(t、J=8.8 Hz、1H)、7.07(d、J=8.8 Hz、2H)、6.54~6.42(m、2H)、5.38~5.21(m、1H)、5.03(dd、J=5.2、13.2 Hz、1H)、4.33~4.25(m、1H)、4.21~4.13(m、1H)、4.01(t、J=7.2 Hz、2H)、3.83(d、J=12.0 Hz、2H)、3.55(t、J=5.2 Hz、2H)、3.48(s、1H)、3.37(d、J=2.0 Hz、1H)、3.29(dt、J=6.8、10.0 Hz、3H)、3.00~2.84(m、3H)、2.74(t、J=11.2 Hz、2H)、2.63~2.55(m、6H)、2.45(d、J=5.6 Hz、4H)、2.37~2.32(m、1H)、2.15~2.04(m、2H)、2.01~1.84(m、4H)、1.59~1.43(m、2H)。

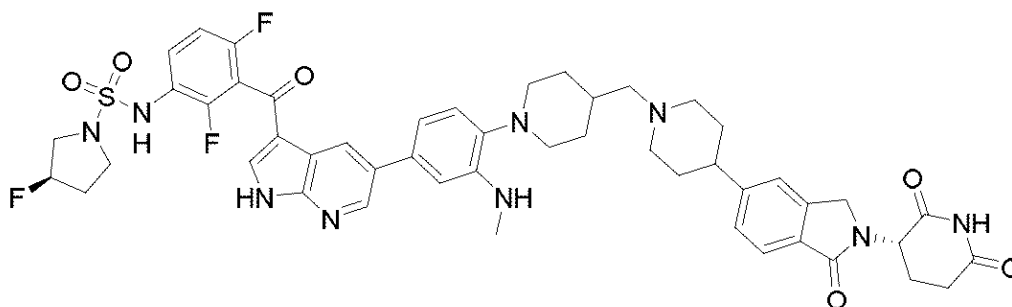
10

【0289】

例示的な化合物210の例示的な合成：(3R)-N-{3-[5-(4-{4-[4-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]ピペリジン-1-イル}-3-(メチルアミノ)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド(化合物210)

20

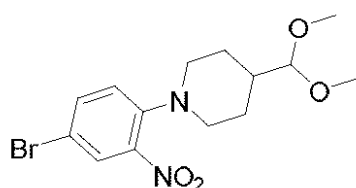
【化385】



30

ステップA：1-(4-ブロモ-2-ニトロフェニル)-4-(ジメトキシメチル)ピペリジン

【化386】



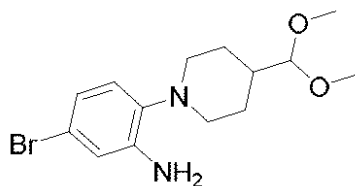
40

ジメチルスルホキシド(30 mL)中の4-ブロモ-1-フルオロ-2-ニトロベンゼン(3.0 g、13.0 mmol)及び4-(ジメトキシメチル)ピペリジン(2.27 g、14.3)の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(5.02 g、36.9 mmol)を添加した。反応物を100で3時間攪拌し、次いで、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1:1の酢酸エチル:石油エーテル)による精製が、黄色の固体として1-(4-ブロモ-2-ニトロフェニル)-4-(ジメトキシメチル)ピペリジン(3

50

. 2 g、62%) をもたらした。MS (ESI) : m/z 444.1 [M+H]⁺。
 ステップB : 5 - プロモ - 2 - [4 - (ジメトキシメチル) ピペリジン - 1 - イル] アニリン

【化387】



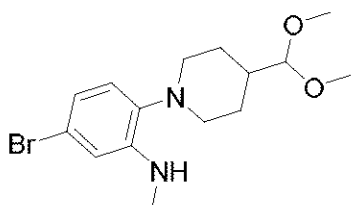
10

エタノール (60 mL) 及び水 (20 mL) 中の 1 - (4 - プロモ - 2 - ニトロフェニル) - 4 - (ジメトキシメチル) ピペリジン (3.0 g、7.93 mmol) 及び鉄粉末 (3.73 g、63.5 mmol) の溶液に、塩化アンモニウム (1.79 g、31.7 mmol) を添加した。反応物を室温で4時間撹拌した。次いで、混合物を濾過し、濾過ケーキをエタノール (3 × 100 mL) で洗浄した。濾液を濃縮した。水層を、ジクロロメタン (3 × 100 mL) で抽出し、濃縮して、5 - プロモ - 2 - [4 - (ジメトキシメチル) ピペリジン - 1 - イル] アニリン (2.1 g、76%) を黄色の固体として得た。MS (ESI) : m/z 329.0 [M+H]⁺。

ステップC : ビス (5 - プロモ - 2 - [4 - (ジメトキシメチル) ピペリジン - 1 - イル] - N - メチルアニリン)

20

【化388】



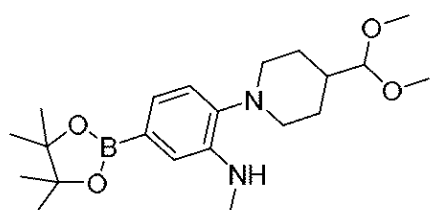
メタノール (10 mL) 中のビス (5 - プロモ - 2 - [4 - (ジメトキシメチル) ピペリジン - 1 - イル] アニリン) (2.0 g、2.89 mmol) 及びメトキシメタノールアミン (0.40 g、8.63 mmol) の溶液に、ナトリウムメトキシド (0.49 g、8.66 mmol) 及び水素化ホウ素ナトリウム (0.34 g、8.54 mmol) を添加した。結果として生じる混合物を65 °Cで一晩撹拌した。結果として生じる混合物を濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 : 1の酢酸エチル : 石油エーテル) による残留物の精製が、黄色の固体としてビス (5 - プロモ - 2 - [4 - (ジメトキシメチル) ピペリジン - 1 - イル] - N - メチルアニリン) (1.2 g、56%) をもたらした。MS (ESI) : m/z 343.0 [M+H]⁺。

30

ステップD : 2 - [4 - (ジメトキシメチル) ピペリジン - 1 - イル] - N - メチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) アニリン

40

【化389】



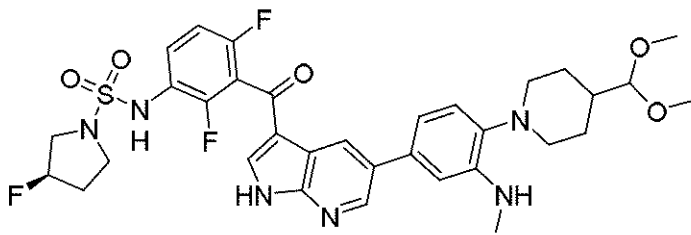
1,4 - ジオキサソラン (6 mL) 中の 5 - プロモ - 2 - [4 - (ジメトキシメチル) ピペリジン - 1 - イル] - N - メチルアニリン (1.0 g、2.77 mmol) 及びビス (ピナ

50

コラート)ジボロン(0.81g、3.05mmol)の溶液に、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン(0.24g、0.28mmol)及び酢酸カリウム(0.86g、8.33mmol)を添加した。結果として生じる混合物を、90で3時間攪拌し、次いで、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1:10のメタノール:ジクロロメタン)による残留物の精製が、黄色の固体として2-[4-(ジメトキシメチル)ピペリジン-1-イル]-N-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン(680mg、63%)をもたらした。MS(ESI):m/z 391.2[M+H]⁺。

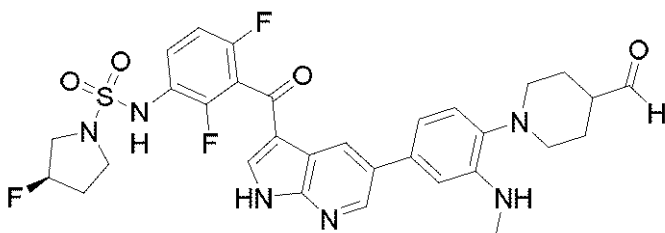
ステップE:(3R)-N-[3-(5-{4-[4-(ジメトキシメチル)ピペリジン-1-イル]-3-(メチルアミノ)フェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

【化390】



1,4-ジオキササン(6mL)及び水(1mL)中の2-[4-(ジメトキシメチル)ピペリジン-1-イル]-N-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン(600mg、1.460mmol)及び(3R)-N-(3-{5-プロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル}-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド(928.37mg、1.752mmol)の溶液に、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン(125mg、0.146mmol)及び炭酸カリウム(637mg、4.38mmol)を添加した。結果として生じる混合物を、100で3時間攪拌し、次いで、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる(1:10のメタノール:ジクロロメタン)による残留物の精製が、黄色の固体として(3R)-N-[3-(5-{4-[4-(ジメトキシメチル)ピペリジン-1-イル]-3-(メチルアミノ)フェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド(510mg、47%)をもたらした。MS(ESI):m/z 687.2[M+H]⁺。

ステップF:(3R)-N-(2,4-ジフルオロ-3-{5-[4-(4-ホルミルピペリジン-1-イル)-3-(メチルアミノ)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル}フェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
【化391】



ジクロロメタン(2mL)中の(3R)-N-[3-(5-{4-[4-(ジメトキシメチル)ピペリジン-1-イル]-3-(メチルアミノ)フェニル}-1H-ピロロ[2,

10

20

30

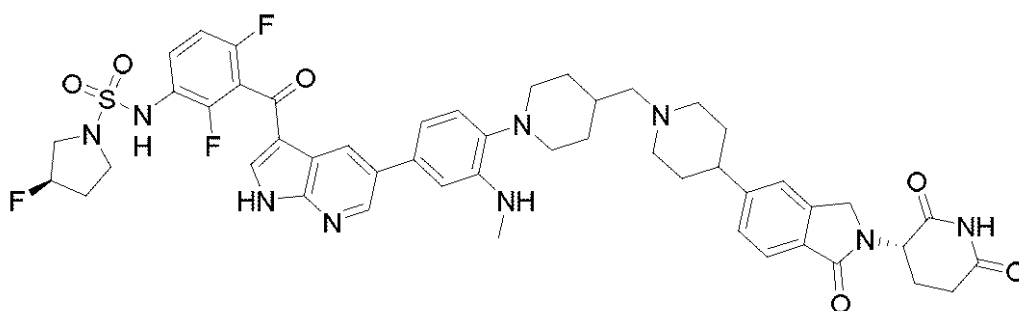
40

50

3 - b]ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル] - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド (4 0 0 m g 、 0 . 5 5 3 m m o l) 及びトリフルオロ酢酸 (4 m L) の溶液に、水 (1 m L) を添加した。反応物を 4 0 で 3 時間攪拌した。混合物を、飽和含水重炭酸ナトリウムで pH 8 まで塩基性化し、濃縮して、(3 R) - N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - { 5 - [4 - (4 - ホルミルピペリジン - 1 - イル) - 3 - (メチルアミノ)フェニル] - 1 H - ピロロ[2 , 3 - b]ピリジン - 3 - カルボニル}フェニル) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド (3 1 0 m g 、 8 7 %) を黄色の固体として得た。MS (E S I) : m / z 6 4 1 . 2 [M + H] ⁺。

ステップ G : (3 R) - N - { 3 - [5 - (4 - { 4 - [(4 - { 2 - [(3 S) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル] - 1 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 5 - イル } ピペリジン - 1 - イル) メチル] ピペリジン - 1 - イル } - 3 - (メチルアミノ)フェニル) - 1 H - ピロロ[2 , 3 - b]ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロフェニル} - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド
【化 3 9 2】

10



20

ジクロロメタン (1 0 m L) 及びイソプロパノール (1 0 m L) 中の (3 R) - N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - { 5 - [4 - (4 - ホルミルピペリジン - 1 - イル) - 3 - (メチルアミノ)フェニル] - 1 H - ピロロ[2 , 3 - b]ピリジン - 3 - カルボニル}フェニル) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド (1 5 0 m g 、 0 . 2 2 2 m m o l) 及び 3 - [1 - オキソ - 5 - (ピペリジン - 4 - イル) - 3 H - イソインドール - 2 - イル] ピペリジン - 2 , 6 - ジオン塩酸塩 (1 0 2 m g 、 0 . 2 6 6 m m o l) の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (9 1 m g 、 0 . 6 7 m m o l) 及び酢酸 (4 2 m g 、 0 . 6 7 m m o l) を添加した。結果として生じる混合物を、室温で一晩攪拌し、次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1 4 9 m g 、 0 . 6 6 6 m m o l) を添加した。反応物を更に 3 時間攪拌した。水層をジクロロメタン (3 x 1 0 0 m L) で抽出した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 : 1 0 のメタノール : ジクロロメタン) による、組み合わせられて濃縮された有機画分の精製が、黄色の固体として (3 R) - N - { 3 - [5 - (4 - { 4 - [(4 - { 2 - [(3 S) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル] - 1 - オキソ - 3 H - イソインドール - 5 - イル } ピペリジン - 1 - イル) メチル] ピペリジン - 1 - イル } - 3 - (メチルアミノ)フェニル) - 1 H - ピロロ[2 , 3 - b]ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロフェニル} - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド (6 6 . 8 m g 、 3 2 %) をもたらした。¹H NMR (3 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 1 2 . 9 8 (s 、 1 H) 、 1 1 . 0 0 (s 、 1 H) 、 9 . 9 0 (s 、 1 H) 、 8 . 6 7 (s 、 1 H) 、 8 . 6 3 (s 、 1 H) 、 8 . 1 1 (s 、 1 H) 、 7 . 6 8 ~ 7 . 6 3 (m 、 2 H) 、 7 . 5 2 (s 、 1 H) 、 7 . 3 3 ~ 7 . 2 7 (m 、 1 H) 、 7 . 0 5 (d 、 J = 8 . 1 H z 、 1 H) 、 6 . 9 0 (d 、 J = 8 . 1 H z 、 1 H) 、 6 . 7 7 (s 、 1 H) 、 5 . 4 1 ~ 5 . 0 1 (m 、 3 H) 、 4 . 4 1 ~ 4 . 2 7 (q 、 2 H) 、 3 . 4 0 (s 、 1 H) 、 3 . 2 2 (s 、 1 H) 、 3 . 1 0 (s 、 1 H) 、 3 . 0 5 ~ 3 . 0 0 (m 、 4 H) 、 2 . 9 3 ~ 2 . 8 8 (m 、 4 H) 、 2 . 7 4 ~ 2 . 7 1 (m 、 4 H) 、 2 . 2 8 ~ 2 . 2 2 (m 、 1 H) 、 2 . 1 2 ~ 2 . 0 8 (m 、 5 H) 、 1 . 9 7 ~ 1 . 7 5 (m 、 7 H) 、 1 . 4 3 ~ 1 . 4 0 (m 、 2 H) 、 1 . 2 4 ~ 1 . 1 6

30

40

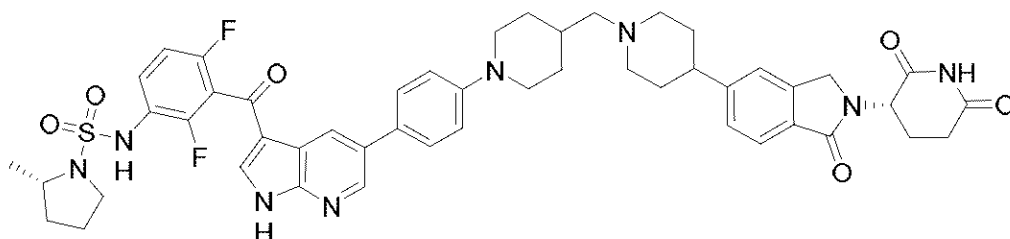
50

(m, 4 H); MS (ESI): m/z 952.45 [M+H]⁺.

【0290】

例示的な化合物 211 の例示的な合成: (2S) - N - { 3 - [5 - (4 - { 4 - [(4 - { 2 - [(3S) - 2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル] - 1 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 5 - イル } ピペリジン - 1 - イル) メチル] ピペリジン - 1 - イル } フェニル) - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2, 4 - ジフルオロフェニル } - 2 - メチルピロリジン - 1 - スルホンアミド (化合物 211)

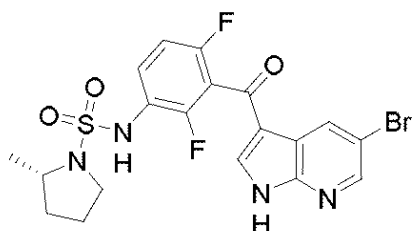
【化393】



10

ステップ A: (S) - N - (3 - (5 - ブロモ - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - メチルピロリジン - 1 - スルホンアミド

【化394】



20

N, N - ジメチルホルムアミド中の N - (3 - { 5 - ブロモ - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル } - 2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - スルホンアミド (1.0 g, 2.0 mmol) の混合物に、(S) - 2 - メチルピロリジン塩酸塩 (0.73 g, 5.99 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (1.29 g, 9.98 mmol) を室温で添加した。反応物を 85 で 2 時間攪拌した。逆相フラッシュクロマトグラフィー (C18 シリカゲル、10% ~ 70% テトラヒドロフラン : 水) による濃縮された残留物の精製が、白色の固体として (S) - N - (3 - (5 - ブロモ - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - メチルピロリジン - 1 - スルホンアミド (520 mg, 52%) をもたらした。MS (ESI): m/z 499.00, 501.00 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 10.10 (s, 2H), 8.51 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.62 (td, J = 9.1, 6.0 Hz, 1H), 7.23 (td, J = 8.9, 1.6 Hz, 1H), 3.77 ~ 3.55 (m, 1H), 3.22 (dd, J = 7.1, 5.8 Hz, 2H), 1.97 ~ 1.63 (m, 3H), 1.48 (ddd, J = 9.6, 5.9, 4.3 Hz, 1H), 1.07 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

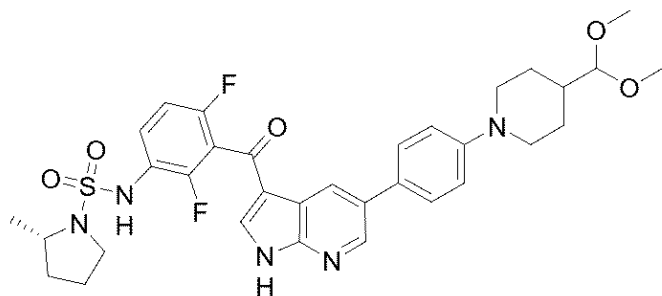
30

40

ステップ B: (S) - N - (3 - (5 - (4 - (4 - (ジメトキシメチル) ピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - メチルピロリジン - 1 - スルホンアミド

50

【化395】



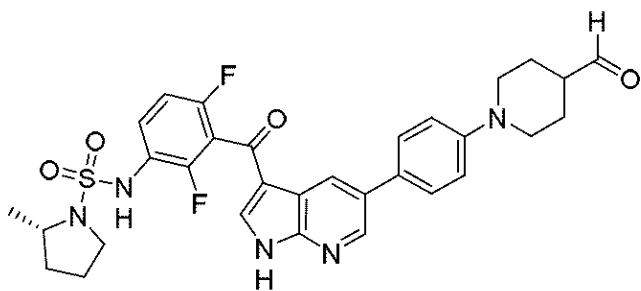
10

1, 4 - ジオキサソラン (6 mL) 及び水 (1 mL) 中の (S) - N - (3 - (5 - ブロモ - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - メチルピロリジン - 1 - スルホンアミド (500 mg、0.974 mmol) 及び 4 - (ジメトキシメチル) - 1 - [4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] ピペリジン (422.3 mg、1.169 mmol) の溶液に、フッ化セシウム (443.9 mg、2.922 mmol) 及び [1, 1 - ビス (ジ - tert - ブチルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (63.5 mg、0.097 mmol) を添加した。100 で2時間攪拌した後、混合物を濃縮した。分取 TLC / シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 : 20 のメタノール : ジクロロメタン) による残留物の精製が、黄色の固体と (S) - N - (3 - (5 - (4 - (4 - (ジメトキシメチル) ピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - メチルピロリジン - 1 - スルホンアミド (501 mg、77%) をもたらした。MS (ESI) : m/z 654.20 [M + H]⁺。

20

ステップ C : (S) - N - (2, 4 - ジフルオロ - 3 - (5 - (4 - (4 - ホルミルピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) フェニル) - 2 - メチルピロリジン - 1 - スルホンアミド

【化396】



30

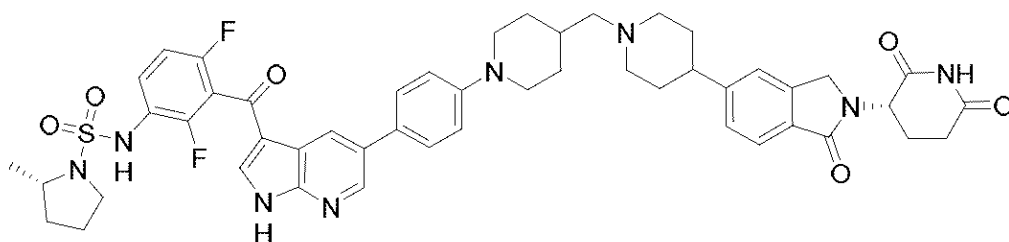
テトラヒドロフラン (20 mL) 中の (2S, 5S) - N - [3 - (5 - {4 - [4 - (4 - (ジメトキシメチル) ピペリジン - 1 - イル] フェニル} - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2, 4 - ジフルオロフェニル] - 2, 5 - ジメチルピロリジン - 1 - スルホンアミド (500 mg、0.765 mmol) の混合物に、2 M 含水硫酸 (10 mL) を添加した。反応物を 70 で1時間攪拌した。混合物を、飽和含水重炭酸ナトリウムで pH 9 まで酸性化し、次いで、テトラヒドロフラン (3 x 50 mL) で抽出した。組み合わせた有機画分を、飽和含水塩化ナトリウム (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、(S) - N - (2, 4 - ジフルオロ - 3 - (5 - (4 - (4 - ホルミルピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) フェニル) - 2 - メチルピロリジン - 1 - スルホンアミド (425 mg、91%) を得て、これを更に精製することなく次のステップに直接用いた。MS (ESI) : m/z 608.20 [M + H]⁺。

40

ステップ D : (2S) - N - {3 - [5 - (4 - {4 - [(4 - {2 - [(3S) - 2,

50

6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル } - 1 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 5 - イル } ピペリジン - 1 - イル) メチル } ピペリジン - 1 - イル } フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロフェニル } - 2 - メチルピロリジン - 1 - スルホンアミド
 【化 3 9 7】



10

ジクロロメタン (1 0 m L) 及びイソプロパノール (1 0 m L) 中の (3 S) - 3 - [1 - オキソ - 5 - (ピペリジン - 4 - イル) - 3 H - イソインドール - 2 - イル] ピペリジン - 2 , 6 - ジオン [(1 R) - 7 , 7 - ジメチル - 2 - オキソビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 1 - イル] メタンスルホン酸塩 (1 0 0 m g , 0 . 1 7 9 m m o l) 及び酢酸ナトリウム (1 1 . 0 m g , 0 . 1 3 4 m m o l) の混合物を、室温で 1 0 分間攪拌した。次いで、(S) - N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (5 - (4 - (4 - ホルミルピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) フェニル) - 2 - メチルピロリジン - 1 - スルホンアミド (1 2 2 m g , 0 . 1 9 7 m m o l) を添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (7 5 . 7 m g , 0 . 3 5 8 m m o l) を添加し、反応物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を、飽和含水重炭酸ナトリウムで pH 8 まで塩基性化し、テトラヒドロフラン (3 x 3 0 m L) で抽出した。組み合わせた有機画分を、飽和含水塩化ナトリウム (5 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。分取 TLC (1 : 8 のメタノール : ジクロロメタン) による残留物の精製が、黄色の固体として (S) - N - (3 - (5 - (4 - (4 - ((4 - (2 - ((S) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - メチルピロリジン - 1 - スルホンアミド (7 4 . 6 m g , 4 5 %) をもたらした。MS (ESI) : m / z = 9 1 9 . 2 0 [M + H] ⁺ ; ¹H NMR (4 0 0 M H z , DMSO - d ₆) 1 2 . 9 1 (s , 1 H) , 1 0 . 9 7 (s , 1 H) , 9 . 6 6 (s , 1 H) , 8 . 6 5 (d , J = 2 . 2 H z , 1 H) , 8 . 5 2 (s , 1 H) , 8 . 0 8 (s , 1 H) , 7 . 6 9 ~ 7 . 5 7 (m , 4 H) , 7 . 5 7 (s , 1 H) , 7 . 5 1 (s , 1 H) , 7 . 4 1 (d d , J = 8 . 1 , 1 . 4 H z , 1 H) , 7 . 2 8 (t d , J = 8 . 8 , 1 . 6 H z , 1 H) , 7 . 1 1 ~ 7 . 0 4 (m , 2 H) , 5 . 1 0 (d d , J = 1 3 . 3 , 5 . 1 H z , 1 H) , 4 . 4 3 (d , J = 1 7 . 3 H z , 1 H) , 4 . 2 9 (d , J = 1 7 . 2 H z , 1 H) , 3 . 8 0 (d , J = 1 2 . 2 H z , 2 H) , 3 . 7 1 (t d , J = 6 . 8 , 3 . 9 H z , 1 H) , 3 . 6 4 ~ 3 . 5 6 (m , 1 H) , 3 . 2 3 (t , J = 6 . 7 H z , 2 H) , 3 . 1 2 ~ 2 . 9 4 (m , 3 H) , 2 . 7 4 (t , J = 1 2 . 0 H z , 2 H) , 2 . 6 3 (s , 2 H) , 2 . 2 5 ~ 1 . 9 5 (m , 3 H) , 1 . 9 5 ~ 1 . 6 7 (m , 1 1 H) , 1 . 4 7 (d d , J = 9 . 2 , 4 . 8 H z , 1 H) , 1 . 2 6 (s , 1 H) , 1 . 2 3 (s , 5 H) , 1 . 0 6 (d , J = 6 . 3 H z , 3 H) 。

20

30

40

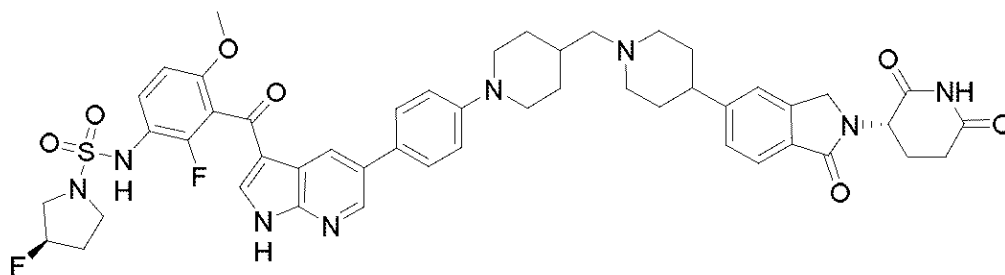
【 0 2 9 1 】

例示的な化合物 2 1 2 の例示的な合成 : (3 R) - N - { 3 - [5 - (4 - { 4 - [(4 - { 2 - [(3 S) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル] - 1 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 5 - イル } ピペリジン - 1 - イル) メチル } ピペリジン - 1 - イル } フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル]

50

- 2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル } - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミ
ド (化合物 212)

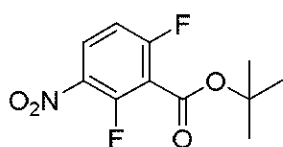
【化 398】



10

ステップ A : 2 , 6 - ジフルオロ - 3 - ニトロ安息香酸 tert - ブチル

【化 399】

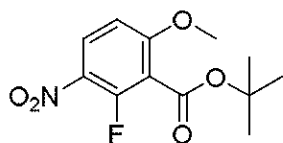


t - ブタノール (600 mL) 中の 2 , 6 - ジフルオロ - 3 - ニトロ安息香酸 (50 g 、
246 mmol) の溶液に、4 - ジメチルアミノピリジン (6.02 g 、 49.2 mmol)
及びジ - tert - ブチルジカルボネート (80.59 g 、 369.3 mmol) を
室温で分割して添加した。反応物を 40 で 48 時間攪拌した。結果として生じる混合物
を酢酸エチル (3 × 300 mL) で抽出した。組み合わせた有機画分を、飽和含水塩化ナ
トリウム (2 × 100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した
。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 : 10 の酢酸エチル : 石油エーテル) による
残留物の精製が、白色の固体として 2 , 6 - ジフルオロ - 3 - ニトロ安息香酸 tert -
ブチル (45.4 g 、 71%) をもたらした。

20

ステップ B : 2 - フルオロ - 6 - メトキシ - 3 - ニトロ安息香酸 tert - ブチル

【化 400】

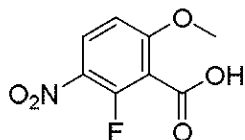


メタノール (300 mL) 中の 2 , 6 - ジフルオロ - 3 - ニトロ安息香酸 tert - ブチ
ル (23.8 g 、 91.8 mmol) の溶液に、ナトリウムメトキシド (6.45 g 、 1
19 mmol) を 0 で分割して添加した。反応物を 25 で 48 時間攪拌した。結果と
して生じる混合物を濃縮し、残留物を酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。組み合
わせた有機画分を、飽和含水塩化ナトリウム (2 × 50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム
上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 : 5 の酢酸
エチル : 石油エーテル) による残留物の精製が、白色の固体として 2 - フルオロ - 6 - メ
トキシ - 3 - ニトロ安息香酸 tert - ブチル (9.2 g 、 45%) をもたらした。

40

ステップ C : 2 - フルオロ - 6 - メトキシ - 3 - ニトロ安息香酸

【化 401】

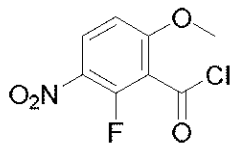


50

テトラヒドロフラン (100 mL) 中の 2-フルオロ-6-メトキシ-3-ニトロ安息香酸 tert-ブチル (9.0 g、33.2 mmol) の溶液に、1,4-ジオキサン (300 mL) 中の 4 M 塩酸を室温で分割して添加した。反応物を室温で 20 時間攪拌した。結果として生じる混合物を濃縮して、白色の固体として 2-フルオロ-6-メトキシ-3-ニトロ安息香酸 (8.2 g) を得た。

ステップ D: 2-フルオロ-6-メトキシ-3-ニトロベンゾイルクロリド

【化 402】

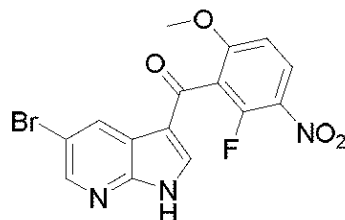


10

塩化チオニル (65.01 mL) 及びトルエン (65.00 mL) 中の 2-フルオロ-6-メトキシ-3-ニトロ安息香酸 (6.5 g、30.2 mmol) の溶液に、N,N-ジメチルホルムアミド (0.04 g、0.55 mmol) を窒素雰囲気下で室温で分割して添加した。反応物を 80 で更に 12 時間攪拌し、次いで、濃縮した。粗生成物を、更に精製することなく次のステップで直接使用した。

ステップ E: 5-ブロモ-3-(2-フルオロ-6-メトキシ-3-ニトロベンゾイル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン

【化 403】



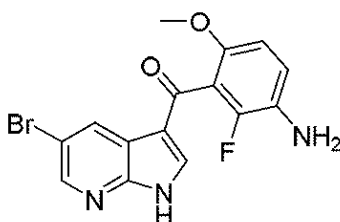
20

ジクロロメタン (200 mL) 中の 5-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (3.6 g、18.3 mmol) 及び塩化アルミニウム (8.53 g、63.9 mmol) の溶液に、2-フルオロ-6-メトキシ-3-ニトロベンゾイルクロリド (5.55 g、23.8 mmol) を 0 で分割して添加した。反応物を 25 で 12 時間攪拌した。混合物をジクロロメタン (3 x 100 mL) で抽出した。組み合わせた有機画分を、飽和含水塩化ナトリウム (2 x 100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1:1 の酢酸エチル:石油エーテル) による残留物の精製が、白色の固体として 5-ブロモ-3-(2-フルオロ-6-メトキシ-3-ニトロベンゾイル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (3.5 g、40%) をもたらした。MS (ESI): m/z 393.95 [M+H]⁺。

30

ステップ F: 3-{5-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル}-2-フルオロ-4-メトシアニリン

【化 404】



40

エタノール (300 mL) 及びテトラヒドロフラン (300 mL) 中の 5-ブロモ-3-(2-フルオロ-6-メトキシ-3-ニトロベンゾイル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (3.5 g、8.88 mmol) の溶液に、塩酸 (1.94 g、53.3 mmol)

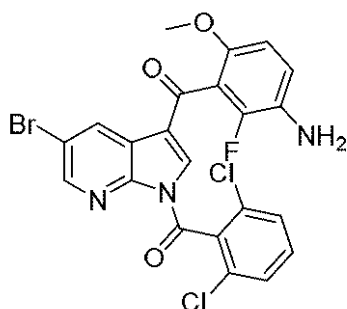
50

1) 及び鉄粉末 (2.98 g、53.3 mmol) を室温で分割して添加した。反応物を 50 で 1 時間攪拌した。結果として生じる混合物を濾過し、濾過ケーキをテトラヒドロフラン (2 × 50 mL) で洗浄した。濾液を濃縮した。混合物を、飽和含水重炭酸ナトリウムで pH 8 まで塩基性化した。結果として生じる混合物を酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。組み合わせた有機画分を、飽和含水塩化ナトリウム (2 × 100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、3 - {5 - ブロモ - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル} - 2 - フルオロ - 4 - メトキシアニリン (3 g、93%) を黄色の固体として得た。MS (ESI) : m/z 364.00 [M + H]⁺。

ステップ G : 3 - [5 - ブロモ - 1 - (2, 6 - ジクロロベンゾイル) ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 - フルオロ - 4 - メトキシアニリン

10

【化 405】



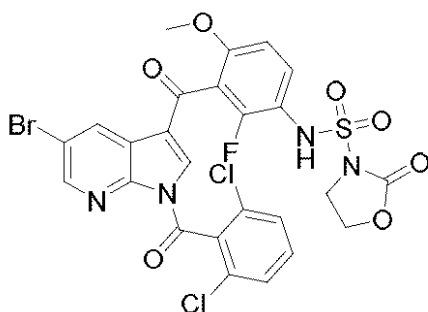
20

テトラヒドロフラン (100 mL) 中の 3 - {5 - ブロモ - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル} - 2 - フルオロ - 4 - メトキシアニリン (3.0 g、8.24 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (1.08 g、10.7 mmol) 及び 2, 6 - ジクロロベンゾイルクロリド (1.74 g、8.32 mmol) を 0 で分割して添加した。反応物を室温で 1 時間攪拌した。結果として生じる混合物を酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。組み合わせた有機画分を、飽和含水塩化ナトリウム (2 × 50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 : 3 の酢酸エチル : 石油エーテル) による残留物の精製が、黄色の固体として 3 - [5 - ブロモ - 1 - (2, 6 - ジクロロベンゾイル) ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 - フルオロ - 4 - メトキシアニリン (3.02 g、68%) をもたらした。MS (ESI) : m/z 538.00 [M + H]⁺。

30

ステップ H : N - {3 - [5 - ブロモ - 1 - (2, 6 - ジクロロベンゾイル) ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル} - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - スルホンアミド

【化 406】



40

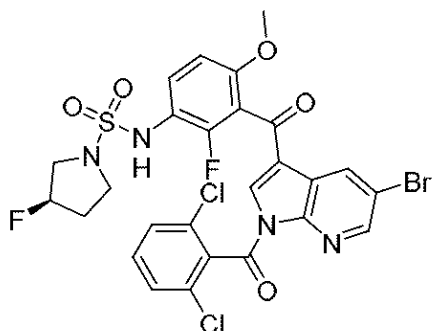
ジクロロメタン (300 mL) 中の 2 - ブロモエタノール (651 mg、5.21 mmol) 及びイソシアン酸クロロスルホニル (737 mg、5.21 mmol) の溶液を 0 で 2 時間攪拌した。次いで、3 - [5 - ブロモ - 1 - (2, 6 - ジクロロベンゾイル) ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 - フルオロ - 4 - メトキシアニリン

50

(2.8 g、5.21 mmol) を 0 で分割して添加した。反応物を 36 で 12 時間攪拌し、次いで、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1:10 のメタノール:ジクロロメタン) による残留物の精製が、黄色の油として N - { 3 - [5 - ブロモ - 1 - (2 , 6 - ジクロロベンゾイル) ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル } - 2 - オキソ - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - スルホンアミド (2.5 g、70%) をもたらした。MS (ESI) : m/z 686.90 [M+H]⁺。

ステップ I : (3R) - N - { 3 - [5 - ブロモ - 1 - (2 , 6 - ジクロロベンゾイル) ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル } - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド
【化 407】

10

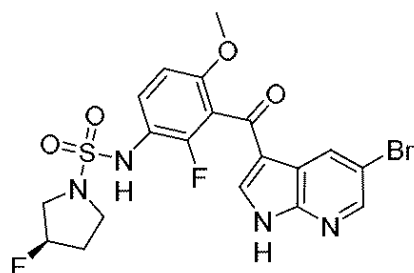


20

1,4-ジオキサン (20 mL) 中の (3R) - 3 - フルオロピロリジン (1298 mg、14.570 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (564 mg、4.37 mmol) の混合物に、N - { 3 - [5 - ブロモ - 1 - (2 , 6 - ジクロロベンゾイル) ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル } - 2 - オキソ - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - スルホンアミド (1.0 g、1.46 mmol) を室温で分割して添加した。反応物を 100 で 1 時間攪拌し、次いで、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1:1 の酢酸エチル:石油エーテル) による残留物の精製が、黄色の固体として (3R) - N - { 3 - [5 - ブロモ - 1 - (2 , 6 - ジクロロベンゾイル) ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル } - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド (700 mg、70%) をもたらした。MS (ESI) : m/z 688.95 [M+H]⁺。

30

ステップ J : (3R) - N - (3 - { 5 - ブロモ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル } - 2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド
【化 408】



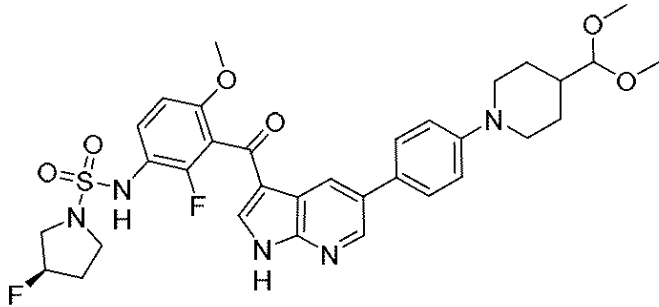
40

メタノール (10 mL) 中の (3R) - N - { 3 - [5 - ブロモ - 1 - (2 , 6 - ジクロロベンゾイル) ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル } - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド (700 mg) の溶液に、水酸化アンモニウム (10 mL) を室温で分割して添加した。反応物を 30 で 1 時間攪拌した。結果として生じる混合物を濃縮して、(3R) - N - (3 - { 5 - ブロモ

50

- 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル } - 2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド (6 3 0 m g) を灰白色の固体として得た。MS (E S I) : m / z 5 1 7 . 0 0 [M + H] ⁺。

ステップ K : (3 R) - N - [3 - (5 - { 4 - [4 - (ジメトキシメチル) ピペリジン - 1 - イル] フェニル } - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル] - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド
【化 4 0 9】



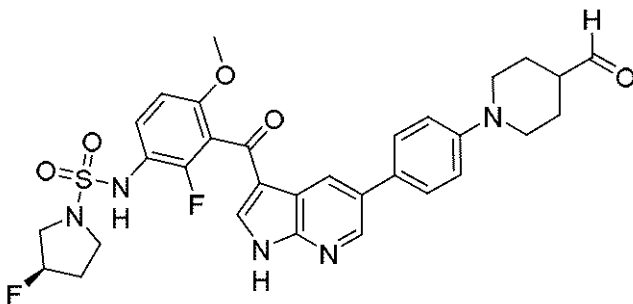
10

1 , 4 - ジオキサソ (1 8 m L) 及び水 (3 m L) 中の (3 R) - N - (3 - { 5 - ブロモ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル } - 2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド (6 0 0 m g 、 1 . 1 6 m m o l) 及び 4 - (ジメトキシメチル) - 1 - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] ピペリジン (5 0 5 m g 、 1 . 4 0 m m o l) の溶液に、フッ化セシウム (5 3 1 m g 、 3 . 4 9 m m o l) 及び [1 , 1 ' - ビス (ジ - tert - ブチルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (I I) (7 5 . 9 m g 、 0 . 1 1 6 m m o l) を窒素雰囲気下で室温で分割して添加した。反応物を 1 0 0 で 1 時間攪拌した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 : 1 2 のメタノール : ジクロロメタン) による残留物の精製が、黄色の固体として (3 R) - N - [3 - (5 - { 4 - [4 - (ジメトキシメチル) ピペリジン - 1 - イル] フェニル } - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル] - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド (4 5 0 m g 、 5 8 %) をもたらした。MS (E S I) : m / z 6 7 0 . 2 0 [M + H] ⁺。

20

30

ステップ L : (3 R) - 3 - フルオロ - N - (2 - フルオロ - 3 - { 5 - [4 - (4 - ホルミルピペリジン - 1 - イル) フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル } - 4 - メトキシフェニル) ピロリジン - 1 - スルホンアミド
【化 4 1 0】



40

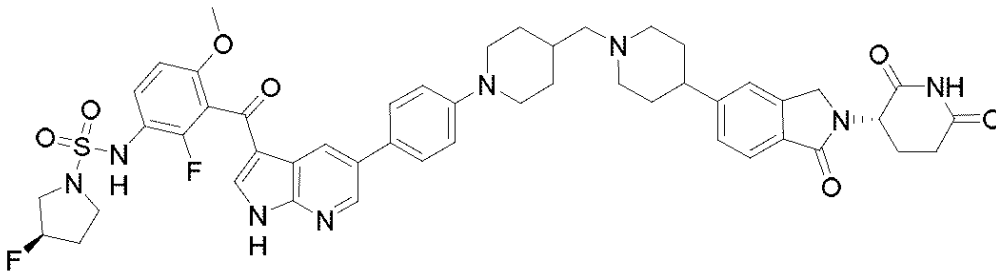
テトラヒドロフラン (2 0 m L) 中の (3 R) - N - [3 - (5 - { 4 - [4 - (ジメトキシメチル) ピペリジン - 1 - イル] フェニル } - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル] - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド (2 0 0 m g 、 0 . 2 9 9 m m o l) の混合物に、硫酸 (1 0 m L) を空気雰囲気下で室温で分割して添加した。混合物を、飽和含水重炭酸ナトリウムで pH 8 まで塩基性化した。結果として生じる混合物を酢酸エチル (3 x 1 0 0 m L) で抽出

50

した。組み合わせた有機画分を、飽和含水塩化ナトリウム (2 × 50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、(3R) - 3 - フルオロ - N - (2 - フルオロ - 3 - {5 - [4 - (4 - ホルミルピペリジン - 1 - イル) フェニル] - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - カルボニル} - 4 - メトキシフェニル) ピロリジン - 1 - スルホンアミド (180 mg、97%) を黄色の油として得た。MS (ESI) : m/z 624.10 [M + H]⁺。

ステップM : (3R) - N - {3 - [5 - (4 - {4 - [(4 - {2 - [(3S) - 2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル] - 1 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 5 - イル} ピペリジン - 1 - イル) メチル] ピペリジン - 1 - イル} フェニル) - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル} - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド

【化411】



ジクロロメタン (20 mL) 及びイソプロパノール (20 mL) 中の (3S) - 3 - [1 - オキソ - 5 - (ピペリジン - 4 - イル) - 3H - イソインドール - 2 - イル] ピペリジン - 2, 6 - ジオン (75.6 mg、0.231 mmol) の溶液に、ジイソプロピルエチルアミンを室温で分割して添加した。次いで、混合物を酢酸で pH 7 まで酸性化した。

次いで、(3R) - 3 - フルオロ - N - (2 - フルオロ - 3 - {5 - [4 - (4 - ホルミルピペリジン - 1 - イル) フェニル] - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - カルボニル} - 4 - メトキシフェニル) ピロリジン - 1 - スルホンアミド (180 mg、0.289 mmol) を分割して添加した。反応物を室温で2時間攪拌し、次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (184 mg、0.867 mmol) を添加した。反応物を室温で1時間攪拌し、次いで、飽和含水重炭酸ナトリウムで pH 8 まで塩基性化した。

結果として生じる混合物を酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。組み合わせた有機画分を、飽和含水塩化ナトリウム (3 × 50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 : 8 のメタノール : ジクロロメタン) による残留物の精製が、(3R) - N - {3 - [5 - (4 - {4 - [(4 - {2 - [(3S) - 2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル] - 1 - オキソ - 3H - イソインドール - 5 - イル} ピペリジン - 1 - イル) メチル] ピペリジン - 1 - イル} フェニル) - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル} - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド (38.7 mg、14%) をもたらした。

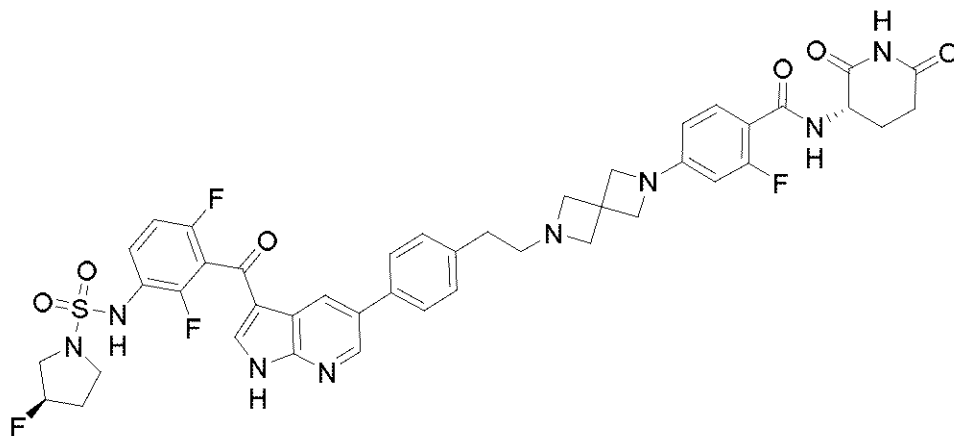
¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 12.71 (s、1H)、10.98 (s、1H)、9.52 (s、1H)、8.62 (d、J = 2.2 Hz、1H)、8.45 (s、1H)、7.84 (s、1H)、7.66 (d、J = 7.9 Hz、1H)、7.57 ~ 7.46 (m、4H)、7.42 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.02 ~ 7.07 (m、3H)、5.35 (s、1H)、5.11 (dd、J = 13.3、5.1 Hz、1H)、4.43 (d、J = 17.2 Hz、1H)、4.30 (d、J = 17.2 Hz、1H)、3.80 (d、J = 12.0 Hz、2H)、3.74 (s、3H)、3.45 (d、J = 2.0 Hz、2H)、3.32 (d、2H)、3.00 (s、3H)、2.97 ~ 2.85 (m、2H)、2.75 (t、J = 12.1 Hz、2H)、2.48 (s、2H)、2.11 ~ 1.99 (m、6H)、1.85 (d、J = 13.0 Hz、7H)、1.45 (s、1H)、1.23 (s、7H)、0.91 ~ 0.8

1 (m, 1H); MS (ESI): m/z 935.40 [M+H]⁺.

【0292】

例示的な化合物373の例示的な合成: 4-[6-(2-[4-[3-(2,6-ジフルオロ-3-[[3R]-3-フルオロピロリジン-1-イルスルホニル]アミノ]ベンゾイル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]フェニル)エチル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル]-N-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-2-フルオロベンズアミド(化合物373)

【化412】

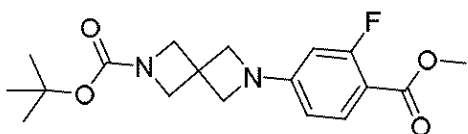


10

20

ステップA: 6-[3-フルオロ-4-(メトキシカルボニル)フェニル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル

【化413】



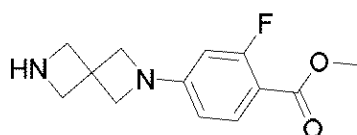
4-プロモ-2-フルオロ安息香酸メチル(750mg、3.22mmol)、2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルシュウ酸塩(782mg、3.22mmol)、炭酸セシウム(2.10g、6.44mmol)、トルエン(60mL)、酢酸パラジウム(II)(36mg、0.16mmol)、及び4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(150mg、0.256mmol)の混合物を、90℃で3時間撹拌した。反応混合物を冷却し、酢酸エチル(1000mL)で希釈した。固体を濾別し、結果として生じる混合物を濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1:3の酢酸エチル:石油エーテル)による残留物の精製が、白色の固体として804mg(71%)の6-[3-フルオロ-4-(メトキシカルボニル)フェニル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルをもたらした。

30

40

ステップB: 4-[2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル]-2-フルオロ安息香酸メチル

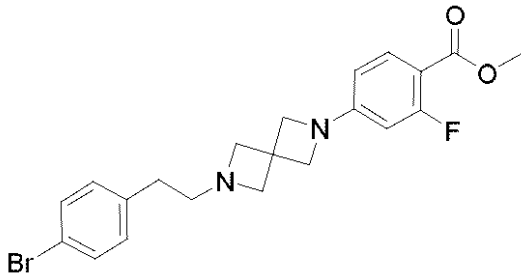
【化414】



6-[3-フルオロ-4-(メトキシカルボニル)フェニル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(300mg、0.856mmol

50

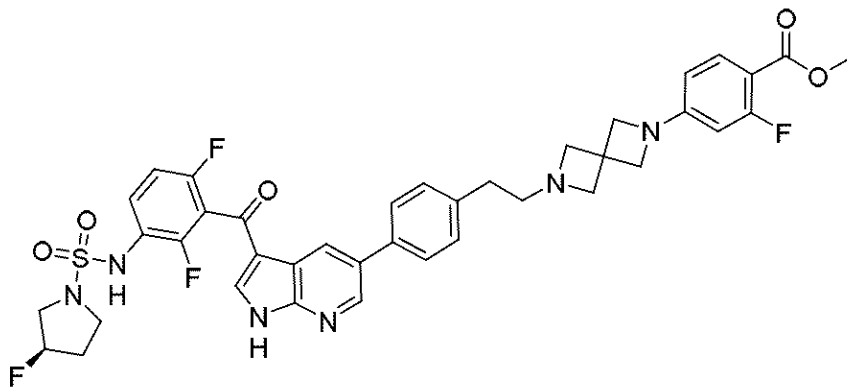
)、ジクロロメタン(15 mL)、及びトリフルオロ酢酸(3 mL)の混合物を、25で2時間攪拌した。結果として生じる混合物を濃縮して、粗4-[2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル]-2-フルオロ安息香酸メチル(300 mg)を固体として得た。MS(ESI): m/z 250.90 [M+H]⁺。
 ステップC: 4-[6-[2-(4-プロモフェニル)エチル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル]-2-フルオロ安息香酸メチル
 【化415】



10

4-[2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル]-2-フルオロ安息香酸メチル(200 mg、0.799 mmol)、アセトニトリル(10 mL)、炭酸カリウム(221 mg、1.60 mmol)、及び2-(4-プロモフェニル)アセトアルデヒド(175 mg、0.879 mmol)の混合物を、70で12時間攪拌した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1:1の石油エーテル:酢酸エチル)による濃縮された残留物の精製が、固体として4-[6-[2-(4-プロモフェニル)エチル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル]-2-フルオロ安息香酸メチル(180 mg、52%)をもたらした。MS(ESI): m/z 433.00 [M+H]⁺。
 ステップD: 4-[6-(2-[4-[3-(2,6-ジフルオロ-3-[[3R]-3-フルオロピロリジン-1-イルスルホニル]アミノ]ベンゾイル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]フェニル)エチル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル]-2-フルオロ安息香酸メチル
 【化416】

20



30

4-[6-[2-(4-プロモフェニル)エチル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル]-2-フルオロ安息香酸メチル(150 mg、0.346 mmol)、1,4-ジオキサン(12 mL)、水(2 mL)、フッ化セシウム(105 mg、0.692 mmol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(45 mg、0.069 mmol)、及び(3R)-N-[2,4-ジフルオロ-3-[5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド(191 mg、0.346 mmol)の混合物を、90で3時間攪拌した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(12

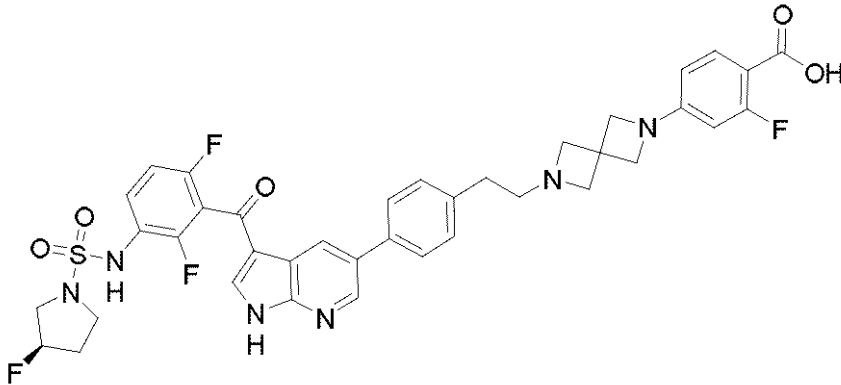
40

50

: 1 のジクロロメタン : メタノール) による濃縮された残留物の精製が、固体として 4 - [6 - (2 - [4 - [3 - (2 , 6 - ジフルオロ - 3 - [[(3 R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イルスルホニル] アミノ] ベンゾイル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル] フェニル] エチル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル] - 2 - フルオロ安息香酸メチル (2 0 0 m g 、 7 4 %) をもたらした。MS (ESI) : m / z 7 7 7 . 3 5 [M + H] ⁺。

ステップ E : 4 - [6 - [2 - [4 - [3 - (2 , 6 - ジフルオロ - 3 - [[(3 R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イルスルホニル] アミノ] ベンゾイル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル] フェニル] エチル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル] - 2 - フルオロ安息香酸

【化 4 1 7】



4 - [6 - [2 - [4 - [3 - (2 , 6 - ジフルオロ - 3 - [[(3 R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イルスルホニル] アミノ] ベンゾイル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル] フェニル] エチル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル] - 2 - フルオロ安息香酸メチル (2 0 0 m g 、 0 . 2 5 7 m m o l) 、 テトラヒドロフラン (1 0 m L) 、 メタノール (1 0 m L) 、 水酸化ナトリウム (3 1 m g 、 0 . 7 7 m m o l) 、 及び水 (5 m L) の混合物を 2 5 ° C で 3 時間 攪拌した。次いで、混合物を濃縮し、濃縮塩酸で pH 6 まで酸性化した。沈殿した固体を、濾過によって収集し、水 (3 × 1 0 m L) で洗浄して、1 8 0 m g (9 2 %) の 4 - [6 - (2 - [4 - [3 - (2 , 6 - ジフルオロ - 3 - [[(3 R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イルスルホニル] アミノ] ベンゾイル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル] フェニル] エチル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル] - 2 - フルオロ安息香酸を固体として得た。MS (ESI) : m / z 7 6 3 . 1 5 [M + H] ⁺。

ステップ F : 4 - [6 - (2 - [4 - [3 - (2 , 6 - ジフルオロ - 3 - [[(3 R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イルスルホニル] アミノ] ベンゾイル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル] フェニル] エチル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル] - N - [(3 S) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル] - 2 - フルオロベンズアミド

10

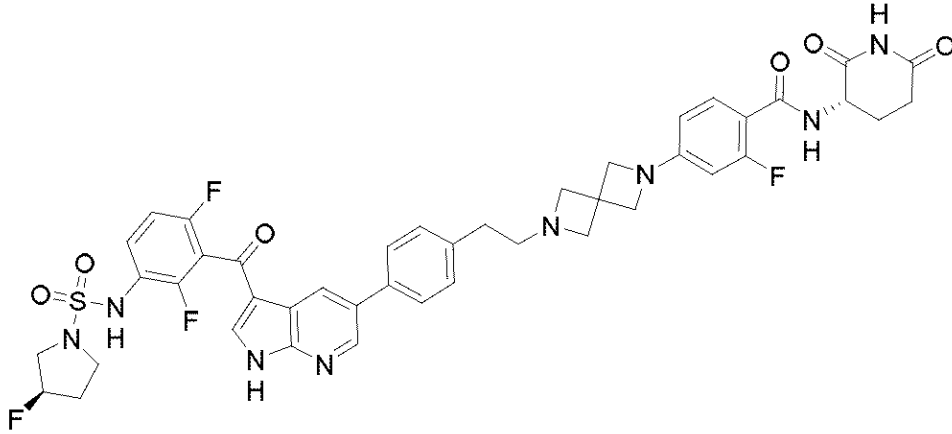
20

30

40

50

【化 4 1 8】



10

4 - [6 - [2 - [4 - [3 - (2 , 6 - ジフルオロ - 3 - [[(3 R) - 3 - フルオロ
 ピロリジン - 1 - イルスルホニル] アミノ] ベンゾイル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b]
 ピリジン - 5 - イル] フェニル] エチル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン -
 2 - イル - 2 - フルオロ安息香酸 (1 0 0 m g 、 0 . 1 3 1 m m o l) 、 N , N - ジメチ
 ルアミド (5 m L) 、 ヒドロキシベンゾトリアゾール (4 4 . 2 9 m g 、 0 . 3 2 8 m m
 o l) 、 1 - エチル - 3 - (3 ' - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (1 0 1 m
 g 、 0 . 5 2 4 m m o l) 、 N - メチルモルホリン (6 6 m g 、 0 . 6 6 m m o l) 、 (3 S) - 3 - アミノピペリジン - 2 , 6 - ジオン (1 7 m g 、 0 . 1 3 1 m m o l) の冷
 却した (0 の) 混合物を 2 5 で 2 時間 攪拌した。濃縮された残留物を、逆相フラッシ
 ュクロマトグラフィー (C 1 8 シリカ、 1 0 ~ 6 0 % テトラヒドロフラン : 水) によつて
 精製して、 4 - [6 - (2 - [4 - [3 - (2 , 6 - ジフルオロ - 3 - [[(3 R) - 3
 - フルオロピロリジン - 1 - イルスルホニル] アミノ] ベンゾイル) - 1 H - ピロロ [2
 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル] フェニル] エチル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3]
 ヘプタン - 2 - イル] - N - [(3 S) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル] - 2
 - フルオロベンズアミド (4 7 m g 、 4 1 %) を白色の固体として得た。 ¹H NMR (3 0 0 M H z 、 D M S O - d 6) 1 2 . 9 7 (s 、 1 H) 、 1 0 . 8 4 (s 、 1 H) 、
 8 . 6 9 (s 、 1 H) 、 8 . 5 9 (s 、 1 H) 、 8 . 0 1 (s 、 1 H) 、 7 . 9 8 ~ 7 .
 9 6 (m 、 1 H) 、 7 . 6 7 ~ 7 . 6 5 (m 、 4 H) 、 7 . 4 5 ~ 7 . 4 3 (m 、 2 H)
 、 7 . 2 9 ~ 7 . 2 5 (m 、 1 H) 、 6 . 3 1 ~ 6 . 2 3 (m 、 2 H) 、 5 . 4 2 ~ 5 .
 1 3 (m 、 1 H) 、 4 . 7 7 ~ 4 . 6 8 (m 、 1 H) 、 4 . 0 0 (s 、 4 H) 、 3 . 6 1
 ~ 3 . 6 0 (m 、 3 H) 、 2 . 7 7 ~ 2 . 5 4 (m 、 4 H) 、 2 . 2 2 ~ 1 . 9 5 (m 、
 5 H) 、 1 . 2 6 ~ 1 . 2 4 (m 、 5 H) ; M S (E S I) : m / z 8 7 3 . 3 5 [M
 + H] ⁺。

20

30

【 0 2 9 3 】

以下の例示的な化合物は、例示的な化合物 3 7 3 について記載されるものと類似する手
 順によつて調製され得る： 2 7 4 、 3 7 5 、 3 7 6 、 3 7 7 、 3 7 8 、 3 7 9 、 及び 3 8
 0 。

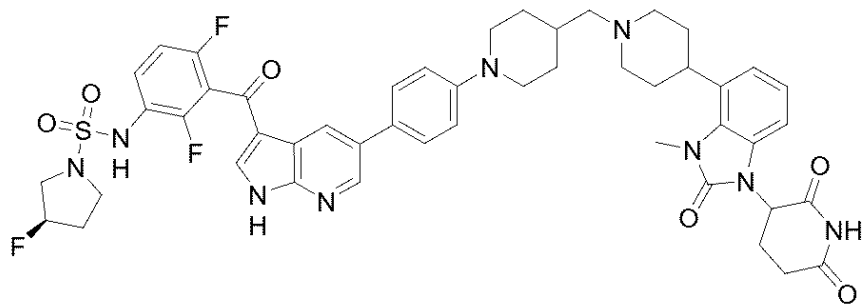
40

【 0 2 9 4 】

例示的な化合物 3 3 7 の例示的な合成： (3 R) - N - (3 - (5 - (4 - (4 - ((4
 - (1 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 3 - メチル - 2 - オキソ - 2 ,
 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メ
 チル) ピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 -
 カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホン
 アミド (化合物 3 3 7)

50

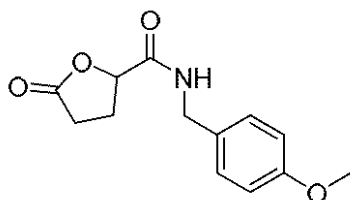
【化 4 1 9】



10

ステップ A : N - (4 - メトキシベンジル) - 5 - オキソテトラヒドロフラン - 2 - カルボキサミド

【化 4 2 0】



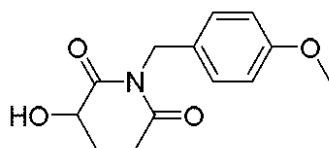
20

5 - オキソテトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 (1 0 g 、 7 7 m m o l) に、塩化チオニル (2 1 g 、 1 7 3 m m o l) を 0 でゆっくりと添加した。混合物を、85 で3時間、次いで、15 で6時間攪拌し、次いで、濃縮した。残留物を、0 で乾燥ジクロロメタン (1 L) 中に溶解させ、次いで、ジクロロメタン (4 0 0 m L) 中のトリエチルアミン (1 5 . 5 g 、 1 5 3 m m o l) 及び 4 - メトキシベンジルアミン (8 . 4 g 、 6 2 m m o l) の溶液を添加し、次いで、混合物を 1 5 で3時間攪拌した。水 (6 0 0 m L) を添加し、混合物をジクロロメタン (3 × 3 0 0 m L) で抽出した。組み合わせた有機画分を、0 . 5 M 含水塩酸 (5 0 0 m L) 、飽和含水塩化ナトリウム (5 0 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (1 : 1 の石油エーテル : 酢酸エチル) による残留物の精製が、黄色の固体として N - (4 - メトキシベンジル) - 5 - オキソテトラヒドロフラン - 2 - カルボキサミド (2 . 4 g 、 6 5 %) をもたらした。MS (E S I) : m / z 2 5 0 . 1 0 [M + H] ⁺。

30

ステップ B : 3 - ヒドロキシ - 1 - (4 - メトキシベンジル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン

【化 4 2 1】



40

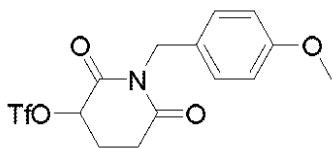
テトラヒドロフラン (1 5 0 m L) 中の N - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 5 - オキソ - テトラヒドロフラン - 2 - カルボキサミド (1 2 . 0 g 、 4 8 m m o l) の冷却した (- 7 8 の) 溶液に、テトラヒドロフラン (1 0 0 m L) 中のカリウム tert - ブトキシド (6 . 4 5 g 、 5 7 . 6 m m o l) の溶液を滴加した。反応混合物を、- 4 0 で1時間攪拌し、次いで、飽和含水塩化アンモニウム (1 0 0 m L) でクエンチした。混合物を酢酸エチル (3 × 1 5 0 m L) で抽出した。組み合わせた有機画分を、飽和含水塩化ナトリウム (3 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 : 1 の石油エーテル : 酢酸エチル) による残

50

留物の精製が、白色の固体として3 - ヒドロキシ - 1 - (4 - メトキシベンジル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (11 . 0 g、92 %) をもたらした。

ステップC : 1 - (4 - メトキシベンジル) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イルトリフルオロメタンスルホネート

【化422】



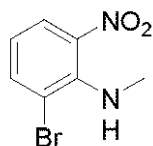
10

ジクロロメタン (500 mL) 中の 3 - ヒドロキシ - 1 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (11 . 0 g、44 . 0 mmol) 及びピリジン (6 . 86 g、88 . 0 mmol) の溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸トリフルオロスルホニル (13 . 6 g、48 . 4 mmol) を 0 で滴加した。混合物を、-10 で 1 . 5 時間攪拌し、次いで、濃縮した。シリカゲル上のシリカゲルカラムクロマトグラフィ (20 : 1 の石油エーテル : 酢酸エチル) による残留物の精製が、淡黄色の粘性物質として 1 - (4 - メトキシベンジル) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イルトリフルオロメタンスルホネート (11 . 4 g、68 %) をもたらした。

ステップD : 2 - ブロモ - N - メチル - 6 - ニトロアニリン

20

【化423】



テトラヒドロフラン (40 mL) 中の 1 - ブロモ - 2 - フルオロ - 3 - ニトロ - ベンゼン (40 . 0 g、181 mmol) の溶液に、2 . 0 M メチルアミン (400 mL) を添加した。反応混合物を 60 で 12 時間攪拌し、次いで、飽和含水重炭酸ナトリウム (30 mL) に注ぎ、酢酸エチル (3 x 200 mL) で抽出した。組み合わせた有機画分を、飽和含水塩化ナトリウム (2 x 200 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、2 - ブロモ - N - メチル - 6 - ニトロアニリン (40 . 0 g、95 %) を赤色の油として得た。MS (ESI) : m/z 230 . 80 [M + H]⁺。

30

ステップE : 6 - ブロモ - N1 - メチルベンゼン - 1 , 2 - ジアミン

【化424】



40

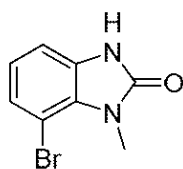
酢酸エチル (300 mL) 及び水 (10 mL) 中の 2 - ブロモ - N - メチル - 6 - ニトロアニリン (23 . 0 g、99 . 5 mmol) の混合物に、酢酸 (100 mL) を添加した。混合物を 50 まで加温した。次いで、鉄粉末 (22 . 2 g、398 mmol) を添加し、混合物を 80 まで 4 時間加熱した。混合物を濾過し、濃縮した。残留物を、水 (100 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 x 200 mL) で抽出した。組み合わせた有機画分を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、6 - ブロモ - N1 - メチルベンゼン - 1 , 2 - ジアミン (20 . 0 g、99 %) を赤色の油として得た。MS (ESI) : m/z 201 . 05 [M + H]⁺。

ステップF : 7 - ブロモ - 1 - メチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [d] イミダゾ

50

ール - 2 - オン

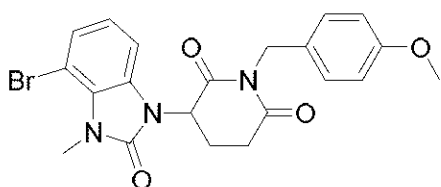
【化 4 2 5】



アセトニトリル (300 mL) 中の 3 - プロモ - N 2 - メチル - ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン (20.0 g、99.4 mmol) の混合物に、カルボニルジイミダゾール (32.2 g、198 mmol) を添加した。反応混合物を 85 で 12 時間攪拌し、次いで、濃縮した。残留物を水 (200 mL) で希釈した。結果として生じる沈殿物を濾過し、水 (1 L) で洗浄し、乾燥させて、7 - プロモ - 1 - メチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - オン (20 g、88%) を白色の固体として得た。MS (ESI) : m/z 226.85 [M + H]⁺。 10

ステップ G : 4 - プロモ - 3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - 1 - (4 - メトキシベンジル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン

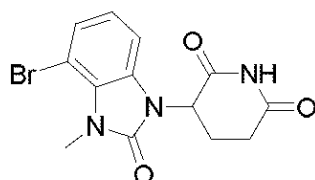
【化 4 2 6】



テトラヒドロフラン (300 mL) 中の 5 - プロモ - 3 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン (4.90 g、21.6 mmol) の溶液に、カリウム tert - ブトキシド (3.63 g、32.3 mmol) を 0 で添加した。混合物を 0 ~ 10 で 1 時間攪拌した。次いで、テトラヒドロフラン (100 mL) 中の [1 - [(4 - メトキシフェニル)メチル] - 2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル] トリフルオロメタンスルホネート (9.87 g、25.9 mmol) の溶液を、0 ~ 10 で 30 分にわたって反応混合物に添加した。混合物を、0 ~ 10 で 30 分間攪拌し、次いで、テトラヒドロフラン (20 mL) 中の [1 - [(4 - メトキシフェニル)メチル] - 2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル] トリフルオロメタンスルホネート (2.47 g、6.47 mmol) の付加的溶液を 0 ~ 10 で滴加した。次いで、混合物を 0 ~ 10 で更に 30 分間攪拌した。反応物を水 (400 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3 x 200 mL) で抽出した。組み合わせた有機画分を濃縮した。残留物を酢酸エチル (80 mL) で粉碎し、濾過した。濾過ケーキを収集し、乾燥させて、4 - プロモ - 3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - 1 - (4 - メトキシベンジル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (6.70 g、67%) を淡黄色の固体として得た。MS (ESI) : m/z 460.10 [M + H]⁺。 30

ステップ H : 3 - (4 - プロモ - 3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン

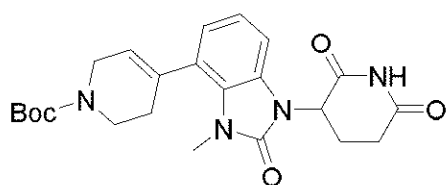
【化 4 2 7】



トルエン (50 mL) 中の 3 - (5 - ブロモ - 3 - メチル - 2 - オキソ - ベンズイミダゾール - 1 - イル) - 1 - [(4 - メトキシフェニル)メチル]ピペリジン - 2, 6 - ジオン (4.3 g, 9.3 mmol) の混合物に、メタンスルホン酸 (25.0 mL, 176 mmol) を 15 で添加した。混合物を、120 で2時間攪拌し、次いで、室温まで冷却し、濃縮した。残留物を氷水 (200 mL) に注ぎ、酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。組み合わせた有機画分を、飽和含水塩化ナトリウム (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を酢酸エチル (80 mL) で粉碎し、濾過し、乾燥させて、3 - (4 - ブロモ - 3 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン (2.13 g, 67%) を淡黄色の固体として得た。MS (ESI): m/z 338.05 [M + H]⁺。

10

ステップ I: 4 - (1 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 3 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 4 - イル) - 3, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - カルボン酸 tert - ブチル
【化 4 2 8】

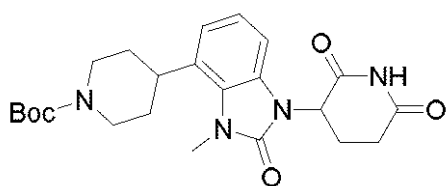


20

1, 4 - ジオキササン (20 mL) 及び水 (2 mL) 中の 3 - (4 - ブロモ - 3 - メチル - 2 - オキソ - ベンズイミダゾール - 1 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン (1.00 g, 2.96 mmol)、4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメイル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2H - ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (1.19 g, 3.84 mmol)、(2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2, 4, 6 - トリイソプロピル - 1, 1 - ビフェニル) [2 - (2 - アミノ - 1, 1 - ビフェニル)] パラジウム (II) メタンスルホネート (376 mg, 0.444 mmol)、及びリン酸カリウム (1.88 g, 8.87 mmol) の混合物を、60 で3時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮した。逆相クロマトグラフィーによる残留物の精製が、白色の固体として 4 - (1 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 3 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 4 - イル) - 3, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - カルボン酸 tert - ブチル (1.00 g, 75%) をもたらした。MS (ESI): m/z 441.30 [M + H]⁺。

30

ステップ J: 4 - (1 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 3 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル
【化 4 2 9】



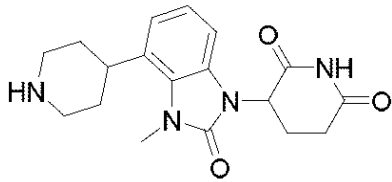
40

テトラヒドロフラン (270 mL) 中の 4 - [1 - (2, 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 3 - メチル - 2 - オキソ - ベンズイミダゾール - 4 - イル] - 3, 6 - ジヒドロ - 2H - ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (900 mg, 2.04 mmol) の溶液に、10重量%のパラジウム炭素 (180 mg) を添加した。懸濁液を脱気し、水素で3回パージした。混合物を、15 psiの水素下で30 で48時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濃縮して、4 - (1 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 3 - メ

50

チル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを白色の固体として得た。

ステップ K : 3 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 4 - (ピペリジン - 4 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン
【化 4 3 0】

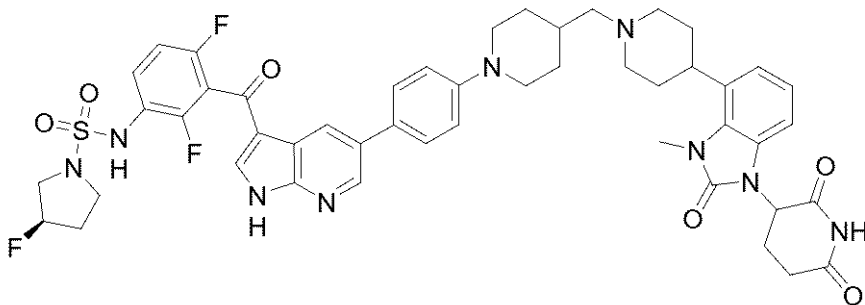


10

ジクロロメタン (1 0 m L) 中の 4 - (1 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (1 . 0 0 g 、 2 . 2 6 m m o l) の溶液に、 1 , 4 - ジオキサン (5 m L) 中の 4 N 塩酸を添加した。反応混合物を、 2 5 で 1 時間攪拌し、次いで、濃縮して、 3 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 4 - (ピペリジン - 4 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (9 0 0 m g 、 8 8 %) を白色の固体として得た。MS (E S I) : m / z 3 4 3 . 1 5 [M + H] ⁺。

ステップ L : (3 R) - N - (3 - (5 - (4 - (4 - ((4 - (1 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド

【化 4 3 1】



30

室温におけるジクロロメタン (5 m L) 及びメタノール (0 . 5 m L) 中の 3 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 4 - (ピペリジン - 4 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (1 0 0 m g 、 0 . 2 6 m m o l) の溶液を、ジイソプロピルエチルアミンで pH 9 に調整し、次いで、酢酸で pH 5 まで酸性化した。次いで、(R) - N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (5 - (4 - (4 - ホルミルピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) フェニル) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド (1 7 7 m g 、 0 . 2 9 m m o l) を添加し、混合物を室温で 2 時間攪拌した。次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1 1 0 . 0 m g 、 0 . 5 2 m m o l) を添加し、混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を、飽和含水重炭酸ナトリウムの添加によって pH 8 まで酸性化し、テトラヒドロフラン (3 x 2 0 m L) で抽出した。組み合わせた有機画分を、飽和含水塩化ナトリウム (3 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。分取薄層クロマトグラフィー (8 : 1 のジクロロメタン : メタノール) による残留物の精製が、黄色の固体として (3 R) - N - (3 - (5 - (4 - (4 - ((4 - (1 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) ピ

40

50

ペリジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド (80 . 1 mg、33%) をもたらした。MS (ESI) : m / z 939 . 40 [M + H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 12 . 91 (s、1 H)、11 . 10 (s、1 H)、9 . 85 (s、1 H)、8 . 65 (d、J = 2 . 2 Hz、1 H)、8 . 53 (s、1 H)、8 . 07 (s、1 H)、7 . 67 ~ 7 . 55 (m、3 H)、7 . 26 (t、J = 9 . 1 Hz、1 H)、7 . 08 (s、1 H)、7 . 06 (s、1 H)、7 . 06 ~ 6 . 94 (m、3 H)、5 . 38 (dd、J = 12 . 7、5 . 0 Hz、2 H)、5 . 23 (d、J = 3 . 5 Hz、0 H)、3 . 80 (d、J = 12 . 0 Hz、2 H)、3 . 59 (s、3 H)、3 . 48 (d、J = 2 . 3 Hz、1 H)、3 . 38 (dd、J = 12 . 2、3 . 4 Hz、3 H)、3 . 32 ~ 3 . 25 (m、1 H)、3 . 02 (d、J = 10 . 8 Hz、2 H)、2 . 92 ~ 2 . 82 (m、1 H)、2 . 76 (d、J = 11 . 9 Hz、2 H)、2 . 70 (d、J = 12 . 8 Hz、1 H)、2 . 62 (d、J = 17 . 9 Hz、1 H)、2 . 52 (s、1 H)、2 . 26 (d、J = 6 . 9 Hz、2 H)、2 . 11 (s、4 H)、1 . 99 (dd、J = 10 . 6、5 . 8 Hz、2 H)、1 . 88 ~ 1 . 74 (m、8 H)、1 . 25 (d、J = 13 . 8 Hz、5 H)。

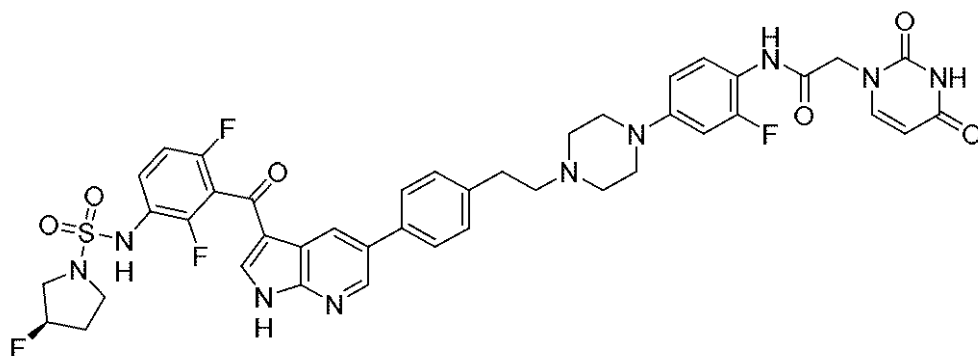
10

【 0 2 9 5 】

例示的な化合物 9 の例示的な合成 : N - [4 - [4 - [2 - [4 - [3 - [2 , 6 - ジフルオロ - 3 - [(3 R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル] スルホニルアミノ] ベンゾイル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル] フェニル] エチル] ペラジン - 1 - イル] - 2 - フルオロ - フェニル] - 2 - (2 , 4 - ジオキソピリミジン - 1 - イル) アセトアミド (実施例 9)

20

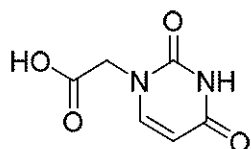
【 化 4 3 2 】



30

ステップ A : 1 , 2 - (2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) 酢酸

【 化 4 3 3 】



40

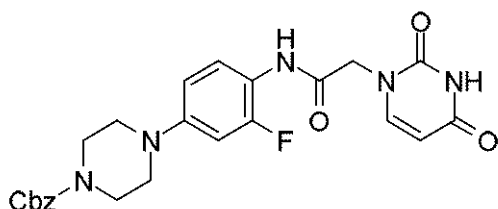
水 (10 mL) 中の 1 H - ピリミジン - 2 - ジオン (2 . 00 g、17 . 84 mmol) 及び水酸化カリウム (4 . 00 g、71 . 37 mmol) の攪拌溶液に、2 - プロモ酢酸 (3 . 72 g、26 . 7 mmol、1 . 9 mL) を 30 分にわたって滴加した。次いで、溶液を 25 で 2 時間攪拌した。混合物を、4 N 塩酸水溶液で pH 5 に調整した。溶液を 0 まで冷却し、結果として生じる沈殿物を濾過によって回収し、次いで、これを廃棄した。濾液の pH を、4 N 塩酸水溶液で 2 に調整し、0 まで冷却した。結果として生じる白色沈殿物を濾過によって収集し、減圧下で乾燥させて、2 - (2 , 4 - ジオキソピリミ

50

ジン - 1 - イル) 酢酸 (870 mg、29%) を白色の固体として生じた。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 11.35 (s、1H)、7.61 (d、J = 8.0 Hz、1H)、5.59 (dd、J = 2.0、8.0 Hz、1H)、4.41 (s、2H)。

ステップ B : 4 - (4 - (2 - (2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) アセトアミド) - 3 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - カルボン酸ベンジル

【化 4 3 4】



10

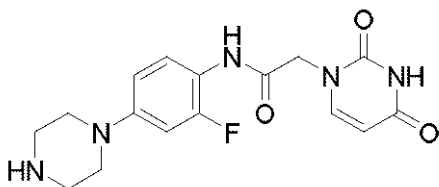
N, N - ジメチルホルムアミド (4 mL) 中の 2 - (2, 4 - ジオキソピリミジン - 1 - イル) 酢酸 (200 mg、1.18 mmol) の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (608 mg、4.70 mmol)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (238 mg、1.76 mmol)、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (338 mg、1.76 mmol)、及び 4 - (4 - アミノ - 3 - フルオロ - フェニル) ピペラジン - 1 - カルボン酸ベンジル (465 mg、1.41 mmol) を添加した。混合物を 25 °C で 10 時間攪拌した。混合物を水 (20 mL) に注いで、灰色の沈殿物を形成した。混合物を濾過した。沈殿物を、1 : 1 の石油エーテル : 酢酸エチルから再結晶化し、4 - [4 - [[2 - (2, 4 - ジオキソピリミジン - 1 - イル) アセチル] アミノ] - 3 - フルオロ - フェニル] ピペラジン - 1 - カルボン酸ベンジル (400 mg、70%) を灰色の固体として得て、これを更に精製することなく次のステップで使用した。MS (ESI) : m / z 482.2 [M + H]⁺; ¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 11.31 (br s、1H)、9.87 (s、1H)、7.72 ~ 7.50 (m、2H)、7.47 ~ 7.23 (m、5H)、6.87 (br d、J = 14.0 Hz、1H)、6.75 (br d、J = 8.8 Hz、1H)、5.59 (br d、J = 8.0 Hz、1H)、5.11 (s、2H)、4.57 (s、2H)、3.53 (br s、4H)、3.15 (br s、4H)。

20

30

ステップ C : 2 - (2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) - N - (2 - フルオロ - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) アセトアミド

【化 4 3 5】



40

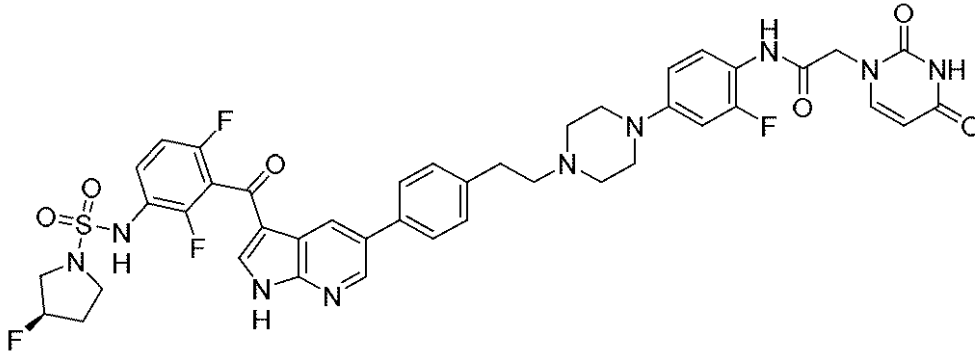
アセトニトリル (5 mL) 中の 4 - [4 - [[2 - (2, 4 - ジオキソピリミジン - 1 - イル) アセチル] アミノ] - 3 - フルオロ - フェニル] ピペラジン - 1 - カルボン酸ベンジル (180 mg、0.37 mmol) の溶液に、ヨードトリメチルシラン (224 mg、1.12 mmol、152.66 μL) を添加した。混合物を 60 °C で 2 時間攪拌した。混合物を濃縮して、2 - (2, 4 - ジオキソピリミジン - 1 - イル) - N - (2 - フルオロ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - フェニル) アセトアミド (120 mg、92%) を生じた。

ステップ D : N - [4 - [4 - [2 - [4 - [3 - [2, 6 - ジフルオロ - 3 - [[(3R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル] スルホニルアミノ] ベンゾイル] - 1H - ピ

50

□□ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル] フェニル] エチル] ピペラジン - 1 - イル] - 2 - フルオロ - フェニル] - 2 - (2 , 4 - ジオキソピリミジン - 1 - イル) アセトアミド

【化 4 3 6】



10

N, N - ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の 2 - (2 , 4 - ジオキソピリミジン - 1 - イル) - N - (2 - フルオロ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - フェニル) アセトアミド (96 mg, 0.28 mmol) の溶液に、酢酸ナトリウム (68 mg, 0.83 mmol) を pH 約 8 まで添加した。混合物を 30 で 20 分間攪拌し、(3R) - N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [5 - [4 - (2 - オキソエチル) フェニル] - 1H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] フェニル] - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - スルホンアミド (120 mg, 0.22 mmol) を添加し、酢酸 (33 mg, 0.55 mmol) を pH 約 5 まで添加し、混合物を 30 で 2 時間攪拌し、次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (35 mg, 0.55 mmol) を添加した。混合物を 30 で 40 分間攪拌した。酢酸エチル (20 mL)、テトラヒドロフラン (30 mL)、及び水 (40 mL) を添加し、層を分離した。水相をテトラヒドロフラン (20 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (40 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、分取 HPLC (Phenomenex Synergi C18、11 ~ 41 % アセトニトリル : (水中の 0.225 % ギ酸)) によって精製して、N - [4 - [4 - [2 - [4 - [3 - [2 , 6 - ジフルオロ - 3 - [[(3R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル] スルホニルアミノ] ベンゾイル] - 1H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル] フェニル] エチル] ピペラジン - 1 - イル] - 2 - フルオロ - フェニル] - 2 - (2 , 4 - ジオキソピリミジン - 1 - イル) アセトアミドギ酸塩 (62.6 mg, 24 %) を白色の固体として得た。MS (ESI) : m/z 874.3 [M + H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 13.10 ~ 12.82 (m, 1H)、11.32 (s, 1H)、9.85 (s, 1H)、8.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、8.59 (s, 1H)、8.15 (s, 1H)、8.11 (s, 1H)、7.70 ~ 7.52 (m, 5H)、7.40 (d, J = 8.0 Hz, 2H)、7.31 ~ 7.23 (m, 1H)、6.85 (dd, J = 2.4, 14.4 Hz, 1H)、6.74 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H)、5.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、5.39 ~ 5.20 (m, 1H)、4.56 (s, 2H)、3.48 (s, 2H)、3.29 (dt, J = 6.8, 10.0 Hz, 3H)、3.17 (s, 4H)、2.88 ~ 2.82 (m, 2H)、2.66 ~ 2.58 (m, 6H)、2.16 ~ 1.94 (m, 2H)。

20

30

40

【0296】

以下の例示的な化合物は、例示的な化合物 381 について記載されるものと類似する手順によって調製され得る：364、365、366、367、368、369、370、371、及び 372。

【0297】

タンパク質レベルの制御

50

本説明はまた、細胞内のタンパク質レベルの制御のための方法も提供する。本方法は、インビボでの標的タンパク質 R A F (B - R a f など) の分解が、好ましくは、特定の治療利益を提供するために、生体系内の標的タンパク質の量の低減をもたらすように、本明細書に記載される化合物の使用に基づく。

【 0 2 9 8 】

以下の実施例は、本開示の説明を補助するために使用されるが、決して本開示を限定するものとして見なされるべきではない。

【 0 2 9 9 】

ある特定の実施形態では、本説明は、その塩、多形体、類似体、誘導體、及び重水素化形態を含む、以下の例示的な R a f 分解二官能性分子 (表 1 の化合物又は例示的な化合物 1 ~ 2 0 0) を提供する。

10

【 0 3 0 0 】

B R a f 又はその変異型 (B R a f V 6 0 0 E など) の分解を含む方法などの本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、本説明は、例示的な化合物： 6、12、13、18、24、26、27、28、33、41、57、58、62、75、78、80、83、85、87、88、89、90、92、93、102、104、111、118、119、127、138、144、153、160、177、190、203、及び204を提供する。

【 0 3 0 1 】

B R a f 又はその変異型 (B R a f G 4 6 6 V など) の分解を含む方法などの本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、本説明は、例示的な化合物： 3、4、6、7、9、10、11、12、16、18、19、20、21、22、24、25、26、28、31、32、34、35、36、37、38、39、40、41、42、44、45、46、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、80、81、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、97、98、99、100、101、103、104、105、106、107、108、109、110、111、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、137、138、139、140、141、142、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、160、161、163、164、165、166、167、168、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、182、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、198、199、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、及び212を提供する。

20

30

【 0 3 0 2 】

標的タンパク質分解の細胞アッセイのためのプロトコル (T - R e x 2 9 3 細胞) 。 T - R e x 2 9 3 細胞を I n v i t r o g e n (# R 7 1 0 0 7) から購入し、選択のために 4 0 0 u g のゼオシンを使用して、p c D N A 4 / T O _ H A - B R A F _ V 6 0 0 E 構築物で安定的にトランスフェクトした。V 6 0 0 e 細胞を、5 0 μ l のポリ - D - リジン (P D L) がコーティングされた黒色透明底部 9 6 ウェルプレート (C o r n i n g # 3 5 4 6 4 0) 内で、5 , 0 0 0 細胞 / ウェルの密度において、1 0 % ウシ胎児血清 (F B S ; G i b c o # 1 1 9 6 5 1 1 8) 及び 1 n g / m L のドキシサイクリン (S e l l e c k c h e m # 4 1 6 3) を含有するダルベッコ改変イーグル培地 (D M E M ; G i b c o # 1 6 0 0 0 0 4 4) に播種し、5 % C O 2 で 3 7 ° C において 2 4 時間インキュベートする。翌日、5 0 u l の試験化合物を、0 . 1 % ジメチルスルホキシド (D M S O) 中の 1 μ M ~ 0 . 1 n M の範囲の最終濃度で D M E M に 2 倍の濃度で添加し、5 % C O 2 で 3 7 ° C において 2 4 時間インキュベートした。実験的処理の終了時に、培地を

40

50

払い落とし、細胞をリン酸緩衝生理食塩水 (PBS) ++ (CaCl₂ 及び MgCl₂ を含む PBS) で1回洗浄し、ウェル当たり 200 µl の PBS ++ と静かに交換した。PBS ++ を除去し、PBS ++ 中の 50 µl の 4% パラホルムアルデヒド (PFA; EMS # 15710) を添加し、室温で15分間インキュベートした。細胞を PBS ++ で1回洗浄し、PBS ++ 中の 50 µl の 0.1% Triton X-100 (Fisher # BP151-500) を添加した。プレートを室温で5分間インキュベートした。細胞を PBS ++ で1回洗浄した。細胞を、100 µl の Licor ブロッキング緩衝液 (Licor # 927-50000) を用いて室温で1時間ブロックした。次に、Licor ブロッキング緩衝液中の 1:1000 における 50 µl の HA 抗体 (CST # 3724) を添加し、プレートを4℃で一晩インキュベートした。プレートをパラフィルムで覆い、蒸発を防止した。プレートを 200 µl の PBS ++ で3回洗浄した。50 マイクロリットルの HCS 二次抗体溶液 [1:1000 Hoechst (Invitrogen # H3570)、1:1000 ファロイジン (Invitrogen # A22287)、及び 1:5000 Alexa fluor (Invitrogen # A11008)] を添加し、1時間インキュベートした。プレートを 200 µl の PBS ++ で3回洗浄し、ハイコンテントリーダー (ImageXpress Micro XLS、Molecular Devices) 上で撮像した。

【0303】

標的タンパク質分解の細胞アッセイのためのプロトコル (T-Rex 293 細胞)。T-Rex 293 細胞を Invitrogen (# R71007) から購入し、選択のために 400 µg のゼオシンを使用して、pcDNA4/TO_HA-BRAF_G466V 構築物で安定的にトランスフェクトした。G466V 細胞を、50 µl のポリ-D-リジン (PDL) がコーティングされた黒色透明底部 96 ウェルプレート (Corning # 354640) 内で、5,000 細胞/ウェルの密度において、10% ウシ胎児血清 (FBS; Gibco # 16000044) 及び 0.75 ng/mL のドキシサイクリン (Selleckchem # 4163) を含有するダルベッコ改変イーグル培地 (DMEM; Gibco # 11965118) に播種し、5% CO₂ で 37℃ において 24 時間インキュベートする。翌日、50 µl の試験化合物を、0.1% ジメチルスルホキシド (DMSO) 中の 30 nM ~ 3 pM の範囲の最終濃度で DMEM に2倍の濃度で添加し、5% CO₂ で 37℃ において 24 時間インキュベートした。実験的処理の終了時に、培地を払い落とし、細胞をリン酸緩衝生理食塩水 (PBS) ++ (CaCl₂ 及び MgCl₂ を含む PBS) で1回洗浄し、ウェル当たり 200 µl の PBS ++ と静かに交換した。PBS ++ を除去し、PBS ++ 中の 50 µl の 4% パラホルムアルデヒド (PFA; EMS # 15710) を添加し、室温で15分間インキュベートした。細胞を PBS ++ で1回洗浄し、PBS ++ 中の 50 µl の 0.1% Triton X-100 (Fisher # BP151-500) を添加した。プレートを室温で5分間インキュベートした。細胞を PBS ++ で1回洗浄した。細胞を、100 µl の Licor ブロッキング緩衝液 (Licor # 927-50000) を用いて室温で1時間ブロックした。次に、Licor ブロッキング緩衝液中の 1:1000 における 50 µl の HA 抗体 (CST # 3724) を添加し、プレートを4℃で一晩インキュベートした。プレートをパラフィルムで覆い、蒸発を防止した。プレートを 200 µl の PBS ++ で3回洗浄した。50 マイクロリットルの HCS 二次抗体溶液 [1:1000 Hoechst (Invitrogen # H3570)、1:1000 ファロイジン (Invitrogen # A22287)、及び 1:5000 Alexa fluor (Invitrogen # A11008)] を添加し、1時間インキュベートした。プレートを 200 µl の PBS ++ で3回洗浄し、ハイコンテントリーダー (ImageXpress Micro XLS、Molecular Devices) 上で撮像した。

【0304】

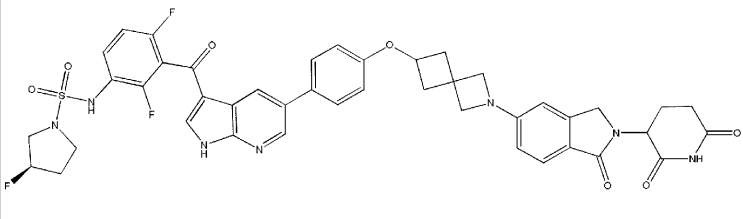
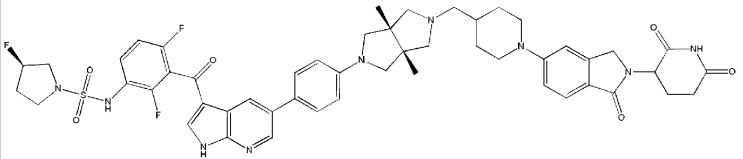
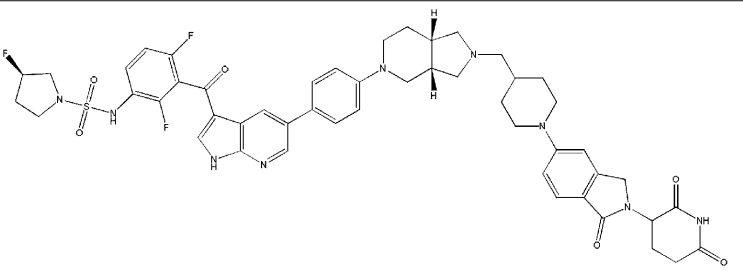
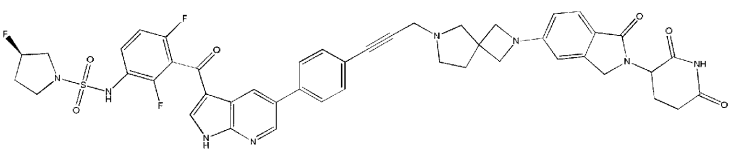
表1の例示的な化合物について表2において以下にある、半最大分解 (DC₅₀) 並びに観察される最大分解 (D_{max}、従来は対照のパーセンテージとして表される) につな

がる例示的な化合物の濃度。表 3 は、本開示のいくつかの例示的な二官能性化合物の ^1H NMR データを示す。

【 0 3 0 5 】

【 表 2 】

表 1. 本開示の例示的な二官能性化合物

実施例番号	親分子構造	合成スキーム	IUPAC 名称
1		1	(3R)-N-(3-{5-[4-({2-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドリン-5-イル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル}オキシ)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル}-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
2		1	(3R)-N-[3-(5-{4-[(3aR,6aS)-5-({1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-4-イル}メチル)-3a,6a-ジメチル-オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
3		1	(3R)-N-[3-(5-{4-[(3aR,7aS)-2-({1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-4-イル}メチル)-オクタヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-5-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
4		1	(3R)-N-(3-{5-[4-(3-{2-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル}プロプ-1-イン-1-イル)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル}-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

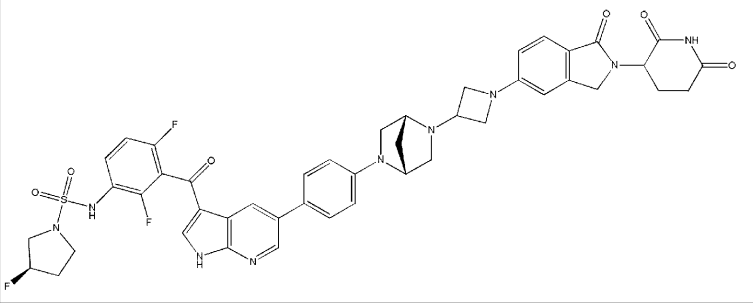
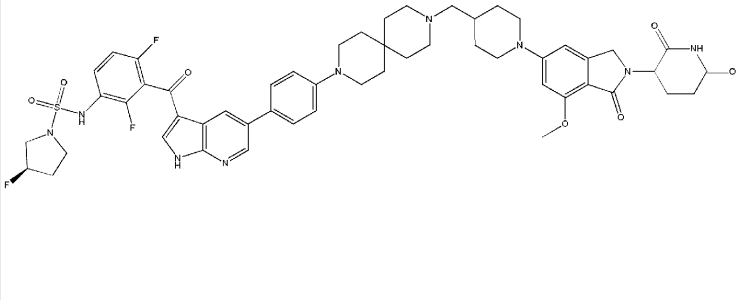
10

20

30

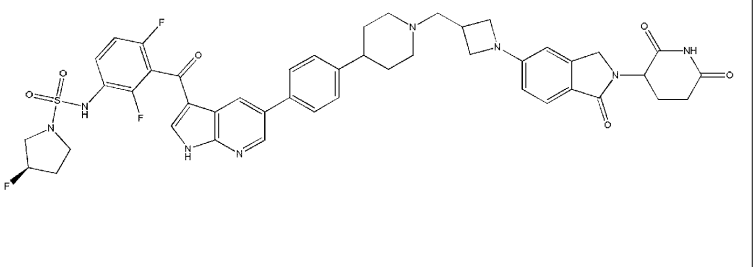
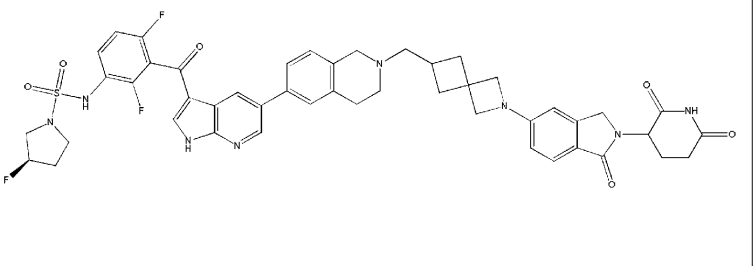
40

50

5		1 (3R)-N-[3-(5-{4-[(1R,4R)-5-{1-[2-(2,6-ジ オキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ- 2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イ ル]アゼチジン-3-イル}-2,5-ジアザピシ クロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]フェニル}- 1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニ ル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオ ロピロリジン-1-スルホンアミド
6		1 (3R)-N-[3-(5-{4-[9-({1-[2-(2,6-ジ オキソ ピペリジン-3-イル)-7-メトキシ-1-オキ ソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5- イル]ピペリジン-4-イル}メチル)-3,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-イル] フェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン- 3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニ ル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホン アミド

10

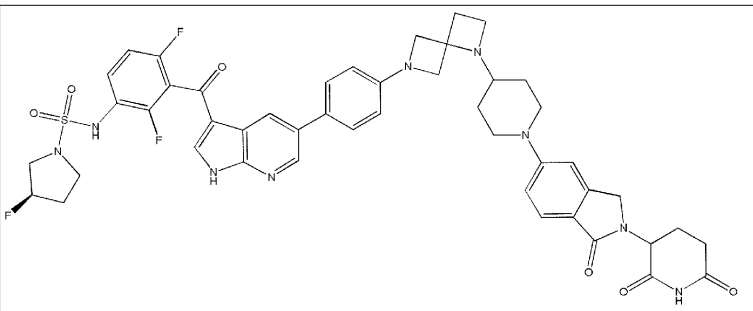
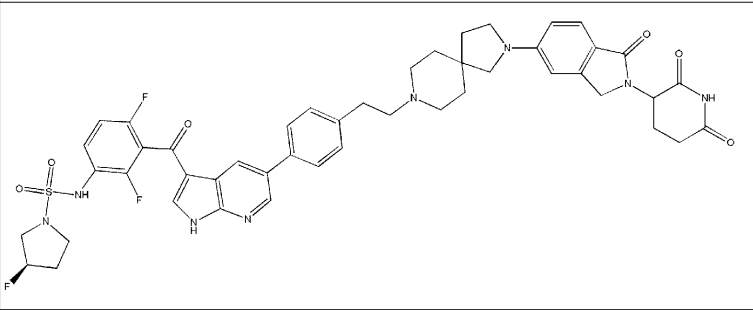
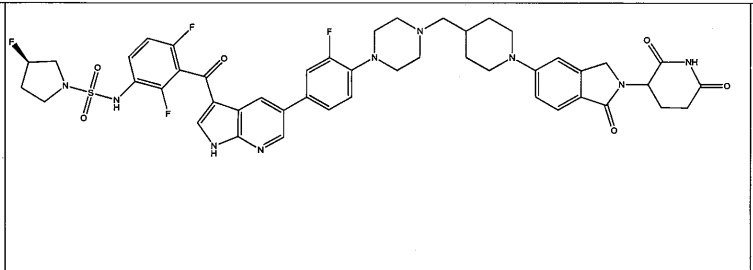
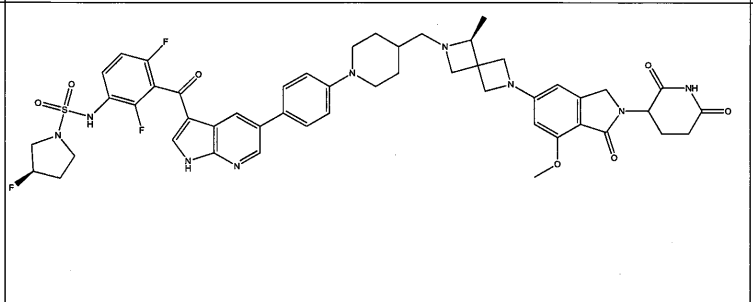
20

7		1 (3R)-N-[3-(5-{4-[1-({1-[2-(2,6-ジ オキソ ピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒ ドロ-1H-イソインドール-5-イル]アゼ チジン-3-イル}メチル)ピペリジン-4-イ ル]フェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジ ン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェ ニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホ ンアミド
8		1 (3R)-N-(3-{5-[2-({2-[2-(2,6-ジ オキソ ピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒ ドロ-1H-イソインドール-5-イル]-2-ア ザ スピロ[3.3]ヘプタン-6-イル}メチル)- 1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6- イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カル ボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フ ルオロピロリジン-1-スルホンアミド

30

40

50

9		1	(3R)-N-(3-{5-[4-(1-{1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-4-イル}-1,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル}-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
10		1	(3R)-N-(3-{5-[4-(2-{2-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル]エチル)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル}-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
11		1	(3R)-N-[3-(5-{4-[4-({1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-4-イル}メチル)ピペラジン-1-イル]-3-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
12		1	(3R)-N-(3-{5-[4-(4-({(1S)-6-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-7-メトキシ-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]-1-メチル-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}メチル)ピペリジン-1-イル)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル}-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

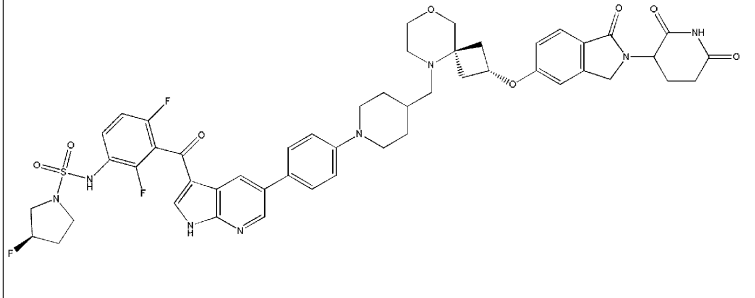
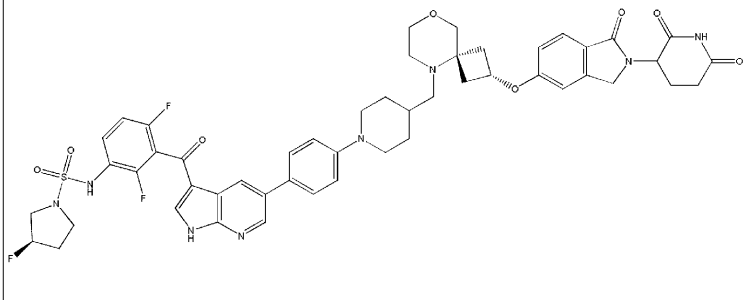
10

20

30

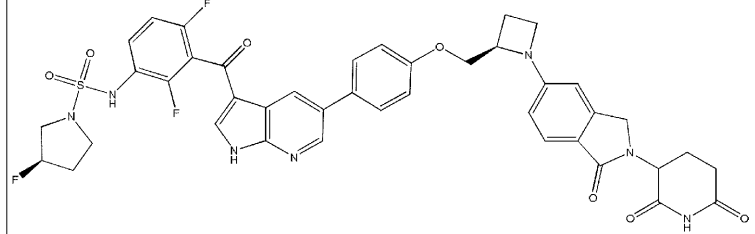
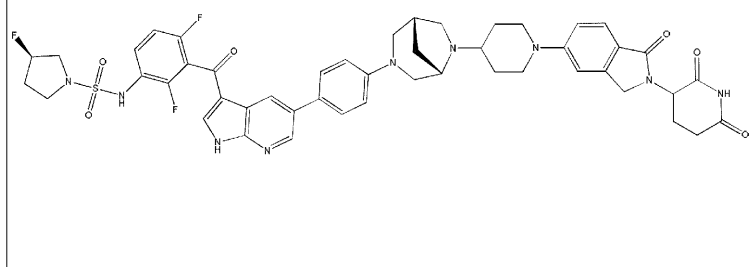
40

50

13		1	(3R)-N-(2,4-ジフルオロ-3-{5-[4-(4- {[(2r,4r)-2-{[2-(2,6-ジオキソピペリジン -3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イ ソインドール-5-イル]オキシ}-8-オキサ -5-アザスピロ[3.5]ノナン-5-イル]メチ ル}ピペリジン-1-イル)フェニル]-1H- ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル} フェニル)-3-フルオロピロリジン-1-ス ルホンアミド
14		12	(3R)-N-(2,4-ジフルオロ-3-{5-[4-(4- {[(2s,4s)-2-{[2-(2,6-ジオキソピペリジ ン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H- イソインドール-5-イル]オキシ}-8-オキ サ-5-アザスピロ[3.5]ノナン-5-イル]メ チル}ピペリジン-1-イル)フェニル]- 1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニ ル}フェニル)-3-フルオロピロリジン-1- スルホンアミド

10

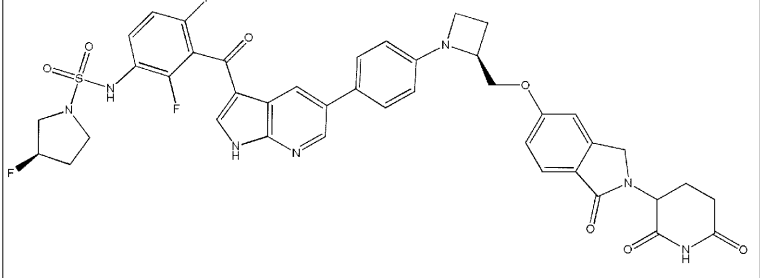
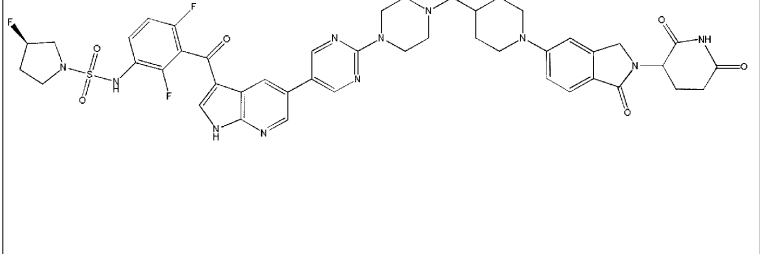
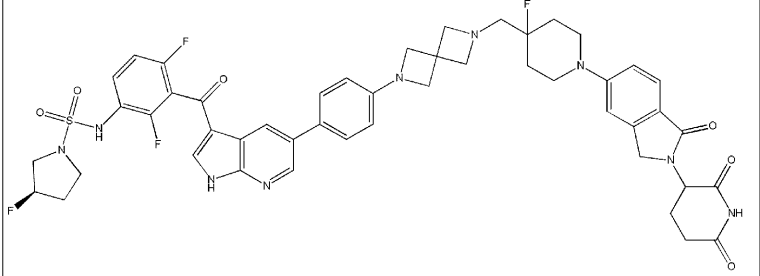
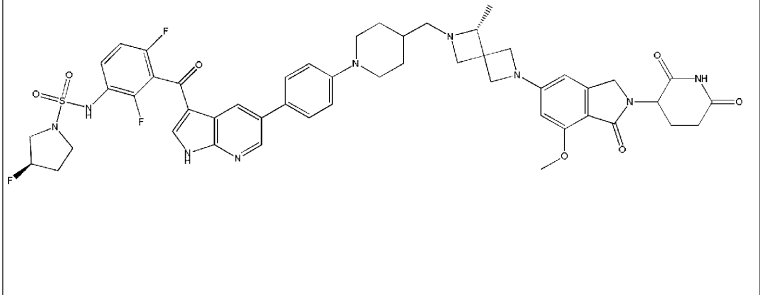
20

15		1	(3R)-N-[3-[5-(4- {[(2R)-1-[2-(2,6-ジオキ ソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジ ヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ア ゼチジン-2-イル]メトキシ}フェニル)- 1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニ ル]-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオ ロピロリジン-1-スルホンアミド
16		1	(3R)-N-[3-(5-{4-[(1S,5S)-6- {1-[2-(2,6-ジ オキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ- 2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イ ル]ピペリジン-4-イル}-3,6-ジアザピシ クロ[3.2.1]オクタン-3-イル]フェニル}- 1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニ ル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオ ロピロリジン-1-スルホンアミド

30

40

50

17		12	(3R)-N-[3-(5-{4-(2S)-2-({2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]オキシ}メチル)アゼチジン-1-イル]フェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
18		1	(3R)-N-[3-(5-{2-[4-({1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-4-イル}メチル)ピペラジン-1-イル]ピリミジン-5-イル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
19		1	(3R)-N-[3-(5-{4-[6-({1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]-4-フルオロピペリジン-4-イル}メチル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル]フェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
20		1	(3R)-N-(3-(5-[4-(4-{{(1R)-6-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-7-メトキシ-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]-1-メチル-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}メチル)ピペリジン-1-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

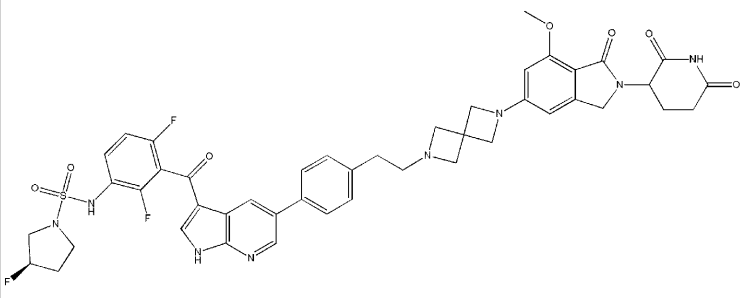
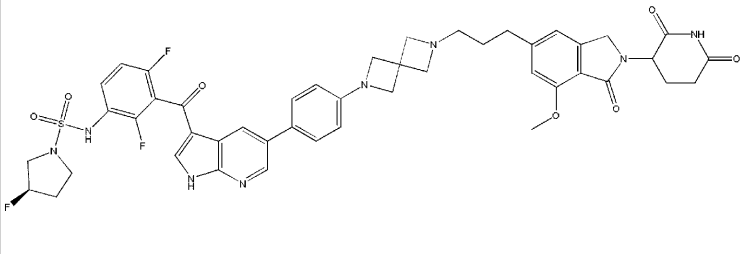
10

20

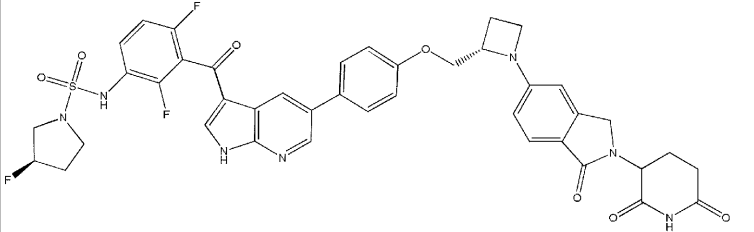
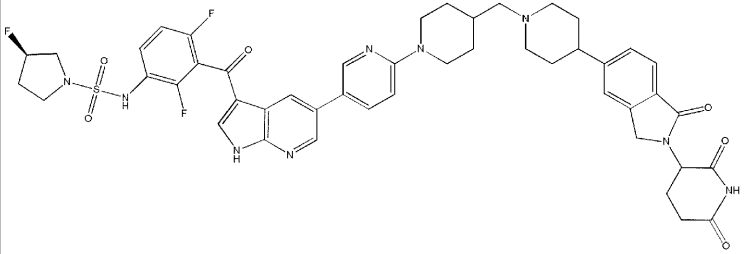
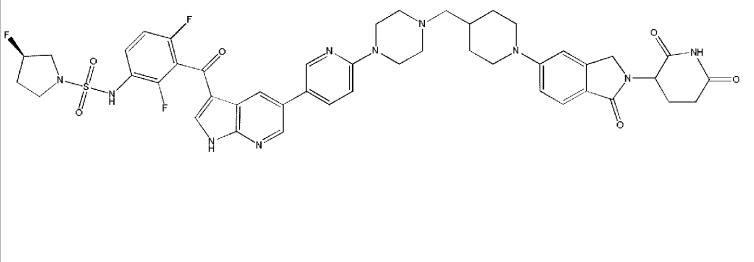
30

40

50

21		1	(3R)-N-(3-{5-[4-(2-{6-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-7-メトキシ-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}エチル)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル}-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
22		12	(3R)-N-(3-{5-[4-(6-{3-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-7-メトキシ-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]プロピル}-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル}-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

10

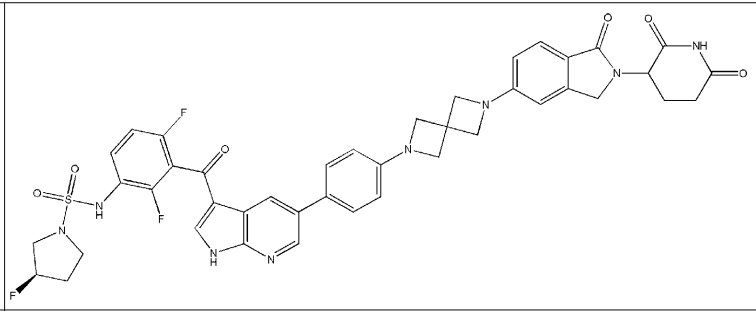
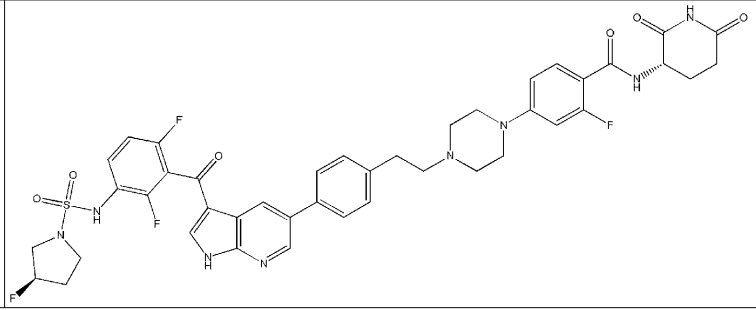
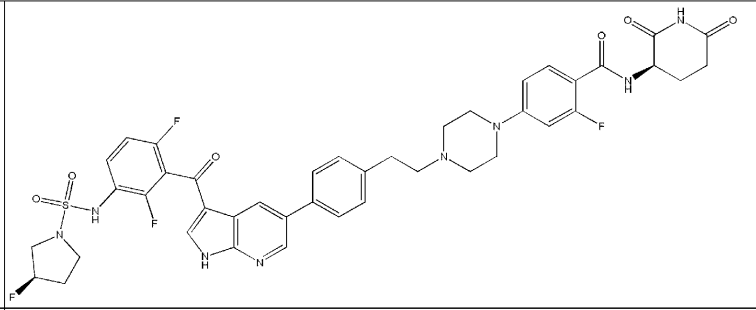
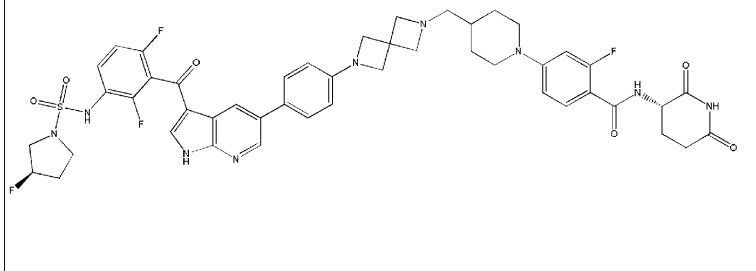
23		1	(3R)-N-(3-{5-[4-[(2S)-1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]アゼチジン-2-イル]メトキシ]フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
24		1	(3R)-N-(3-(5-{6-[4-({4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)ピペリジン-1-イル]ピリジン-3-イル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
25		1	(3R)-N-(3-(5-{6-[4-({1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-4-イル}メチル)ピペラジン-1-イル]ピリジン-3-イル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

20

30

40

50

26		1	(3R)-N-{3-[5-(4-{6-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
27		3	4-{4-[2-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-((3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル)エチル}ピペラジン-1-イル}-N-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-2-フルオロベンズアミド
28		3	4-{4-[2-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-((3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル)エチル}ピペラジン-1-イル}-N-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-2-フルオロベンズアミド
29		3	4-(4-{6-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-((3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル}ピペリジン-1-イル)-N-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-2-フルオロベンズアミド

10

20

30

40

50

30		3	4-(4-{{[6-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-((3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}メチル}ピペリジン-1-イル)-N-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-2-フルオロベンズアミド
31		3	4-(6-{{[1-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-((3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル)ピペリジン-4-イル}メチル}-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-N-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-2-フルオロベンズアミド

10

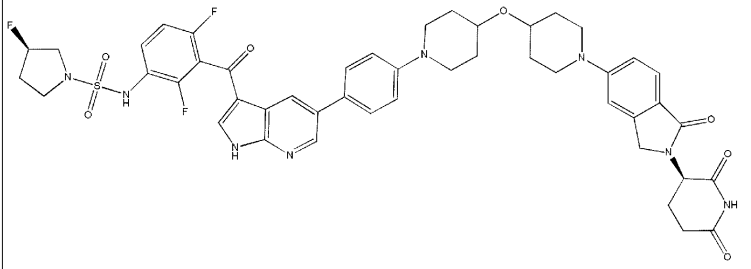
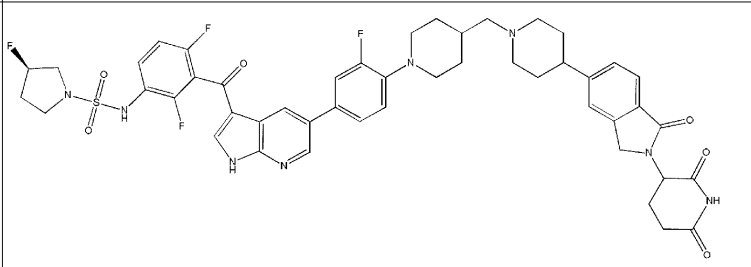
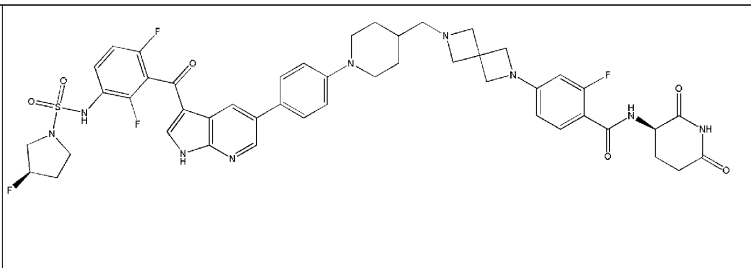
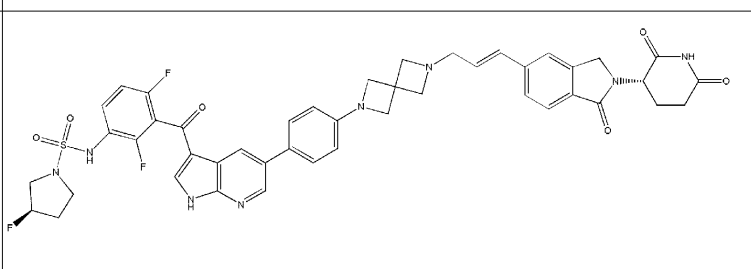
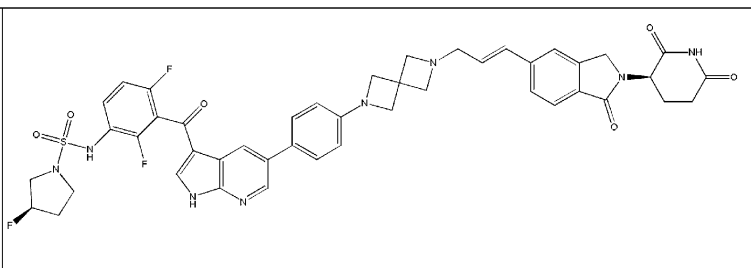
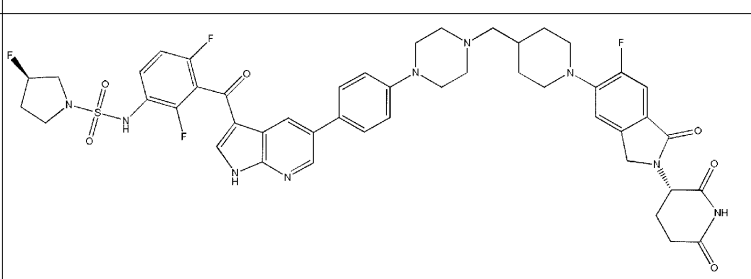
32		12	(3R)-N-{3-[5-[4-(4-{2-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]-2-ヒドロキシエチル}ピペラジン-1-イル)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
33		3	4-(1-{{[1-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-((3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル)ピペリジン-4-イル}メチル}ピペリジン-4-イル)-N-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-2-フルオロベンズアミド
34		1	(3R)-N-{3-[5-[4-{4-{{[1-(2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-4-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

20

30

40

50

35		1	(3R)-N-{3-[5-(4-{4-[(1-{2-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-4-イル)オキシ}ピペリジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド	10
36		1	(3R)-N-[3-(5-[4-(4-(4-(2-(6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル]-3-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド	20
37		3	4-(6-[[1-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-(([(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル)アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル)ピペリジン-4-イル]メチル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-N-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-2-フルオロベンズアミド	30
38		12	(3R)-N-{3-[5-(4-[6-[(2E)-3-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}プロパ-2-エン-1-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド	40
39		12	(3R)-N-{3-[5-(4-[6-[(2E)-3-{2-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}プロパ-2-エン-1-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド	50
40		1	(3R)-N-[3-[5-(4-[4-[(1-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-6-フルオロ-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド	

41		1 <p>(3R)-N-{3-[5-(4-{4-[(1-{2-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-6-フルオロ-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>
42		1 <p>(3R)-N-(3-[5-[4-(3-{6-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)プロプ-1-エン-1-イル}フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>

10

43		12 <p>(3R)-N-(3-[5-[4-(6-{2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]オキシ}-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>
44		12 <p>(3R)-N-(3-[5-[4-(2-{4-[2-[(2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-7-メトキシ-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]オキシ)エチル]ピペラジン-1-イル}エトキシ)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>

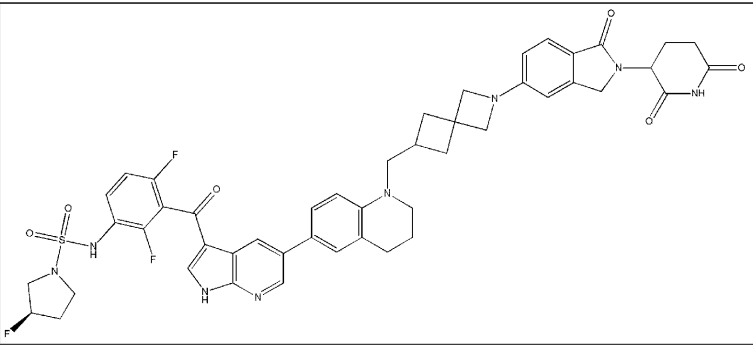
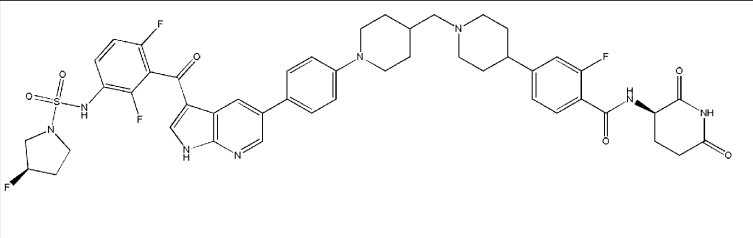
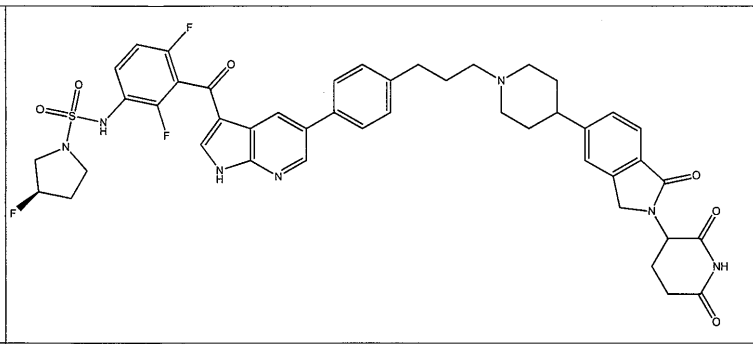
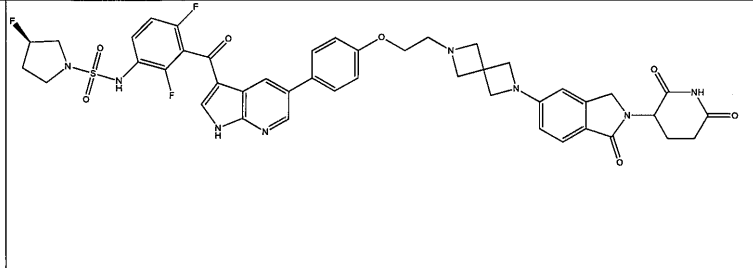
20

30

45		12 <p>(3R)-N-(3-[5-[4-(2-{4-[2-[(2-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-7-メトキシ-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]オキシ)エチル]ピペラジン-1-イル}エトキシ)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>
46		1 <p>(3R)-N-[3-(5-[2-[4-({4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]メチル)ピペリジン-1-イル]ピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>

40

50

47		1	(3R)-N-(3-{5-[1-({2-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]-2-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル}メチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル}-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
48		3	4-(1-{[1-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-({{(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル)ピペリジン-4-イル]メチル}ピペリジン-4-イル)-N-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-2-フルオロベンズアミド
49		1	(3R)-N-(3-{5-[4-(3-{4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-1-イル}プロピル)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル}-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
50		1	(3R)-N-(3-{5-[4-(2-{6-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}エトキシ)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル}-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

10

20

30

40

50

51		1 (3R)-N-[3-(5-{4-[(3aS,6aR)-5-[(1-(2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-4-イル)メチル]-3a-メチル-オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
52		1 (3R)-N-[3-(5-{4-[(3aS,6aR)-5-[(1-(2-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-4-イル)メチル]-3a-メチル-オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

10

20

53		1 (3R)-N-[3-(5-{4-[(3R,5S)-4-({1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]アゼチジン-3-イル}メチル)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
54		1 (3R)-N-[3-(5-{4-[6-({4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-7-メトキシ-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)-2-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

30

40

50

55		1 (3R)-N-{3-[5-(4-{6-[(1-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-6-フルオロ-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-4-イル)メチル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
56		1 (3R)-N-{3-[5-(4-{6-[(1-{2-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-6-フルオロ-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-4-イル)メチル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

10

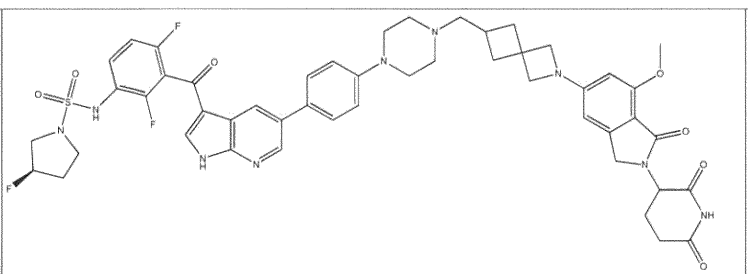
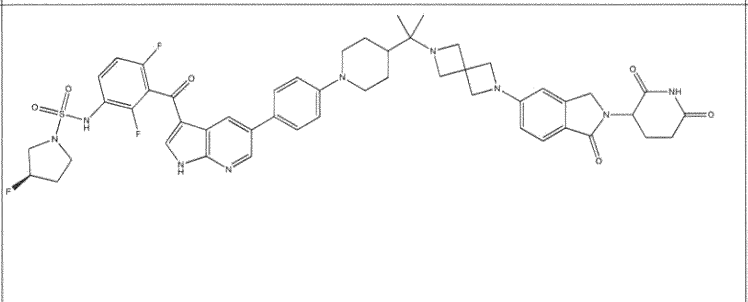
20

57		1 (3R)-N-(3-{5-[4-(4-{{(3aR,6aS)-5-[2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}-オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2-イル}メチル}ピペリジン-1-イル)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル}-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
58		1 (3R)-N-(3-{5-[4-(4-{{(3aR,6aS)-5-[2-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}-オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2-イル}メチル}ピペリジン-1-イル)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル}-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

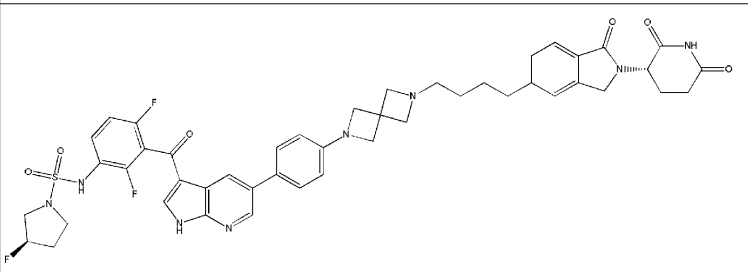
30

40

50

59		1	(3R)-N-[3-(5-{4-[4-(2-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-7-メトキシ-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]メチル)ピペラジン-1-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
60		1	(3R)-N-[3-(5-{4-[4-(2-[6-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}プロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

10

61		12	(3R)-N-(3-{5-[4-(6-{3-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]-3-ヒドロキシプロピル}-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル]フェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
62		12	(3R)-N-[3-(5-{4-[6-(4-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ブチル}-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

20

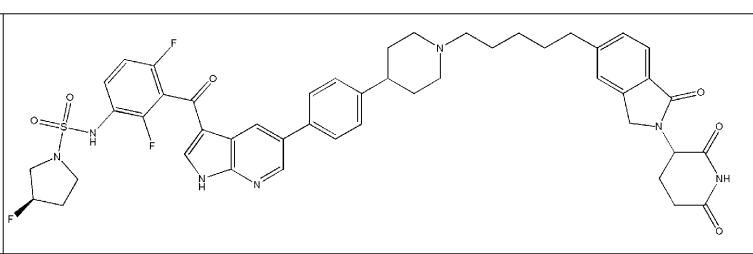
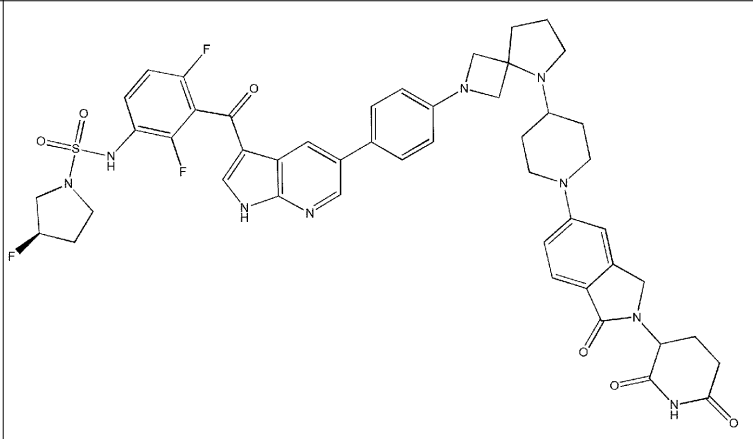
30

40

50

63		12	(3R)-N-[3-(5-{4-[6-(4-{2-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ブチル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル]フェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
64		12	(3R)-N-(3-(5-[4-(4-{5-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ペンチル]ピペリジン-1-イル)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

10

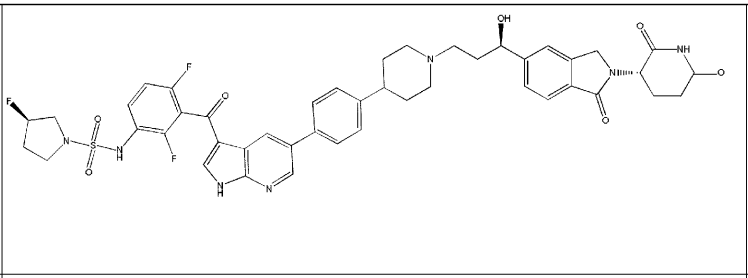
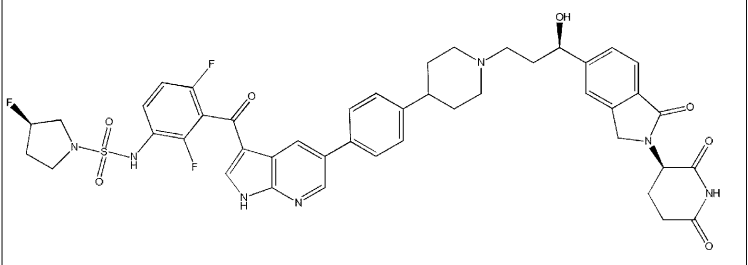
65		12	(3R)-N-(3-(5-[4-(1-{5-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ペンチル]ピペリジン-4-イル)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
66		1	(3R)-N-(3-(5-[4-(5-{1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-4-イル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

20

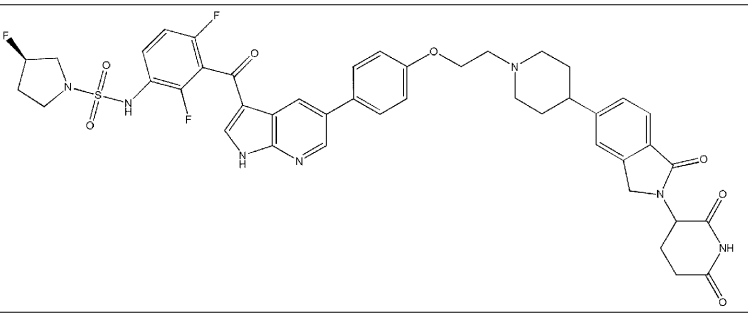
30

40

50

67		12	(3R)-N-{3-[5-(4-{1-[(3R)-3-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]-3-ヒドロキシプロピル]ピペリジン-4-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル}-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
68		12	(3R)-N-{3-[5-(4-{1-[(3R)-3-{2-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]-3-ヒドロキシプロピル]ピペリジン-4-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル}-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

10

69		1	(3R)-N-(3-{5-[4-(2-[4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-1-イル}エトキシ)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル}-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
70		1	(3R)-N-[3-(5-{4-[4-({1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-7-メトキシ-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]アゼチジン-3-イル}メチル)ピペラジン-1-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

20

30

40

50

71		12 (3R)-N-{3-[5-(4-{1-[(3S)-3-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}-3-ヒドロキシプロピル]ピペリジン-4-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル}-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
72		12 (3R)-N-{3-[5-(4-{1-[(3S)-3-{2-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}-3-ヒドロキシプロピル]ピペリジン-4-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル}-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

10

73		12 (3R)-N-{3-[5-(4-{4-[(2R)-3-{2-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}-2-ヒドロキシプロピル]ピペラジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル}-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
74		12 (3R)-N-{3-[5-(4-{4-[(2S)-3-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}-2-ヒドロキシプロピル]ピペラジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル}-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

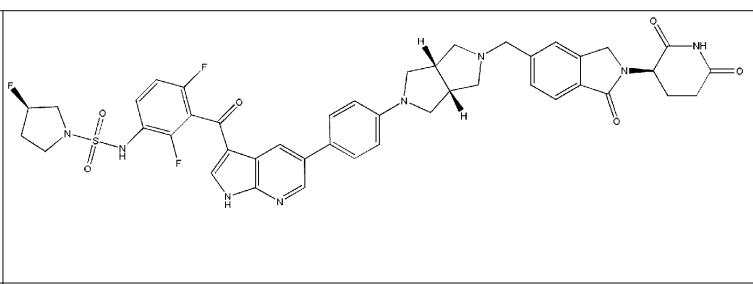
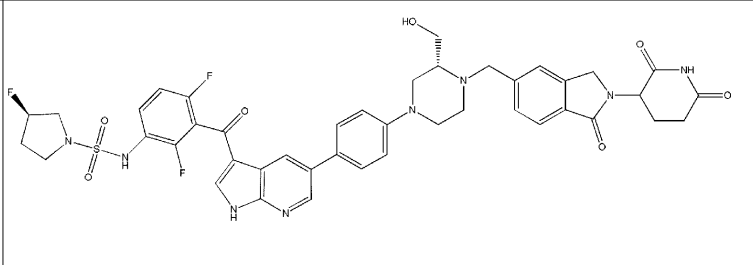
20

30

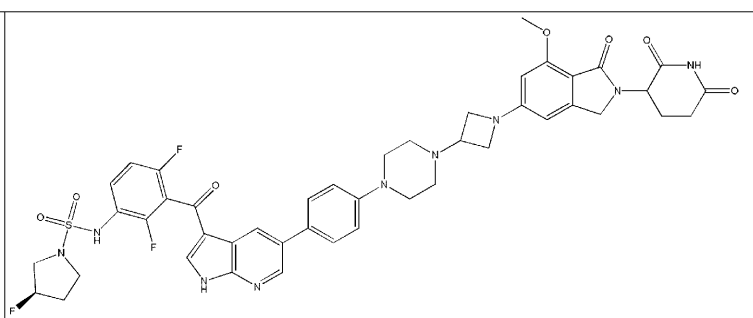
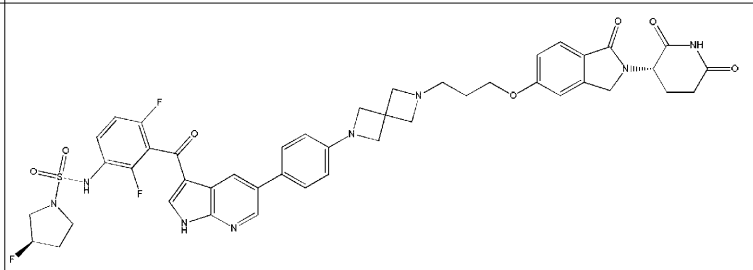
75		12 (3R)-N-{3-[5-(4-{4-[(2S)-3-{2-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}-2-ヒドロキシプロピル]ピペラジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル}-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
76		1 (3R)-N-{3-[5-(4-{4-[(3aR,6aS)-5-(2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)メチル]-オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル}-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

40

50

77		I	(3R)-N-[3-(5-[4-[(3aR,6aS)-5-({2-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)メチル]-オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
78		I	(3R)-N-[3-(5-[4-(3R)-4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]メチル]-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

10

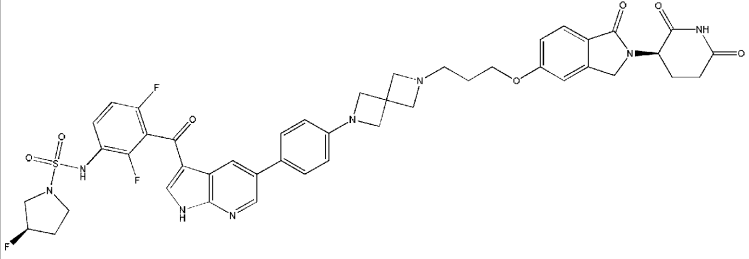
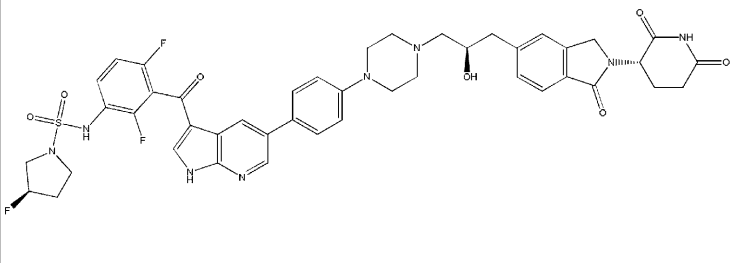
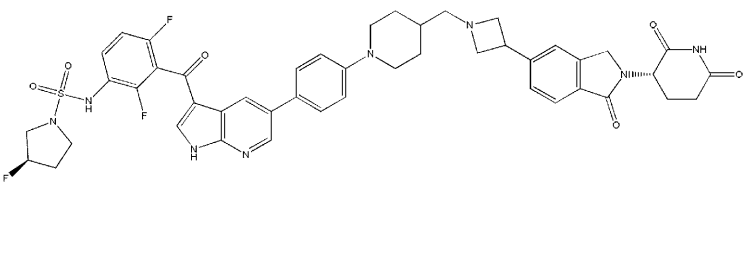
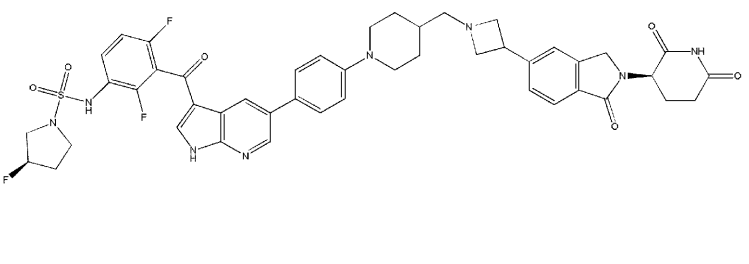
79		I	(3R)-N-(3-(5-[4-(4-[1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-7-メトキシ-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]アゼチジン-3-イル]ピペラジン-1-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
80		12	(3R)-N-[3-[5-(4-[6-[3-({2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}オキシ)プロピル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

20

30

40

50

81		12	(3R)-N-{3-[5-(4-{6-[3-({2-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}オキシ)プロピル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
82		12	(3R)-N-{3-[5-(4-{4-[(2R)-3-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]-2-ヒドロキシプロピル]ピペラジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
83		1	(3R)-N-{3-[5-(4-{4-[(3-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}アゼチジン-1-イル)メチル]ピペリジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
84		1	(3R)-N-{3-[5-(4-{4-[(3-{2-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}アゼチジン-1-イル)メチル]ピペリジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

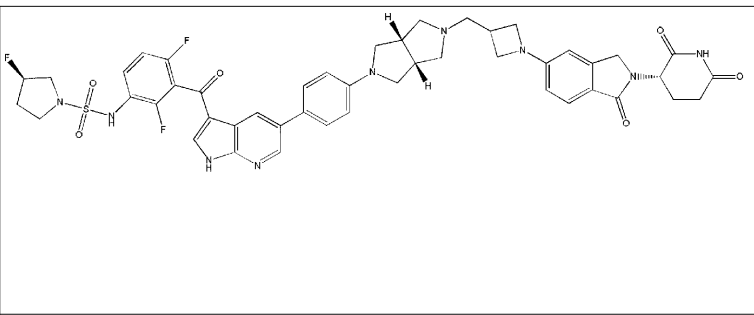
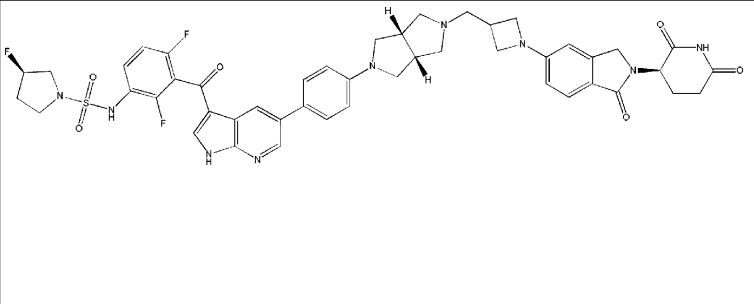
10

20

30

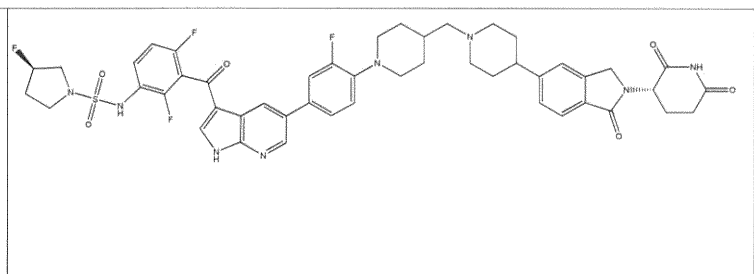
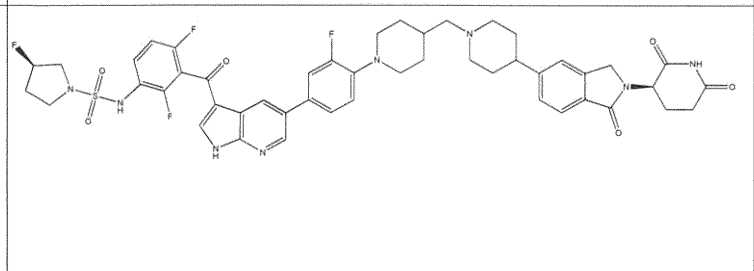
40

50

85		1 (3R)-N-[3-(5-{4-[(3aR,6aS)-5-[(1-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}アゼチジン-3-イル)メチル]-オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
86		1 (3R)-N-[3-(5-{4-[(3aR,6aS)-5-[(1-{2-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}アゼチジン-3-イル)メチル]-オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

10

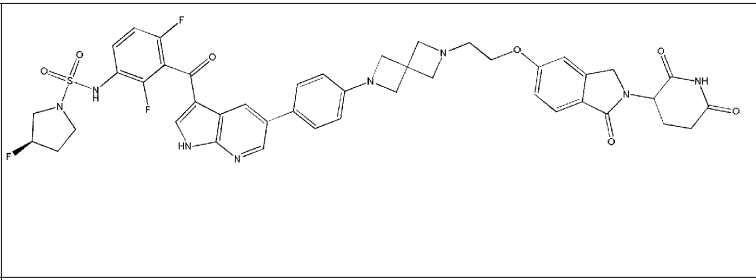
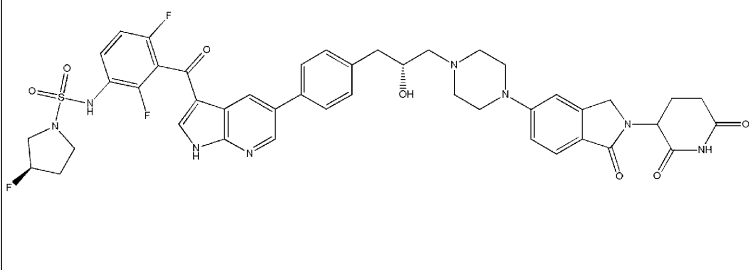
20

87		1 (3R)-N-{3-[5-(4-{4-[(4-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]ピペリジン-1-イル}-3-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
88		1 (3R)-N-{3-[5-(4-{4-[(4-{2-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]ピペリジン-1-イル}-3-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

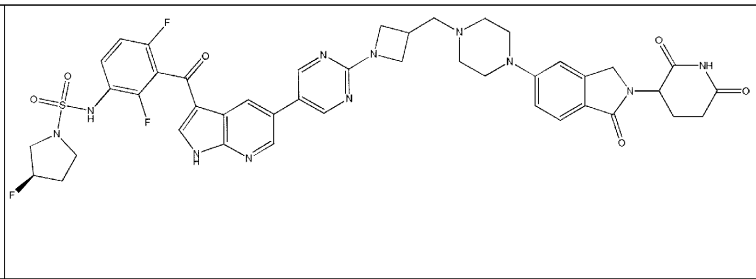
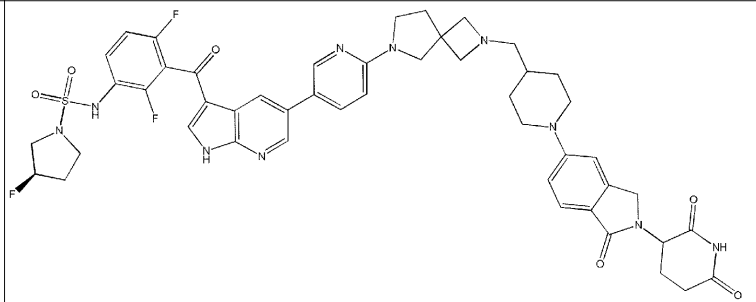
30

40

50

89		12	(3R)-N-[3-(5-{4-[6-(2-{[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]オキシ}エチル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル]フェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
90		1	(3R)-N-[3-(5-{4-[(2R)-3-{4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペラジン-1-イル}-2-ヒドロキシプロピル]フェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

10

91		1	(3R)-N-[3-(5-{2-3-({4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペラジン-1-イル}メチル)アゼチジン-1-イル]ピリミジン-5-イル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
92		1	(3R)-N-[3-(5-{6-[2-({1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-4-イル}メチル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル]ピリジン-3-イル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

20

30

40

50

93		1	(3R)-N-[3-(5-{2-[2-({1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-4-イル}メチル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル]ピリミジン-5-イル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
94		1	(3R)-N-[3-(5-{4-[4-({2-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)ピペリジン-1-イル]-3,5-ジフルオロフェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

10

95		1	(3R)-N-[3-(5-{6-[2-({1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-4-イル}メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル]ピリジン-3-イル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
96		1	(3R)-N-[3-(5-{2-[2-({1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-4-イル}メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル]ピリミジン-5-イル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

20

30

40

50

97		1	(3R)-N-[3-(5-{4-[4-(2-[4-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペラジン-1-イル}プロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
98		1	(3R)-N-[3-(5-{4-[(2S)-3-{4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペラジン-1-イル}-2-ヒドロキシプロピル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
99		1	(3R)-N-[3-(5-(4-{6-[(3-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]アゼチジン-1-イル)メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
100		1	(3R)-N-[3-(5-(4-{6-[(3-{2-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]アゼチジン-1-イル)メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

10

20

30

40

50

101		1	(3R)-N-[3-(5-{6-[3-(4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペラジン-1-イル}メチル)アゼチジン-1-イル]ピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
102		1	(3R)-N-(3-(5-[4-(4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-7-メトキシ-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]メチル)ピペラジン-1-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
103		1	(3R)-N-[3-(5-{6-[6-(4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル]ピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

10

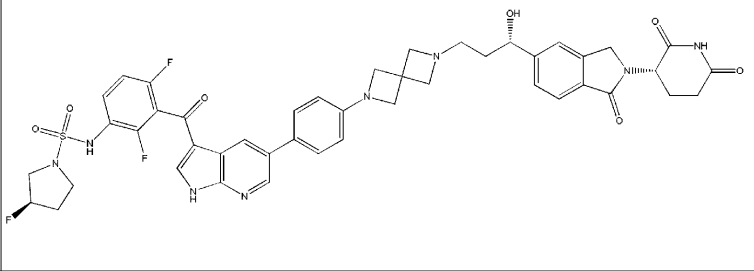
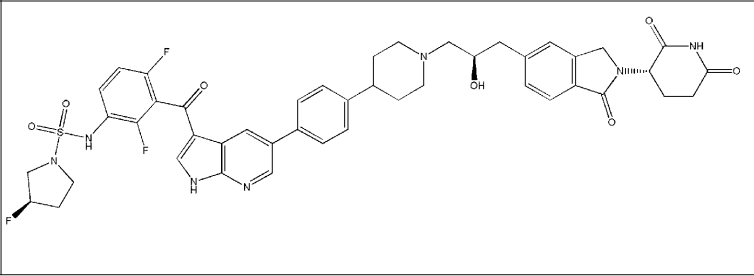
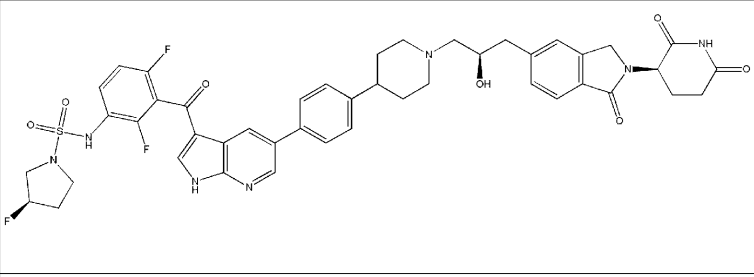
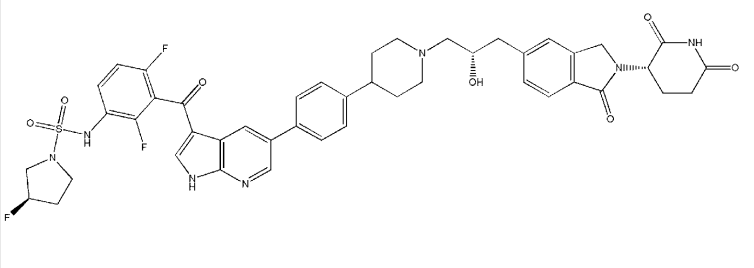
20

104		1	(3R)-N-[3-(5-{4-[2-(1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-4-イル}メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル]ピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
105		12	(3R)-N-[3-(5-{4-[6-[(3R)-3-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]-3-ヒドロキシプロピル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

30

40

50

106		12	(3R)-N-{3-[5-(4-{6-[(3S)-3-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]-3-ヒドロキシプロピル}-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
107		12	(3R)-N-{3-[5-(4-{1-[(2R)-3-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]-2-ヒドロキシプロピル}ピペリジン-4-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
108		12	(3R)-N-{3-[5-(4-{1-[(2R)-3-{2-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]-2-ヒドロキシプロピル}ピペリジン-4-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
109		12	(3R)-N-{3-[5-(4-{1-[(2S)-3-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]-2-ヒドロキシプロピル}ピペリジン-4-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

10

20

30

40

50

110		1	(3R)-N-[3-(5-{4-[(2R)-3-{4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-1-イル}-2-ヒドロキシプロピル]フェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
111		1	(3R)-N-[3-(5-{4-[2-(1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-4-イル}メチル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル]-3-フルオロフェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
112		1	(3R)-N-[3-(5-{4-[(3S)-4-{2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]メチル}-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-イル]フェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
113		12	(3R)-N-[3-(5-{4-[4-(4-{2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]オキシ}ブチル)ピペラジン-1-イル]-3-フルオロフェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

10

20

30

40

50

114		1	(3R)-N-(3-{5-[4-(2-{6-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}エトキシ)-3-フルオロフェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル}-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
115		1	(3R)-N-(3-{5-[4-[4-(6-[4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペラジン-1-イル}ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル]フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル}-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

10

116		12	(3R)-N-(3-{5-[4-{1-[(2S)-3-{2-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]-2-ヒドロキシプロピル]ピペリジン-4-イル}フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル}-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
117		1	(3R)-N-(3-{5-[2-(2-{6-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}エトキシ)ピリミジン-5-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル}-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

20

30

40

50

118		1	(3R)-N-[3-(5-{4-[(2S)-3-{4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-1-イル}-2-ヒドロキシプロピル]フェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
119		1	(3R)-N-[3-(5-{4-[4-(4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-1-イル]メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル]フェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

10

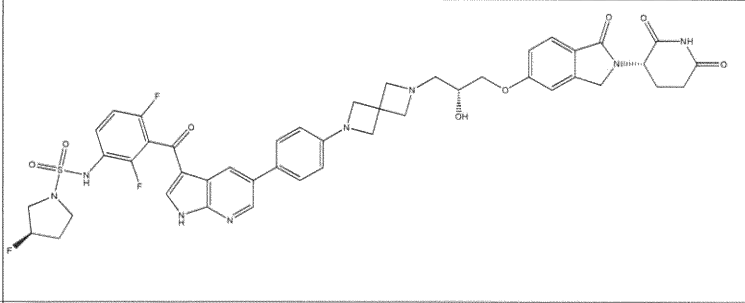
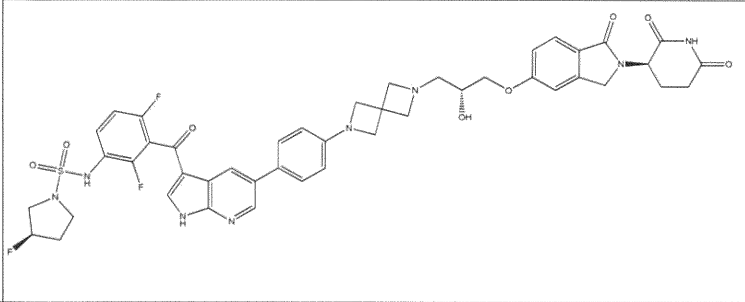
20

120		12	(3R)-N-[3-(5-{6-[4-(4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]オキシ]ブチル]ピペラジン-1-イル]-3-イル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
121		12	(3R)-N-[3-(5-{2-[4-(4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]オキシ]ブチル]ピペラジン-1-イル]ピリミジン-5-イル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
122		12	(3R)-N-[3-(5-{4-[6-[(2S)-3-{2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]オキシ}-2-ヒドロキシプロピル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル]フェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

30

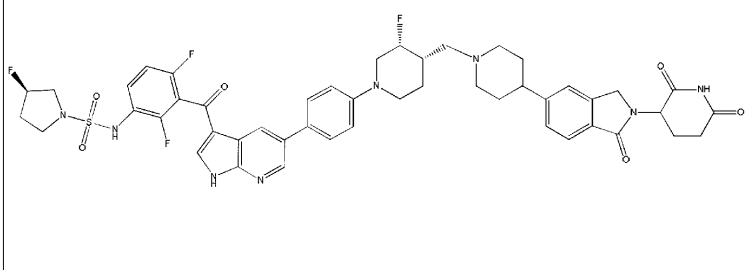
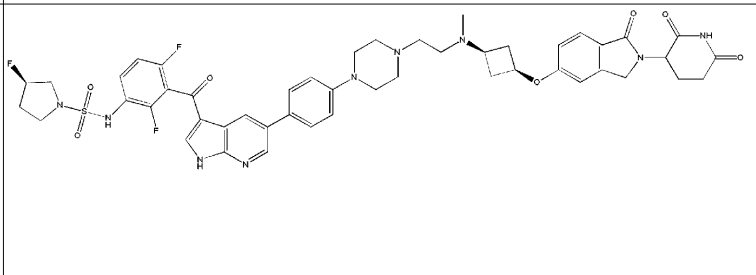
40

50

123		12	(3R)-N-{3-[5-(4-{6-[(2R)-3-({2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}オキシ)-2-ヒドロキシプロピル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
124		12	(3R)-N-{3-[5-(4-{6-[(2R)-3-({2-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}オキシ)-2-ヒドロキシプロピル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

10

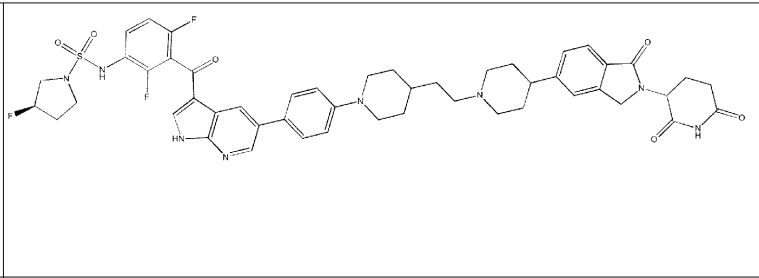
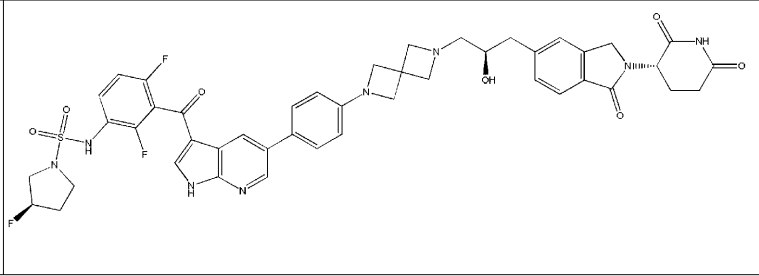
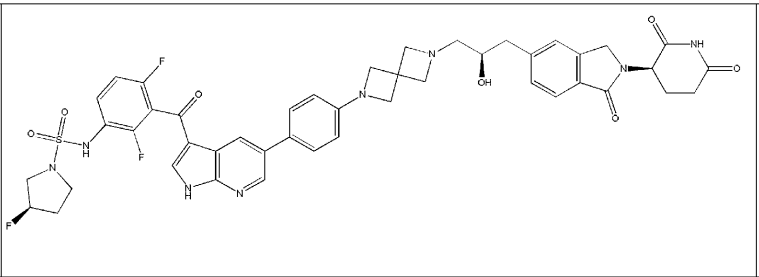
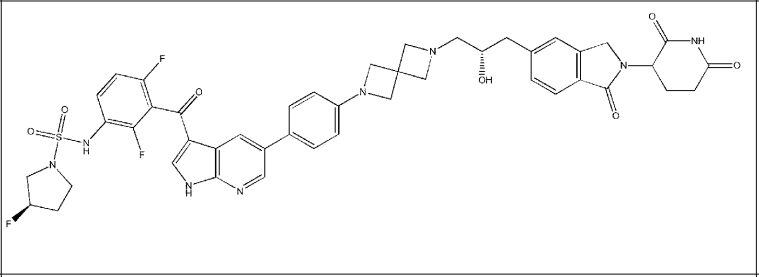
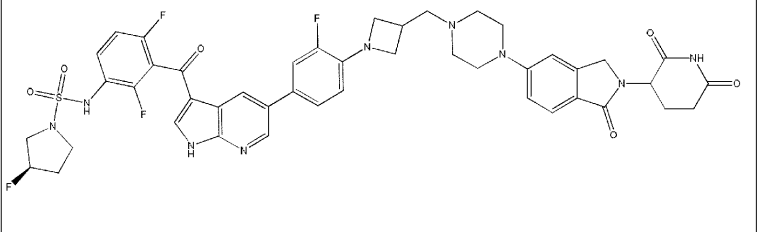
20

125		1	(3R)-N-[3-(5-{4-[(3R,4S)-4-({4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)-3-フルオロピペリジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
126		12	(3R)-N-[2,4-ジフルオロ-3-(5-{4-[4-(2-{メチル[(1s,3s)-3-({2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}オキシ)シクロブチル]アミノ}エチル)ピペラジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル}フェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

30

40

50

127		1	(3R)-N-[3-(5-{4-[4-(2-{2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-1-イル}エチル)ピペリジン-1-イル)フェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
128		12	(3R)-N-[3-(5-(4-{6-[(2R)-3-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]-2-ヒドロキシプロピル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
129		12	(3R)-N-[3-(5-(4-{6-[(2R)-3-{2-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]-2-ヒドロキシプロピル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
130		12	(3R)-N-[3-(5-(4-{6-[(2S)-3-{2-[(2R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]-2-ヒドロキシプロピル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
131		1	(3R)-N-[3-(5-(4-[3-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)メチル)アゼチジン-1-イル]-3-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

10

20

30

40

50

132		1	(3R)-N-[3-(5-{4-[4-(6-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-7-メトキシ-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}メチル)ピペリジン-1-イル]-3-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
133		1	(3R)-N-[3-(5-{4-[4-(6-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-7-メトキシ-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}メチル)ピペリジン-1-イル]ピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

10

134		1	(3R)-N-[3-(5-{2-[4-(6-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-7-メトキシ-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}メチル)ピペリジン-1-イル]ピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
135		1	(3R)-N-[3-(5-{4-[4-(3-{4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]ピペラジン-1-イル}プロピル)ピペリジン-1-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

20

30

40

50

136		3	(3R)-N-(3-{5-[4-(2-{4-[4-(2,4-ジオキソ-1,3-ジアジナン-1-イル)-3-フルオロフェニル]ピペラジン-1-イル}エチル)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル}-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
137		1	(3R)-N-[3-(5-[4-(4-(3-{1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-4-イル}プロピル)ピペラジン-1-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

10

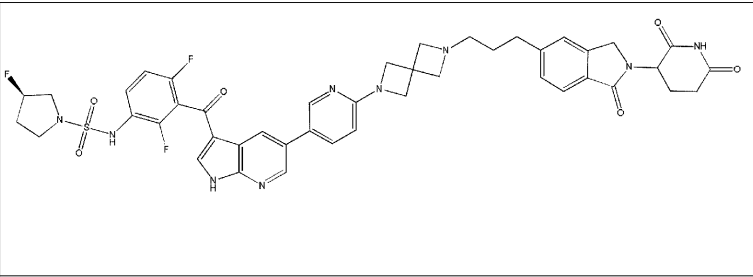
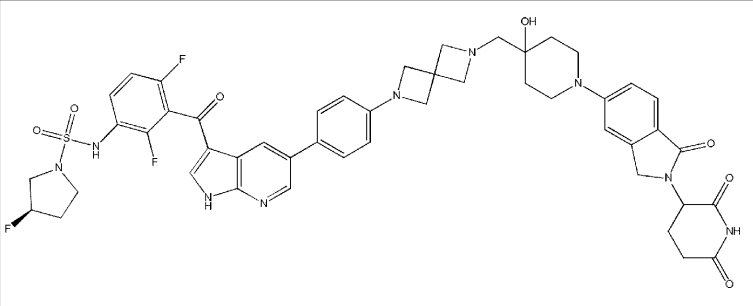
138		12	(3R)-N-{3-[5-(4-[6-[(2R)-2-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]-2-ヒドロキシエチル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
139		12	(3R)-N-[3-(5-[4-(4-(3-{[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]オキシ}プロポキシ)ピペリジン-1-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
140		3	(3R)-N-[3-(5-[4-(4-(4-(2,4-ジオキソ-1,3-ジアジナン-1-イル)-3-フルオロフェニル]ピペリジン-1-イル}メチル)ピペリジン-1-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

20

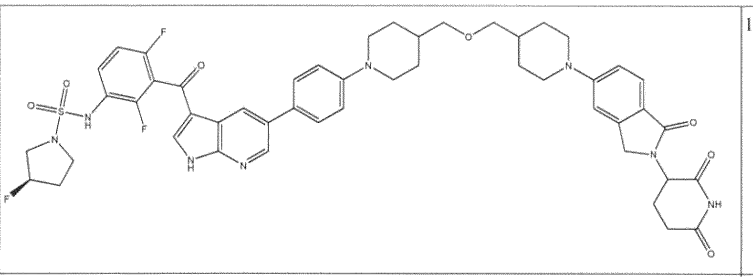
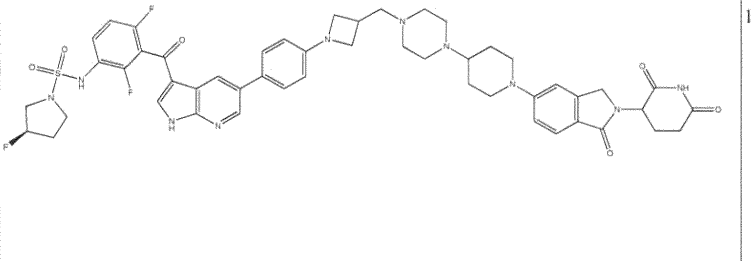
30

40

50

141		12 (3R)-N-(3-{5-[6-(6-{3-[2-(2,6-ジオキソ ピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒ ドロ-1H-インドール-5-イル]-2,6- ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル]ピ リジン-3-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジ ン-3-カルボニル}-2,4-ジフルオロフェ ニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホ ンアミド
142		1 (3R)-N-[3-(5-{4-[6-(1-[2-(2,6-ジオキソ ピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒ ドロ-1H-インドール-5-イル]-4-ヒ ドロキシピペリジン-4-イル}メチル)- 2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル] フェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン- 3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニ ル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホ ンアミド

10

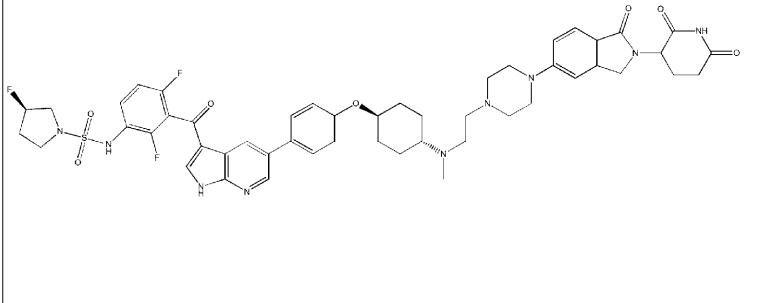
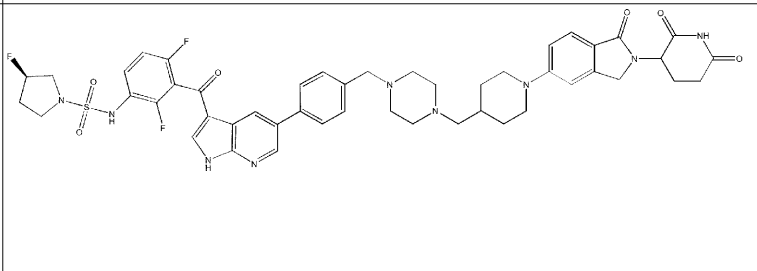
143		1 (3R)-N-{3-[5-(4-(4-({1-[2-(2,6-ジオキ ソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジ ヒドロ-1H-インドール-5-イル]ピ ペリジン-4-イル}メトキシ)メチル]ピ ペリジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ [2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフ ルオロフェニル]-3-フルオロピロリジ ン-1-スルホンアミド
144		1 (3R)-N-{3-[5-(4-(3-({4-({1-[2-(2,6-ジオキ ソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジ ヒドロ-1H-インドール-5-イル]ピ ペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)メ チル]アゼチジン-1-イル}フェニル)- 1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニ ル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フル オロピロリジン-1-スルホンアミド

20

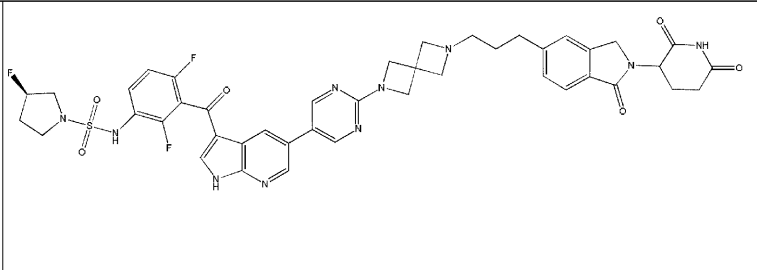
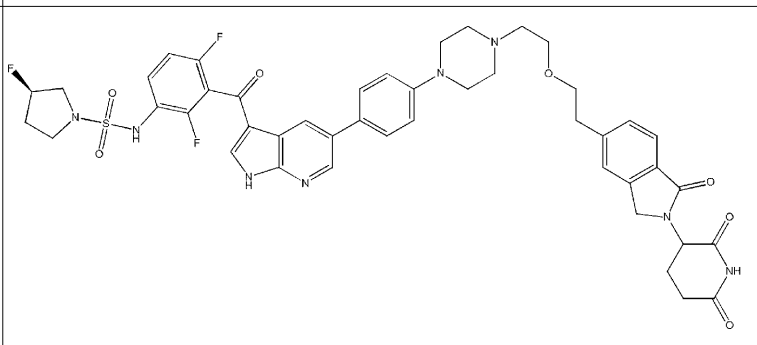
30

40

50

145		1	(3R)-N-{2,4-ジフルオロ-3-[5-(4- {[(1r,4r)-4-(2-{4-[2-(2,6-ジオキソピペ リジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ- 1H-イソインドール-5-イル]ピペラジン -1-イル}エチル)(メチル)アミノ]シクロ ヘキシル]オキシ}フェニル]-1H-ピロロ [2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニ ル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホン アミド
146		1	(3R)-N-{3-[5-(4-{[4-({1-[2-(2,6-ジオキ ソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジ ヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピ ペリジン-4-イル}メチル)ピペラジン-1- イル]メチル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3- b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフル オロフェニル}-3-フルオロピロリジン- 1-スルホンアミド

10

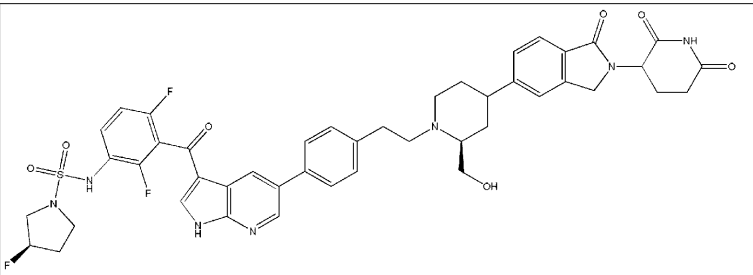
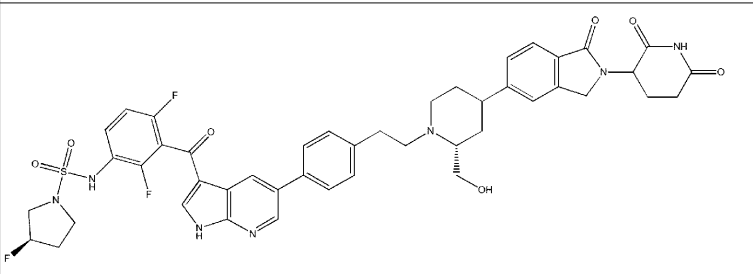
147		1	(3R)-N-(3-{5-[2-(6-{3-[2-(2,6-ジオキソ ピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒ ドロ-1H-イソインドール-5-イル]-2,6- ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル]ピ リミジン-5-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリ ジン-3-カルボニル}-2,4-ジフルオロフ ェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スル ホンアミド
148		12	(3R)-N-[3-(5-{4-[4-(2-[2-(2,6-ジオキ ソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジ ヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]エ トキシ}エチル)ピペラジン-1-イル]フ ェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3- カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]- 3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミ ド

20

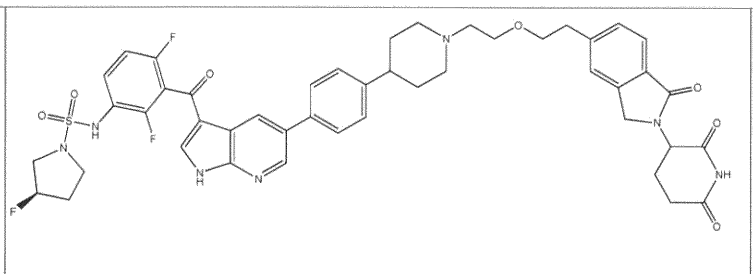
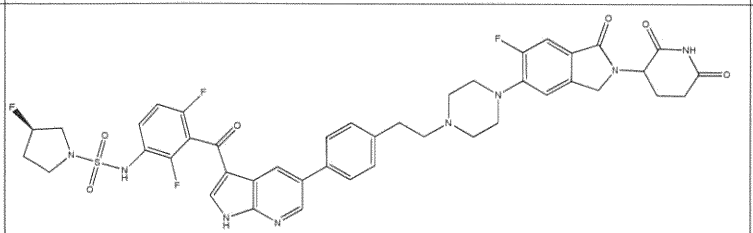
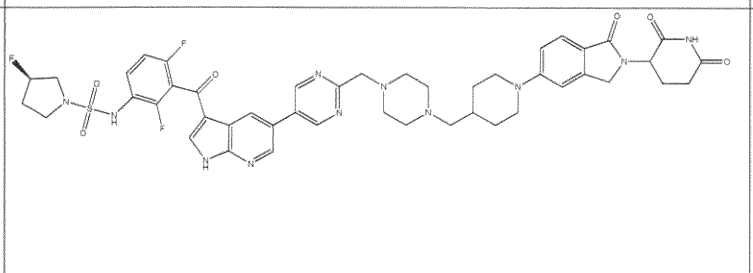
30

40

50

149		1	(3R)-N-{3-[5-(4-{2-[(2S)-4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]エチル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
150		1	(3R)-N-{3-[5-(4-{2-[(2R)-4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]エチル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

10

151		12	(3R)-N-{3-[5-(4-[1-(2-{2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]エトキシ}エチル)ピペリジン-4-イル]フェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
152		1	(3R)-N-{3-[5-(4-(2-{4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペラジン-1-イル}エチル)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
153		1	(3R)-N-{3-[5-(2-{[4-(1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-4-イル}メチル)ピペラジン-1-イル]メチル}ピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

20

30

40

50

154		1	(3R)-N-{3-[5-(4-{{1-({2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-4-イル}メチル)ピペリジン-4-イル}メチル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
155		12	(3R)-N-[2,4-ジフルオロ-3-(5-{4-[4-{メチル}[(1s,3s)-3-{{2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}オキシ]シクロブチル}アミノ}メチル)ピペリジン-1-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

10

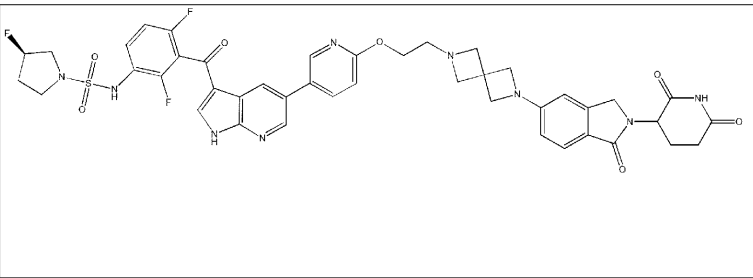
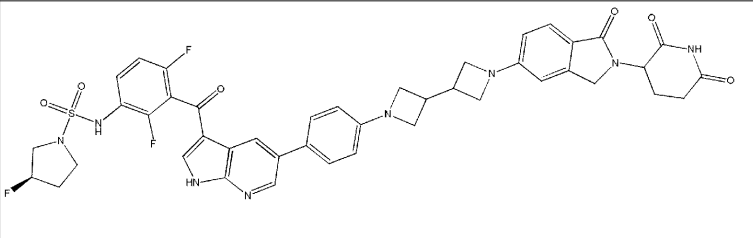
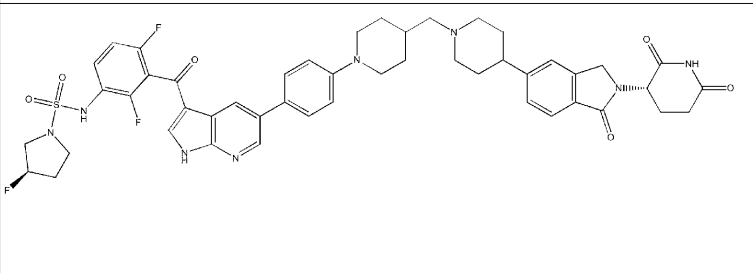
156		3	(3R)-N-[3-(5-{4-[6-{{1-4-(2,4-ジオキソ-1,3-ジアジナン-1-イル)-3-フルオロフェニル}ピペリジン-4-イル}メチル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
157		1	(3R)-N-[3-(5-{4-[4-{{4-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-1-イル}メチル)ピペリジン-1-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

20

30

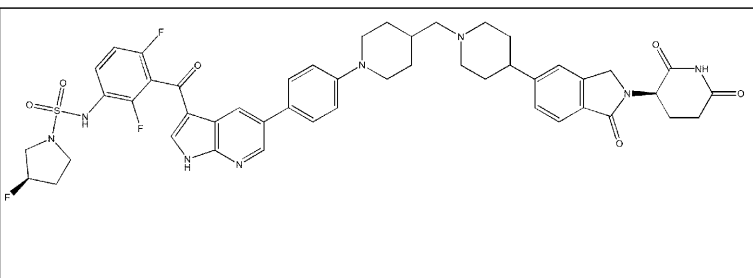
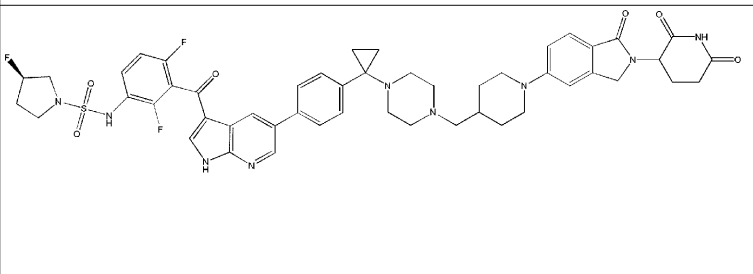
40

50

158		1 (3R)-N-{3-[5-[6-(2-{6-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}エトキシ)ピリジン-3-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル}-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
159		1 (3R)-N-{3-[5-(4-{1'-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]-[3,3'-ピアゼチジン]-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル}-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
160		1 (3R)-N-{3-[5-(4-{4-[(4-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]ピペリジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル}-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

10

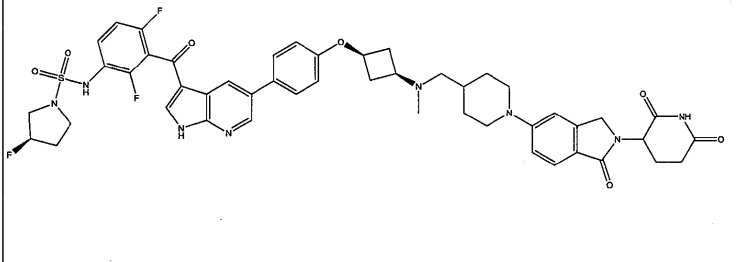
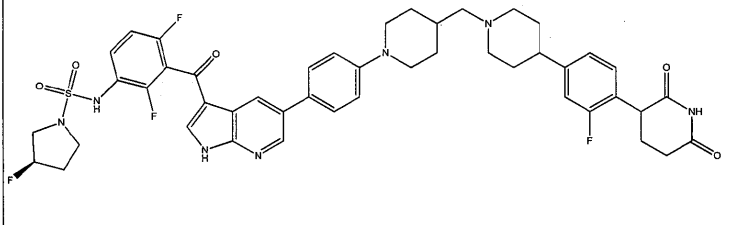
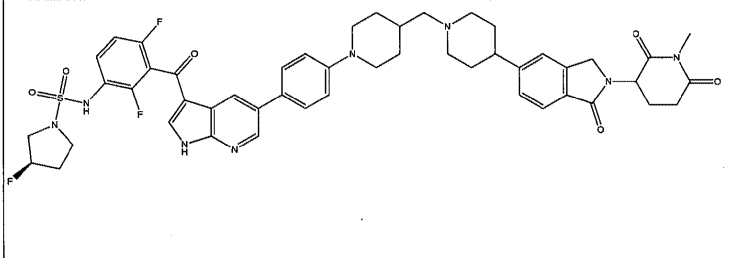
20

161		1 (3R)-N-{3-[5-(4-{4-[(4-{2-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]ピペリジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル}-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
162		1 (3R)-N-{3-[5-(4-{1-[4-[(1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-4-イル}メチル]ピペラジン-1-イル]シクロプロピル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル}-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

30

40

50

167		1	(3R)-N-[2,4-ジフルオロ-3-(5-{4-[(1s,3s)-3-[(1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-4-イル}メチル)(メチル)アミノ]シクロプロトキシ]フェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)フェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
168		3	(3R)-N-[3-(5-{4-[4-(4-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-フルオロフェニル]ピペリジン-1-イル}メチル)ピペリジン-1-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
169		1	(3R)-N-[2,4-ジフルオロ-3-(5-{4-[4-(4-[2-(1-メチル-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)ピペリジン-1-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)フェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

10

20

170		12	(3R)-N-{3-[5-(4-{6-[(2S)-3-[2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]-2-ヒドロキシプロピル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
171		12	(3R)-N-{3-[5-(4-{6-[(2S)-3-[2-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]-2-ヒドロキシプロピル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

30

40

50

172		12	(3R)-N-{3-[5-(4-{6-[(2S)-4-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}-2-ヒドロキシプロピル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
173		12	(3R)-N-{3-[5-(4-{6-[(2S)-4-{2-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}-2-ヒドロキシプロピル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

10

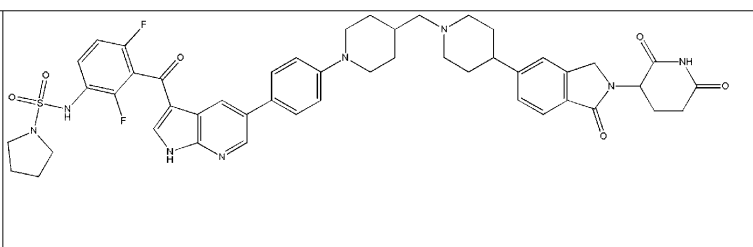
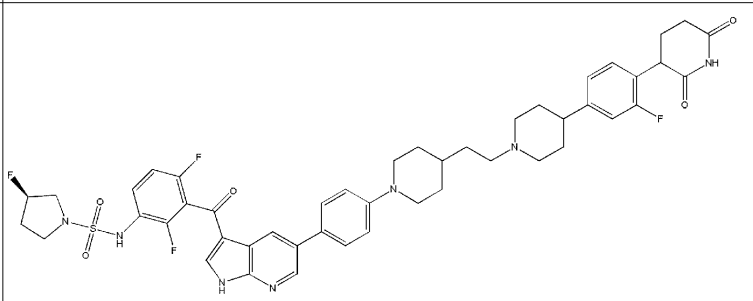
174		1	(3R)-N-{3-[5-(4-{1-[1-(1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-4-イル}メチル)ピペリジン-4-イル]シクロプロピル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
175		1	(3R)-N-{3-(5-{2-[4-({4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-7-メトキシ-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)ピペリジン-1-イル]ピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
176		3	(3R)-N-{2,4-ジフルオロ-3-(5-{4-[4-({4-[3-フルオロ-4-(3-メチル-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)フェニル]ピペリジン-1-イル}メチル)ピペリジン-1-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル}フェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

20

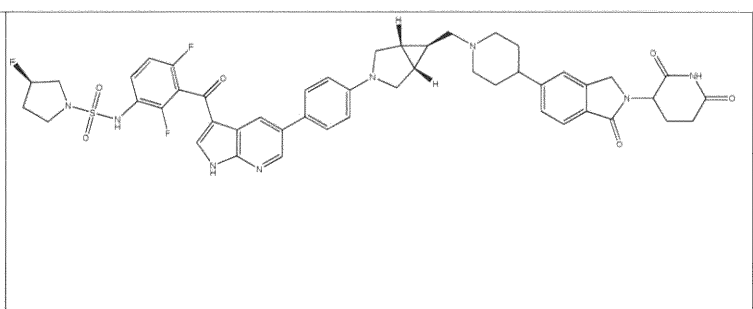
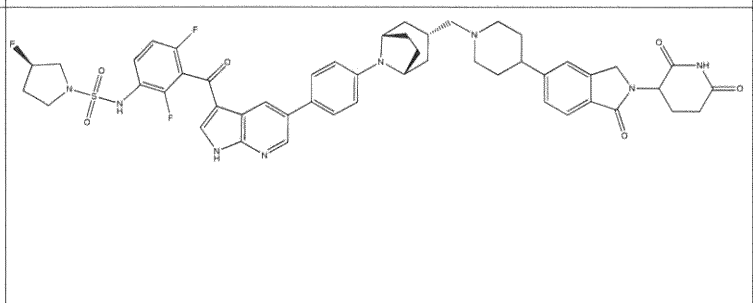
30

40

50

177		3	N-[3-(5-{4-[4-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)ピペリジン-1-イル]フェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド
178		3	(3R)-N-[3-(5-{4-[4-(2-{4-[4-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-フルオロフェニル]ピペリジン-1-イル}エチル)ピペリジン-1-イル]フェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

10

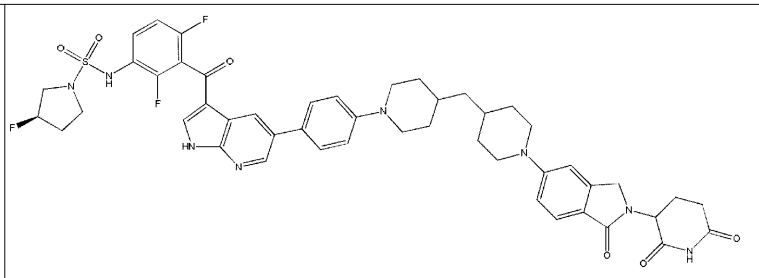
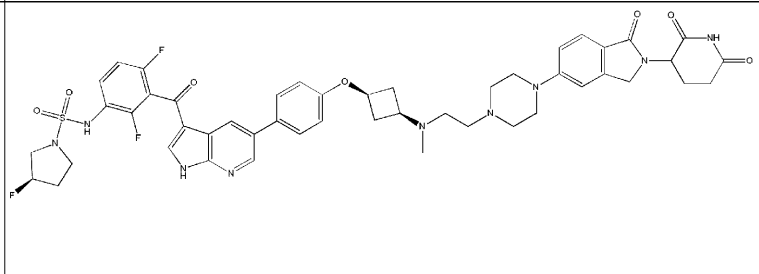
179		1	(3R)-N-[3-(5-{4-[(1R,5S,6S)-6-({4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
180		1	(3R)-N-[3-(5-{4-[(1R,3S,5S)-3-({4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

20

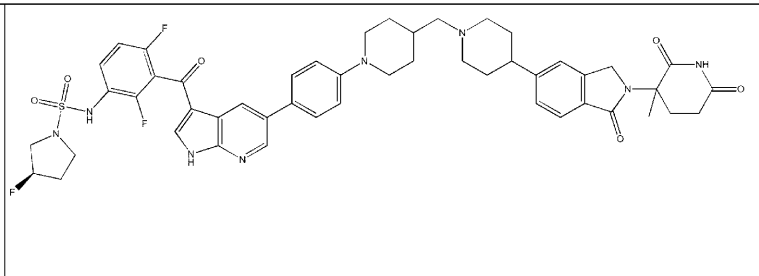
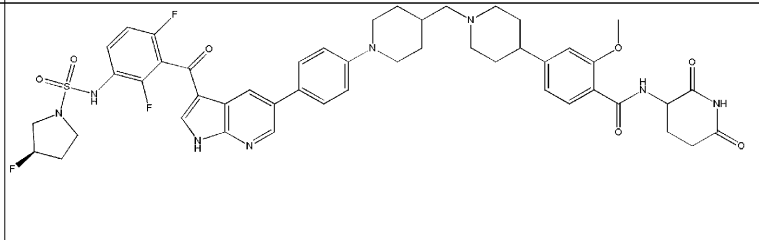
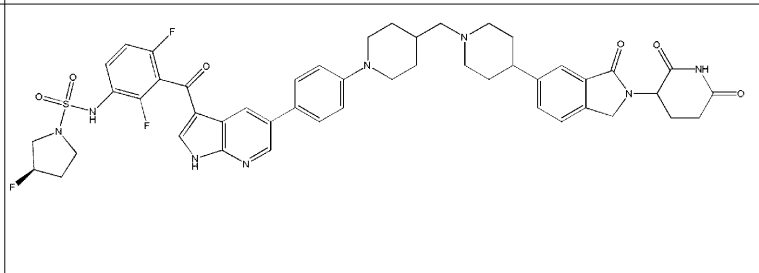
30

40

50

181		1	(3R)-N-[3-(5-{4-[4-({1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}ピペリジン-4-イル}メチル)ピペリジン-1-イル]フェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
182		1	(3R)-N-[2,4-difluoro-3-(5-{4-[(1s,3s)-3-[(2-{4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]ピペラジン-1-イル}エチル)(メチル)アミノ]シクロプロトキシ]フェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)フェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

10

183		3	(3R)-N-[2,4-ジフルオロ-3-(5-{4-[4-([4-[2-(3-メチル-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)ピペリジン-1-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)フェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
184		3	4-(1-{[1-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-({(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル)ピペリジン-4-イル]メチル}ピペリジン-4-イル)-N-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-2-メトキシベンズアミド
185		1	(3R)-N-[3-(5-{4-[4-([4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}ピペリジン-1-イル}メチル)ピペリジン-1-イル]フェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

20

30

40

50

190		1	N-[3-(5-{4-[4-({4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)ピペリジン-1-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3,3-ジフルオロピロリジン-1-スルホンアミド
191		1	3-(5-{1-[(1-{4-[3-(3-{[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ}-2,6-ジフルオロベンゾイル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]フェニル}ピペリジン-4-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
192		1	(3R)-N-{3-[5-(4-{[4-({1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]アゼチジン-3-イル}メチル)ピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

10

20

193		1	(3R)-N-{3-[5-(2-{[4-({1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]アゼチジン-3-イル}メチル)ピペラジン-1-イル]メチル}ピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
194		1	(3R)-N-{3-[5-(2-{[1-({1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]アゼチジン-3-イル}メチル)ピペリジン-4-イル]メチル}ピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

30

40

50

195		1	(3R)-N-[2,4-ジフルオロ-3-(5-{4-[4-(2-{メチル[(1r,4r)-4-[[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]オキシ}シクロブチル]アミノ}エチル)ピペラジン-1-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
196		3	5-(1-{{1-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-((3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル)ピペリジン-4-イル}メチル}ピペリジン-4-イル)-N-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-2-フルオロベンズアミド
197		3	5-(1-{{1-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-((3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル)ピペリジン-4-イル}メチル}ピペリジン-4-イル)-N-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-2-フルオロベンズアミド

10

20

198		1	(3R)-N-[3-(5-{4-[3-({4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)アゼチジン-1-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
199		3	(3R)-N-[3-(5-{4-[4-(2-{4-[4-(2,4-ジオキソ-1,3-ジアジナン-1-イル)-3-フルオロフェニル]ピペリジン-1-イル}エチル)ピペリジン-1-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

30

40

50

200		1	(3R)-N-{3-[5-(4-{1-[4-({1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]アゼチジン-3-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]シクロプロピル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
201		1	(3R)-N-(3-{5-[2-(1-[4-({1-[2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-4-イル)メチル]ピペラジン-1-イル}シクロプロピル)ピリミジン-5-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
202		1	(3R)-N-(3-{5-[2-(1-[4-({1-[2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]アゼチジン-3-イル)メチル]ピペラジン-1-イル}シクロプロピル)ピリミジン-5-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
203		1	(3R)-N-{3-[5-(4-{4-[4-({2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-1-イル)メチル]ピペリジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2-エチル-4-フルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

10

20

30

40

50

204		1	N-{3-[5-(4-{4-[(4-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]ピペリジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-2-メチルプロパン-1-スルホンアミド
205		1	(3R)-N-{3-[5-(3-シアノ-4-{4-[(4-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]ピペリジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

10

206		1	1-シクロプロピル-N-{3-[5-(4-{4-[(4-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]ピペリジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}メタンスルホンアミド
207		1	(3R)-N-{3-[5-(4-{4-[(4-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]ピペリジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-4-フルオロ-2-メトキシフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

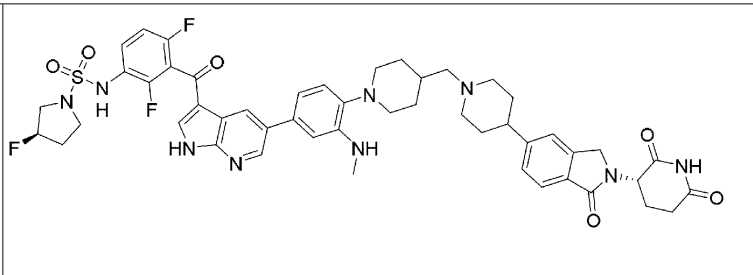
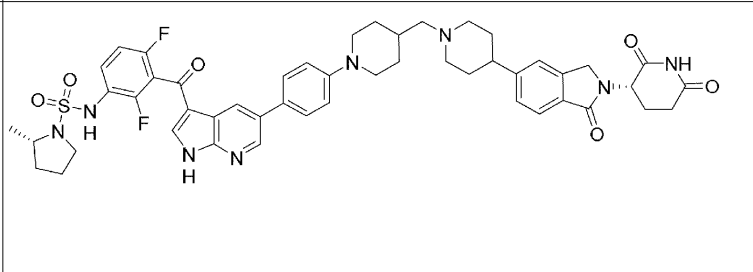
20

30

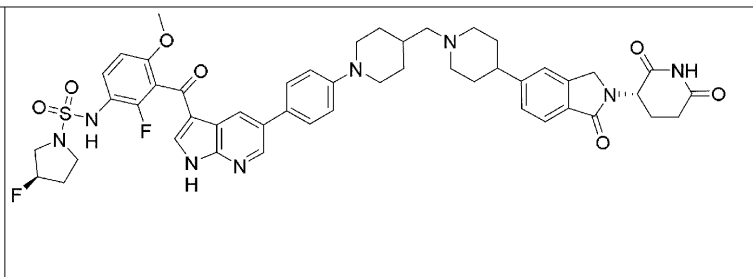
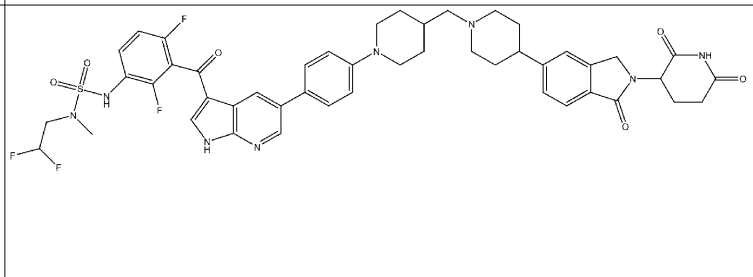
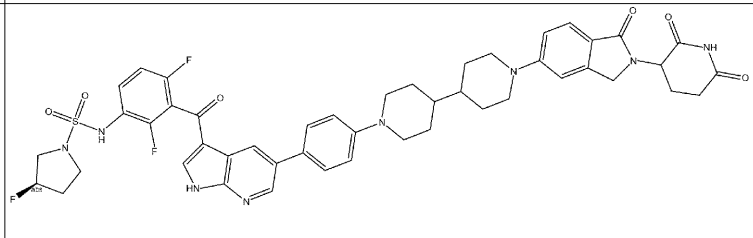
208		1	(3S)-3-(5-{1-[(1-{4-[3-(2,6-ジフルオロ-3-[[メチル(プロパン-2-イル)スルファモイル]アミノ}ベンゾイル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]フェニル}ピペリジン-4-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
209		1	(3R)-N-{3-[5-(4-{4-[(1-{2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]アゼチジン-3-イル}メチル]ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

40

50

210		1	(3R)-N-{3-[5-(4-{4-[(4-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]ピペリジン-1-イル}-3-(メチルアミノ)フェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
211		1	(2S)-N-{3-[5-(4-{4-[(4-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]ピペリジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-2-メチルピロリジン-1-スルホンアミド

10

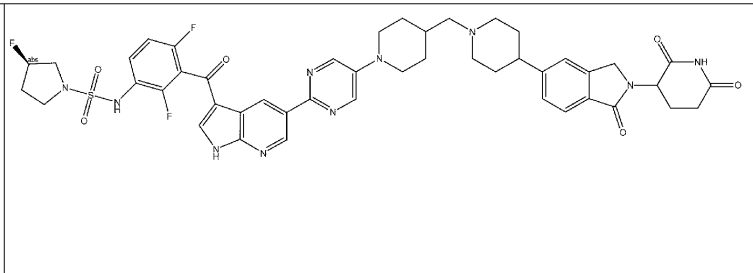
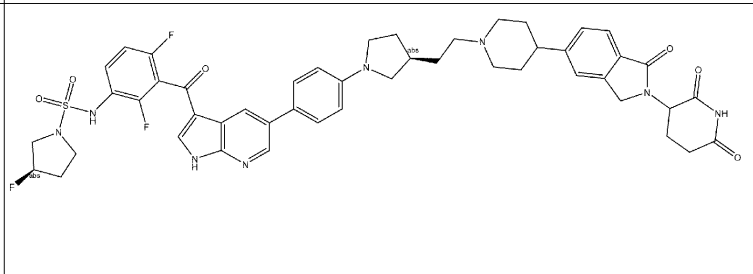
212		1	(3R)-N-{3-[5-(4-{4-[(4-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]ピペリジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2-フルオロ-4-メトキシフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
213		1	3-(5-{1-[(1-{4-[3-(3-[(2,2-ジフルオロエチル)(メチル)スルファモイル]アミノ}-2,6-ジフルオロベンゾイル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]フェニル}ピペリジン-4-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
214		1	(3R)-N-{3-[5-(4-{1'-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]-[4,4'-ビペリジン]-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

20

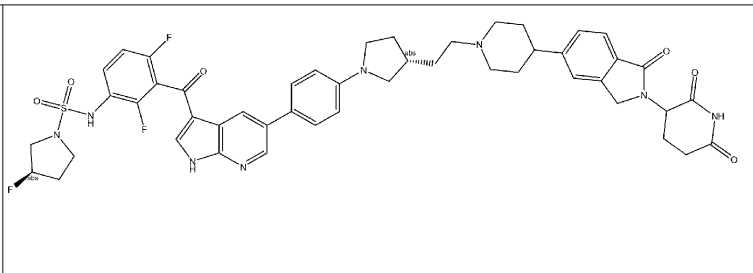
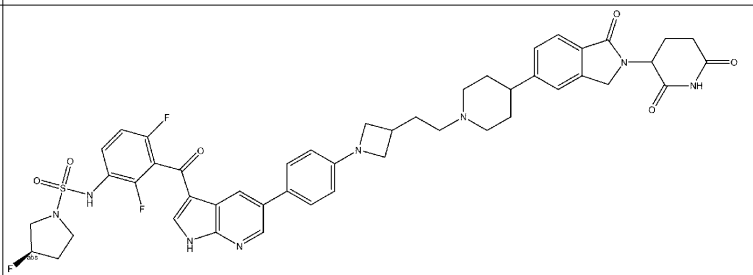
30

40

50

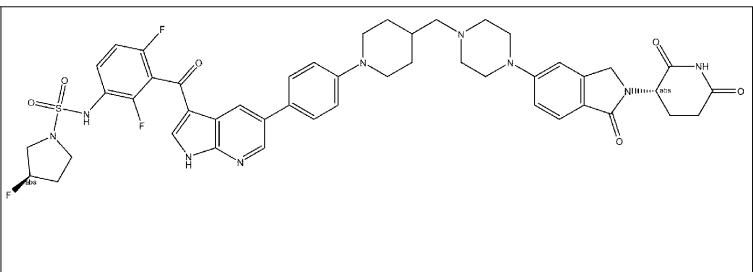
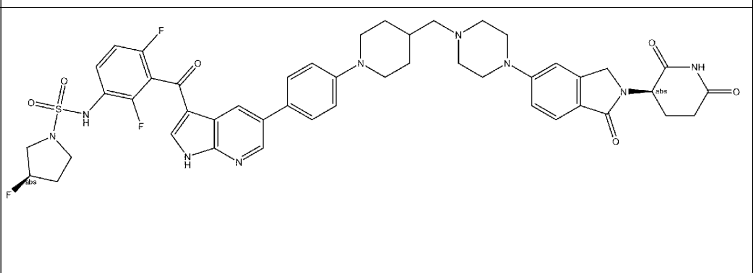
215		1	(3R)-N-[3-(5-{5-[4-(4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)ピペリジン-1-イル]ピリミジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
216		1	(3R)-N-[3-(5-{4-[(3R)-3-(2-{4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-1-イル}エチル)ピロリジン-1-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

10

217		1	(3R)-N-[3-(5-{4-[(3S)-3-(2-{4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-1-イル}エチル)ピロリジン-1-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
218		1	(3R)-N-[3-(5-{4-[3-(2-{4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-1-イル}エチル)アゼチジン-1-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

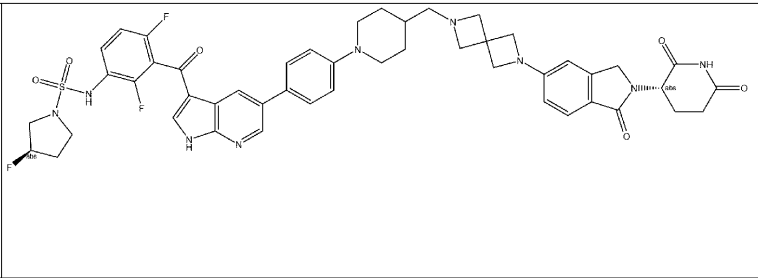
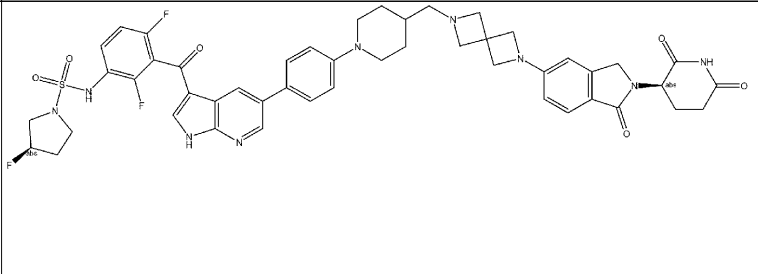
20

30

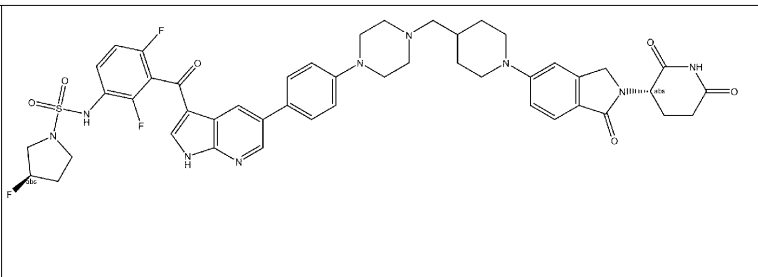
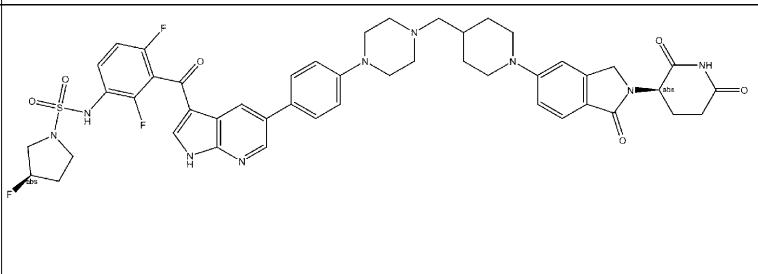
219		1	(3R)-N-[3-[5-(4-{4-[(4-[2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペラジン-1-イル}メチル)ピペリジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
220		1	(3R)-N-[3-[5-(4-{4-[(4-[2-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペラジン-1-イル}メチル)ピペリジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

40

50

221		1	(3R)-N-{3-[5-(4-{4-[(6-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル]ピペリジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
222		1	(3R)-N-{3-[5-(4-{4-[(6-{2-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル]ピペリジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

10

223		1	(3R)-N-{3-[5-(4-{4-[(1-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-4-イル)メチル]ピペラジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
224		1	(3R)-N-{3-[5-(4-{4-[(1-{2-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-4-イル)メチル]ピペラジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

20

30

40

50

225		1	(3R)-N-{3-[5-(4-{6-[(1-{2-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-7-メトキシ-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}ピペリジン-4-イル)メチル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
226		1	(3R)-N-{3-[5-(4-{6-[(1-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-7-メトキシ-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}ピペリジン-4-イル)メチル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

10

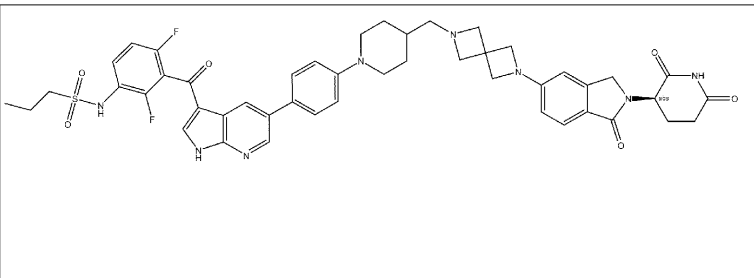
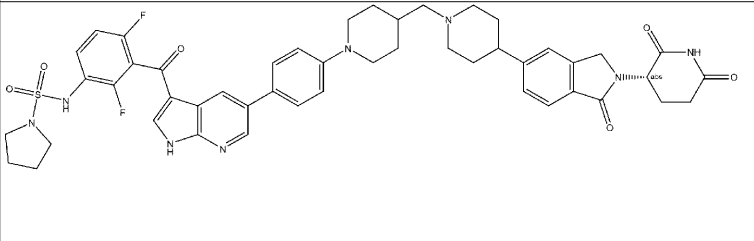
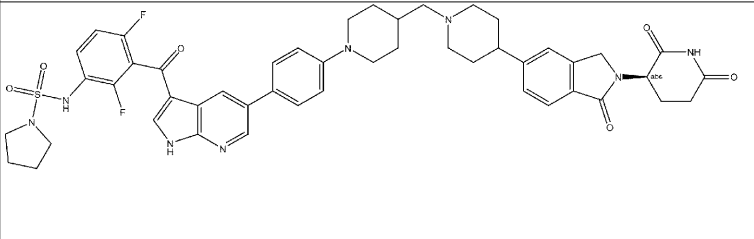
227		1	(3R)-N-{3-[5-(4-[4-(1'-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-[3,3'-ビアゼチジン]-1-イル}メチル)ピペリジン-1-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
228		1	N-{3-[5-(4-{4-[(6-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル}ピペリジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}プロパン-1-スルホンアミド

20

30

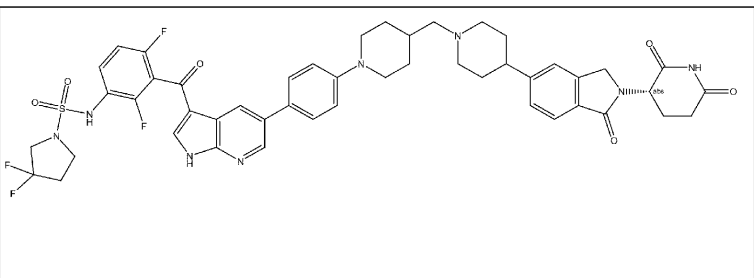
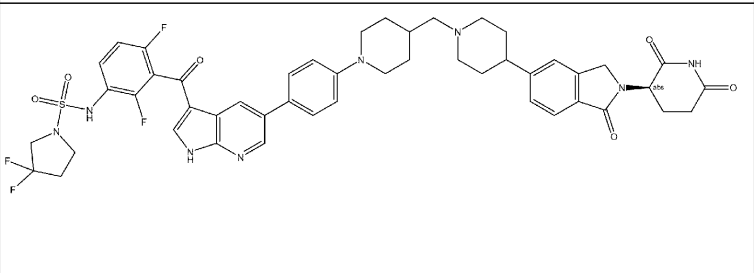
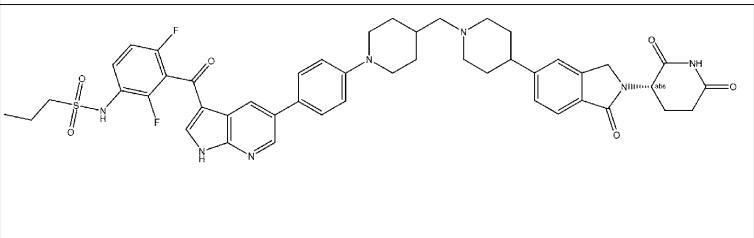
40

50

229		1	N-{3-[5-(4-{4-[(6-{2-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル}ピペリジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}プロパン-1-スルホンアミド
230		1	N-{3-[5-(4-{4-[(4-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル}ピペリジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}ピロリジン-1-スルホンアミド
231		1	N-{3-[5-(4-{4-[(4-{2-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル}ピペリジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}ピロリジン-1-スルホンアミド

10

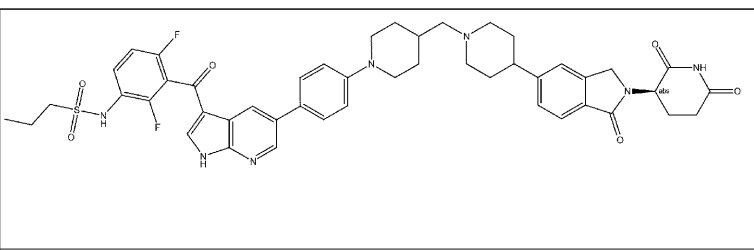
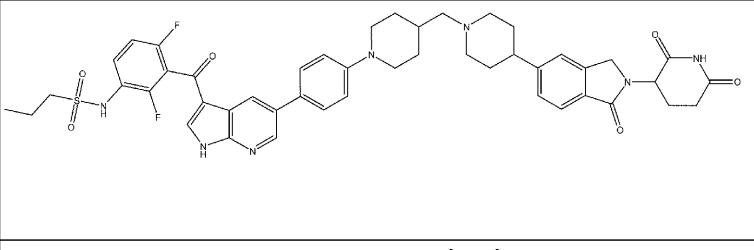
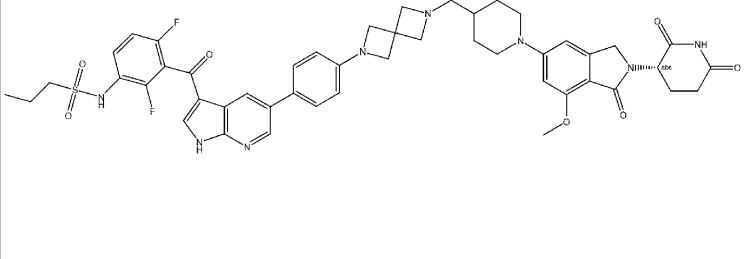
20

232		1	N-{3-[5-(4-{4-[(4-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル}ピペリジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3,3-ジフルオロピロリジン-1-スルホンアミド
233		1	N-{3-[5-(4-{4-[(4-{2-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル}ピペリジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3,3-ジフルオロピロリジン-1-スルホンアミド
234		1	N-{3-[5-(4-{4-[(4-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル}ピペリジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}プロパン-1-スルホンアミド

30

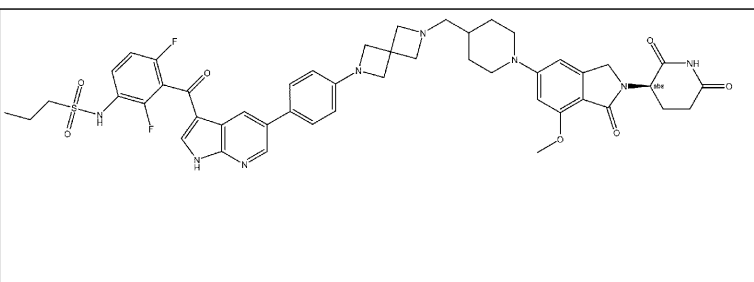
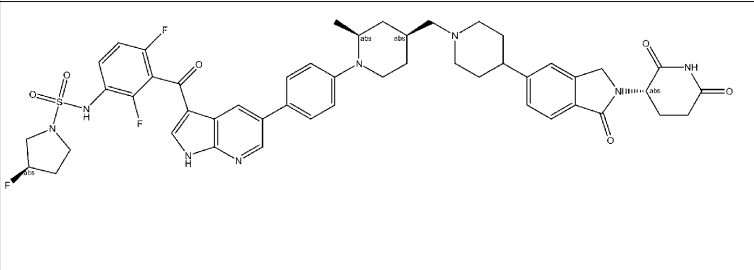
40

50

235		1	N-{3-[5-(4-{4-[(4-{2-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]ピペリジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}プロパン-1-スルホンアミド
236		1	N-[3-(5-{4-[(4-{2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)ピペリジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}プロパン-1-スルホンアミド
237		1	N-{3-[5-(4-{6-[(1-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-7-メトキシ-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-4-イル)メチル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}プロパン-1-スルホンアミド

10

20

238		1	N-{3-[5-(4-{6-[(1-{2-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-7-メトキシ-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-4-イル)メチル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}プロパン-1-スルホンアミド
239		1	(3R)-N-[3-(5-{4-[(2S,4S)-4-[(4-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]-2-メチルピペリジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

30

40

50

240		1	(3R)-N-[3-(5-{4-[(2S,4S)-4-[(4-{2-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]-2-メチルピペリジン-1-イル]フェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
241		1	(3R)-N-[3-(5-{4-[(2R,4R)-4-[(4-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]-2-メチルピペリジン-1-イル]フェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
242		1	(3R)-N-[3-(5-{4-[(2R,4R)-4-[(4-{2-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]-2-メチルピペリジン-1-イル]フェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
243		1	N-[3-[5-(4-{4-[(1-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-4-イル)メチル]ピペラジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル]プロパン-1-スルホンアミド
244		1	N-[3-(5-[4-(4-{1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-4-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル]プロパン-1-スルホンアミド

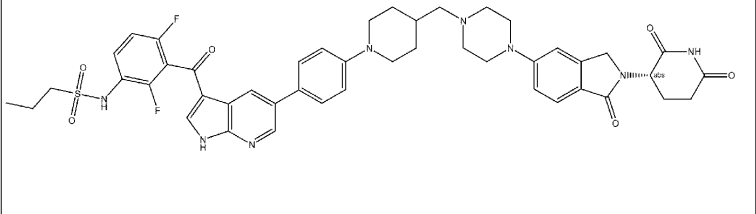
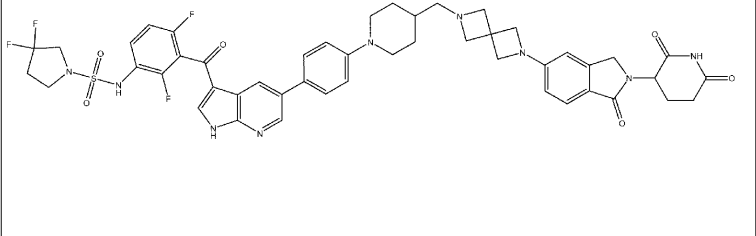
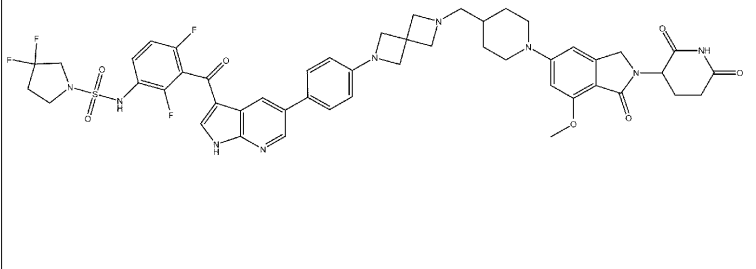
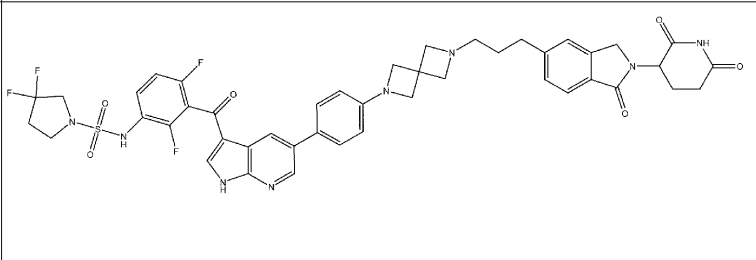
10

20

30

40

50

245		1	N-{3-[5-(4-{4-[4-(2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペラジン-1-イル)メチル]ピペリジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}プロパン-1-スルホンアミド
246		1	N-[3-(5-{4-[4-(6-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}メチル)ピペリジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3,3-ジフルオロピロリジン-1-スルホンアミド
247		1	N-[3-(5-[4-[6-(1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-7-メトキシ-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-4-イル}メチル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3,3-ジフルオロピロリジン-1-スルホンアミド
248		1	N-(3-{5-[4-(6-[3-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]プロピル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル]フェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3,3-ジフルオロピロリジン-1-スルホンアミド

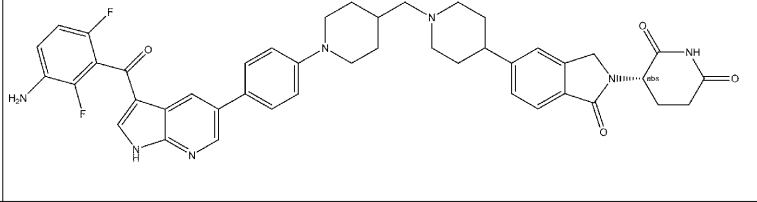
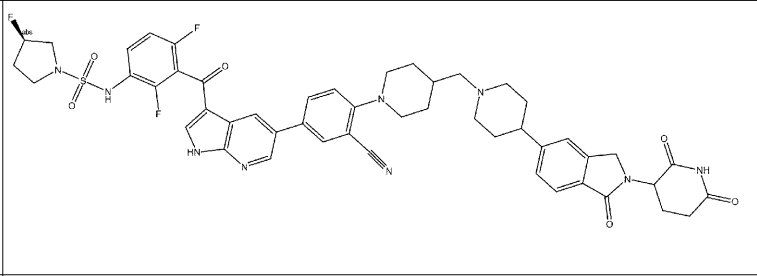
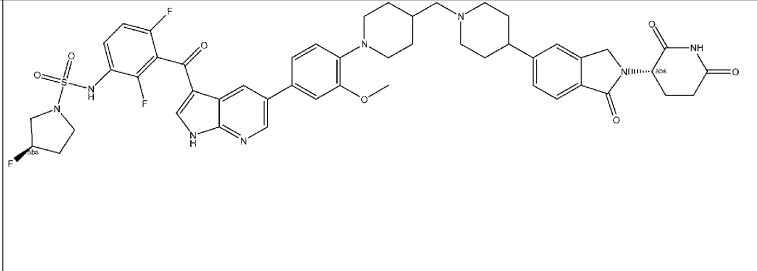
10

20

30

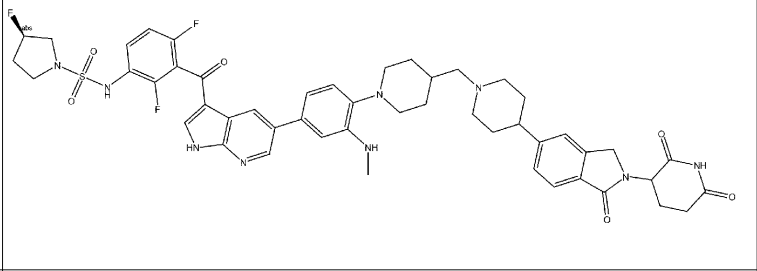
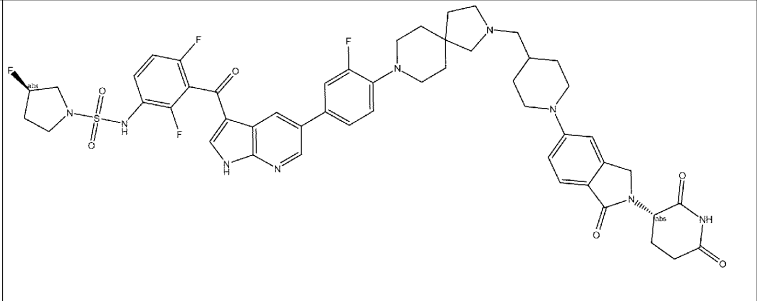
40

50

254		1	(3S)-3-(5-{1-[(1-{4-[3-(3-アミノ-2,6-ジフルオロベンゾイル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]フェニル}ピペリジン-4-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
255		1	(3R)-N-[3-(5-{3-シアノ-4-[(4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)ピペリジン-1-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
256		1	(3R)-N-[3-[5-(4-[4-[(4-[2-(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]ピペリジン-1-イル]-3-メトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

10

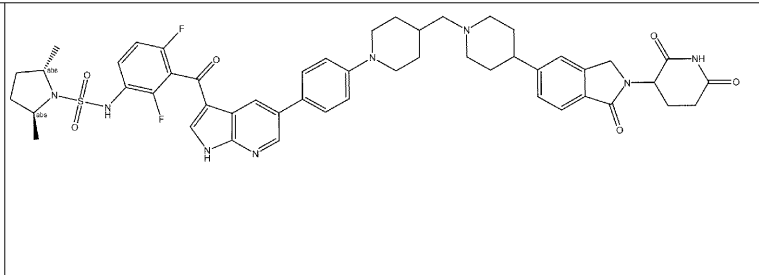
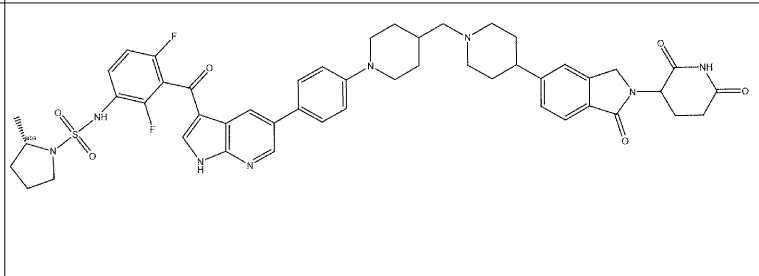
20

257		1	(3R)-N-[3-(5-{4-[(4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)ピペリジン-1-イル]-3-(メチルアミノ)フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
258		1	(3R)-N-[3-[5-(4-[2-[(1-{2-(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-4-イル)メチル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-3-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

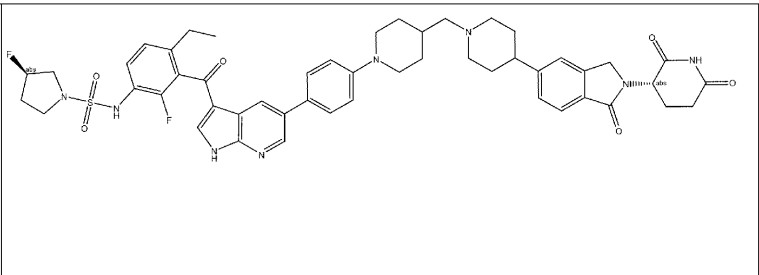
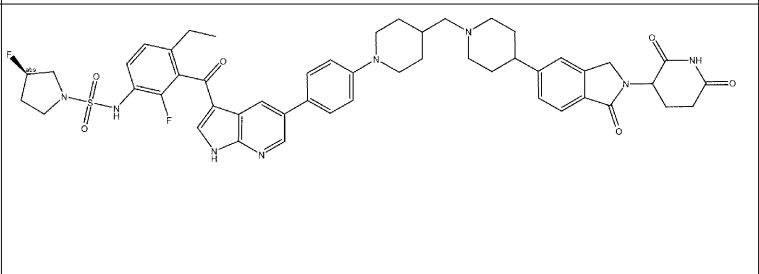
30

40

50

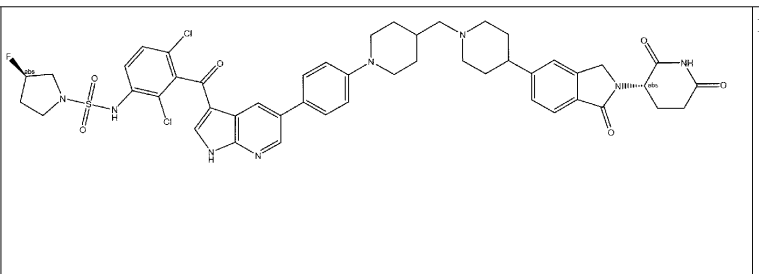
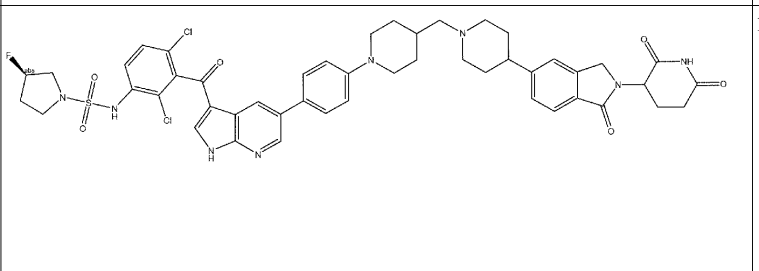
263		1	(2S,5S)-N-[3-(5-{4-[4-(4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)ピペリジン-1-イル]フェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-2,5-ジメチルピロリジン-1-スルホンアミド
264		1	(2S)-N-[3-(5-{4-[4-(4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)ピペリジン-1-イル]フェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-2-メチルピロリジン-1-スルホンアミド

10

265		1	(3R)-N-[3-(5-{4-[4-(4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)ピペリジン-1-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-4-エチル-2-フルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
266		1	(3R)-N-[3-(5-{4-[4-(4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)ピペリジン-1-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-4-エチル-2-フルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

20

30

267		1	(3R)-N-[2,4-ジクロロ-3-(5-{4-[4-(4-[2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)ピペリジン-1-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
268		1	(3R)-N-[2,4-ジクロロ-3-(5-{4-[4-(4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)ピペリジン-1-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

40

50

269		1	(3R)-N-[3-(5-{4-[4-(4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)ピペリジン-1-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2-フルオロ-4-メトキシフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
270		1	(2S,3R)-N-[3-(5-{4-[4-(4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)ピペリジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロ-2-メチルピロリジン-1-スルホンアミド

10

271		1	(2S,3R)-N-[3-(5-{4-[4-(4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)ピペリジン-1-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロ-2-メチルピロリジン-1-スルホンアミド
272		1	(3R)-N-[3-(5-{4-[4-(4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)ピペリジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

20

30

273		1	(3R)-N-[3-(5-{4-[4-(4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)ピペリジン-1-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
274		化合物 373のた めの方法	(3R)-N-[3-(5-{4-[4-(4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)ピペリジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジメトキシフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

40

50

275		1	(3R)-N-[3-(5-[4-(4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-1-イル)メチル]ピペリジン-1-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジメトキシフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
276		1	(3R)-N-[3-(5-[4-(4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-1-イル)メチル]ピペリジン-1-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2-エチル-4-フルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

10

277		1	(2R,5R)-N-[3-[5-(4-[4-(4-[2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-1-イル)メチル]ピペリジン-1-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル]-2,5-ジメチルピロリジン-1-スルホンアミド
278		1	(3R)-N-[3-[5-(4-[4-(4-[2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-1-イル)メチル]ピペリジン-1-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル]-3-ヒドロキシピロリジン-1-スルホンアミド

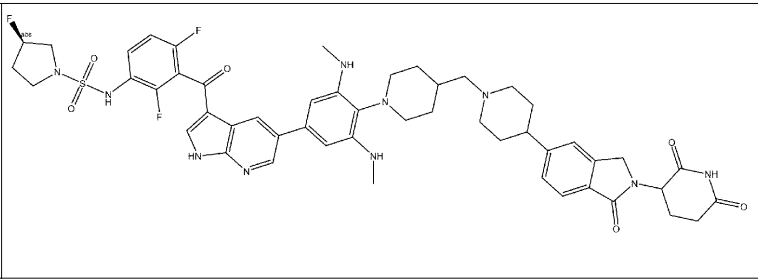
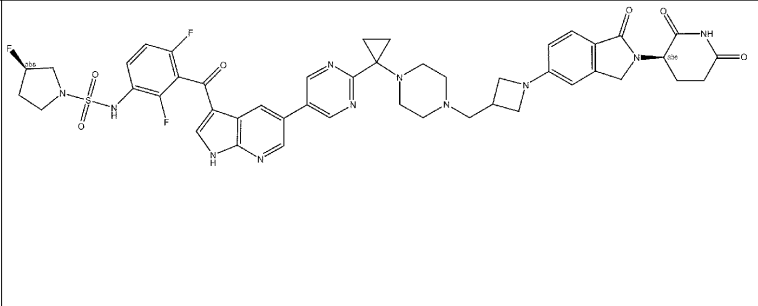
20

30

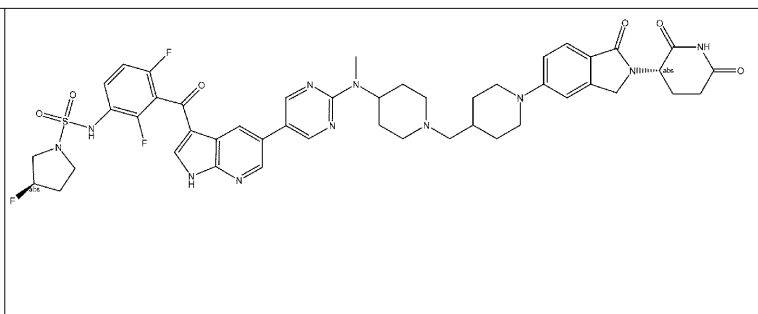
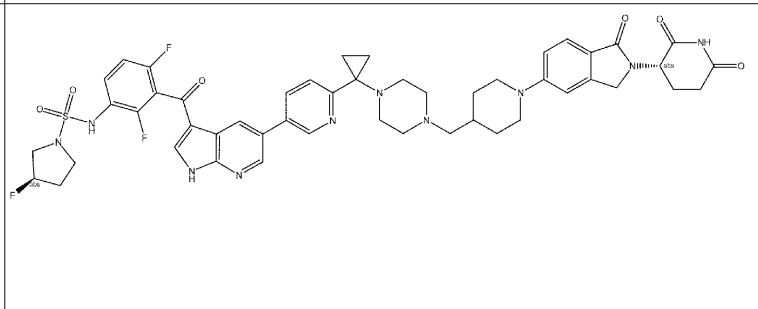
279		1	N-[3-[5-(4-[4-(4-[2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-1-イル)メチル]ピペリジン-1-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル]-3-ヒドロキシアゼチジン-1-スルホンアミド
280		1	(3S)-3-(5-[1-[(1-[4-[3-(2,6-ジフルオロ-3-[(2-ヒドロキシエチル)メチル]スルファモイル]アミノ}ベンゾイル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]フェニル]ピペリジン-4-イル)メチル]ピペリジン-4-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル]ピペリジン-2,6-ジオン

40

50

285		1	(3R)-N-[3-(5-{4-[4-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)ピペリジン-1-イル]-3,5-ビス(メチルアミノ)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
286		1	(3R)-N-(3-{5-[2-(1-{4-[(1-{2-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]アゼチジン-3-イル)メチル]ピペラジン-1-イル}シクロプロピル)ピリミジン-5-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

10

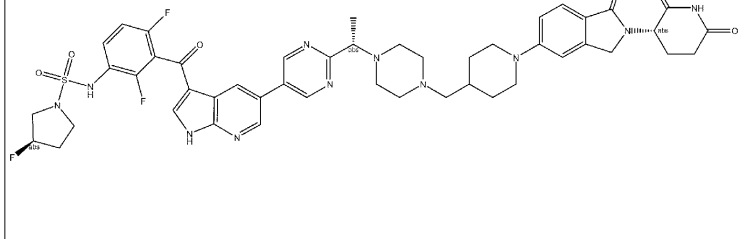
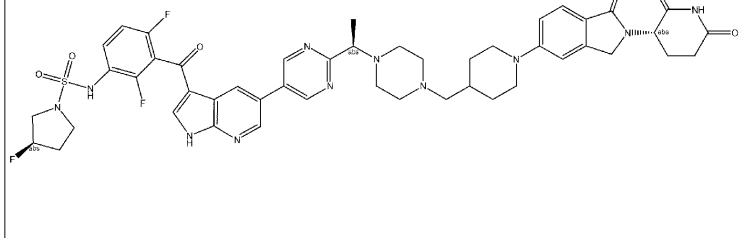
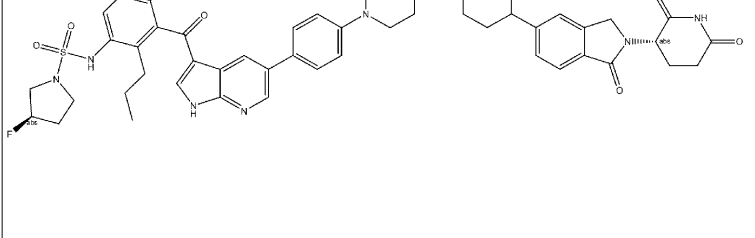
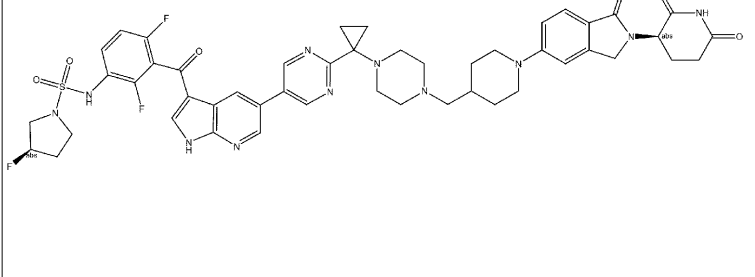
287		1	(3R)-N-(3-{5-[2-(1-{1-[(2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-4-イル)メチル]ピペラジン-4-イル}(メチル)アミノ)ピリミジン-5-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
288		1	(3R)-N-(3-{5-[6-(1-{4-[(1-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-4-イル)メチル]ピペラジン-1-イル}シクロプロピル)ピリジン-3-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

20

30

40

50

289		1	(3R)-N-[3-(5-{2-[(1S)-1-{4-[(1-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-4-イル)メチル]ピペラジン-1-イル}エチル]ピリミジン-5-イル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
290		1	(3R)-N-[3-(5-{2-[(1R)-1-{4-[(1-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-4-イル)メチル]ピペラジン-1-イル}エチル]ピリミジン-5-イル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
291		1	(3R)-N-{3-[5-(4-{4-[(4-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]ピペリジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-4-フルオロ-2-フルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
292		1	(3R)-N-(3-[5-[2-(1-{4-[(1-{2-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-4-イル)メチル]ピペラジン-1-イル}シクロプロピル]ピリミジン-5-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

10

20

30

40

50

293		2	(3R)-N-(3-{5-[4-(3-{1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-4-イル}アゼチジン-1-イル)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル}-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
294		12	(3R)-N-[3-(5-{4-[4-(3-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]プロポキシ}メチル)ピペリジン-1-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

10

295		12	(3R)-N-[3-(5-(4-{4-[(3S)-3-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-7-メトキシ-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}-3-ヒドロキシプロピル]ピペラジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
296		12	(3R)-N-[3-(5-(4-{4-[(3S)-3-{2-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-7-メトキシ-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}-3-ヒドロキシプロピル]ピペラジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

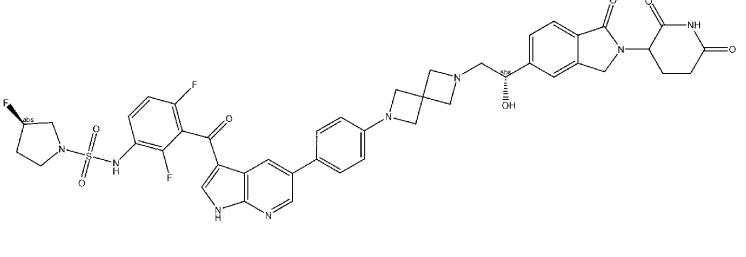
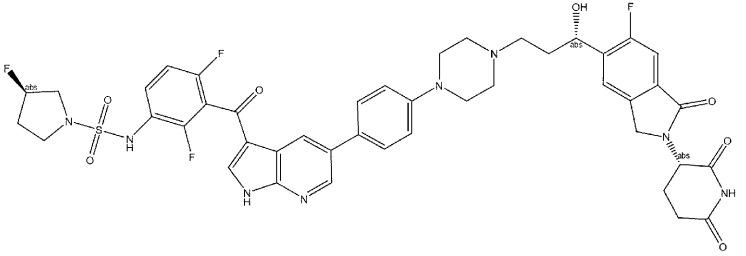
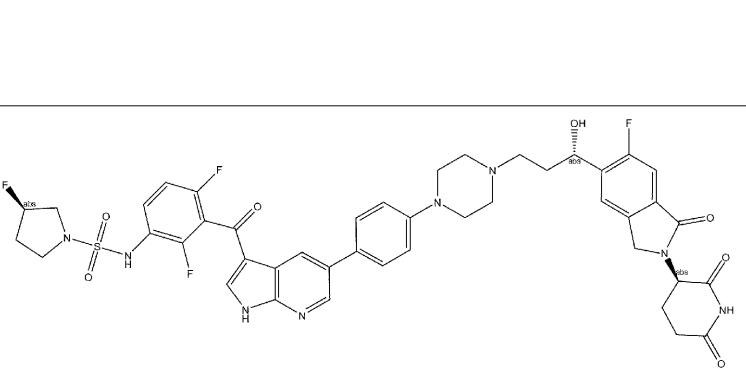
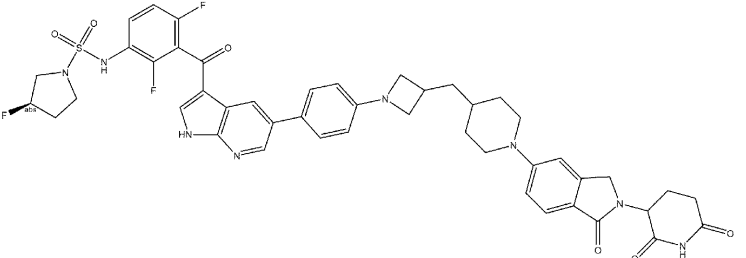
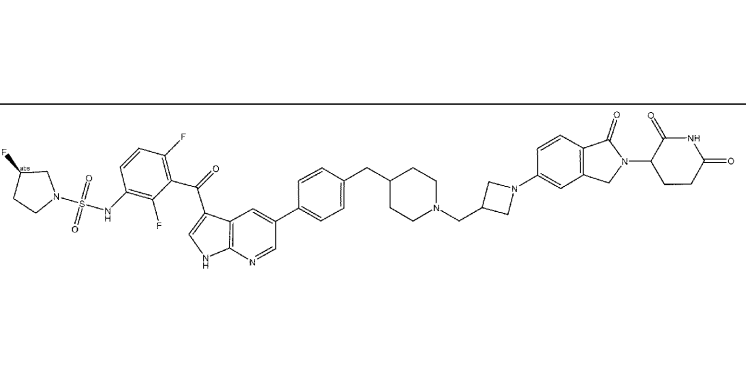
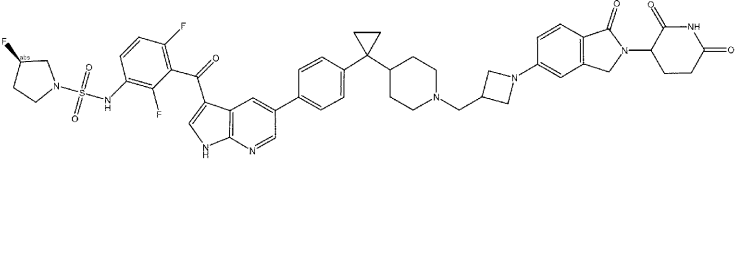
20

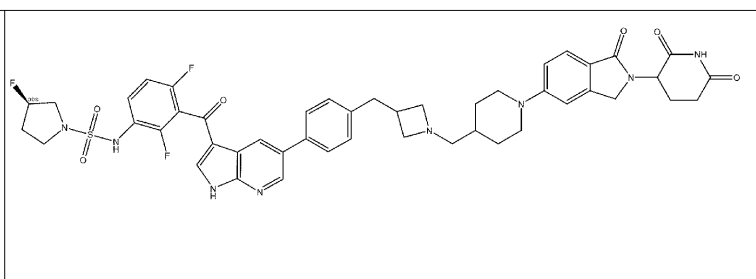
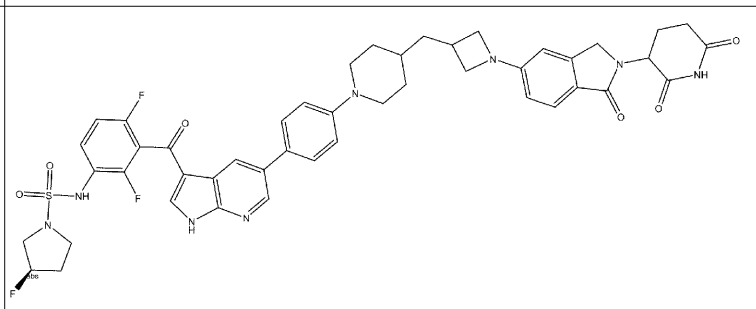
30

297		12	(3R)-N-[3-(5-(4-[(3S,4R)-4-({4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)-3-フルオロピペリジン-1-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
298		12	(3R)-N-[3-(5-(2-{1-[4-({1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-4-イル}メチル)ピペラジン-1-イル]シクロプロピル}ピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

40

50

299		12	(3R)-N-{3-[5-(4-{6-[(2S)-2-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]-2-ヒドロキシエチル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド	10
300		12	(3R)-N-{3-[5-(4-{4-[(3S)-3-[2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-6-フルオロ-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]-3-ヒドロキシプロピル}ピペラジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド	20
301		12	(3R)-N-{3-[5-(4-{4-[(3S)-3-[2-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-6-フルオロ-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]-3-ヒドロキシプロピル}ピペラジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド	30
302		12	(3R)-N-[3-(5-{4-[3-({1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-4-イル}メチル)アゼチジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド	40
303		12	(3R)-N-{3-[5-(4-{[1-({1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]アゼチジン-3-イル}メチル)ピペリジン-4-イル}メチル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド	50
304		12	(3R)-N-{3-[5-(4-{[1-({1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]アゼチジン-3-イル}メチル)ピペリジン-4-イル]シクロプロピル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド	

305		12	(3R)-N-{3-[5-(4-{{1-({1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-4-イル}メチル)アゼチジン-3-イル}メチル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
306		12	(3R)-N-[3-(5-{4-[4-{{1-({1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]アゼチジン-3-イル}メチル)ピペリジン-1-イル]フェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

10

307		12	(3R)-N-{3-[5-(2-{{1-({1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-4-イル}メチル)アゼチジン-3-イル}メチル)ピペリジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
308		12	(3R)-N-[3-(5-{4-[4-(2-{{1-({1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-4-イル}エチル)ピペリジン-1-イル]フェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

20

30

40

50

313		12	<p>(3R)-N-[3-(5-{4-(3aR,7aR)-5-({1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-4-イル}メチル)-オクタヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-イル]フェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>
314		12	<p>(3R)-N-[3-(5-{4-(4S)-4-({4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)-2-オキソピペリジン-1-イル]フェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>

10

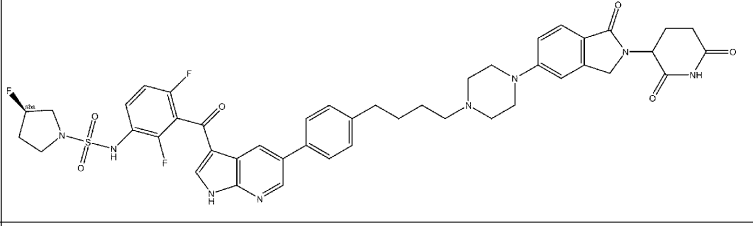
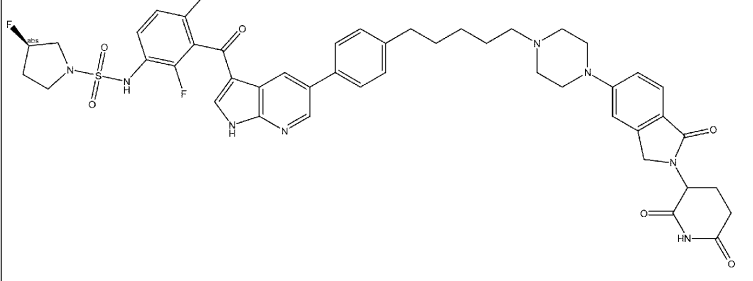
315		12	<p>(3R)-N-[3-(5-{4-({1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-4-イル}メチル)-6,6-ジフルオロ-1,4-ジアゼパン-1-イル]フェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>
316		12	<p>(3R)-N-[3-(5-{4-({1-[1-({1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-4-イル}メチル)アゼチジン-3-イル]シクロプロピル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>

20

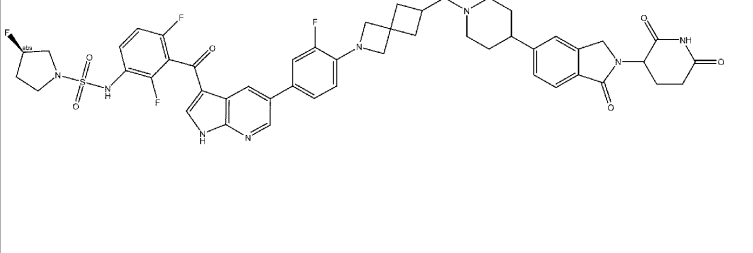
30

40

50

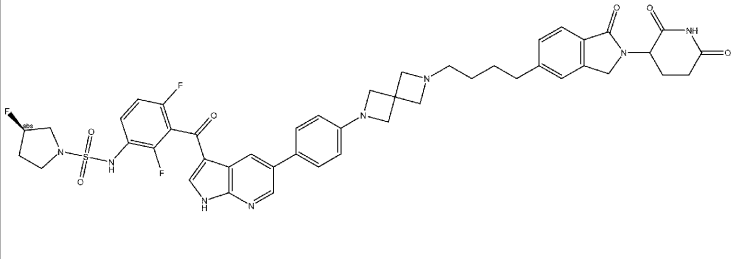
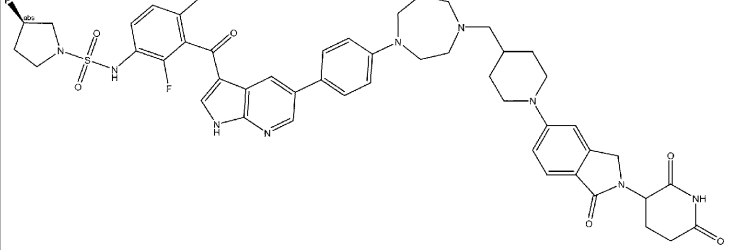
317		12	(3R)-N-(3-{5-[4-(4-{4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペラジン-1-イル}アチル)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル}-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
318		12	(3R)-N-(3-{5-[4-(5-{4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペラジン-1-イル}ペンチル)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル}-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

10

319		12	(3R)-N-[3-(5-[4-(6-({4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル]-3-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
320		12	(3R)-N-(3-{5-(2-{1-[4-({1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]アゼチジン-3-イル}メチル)ピペラジン-1-イル]シクロプロピル}ピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

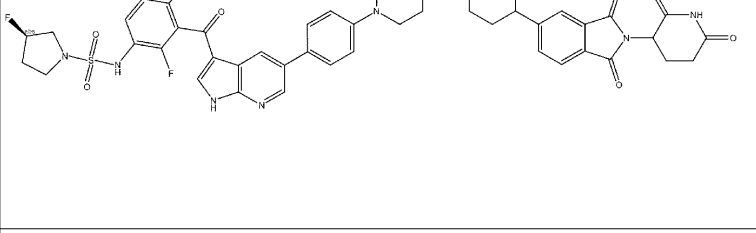
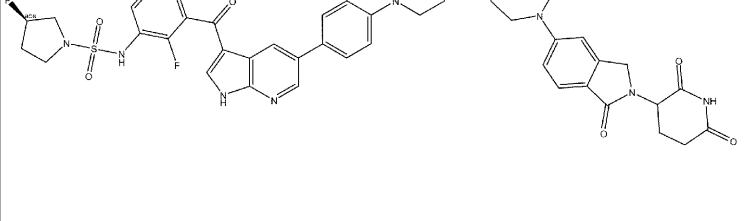
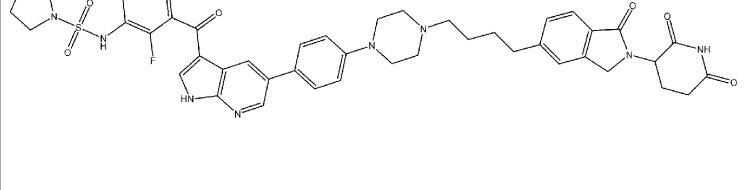
20

30

321		12	(3R)-N-(3-{5-[4-(6-{4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]アチル}-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル}-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
322		12	(3R)-N-[3-(5-[4-({1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-4-イル}メチル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

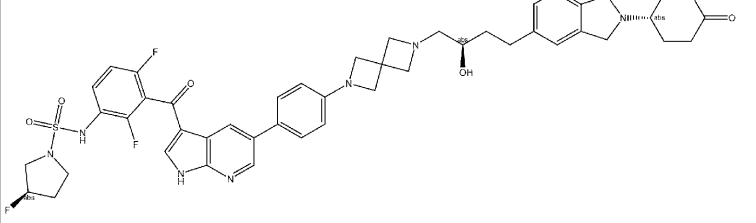
40

50

323		12	(3R)-N-[3-(5-{4-[4-(4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)ピペリジン-1-イル]フェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
324		12	(3R)-N-[3-(5-{4-[4-(4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル}メチル)ピペリジン-1-イル]フェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
325		12	(3R)-N-(3-{5-[4-(4-[4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ブチル}ピペラジン-1-イル)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル}-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

10

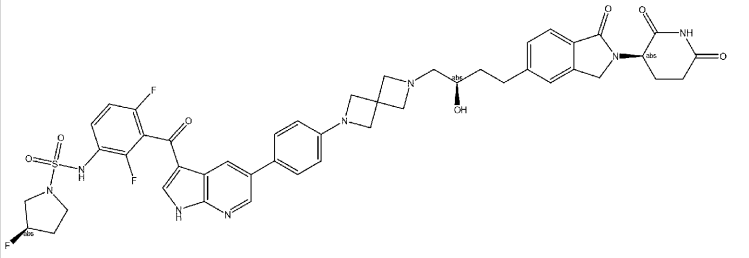
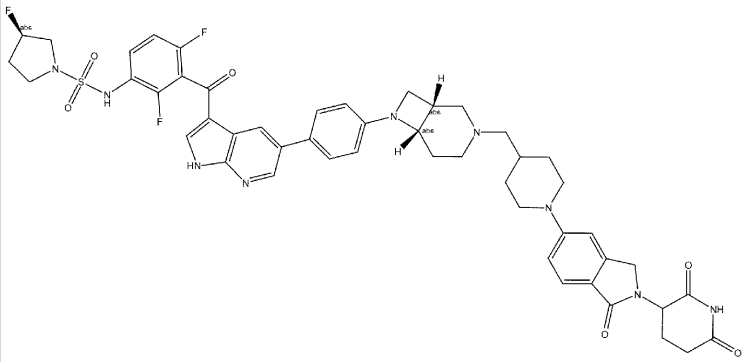
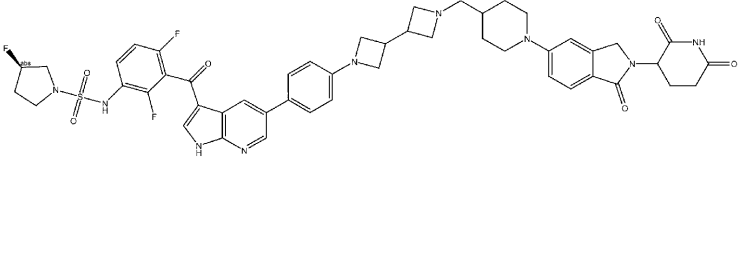
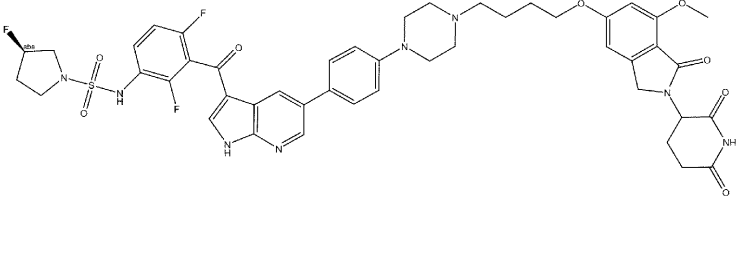
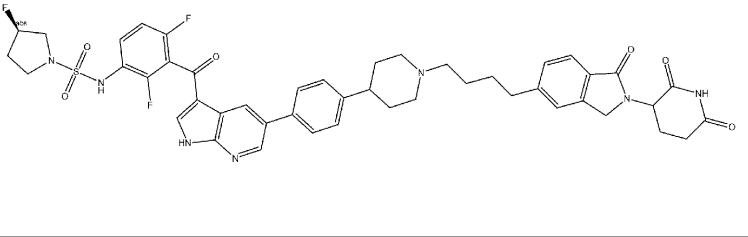
20

326		12	(3R)-N-{3-[5-(4-[4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]-[1,4'-ビピペリジン]-1'-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
327		12	(3R)-N-{3-[5-(4-{6-[(2R)-4-[2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]-2-ヒドロキシブチル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

30

40

50

328		12	(3R)-N-[3-[5-(4-{6-[2-(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}-2-ヒドロキシブチル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
329		12	(3R)-N-[3-(5-{4-[(1S,6S)-3-({1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-4-イル}メチル)-3,7-ジアザビシクロ[4.2.0]オクタン-7-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
330		12	(3R)-N-[3-(5-{4-[1'-({1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-4-イル}メチル)-[3,3'-ビアゼチジン]-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
331		12	(3R)-N-[3-(5-{4-[4-(4-{2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-7-メトキシ-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]オキシ}ブチル)ピペラジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
332		12	(3R)-N-(3-(5-[4-(1-{4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ブチル}ピペリジン-4-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

10

20

30

40

50

333		12	(3R)-N-[3-(5-{4-[4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]-6,6-ジフルオロ-1,4-ジアゼパン-1-イル}メチル)ピペリジン-1-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
334		12	(3R)-N-[3-(5-(2-{1-[1-(1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]アゼチジン-3-イル}メチル)ピペリジン-4-イル]シクロプロピル}ピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
335		12	(3R)-N-[3-(5-(4-[(3R)-1-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピロリジン-3-イル]メトキシ}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

10

20

336		12	(3R)-N-[3-(5-(4-[(3R)-1-{2-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピロリジン-3-イル]メトキシ}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
337		1	(3R)-N-[3-(5-{4-[4-(1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-4-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)ピペリジン-1-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

30

40

50

338		10	<p>N-[3-(5-[[1-(1-[[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]アミノ]-3,6,9,12-テトラオキサペンタデカノイル)ピペリジン-4-イル](メチル)アミノ)-3-(ピリジン-5-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-2,4-ジフルオロフェニル]プロパン-1-スルホンアミド</p>
339		3	<p>4-(4-[[4-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-(([(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル)アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル)ピペラジン-1-イル]メチル}ピペリジン-1-イル)-N-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-yl]-2-フルオロベンズアミド</p>
340		3	<p>4-(4-[[4-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-(([(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル)アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル)ピペラジン-1-イル]メチル}ピペリジン-1-イル)-N-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-2-フルオロベンズアミド</p>

10

20

341		3	<p>4-(4-[[1-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-(([(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル)アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル)ピペリジン-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)-N-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-2-フルオロベンズアミド</p>
342		3	<p>4-(4-[[1-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-(([(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル)アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル)ピペリジン-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)-N-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-2-フルオロベンズアミド</p>
343		3	<p>4-(6-[[1-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-(([(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル)アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル)ピペリジン-4-イル]メチル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-N-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-2-フルオロベンズアミド</p>

30

40

50

344		3	4-(6-([1-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-((3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル)アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル)ピペリジン-4-イル]メチル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-N-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-2-フルオロベンズアミド
345		3	5-(6-([1-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-((3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル)アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル)ピペリジン-4-イル]メチル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-N-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド
346		3	5-(6-([1-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-((3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル)アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル)ピペリジン-4-イル]メチル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-N-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド
347		3	4-(6-([1-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-((3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル)アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル)ピペリジン-4-イル]メチル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-N-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-2-フルオロ-6-メトキシベンズアミド

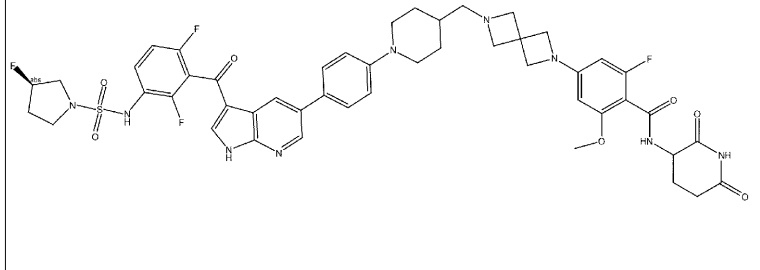
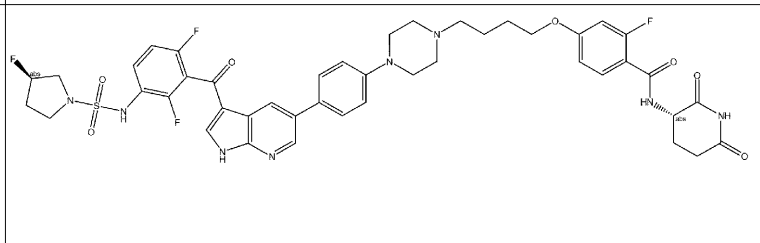
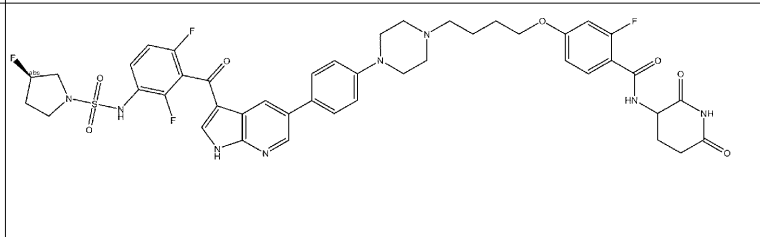
10

20

30

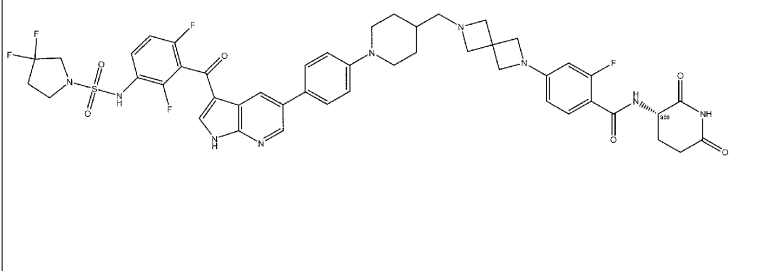
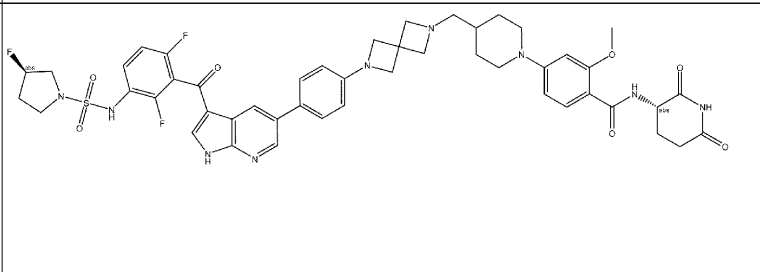
40

50

348		3	4-(6-([1-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-(([(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル)アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル)ピペリジン-4-イル}メチル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-N-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-2-フルオロ-6-メトキシベンズアミド
349		3	4-{4-[4-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-(([(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル)アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル)ピペラジン-1-イル]ブトキシ}-N-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-2-フルオロベンズアミド
350		3	4-{4-[4-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-(([(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル)アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル)ピペラジン-1-イル]ブトキシ}-N-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド

10

20

351		3	4-{6-([1-(4-{3-3-((3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)スルホニル)アミノ)-2,6-ジフルオロベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル)ピペリジン-4-イル}メチル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-N-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-2-フルオロベンズアミド
352		3	4-(4-{[6-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-(([(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル)アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル]メチル}ピペリジン-1-イル)-N-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-2-メトキシベンズアミド

30

40

50

353		3	5-(4-{{6-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-((3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル)アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}メチル}ピペリジン-1-イル)-N-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド
354		3	5-(4-{{6-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-((3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル)アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}メチル}ピペリジン-1-イル)-N-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)ピリジン-2-カルボキサミド
355		3	4-{3-[6-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-((3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル)アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}プロピル}-N-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-2-フルオロベンズアミド

10

20

356		3	4-{3-[6-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-((3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル)アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}プロピル}-N-[2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-2-フルオロベンズアミド
357		3	4-(4-{{4-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-((3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル)アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル)ピペリジン-1-イル}メチル}ピペリジン-1-イル)-N-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-2-メトキシベンズアミド
358		3	4-(4-{{4-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-((3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル)アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル)ピペラジン-1-イル}メチル}ピペリジン-1-イル)-N-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-2-メトキシベンズアミド

30

40

50

359		3	<p>4-(4-{[1-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-((3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル)ピペリジン-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)-N-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-2-メトキシベンズアミド</p>
360		3	<p>4-(4-{[1-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-((3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル)ピペリジン-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)-N-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-2-メトキシベンズアミド</p>
361		3	<p>4-{6-[2-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-((3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル)エチル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}-N-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-2-メトキシベンズアミド</p>
362		3	<p>4-{6-[2-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-((3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル)エチル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}-N-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-2-メトキシベンズアミド</p>
363		3	<p>4-{6-[(1-[4-[3-(3-アミノ-2,6-ジフルオロベンゾイル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]フェニル}ピペリジン-4-イル]メチル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}-N-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-2-フルオロベンズアミド</p>
364		5	<p>5-(1-{[1-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-((3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル)ピペリジン-4-イル]メチル}ピペリジン-4-イル)-N-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-1-カルボキサミド</p>

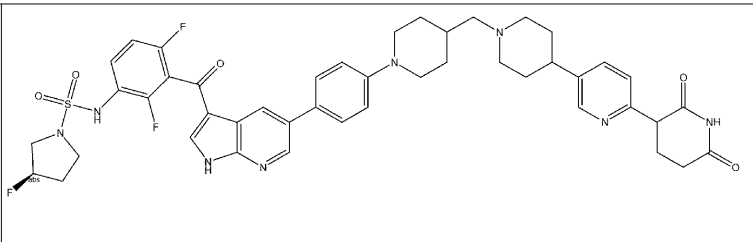
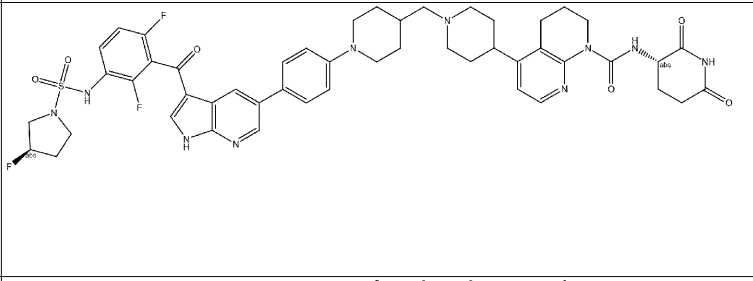
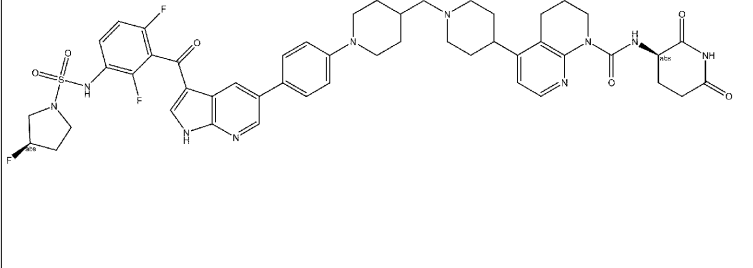
10

20

30

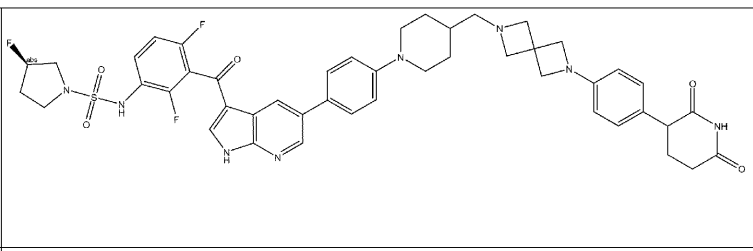
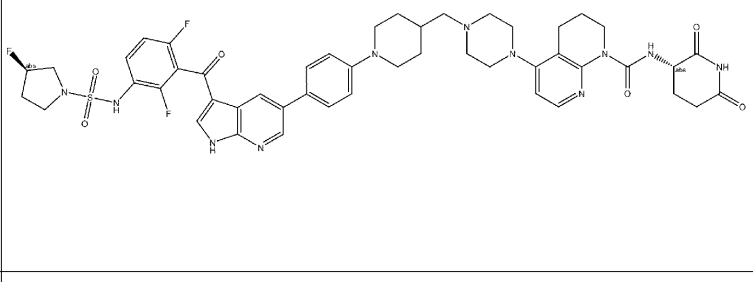
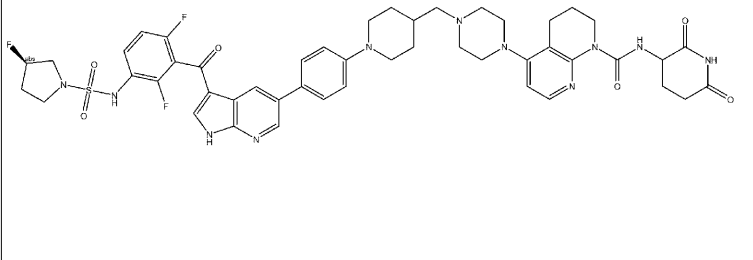
40

50

365		5	(3R)-N-[3-(5-{4-[4-({4-[6-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)]ピリジン-3-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)ピペリジン-1-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
366		5	5-(1-[[1-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-((3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル)アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル]ピペリジン-4-イル]メチル)ピペリジン-4-イル)-N-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-1-カルボキサミド
367		5	5-(1-[[1-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-((3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル)アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル]ピペリジン-4-イル]メチル)ピペリジン-4-イル)-N-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-1-カルボキサミド

10

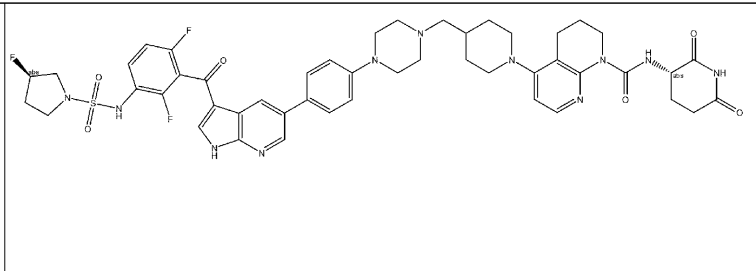
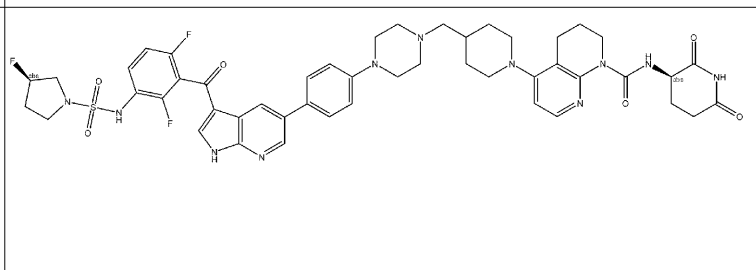
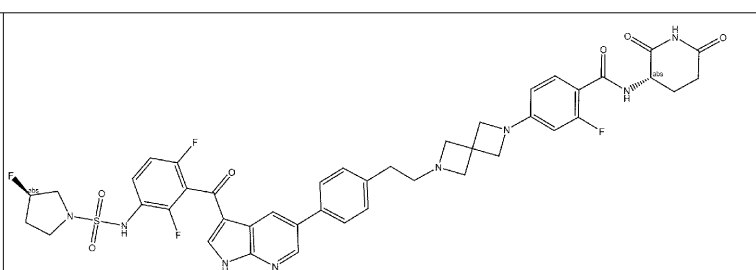
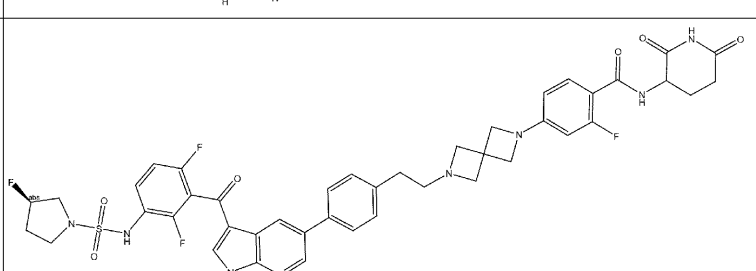
20

368		5	(3R)-N-[3-(5-{4-[4-({6-[4-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)フェニル]-2,6-ジアザスピロ[3,3]ヘプタン-2-イル}メチル)ピペリジン-1-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド
369		5	5-(4-[[1-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-((3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル)アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル]ピペリジン-4-イル]メチル)ピペラジン-1-イル)-N-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-1-カルボキサミド
370		5	5-(4-[[1-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-((3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル)アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル]ピペリジン-4-イル]メチル)ピペラジン-1-イル)-N-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-1-カルボキサミド

30

40

50

371		5	<p>5-(4-{[4-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-((3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル)ピペラジン-1-イル]メチル}ピペリジン-1-イル)-N-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-1-カルボキサミド</p>	10
372		5	<p>5-(4-{[4-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-((3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル)ピペラジン-1-イル]メチル}ピペリジン-1-イル)-N-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-1-カルボキサミド</p>	20
373		9	<p>4-{6-[2-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-((3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル)エチル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}-N-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-2-フルオロベンズアミド</p>	30
374		9	<p>4-{6-[2-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-((3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル)エチル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}-N-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド</p>	40

375		化合物 373 のた めの方法	4-(1-([1-(5-{3-[2,6-ジフルオロ-3- (([(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル] スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-1H-ピ ロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}ピリミジ ン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル] ピペリジン-4-イル)-N-[(3S)-2,6-ジオキ ソピペリジン-3-イル]-2-フルオロベン ズアミド
376		化合物 373 のた めの方法	4-(1-([1-(5-{3-[2,6-ジフルオロ-3- (([(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル] スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-1H-ピ ロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}ピリミジ ン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル] ピペリジン-4-イル)-N-(2,6-ジオキシ ソピペリジン-3-イル)-2-フルオロベン ズア ミド

10

377		化合物 373 のた めの方法	4-(4-{2-[4-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3- (([(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル] スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-1H-ピ ロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル) ピペラジン-1-イル]エチル}ピペラジン -1-イル)-N-[(3S)-2,6-ジオキシソピペリジ ン-3-イル]-2-フルオロベンズアミド
378		化合物 373 のた めの方法	4-(4-{2-[4-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3- (([(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル] スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-1H-ピ ロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル) ピペラジン-1-イル]エチル}ピペラジン -1-イル)-N-(2,6-ジオキシソピペリジン-3- イル)-2-フルオロベンズアミド
379		化合物 373 のた めの方法	5-{6-[2-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3- (([(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル] スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-1H-ピ ロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル) エチル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン -2-イル}-N-[(3S)-2,6-ジオキシソピペリジ ン-3-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,8-ナ フチリジン-1-カルボキサミド

20

30

40

380		化合物 373 のた めの方法	5-{6-[2-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3- (([(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル] スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-1H-ピ ロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル) エチル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン -2-イル}-N-[(3R)-2,6-ジオキシソピペリジ ン-3-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,8-ナ フチリジン-1-カルボキサミド
-----	--	-----------------------	--

50

【0306】

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、本開示は、化合物1～212、又は表1の化合物3、4、6、7、9、10、11、12、16、18、19、20、21、22、24、25、26、28、31、32、34、35、36、37、38、39、40、41、42、44、45、46、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、80、81、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、97、98、99、100、101、103、104、105、106、107、108、109、110、111、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、137、138、139、140、141、142、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、160、161、163、164、165、166、167、168、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、182、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、198、199、201、202、203、204、205、206、及び207からなる群から選択される化合物を提供する。本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、本開示は、表1の化合物6、12、13、18、24、26、27、28、33、41、57、58、62、75、78、80、83、85、87、88、89、90、92、93、102、104、111、118、119、127、138、144、153、160、177、190、201、202、203、及び204からなる群から選択される化合物を提供する。本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、本開示は、有効量の表Iの化合物1～212からなる群から選択される化合物又はその塩と、薬学的に許容される担体とを含む、医薬剤形を提供する。本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、本開示は、有効量の表1の化合物6、12、13、18、24、26、27、28、33、41、57、58、62、75、78、80、83、85、87、88、89、90、92、93、102、104、111、118、119、127、138、144、153、160、177、190、201、202、203、及び204からなる群から選択される化合物又はその塩と、薬学的に許容される担体とを含む、医薬剤形を提供する。

【0307】

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、本開示は、付加的生物活性剤又は表Iの化合物1～381からなる群から選択される第2の二官能性化合物のうちの少なくとも1つを更に含む、上記に記載される医薬剤形を提供する。本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、付加的生物活性剤は、抗がん剤である。

【0308】

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、本開示は、表Iの化合物213～381からなる群から選択される化合物を提供する。本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、本開示は、表Iの213、219～221、223～225、227、228～245、247～264、268～271、276、278、280、281、283～287、295～301、303、305、307、310～312、319、320、325、326、328、329、331、334、339、340、342、343、345～347、351、352、354、357～359、361、362、364～370、及び373～380からなる群から選択される化合物を提供する。

【0309】

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、本開示は、有効量の表Iの化合物213～381からなる群から選択される化合物又はその塩と、薬学的に許容される担体とを含む、医薬剤形を提供する。本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、本開示は、有効量の表Iの化合物213、219～221、223～225、227、22

8 ~ 245、247 ~ 264、268 ~ 271、276、278、280、281、283 ~ 287、295 ~ 301、303、305、307、310 ~ 312、319、320、325、326、328、329、331、334、339、340、342、343、345 ~ 347、351、352、354、357 ~ 359、361、362、364 ~ 370、及び373 ~ 380からなる群から選択される化合物又はその塩と、薬学的に許容される担体とを含む、医薬剤形を提供する。

【0310】

【表3】

表2. 本開示の例示的な二官能性化合物の分解及び特性評価

実施例番号	BRaf V600E DC ₅₀ (nM)	BRaf V600E D _{Max} (%)	BRaf G466V DC ₅₀ (nM)	BRaf G466V D _{Max} (%)	MH+(1)	分子量
1	B	B	B	B	854.24	853.86
2	B	B	C	B	978.37	978.09
3	B	B	B	A	964.36	964.06
4	C	C	B	B	891.27	890.93
5	D	ND	B	B	894.28	893.93
6	A	B	B	B	1022.40	1022.14
7	B	B	B	A	895.30	894.96
8	B	B	C	B	907.30	906.97
9	C	B	B	B	922.30	921.99
10	B	B	A	B	909.31	908.99
11	B	B	A	B	942.31	941.99
12	B	A	B	B	980.30	980.06
13	D	A	C	B	981.20	981.05
14	D	B		C	981.20	981.05
15	D	ND	D	ND	828.10	827.83
16	C	B	B	B	936.20	936.01
17	D	ND	D	ND	828.10	827.83
18	C	A	A	B	926.20	925.98

10

20

30

40

50

19	B	B	B	B	954.20	954.00
20	B	B	A	B	980.20	980.06
21	B	B	B	B	897.20	896.93
22	B	B	A	B	911.20	910.96
23	D	ND	D	ND	828.10	827.83
24	A	B	A	B	924.20	924.00
25	B	B	A	A	925.10	924.99
26	D	A	A	B	839.20	838.85
27	B	A	B	B	861.10	860.88
28	C	A	A	B	861.10	860.88
29	B	B	B	B	942.20	941.99
30	D	ND	C	C	942.20	941.99
31	B	B	A	B	942.20	941.99
32	A	B	B	B	871.20	870.90
33	B	A	B	B	929.20	928.99
34	C	B	B	B	925.10	924.99
35	B	B	B	A	925.20	924.99
36	B	B	A	B	941.20	941.00
37	B	C	B	B	942.10	941.99
38	B	B	A	B	879.20	878.92
39	B	B	A	B	879.20	878.92
40	B	B	B	B	942.20	941.99

10

20

30

40

50

41	D	A	B	B	942.10	941.99
42	B	B	B	B	877.20	876.90
43	C	B	C	B	854.20	853.86
44	B	B	A	B	945.10	944.97
45	B	B	A	B	945.10	944.97
46	B	B	A	A	925.20	924.99
47	D	ND	C	B	907.10	906.97
48	C	C	B	C	929.30	928.99
49	B	B	A	B	868.20	867.93
50	B	B	A	A	883.60	882.91
51	C	B	B	B	964.70	964.06
52	C	C	B	B	964.20	964.06
53	B	B	A	A	924.20	924.00
54	B	B	A	B	965.30	965.05
55	B	B	A	A	954.20	954.00
56	B	B	A	A	954.20	954.00
57	A	B	A	A	950.20	950.04
58	A	C	A	B	950.20	950.04
59	B	B	B	A	966.20	966.04
60	B	B	B	A	964.20	964.06
61	B	B	B	B	897.20	896.93
62	A	B	A	B	895.20	894.96

10

20

30

40

50

63	D	ND	B	A	895.20	894.96
64	B	B	A	B	897.20	896.98
65	B	B	A	B	896.20	895.99
66	D	ND	C	A	936.20	936.01
67	B	B	B	A	884.10	883.93
68	D	ND	B	A	884.20	883.93
69	B	B	B	A	870.10	869.91
70	B	B	A	B	926.20	925.97
71	B	B	B	A	884.20	883.93
72	B	C	B	B	884.20	883.93
73	B	B	B	A	885.20	884.92
74	B	B	B	A	885.20	884.92
75	A	B	B	A	885.20	884.92
76	B	B	D	ND	867.10	866.91
77	B	B	D	ND	867.20	866.91
78	D	A	D	ND	871.10	870.90
79	B	B	D	ND	912.20	911.95
80	A	B	B	A	897.20	896.93
81	B	B	B	A	897.20	896.93
82	B	B	D	ND	885.20	884.92
83	C	A	A	B	895.20	894.96
84	B	B	A	A	895.10	894.96

10

20

30

40

50

85	A	B	B	A	922.20	921.99
86	B	B	B	A	922.20	921.99
87	A	B	A	A	941.10	941.00
88	A	B	A	A	941.10	941.00
89	A	B	A	B	883.60	882.91
90	B	B	B	B	885.20	884.92
91	B	B	B	A	898.10	897.92
92	A	B	B	A	951.20	951.03
93	A	B	B	A	952.20	952.01
94	B	B	B	A	959.10	958.99
95	D	ND	A	B	979.20	979.08
96	A	C	ND	ND	980.20	980.07
97	B	B	B	A	952.20	952.05
98	B	B	B	A	885.20	884.92
99	B	B	B	A	907.20	906.97
100	B	B	B	A	907.20	906.97
101	B	B	B	A		896.94
102	D	A	B	B	871.20	870.90
103	B	B	B	A	936.20	936.01
104	A	C	B	A	996.20	996.08
105	B	B	B	B		896.93
106	B	B	B	A		896.93

10

20

30

40

50

107	B	B	B	B		883.93
108	B	B	B	A		883.93
109	B	B	B	A		883.93
110	C	B	B	A		883.93
111	A	B	B	B		968.03
112	C	C	C	B	871.20	870.90
113	B	B	B	A	917.20	916.94
114	B	B	B	A	901.20	900.90
115	B	C	B	B	989.20	989.03
116	B	B	A	B	884.10	883.93
117	C	B	B	A	885.20	884.88
118	D	A	B	A	884.20	883.93
119	A	B	A	B	939.20	939.01
120	B	B	B	A	900.20	899.94
121	B	B	B	A	901.10	900.92
122	B	B	B	A	913.20	912.93
123	B	B	B	A	913.20	912.93
124	B	B	B	A	913.20	912.93
125	B	B	B	A	941.40	941.00
126	B	B	B	B	954.50	954.03
127	A	C	B	A	937.50	937.04
128	B	B	B	A	897.20	896.93

10

20

30

40

50

129	B	B	B	A	897.20	896.93
130	B	B	B	B	897.20	896.93
131	B	B	B	B	914.20	913.94
132	B	B	A	A	984.20	984.03
133	B	B	A	A	967.20	967.03
134	B	B	A	A	968.20	968.01
135	B	B	B	A	952.20	952.05
136	C	C	D	ND	819.10	818.84
137	B	B	B	A	952.20	952.05
138	B	A	A	A	883.20	882.91
139	C	B	B	A	900.10	899.93
140	B	B	A	B	887.30	886.96
141	B	B	B	A	882.20	881.92
142	B	B	B	A	952.20	952.01
143	B	C	C	B	953.20	953.04
144	A	B	B	A	979.20	979.08
145	B	B	B	A	982.20	982.08
146	B	B	B	A	938.20	938.03
147	C	B	B	B	883.20	882.91
148	B	B	B	A	899.10	898.95
149	C	B	B	A	884.20	883.93
150	C	B	B	A	884.10	883.93

10

20

30

40

50

151	C	B	B	A	898.10	897.96
152	B	B	B	A	873.20	872.89
153	C	A	B	A	940.35	940.00
154	B	B	A	A	937.30	937.04
155	B	B	B	A	939.30	939.01
156	B	B	B	A	900.30	899.95
157	B	B	B	A	941.20	941.00
158	B	B	B	A	884.10	883.89
159	D	ND	D	ND	853.10	852.88
160	A	B	A	A	923.40	923.01
161	B	B	A	A	923.20(923.50) [#]	923.01
162	C	C	B	B	964.30	964.06
163	B	B	B	A	971.20	971.03
164	B	B	A	A	954.20	954.03
165	B	B	B	A	913.20	912.93
166	B	B	B	A	913.20	912.93
167	B	B	B	B	939.20	939.01
168	B	C	B	A	886.10	885.97
169	D	ND	D	ND	937.20	937.04
170	C	B	B	A	897.20	896.93
171	C	B	B	A	897.20	896.93
172	B	B	B	A	911.10	910.96

10

20

30

40

50

173	B	B	B	A	911.20	910.96
174	B	C	B	A	963.30	963.08
175	B	B	A	A	955.30	955.01
176	B	C	B	B	900.30	899.99
177	A	B	A	A	905.30	905.02
178	B	C	B	A	900.49	899.99
179	B	B	B	A	921.47	921.00
180	B	B	B	A	949.51	949.05
181	C	C	C	B	923.49	923.01
182	C	B	B	A	954.50	954.03
183	C	C	D	ND	937.51	937.04
184	B	C	B	B	941.50	941.03
185	B	C	B	A	923.49	923.01
186	C	B	B	A	915.40	914.95
187	C	B	B	A	915.40	914.95
188	B	B	B	A	949.50	949.05
189	B	B	A	B	868.40	867.98
190	A	B	B	A	941.40	941.00
191	B	B	A	A	893.40	893.01
192	B	B	B	A	910.40	909.97
193	C	B	B	B	912.40	911.95
194	C	B	B	A	911.40	910.96

10

20

30

40

50

195	B	B	B	B	982.50	982.08
196	B	B	B	B	929.40	928.99
197	B	C	B	B	929.40	928.99
198	B	C	B	A	895.40	894.96
199	B	B	B	B	901.40	900.98
200	C	B	B	B	936.40	936.01
201	B	C	B	B	966.21	966.04
202	C	B	B	B	938.18	937.99
203	A	B	A	B	933.33	933.08
204	A	B	A	B	892.52	892.02
205	B	B	A	B		948.02
206	B	B	A	B	890.49	890.01
207	B	B	A	B	935.38	935.05
208	B	B	A	B	907.46	907.04
209	B	C	B	B	979.50	979.08
210	B	B	B	A	952.18	952.05
211	B	B	B	B	919.32	919.05
212	B	B	B	A	935.18	935.05
213	B	B	B	A	929.40	928.99
214	B	C	B	B	909.40	908.99
215	B	B	B	A	925.40	924.99
216	B	C	B	A	923.08	923.01

10

20

30

40

50

217	B	B	C	A	923.08	923.01
218	D	ND	D	ND	909.16	908.99
219	B	B	B	A	924.08	924.00
220	B	B	B	A	924.07	924.00
221	B	B	B	A	936.07	936.01
222	B	B	B	A	936.08	936.01
223	B	B	B	A	924.08	924.00
224	B	B	B	A	924.08	924.00
225	B	B	B	A	966.08	966.04
226	B	C	B	A	966.08	966.04
227	B	C	B	A	950.09	950.04
228	B	B	A	A	891.08	891.00
229	B	B	B	A	891.08	891.00
230	B	B	A	A	905.18	905.02
231	B	B	B	A	905.09	905.02
232	B	B	B	A	941.07	941.00
233	B	B	B	A	941.07	941.00
234	B	B	A	A	878.09 878.09	878.00
235	B	B	B	A	878.09	878.00
236	B	B	A	A	878.09	878.00
237	B	B	A	A	921.09	921.02

10

20

30

40

50

238	B	B	B	A	921.09	921.02
239	B	B	B	A	937.10	937.04
240	B	B	B	A	937.09	937.04
241	B	B	B	A	937.10	937.04
242	B	B	B	A	937.10	937.04
243	B	B	B	A	879.09	878.99
244	B	B	B	A	879.08	878.99
245	B	B	B	A	879.08	878.99
246	B	B	B	A	954.06	954.00
247	B	C	B	A	984.07	984.03
248	B	B	B	A	899.03	898.92
249	B	B	B	A	966.08	966.04
250	B	C	B	A	966.08	966.04
251	B	B	B	B	917.04	916.94
252	B	B	A	B	939.41	939.47
253	B	B	B	B	919.46	919.05
254	D	ND	A	C	772.42	771.85
255	B	B	A	A	948.42	948.02
256	B	B	A	A	953.42	953.04
257	B	B	B	A	952.18	952.05
258	A	B	A	B	996.36	996.08
259	A	B	A	B	996.36	996.08

10

20

30

40

50

260	B	B	B	B	973.06	973.03
261	B	B	B	A	973.07	973.03
262	B	C	B	B	933.20 933.19	933.08
263	C	C	B	B	933.21	933.08
264	B	B	B	B	919.32	919.05
265	D	ND	D	ND	933.20	933.08
266	D	ND	D	ND	933.20	933.08
267	B	B	B	B	955.09	955.92
268	C	B	B	C	955.09	955.92
269	B	B	B	B	935.18	935.05
270	B	B	B	A	937.18	937.04
271	B	B	B	A	937.17	937.04
272	C	B	B	B	973.14 973.07	973.02
273	D	B	C	B	973.27	973.02
274	D	ND	D	ND	947.19	947.08
275	D	ND	D	ND	947.19	947.08
276	A	B	A	B	933.33	933.08
277	B	C	C	A	933.11	933.08
278	B	B	B	B	921.44	921.02
279	B	C	C	A	907.43	907.00
280	B	B	B	B	909.44	909.01

10

20

30

40

50

281	B	B	B	B	905.44	905.02
282	C	B	B	A	880.47	879.97
283	B	B	B	A	935.38	935.05
284	B	B	B	A	981.33	981.10
285	B	C	B	B	981.33	981.10
286	C	B	B	B	938.18	937.99
287	B	B	B	B	954.28	954.03
288	C	B	D	A	965.23	965.05
289	C	B	C	B	954.10	954.03
290	C	B	B	B	954.10	954.03
291	ND	ND		ND	947.14	947.10
292	ND	ND		ND	966.10	966.04
293	C	B	B	B	881.40	880.93
294	C	B	B	B	898.20	897.96
295	C	B	B	B	915.40	914.95
296	C	B	B	B	915.40	914.95
297	B	B	A	A	941.40	941.00
298	C	C	A	B	966.50 966.50 966.17	966.04
299	B	B	B	A	883.40	882.91
300	C	B	A	B	903.40	902.91
301	C	B	A	A	903.40	902.91

10

20

30

40

50

302	C	B	B	B	895.40	894.96
303	B	B	B	A	909.40	908.99
304	C	B	B	B	935.40	935.02
305	C	B	B	A	909.40	908.99
306	C	B	B	B	895.40	894.96
307	D	A	B	B	911.46	910.96
308	C	C	D	ND	937.50	937.04
309	B	B	B	A	964.51	964.06
310	B	B	B	A	899.42	898.92
311	B	B	B	A	950.09	950.04
312	C	A	B	A	937.06	937.00
313	ND	ND		ND	964.09	964.06
314	ND	ND		ND	937.05	937.00
315	D	ND	D	ND	974.06	974.01
316	C	C	B	A	935.08	935.02
317	C	B	B	A	883.06	882.95
318	C	B	C	B	897.07	896.98
319	B	B	B	A	953.07	953.01
320	C	B	B	B	938.14	937.99
321	B	B	B	A	895.05	894.96
322	C	C	B	B	938.09	938.03

10

20

30

40

50

323	C	C	C	B	937.05 937.06	937.00
324	B	C	B	A	938.09	938.03
325	B	B	B	A	883.06	882.95
326	B	B	A	A	909.07	908.99
327	B	B	B	A	911.13	910.96
328	B	B	B	A	911.13	910.96
329	B	B	B	A	950.10	950.04
330	B	B	B	A	950.09	950.04
331	B	B	B	B	929.14	928.97
332	B	B	B	A	882.06	881.96
333	D	ND	B	C	974.06	974.01
334	C	B	B	A	937.07	937.00
335	D	ND	D	ND	842.01	841.85
336	D	B	D	ND	842.01	841.85
337	B	B	B	A	938.28	938.03
338	C	B	C	B	1045.39	1045.12
339	B	B	B	A	930.07	929.98
340	C	C	B	B	930.07	929.98
341	B	B	B	A	930.07	929.98
342	C	C	B	B	930.07	929.98
343	B	B	B	A	954.08	954.03

10

20

30

40

50

344	C	C	C	A	654.08	954.03
345	B	B	B	A	925.08	924.99
346	C	C	B	C	925.08	924.99
347	B	B	B	A	972.07	972.02
348	B	B	B	A	972.07	972.02
349	D	A	D	ND	905.04	904.93
350	C	C	D	ND	905.04	904.93
351	B	B	B	B	960.05	959.98
352	B	B	B	A	954.08	954.03
353	B	B	B	B	925.07	924.99
354	B	C	B	C	925.07	924.99
355	C	B	D	ND	887.38	886.91
356	D	ND	D	ND	887.38	886.91
357	B	B	B	A	942.44	942.02
358	B	B	B	A	942.44	942.02
359	B	B	B	A	942.44	942.02
360	A	C	B	A	942.44	942.02
361	B	B	B	A	885.38	884.92
362	B	B	B	A	885.38	884.92
363	D	ND	D	ND	791.40	790.83
364	B	B	B	A	967.50	967.07
365	B	A	B	A	869.40	868.97

10

20

30

40

50

366	B	B	B	A	967.11	967.07
367	D	ND	B	C	967.11	967.07
368	B	B	B	B	881.43	880.98
369	B	B	B	A	968.46	968.06
370	B	B	B	A	968.47	968.06
371	C	A	B	A	968.11	968.06
372	D	ND	D	ND	968.11	968.06
373	B	B	B	A	873.37	872.89
374	B	B	A	B	873.36	872.89
375	C	B	B	B	931.39	930.97
376	C	B	B	B	931.39	930.97
377	B	B	B	B	945.53	945.00
378	B	C	A	C	945.53	945.00
379	C	B	B	B	911.06	910.96
380	D	ND	B	C	911.06	910.96

10

*DC₅₀ V600E (nM) D>500; 50<C≤500; 5<B≤50; A≤5

*DC₅₀ G446V (nM) A≤1; 1<B≤10; 10<C<30; D>30

*D_{Max} (%) : C≤35; 35<B<70; A≥70

MH+ (2)

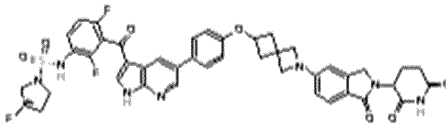
ND—決定されていない

20

【 0 3 1 1 】

【 表 4 】

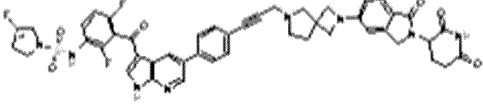
表 3. 本開示の例示的な二官能性化合物の¹H NMRデータ

親分子構造	実施例番号	IUPAC 名称	¹ H NMR 集計
	1	(3R)-N-(3-{5-[4-{2-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドリン-5-イル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル}オキシ)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル}-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド	¹ H NMR(400MHz、DMSO-d ₆) δ 12.93(s, 1H)、10.93(s, 1H)、 9.87(s, 1H)、8.66(d, J=2.2Hz、 1H)、8.55(s, 1H)、8.08(s, 1H)、7.66 ~7.57(m, 3H)、7.50(d, J=8.3Hz、 1H)、7.26(t, J=8.7Hz, 1H)、7.04~ 6.98(m, 2H)、6.55~6.45(m, 2H)、 5.36~5.23(m, 1H)、5.03(dd、 J=13.3、5.1Hz, 1H)、4.77(q、 J=6.7Hz, 1H)、4.31(d, J=17.0Hz、 1H)、4.19(d, J=16.9Hz, 1H)、4.02~ 3.95(m, 4H)、3.48~3.40(m, 3H)、 2.95~2.84(m, 3H)、2.58(d、 J=16.5Hz, 1H)、2.35~2.30(m、 3H)、2.09~1.92(m, 3H)、1.34~ 1.06(m, 1H)

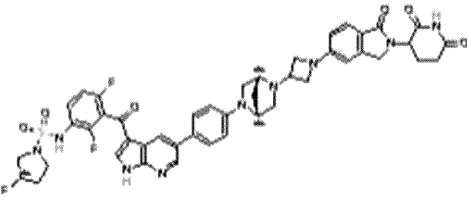
30

40

50

	4	<p>1H NMR(400MHz、DMSO-d₆、ppm) δ 13.05(s, 1H)、10.95(s, 1H)、 9.88(s, 1H)、8.76(s, 1H)、8.68(s, 1H)、8.16(s, 1H)、7.82(d, J=8.0Hz、2H)、7.68~7.60(m, 3H)、 7.52(d, J=8.4Hz、1H)、7.29~7.26(m, 1H)、6.61~6.46(m, 2H)、 5.32(d, J=53.2Hz、1H)、5.05(dd, J=13.3、5.1Hz、1H)、4.32(d, J=17.0Hz、1H)、4.19(d, J=17.0Hz、1H)、4.04~3.79(m, 5H)、3.54~3.38(m, 4H)、3.34~3.25(m, 1H)、 3.10(s, 1H)、2.99~2.83(m, 2H)、2.60~2.54(m, 2H)、2.42~2.30(m, 1H)、2.22~2.21(m, 2H)、2.17~2.05(m, 2H)、2.05~1.91(m, 2H)</p>
---	---	--

10

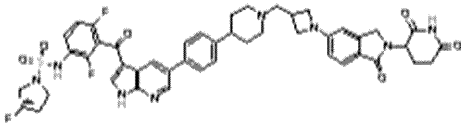
	5	<p>1H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ : 1.80~2.00(m, 4H) 2.00~2.18(m, 2H) 2.22~2.31(m, 1H) 2.53~2.60(m, 1H) 2.67~2.77(m, 1H) 2.83~2.94(m, 2H) 3.15(d, J=8.8Hz, 1H) 3.25~3.29(m, 2H) 3.44(s, 1H) 3.48(s, 1H) 3.54~3.61(m, 1H) 3.62~3.69(m, 2H) 3.70~3.78(m, 1H) 3.94~4.05(m, 2H) 4.08~4.19(m, 1H) 4.20~4.33(m, 1H) 4.45(s, 1H) 5.01(dd, J=13.2、5.2Hz, 1H) 5.20~5.40(m, 1H) 6.38~6.49(m, 2H) 6.73(d, J=8.8Hz, 2H) 7.23~7.32(m, 1H) 7.46(d, J=8.2Hz, 1H) 7.55(d, J=8.4Hz, 2H) 7.62(td, J=8.8、6.0Hz, 1H) 8.02~8.10(m, 1H) 8.12~8.15(m, 1H) 8.45~8.57(m, 1H) 8.63(t, J=1.83Hz, 1H) 9.76~9.97(m, 1H) 10.91(s, 1H) 12.84~12.96(m, 1H)</p>
---	---	---

20

30

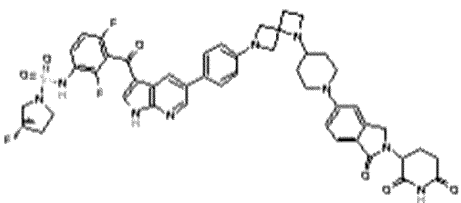
40

50

	7	<p>(3R)-N-[3-(5-{4-[1-(1-[2-(2,6-ジ オキソピペリジン-3-イル)-1-オ キソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソイン ドール-5-イル]アゼチジン-3-イ ル}メチル)ピペリジン-4-イル] フェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピ リジン-3-カルボニル)-2,4-ジフ ルオロフェニル]-3-フルオロピ ロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>HNMR(400MHz, DMSO-d6) δ 13.01(d, J=2.8Hz, 1H), 10.95(s, 1H), 9.86(s, 1H), 9.48(s, 1H), 8.72(d, J=2.0Hz, 1H), 8.63(s, 1H), 8.13(d, J=2.8Hz, 1H), 7.76(d, J=8.0Hz, 2H), 7.64(t, J=6.0, 9.2Hz, 1H), 7.54(d, J=8.4Hz, 1H), 7.42(d, J=8.4Hz, 2H), 7.29(t, J=8.4Hz, 1H), 6.63~ 6.45(m, 2H), 5.44~5.18(m, 1H), 5.05(d, J=5.2, 13.2Hz, 1H), 4.40~ 4.28(m, 1H), 4.26~4.09(m, 3H), 3.76(d, J=5.6Hz, 2H), 3.66~ 3.58(m, 3H), 3.46~3.22(m, 8H), 3.14(d, J=11.6Hz, 2H), 3.00~ 2.85(m, 2H), 2.60(d, J=16.8Hz, 1H), 2.44~2.35(m, 1H), 2.22~ 2.02(m, 4H), 1.97(t, J=11.6Hz, 3H)</p>
---	---	---	--

10

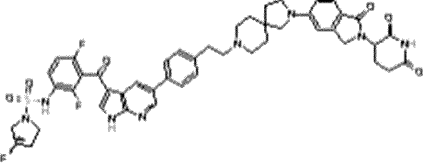
20

	9	<p>(3R)-N-(3-(5-[4-(1-(1-[2-(2,6-ジ オキソピペリジン-3-イル)-1-オ キソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソイン ドール-5-イル]ピペリジン-4-イ ル)-1,6-ジアザスピロ[3.3]ヘ プタン-6-イル]フェニル)-1H-ピ ロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニ ル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3- フルオロピロリジン-1-スルホ ンアミド</p>	<p>1H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ 12.90(s, 1H), 10.94(s, 1H), 9.86(s, 1H), 8.64(m, 1H), 8.51(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.63~7.58(m, 3H), 7.49(m, 1H), 7.28(m, 1H), 7.05~7.03(m, 2H), 6.59(m, 2H), 5.37~5.23(s, 1H), 5.04(m, 1H), 4.31(m, 1H), 4.23~4.14(m, 3H), 3.92(m, 2H), 3.75(m, 2H), 3.49(m, 1H), 3.40(s, 3H), 3.29(s, 1H), 3.09(s, 2H), 3.05~2.98(m, 3H), 2.95~2.83(m, 1H), 2.78(s, 1H), 2.58(m, 1H), 2.39(m, 1H), 2.37~2.30(m, 1H), 2.26~2.11(s, 2H), 2.06~1.96(m, 2H), 1.82(m, 2H), 1.40(m, 2H)</p>
---	---	--	---

30

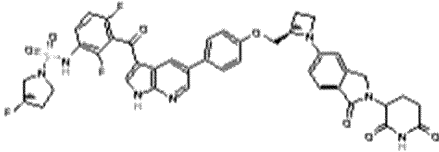
40

50

	10	<p>(3R)-N-(3-{5-[4-(2-{2-[2-(2,6-ジ オキソピペリジン-3-イル)-1-オ キソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソイン ドール-5-イル]-2,8-ジアザスピ ロ[4.5]デカン-8-イル}エチル)フ ェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジ ン-3-カルボニル}-2,4-ジフルオ ロフェニル}-3-フルオロピロリ ジン-1-スルホンアミド</p>	<p>1H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.96(s, 1H), 10.92(s, 1H), 9.84(s, 1H), 8.69(d, J=2.3Hz, 1H), 8.59(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.69 ~7.57(m, 3H), 7.48(d, J=8.4Hz, 1H), 7.39(d, J=7.9Hz, 2H), 7.25(t, J=8.7Hz, 1H), 6.64(s, 1H), 6.62(d, J=2.1Hz, 1H), 5.36(s, 1H), 5.22(s, 0H), 5.03(dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.30(d, J=16.7Hz, 1H), 4.18(d, J=16.7Hz, 1H), 3.43~ 3.34(m, 5H), 3.27(dd, J=9.8, 7.0Hz, 1H), 3.20(s, 2H), 2.97~ 2.79(m, 3H), 2.61(dd, J=28.0, 10.9Hz, 2H), 2.60(s, 3H), 2.35(dt, J=13.5, 6.5Hz, 1H), 2.10(s, 2H), 2.00~1.92(m, 1H), 1.88(t, J=6.9Hz, 2H), 1.61(d, J=6.5Hz, 4H)</p>
---	----	--	--

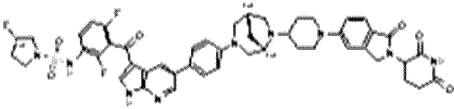
10

20

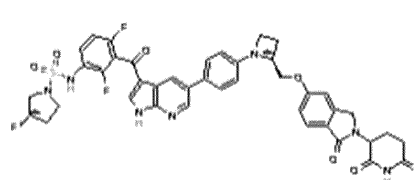
	15	<p>(3R)-N-(3-{5-[4-[(2R)-1-[2-(2,6- ジオキソピペリジン-3-イル)-1- オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソイ ンドール-5-イル]アゼチジン-2- イル]メトキシ}フェニル)-1H-ピ ロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニ ル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3- フルオロピロリジン-1-スルホ ンアミド</p>	<p>1H NMR(400MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 12.95(s, 1H), 10.95(s, 1H), 9.87(s, 1H), 8.67(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.70~7.63(m, 3H), 7.53(d, J=8.0Hz, 1H), 7.28(d, J=7.6Hz, 1H), 7.17(d, J=7.6Hz, 2H), 6.82~6.75(m, 2H), 5.32(d, J=12.9Hz, 1H), 5.05~ 5.01(m, 1H), 4.56(s, 1H), 4.43~ 4.29(m, 4H), 4.22~4.20(m, 1H), 4.08(s, 1H), 3.75(s, 1H), 3.51~ 3.38(m, 3H), 3.00~2.84(m, 1H), 2.70~2.56(m, 1H), 2.43~2.31(m, 2H), 2.22~2.05(m, 2H), 2.03~ 1.87(m, 2H)</p>
---	----	---	---

30

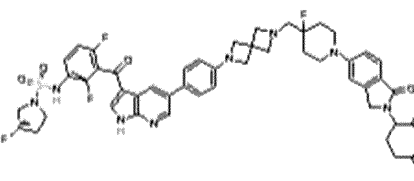
40

	16	<p>(3R)-N-(3-{5-[4-[(1S,5S)-6-{1-[2- (2,6-ジオキソピペリジン-3-イ ル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H- イソインドール-5-イル]ピペリ ジン-4-イル}-3,6-ジアザビシク ロ[3.2.1]オクタン-3-イル]フェ ニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジ ン-3-カルボニル}-2,4-ジフルオ ロフェニル}-3-フルオロピロリ ジン-1-スルホンアミド</p>	<p>1H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.88(s, 1H), 10.94(s, 1H), 9.82(s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.52(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.60~7.58(m, 3H), 7.50(d, J=8.7Hz, 1H), 7.22~ 7.06(m, 1H), 7.07(s, 2H), 6.98(d, J=8.6Hz, 2H), 5.32(d, J=32Hz, 1H), 5.04(dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.32~4.20(m, 2H), 3.87~3.76(m, 3H), 3.60~3.46(m, 3H), 3.39(s, 2H), 3.14(s, 1H), 3.03~2.83(m, 4H), 2.72~2.52(m, 4H), 2.37~ 2.06(m, 4H), 2.05~1.87(m, 5H), 1.67~1.53(m, 2H), 1.26~1.21(m, 2H)</p>
---	----	--	---

50

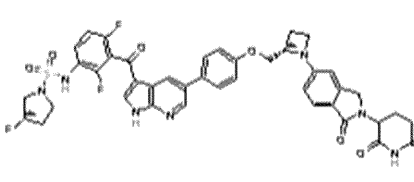
	17	<p>(3R)-N-[3-(5-{4-[(2S)-2-([2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]オキシ}メチル)アゼチジン-1-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm):12.89(s, 1H), 10.97(s, 1H), 9.86(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.52(s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.68~7.63(m, 4H), 7.24~7.17(m, 3H), 6.82(d, J=8.4Hz, 2H), 5.34(d, J=12.4Hz, 1H), 5.14~5.11(m, 1H), 4.47~4.39(m, 5H), 4.04~4.02(m, 1H), 3.72~3.71(m, 1H), 3.51(s, 1H), 3.49~3.26(m, 2H), 2.96~2.85(m, 1H), 2.61~2.60(m, 1H), 2.58~2.46(m, 7H), 2.37~2.35(m, 1H), 2.16~1.96(m, 2H)</p>
---	----	---	---

10

	19	<p>(3R)-N-[3-(5-{4-[6-([1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]-4-フルオロピペリジン-4-イル}メチル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ :1.63~1.80(m, 2H)1.81~1.90(m, 2H)1.91~2.01(m, 2H)2.02~2.18(m, 2H)2.34~2.44(m, 1H)2.52(s, 1H)2.54~2.58(m, 1H)2.58~2.66(m, 2H)2.68~2.74(m, 1H)2.82~2.98(m, 2H)3.12(t, J=11.2Hz, 3H)3.46(s, 4H)3.48(s, 2H)3.60~3.77(m, 3H)4.15~4.25(m, 1H)4.26~4.38(m, 1H)5.04(dd, J=13.2, 5.2Hz, 1H)5.20~5.41(m, 1H)6.56(d, J=8.8Hz, 2H)7.04~7.15(m, 2H)7.22~7.32(m, 1H)7.44~7.67(m, 4H)8.06(s, 1H)8.13(s, 1H)8.42~8.55(m, 1H)8.61(d, J=2.4Hz, 1H)10.81~11.14(m, 1H)12.72~13.06(m, 1H)</p>
--	----	--	---

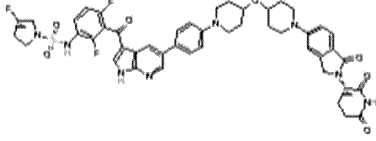
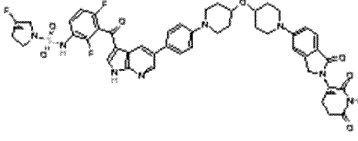
20

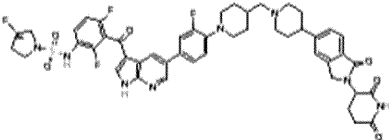
30

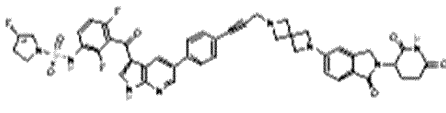
	23	<p>(3R)-N-[3-[5-(4-[(2S)-1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]アゼチジン-2-イル]メトキシ}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 12.96(s, 1H), 10.95(s, 1H), 9.87(s, 1H), 8.67(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.70(d, J=8.2Hz, 2H), 7.67~7.59(m, 1H), 7.53(d, J=8.2Hz, 1H), 7.28(t, J=8.7Hz, 1H), 7.17(d, J=8.3Hz, 2H), 6.82(d, J=5.2Hz, 1H), 6.74(t, J=7.1Hz, 1H), 5.30(d, J=53.2Hz, 1H), 5.05(dd, J=13.4, 5.2Hz, 1H), 4.55(s, 1H), 4.43~4.29(m, 3H), 4.22(d, J=17.2Hz, 1H), 4.14~4.01(m, 1H), 3.81~3.70(m, 1H), 3.53~3.41(m, 3H), 3.33~3.25(m, 1H), 2.98~2.80(m, 1H), 2.59(d, J=18.6Hz, 2H), 2.37(d, J=12.7Hz, 2H), 2.21~1.87(m, 3H)</p>
---	----	---	--

40

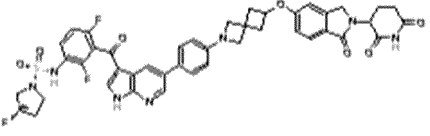
50

	34	<p>(3R)-N-{3-[5-(4-{4-[(1-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-4-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>1H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ 12.91(s, 1H), 10.96(s, 1H), 9.88(s, 1H), 8.65(m, 2H), 8.07(s, 1H), 7.68~7.45(m, 4H), 7.27(m, 1H), 7.08(m, 4H), 5.32(d, J=56Hz, 1H), 5.05(m, 1H), 4.33(m, 1H), 4.20(m, 1H), 3.70(m, 7H), 3.61(m, 3H), 3.10(m, 1H), 2.99(m, 5H), 2.59(m, 1H), 2.37(m, 1H), 2.07(m, 1H), 1.95(s, 5H), 1.59~1.50(m, 4H)</p>	10
	35	<p>(3R)-N-{3-[5-(4-{4-[(1-{2-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-4-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>1H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ 12.91(s, 1H), 10.96(s, 1H), 9.88(s, 1H), 8.65(m, 2H), 8.07(s, 1H), 7.68~7.45(m, 4H), 7.27(s, 1H), 7.08(s, 4H), 5.32(d, J=56.0, 1H), 5.05(m, 1H), 4.33~4.20(m, 2H), 3.70(m, 9H), 3.10(m, 8H), 2.59(m, 1H), 2.37(m, 1H), 2.07~1.95(s, 8H), 1.5(s, 4H)</p>	20

	36	<p>(3R)-N-[3-(5-{4-[4-({4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)ピペリジン-1-イル]-3-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>1H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ 12.97(s, 1H), 10.99(s, 1H), 9.82(s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.69~7.46(m, 5H), 7.42~7.40(m, 1H), 7.32~7.23(m, 1H), 7.17~7.14(m, 1H), 5.24(d, J=32.0Hz, 1H), 5.12~5.09(m, 1H), 4.43~4.30(m, 2H), 3.54~3.35(m, 5H), 3.34~3.24(m, 1H), 3.03~3.00(m, 2H), 2.99~2.85(m, 1H), 2.79~2.69(m, 4H), 2.69~2.56(m, 3H), 2.18~1.98(m, 5H), 1.82~1.71(m, 7H), 1.33~1.31(m, 2H)</p>	30
---	----	---	---	----

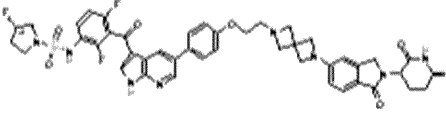
	42	<p>(3R)-N-(3-{5-[4-(3-{6-[2-(2,6-ジ オキソピペリジン-3-イル)-1-オ キソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソイン ドール-5-イル]-2,6-ジアザスピ ロ[3.3]ヘプタン-2-イル}プロプ 1-エン-1-イル}フェニル]-1H-ピ ロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニ ル}-2,4-ジフルオロフェニル)-3- フルオロピロリジン-1-スルホ ンアミド</p>	<p>1H NMR(400MHz、DMSO-d6) δ 13.03(s, 1H)、10.94(s, 1H)、 9.88(s, 1H)、8.75(m, 1H)、8.67(s, 1H)、8.15(s, 1H)、7.84~7.77(m, 2H)、7.69~7.58(m, 3H)、7.50(m, 1H)、7.29(m, 1H)、6.55~6.50(m, 2H)、5.37~5.24(s, 2H)、5.04(m, 1H)、4.31(m, 1H)、4.18(m, 1H)、 4.03(s, 4H)、3.51(m, 8H)、3.41(m, 2H)、3.29(m, 1H)、2.90(m, 1H)、 2.75~2.58(m, 1H)、2.43~2.34(m, 1H)、2.15~2.05(m, 2H)、1.96(m, 2H)</p>
---	----	---	---

10

	43	<p>(3R)-N-(3-{5-[4-(6-{2-(2,6-ジ オキソピペリジン-3-イル)-1-オ キソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソイン ドール-5-イル}オキシ)-2-アザ スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}フェ ニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン -3-カルボニル}-2,4-ジフルオロ フェニル)-3-フルオロピロリジ ン-1-スルホンアミド</p>	<p>1H NMR(300MHz、DMSO-d6、ppm) δ 12.91(s, 1H)、10.99(s, 1H)、 9.87(s, 1H)、8.63(s, 1H)、8.52(s, 1H)、8.07(s, 1H)、7.72~7.51(m, 4H)、7.28(t, J=8.6Hz, 1H)、7.10(s, 1H)、7.00(d, J=8.6Hz, 1H)、6.64~ 6.49(m, 2H)、5.30(d, J=53.1Hz, 1H)、5.08(d, J=13.3, 5.0Hz, 1H)、 4.82(d, J=6.4Hz, 1H)、4.41(d, J=17.1, 3.9Hz, 1H)、4.27(d, J=16.0Hz, 1H)、3.93(d, J=31.6, 4.1Hz, 4H)、3.49(s, 2H)、3.32~ 3.24(m, 1H)、2.99~2.77(m, 3H)、 2.70~2.56(m, 2H)、2.46~2.27(m, 3H)、2.22~1.87(m, 3H)</p>
--	----	---	---

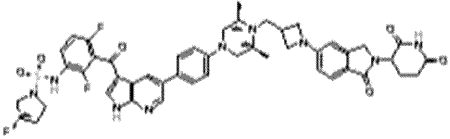
20

30

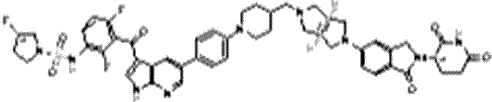
	50	<p>(3R)-N-(3-{5-[4-(2-{6-[2-(2,6-ジ オキソピペリジン-3-イル)-1-オ キソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソイン ドール-5-イル]-2,6-ジアザスピ ロ[3.3]ヘプタン-2-イル}エトキシ フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b] ピリジン-3-カルボニル}-2,4-ジ フルオロフェニル)-3-フルオロ ピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>1H NMR(400MHz、DMSO-d6) δ 12.95(s, 1H)、10.95(s, 1H)、 9.89(s, 1H)、8.67(m, 1H)、8.57(s, 1H)、8.10(s, 1H)、7.71~7.61(m, 3H)、7.64~7.58(m, 1H)、7.49(m, 1H)、7.27(m, 1H)、7.08(m, 2H)、 6.53~6.49(m, 2H)、5.37~5.24(s, 1H)、5.04(m, 1H)、4.31~4.18(m, 2H)、4.01(s, 6H)、3.54~3.44(m, 5H)、3.41(s, 2H)、3.32(s, 1H)、 2.91(m, 1H)、2.83(s, 2H)、2.58(m, 1H)、2.42~2.28(m, 1H)、2.11~ 2.07(m, 1H)、1.95(m, 1H)</p>
---	----	---	---

40

50

	53	<p>(3R)-N-[3-(5-{4-[(3R,5S)-4-({1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]アゼチジン-3-イル}メチル)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>HNMR(400MHz、DMSO-d6) δ =12.91(s, 1H)、11.02~10.84(m, 1H)、8.65(s, 1H)、8.53(s, 1H)、8.07(s, 1H)、7.60(d, J=8.4Hz、3H)、7.50(d, J=8.0Hz、1H)、7.26(t, J=8.8Hz、1H)、7.07(d, J=7.6Hz、2H)、6.58~6.42(m, 2H)、5.42~5.19(m, 1H)、5.03(d, J=8.8Hz、1H)、4.38~4.13(m, 2H)、4.04(s, 3H)、3.59(s, 2H)、3.04(s, 2H)、2.95(s, 2H)、2.68(s, 6H)、2.40~2.36(m, 2H)、2.09(d, J=15.2Hz、3H)、1.97(s, 3H)、1.24(s, 1H)、1.15(d, J=5.6Hz、6H)</p>
---	----	---	---

10

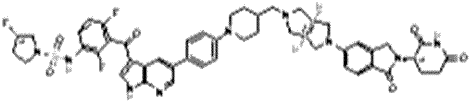
	57	<p>(3R)-N-(3-{5-[4-(4-[(3aR,6aS)-5-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}-オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2-イル}メチル}ピペリジン-1-イル]フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz、DMSO-d6) δ 12.90(s, 1H)、10.95(s, 1H)、9.86(s, 1H)、8.64(d, J=2.2Hz、1H)、8.52(s, 1H)、8.07(s, 1H)、7.68~7.54(m, 3H)、7.51(d, J=9.1Hz、1H)、7.32~7.23(m, 1H)、7.05(d, J=8.8Hz、2H)、6.73(d, J=6.9Hz、2H)、5.30(d, J=53.0Hz、1H)、5.05(dd, J=13.3、5.1Hz、1H)、4.33(d, J=16.8Hz、1H)、4.20(d, J=16.8Hz、1H)、3.77(d, J=12.0Hz、2H)、3.62~3.55(m, 2H)、3.48(d, J=2.3Hz、1H)、3.21~3.12(m, 2H)、3.01~2.84(m, 3H)、2.77~2.66(m, 2H)、2.59~2.56(m, 4H)、2.40~2.27(m, 3H)、2.09~2.06(m, 2H)、2.03~1.90(m, 2H)、1.81(d, J=12.5Hz、2H)、1.64(s, 1H)、1.32~1.11(m, 5H)</p>
---	----	--	--

20

30

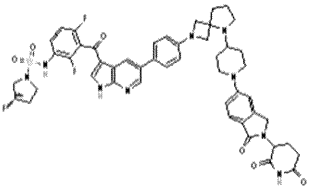
40

50

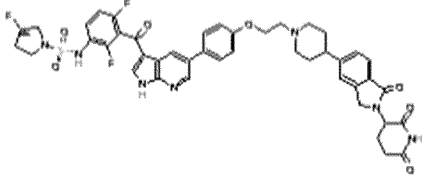
	58	<p>(3R)-N-(3-{5-[4-(4-{[(3aR,6aS)-5-{2-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}-オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2-イル}メチル}ピペリジン-1-イル)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル}-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.90(s, 1H), 10.95(s, 1H), 9.86(s, 1H), 8.64(d, J=2.2Hz, 1H), 8.52(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.68 ~7.54(m, 3H), 7.51(d, J=9.1Hz, 1H), 7.32~7.23(m, 1H), 7.05(d, J=8.8Hz, 2H), 6.73(d, J=6.9Hz, J=8.8Hz, 2H), 6.73(d, J=6.9Hz, 2H), 5.30(d, J=53.0Hz, 1H), 5.05(dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.33(d, J=16.8Hz, 1H), 4.20(d, J=16.8Hz, 1H), 3.77(d, J=12.0Hz, 2H), 3.62~3.55(m, 2H), 3.48(s, 1H), 3.21~3.12(m, 2H), 3.01~ 2.84(m, 3H), 2.77~2.66(m, 2H), 2.59~2.57(m, 4H), 2.40~2.27(m, 3H), 2.09~2.06(m, 2H), 2.03~ 1.90(m, 2H), 1.81~1.78(m, 2H), 1.64(s, 1H), 1.32~1.11(m, 5H)</p>
---	----	---	---

10

20

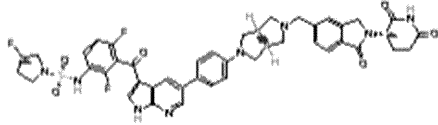
	66	<p>(3R)-N-(3-{5-[4-(5-{1-[2-(2,6-ジ オキソピペリジン-3-イル)-1-オ キソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソイン ドール-5-イル]ピペリジン-4-イ ル}-2,5-ジアザスピロ[3.4]オク タン-2-イル)フェニル]-1H-ピロ ロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニ ル}-2,4-ジフルオロフェニル)-3- フルオロピロリジン-1-スルホ ンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.90(s, 1H), 10.95(s, 1H), 9.86(s, 1H), 8.63~8.51(m, 2H), 8.07(s, 1H), 7.64~7.48(m, 4H), 7.27(m, 1H), 7.05(m, 2H), 6.63(m, 2H), 5.36~5.23(m, 1H), 5.03(m, 1H), 4.33~4.16(m, 2H), 3.90~3.79(m, 5H), 3.48(m, 1H), 3.29(m, 1H), 3.15~3.10(m, 1H), 2.90~2.80(m, 4H), 2.60~2.50(m, 7H), 2.38~2.25(m, 1H), 2.18~ 1.96(m, 4H), 1.69(m, 5H)</p>
---	----	--	--

30

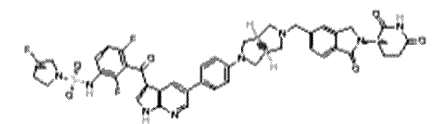
	69	<p>(3R)-N-(3-{5-[4-(2-{4-[2-(2,6-ジ オキソピペリジン-3-イル)-1-オ キソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソイン ドール-5-イル]ピペリジン-1-イ ル}エトキシ)フェニル]-1H-ピロ ロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニ ル}-2,4-ジフルオロフェニル)-3- フルオロピロリジン-1-スルホ ンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.95(s, 1H), 10.99(s, 1H), 9.86(s, 1H), 8.68~8.58(s, 2H), 8.11(s, 1H), 7.70~7.58(m, 4H), 7.51(s, 1H), 7.42(m, 1H), 7.32~ 7.23(m, 1H), 7.16~7.09(m, 2H), 5.37~5.24(s, 1H), 5.11(m, 1H), 4.43(m, 1H), 4.29~4.21(m, 3H), 3.49~3.35(m, 3H), 3.14(m, 2H), 2.92~2.83(m, 3H), 2.72~2.61(m, 2H), 2.40(m, 1H), 2.25(s, 2H), 2.14~2.05(m, 2H), 2.04~1.91(m, 2H), 1.82~1.69(m, 4H)</p>
---	----	---	---

40

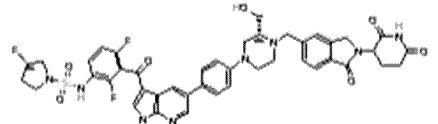
50

	76		<p>1H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ</p> <p>12.89(s, 1H), 10.98(s, 1H), 9.86(s, 1H), 8.65~8.64(m, 2H), 8.07(s, 1H), 7.68~7.45(m, 6H), 7.29~7.25(m, 1H), 6.80~6.77(d, J=8.4Hz, 2H), 5.36~5.23(m, 1H), 5.13~5.08(m, 1H), 4.46~4.28(m, 2H), 3.71(s, 2H), 3.48~3.37(m, 5H), 3.31~3.28(m, 2H), 3.15~3.13(m, 2H), 2.94~2.80(m, 3H), 2.69~2.51(m, 3H), 2.38~2.21(m, 1H), 2.12~1.91(m, 4H)</p>
---	----	--	--

10

	77		<p>1H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ</p> <p>12.89(s, 1H), 10.98(s, 1H), 9.86(s, 1H), 8.65~8.64(m, 2H), 8.07(s, 1H), 7.68~7.45(m, 6H), 7.30~7.25(m, 1H), 6.80~6.78(d, J=8.0Hz, 2H), 5.36~5.23(m, 1H), 5.13~5.08(m, 1H), 4.46~4.28(m, 2H), 3.72(s, 2H), 3.48~3.38(m, 5H), 3.31~3.28(m, 3H), 3.16~3.13(m, 2H), 2.94~2.80(m, 3H), 2.69~2.51(m, 3H), 2.38~2.21(m, 1H), 2.12~1.91(m, 3H)</p>
---	----	--	--

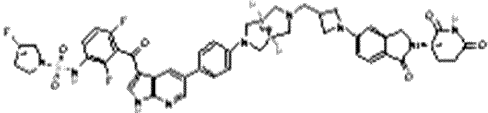
20

	78		<p>1H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ</p> <p>12.89(s, 1H), 10.98(s, 1H), 9.86(s, 1H), 8.65~8.64(m, 2H), 8.07(s, 1H), 7.68~7.45(m, 6H), 7.30~7.25(m, 1H), 6.80~6.78(d, J=8.0Hz, 2H), 5.36~5.23(m, 1H), 5.13~5.08(m, 1H), 4.46~4.28(m, 2H), 3.72(s, 2H), 3.48~3.38(m, 5H), 3.31~3.28(m, 3H), 3.16~3.13(m, 2H), 2.94~2.80(m, 3H), 2.69~2.51(m, 3H), 2.38~2.21(m, 1H), 2.12~1.91(m, 3H)</p>
---	----	--	--

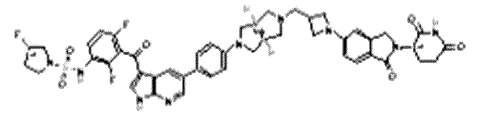
30

40

50

	85	<p>(3R)-N-[3-(5-{4-[(3aR,6aS)-5-[(1-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}アゼチジン-3-イル)メチル]-オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.89(s, 1H), 10.93(s, 1H), 9.85(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.52(s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.68~7.55(m, 3H), 7.47(d, J=8.4Hz, 1H), 7.32~7.23(m, 1H), 6.79(d, J=8.6Hz, 2H), 6.53~6.41(m, 2H), 5.30(d, J=52.0Hz, 1H), 5.05~5.01(m, 1H), 4.29(d, J=16.6Hz, 1H), 4.16(d, J=16.6Hz, 1H), 4.07~3.98(m, 2H), 3.63~3.43(m, 8H), 3.31~3.24(m, 1H), 3.14~3.13(m, 2H), 2.98~2.82(m, 4H), 2.77~2.58(m, 5H), 2.41~2.27(m, 1H), 2.20~2.05(m, 1H), 2.05~1.88(m, 2H), 1.24(s, 1H)</p>
---	----	---	--

10

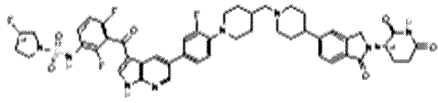
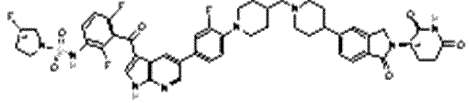
	86	<p>(3R)-N-[3-(5-{4-[(3aR,6aS)-5-[(1-{2-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}アゼチジン-3-イル)メチル]-オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.89(s, 1H), 10.93(s, 1H), 9.85(s, 1H), 8.64(d, J=2.4Hz, 1H), 8.52(s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.68~7.55(m, 3H), 7.47(d, J=8.4Hz, 1H), 7.32~7.23(m, 1H), 6.79(d, J=8.4Hz, 2H), 6.53~6.41(m, 2H), 5.30(d, J=52.0Hz, 1H), 5.05~5.02(m, 1H), 4.29(d, J=16.6Hz, 1H), 4.16(d, J=16.6Hz, 1H), 4.07~3.98(m, 2H), 3.63~3.43(m, 8H), 3.31~3.24(m, 1H), 3.15~3.13(m, 2H), 2.98~2.82(m, 4H), 2.77~2.58(m, 5H), 2.41~2.27(m, 1H), 2.20~2.05(m, 1H), 2.05~1.88(m, 2H), 1.24(s, 1H)</p>
---	----	---	---

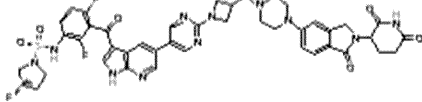
20

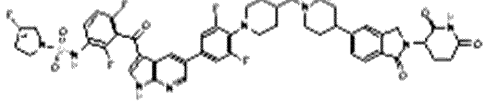
30

40

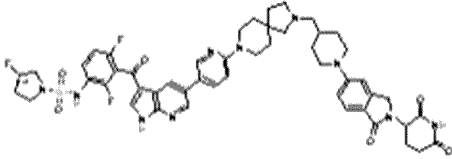
50

	87	<p>(3R)-N-[3-[5-(4-{4-[(2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]ピペリジン-1-イル]-3-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.98(s, 1H), 11.00(s, 1H), 9.82(b, 1H), 8.71(s, 1H), 8.60(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.70~7.51(m, 6H), 7.44~7.42(m, 1H), 7.21~7.19(m, 1H), 5.24(d, J=32.0Hz, 1H), 5.10~5.09(m, 1H), 4.44~4.30(m, 2H), 3.52~3.398(m, 8H), 2.93~2.63(m, 7H), 2.38~2.32(m, 2H), 2.22~1.71(m, 11H), 1.33~1.31(m, 2H)</p>	10
	88	<p>(3R)-N-[3-[5-(4-{4-[(2-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]ピペリジン-1-イル]-3-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.98(s, 1H), 11.00(s, 1H), 9.82(b, 1H), 8.70(s, 1H), 8.60(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.70~7.51(m, 6H), 7.44~7.42(m, 1H), 7.21~7.19(m, 1H), 5.24(d, J=32.0Hz, 1H), 5.10~5.09(m, 1H), 4.44~4.30(m, 2H), 3.52~3.398(m, 10H), 2.93~2.63(m, 6H), 2.38~2.32(m, 2H), 2.22~1.71(m, 10H), 1.33~1.31(m, 2H)</p>	20

	91	<p>(3R)-N-[3-(5-{2-[3-({4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペラジン-1-イル)メチル]アゼチジン-1-イル}ピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.99(s, 1H), 10.95(s, 1H), 8.74(s, 2H), 8.65(d, J=2.0Hz, 1H), 8.55(s, 1H), 8.16(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.63(dt, J=6.0, 8.8Hz, 1H), 7.53(d, J=8.8Hz, 1H), 7.27(t, J=8.8Hz, 1H), 7.11~7.05(m, 2H), 5.48~5.20(m, 1H), 5.06(dd, J=5.2, 13.2Hz, 1H), 4.40~4.30(m, 1H), 4.27~4.17(m, 3H), 3.80(dd, J=5.6, 8.8Hz, 2H), 3.49(s, 2H), 3.39(d, J=11.2Hz, 5H), 3.07~2.99(m, 1H), 2.97~2.86(m, 1H), 2.71~2.66(m, 2H), 2.61(s, 1H), 2.57(s, 5H), 2.39(dt, J=4.4, 13.2Hz, 2H), 2.29~2.02(m, 2H), 2.01~1.95(m, 1H)</p>	30
---	----	--	---	----

	94	<p>(3R)-N-[3-(5-{4-[4-(1-[2-(2,6-ジ オキソピペリジン-3-イル)-1-オ キソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソイン ドール-5-イル]ピペリジン-1-イ ル}メチル)ピペリジン-1-イル]- 3,5-ジフルオロフェニル}-1H-ピ ロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニ ル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3- フルオロピロリジン-1-スルホ ンアミド</p>	<p>1H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ 12.97(s, 1H), 10.99(s, 1H), 9.82(s, 1H), 8.73(s, 1H), 8.72(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.67~7.64(m, 2H), 7.22~7.47(m, 4H), 7.43~ 7.41(m, 1H), 5.24(d, J=32.0Hz, 1H), 5.12~5.09(m, 1H), 4.43~ 4.30(m, 2H), 3.41~3.35(m, 3H), 3.26~3.04(m, 3H), 2.99~2.85(m, 1H), 2.79~2.69(m, 2H), 2.51~ 2.25(m, 4H), 2.18~1.98(m, 5H), 1.82~1.71(m, 6H), 1.33~1.27(m, 6H)</p>
---	----	--	---

10

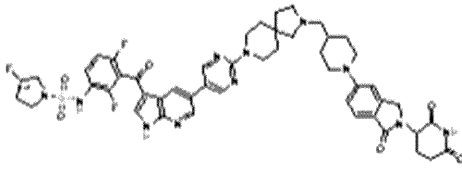
	95	<p>(3R)-N-[3-(5-{6-[2-(1-[2-(2,6-ジ オキソピペリジン-3-イル)-1-オ キソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソイン ドール-5-イル]ピペリジン-4-イ ル}メチル)-2,8-ジアザスピロ [4.5]デカン-8-イル]ピリジン-3- イル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジ ン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオ ロフェニル]-3-フルオロピロリ ジン-1-スルホンアミド</p>	<p>1H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ 12.94(s, 1H), 10.95(s, 1H), 9.85(s, 1H), 8.66(s, 1H), 8.61~ 8.41(m, 2H), 8.09(s, 1H), 7.91(dd, J=8.8, 2.6Hz, 1H), 7.71~ 7.60(m, 1H), 7.50(d, J=8.9Hz, 1H), 7.26(td, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 7.12~6.93(m, 3H), 5.39~5.18(m, 1H), 5.05(dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.32(d, J=16.8Hz, 1H), 4.20(d, J=16.8Hz, 1H), 3.88(d, J=12.9Hz, 2H), 3.65(dd, J=13.3, 6.0Hz, 2H), 3.58~3.46(m, 4H), 3.43~3.38(m, 2H), 3.29~3.24(m, 1H), 2.97~2.76(m, 3H), 2.70~ 2.55(m, 3H), 2.45(s, 2H), 2.40~ 2.27(m, 3H), 2.17~2.05(m, 1H), 2.03~1.93(m, 1H), 1.82(d, J=12.0Hz, 2H), 1.75~1.49(m, 7H), 1.27~1.13(m, 2H)</p>
---	----	---	---

20

30

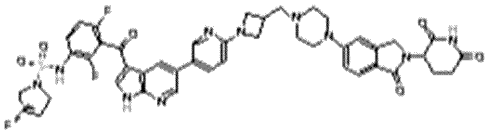
40

50

	96	<p>(3R)-N-[3-(5-{2-[2-(1-[2-(2,6-ジ オキソピペリジン-3-イル)-1-オ キソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソイン ドール-5-イル]ピペリジン-4-イ ル}メチル)-2,8-ジアザスピロ [4.5]デカン-8-イル]ピリミジン- 5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジ ン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオ ロフェニル]-3-フルオロピロリ ジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.98(s, 1H), 10.95(s, 1H), 9.84(s, 1H), 8.79~8.63(m, 3H), 8.55(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.63(td, J=9.0, 5.9Hz, 1H), 7.57~7.46(m, 1H), 7.26(td, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 7.05(d, J=7.8Hz, 2H), 5.45~ 5.16(m, 1H), 5.05(dd, J=13.2, 5.1Hz, 1H), 4.32(d, J=16.9Hz, 1H), 4.20(d, J=16.8Hz, 1H), 3.89(dd, J=12.9, 5.8Hz, 4H), 3.76(q, J=7.4, 6.2Hz, 2H), 3.54~ 3.47(m, 1H), 3.44~3.37(m, 2H), 3.28(d, J=9.8Hz, 1H), 2.99~ 2.74(m, 3H), 2.71~2.56(m, 3H), 2.47(s, 1H), 2.44~2.35(m, 1H), 2.35~2.29(m, 2H), 2.18~2.05(m, 2H), 1.97(tt, J=8.0, 3.7Hz, 2H), 1.82(d, J=12.6Hz, 2H), 1.68(t, J=6.8Hz, 3H), 1.62~1.48(m, 3H), 1.32~1.12(m, 2H)</p>
---	----	--	--

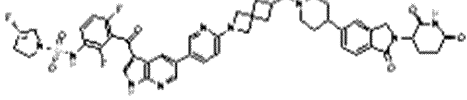
10

20

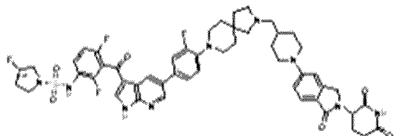
	101	<p>(3R)-N-[3-(5-{6-[3-(4-[2-(2,6-ジ オキソピペリジン-3-イル)-1-オ キソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソイン ドール-5-イル]ピペラジン-1-イ ル}メチル)アゼチジン-1-イル] ピリジン-3-イル)-1H-ピロロ [2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)- 2,4-ジフルオロフェニル]-3-フル オロピロリジン-1-スルホンア ミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.96(s, 1H), 10.96(s, 1H), 9.86(s, 1H), 8.65(d, J=2.0Hz, 1H), 8.52(s, 1H), 8.45(d, J=2.0Hz, 1H), 8.14(s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.93(dd, J=2.4, 8.8Hz, 1H), 7.63(dt, J=6.0, 9.2Hz, 1H), 7.56(d, J=8.4Hz, 1H), 7.28(t, J=8.0Hz, 1H), 7.15~7.04(m, 2H), 6.54(d, J=8.8Hz, 1H), 5.48~ 5.17(m, 1H), 5.06(dd, J=5.2, 13.2Hz, 1H), 4.41~4.30(m, 1H), 4.27~4.20(m, 1H), 4.16(t, J=8.0Hz, 2H), 3.74(s, 2H), 3.49(s, 2H), 3.41(s, 4H), 3.30~3.24(m, 4H), 3.09(s, 2H), 2.98~2.86(m, 1H), 2.85~2.71(m, 2H), 2.60(d, J=16.4Hz, 2H), 2.46~2.36(m, 1H), 2.19~1.93(m, 3H)</p>
---	-----	---	--

30

40

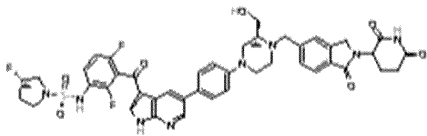
	103	<p>(3R)-N-[3-(5-{6-[6-({4-[2-(2,6-ジ オキソピペリジン-3-イル)-1-オ キソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソイン ドール-5-イル]ピペリジン-1-イ ル}メチル)-2-アザスピロ[3.3]ヘ プタン-2-イル]ピリジン-3-イ ル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン- 3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフ ェニル]-3-フルオロピロリジン- 1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 12.91(s, 1H), 10.99(s, 1H), 9.86(s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.51(s, 1H), 8.42(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.91(d, J=2.4Hz, 1H), 7.68~ 7.58(m, 2H), 7.49(s, 1H), 7.40(d, J=8.8Hz, 1H), 7.27~7.25(m, 1H), 7.11(d, J=8.7Hz, 2H), 6.49(d, J=12.4Hz, 1H), 5.29(s, 1H), 5.14~ 4.08(m, 1H), 4.46~4.25(m, 2H), 3.52(s, 1H), 3.36(s, 2H), 4.04(s, 2H), 3.91(s, 2H), 3.49~3.33(m, 4H), 3.05~2.82(m, 4H), 2.69~ 2.61(m, 2H), 2.43~2.32(m, 4H), 2.19~2.09(m, 4H), 2.01~ 2.1.91(m, 4H), 1.81~1.67(m, 4H), 1.23(s, 1H)</p>
---	-----	--	--

10

	104	<p>(3R)-N-[3-(5-{4-[2-({1-[2-(2,6-ジ オキソピペリジン-3-イル)-1-オ キソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソイン ドール-5-イル]ピペリジン-4-イ ル}メチル)-2,8-ジアザスピロ [4.5]デカン-8-イル]ピリジン-3- イル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジ ン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオ ロフェニル]-3-フルオロピロリ ジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.98(s, 1H), 10.95(s, 1H), 9.63(s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.67~7.53(m, 2H), 7.53~7.46(m, 2H), 7.32~ 7.12(m, 2H), 7.05(d, J=7.8Hz, 2H), 5.41~5.17(m, 1H), 5.05~ 5.02(m, 1H), 4.32(d, J=16.6Hz, 1H), 4.20(d, J=16.6Hz, 1H), 3.88~ 3.86(m, 2H), 3.52~3.38(m, 3H), 3.25~3.23(m, 4H), 2.97~2.75(m, 3H), 2.64~2.54(m, 3H), 2.45~ 2.42(m, 2H), 2.41~2.26(m, 3H), 2.16~2.05(m, 2H), 1.97~1.96(m, 1H), 1.86~1.77(m, 2H), 1.77~ 1.61(m, 7H), 1.29~1.13(m, 3H)</p>
---	-----	--	--

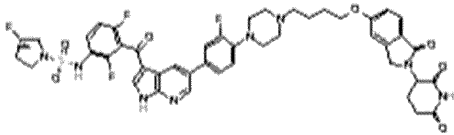
20

30

	112	<p>(3R)-N-[3-(5-{4-[(3S)-4-{[2-(2,6- ジオキソピペリジン-3-イル)-1- オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソイ ンドール-5-イル]メチル}-3-(ヒ ドロキシメチル)ピペラジン-1- イル]フェニル}-1H-ピロロ[2,3- b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4- ジフルオロフェニル]-3-フルオ ロピロリジン-1-スルホンアミ ド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.89(s, 1H), 10.98(s, 1H), 9.86(s, 1H), 8.65~8.64(m, 2H), 8.07(s, 1H), 7.68~7.45(m, 6H), 7.30~7.25(m, 1H), 6.80~6.78(d, J=8.0Hz, 2H), 5.36~5.23(m, 1H), 5.13~5.08(m, 1H), 4.46~4.28(m, 2H), 3.72(s, 2H), 3.48~3.38(m, 5H), 3.31~3.28(m, 3H), 3.16~ 3.13(m, 2H), 2.94~2.80(m, 3H), 2.69~2.51(m, 3H), 2.38~2.21(m, 1H), 2.12~1.91(m, 3H)</p>
---	-----	---	--

40

50

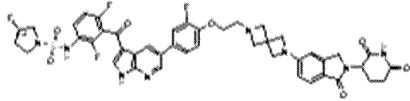
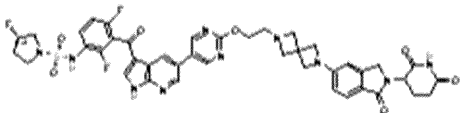
	113	<p>(3R)-N-[3-(5-{4-[4-(4-{[2-(2,6-ジ オキソピペリジン-3-イル)-1-オ キソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソイン ドール-5-イル]オキシ}ブチル) ピペラジン-1-イル]-3-フルオロ フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピ リジン-3-カルボニル]-2,4-ジフ ルオロフェニル]-3-フルオロピ ロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>1H NMR: (400MHz、DMSO-d₆、 ppm) δ 12.98(br, 1H)、10.97(br, 1H)、8.70(s, 1H)、8.59(s, 1H)、 8.11(s, 1H)、7.64~7.49(m, 4H)、 7.29~7.27(t, J=8.4Hz, 1H)、7.18~ 7.13(m, 2H)、7.08~7.05(d, J=10.4Hz, 1H)、5.36~5.23(m, 1H)、5.10~5.05(m, 1H)、4.41~ 4.37(d, J=17.2Hz, 1H)、4.29~ 4.25(d, J=17.2Hz, 1H)、4.13~ 4.09(m, 2H)、3.48(s, 1H)、3.40~ 3.39(m, 2H)、3.28~3.26(m, 1H)、 3.10(s, 4H)、2.94~2.87(m, 1H)、 2.61~2.56(m, 5H)、2.46~2.33(m, 3H)、2.11~2.07(m, 2H)、1.99~ 1.96(m, 2H)、1.82~1.78(m, 2H)、 1.66~1.65(m, 2H)</p>
---	-----	--	---

10

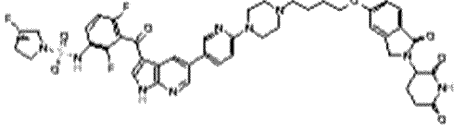
20

30

40

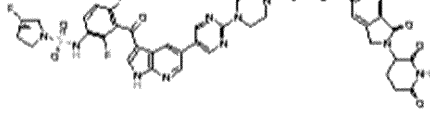
	114	<p>(3R)-N-(3-{5-[4-(2-{6-[2-(2,6-ジ オキソピペリジン-3-イル)-1-オ キソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソイン ドール-5-イル]-2,6-ジアザスピ ロ[3.3]ヘプタン-2-イル}エトキ シ)-3-フルオロフェニル]-1H-ピ ロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニ ル]-2,4-ジフルオロフェニル)-3- フルオロピロリジン-1-スルホ ンアミド</p>	<p>1H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ 12.97(s, 1H)、10.94(s, 1H)、 9.87(s, 1H)、8.70~8.60(s, 2H)、 8.12(s, 1H)、7.72~7.58(m, 2H)、 7.51(m, 2H)、7.35~7.23(m, 2H)、 6.53~6.49(m, 2H)、5.37~5.24(s, 1H)、5.04(m, 1H)、4.31~4.12(m, 5H)、4.01(s, 4H)、3.50(m, 5H)、 3.40(m, 3H)、2.89(m, 3H)、 2.59(m, 1H)、2.39(m, 1H)、2.12(s, 1H)、2.08~1.97(m, 1H)</p>
	117	<p>(3R)-N-(3-{5-[2-(2-{6-[2-(2,6-ジ オキソピペリジン-3-イル)-1-オ キソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソイン ドール-5-イル]-2,6-ジアザスピ ロ[3.3]ヘプタン-2-イル}エトキ シ)ピリミジン-5-イル]-1H-ピロ ロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニ ル]-2,4-ジフルオロフェニル)-3- フルオロピロリジン-1-スルホ ンアミド</p>	<p>1H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ 13.06(s, 1H)、10.94(s, 1H)、 9.88(s, 1H)、9.01(m, 2H)、8.74~ 8.69(s, 2H)、8.16(s, 1H)、7.63(m, 1H)、7.49(m, 1H)、7.28(m, 1H)、 6.53~6.49(m, 2H)、5.38~5.24(m, 1H)、5.03(m, 1H)、4.37~4.31(m, 3H)、4.18(m, 1H)、4.01(s, 4H)、 3.65~3.53(m, 5H)、3.53~3.47(m, 3H)、3.29(m, 1H)、2.91(m, 3H)、 2.58(m, 1H)、2.41~2.30(m, 1H)、 2.15~2.06(m, 1H)、1.96(m, 1H)</p>

50

	120	<p>(3R)-N-[3-(5-{6-[4-(4-{[2-(2,6-ジ オキソピペリジン-3-イル)-1-オ キソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソイン ドール-5-イル]オキシ}ブチル) ピペラジン-1-イル]-3-イル]-1H- ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボ ニル)-2,4-ジフルオロフェニル]- 3-フルオロピロリジン-1-スルホ ンアミド</p>	<p>¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 12.96(br, 1H), 10.97(br, 1H), 9.87(br, 1H), 8.66(s, 1H), 8.53~8.48(m, 2H), 8.09(s, 1H), 7.94~7.92(d, J=8.4Hz, 1H), 7.64~7.62(m, 2H), 7.29~7.25(m, 1H), 7.18(s, 1H), 7.07~7.05(d, J=8.4Hz, 1H), 6.97~6.95(d, J=8.8Hz, 1H), 5.36~5.23(m, 1H), 5.10~5.05(m, 1H), 4.41~4.37(d, J=17.2Hz, 1H), 4.29~4.24(d, J=17.2Hz, 1H), 4.12~4.09(m, 2H), 3.56~3.53(m, 4H), 3.50(s, 2H), 3.48~3.40(m, 4H), 2.91~2.88(m, 1H), 2.61~2.56(m, 1H), 2.43~2.36(m, 4H), 2.11~2.07(m, 2H), 1.99~1.96(m, 2H), 1.82~1.78(m, 2H), 1.66~1.63(m, 2H)</p>
---	-----	--	---

10

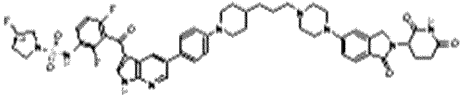
20

	121	<p>(3R)-N-[3-(5-{2-[4-(4-{[2-(2,6-ジ オキソピペリジン-3-イル)-1-オ キソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソイン ドール-5-イル]オキシ}ブチル) ピペラジン-1-イル]ピリミジン- 5-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジ ン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオ ロフェニル]-3-フルオロピロリ ジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 12.99(br, 1H), 10.97(br, 1H), 9.87(br, 1H), 8.76(s, 2H), 8.66(s, 1H), 8.56(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.64~7.62(m, 2H), 7.27~7.25(m, 1H), 7.18(s, 1H), 7.08~7.06(d, J=8Hz, 1H), 5.36~5.24(m, 1H), 5.10~5.05(m, 1H), 4.41~4.37(d, J=17.2Hz, 1H), 4.29~4.25(d, J=17.2Hz, 1H), 4.13~4.10(m, 2H), 3.81(m, 4H), 3.48(s, 1H), 3.42~3.40(m, 2H), 3.29~3.28(m, 3H), 2.95~2.86(m, 1H), 2.61~2.58(m, 1H), 2.43~2.33(m, 4H), 2.12~2.08(m, 2H), 2.00~1.97(m, 2H), 1.84~1.80(m, 2H), 1.68~1.64(m, 2H)</p>
---	-----	---	--

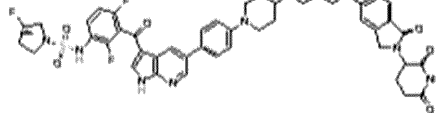
30

40

50

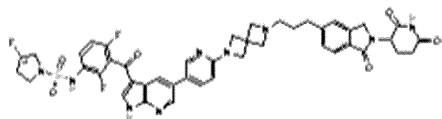
	135	<p>(3R)-N-[3-(5-{4-[4-(3-{4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペラジン-1-イル]プロピル]ピペリジン-1-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.90(s, 1H), 10.94(s, 1H), 9.85(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.59~7.51(m, 4H), 7.26(s, 1H), 7.07(s, 4H), 5.30(d, J=13.2Hz, 1H), 5.096~5.03(m, 1H), 4.35~4.18(q, 2H), 3.77~3.76(m, 2H), 3.77~3.39(s, 4H), 2.89~2.86(m, 1H), 2.73~2.70(m, 2H), 2.68~2.60(m, 4H), 2.59~2.50(m, 4H), 2.33~2.20(m, 3H), 2.11~1.96(m, 4H), 1.79~1.76(m, 2H), 1.52~1.43(m, 3H), 1.26~1.24(m, 4H)</p>
---	-----	---	---

10

	139	<p>(3R)-N-[3-(5-{4-[4-(3-{2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]オキシ]プロポキシ]ピペリジン-1-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.91(s, 1H), 10.97(s, 1H), 9.86(s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.64~7.56(m, 4H), 7.27~7.24(m, 1H), 7.19(s, 1H), 7.08~7.04(m, 3H), 5.40~5.23(d, J=53.8Hz, 1H), 5.19~5.03(m, 1H), 4.36~4.29(q, 2H), 4.17~4.14(m, 2H), 3.65~3.62(m, 6H), 3.34~3.31(m, 2H), 3.08~2.97(m, 3H), 2.51~2.50(m, 1H), 2.33~2.30(m, 1H), 2.20~2.02(m, 2H), 2.01~1.98(m, 6H), 1.66~1.62(m, 2H)</p>
--	-----	--	--

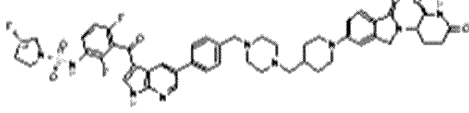
20

30

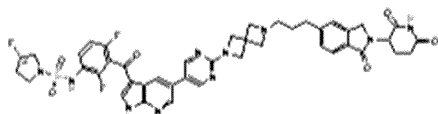
	141	<p>(3R)-N-(3-{5-[6-(6-{3-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル]ピリジン-3-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル}-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.98(s, 1H), 10.97(s, 1H), 9.85(b, 1H), 8.62(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.43(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.90(d, J=8.8Hz, 1H), 7.65~7.63(m, 2H), 7.44(s, 1H), 7.26(d, J=7.6Hz, 1H), 7.25~7.23(m, 1H), 6.51(d, J=8.8Hz, 1H), 5.30(d, J=13.2Hz, 1H), 5.06~5.03(m, 1H), 4.45~4.28(q, 2H), 4.07(s, 4H), 3.50(s, 1H), 3.47~3.45(m, 6H), 2.91~2.88(m, 1H), 2.70~2.67(m, 2H), 2.62~2.58(m, 1H), 2.44~2.35(m, 3H), 2.11~1.99(m, 3H), 1.65~1.62(m, 2H), 1.23(s, 1H)</p>
---	-----	--	---

40

50

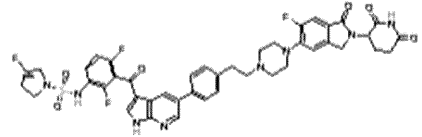
	146	<p>(3R)-N-{3-[5-(4-{[4-({1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-4-イル}メチル)ピペラジン-1-イル}メチル)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>1H NMR(400MHz, DMSO-d6, ppm): δ 12.97(s, 1H), 10.93(s, 1H), 9.84(s, 1H), 8.72(s, 1H), 8.61(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.75~7.58(m, 3H), 7.47(dd, J=20.4, 8.3Hz, 3H), 7.27(td, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 7.04(d, J=7.7Hz, 2H), 5.44~5.18(m, 1H), 5.04(dd, J=13.2, 5.1Hz, 1H), 4.38~4.13(m, 2H), 3.86(d, J=12.5Hz, 2H), 3.62~3.45(m, 3H), 3.43~3.35(m, 3H), 3.02~2.75(m, 3H), 2.72~2.53(m, 2H), 2.48~2.29(m, 7H), 2.17~2.05(m, 3H), 1.97~1.96(m, 2H), 1.79~1.76(m, 3H), 1.30~1.05(m, 3H)</p>
---	-----	---	---

10

	147	<p>(3R)-N-(3-{5-[2-(6-{3-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)ピリミジン-5-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル}-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>1H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ 13.00(s, 1H), 10.98(s, 1H), 8.74(s, 2H), 8.64(s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.67~7.61(m, 2H), 7.37(s, 1H), 7.26(d, J=8.4Hz, 1H), 7.25~7.23(m, 1H), 5.30(d, J=13.2Hz, 1H), 5.06~5.03(m, 1H), 4.45~4.28(q, 2H), 4.07(s, 4H), 3.47~3.45(m, 8H), 2.96~2.92(m, 1H), 2.70~2.67(m, 3H), 2.40~2.38(m, 3H), 2.22~1.99(m, 3H), 1.65~1.62(m, 2H), 1.23~1.21(m, 1H)</p>
---	-----	---	---

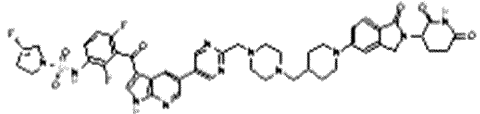
20

30

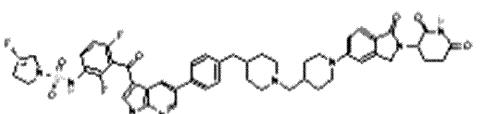
	152	<p>(3R)-N-(3-{5-[4-(2-{4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペラジン-1-イル}エチル)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル}-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>1H NMR(400MHz, DMSO-d6, ppm): δ 12.98(s, 1H), 10.97(s, 1H), 9.85(s, 1H), 8.71(s, 1H), 8.61(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.70~7.62(m, 3H), 7.46~7.42(m, 3H), 7.29~7.27(m, 2H), 5.22(d, J=13.2Hz, 1H), 5.09~5.06(m, 1H), 4.40~4.24(m, 2H), 3.49(s, 1H), 3.42~3.41(m, 2H), 3.17(s, 4H), 2.95~2.91(m, 4H), 2.68~2.61(m, 5H), 2.38~2.34(m, 1H), 2.12~1.98(m, 4H), 1.20~1.18(m, 1H)</p>
---	-----	---	---

40

50

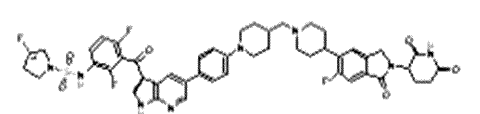
	153	<p>(3R)-N-{3-[5-(2-{[4-({1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インゾインドール-5-イル]ピペリジン-4-イル}メチル)ピペラジン-1-イル]メチル}ピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 13.08(s, 1H), 10.93(s, 1H), 9.83(s, 1H), 9.18(s, 2H), 8.81(s, 1H), 8.74(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.63(d, J=8.6Hz, 1H), 7.49(d, J=8.4Hz, 1H), 7.27(t, J=8.7Hz, 1H), 7.03(d, J=8.5Hz, 2H), 5.33(d, J=13.2Hz, 1H), 5.03(dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.31(d, J=16.9Hz, 1H), 4.19(d, J=16.7Hz, 1H), 3.86~3.79(m, 4H), 3.54(s, 1H), 3.31(s, 3H), 2.90~2.81(m, 3H), 2.59~2.57(m, 5H), 2.41~2.38(m, 4H), 2.20~2.05(m, 3H), 1.97~1.95(m, 2H), 1.78~1.76(m, 3H), 1.24~1.15(m, 3H)</p>
---	-----	--	--

10

	154	<p>(3R)-N-{3-[5-(4-[1-({1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インゾインドール-5-イル]ピペリジン-4-イル}メチル)フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.95(s, 1H), 10.93(s, 1H), 9.79(s, 1H), 8.70~8.60(s, 2H), 8.11(s, 1H), 7.70~7.58(m, 3H), 7.50(m, 1H), 7.32~7.26(m, 3H), 7.04(m, 2H), 5.36~5.22(m, 1H), 5.04(m, 1H), 4.32~4.20(m, 2H), 3.86(m, 2H), 3.54~3.46(m, 3H), 3.43~3.37(m, 2H), 2.87(m, 5H), 2.63~2.55(m, 3H), 2.41~2.32(m, 1H), 2.19~2.06(m, 3H), 1.94(s, 3H), 1.89~1.77(m, 3H), 1.61(m, 3H), 1.28~1.14(m, 4H)</p>
---	-----	--	---

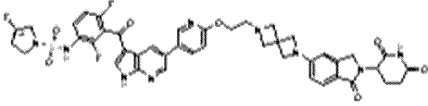
20

30

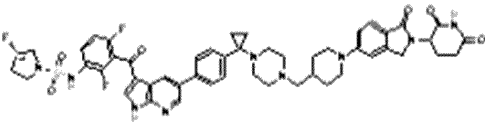
	157	<p>(3R)-N-[3-(5-[4-[4-({4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インゾインドール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)ピペリジン-1-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.89(s, 1H), 10.98(s, 1H), 9.86(s, 1H), 8.65~8.64(m, 2H), 8.07(s, 1H), 7.68~7.45(m, 6H), 7.30~7.25(m, 1H), 6.80~6.78(d, J=8.0Hz, 2H), 5.36~5.23(m, 1H), 5.13~5.08(m, 1H), 4.46~4.28(m, 2H), 3.72(s, 2H), 3.48~3.38(m, 5H), 3.31~3.28(m, 3H), 3.16~3.13(m, 2H), 2.94~2.80(m, 3H), 2.69~2.51(m, 3H), 2.38~2.21(m, 1H), 2.12~1.91(m, 3H)</p>
---	-----	--	--

40

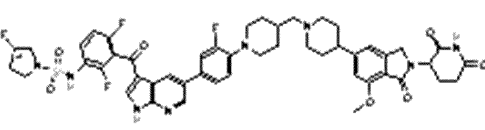
50

	158	<p>(3R)-N-(3-{5-[6-(2-{6-[2-(2,6-ジ オキソピペリジン-3-イル)-1-オ キソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソイン ドール-5-イル]-2,6-ジアザスピ ロ[3.3]へプタン-2-イル}エトキシ)ピリジン-3-イル]-1H-ピロロ [2,3-b]ピリジン-3-カルボニル}- 2,4-ジフルオロフェニル)-3-フル オロピロリジン-1-スルホンア ミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.64(s, 1H), 8.52(s, 1H), 8.47(s, 1H), 8.06(dd, J=8.6, 2.6Hz, 1H), 7.99(s, 1H), 7.57~7.43(m, 2H), 7.04~6.94(m, 1H), 6.94(d, J=8.6Hz, 1H), 6.54~6.44(m, 2H), 5.16(d, J=13.2Hz, 1H), 4.97(dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.35~4.24(m, 3H), 4.17(d, J=17.1Hz, 1H), 3.97(s, 4H), 3.41(s, 4H), 3.39~ 3.09(m, 4H), 2.85~2.81(m, 2H), 2.77~2.76(m, 1H), 2.63~2.54(m, 1H), 2.41~2.25(m, 1H), 2.09~ 1.99(m, 1H), 1.99~1.92(m, 2H)</p>
---	-----	--	--

10

	162	<p>(3R)-N-{3-[5-(4-{1-[4-({1-[2-(2,6- ジオキソピペリジン-3-イル)-1- オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソイン ドール-5-イル]ピペリジン-4- イル}メチル)ピペラジン-1-イ ル]シクロプロピル}フェニル)- 1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カ ルボニル]-2,4-ジフルオロフェ ニル}-3-フルオロピロリジン-1- スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 12.98(s, 1H), 10.91(s, 1H), 9.83(s, 1H), 8.71(m, 1H), 8.61(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.71~7.63(m, 3H), 7.46~7.40(m, 3H), 7.33~ 7.20(m, 1H), 6.97(m, 2H), 5.37~ 5.20(s, 1H), 5.01(m, 1H), 4.28~ 4.15(m, 2H), 3.79(m, 2H), 3.57~ 3.39(m, 4H), 3.29(m, 2H), 2.91~ 2.68(m, 4H), 2.59(s, 2H), 2.42~ 2.23(m, 6H), 2.08~1.89(m, 5H), 1.67(m, 3H), 1.08(m, 2H), 0.89~ 0.80(s, 4H)</p>
--	-----	--	---

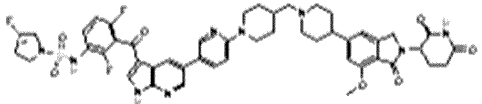
20

	163	<p>(3R)-N-[3-(5-{4-[4-({4-[2-(2,6-ジ オキソピペリジン-3-イル)-7-メ トキシ-1-オキソ-2,3-ジヒドロ- 1H-イソインドール-5-イル]ピペ リジン-1-イル}メチル)ピペリジ ン-1-イル]-3-フルオロフェニ ル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン- 3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフ ェニル]-3-フルオロピロリジン- 1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.96(s, 1H), 10.95(s, 1H), 9.83(s, 1H), 8.70(d, J=2.2Hz, 1H), 8.59(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.72 ~7.46(m, 3H), 7.22(dt, J=41.3, 9.1Hz, 2H), 7.02(s, 1H), 6.93(s, 1H), 5.44~5.17(m, 1H), 5.02(dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.33(d, J=17.2Hz, 1H), 4.19(d, J=17.2Hz, 1H), 3.88(s, 3H), 3.52~3.39(m, 5H), 3.02(d, J=10.8Hz, 2H), 2.97~ 2.86(m, 1H), 2.73(t, J=11.5Hz, 2H), 2.66~2.54(m, 2H), 2.43~ 2.23(m, 3H), 2.19~1.91(m, 5H), 1.90~1.65(m, 7H), 1.40~1.27(m, 2H)</p>
---	-----	---	--

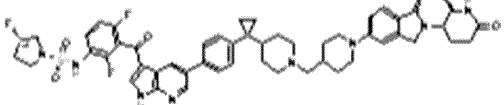
30

40

50

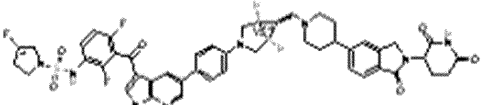
	164	<p>(3R)-N-[3-(5-{6-[4-({4-[2-(2,6-ジ オキソピペリジン-3-イル)-7-メ トキシ-1-オキソ-2,3-ジヒドロ- 1H-イソインドール-5-イル]ピペ リジン-1-イル}メチル)ピペリジ ン-1-イル]ピリジン-3-イル)-1H- ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボ ニル]-2,4-ジフルオロフェニル]- 3-フルオロピロリジン-1-スルホ ンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)、 12.94(s, 1H)、10.95(s, 1H)、 9.83(s, 1H)、8.66(d, J=2.2Hz、 1H)、8.56~8.45(m, 2H)、7.63(td、 J=9.0、5.9Hz、1H)、7.33~7.22(m、 1H)、7.08~6.83(m, 3H)、5.30(d、 J=51.9Hz、1H)、5.02(dd、J=13.3、 5.1Hz、1H)、4.54~4.29(m, 3H)、 4.19(d, J=17.4Hz、1H)、3.88(s、 3H)、3.49(d, J=2.3Hz、1H)、3.43~ 3.37(m, 2H)、3.30~3.24(m, 1H)、 3.01(d, J=10.7Hz、2H)、2.95~ 2.80(m, 3H)、2.72~2.55(m, 2H)、 2.42~2.29(m, 1H)、2.23(d、 J=6.6Hz、2H)、2.18~1.92(m, 5H)、 1.90~1.68(m, 7H)、1.26~1.07(m、 2H)</p>
---	-----	---	---

10

	174	<p>(3R)-N-[3-[5-(4-{1-[1-({1-[2-(2,6- ジオキソピペリジン-3-イル)-1- オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソイ ンドール-5-イル]ピペリジン-4- イル}メチル)ピペリジン-4-イ ル]シクロプロピル}フェニル)- 1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カ ルボニル]-2,4-ジフルオロフェ ニル]-3-フルオロピロリジン-1- スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.68(s, 1H)、8.57(s, 1H)、8.05(s、 1H)、7.68~7.56(m, 3H)、7.47(d、 J=8.8Hz、1H)、7.38(d, J=7.8Hz、 2H)、7.23(t, J=8.8Hz、1H)、6.99(s、 2H)、5.19(d, J=13.2Hz、1H)、 4.97(dd, J=13.3、5.1Hz、1H)、 4.29(d, J=16.8Hz、1H)、4.16(d、 J=16.8Hz、1H)、3.79(d, J=12.6Hz、 2H)、3.45(d, J=2.4Hz、1H)、3.41~ 3.31(m, 2H)、3.25~3.23(m, 1H)、 2.93~2.91(m, 2H)、2.80~2.78(m、 3H)、2.63~2.54(m, 1H)、2.40~ 2.25(m, 1H)、2.19~2.07(m, 3H)、 2.00~1.89(m, 3H)、1.73~1.67(m、 4H)、1.21(s~4H)、1.15~1.04(m、 2H)、0.92~0.91(m, 1H)、0.90~ 0.79(m, 1H)、0.70(d, J=12.0Hz、3H)</p>
---	-----	--	--

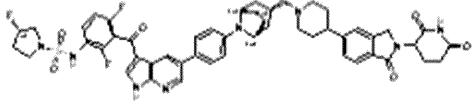
20

30

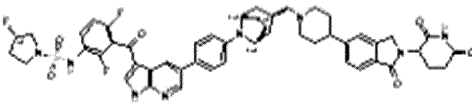
	179	<p>(3R)-N-[3-(5-{4-[(1R,5S,6S)-6- ({4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン- 3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ- 1H-イソインドール-5-イル]ピペ リジン-1-イル}メチル)-3-アザ ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イ ル]フェニル}-1H-ピロロ[2,3-b] ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジ フルオロフェニル]-3-フルオロ ピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.89(s, 1H)、10.98(s, 1H)、 9.86(s, 1H)、8.65~8.64(m, 2H)、 8.07(s, 1H)、7.68~7.45(m, 6H)、 7.30~7.25(m, 1H)、6.80~6.78(d、 J=8.0Hz、2H)、5.36~5.23(m, 1H)、 5.13~5.08(m, 1H)、4.46~4.28(m、 2H)、3.72(s, 2H)、3.48~3.38(m、 5H)、3.31~3.28(m, 3H)、3.16~ 3.13(m, 2H)、2.94~2.80(m, 3H)、 2.69~2.51(m, 3H)、2.38~2.21(m、 1H)、2.12~1.91(m, 3H)</p>
---	-----	---	--

40

50

	180	<p>(3R)-N-[3-(5-{4-[(1R,3S,5S)-3-({4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドル-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.86(s, 1H), 10.96(s, 1H), 9.79(s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.67~7.56(m, 2H), 7.56(d, J=8.4Hz, 2H), 7.47(s, 1H), 7.38(dd, J=8.0, 1.4Hz, 1H), 7.30~7.21(m, 1H), 6.91(d, J=8.4Hz, 2H), 5.21(d, J=13.2Hz, 1H), 5.09(dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.41~4.23(m, 4H), 3.40~3.34(m, 1H), 2.94(s, 2H), 2.96~2.84(m, 3H), 2.63~2.55(m, 2H), 2.45~2.32(m, 1H), 2.25~2.21(m, 1H), 2.09~2.07(m, 1H), 2.06~1.93(m, 8H), 1.84~1.82(m, 2H), 1.73~1.68(m, 4H), 1.67~1.65(m, 2H), 1.43~1.40(m, 2H)</p>
---	-----	---	--

10

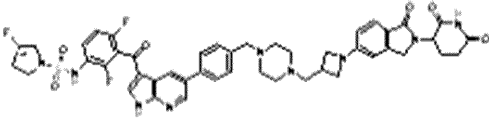
	188	<p>(3R)-N-[3-(5-{4-[(1R,3R,5S)-3-({4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドル-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]フェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.87(s, 1H), 10.97(s, 1H), 9.79(s, 1H), 8.65(d, J=2.4Hz, 1H), 8.50(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.67~7.56(m, 2H), 7.56(d, J=8.4Hz, 2H), 7.47(s, 1H), 7.38(dd, J=8.0, 1.4Hz, 1H), 7.30~7.21(m, 1H), 6.91(d, J=8.4Hz, 2H), 5.21(d, J=3.8Hz, 1H), 5.09(dd, J=13.2, 5.1Hz, 1H), 4.41(d, J=17.2Hz, 1H), 4.34~4.23(m, 3H), 3.40~3.34(m, 3H), 2.94(s, 2H), 2.96~2.84(m, 1H), 2.63~2.55(m, 2H), 2.45~2.32(m, 1H), 2.25(s, 1H), 2.10~2.09(m, 1H), 2.06~1.93(m, 7H), 1.85~1.83(m, 2H), 1.73(s, 4H), 1.76~1.75(m, 2H), 1.49~1.41(m, 2H), 1.41~1.40(m, 1H)</p>
---	-----	---	--

20

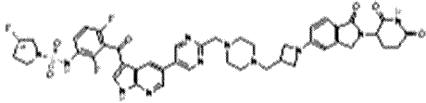
30

40

50

	192	<p>(3R)-N-{3-[5-(4-{[4-(1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]アゼチジン-3-イル}メチル)ピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.98(s, 1H), 10.94(s, 1H), 9.85(s, 1H), 8.72(s, 1H), 8.62(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.72(d, J=7.7Hz, 2H), 7.69~7.59(m, 1H), 7.53~7.42(m, 3H), 7.28(t, J=8.8Hz, 1H), 6.55~6.43(m, 2H), 5.31(d, J=53.2Hz, 1H), 5.04(dd, J=13.2, 5.1Hz, 1H), 4.30(d, J=16.8Hz, 1H), 4.18(d, J=16.8Hz, 1H), 4.02(t, J=7.8Hz, 2H), 3.56(d, J=8.9Hz, 4H), 3.49(s, 1H), 3.44~ 3.37(m, 2H), 3.30~3.25(m, 1H), 3.08~2.82(m, 2H), 2.65~2.55(m, 4H), 2.45(s, 5H), 2.38~2.28(m, 2H), 2.19~2.06(m, 2H), 2.03~ 1.87(m, 2H)</p>
---	-----	--	---

10

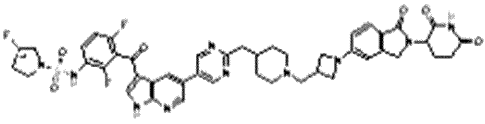
	193	<p>(3R)-N-{3-[5-(2-{[4-(1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]アゼチジン-3-イル}メチル)ピペラジン-1-イル]メチル}ピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.68(s, 1H), 8.57(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.68~7.56(m, 3H), 7.47(d, J=8.8Hz, 1H), 7.38(d, J=7.8Hz, 2H), 7.23(t, J=8.8Hz, 1H), 6.99(s, 2H), 5.19(d, J=13.2Hz, 1H), 4.97(dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.29(d, J=16.8Hz, 1H), 4.16(d, J=16.8Hz, 1H), 3.79(d, J=12.6Hz, 2H), 3.45(d, J=2.4Hz, 1H), 3.41~ 3.31(m, 2H), 3.25~3.23(m, 1H), 2.93~2.91(m, 2H), 2.80~2.78(m, 3H), 2.63~2.54(m, 1H), 2.40~ 2.25(m, 1H), 2.19~2.07(m, 3H), 2.00~1.89(m, 3H), 1.73~1.67(m, 4H), 1.21(s, 4H), 1.15~1.04(m, 2H), 0.92~0.91(m, 1H), 0.90~ 0.79(m, 1H), 0.70(d, J=12.0Hz, 3H)</p>
---	-----	--	--

20

30

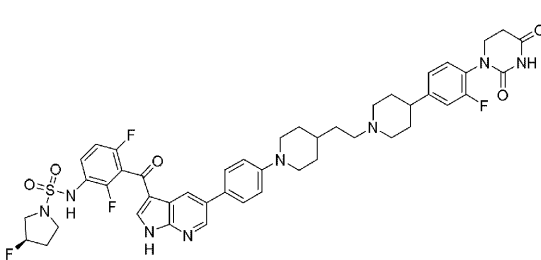
40

50

	194	<p>(3R)-N-{{3-[5-(2-{{1-({1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]アゼチジン-3-イル}メチル)ピペリジン-4-イル}メチル)ピリミジン-5-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.68(s, 1H), 8.57(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.68~7.56(m, 3H), 7.47(d, J=8.8Hz, 1H), 7.38(d, J=7.8Hz, 2H), 7.23(t, J=8.8Hz, 1H), 6.99(s, 2H), 5.19(d, J=13.2Hz, 1H), 4.97(dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.29(d, J=16.8Hz, 1H), 4.16(d, J=16.8Hz, 1H), 3.79(d, J=12.6Hz, 2H), 3.45(d, J=2.4Hz, 1H), 3.41~3.31(m, 2H), 3.25~3.23(m, 1H), 2.93~2.91(m, 2H), 2.80~2.78(m, 3H), 2.63~2.54(m, 1H), 2.40~2.25(m, 1H), 2.19~2.07(m, 3H), 2.00~1.89(m, 3H), 1.73~1.67(m, 4H), 1.21(s, 4H), 1.15~1.04(m, 2H), 0.92~0.91(m, 1H), 0.90~0.79(m, 1H), 0.70(d, J=12.0Hz, 3H)</p>
---	-----	--	---

10

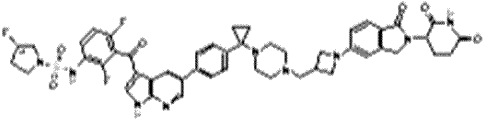
20

	199	<p>(3R)-N-[3-(5-[4-[4-(2-[4-[4-(2,4-ジオキソ-1,3-ジアジナン-1-イル)-3-フルオロフェニル]ピペリジン-1-イル]エチル)ピペリジン-1-イル]フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 12.91(b, 1H), 10.47(s, 1H), 8.66(d, J=2.2Hz, 1H), 8.54(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.72~7.53(m, 3H), 7.42~7.00(m, 7H), 5.31(d, J=13.2Hz, 1H), 3.80~3.77(m, 2H), 3.71~3.70(m, 2H), 3.49~3.78(m, 1H), 3.29~3.26(m, 1H), 3.11(d, J=11.0Hz, 2H), 2.79~2.65(m, 4H), 2.58~2.55(m, 1H), 2.28~2.05(m, 4H), 1.99~1.98(m, 1H), 1.88~1.76(m, 4H), 1.76~1.62(m, 3H), 1.50~1.49(m, 3H), 1.38~1.10(m, 4H)</p>
---	-----	---	---

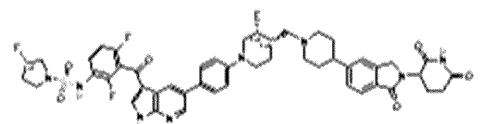
30

40

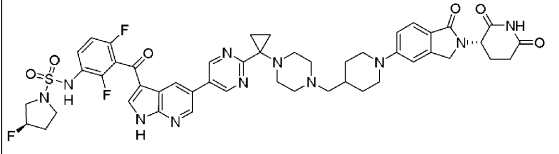
50

	200	<p>(3R)-N-[3-[5-(4-{1-[4-({1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]アゼチジン-3-イル}メチル)ピペラジン-1-イル]シクロプロピル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.68(s, 1H), 8.57(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.68~7.56(m, 3H), 7.47(d, J=8.8Hz, 1H), 7.38(d, J=7.8Hz, 2H), 7.23(t, J=8.8Hz, 1H), 6.99(s, 2H), 5.19(d, J=13.2Hz, 1H), 4.97(dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.29(d, J=16.8Hz, 1H), 4.16(d, J=16.8Hz, 1H), 3.79(d, J=12.6Hz, 2H), 3.45(d, J=2.4Hz, 1H), 3.41~3.31(m, 2H), 3.25~3.23(m, 1H), 2.93~2.91(m, 2H), 2.80~2.78(m, 3H), 2.63~2.54(m, 1H), 2.40~2.25(m, 1H), 2.19~2.07(m, 3H), 2.00~1.89(m, 3H), 1.73~1.67(m, 4H), 1.21(s, 4H), 1.15~1.04(m, 2H), 0.92~0.91(m, 1H), 0.90~0.79(m, 1H), 0.70(d, J=12.0Hz, 3H)</p>	10
---	-----	---	---	----

20

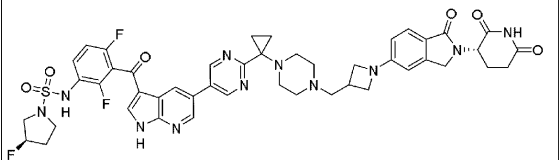
	125	<p>(3R)-N-[3-(5-{4-[(3R,4S)-4-({4-[2-(2,6-dioxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl)]ピペリジン-1-イル}メチル)-3-フルオロピペリジン-1-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.92(s, 1H), 11.00(s, 1H), 9.86(s, 1H), 8.66(d, J=2.2Hz, 1H), 8.55(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.71~7.57(m, 4H), 7.52(s, 1H), 7.42(d, J=7.9Hz, 1H), 7.33~7.22(m, 1H), 7.08(d, J=8.6Hz, 2H), 5.30(d, J=53.4Hz, 1H), 5.12(dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.92(d, J=48.0Hz, 1H), 4.44(d, J=17.3Hz, 1H), 4.30(d, J=17.2Hz, 1H), 4.08(t, J=12.5Hz, 1H), 3.87(d, J=12.1Hz, 1H), 3.49(s, 1H), 3.44~3.38(m, 2H), 3.31~3.25(m, 1H), 3.09~2.75(m, 5H), 2.73~2.57(m, 2H), 2.40(qd, J=13.2, 12.8, 6.9Hz, 2H), 2.27(dd, J=12.2, 6.8Hz, 1H), 2.19~2.05(m, 3H), 2.04~1.89(m, 3H), 1.86~1.55(m, 6H)</p>	30
親分子構造		IUPAC 名称	¹ H NMR 集計	40

50

	201	<p>(3R)-N-[3-[5-[2-[1-[4-[[1-[2-[(3S)-2,6-ジオキソ-3-ピペリジル]-1-オキソ-イソインドリン-5-イル]-4-ピペリジル]メチル]ピペラジン-1-イル]シクロプロピル]ピリミジン-5-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロ-ピロリジン-1-スルホンアミド</p>	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 13.08(s, 1H), 10.93(s, 1H), 9.81(s, 1H), 9.09(s, 2H), 8.76(d, J=2.2Hz, 1H), 8.69(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.63(dt, J=6.0, 9.2Hz, 1H), 7.50(d, J=9.2Hz, 1H), 7.33~ 7.23(m, 1H), 7.09~6.99(m, 2H), 5.40~5.21(m, 1H), 5.04(dd, J=5.2, 13.2Hz, 1H), 4.36~4.28(m, 1H), 4.23~4.15(m, 1H), 3.88(d, J=12.8Hz, 2H), 3.51~3.47(m, 1H), 3.44~3.36(m, 2H), 3.31~ 3.26(m, 2H), 3.25~3.14(m, 3H), 2.97~2.86(m, 1H), 2.86~2.78(m, 2H), 2.63~2.51(m, 2H), 2.43~ 2.29(m, 4H), 2.24~2.09(m, 3H), 2.06~1.91(m, 2H), 1.86~1.72(m, 3H), 1.44~1.34(m, 2H), 1.27~ 1.14(m, 2H), 1.14~1.06(m, 2H)
---	-----	---	---

10

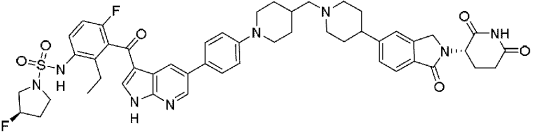
20

	202	<p>(3R)-N-(3-[5-[2-(1-[4-[(1-[2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}アゼチジン-3-イル)メチル]ピペラジン-1-イル}シクロプロピル]ピリミジン-5-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 13.42 ~12.72(m, 1H), 10.93(s, 1H), 10.21~9.51(m, 1H), 9.08(s, 2H), 8.76(d, J=1.6Hz, 1H), 8.69(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.69~7.57(m, 1H), 7.48(d, J=8.4Hz, 1H), 7.27(t, J=8.8Hz, 1H), 6.51(s, 1H), 6.47(d, J=8.4Hz, 1H), 5.43~ 5.19(m, 1H), 5.11~4.92(m, 1H), 4.38~4.10(m, 2H), 4.03(t, J=7.6Hz, 2H), 3.57(s, 2H), 3.49(s, 1H), 3.43~3.37(m, 2H), 3.29(s, 2H), 3.27~3.09(m, 4H), 3.01~ 2.94(m, 1H), 2.92~2.82(m, 1H), 2.64~2.53(m, 3H), 2.47~2.27(m, 5H), 2.18~2.10(m, 1H), 2.16~ 2.04(m, 1H), 1.98~1.92(m, 1H), 1.38(s, 2H), 1.10(s, 2H)
---	-----	--	--

30

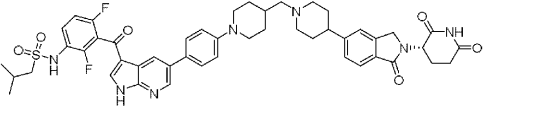
40

50

	203	<p>(3R)-N-{3-[5-(4-{4-[(4-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]ピペリジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2-エチル-4-フルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.90(s, 1H), 10.98(s, 1H), 9.58(s, 1H), 8.65(d, J=2.3Hz, 1H), 8.52(s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.66(d, J=7.8Hz, 1H), 7.59(dd, J=8.8, 6.2Hz, 3H), 7.51(s, 1H), 7.41(d, J=7.9Hz, 1H), 7.32~7.23(m, 1H), 7.07(d, J=8.6Hz, 1H), 5.11(dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.43(d, J=17.2Hz, 1H), 4.30(d, J=17.2Hz, 1H), 3.90~3.77(m, 3H), 3.64~3.56(m, 2H), 3.00(s, 1H), 2.91(ddd, J=17.8, 13.6, 5.4Hz, 1H), 2.75(t, J=12.0Hz, 2H), 2.60(d, J=17.1Hz, 1H), 2.40(dd, J=12.9, 4.5Hz, 1H), 2.10~1.97(m, 4H), 1.88~1.70(m, 7H), 1.25(d, J=10.7Hz, 3H), 1.01(t, J=7.4Hz, 3H)</p>
---	-----	--	---

10

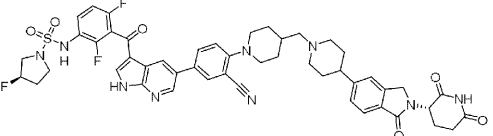
20

	204	<p>N-{3-[5-(4-{4-[(4-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]ピペリジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-2-メチルプロパン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 13.61~12.13(m, 1H), 10.99(s, 1H), 8.65(d, J=2.4Hz, 1H), 8.60~8.44(m, 1H), 8.19(d, J=9.6Hz, 2H), 7.65(d, J=7.6Hz, 1H), 7.61~7.53(m, 3H), 7.51(s, 1H), 7.41(d, J=7.6Hz, 1H), 7.26(t, J=8.8Hz, 1H), 7.07(d, J=8.8Hz, 2H), 5.10(dd, J=5.2, 13.2Hz, 1H), 4.47~4.24(m, 2H), 3.83~3.76(m, 2H), 3.02(d, J=6.4Hz, 3H), 2.98(s, 1H), 2.95~2.86(m, 1H), 2.79~2.69(m, 2H), 2.65~2.52(m, 2H), 2.44~2.35(m, 2H), 2.24~2.19(m, 2H), 2.19~2.12(m, 1H), 2.05~1.97(m, 3H), 1.86~1.81(m, 2H), 1.78~1.69(m, 4H), 1.29~1.19(m, 2H), 1.01(d, J=6.7Hz, 6H)</p>
---	-----	--	--

30

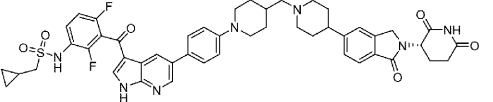
40

50

	205	<p>(3R)-N-{3-[5-(3-シアノ-4-{4-[(4-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]ピペリジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆): δ 12.98(s, 1H), 10.99(s, 1H), 9.81(s, 1H), 8.80~8.59(m, 2H), 8.12(d, J=2.0Hz, 2H), 7.97(dd, J=8.6, 2.4Hz, 1H), 7.74~7.34(m, 4H), 7.27(td, J=8.9, 1.9Hz, 2H), 5.31(dt, J=53.0, 3.1Hz, 1H), 5.11(dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.44(d, J=17.2Hz, 1H), 4.30(d, J=17.2Hz, 1H), 3.62(d, J=11.3Hz, 2H), 3.49(d, J=2.5Hz, 1H), 3.46~ 3.37(m, 2H), 3.04(d, J=10.8Hz, 2H), 2.99~2.79(m, 3H), 2.73~ 2.54(m, 2H), 2.42(td, J=13.2, 4.5Hz, 1H), 2.31(d, J=7.0Hz, 2H), 2.20~2.05(m, 4H), 2.00(tt, J=7.6, 3.0Hz, 2H), 1.96~1.86(m, 2H), 1.86~1.66(m, 5H), 1.44~ 1.20(m, 2H)
---	-----	---	---

10

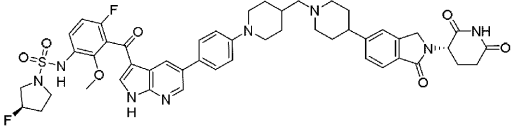
20

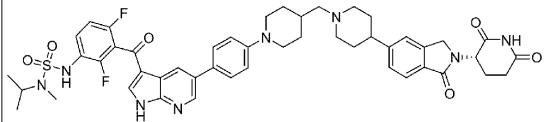
	206	<p>1-シクロプロピル-N-{3-[5-(4-{4-[(4-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]ピペリジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}メタンスルホンアミド</p>	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆)δ12.98 ~12.84(m, 1H), 10.97(s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.60~8.50(m, 1H), 8.16(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.68~ 7.55(m, 4H), 7.51(s, 1H), 7.41(d, J=7.6Hz, 1H), 7.26(t, J=8.8Hz, 1H), 7.07(d, J=8.8Hz, 2H), 5.10(dd, J=5.2, 13.2Hz, 1H), 4.48 ~4.38(m, 1H), 4.36~4.26(m, 1H), 3.80(d, J=12.4Hz, 2H), 3.13(d, J=7.2Hz, 2H), 3.05(d, J=9.6Hz, 2H), 2.97~2.70(m, 4H), 2.68~2.57(m, 2H), 2.39(dd, J=4.8, 13.2Hz, 1H), 2.31(d, J=6.0Hz, 2H), 2.19~2.08(m, 2H), 2.04~1.95(m, 1H), 1.88~1.73(m, 7H), 1.30~1.22(m, 2H), 1.08~ 1.03(m, 1H), 0.61~0.51(m, 2H), 0.39~0.29(m, 2H)
---	-----	--	--

30

40

50

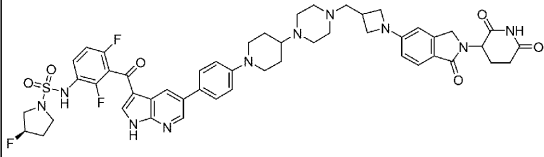
	207	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ</p> <p>(3R)-N-{3-[5-(4-{4-[(2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル})ピペリジン-1-イル]メチル}ピペリジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル}-4-フルオロ-2-メトキシフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ</p> <p>12.81(s, 1H), 10.98(s, 1H), 9.32(s, 1H), 8.65(d, J=2.3Hz, 1H), 8.52(s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.66(d, J=7.8Hz, 1H), 7.59(dd, J=8.8, 6.2Hz, 4H), 7.51(s, 1H), 7.41(d, J=7.9Hz, 1H), 7.18~7.01(m, 3H), 5.39~5.24(m, 1H), 5.11(dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.43(d, J=17.2Hz, 1H), 4.30(d, J=17.2Hz, 1H), 3.90~3.77(m, 2H), 3.64~3.56(m, 3H), 3.00(s, 1H), 2.91~2.75(m, 3H), 2.60(d, J=17.1Hz, 2H), 2.40(dd, J=12.9, 4.5Hz, 1H), 2.10~1.97(m, 7H), 1.21~0.89(m, 5H)</p>	10
---	-----	--	--	----

	208	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ</p> <p>(3S)-3-(5-{1-[(1-{4-[3-(2,6-ジフルオロ-3-[(メチル(プロパン-2-イル)スルファモイル]アミノ}ベンズイル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]フェニル})ピペリジン-4-イル]メチル}ピペリジン-4-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル}ピペリジン-2,6-ジオン</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ</p> <p>13.06~12.84(m, 1H), 11.00(s, 1H), 8.65(d, J=2.0Hz, 1H), 8.58~8.49(m, 1H), 8.15(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.65(d, J=7.6Hz, 1H), 7.62~7.49(m, 4H), 7.41(d, J=7.6Hz, 1H), 7.27(t, J=8.0Hz, 1H), 7.07(d, J=8.8Hz, 2H), 5.11(dd, J=5.2, 13.2Hz, 1H), 4.46~4.39(m, 1H), 4.34~4.24(m, 1H), 3.95(td, J=6.8, 13.2Hz, 1H), 3.80(d, J=12.0Hz, 2H), 3.02(d, J=11.2Hz, 3H), 2.93~2.85(m, 1H), 2.74(t, J=11.6Hz, 2H), 2.68~2.64(m, 1H), 2.57(s, 2H), 2.55~2.52(m, 1H), 2.47~2.39(m, 1H), 2.39~2.31(m, 1H), 2.26(d, J=7.2Hz, 2H), 2.11~1.95(m, 3H), 1.87~1.71(m, 7H), 1.31~1.19(m, 2H), 1.01(d, J=6.8Hz, 6H)</p>	20
---	-----	---	--	----

30

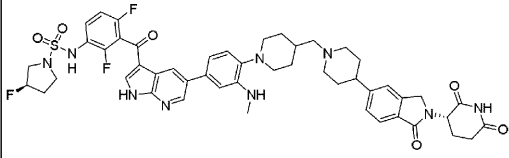
40

50

 <p>Chemical structure of compound 209, a complex molecule featuring a central benzimidazole core substituted with a 2,6-difluorophenyl group, a 2,3-dihydro-1H-indol-5-ylmethyl group, a 1-methylpiperazine-4-ylmethyl group, and a 1-(2,3-difluorophenyl)pyrrolidine-2-sulfonyl group.</p>	209	<p>(3R)-N-{3-[5-(4-{4-[(1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]アゼチジン-3-イル}メチル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.99 ~12.81(m, 1H), 10.93(s, 1H), 8.65(d, J=2.0Hz, 1H), 8.58~8.49(m, 1H), 8.15(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.67~7.55(m, 3H), 7.48(d, J=8.4Hz, 1H), 7.27(t, J=8.8Hz, 1H), 7.07(d, J=8.8Hz, 2H), 6.54~6.42(m, 2H), 5.38~5.21(m, 1H), 5.03(dd, J=5.2, 13.2Hz, 1H), 4.33~4.25(m, 1H), 4.21~4.13(m, 1H), 4.01(t, J=7.2Hz, 2H), 3.83(d, J=12.0Hz, 2H), 3.55(t, J=5.2Hz, 2H), 3.48(s, 1H), 3.37(d, J=2.0Hz, 1H), 3.29(dt, J=6.8, 10.0Hz, 3H), 3.00~2.84(m, 3H), 2.74(t, J=11.2Hz, 2H), 2.63~2.55(m, 6H), 2.45(d, J=5.6Hz, 4H), 2.37~2.32(m, 1H), 2.15~2.04(m, 2H), 2.01~1.84(m, 4H), 1.59~1.43(m, 2H)</p>
---	-----	---	---

10

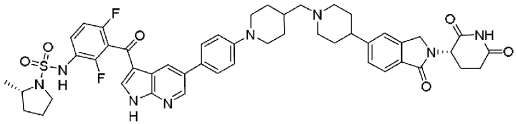
20

 <p>Chemical structure of compound 210, a complex molecule featuring a central benzimidazole core substituted with a 2,6-difluorophenyl group, a 2,3-dihydro-1H-indol-5-ylmethyl group, a 1-methylpiperazine-4-ylmethyl group, and a 1-(2,3-difluorophenyl)pyrrolidine-2-sulfonyl group.</p>	210	<p>(3R)-N-{3-[5-(4-{4-[(4-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}メチル]ピペリジン-1-イル)メチル]ピペリジン-1-イル}-3-(メチルアミノ)フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 12.98(s, 1H), 11.00(s, 1H), 9.90(s, 1H), 8.67(s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.68~7.63(m, 2H), 7.52(s, 1H), 7.33~7.27(m, 1H), 7.05(d, J=8.1Hz, 1H), 6.90(d, J=8.1Hz, 1H), 6.77(s, 1H), 5.41~5.01(m, 3H), 4.41~4.27(q, 2H), 3.40(s, 1H), 3.22(s, 1H), 3.10(s, 1H), 3.05~3.00(m, 4H), 2.93~2.88(m, 4H), 2.74~2.71(m, 4H), 2.28~2.22(m, 1H), 2.12~2.08(m, 5H), 1.97~1.75(m, 7H), 1.43~1.40(m, 2H), 1.24~1.16(m, 4H)</p>
---	-----	--	--

30

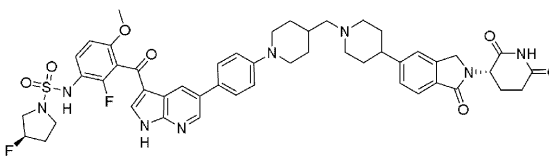
40

50

	211	<p>(2S)-N-{3-[5-(4-{4-[(2-[(3S)-2,6-dioxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]methyl)piperidin-1-yl]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-2-メチルピロリジン-1-スルホンアミド</p>	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆)δ 12.91(s, 1H), 10.97(s, 1H), 9.66(s, 1H), 8.65(d, J=2.2Hz, 1H), 8.52(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.69~7.57(m, 4H), 7.57(s, 1H), 7.51(s, 1H), 7.41(dd, J=8.1, 1.4Hz, 1H), 7.28(td, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 7.11~7.04(m, 2H), 5.10(dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.43(d, J=17.3Hz, 1H), 4.29(d, J=17.2Hz, 1H), 3.80(d, J=12.2Hz, 2H), 3.71(td, J=6.8, 3.9Hz, 1H), 3.64~3.56(m, 1H), 3.23(t, J=6.7Hz, 2H), 3.12~2.94(m, 3H), 2.74(t, J=12.0Hz, 2H), 2.63(s, 2H), 2.25~1.95(m, 3H), 1.95~1.67(m, 11H), 1.47(dd, J=9.2, 4.8Hz, 1H), 1.26(s, 1H), 1.23(s, 5H), 1.06(d, J=6.3Hz, 3H)
---	-----	--	--

10

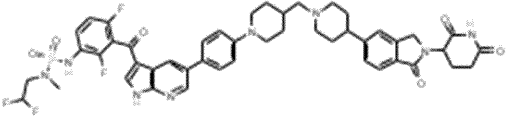
20

	212	<p>(3R)-N-{3-[5-(4-{4-[(3S)-2,6-dioxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]methyl]ピペリジン-1-イル)メチル]ピペリジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2-フルオロ-4-メトキシフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 12.71(s, 1H), 10.98(s, 1H), 9.52(s, 1H), 8.62(d, J=2.2Hz, 1H), 8.45(s, 1H), 7.84(s, 1H), 7.66(d, J=7.9Hz, 1H), 7.57~7.46(m, 4H), 7.42(d, J=8.0Hz, 1H), 7.02~7.07(m, 3H), 5.35(s, 1H), 5.11(dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.43(d, J=17.2Hz, 1H), 4.30(d, J=17.2Hz, 1H), 3.80(d, J=12.0Hz, 2H), 3.74(s, 3H), 3.45(d, J=2.0Hz, 2H), 3.32(d, 2H), 3.00(s, 3H), 2.97~2.85(m, 2H), 2.75(t, J=12.1Hz, 2H), 2.48(s, 2H), 2.11~1.99(m, 6H), 1.85(d, J=13.0Hz, 7H), 1.45(s, 1H), 1.23(s, 7H), 0.91~0.81(m, 1H)
---	-----	--	---

30

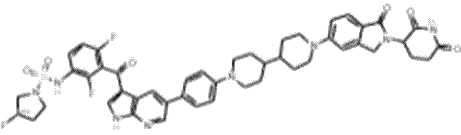
40

50

	213	<p>3-(5-{1-[(1-{4-[3-(3-{[(2,2-ジフルオロエチル)(メチル)スルファモイル]アミノ}-2,6-ジフルオロベンゾイル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]フェニル}ピペリジン-4-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.92(s, 1H), 10.99(s, 1H), 8.66(d, J=2.0Hz, 1H), 8.56(s, 1H), 8.16(s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.66(d, J=7.6Hz, 1H), 7.63~ 7.54(m, 3H), 7.52(s, 1H), 7.43(d, J=8.2Hz, 1H), 7.26(t, J=8.8Hz, 1H), 7.09(d, J=8.4Hz, 2H), 6.40~ 5.76(m, 1H), 5.12(dd, J=5.2, 13.2Hz, 1H), 4.49~4.39(m, 1H), 4.35~4.26(m, 1H), 3.81(br d, J=11.9Hz, 2H), 3.49(dt, J=3.5, 14.9Hz, 2H), 3.05(d, J=10.8Hz, 2H), 2.97~2.89(m, 1H), 2.85(s, 3H), 2.76(t, J=11.6Hz, 2H), 2.71~ 2.60(m, 2H), 2.41(d, J=12.4Hz, 1H), 2.34~2.27(m, 2H), 2.11(t, J=10.4Hz, 2H), 2.05~1.95(m, 1H), 1.93~1.67(m, 7H), 1.37~ 1.20(m, 2H)</p>
---	-----	---	---

10

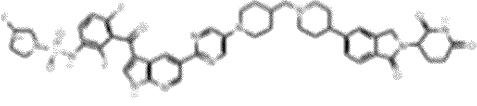
20

	214	<p>(3R)-N-{3-[5-(4-{1'-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]-[4,4'-ピペリジン]-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.95(d, J=1.8Hz, 1H), 10.94(s, 1H), 9.85(s, 1H), 8.68(d, J=2.0Hz, 1H), 8.58(s, 1H), 8.09(d, J=2.0Hz, 1H), 7.74~ 7.67(m, 2H), 7.66~7.59(m, 1H), 7.51(d, J=8.8Hz, 1H), 7.34~ 7.22(m, 3H), 7.10~7.04(m, 2H), 5.38~5.21(m, 1H), 5.04(dd, J=5.2, 13.2Hz, 1H), 4.36~4.29(m, 1H), 4.24~4.17(m, 1H), 3.93(d, J=12.4Hz, 2H), 3.79(d, J=11.6Hz, 2H), 3.49~3.46(m, 2H), 3.42~ 3.38(m, 2H), 3.34~3.24(m, 2H), 3.01~2.85(m, 3H), 2.80(t, J=11.6Hz, 2H), 2.63~2.5(m, 1H), 2.43~2.34(m, 1H), 2.16~2.08(m, 1H), 2.06~1.92(m, 2H), 1.91~ 1.75(m, 4H), 1.47~1.22(m, 6H)</p>
---	-----	--	---

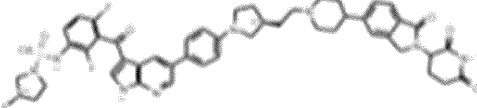
30

40

50

	215	<p>(3R)-N-[3-(5-{5-[4-({4-[2-(2,6-ジ オキソペリジン-3-イル)-1-オ キソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソイン ドール-5-イル]ピペリジン-1-イ ル}メチル)ピペリジン-1-イル] ピリミジン-2-イル}-1H-ピロロ [2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)- 2,4-ジフルオロフェニル]-3-フル オロピロリジン-1-スルホンア ミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.98(s, 1H), 10.99(s, 1H), 9.86(s, 1H), 9.32(m, 2H), 8.65(s, 2H), 8.10(s, 1H), 7.69~7.58(m, 2H), 7.52(s, 1H), 7.45~7.39(m, 1H), 7.27(m, 1H), 5.37~5.24(m, 1H), 5.11(m, 1H), 4.43(m, 1H), 4.30(m, 1H), 3.94(m, 2H), 3.49~ 3.36(m, 3H), 3.05~3.00(m, 2H), 2.95~2.81(m, 3H), 2.62(m, 2H), 2.45~2.34(m, 2H), 2.26(m, 2H), 2.15~1.96(m, 5H), 1.94~1.67(m, 7H), 1.26(m, 2H)</p>
---	-----	--	---

10

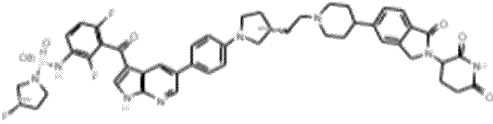
	216	<p>(3R)-N-[3-(5-{4-[(3R)-3-(2-{4-[2- (2,6-ジオキソペリジン-3-イ ル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H- イソインドール-5-イル]ピペリ ジン-1-イル}エチル)ピロリジン -1-イル]フェニル}-1H-ピロロ [2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)- 2,4-ジフルオロフェニル]-3-フル オロピロリジン-1-スルホンア ミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 13.00~12.74(m, 1H), 10.98(s, 1H), 8.63(d, J=2.0Hz, 1H), 8.56~ 8.42(m, 1H), 8.16(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.68~7.60(m, 2H), 7.56(d, J=8.8Hz, 2H), 7.50(s, 1H), 7.41(d, J=8.0Hz, 1H), 7.26(t, J=8.4Hz, 1H), 6.67(d, J=8.8Hz, 2H), 5.38~5.21(m, 1H), 5.10(dd, J=5.2, 13.2Hz, 1H), 4.46~4.38(m, 1H), 4.33~4.26(m, 1H), 3.48(s, 2H), 3.40(s, 2H), 3.30(s, 2H), 3.12(d, J=10.8Hz, 2H), 2.96~ 2.86(m, 3H), 2.75~2.70(m, 1H), 2.64~2.57(m, 3H), 2.39(dd, J=4.4, 13.2Hz, 2H), 2.22~2.15(m, 3H), 2.14~2.05(m, 2H), 2.03~ 1.94(m, 2H), 1.87~1.77(m, 3H), 1.74~1.64(m, 4H)</p>
---	-----	---	---

20

30

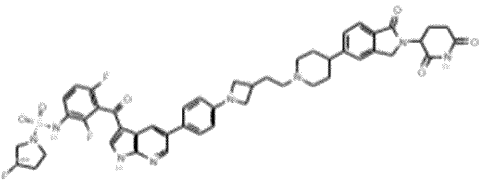
40

50

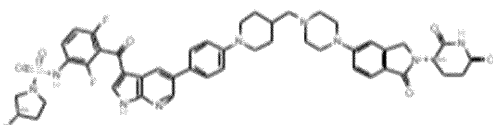
	217	<p>(3R)-N-[3-(5-{4-[3-(2-{4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-1-イル}エチル)ピロリジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.97~12.76(m, 1H), 10.98(s, 1H), 8.63(d, J=2.0Hz, 1H), 8.59~8.45(m, 1H), 8.15(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.66(d, J=8.0Hz, 1H), 7.64~7.60(m, 1H), 7.57(d, J=8.8Hz, 2H), 7.50(s, 1H), 7.41(d, J=8.0Hz, 1H), 7.26(t, J=8.4Hz, 1H), 6.67(d, J=8.8Hz, 2H), 5.39~5.20(m, 1H), 5.10(dd, J=5.2, 13.2Hz, 1H), 4.45~4.27(m, 2H), 3.54~3.46(m, 4H), 3.39(s, 4H), 3.19(d, J=10.0Hz, 2H), 3.00~2.86(m, 3H), 2.76~2.69(m, 1H), 2.64~2.56(m, 3H), 2.39(dd, J=4.4, 13.2Hz, 2H), 2.15(d, J=18.8Hz, 2H), 2.12~2.06(m, 1H), 2.03~1.95(m, 2H), 1.90~1.81(m, 3H), 1.68(s, 4H)</p>
---	-----	--	---

10

20

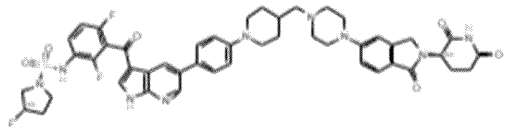
	218	<p>(3R)-N-[3-(5-{4-[3-(2-{4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-1-イル}エチル)アゼチジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.98(s, 1H), 8.59(d, J=2.4Hz, 1H), 8.50~8.38(m, 1H), 8.33(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.75~7.69(m, 1H), 7.61(s, 1H), 7.53~7.48(m, 4H), 7.02~6.93(m, 1H), 6.79~6.74(m, 2H), 6.09~5.99(m, 1H), 5.34~5.05(m, 1H), 4.48~4.41(m, 1H), 4.36~4.28(m, 1H), 4.21~4.14(m, 1H), 3.76~3.66(m, 4H), 3.23~3.10(m, 8H), 2.97~2.84(m, 3H), 2.69~2.59(m, 1H), 2.40~2.29(m, 2H), 2.13~1.89(m, 9H)</p>
---	-----	--	---

30

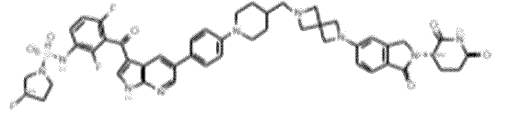
	219	<p>(3R)-N-[3-(5-{4-[4-{2-[3-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペラジン-1-イル}メチル]ピペリジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.93(s, 1H), 10.95(s, 1H), 10.15~9.58(m, 1H), 8.65(d, J=2.0Hz, 1H), 8.58~8.45(m, 1H), 8.14(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.72~7.50(m, 4H), 7.27(t, J=8.8Hz, 1H), 7.18~7.02(m, 4H), 5.40~5.18(m, 1H), 5.05(dd, J=5.2, 13.2Hz, 1H), 4.39~4.28(m, 1H), 4.26~4.18(m, 1H), 3.80(d, J=11.6Hz, 2H), 3.48(br s, 2H), 3.40(br s, 2H), 3.34~3.25(m, 8H), 2.96~2.87(m, 1H), 2.76(t, J=11.6Hz, 4H), 2.62~2.56(m, 1H), 2.45~2.35(m, 1H), 2.14~1.79(m, 6H), 1.38~1.19(m, 2H)</p>
---	-----	---	--

40

50

	220	<p>(3R)-N-{3-[5-(4-{4-[(4-{2-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}ピペラジン-1-イル)メチル]ピペリジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.90(s, 1H), 10.95(s, 1H), 9.85(br s, 1H), 8.65(d, J=2.0Hz, 1H), 8.53(br s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.68~7.50(m, 4H), 7.27(t, J=8.8Hz, 1H), 7.13~7.01(m, 4H), 5.39~5.20(m, 1H), 5.05(dd, J=5.2, 13.2Hz, 1H), 4.38~4.29(m, 1H), 4.26~4.16(m, 1H), 3.79(d, J=12.0Hz, 2H), 3.51~3.36(m, 4H), 3.33~3.25(d, J=2.8Hz, 8H), 2.98~2.83(m, 1H), 2.74(br t, J=11.5Hz, 2H), 2.64~2.56(s, 1H), 2.44~2.33(m, 1H), 2.29~2.20(m, 2H), 2.16~1.92(m, 4H), 1.89~1.72(m, 3H), 1.33~1.19(m, 2H)</p>
---	-----	---	--

10

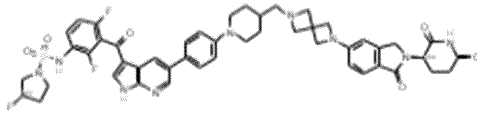
	221	<p>(3R)-N-{3-[5-(4-{4-[(6-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル]ピペリジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 13.17~12.62(m, 1H), 10.94(s, 1H), 8.65(d, J=2.0Hz, 1H), 8.53(br s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.68~7.55(m, 3H), 7.49(d, J=8.4Hz, 1H), 7.26(t, J=8.4Hz, 1H), 7.06(d, J=8.8Hz, 2H), 6.56~6.45(m, 2H), 5.40~5.19(m, 1H), 5.03(dd, J=5.2, 13.2Hz, 1H), 4.36~4.26(m, 1H), 4.22~4.13(m, 1H), 4.00(s, 4H), 3.76(d, J=12.0Hz, 2H), 3.60~3.46(m, 6H), 3.31~3.25(m, 4H), 2.96~2.82(m, 1H), 2.70(t, J=11.4Hz, 2H), 2.63~2.54(m, 1H), 2.35(dq, J=4.0, 13.2Hz, 1H), 2.18~1.90(m, 3H), 1.77(d, J=10.8Hz, 2H), 1.61~1.45(m, 1H), 1.33~1.17(m, 2H)</p>
---	-----	--	---

20

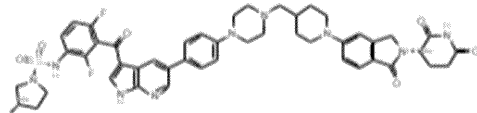
30

40

50

	222	<p>(3R)-N-{3-[5-(4-{4-[(6-{2-[(3R)-2,6-dioxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-yl)methyl]piperidin-1-yl}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 13.11~12.63(m, 1H), 10.94(s, 1H), 8.65(d, J=2.0Hz, 1H), 8.58~8.47(m, 1H), 8.12(s, 1H), 7.72~7.54(m, 3H), 7.50(d, J=8.4Hz, 1H), 7.27(t, J=8.4Hz, 1H), 7.06(br d, J=8.8Hz, 2H), 6.58~6.42(m, 2H), 5.43~5.19(m, 1H), 5.03(dd, J=5.2, 13.2Hz, 1H), 4.35~4.26(m, 1H), 4.23~4.14(m, 1H), 4.01(s, 4H), 3.77(d, J=12.4Hz, 2H), 3.59~3.48(m, 6H), 3.31~3.25(m, 4H), 2.98~2.83(m, 1H), 2.76~2.67(m, 2H), 2.64~2.56(m, 1H), 2.42~2.31(m, 1H), 2.18~1.91(m, 3H), 1.77(d, J=10.8Hz, 2H), 1.58~1.43(m, 1H), 1.32~1.17(m, 2H)</p>
---	-----	--	--

10

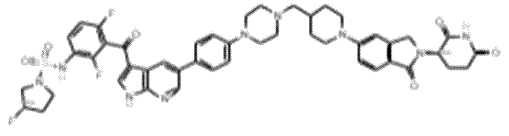
	223	<p>(3R)-N-{3-[5-(4-{4-[(1-{2-[(3S)-2,6-dioxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]ピペリジン-4-イル)メチル]ピペラジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.91(s, 1H), 10.94(s, 1H), 9.84(s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.59~8.44(m, 1H), 8.07(s, 1H), 7.66~7.58(m, 3H), 7.50(d, J=8.4Hz, 1H), 7.27(t, J=8.4Hz, 1H), 7.12~7.00(m, 4H), 5.41~5.18(m, 1H), 5.04(dd, J=5.2, 13.2Hz, 1H), 4.37~4.26(m, 1H), 4.23~4.16(m, 1H), 3.89(d, J=12.0Hz, 2H), 3.48(s, 1H), 3.44~3.36(m, 2H), 3.30~3.27(m, 1H), 3.26~3.18(m, 4H), 2.97~2.79(m, 3H), 2.63~2.52(m, 5H), 2.44~2.34(m, 1H), 2.30~2.20(m, 2H), 2.15~1.92(m, 3H), 1.82(d, J=11.2Hz, 3H), 1.26~1.16(m, 2H)</p>
---	-----	--	---

20

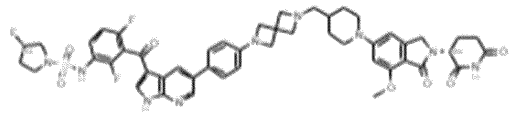
30

40

50

	224	<p>(3R)-N-{3-[5-(4-{4-[(1-{2-[(3R)-2,6-dioxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]piperidin-4-yl)methyl]piperazin-1-yl}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.91(s, 1H), 10.94(s, 1H), 9.84(s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.67~7.57(m, 3H), 7.50(d, J=8.4Hz, 1H), 7.27(t, J=8.4Hz, 1H), 7.13~7.00(m, 4H), 5.44~5.15(m, 1H), 5.04(dd, J=5.2, 13.2Hz, 1H), 4.37~4.27(m, 1H), 4.24~4.16(m, 1H), 3.89(d, J=12.4Hz, 2H), 3.48(s, 1H), 3.44~ 3.36(m, 2H), 3.30~3.27(m, 1H), 3.27~3.18(m, 4H), 2.97~2.78(m, 3H), 2.64~2.52(m, 5H), 2.43~ 2.30(m, 1H), 2.24(d, J=5.2Hz, 2H), 2.15~1.92(m, 3H), 1.82(d, J=10.8Hz, 3H), 1.27~1.17(m, 2H)</p>
---	-----	--	--

10

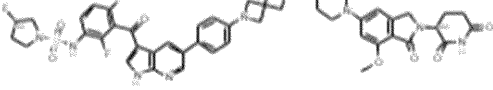
	225	<p>(3R)-N-{3-[5-(4-{6-[(1-{2-[(3R)-2,6-dioxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]piperidin-4-yl)methyl]-7-メトキシ-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}piperazin-4-イル)メチル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.98~12.82(m, 1H), 10.90(s, 1H), 10.02~9.73(m, 1H), 8.62(d, J=2.0Hz, 1H), 8.50(s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.66~7.52(m, 3H), 7.26(t, J=8.8Hz, 1H), 6.61~6.54(m, 3H), 6.45(s, 1H), 5.41~5.19(m, 1H), 4.96(dd, J=5.2, 13.2Hz, 1H), 4.26 ~4.18(m, 1H), 4.14~4.06(m, 1H), 3.95(s, 4H), 3.88(d, J=12.6Hz, 2H), 3.83(s, 3H), 3.49~ 3.38(m, 6H), 3.31~3.23(m, 2H), 2.97~2.75(m, 3H), 2.62~2.53(m, 1H), 2.43~2.35(m, 2H), 2.34~ 2.26(m, 1H), 2.16~1.87(m, 3H), 1.75(d, J=11.6Hz, 2H), 1.60~ 1.46(m, 1H), 1.28~1.12(m, 2H)</p>
---	-----	---	--

20

30

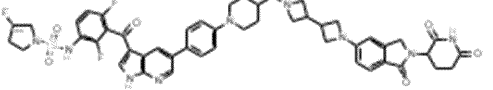
40

50

	226	<p>(3R)-N-{3-[5-(4-{6-[(1-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-7-メトキシ-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-4-イル)メチル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 13.09~12.76(m, 1H), 10.90(s, 1H), 10.03~9.76(m, 1H), 8.62(d, J=2.0Hz, 1H), 8.50(d, J=2.0Hz, 1H), 8.06(s, 1H), 7.67~7.52(m, 3H), 7.26(t, J=8.0Hz, 1H), 6.62~6.54(m, 3H), 6.45(s, 1H), 5.39~5.19(m, 1H), 4.96(dd, J=5.2, 13.2Hz, 1H), 4.27~4.18(m, 1H), 4.13~4.05(m, 1H), 3.95(s, 4H), 3.87(d, J=13.2Hz, 2H), 3.83(s, 3H), 3.55~3.45(m, 4H), 3.42~3.36(m, 2H), 3.31~3.25(m, 2H), 2.97~2.74(m, 3H), 2.60~2.53(m, 1H), 2.48~2.40(m, 2H), 2.37~2.28(m, 1H), 2.17~1.86(m, 3H), 1.75(d, J=10.8Hz, 2H), 1.61~1.49(m, 1H), 1.28~1.12(m, 2H)</p>
---	-----	---	--

10

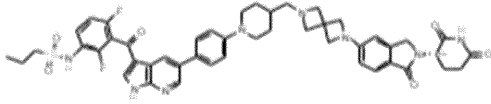
20

	227	<p>(3R)-N-[3-(5-{4-[4-({1'-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]-[3,3'-ビアゼチジン]-1-イル}メチル)ピペリジン-1-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.84(s, 1H), 10.94(s, 1H), 8.65(m, 1H), 8.53(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.64(m, 1H), 7.59(s, 1H), 7.57(s, 1H), 7.50(m, 1H), 7.31~7.22(m, 1H), 7.06(m, 2H), 6.54~6.44(m, 2H), 5.37~5.23(m, 1H), 5.04(m, 1H), 4.31(m, 1H), 4.19(m, 1H), 4.05~3.97(m, 2H), 3.77(m, 2H), 3.64(m, 2H), 3.48(m, 1H), 3.41(s, 1H), 3.39~3.24(m, 2H), 3.07(s, 2H), 3.04~2.84(m, 2H), 2.74(m, 2H), 2.63~2.54(m, 1H), 2.46(m, 2H), 2.43~2.28(m, 1H), 2.19~2.04(m, 2H), 2.00(s, 1H), 1.97(m, 1H), 1.92(s, 1H), 1.76(m, 2H), 1.51(s, 1H), 1.32~1.13(m, 3H)</p>
---	-----	--	---

30

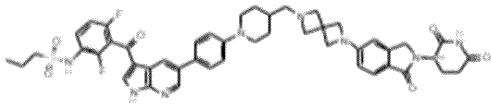
40

50

	228	<p>N-{3-[5-(4-{4-[(6-{2-[(3S)-2,6-ジ オキソピペリジン-3-イル]-1-オ キソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソイン ドール-5-イル]-2,6-ジアザスピ ロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル] ピペリジン-1-イル}フェニル)- 1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カ ルボニル]-2,4-ジフルオロフェ ニル}プロパン-1-スルホンアミ ド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.91(s, 1H), 10.93(s, 1H), 9.76(s, 1H), 8.65(d, J=2.2Hz, 1H), 8.54(s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.64 ~7.53(m, 3H), 7.49(d, J=8.2Hz, 1H), 7.28(t, J=8.7Hz, 1H), 7.06(d, J=8.6Hz, 2H), 6.56~6.46(m, 2H), 5.03(dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.31(d, J=17.0Hz, 1H), 4.18(d, J=17.0Hz, 1H), 4.00(s, 4H), 3.77(d, J=12.2Hz, 2H), 3.16~ 3.08(m, 3H), 2.95~2.84(m, 1H), 2.73(d, J=11.9Hz, 2H), 2.58(d, J=16.4Hz, 3H), 1.99~1.91(m, 1H), 1.74(td, J=15.1, 14.7, 7.6Hz, 4H), 1.50(s, 1H), 1.25(d, J=11.7Hz, 2H), 0.96(t, J=7.5Hz, 3H)</p>
---	-----	--	--

10

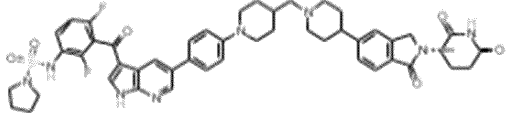
20

	229	<p>N-{3-[5-(4-{4-[(6-{2-[(3R)-2,6-ジ オキソピペリジン-3-イル]-1-オ キソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソイン ドール-5-イル]-2,6-ジアザスピ ロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル] ピペリジン-1-イル}フェニル)- 1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カ ルボニル]-2,4-ジフルオロフェ ニル}プロパン-1-スルホンアミ ド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.91(s, 1H), 10.93(s, 1H), 9.76(s, 1H), 8.65(d, J=2.2Hz, 1H), 8.54(s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.64 ~7.53(m, 3H), 7.49(d, J=8.2Hz, 1H), 7.28(t, J=8.7Hz, 1H), 7.06(d, J=8.6Hz, 2H), 6.56~6.46(m, 2H), 5.03(dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.31(d, J=17.0Hz, 1H), 4.18(d, J=17.0Hz, 1H), 4.00(s, 4H), 3.77(d, J=12.2Hz, 2H), 3.16~ 3.08(m, 3H), 2.95~2.84(m, 1H), 2.73(d, J=11.9Hz, 2H), 2.58(d, J=16.4Hz, 3H), 1.99~1.91(m, 1H), 1.74(td, J=15.1, 14.7, 7.6Hz, 4H), 1.50(s, 1H), 1.25(d, J=11.7Hz, 3H), 0.96(t, J=7.5Hz, 3H)</p>
---	-----	--	--

30

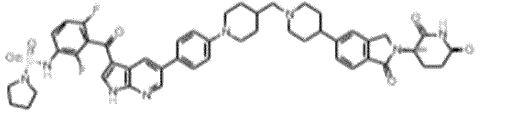
40

50

	230	<p>N-{3-[5-(4-{4-[(4-{2-[(3S)-2,6-ジ オキソピペリジン-3-イル)-1-オ キソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソイン ドール-5-イル}ピペリジン-1-イ ル)メチル]ピペリジン-1-イル} フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリ ジン-3-カルボニル]-2,4-ジフル オロフェニル}ピロリジン-1-ス ルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 13.12~12.77(m, 1H), 10.99(s, 1H), 10.13~9.27(m, 1H), 8.66(d, J=2.4Hz, 1H), 8.60~8.45(m, 1H), 8.13~8.03(m, 1H), 7.69~7.62(m, 2H), 7.60(d, J=8.8Hz, 2H), 7.51(s, 1H), 7.42(d, J=8.0Hz, 1H), 7.28(t, J=8.8Hz, 1H), 7.08(d, J=8.8Hz, 2H), 5.11(dd, J=5.2, 13.2Hz, 1H), 4.48~4.39(m, 1H), 4.36~4.26(m, 1H), 3.81(d, J=12.0Hz, 2H), 3.19(t, J=6.4Hz, 5H), 3.11~3.02(m, 2H), 2.96~ 2.88(m, 1H), 2.75(t, J=11.6Hz, 3H), 2.65~2.56(m, 2H), 2.44~ 2.39(m, 1H), 2.12(s, 2H), 2.06~ 1.98(m, 1H), 1.89~1.81(m, 4H), 1.81~1.73(m, 7H), 1.33~1.20(m, 2H)</p>
---	-----	---	--

10

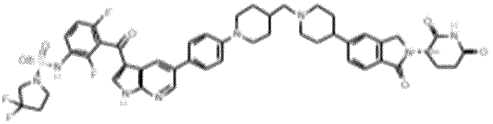
20

	231	<p>N-{3-[5-(4-{4-[(4-{2-[(3R)-2,6-ジ オキソピペリジン-3-イル)-1-オ キソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソイン ドール-5-イル}ピペリジン-1-イ ル)メチル]ピペリジン-1-イル} フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリ ジン-3-カルボニル]-2,4-ジフル オロフェニル}ピロリジン-1-ス ルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 13.03~12.78(m, 1H), 11.00(s, 1H), 9.53(s, 1H), 8.65(d, J=2.0Hz, 1H), 8.57~8.42(m, 1H), 8.13~8.02(m, 1H), 7.66~7.60(m, 2H), 7.58(d, J=8.8Hz, 2H), 7.51(s, 1H), 7.41(d, J=8.4Hz, 1H), 7.30~7.24(m, 1H), 7.07(d, J=8.8Hz, 2H), 5.10(dd, J=5.2, 13.2Hz, 1H), 4.48~4.38(m, 1H), 4.33~4.25(m, 1H), 3.85~3.74(m, 2H), 3.21~3.12(m, 5H), 3.00(d, J=10.8Hz, 2H), 2.93~2.86(m, 1H), 2.74(t, J=11.2Hz, 2H), 2.64~ 2.55(m, 2H), 2.39(dd, J=4.4, 13.2Hz, 1H), 2.24(d, J=5.2Hz, 2H), 2.04~1.96(m, 2H), 1.88~ 1.80(m, 3H), 1.79~1.71(m, 8H), 1.29~1.21(m, 2H)</p>
---	-----	---	---

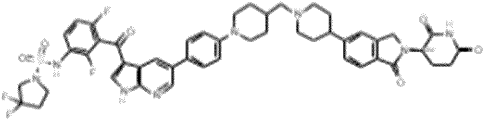
30

40

50

	232	<p>N-{3-[5-(4-{4-[(4-{2-[(3S)-2,6-ジ オキソピペリジン-3-イル]-1-オ キソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソイン ドール-5-イル}ピペリジン-1-イ ル)メチル]ピペリジン-1-イル} フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリ ジン-3-カルボニル]-2,4-ジフル オロフェニル}-3,3-ジフルオロ ピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 13.01~12.83(m, 1H), 10.99(s, 1H), 8.65(d, J=2.4Hz, 1H), 8.55(br s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.72~ 7.57(m, 4H), 7.51(s, 1H), 7.42(d, J=8.0Hz, 1H), 7.32~7.24(m, 1H), 7.08(d, J=8.8Hz, 2H), 5.11(dd, J=5.2, 13.2Hz, 1H), 4.48~4.40(m, 1H), 4.36~4.27(m, 1H), 3.81(br d, J=12.0Hz, 2H), 3.61(t, J=13.2Hz, 2H), 3.45~3.40(m, 6H), 2.98~ 2.86(m, 1H), 2.76(t, J=12.0Hz, 3H), 2.65~2.55(m, 3H), 2.47~ 2.37(m, 3H), 2.05~1.82(m, 8H), 1.39~1.20(m, 2H)</p>
---	-----	---	---

10

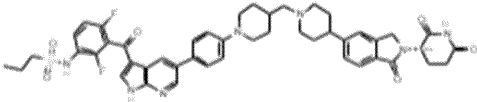
	233	<p>N-{3-[5-(4-{4-[(4-{2-[(3R)-2,6-ジ オキソピペリジン-3-イル]-1-オ キソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソイン ドール-5-イル}ピペリジン-1-イ ル)メチル]ピペリジン-1-イル} フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリ ジン-3-カルボニル]-2,4-ジフル オロフェニル}-3,3-ジフルオロ ピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.91(s, 1H), 10.99(s, 1H), 8.65(d, J=2.4Hz, 1H), 8.54(br s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.69~7.56(m, 4H), 7.51(s, 1H), 7.42(d, J=8.4Hz, 1H), 7.31~7.22(m, 1H), 7.08(d, J=8.8Hz, 2H), 5.10(dd, J=5.2, 13.2Hz, 1H), 4.48~4.38(m, 1H), 4.35~4.25(m, 1H), 3.81(d, J=12.4Hz, 2H), 3.60(t, J=13.2Hz, 2H), 3.45~3.40(m, 5H), 3.20~ 3.12(m, 2H), 2.98~2.85(m, 1H), 2.81~2.70(m, 3H), 2.64~2.56(m, 1H), 2.46~2.36(m, 4H), 2.05~ 1.95(m, 1H), 1.93~1.70(m, 7H), 1.40~1.20(m, 2H)</p>
---	-----	---	--

20

30

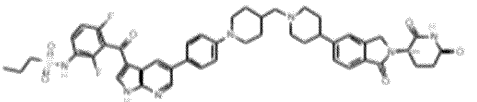
40

50

	234	<p>N-{3-[5-(4-{4-[(4-{2-[(3S)-2,6-ジ オキソピペリジン-3-イル)-1-オ キソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソイン ドール-5-イル}ピペリジン-1-イ ル)メチル]ピペリジン-1-イル} フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリ ジン-3-カルボニル]-2,4-ジフル オロフェニル}プロパン-1-スル ホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.92(s, 1H), 10.99(s, 1H), 9.77(s, 1H), 8.66(d, J=2.3Hz, 1H), 8.54(s, 1H), 8.19(s, 1H), 7.65(d, J=7.8Hz, 1H), 7.60(dd, J=8.8, 4.8Hz, 3H), 7.54(d, J=16.6Hz, 1H), 7.42(dd, J=7.9, 1.3Hz, 1H), 7.28(td, J=9.0, 1.5Hz, 1H), 7.08(d, J=8.7Hz, 2H), 5.11(dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.43(d, J=17.3Hz, 1H), 4.30(d, J=17.2Hz, 1H), 3.80(d, J=12.0Hz, 2H), 3.16~3.08(m, 2H), 3.01(s, 2H), 2.92(ddd, J=17.8, 13.5, 5.3Hz, 1H), 2.75(t, J=11.9Hz, 2H), 2.62(t, J=17.1Hz, 2H), 2.44~ 2.33(m, 1H), 2.26(s, 2H), 2.06(s, 3H), 1.92~1.78(m, 9H), 1.73(p, J=7.6Hz, 3H), 1.25(d, J=12.6Hz, 3H), 0.96(t, J=7.4Hz, 3H)</p>
---	-----	--	--

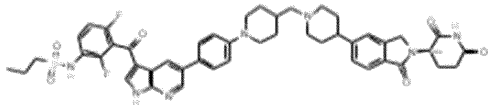
10

20

	235	<p>N-{3-[5-(4-{4-[(4-{2-[(3R)-2,6-ジ オキソピペリジン-3-イル)-1-オ キソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソイン ドール-5-イル}ピペリジン-1-イ ル)メチル]ピペリジン-1-イル} フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリ ジン-3-カルボニル]-2,4-ジフル オロフェニル}プロパン-1-スル ホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.92(s, 1H), 10.99(s, 1H), 9.77(s, 1H), 8.66(d, J=2.3Hz, 1H), 8.54(s, 1H), 8.19(s, 1H), 7.65(d, J=7.8Hz, 1H), 7.60(dd, J=8.8, 4.8Hz, 3H), 7.54(d, J=16.6Hz, 1H), 7.42(dd, J=7.9, 1.3Hz, 1H), 7.28(td, J=9.0, 1.5Hz, 1H), 7.08(d, J=8.7Hz, 2H), 5.11(dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.43(d, J=17.3Hz, 1H), 4.30(d, J=17.2Hz, 1H), 3.80(d, J=12.0Hz, 2H), 3.16~3.08(m, 2H), 3.01(s, 2H), 2.92(ddd, J=17.8, 13.5, 5.3Hz, 1H), 2.75(t, J=11.9Hz, 2H), 2.62(t, J=17.1Hz, 2H), 2.44~ 2.33(m, 1H), 2.26(s, 2H), 2.06(s, 2H), 1.92~1.78(m, 4H), 1.73(p, J=7.6Hz, 3H), 1.35~1.23(m, 4H), 0.96(t, J=7.4Hz, 3H)</p>
---	-----	--	---

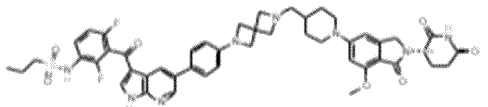
30

40

	236	<p>N-[3-(5-{4-[4-({4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)ピペリジン-1-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル}プロパン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.92(s, 1H), 10.99(s, 1H), 9.77(s, 1H), 8.66(d, J=2.3Hz, 1H), 8.54(s, 1H), 8.19(s, 1H), 7.65(d, J=7.8Hz, 1H), 7.60(dd, J=8.8, 4.8Hz, 3H), 7.54(d, J=16.6Hz, 1H), 7.42(dd, J=7.9, 1.3Hz, 1H), 7.28(td, J=9.0, 1.5Hz, 1H), 7.08(d, J=8.7Hz, 2H), 5.11(dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.43(d, J=17.3Hz, 1H), 4.30(d, J=17.2Hz, 1H), 3.80(d, J=12.0Hz, 2H), 3.16~3.08(m, 2H), 3.01(s, 2H), 2.92(ddd, J=17.8, 13.5, 5.3Hz, 1H), 2.75(t, J=11.9Hz, 2H), 2.62(t, J=17.1Hz, 2H), 2.44~ 2.33(m, 1H), 2.26(s, 2H), 2.06(s, 3H), 1.92~1.78(m, 7H), 1.73(p, J=7.6Hz, 3H), 1.35~1.23(m, 5H), 0.96(t, J=7.4Hz, 3H)</p>
---	-----	---	--

10

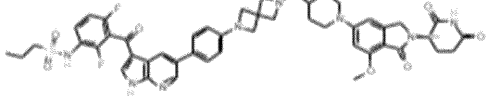
20

	237	<p>N-{3-[5-(4-{6-[(1-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-7-メトキシ-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-4-イル)メチル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル}プロパン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.92(s, 1H), 10.91(s, 1H), 9.78(s, 1H), 8.75~8.38(m, 2H), 8.18(s, 1H), 7.58(dd, J=8.7, 6.2Hz, 3H), 7.29(td, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 6.66~6.54(m, 3H), 6.46(d, J=1.8Hz, 1H), 4.97(dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.23(d, J=16.9Hz, 1H), 4.10(d, J=16.9Hz, 1H), 3.96(s, 4H), 3.84(s, 5H), 3.52(s, 4H), 3.16~3.07(m, 2H), 2.98~2.75(m, 3H), 2.57(dd, J=16.5, 3.3Hz, 1H), 2.46(s, 2H), 2.32(qd, J=13.2, 4.5Hz, 1H), 1.91(td, J=6.9, 6.0, 3.2Hz, 1H), 1.81~1.68(m, 4H), 1.56(s, 1H), 1.32~1.14(m, 2H), 0.97(t, J=7.4Hz, 3H)</p>
---	-----	--	---

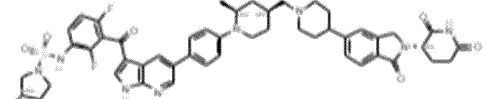
30

40

50

	238	<p>N-{3-[5-(4-{6-[(1-{2-[(3R)-2,6-ジ オキノペリジン-3-イル]-7-メ トキシ-1-オキソ-2,3-ジヒドロ- 1H-イソインドール-5-イル}ピ ペリジン-4-イル)メチル]-2,6-ジ アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イ ル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b] ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジ フルオロフェニル}プロパン-1- スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.93(s, 1H), 10.92(s, 1H), 9.80(s, 1H), 8.73~8.40(m, 2H), 8.18(s, 1H), 7.71~7.49(m, 3H), 7.29(td, J=8.7, 1.6Hz, 1H), 6.69~ 6.51(m, 3H), 6.47(d, J=1.8Hz, 1H), 4.97(dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.23(d, J=16.9Hz, 1H), 4.10(d, J=16.9Hz, 1H), 3.99(s, 4H), 3.89(d, J=12.6Hz, 2H), 3.84(s, 4H), 3.80~3.50(m, 3H), 3.19~ 3.03(m, 2H), 3.01~2.72(m, 3H), 2.71~2.54(m, 2H), 2.33(tt, J=13.3, 6.5Hz, 1H), 2.00~1.83(m, 1H), 1.75(tq, J=10.0, 7.5Hz, 4H), 1.62(s, 1H), 1.32~1.12(m, 3H), 0.97(t, J=7.4Hz, 3H)</p>
---	-----	--	--

10

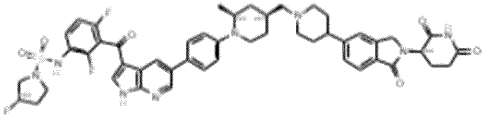
	239	<p>(3R)-N-[3-(5-{4-[(2S,4S)-4-[(4- {2-[(3S)-2,6-ジオキノペリジ ン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒド ロ-1H-イソインドール-5-イル} ピペリジン-1-イル)メチル]-2-メ チルピペリジン-1-イル}フェニ ル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン- 3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフ ェニル}-3-フルオロピロリジン- 1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.98(s, 1H), 8.68(d, J=2.4Hz, 1H), 8.57(d, J=1.2Hz, 1H), 8.18(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.69~ 7.57(m, 4H), 7.51(s, 1H), 7.41(d, J=7.6Hz, 1H), 7.29~7.18(m, 3H), 5.38~5.20(m, 1H), 5.10(dd, J=5.2, 13.2Hz, 1H), 4.46~4.38(m, 1H), 4.33~4.24(m, 1H), 3.30~ 3.17(m, 6H), 3.11~2.98(m, 4H), 2.96~2.74(m, 3H), 2.64~2.55(m, 1H), 2.39(dd, J=4.8, 13.2Hz, 1H), 2.27(d, J=6.4Hz, 2H), 2.16~ 1.87(m, 6H), 1.85~1.66(m, 6H), 1.37~1.24(m, 1H), 1.11~1.00(m, 1H), 0.97(d, J=6.0Hz, 3H)</p>
---	-----	---	---

20

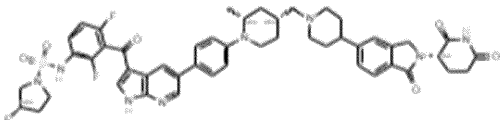
30

40

50

	240	<p>(3R)-N-[3-(5-{4-[(2S,4S)-4-[(4-{2-[(3R)-2,6-dioxypiperidin-3-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl}piperidin-1-yl)methyl]-2-methylpiperidin-1-yl]phenyl}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-carbonyl)-2,4-difluorophenyl]-3-fluoropyrrolidin-1-ylsulfonamide</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 13.01~12.74(m, 1H), 10.98(s, 1H), 8.64(d, J=2.4Hz, 1H), 8.57~8.47(m, 1H), 8.05(s, 1H), 7.68~7.54(m, 4H), 7.51(s, 1H), 7.42(d, J=7.6Hz, 1H), 7.30~7.22(m, 1H), 7.02(d, J=8.8Hz, 2H), 5.38~5.19(m, 1H), 5.10(dd, J=5.2, 13.2Hz, 1H), 4.47~4.38(m, 1H), 4.35~4.26(m, 2H), 3.57~3.46(m, 4H), 3.33~3.18(m, 4H), 3.11~2.84(m, 4H), 2.60(d, J=16.4Hz, 1H), 2.46~2.36(m, 1H), 2.24(d, J=5.2Hz, 2H), 2.15~1.95(m, 6H), 1.90(d, J=12.4Hz, 5H), 1.42(dt, J=4.8, 12.4Hz, 1H), 1.24~1.12(m, 1H), 1.03(d, J=6.4Hz, 3H)</p>
---	-----	---	--

10

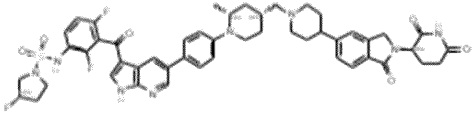
	241	<p>(3R)-N-[3-(5-{4-[(2R,4R)-4-[(4-{2-[(3S)-2,6-dioxypiperidin-3-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl}piperidin-1-yl)methyl]-2-methylpiperidin-1-yl]phenyl}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-carbonyl)-2,4-difluorophenyl]-3-fluoropyrrolidin-1-ylsulfonamide</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.96(d, J=1.6Hz, 1H), 10.99(s, 1H), 8.69(d, J=2.4Hz, 1H), 8.59(s, 1H), 8.15~8.07(m, 1H), 7.76~7.57(m, 4H), 7.50(s, 1H), 7.43(d, J=7.6Hz, 1H), 7.32~7.19(m, 3H), 5.38~5.21(m, 1H), 5.11(dd, J=5.2, 13.2Hz, 1H), 4.49~4.41(m, 1H), 4.36~4.28(m, 1H), 3.48(s, 8H), 3.23~3.08(m, 4H), 2.98~2.79(m, 6H), 2.65~2.56(m, 1H), 2.40(dd, J=4.4, 13.2Hz, 1H), 2.15~1.82(m, 9H), 1.47~1.33(m, 1H), 1.20~1.09(m, 1H), 0.99(d, J=6.0Hz, 3H)</p>
---	-----	---	--

20

30

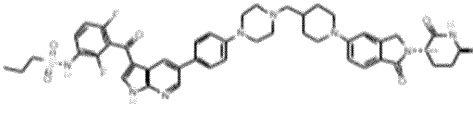
40

50

	242	<p>(3R)-N-[3-(5-{4-[(2R,4R)-4-[(4-{2-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]-2-メチルピペリジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.90(t, J=9.6Hz, 1H), 10.99(s, 1H), 8.65(d, J=2.4Hz, 1H), 8.53(d, J=1.6Hz, 1H), 8.15~8.03(m, 1H), 7.72~7.55(m, 4H), 7.51(s, 1H), 7.42(d, J=7.6Hz, 1H), 7.31~7.23(m, 1H), 7.04(d, J=8.8Hz, 2H), 5.38~5.20(m, 1H), 5.11(dd, J=5.2, 13.2Hz, 1H), 4.48~4.39(m, 1H), 4.36~4.27(m, 2H), 3.58~3.45(m, 8H), 3.17(s, 1H), 3.00~2.86(m, 3H), 2.84~2.77(m, 1H), 2.65~2.55(m, 3H), 2.40(dd, J=4.4, 13.2Hz, 1H), 2.21~1.70(m, 11H), 1.53~1.41(m, 1H), 1.28~1.13(m, 1H), 1.09~0.96(m, 3H)</p>
---	-----	---	--

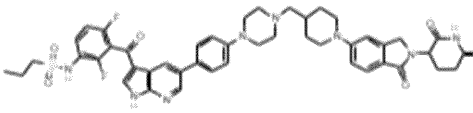
10

20

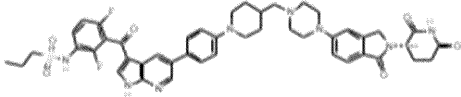
	243	<p>N-[3-(5-(4-{1-[(2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-4-イル)メチル]ピペラジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル}プロパン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.90(s, 1H), 10.95(s, 1H), 9.85(b, 1H), 8.67(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.19(s, 1H), 7.62~7.60(m, 3H), 7.50(d, J=8.4Hz, 1H), 7.29~7.26(m, 1H), 7.09~7.05(m, 4H), 5.04(dd, J=13.2, 5.1Hz, 1H), 4.31(d, J=17.0Hz, 1H), 4.19(d, J=16.9Hz, 1H), 3.89(d, J=12.4Hz, 2H), 3.23(s, 4H), 3.23~3.14(m, 2H), 2.91~2.82(m, 3H), 2.66~2.62(m, 5H), 2.52~2.50(m, 1H), 2.24~2.22(m, 2H), 1.98~1.97(m, 1H), 1.84~1.74(m, 5H), 1.24~1.20(m, 2H), 0.97~0.95(m, 3H)</p>
---	-----	---	---

30

40

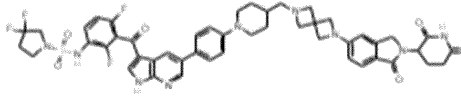
	244	<p>N-[3-(5-(4-{1-[(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-4-イル}メチル]ピペラジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル}プロパン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.90(s, 1H), 10.95(s, 1H), 9.85(b, 1H), 8.67(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.19(s, 1H), 7.62~7.60(m, 3H), 7.50(d, J=8.4Hz, 1H), 7.29~7.26(m, 1H), 7.09~7.05(m, 4H), 5.04(dd, J=13.2, 5.1Hz, 1H), 4.31(d, J=17.0Hz, 1H), 4.19(d, J=16.9Hz, 1H), 3.89(d, J=12.4Hz, 2H), 3.23(s, 4H), 3.23~3.14(m, 2H), 2.91~2.82(m, 4H), 2.66~2.62(m, 4H), 2.52~2.50(m, 1H), 2.24~2.22(m, 2H), 1.98~1.97(m, 1H), 1.84~1.74(m, 5H), 1.24~1.20(m, 2H), 0.97~0.95(m, 3H)</p>
---	-----	--	---

50

	245	<p>N-{3-[5-(4-{4-[(4-{2-[(3S)-2,6-ジ オキソピペリジン-3-イル]-1-オ キソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソイン ドール-5-イル}ピペラジン-1-イ ル)メチル]ピペリジン-1-イル} フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリ ジン-3-カルボニル]-2,4-ジフル オロフェニル}プロパン-1-スル ホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.92(s, 1H), 10.96(s, 1H), 9.78(s, 1H), 8.66(d, J=2.2Hz, 1H), 8.55(s, 1H), 8.19(s, 1H), 7.69 ~7.47(m, 4H), 7.29(td, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 7.16~6.98(m, 4H), 5.06(dd, J=13.2, 5.1Hz, 1H), 4.34(d, J=16.9Hz, 1H), 4.22(d, J=16.9Hz, 1H), 3.80(d, J=12.0Hz, 2H), 3.33~3.24(m, 4H), 3.18~ 3.05(m, 2H), 3.01~2.83(m, 1H), 2.81~2.70(m, 2H), 2.72~2.51(m, 4H), 2.50(s, 1H), 2.37(qd, J=13.2, 4.6Hz, 1H), 2.24(d, J=7.0Hz, 2H), 1.97(dp, J=11.4, 4.1, 3.7Hz, 1H), 1.84(d, J=12.9Hz, 2H), 1.79~ 1.63(m, 3H), 1.33~1.16(m, 2H), 0.97(t, J=7.4Hz, 3H)</p>
---	-----	--	--

10

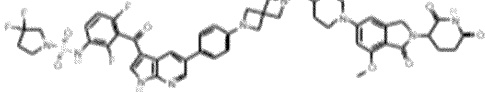
20

	246	<p>N-[3-(5-{4-[4-({6-[2-(2,6-ジオキ ソピペリジン-3-イル)-1-オキソ- 2,3-ジヒドロ-1H-イソインドー ル-5-イル]-2,6-ジアザスピロ [3.3]ヘプタン-2-イル}メチル)ピ ペリジン-1-イル]フェニル)-1H- ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボ ニル)-2,4-ジフルオロフェニル]- 3,3-ジフルオロピロリジン-1-ス ルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.90(s, 1H), 10.95(s, 1H), 8.65(d, J=2.2Hz, 1H), 8.54(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.60(dd, J=9.1, 5.3Hz, 3H), 7.50(d, J=8.3Hz, 1H), 7.22(t, J=8.8Hz, 1H), 7.06(d, J=8.4Hz, 2H), 6.55~6.46(m, 2H), 5.04(dd, J=13.2, 5.1Hz, 1H), 4.31(d, J=17.0Hz, 1H), 4.19(d, J=16.9Hz, 1H), 4.00(s, 4H), 3.77(d, J=12.0Hz, 2H), 3.57(t, J=13.3Hz, 2H), 3.49(t, 3H), 3.39(t, J=7.3Hz, 3H), 2.97~ 2.84(m, 1H), 2.76~2.66(m, 2H), 2.59(d, J=17.4Hz, 1H), 2.47~ 2.32(m, 4H), 1.96(d, J=12.1Hz, 1H), 1.81~1.73(m, 2H), 1.49(s, 1H), 1.25(d, J=9.6Hz, 3H)</p>
---	-----	--	---

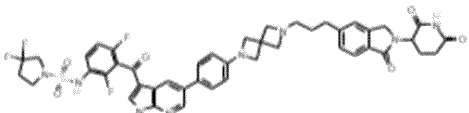
30

40

50

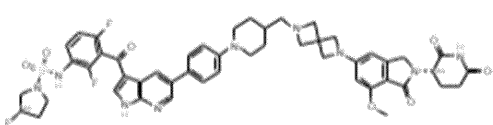
	247	<p>N-[3-(5-{4-[6-({1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-7-メトキシ-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-4-イル}メチル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル]フェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3,3-ジフルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.89(s, 1H), 10.91(s, 1H), 8.62(d, J=2.2Hz, 1H), 8.58~8.41(m, 1H), 8.08(s, 1H), 7.68~7.50(m, 3H), 7.22(td, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 6.72~6.49(m, 3H), 6.46(d, J=1.7Hz, 1H), 4.97(dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.33~4.04(m, 2H), 3.90(d, J=48.3Hz, 9H), 3.57(t, J=13.2Hz, 2H), 3.49(s, 4H), 3.41(s, 2H), 3.00~2.73(m, 3H), 2.64~2.54(m, 1H), 2.37(ddd, J=29.2, 14.3, 7.7Hz, 5H), 1.92(ddd, J=11.0, 5.5, 3.2Hz, 1H), 1.81~1.68(m, 2H), 1.55(s, 1H), 1.19(tt, J=12.0, 6.9Hz, 2H)</p>
---	-----	--	---

10

	248	<p>N-(3-{5-[4-(6-{3-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]プロピル}-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル]フェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル}-3,3-ジフルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.87(s, 1H), 11.00(s, 1H), 8.71~8.38(m, 2H), 8.07(s, 1H), 7.72~7.30(m, 6H), 7.20(td, J=8.8, 1.5Hz, 1H), 6.57(d, J=8.2Hz, 2H), 5.11(dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.49~4.21(m, 2H), 3.95(s, 4H), 3.68~3.45(m, 7H), 2.92(ddd, J=17.3, 13.6, 5.4Hz, 1H), 2.78~2.58(m, 6H), 2.47~2.29(m, 3H), 2.01(ddq, J=10.4, 5.4, 3.2, 2.7Hz, 1H), 1.66(p, J=7.4Hz, 2H)</p>
---	-----	--	---

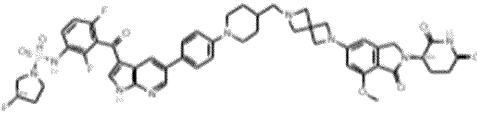
20

30

	249	<p>(3R)-N-{3-[5-(4-{4-[(6-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-7-メトキシ-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル]ピペリジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 13.27~12.68(m, 1H), 10.89(s, 1H), 10.53~9.66(m, 1H), 8.65(d, J=2.0Hz, 1H), 8.53(s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.66~7.60(m, 1H), 7.58(d, J=8.8Hz, 2H), 7.31~7.23(m, 1H), 7.06(d, J=8.8Hz, 2H), 6.08(s, 1H), 5.93(s, 1H), 5.38~5.20(m, 1H), 4.94(dd, J=5.2, 13.2Hz, 1H), 4.24~4.17(m, 1H), 4.11~4.04(m, 1H), 4.02(s, 4H), 3.81(s, 3H), 3.80~3.73(m, 2H), 3.72~3.52(m, 4H), 3.48(s, 1H), 3.43~3.38(m, 2H), 3.31~3.25(m, 2H), 2.96~2.83(m, 1H), 2.79~2.65(m, 2H), 2.60~2.53(m, 2H), 2.37~2.23(m, 1H), 2.17~2.07(m, 1H), 2.06~1.85(m, 2H), 1.78(d, J=11.6Hz, 2H), 1.54(s, 1H), 1.33~1.18(m, 2H)</p>
---	-----	---	---

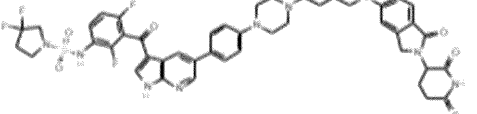
40

50

	250	<p>(3R)-N-{3-[5-(4-{4-[(6-{2-[(3R)-2,6-dioxopiperidin-3-yl]-7-methoxy-1-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl}-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-yl)methyl]piperidin-1-yl}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 13.13~12.76(m, 1H), 10.89(s, 1H), 10.30~9.72(m, 1H), 8.65(d, J=2.4Hz, 1H), 8.59~8.47(m, 1H), 8.06(s, 1H), 7.67~7.60(m, 1H), 7.58(d, J=8.8Hz, 2H), 7.30~7.22(m, 1H), 7.06(d, J=8.8Hz, 2H), 6.08(s, 1H), 5.92(s, 1H), 5.40~5.19(m, 1H), 4.94(dd, J=5.2, 13.2Hz, 1H), 4.26~4.16(m, 1H), 4.11~4.04(m, 1H), 4.00(s, 4H), 3.81(s, 3H), 3.77(d, J=12.4Hz, 2H), 3.52~3.45(m, 4H), 3.42~3.38(m, 2H), 3.31~3.25(m, 2H), 2.97~2.83(m, 1H), 2.70(t, J=11.6Hz, 2H), 2.60~2.53(m, 1H), 2.48~2.40(m, 2H), 2.36~2.23(m, 1H), 2.16~2.08(m, 1H), 2.06~1.85(m, 2H), 1.77(d, J=10.8Hz, 2H), 1.57~1.46(m, 1H), 1.33~1.18(m, 2H)</p>
---	-----	---	--

10

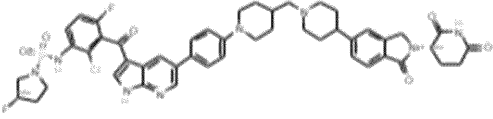
20

	251	<p>N-[3-(5-{4-[4-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]オキシ}ブチル)ピペラジン-1-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル]-3,3-ジフルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.92(s, 1H), 10.97(s, 1H), 8.73~8.43(m, 2H), 8.10(s, 1H), 7.75~7.52(m, 4H), 7.40~7.16(m, 2H), 7.16~6.95(m, 3H), 5.08(dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.45~4.22(m, 2H), 4.12(t, J=6.4Hz, 2H), 3.61(t, J=13.1Hz, 3H), 3.46(s, 3H), 3.23(t, J=5.1Hz, 3H), 2.91(ddd, J=18.1, 13.5, 5.4Hz, 1H), 2.71~2.56(m, 4H), 2.40(th, J=17.0, 4.1Hz, 5H), 2.12~1.89(m, 1H), 1.81(p, J=6.7Hz, 2H), 1.66(p, J=7.2Hz, 2H)</p>
---	-----	--	---

30

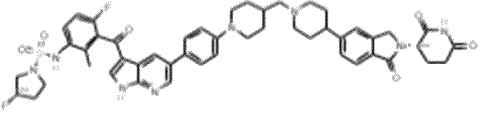
40

50

	252	<p>(3R)-N-{2-クロロ-3-[5-(4-{4-[(4-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]ピペリジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-4-フルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.98~12.78(m, 1H), 11.06~10.91(m, 1H), 9.73~9.46(m, 1H), 8.64(d, J=2.4Hz, 1H), 8.10~7.91(m, 1H), 7.72~7.64(m, 2H), 7.62~7.53(m, 2H), 7.51(s, 1H), 7.45~7.38(m, 2H), 7.07(d, J=8.8Hz, 2H), 5.40~5.20(m, 1H), 5.11(dd, J=5.2, 13.2Hz, 1H), 4.48~4.39(m, 1H), 4.33~4.26(m, 1H), 3.86~3.74(m, 2H), 3.50(s, 1H), 3.44~3.39(m, 2H), 3.15~3.04(m, 2H), 2.99~2.85(m, 1H), 2.81~2.69(m, 3H), 2.64~2.54(m, 2H), 2.43~2.35(m, 3H), 2.29~2.14(m, 2H), 2.14~2.02(m, 2H), 2.01~1.96(m, 1H), 1.89~1.74(m, 7H), 1.34~1.17(m, 3H)</p>
---	-----	--	---

10

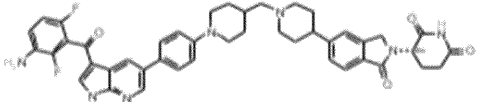
20

	253	<p>(3R)-N-{3-[5-(4-{4-[(4-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]ピペリジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-4-フルオロ-2-メトキシフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.79(d, J=2.8Hz, 1H), 10.98(s, 1H), 9.28(d, J=9.2Hz, 1H), 8.62(d, J=2.0Hz, 1H), 7.93~7.76(m, 1H), 7.65(d, J=8.0Hz, 1H), 7.55(d, J=5.2Hz, 2H), 7.53~7.44(m, 2H), 7.41(d, J=8.0Hz, 1H), 7.21(t, J=8.8Hz, 1H), 7.06(d, J=8.8Hz, 2H), 5.42~5.23(m, 1H), 5.10(dd, J=5.2, 13.2Hz, 1H), 4.47~4.37(m, 1H), 4.35~4.23(m, 1H), 3.79(d, J=12.0Hz, 2H), 3.50(s, 1H), 3.44~3.36(m, 2H), 3.32~3.25(m, 2H), 3.05~2.94(m, 2H), 2.93~2.86(m, 1H), 2.73(t, J=11.2Hz, 2H), 2.66~2.55(m, 2H), 2.39(dd, J=4.4, 13.2Hz, 1H), 2.23(d, J=6.0Hz, 2H), 2.18(s, 3H), 2.07(s, 1H), 2.05~1.94(m, 3H), 1.88~1.67(m, 7H), 1.32~1.17(m, 2H)</p>
---	-----	---	--

30

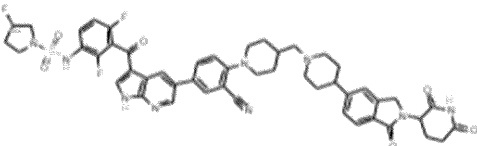
40

50

	254	<p>(3S)-3-(5-{1-[(1-{4-[3-(3-アミノ-2,6-ジフルオロベンゾイル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]フェニル}ピペリジン-4-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドル-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.85~12.71(m, 1H), 11.02~10.93(m, 1H), 8.63(d, J=2.4Hz, 1H), 8.57~8.48(m, 1H), 8.04(s, 1H), 7.65(d, J=7.6Hz, 1H), 7.58(d, J=8.8Hz, 2H), 7.51(s, 1H), 7.41(d, J=8.0Hz, 1H), 7.07(d, J=8.8Hz, 2H), 6.97~6.86(m, 2H), 5.20(s, 2H), 5.10(dd, J=5.2, 13.2Hz, 1H), 4.47~4.38(m, 1H), 4.34~4.25(m, 1H), 3.79(d, J=12.4Hz, 2H), 3.28~3.18(m, 1H), 3.03~2.94(m, 2H), 2.93~2.85(m, 1H), 2.79~2.69(m, 2H), 2.65~2.55(m, 2H), 2.39(dd, J=4.8, 13.2Hz, 1H), 2.22(d, J=5.6Hz, 2H), 2.05~1.96(m, 3H), 1.88~1.81(m, 2H), 1.78~1.69(m, 4H), 1.31~1.18(m, 2H)</p>
---	-----	---	--

10

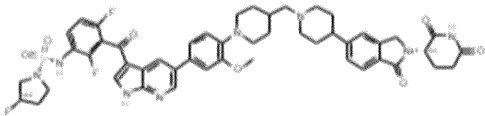
20

	255	<p>(3R)-N-[3-(5-{3-シアノ-4-[4-(4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドル-5-イル]ピペリジン-1-イル)メチル]ピペリジン-1-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.98(s, 1H), 10.99(s, 1H), 8.79~8.57(m, 2H), 8.12(d, J=1.8Hz, 2H), 7.97(dd, J=8.6, 2.4Hz, 1H), 7.72~7.58(m, 2H), 7.58~7.38(m, 2H), 7.36~7.21(m, 2H), 5.43~5.20(m, 1H), 5.11(dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.44(d, J=17.2Hz, 1H), 4.30(d, J=17.2Hz, 1H), 3.62(d, J=11.4Hz, 2H), 3.49(d, J=2.6Hz, 1H), 3.44~3.38(m, 2H), 3.28(d, J=11.1Hz, 1H), 3.03(d, J=10.7Hz, 1H), 2.99~2.80(m, 3H), 2.74~2.55(m, 2H), 2.42(td, J=13.1, 4.5Hz, 1H), 2.37~2.23(m, 2H), 2.19~1.96(m, 5H), 1.96~1.85(m, 2H), 1.85~1.66(m, 5H), 1.44~1.27(m, 2H)</p>
---	-----	--	---

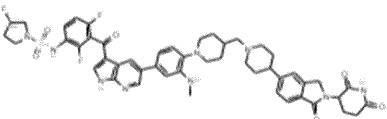
30

40

50

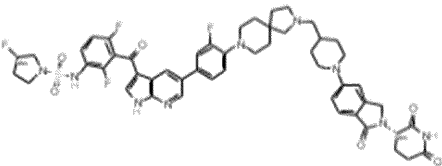
	256	<p>(3R)-N-{3-[5-(4-{4-[(4-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]ピペリジン-1-イル}-3-メトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 13.14~12.74(m, 1H), 11.02~10.94(m, 1H), 8.69(d, J=2.4Hz, 1H), 8.61~8.46(m, 1H), 8.16(s, 1H), 8.12~8.06(m, 1H), 7.69~7.58(m, 2H), 7.51(s, 1H), 7.41(d, J=8.0Hz, 1H), 7.30~7.19(m, 3H), 7.07~6.96(m, 1H), 5.39~5.17(m, 1H), 5.16~5.05(m, 1H), 4.49~4.37(m, 1H), 4.34~4.24(m, 1H), 3.91(s, 3H), 3.52~3.44(m, 4H), 3.01(d, J=11.2Hz, 2H), 2.93~2.85(m, 1H), 2.64~2.55(m, 4H), 2.41~2.38(m, 2H), 2.29~2.23(m, 2H), 2.15~1.94(m, 6H), 1.87~1.64(m, 8H), 1.38~1.27(m, 2H)</p>
---	-----	--	--

10

	257	<p>(3R)-N-[3-(5-{4-[4-({4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-1-イル}メチル)ピペリジン-1-イル]-3-(メチルアミノ)フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.98(s, 1H), 11.00(s, 1H), 9.90(s, 1H), 8.67(s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.68~7.63(m, 2H), 7.52(s, 1H), 7.33~7.27(m, 1H), 7.05(d, J=8.1Hz, 1H), 6.90(d, J=8.1Hz, 1H), 6.77(s, 1H), 5.41~5.01(m, 3H), 4.41~4.27(q, 2H), 3.25~3.22(m, 4H), 2.93~2.88(m, 2H), 2.74~2.70(m, 5H), 2.28~2.02(m, 6H), 2.12~2.08(m, 5H), 1.97~1.75(m, 2H), 1.43~1.40(m, 3H), 1.25~1.17(m, 6H), 0.96~0.93(m, 2H)</p>
---	-----	---	--

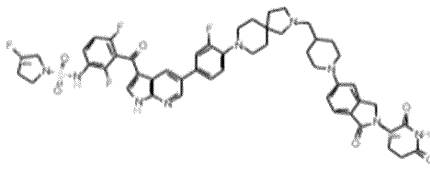
20

30

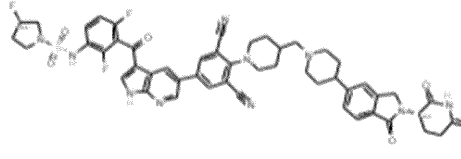
	258	<p>(3R)-N-{3-[5-(4-{2-[(1-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-4-イル)メチル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル}-3-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 12.96(s, 1H), 10.94(s, 1H), 9.80(s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.62~7.50(m, 5H), 7.27~7.21(m, 2H), 7.07~7.05(m, 2H), 5.22(d, J=17.2Hz, 1H), 5.03~5.01(m, 1H), 4.35~4.17(q, 2H), 3.93~3.88(m, 2H), 3.44~3.25(m, 8H), 3.06~3.02(m, 4H), 2.95~2.84(m, 6H), 2.41~2.37(m, 2H), 2.12~2.07(m, 2H), 1.85~1.78(m, 10H), 1.35~1.24(m, 2H)</p>
---	-----	--	--

40

50

	259	<p>(3R)-N-{3-[5-(4-{2-[(1-{2-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-4-イル)メチル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル}-3-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 12.96(s, 1H), 10.94(s, 1H), 9.80(s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.62~7.50(m, 5H), 7.27~7.21(m, 2H), 7.07~7.05(m, 2H), 5.22(d, J=17.2Hz, 1H), 5.03~5.01(m, 1H), 4.35~4.17(q, 2H), 3.93~3.88(m, 2H), 3.60(s, 1H), 3.51(s, 1H), 3.44~3.25(m, 6H), 3.06~3.02(m, 4H), 2.95~2.84(m, 5H), 2.41~2.37(m, 1H), 2.12~2.07(m, 2H), 1.85~1.78(m, 12H), 1.35~1.24(m, 2H)</p>
---	-----	--	--

10

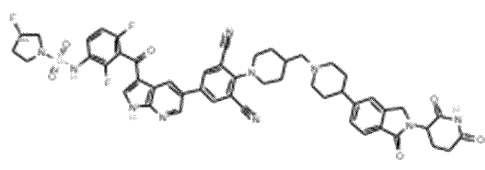
	260	<p>(3R)-N-{3-[5-(3,5-ジシアノ-4-{4-[(4-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]ピペリジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 13.02(s, 1H), 10.99(s, 1H), 9.83(s, 1H), 8.79~8.73(m, 2H), 8.45(s, 2H), 8.13(s, 1H), 7.65(dd, J=8.5, 4.0Hz, 2H), 7.64~7.57(m, 1H), 7.42(s, 1H), 7.31~7.22(m, 1H), 5.37~5.24(s, 1H), 5.11(dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.43(d, J=17.3Hz, 1H), 4.29(d, J=17.2Hz, 1H), 3.73(d, J=12.1Hz, 2H), 3.49(d, J=2.7Hz, 4H), 3.28(dd, J=9.8, 6.9Hz, 1H), 3.05(d, J=10.6Hz, 1H), 2.92(ddd, J=17.7, 13.5, 5.5Hz, 1H), 2.60(d, J=16.7Hz, 2H), 2.40(dd, J=13.2, 4.6Hz, 3H), 2.31(s, 3H), 2.08(s, 1H), 2.03~1.88(m, 2H), 1.79(s, 4H), 1.36(d, J=7.3Hz, 4H), 0.82(s, 1H)</p>
---	-----	--	---

20

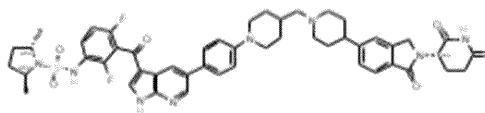
30

40

50

	261	<p>(3R)-N-[3-(5-{3,5-ジシアノ-4-[4-({4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-1-イル)メチル]ピペリジン-1-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 13.02(s, 1H), 10.99(s, 1H), 9.83(s, 1H), 8.79~8.73(s, 2H), 8.45(s, 2H), 8.13(s, 1H), 7.65(dd, J=8.5, 4.0Hz, 2H), 7.64~7.57(m, 1H), 7.42(s, 1H), 7.31~7.22(m, 1H), 5.40~5.22(s, 1H), 5.13(dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.41(d, 2H), 3.73(d, J=12.1Hz, 2H), 3.49(d, J=2.7Hz, 4H), 3.28(dd, J=9.8, 6.9Hz, 1H), 3.05(d, J=10.6Hz, 1H), 2.92(ddd, J=17.7, 13.5, 5.5Hz, 1H), 2.60(d, J=16.7Hz, 2H), 2.27(dd, J=13.2, 4.6Hz, 3H), 2.08(s, 5H), 2.03~1.88(m, 4H), 1.79(s, 4H), 1.36(d, J=7.3Hz, 5H), 1.24(s, 1H), 0.82(s, 1H)</p>
---	-----	---	---

10

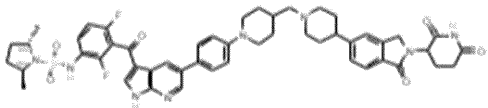
	262	<p>(2S,5S)-N-{3-[5-(4-{4-[(4-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]ピペリジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル}-2,5-ジメチルピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.90(s, 1H), 10.98(s, 1H), 9.58(s, 1H), 8.65(d, J=2.3Hz, 1H), 8.52(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.66(d, J=7.8Hz, 1H), 7.59(dd, J=8.8, 6.2Hz, 3H), 7.51(s, 1H), 7.41(d, J=7.9Hz, 1H), 7.32~ 7.23(m, 1H), 7.07(d, J=8.6Hz, 1H), 5.11(dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.43(d, J=17.2Hz, 1H), 4.30(d, J=17.2Hz, 1H), 3.90~3.77(m, 3H), 3.64~3.56(m, 2H), 3.00(s, 1H), 2.91(ddd, J=17.8, 13.6, 5.4Hz, 1H), 2.75(t, J=12.0Hz, 2H), 2.60(d, J=17.1Hz, 1H), 2.40(dd, J=12.9, 4.5Hz, 1H), 2.10 ~1.97(m, 4H), 1.88~1.70(m, 8H), 1.53~1.40(m, 2H), 1.35(s, 1H), 1.25(d, J=11.4Hz, 4H), 1.05(d, J=6.3Hz, 6H)</p>
---	-----	--	---

20

30

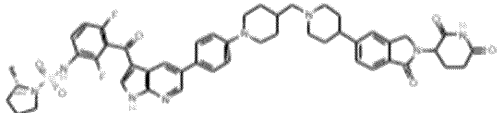
40

50

	263	<p>(2S,5S)-N-[3-(5-{4-[4-({4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-1-イル]メチル)ピペリジン-1-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-2,5-ジメチルピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.90(s, 1H), 10.98(s, 1H), 9.58(s, 1H), 8.65(d, J=2.3Hz, 1H), 8.52(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.66(d, J=7.8Hz, 1H), 7.59(dd, J=8.8, 6.2Hz, 3H), 7.51(s, 1H), 7.41(d, J=7.9Hz, 1H), 7.32~ 7.23(m, 1H), 7.07(d, J=8.6Hz, 1H), 5.11(dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.43(d, J=17.2Hz, 1H), 4.30(d, J=17.2Hz, 1H), 3.90~3.77(m, 3H), 3.64~3.56(m, 2H), 3.00(s, 1H), 2.91(ddd, J=17.8, 13.6, 5.4Hz, 1H), 2.75(t, J=12.0Hz, 2H), 2.60(d, J=17.1Hz, 1H), 2.40(dd, J=12.9, 4.5Hz, 1H), 2.10 ~1.97(m, 4H), 1.88~1.70(m, 8H), 1.53~1.40(m, 2H), 1.35(s, 1H), 1.25(d, J=11.4Hz, 4H), 1.05(d, J=6.3Hz, 6H)</p>
---	-----	---	---

10

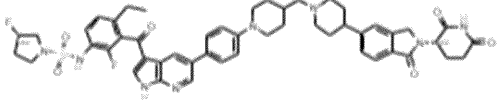
20

	264	<p>(2S)-N-[3-(5-{4-[4-({4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)ピペリジン-1-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2-メチルピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.91(s, 1H), 10.97(s, 1H), 9.66(s, 1H), 8.65(d, J=2.2Hz, 1H), 8.52(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.69 ~7.57(m, 4H), 7.57(s, 1H), 7.51(s, 1H), 7.41(dd, J=8.1, 1.4Hz, 1H), 7.28(td, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 7.11~7.04(m, 2H), 5.10(dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.43(d, J=17.3Hz, 1H), 4.29(d, J=17.2Hz, 1H), 3.80(d, J=12.2Hz, 2H), 3.71(td, J=6.8, 3.9Hz, 1H), 3.64~3.56(m, 1H), 3.23(t, J=6.7Hz, 2H), 3.12~2.94(m, 3H), 2.74(t, J=12.0Hz, 2H), 2.63(s, 2H), 2.25~1.95(m, 3H), 1.95~ 1.67(m, 11H), 1.47(dd, J=9.2, 4.8Hz, 1H), 1.26(s, 1H), 1.23(s, 5H), 1.06(d, J=6.3Hz, 3H)</p>
---	-----	--	---

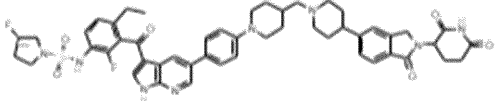
30

40

50

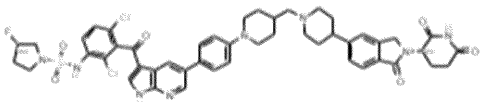
	265	<p>(3R)-N-{3-[5-(4-{4-[(4-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]ピペリジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-4-エチル-2-フルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 12.65(s, 1H), 10.85(s, 1H), 10.32(s, 1H), 9.57(s, 1H), 8.51(d, J=2.2Hz, 1H), 7.71(s, 1H), 7.54(d, J=7.8Hz, 1H), 7.48~7.34(m, 4H), 7.30(d, J=8.3Hz, 1H), 7.09(d, J=8.2Hz, 1H), 6.95(d, J=8.5Hz, 2H), 5.24(s, 1H), 5.10~4.92(s, 1H), 4.32(d, J=17.3Hz, 1H), 4.18(d, J=17.2Hz, 1H), 3.68(d, J=12.1Hz, 2H), 3.42~3.33(s, 1H), 2.91(d, 2H), 2.87~2.71(s, 1H), 2.51(s, 1H), 2.41(s, 1H), 1.91(m, 3H), 1.70(m, 9H), 1.12(m, 6H), 0.96(m, J=7.5Hz, 5H)</p>
---	-----	--	--

10

	266	<p>(3R)-N-[3-(5-{4-[4-({4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]ピペリジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-4-エチル-2-フルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 12.65(s, 1H), 10.85(s, 1H), 10.32(s, 1H), 9.57(s, 1H), 8.51(d, J=2.2Hz, 1H), 7.71(s, 1H), 7.54(d, J=7.8Hz, 1H), 7.48~7.34(m, 4H), 7.30(d, J=8.3Hz, 1H), 7.09(d, J=8.2Hz, 1H), 6.95(d, J=8.5Hz, 2H), 5.24(s, 1H), 5.10~4.92(s, 1H), 4.32(d, J=17.3Hz, 1H), 4.18(d, J=17.2Hz, 1H), 3.68(d, J=12.1Hz, 2H), 3.42~3.33(s, 1H), 2.91(d, 2H), 2.87~2.71(s, 1H), 2.51(s, 1H), 2.41(s, 1H), 1.91(m, 3H), 1.70(m, 9H), 1.12(m, 6H), 0.96(m, J=7.5Hz, 5H)</p>
---	-----	---	--

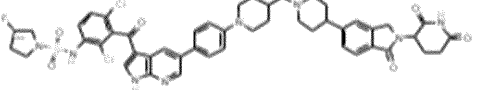
20

30

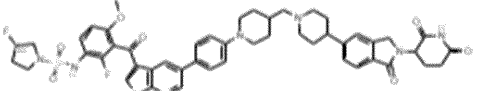
	267	<p>(3R)-N-{2,4-ジクロロ-3-[5-(4-{4-[(4-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]ピペリジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.98(s, 1H), 8.63(s, 1H), 7.67(s, 1H), 7.66~7.65(m, 2H), 7.64(s, 1H), 7.55~7.52(m, 2H), 7.51~7.42(m, 4H), 7.41(s, 1H), 7.07~7.05(m, 2H), 5.13~5.11(s, 1H), 5.09~5.08(s, 1H), 4.45~4.41(s, 1H), 4.32~4.28(s, 1H), 3.82~3.79(m, 2H), 3.47(s, 1H), 3.39~3.32(m, 2H), 3.31~3.12(m, 2H), 3.10(s, 1H), 2.78~2.72(m, 3H), 2.67(s, 1H), 2.66~2.62(m, 2H), 2.57~2.50(m, 2H), 2.49~2.40(s, 1H), 2.38~2.32(m, 2H), 2.01~1.99(m, 7H), 1.86~1.77(m, 4H)</p>
---	-----	--	---

40

50

	268	<p>(3R)-N-[2,4-ジクロロ-3-(5-{4-[4-({4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)ピペリジン-1-イル]フェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)フェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.98(s, 1H), 8.63(s, 1H), 7.67(s, 1H), 7.65(s, 1H), 7.64~7.55(m, 2H), 7.51(s, 1H), 7.42~7.40(m, 2H), 7.40(s, 1H), 7.08~7.05(m, 2H), 5.13(s, 1H), 5.11(s, 1H), 5.09(s, 1H), 5.05(s, 1H), 4.45~4.41(m, 2H), 4.32~4.27(m, 2H), 3.82~3.79(m, 2H), 3.47~3.31(m, 2H), 3.13(s, 1H), 2.94~2.91(m, 2H), 2.78~2.72(m, 2H), 2.67~2.50(m, 2H), 2.49(s, 1H), 2.38~2.01(m, 3H), 1.99~1.83(m, 6H), 1.83(s, 1H), 1.47~1.23(m, 4H), 0.95~0.65(m, 3H)</p>
---	-----	---	--

10

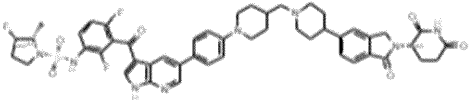
	269	<p>(3R)-N-[3-(5-{4-[4-({4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)ピペリジン-1-イル]フェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2-フルオロ-4-メトキシフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.71(s, 1H), 10.98(s, 1H), 9.52(s, 1H), 8.62(d, J=2.2Hz, 1H), 8.45(s, 1H), 7.84(s, 1H), 7.66(d, J=7.9Hz, 1H), 7.57(d, J=8.3Hz, 2H), 7.54~7.46(m, 2H), 7.42(d, J=8.0Hz, 1H), 7.02~7.07(m, 3H), 5.35(s, 1H), 5.11(dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.43(d, J=17.2Hz, 1H), 4.30(d, J=17.2Hz, 1H), 3.80(d, J=12.0Hz, 2H), 3.79(s, 3H), 3.73(s, 1H), 3.50(s, 1H), 3.45(d, J=2.0Hz, 2H), 3.32(d, 2H), 3.00(s, 3H), 2.97~2.85(m, 2H), 2.75(t, J=12.1Hz, 2H), 2.48(s, 1H), 2.11~1.99(m, 5H), 1.85(d, J=13.0Hz, 6H), 1.23(s, 9H), 0.91~0.81(m, 1H)</p>
---	-----	--	---

20

30

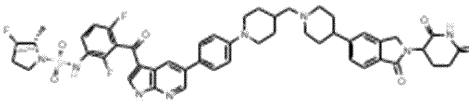
40

50

	270	<p>(2S,3R)-N-[3-[5-(4-{4-[(4-{2-[(3S)-2,6-difluoropyridin-3-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl}pyridin-1-yl)methyl]pyridin-1-yl}phenyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-carbonyl]-2,4-difluorophenyl]-3-fluorophenyl]-2-methylpyrrolidin-1-yl)sulfonamide</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.88(s, 1H), 10.97(s, 1H), 9.79(s, 1H), 8.65(d, J=2.2Hz, 1H), 8.53(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.64(dd, J=6.3, 8.6Hz, 2H), 7.59(d, J=8.6Hz, 2H), 7.51(s, 1H), 7.41(dd, J=1.5, 7.9Hz, 1H), 7.21~7.3(m, 1H), 7.07(d, J=8.8Hz, 2H), 5.10(dd, J=5.1, 13.2Hz, 1H), 4.84(d, J=2.6Hz, 1H), 4.43(d, J=17.2Hz, 1H), 4.30(d, J=17.2Hz, 1H), 3.81(dd, J=9.0, 15.4Hz, 3H), 3.39(dt, J=9.1, 21.3Hz, 2H), 3.03(s, 2H), 2.94~2.88(m, 1H), 2.75(t, J=12.0Hz, 2H), 2.62(s, 1H), 2.18~ 2.05(m, 4H), 2.08(s, 1H), 1.84~ 1.69(m, 7H), 1.26(d, J=15.1Hz, 4H), 1.04(d, J=6.8Hz, 3H)</p>
---	-----	---	--

10

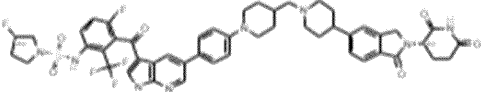
20

	271	<p>(2S,3R)-N-[3-(5-[4-[4-(4-[2-(2,6-difluoropyridin-3-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]pyridin-1-yl)methyl]pyridin-1-yl}phenyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-carbonyl]-2,4-difluorophenyl]-3-fluorophenyl]-2-methylpyrrolidin-1-yl)sulfonamide</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.88(s, 1H), 10.97(s, 1H), 9.79(s, 1H), 8.65(d, J=2.2Hz, 1H), 8.53(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.64(dd, J=6.3, 8.6Hz, 2H), 7.59(d, J=8.6Hz, 2H), 7.51(s, 1H), 7.41(dd, J=1.5, 7.9Hz, 1H), 7.21~7.3(m, 1H), 7.07(d, J=8.8Hz, 2H), 5.10(dd, J=5.1, 13.2Hz, 1H), 4.84(d, J=2.6Hz, 1H), 4.43(d, J=17.2Hz, 1H), 4.30(d, J=17.2Hz, 1H), 3.81(dd, J=9.0, 15.4Hz, 3H), 3.39(dt, J=9.1, 21.3Hz, 2H), 3.03(s, 2H), 2.94~2.88(m, 1H), 2.75(t, J=12.0Hz, 2H), 2.62(s, 1H), 2.18~ 2.05(m, 4H), 2.08(s, 1H), 1.84~ 1.69(m, 7H), 1.26(d, J=15.1Hz, 4H), 1.04(d, J=6.8Hz, 3H)</p>
---	-----	---	--

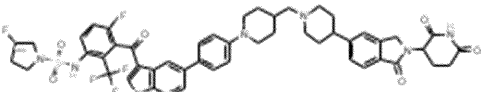
30

40

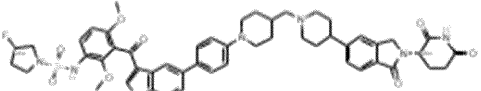
50

	272	<p>(3R)-N-{3-[5-(4-{4-[(4-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]ピペリジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 12.64(s, 1H), 10.86(s, 1H), 9.18(s, 1H), 8.51(d, J=2.1Hz, 1H), 7.81(s, 1H), 7.56(d, J=7.7Hz, 2H), 7.49~7.36(m, 4H), 7.30(d, J=7.9Hz, 1H), 6.95(d, J=8.5Hz, 2H), 5.29(s, 1H), 5.11(s, 1H), 4.99(m, 2H), 4.33(d, J=17.4Hz, 2H), 4.19(m, 4H), 3.70(m, 4H), 3.26(s, 3H), 2.87~2.71(m, 3H), 2.67(m, 5H), 2.51(m, 7H), 1.95~1.87(m, 1H), 1.74(d, J=12.2Hz, 8H), 1.36(s, 1H), 1.12(s, 2H)</p>
---	-----	--	---

10

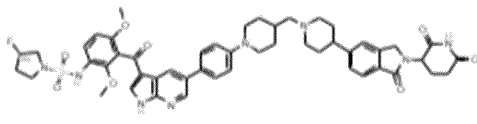
	273	<p>(3R)-N-[3-(5-{4-[4-({4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)ピペリジン-1-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 12.64(s, 1H), 10.86(s, 1H), 9.18(s, 1H), 8.51(d, J=2.1Hz, 1H), 7.81(s, 1H), 7.56(d, J=7.7Hz, 2H), 7.49~7.36(m, 4H), 7.30(d, J=7.9Hz, 1H), 6.95(d, J=8.5Hz, 2H), 5.29(s, 1H), 5.11(s, 1H), 4.99(m, 2H), 4.33(d, J=17.4Hz, 2H), 4.19(m, 4H), 3.70(m, 4H), 3.26(s, 3H), 2.87~2.71(m, 3H), 2.67(m, 5H), 2.51(m, 7H), 1.95~1.87(m, 1H), 1.74(d, J=12.2Hz, 8H), 1.36(s, 1H), 1.12(s, 2H)</p>
---	-----	---	---

20

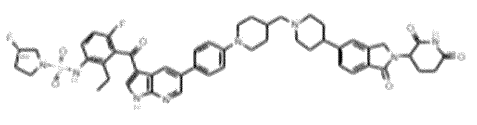
	274	<p>(3R)-N-{3-[5-(4-{4-[(4-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]ピペリジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジメトキシフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.58(s, 1H), 10.98(s, 1H), 9.12(s, 1H), 8.59(d, J=2.2Hz, 1H), 7.73~7.66(m, 2H), 7.58~7.49(m, 3H), 7.43(dd, J=11.6, 8.5Hz, 2H), 7.07(d, J=8.5Hz, 2H), 6.92(d, J=9.0Hz, 1H), 5.35(s, 1H), 5.11(dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.43(d, J=17.2Hz, 1H), 4.30(d, J=17.2Hz, 1H), 3.80(d, J=12.2Hz, 2H), 3.66(d, J=9.5Hz, 6H), 3.50(s, 2H), 3.38(s, 2H), 3.01(s, 3H), 2.98~2.86(m, 2H), 2.76(d, J=12.1Hz, 1H), 2.50(s, 1H), 2.49(s, 1H), 2.09(s, 2H), 1.85(d, J=12.6Hz, 6H), 1.83~1.79(m, 7H), 1.24(s, 4H), 0.80(s, 1H)</p>
---	-----	---	--

40

50

	275	<p>(3R)-N-[3-(5-{4-[4-({4-[2-(2,6-ジ オキソピペリジン-3-イル)-1-オ キソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソイン ドール-5-イル]ピペリジン-1-イ ル}メチル)ピペリジン-1-イル] フェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピ リジン-3-カルボニル)-2,4-ジメ トキシフェニル]-3-フルオロピ ロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 12.57(s, 1H), 10.96(s, 1H), 9.07(s, 1H), 8.58(d, J=2.3Hz, 1H), 8.56~8.32(s, 1H), 7.74~ 7.60(m, 2H), 7.47(dt, J=32.6, 8.2Hz, 4H), 7.05(d, J=8.5Hz, 2H), 6.90(d, J=9.0Hz, 1H), 5.39~ 5.26(m, 1H), 5.21~5.03(m, 1H), 4.42~4.28(d, J=17.2Hz, 3H), 3.78(d, J=11.7Hz, 3H), 3.68~ 3.55(m, 8H), 3.49(s, 6H), 2.07~ 1.97(s, 8H), 1.83(d, J=14.0Hz, 9H), 1.78~1.69(m, 4H), 1.22(s, 35H), 0.82(q, J=7.3, 6.3Hz, 10H)</p>
---	-----	--	--

10

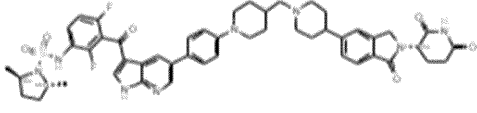
	276	<p>(3R)-N-[3-(5-{4-[4-({4-[2-(2,6-ジ オキソピペリジン-3-イル)-1-オ キソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソイン ドール-5-イル]ピペリジン-1-イ ル}メチル)ピペリジン-1-イル] フェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピ リジン-3-カルボニル)-2-エチル- 4-フルオロフェニル]-3-フルオ ロピロリジン-1-スルホンアミ ド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.90(s, 1H), 10.98(s, 1H), 9.58(s, 1H), 8.65(d, J=2.3Hz, 1H), 8.52(s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.66(d, J=7.8Hz, 1H), 7.59(dd, J=8.8, 6.2Hz, 3H), 7.51(s, 1H), 7.41(d, J=7.9Hz, 1H), 7.32~ 7.23(m, 1H), 7.07(d, J=8.6Hz, 1H), 5.11(dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.43(d, J=17.2Hz, 1H), 4.30(d, J=17.2Hz, 1H), 3.90~3.77(m, 3H), 3.64~3.56(m, 2H), 3.00(s, 1H), 2.91(ddd, J=17.8, 13.6, 5.4Hz, 1H), 2.75(t, J=12.0Hz, 2H), 2.60(d, J=17.1Hz, 1H), 2.40(dd, J=12.9, 4.5Hz, 1H), 2.10 ~1.97(m, 4H), 1.88~1.70(m, 7H), 1.25(d, J=10.7Hz, 3H), 1.01(t, J=7.4Hz, 3H)</p>
---	-----	--	---

20

30

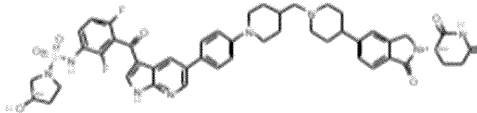
40

50

	277	<p>(2R,5R)-N-({3-[5-(4-{4-[(4-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]ピペリジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-2,5-ジメチルピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 13.05~12.83(m, 1H), 10.98(s, 1H), 9.81~9.37(m, 1H), 8.65(d, J=2.4Hz, 1H), 8.58~8.45(m, 1H), 8.18~8.11(m, 1H), 8.04(s, 1H), 7.66(d, J=8.0Hz, 1H), 7.62~7.54(m, 3H), 7.51(s, 1H), 7.41(d, J=8.0Hz, 1H), 7.33~7.23(m, 1H), 7.07(d, J=8.8Hz, 2H), 5.16~5.05(m, 1H), 4.48~4.38(m, 1H), 4.35~4.26(m, 1H), 3.88~3.77(m, 4H), 3.07(d, J=9.6Hz, 2H), 2.97~2.87(m, 1H), 2.85~2.68(m, 3H), 2.62(s, 1H), 2.44~2.36(m, 3H), 2.21~2.11(m, 2H), 1.97(s, 2H), 1.89~1.72(m, 8H), 1.51~1.42(m, 2H), 1.29~1.22(m, 2H), 1.05(d, J=6.4Hz, 6H)</p>
---	-----	---	--

10

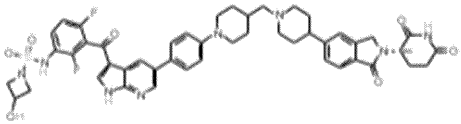
20

	278	<p>(3R)-N-({3-[5-(4-{4-[(4-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]ピペリジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-ヒドロキシピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 13.01~12.80(m, 1H), 11.00(s, 1H), 8.65(d, J=2.0Hz, 1H), 8.60~8.48(m, 1H), 8.14(s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.68~7.62(m, 2H), 7.61~7.57(m, 2H), 7.51(s, 1H), 7.41(d, J=8.0Hz, 1H), 7.30~7.20(m, 1H), 7.08(d, J=8.8Hz, 2H), 5.18~4.93(m, 2H), 4.46~4.27(m, 2H), 4.27~4.22(m, 1H), 3.86~3.76(m, 2H), 3.10~3.02(m, 3H), 2.94~2.85(m, 1H), 2.78~2.66(m, 4H), 2.63~2.56(m, 1H), 2.41~2.30(m, 4H), 2.22~2.10(m, 2H), 2.02~1.95(m, 1H), 1.88~1.71(m, 10H), 1.34~1.15(m, 3H)</p>
---	-----	---	--

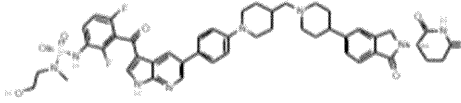
30

40

50

	279	<p>N-{3-[5-(4-{4-[(4-{2-[(3S)-2,6-ジ オキソピペリジン-3-イル]-1-オ キソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソイン ドール-5-イル}ピペリジン-1-イ ル)メチル]ピペリジン-1-イル} フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリ ジン-3-カルボニル]-2,4-ジフル オロフェニル}-3-ヒドロキシア ゼチジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.89(s, 1H), 11.98(s, 1H), 8.64(d, J=2.0Hz 1H), 8.60(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.68~7.62(m, 1H), 7.60~7.55(m, 3H), 7.49~7.45(m, 1H), 7.41~7.35(m, 1H), 7.27~ 7.21(m, 1H), 7.05(d, J=8.4Hz 2H), 5.75(d, J=6.0Hz 1H), 5.03(s, 1H), 4.44~4.25(m, 3H), 3.89~3.84(m, 2H), 3.82~3.75(m, 2H), 3.62(d, J=6.0Hz, 2H), 3.27(s, 2H), 2.82(s, 2H), 2.76~2.70(m, 2H), 2.58(s, 3H), 2.36~2.32(m, 1H), 2.24~ 2.16(m, 1H), 2.04~1.90(m, 2H), 1.89~1.77(s, 8H), 1.21(s, 3H)</p>
---	-----	---	---

10

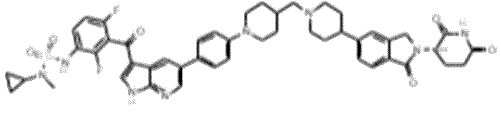
	280	<p>(3S)-3-(5-{1-[(1-{4-[3-(2,6-ジフ ルオロ-3-[(2-ヒドロキシエチ ル)メチル]スルファモイル]アミ ノ}ベンゾイル)-1H-ピロロ[2,3- b]ピリジン-5-イル]フェニル}ピ ペリジン-4-イル)メチル]ピペリ ジン-4-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒ ドロ-1H-イソインドール-2-イ ル)ピペリジン-2,6-ジオン</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.90(s, 1H), 10.98(s, 1H), 8.65(d, J=2.0Hz, 1H), 8.61~ 8.46(m, 1H), 8.14(s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.70~7.55(m, 4H), 7.51(s, 1H), 7.41(d, J=8.0Hz, 1H), 7.27(t, J=8.8Hz, 1H), 7.08(d, J=8.8Hz, 2H), 5.10(dd, J=5.2, 13.2Hz, 1H), 4.46~4.27(m, 2H), 3.80(d, J=11.8Hz, 2H), 3.47(t, J=6.0Hz, 4H), 3.12(t, J=6.0Hz, 2H), 3.06(d, J=10.4Hz, 2H), 3.01~2.84(m, 2H), 2.80(s, 3H), 2.79~2.69(m, 3H), 2.62(s, 2H), 2.33(d, J=2.0Hz, 2H), 2.24~2.09(m, 2H), 1.85~1.74(m, 6H), 1.31~1.23(m, 2H)</p>
---	-----	--	--

20

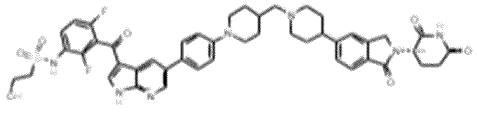
30

40

50

	281	<p>(3S)-3-(5-{1-[(1-{4-[3-(3-{[シクロプロピル(メチル)スルファモイル]アミノ}-2,6-ジフルオロベンゾイル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]フェニル}ピペリジン-4-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-1-オキシ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.98~12.87(m, 1H), 11.00(s, 1H), 8.65(d, J=2.0Hz, 1H), 8.59~8.45(m, 1H), 8.14(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.69~7.61(m, 2H), 7.61~7.56(m, 2H), 7.51(s, 1H), 7.42(d, J=7.6Hz, 1H), 7.31~7.23(m, 1H), 7.11~7.06(m, 2H), 5.19~5.01(m, 1H), 4.50~4.23(m, 2H), 3.88~3.76(m, 2H), 3.19~3.08(m, 2H), 2.98~2.89(m, 1H), 2.81~2.77(m, 1H), 2.72~2.65(m, 2H), 2.65~2.55(m, 2H), 2.42~2.31(m, 4H), 2.30~2.11(m, 2H), 2.04~1.96(m, 1H), 1.90~1.74(m, 8H), 1.35~1.19(m, 3H), 0.67~0.61(m, 2H), 0.60~0.54(m, 2H)</p>
---	-----	---	---

10

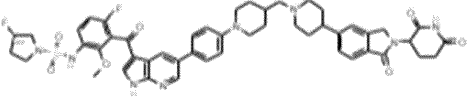
	282	<p>N-{3-[5-(4-{4-[(4-{2-[(3S)-2,6-ジオキシピペリジン-3-イル]-1-オキシ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]ピペリジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 13.15~12.72(m, 1H), 11.01~10.91(m, 1H), 8.65(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.16(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.65(d, J=7.6Hz, 1H), 7.63~7.56(m, 3H), 7.51(s, 1H), 7.41(d, J=7.6Hz, 1H), 7.26(t, J=8.8Hz, 1H), 7.07(d, J=8.4Hz, 2H), 5.10(dd, J=5.2, 13.2Hz, 1H), 4.47~4.37(m, 1H), 4.35~4.26(m, 1H), 3.80(t, J=6.4Hz, 4H), 3.06(s, 4H), 2.80~2.69(m, 2H), 2.69~2.51(m, 2H), 2.43~2.30(m, 2H), 2.26(d, J=6.8Hz, 2H), 2.12~1.96(m, 3H), 1.88~1.67(m, 7H), 1.29~1.19(m, 2H)</p>
---	-----	---	--

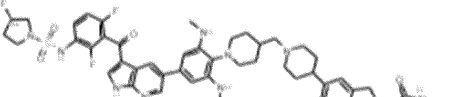
20

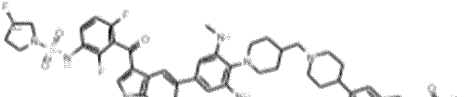
30

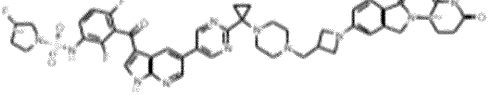
40

50

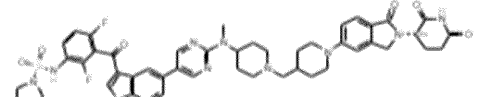
	283	<p>(3R)-N-[3-(5-{4-[4-({4-[2-(2,6-ジ オキソピペリジン-3-イル)-1-オ キソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソイン ドール-5-イル]ピペリジン-1-イ ル}メチル)ピペリジン-1-イル] フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピ リジン-3-カルボニル)-4-フルオ ロ-2-メトキシフェニル]-3-フル オロピロリジン-1-スルホンア ミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.81(s, 1H), 10.98(s, 1H), 9.32(s, 1H), 8.65(d, J=2.3Hz, 1H), 8.52(s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.66(d, J=7.8Hz, 1H), 7.59(dd, J=8.8, 6.2Hz, 4H), 7.51(s, 1H), 7.41(d, J=7.9Hz, 1H), 7.18~ 7.01(m, 3H), 5.39~5.24(m, 1H), 5.11(dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.43(d, J=17.2Hz, 1H), 4.30(d, J=17.2Hz, 1H), 3.90~3.77(m, 2H), 3.64~3.56(m, 3H), 3.00(s, 1H), 2.91~2.75(m, 3H), 2.60(d, J=17.1Hz, 2H), 2.40(dd, J=12.9, 4.5Hz, 1H), 2.10~1.97(m, 7H), 1.21~0.89(m, 5H)</p>	10
---	-----	---	--	----

	284	<p>(3R)-N-[3-(5-{4-[4-({4-[2-((3S)- 2,6-ジオキソピペリジン-3-イ ル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H- イソインドール-5-イル]ピペリ ジン-1-イル)メチル]ピペリジン -1-イル]-3,5-ビス(メチルアミ ノ)フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b] ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジ フルオロフェニル]-3-フルオロ ピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 12.98(s, 1H), 11.00(s, 1H), 9.90(s, 1H), 8.67(s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.68~7.63(m, 2H), 7.52(s, 1H), 7.33~7.27(m, 1H), 7.21(t, J=8.8Hz, 1H), 6.05(d, J=8.4Hz, 2H), 5.41~5.01(m, 3H), 4.41~4.27(m, 2H), 3.40(s, 1H), 3.22(s, 1H), 3.10(s, 1H), 3.05~ 3.00(m, 4H), 2.93~2.88(m, 6H), 2.74~2.71(m, 5H), 2.28~2.22(m, 1H), 2.12~2.08(m, 6H), 1.97~ 1.75(m, 7H), 1.43~1.40(m, 2H)</p>	20
---	-----	---	---	----

	285	<p>(3R)-N-[3-(5-{4-[4-({4-[2-(2,6-ジ オキソピペリジン-3-イル)-1-オ キソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソイン ドール-5-イル]ピペリジン-1-イ ル}メチル)ピペリジン-1-イル]- 3,5-ビス(メチルアミノ)フェニ ル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン- 3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフ ェニル]-3-フルオロピロリジン- 1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.98(s, 1H), 11.00(s, 1H), 9.90(s, 1H), 8.67(s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.68~7.63(m, 2H), 7.52(s, 1H), 7.33~7.27(m, 1H), 7.21(t, J=8.8Hz, 1H), 6.05(d, J=8.4Hz, 2H), 5.41~5.01(m, 3H), 5.41~5.01(m, 3H), 4.41~4.27(q, 2H), 3.25~3.22(m, 4H), 2.93~ 2.88(m, 2H), 2.74~2.70(m, 5H), 2.28~2.02(m, 6H), 2.12~2.08(m, 6H), 1.97~1.75(m, 8H), 1.43~ 1.40(m, 3H), 1.25~1.17(m, 5H), 0.96~0.93(m, 2H)</p>	40
---	-----	--	--	----

	286	<p>(3R)-N-(3-{5-[2-(1-{4-[(1-{2-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}アゼチジン-3-イル)メチル]ピペラジン-1-イル}シクロプロピル)ピリジン-5-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル}-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 13.13(s, 1H), 10.95(s, 1H), 10.27~9.65(m, 1H), 9.08(s, 2H), 8.77(d, J=2.0Hz, 1H), 8.71(s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.69~7.58(m, 1H), 7.50(d, J=8.0Hz, 1H), 7.28(t, J=8.8Hz, 1H), 6.52(s, 1H), 6.49(d, J=8.4Hz, 1H), 5.41~5.20(m, 1H), 5.09~4.98(m, 1H), 4.34~4.15(m, 2H), 4.08(t, J=7.2Hz, 2H), 3.64(s, 2H), 3.55~3.38(m, 1H), 3.17~3.07(m, 2H), 2.95~2.84(m, 2H), 2.81~2.67(m, 2H), 2.58(d, J=16.8Hz, 1H), 2.41~2.28(m, 1H), 2.16~2.09(m, 1H), 1.98~1.91(m, 1H), 1.42(s, 2H), 1.21~1.09(m, 2H)</p>
---	-----	---	--

10

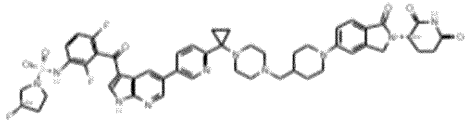
	287	<p>(3R)-N-(3-{5-[2-({1-[(1-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-4-イル)メチル]ピペラジン-4-イル}(メチル)アミノ)ピリジン-5-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル}-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.94(s, 1H), 8.74(s, 2H), 8.64(d, J=2.2Hz, 1H), 8.59~8.48(m, 1H), 8.20(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.66~7.55(m, 1H), 7.50(d, J=8.8Hz, 1H), 7.22(t, J=8.8Hz, 1H), 7.11~6.99(m, 2H), 5.43~5.19(m, 1H), 5.12~4.97(m, 1H), 4.74~4.57(m, 1H), 4.39~4.14(m, 2H), 4.00~3.82(m, 2H), 3.49~3.44(m, 2H), 3.40(s, 2H), 3.06(s, 3H), 3.01~2.93(m, 2H), 2.89~2.76(m, 3H), 2.58(m, 2H), 2.42~2.29(m, 2H), 2.19(d, J=6.4Hz, 2H), 2.13~1.94(m, 5H), 1.88~1.73(m, 5H), 1.68~1.53(m, 2H), 1.31~1.08(m, 2H)</p>
---	-----	--	--

20

30

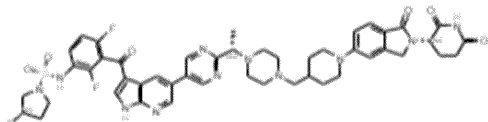
40

50

	288	<p>(3R)-N-(3-{5-[6-(1-{4-[(1-{2-[(3S)-2,6-dioxopyperidin-3-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl}piperidin-4-yl)methyl]piperazin-1-yl}シクロプロピル)ピリジン-3-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 13.05(d, J=3.6Hz, 1H), 10.93(s, 1H), 8.88(d, J=2.4Hz, 1H), 8.74(d, J=2.4Hz, 1H), 8.64(d, J=1.2Hz, 1H), 8.21~8.05(m, 3H), 7.70~7.55(m, 2H), 7.48(d, J=8.8Hz, 1H), 7.34~7.21(m, 1H), 7.07~6.92(m, 2H), 5.42~5.19(m, 1H), 5.03(dd, J=4.8, 13.2Hz, 1H), 4.33~4.27(m, 1H), 4.21~4.15(m, 1H), 3.84(d, J=12.4Hz, 2H), 3.48(s, 1H), 3.40(s, 3H), 2.94~2.75(m, 4H), 2.64~2.53(m, 4H), 2.52(d, J=2.0Hz, 4H), 2.39(s, 1H), 2.26~2.20(m, 1H), 2.16~2.05(m, 2H), 2.00~1.89(m, 2H), 1.74(d, J=10.4Hz, 3H), 1.19~1.10(m, 2H), 1.07(s, 4H)</p>
---	-----	--	--

10

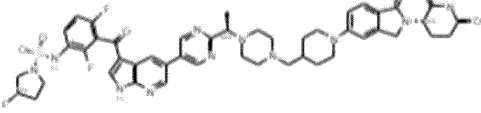
20

	289	<p>(3R)-N-[3-(5-{2-[(1S)-1-{4-[(1-{2-[(3S)-2,6-dioxopyperidin-3-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl}piperidin-4-yl)methyl]piperazin-1-yl}エチル)ピリミジン-5-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 13.10(d, J=4.0Hz, 1H), 10.93(s, 1H), 10.71~9.36(m, 1H), 9.21(s, 2H), 8.81(d, J=2.4Hz, 1H), 8.75(s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.63(dt, J=6.0, 9.2Hz, 1H), 7.48(d, J=8.8Hz, 1H), 7.36~7.20(m, 1H), 7.07~6.91(m, 2H), 5.44~5.15(m, 1H), 5.03(dd, J=5.2, 13.2Hz, 1H), 4.40~4.10(m, 2H), 3.99(d, J=4.0Hz, 1H), 3.84(d, J=12.4Hz, 2H), 3.49(s, 1H), 3.46~3.36(m, 4H), 3.31~3.25(m, 4H), 2.94~2.84(m, 1H), 2.79(t, J=11.6Hz, 2H), 2.60(s, 2H), 2.55(s, 2H), 2.42~2.31(m, 2H), 2.26(s, 1H), 2.20~2.06(m, 2H), 2.05~1.89(m, 2H), 1.73(d, J=10.4Hz, 2H), 1.46(d, J=6.8Hz, 3H), 1.21~1.08(m, 2H)</p>
---	-----	--	---

30

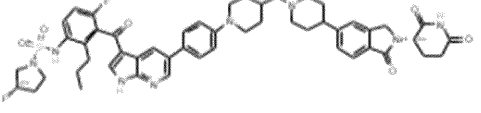
40

50

	290	<p>(3R)-N-[3-(5-{2-[(1R)-1-{4-[(1-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-4-イル)メチル]ピペリジン-1-イル}エチル]ピリミジン-5-イル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 13.10(s, 1H), 10.93(s, 1H), 10.71~9.36(m, 1H), 9.21(s, 2H), 8.81(d, J=2.4Hz, 1H), 8.75(s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.63(J=9.2Hz, 1H), 7.48(d, J=8.8Hz, 1H), 7.36~7.20(m, 1H), 7.07~6.91(m, 2H), 5.44~5.15(m, 1H), 5.03(J=13.2Hz, 1H), 4.40~4.10(m, 2H), 3.99(d, J=4.0Hz, 1H), 3.84(d, J=12.4Hz, 2H), 3.49(s, 1H), 3.46~3.36(m, 4H), 3.31~3.25(m, 4H), 2.94~2.84(m, 1H), 2.79(t, J=11.6Hz, 2H), 2.60(s, 2H), 2.55(s, 2H), 2.42~2.31(m, 2H), 2.26(s, 1H), 2.20~2.06(m, 2H), 2.05~1.89(m, 2H), 1.73(d, J=10.4Hz, 2H), 1.46(d, J=6.8Hz, 3H), 1.21~1.08(m, 2H)</p>
---	-----	---	--

10

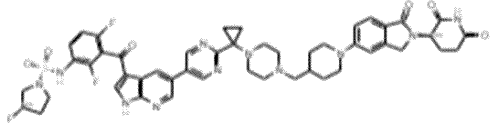
20

	291	<p>(3R)-N-[3-[5-(4-{4-[(4-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-1-イル)メチル]ピペリジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-4-フルオロ-2-フルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.77(d, J=0.8Hz, 1H), 10.99(s, 1H), 9.39~9.04(m, 1H), 8.62(s, 2H), 8.07~7.74(m, 1H), 7.69(d, J=8.0Hz, 1H), 7.61~7.54(m, 1H), 7.51(s, 1H), 7.49~7.40(m, 2H), 7.21(t, J=8.8Hz, 1H), 7.07(d, J=8.0Hz, 2H), 5.48~5.26(m, 1H), 5.11(dd, J=5.2, 13.2Hz, 1H), 4.50~4.25(m, 2H), 3.81(d, J=12.0Hz, 2H), 3.54(s, 1H), 3.48~3.41(m, 4H), 2.97~2.90(m, 1H), 2.89~2.82(m, 2H), 2.81~2.72(m, 4H), 2.71~2.65(m, 2H), 2.64~2.57(m, 2H), 2.41(d, J=4.8Hz, 1H), 2.39~2.36(m, 1H), 2.35~2.31(m, 1H), 2.27~2.17(m, 2H), 1.96~1.89(m, 4H), 1.54~1.41(m, 2H), 1.37~1.22(m, 4H), 1.05(s, 2H), 0.74(s, 3H).</p>
---	-----	---	---

30

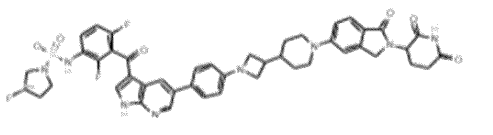
40

50

	292	<p>(3R)-N-(3-{5-[2-(1-{4-[(1-{2-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピペリジン-4-イル)メチル]ピペラジン-1-イル}シクロプロピル)ピリミジン-5-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル}-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 13.39~12.76(m, 1H), 10.93(s, 1H), 10.16~9.56(m, 1H), 9.08(s, 2H), 8.76(d, J=2.4Hz, 1H), 8.69(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.69~7.57(m, 1H), 7.50(d, J=9.2Hz, 1H), 7.34~7.21(m, 1H), 7.12~6.98(m, 2H), 5.43~5.20(m, 1H), 5.11~4.95(m, 1H), 4.42~4.12(m, 2H), 3.87(d, J=12.0Hz, 2H), 3.49(s, 1H), 3.40(d, J=2.0Hz, 3H), 3.31(d, J=3.6Hz, 2H), 3.19(s, 3H), 2.91~2.76(m, 3H), 2.58(d, J=16.8Hz, 1H), 2.42~2.30(m, 4H), 2.21~2.09(m, 3H), 2.04~1.89(m, 2H), 1.80(d, J=11.2Hz, 3H), 1.38(s, 2H), 1.24~1.16(m, 2H), 1.10(d, J=2.4Hz, 2H)</p>
---	-----	--	--

10

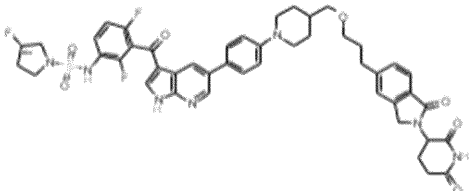
20

	293	<p>(3R)-N-(3-{5-[4-(3-{1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-4-イル}アゼチジン-1-イル)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル}-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 13.01~12.64(m, 1H), 10.94(s, 1H), 8.62(d, J=2.0Hz, 1H), 8.55~8.42(m, 1H), 8.03(s, 1H), 7.67~7.46(m, 4H), 7.19(t, J=8.8Hz, 1H), 7.10~7.02(m, 2H), 6.56(d, J=8.8Hz, 2H), 5.38~5.16(m, 1H), 5.04(dd, J=5.2, 13.2Hz, 1H), 4.37~4.28(m, 1H), 4.24~4.13(m, 1H), 4.03~3.87(m, 4H), 3.62(t, J=6.4Hz, 2H), 3.44(d, J=4.0Hz, 1H), 3.36(s, 2H), 3.27~3.20(m, 2H), 2.98~2.76(m, 3H), 2.63~2.54(m, 1H), 2.43~2.34(m, 1H), 2.18~1.87(m, 4H), 1.85~1.66(m, 3H), 1.34~1.11(m, 2H)</p>
---	-----	---	---

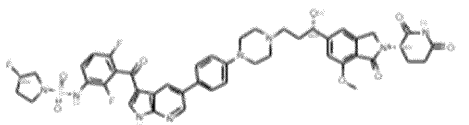
30

40

50

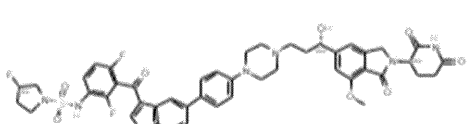
	294	<p>(3R)-N-[3-(5-{4-[4-({3-[2-(2,6-ジ オキソピペリジン-3-イル)-1-オ キソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソイン ドール-5-イル]プロポキシ}メチ ル)ピペリジン-1-イル]フェニ ル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン- 3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフ ェニル]-3-フルオロピロリジン- 1-スルホンアミド</p>	<p>1H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ 12.95(d, J=1.6Hz, 1H), 10.99(s, 1H), 9.86(s, 1H), 8.68(d, J=2.0Hz, 1H), 8.63~8.53(m, 1H), 8.10(d, J=2.4Hz, 1H), 7.76~ 7.57(m, 4H), 7.48~7.43(m, 1H), 7.38~7.23(m, 3H), 5.39~5.20(m, 1H), 5.15~5.06(m, 1H), 4.45~ 4.50(m, 1H), 4.32~4.27(m, 1H), 3.83~3.72(m, 2H), 3.50~3.47(m, 1H), 3.45~3.36(m, 4H), 3.34~ 3.24(m, 3H), 3.06~2.85(m, 2H), 2.81~2.72(m, 2H), 2.65~2.55(m, 1H), 2.46~2.35(m, 1H), 2.30~ 2.16(m, 1H), 2.14~1.96(m, 3H), 1.93~1.75(m, 5H), 1.53~1.34(m, 2H)</p>
---	-----	---	---

10

	295	<p>(3R)-N-{3-[5-(4-{4-[(3S)-3-{2- [(3R)-2,6-ジオキソピペリジン- 3-イル]-7-メトキシ-1-オキソ- 2,3-ジヒドロ-1H-イソインドー ル-5-イル}-3-ヒドロキシプロピ ル]ピペラジン-1-イル}フェニ ル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン- 3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフ ェニル]-3-フルオロピロリジン- 1-スルホンアミド</p>	<p>1H NMR(400MHz, DMSO-d6+D2O ppm) δ 8.64(s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.03(s, 1H), 7.60~7.58(m, 3H), 7.25~7.21(m, 1H), 7.11~7.02(m, 4H), 5.20(d, J=13.2Hz, 1H), 5.12~ 5.01(m, 1H), 4.74~4.72(m, 1H), 4.32~4.24(q, 2H), 3.86(s, 3H), 3.53(s, 2H), 3.38~3.17(m, 5H), 2.95~2.80(m, 1H), 2.56~2.51(m, 6H), 2.45~2.33(m, 2H), 2.12~ 2.02(m, 2H), 2.00~1.92(m, 2H), 1.85~1.83(m, 2H)</p>
---	-----	---	---

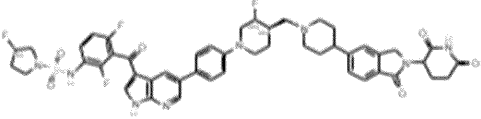
20

30

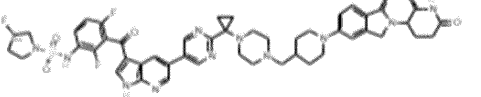
	296	<p>(3R)-N-{3-[5-(4-{4-[(3S)-3-{2- [(3R)-2,6-ジオキソピペリジン- 3-イル]-7-メトキシ-1-オキソ- 2,3-ジヒドロ-1H-イソインドー ル-5-イル}-3-ヒドロキシプロピ ル]ピペラジン-1-イル}フェニ ル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン- 3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフ ェニル]-3-フルオロピロリジン- 1-スルホンアミド</p>	<p>1H NMR(400MHz, DMSO-d6+D2O ppm) δ 8.65(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.63~7.61(m, 3H), 7.29~7.27(m, 1H), 7.11~7.03(m, 4H), 5.20(d, J=13.2Hz, 1H), 5.12~ 5.01(m, 1H), 4.76~4.74(m, 1H), 4.38~4.23(q, 2H), 3.87(s, 3H), 3.53(s, 2H), 3.39~3.23(m, 5H), 2.95~2.82(m, 1H), 2.66~2.55(m, 6H), 2.45~2.33(m, 1H), 2.20~ 2.01(m, 2H), 1.98~1.95(m, 2H), 1.87~1.85(m, 2H), 1.22(s, 1H)</p>
---	-----	---	--

40

50

	297	<p>(3R)-N-[3-(5-{4-[(3S,4R)-4-(4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)-3-フルオロピペリジン-1-イル]フェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.92(s, 1H), 10.99(s, 1H), 9.86(s, 1H), 8.70~8.44(m, 2H), 8.08(s, 1H), 7.70~7.56(m, 4H), 7.52(s, 1H), 7.42(d, J=8.0Hz, 1H), 7.28(t, J=8.7Hz, 1H), 7.08(d, J=8.6Hz, 2H), 5.30(d, J=53.2Hz, 1H), 5.11(dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.93(d, J=48.0Hz, 1H), 4.44(d, J=17.2Hz, 1H), 4.30(d, J=17.2Hz, 1H), 4.08(t, J=12.7Hz, 1H), 3.87(d, J=12.1Hz, 1H), 3.49(d, J=2.2Hz, 2H), 3.15~2.77(m, 6H), 2.72~2.57(m, 2H), 2.44(d, J=8.6Hz, 2H), 2.32~2.24(m, 1H), 2.21~2.05(m, 3H), 2.05~1.92(m, 3H), 1.88~1.48(m, 6H)</p>
---	-----	--	---

10

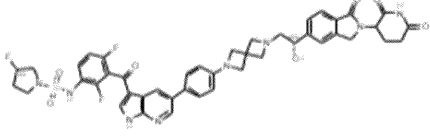
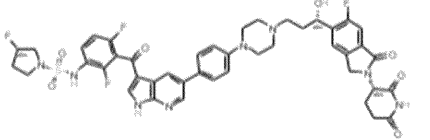
	298	<p>(3R)-N-[3-[5-(2-{1-[4-({1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-4-イル}メチル)ピペラジン-1-イル]シクロプロピル}ピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 13.06(s, 1H), 10.93(s, 1H), 9.83(s, 1H), 9.09(s, 2H), 8.76~ 8.69(m, 2H), 8.16(s, 1H), 7.70~ 7.56(m, 1H), 7.50(m, 1H), 7.27(m, 1H), 7.04(m, 2H), 5.39~ 5.21(m, 1H), 5.04(m, 1H), 4.32~ 4.19(m, 2H), 3.88(m, 2H), 3.52~ 3.37(m, 3H), 3.19(s, 3H), 2.89~ 2.77(m, 3H), 2.63~2.51(m, 2H), 2.35(s, 5H), 2.15~1.96(m, 6H), 1.80~1.78(m, 3H), 1.38(s, 2H), 1.19~1.10(m, 4H)</p>
---	-----	---	--

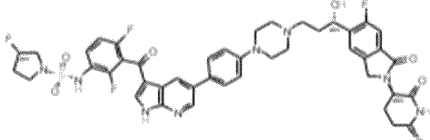
20

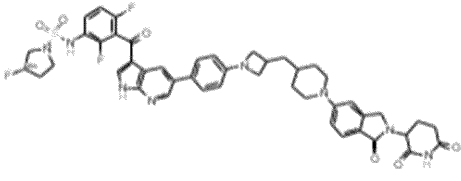
30

40

50

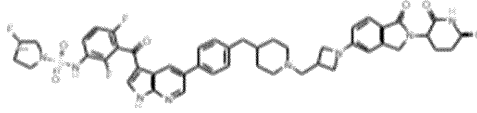
	299	<p>(3R)-N-{3-[5-(4-{6-[(2S)-2-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]-2-ヒドロキシエチル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.87(s, 1H), 10.99(s, 1H), 8.62~8.49(s, 2H), 8.05(s, 1H), 7.68~7.49(m, 6H), 7.26~7.17(m, 1H), 6.56(m, 2H), 5.40~5.12(m, 3H), 4.66(m, 1H), 4.46(m, 1H), 4.32(m, 1H), 3.91(s, 4H), 3.38~3.37(m, 5H), 3.31~3.22(m, 3H), 2.99~2.86(m, 1H), 2.66~2.53(m, 3H), 2.43~2.40(m, 1H), 2.14~1.93(m, 3H)</p>	10
	300	<p>(3R)-N-{3-[5-(4-{4-[(3S)-3-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-6-フルオロ-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}-3-ヒドロキシプロピル]ピペラジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.98(s, 1H), 10.99(s, 1H), 9.80(b, 1H), 8.65(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.60(s, 3H), 7.47~7.47(m, 1H), 7.26(s, 1H), 7.08(s, 2H), 5.85(b, 1H), 5.23(d, J=13.2Hz, 1H), 5.09~5.06(m, 2H), 4.47~4.31(m, 2H), 3.48(s, 1H), 3.32~3.31(m, 5H), 2.92~2.91(m, 1H), 2.49~2.46(m, 10H), 2.12~1.81(m, 5H)</p>	20

	301	<p>(3R)-N-{3-[5-(4-{4-[(3S)-3-{2-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-6-フルオロ-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}-3-ヒドロキシプロピル]ピペラジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.98(s, 1H), 10.99(s, 1H), 9.80(b, 1H), 8.65(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.77(d, J=6.0Hz, 1H), 7.63~7.59(m, 3H), 7.47(d, J=7.2Hz, 1H), 7.26~7.25(m, 1H), 7.08~7.06(m, 2H), 5.85(b, 1H), 5.23(d, J=13.2Hz, 1H), 5.09~5.06(m, 2H), 4.44~4.35(m, 2H), 3.48~3.40(m, 4H), 3.26~3.23(m, 4H), 2.92~2.91(m, 1H), 2.62~2.50(m, 6H), 2.22~1.95(m, 3H), 1.94~1.75(m, 2H)</p>	30
---	-----	--	--	----

	302	<p>(3R)-N-[3-(5-{4-[3-({1-[2-(2,6-ジ オキソピペリジン-3-イル)-1-オ キソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソイン ドール-5-イル]ピペリジン-4-イ ル}メチル)アゼチジン-1-イル] フェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピ リジン-3-カルボニル)-2,4-ジフ ルオロフェニル]-3-フルオロピ ロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 13.02~12.76(m, 1H), 11.02~ 10.88(m, 1H), 10.26~9.80(m, 1H), 8.67(s, 1H), 8.57~8.44(m, 1H), 8.05(s, 1H), 7.66~7.57(m, 1H), 7.55(d, J=8.4Hz, 2H), 7.52~ 7.46(m, 1H), 7.24(t, J=8.4Hz, 1H), 7.09~7.01(m, 2H), 6.54(d, J=8.4Hz, 2H), 5.39~5.19(m, 1H), 5.09~4.99(m, 1H), 4.39~4.28(m, 1H), 4.26~4.14(m, 1H), 4.09~ 3.99(m, 2H), 3.89(d, J=12.4Hz, 2H), 3.50~3.45(m, 3H), 3.28~ 3.23(m, 1H), 2.91~2.76(m, 4H), 2.65~2.58(m, 1H), 2.55(d, J=8.8Hz, 1H), 2.48~2.26(m, 2H), 2.12~1.93(m, 3H), 1.74(dd, J=1.6, 12.4Hz, 2H), 1.65~1.48(m, 3H), 1.31~1.21(m, 2H)</p>
---	-----	--	--

10

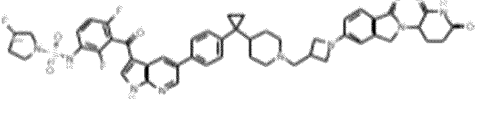
20

	303	<p>(3R)-N-{3-[5-(4-{[1-({1-[2-(2,6- ジオキソピペリジン-3-イル)-1- オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソイ ンドール-5-イル]アゼチジン-3- イル}メチル)ピペリジン-4-イ ル]メチル}フェニル)-1H-ピロロ [2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]- 2,4-ジフルオロフェニル}-3-フ ルオロピロリジン-1-スルホン アミド</p>	<p>¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 12.94(s, 1H), 10.91(s, 1H), 8.69~ 8.59(m, 2H), 8.10(s, 1H), 7.70~ 7.55(m, 3H), 7.48~7.45(m, 1H), 7.29~7.22(m, 3H), 6.52~6.41(m, 2H), 5.37~5.20(m, 1H), 5.05~ 5.01(m, 1H), 4.29~4.16(m, 2H), 4.02~3.99(m, 2H), 3.56~3.45(m, 3H), 3.45~3.36(m, 3H), 2.93~ 2.84(m, 4H), 2.57(m, 5H), 2.40~ 2.28(m, 1H), 2.08~1.93(m, 5H), 1.61~1.57(m, 3H), 1.25~1.22(m, 2H)</p>
---	-----	--	--

30

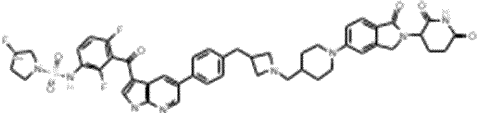
40

50

	304	<p>(3R)-N-{3-[5-(4-{1-[1-({1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]アゼチジン-3-イル}メチル)ピペリジン-4-イル]シクロプロピル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.96(s, 1H), 10.91(s, 1H), 9.79(s, 1H), 8.70(d, J=2.2Hz, 1H), 8.60(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.68(s, 1H), 7.68~7.57(m, 2H), 7.44(d, J=8.3Hz, 1H), 7.38(d, J=8.1Hz, 2H), 7.26(td, J=8.7, 1.5Hz, 1H), 6.48~6.38(m, 2H), 5.22(d, J=3.8Hz, 1H), 5.01(dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.26(d, J=16.9Hz, 1H), 4.14(d, J=16.9Hz, 1H), 3.94(td, J=7.8, 1.8Hz, 2H), 3.52~3.43(m, 3H), 3.39(q, J=2.8, 2.1Hz, 4H), 2.95~2.81(m, 4H), 2.61~2.52(m, 1H), 2.41~2.25(m, 1H), 2.07(dt, J=12.0, 6.8Hz, 2H), 2.02~1.86(m, 4H), 1.78~1.67(m, 2H), 1.16(q, J=11.2Hz, 2H), 0.89(d, J=12.4Hz, 1H), 0.72(d, J=7.1Hz, 4H)</p>
---	-----	---	---

10

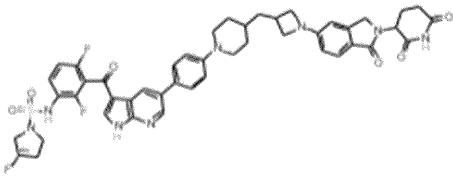
20

	305	<p>(3R)-N-{3-[5-(4-{1-[1-({1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-4-イル}メチル)アゼチジン-3-イル]メチル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.94(s, 1H), 8.69(d, J=2.2Hz, 1H), 8.59(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.71 ~7.58(m, 3H), 7.50(d, J=8.5Hz, 1H), 7.33(d, J=7.9Hz, 2H), 7.24(t, J=8.7Hz, 1H), 7.03(d, J=8.0Hz, 2H), 5.29(d, J=53.5Hz, 1H), 5.04(dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.42 ~4.08(m, 2H), 3.85(d, J=12.4Hz, 2H), 3.44(dd, J=19.7, 5.3Hz, 4H), 3.28(td, J=9.8, 6.9Hz, 2H), 3.04~ 2.85(m, 5H), 2.86~2.65(m, 3H), 2.58(dd, J=16.8, 3.7Hz, 1H), 2.36(dd, J=11.5, 5.6Hz, 3H), 2.16 ~2.02(m, 1H), 1.96(ddd, J=13.9, 6.7, 4.4Hz, 2H), 1.81~1.65(m, 2H), 1.53(d, J=10.9Hz, 1H), 1.19(qd, J=12.7, 3.8Hz, 2H)</p>
---	-----	---	---

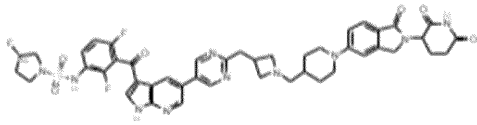
30

40

50

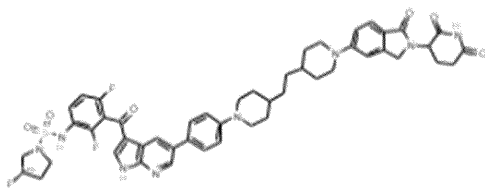
	306	<p>(3R)-N-[3-(5-{4-[4-(1-[2-(2,6-ジ オキソピペリジン-3-イル)-1-オ キソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソイン ドール-5-イル]アゼチジン-3-イ ル}メチル)ピペリジン-1-イル] フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピ リジン-3-カルボニル]-2,4-ジフ ルオロフェニル]-3-フルオロピ ロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>1H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ 11.00~10.87(m, 1H), 8.70~ 8.43(m, 2H), 8.35~8.23(m, 1H), 8.10~7.97(m, 1H), 7.70~7.40(m, 4H), 7.20~7.00(m, 3H), 6.57~ 6.37(m, 2H), 5.45~5.14(m, 1H), 5.10~4.95(m, 1H), 4.41~4.23(m, 1H), 4.17(d, J=16.0Hz, 1H), 4.13~ 4.03(m, 2H), 3.83~3.72(m, 3H), 3.00~2.81(m, 4H), 2.65~2.57(m, 2H), 2.39~2.26(m, 2H), 2.14~ 1.86(m, 4H), 1.75(d, J=8.0Hz, 2H), 1.68(s, 4H), 1.38~1.19(m, 3H)</p>
---	-----	---	---

10

	307	<p>(3R)-N-{3-[5-(2-{1-[1-[2-(2,6- ジオキソピペリジン-3-イル)-1- オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソイ ンドール-5-イル]ピペリジン-4- イル}メチル)アゼチジン-3-イ ル]メチル}ピペリジン-5-イル)- 1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カ ルボニル]-2,4-ジフルオロフェ ニル]-3-フルオロピロリジン-1- スルホンアミド</p>	<p>1H NMR(300MHz, DMSO-d6) δ 10.92(s, 1H), 9.11(s, 1H), 8.76(d, J=2.3Hz, 1H), 8.70(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.59(td, J=9.1, 5.9Hz, 1H), 7.48(d, J=9.0Hz, 1H), 7.17(td, J=8.9, 1.6Hz, 1H), 7.06~6.98(m, 2H), 5.28(d, J=53.7Hz, 1H), 5.03(dd, J=13.2, 5.1Hz, 1H), 4.35 ~4.12(m, 2H), 3.84(d, J=12.5Hz, 2H), 3.43(p, J=7.1, 5.6Hz, 3H), 3.24~3.19(m, 3H), 3.06~2.87(m, 4H), 2.86~2.71(m, 3H), 2.57(d, J=16.8Hz, 2H), 2.40~2.25(m, 3H), 2.14~2.05(m, 1H), 2.04~ 1.87(m, 2H), 1.80~1.64(m, 2H), 1.51(s, 1H), 1.28~1.08(m, 2H)</p>
---	-----	--	--

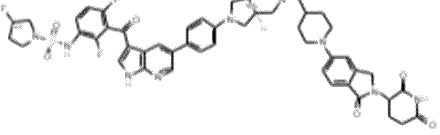
20

30

	308	<p>(3R)-N-[3-(5-{4-[4-(2-{1-[2-(2,6- ジオキソピペリジン-3-イル)-1- オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソイ ンドール-5-イル]ピペリジン-4- イル}エチル)ピペリジン-1-イ ル]フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b] ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジ フルオロフェニル]-3-フルオロ ピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>1H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ 12.95(s, 1H), 10.94(s, 1H), 9.85(s, 1H), 8.68(s, 1H), 8.64~ 8.54(m, 1H), 8.10(d, J=2.0Hz, 1H), 7.79~7.67(m, 2H), 7.62(dt, J=6.0, 8.8Hz, 1H), 7.54~7.48(m, 1H), 7.39~7.21(m, 2H), 7.10~ 7.02(m, 2H), 5.40~5.20(m, 1H), 5.04~5.04(m, 1H), 5.04(dd, J=5.2, 13.2Hz, 1H), 4.30(s, 1H), 4.22(s, 1H), 3.88(d, J=12.0Hz, 2H), 3.75(d, J=12.0Hz, 2H), 3.48(s, 1H), 3.43~3.36(m, 2H), 3.34~3.25(m, 1H), 2.96~2.78(m, 3H), 2.63~2.55(m, 1H), 2.52~ 2.51(m, 2H), 2.42~2.35(m, 1H), 2.20~1.81(m, 5H), 1.80~1.73(m, 2H), 1.58~1.11(m, 10H)</p>
---	-----	--	---

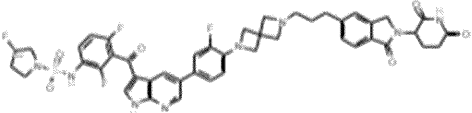
40

50

	309	<p>(3R)-N-[3-(5-[4-[(3aS,7aS)-5-(1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-4-イル)メチル]-オクタヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.88(s, 1H), 10.96(d, J=3.6Hz, 1H), 9.85(s, 1H), 8.64(q, J=2.2Hz, 1H), 8.59~8.45(m, 1H), 8.06(d, J=3.7Hz, 1H), 7.58(dddd, J=31.9, 23.3, 9.3, 4.5Hz, 5H), 7.28(td, J=8.8, 3.5Hz, 1H), 7.06(d, J=3.5Hz, 3H), 6.64(dd, J=8.8, 3.6Hz, 2H), 5.48~5.17(m, 1H), 5.05(dt, J=13.5, 4.4Hz, 1H), 4.33(dd, J=16.8, 3.6Hz, 1H), 4.20(dd, J=16.8, 3.6Hz, 1H), 3.89(d, J=12.4Hz, 2H), 3.45(d, J=31.4Hz, 4H), 3.28~3.14(m, 1H), 3.03~2.74(m, 4H), 2.64(d, J=28.0Hz, 3H), 2.44~2.29(m, 2H), 2.27~2.05(m, 5H), 1.96(ddd, J=20.8, 10.1, 4.4Hz, 2H), 1.80(d, J=12.4Hz, 4H), 1.54(s, 1H), 1.31~1.05(m, 3H)</p>
---	-----	---	--

10

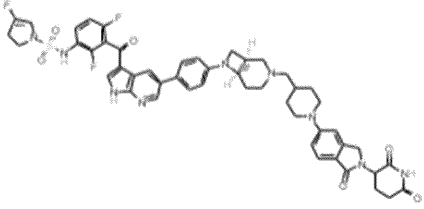
20

	310	<p>(3R)-N-(3-{5-[4-(6-{3-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]プロピル}-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-3-フルオロフェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル}-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.93(s, 1H), 11.00(s, 1H), 9.88(s, 1H), 8.65(d, J=2.3Hz, 1H), 8.59~8.43(m, 1H), 8.09(d, J=5.1Hz, 1H), 7.71~7.57(m, 2H), 7.53~7.39(m, 3H), 7.38~7.32(m, 1H), 7.25(t, J=8.8Hz, 1H), 6.68(t, J=9.0Hz, 1H), 6.44~6.35(m, 1H), 5.30(d, J=53.2Hz, 1H), 5.11(dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.44(d, J=17.3Hz, 1H), 4.30(d, J=17.2Hz, 1H), 4.04(s, 3H), 3.96(d, J=5.0Hz, 2H), 3.48(d, J=2.9Hz, 1H), 3.39(s, 3H), 3.01~2.85(m, 1H), 2.73~2.72(m, 3H), 2.65~2.56(m, 1H), 2.46~2.30(m, 4H), 2.19~2.05(m, 2H), 2.04~1.90(m, 2H), 1.65~1.61(m, 2H)</p>
---	-----	---	---

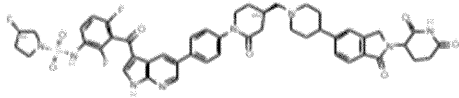
30

40

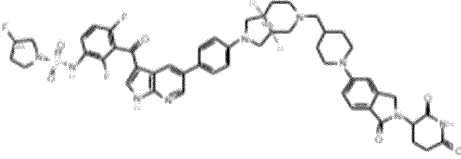
50

	311	<p>(3R)-N-[3-(5-{4-[(1R,6R)-3-({1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]ピペリジン-4-イル}メチル)-3,7-ジアザビシクロ[4.2.0]オクタン-7-イル]フェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>1H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.91(s, 1H), 10.96(s, 1H), 9.85(s, 1H), 8.63(d, J=2.2Hz, 1H), 8.52(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.68 ~7.47(m, 4H), 7.27(td, J=8.7, 1.6Hz, 1H), 7.05(d, J=7.9Hz, 2H), 6.67(d, J=8.4Hz, 2H), 5.30(d, J=54.6Hz, 1H), 5.05(dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.32(d, J=16.9Hz, 1H), 4.20(d, J=16.9Hz, 1H), 4.10(dt, J=7.1, 3.4Hz, 1H), 3.89(d, J=12.3Hz, 2H), 3.58(d, J=5.5Hz, 2H), 3.49(s, 1H), 3.44~ 3.39(m, 2H), 3.28(d, J=9.8Hz, 1H), 3.03(t, J=9.5Hz, 1H), 2.98~ 2.77(m, 3H), 2.72~2.55(m, 3H), 2.46~2.29(m, 3H), 2.23(d, J=6.5Hz, 2H), 2.18~2.05(m, 2H), 2.03~1.90(m, 3H), 1.87~1.71(m, 3H), 1.20(q, J=12.5, 11.3Hz, 2H)</p>	10
---	-----	--	--	----

20

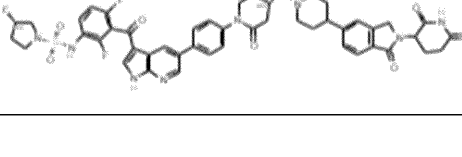
	312	<p>(3R)-N-[3-(5-{4-[(4R)-4-({4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)-2-オキソピペリジン-1-イル]フェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>1H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.97(s, 1H), 10.97(s, 1H), 9.83(s, 1H), 8.72(d, J=2.2Hz, 1H), 8.62(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.76(d, J=8.1Hz, 2H), 7.64(dd, J=9.1, 6.7Hz, 2H), 7.52(s, 1H), 7.43(t, J=7.7Hz, 3H), 7.26(t, J=8.7Hz, 1H), 5.36~5.23(s, 1H), 5.10(dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.43(d, J=17.2Hz, 1H), 4.29(d, J=17.2Hz, 1H), 3.76(dt, J=11.1, 5.9Hz, 1H), 3.70~3.61(m, 1H), 3.39(s, 4H), 3.03(d, J=10.6Hz, 2H), 2.91(td, J=14.8, 13.7, 5.3Hz, 1H), 2.72~2.60(m, 2H), 2.58(d, J=5.2Hz, 1H), 2.44~2.29(m, 1H), 2.33(s, 2H), 2.30(s, 1H), 2.21~ 2.10(m, 2H), 2.09(t, J=11.0Hz, 3H), 2.03~1.94(m, 2H), 1.79(s, 4H), 1.74(d, J=11.4Hz, 1H)</p>	30
---	-----	---	--	----

40

	313	<p>(3R)-N-[3-(5-{4-[(3aR,7aR)-5-({1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-4-イル}メチル)-オクタヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.88(s, 1H), 10.95(s, 1H), 9.85(s, 1H), 8.64(d, J=2.2Hz, 1H), 8.51(s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.77 ~7.44(m, 5H), 7.28(td, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 7.05(d, J=7.9Hz, 3H), 6.64(d, J=8.4Hz, 2H), 5.45~ 5.16(m, 1H), 5.05(dd, J=13.2, 5.1Hz, 1H), 4.40~4.12(m, 2H), 3.89(d, J=12.2Hz, 2H), 3.55~ 3.44(m, 1H), 3.42~3.38(m, 2H), 3.29(t, J=8.2Hz, 3H), 3.20(dd, J=9.8, 4.3Hz, 1H), 3.00~2.79(m, 3H), 2.68~2.56(m, 1H), 2.40(dd, J=13.3, 4.5Hz, 2H), 2.37~2.27(m, 2H), 2.23~2.05(m, 4H), 2.03~ 1.88(m, 2H), 1.80(d, J=11.8Hz, 4H), 1.53(d, J=9.2Hz, 1H), 1.19(dd, J=23.5, 11.4Hz, 3H)</p>
---	-----	--	--

10

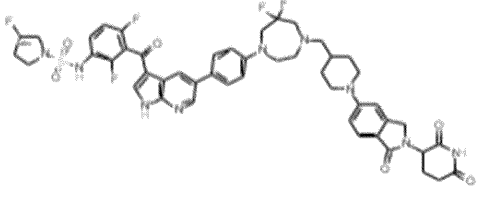
20

	314	<p>(3R)-N-[3-(5-{4-[(4S)-4-({4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)-2-オキソピペリジン-1-イル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.98(s, 1H), 10.97(s, 1H), 9.85(s, 1H), 8.72(d, J=2.2Hz, 1H), 8.62(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.76(d, J=8.3Hz, 2H), 7.64(dd, J=8.8, 6.7Hz, 2H), 7.52(s, 1H), 7.43(dd, J=8.7, 7.0Hz, 3H), 7.27(td, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 5.23(t, J=3.3Hz, 1H), 5.10(dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.43(d, J=17.3Hz, 1H), 4.29(d, J=17.2Hz, 1H), 3.77(td, J=11.4, 4.4Hz, 1H), 3.65(dt, J=11.8, 4.6Hz, 1H), 3.48(d, J=2.4Hz, 1H), 3.42~ 3.37(m, 1H), 3.29(d, J=7.2Hz, 2H), 3.07~2.99(m, 2H), 2.98~ 2.84(m, 1H), 2.72~2.53(m, 3H), 2.47~2.27(m, 4H), 2.21~2.07(m, 4H), 2.06(s, 1H), 2.09~1.93(m, 2H), 1.77(q, J=10.9Hz, 4H), 1.67~ 1.59(m, 1H)</p>
---	-----	---	---

30

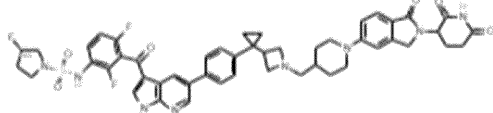
40

50

	315	<p>(3R)-N-[3-(5-{4-[4-(1-[2-(2,6-ジ オキソピペリジン-3-イル)-1-オ キソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソイン ドール-5-イル]ピペリジン-4-イ ル}メチル)-6,6-ジフルオロ-1,4- ジアゼパン-1-イル]フェニル}- 1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カ ルボニル)-2,4-ジフルオロフェ ニル]-3-フルオロピロリジン-1- スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.91(s, 1H), 10.95(s, 1H), 9.87(s, 1H), 8.66(d, J=2.2Hz, 1H), 8.54(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.72 ~7.43(m, 4H), 7.35~7.18(m, 1H), 7.02(t, J=5.5Hz, 4H), 5.30(d, J=53.0Hz, 1H), 5.04(dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.30(d, J=16.9Hz, 1H), 4.18(d, J=16.8Hz, 1H), 4.06(t, J=12.8Hz, 2H), 3.87(d, J=12.5Hz, 2H), 3.68(s, 2H), 3.49(s, 1H), 3.39(d, J=13.5Hz, 2H), 3.30~3.24(m, 0H), 3.03~ 2.86(m, 4H), 2.81(t, J=12.1Hz, 3H), 2.68~2.55(m, 2H), 2.46(s, 0H), 2.44~2.28(m, 1H), 2.21~ 2.03(m, 2H), 2.03~1.89(m, 2H), 1.78(d, J=12.6Hz, 3H), 1.29~ 1.06(m, 3H)</p>
---	-----	---	--

10

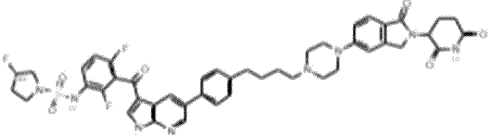
20

	316	<p>(3R)-N-{3-[5-(4-{1-[1-(1-[2-(2,6- ジオキソピペリジン-3-イル)-1- オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソイ ンドール-5-イル]ピペリジン-4- イル}メチル)アゼチジン-3-イ ル]シクロプロピル}フェニル)- 1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カ ルボニル]-2,4-ジフルオロフェ ニル}-3-フルオロピロリジン-1- スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.96(s, 1H), 10.94(s, 1H), 9.86(s, 1H), 8.69(m, 1H), 8.60(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.67(m, 2H), 7.62(m, 1H), 7.49(m, 1H), 7.37(m, 2H), 7.29~7.20(m, 1H), 7.03~7.01(m, 2H), 5.36~5.23(m, 1H), 5.04(m, 1H), 4.31(m, 1H), 4.19(m, 1H), 3.84(m, 2H), 3.47(m, 1H), 3.43~3.34(m, 2H), 3.28(m, 1H), 3.06~2.83(m, 1H), 2.81(s, 1H), 2.79~2.72(m, 7H), 2.63~2.54(m, 1H), 2.44~2.29(m, 1H), 2.27(m, 2H), 2.10~2.06(m, 2H), 2.03~1.89(m, 2H), 1.79~ 1.68(m, 2H), 1.49(s, 1H), 1.18(m, 2H), 0.95~0.95(s, 2H), 0.86~ 0.83(s, 2H)</p>
---	-----	---	---

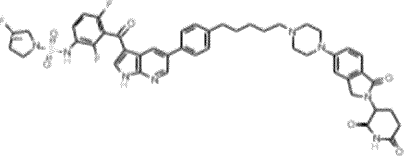
30

40

50

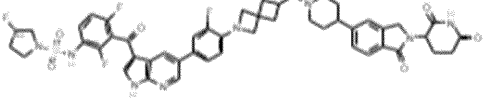
	317	<p>(3R)-N-(3-{5-[4-(4-[2-(2,6-ジ オキソピペリジン-3-イル)-1-オ キソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソイン ドール-5-イル]ピペラジン-1-イ ル}ブチル)フェニル]-1H-ピロロ [2,3-b]ピリジン-3-カルボニル}- 2,4-ジフルオロフェニル)-3-フル オロピロリジン-1-スルホンア ミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.70(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.66(d, J=7.9Hz, 2H), 7.56~ 7.46(m, 2H), 7.36(d, J=8.0Hz, 2H), 7.07(s, 1H), 7.05(d, J=2.2Hz, 1H), 6.92(t, J=8.8Hz, 1H), 6.09(s, 1H), 5.34~5.27(m, 1H), 5.05(dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.33(d, J=16.9Hz, 1H), 4.20(d, J=16.9Hz, 1H), 3.39~3.18(m, 7H), 3.21~3.07(m, 3H), 2.90~ 2.81(m, 1H), 2.69~2.67(m, 2H), 2.59~2.58(m, 1H), 2.51~2.50(m, 3H), 2.06~1.94(m, 3H), 1.67~ 1.66(m, 2H), 1.55~1.51(m, 2H)</p>
---	-----	---	--

10

	318	<p>(3R)-N-(3-{5-[4-(5-{4-[2-(2,6-ジ オキソピペリジン-3-イル)-1-オ キソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソイン ドール-5-イル]ピペラジン-1-イ ル}ペンチル)フェニル]-1H-ピロ ロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニ ル}-2,4-ジフルオロフェニル)-3- フルオロピロリジン-1-スルホ ンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.98(s, 1H), 10.96(s, 1H), 9.85(s, 1H), 8.70(d, J=2.2Hz, 1H), 8.61(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.74 ~7.58(m, 3H), 7.52(d, J=9.0Hz, 1H), 7.41~7.21(m, 3H), 7.06(d, J=7.5Hz, 2H), 5.42~5.19(m, 1H), 5.05(dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.33(d, J=16.9Hz, 1H), 4.20(d, J=16.9Hz, 1H), 3.58~3.38(m, 4H), 3.32~3.24(m, 4H), 2.91(ddd, J=17.2, 13.6, 5.4Hz, 1H), 2.67(t, J=7.5Hz, 2H), 2.56(s, 4H), 2.47~ 2.30(m, 3H), 2.22~2.05(m, 2H), 2.05~1.90(m, 2H), 1.67(p, J=7.6Hz, 2H), 1.54(p, J=7.5Hz, 2H), 1.36(dd, J=10.6, 4.9Hz, 2H)</p>
---	-----	---	---

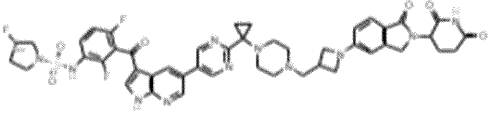
20

30

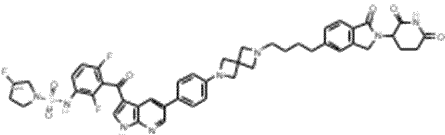
	319	<p>(3R)-N-[3-(5-{4-[6-({4-[2-(2,6-ジ オキソピペリジン-3-イル)-1-オ キソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソイン ドール-5-イル]ピペラジン-1-イ ル}メチル)-2-アザスピロ[3.3]ヘ プタン-2-イル]-3-フルオロフェ ニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジ ン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオ ロフェニル]-3-フルオロピロリ ジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.91(s, 1H), 10.99(s, 1H), 8.66(m, 1H), 8.54(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.68~7.57(m, 2H), 7.48(m, 2H), 7.47~7.32(m, 2H), 7.30~ 7.21(m, 1H), 6.65(m, 1H), 5.37~ 5.23(m, 1H), 5.11(m, 1H), 4.43(m, 1H), 4.29(m, 1H), 4.01(m, 2H), 3.88(m, 2H), 3.45~ 3.40(m, 2H), 3.01~2.85(m, 3H), 2.61(m, 3H), 2.44(m, 3H), 2.44~ 2.30(m, 3H), 2.09(m, 4H), 2.00(m, 2H), 1.95~1.87(m, 2H), 1.82~1.63(m, 4H)</p>
---	-----	--	---

40

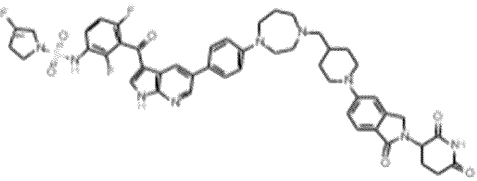
50

	320	<p>(3R)-N-[3-[5-(2-{1-[4-({1-[2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]アゼチジン-3-イル}メチル)ピペラジン-1-イル]シクロプロピル}ピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>1H NMR(300MHz, DMSO-d6) δ 13.12(s, 1H), 10.92(s, 1H), 9.85(s, 1H), 9.08(s, 2H), 8.76~ 8.69(m, 2H), 8.16(s, 1H), 7.62(m, 1H), 7.47(m, 1H), 7.26(m, 1H), 6.54~6.42(m, 2H), 5.39~5.21(s, 1H), 5.02(m, 1H), 4.30~4.16(m, 2H), 4.03(m, 2H), 3.57~3.39(m, 5H), 3.18(s, 4H), 2.98~2.87(m, 2H), 2.60(s, 3H), 2.38(s, 5H), 2.19 ~1.89(m, 3H), 1.38(s, 2H), 1.10(s, 3H)</p>
---	-----	--	---

10

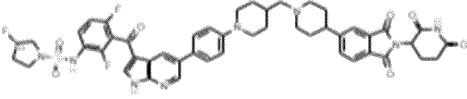
	321	<p>(3R)-N-(3-{5-[4-(6-{4-[2-(2,6-ジ オキソペリジン-3-イル)-1-オ キソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソイン ドール-5-イル]ブチル}-2,6-ジア ザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル) フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリ ジン-3-カルボニル]-2,4-ジフル オロフェニル]-3-フルオロピロ リジン-1-スルホンアミド</p>	<p>1H NMR(300MHz, DMSO-d6) δ 12.98(s, 1H), 10.96(s, 1H), 8.61(s, 1H), 8.49(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.65~7.58(m, 4H), 7.52(s, 1H), 7.46~7.44(m, 1H), 7.36~ 7.34(m, 1H), 6.55(d, J=8.7Hz, 2H), 5.42~5.19(d, J=36.0Hz 1H), 5.05(dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.46 ~4.27(q, 2H), 3.93(s, 4H), 3.53~ 3.48(m, 7H), 2.92~2.86(m, 2H), 2.73~2.63(m, 4H), 2.56~2.45(m, 2H), 2.17~1.86(m, 3H), 1.65~ 1.62(m, 2H), 1.35~1.32(m, 2H)</p>
--	-----	--	--

20

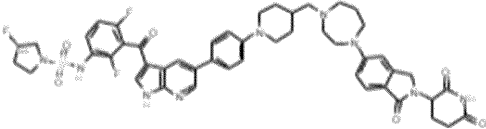
	322	<p>(3R)-N-[3-(5-[4-[4-({1-[2-(2,6-ジ オキソペリジン-3-イル)-1-オ キソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソイン ドール-5-イル]ピペリジン-4-イ ル}メチル)-1,4-ジアゼパン-1-イ ル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b] ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジ フルオロフェニル]-3-フルオロ ピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>1H NMR(300MHz, DMSO-d6) δ 12.98(s, 1H), 10.91(s, 1H), 9.85(b, 1H), 8.64(s, 1H), 8.51(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.63~7.54(m, 4H), 7.29~7.26(m, 1H), 7.02(s, 2H), 6.86~6.81(m, 2H), 5.42~ 5.19(d, J=62Hz, 1H), 5.05(dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.33~4.20(q, 2H), 3.87~3.83(m, 2H), 3.61~ 3.50(m, 5H), 2.89~2.85(m, 5H), 2.81~2.77(m, 3H), 2.56~2.51(m, 3H), 2.17~2.11(m, 2H), 1.97~ 1.91(m, 4H), 1.78~1.74(m, 3H), 1.23~1.17(m, 4H)</p>
---	-----	--	---

30

40

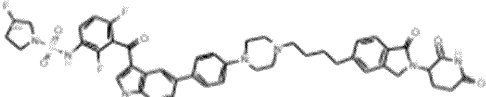
	323	<p>(3R)-N-[3-(5-{4-[4-(4-[2-(2,6-ジ オキソピペリジン-3-イル)-1,3- ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソ インドール-5-イル]ピペリジン- 1-イル}メチル)ピペリジン-1-イ ル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b] ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジ フルオロフェニル]-3-フルオロ ピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 12.88(s, 1H), 11.10(s, 1H), 9.81(s, 1H), 8.64(m, 1H), 8.52(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.93~7.74(m, 3H), 7.69~7.54(m, 3H), 7.25(m, 1H), 7.07(m, 2H), 5.39~5.07(m, 2H), 3.79(m, 2H), 3.49(m, 1H), 3.41(m, 2H), 3.01(m, 2H), 2.90(m, 1H), 2.75(m, 3H), 2.66~ 2.55(m, 3H), 2.52(s, 2H), 2.29~ 1.92(m, 5H), 1.90~1.68(m, 7H), 1.23(m, 2H)</p>
---	-----	--	---

10

	324	<p>(3R)-N-[3-(5-{4-[4-(4-[2-(2,6-ジ オキソピペリジン-3-イル)-1-オ キソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソイン ドール-5-イル]-1,4-ジアゼパナン 1-イル}メチル)ピペリジン-1-イ ル]フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b] ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジ フルオロフェニル]-3-フルオロ ピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.88(s, 1H), 10.92(s, 1H), 9.83(s, 1H), 8.64(m, 1H), 8.52(s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.68~7.56(m, 2H), 7.56(s, 1H), 7.48(d, 1H), 7.27(m, 1H), 7.05(m, 2H), 6.83(m, 2H), 5.36~5.23(s, 1H), 5.03(m, 1H), 4.31(m, 1H), 4.19(m, 1H), 3.76(m, 3H), 3.64~ 3.54(m, 5H), 3.48(s, 1H), 2.92~ 2.83(m, 1H), 2.83~2.73(m, 5H), 2.73(m, 2H), 2.60(s, 1H), 2.30~ 2.11(s, 2H), 1.93(s, 4H), 1.77(m, 2H), 1.64(s, 1H), 1.24(s, 2H), 1.17(m, 2H)</p>
---	-----	--	---

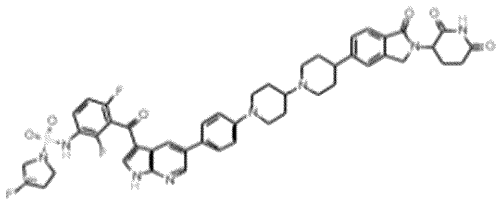
20

30

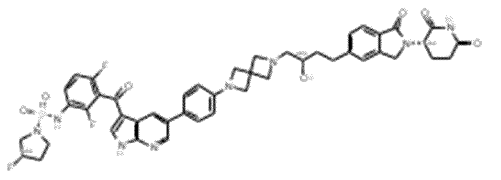
	325	<p>(3R)-N-(3-{5-[4-(4-{4-[2-(2,6-ジ オキソピペリジン-3-イル)-1-オ キソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソイン ドール-5-イル]ブチル}ピペラジ ン-1-イル)フェニル]-1H-ピロロ [2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)- 2,4-ジフルオロフェニル]-3-フル オロピロリジン-1-スルホンア ミド</p>	<p>¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 12.89(s, 1H), 10.97(s, 1H), 9.84(s, 1H), 8.63(m, 1H), 8.52(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.61(m, 4H), 7.44(s, 1H), 7.35(m, 1H), 7.31~ 7.18(m, 1H), 7.05(m, 2H), 5.37~ 5.19(s, 1H), 5.09(m, 1H), 4.42(m, 1H), 4.28(m, 1H), 3.48(m, 1H), 3.45~3.39(m, 3H), 3.39~3.30(m, 4H), 3.28~3.10(m, 5H), 2.90(m, 1H), 2.74(m, 1H), 2.61(s, 1H), 2.52(s, 3H), 2.35(m, 4H), 2.15~ 1.94(m, 1H), 1.64~1.50(m, 2H)</p>
---	-----	--	---

40

50

	326	<p>(3R)-N-{3-[5-(4-{4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-[1,4'-ビペリジン]-1'-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.89(s, 1H), 10.98(s, 1H), 8.66(d, J=2.0Hz, 1H), 8.54(s, 1H), 8.18(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.69 ~7.55(m, 4H), 7.51(s, 1H), 7.41(d, J=8.0Hz, 1H), 7.26(t, J=8.4Hz, 1H), 7.09(d, J=8.8Hz, 2H), 5.40~5.20(m, 1H), 5.11(dd, J=5.2, 13.2Hz, 1H), 4.46~4.27(m, 2H), 3.87(d, J=11.2Hz, 2H), 3.48(s, 2H), 3.26~3.24(m, 1H), 3.07(d, J=11.2Hz, 2H), 3.01~ 2.86(m, 2H), 2.77(t, J=11.6Hz, 2H), 2.60(d, J=17.6Hz, 2H), 2.47~ 2.40(m, 1H), 2.37(d, J=12.0Hz, 2H), 2.19~1.55(m, 12H)</p>
---	-----	--	---

10

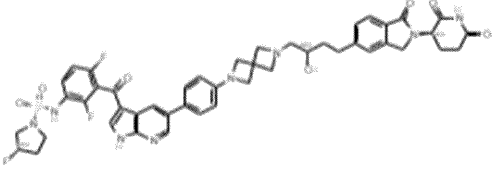
	327	<p>(3R)-N-{3-[5-(4-{6-[(2R)-4-{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-2-ヒドロキシブチル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 13.52~12.40(m, 1H), 11.09~ 10.86(m, 1H), 8.61(d, J=2.0Hz, 1H), 8.54~8.41(m, 1H), 8.31~ 8.18(m, 1H), 8.03(s, 1H), 7.64(d, J=8.0Hz, 1H), 7.60(dd, J=2.8, 9.2Hz, 1H), 7.55(d, J=8.4Hz, 2H), 7.44(s, 1H), 7.35(d, J=7.6Hz, 1H), 7.30~7.15(m, 1H), 6.55(d, J=8.4Hz, 2H), 5.39~ 5.19(m, 1H), 5.10(dd, J=5.2, 13.2Hz, 1H), 4.73~4.55(m, 1H), 4.47~4.25(m, 3H), 3.92(s, 4H), 2.97~2.78(m, 5H), 2.76~2.69(m, 2H), 2.61(d, J=2.8Hz, 1H), 2.57(s, 2H), 2.46~2.40(m, 3H), 2.37(d, J=4.4Hz, 1H), 2.12~ 1.96(m, 3H), 1.81~1.49(m, 3H)</p>
---	-----	---	---

20

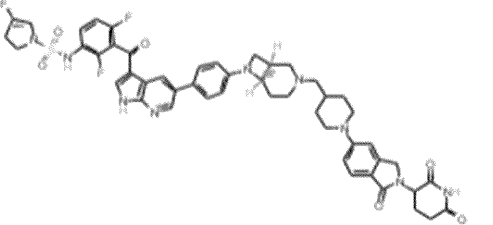
30

40

50

	328	<p>(3R)-N-{3-[5-(4-{6-[(2R)-4-{2-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]-2-ヒドロキシブチル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 13.27~12.46(m, 1H), 10.98(s, 1H), 8.60(s, 1H), 8.54~8.40(m, 1H), 8.23(s, 1H), 8.03(s, 1H), 7.66~7.52(m, 4H), 7.44(s, 1H), 7.35(d, J=8.0Hz, 1H), 7.20(t, J=8.8Hz, 1H), 6.55(d, J=8.4Hz, 2H), 5.38~5.19(m, 1H), 5.10(dd, J=4.8, 13.2Hz, 1H), 4.74~4.51(m, 1H), 4.48~4.25(m, 3H), 3.92(s, 4H), 2.96~2.78(m, 5H), 2.76~2.69(m, 2H), 2.62(s, 1H), 2.57(d, J=1.6Hz, 2H), 2.46~2.42(m, 2H), 2.39(dd, J=5.2, 13.2Hz, 2H), 2.13~2.06(m, 1H), 2.05~1.95(m, 2H), 1.79~1.50(m, 3H)</p>
---	-----	---	--

10

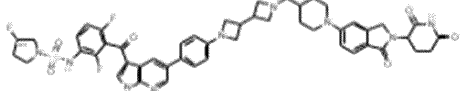
	329	<p>(3R)-N-[3-(5-{4-[(1S,6S)-3-({1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-4-イル}メチル)-3,7-ジアザビシクロ[4.2.0]オクタン-7-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.98(s, 1H), 10.95(s, 1H), 9.86(b, 1H), 8.63~8.61(m, 1H), 8.51(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.63~7.61(m, 1H), 7.56~7.54(m, 2H), 7.51~7.48(m, 1H), 7.32~7.23(m, 1H), 7.05~7.03(m, 2H), 6.68~6.67(d, J=8.4Hz, 2H), 5.37~5.23(d, J=32.6Hz, 1H), 5.05~5.01(m, 1H), 4.33(d, J=17.9Hz, 1H), 4.20(d, J=17.9Hz, 1H), 4.11(s, 1H), 3.91~3.89(m, 3H), 3.89~3.59(m, 2H), 3.58~3.57(m, 2H), 3.54~3.34(m, 3H), 3.19~3.02(m, 1H), 2.86~2.84(m, 4H), 2.61~2.58(m, 3H), 2.26(s, 1H), 2.14~2.04(m, 2H), 1.98~1.96(m, 4H), 1.82~1.80(m, 3H), 1.26~1.13(m, 2H)</p>
---	-----	--	--

20

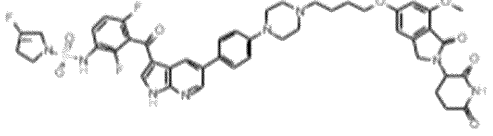
30

40

50

	330	<p>(3R)-N-[3-(5-{4-[1'-({1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-4-イル}メチル)-[3,3'-ピアゼチジン]-1-イル]フェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.90(b, 1H), 10.94(s, 1H), 8.62(s, 1H), 8.61(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.56~7.48(m, 4H), 7.31~7.29(m, 1H), 7.03(d, J=6.0Hz, 2H), 6.55(d, J=8.4Hz, 2H), 5.23(d, J=36.2Hz, 1H), 5.10~5.08(m, 1H), 4.29(d, J=17.2Hz, 1H), 4.21(d, J=17.2Hz, 1H), 3.96~3.94(m, 2H), 3.92~3.90(m, 2H), 3.60~3.58(m, 4H), 3.00~2.83(m, 5H), 2.84~2.80(m, 4H), 2.52~2.51(m, 1H), 2.42~2.40(m, 2H), 2.12~2.02(m, 2H), 1.93~1.91(m, 2H), 1.71~1.70(m, 2H), 1.61~1.60(m, 2H), 1.33~1.30(m, 4H)</p>
---	-----	--	---

10

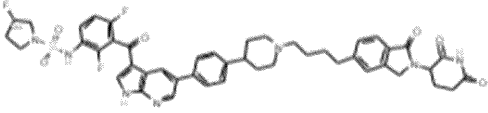
	331	<p>(3R)-N-[3-(5-{4-[4-{[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-7-メトキシ-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]オキシシブチル]ピペラジン-1-イル]フェニル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.88(s, 1H), 10.90(s, 1H), 9.82(s, 1H), 8.63(d, J=2.2Hz, 1H), 8.52(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.66~7.55(m, 3H), 7.29~7.20(m, 1H), 7.06(d, J=8.6Hz, 2H), 6.71(d, J=1.9Hz, 1H), 6.54(d, J=1.8Hz, 1H), 5.34~5.21(s, 1H), 4.96(dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.28(d, J=17.3Hz, 1H), 4.15(d, J=17.3Hz, 1H), 4.09(t, J=6.4Hz, 2H), 3.82(s, 3H), 3.46(d, J=2.3Hz, 1H), 3.39(s, 2H), 3.21(t, J=5.0Hz, 4H), 2.93~2.81(m, 1H), 2.55(t, J=5.2Hz, 5H), 2.41(t, J=7.1Hz, 2H), 2.37~2.22(m, 1H), 2.09(s, 2H), 2.02~1.87(m, 2H), 1.77(q, J=6.9Hz, 2H), 1.64(q, J=7.5Hz, 2H)</p>
---	-----	---	--

20

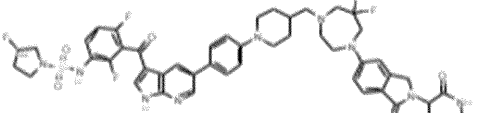
30

40

50

	332	<p>(3R)-N-(3-{5-[4-(1-{4-[2-(2,6-ジ オキソピペリジン-3-イル)-1-オ キソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソイン ドール-5-イル]ブチル}ピペリジ ン-4-イル)フェニル]-1H-ピロロ [2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)- 2,4-ジフルオロフェニル}-3-フル オロピロリジン-1-スルホンア ミド</p>	<p>¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 12.95(s, 1H), 10.99(s, 1H), 8.69(m, 1H), 8.59(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.65(m, 4H), 7.47(s, 1H), 7.39(m, 3H), 7.32~7.19(m, 1H), 5.38(s, 1H), 5.21(s, 1H), 5.11(m, 1H), 4.45(m, 1H), 4.31(m, 1H), 3.49(m, 1H), 3.39(m, 2H), 3.04(m, 2H), 3.00~2.83(m, 1H), 2.77(m, 2H), 2.63(s, 1H), 2.49~ 2.48(m, 1H), 2.43(s, 1H), 2.12(s, 4H), 2.03(s, 1H), 1.98(s, 1H), 1.83(m, 2H), 1.69(s, 3H), 1.64(s, 1H), 1.53(s, 2H), 1.27~1.13(m, 1H)</p>
---	-----	--	--

10

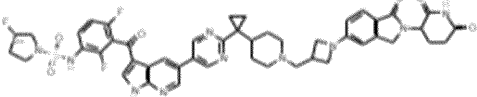
	333	<p>(3R)-N-[3-(5-{4-[4-(4-[2-(2,6-ジ オキソピペリジン-3-イル)-1-オ キソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソイン ドール-5-イル]-6,6-ジフルオロ- 1,4-ジアゼパン-1-イル}メチル) ピペリジン-1-イル]フェニル)- 1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カ ルボニル)-2,4-ジフルオロフェ ニル]-3-フルオロピロリジン-1- スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.91(d, J=3.3Hz, 1H), 10.95(s, 1H), 9.86(s, 1H), 8.65(d, J=2.3Hz, 1H), 8.54(s, 1H), 8.08(d, J=3.4Hz, 1H), 7.72~ 7.55(m, 3H), 7.52(d, J=8.5Hz, 1H), 7.36~7.24(m, 1H), 7.14~ 6.92(m, 4H), 5.43~5.18(m, 1H), 5.06(dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.43 ~4.22(m, 2H), 4.14(dd, J=25.5, 13.1Hz, 2H), 3.86~3.65(m, 4H), 3.55~3.37(m, 2H), 3.31~3.23(m, 1H), 2.92(q, J=10.3, 6.8Hz, 5H), 2.79~2.65(m, 3H), 2.65~2.57(m, 1H), 2.44~2.28(m, 2H), 2.24~ 2.05(m, 2H), 2.05~1.88(m, 2H), 1.80(d, J=12.5Hz, 2H), 1.64(s, 1H), 1.27~1.10(m, 2H)</p>
---	-----	---	---

20

30

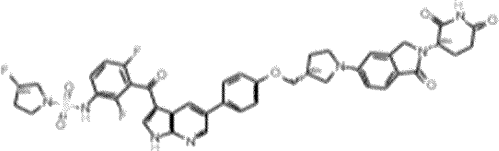
40

50

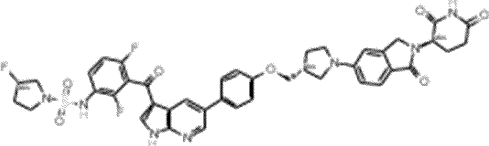
	334	<p>(3R)-N-{{3-[5-(2-{1-[1-{{2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]アゼチジン-3-イル}メチル)ピペリジン-4-イル]シクロプロピル}ピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 13.05(s, 1H), 10.94(d, J=2.5Hz, 1H), 9.08(d, J=2.6Hz, 2H), 8.85~8.57(m, 2H), 8.17(d, J=2.5Hz, 1H), 7.63(tdd, J=8.9, 5.9, 2.5Hz, 1H), 7.48(dd, J=8.3, 2.6Hz, 1H), 7.26(t, J=8.9Hz, 1H), 6.66~6.36(m, 2H), 5.42~5.18(m, 1H), 5.04(ddd, J=13.4, 5.2, 2.7Hz, 1H), 4.39~4.09(m, 2H), 4.03(t, J=7.8Hz, 2H), 3.57(dt, J=7.8, 4.2Hz, 2H), 3.45(dt, J=32.7, 2.8Hz, 3H), 3.06~2.82(m, 4H), 2.68~2.54(m, 3H), 2.34(t, J=12.4Hz, 2H), 2.19~1.87(m, 6H), 1.67(d, J=12.1Hz, 2H), 1.44(t, J=12.4Hz, 2H), 1.29~1.14(m, 2H), 1.03(s, 2H)</p>
---	-----	---	---

10

20

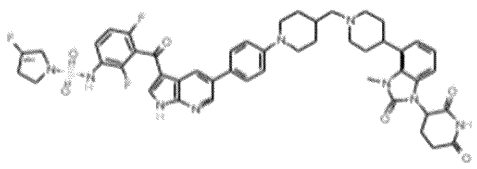
	335	<p>(3R)-N-{{3-[5-(4-{{(3R)-1-{{2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピロリジン-3-イル]メトキシ}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.95(s, 1H), 10.94(s, 1H), 9.86(s, 1H), 8.67(s, 1H), 8.66(s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.69~7.63(m, 3H), 7.50(d, J=8.4Hz, 1H), 7.27~7.11(m, 1H), 7.12(d, J=8.8Hz, 2H), 6.68(s, 2H), 5.28(d, J=31.2Hz, 1H), 5.03(dd, J=13.2, 5.0Hz, 1H), 4.34~4.30(m, 1H), 4.22~4.11(m, 3H), 3.58~3.56(m, 4H), 3.48~3.46(m, 4H), 3.32~3.30(m, 2H), 2.90~2.87(m, 2H), 2.58~2.48(m, 1H), 2.45~2.20(m, 2H), 2.12~2.10(m, 2H), 1.98~1.94(m, 3H)</p>
---	-----	---	---

30

	336	<p>(3R)-N-{{3-[5-(4-{{(3R)-1-{{2-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}ピロリジン-3-イル]メトキシ}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.95(s, 1H), 10.94(s, 1H), 9.86(s, 1H), 8.67(s, 1H), 8.66(s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.69~7.63(m, 3H), 7.50(d, J=8.4Hz, 1H), 7.27~7.11(m, 1H), 7.12(d, J=8.8Hz, 2H), 6.68(s, 2H), 5.28(d, J=31.2Hz, 1H), 5.03(dd, J=13.2, 5.0Hz, 1H), 4.34~4.30(m, 1H), 4.22~4.11(m, 3H), 3.58~3.56(m, 3H), 3.48~3.46(m, 5H), 2.90~2.87(m, 2H), 2.58~2.48(m, 1H), 2.15~2.10(m, 2H), 1.98~1.96(m, 3H), 1.78~1.76(m, 2H)</p>
---	-----	---	---

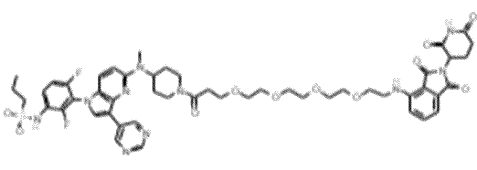
40

50

	337	<p>(3R)-N-[3-(5-{4-[4-({4-[1-(2,6-ジ オキソピペリジン-3-イル)-3-メ チル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H- 1,3-ベンゾジアゾール-4-イル]ピ ペリジン-1-イル}メチル)ピペリ ジン-1-イル]フェニル}-1H-ピロ ロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニ ル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3- フルオロピロリジン-1-スルホ ンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.91(s, 1H), 11.10(s, 1H), 9.85(s, 1H), 8.65(d, J=2.2Hz, 1H), 8.53(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.67 ~7.55(m, 3H), 7.26(t, J=9.1Hz, 1H), 7.08(s, 1H), 7.06(s, 1H), 7.06 ~6.94(m, 3H), 5.38(dd, J=12.7, 5.0Hz, 2H), 5.23(d, J=3.5Hz, 0H), 3.80(d, J=12.0Hz, 2H), 3.59(s, 3H), 3.48(d, J=2.3Hz, 1H), 3.38(dd, J=12.2, 3.4Hz, 3H), 3.32~3.25(m, 1H), 3.02(d, J=10.8Hz, 2H), 2.92~2.82(m, 1H), 2.76(d, J=11.9Hz, 2H), 2.70(d, J=12.8Hz, 1H), 2.62(d, J=17.9Hz, 1H), 2.52(s, 1H), 2.26(d, J=6.9Hz, 2H), 2.11(s, 4H), 1.99(dd, J=10.6, 5.8Hz, 2H), 1.88~1.74(m, 8H), 1.25(d, J=13.8Hz, 5H)</p>
---	-----	--	--

10

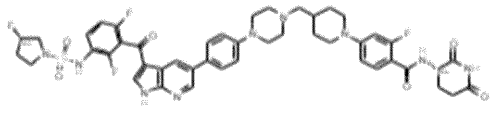
20

	338	<p>N-[3-(5-{[1-(1-{[2-(2,6-ジオキソ ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキ ソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインド ール-4-イル]アミノ}-3,6,9,12-テ トラオキサペンタデカノイル) ピペリジン-4-イル](メチル)ア ミノ]-3-(ピリミジン-5-イル)- 1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イ ル)-2,4-ジフルオロフェニル]プ ロバン-1-スルホンアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.10(s, 1H), 9.90(s, 1H), 9.65(s, 2H), 9.03(s, 1H), 8.42(s, 1H), 7.58 ~7.56(m, 2H), 7.55~7.54(m, 2H), 7.12(d, J=8.8Hz, 1H), 7.02(d, J=8.8Hz, 1H), 6.81(d, J=9.2Hz, 1H), 6.60(t, 1H), 5.04~ 5.01(m, 1H), 4.72~4.70(m, 2H), 4.02~4.00(m, 1H), 3.66~3.64(m, 4H), 3.58~3.56(m, 14H), 3.20~ 3.17(m, 3H), 2.97(s, 3H), 2.96~ 2.95(m, 1H), 2.63~2.56(m, 5H), 2.01~1.98(m, 1H), 1.78~1.75(m, 5H), 1.66~1.65(m, 1H), 1.01~ 0.98(m, 3H)</p>
---	-----	---	---

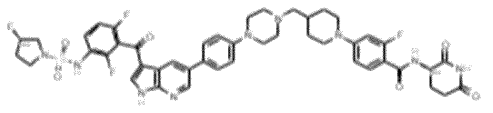
30

40

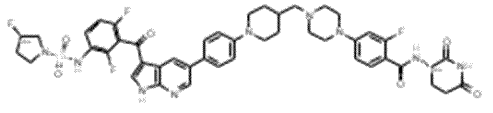
50

	339	<p>4-(4-{[4-(4-{3-[2,6-difluorophenyl]-3-((3R)-3-fluoropyrrolidin-1-yl)sulfonyl)amino]benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}phenyl)piperazine-1-yl)methylpiperazine-1-yl-N-[(3S)-2,6-dioxypiperazine-3-yl]-2-fluorobenzamide</p>	<p>¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 12.87(s, 1H), 10.84(s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.08~7.95(m, 2H), 7.62(t, J=9.4Hz, 4H), 7.22(t, J=8.7Hz, 1H), 7.07(d, J=8.5Hz, 2H), 6.78(dd, J=18.8, 12.6Hz, 2H), 5.37(s, 1H), 4.72(dt, J=12.7, 6.5Hz, 1H), 3.89(d, J=12.7Hz, 2H), 3.47(s, 10H), 2.81(dt, J=23.9, 12.3Hz, 3H), 2.54(d, J=3.8Hz, 2H), 2.21(d, J=6.7Hz, 2H), 2.18~1.94(m, 4H), 1.80(d, J=12.0Hz, 3H), 1.26~1.07(m, 3H)</p>
---	-----	---	--

10

	340	<p>4-(4-{[4-(4-{3-[2,6-difluorophenyl]-3-((3R)-3-fluoropyrrolidin-1-yl)sulfonyl)amino]benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}phenyl)piperazine-1-yl)methylpiperazine-1-yl-N-[(3R)-2,6-dioxypiperazine-3-yl]-2-fluorobenzamide</p>	<p>¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 12.92(s, 1H), 10.84(s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.06~8.00(m, 2H), 7.65~7.59(m, 4H), 7.24~7.06(m, 1H), 7.07(d, J=8.5Hz, 2H), 6.83~6.78(m, 2H), 5.37~5.20(d, J=52.2Hz, 1H), 4.77~4.68(m, 1H), 3.89(d, J=12.7Hz, 2H), 3.47~3.45(m, 11H), 2.89~2.81(m, 3H), 2.27~2.21(m, 2H), 2.13~1.92(m, 4H), 1.94~1.92(m, 3H), 1.23~1.15(m, 4H)</p>
---	-----	---	--

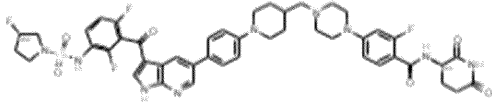
20

	341	<p>4-(4-{[1-(4-{3-[2,6-difluorophenyl]-3-((3R)-3-fluoropyrrolidin-1-yl)sulfonyl)amino]benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}phenyl)piperazine-4-yl)methylpiperazine-1-yl-N-[(3S)-2,6-dioxypiperazine-3-yl]-2-fluorobenzamide</p>	<p>¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 12.90(s, 1H), 10.84(s, 1H), 9.88(s, 1H), 8.65(d, J=2.2Hz, 1H), 8.53(s, 1H), 8.04(d, J=10.5Hz, 2H), 7.69~7.54(m, 4H), 7.26(t, J=8.7Hz, 1H), 7.07(d, J=8.4Hz, 2H), 6.80(t, J=14.0Hz, 2H), 5.38(s, 1H), 4.76(s, 1H), 3.79(d, J=12.0Hz, 2H), 3.48(s, 11H), 2.76(d, J=11.7Hz, 4H), 2.23(d, J=6.5Hz, 2H), 2.04(s, 4H), 1.79(d, J=17.5Hz, 3H), 1.25(d, J=11.0Hz, 3H)</p>
---	-----	---	---

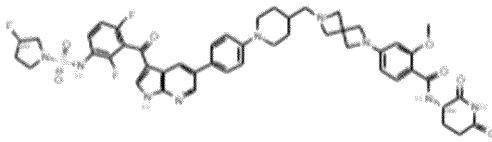
30

40

50

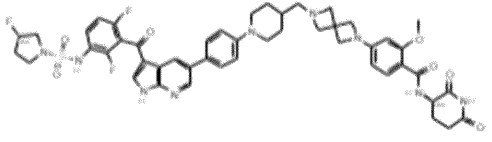
	342	<p>4-(4-{[1-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-((3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)スルホニル)アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル)ピペラジン-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)-N-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-2-フルオロベンズアミド</p>	<p>¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 12.91(b, 1H), 10.84(s, 1H), 9.85(b, 1H), 8.64(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.06(s, 2H), 7.69~7.57(m, 4H), 7.29~7.23(m, 1H), 7.08~7.02(m, 2H), 6.84~6.75(m, 2H), 5.38(d, J=35.2Hz, 1H), 5.01(s, 1H), 4.75~4.71(m, 1H), 3.79~3.78(m, 4H), 3.18~3.11(m, 3H), 2.97(s, 3H), 2.87~2.74(m, 4H), 2.24~2.22(m, 3H), 2.13~1.98(m, 4H), 1.85~1.76(m, 3H), 1.26~1.19(m, 4H)</p>
---	-----	--	---

10

	343	<p>4-(6-{[1-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-((3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)スルホニル)アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル)ピペラジン-4-イル]メチル}-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-N-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-2-フルオロベンズアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.91(s, 1H), 10.87(s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.40(d, J=6.8Hz, 1H), 8.06(s, 1H), 7.76(d, J=8.8Hz, 1H), 7.63~7.57(m, 3H), 7.27~7.25(m, 1H), 7.06~7.04(d, J=8.8Hz, 2H), 6.08~6.06(m, 1H), 6.01(s, 1H), 5.30(d, J=12.0Hz, 1H), 4.69~4.67(m, 1H), 4.05(s, 4H), 3.99(s, 3H), 3.78~3.74(m, 2H), 3.46~3.46(m, 2H), 2.73~2.70(m, 3H), 2.23(d, J=6.4Hz, 1H), 2.12~2.06(m, 4H), 1.78~1.75(m, 2H), 1.55~1.53(m, 1H), 1.24~1.22(m, 2H)</p>
---	-----	---	--

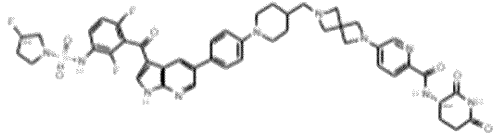
20

30

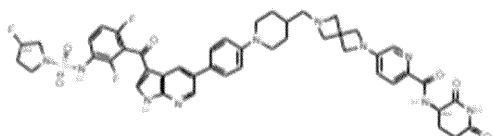
	344	<p>4-(6-{[1-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-((3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)スルホニル)アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル)ピペラジン-4-イル]メチル}-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-N-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-2-フルオロベンズアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.90(s, 1H), 10.87(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.40(d, J=6.8Hz, 1H), 8.06(s, 1H), 7.76(d, J=8.8Hz, 1H), 7.63~7.57(m, 3H), 7.27~7.25(m, 1H), 7.06~7.04(d, J=8.8Hz, 2H), 6.07(d, J=8.8Hz, 1H), 6.01(s, 1H), 5.30(d, J=12.0Hz, 1H), 4.69~4.67(m, 1H), 4.05(s, 4H), 3.97(s, 3H), 3.78~3.74(m, 2H), 3.46~3.46(m, 2H), 2.70~2.50(m, 4H), 2.25~2.23(m, 2H), 2.12~1.91(m, 5H), 1.78~1.75(m, 2H), 1.47~1.45(m, 1H), 1.27~1.25(m, 3H)</p>
---	-----	---	---

40

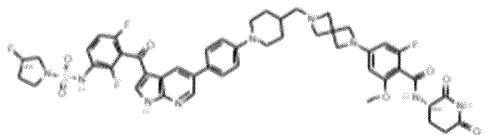
50

	345	<p>5-(6-{[1-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-({[(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル)ピペリジン-4-イル]メチル}-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-N-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.90(s, 1H), 10.84(s, 1H), 8.69~8.67(m, 2H), 8.53(s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.85~7.79(m, 2H), 7.61~7.57(m, 3H), 7.27~7.25(m, 1H), 7.05(d, J=8.8Hz, 2H), 6.90(d, J=2.4Hz, 1H), 5.30(d, J=12.4Hz, 1H), 4.73~4.71(m, 1H), 4.07(s, 4H), 3.78~3.74(m, 2H), 3.34~3.33(m, 2H), 2.70~2.50(m, 3H), 2.34~2.33(m, 2H), 2.19~1.98(m, 4H), 1.78~1.75(m, 2H), 1.47~1.45(m, 1H), 1.27~1.25(m, 2H)</p>
---	-----	--	--

10

	346	<p>5-(6-{[1-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-({[(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル)ピペリジン-4-イル]メチル}-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-N-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.90(s, 1H), 10.84(s, 1H), 8.69~8.67(m, 2H), 8.53(s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.85~7.79(m, 2H), 7.61~7.57(m, 3H), 7.27~7.25(m, 1H), 7.05(d, J=8.8Hz, 2H), 6.90(d, J=2.4Hz, 1H), 5.30(d, J=12.4Hz, 1H), 4.73~4.71(m, 1H), 4.07(s, 4H), 3.78~3.74(m, 2H), 3.34~3.33(m, 2H), 2.70~2.50(m, 3H), 2.34~2.33(m, 2H), 2.19~1.98(m, 4H), 1.78~1.75(m, 2H), 1.47~1.45(m, 1H), 1.27~1.25(m, 2H)</p>
---	-----	--	--

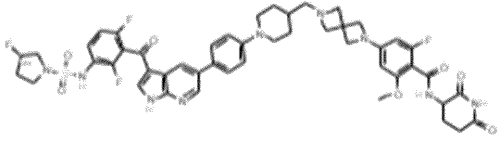
20

	347	<p>4-(6-{[1-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-({[(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル)ピペリジン-4-イル]メチル}-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-N-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-2-フルオロ-6-メトキシベンズアミド</p>	<p>¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 12.90(s, 1H), 10.86(s, 1H), 8.66(s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.64~7.57(m, 3H), 7.28~7.25(m, 1H), 7.06(d, J=9.0Hz, 2H), 5.86~5.82(m, 2H), 5.30(d, J=12.4Hz, 1H), 4.69~4.65(m, 1H), 3.94(s, 4H), 3.79(s, 6H), 3.54~3.53(m, 2H), 3.34~3.33(m, 4H), 2.73~2.71(m, 4H), 2.18~2.14(m, 2H), 2.11~1.93(m, 5H), 1.52~1.50(m, 2H), 1.29~1.24(m, 1H), 1.22~1.10(m, 3H)</p>
---	-----	--	---

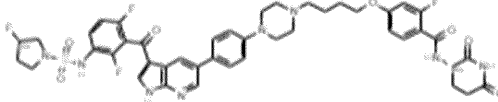
30

40

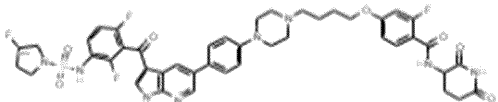
50

	348	<p>4-(6-{[1-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-({(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル)ピペリジン-4-イル]メチル}-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-N-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-2-フルオロ-6-メトキシベンズアミド</p>	<p>1H NMR(300MHz, DMSO-d6) δ 12.90(s, 1H), 10.86(s, 1H), 8.66(s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.64~7.57(m, 3H), 7.28~7.25(m, 1H), 7.06(d, J=9.0Hz, 2H), 5.86~5.82(m, 2H), 5.30(d, J=12.4Hz, 1H), 4.69~4.65(m, 1H), 3.94(s, 4H), 3.79(s, 6H), 3.54~3.53(m, 2H), 3.34~3.33(m, 3H), 2.73~2.71(m, 3H), 2.18~2.14(m, 2H), 2.11~1.93(m, 5H), 1.79~1.76(m, 4H), 1.52~1.50(m, 1H), 1.32~1.12(m, 3H)</p>
---	-----	--	---

10

	349	<p>4-{4-[4-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-({(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル)ピペラジン-1-イル]プトキシ]-N-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-2-フルオロベンズアミド</p>	<p>1H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ 12.90(s, 1H), 10.86(s, 1H), 9.90(b, 1H), 8.66(s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.33(d, J=8.4Hz, 1H), 8.07(s, 1H), 7.69~7.60(m, 4H), 7.27~7.25(m, 1H), 7.08(d, J=8.4Hz, 2H), 6.91~6.80(m, 2H), 5.30(d, J=12.4Hz, 1H), 4.73~4.71(m, 1H), 4.11~4.09(m, 2H), 3.49~3.40(m, 4H), 3.34~3.33(m, 5H), 2.80~2.70(m, 1H), 2.56~2.51(m, 4H), 2.50~2.42(m, 2H), 2.22~1.90(m, 4H), 1.78~1.76(m, 2H), 1.65~1.63(m, 2H)</p>
---	-----	--	---

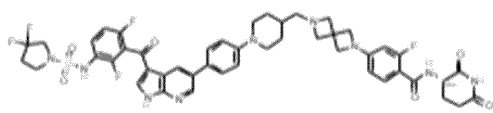
20

	350	<p>4-{4-[4-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-({(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル)ピペラジン-1-イル]プトキシ]-N-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド</p>	<p>1H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ 12.90(s, 1H), 10.86(s, 1H), 9.90(b, 1H), 8.66(s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.33(d, J=8.4Hz, 1H), 8.07(s, 1H), 7.69~7.60(m, 4H), 7.27~7.25(m, 1H), 7.08(d, J=8.4Hz, 2H), 6.91~6.80(m, 2H), 5.30(d, J=12.4Hz, 1H), 4.73~4.71(m, 1H), 4.11~4.09(m, 2H), 3.49~3.40(m, 4H), 3.34~3.33(m, 7H), 2.80~2.70(m, 1H), 2.56~2.51(m, 4H), 2.50~2.42(m, 2H), 2.22~1.90(m, 4H), 1.78~1.76(m, 2H), 1.65~1.63(m, 2H)</p>
---	-----	---	---

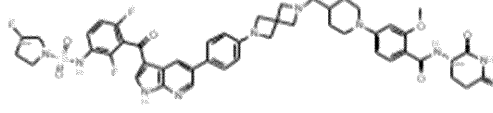
30

40

50

	351	<p>4-{6-[(1-{4-[3-(3-[[[3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)スルホニル]アミノ}-2,6-ジフルオロベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル)ピペリジン-4-イル)メチル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}-N-[[[3S]-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-2-フルオロベンズアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.89(s, 1H), 10.83(s, 1H), 9.98(b, 1H), 8.65(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.97(d, J=7.2Hz, 1H), 7.64~7.57(m, 4H), 7.25~7.25(m, 1H), 7.05(d, J=8.8Hz, 2H), 6.30~6.28(m, 2H), 4.72~4.71(m, 1H), 4.00(s, 4H), 3.76(d, J=7.2Hz, 2H), 3.61~3.57(m, 2H), 3.54~3.53(m, 3H), 3.37~3.33(m, 3H), 2.77~2.74(m, 3H), 2.54~2.46(m, 4H), 2.11~1.95(m, 2H), 1.78~1.75(m, 2H), 1.52~1.50(m, 1H), 1.26~1.24(m, 2H)</p>
---	-----	--	--

10

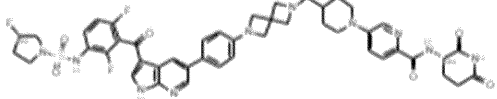
	352	<p>4-(4-{[6-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-((3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)スルホニル]アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル]メチル}ピペリジン-1-イル)-N-[[[3S]-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-2-メトキシベンズアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.98(s, 2H), 10.99(s, 4H), 9.81(s, 2H), 8.81~8.56(m, 2H), 8.12(d, J=2.0Hz, 2H), 7.97(dd, J=8.6, 2.4Hz, 1H), 7.75~7.38(m, 4H), 7.27(td, J=8.9, 1.9Hz, 2H), 5.31(dt, J=53.0, 3.1Hz, 1H), 5.11(dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.44(d, J=17.2Hz, 1H), 4.30(d, J=17.2Hz, 1H), 3.62(d, J=11.3Hz, 2H), 3.49(d, J=2.5Hz, 1H), 3.45~3.39(m, 2H), 3.04(d, J=10.8Hz, 2H), 2.99~2.78(m, 3H), 2.75~2.57(m, 2H), 2.40(dd, J=13.2, 4.6Hz, 1H), 2.33(s, 2H), 2.23~2.05(m, 4H), 2.00(tt, J=7.6, 3.0Hz, 2H), 1.94~1.85(m, 2H), 1.85~1.65(m, 5H), 1.45~1.21(m, 2H)</p>
---	-----	--	---

20

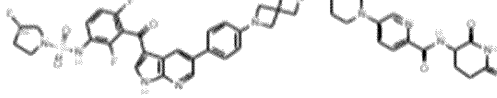
30

40

50

	353	<p>5-(4-{[6-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-({[(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル}アミノ)ペンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル]メチル}ピペリジン-1-イル)-N-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.88(s, 1H), 10.85(s, 1H), 8.79~8.45(m, 3H), 8.30(d, J=2.8Hz, 1H), 8.06(s, 1H), 7.85(d, J=8.8Hz, 1H), 7.68~7.52(m, 3H), 7.40(dd, J=9.0, 2.9Hz, 1H), 7.26(td, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 6.57(d, J=8.4Hz, 2H), 5.42~5.17(m, 1H), 4.74(ddd, J=13.0, 8.2, 5.3Hz, 1H), 3.94(s, 6H), 3.48(d, J=2.5Hz, 1H), 3.47~3.36(m, 5H), 3.28(dd, J=9.9, 7.0Hz, 2H), 2.93~2.73(m, 3H), 2.54(d, J=3.9Hz, 1H), 2.34(d, J=6.6Hz, 2H), 2.28~1.90(m, 4H), 1.77(d, J=12.7Hz, 2H), 1.56(d, J=11.8Hz, 1H), 1.29~1.10(m, 2H)</p>
---	-----	--	---

10

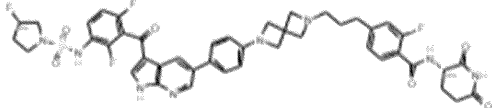
	354	<p>5-(4-{[6-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-({[(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル}アミノ)ペンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル]メチル}ピペリジン-1-イル)-N-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)ピリジン-2-カルボキサミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.85(s, 1H), 10.85(s, 1H), 8.70(d, J=8.2Hz, 1H), 8.62(d, J=2.2Hz, 1H), 8.50(s, 1H), 8.30(d, J=2.8Hz, 1H), 8.05(s, 1H), 7.84(d, J=8.8Hz, 1H), 7.70~7.49(m, 3H), 7.39(dd, J=9.0, 2.9Hz, 1H), 7.25(t, J=8.7Hz, 1H), 6.56(d, J=8.3Hz, 2H), 5.41~5.17(m, 1H), 4.74(ddd, J=13.0, 8.3, 5.3Hz, 1H), 3.94(s, 6H), 3.48(d, J=2.6Hz, 2H), 3.30~3.16(m, 5H), 2.92~2.71(m, 3H), 2.55(t, J=3.7Hz, 1H), 2.33(d, J=6.7Hz, 2H), 2.26~1.90(m, 4H), 1.77(dd, J=13.3, 3.6Hz, 2H), 1.54(ddq, J=11.6, 8.1, 4.8, 4.4Hz, 1H), 1.20(ddd, J=24.5, 12.4, 4.6Hz, 3H)</p>
---	-----	---	---

20

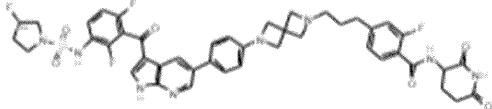
30

40

50

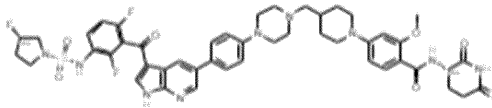
	355	<p>4-{3-[6-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-((3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル]プロピル-N-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-2-フルオロベンズアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.85(s, 1H), 10.87(s, 1H), 8.62(d, J=2.3Hz, 1H), 8.56~ 8.41(m, 2H), 8.06(s, 1H), 7.73~ 7.51(m, 4H), 7.26(td, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 7.21~7.09(m, 2H), 6.66~6.45(m, 2H), 5.42~5.16(m, 1H), 4.77(ddd, J=12.8, 8.1, 5.4Hz, 1H), 3.94(s, 4H), 3.48(d, J=2.5Hz, 1H), 3.40(d, J=4.3Hz, 6H), 3.29(td, J=9.9, 6.8Hz, 2H), 2.79(ddd, J=17.3, 13.2, 5.7Hz, 1H), 2.66(t, J=7.6Hz, 2H), 2.56(t, J=3.8Hz, 1H), 2.44(t, J=7.2Hz, 2H), 2.27~1.87(m, 4H), 1.61(t, J=7.5Hz, 2H)</p>
---	-----	---	---

10

	356	<p>4-{3-[6-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-((3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル]プロピル-N-[2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-2-フルオロベンズアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.89(s, 1H), 10.87(s, 1H), 8.62(d, J=2.2Hz, 1H), 8.47(dt, J=8.1, 5.2Hz, 2H), 8.05(s, 1H), 7.71~7.47(m, 4H), 7.25(t, J=8.7Hz, 1H), 7.16(t, J=9.0Hz, 2H), 6.56(d, J=8.3Hz, 2H), 5.29(d, J=52.8Hz, 1H), 4.76(ddd, J=12.8, 8.1, 5.4Hz, 1H), 3.93(s, 4H), 3.47(d, J=2.7Hz, 2H), 3.39(s, 6H), 3.31~3.24(m, 2H), 2.79(ddd, J=18.0, 13.1, 5.7Hz, 1H), 2.65(t, J=7.6Hz, 2H), 2.55(d, J=4.0Hz, 1H), 2.41(t, J=7.1Hz, 2H), 2.19~1.88(m, 4H), 1.61(p, J=7.5Hz, 2H)</p>
---	-----	--	---

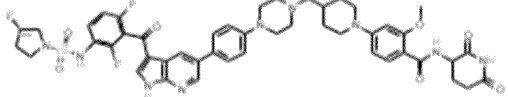
20

30

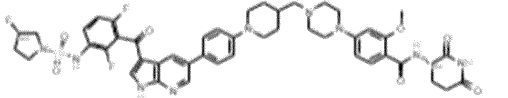
	357	<p>4-(4-{4-[4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-((3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル)ピペリジン-1-イル]メチル}ピペリジン-1-イル)-N-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-2-メトキシベンズアミド</p>	<p>¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 12.90(s, 1H), 10.86(s, 1H), 9.82(s, 1H), 8.65(d, J=2.3Hz, 1H), 8.54(s, 1H), 8.42(d, J=6.9Hz, 1H), 8.07(s, 1H), 7.77(d, J=8.8Hz, 1H), 7.69~ 7.56(m, 3H), 7.26(t, J=8.7Hz, 1H), 7.08(d, J=8.4Hz, 2H), 6.60(d, J=8.7Hz, 1H), 6.52(s, 1H), 5.38(s, 1H), 4.70(dt, J=12.5, 6.4Hz, 1H), 3.93(s, 5H), 3.89(s, 1H), 3.49(s, 2H), 3.39(s, 4H), 2.91 ~2.67(m, 4H), 2.54(s, 4H), 2.23(d, J=6.5Hz, 2H), 2.12(s, 4H), 1.82(d, J=11.9Hz, 3H), 1.21(d, J=15.6Hz, 3H)</p>
---	-----	---	--

40

50

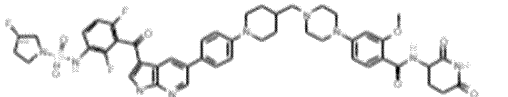
	358	<p>4-(4-{[4-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-((3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル)アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル}ピペラジン-1-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)-N-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-2-メトキシベンズアミド</p>	<p>¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 12.90(s, 1H), 10.86(s, 1H), 9.82(s, 1H), 8.65(d, J=2.3Hz, 1H), 8.54(s, 1H), 8.42(d, J=6.9Hz, 1H), 8.07(s, 1H), 7.77(d, J=8.8Hz, 1H), 7.69~ 7.56(m, 3H), 7.26(t, J=8.7Hz, 1H), 7.08(d, J=8.4Hz, 2H), 6.60(d, J=8.7Hz, 1H), 6.52(s, 1H), 5.32(d, J=19.2Hz, 1H), 4.70(dt, J=12.5, 6.4Hz, 1H), 3.93(s, 5H), 3.89~3.83(m, 3H), 3.49~3.23(m, 4H), 2.91~2.67(m, 4H), 2.64~2.61(m, 2H), 2.23(d, J=6.5Hz, 2H), 2.12~1.92(m, 5H), 1.82(d, J=11.9Hz, 3H), 1.24~ 1.21(m, 4H)</p>
---	-----	---	---

10

	359	<p>4-(4-{[1-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-((3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル)アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル}ピペラジン-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)-N-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-2-メトキシベンズアミド</p>	<p>¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.63(d, J=2.2Hz, 1H), 8.52~ 8.41(m, 2H), 7.97(s, 1H), 7.79(d, J=8.8Hz, 1H), 7.63~7.44(m, 3H), 7.29(s, 3H), 7.07(d, J=8.8Hz, 2H), 6.99~6.85(m, 2H), 6.67~ 6.53(m, 1H), 5.33(s, 1H), 5.15(s, 1H), 4.71(m, 1H), 3.94(s, 2H), 3.80(m, 2H), 3.26~3.17(m, 3H), 3.20~3.05(m, 4H), 2.76(m, 3H), 2.54(d, J=3.6Hz, 2H), 2.29~ 1.96(m, 7H), 1.85(d, J=12.8Hz, 7H), 1.36(s, 1H)</p>
---	-----	--	--

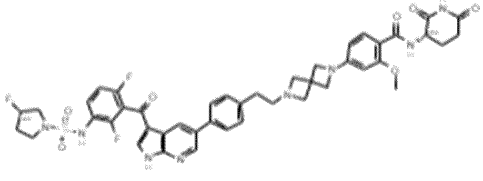
20

30

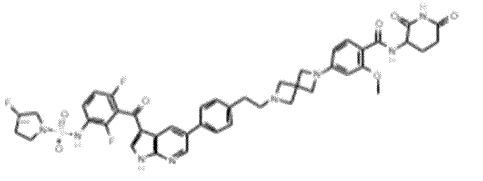
	360	<p>4-(4-{[1-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-((3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル)アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル}ピペラジン-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)-N-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-2-メトキシベンズアミド</p>	<p>¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.63(d, J=2.2Hz, 1H), 8.52~ 8.41(m, 2H), 7.97(s, 1H), 7.79(d, J=8.8Hz, 1H), 7.63~7.44(m, 3H), 7.29(s, 3H), 7.07(d, J=8.8Hz, 2H), 6.99~6.85(m, 2H), 6.67~ 6.53(m, 1H), 5.33(s, 1H), 5.15(s, 1H), 4.71(m, 1H), 3.94(s, 2H), 3.80(m, 2H), 3.26~3.17(m, 3H), 3.20~3.05(m, 4H), 2.76(m, 3H), 2.54(d, J=3.6Hz, 2H), 2.29~ 1.96(m, 7H), 1.85(d, J=12.8Hz, 7H), 1.36(s, 1H)</p>
---	-----	---	--

40

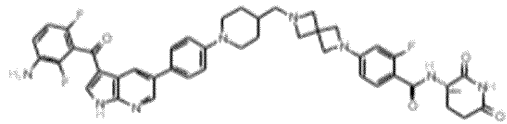
50

	361	<p>4-{6-[2-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-((3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル)アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル)エチル}-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}-N-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-2-メトキシベンズアミド</p>	<p>¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 12.98(s, 1H), 10.88(s, 1H), 8.70(d, J=2.2Hz, 1H), 8.59(s, 1H), 8.40(d, J=7.0Hz, 1H), 8.12(s, 1H), 7.77(d, J=8.5Hz, 1H), 7.71~7.56(m, 3H), 7.37(d, J=8.1Hz, 2H), 7.26(m, 1H), 6.13~5.99(m, 2H), 5.38(s, 1H), 5.21(s, 1H), 4.70(m, 4H), 4.00(s, 3H), 3.90(s, 2H), 3.66~3.56(m, 2H), 3.49(d, J=2.6Hz, 2H), 3.39(s, 6H), 3.27(s, 4H), 2.86~2.68(m, 1H), 1.24(s, 1H)</p>
---	-----	---	--

10

	362	<p>4-{6-[2-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-((3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル)アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル)エチル}-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}-N-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-2-メトキシベンズアミド</p>	<p>¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 12.98(s, 1H), 10.88(s, 1H), 8.70(d, J=2.2Hz, 1H), 8.59(s, 1H), 8.40(d, J=7.0Hz, 1H), 8.12(s, 1H), 7.77(d, J=8.5Hz, 1H), 7.71~7.56(m, 3H), 7.37(d, J=8.1Hz, 2H), 7.26(m, 1H), 6.13~5.99(m, 2H), 5.38(s, 1H), 5.21(s, 1H), 4.70(m, 4H), 4.00(s, 3H), 3.90(s, 2H), 3.66~3.56(m, 2H), 3.49(d, J=2.6Hz, 2H), 3.39(s, 6H), 3.27(s, 4H), 2.86~2.68(m, 1H), 1.24(s, 1H)</p>
--	-----	--	--

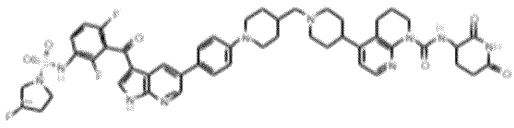
20

	363	<p>4-{6-[(1-{4-[3-(3-アミノ-2,6-ジフルオロベンゾイル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]フェニル}ピペリジン-4-イル)メチル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}-N-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-2-フルオロベンズアミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.89~12.70(m, 1H), 10.83(s, 1H), 8.63(d, J=2.4Hz, 1H), 8.52(s, 1H), 8.08~7.93(m, 2H), 7.65~7.51(m, 3H), 7.05(d, J=8.8Hz, 2H), 6.98~6.84(m, 2H), 6.34~6.16(m, 2H), 5.20(s, 2H), 4.77~4.67(m, 1H), 3.98(s, 4H), 3.75(d, J=12.8Hz, 2H), 3.28~3.20(m, 2H), 2.77~2.63(m, 3H), 2.56~2.51(m, 2H), 2.38~2.22(m, 2H), 2.11(dd, J=4.4, 12.8Hz, 1H), 2.04~1.96(m, 1H), 1.76(d, J=11.2Hz, 2H), 1.44(d, J=8.0Hz, 1H), 1.32~1.11(m, 3H)</p>
---	-----	---	---

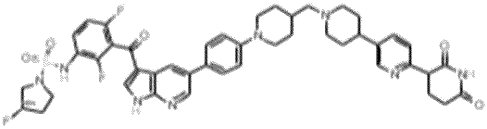
30

40

50

	364	<p>5-(1-([1-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-({[(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル}アミノ)ペンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル)ピペリジン-4-イル]メチル}ピペリジン-4-イル)-N-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-1-カルボキسامイド</p>	<p>1H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ 13.16~12.64(m, 1H), 10.90(d, J=6.8Hz, 1H), 10.83(s, 1H), 8.65(d, J=2.4Hz, 1H), 8.53(s, 1H), 8.17(s, 1H), 8.11~8.02(m, 2H), 7.66~7.55(m, 3H), 7.30~7.22(m, 1H), 7.07(d, J=8.8Hz, 2H), 7.00(d, J=5.4Hz, 1H), 5.38~5.19(m, 1H), 4.60~4.51(m, 1H), 3.90~3.76(m, 4H), 3.43(s, 2H), 3.38~3.25(m, 2H), 3.00(d, J=11.2Hz, 2H), 2.83~2.78(m, 2H), 2.77~2.66(m, 4H), 2.52(d, J=2.0Hz, 2H), 2.24(d, J=6.8Hz, 2H), 2.17~1.94(m, 6H), 1.89~1.78(m, 4H), 1.78~1.61(m, 5H), 1.31~1.18(m, 2H)</p>
---	-----	--	---

10

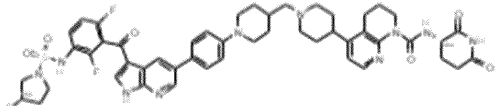
	365	<p>(3R)-N-[3-(5-{4-[4-{4-[6-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)ピリジン-3-イル]ピペリジン-1-イル}メチル]ピペリジン-1-イル}フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル]-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド</p>	<p>1H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ 12.91(s, 1H), 10.84(s, 1H), 9.98~9.62(m, 1H), 8.65(d, J=2.0Hz, 1H), 8.53(s, 1H), 8.41(d, J=1.6Hz, 1H), 8.07(s, 1H), 7.71~7.55(m, 4H), 7.32~7.22(m, 2H), 7.07(d, J=8.8Hz, 2H), 5.38~5.20(m, 1H), 3.99(dd, J=5.2, 9.2Hz, 1H), 3.79(d, J=12.4Hz, 2H), 3.48(s, 1H), 3.44~3.37(m, 2H), 3.30~3.24(m, 2H), 3.02(d, J=10.4Hz, 2H), 2.74(t, J=11.2Hz, 2H), 2.58~2.55(m, 1H), 2.31~2.19(m, 3H), 2.18~2.00(m, 5H), 1.87~1.68(m, 7H), 1.31~1.18(m, 3H)</p>
---	-----	---	--

20

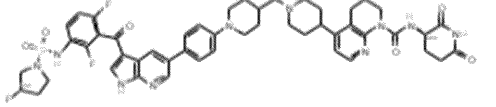
30

40

50

	366	<p>5-(1-([1-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-((3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル)アミノ)ペンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル)ピペリジン-4-イル]メチル}ピペリジン-4-イル)-N-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-1-カルボキサミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 13.09~12.76(m, 1H), 10.90(d, J=6.8Hz, 1H), 10.83(s, 1H), 10.14~9.48(m, 1H), 8.65(d, J=2.0Hz, 1H), 8.59~8.45(m, 1H), 8.11~8.02(m, 2H), 7.67~7.55(m, 3H), 7.30~7.23(m, 1H), 7.07(d, J=8.8Hz, 2H), 7.00(d, J=5.2Hz, 1H), 5.38~5.18(m, 1H), 4.62~4.48(m, 1H), 3.89~3.75(m, 4H), 3.48(s, 2H), 3.40~3.40(m, 2H), 3.28(s, 2H), 3.02(d, J=9.2Hz, 2H), 2.84~2.77(m, 3H), 2.75~2.68(m, 3H), 2.31~2.23(m, 2H), 2.18~2.08(m, 4H), 2.04~1.95(m, 2H), 1.88~1.80(m, 4H), 1.71~1.64(m, 4H), 1.30~1.21(m, 2H)</p>
---	-----	---	---

10

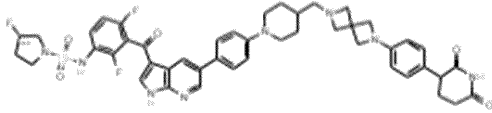
	367	<p>5-(1-([1-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-((3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル)アミノ)ペンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル)ピペリジン-4-イル]メチル}ピペリジン-4-イル)-N-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-1-カルボキサミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 13.04~12.77(m, 1H), 10.90(d, J=6.8Hz, 1H), 10.83(s, 1H), 10.09~9.56(m, 1H), 8.65(d, J=2.0Hz, 1H), 8.57~8.46(m, 1H), 8.10~8.03(m, 2H), 7.66~7.55(m, 3H), 7.26(t, J=8.0Hz, 1H), 7.11~7.03(m, 2H), 7.03~6.98(m, 1H), 5.41~5.18(m, 1H), 4.61~4.50(m, 1H), 3.88~3.75(m, 4H), 3.48(s, 2H), 3.41~3.40(m, 2H), 3.28~3.27(m, 2H), 3.00(d, J=9.6Hz, 2H), 2.81(t, J=6.0Hz, 3H), 2.75~2.70(m, 3H), 2.25(d, J=6.0Hz, 2H), 2.20~2.08(m, 4H), 2.02~1.94(m, 2H), 1.89~1.80(m, 4H), 1.72~1.63(m, 4H), 1.29~1.20(m, 2H)</p>
---	-----	---	--

20

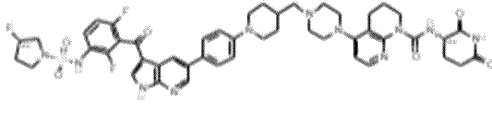
30

40

50

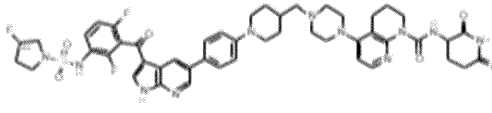
	368	<p>(3R)-N-[3-(5-{4-[4-({6-[4-(2,6-ジ オキソピペリジン-3-イル)フェ ニル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘ プタン-2-イル}メチル)ピペリジ ン-1-イル]フェニル}-1H-ピロロ [2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)- 2,4-ジフルオロフェニル]-3-フル オロピロリジン-1-スルホンア ミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.91(s, 1H), 10.76(s, 1H), 9.84(s, 1H), 8.65(d, J=2.2Hz, 1H), 8.54(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.61(m, 3H), 7.27(m, 1H), 7.07(d, J=8.7Hz, 2H), 7.02(d, J=8.3Hz, 2H), 6.42(d, J=8.1Hz, 2H), 5.36(s, 1H), 3.92(s, 4H), 3.79(d, J=12.3Hz, 2H), 3.70(m, 4.9Hz, 1H), 3.48(s, 1H), 3.40(s, 2H), 3.31(s, 1H), 2.78~2.67(m, 2H), 2.61(m, 1H), 2.12(s, 1H), 2.03~ 1.94(m, 3H), 1.91(s, 2H), 1.76(m, 3H), 1.63(s, 3H), 1.63(s, 1H), 1.25(d, J=9.2Hz, 3H), 0.83(s, 1H)</p>
---	-----	--	--

10

	369	<p>5-(4-{[1-(4-{3-[2,6-ジフルオロ- 3-({(3R)-3-フルオロピロリジン -1-イル]スルホニル}アミノ)ペ ンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリ ジン-5-イル}フェニル)ピペリジ ン-4-イル]メチル}ピペラジン- 1-イル)-N-[(3S)-2,6-ジオキソピ ペリジン-3-イル]-1,2,3,4-テトラ ヒドロ-1,8-ナフチリジン-1-カル ボキサミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.98(s, 1H), 11.15(s, 1H), 10.83(s, 1H), 9.82(s, 1H), 8.66(s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.07(s, 1H), 8.02(s, 1H), 7.65~7.58(m, 3H), 7.28~7.25(m, 1H), 7.07(d, J=7.2Hz, 2H), 6.70(d, J=7.2Hz, 1H), 5.31(d, J=53.2Hz, 1H), 4.56~ 4.55(m, 1H), 3.80(s, 4H), 3.49(s, 1H), 3.46(s, 2H), 3.33(s, 1H), 3.04(s, 4H), 2.99~2.81(m, 5H), 2.54(s, 3H), 2.24(s, 2H), 2.23~ 2.01(m, 4H), 1.85~1.76(m, 5H), 1.26~1.24(m, 4H)</p>
---	-----	---	--

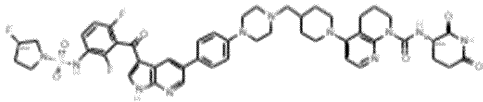
20

30

	370	<p>5-(4-{[1-(4-{3-[2,6-ジフルオロ- 3-({(3R)-3-フルオロピロリジン -1-イル]スルホニル}アミノ)ペ ンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリ ジン-5-イル}フェニル)ピペリジ ン-4-イル]メチル}ピペラジン- 1-イル)-N-(2,6-ジオキソピペリ ジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒ ドロ-1,8-ナフチリジン-1-カルボキ キサミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.98(s, 1H), 11.15(s, 1H), 10.83(s, 1H), 9.82(s, 1H), 8.66(s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.07(s, 1H), 8.02(s, 1H), 7.65~7.58(m, 3H), 7.28~7.25(m, 1H), 7.07(d, J=7.2Hz, 2H), 6.70(d, J=7.2Hz, 1H), 5.31(d, J=53.2Hz, 1H), 4.56~ 4.55(m, 1H), 3.80(s, 4H), 3.49(s, 1H), 3.46(s, 2H), 3.33(s, 1H), 3.04(s, 4H), 2.99~2.81(m, 5H), 2.54(s, 3H), 2.24(s, 2H), 2.23~ 2.01(m, 4H), 1.85~1.76(m, 5H), 1.26~1.24(m, 4H)</p>
---	-----	---	--

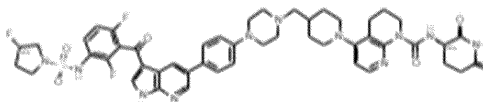
40

50

	371	<p>5-(4-{[4-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-({[(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル)ピペラジン-1-イル]メチル}ピペリジン-1-イル)-N-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-1-カルボキサミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.91(s, 1H), 11.15(d, J=6.7Hz, 1H), 10.83(s, 1H), 9.86(s, 1H), 8.65(d, J=2.3Hz, 1H), 8.54(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.99(d, J=5.6Hz, 1H), 7.61(dd, J=8.9, 5.8Hz, 3H), 7.27(t, J=8.6Hz, 1H), 7.08(d, J=8.6Hz, 2H), 6.69(d, J=5.7Hz, 1H), 5.23(s, 1H), 4.55(dt, J=12.2, 6.0Hz, 1H), 3.79(t, J=5.9Hz, 2H), 3.48(d, J=2.2Hz, 1H), 3.38(dd, J=9.0, 1.9Hz, 2H), 3.32~3.22(m, 8H), 2.81~2.64(m, 4H), 2.55(s, 5H), 2.27(d, J=7.1Hz, 2H), 2.09~1.94(m, 4H), 1.85(d, J=12.4Hz, 2H), 1.76(s, 3H), 1.32(d, J=12.1Hz, 2H)</p>
---	-----	---	--

10

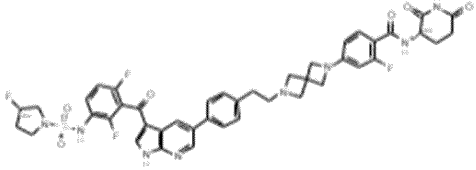
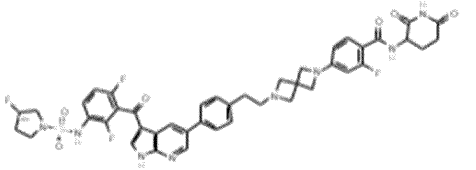
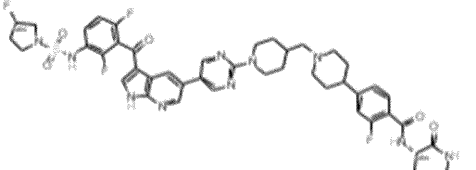
20

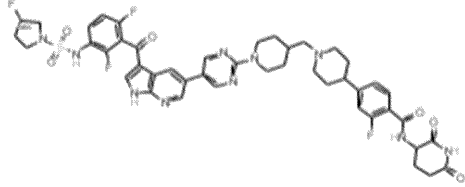
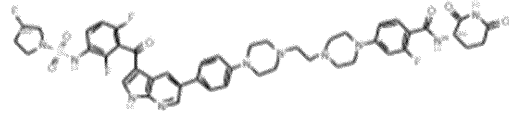
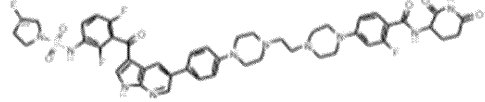
	372	<p>5-(4-{[4-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-({[(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル)ピペラジン-1-イル]メチル}ピペリジン-1-イル)-N-[(3R)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-1-カルボキサミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.91(s, 1H), 11.15(d, J=6.7Hz, 1H), 10.83(s, 1H), 9.86(s, 1H), 8.65(d, J=2.3Hz, 1H), 8.54(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.99(d, J=5.6Hz, 1H), 7.68~7.57(m, 3H), 7.31~7.22(m, 1H), 7.08(d, J=8.6Hz, 2H), 6.69(d, J=5.7Hz, 1H), 5.23(s, 1H), 4.54(dq, J=12.7, 6.4Hz, 1H), 3.83~3.75(m, 2H), 3.48(d, J=2.2Hz, 1H), 3.38(dd, J=9.0, 1.9Hz, 2H), 3.32~3.22(m, 7H), 2.81~2.64(m, 3H), 2.55(s, 5H), 2.27(d, J=7.0Hz, 2H), 2.18~2.09(m, 3H), 2.09~1.94(m, 2H), 1.85(d, J=12.4Hz, 2H), 1.76(s, 3H), 1.32(d, J=11.7Hz, 3H)</p>
---	-----	---	--

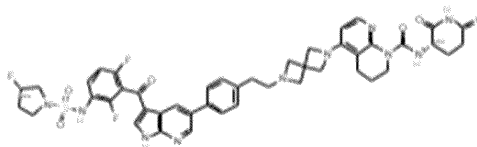
30

40

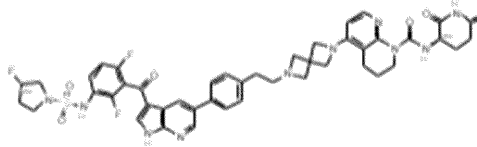
50

	373	<p>4-{6-[2-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-((3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル)アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル)エチル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}-N-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-2-フルオロベンズアミド</p>	<p>1H NMR(300MHz, DMSO-d6) δ 12.97(s, 1H), 10.84(s, 1H), 8.69(s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.98~7.96(m, 1H), 7.67~7.65(m, 4H), 7.45~7.43(m, 2H), 7.29~7.25(m, 1H), 6.31~6.23(m, 2H), 5.42~5.13(m, 1H), 4.77~4.68(m, 1H), 4.00(s, 4H), 3.61~3.60(m, 3H), 2.77~2.54(m, 4H), 2.22~1.95(m, 5H), 1.26~1.24(m, 5H)</p>	10
	374	<p>4-{6-[2-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-((3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル)アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル)エチル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}-N-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-2-フルオロベンズアミド</p>	<p>1H NMR(300MHz, DMSO-d6) δ 12.97(s, 1H), 10.84(s, 1H), 8.69(s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.98~7.96(m, 1H), 7.67~7.65(m, 4H), 7.45~7.43(m, 2H), 7.29~7.25(m, 1H), 6.31~6.23(m, 2H), 5.42~5.13(m, 1H), 4.77~4.68(m, 1H), 4.00(s, 4H), 3.61~3.60(m, 2H), 2.77~2.54(m, 4H), 2.22~1.95(m, 5H), 1.26~1.24(m, 7H)</p>	20
	375	<p>4-(1-{[1-(5-{3-[2,6-ジフルオロ-3-((3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル)アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]メチル}ピペリジン-4-イル)-N-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-2-フルオロベンズアミド</p>	<p>1H NMR(300MHz, DMSO-d6) δ 12.90(s, 1H), 10.87(s, 1H), 9.75(s, 1H), 8.73(s, 2H), 8.64(s, 1H), 8.47(dd, 2H), 8.10(s, 1H), 7.65~7.59(m, 2H), 7.19~7.28(dd, J=16.7, 9.2Hz, 3H), 5.22~5.40(d, 1H), 4.74(d, J=13.3Hz, 3H), 3.49(s, 1H), 3.31(s, 2H), 2.97(t, J=12.7Hz, 4H), 2.76(s, 3H), 2.49(s, 2H), 1.98~2.22(d, 6H), 1.66~1.86(s, 7H), 1.24(s, 1H), 1.09(d, J=12.6Hz, 2H)</p>	30

	376	<p>4-(1-([1-(5-{3-[2,6-ジフルオロ-3-({(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]メチル)ピペリジン-4-イル)-N-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド</p>	<p>¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 12.90(s, 1H), 10.87(s, 1H), 9.75(s, 1H), 8.74(s, 2H), 8.66(d, J=2.2Hz, 1H), 8.55(dd, 2H), 8.12(s, 1H), 7.70~7.56(m, 2H), 7.25(dd, J=16.7, 9.2Hz, 3H), 5.22~5.40(d, 1H), 4.74(d, J=13.3Hz, 3H), 3.50(s, 3H), 2.97(t, J=12.7Hz, 4H), 2.73(s, 1H), 2.56(s, 1H), 1.98~2.22(d, 9H), 1.66~1.86(s, 7H), 1.24(s, 1H), 1.09(d, J=12.6Hz, 2H)</p>	10
	377	<p>4-(4-{2-[4-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-({(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル)ピペラジン-1-イル]エチル}ピペラジン-1-イル)-N-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-2-フルオロベンズアミド</p>	<p>¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 12.90(s, 1H), 10.85(s, 1H), 9.88(s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.04(s, 2H), 7.65(m, 4H), 7.25(s, 1H), 7.08(s, 2H), 6.80(m, 2H), 5.35(m, 1H), 4.73(s, 1H), 3.47(s, 1H), 3.39(s, 2H), 3.33(s, 6H), 3.24(s, 4H), 2.77(m, 1H), 2.67(m, 3H), 2.60(s, 3H), 2.49(s, 3H), 2.13(d, 3H), 1.97(s, 2H), 1.23(s, 2H)</p>	20
	378	<p>4-(4-{2-[4-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-({(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル)ピペラジン-1-イル]エチル}ピペラジン-1-イル)-N-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド</p>	<p>¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 12.90(s, 1H), 10.87(s, 1H), 8.66(s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.04(s, 2H), 7.63(m, 4H), 7.25(s, 1H), 7.09(s, 2H), 6.85(m, 2H), 5.32(m, 1H), 4.75(s, 1H), 3.50(s, 1H), 3.48(s, 2H), 3.38(s, 3H), 3.22(s, 3H), 2.77(m, 6H), 2.27(d, 5H), 1.24(s, 9H), 0.88(s, 1H)</p>	30

	379	<p>5-{6-[2-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-((3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル)アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル)エチル}-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}-N-[(3S)-2,6-ジオキソペリジン-3-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-1-カルボキサミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.97(s, 1H), 11.20(d, J=6.7Hz, 1H), 10.80(s, 1H), 9.78(s, 1H), 8.69(d, J=2.3Hz, 1H), 8.59(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.80(d, J=5.7Hz, 1H), 7.70~7.57(m, 3H), 7.37(d, J=7.9Hz, 2H), 7.32~7.16(m, 2H), 6.13(d, J=5.8Hz, 1H), 5.23~5.36(d, 1H), 4.52(dt, J=12.2, 5.9Hz, 1H), 4.12(d, J=8.6Hz, 4H), 3.77(tq, J=12.5, 6.6, 4.9Hz, 2H), 3.48(d, J=2.3Hz, 1H), 3.44~3.35(m, 4H), 2.59(s, 2H), 2.50(s, 3H), 2.12(s, 3H), 1.97(tt, J=12.4, 6.3Hz, 2H), 1.78~1.70(m, 2H), 1.24(s, 3H), 0.853(s, 1H)</p>
---	-----	---	--

10

	380	<p>5-{6-[2-(4-{3-[2,6-ジフルオロ-3-((3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル)アミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}フェニル)エチル}-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}-N-[(3R)-2,6-ジオキソペリジン-3-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-1-カルボキサミド</p>	<p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.97(s, 1H), 11.20(d, J=6.7Hz, 1H), 10.80(s, 1H), 9.78(s, 1H), 8.69(d, J=2.3Hz, 1H), 8.59(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.80(d, J=5.7Hz, 1H), 7.70~7.57(m, 3H), 7.37(d, J=7.9Hz, 2H), 7.32~7.16(m, 1H), 6.13(d, J=5.8Hz, 1H), 5.23~5.36(d, 1H), 4.52(dt, J=12.2, 5.9Hz, 1H), 4.12(d, J=8.6Hz, 4H), 3.77(tq, J=12.5, 6.6, 4.9Hz, 2H), 3.48(d, J=2.3Hz, 1H), 3.44~3.35(m, 4H), 2.59(s, 2H), 2.50(s, 3H), 2.12(s, 3H), 1.97(tt, J=12.4, 6.3Hz, 2H), 1.78~1.70(m, 2H), 1.24(s, 3H), 0.853(s, 1H)</p>

20

30

40

【0312】

RAF 動員部分及びE3ユビキチンリガーゼ動員部分を含む、新規の二官能性分子が記載される。本開示の二官能性分子は、RAFを能動的に分解し、ロバストな細胞増殖抑制及びアポトーシス誘導につながる。本開示の二官能性化合物によって媒介されるタンパク質分解は、従来のアプローチによって「創薬不可能な」病理学的タンパク質を標的化する上で有望な方略を提供する。

【0313】

前述の一般的な有用性の分野は、一例のみとして挙げられ、本開示及び添付の特許請求の範囲に対して限定的であることを意図していない。本開示の組成物、方法、及びプロセ

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2021/047929
--

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. C07D471/04 A61P35/00 A61K31/437		
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, 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 2018/119448 A1 (ARVINAS INC [US]; UNIV YALE [US]) 28 June 2018 (2018-06-28) cited in the application figure 2; compounds 52, 56, 61, 62, 63, 70, 71, 74, 79, 80, 86-97, 193 -----	1-34
X	WO 2020/051564 A1 (ARVINAS OPERATIONS INC [US]; UNIV YALE [US]) 12 March 2020 (2020-03-12) figures 2A, 2B, 2C, 2D; compounds 428, 429, 509, 518-657, 697-741, 760, 764-768, 788 -----	1-34
<input 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	"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	
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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	
"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)	"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	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 10 December 2021	Date of mailing of the international search report 20/12/2021	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Bakboord, Joan	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2021/047929

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2018119448 A1	28-06-2018	AU 2017382436 A1	04-07-2019
		AU 2021200099 A1	18-03-2021
		BR 112019012878 A2	26-11-2019
		CA 3047784 A1	28-06-2018
		CN 110741004 A	31-01-2020
		CO 2019007894 A2	09-10-2019
		EP 3558994 A1	30-10-2019
		JP 2020504741 A	13-02-2020
		KR 20190102019 A	02-09-2019
		RU 2019121565 A	14-01-2021
		US 2018179183 A1	28-06-2018
		WO 2018119448 A1	28-06-2018
WO 2020051564 A1	12-03-2020	AU 2019335516 A1	11-03-2021
		CA 3109981 A1	12-03-2020
		CN 113164775 A	23-07-2021
		EP 3846907 A1	14-07-2021
		KR 20210073519 A	18-06-2021
		WO 2020051564 A1	12-03-2020

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)
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 1
A 6 1 P 27/16 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 25/02 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 K 47/55 (2017.01)	A 6 1 P 27/16	
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/02	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 47/55	
A 6 1 K 31/45 (2006.01)	C 0 7 D 519/00	3 1 1
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 K 31/513 (2006.01)	A 6 1 K 31/45	
A 6 1 K 31/451 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
	A 6 1 K 31/4709	
	A 6 1 K 31/4545	
	A 6 1 K 31/513	
	A 6 1 K 31/451	

,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,D
K,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),O
A(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,B
B,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,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,Z
W

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. テフロン

アメリカ合衆国コネチカット州 0 6 4 1 9 , キリングワース , ラファタ・レーン 1 3

(72)発明者 ワン , ジン

アメリカ合衆国コネチカット州 0 6 4 6 0 , ミルフォード , エルム・ストリート 2 5

F ターム (参考) 4C065 AA04 BB04 CC01 DD02 EE02 HH04 HH06 JJ01 KK05 KK09
LL01 PP03 PP04 PP08 PP10 PP13 PP14 PP15 PP18 PP19
4C072 MM02 UU01
4C076 AA95 CC01 CC09 CC10 CC11 CC15 CC17 CC18 CC26 CC29
CC41 EE59
4C084 AA19 NA05 ZA011 ZA211 ZA311 ZA341 ZA361 ZA591 ZA811 ZA891
ZB211 ZB261 ZB262 ZC191 ZC751
4C086 AA01 AA02 AA03 BC22 CB05 CB09 GA07 GA16 MA01 MA02
MA04 NA05 NA13 NA14 ZA01 ZA21 ZA31 ZA34 ZA36 ZA59 ZA81
ZA89 ZB21 ZB26 ZC19 ZC75